Tratado de Cardiologia SOCESP

2ª EDIÇÃO

Editores

Carlos V. Serrano Jr.
Ari Timerman
Edson Stefanini

SOCESP
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Manole

INCLUI CD-ROM

www.tratadodecardiologiasocesp.com.br

Tratado de Cardiologia

SOCESP

Imagem das guardas:
Pintura (1882) de Robert Hinckley retratando a primeira demonstração pública de anestesia cirúrgica, 16 de outubro de 1846, no Massachusetts General Hospital. Francis A. Countway Library of Medicine, Boston Medical Library, Cambridge. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Tratado de Cardiologia SOCESP

2ª EDIÇÃO

Editores

Carlos V. Serrano Jr.
Ari Timerman
Edson Stefanini

SOCESP
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Manole

VENCEDOR DO 48º PRÊMIO JABUTI EM 2006 NA CATEGORIA MELHOR LIVRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Projeto gráfico e capa: Hélio de Almeida
Editoração eletrônica: JLG Editoração Gráfica
Ilustrações: Sírio José Braz Cançado
Produção do CD-ROM: daniellmai

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Tratado de Cardiologia SOCESP/editores Carlos V. Serrano Jr.,
Ari Timerman, Edson Stefanini – 2. ed. – Barueri, SP: Manole,
2009.

Vários colaboradores.
Inclui CD-ROM.
Inclui bibliografia.
ISBN 978-85-204-2802-3

1. Cardiologia – Obras de divulgação 2. Coração – Doenças –
Obras de divulgação I. Serrano Jr., Carlos V. II. Timerman, Ari.
III. Stefanini, Edson.

CDD-616.12
NLM-WG 100

Índice para catálogo sistemático:
1. Cardiologia : Medicina 616.12

1ª edição – 2005
Reimpressão da 1ª edição – 2006
2ª edição – 2009

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – São Paulo – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Dedicamos esta 2ª edição do
Tratado de Cardiologia SOCESP
aos colegas que desejam se atualizar
nos avanços da cardiologia
e da boa prática médica.

Editores

Carlos V. Serrano Jr.
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ari Timerman
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Emergências e Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Edson Stefanini
Doutor em Medicina e Coordenador do Grupo de Coronariopatias da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Editores Setoriais

Alberto Liberman
Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Alfredo José Mansur
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Álvaro Avezum
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

André Schmidt
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Angelo Amato Vincenzo de Paola
Professor Titular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Antonio Carlos C. Carvalho
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Antonio Carlos Palandri Chagas
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Laboratório de Investigação em Isquemia Miocárdica do Serviço de Fisiologia Aplicada e Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Carlos Pereira Barretto
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção Médica de Endocardite Infecciosa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médica da Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Beatriz Bojikian Matsubara
Professora Adjunta de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Benedito Carlos Maciel
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Cardiologia, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Bráulio Luna Filho
Professor Livre-docente em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador da Disciplina de

Metodologia de Pesquisa Clínica do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Eletrocardiologia do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Ex-*Research Fellow* do Brigham and Women Hospital, Harvard Medical School, EUA.

Bruno Caramelli
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos Gun
Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro. Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Celso Ferreira
Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Livre-docente em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cláudia Maria Rodrigues Alves
Doutora em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Assistente do Setor de Hemodinâmica da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Claudio Pinho
Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dikran Armaganijan
Diretor de Divisão Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eduardo A. Sosa
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eduardo Moacyr Krieger
Professor Titular e Diretor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Elias Knobel
Médico Fundador e Diretor Emérito do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein. Vice-presidente de Prática Médica do Hospital Israelita Albert Einstein.

Fabio Biscegli Jatene
Professor Titular de Cirurgia Torácica do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Flávio Tarasoutchi
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
Professor Afiliado Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Ieda Biscegli Jatene
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Setor de Cardiopatias Congênitas do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Médica Cardiopediatra do Setor de Cardiopatias Congênitas do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

João Carlos Ferreira Braga
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

João Manoel Rossi Neto
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Responsável pelo Setor de Disfunção Ventricular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

João Nelson R. Branco
Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Joel Spadaro
Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

José Antônio Franchini Ramires
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Carlos Nicolau
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Carlos Pachón Mateos
Diretor do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Diretor do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Carlos Silva de Andrade (*in memoriam*)
Doutor em Medicina (Cirurgia Cardiovascular) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Marca-passo e Arritmia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Eduardo Krieger
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Francisco Kerr Saraiva
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

José Henrique Andrade Vila
Doutorando pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Grupo Clínico de Transplante Cardíaco do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
Professor Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Luiz Alberto Piva e Mattos
Chefe da Seção de Pesquisa em Intervenções Percutâneas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Antonio Machado César
Professor Associado de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Francisco Cardoso
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Superintendente do Hospital Sírio-Libanês.

Marcelo Chiara Bertolami
Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Diretor Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Marcus Vinicius Simões
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor e Coordenador do Laboratório de Cardiologia Nuclear da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Maria Virginia Tavares Santana
Chefe da Seção de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Mauricio Wajngarten
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Max Grinberg
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Michel Batlouni
Professor Livre-docente pela Universidade Federal de Goiás. Consultor Científico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Nelson Kasinski
Professor Associado da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe da Enfermaria de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Otávio Rizzi Coelho
Professor Doutor da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Coordenador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Chefe da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Paulo J. F. Tucci
Professor Titular de Fisiologia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Protásio Lemos da Luz
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sergio Timerman
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Laboratório de Treinamento, Simulação e Pesquisa em Emergências Cardiovasculares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Escola de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi – Laureate International Universities.

Valdir Ambrósio Moisés
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Diretoria da SOCESP 2008-2009

Ari Timerman
Presidente

Luiz Antonio Machado César
Vice-presidente

Antonio de Padua Mansur
1º Secretário

Lilia Nigro Maia
2ª Secretária

Jorge Assef
1º Tesoureiro

João Nelson R. Branco
2º Tesoureiro

Beatriz Bojikian Matsubara
Diretora de Publicações

José Francisco Kerr Saraiva
Diretor de Regionais

Edson Stefanini
Diretor Científico

José Henrique Andrade Vila
Assessor de Relações Institucionais

Ibraim Masciarelli Pinto
Assessor de Informática

Max Grinberg
Diretor de Qualidade Assistencial

Comissão de Revisão Científica

Adriano Freitas Ribeiro
Médico da Unidade de Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ari Timerman
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Emergências e Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Beatriz Bojikian Matsubara
Professora Adjunta de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Carlos V. Serrano Jr.
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Edson Stefanini
Doutor em Medicina e Coordenador do Grupo de Coronariopatias da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Fernando Gomes
Médico Plantonista da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Gustavo B. F. Oliveira
Cardiologista Assistente da Unidade Coronária e Plantonista Chefe da UTI de Recuperação Operatória de Cirurgia Cardíaca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. *Fellowship* em Unidade Coronária e Pesquisa Clínica Cardiovascular pelo Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Carolina do Norte, EUA.

Hélio Penna Guimarães
Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

João Fernando Monteiro Ferreira
Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Roberto Tavares
Doutor em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Ambulatório de Insuficiência Coronária da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de São José dos Campos.

Juliano de Lara Fernandes
Médico cardiologista, Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador colaborador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Leandro Santini Echenique
Médico Assistente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutorando da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Marcelo Fadul Vilibor
Médico da Unidade de Emergências Clínicas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Moacir Fernandes de Godoy
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Comissão Multimídia

João Fernando Monteiro Ferreira (Editor)
Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ibraim Masciarelli Pinto
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Angiografia Quantitativa e Banco de Dados do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico do Serviço de Diagnósticos por Imagem do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Jeane Mike Tsutsui
Professora Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Supervisora da Equipe de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

João Manoel Rossi Neto
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Responsável pelo Setor de Disfunção Ventricular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Max Grinberg
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Miguel Antonio Moretti
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Orlando Campos Filho
Professor Associado da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Wilson Mathias Jr.
Diretor do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Facudade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialista em Cardiologia e Ecocardiografia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Autores

Adalberto Menezes Lorga
Cardiologista e Eletrofisiologista. Responsável pelo Setor de Arritmias e Eletrofisiologia Cardíacas do Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto.

Adalberto Menezes Lorga Filho
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Cardiologista e Eletrofisiologista do Instituto de Moléstias Cardiovasculares e Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Adriana Cordovil
Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Assistente do Departamento de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Assistente do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein.

Adriana Paula Tirone
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Adriana Regina Perez
Médica Assistente da Unidade Coronária e da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

Adriano Meneghini
Mestre em Cardiologia. Professor Assistente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

Agnaldo Píspico
Médico Cardiologista e Intensivista. Coordenador de Urgências e Emergências e do SAMU de Araras. Médico da Equipe de Resgate da AutoBan – Sistema Anhangüera-Bandeirantes. Médico da Equipe de Resgate do GRAU do Corpo de Bombeiros do Estado de São Paulo.

Airlane Pereira Alencar
Estatística, professora do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo.

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato
Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Membro da Comissão Julgadora do Título de Especialista em Cardiologia (CJTEC).

Alberto Liberman
Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Alberto Takeshi Kiyose
Médico da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Alessandra Costa Barreto
Médica Assistente da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Alexandra Alberta dos Santos
Pós-graduanda da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Alexandre Antonio Cunha Abizaid
Doutor em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe

do Departamento de Intervenções Coronárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Alexandre Ciappina Hueb
Doutor em Ciências pelo Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Alexandre da Costa Pereira
Médico Pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Alexandre Rodrigues
Médico Voluntário do Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

Alfredo Inácio Fiorelli
Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Perfusão Cardíaca e Assistência Cardiorrespiratória/Transplante Cardíaco do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Alfredo José Mansur
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Allysson Coelho Sampaio
Pós-graduando do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Almir Sergio Ferraz
Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Laboratório de Avaliação Cardiopulmonar do Serviço de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Diretor da Divisão de Ergometria do Instituto de Cardiologia de São Paulo. Professor Afiliado da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Álvaro Avezum
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa
Professora Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretora da Divisão de Diagnóstico e Terapêutica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Amélia Gorete Reis
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Pronto Socorro do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Amit Nussbacher
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Serviço de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ana Clara Tude Rodrigues
Doutorado pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. Médica Assistente do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein e do Setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ana Claudia Ferraz
Médica Neurologista da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ana Cristina Magalhães Andrade
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ana Lúcia Cogni
Médica da Unidade Coronariana da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Ana Lúcia dos Anjos Ferreira
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Professora Assistente de Medicina Intensiva do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Ana Luiza Paulista Guerra
Médica do Setor de Cardiopatias Congênitas e Responsável pelo Pós-operatório de Cardiopatias Congênitas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ana Paula Azambuja
Pós-graduanda do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ana Paula Quilici
Mestre em Saúde do Adulto pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. *National Faculty* de BLS pela American Heart Association. Coordenadora do Laboratório de Simulação da Universidade Anhembi Morumbi – Laureate International Universities.

Anderson Benício
Doutor em Ciências (Cirurgia Torácica e Cardiovascular) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

André Arpad Faludi
Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

André Duarte Barral
Especialista em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Médico Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Mario Gatti.

André Luiz Dabarian
Médico pesquisador da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

André Moreira Bento
Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Plantonista da Unidade Crítica Cardiológica do Hospital Sírio-Libanês.

André Schmidt
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Andrea Abizaid
Médica do Departamento de Intervenções Coronárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Angelo Amato Vincenzo de Paola
Professor Titular da Disciplina de Cardiologia e Chefe do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Anna Maria Andrei
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Augusto Barbosa Lopes
Professor Livre-docente em Medicina (Cardiologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antônio Capone Neto
Médico Assistente do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein e do Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Carlos C. Carvalho
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Antônio Carlos Cicogna
Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Antonio Carlos Lerário
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Carlos Mugayar Bianco
Médico do Setor de Emergência e Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Antonio Carlos Palandri Chagas
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Laboratório de Investigação em Isquemia Miocárdica do Serviço de Fisiologia Aplicada e Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Carlos Pereira Barretto
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração

(InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Antonio da Silva
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)/Associação Médica Brasileira (AMB). Cardiologista da Santa Casa de Misericórdia de Barretos e Hospital Notre Dame de Barretos.

Antonio de Padua Mansur
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Eduardo Pereira Pesaro
Médico Plantonista da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antônio Pazin-Filho
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor da Divisão de Emergências Médicas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Ari Timerman
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Emergências e Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Artur Beltrame Ribeiro
Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção Médica de Endocardite Infecciosa e Médica da Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ayrton Roberto Massaro
Médico Colaborador do Centro de Diagnósticos Fleury Medicina e Saúde.

Barbara Maria Ianni
Doutora em Cardiologia e Professora Colaboradora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente do Grupo de Miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Beatriz Bojikian Matsubara
Professora Adjunta de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Benedito Carlos Maciel
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Cardiologia, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Bráulio Luna Filho
Professor Livre-docente em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador da Disciplina de Metodologia de Pesquisa Clínica do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Eletrocardiologia do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Ex-*Research Fellow* do Brigham and Women Hospital, Harvard Medical School, EUA.

Bruno Caramelli
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Bruno Ganem Siqueira
Doutor em Clínica Médica (Cardiologia) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Supervisor Médico da Gestão Saúde – AMIL Assistência Médica Internacional de Brasília.

Bruno Vaz K. Bueno
Médico Cardiologista Especializado em Arritmologia Não-Invasiva pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Camilo Abdulmassih Neto
Cirurgião Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Chefe da Seção de Cirurgia do Setor de Coronariopatia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Carla Tanamati
Doutora em Cirurgia Torácica e Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Médica Assistente de Cirurgia Cardíaca Pediátrica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos Alberto Buchpiguel
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos Alberto Teles
Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Carlos Aníbal Sierra Reyés
Médico Assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Carlos Augusto Cardoso Pedra
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção Médica de Intervenções em Cardiopatias Congênitas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Carlos Canavez Basualdo
Nutricionista Clínico do Hospital Sírio-Libanês.

Carlos Costa Magalhães
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Clínico da Cardioclin – Clínica e Emergência Cardiológica.

Carlos Eduardo Batista de Lima
Doutorando do Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro Habilitado do DECA – Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Carlos Eduardo Negrão
Professor Titular e Vice-diretor da Escola de Educação Física e Esportes da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos Eduardo Rochitte
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador da Seção de Ressonância e Tomografia Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos Gun
Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro. Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Carlos Manuel de Almeida Brandão
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Valvopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carlos V. Serrano Jr.
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carmen Sílvia Valente Barbas
Professora Livre-docente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Cássia Spínola Rodrigues
Médica Cardiologista do Setor de Cardiologia da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

Cássia T. Bergamaschi
Professora Adjunta do Departamento de Biociências da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Santos.

Cecilia Maria Quaglio Barroso
Médica da Seção Clínica de Valvopatias (Setor de Anticoagulação Oral) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Célia Maria C. Silva
Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Setor de Cardiologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Celso Amodeo
Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Cardiologista e Nefrologista do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Celso Ferreira
Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Livre-docente em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cely Saad Abboud
Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Infectologista e Coordenadora do Programa de Infecção Hospitalar do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Hospital da AACD de São Paulo.

Cesar José Grupi
Chefe do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Charles Mady
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Chong Ae Kim
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança.

Cláudia Felícia Gravina
Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-doutorado em Pesquisa na Universidade Emory, Atlanta, Estados Unidos. Médica do Setor de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Cláudia Maria Rodrigues Alves
Doutora em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Assistente do Setor de Hemodinâmica da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Claudio Cirenza
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Assistente do Setor de Eletrofisiologia Clínica da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cláudio Luiz Lucarelli
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Radiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Claudio Pinho
Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Constantino José Fernandes Junior
Professor do Ambulatório de Medicina Geral e Familiar do Hospital Israelita Albert Einstein.

Cristiano de Oliveira Dietrich
Especialista em Eletrofisiologia Cardíaca pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. Doutorando da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cristiano Vieira Machado
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Assistente do Setor de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Cyanna Valéria Leonardi Ravetti
Coordenadora da Seção de Cardiologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas.

Cyrillo Cavalheiro Filho
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Serviço de Hemoterapia e Hemostasia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Daladié Rodrigues Parreira
Pós-graduando pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Cirurgião Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Professor Titular da Disciplina de Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Dalton Chamone
Professor Titular da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Presidente da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.

Daniel Born
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Daniel Jogaib Daher
Médico da Seção de Cardiologia do Esporte e Exercício do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São

Paulo. Médico do Sport Check-up do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Daniela Calderaro
Médica Assistente da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Daniela Fernanda Alli Hemerly
Médica Assistente da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Débora Romeo Bertola
Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade de Genética do Instituto da Criança.

Denise Hachul
Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade Clínica de Arritmias e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Diego Gaia
Mestre em Ciências da Saúde. Cirurgião Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Dikran Armaganijan
Diretor de Divisão Clínica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dirceu Rodrigues de Almeida
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Responsável pelo Setor de Miocardiopatias e Insuficiência Cardíaca da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Dorival Júlio Della Togna
Médico da Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Edgar Bezerra Lira-Filho
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Assistente do Serviço de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Edimar Alcides Bocchi
Supervisor da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração e Células do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Edison Ferreira de Paiva
Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Edmar Atik
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e de Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Edmilson Yano Ishii
Ex-médico Residente do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Edmundo Arteaga
Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente Doutor da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Edson Antonio Bregagnollo
Professor e Supervisor Técnico do Setor de Hemodinâmica e Angiografia Digital do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Edson Renato Romano
Chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Edson Stefanini
Doutor em Medicina e Coordenador do Grupo de Coronariopatias da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Eduardo A. Sosa
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do Instituto do Coração

(InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eduardo Moacyr Krieger
Professor Titular e Diretor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Élbio Antonio D'Amico
Professor Colaborador da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente Doutor da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Departamento de Doenças Trombóticas e Hemorrágicas da Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo.

Elcio Pfeferman
Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eliandra Aparecida Marsaro
Farmacêutica e Cardiologista. Doutora em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Elias Knobel
Médico Fundador e Diretor Emérito do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein. Vice-presidente de Prática Médica do Hospital Israelita Albert Einstein.

Eliézer Silva
Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico da Disciplina de Anestesiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Elizabeth Oliveira-Sales
Mestre em Fisiologia e Doutoranda do Departamento de Fisiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Enio Buffolo
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Enrique I. Pachón Mateos
Médico Coordenador do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Eulógio E. Martinez
Professor Titular de Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Expedito E. Ribeiro
Professor Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Supervisor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fabiana Marques
Pós-graduanda pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Fábio Antonio Gaiotto
Doutor em Ciências pelo Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-doutorando do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fabio Biscegli Jatene
Professor Titular de Cirurgia Torácica do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fábio Cardoso de Carvalho
Médico do Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Fábio Fernandes
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Grupo de Miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fábio Sândoli de Brito
Médico Responsável pelos Serviços de Holter do Hospital Israelita Albert Einstein, do Hospital Sírio-Libanês e do Laboratório Fleury de São Paulo.

Fábio Sândoli de Brito Jr.
Cardiologista Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein e da Escola Paulista de Medicina da

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo.

Fábio Villaça Guimarães Filho
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Professor da Disciplina de Cardiologia e Coordenador do Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

Fausto Feres
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Felicio Savioli Neto
Chefe da Seção Médica de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Felix José Alvarez Ramires
Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Miocardiopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fernando Bacal
Professor Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Fernando Flexa Ribeiro Filho
Assistente Doutor do Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo. Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Supervisora do Serviço de Anestesia e da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Flávio Antonio de Oliveira Borelli
Cardiologista Assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Flávio Duarte Camurça
Médico Residente do Programa de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Flávio Rocha Brito Marques
Coordenador dos Cursos de ACLS do Centro de Treinamento do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Flávio Tarasoutchi
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
Professor Afiliado Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Francisco Carlos C. Darrieux
Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Arritmias e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Francisco Rafael Laurindo
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Laboratório de Biologia Vascular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Frida Liane Plavnik
Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Geraldo Lorenzi-Filho
Professor Livre-docente de Pneumologia/Medicina do Sono pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Laboratório do Sono da

Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Giovanni Guido Cerri
Professor Titular de Radiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Coordenação de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Giselle Helena de Paula Rodrigues
Pós-graduanda Pesquisadora em Cardiologia no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Giuseppe S. Dioguardi
Chefe do Ambulatório de Medicina do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Guilherme Fenelon
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Responsável pelo Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca Experimental e Professor Orientador da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Guilherme Flora Vargas
Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Guilherme Schettino
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Guilherme Sobreira Spina
Professor Colaborador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico assistente da Unidade de Cardiopatias Valvares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Gustavo Paz E. F. Fonseca
Médico Cardiologista da Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Clínico do Sport Check-up do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Pós-graduado em Medicina Esportiva pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Gustavo Foronda
Médico da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Sírio-Libanês.

Gustavo Gomes Torres
Cardiologista habilitado em Estimulação Cardíaca Artificial pelo DECA – Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV). Ritmologista do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Hélio Penna Guimarães
Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Heno Ferreira Lopes
Professor Livre-docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Henrique Barbosa Ribeiro
Médico Residente de Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Henry Abensur
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Setor de Ecocardiografia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Hugo V. Coca Jiménez Carrasco
Mestre pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador da Disciplina de Medicina Intensiva da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

Humberto Pierri
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão Clínica de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ibraim Masciarelli Pinto
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Angiografia Quantitativa e Banco de Dados do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico do Serviço de Diagnósticos por Imagem do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Idelzuita Leandro Liporace
Médica da Seção Clínica de Valvopatias (Setor de Anticoagulação Oral) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ieda Biscegli Jatene
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Setor de Cardiopatias Congênitas do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Médica Cardiopediatra do Setor de Cardiopatias Congênitas do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Iran Gonçalves Jr.
Médico da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico supervisor da UTI de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe da UTI do Hospital São Luiz Morumbi – São Paulo.

Italo Souza Oliveira Santos
Cardiologista *Fellow* da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico do Centro de Treinamento em Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ivani Credidio Trombetta
Doutora em Ciências, Área de Fisiopatologia Experimental, pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora de Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jaime Freitas Bastos
Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva Geral do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jairo Lins Borges
Médico da Seção de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Jairo Rays
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Januário de Andrade
Professor Livre-docente pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Januário Manoel de Souza
Cirurgião Cardiovascular do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Jaqueline Scholz Issa
Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretora do Programa de Tratamento de Tabagismo do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Jarbas Jakson Dinkhuysen
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Chefe da Seção de Transplantes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

João Aléssio Juliano Perfeito
Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

João Batista Serro-Azul
Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico da Unidade Clínica de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

João Carlos Ferreira Braga
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

João Chaker Saba
Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

João Fernando Monteiro Ferreira
Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

João Lourenço Villari Herrmann
Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

João Lucas O'Connell
Coordenador do Departamento de Cardiologia do

Hospital MadreCor de Uberlândia. Médico Assistente da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da Unidade de Dor Torácica do Hospital das Clínicas de Uberlândia.

João Manoel Rossi Neto
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Emergências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Responsável pelo Setor de Disfunção Ventricular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

João Nelson R. Branco
Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

João Pimenta
Diretor do Serviço de Cardiologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

João Roberto Breda
Médico Cirurgião do Serviço de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC. Professor Voluntário da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina do ABC.

José Alexandre Silveira
Médico Assistente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do ABC e Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Cardíaca da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Antônio Franchini Ramires
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Antonio Gordillo de Souza
Médico Cardiologista do Serviço de Doenças Cardiovasculares da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Cardiologista do Serviço de Check-up do Hospital Sírio-Libanês.

José Antônio Marin-Neto
Professor Titular e Chefe da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

José Armando Mangione
Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Chefe da Equipe do Serviço Arie do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Professor Titular da Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes.

José Augusto Marcondes de Souza
Médico do Setor de Cardiologia Intervencionista da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Campos Filho
Médico geriatra do Serviço de Doenças Cardiovasculares de Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Carlos Nicolau
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Carlos Pachón Mateos
Diretor do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Diretor do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Carlos Silva de Andrade (*in memoriam*)
Doutor em Medicina (Cirurgia Cardiovascular) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Marca-passo e Arritmia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Cláudio Meneghetti
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José de Lima Oliveira Junior
Pós-graduando do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José de Ribamar Costa Jr.
Médico do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Pesquisador do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Diretor do Laboratório de Imagem em Cardiologia Invasiva da Cardiovascular Research Center.

José Eduardo Krieger
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Eduardo Moraes Rego Sousa
Professor Livre-docente pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Ernesto dos Santos
Professor Associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Chefe do Laboratório de Lípides, Coordenador do Ambulatório de Distúrbios de Comportamento Alimentar do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

José Fabri Jr.
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Francisco Kerr Saraiva
Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

José Henrique Andrade Vila
Doutorando pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Grupo Clínico de Transplante Cardíaco do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
Professor Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Jayme Galvão de Lima
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José L. Andrade
Professor Livre-docente pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Laboratório de Ecocardiografia do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo.

José Marconi Almeida de Sousa
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

José Marcos Moreira
Médico do Serviço de Cardiologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

José Mendes Aldrighi
Professor Livre-docente e Chefe do Departamento de Saúde Materno-infantil da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Nery Praxedes
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Grupo de Hipertensão da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Pedro da Silva
Doutor em Cirurgia Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José R. Parga
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Seção de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos
Coordenador do Setor de Eletrofisiologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Xavier-Neto
Médico pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Juán Carlos Pachón Mateos
Médico Coordenador do Serviço de Holter do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Médico do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico do Serviço de Eletrofisiologia, Marca-passo e Arritmias do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Juarez Braga
Cardiologista *Fellow* da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Juliano de Lara Fernandes
Médico Cardiologista, Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador colaborador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Juliano Novaes Cardoso
Médico Assistente do Hospital Auxiliar de Cotoxó do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Júlio César de Oliveira
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Mato Grosso. Doutor em Cardiologia pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Geral Universitário de Cuiabá.

Julio César Gizzi
Diretor do Serviço de Diagnóstico Médico Complementar do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Katashi Okoshi
Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Kátia De Angelis
Pesquisadora Associada da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Kleber Gomes Franchini
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Leonardo A. M. Zornoff
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Leonardo dos Santos
Pós-graduando do Laboratório de Fisiologia e Fisiopatologia Cardíacas da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Leopoldo Soares Piegas
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Geral do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Lilia Nigro Maia
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Unidade Coronária do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Lilian Maria José Albano
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica da Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Lílian Soares da Costa
Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora Assistente em Cardiologia pelas Faculdades de Medicina Souza Marques e Gama Filho.

Lilton R. C. Martinez
Pós-graduando da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luciana da Fonseca
Especialista em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV).

Luciana Diniz Nagem Janot de Matos
Doutora em Ciências, Área de Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luciano F. Drager
Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luciano Monte Alegre Forlenza
Médico Cardiologista da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ludhmila Abrahão Hajjar
Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-graduanda em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luís Alberto Oliveira Dallan
Professor Livre-docente em Cirurgia Torácica e Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Serviço de Coronariopatia da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luís Augusto Palma Dallan
Instrutor de ACLS – Suporte Avançado de Vida em

Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luís Fernando F. Leite de Barros
Médico Voluntário da Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Luiz Alberto Barbosa
Mestre em Cardiologia, Médico da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Luiz Antonio Machado César
Professor Associado de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Aparecido Bortolotto
Professor Livre-docente do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Augusto Ferreira Lisboa
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Eduardo Mastrocolla
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Provas Funcionais do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Diretor de Cardiologia do Laboratório Fleury de São Paulo.

Luiz Felipe P. Moreira
Professor Livre-docente de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Cirúrgica de Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Fernando L. Tanajura
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção Clínica de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Luiz Francisco Cardoso
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Superintendente do Hospital Sírio-Libanês.

Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Médico Supervisor do Serviço de Anestesia e Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Roberto de Moraes
Médico Assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Luiz Shiguero Matsubara
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Luiza Guilherme Guglielmi
Professora Livre-docente pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Pesquisadora do Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Manes Roberto Erlichman
Pós-graduando da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

Manuel Adan Gil
Médico Assistente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Responsável pelo Setor de Ecocardiografia sob Estresse da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Marcelino de Souza Durão Junior
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe da Enfermaria da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Marcello Simaro Barduco
Médico da Unidade de Pronto Atendimento do Hospital Sírio-Libanês. Gerente Médico da Unidade de Pronto Atendimento do Hospital Santa Cruz de São Paulo.

Marcelo Biscegli Jatene
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina

da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) do Setor de Cirurgia Cardíaca e Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Cirurgião Cardiopediátrico do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Marcelo Chiara Bertolami
Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Diretor Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Marcelo Franken
Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Marcelo Garcia Leal
Médico Assistente da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Chefe do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital Santa Casa de Ribeirão Preto.

Marcelo Katz
Pós-graduando pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Centro de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcelo Luiz Campos Vieira
Médico Assistente do Setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Marcelo Park
Médico Assistente da UTI da Disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Unidade Coronariana do Hospital Sírio-Libanês.

Marcelo Zugaib
Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ex-*Research Fellow* em Medicina Reprodutiva da University of California, Los Angeles, EUA.

Marcia Maiumi Fukujima
Doutora em Medicina (Neurologia) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica do Setor de Urgências Neurológicas da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Márcio Gonçalves de Sousa
Doutorando da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo
Doutor em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas. Médico da Disciplina de Cardiologia da Universidade Estadual de Campinas.

Marco Aurélio de Magalhães Pereira
Cardiologista Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marco Aurélio Scarpinella Bueno
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador médico da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcos Knobel
Médico Assistente do Centro de Terapia Intensiva e Coordenador da Unidade Coronária do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcus Vinicius Simões
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor e Coordenador do Laboratório de Cardiologia Nuclear da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Maria Angélica Binotto
Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatia Congênita no Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Aparecida de Paula Silva
Médica Assistente da Seção de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Maria Cláudia Irigoyen
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Pesquisadora da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Cristina de Oliveira Izar
Médica Assistente Doutora da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maria de Fátima Marinho de Souza
Médica Epidemiologista, Coordenadora Geral de Informações e Análise Epidemiológica do Ministério da Saúde.

Maria de Lourdes Higuchi
Diretora do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria de Lourdes Marmorato Botta Hafner
Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade Estadual de Medicina de Marília.

Maria Fernanda Zuliani Mauro
Cardiologista Clínica do Serviço de Cardiologia Intervencionista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Pós-graduação *Lato Sensu* em Cardiologia pela RBSB Portuguesa de São Paulo.

Maria Helena Vidotti
Médica Assistente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Maria Margarita Castro Gonzalez
Médica Assistente do Laboratório de Treinamento e Simulação em Emergências Cardiovasculares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora dos cursos de Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (ACLS) do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Teresa Nogueira Bombig
Professora Assistente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médica Assistente Doutora do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maria Teresa Zanella
Professora Titular de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Maria Virginia Tavares Santana
Chefe da Seção de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maristela Monachini
Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médica Cardiologista do Núcleo Avançado em Cardiologia do Hospital Sírio-Libanês.

Martino Martinelli Filho
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maurício de Nassau Machado
Cardiologista Chefe da Unidade de Pós-operatório da Cirurgia Cardíaca do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Mauricio Ibrahim Scanavacca
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Supervisor do Laboratório de Eletrofisiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Mauricio Milani
Médico Especialista em Cardiologia e Medicina do Esporte. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Coordenador Médico do Programa de Reabilitação Cardiovascular, Pulmonar e Metabólica da AMIL-DF.

Mauricio Wajngarten
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Mauro Canzian
Médico Assistente do Laboratório de Patologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Max Grinberg
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Michel Batlouni
Professor Livre-docente pela Universidade Federal de Goiás. Consultor Científico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Miguel Antonio Moretti
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Miguel L. Barbero-Marcial
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardíaca Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Cirurgia Cardíaca Pediátrica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Milena Frota Macatrão Costa
Médica da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica do Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo.

Minna Moreira Dias Romano
Médica Assistente da Divisão de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Miriam Magalhães Pardi
Médica Assistente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Moacir Fernandes de Godoy
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Mônica Lima
Médica Cardiologista.

Mônica Satsuki Shimoda
Médica-assistente da UTI Neonatal e Pediátrica da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatia Congênita no Adulto do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Nabil Ghorayeb
Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Coordenador Clínico do Sport Check-up do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Nabil Mitre
Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe da Enfermaria de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Neire N. F. Araújo
Médica da Seção de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Nelson Kasinski
Professor Associado da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe da Enfermaria de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Nestor Schor
Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Noedir A. G. Stolf
Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Presidente do Conselho Diretor do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Omar Asdrubal Vilca Mejia
Especialista em Cirurgia Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorando em Cirurgia Cardiovascular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Orlando Campos Filho
Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Oscar Fernando Pavão dos Santos
Professor Livre-docente pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

Osvaldo Kohlmann Jr.
Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Oswaldo Passarelli Jr.
Cardiologista Assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Otavio Celso Eluf Gebara
Professor Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Divisão Clínica de Cardiogeriatria do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Otávio Rizzi Coelho
Professor Doutor da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Coordenador da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Chefe da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Otávio Rizzi Coelho Filho
Fellow da Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

Pablo Maria Alberto Pomerantzeff
Professor Associado da Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Cirurgia de Valvopatias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pai Ching Yu
Médica Pesquisadora da Unidade Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Patricia da Silveira Lages Tokunaga
Estagiária do Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Patrícia Figueiredo Elias
Médica Cardiopediatra do Setor de Cardiopatias Congênitas do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Paula de Cássia Buck
Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Enfermeira Assistente de Pesquisa da Unidade Clínica de Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paula Ribeiro Villaça
Professora Colaboradora da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente Doutora do Departamento de Doenças Trombóticas e Hemorrágicas da Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo.

Paulo Andrade Lotufo
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Superintendente do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Paulo Cesar G. D. Campos
Médico Supervisor da Unidade Coronariana e Pronto-Socorro de Cardiologia da Disciplina de Cardiologia do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Preceptor do Programa de Residência Médica em Cardiologia da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Paulo César R. Sanches
Médico Pesquisador do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paulo César Ribeiro
Mestre em Cirurgia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Intensivista da UTI do Hospital Sírio-Libanês. Responsável pela Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional do Hospital Sírio-Libanês.

Paulo J. F. Tucci
Professor Titular de Fisiologia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Paulo J. Moffa
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Médico Assistente da Divisão Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Associado de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paulo Sampaio Gutierrez
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (InCor)

do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pedro A. Lemos
Doutor em Medicina pela Erasmus Universiteit Rotterdam. Médico Assistente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Peter Libby
Chief of the Division of Cardiovascular Medicine of the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. Mallinckrodt Professor of Medicine at Harvard Medicine School.

Protásio Lemos da Luz
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Raul D. Santos
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Renata Lourenzen de Oliveira
Enfermeira Coordenadora da Unidade Crítica Cardiológica do Hospital Sírio-Libanês.

Renato Barroso Pereira de Castro
Médico Colaborador da Divisão de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Renato Satovschi Grinbaum
Coordenador da CCIH do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Infectologista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Renato Scotti Bagnatori
Médico Assistente do Setor de Cardiologia do Fleury Medicina e Saúde. Médico Cardiologista da Unidade Crítica Cardiológica do Hospital Sírio-Libanês.

Renério Fráguas Jr.
Coordenador da Residência Médica e do Grupo de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ricardo Alkmim Teixeira
Médico Pesquisador da Unidade Clínica de Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ricardo Contesini Francisco
Médico Cardiologista Voluntário da Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Clínico do Sport Check-up do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Ricardo Garbe Habib
Médico Assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ricardo Pavanello
Supervisor da Cardiologia Clínica do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Ricardo Ribeiro Dias
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Cirúrgica de Cardiopatias Gerais do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Richard Crevelaro
Médico Assistente do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, e do Centro de Marca-passo e Eletrofisiologia do Hospital Santa Casa de Ribeirão Preto.

Rita Simone Lopes Moreira
Mestre em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Enfermeira da Coordenação de Educação Continuada do Hospital São Paulo e Docente do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Centro de Treinamento, Ensino e Pesquisa em Emergências Cardiológicas da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Roberto Abi Rached
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pelo Ambulatório de Hematologia e Hemostasia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Roberto Alexandre Franken
Professor Titular de Cardiologia, Diretor do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Roberto Costa
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Cirúrgica de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Roberto Dischinger Miranda
Chefe do Serviço de Cardiologia da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Roberto Rocha V. Giraldez
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Roberto Sasdelli Neto
Médico pesquisador do Instituto de Radiologia (INRAD) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Roberto Tadeu Barcellos Betti
Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Núcleo de Diabetes do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rodrigo Tavares Silva
Doutorando do Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rogério Bicudo Ramos
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rogério Braga Andalaft
Cardiologista Pediátrico pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Setor de Eletrofisiologia Clínica e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Rogério Zeigler
Médico da Unidade de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Romeu Sergio Meneghelo
Diretor do Serviço de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Coordenador do Serviço de Métodos Gráficos do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ronaldo Fernandes Rosa
Professor de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Roney Orismar Sampaio
Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rosangela Monteiro
Doutora em Ciências pelo Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Biologista-chefe do Serviço de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rui Fernando Ramos
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Responsável pela Unidade Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Rui Manuel dos Santos Póvoa
Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Ruy Felipe Viegas
Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Taubaté. Médico Assistente do Grupo de Insuficiência Cardíaca da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Ruy R. Campos Jr.
Professor Associado Livre-Docente do Departamento de Fisiologia da Disciplina de Fisiologia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Salvador André Bavaresco Cristovão
Médico do Departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionsista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Samira Saady Morhy
Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Departamento de Cardiologia Diagnóstica do Hospital Israelita Albert Einstein.

Sérgio Almeida de Oliveira
Professor Emérito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sérgio Ferreira de Oliveira
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sergio Timerman
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor do Laboratório de Treinamento, Simulação e Pesquisa em Emergências Cardiovasculares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Escola de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi – Laureate International Universities.

Silas dos Santos Galvão Filho
Diretor da Clínica de Ritmologia Cardíaca do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo. Coordenador da Pós-graduação em Ritmologia Cardíaca da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Silméia Garcia Zanati
Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Cardiologista do Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Silvana Angelina D'Orio Nishioka
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Assistente da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Silvana Vertematti
Médica Pediatra Cardiologista Voluntária da Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Silvia Lacchini
Pesquisadora Associada da Unidade de Hipertensão e Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Silvia Moreira Ayub Ferreira
Médica Assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Silvio Alves Barbosa
Médico Assistente do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Silvio Carlos de Moraes Santos
Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Silvio Reggi
Médico da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Supervisor da UTI de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Simão Gonçalves Maduro
Médico Assistente do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular e do Centro de Marca-passo e Eletrofisiologia do Hospital Santa Casa de Ribeirão Preto.

Solange Bernardes Tatani
Médica Assistente do Serviço de Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro
Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Soubhi Kahhale
Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Stela Maris Grespan
Médica da Seção de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Stevie Jorge Horbach
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). *Fellow* em Eletrofisiologia Cardíaca pelo Departamento de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Susimeire Buglia
Médica do Serviço de Reabilitação Cardiovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Setor de Ergometria do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Tânia Mara Varejão Strabelli
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretora da Unidade de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração

(InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tania Moron Saes Braga
Doutora em Psicologia Experimental pelo Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Professora Assistente da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

Tatiana Helfenstein
Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Coordenadora de Pesquisa Clínica do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Tatiane Christine da Silva Nunes
Enfermeira Assistencial da Unidade Coronariana do Hospital Israelita Albert Einstein. Instrutora de cursos BLS pelo Laboratório de Treinamento e Simulação em Emergências Cardiovasculares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Teresa Márcia Nascimento de Morais
Mestre em Clínica Odontológica Integrada pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Coordenadora do Departamento de Odontologia da Santa Casa de Misericórdia de Barretos.

Thais Aguiar do Nascimento
Pós-graduanda em nível de Doutorado da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Ulisses Alexandre Croti
Doutor em Cirurgia Torácica e Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular Pediátrica de São José do Rio Preto do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

Valdir Ambrósio Moisés
Professor Livre-docente da Disciplina de Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Valéria Bezerra de Carvalho
Professora Livre-docente de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Valmir Fernandes Fontes
Médico do Setor de Hemodinâmica Intervencionista em Cardiopatias Congênitas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Valter Correia de Lima
Professor Adjunto Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Chefe do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e do Hospital do Rim e Hipertensão da Fundação Oswaldo Ramos.

Vera Hermina Koch
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vera Márcia Lopes Gimenes
Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Chefe do Serviço de Ecocardiografia do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo. Médica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Vera Maria Cury Salemi
Professora Colaboradora do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médica Assistente da Unidade Clínica de Miocardiopatias.

Victor Manoel Oporto
Mestre em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Membro das Equipes de Cardiologia Pediátrica e Ecocardiografia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Victor Sarli Issa
Médico Assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração e Células do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vitor Sergio Kawabata
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador Médico do Pronto-atendimento do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Diretor Médico do Hospital Municipal de Barueri/SPDM/UNIFESP.

Viviane Zorzanelli Rocha
Post-doctoral fellow no Laboratório de Biologia Vascular da Divisão de Cardiologia do Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

Waldir Gabriel Miranda Relvas
Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da

Universidade Federal de São Paulo. Médico do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Walkiria Samuel Avila
Professora Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Chefe do Setor de Cardiopatia e Gravidez da Unidade de Cardiopatias Valvares do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Walter J. Gomes
Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Walther Y. Ishikawa
Médico Assistente do Instituto de Radiologia (INRAD) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Coração (HCor) de São Paulo.

Willy Akira T. Nishizawa
Médico Assistente do Pronto-Socorro de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor e Instrutor de Cursos de ACLS do LTSEC do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Wilson Albino Pimentel Filho
Doutor em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Cardiologista Intervencionista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Zilda Machado Meneghelo
Médica Chefe da Seção Clínica de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Doutora em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sumário

SEÇÃO 6
FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Editores Setoriais
Marcelo Chiara Bertolami
Dikran Armaganijan

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em CD-ROM anexo

SEÇÃO 7
HIPERTENSÃO ARTERIAL

Editores Setoriais
Eduardo Moacyr Krieger
Dante Marcelo Artigas Giorgi

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em CD-ROM anexo

SEÇÃO 8
DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Editores Setoriais
José Carlos Nicolau
Luiz Antonio Machado César

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em CD-ROM anexo

SEÇÃO 9
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Editores Setoriais
Marcus Vinicius Simões
João Manoel Rossi Neto

SEÇÃO 10
CARDIOMIOPATIAS

Editores Setoriais
Beatriz Bojikian Matsubara
Antonio Carlos Pereira Barretto

SEÇÃO 11
DOENÇA REUMÁTICA

Editores Setoriais
José Francisco Kerr Saraiva
Flávio Tarasoutchi

SEÇÃO 12
DOENÇAS VALVARES

Editores Setoriais
Valdir Ambrósio Moisés
Max Grinberg

SEÇÃO 13
ENDOCARDITE INFECCIOSA

Editores Setoriais
Alfredo José Mansur
Auristela Isabel de Oliveira Ramos

SEÇÃO 14
ARRITMIAS CARDÍACAS

Editores Setoriais
Angelo Amato Vincenzo de Paola
Eduardo A. Sosa

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia em CD-ROM anexo

SEÇÃO 22
DOENÇAS CONGÊNITAS DO CORAÇÃO NA INFÂNCIA E NA IDADE ADULTA

Editoras Setoriais
Ieda Biscegli Jatene
Maria Virginia Tavares Santana

SEÇÃO 23
CARDIOPATIA NO IDOSO

Editores Setoriais
Mauricio Wajngarten
Alberto Liberman

SEÇÃO 24
CARDIOPATIAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Editores Setoriais
Michel Batlouni
Antonio Carlos C. Carvalho

SEÇÃO 25
TEMAS ESPECIAIS EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR

Editores Setoriais
Fabio Biscegli Jatene
João Nelson R. Branco

SEÇÃO 26
CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS EM CIRURGIA CARDÍACA

Editores Setoriais
José Henrique Andrade Vila
Carlos Gun

SEÇÃO 27
BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA

Editores Setoriais
José Eduardo Krieger
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Apresentação

Por conta do sucesso da 1ª edição, a atual Diretoria da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP), junto com a Editora Manole, lança a 2ª edição revista e atualizada do *Tratado de Cardiologia SOCESP*.

A primeira edição consagrou-se como uma das mais completas obras de referência na área, especialmente pelo fato de ser uma obra que aborda a realidade do país e ter sido elaborada por profissionais de renomadas instituições no estudo e na prática da Cardiologia. Por conta destes detalhes e do cuidado editorial, o livro ganhou o 48º Prêmio Jabuti em 2006 na categoria melhor livro de ciências naturais e ciências da saúde. Além disso, este livro é um dos indicados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para preparo para a prova da obtenção do título de especialista.

Os editores e todos os autores empenharam-se em melhorar ainda mais a edição anterior, inserindo as principais novidades sobre os temas abordados, assim como novas imagens, algoritmos e tabelas. Além disso, a obra foi ampliada com cinco novas seções, acréscimo que a tornou ainda mais completa.

Como novidade em relação à primeira edição será disponibilizado um *site* com informações adicionais e atualizações de conteúdo, além do CD-ROM com as diretrizes da SBC.

Carlos V. Serrano Jr.
Ari Timerman
Edson Stefanini

Apresentação da 1ª edição

O *Tratado de Cardiologia SOCESP* é decorrência de alguns aspectos que amplamente justificam sua publicação. Primeiro, sem que seja o principal, a destacada importância das doenças cardiovasculares como causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e em especial nos países em desenvolvimento, como o Brasil.

Se as doenças que acometem o coração e os vasos sangüíneos correspondem à primeira causa de mortalidade na grande maioria dos países, incluindo o nosso, o panorama que se antevê para as próximas décadas é ainda mais dramático para países emergentes.

A mortalidade por doenças cardiovasculares atingiu 5 milhões de pessoas em países desenvolvidos e 9 milhões em países em desenvolvimento em 1990; devendo ser, respectivamente, de 6 e 19 milhões em 2020. Os números indicam, portanto, que o impacto das taxas de mortalidade por essa causa específica será muito maior entre nós do que em países como Estados Unidos e Inglaterra.

Em segundo lugar, este livro é também resultado de uma vocação da SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – voltada para a educação e atualização de seus associados na área específica do conhecimento da Cardiologia. Por essa razão, a sua produção foi colocada como prioridade de ação dessa diretoria.

Ele é composto por 156 capítulos envolvendo mais de 320 autores do Estado de São Paulo, abrangendo de forma profunda e atualizada todos os aspectos de interesse do cardiologista.

As diretrizes produzidas por especialistas da Sociedade Brasileira de Cardiologia, normatizando assuntos tratados neste livro, estão apresentadas em CD-ROM anexo.

Cuidados especiais foram dedicados à sua produção, envolvendo aspectos gráficos, a busca de uma formatação que possa oferecer a melhor e mais agradável leitura, e uma criteriosa seleção e ordenação dos assuntos visando facilitar sua consulta.

Os assuntos – dispostos em 23 seções (cada uma delas constituída por um número de capítulos adequado à abrangência completa do tema) – foram cuidadosamente revisados.

Os editores setoriais e autores de capítulos são pessoas diretamente envolvidas com o tema para o qual foram alocados, assegurando que o conteúdo de cada texto contemple a formação e a atualização, simultaneamente.

É dever dos Editores e da SOCESP reconhecer o incansável trabalho da Editora Manole para a produção desta obra.

Esperamos, com esta publicação, atender a um dos mais importantes motivos da atuação da SOCESP: a permanente atenção ao desenvolvimento da cardiologia no Estado de São Paulo e no Brasil.

Orgulhamo-nos em oferecer-lhe este *Tratado de Cardiologia*.

Fernando Nobre
Carlos V. Serrano Jr.
Editores

Otávio Rizzi Coelho
Presidente da SOCESP
2004-2005

Prefácio

Há três anos, surgia o *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Sob a batuta excelente de Fernando Nobre e Carlos V. Serrano Jr., escrito por 338 autores membros da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, ou seja, 5% dos sócios. Obra volumosa, branca como não poderia deixar de ser, pela quantidade de informações e pela cor da medicina, quase completa, bem organizada, escrita por especialistas dos temas escolhidos, médicos categorizados e muito experientes, e valorizada pela simplicidade, extensão, profundidade, condensação e modernidade. Seu sucesso foi tão grande que a SOCESP resolveu atualizá-la, agregando os ensinamentos que surgiram após sua edição e incluindo capítulos que faltaram, e assim fez a convocação de novos editores setoriais e autores para sua confecção, abordando temas como: fisiologia cardíaca e fisiopatologia das doenças cardiovasculares, fundamentos clínicos do diagnóstico, cardiopatia no idoso, temas especiais em cirurgia cardiovascular e estimulação artificial cardíaca, agora sob a coordenação de Carlos V. Serrano Jr., Ari Timerman e Edson Stefanini. É certo que o brilho da primeira edição repetir-se-á na segunda, e ela aí está. Enfim, loas à SOCESP e aos médicos pelo trabalho executado.

Quando formamos a SOCESP, em 1977, não esperávamos que esta sociedade conseguisse atingir a altura que atingiu, pois foi brilhante em sua caminhada pelo número de associados, pelo desenvolvimento da cardiologia, pela difusão dos ensinamentos, sempre em dia com as novas descobertas, e pelo espraiar do entusiasmo, a ponto dos salões de Conferências e os Centros de Convenções tornarem-se pequenos diante da magnitude de seus encontros. Como se não bastasse, lançou seu *Tratado de Cardiologia*, que será, sem dúvidas, presença obrigatória nas bibliotecas dos clínicos e cardiologistas. Lembro-me bem que começamos com folhetos de revisão de trabalho e, hoje, temos uma enciclopédia em mãos. Isto me faz pensar na semelhança do seu crescer com o explodir da massa primária (*big bang*) na expansão do universo.

O importante é notar que cada Diretoria aumenta a importância desta Sociedade com novos aportes num crescendo como as massas onde se colocam fermentos.

Como seria bom se a SOCESP fizesse germinar centros de pesquisas em todos os cantos do Brasil, propiciando o surgimento de trabalhos científicos de peso, inovadores, fontes imorredouras das ciências e que modifiquem para bem melhor este grande e rico país, pois ele bem merece.

Radi Macruz
Segundo Presidente da SOCESP
1979-1981

Prefácio da 1ª edição

Em maio de 1951, na qualidade de acadêmico do grupo chefiado pelo Prof. Zerbini na 1ª Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cujo catedrático era o Prof. Alípio Correa Neto, tive a oportunidade de participar da primeira comissurotomia mitral realizada no país. Desde então, há mais de cinqüenta anos, sou testemunha e partícipe do que aconteceu com a cardiologia e a cirurgia cardíaca.

Além do Hospital das Clínicas, o Prof. Zerbini atuava na Escola Paulista de Medicina, onde mantinha sua clínica privada, na qual eu atuava como seu instrumentador e, posteriormente, seu assistente. Por onze anos, interrompidos entre agosto de 1955 e janeiro de 1958, trabalhei ao seu lado.

Quando voltei para o Hospital das Clínicas, em 1958, trazido pelo Prof. Zerbini, trazia comigo a credencial de ter construído, em Uberaba, o meu primeiro coração-pulmão artificial, inspirado no do Prof. Felipozzi, pioneiro da cirurgia com circulação extracorpórea no Brasil. Fui também incorporado à equipe cirúrgica que o Prof. Zerbini montava, no então Instituto de Cardiologia do Estado, fundado por Dante Pazzanese que, hoje, lhe empresta o nome.

Tive a rara felicidade de trabalhar nas três maiores equipes de Cardiologia de São Paulo e conviver bem de perto com os grandes nomes da Cardiologia Paulista. As escolas dirigidas por Luiz Décourt, Jairo Ramos e Dante Pazzanese, e a grande escola cirúrgica comandada por Zerbini, que atuou nos três serviços, marcaram profundamente a minha formação.

Acompanhei e participei ativamente do desenvolvimento da cardiologia e da cirurgia cardíaca brasileira, inclusive contribuindo na área da bioengenharia e em técnicas cirúrgicas originais.

Fico, por isso, emocionado quando vejo uma obra como este *Tratado de Cardiologia*, editado pela SOCESP, que eu ajudei a criar, e da qual fui seu primeiro presidente. São mais de 320 especialistas do mais alto nível, que honram a cardiologia brasileira e que se juntaram, sob a liderança de Fernando Nobre e Carlos Serrano, para enriquecer a literatura nacional e apresentar não apenas uma obra atualizada, mas expressão de experiência pessoal, rica e vivida por cada um dos autores.

Com grande número deles pude trabalhar em grande proximidade, quando jovens, e acompanhar o seu crescimento profissional até se tornarem os expoentes, agora mais uma vez consagrados, nesta magnífica obra.

O grande avanço científico e tecnológico, vivido nestes pouco mais de cinqüenta anos, transformou nossa especialidade, permitindo diagnósticos precisos e procedimentos terapêuticos, até há pouco tempo insuspeitados. Houve uma verdadeira revolução na medicina moderna, que cobrou um alto preço ao profissional médico.

O poder na condução da profissão lhes escapou e foi transferido para órgãos governamentais, empresas de pré-pagamento, indústrias de medicamentos e de equipamentos, cuja ética, de certa forma, conflita e contamina a ética médica.

Não podemos esquecer que no mundo tecnológico, materialista e interesseiro em que vivemos, existe algo que não mudou ao longo de todos esses avanços: refiro-me ao homem, que diante da doença continua angustiado, aflito e com medo. Repito sempre que o oposto do medo não é a coragem, é a fé. Ele precisa acreditar em quem o trata; e espera, além da competência profissional, o afeto, o carinho e a compaixão pelos sofrimentos que experimenta.

Este *Tratado de Cardiologia SOCESP* traz o que de melhor se pode fazer para diagnosticar e tratar o doente cardíaco.

Fica implícito que toda essa tecnologia tem de estar cercada por uma postura ética que estreite os laços de relação humana. Sem isso, podemos ser excelentes técnicos esquecendo que, antes de tudo, somos médicos que cuidam das doenças que as pessoas têm e, principalmente, cuidam das pessoas que estão doentes e que, inseguras, precisam do calor humano, de despertar ânimo e confiança, fatores tão essenciais quanto o que de melhor a tecnologia pode oferecer.

Sinto muito orgulho de pertencer à família cardiológica brasileira e de apresentar o que de melhor a cardiologia paulista pode oferecer.

Estou convencido do sucesso deste empreendimento e da valiosa contribuição de uma cardiologia competente, madura, equilibrada e, acima de tudo, ética, demonstrando que as gerações que se sucedem ampliam o conhecimento e preservam os valores morais, indispensáveis a uma convivência social saudável.

Só espero que consigamos criar condições para garantir acesso a todo este maravilhoso arsenal de conhecimento a toda a população brasileira.

Adib D. Jatene
Primeiro Presidente da SOCESP
1977-1979

Tratado de Cardiologia SOCESP *On-line*

www.tratadodecardiologiasocesp.com.br

Ao adquirir esta edição do *Tratado de Cardiologia SOCESP*, o leitor terá acesso a uma complementação em versão eletrônica, o Tratado de Cardiologia SOCESP *On-line*, que é um *site* da publicação disponibilizado para os compradores da versão impressa pelo período de dois anos.

Seu conteúdo é organizado por uma comissão permanente vinculada à Diretoria Científica da SOCESP.

O conteúdo do Tratado de Cardiologia SOCESP *On-line* inclui:

- índice do livro;
- biblioteca de figuras (todas as imagens da versão impressa);
- diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia;
- conteúdo multimídia (valiosa fonte de informação auxiliar à leitura do texto);
- página de atualização do livro.

A página de atualização do livro será editada e divulgada a cada seis meses em datas fixas (meses de maio e novembro) por dois anos. Será composta por textos que atualizam o material da versão impressa, proporcionando ao leitor acesso a uma versão do *Tratado de Cardiologia SOCESP* sempre atualizada com os mais recentes conhecimentos da cardiologia.

Visite o *site* www.tratadodecardiologiasocesp.com.br e utilize a senha afixada junto ao CD-ROM, no volume 2 do livro, para acessar o Tratado de Cardiologia SOCESP *On-line*. A senha poderá ser utilizada uma única vez para efetuar seu cadastro no *site*.

Imagem da 19ª dinastia tebana, do *Livro dos Mortos* de Hunefer (c. 1300 a.C.), representando Anubis, que possui cabeça de chacal, segurando o ataúde que contém o corpo embalsamado de Hunefer diante da família que o pranteia e de sacerdotes executando a cerimônia de "Abertura da Boca", que prepara o falecido para a vida após a morte. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 1

PANORAMA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO BRASIL

Editores Setoriais

José Antônio Franchini Ramires

Antonio Carlos Palandri Chagas

Introdução

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no Brasil, a exemplo do que ocorre na grande maioria dos países.

O conhecimento da prevalência das principais formas dessas doenças é de fundamental importância ao cardiologista para sua prática médica diária.

Nesta seção, são amplamente discutidas as suas ocorrências no Brasil e os seus impactos em nosso país.

São também apresentados os fatores de risco associados com o infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo e no Brasil, oferecendo-nos uma possibilidade para ampliarmos nossos conhecimentos dessa condição.

Por fim, são discutidos os dados do Estudo RESIM que coroa esta seção com informações indispensáveis a um apropriado e necessário conhecimento sobre tão relevantes assuntos.

José Antônio Franchini Ramires
Antonio Carlos Palandri Chagas
Editores Setoriais

Capítulo 1

Doenças Cardiovasculares no Brasil

Paulo Andrade Lotufo

Pontos-chave

- Uma das características distintivas da epidemiologia das doenças cardiovasculares no Brasil é a proporção elevada de óbitos pela doença cerebrovascular em comparação com as demais causas de morte por doenças cardiovasculares.
- A magnitude das taxas de mortalidade coronária e cerebrovascular merece o devido destaque nas ações de saúde pública.
- O Sistema Único de Saúde mostrou que a proporção maior de internações foi motivada pela insuficiência cardíaca, com quase 30% de todas as internações da especialidade.
- O aumento da obesidade e do sobrepeso foi bem determinado na Pesquisa de Orçamento Familiar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2002.
- As doenças cardiovasculares apresentam impacto importante na mortalidade, na morbidade e nos custos de internação e de seguimento ambulatorial.

Tabela I. Razão entre mortes por doença cerebrovascular e as demais causas cardiovasculares por sexo no ano de 2002 no Brasil

Estado	Homens	Mulheres
Amapá	0,767	0,380
Alagoas	0,755	0,270
Amazonas	0,726	0,358
Sergipe	0,718	0,323
Ceará	0,671	0,402
Maranhão	0,664	0,343
Espírito Santo	0,664	0,349
Pará	0,636	0,368
Tocantins	0,613	0,182
Piauí	0,606	0,338
Paraíba	0,599	0,290
Acre	0,579	0,102
Bahia	0,542	0,287
Santa Catarina	0,538	0,301
Paraná	0,532	0,261
Rondônia	0,519	0,190
Roraima	0,517	0,250
Pernambuco	0,516	0,276
Rio Grande do Sul	0,510	0,328
Rio de Janeiro	0,508	0,263
Minas Gerais	0,495	0,248
Mato Grosso	0,476	0,191
Goiás	0,465	0,185
Rio Grande do Norte	0,451	0,293
São Paulo	0,449	0,229
Distrito Federal	0,441	0,266
Mato Grosso do Sul	0,417	0,221

Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2004.

Introdução

A compreensão das doenças cardiovasculares no Brasil ainda é incompleta, mas tem sido acrescida a cada momento com novos estudos transversais e casos-controle que trazem novos dados sobre a nossa realidade. No Capítulo 2 desta Seção apresenta-se descrição mais pormenorizada da mortalidade cardiovascular no país; já no Capítulo 1 da Seção 5 encontra-se a descrição mais abrangente da epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil. Se, no passado, somente os dados de mortalidade apresentavam um mínimo de consistência, hoje, já se pode contar com informações do Sistema Único de Saúde (SUS) que contabiliza todas as Autorizações de Internação Hospitalar no país. Recentemente, três estudos de base

populacional realizados no país foram publicados,[1-3] e dois outros realizados em Belo Horizonte (MG)[4] e em São Paulo(SP).[5] No presente capítulo, apresentaremos a situação brasileira com destaque para mortalidade comparada, morbidade hospitalar, morbidade referida e fatores de risco cardiovascular, enfatizando esses novos dados que ainda não se encontram disseminados na literatura cardiológica brasileira.

Mortalidade

Uma das características distintivas da epidemiologia das doenças cardiovasculares no Brasil é a proporção elevada de óbitos pela doença cerebrovascular em comparação com as demais causas de morte por doenças cardiovasculares, como mostrado na Tabela I. Essa realidade apresenta nítida distribuição geográfica com proporção maior da doença cerebrovascular no Norte e Nordeste em comparação ao Sul e Sudeste.

A magnitude das taxas de mortalidade coronária e cerebrovascular já foi mostrada tanto para as capitais como para todo o país, revelando que as doenças cardiovasculares merecem o devido destaque nas ações de saúde pública.[6-8]

A tendência temporal das doenças coronária e cerebrovascular no país é apresentada nas Figuras 1 a 3. Para esse cálculo foram considerados os eventos ocorridos entre 1980 e 2002, na faixa dos 20 aos 79 anos, com o devido ajuste pela composição etária. Observou-se redução das taxas de mortalidade nas três situações, incluindo a doença coronária e a cerebrovascular. Esses achados corroboram o já descrito inicialmente nas capitais de regiões metropolitanas e no Estado de São Paulo.[9,10]

A queda anual calculada pelo método da regressão linear simples apresentada na Tabela II mostrou que a redução anual das taxas de mortalidade guardam relação por gênero de acordo com cada doença. Entre elas, destaca-se a queda mais acentuada da doença cerebrovascular tanto para homens como para mulheres.

Tabela II. Redução anual das taxas ajustadas por idade na população entre 20 e 79 anos, entre 1980 e 2002, utilizando-se regressão linear simples

	Homens	Mulheres
Todas cardiovasculares	-1,30	-1,54
Coronárias	-1,04	-1,03
Cerebrovasculares	-1,51	-1,73

Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2004. Cálculos do autor utilizando intervalos decimais e a população censitária de 2000 como padrão para ajuste.

Morbidade hospitalar

A morbidade hospitalar pelas doenças cardiovasculares apresenta padrão semelhante ao descrito em vários países. No cômputo geral das internações pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2003 para todo o

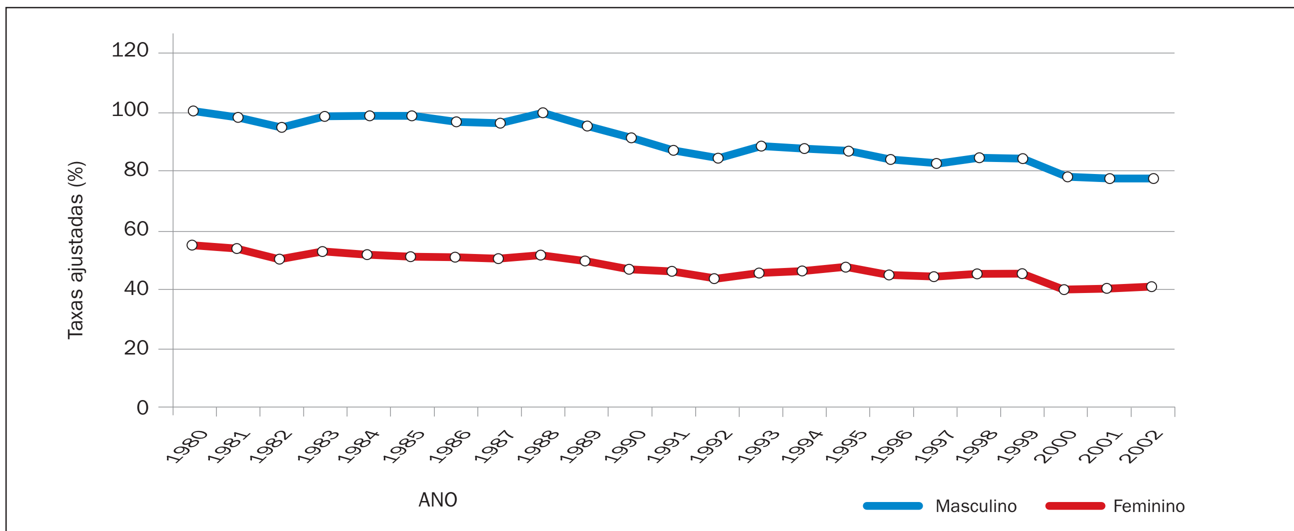


Figura 1. Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade por doenças cardiovasculares no Brasil entre 1980 e 2002 na população entre 20 e 79 anos.
Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2004. Cálculos do autor utilizando intervalos decimais e a população censitária de 2000 como padrão para ajuste.

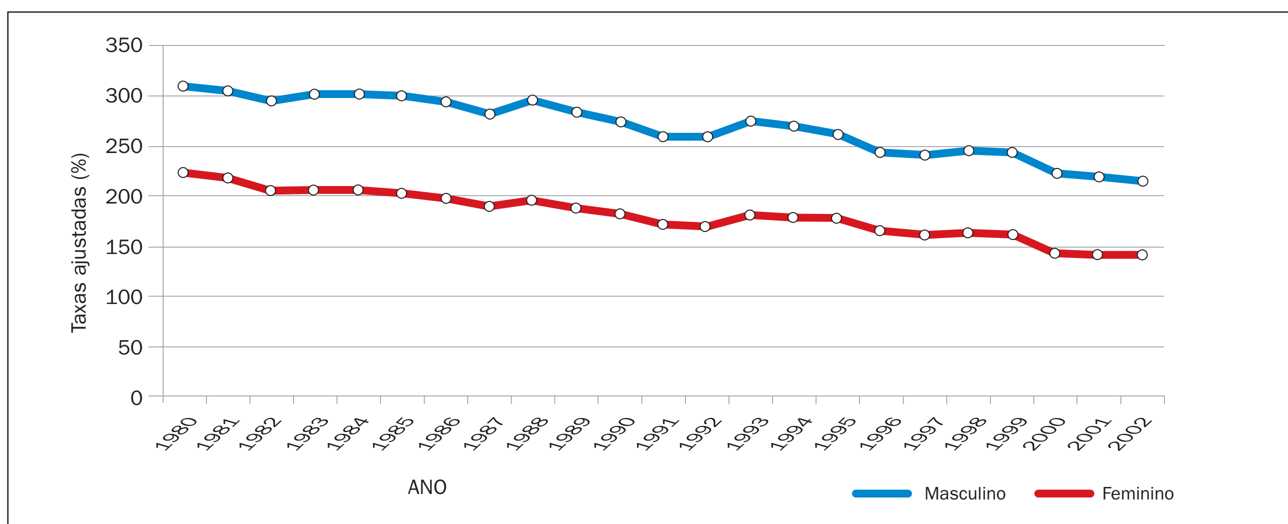


Figura 2. Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade por doenças coronárias no Brasil entre 1980 e 2002 na população entre 20 e 79 anos.
Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2004. Cálculos do autor utilizando intervalos decimais e a população censitária de 2000 como padrão para ajuste.

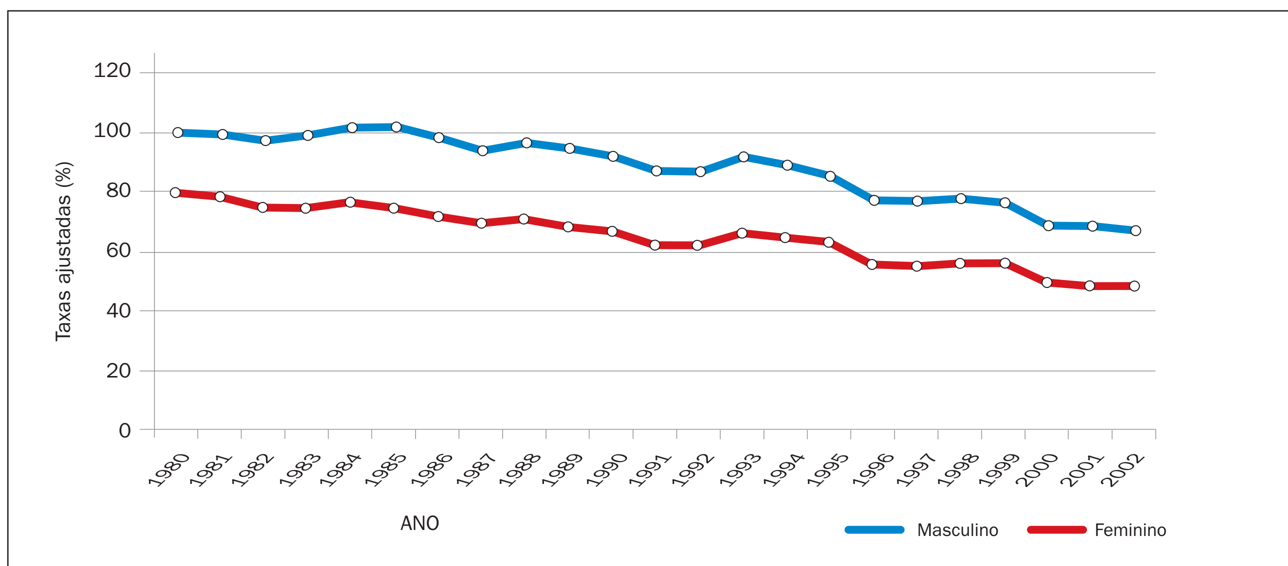


Figura 3. Tendências das taxas de mortalidade ajustadas por idade por doenças cerebrovasculares no Brasil entre 1980 e 2002 na população entre 20 e 79 anos.
Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2004. Cálculos do autor utilizando intervalos decimais e a população censitária de 2000 como padrão para ajuste.

território nacional, as doenças cardiovasculares ficam em segundo lugar entre os homens, depois das doenças respiratórias, e em terceiro entre as mulheres, depois das hospitalizações decorrentes do parto e complicações da gravidez e das doenças respiratórias (Tabela III). No entanto, quando se avalia o custo total (Tabela IV), as doenças cardiovasculares assumem a principal posição para ambos os sexos, com quase 20% de todo o valor gasto com internação no Sistema Único de Saúde, sendo o principal gasto verificado entre os homens, e o segundo entre as mulheres, em razão do impacto das internações obstétricas.

A avaliação das internações hospitalares unicamente no capítulo das doenças cardiovasculares, no ano de 2003, pagas pelo Sistema Único de Saúde, mostrou que a proporção maior de internações foi motiva-

Tabela III. Proporção (%) de internações no Sistema Único de Saúde por capítulos da Classificação Internacional de Doenças (Décima Revisão) durante o ano de 2003 no Brasil

Capítulo CID-10	Homens	Mulheres	Total
XV. Gravidez, parto e puerpério	0	37	23
X. Doenças do aparelho respiratório	20	12	15
IX. Doenças do aparelho circulatório	13	9	11
I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias	12	7	9
XI. Doenças do aparelho digestivo	11	6	8
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	5	7	7
XIX. Causas externas	11	3	6
II. Neoplasias (tumores)	5	5	5
V. Transtornos mentais e comportamentais	5	2	3
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	3	2	3
XIII. Doenças osteomusculares	3	2	2
XVI. Afecções do período perinatal	2	1	2
VI. Doenças do sistema nervoso	2	1	1
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	2	1	1
XVIII. Sintomas e sinais mal definidos	1	1	1
XXI. Contatos com serviços de saúde	1	1	1
XVII. Más-formações congênitas	1	1	1
III. Doenças do sangue	1	1	1
VII. Doenças do olho e anexos	1	0	1
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	0	0	0

Obs.: Número de internações nesse período.
Homens = 4.565.390; Mulheres = 7.072.743; Total = 11.638.133.

Tabela IV. Proporção (%) dos gastos por internações no Sistema Único de Saúde por capítulos da Classificação Internacional de Doenças (Décima Revisão) durante o ano de 2003 no Brasil

Capítulo CID-10	Homens	Mulheres	Total
IX. Doenças do aparelho circulatório	22,10	17,06	19,46
XV. Gravidez, parto e puerpério	0,00	23,87	12,48
X. Doenças do aparelho respiratório	13,06	10,26	11,60
V. Transtornos mentais e comportamentais	10,76	5,63	8,08
XIX. Causas externas	11,73	4,70	8,06
II. Neoplasias (tumores)	7,29	7,33	7,31
XI. Doenças do aparelho digestivo	7,88	6,18	6,99
I. Doenças infecciosas e parasitárias	6,65	5,30	5,94
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	3,46	5,20	4,37
XIII. Doenças osteomusculares	3,35	2,52	2,91
XVI. Afecções do período perinatal	3,13	2,63	2,87
VI. Doenças do sistema nervoso	3,29	2,48	2,86
XVII. Más-formações congênitas	2,01	1,75	1,87
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	1,41	1,66	1,54
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	1,17	0,71	0,93
XVIII. Sintomas e sinais mal definidos	0,81	0,86	0,84
XXI. Contatos com serviços de saúde	0,65	0,76	0,71
VII. Doenças do olho e anexos	0,52	0,44	0,48
III. Doenças do sangue	0,50	0,42	0,46
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	0,22	0,23	0,23

Obs.: Valor absoluto de gastos em reais.Homens = 2.797.762.899,24; Mulheres = 3.063.700.195,97; Total = 5.861.463.095,21.

Tabela V. Proporção (%) de internações no Sistema Único de Saúde no capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (Décima Revisão) – Doenças do Aparelho Circulatório – durante o ano de 2003 no Brasil

Lista Morbidade CID-10	Homens	Mulheres	Total
Insuficiência cardíaca	31,1	27,2	29,0
Outras doenças isquêmicas do coração	12,9	9,3	11,0
Acidente vascular cerebral não-especificado	11,1	9,2	10,1
Hipertensão essencial (primária)	8,0	11,4	9,8
Veias varicosas das extremidades inferiores	3,0	13,7	8,7
Hemorragia intracraniana	5,0	3,8	4,4
Infarto agudo do miocárdio	5,6	3,0	4,2
Outras doenças hipertensivas	3,6	4,4	4,0
Transtornos de condução e arritmias cardíacas	3,5	3,4	3,5
Hemorróidas	2,2	2,5	2,4
Flebite, tromboflebite, embolia e trombose venosa	1,8	2,5	2,2
Outras doenças do coração	1,5	1,6	1,6
Outras doenças vasculares periféricas	1,5	1,3	1,4
Outras doenças das artérias	1,7	1,0	1,3
Infarto cerebral	1,4	1,1	1,3
Outras doenças cerebrovasculares	1,3	1,2	1,2
Embolia e trombose arteriais	1,4	0,8	1,1
Doença reumática crônica do coração	0,8	0,9	0,9
Outras doenças do aparelho circulatório	1,3	0,3	0,8
Embolia pulmonar	0,6	0,6	0,6
Febre reumática aguda	0,3	0,3	0,3
Arteroesclerose	0,3	0,2	0,2

da pela insuficiência cardíaca, com quase 30% de todas as internações da especialidade, seguida pelas "outras doenças isquêmicas do coração" e pelo "acidente vascular cerebral não-especificado como isquêmico ou hemorrágico" (Tabela V). A análise do custo da internação mostra, no entanto, que aquelas situações associadas a cirurgias ou a procedimentos representam custo maior. A Tabela VI mostra que mais de um quarto dos gastos foi proveniente de internações por "outras doenças isquêmicas do coração", entendendo-se por isso internações motivadas pela doença coronária não-aguda, ou seja, a angina de peito ou o pós-infarto do miocárdio que necessita cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia. A terceira causa de custo por internação são as doenças decorrentes de transtorno de condução cujo custo básico advém da implantação de marca-passo. O gasto com procedimentos cirúrgicos explica porque a doença reumática crônica do coração, que responde por menos de 1% das internações no ano de 2003, gastou o equivalente a 6% das hospitalizações pelas doenças cardiovasculares.

Morbidade referida

A Pesquisa Mundial de Saúde[2] foi um inquérito de base populacional realizado no Brasil, no ano de 2003, que relatou vários aspectos do binômio saúde-doenças. Entre eles, destaca-se a proporção de indivíduos que tiveram diagnóstico e tratamento de alguns problemas de saúde relatados pelos participantes como decorrentes de ação médica. A angina de peito foi relatada por 6,7% dos participantes, e 5,7% estavam também em tratamento (Tabela VII). O custo mensal relatado por aqueles com diagnóstico de angina de peito foi de R$ 163,00, e o custo de medicamentos para angina representou gasto mensal de R$ 65,00 (Tabela VIII).

Fatores de risco: tabagismo

O Instituto Nacional do Câncer realizou em 2002-2003 o "Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis", cuja publicação encontra-se no endereço eletrônico do Ministério da Saúde.[1] O objetivo do inquérito foi "estimar a magnitude da exposição a comportamentos e fatores de risco para doenças e agravos não-transmissíveis, do acesso a exames de detecção precoce de câncer de mama e colo do útero e de agravos selecionados (morbidade referida)", entre os quais se encontrava a informação sobre tabagismo e sobrepeso. A metodologia empregada foi uma amostra de indivíduos de quinze anos ou mais de idade, resi-

Tabela VI. Proporção (%) dos gastos por internações no Sistema Único de Saúde no capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (Décima Revisão) – Doenças do Aparelho Circulatório – durante o ano de 2003 no Brasil

Lista Morbidade CID-10	Homens	Mulheres	Total
TOTAL	100,00	100,00	100,00
Outras doenças isquêmicas do coração	31,28	21,86	26,97
Insuficiência cardíaca	16,43	18,37	17,32
Transtornos de condução e arritmias	7,94	8,07	8,00
Infarto agudo do miocárdio	7,79	5,37	6,68
Doença reumática crônica do coração	4,89	6,65	5,69
Hemorragia intracraniana	5,44	5,82	5,61
Acidente vascular cerebral não-especificado	4,96	5,43	5,18
Outras doenças do coração	4,51	4,52	4,51
Veias varicosas das extremidades inferiores	1,16	7,42	4,03
Outras doenças	2,64	2,95	2,78
Outras doenças das artérias	2,61	1,91	2,29
Outras doenças vasculares periféricas	2,24	2,13	2,19
Hipertensão essencial (primária)	1,40	2,49	1,90
Outras doenças hipertensivas	1,65	2,04	1,83
Embolia e trombose arteriais	2,00	1,42	1,74
Infarto cerebral	0,83	0,81	0,82
Tromboflebite, embolia e trombose venosa	0,59	0,99	0,78
Hemorróidas	0,46	0,68	0,56
Arteroesclerose	0,45	0,39	0,42
Embolia pulmonar	0,34	0,50	0,41
Outras doenças do aparelho circulatório	0,33	0,14	0,24
Febre reumática aguda	0,05	0,06	0,06

dentes em capitais escolhidas (Manaus, Belém, Fortaleza, Natal, João Pessoa, Recife, Aracaju, Vitória, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, São Paulo, Curitiba, Florianópolis, Porto Alegre, Campo Grande) e no Distrito Federal. A amostragem foi em dois estágios de seleção (setores censitários e domicílios) e todos os moradores com quinze anos ou mais, dos domicílios participantes, foram entrevistados. O total de participantes foi de 23.457, correspondente a 90% dos elegíveis.

A Figura 4 mostra que o hábito de fumar é mais comum no Sul do país, o que explica, em parte, uma carga da mortalidade coronária maior nessa região quando comparada às demais regiões.[11] A prevalência de fumantes atuais no país é de aproximadamente 20%, representando uma queda acentuada em relação a um inquérito anterior – a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição em 1989 – que mostrava valores sempre mais elevados nas cidades onde foi possível comparar

Tabela VII. Proporção (%) de indivíduos que tiveram diagnóstico e tratamento de alguns problemas de saúde relatados na Pesquisa Mundial de Saúde, inquérito de base populacional realizado no Brasil, 2003

Problema de saúde	Diagnóstico	Diagnóstico e tratamento
Artrite	10,6	9,3
Angina de peito	6,7	5,7
Asma	12,1	11,6
Diabete	6,2	5,8
Depressão	19,3	14,3
Esquizofrenia	1,7	1,6

Tabela VIII. Gasto (R$) médio domiciliar mensal em saúde e com medicamentos por presença de problema de saúde, 2003

Problema de saúde	Gastos (R$)	
	Saúde	Medicamentos
Artrite	165,53	56,52
Angina	162,97	65,13
Asma	224,27	47,05
Diabete	140,09	68,76
Depressão	214,77	61,65
Não tem nenhum desses problemas	117,77	37,71

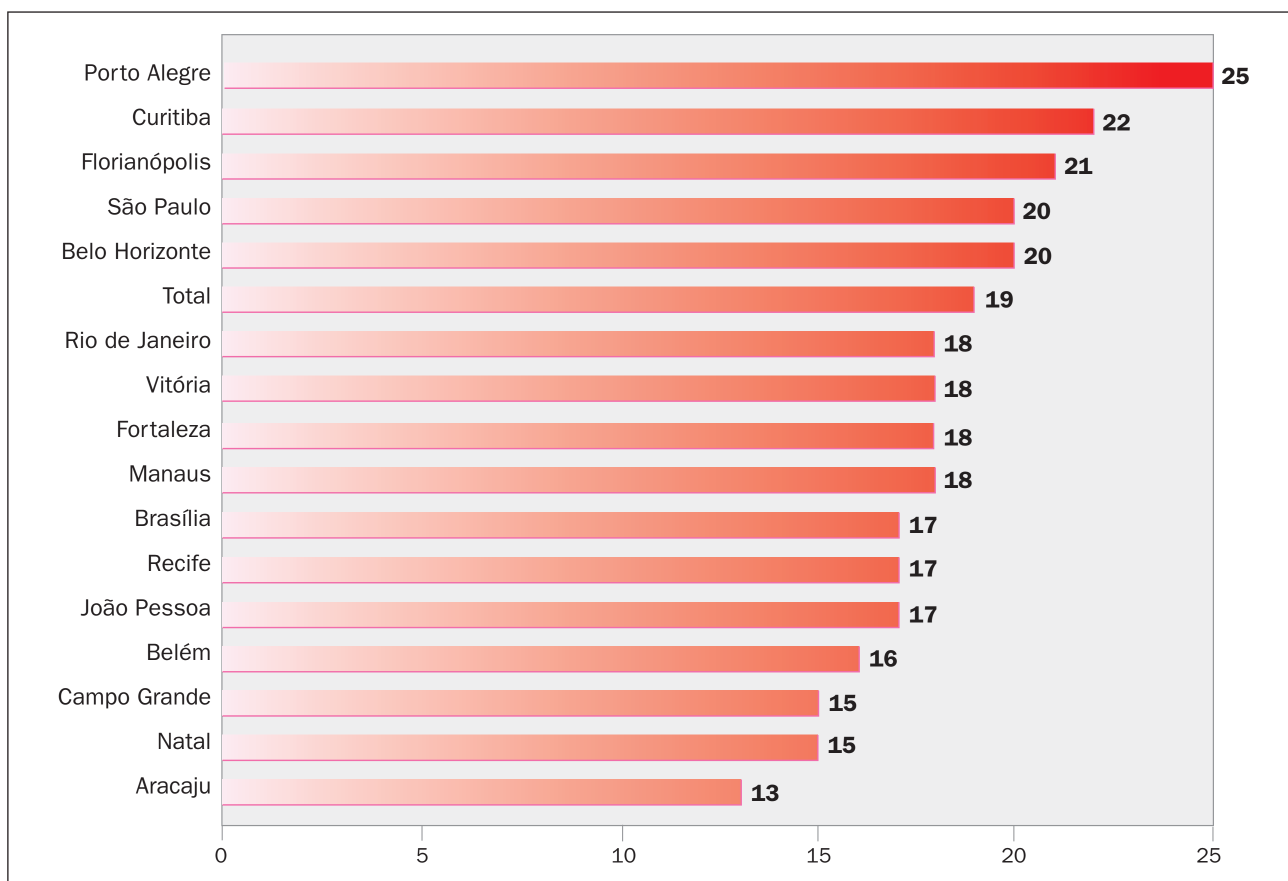


Figura 4. Freqüência (%) de fumantes regulares de cigarros na população de 15 anos ou mais em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal no Inquérito Domiciliar do Instituto Nacional do Câncer (2002-03).

com os dados do Inquérito de 2002-2003. Dessas capitais, Belém e Rio de Janeiro apresentaram queda maior (acima de 40%) na prevalência de tabagismo, e Porto Alegre, a menor (10%) (Tabela IX).

Fatores de risco: obesidade

Esse mesmo inquérito mostrou que a freqüência de sobrepeso (índice de massa corpórea acima de 25 kg/m^2) atinge 40% da população das capitais estudadas, sendo mais comum nas cidades do Sul e do Sudeste, e menos nas do Norte e do Nordeste, embora nessas cidades a prevalência possa ser considerada elevada (Figura 5).

O aumento da obesidade e do sobrepeso foi bem determinado na Pesquisa de Orçamento Familiar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2002, divulgada no final de 2004. Nesse inquérito foi possível determinar que a freqüência de sobrepeso continua a sua tendência de aumento, principalmente entre os ho-

Tabela IX. Prevalência (%) de tabagismo em duas amostras populacionais em capitais brasileiras na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (1989) e no Inquérito Domiciliar do Instituto Nacional do Câncer (2002-2003)

	Belém	Recife	Rio de Janeiro	São Paulo	Porto Alegre	Brasília
1989	31	28	30,0	30	29,9	25
2002-2003	17	18	17,0	20	26	17
Diferença relativa (%)	–45,2	–35,7	–43,3	–33,3	–10,3	–34,6

Capital	%
Rio de Janeiro	46
Porto Alegre	43
Curitiba	41
São Paulo	41
Recife	40
Total	40
Florianópolis	39
Fortaleza	39
Manaus	39
Vitória	38
João Pessoa	37
Belo Horizonte	37
Campo Grande	37
Belém	35
Brasília	34
Natal	34
Aracaju	33

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50

Figura 5. Freqüência de sobrepeso (índice de massa corpórea acima de 25 kg/m^2) na população de 15 anos ou mais em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal no Inquérito Domiciliar do Instituto Nacional do Câncer (2002-2003).

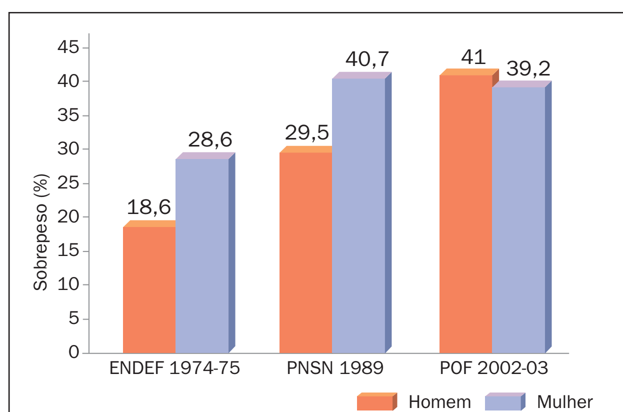


Figura 6. Evolução da freqüência padronizada por faixa etária de sobrepeso na população brasileira em três décadas segundo os dados do Estudo Nacional da Despesa Familiar 1974-1975 (ENDEF), Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição 1989 (PNSN) e Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 (POF).

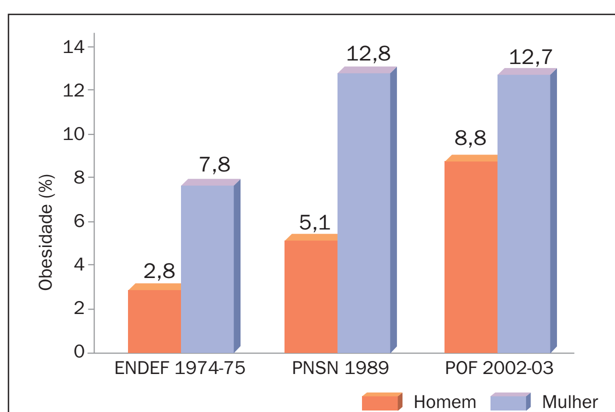


Figura 7. Evolução da freqüência padronizada por faixa etária de obesidade na população brasileira em três décadas segundo os dados do Estudo Nacional da Despesa Familiar 1974-1975 (ENDEF), Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição 1989 (PNSN) e Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 (POF).

mens (Figura 6). O aumento da obesidade também foi mais evidente entre os homens, embora a prevalência ainda seja mais elevada entre as mulheres (Figura 7).

A tendência da prevalência de tabagismo e de obesidade também foi verificada em dois estudos patrocinados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde em 1987[12] e em 2001-2002[5] (Tabela X). O tabagismo medido pela freqüência daqueles que ainda estão fumando teve redução significativa na prevalência tanto para os homens (-39%) como para as mulheres (-35%). Na faixa etária 15-29 anos, na qual há o início do vício tabagista, a redução foi mais incisiva: -49% para homens e -53% para mulheres. Confirmou-se também o aumento da obesidade na cidade com aumento em 100% para homens e 60% para mulheres. No estudo de 2001-2002, determinaram-se também outros fatores, como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade abdominal, permitindo calcular a distribuição desses fatores na população paulistana (Tabela XI).

Tabela X. Razões de prevalência (e intervalo de confiança 95%) em porcentagem de fatores de risco no município de São Paulo com intervalo de quinze anos

		1987	2001-2002
Tabagismo	Homens	41,8 (37,5-46,2)	25,5 (22,7-28,2)
	Mulheres	30,6 (27,7-33,4)	19,8 (17,5-22,2)
Obesidade	Homens	6,1 (4,0-8,2)	12,4 (10,5-14,4)
	Mulheres	9,3 (7,5-11,1)	15,0 (13,0-17,1)

Tabagismo – consumo diário, independentemente da quantidade.
Obesidade global – IMC ≥ 30 kg/m^2.

Tabela XI. Fatores de risco cardiovascular em amostra populacional na cidade de São Paulo em 2001-2002

	Homens	Mulheres	Total
Obesidade abdominal	11	28,4	19,7
Hipertensão arterial	30,7	17,9	24,3
Glicemia alterada	8,3	5,3	6,8
Colesterol elevado	10,8	5,4	8,1
HDL-colesterol baixo	37,4	16,9	27,1
Triglicérides > 150 mg/dl	23	5,8	14,4

Hipertensão arterial – pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg.
Obesidade global – IMC ≥ 30 kg/m^2.
Obesidade abdominal – > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres.
Colesterol total elevado – ≥ 240 mg/dl.
HDL-colesterol baixo – < 40 mg/dl.
Triglicérides elevados – ≥ 200 mg/dl.
Glicose alterada – ≥ 110 mg/dl.

Conclusão

As doenças cardiovasculares apresentam impacto importante na mortalidade, na morbidade e nos custos de internação e de seguimento ambulatorial. Entre os fatores de risco principais, destacam-se o movimento inverso de redução do tabagismo e o aumento da obesidade no país.

Resumo

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade no Brasil, principalmente pela alta carga das doenças cerebrovasculares que são proporcionalmente mais freqüentes nas regiões Norte e Nordeste. As doenças cardiovasculares, principalmente a insuficiência cardíaca, representam causa importante de internação hospitalar, embora o custo maior das hospitalizações no Brasil se relacione aos procedimentos de alta complexidade em cardiologia com a revascularização do miocárdio, o implante de marca-passo e as cirurgias valvares.

A freqüência do diagnóstico de angina de peito é alta, e representa custo elevado aos pacientes nessa situação.

A distribuição dos principais fatores de risco cardiovascular é diferenciada no país, com valores maiores de prevalência do tabagismo no Sul em relação às demais capitais; o mesmo ocorre com a obesidade, cuja prevalência é elevada em todo o país, porém com magnitude maior no Sudeste e no Sul. A prevalência assumida de hipertensão arterial, ao contrário, é maior no Norte e no Nordeste do país. A tendência de tabagismo nas principais cidades é declinante, mas os valores de obesidade ainda são crescentes, especialmente entre os homens. As mulheres, porém, apresentam valores mais elevados de obesidade do que os homens.

Essas mudanças podem explicar o atual movimento de redução da mortalidade, que é mais intensa para a doença cerebrovascular do que para a doença coronária.

Bibliografia

1. Instituto Nacional do Câncer. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. http://saude.gov.br/svs
2. Szwarcwald CL, et al. Pesquisa Mundial de Saúde 2003. O Brasil em números. Radis 2004; 23:14-33.

3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. http://www.ibge.gov.br
4. Lima-Costa MF. A saúde dos adultos na região metropolitana de Belo Horizonte: um estudo epidemiológico de base populacional. Belo Horizonte: Nespe-Fiocruz/UFMG, 2004;132.
5. Coutinho AP, Ribeiro ABR, Perez-Neuman AI, et al. Pesquisa: fatores de risco para doenças crônicas. Divisão de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis – CVE-SES/SP. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/dcnt_menu.htm
6. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol 1998; 70: 321-5.
7. Lotufo PA. Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. Revista Brasileira de Hipertensão 2000; 4:387-90.
8. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. São Paulo Med J 2005; 123:3-4.
9. Lotufo PA, Lolio CA. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração no Estado de São Paulo, 1970-89. Arq Bras Cardiol 1993; 61:49-53.
10. Lolio CA, Lotufo PA, Lira AC, et al. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-89. Arq Bras Cardiol 1995, 64:195-99.
11. Lotufo PA, Bensenor IM, Lolio CA. Tabagismo e mortalidade por doença isquêmica do coração: estudo comparativo das capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1988. Arq Bras Cardiol 1995; 64:7-9.
12. Rego RA, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil): metodologia e resultados preliminares. Rev Saúde Pública 1990; 24:277-85.

Capítulo 2

Mortalidade por Doença Cardiovascular no Brasil

Maria de Fátima Marinho de Souza
Airlane Pereira Alencar

Pontos-chave

- Desde 1970, as doenças do aparelho circulatório têm sido o principal grupo de causas de morte no Brasil devido à redução da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e ao aumento da expectativa de vida e da prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares.
- De acordo com a Organização Mundial da Saúde, um pequeno número de fatores, como tabagismo, obesidade, dislipidemias, ingestão insuficiente de frutas e hortaliças e inatividade física, tem sido considerado responsável pela maior parte das mortes por doenças cardiovasculares.
- A mortalidade cardiovascular correspondeu a 28,2% do total de óbitos no país em 2005, sendo a doença isquêmica do coração, isoladamente, responsável por 8,4% das mortes e a doença hipertensiva, por 3,3%.
- A tendência de mortalidade cardiovascular no país vem caindo desde 1980, passando de 233/100 mil naquele período para 156/100 mil atualmente, sendo as regiões Sul e Sudeste as que apresentaram maior queda.
- A mortalidade por doença de Chagas caiu 8,6% nos últimos dez anos, sendo a maior queda apresentada na região Centro-Oeste, com manutenção da taxa na região Norte (abaixo da média nacional).
- A análise de tendência mostrou diminuição nas taxas de mortalidade no país por doenças do aparelho circulatório, com queda no risco de morte por doença cerebrovascular e doença isquêmica do coração, em todas as faixas etárias e sexos, e em praticamente todas as regiões.

Apresentação

Neste capítulo, é apresentada uma análise da mortalidade por doença cardiovascular (DCV) no Brasil e em suas regiões, utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças (CID) para estratificar a causa do óbito. Dessa classificação, as versões utilizadas são a CID-10, para o período mais recente (de 1996 até 2005), e a CID-9, quando é analisado o período anterior a 1996. O método utilizado para análise é semelhante àquele apresentado em outros artigos.[1-5] Essa opção visa a trazer para o leitor informação mais atualizada possível, cuja análise está de acordo com outras publicadas. A fonte de informação utilizada foi o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde. Esse sistema de informações foi informatizado em 1979, tem cobertura nacional, cobre 90% da população brasileira e a qualidade da informação armazenada tem melhorado ao longo do tempo.

A população brasileira para o cálculo das taxas foi obtida junto ao IBGE (censos de 1991 e 2000, contagem populacional de 1996 e estimativas populacionais), com as projeções disponibilizadas pelo DATASUS.[6] A análise da mortalidade é apresentada em proporções, taxas brutas e padronizadas, e análise de tendência. Considerando que o médico deve ter um mínimo de conhecimento dos conceitos e análise em epidemiologia, optou-se por apresentar taxas padronizadas pelo método direto e um modelo de análise de tendência de série temporal.

Para a análise das tendências, foi enfocada a mortalidade por toda doença cardiovascular, doença cerebrovascular e doença isquêmica do coração, sendo as últimas focalizadas porque são as mais freqüentes causas de morte entre as cardiovasculares.

Conceituação e métodos

Na CID-10, as doenças cardiovasculares estão incluídas no Capítulo IX, sob o título "Doenças do Aparelho Circulatório", com os códigos I00 a I99, apresentando as doenças que acometem o coração, a circulação pulmonar, as cerebrovasculares, as artérias, as veias e os vasos linfáticos, agrupadas da seguinte maneira:

I00-I02: Febre reumática
I05-I09: Doença reumática crônica do coração
I10-I15: Doenças hipertensivas
I20-I25: Doenças isquêmicas do coração
I26-I28: Doença cardíaca pulmonar e da circulação pulmonar
I30-I52: Outras formas de doença do coração
I60-I69: Doenças cerebrovasculares
I70-I79: Doenças das artérias, das arteríolas e dos capilares
I80-I89: Doenças das veias, dos vasos linfáticos e dos gânglios linfáticos, não classificadas em outra parte
I95-I99: Outros transtornos do aparelho circulatório e os não especificados

A morte por doença de Chagas, que se encontra no Capítulo I da CID-10, "Doenças Infecciosas e Parasitárias", também foi analisada; assim como a morte por más-formações congênitas do aparelho circulatório, que se encontra no Capítulo XVII, "Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas".

Análise dos dados

Todas as causas de morte no Brasil, considerando-se os grandes capítulos de causa de óbito na CID-10, foram descritas, calculando-se a proporção das causas específicas de morte por doença cardiovascular no total de óbitos e o risco de morte para a população do Brasil segundo causa e sexo. Para comparações entre as regiões e para as análises de tendência, foi calculada a taxa padronizada de mortalidade pelo método direto, tendo como população-padrão utilizada a do Brasil em 2000. Foram analisadas, ainda, a mortalidade por doença de Chagas e a mortalidade por má-formação congênita do aparelho circulatório.

Análise de série temporal

Para a análise de tendência foram focalizados o capítulo da doença do aparelho circulatório (Capítulo V CID 9 e IX CID 10), a doença cerebrovascular (CID-9 430-438, CID-10 I60-I69) e a doença isquêmica do coração (CID-9 410-414, CID-10 I21-I25); o período analisado foi de 1990 a 2005. Para o período 1996 a 2005, são apresentados os números de óbitos e taxas de mortalidade por doença de Chagas (CID10 B57) e por má-formação congênita do aparelho circulatório (CID10 Q20-Q28).

Para avaliar a tendência da mortalidade em cada região do Brasil, foram realizadas análises descritivas e análises inferenciais. Foram adotados modelos de regressão binomial negativa,[7,8] nos quais a variável resposta foi o número de óbitos, controlado para o número de habitantes na população. Nessa análise foram considerados os óbitos ocorridos entre 1990 e 2005, pois nesse período observa-se uma tendência linear da taxa ao longo do tempo. É importante lembrar que esse modelo permite a obtenção da taxa de mortalidade em 1990 e 2005 e a estimação da variação percentual anual da taxa de mortalidade.

Apresentamos para todas as causas de óbito consideradas e para cada faixa etária e região: o valor ajustado para a taxa de mortalidade em 1990 e em 2005, a variação percentual anual dessa taxa e o nível descritivo (p-valor). Foi adotado um nível descritivo do p-valor abaixo de 0,05 (5%) para aceitar a rejeição da hipótese de que a variação percentual anual seja igual a zero.

Levamos em conta que as tendências de mortalidade podem não ser semelhantes nas regiões brasileiras. Assim, as variáveis explicativas da mortalidade foram o ano do óbito, a faixa etária (30 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e ≥ 70 anos) e a região (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul). Para cada combinação de faixa etária e região, modelamos a tendência da mortalidade ao longo do tempo. Para facilitar a interpretação, as tabelas de resultados contêm três informações básicas: o valor ajustado para o coeficiente de mortalidade em 1990 e em 2005, sua variação percentual anual e o nível descritivo correspondente a essa variação percentual.

Introdução

A maioria dos países em desenvolvimento tem passado por mudanças no perfil de adoecimento e morte de suas populações, resultado de um conjunto de transformações demográficas, sociais e econômicas. Este processo é conhecido como de "transição epidemiológica". Caracteriza-se pela rápida substituição das causas de morbidade e mortalidade de uma população, com declínio das doenças transmissíveis e aumento das doenças não-transmissíveis e causas externas.[2]

Nos últimos setenta anos, o perfil de mortalidade da população brasileira passou por mudanças importantes com grande aumento das doenças crônicas, sendo as doenças do aparelho circulatório o principal grupo de causas de morte no Brasil desde 1970 (Figura 1). Contribuíram para isso a redução da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e o aumento da expectativa de vida e da prevalência de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabete melito (DM).

As doenças do aparelho circulatório são as principais causas de morte nos países desenvolvidos e nos

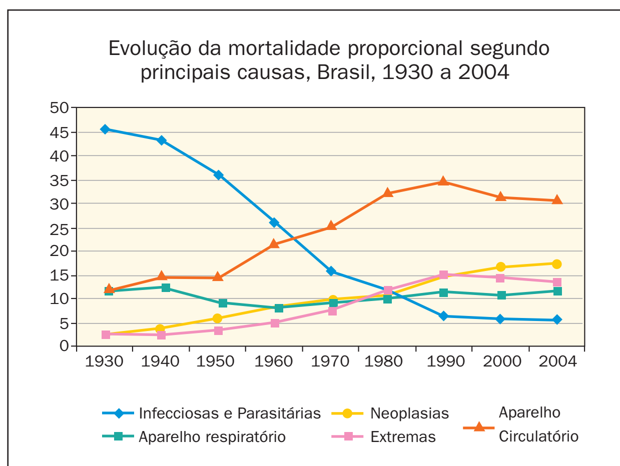


Figura 1. Distribuição proporcional das principais causas de mortalidade nas capitais brasileiras – 1930-2004. Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde.

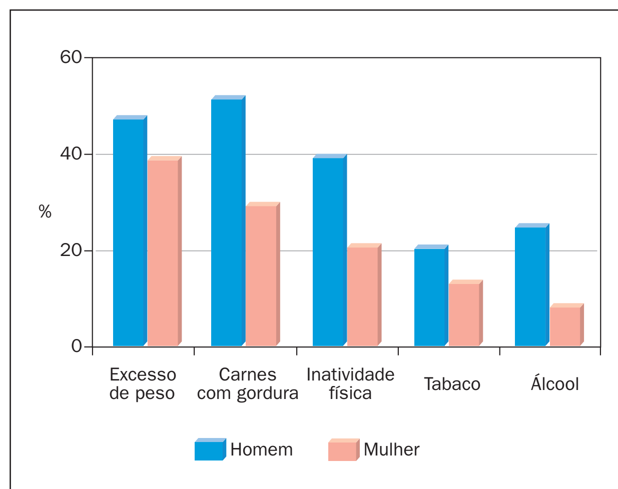


Figura 2. Fatores de risco segundo sexo para as capitais de estados brasileiros e Distrito Federal - 2006. Fonte: VIGITEL/Secretaria de Vigilância em Saúde – MS.

países em desenvolvimento. Redução na incidência e na morte por essas doenças tem sido observada nos países desenvolvidos desde meados da década de 1960. Nos Estados Unidos, na década de 1980, o declínio anual da mortalidade por doença isquêmica do coração foi por volta de 3,5% para ambos os sexos. Dados do National Center of Health Statistics (USA) mostraram que em 1997, com a queda da mortalidade por doenças do coração e o crescimento dos casos de neoplasias, o número de óbitos por doenças do aparelho circulatório foi praticamente igual ao óbito por neoplasmas.[9]

Nos países europeus, a redução da mortalidade por doença isquêmica do coração foi menor que nos Estados Unidos, sendo anualmente de 2,7% em homens e 2,1% em mulheres.[10] Uma similar redução da mortalidade por doença cerebrovascular tem sido observada nos países desenvolvidos.[11]

Fatores de risco para doenças do aparelho circulatório

Estimativas globais da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que um conjunto pequeno de fatores de risco é responsável pela maioria das mortes por doenças cardiovasculares. Dentre estes fatores destacam-se o tabagismo, a obesidade, as dislipidemias (determinadas sobretudo pelo consumo excessivo de gordura animal), a ingestão insuficiente de frutas e hortaliças e a inatividade física.

Pesquisa do Ministério da Saúde e Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, realizada nas capitais brasileiras,[12] mostrou prevalência maior de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens (Figura 2).

Resultados

Doença cardiovascular

É a principal causa de morte no Brasil para ambos os sexos. Em 2005, ocorreram 283.927 óbitos por doenças do aparelho circulatório, o que correspondeu a 28,2% do total de óbitos no país (Tabela I).

Em 2005, entre todas as causas específicas de óbito, a doença cerebrovascular foi a primeira causa de óbito na população com 90.006 óbitos, correspondendo a 8,9% da mortalidade geral. Os óbitos por infarto do miocárdio foram 64.455, que corresponderam a 6,4% da mortalidade geral. Foram 84.945 óbitos por doenças isquêmicas do coração (número de óbitos por infarto do miocárdio mais os óbitos pelas demais isquêmicas do coração), sendo a segunda causa de morte na população brasileira (8,4% da mortalidade geral).

A doença hipertensiva foi uma causa importante de óbito com 33.487 mortes em 2005, que correspondeu a 3,3% da mortalidade geral.

A doença cerebrovascular, a isquêmica do coração e a hipertensiva respondem por 66% dos óbitos por doença cardiovascular (Tabela II).

Doenças cardiovasculares: tendência do risco de morte no Brasil e regiões (1980 a 2005)

No Brasil, o risco de morte por doença do aparelho circulatório passou de 233/100 mil habitantes em 1980 para 156/100 mil (taxas padronizadas), mostrando queda expressiva no período analisado (Figura 3).

Tabela I. Grupos de causas de óbito na população brasileira em 2005

Capítulo CID-10		Masculino	%	Feminino	%	Ign.	Total	%
IX.	Doenças do aparelho circulatório	148.966	25,6	134.922	31,8	39	283.927	28,2
II.	Neoplasias (tumores)	79.579	13,7	67.833	16,0	6	147.418	14,6
XX.	Causas externas de morbidade e mortalidade	106.651	18,3	20.912	4,9	70	127.633	12,7
XVIII.	Sintomas, sinais e achados anormais em exames clínico e laboratorial	58.551	10,1	45.843	10,8	61	104.455	10,4
X.	Doenças do aparelho respiratório	53.017	9,1	44.359	10,5	21	97.397	9,7
IV.	Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	24.298	4,2	29.676	7,0	9	53.983	5,4
XI.	Doenças do aparelho digestivo	32.212	5,5	17.875	4,2	10	50.097	5,0
I.	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	27.399	4,7	19.222	4,5	7	46.628	4,6
XVI	Algumas afecções originadas no período perinatal	17.001	2,9	12.678	3,0	120	29.799	3,0
XIV.	Doenças do aparelho geniturinário	9.548	1,6	8.813	2,1	4	18.365	1,8
VI.	Doenças do sistema nervoso	8.378	1,4	8.004	1,9	2	16.384	1,6
XVII.	Más-formações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	5.223	0,9	4.611	1,1	93	9.927	1,0
V.	Transtornos mentais e comportamentais	6.968	1,2	1.958	0,5	5	8.931	0,9
III.	Doenças sangue órgãos hematológicos e transtorno imunitário	2.543	0,4	2.453	0,6	3	4.999	0,5
XIII.	Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	1.057	0,2	2.027	0,5	0	30.84	0,3
XII.	Doenças da pele e do tecido subcutâneo	858	0,1	1.154	0,3	2	2.014	0,2
XV.	Gravidez parto e puerpério	0	0,0	1661	0,4	0	1661	0,2
VIII.	Doenças do ouvido e da apófise mastóide	56	0,0	56	0,0	0	112	0,0
VII.	Doenças do olho e anexos	6	0,0	7	0,0	0	13	0,0
Total		582311	100	424064	100	452	1006827	100

Fonte: SIM/SVS – Ministério da Saúde.

Tabela II. Causas de óbito por doenças do aparelho circulatório segundo o sexo em 2005

Causa (CID-BR-10)	Masculino	%	Feminino	%	Total* do aparelho circulatório	% do aparelho circulatório	% total de óbitos
. 066 Febre reum. Ag., doen. reum. crôn. coração	796	1	1.241	1	2.039	1	0,2
. 067 Doenças hipertensivas	15.827	11	17.656	13	33.487	12	3,3
. 068 Doenças isquêmicas do coração	49.128	33	35.807	27	84.945	30	8,4
... 068.1 Infarto agudo do miocárdio	38.090	26	26.356	20	64.455	23	6,4
. 069 Outras doenças cardíacas	30.747	21	29.508	22	60.264	21	6,0
. 070 Doenças cerebrovasculares	45.180	30	44.813	33	90.006	32	8,9
. 071 Aterosclerose	744	0	952	1	1.696	1	0,2
. 072 Rest. doenças do aparelho circulatório	6.544	4	4.945	4	11.490	4	1,1
066-072 Doenças do ap. circulatório	148.966	100	134.922	100	283.927	100	28,2

* 39 óbitos tiveram gênero ignorado.

Fonte: SIM/SVS – Ministério da Saúde.

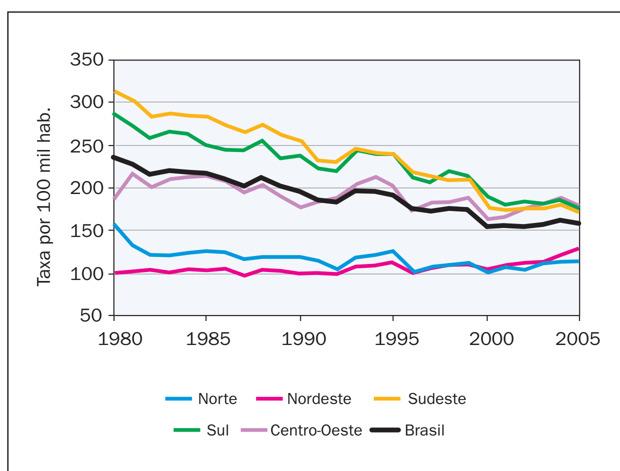


Figura 3. Tendência da taxa padronizada de mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e regiões - 1980 a 2005.

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

As regiões Sudeste e Sul apresentaram a maior queda desde 1980, a região Centro-Oeste apresentou queda do risco de morte até meados da década de 1990 com aumento a partir de 1996. As regiões Norte e Nordeste apresentaram os valores menores das taxas de morte (Figura 3), em parte devido a ser menor o risco nestas regiões, por outro lado pela alta proporção de causas mal definidas de morte que, em 2005, foi de 17% na região Nordeste e 20% na região Norte. A tendência de aumento da mortalidade recente no Norte e Nordeste, em parte, é decorrente da melhora da informação a partir do ano de 2001/2002.

Tendência da mortalidade por doença cardiovascular segundo a região e a faixa etária (1990 a 2005)

A análise da tendência da mortalidade considerando-se a faixa etária e regiões mostrou queda nas regiões Sudeste e Sul em todas as faixas etárias analisadas. Na faixa etária de 30 a 49 anos, a queda nessas regiões é de cerca de 3% ao ano; na faixa de 50 a 59 anos, a queda é de 2,6% ao ano; de 60 a 69 anos é de 2,3% ao ano no Sul e 2,7% no Sudeste; a partir de 70 anos, a queda do risco de morte foi maior no Sudeste que no Sul (Tabela III).

A região Centro-Oeste apresentou tendência de queda da mortalidade na faixa de 30 a 59 anos, com velocidade de queda menor que no Sul e Sudeste. Na faixa etária de 50 a 59 anos é de 0,7% ao ano, três vezes menor (Tabela III).

A região Nordeste apresenta crescimento significativo do risco de morte por doença cardiovascular a partir dos 50 anos; o crescimento anual do risco de morte é maior nas faixas etárias mais elevadas (Tabela III). Mantendo esse crescimento o Nordeste vai superar o Sudeste e o Sul.

A região Norte tem o risco de óbito estabilizado no período (Tabela III).

Doença cerebrovascular: tendência do risco de morte no Brasil e regiões (1980 a 2005)

A taxa padronizada de mortalidade por doença cerebrovascular era de 77 por 100 mil habitantes em 1980 e passou para 49 por 100 mil em 2005. A tendência do risco de morte por doença cerebrovascular apresentou declínio no Brasil e na maioria das regiões até o final da década de 1990. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste tendenciaram ao aumento a partir do ano 2000 (Figura 4). Na região Nordeste, o aumento foi devido, em parte, a melhora na informação de mortalidade com redução das causas mal definidas de morte que caíram de 28% em 2000 para 18% em 2005. Isto fez com que todas as doenças crônicas nesta região tivessem aumento no período recente.

Tabela III. Taxas ajustadas de mortalidade por doença cardiovascular, 1990 e 2005, variação percentual anual e nível descritivo (p-valor)

Faixa Etária	Região	1990	2005	Var. % anual	p-valor
30 a 49	Norte	39,6	38,1	-0,3	0,405
	Nordeste	48,7	50,4	0,2	0,397
	Sudeste	105,2	63,8	-3,3	< 0,001
	Sul	82,8	51,0	-3,2	< 0,001
	Centro-Oeste	76,1	61,6	-1,4	< 0,001
50 a 59	Norte	189,5	186,4	-0,1	0,720
	Nordeste	190,3	225,5	1,1	< 0,001
	Sudeste	447,1	300,6	-2,6	< 0,001
	Sul	410,0	271,5	-2,7	< 0,001
	Centro-Oeste	338,3	304,0	-0,7	0,011
60 a 69	Norte	476,6	458,5	-0,3	0,369
	Nordeste	417,1	510,1	1,4	< 0,001
	Sudeste	1045,7	690,8	-2,7	< 0,001
	Sul	1016,8	717,5	-2,3	< 0,001
	Centro-Oeste	787,7	756,7	-0,3	0,326
70 ou +	Norte	1647,4	1598,4	-0,2	0,455
	Nordeste	1251,7	1721,3	2,1	< 0,001
	Sudeste	3558,3	2440,9	-2,5	< 0,001
	Sul	3580,9	2805,7	-1,6	< 0,001
	Centro-Oeste	2628,7	2604,4	-0,1	0,814

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

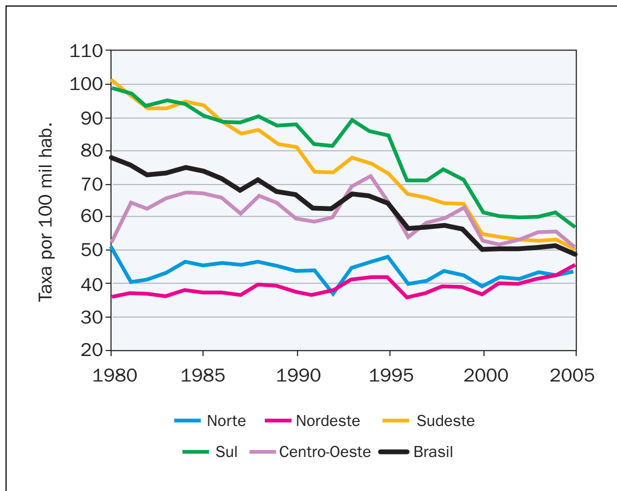


Figura 4. Tendência da mortalidade por doença cerebrovascular no Brasil e regiões (1980 a 2005).
Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

Tabela IV. Taxas ajustadas de mortalidade por doenças cardiovasculares em 1990 e 2005; variação percentual anual e nível descritivo (p-valor)

Faixa Etária	Região	1990	2005	Var. % anual	p-valor
30 a 49	Norte	14,9	15,2	0,1	0,848
	Nordeste	18,1	16,4	-0,7	0,231
	Sudeste	38,7	19,6	-4,4	< 0,001
	Sul	31,0	15,6	-4,5	< 0,001
	Centro-Oeste	27,0	18,0	-2,7	< 0,001
50 a 59	Norte	72,9	72,4	0,0	0,941
	Nordeste	73,7	73,4	0,0	0,964
	Sudeste	152,2	87,1	-3,7	< 0,001
	Sul	148,4	79,0	-4,1	< 0,001
	Centro-Oeste	115,7	85,7	-2,0	0,001
60 a 69	Norte	174,0	177,4	0,1	0,830
	Nordeste	164,0	173,0	0,4	0,529
	Sudeste	338,9	201,5	-3,4	< 0,001
	Sul	362,7	217,4	-3,4	< 0,001
	Centro-Oeste	263,8	212,8	-1,4	0,014
70 ou +	Norte	631,5	640,2	0,1	0,875
	Nordeste	495,0	650,2	1,8	0,001
	Sudeste	1128,6	768,8	-2,5	< 0,001
	Sul	1358,6	964,0	-2,3	< 0,001
	Centro-Oeste	888,9	826,4	-0,5	0,393

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

A região Centro-Oeste tem mostrado estabilidade da taxa com flutuação ao longo do período analisado, mostrando tendência de aumento desde 2000, o que ainda precisa ser confirmado como tendência nos próximos anos (Figura 4).

Tendência da mortalidade por doença cerebrovascular segundo faixa etária (1990 a 2005)

As taxas de mortalidade caem para todas as faixas etárias nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, sendo que essa queda só não foi significativa no Centro-Oeste para pessoas com 70 anos ou mais (Tabela IV).

Na faixa etária de 30 a 59 anos, a queda no risco de morte por doença cerebrovascular é cerca de 4% ao ano nas regiões Sul e Sudeste, enquanto que na região Centro-Oeste, a queda tem menor velocidade (Tabela IV). Esta diferença entre as regiões fez com que a taxa de mortalidade no Centro-Oeste fosse semelhante àquelas das regiões Sul e Sudeste em 2005.

Para pessoas com 70 ou mais, a taxa cresce de modo significativo no Nordeste (p=0,001). Com exceção desse caso, as taxas de mortalidade no Norte e Nordeste entre 1990 e 2005 são estáveis; se esta estabilidade for mantida nos próximos anos, estas regiões vão apresentar maiores taxas que as demais.

Doença isquêmica do coração: tendência do risco de morte no Brasil e regiões (1980 a 2005)

A tendência do risco de morte pela doença isquêmica do coração tem apresentado declínio desde 1980 no Brasil, sobretudo nas regiões Sul e Sudeste. No Brasil, a taxa padronizada de 65 óbitos por 100 mil habitantes em 1980 caiu para 46 por 100 mil em 2005, muito em função da queda no Sudeste e Sul do país. A tendência do risco na região Centro-Oeste é de aumento em todo o período analisado (Figura 5).

A região Nordeste também apresentou tendência de aumento no período, especialmente nos anos mais recentes, em parte pela queda das causas mal definidas de morte e também pelo aumento do risco de morte nesta região, que tem passado por uma transição epidemiológica mais tardia, diferente das regiões Sudeste e Sul (Figura 5).

Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração segundo regiões e faixa etária (1990 a 2005)

A mortalidade por doença isquêmica do coração (DIC) apresenta uma tendência diferente entre as regiões.

Nas regiões Sudeste e Sul, para todas as faixas etárias, as taxas de mortalidade por DIC caíram de modo significativo, mas apresentaram crescimento no Nordeste e Centro-Oeste, de modo que as taxas ficaram mais semelhantes em 2005 do que em 1990. A tendên-

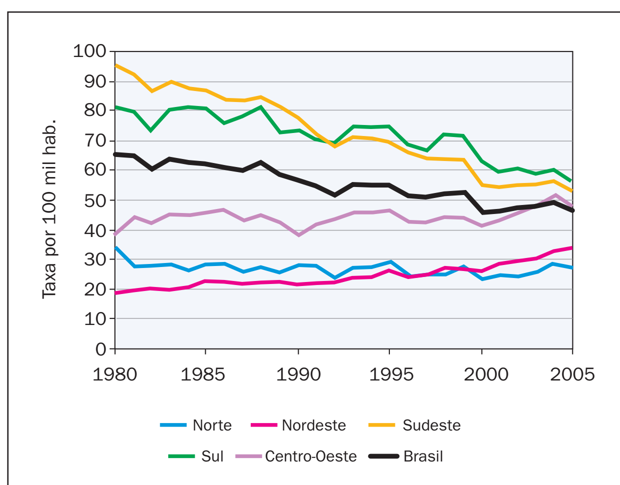


Figura 5. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração no Brasil e regiões (1980 a 2005).
Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

Tabela V. Taxas ajustadas de mortalidade por doença isquêmica do coração segundo região e faixa etária - 1990 e 2005, variação percentual anual e nível descritivo (p-valor)

Faixa Etária	Região	1990	2005	Var. % anual	p-valor
30 a 49	Norte	9,8	10,2	0,2	0,556
	Nordeste	11,2	14,6	1,8	< 0,001
	Sudeste	29,5	20,6	-2,4	< 0,001
	Sul	26,2	19,5	-1,9	< 0,001
	Centro-Oeste	16,6	18,0	0,5	0,131
50 a 59	Norte	53,8	55,9	0,2	0,522
	Nordeste	49,0	75,6	2,9	< 0,001
	Sudeste	147,2	111,8	-1,8	< 0,001
	Sul	148,3	113,6	-1,8	< 0,001
	Centro-Oeste	86,1	101,5	1,1	< 0,001
60 a 69	Norte	124,9	126,1	0,1	0,860
	Nordeste	103,8	162,3	3,0	< 0,001
	Sudeste	345,8	251,1	-2,1	< 0,001
	Sul	361,4	280,4	-1,7	< 0,001
	Centro-Oeste	194,5	246,0	1,6	< 0,001
70 ou +	Norte	350,9	344,8	-0,1	0,700
	Nordeste	255,8	402,7	3,1	< 0,001
	Sudeste	1022,3	711,8	-2,4	< 0,001
	Sul	1033,2	844,9	-1,3	< 0,001
	Centro-Oeste	534,7	627,9	1,1	< 0,001

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

cia da queda do risco de morte por DIC nas regiões Sul e Sudeste foi cerca de 2% ao ano para a faixa etária de 30 a 59 anos (Tabela V), sendo uma velocidade de queda menor que para a doença cerebrovascular.

Na região Nordeste, o crescimento do risco de morte por DIC é cerca de 3% ao ano a partir dos 50 anos, e entre os 30 e 49 anos, o crescimento do risco de morte é de 1,8% ao ano (Tabela V). O crescimento do risco na região Centro-Oeste é menor que no Nordeste, mas os valores das taxas ainda são maiores nesta região comparados ao Nordeste (Tabela V).

As taxas apresentam comportamento estável na região Norte, sendo que em 2005 são menores nessa região (Tabela V).

Mortalidade por doença de Chagas

A doença de Chagas é uma doença infecciosa transmitida por vetor ou por transfusão de sangue, neste sentido se encontra no Capítulo I da CID 10 – Doenças Infecciosas e Parasitárias –, sendo que a transmissão por transfusão não acontece mais no Brasil. O acometimento cardíaco é uma das mais freqüentes complicações entre os que adquiriram a doença.

O número de óbitos por doença de Chagas no Brasil caiu 8,6% nos últimos 10 anos, passando de 5.376, em 1996, para 4.916, em 2005 (Tabela VI). As taxas

Tabela VI. Número de óbitos por doença de Chagas segundo região (1996-2005)

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Norte	67	52	49	57	51	63	67	74	64	60
Nordeste	840	788	771	799	834	807	843	850	888	868
Sudeste	2.960	3.054	2.999	2.745	2.728	2.622	2.524	2.620	2.670	2.685
Sul	374	344	345	323	326	264	293	324	312	312
Centro-oeste	1.135	1.172	1.192	1.077	1.195	1.133	1.164	1.148	1.107	991
Total	5.376	5.410	5.356	5.001	5.134	4.889	4.891	5.016	5.041	4.916

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

Tabela VII. Taxa bruta de mortalidade por doença de Chagas segundo região (1996-2005)

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Norte	0,59	0,45	0,41	0,47	0,40	0,48	0,50	0,54	0,46	0,41
Nordeste	1,88	1,74	1,68	1,73	1,75	1,67	1,73	1,72	1,78	1,70
Sudeste	4,42	4,49	4,35	3,93	3,77	3,57	3,39	3,48	3,50	3,42
Sul	1,59	1,44	1,43	1,32	1,30	1,04	1,14	1,24	1,19	1,16
Centro-oeste	10,81	10,88	10,84	9,60	10,27	9,53	9,62	9,32	8,83	7,61
Total	3,42	3,39	3,31	3,05	3,02	2,84	2,80	2,84	2,81	2,67

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

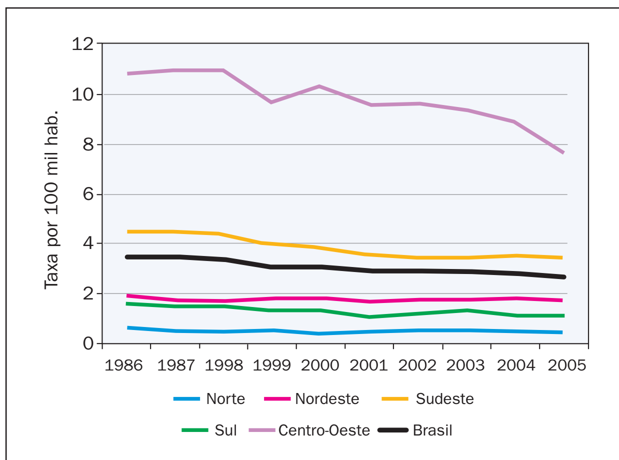


Figura 6. Taxa bruta de mortalidade por doença de Chagas segundo região (1996-2005).
Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

caem mais na região Centro-Oeste, onde a taxa era a mais alta em 1996, atingindo 10,8 por 100 mil habitantes, e passa para 7,6 em 2005. Nas demais regiões também se observam leves quedas, com exceção da região Norte, onde a taxa se mantém praticamente constante e bastante baixa em média em torno de 0,5 por 100 mil habitantes no período (Tabela VII).

A tendência do risco de morte por doença de Chagas é de queda no Sudeste, no Sul e no Centro-Oeste, estando estável no Nordeste e Norte. A região Centro-Oeste apresenta as maiores taxas ao longo dos últimos anos, sendo duas vezes a taxa do Sudeste, que foi a segunda maior taxa em 2005 (Figura 6 e Tabela VII).

Má-formação congênita do aparelho circulatório

Os óbitos por má-formação congênita foram 9.927 em 2005. A má-formação congênita do aparelho circulatório foi 40% do total dos óbitos por más-formações congênitas, o que evidencia a importância desta patologia.

Na avaliação do comportamento da mortalidade por má-formação congênita do aparelho circulatório, nota-se que no Brasil o número de óbitos cai somente 2,6% no período de 1996 a 2005 (Tabela VIII). Em 2005, ocorreram 3.942 óbitos por essa causa, sendo que 2.941 óbitos (75%) ocorrem até 1 ano de idade, 362 (9%) de 1 a 4 anos e 639 (16%) para maiores que 4 anos. As proporções por faixa etária são semelhantes nas diferentes regiões e ao longo do período de 1996 a 2005.

A taxa de mortalidade infantil por má-formação congênita do aparelho circulatório em 2005 é de 96,9 óbitos por 100 mil nascidos vivos. Nas regiões Norte e Nordeste, as taxas vêm crescendo nos últimos 10 anos, possivelmente devido à melhor qualidade da notificação (Figura 7). Na região Centro-Oeste, as taxas apresentam maior variabilidade no período de 1996 a

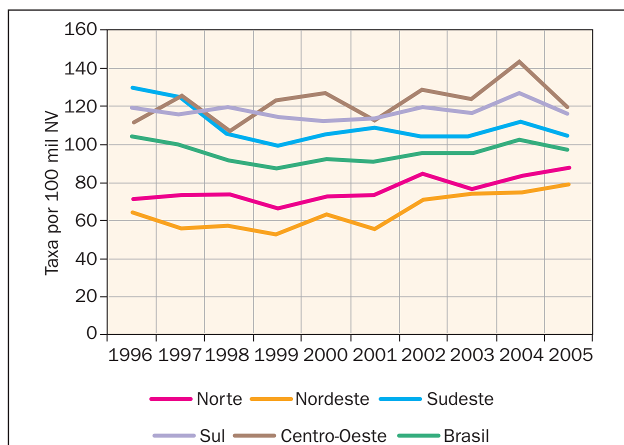


Figura 7. Taxa de mortalidade infantil por má-formação congênita do aparelho circulatório segundo região (1996-2005).
Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

Tabela VIII. Número de óbitos por má-formação congênita do aparelho circulatório segundo região (1996-2005)

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Norte	217	233	261	246	283	292	331	330	335	358
Nordeste	716	701	778	734	825	776	938	990	974	1.029
Sudeste	2.025	1.986	1.847	1.781	1.795	1.732	1.649	1.683	1.718	1.605
Sul	745	752	716	699	677	649	675	634	664	600
Centro-oeste	342	391	345	365	393	338	388	348	432	350
Total	4.045	4.063	3.947	3.825	3.973	3.787	3.981	3.985	4.123	3.942

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

Tabela IX. Número de óbitos infantis por má-formação congênita do aparelho circulatório segundo região (1996-2005)

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Norte	170	186	194	188	209	218	249	236	253	274
Nordeste	500	462	501	478	573	522	652	684	678	724
Sudeste	1.541	1.513	1.380	1.332	1.372	1.336	1.240	1.234	1.317	1.218
Sul	570	545	543	535	502	468	484	451	503	453
Centro-oeste	264	302	253	286	294	254	291	279	327	272
Total	3.045	3.008	2.871	2.819	2.950	2.798	2.916	2.884	3.078	2.941

Fonte: Coordenação, Informações e Análise Epidemiológica/Ministério da Saúde.

2005. No Sudeste, a taxa passa de 128,5 por 100 mil NV em 1996 para 105,7 em 1998, oscila em torno desse patamar, registrando 103,9 em 2005. Na região Sul, a taxa é bastante estável, registrando 119,0 por 100 mil NV em 1996 e 115,5 em 2005 (Tabela IX).

Conclusões

A análise da tendência mostrou diminuição nas taxas de mortalidade no país por doenças do aparelho circulatório, com queda no risco de morte por doença cerebrovascular e doença isquêmica do coração.

A tendência da mortalidade por doença cerebrovascular mostrou declínio nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, em todas as faixas etárias e sexos. Também a mortalidade por doença isquêmica do coração (DIC) declinou nas regiões Sudeste e Sul, mas aumentou o risco na região Centro-Oeste e na região Nordeste. Somente ocorreu estabilização da taxa de óbito por DIC na região Norte.

Essas tendências de declínio nas principais causas de morte entre as doenças do aparelho circulatório provavelmente refletem mudanças no comportamento relacionado ao controle dos principais fatores de risco, tabagismo, dislipidemia, diabete e hipertensão arterial sistêmica. É importante ressaltar que a morte por doença cerebrovascular mostra tendência diferente quando comparada com DIC. A doença cerebrovascular apresenta queda ou estabilização em todas as regiões e a DIC somente apresenta queda no Sul e no Sudeste.

Sabe-se que a prevenção primária e secundária das doenças circulatórias é mais adequada em regiões mais desenvolvidas como o Sul e o Sudeste, nas quais ocorreram reduções significativas da mortalidade.

Entendemos que as mudanças nos comportamentos de risco, resultado de maior prevenção primária, têm sido importantes para reduzir a incidência da doença cardiovascular. Por exemplo, o maior controle do uso do tabaco, com restrições de consumo em lugares públicos e proibição da propaganda na televisão, tem tido impacto na redução do hábito de fumar[9,10] em outros países. Inquérito domiciliar realizado pelo Ministério da Saúde em 16 capitais mostrou prevalência de fumantes de 19% e cerca de 40% dos fumantes no passado tinham deixado de fumar.[13] O inquérito também mediu a proporção de indivíduos insuficientemente ativos (sedentários e irregularmente ativos), observando-se um total de 37%, ou seja, 63% da população das capitais têm atividade física regular.

Sabe-se que melhores condições socioeconômicas

são facilitadoras de uma melhor resposta na redução da morbidade e mortalidade por doenças circulatórias. Entretanto, os recursos destinados para a saúde pública pelos países em desenvolvimento são sabidamente escassos e extremamente inferiores aos sugeridos pela Organização Mundial da Saúde.[5,6] Isso ocorre inclusive em um mesmo país, como o Brasil, no qual existem diferenças regionais de acesso à saúde.

Os resultados observados neste estudo complementam as mesmas tendências observadas em estudos anteriores ao ano de 2000.[1-4]

Em resumo, esses estudos mostraram redução do risco de morte somente nas regiões mais desenvolvidas, e essa redução foi tardia e discreta, se comparada com outros países.[9-11] Entretanto, essa explicação ainda é insuficiente, sendo matéria para discussão e investigação, e reafirmando a necessidade de estabelecer vigilância dessas doenças.

Resumo

Para avaliar a tendência da mortalidade em cada região do Brasil, foram realizadas análises descritivas e análises inferenciais, sendo adotados modelos de regressão binominal negativa. As doenças do aparelho circulatório são as principais causas de morte nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento.

A mortalidade por doenças isquêmicas do coração apresenta uma tendência diferente entre as regiões brasileiras.

Bibliografia

1. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, Ramires JAF. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. Arq Bras Cardiol 2001; 76:504-10.
2. Souza MFM, Timerman A, Serrano Jr CV, Santos RD, Mansur AP. Tendências do risco de morte por doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. Arq Bras Cardiol 2001; 77: 562-8.
3. Mansur AP, Souza MFM, Timermann A, Ramires JAF. Trends of the risk of death due to circulatory, cerebrovascular, and ischemic heart diseases in 11 brazilian capitals from 1980 to 1998. Arq Bras Cardiol 2002; 79:277-84.
4. Souza MFM, Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. Arq Bras Cardiol 2006; 87: 735-40.
5. Souza MFM, Rocha FMM, Malta DC, Neto OLM, Silva Jr JB. Epidemiologia das doenças do aparelho circulatório no Brasil: uma análise da tendência da mortalidade. Revista da SOCESP 2006; 16: 48-60.
6. www.datasus.gov.br (acesso em 2/06/2007).
7. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2.ed. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 1989.
8. Paula GA. Modelos de regressão com apoio computacional. São Paulo: IME-USP, 2004.
9. Hoyert DL, Kochanek KD, Murphy SL. Deaths: Final Data for 1997. National Center For Health Statistics. Vital Health Stat 1999; 47: 1-16.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoshi E, Amouyel P, for the WHO MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from WHO MONICA Project populations. Lancet 1999; 353: 1547-57.
11. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. Stroke 1990; 21: 989-92.
12. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relatorio_vigitel_2006_cd.pdf (acessado em 10/10/2007).
13. Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. www.inca.gov.br (acessado em 25/07/2007).

Capítulo 3

Fatores de Risco Associados com Infarto Agudo do Miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo e no Brasil

Álvaro Avezum
Hélio Penna Guimarães
Leopoldo Soares Piegas

Pontos-chave

- De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 16,7 milhões de mortes ao ano, das quais 7,2 milhões ocorrem em decorrência de doença arterial coronária.
- Os coeficientes de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença cerebrovascular (DCbV), específicos por idade, em regiões metropolitanas do Brasil, apresentam perfis de risco diferentes de outros países.
- Apesar do declínio da mortalidade por doença arterial coronária e doenças cerebrovasculares, no município de São Paulo, a partir de meados da década de 1970, as doenças cardiovasculares relacionadas à aterosclerose ainda representam o principal grupo de causas de óbito no estado de São Paulo, como em países desenvolvidos.
- Depreende-se do exposto que qualquer política de saúde atendendo o ponto de vista individual, institucional ou governamental deve ser baseada, preferencialmente, em dados obtidos na população local.
- Estudos de casos-controle avaliando fatores de risco associados com IAM, regional e nacionalmente, constituíram-se em etapa fundamental para a avaliação do impacto real dos fatores de risco na população brasileira.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 16,7 milhões de mortes ao ano, das quais 7,2 milhões ocorrem em decorrência de doença arterial coronária. Estima-se, para 2020, que esse número possa se elevar a valores entre 35 e 40 milhões. Seu crescimento acelerado em países em desenvolvimento representa uma das questões de saúde pública mais relevantes do momento. Atualmente, esses países são responsáveis por cerca de 76% de excesso em óbitos por doenças cardiovasculares. Também de acordo com as projeções para 2020, a doença cardiovascular permanecerá como a principal causa de mortalidade e incapacitação e, como resultado, acarretará um custo associado absolutamente alarmante. Apenas em 2004, os custos diretos e indiretos para doenças cardiovasculares no território americano foram estimados em cerca de U$ 368,4 milhões.[1-3] Valores dessa ordem, em breve associação com a realidade brasileira, equivalem a aproximadamente nosso produto interno bruto (PIB) anual.

Esse aumento das DCV em regiões em desenvolvimento resulta, provavelmente, do imbricar de dois fatores determinantes da chamada transição epidemiológica: a redução da mortalidade por causas infectoparasitárias, com aumento da expectativa de vida, e as mudanças de estilo de vida e socioeconômicas associadas à urbanização, conduzindo a maior prevalência de fatores de risco para DCV; e a suscetibilidade especial de determinadas populações (por causa de genes específicos), levando a um maior impacto sobre eventos clínicos quando comparadas às populações de regiões ocidentais desenvolvidas.[3]

Os coeficientes de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença cerebrovascular (DCbV), específicos por idade, em regiões metropolitanas do Brasil, apresentam perfis de risco diferentes de outros países. Cerca de 50% dos óbitos masculinos por doença arterial coronária (DAC) ocorrem na faixa etária abaixo de 65 anos, enquanto em outros países (Estados Unidos, Cuba e Inglaterra) essa proporção encontra-se em torno de 25%.[4] Até o início dos anos 2000, o conhecimento sobre fatores de risco para DCV ou DAC era proveniente ape-

nas de estudos realizados em países desenvolvidos na América do Norte e na Europa Ocidental. Não era totalmente seguro, portanto, nem perfeitamente aceitável, fazer extrapolações para a população brasileira dos resultados obtidos primariamente nesses países. Não só a prevalência dos fatores de risco poderia diferir significativamente, como também o impacto de cada fator em uma determinada população poderia ser drasticamente diferente. Além disso, os fatores protetores para DAC potencialmente também poderiam ser distintos, promovendo, assim, impactos não-similares clinicamente.

Depreende-se do exposto que qualquer política de saúde atendendo o ponto de vista individual, institucional ou governamental deve ser baseada, preferencialmente, em dados obtidos na população local. Conseqüentemente, estudos de casos-controle avaliando fatores de risco associados com IAM, regional e nacionalmente, constituíram-se em etapa fundamental para a avaliação do impacto real dos fatores de risco na população brasileira.

Por que a necessidade de estudar dados brasileiros?

De acordo com dados do DATASUS,[5] no Brasil, no período de 1995 a 2005, ocorreram 362.998 internações em hospitais do SUS por infarto agudo do miocárdio e um total de óbitos de 532.923 entre 1996 e 2003, além de um aumento de 61% no número de internações (de 35.069 para 56.345).[5] A despeito da qualidade desses dados, convém citar que esse registro obviamente depende do compromisso do profissional médico em notificar adequadamente, em AIH e atestados de óbito, o correto diagnóstico do paciente, o que pode implicar dados sub ou superestimados.

Apesar do declínio da mortalidade por doença arterial coronária e doenças cerebrovasculares, no município de São Paulo, a partir de meados da década de 1970, as doenças cardiovasculares relacionadas à aterosclerose ainda representam o principal grupo de causas de óbito no estado de São Paulo, como em países desenvolvidos.[6-9] Nos últimos cem anos, houve declínio da mortalidade geral no estado de São Paulo (de 17,5% para 6,8%); no entanto, também de acordo com os dados do DATASUS,[5] no período de 1995 a 2005 ocorreram 108.983 internações em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), com média de 17.900 óbitos/ano.

No contexto dos estudos epidemiológicos, as estratégias do tipo transversais ou registros permitem demonstrar a prática clínica diária, fora do ambiente adequadamente controlado e monitorado dos estudos clínicos randomizados, e um panorama real de ocorrência de eventos nas populações estudadas. No estado de São Paulo, no período de julho de 1999 a junho de 2002, a Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP) avaliou 1.712 fichas do estudo observacional, prospectivo, do tipo registro, de acrônimo RESIM,[10] obtidas em 69 hospitais de complexidades secundária e terciária no estado, observando 61% de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, 18% de infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e 18% de angina instável. A mortalidade foi de 12,5%, 9,3% e 7,5%, respectivamente, e a idade avançada e a presença de comorbidades, diabete e sexo feminino foram preditores independentes de mortalidade.[10]

Atualmente, encontra-se ainda em fase de inclusão de dados o Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas,[11] um estudo prospectivo, multicêntrico e nacional para o qual se espera que aproximadamente três mil pacientes com síndrome coronária aguda sejam recrutados a partir de janeiro de 2004, por 27 hospitais de todas as regiões brasileiras envolvidos até o momento. Resultados preliminares divulgados durante o European Congress of Cardiology, em 2007, demonstram que já foram incluídos até o momento 2.540 pacientes, dos quais 1.701 (67%) são do sexo masculino, com média de idade de 62 anos, sendo observados 838 com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, 441 com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e 1.072 com angina instável. A mortalidade foi de 8,9%, 3% e 6%, respectivamente, sendo a mortalidade global de 6%. Foram preditores de mortalidade a idade (OR 1,05, IC95%: 1,03-1,07); diabete prévia (OR 1,82, IC95%: 1,12-29,7); choque cardiogênico (OR 50,3, IC95%: 28,9-87,3); insuficiência cardíaca (OR 2,13, IC95%: 1,22-3,71) e reinfarto (OR 3,6, IC95%: 3,69; IC95%: 1,36-9,98). Esse estudo, quando finalizado, permitirá avaliar dados demográficos e de condutas terapêuticas no país, bem como perfis de fatores de risco, morbidade e mortalidade fundamentais para o conhecimento da prática clínica atual e para a adequação de medidas efetivas para prevenção e tratamento.[11]

O que documentamos do perfil atual da população brasileira?

Em estudo de casos-controle, de base hospitalar, multicêntrico (doze hospitais na região metropolitana de São Paulo), Avezum[12] avaliou uma população com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (primeira manifestação) com elevação de segmento ST (casos) e sem diagnóstico de doença cardiovascular (controles). Foram avaliados pacientes admitidos nas unidades de emergência ou unidades coronárias com diagnóstico de primeiro IAM com elevação de segmento ST comparando a pacientes com ausência de diagnóstico conhecido de DCV e ECG dentro dos limites da normalidade, portadores de HAS sem alteração no ECG, e pacientes diabéticos sem suspeita de DCV associada. Foram consideradas variáveis-dependentes o IAM, e as independentes, os fatores de risco cardiovascular de interesse, como raça, escolaridade, estado civil, renda familiar, história familiar de insuficiência coronária, antecedentes

de hipertensão arterial, diabete melito, tabagismo, atividade física, consumo de álcool, níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e glicose, índice de massa corporal e relação cintura-quadril. Foram incluídos 553 indivíduos (271 casos e 282 controles), sendo 494 o número total de indivíduos representados na análise multivariada.

Nas Tabelas I, II e III estão apresentadas as descrições das variáveis independentes dos casos e controles, respectivos aos 553 indivíduos, por meio da análise univariada, incluindo razões de chances (odds ratios) e intervalos de confiança de 95%. As variáveis contínuas com as respectivas médias, desvios-padrão, medianas, intervalos máximos e mínimos estão descritas nas Tabelas IV e V.

De acordo com a análise univariada, as seguintes variáveis apresentaram associação com risco aumentado ou reduzido de desenvolver IAM na população metropolitana de São Paulo: estado civil, estar aposentado, história familiar de insuficiência coronária, antecedentes de HAS e DM, tabagismo, atividade física, LDL-colesterol, HDL-colesterol, glicose, IMC e RCQ. Por meio da análise multivariada, as seguintes variáveis apresentaram associação independente positiva com IAM, ou seja, risco aumentado de desenvolver IAM: tabagismo, antecedente de HAS, antecedente de DM, história familiar de insuficiência coronária, RCQ e nível sérico de LDL-colesterol. A maior força de associação independente para o desenvolvimento de IAM foi o tabagismo (OR = 5,86; IC 95% = 3,25-10,57), e a menor foi a história familiar de insuficiência coronária (OR = 2,33; IC 95% = 1,44-3,75). O nível sérico de HDL-colesterol apresentou associação independente negativa com IAM,

Tabela I. Análise univariada das variáveis independentes

Variável independente	Caso N (%)	Controle N (%)	OR	IC 95%
Sexo: Masculino	205 (76)	165 (59)	2,20	1,53-3,17
Feminino	66 (24)	117 (41)		
Caucasiano: Sim	222 (82)	218 (77)	1,33	0,88–2,02
Não	49 (18)	64 (23)		
Estado civil: Solteiro	25 (9)	57 (20)	2,56	1,54–4,27
Casado	201 (74)	179 (64)		
Solteiro	25 (9)	57 (20)	2,38	1,14–4,94
Viúvo	25 (9)	24 (9)		
Solteiro	25 (9)	57(20)	2,17	1,00–4,70
Divorciado	20 (7)	21(7)		
Escolaridade: Básico	143 (53)	122 (43)	0,67	0,44–1,01
Intermediário	61 (22)	78 (28)		
Básico	143 (53)	122 (43)	0,70	0,47–1,04
Universitário	67 (25)	82 (29)		
Renda familiar: Até R$ 600,00	74 (27)	70 (25)	0,96	0,59–1,57
R$ 600,00 – R$ 1.200,00	59 (22)	58 (20)		
Até R$ 600,00	74 (27)	70 (25)	0,85	0,57–1,26
> R$ 1.200,00	138 (51)	154 (55)		
Aposentado: Sim	85 (31)	36 (13)	3,16	2,05–4,89
Não	182 (67)	244 (87)		
História familiar de I.Co.: Sim	135 (50)	87 (31)	2,23	1,57–3,15
Não	136 (50)	195 (69)		
Antecedentes de HAS: Sim	138 (51)	55 (20)	4,26	2,92–6,23
Não	133 (49)	226 (80)		
Antecedentes de DM: Sim	63 (23)	13 (5)	6,27	3,36–11,70
Não	208 (77)	269 (95)		

OR = *odds ratio* (razão de chances).
IC = intervalo de confiança de 95%.
I.Co.= insuficiência coronária.
HAS = hipertensão arterial sistêmica.
DM = diabete melito.

Tabela II. Análise univariada das variáveis independentes

Variável independente	Caso N (%)	Controle N (%)	OR	IC 95%
Tabagismo: < 5 cigarros/dia	3 (1)	13 (5)	2,86	0,79–10,32
Nunca	85 (31)	129 (46)		
≥ 5 cigarros/dia	125 (46)	67 (24)	2,83	1,89–4,24
Nunca	85 (31)	129 (46)		
Abandonou	58 (21)	72 (26)	1,22	0,79–1,90
Nunca	85 (31)	129 (46)		
Álcool: Nunca	104 (38)	94 (33)	0,76	0,53–1,10
≤ 2 vezes/semana	123 (45)	146 (52)		
Nunca	104 (38)	94 (33)	0,93	0,56–1,54
3-7 vezes/semana	43 (16)	42 (15)		
Atividade física: Sim	50 (18)	72 (26)	0,66	0,44–0,99
Não	220 (81)	209 (74)		
Colesterol total: < 200 mg/dl	152 (56)	155 (55)	0,91	0,65–1,28
≥ 200 mg/dl				
HDL-colesterol: < 40 mg/dl	177 (65)	130 (46)	0,41	0,29–0,59
≥ 40 mg/dl	83 (31)	148 (52)		
LDL-colesterol: <100 mg/dl	59 (22)	80 (28)	1,54	1,04–2,28
≥ 100 mg/dl	200 (74)	176 (62)		
Triglicérides: < 150 mg/dl	171 (63)	160 (57)	0,79	0,56–1,12
≥ 150 mg/dl	92 (34)	109 (39)		
Glicose: < 126 mg/dl	178 (66)	244 (87)	3,22	2,10–4,96
≥ 126 mg/dl	87 (32)	37 (13)		

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança de 95%.

Tabela III. Análise univariada das variáveis independentes

Variável independente	Caso N (%)	Controle N (%)	OR	IC 95%
Reposição hormonal: Sim	12 (4)	17 (6)	1,26	0,56-2,82
Não	54 (20)	96 (34)		
IMC: Baixo (tercil 1)	116 (43)	162 (57)	1,92	1,28-2,87
Médio (tercil 2)	85 (31)	62 (22)		
Baixo (tercil 1)	116 (43)	162 (57)	1,69	1,11-2,57
Alto (tercil 3)	70 (26)	58 (20)		
RCQ: Baixo (tercil 1)	48 (18)	122 (43)	2,46	1,59-3,82
Médio (tercil 2)	92 (34)	95 (34)		
Baixo (tercil 1)	48 (18)	122 (43)	5,12	3,28-8,01
Alto (tercil 3)	131 (48)	65 (23)		

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril.

ou seja, proteção contra a ocorrência de IAM. A Tabela VI descreve essas variáveis, com as respectivas razões de chances, intervalos de confiança de 95% e valores de p.

Cada variável preditora independente de IAM encontra-se descrita de maneira individual nas Figuras 1 a 7.

Tabela IV. Descrição das variáveis independentes contínuas com médias e desvios-padrão

	CASO		CONTROLE	
VARIÁVEL INDEPENDENTE	**MÉDIA**	**DESVIO-PADRÃO**	**MÉDIA**	**DESVIO-PADRÃO**
Idade (anos)	58,00	13,00	47,00	12,00
Colesterol total (mg/dl)	195,74	47,66	195,46	51,97
HDL-colesterol (mg/dl)	36,20	10,38	42,36	14,05
LDL-colesterol (mg/dl)	130,79	43,24	123,52	44,34
Triglicérides (mg/dl)	146,73	93,18	150,84	93,99
Glicose (mg/dl)	130,58	66,98	104,31	32,89
IMC (mg/dl)	26,78	4,12	25,64	4,61
RCQ (mg/dl)	0,98	0,10	0,91	0,11

IMC = índice de massa corporal.
RCQ = relação cintura-quadril.

Tabela V. Descrição das variáveis independentes contínuas com medianas, intervalos máximos e mínimos

	CASO		CONTROLE	
VARIÁVEL INDEPENDENTE	**MEDIANA**	**MÁXIMO/MÍNIMO**	**MEDIANA**	**MÁXIMO/MÍNIMO**
Idade (anos)	57	23/94	46	19/83
Colesterol total (mg/dl)	192,0	64,0/387,0	194,0	55,0/373,0
HDL-colesterol (mg/dl)	35,0	14,0/87,0	40,0	11,0/95,0
LDL-colesterol (mg/dl)	129,5	19,0/320,0	122,0	11,0/274,0
Triglicérides (mg/dl)	121,0	31,0/787,0	129,5	40,0/585,0
Glicose (mg/dl)	107,0	69,0/523,0	98,0	41,0/357,0
IMC (mg/dl)	26,30	18,25/42,42	24,95	13,84/47,53
RCQ (mg/dl)	0,97	0,71/1,69	0,90	0,53/1,63

IMC = índice de massa corporal.
RCQ = relação cintura-quadril.

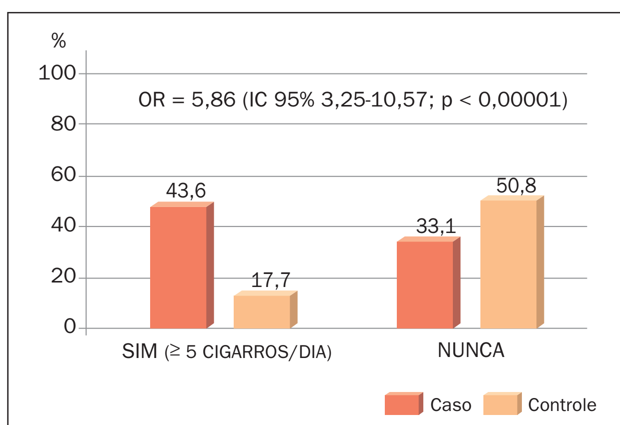


Figura 1. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com tabagismo.
OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança

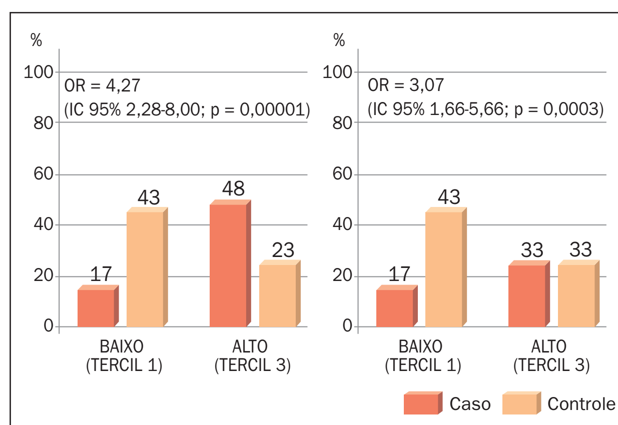


Figura 2. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com obesidade abdominal (relação cintura-quadril).
OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança

Tabela VI. Variáveis associadas independentemente com IAM*

Variável independente	OR	IC 95%	P
Tabagismo (≥ 5 cigarros/dia *versus* nunca)	5,86	3,2–10,57	< 0,00001
Relação cintura-quadril (tercil 1 *versus* tercil 3)	4,27	2,28–8,00	< 0,00001
Antecedentes de hipertensão arterial (presente *versus* ausente)	3,26	1,95–5,46	< 0,00001
Relação cintura-quadril (tercil 1 *versus* tercil 2)	3,07	1,66–5,66	0,0003
LDL-colesterol (< 100 mg/dl *versus* ≥ 100 mg/dl)	2,75	1,45–5,19	0,0018
Antecedentes de diabete (presente *versus* ausente)	2,51	1,13–5,56	0,023
História familiar de insuficiência coronária (presente *versus* ausente)	2,33	1,44–3,75	0,0005
HDL-colesterol (≥ 40 mg/dl *versus* < 40 mg/dl)	0,53	0,32–0,87	0,011

OR: *odds ratio* (razão de chances); IC: intervalo de confiança de 95%.
* Infarto agudo do miocárdio – Análise multivariada por meio de regressão logística não-condicional.

A Figura 8 descreve a representação gráfica dessas variáveis com suas respectivas forças de associação.

As outras variáveis analisadas (raça, estado civil, escolaridade, renda familiar, estar aposentado, IMC, ati-

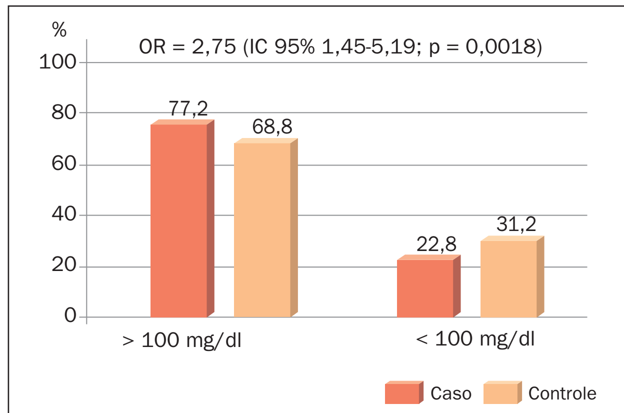


Figura 4. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com nível sérico de LDL-colesterol. OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança

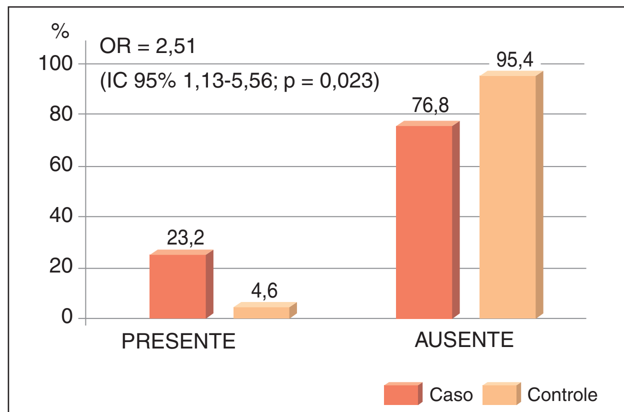


Figura 5. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com antecedente de diabete melito. OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança

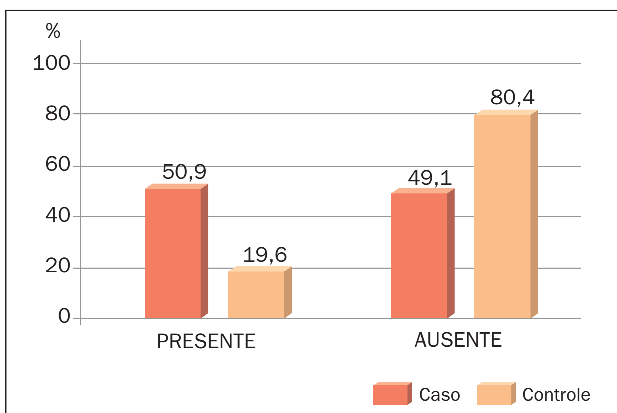


Figura 3. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com antecedente de hipertensão arterial sistêmica.

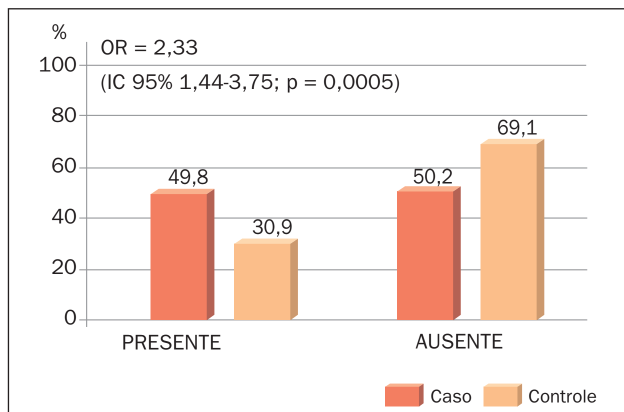


Figura 6. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com obesidade abdominal (relação cintura-quadril). OR = razão de chance; IC = intervalo de confiança

vidade física, consumo de álcool, níveis séricos de colesterol total, triglicérides e glicose) não apresentaram associação independente com IAM.

Esses dados, coletados de maneira prospectiva, permitiram a determinação dos fatores de risco independentemente associados ao IAM em amostra da população metropolitana da cidade de São Paulo. A

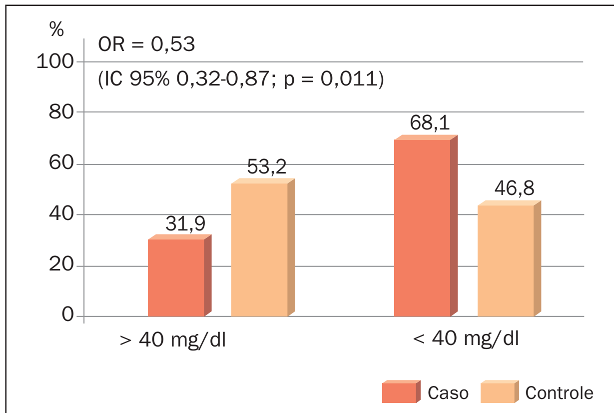


Figura 7. Risco de infarto agudo do miocárdio associado com nível sérico de HDL-colesterol.
OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança

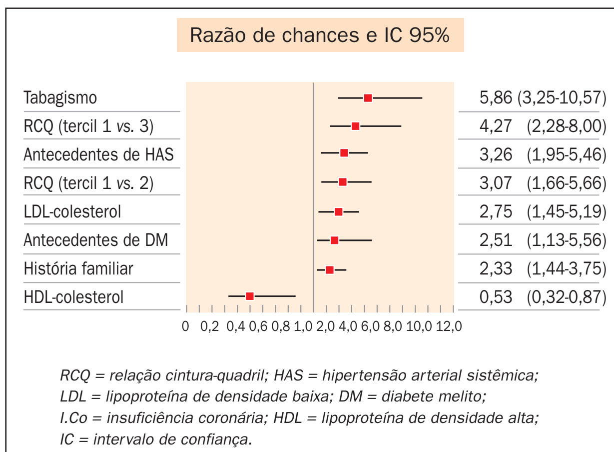


Figura 8. Variáveis associadas independentemente com infarto agudo do miocárdio.

análise de regressão logística não-condicional demonstra claramente que os fatores de risco tabagismo, RCQ, antecedente de HAS, antecedente de DM, história familiar de insuficiência coronária e nível sérico de LDL-colesterol estão independentemente associados com risco elevado de IAM. Dentre os fatores de risco, o tabagismo foi o mais potente fator de risco independente identificado. Os dados desse estudo de caso-controle, de um modo geral, são concordantes com outras evidências observacionais.

AFIRMAR: quais são os reais fatores de risco da população brasileira?

Uma das mais importantes evidências para estudar a associação entre fatores de risco e infarto agudo do miocárdio em nosso país, o estudo AFIRMAR[13] (Avaliação dos Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil), foi um estudo de casos-controle baseado em hospital desenhado para avaliar a associação de fatores de risco convencionais e primeiro IAM na população brasileira.

Esse ensaio envolveu 104 hospitais em 51 cidades e incluiu pacientes nas primeiras 24 horas de IAM com elevação do segmento ST; os controles foram selecionados a partir de pacientes atendidos no mesmo período para visitas de rotina, *check-up* ou hospitalizações eletivas e sem antecedentes de DCV. Ocorreu a inclusão de um total de 2.558 pacientes que preencheram critérios de inclusão, constituindo 1.279 pares.

A análise multivariada de 33 variáveis demonstrou os seguintes fatores como risco independente para IAM:

- Tabagismo igual ou superior a 5 cigarros/dia (OR 4,90, $p < 0,00001$) e < 5 cigarros/dia (OR 2,07, $p < 0,0171$);
- Glicemia $\geq$ 126 mg/dl (OR 2,82, $p < 0,0001$);
- Relação cintura/quadril: $\geq$ 0,94 (OR 2,45, $p < 0,00001$);
- História familiar de DAC (OR 2,29, $p < 0,00001$);
- Colesterol fração LDL 100-120 mg/dl (OR 2,1, $p < 0,00001$) ou > 120 mg/dl (OR 1,75, $p < 0,00001$);
- Hipertensão arterial (OR 2,09, $p < 0,00001$);
- Diabete melito (OR 1,7,$p < 0,0069$);
- Ingestão de álcool (até 2 dias/semana) (OR 0,75, $p < 0,0309$), e entre 3-7 dias/semana (OR 0,60, $p < 0,0085$);
- Renda familiar entre R$ 600,00 e R$ 1.200,00 (OR 2,92, $p < 0,0499$);
- Grau de escolaridade (OR 0,68, $p < 0,0239$).

Fatores associados ao infarto agudo do miocárdio na América Latina e no mundo: estudos INTERHEART e INTERHEART América Latina

O estudo INTERHEART[14] foi um estudo de caso-controle, multicêntrico e de base hospitalar. Nele foram incluídos 26.916 indivíduos, dos quais 15.152 eram casos (indivíduos com diagnóstico de primeiro infarto agudo do miocárdio) e 14.820 eram controles (indivíduos sem doença cardiovascular conhecida com eletro-

cardiograma normal), provenientes de 262 hospitais de 52 países da Ásia, Europa, Oriente Médio, África, Austrália, América do Norte e América do Sul, abrangendo cinco continentes.

Após ajuste para idade, sexo, região geográfica e tabagismo e ajuste multivariado para todos os fatores de risco avaliados, os resultados globais do INTERHEART demonstraram nove fatores de risco cardiovascular associados independentemente com infarto agudo do miocárdio: tabagismo e relação apo B/apo A1 (quintil superior *versus* quintil inferior) foram os dois fatores de risco mais fortemente associados com infarto agudo do miocárdio; história de diabete, hipertensão arterial e fatores psicossociais associaram-se independentemente com infarto agudo do miocárdio; índice de massa corporal demonstrou associação com infarto agudo do miocárdio, embora essa associação tenha sido mais fraca do que a que ocorre com a obesidade abdominal (relação cintura-quadril: tercil superior *versus* inferior) e tenha se tornado estatisticamente não-significativa após a inclusão da relação cintura-quadril no modelo multivariado; e o consumo diário de frutas e vegetais, a atividade física moderada ou extenuante e o consumo de álcool (três ou mais vezes por semana) foram protetores quanto ao risco de infarto agudo do miocárdio.

A Tabela VII apresenta os principais resultados do estudo INTERHEART (geral e por região demográfica), demonstrando a magnitude da associação (expressa pela razão de chances) e do impacto clínico (expresso pelo risco atribuível) dos principais fatores de risco para infarto agudo do miocárdio no mundo. Quando conjuntamente avaliados, os fatores de risco tabagismo, hipertensão arterial e diabete demonstraram aumento da razão de chances para infarto agudo do miocárdio para 13,01 (IC 99%, 10,69-15,83), comparativamente àqueles sem esses fatores de risco cardiovascular, sendo esses fatores de risco responsáveis por 53% do risco atribuível. A tradução clínica do risco atribuível de 53% significa que se o tabagismo, a hipertensão arterial e o diabete forem eliminados, será possível reduzir os casos de infarto agudo do miocárdio em 53%. A adição do fator de risco apo B/apo A1 (quintil superior *versus* quintil inferior) promove aumento da razão de chances para 42,3 (IC99%: 33,2-54,0), e o risco atribuível para esses quatro fatores de risco foi de 75,8% (IC99%: 72,7-78,6).

De modo complementar, a adição do fator obesidade abdominal (tercis superior e intermediário *versus* tercil inferior) promove incremento do risco atribuível para 80,2% (IC99%: 77,5-82,7). Assim, os fatores de risco avaliados no estudo INTERHEART demonstram que esses fatores, quando presentes, promovem aumento do risco cumulativo de infarto agudo do miocárdio, com elevações crescentes do risco atribuível, afirmando o impacto clínico desses fatores. Consumo diário de frutas e vegetais e atividade física regular conferem razão de chances de 0,60 (IC99%: 0,51-0,71). Caso o indivíduo evite o tabagismo, a razão de chances é de 0,21 (IC99%: 0,17-0,25), representando redução relativa de 79% do risco de infarto agudo do miocárdio (IC99%: 75-83). Esse achado sugere que as modificações desses aspectos relacionados ao estilo de vida poderiam potencialmente reduzir o risco de infarto agudo do miocárdio acima de três quartos, comparativamente aos tabagistas com estilo de vida prejudicial.

A incorporação de todos os nove fatores de risco independentes (tabagismo, história de diabete, hipertensão arterial, obesidade abdominal, estressores psicossociais, consumo irregular de frutas e vegetais, consumo de álcool, ausência de atividade física regular e lípides plasmáticos elevados) indica razão de chances de 129,2 (IC99%: 90,24-184,99) comparativamente àqueles que não apresentam nenhum desses

Tabela VII. Risco de infarto agudo do miocárido associado a fatores de risco na população global

Fator de risco	% de controles	% de casos	OR (IC99%)
Apo B/apo A1 (quintil superior *versus* quintil inferior)	20,0	33,5	3,25 (2,81-3,76)
Tabagismo	26,8	45,2	2,87 (2,58-3,19)
Diabete	7,5	18,4	2,37 (2,07-2,71)
Hipertensão	21,9	39,0	1,91 (1,74-2,10)
Obesidade abdominal (tercil superior *versus* inferior)	33,3	46,3	1,62 (1,45-1,80)
Psicossocial	–	–	2,67 (2,21-3,22)
Vegetais e frutas diariamente	42,4	35,8	0,70 (0,62-0,79)
Exercício	19,3	14,3	0,86 (0,76-0,97)
Álcool	24,5	24,0	0,91 (0,82-1,02)
Todos combinados	–	–	129,2 (90,2-185,0)
Todos combinados		extremos	333,7 (230,2-483,9)

OR: razão de chances (*odds ratio*); IC 99%: intervalo de confiança de 99%.

fatores de risco cardiovascular. Entretanto, ao avaliar os valores extremos dos fatores de risco, como tercil superior *versus* tercil inferior da obesidade abdominal e quintil superior *versus* quintil inferior da relação apo B/apo A1, a razão de chances de infarto agudo do miocárdio eleva-se para 333,7 (IC99%: 230,2-483,9). Essa avaliação representa risco atribuível de 90,4% (IC99%: 88,1-92,4), sugerindo que esses fatores são responsáveis pela maior parte dos riscos de infarto agudo do miocárdio na população do estudo INTERHEART.

INTERHEART América Latina

Como parte do estudo INTERHEART,[14,15] 1.237 casos de IAM e 1.888 controles pareados por idade, sexo e centro foram incluídos na Argentina, Brasil, Colômbia, Chile, Guatemala e México. Foram coletados dados sobre tabagismo, histórico de hipertensão e diabete, padrões de dieta, atividade física, consumo de álcool, fatores psicossociais, medidas antropométricas e pressão arterial e amostras de sangue foram coletadas.[16] A regressão logística foi utilizada para estimar as razões de probabilidades ajustadas a variáveis múltiplas. Pode-se afirmar que aumentaram o risco de IAM estresse psicossocial persistente (OR 2,81), histórico de hipertensão (OR 2,81), diabete (OR 2,59), tabagismo atual (OR 2,31), relação cintura/quadril elevada (RCQ) (tercil superior *versus* inferior, OR 2,49) e relação apo B/apo A1 elevada (tercil superior *versus* inferior, OR 2,31). Por outro lado, consumo diário de frutas e legumes (OR 0,63) e prática regular de exercício físico (OR 0,67) reduziram o risco de IAM. Não foram associados ao risco de IAM na população avaliada o consumo de álcool, o nível educacional e de renda e a presença de depressão. A Tabela VIII apresenta os principais resultados do INTERHEART América Latina e permite sua comparação com os dados globais do INTERHEART.

A obesidade abdominal foi o fator de risco mais importante na América Latina, com RAP para a região de 45,8%, seguida por relação apo B/apo A1 anormal (RAP 40,8%) e tabagismo (RAP 38,4%). O impacto combinado desses três fatores de risco foi de 77,6 (70,9-84,3), demonstrando que se houver eliminação da obesidade abdominal usando o quintil inferior como comparação, a OR passa para 1,28 (0,89-1,85) usando o segundo quintil, para 1,44 (1,02-2,04) usando o terceiro quintil, para 2,29 (1,65-3,2) usando o quarto quintil e para 2,76 (2,0-3,79) usando o último quintil. O consumo diário de frutas e legumes e a prática regular de exercícios físicos associados a anormalidade lipídica e tabagismo evitariam 77% dos casos de IAM na América Latina. O RAP da hipertensão foi de 32,9%; o de estresse, 28,1%; e o de sedentarismo, 28%. Esses fatores foram considerados de importância para a prevenção, entretanto, têm menor relevância clínica que os anteriores.

A Tabela VIII descreve o risco atribuível da população (relevância clínica) quanto aos fatores de risco associados com IAM comparando o estudo INTERHEART América Latina e o estudo INTERHEART Global, excluindo a América Latina.

Tabela VIII. Comparação da força da associação entre fatores de risco e IAM entre o estudo INTERHEART América Latina e o estudo INTERHEART Global, excluindo a América Latina

Fator de risco	% de controles		OR (IC95%)	
	IH-AL	IH-Global	IH-AL	IH-Global
Apo B/apo A1 (primeiro tercil *versus* terceiro tercil)	42	32	2,31 (1,83-94)	3,0 (2,8-3,3)
Tabagismo (nunca *versus* atual e ex-fumante)	48,1	48,1	2,31 (1,97-2,71)	2,26 (2,1-2,4)
Diabete melito	9,54	7,2	2,59 (2,09-3,22)	3,16 (2,9-3,49)
Hipertensão	29,1	20,8	2,81 (2,39-3,31)	2,41 (2,3-2,6)
Razão cintura/quadril (primeiro tercil *versus* terceiro tercil)	48,6	31,2	2,49 (1,97-3,14)	2,22 (2,1-2,4)
Depressão	28,9	15,8	1,17 (0,98-1,38)	1,6 (1,5-1,7)
Estresse permanente (nunca *versus* permanente)	6,8	3,9	2,81 (2,07-3,82)	2,1 (1,8-2,4)
Exercício regular	22	18,9	0,67 (0,55-0,82)	0,7 (0,65-0,76)
Álcool	19,4	11,9	1,05 (0,86-1,27)	0,78 (0,74-0,84)
Fruta e/ou legumes diariamente	15	16,3	0,69 (0,57-0,83)	0,78 (0,73-0,84)
Todos os fatores de risco combinados			63 (23,7-168)	71,8 (51,5-100)

IH-Global: indivíduos na amostra geral do INTERHEART, excluindo a América Latina; IH-AL: indivíduos do estudo INTERHEART América Latina; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.
Para os fatores de proteção (dieta, exercício e álcool), a porcentagem no grupo de controle e os RAP são fornecidos para o grupo sem esses fatores.
Tabela adaptada de Lanas F, Avezum A, et al. Circulation 2007; 115(9):1067-74.[15]

Fatores de risco associados ao IAM

Tabagismo

A importância do tabagismo vem sendo demonstrada ao longo dos anos por uma série de evidências intra e interpopulacionais. Um estudo ecológico, avaliando tabagismo e mortalidade por DAC, por meio da comparação entre capitais de regiões metropolitanas do Brasil em 1988, sugeriu clara associação entre fumo e mortalidade por DAC.[17] No estudo de Moraes e Souza,[18] houve associação significativa independente do tabagismo com risco aumentado de DAC, em homens, em relação aos ex-fumantes (OR 2,24) e aos fumantes (OR 1,84); nas mulheres, houve apenas associação significativa e independente com risco aumentado de DAC nos ex-fumantes (OR 2,68); convém citar que esse estudo, diferente do estudo de Avezum,[12] envolveu DAC e não apenas IAM; pode-se sugerir que o tabagismo apresenta força de associação mais potente com o evento aterotrombótico do IAM que a aterosclerose coronária isoladamente. Nesse estudo, o risco aumentado resultante do tabagismo foi de 5,86 em comparação com 1,80. Como o IAM é a principal causa de óbito no Estado de São Paulo, dados sobre tabagismo e mortalidade complementam a compreensão do elo entre tabagismo, IAM e óbito decorrente de DAC. Os resultados do Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)[19] também confirmaram a relação gradual entre número de cigarros e óbito decorrente de DAC, ou seja, o consumo de 1 a 25 cigarros por dia mostrou risco relativo de 2,1, elevando-se para 2,9 quando o consumo era superior a 25 cigarros por dia. De acordo com o estudo INTERHEART,[15,16] o tabagismo se perfaz como um dos três principais fatores de risco associados ao IAM no mundo. Convém citar que a proximidade ao tabagismo, especialmente em ambientes fechados, permite a inalação de mais de quatrocentas substâncias prejudiciais à saúde, fazendo com que o tabagismo passivo também agregue riscos para infarto do miocárdio.

Diabete melito

O fator de risco antecedente de DM se apresenta como fator de risco independentemente associado ao IAM. Esse achado é consistente com o obtido em estudos de coorte, de base populacional, demonstrando que o DM tipo 2 confere risco para DAC cerca de duas vezes maior em homens e de três vezes maior em mulheres. Infarto do miocárdio, angina e morte súbita foram duas vezes mais freqüentes em diabéticos quando comparados com não-diabéticos. Após análise ajustada para todos os outros fatores de risco, o DM continuou a ser o principal fator de risco cardiovascular independente. No estudo MRFIT,[19] o risco de óbito cardiovascular em doze anos de seguimento foi aproximadamente três vezes mais alto em homens, comparados com os controles não-diabéticos. No estudo de Moraes e Souza,[18] uma das interpretações para o desaparecimento do DM como fator preditor independente para DAC pode ser a presença de fatores de risco mais potentes que o DM na ocorrência dos eventos coronários avaliados como DAC, no modelo multivariado, como também, possivelmente, os diabéticos estavam adequadamente tratados, reduzindo o risco de DCV. Entretanto, ao se avaliar os dados do estudo na região metropolitana de São Paulo,[12] bem como dados do AFIRMAR[13] e do IN-

Tabela IX. Obesidade no estudo AFIRMAR. Avaliação dos fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio no Brasil

	Casos (n = 1.279)	Controles (n = 1.279)			p
Índice de massa corporal (kg/m²)					
Média (DP)	26,58 (4,48)	25,67 (4,46)			0,000
Relação cintura-quadril					
Média (DP)	0,96 (0,10)	0,93 (0,09)			0,000
	% de casos (n = 1.279)	**% de controles (n = 1.279)**	**OR**	**IC 95%**	**p**
Índice de massa corporal (kg/m²)					
< 25	39	47	1	–	0,000
25-30	42	39	1,28	1,08-1,52	
> 30	19	14	1,58	1,26-1,97	
Relação cintura-quadril					
≤ 0,89	29	36	1		0,000
0,90-0,93	15	19	1,37	1,08-1,75	
≥ 0,94	64	45	2,42	2,01-2,91	

TERHEART,[15,16] o DM deve ser interpretado como um importante e independente fator de risco a ser prevenido, visando a reduções no risco de IAM.

Hipertensão arterial

A pressão arterial correlaciona-se intensamente com risco cardiovascular. Essa correlação foi demonstrada em diversos estudos epidemiológicos, e a redução do risco de DCV com seu controle foi documentada em inúmeros estudos clínicos em prevenção primária.[21-22] De acordo com o Seven Countries Study,[20] cada incremento de 10 mmHg na mediana da pressão arterial sistólica na população correspondia à duplicação do risco de óbito coronário. O estudo MRFIT[19] também demonstrou relação direta entre elevação dos níveis das pressões arteriais sistólica e diastólica e incidência subseqüente de mortalidade por DAC durante seguimento de 11,6 anos em homens inicialmente sem DAC. Finalmente, os resultados de uma metanálise de nove estudos observacionais prospectivos, incluindo 418.343 indivíduos inicialmente livres de DAC, demonstraram que o aumento do risco para mortalidade por DAC iniciava-se em níveis de pressão arterial diastólica entre 73 mmHg e 78 mmHg, sendo esse aumento superior a cinco vezes quando os níveis se encontravam entre 73 mmHg e 105 mmHg.[20] Dados recentes do Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas demonstram prevalência de 71% de hipertensão previamente diagnosticada em cerca de 2.540 pacientes com IAM em 27 hospitais brasileiros. Os dados nacionais brasileiros[11,13] e da região metropolitana de São Paulo[12] reforçam a necessidade da prevenção primária da HAS, permitindo assim a diminuição do risco cardiovascular da população, com conseqüentes reduções das taxas de IAM, e provavelmente de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e insuficiência renal.

História familiar de doença arterial coronária

Evidências observacionais demonstraram resultados da importância da história familiar de insuficiência coronária para o risco de IAM. No Brasil, o estudo FRICAS[23] (fatores de risco para infarto agudo do miocárdio no Brasil), que incluiu 591 indivíduos em vinte cidades, treze das quais no estado de São Paulo, demonstrou que história familiar de insuficiência coronária foi associada ao risco de IAM, por meio de análise univariada. Grande proporção das DCV pode ser atribuída à predisposição herdada ou familiar. O estudo AFIRMAR[13] demonstrou em metodologia caso-controle o impacto desse fator de risco sobre a população brasileira, como feito também no Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas, resultando em 44% de prevalência, particularmente no grupo de pacientes com angina instável (47%).[11]

O conhecimento da história familiar do indivíduo pode auxiliar os esforços de diretrizes preventivas. Talvez esteja nesse cenário o foco do interesse em compreender como possíveis fatores genéticos promoveriam ou preveniriam a aterosclerose, agregando o conhecimento da epidemiologia molecular como base para a prática da medicina preventiva.

Obesidade

O Nurses Health Study[24] demonstrou que o IMC de 27 a 29 associou-se a risco relativo de óbito de 1,6, o IMC de 29 a 32 associou-se a risco de 2,1 e o IMC $\geq$ 32 associou-se a risco de 2,2 comparativamente ao grupo de IMC abaixo de 19.[23] O estudo NHANES[25] relatou risco relativo de 1,5 para DCV, tardiamente na vida, para mulheres com IMC acima de 29, quando comparadas com a população referente (IMC < 21).[24] Em adição, a obesidade esteve associada com hipertrofia miocárdica, independentemente de HAS e com taxas mais altas de insuficiência cardíaca. Os estudos observacionais sugerem associação entre IMC e DCV ou DAC; e não IAM isoladamente. De acordo com essas evidências e com o estudo INTERHEART,[14] o conhecimento do IMC fornece um quadro incompleto da magnitude do risco, pois o IMC não pode ser discriminado entre pessoas com obesidade central ou abdominal.

A razão cintura-quadril (RCQ), por sua vez, foi um fator extremamente potente associado independentemente com o desenvolvimento de IAM. Essa medida reveste-se de grande sensibilidade superior ao IMC para identificação de risco independente associado com IAM. Entre os maiores estudos que examinaram a relação entre obesidade abdominal e DAC, destaca-se o Nurses Health Study.[24,26] Esse estudo, que avaliou a relação cintura-quadril, RCQ $\geq$ 0,88 estava associada a risco relativo de 3,25 para DAC, comparativamente a RCQ < 0,72.[16] Pode-se sugerir que a obesidade abdominal, avaliada pela RCQ ou pela circunferência abdominal, é um índice mais sensível como fator de risco para ocorrência do IAM, possivelmente pela coexistência de outros fatores como hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensão arterial, as quais, comprovadamente, estão significativamente associadas a DAC. Nesse cenário, também, a simples medida da circunferência da cintura é critério adequado para definir a obesidade abdominal.[27,28] Os valores de circunferência considerados normais para homens são < 90-94 cm e para mulheres, < 80 cm.

No Brasil, a prevalência de obesidade é de cerca de 8% para os homens e de 12,4% para as mulheres.[29,30] Ao se somar obesidade com sobrepeso (IMC entre 25 kg/m^2 e 30 kg/m^2), esse número se eleva para 38,5% e 39%, respectivamente. No estudo AFIRMAR,[11] relação cintura-quadril $\geq$ 0,94 cm apresentou OR 3,25 (IC95%:

2,65-3,99; $p < 0,00001$), enquanto valores ≥ 0,0-0,93 cm apresentaram OR 1,77 (IC95%: 1,36-2,30; $p < 0,00001$). O risco atribuível à população para relação cintura/quadril ≥ 0,94 foi de 35,2%. Quanto ao índice de massa corporal (IMC), valores entre 25 e 30 apresentaram OR 1,28 (IC95%: 1,08-1,52; $p = 0,0001$) e valores > 30 apresentaram OR 1,58 (IC95%: 1,26-1,97; $p = 0,0001$). A Tabela VIII descreve os principais achados do estudo AFIRMAR relacionados a RCQ e IMC.

Dislipidemia

O estudo de Framingham[31] demonstrou que, apesar de os níveis de colesterol significativamente elevados representarem fator de risco para DAC, aproximadamente 80% dos indivíduos que desenvolveram infarto do miocárdio apresentavam níveis de colesterol total na mesma faixa que aqueles que não desenvolveram infarto do miocárdio. Esse achado não enfraquece a importância do colesterol total como fator de risco se for considerado que o estudo INTERHEART delimitou como marcador a relação Apo B/Apo A1, mais sensível e específica para o diagnóstico de dislipidemia associada[15] ao IAM.

No estudo de Avezum,[12] o nível sérico mais elevado de LDL-colesterol, de acordo com as recomendações do NCEP (< 100 mg/dl *versus* ≥ 100 mg/dl), demonstrou estar significativamente associado com a ocorrência de IAM. No Registro Brasileiro de Síndromes Coronárias Agudas, 46% dos pacientes apresentam diagnóstico prévio de dislipidemia. Os níveis séricos de HDL-colesterol também são considerados preditores independentes e robustos, inversamente relacionados à incidência de DAC, nos resultados de numerosos estudos observacionais. Por esses motivos, a dislipidemia em conjunto com a obesidade abdominal e o tabagismo são os três fatores de risco mais fortemente associados ao IAM no mundo.

Atividade física

Existe uma plausibilidade biológica para que se possa aguardar um efeito protetor da atividade física contra o IAM; entretanto, toda sugestão de benefício deve ser confirmada por meio de estudos mais robustos. Além disso, existe grande potencial para redução do risco por DCV naqueles inicialmente sedentários e que se tornam moderadamente ativos; entretanto, aqueles que permanecem sedentários apresentam risco mais alto para DCV e mortalidade por todas as causas.[32] Múltiplos estudos prospectivos publicados durante os últimos 35 anos demonstram relação forte, consistente e gradual entre atividade física de recreação e ocupacional, relatada pelos indivíduos, e eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

Raça

A raça, ou grupo étnico, tem sido descrita como fator que proporciona diferentes taxas de risco de eventos cardiovasculares. O projeto MONICA[33] descreveu as taxas de eventos relacionados a DAC demonstrando que, de acordo com o país (incluindo gênero feminino e masculino), essas taxas variam de menos de 50/100.000 até acima de 900/100.000.

Nos Estados Unidos, o maior impacto negativo da DCV foi encontrado nos indivíduos da raça negra, com taxas de mortalidade por DAC mais em homens que em mulheres.[34] É importante considerar que o mesmo fator de risco pode apresentar impacto clinicamente diferente, de acordo com a população estudada. É possível entender etnias diferentes, como caucasiana, negra, indígena ou amarela, como também podemos ter a mesma etnia vivendo em países diferentes ou mesmo em regiões diferentes do mesmo país. Os negros que vivem na África podem desenvolver IAM pela presença de determinados fatores de risco, os quais podem não ser os mesmos, ou não apresentar a mesma ordem de importância que nos negros que vivem no Brasil.

Nível de escolaridade e renda familiar

É possível que as diferenças, em um país em desenvolvimento, sejam importantes para a ocorrência de IAM, o mesmo não ocorrendo para a Região Metropolitana de São Paulo. Como outras doenças epidêmicas, a DAC apresenta relação próxima com a condição social, e sua prevalência parece estar fortemente relacionada às condições sociais e culturais da sociedade. Essa assertiva é evidenciada pela observação do declínio rápido das taxas de DAC paralelamente às mudanças econômicas nos Estados Unidos e no Japão, como também pelo aumento dessas taxas em países do Leste Europeu e da América Latina.[1,2,4,7] A relação entre nível socioeconômico e DAC pode depender de outros fatores subjacentes, sendo bastante provável que diferentes relações possam ser observadas em diferentes países, dependendo do grau de urbanização, da estrutura social, do estilo de vida e, mesmo, da interação com outros fatores.[12,13]

Consumo de álcool

Embora exista declínio gradual das taxas de mortalidade por DAC com o aumento do consumo de álcool, a mortalidade decorrente de outras doenças aumenta de acordo com o número de doses consumidas. O consumo exagerado de álcool pode causar vários efeitos adversos para a saúde, incluindo HAS e acidente vascular cerebral.[35-37] Os dados recentes dos estudos AFIRMAR e INTERHEART demonstraram que a proteção contra DAC não parece diferir de acordo com o tipo de

bebida alcoólica consumida. No entanto, para os dados do INTERHEART América Latina, o consumo de álcool, com OR 1,05 (0,86-1,27), não foi associado com fator protetor contra o IAM.[15,16]

Fatores psicossociais

O estudo INTERHEART psicossocial demonstrou que quatro fatores relacionados ao estresse são altamente prevalentes em pacientes com IAM ($p < 0,0001$):

- 23% (1.249) comparados a 17,9% (1.324) apresentaram episódios de estresse, e 10% (540) apresentavam estresse permanente no trabalho durante o ano anterior ao IAM;
- 11,6% (1.288) dos casos apresentaram períodos de estresse no domicílio comparados a 8,6% (1.179) dos controles (OR 1,52, IC99%: 1,34-1,72), e 3,5% (384) reportaram estresse permanente domiciliar *versus* 1,9% (253) dos controles (OR 2,12, 1,68-2,65);
- Estresse de um modo geral (no trabalho, no domicílio) foi associado a OR 1,45 (IC99%: 1,30-1,61) se episódico e 2,17 (1,84-2,55) se permanente;
- Estresse financeiro foi também maior nos casos do que nos controles (14,6% [1.622] *versus* 12,2% [1.659]; OR 1,33 [IC99%: 1,19-1,48]).

Essas diferenças foram consistentes de acordo com as regiões em diferentes grupos étnicos e em homens e mulheres.

Implicações para prática clínica e políticas de saúde[12,39]

Os estudos INTERHEART e AFIRMAR permitiram definir que são nove os fatores de risco simples e modificáveis, e que eles estão fortemente associados com IAM globalmente. O Brasil e a América Latina não diferem significativamente do restante do mundo nesses dados. Obesidade abdominal, estresse e hipertensão apresentam maior impacto, particularmente na América Latina e no Brasil. Portanto, evitar fumar, praticar exercício físico regularmente e manter alimentação saudável, como condutas de base para as modificações do estilo de vida, podem evitar a maioria dos IAM no mundo.

Fatores de relevância clínica também foram obesidade abdominal, anormalidade lipídica (relação anormal apo B/apo A1) e fumo. Em conseqüência, devido à disponibilidade atual de informações científicas sólidas e robustas no cenário da prevenção cardiovascular, há necessidade urgente de implementação de estratégias preventivas globais visando à redução do ônus da doença cardiovascular.

Os objetivos da prevenção em pacientes com DAC, como também em indivíduos de alto risco, envolvem os mesmos princípios: redução do risco de eventos isquêmicos clinicamente relevantes, com conseqüente diminuição da mortalidade e da incapacitação prematuras e prolongamento da sobrevida. Como a DAC é multifatorial em sua origem, torna-se importante estimar o risco absoluto do indivíduo (risco de desenvolver DAC fatal ou não-fatal durante os próximos dez anos) por meio da presença dos fatores de risco. Os indivíduos com maior risco multifatorial devem ser identificados e selecionados para intervenções de estilo de vida e, quando apropriado, para intervenções farmacológicas. As ações em cardiologia preventiva devem ser baseadas na prevalência e nas taxas de mortalidade da doença em questão. Com base nos dados obtidos, as ações preventivas promotoras de saúde cardiovascular podem ser hierarquizadas. No que se refere às forças de associação, ou potência, dos fatores de risco avaliados, seria possível sugerir a hierarquização eficiente da designação de recursos, ou seja, o fator de risco com maior potência e prevalência mereceria a alocação prioritária dos recursos de prevenção. A designação prioritária ou hierarquizada baseia-se no fato de que os recursos a serem destinados na área de saúde são finitos ou escassos, e, portanto, fatalmente, escolhas devem ser feitas. Existe ainda a possibilidade, no âmbito da Saúde Pública, de que os fatores identificados possam receber intervenções de maneira simultânea, pois o núcleo dessa ação envolve a promoção de saúde cardiovascular global.

Programas de prevenção de fatores de risco, incluindo abordagens economicamente atrativas, são intervenções factíveis e custo-efetivas para a redução da mortalidade e da incapacitação. Existe um potencial substancial para aplicação de desenvolvimentos científicos oriundos da pesquisa epidemiológica e clínica, como também de avanços tecnológicos, para prevenção e tratamento da DCV. Os resultados desse estudo caso controle permitem o direcionamento das políticas em cardiologia preventiva, visando às reduções da incidência de IAM e de suas conseqüências de morbidade e mortalidade, por meio do controle efetivo dos fatores de risco identificados.

Resumo

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade e incapacitação em vários países. Em regiões metropolitanas do nosso país, os coeficientes de mortalidade por infarto agudo do miocárdio e doença cerebrovascular, específicos por idade, apresentam perfis de risco diferentes de outros países. Cerca de metade dos óbitos musculares por doença arterial coronária ocorre na faixa etária abaixo dos 65 anos.

No município de São Paulo, apesar do declínio de mortalidade por doença arterial coronária

e doença cerebrovascular, as doenças cardiovasculares relacionadas à aterosclerose ainda constituem o principal grupo de causas de óbito no Estado, semelhantemente aos países desenvolvidos.

Bibliografia

1. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard: Harvard School of Health, 1996.
2. Lopez AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. World Health Stat Q 1993; 46.
3. Whelton PK, Brancati FL, Appel LJ, Klag MJ. The challenge of hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease in economically developing countries. High Blood Press 1995; 4:36-45.
4. Murray CJL, Lopez AD. Global comparative assessment in the health sector. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.
5. DATASUS. Indicadores de saúde. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.
6. Lolio CA, Laurenti R. Evolução da mortalidade por doença isquêmica do coração no município de São Paulo, 1970 a 1981. Arq Bras Cardiol 1986; 46:153.
7. Lolio CA, Laurenti R. Tendência da mortalidade por doenças cerebrovasculares em adultos maiores de 20 anos de idade no município de São Paulo (Brasil), 1950 a 1981. Rev Saúde Publ 1986; 20:342.
8. Lolio CA, Souza JMP, Laurenti R. Decline in cardiovascular disease mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1970 to 1983. Rev Saúde Publ 1986; 29:454.
9. Uemura K, Pisa Z. Recent trends in cardiovascular disease mortality in 27 industrialized countries. World Health Stat Quart 1971; 38:1617-25.
10. Saraiva JFK, Magalhães CC, César LAM, et al. Epidemiologia das síndromes coronárias no estado de São Paulo: análise do RESIM. In: Nobre F, Serrano CV. Tratado de cardiologia SOCESP. 1ª ed. Barueri: Manole, 2005, 34-41.
11. Piegas LS, Guimarães HP, Avezum A, et al. Brazilian registry of acute coronary syndromes. European Congress of Cardiology, 2007.
12. Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. Arq Bras Cardiol 2005; 84(3):206-13.
13. Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, et al. Risk Factors for Myocardial Infarction in Brazil (AFIRMAR). Am Heart J 2003; 146:331-8.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. Lancet 2004; 364(9438):937-52.
15. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation 2007; 115(9):1067-74.
16. Lanas F, Avezum A, Piegas LS, Guimarães HP, Yusuf S. Fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio no Brasil e na América Latina: estudos AFIRMAR e INTERHEART América Latina. Rev Cardiometabol Practic Clin 2007; 1(1):10-7.
17. Lotufo PA, Benseñor IJ, Lolio CA. Tabagismo e mortalidade por doença isquêmica do coração. Estudo comparativo das capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1988. Arq Bras Cardiol 1995; 64:7-9.
18. Moraes SA, Souza JMP. Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Comparação por sexo. Arq Bras Cardiol 1996; 66:59-63.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. And The Multiple Risk Factor Intervention Trail Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993; 16:434-44.
20. Keys A. The Seven Countries Study: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
21. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. Arch Intern Med 1993; 153:598-615.
22. Macmahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1. prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335:765-74.
23. Silva MAD, Sousa AGMR, Schargrodsky H. Fatores de risco para infarto agudo do miocárdio no Brasil – estudo FRICAS. Arq Bras Cardiol 1998; 71:667-75.
24. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995; 333:677-85.
25. Harris TB, Ballard-Barbasch R, Madans J, Makuc DM, Feldman JJ. Overweight, weight loss, and risk of coronary heart disease in older women: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol 1993; 137:1318-27.
26. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. JAMA 1998; 280:1843-8.
27. Consolim-Colombo FM, Atala MM. Síndrome metabólica como fator de risco para insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 4:616-29.
28. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. JAMA 1998; 280:1843-8.
29. Consolim-Colombo FM, Atala MM. Síndrome metabólica como fator de risco para insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 4:616-29.
30. Guimarães HP, Avezum A,Piegas L. Obesidade abdominal e síndrome metabólica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2006; 16:41-7.
31. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Study. Ann Int Med 1979; 90:85-91.
32. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans – a statement for health professionals by the Committee On Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 1996; 94:857-62.
33. The Who Monica Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Circulation 1994; 90: 583-612.
34. Rosemond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. N Engl J Med 1998; 339:861-7.
35. Klatsky AL, Armstrong MA, Griedman GD. Alcohol and mortality. Ann Intern Med 1992; 117:646-54.
36. Bradley KA, Donovan DM, Larson EB. How much is too much? Advising patients about safe levels of alcohol consumption. Arch Intern Med 1993; 153:2734-40.
37. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser Permanent Multiphasic Health Examination Data. N Engl Med 1977; 296:1194-200.
38. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries: case-control study. Lancet 2004; 364(9438):953-62.
39. Guimarães HP, Lopes RD, Avezum A, Piegas LS. Prevenção de doenças cardiovasculares. In Lopes ACL, José FF, Lopes RD (Eds.). Clínica médica: guias de medicina ambulatorial e hospitalar – UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. 1ª ed. Barueri: Manole, 2007; 127-37.

Capítulo 4

Quadro Atual das Cardiopatias Não-ateroscleróticas no Brasil

Carlos Costa Magalhães
Antonio Carlos Palandri Chagas
Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Pontos-chave

- A doença cardiovascular (DCV) emergiu como a doença crônica dominante em muitas partes do mundo, e agora no início do século XXI.
- Por volta de 2020, previsões dão conta de que a DCV será responsável por extinguir 25 milhões de vidas a cada ano.
- O tratamento clínico da cardiomiopatia chagásica pode ser dividido no tratamento da insuficiência cardíaca e no das arritmias cardíacas.
- Os pacientes com cardiopatia chagásica apresentam com muita freqüência distúrbios de condução e ritmo associados.
- A insuficiência cardíaca representa um dos fatores de risco mais importantes, principalmente na população de idosos. No Brasil, a estimativa para o ano de 2040 é de que haja um incremento em mais de seis vezes da população com mais de 65 anos, correspondendo a uma variação de 4,9 milhões (4%), em 1980, para 31,8 milhões (14%).
- A febre reumática é a causa mais importante de doença cardíaca adquirida, representando um relevante problema de saúde publica, com significativos índices de morbidade e mortalidade.
- Para que ocorra a erradicação do estreptococo, deve-se utilizar agente bactericida, com manutenção dos níveis séricos por dez dias.

Introdução

A revolução industrial e tecnológica, ocorrida nos últimos dois séculos, contribuiu para a ocorrência de transformações, tanto sociais como econômicas, que desencadearam maior prevalência de doenças e, conseqüentemente, aumento de mortalidade.

A doença cardiovascular (DCV) emergiu como a doença crônica dominante em muitas partes do mundo, e agora no início do século XXI. Dados epidemiológicos vêm demonstrando ser a principal causa de invalidez e de mortalidade mundial, e por pelo menos a metade de todas as mortes no mundo desenvolvido. No início do século XX, a DCV era responsável por menos de 10% de todas as mortes, e no século XXI, é responsável por pelo menos a metade de todas as mortes no mundo desenvolvido e por 25% nos países em desenvolvimento,[1-2] no qual o Brasil está inserido. Por volta de 2020, previsões dão conta de que a DCV será responsável por extinguir 25 milhões de vidas a cada ano. Esse aumento global é o resultado de um desvio acentuado na saúde dos indivíduos no mundo inteiro no curso do século XX. Igualmente importante, tem ocorrido transformações sem precedentes no perfil das doenças dominantes ou na distribuição das doenças responsáveis pela maioria dos casos de morte e invalidez. Antes de 1900, as doenças infecciosas e a desnutrição eram as causas mais comuns de morte. Estas foram gradualmente suplantadas em alguns países (na maioria dos casos, desenvolvidos) pelas doenças crônicas, como a DCV e o câncer, devido, em parte, ao avanço nas medidas nutricionais e de saúde pública. Conforme esta tendência se dissemina e continua nos países em desenvolvimento, a DCV predominará como a principal causa de morte por volta de 2020, sendo responsável por uma em cada três mortes (Figura 1).[2]

Essa modificação nas doenças que são responsáveis pelas grandes transformações provocadas pela mortalidade e morbidade é conhecida com transição epidemiológica.[3,4] Nunca ocorrendo de forma isolada, a transição epidemiológica está intimamente ligada com as alterações na riqueza pessoal e coletiva (transição econômica), na estrutura social e na demografia (transição demográfica). O fato de a transição epidemiológica estar ligada à evolução das forças sociais e econômicas faz com que ela tenha lugar em velocidades diferentes em

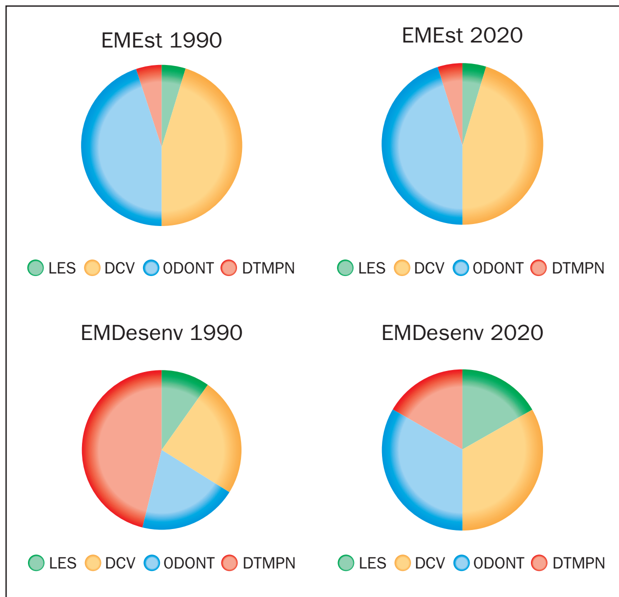


Figura 1. Gráficos das alterações no padrão de mortalidade de 1990 a 2020. EMEst: economia e mercado estabelecidos; EMDesenv: economia de mercado em desenvolvimento; LES: lesões; DCV: doença cardiovascular; ODNT: outras doenças não-transmissíveis; DTMPN: doenças transmissíveis, maternas, perinatais e nutricionais.

torno do mundo. No início do terceiro milênio, a saúde das populações e o perfil das doenças variam amplamente por país e região. Por exemplo, a expectativa de vida no Japão (81,4 anos) é duas vezes maior do que em Serra Leoa (34,2 anos).[5] Em um quadro similar, as doenças transmissíveis, infecciosas, materno infantis e nutricionais, as do grupo I definidas por Murray e Lopes na sua abrangente análise do ônus global das doenças,[6] são responsáveis por apenas 6% das mortes nos países chamados desenvolvidos, comparados com 33% na Índia.[6] As grandes diferenças no ônus da doença ficam facilmente aparentes ao longo de três grandes setores econômicos e geográficos do mundo (Tabela I). Estes incluem as Economias de Mercado já Estabelecidas (EMEst) da Europa Ocidental, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Japão; as Economias de Mercado Emergentes (EMEmerg) dos estados do Leste Europeu e das Economias em Desenvolvimento (EMDesenv), que podem ser, por sua vez, subdivididos em seis regiões geográficas: China, Índia, outros países e ilhas asiáticas, a África subsaariana, o crescente do Oriente Médio, a América Latina e o Caribe. Atualmente, a DCV é responsável por 45% de todas as mortes nas EMEst, 55% de todas as mortes nas EMEmerg, e apenas 23% das mortes nas EMDesenv.

Na América Latina, cerca de 31% de todas as mortes são atribuíveis à DCV, um número que se espera que aumente para 38% por volta de 2020.[6] Embora as taxas de doença arterial coronária (DAC) sejam maiores do que as do acidente vascular cerebral (AVC), apesar de que não no grau observado nas EMEst, a combinação destes dois é responsável por mais de 75% da DCV nessa região. Enquanto a doença cardíaca reumática parece estar declinando na maioria dos países, a doença de Chagas permanece como um problema importante na Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai, Peru, Uruguai e Venezuela.

Doença de Chagas

O nome da doença é uma homenagem a Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas Oliveiras, médico e pesquisador que descobriu a doença e como ela é transmitida ao realizar uma campanha para controle da malária no norte de Minas Gerais em operários que trabalhavam na construção da estrada de ferro Central do Brasil.

Do ponto de vista da história da medicina, o feito de Carlos Chagas é praticamente único, porque ele conseguiu descrever a epidemiologia da doença, a etiopatoge-

Tabela I. Ônus das doenças para as três regiões econômicas do mundo

	População (milhões) (% da população mundial total)		Doenças cardiovasculares (%)		Outras doenças não-transmissíveis (%)*		Condições transmissíveis, maternas, perinatais e nutricionais (%)		Lesões (%)	
Setor	**1990**	**2010**	**1990**	**2010**	**1990**	**2010**	**1990**	**2010**	**1990**	**2010**
EMEst +	798 (15,2)	874 (12,4)	44,6	43,1	42,8	45,1	6,4	6,2	6,2	5,5
EMEmerg ±	346 (6,6)	363 (5,2)	54,6	55	29,5	32,2	5,6	3,5	10,3	8,8
EMDesenv §	4.124 (78,3)	5.764 (82,3)	23	31	17	31,2	41,9	24,7	10,7	12

* Inclui câncer, diabete, distúrbios neuropsiquiátricos, anomalias congênitas e doenças respiratórias, digestivas, geniturinárias e musculoesqueléticas.
EMEst +: economias de mercado estabelecidas (Estados Unidos, Canadá, Europa Ocidental, Japão, Austrália e Nova Zelândia); EMEmerg ±: economias de mercado emergentes (antigos estados socialistas da Federação Russa); EMDesenv §: economias de mercado em desenvolvimento (China, Índia, outros países e ilhas asiáticas, África subsaariana, crescente do Oriente Médio e América Latina e Caribe). Tabela adaptada de Murray CJL, Lopez AD: The Global Burden of Disease. Cambridge MA, Harvard School of Public Health, 1996.

nia, o quadro clínico e o prognóstico. Nada mais merecido que um dos poucos epônimos para doenças ainda existente seja em homenagem a esse ilustre brasileiro. Juntamente com Oswaldo Cruz, Vital Brazil, Rocha Lima, Adolpho Lutz, Clemente Ferreira e Emílio Ribas, Carlos Chagas pôs a saúde pública e a microbiologia em posição de vanguarda no início do século XX. José Carlos Pinto Dias, o maior pesquisador brasileiro da doença, conseguiu evidências históricas que o Prêmio Nobel de Medicina de 1921 poderia ter sido concedido a Chagas, mas a Academia Sueca não recebeu "boas recomendações" de brasileiros, vários deles não médicos!

A doença é causada por um protozoário, o *Trypanosoma Cruzi*, transmitido por um inseto triatomídeo, com freqüência chamado de "barbeiro" ou "chupança". A doença de Chagas no Brasil levou a um grande prejuízo econômico pelas mortes precoces de pessoas na fase produtiva e também pelo absenteísmo dos muitos brasileiros com doença de Chagas, que representavam uma perda mínima de mais de US$ 5.000.000 por ano na década de 1990.

Aspectos clínicos e epidemiológicos

Parasitose exclusiva do continente americano

No Brasil, a transmissão já chegou a corresponder a 36% do território, atingindo mais de 2.450 municípios, que se estendiam desde o Maranhão ao Rio Grande do Sul (calculou-se cerca de 5 milhões de brasileiros infectados na década de 1970). A principal via de transmissão era vetorial, que se dava nas áreas rurais. As medidas de controle dos insetos vetores proporcionaram a virtual eliminação da principal espécie vetora (*T. infestans*), diminuindo a incidência das infecções de forma significativa. Recentemente, a transmissão transfusional vem ganhando importância nos grandes centros urbanos.

O Ministério da Saúde estima que no Brasil, na atualidade, existam, aproximadamente três milhões de pessoas infectadas, de forma crônica. Os sintomas iniciais, febre e mal-estar, são genéricos, podendo ser confundidos com os de outras doenças. O *Trypanossoma cruzi* é o agente etiológico causador da doença de Chagas, também conhecida por tripanossomíase americana de esquizotripanose. É uma antropozoonose, freqüente nas Américas, sobretudo na América Latina. Estima-se que nessa parte das Américas cerca de 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas.

A doença de Chagas constitui ainda hoje, no Brasil e em diversos países da América Latina, um problema médico-social grave. No Brasil atinge cerca de oito milhões de habitantes, principalmente populações pobres que residem em condições precárias. Essa doença é uma das principais causas de morte súbita que pode ocorrer com freqüência na fase mais produtiva do cidadão (segundo a OMS). Entre 20% e 30% dos chagásicos desenvolvem alterações cardíacas e de 10% a 15%, no esôfago e/ou intestino grosso. Há pacientes que evoluem para a forma cardiodigestiva.

Descrição: doença parasitária que se manifesta sob várias formas: aguda, indeterminada e crônica.

Fase aguda: quando aparente, é caracterizada por uma miocardite, na maioria das vezes, só traduzível eletrocardiograficamente. As manifestações gerais são de febre (pouco elevada), mal-estar geral, cefaléia, astenia, hiporexia, edema, hipertrofia de linfonodos, hepatoesplenomegalia e meningoencefalite (rara). Pode apresentar sinal de porta de entrada aparente: sinal de Romaña (edema ocular bipalpebral unilateral) ou chagoma de inoculação (lesão cutânea semelhante a um furúnculo que não supura). Passada a fase aguda aparente ou inaparente, o indivíduo permanece na forma indeterminada (infecção assintomática), que pode nunca se evidenciar clinicamente ou se manifestar anos ou décadas após a infecção inicial. As formas crônicas com expressão clínica podem ser:

a. Cardíaca: a mais importante forma de limitação ao doente chagásico e a principal causa de morte. Pode apresentar-se sem sintomatologia, mas com alterações eletrocardiográficas (principalmente bloqueio completo de ramo direito), ou ainda como síndrome de insuficiência cardíaca progressiva, insuficiência cardíaca fulminante, ou com arritmias graves e morte súbita. Seus sinais e sintomas são: palpitação, dispnéia, edema, dor precordial, dispnéia paroxística noturna, tosse, tonturas, desmaios, acidentes embólicos, extra-sistolias, desdobramento de segunda bulha, hipofonese de segunda bulha e sopro sistólico. As principais alterações eletrocardiográficas são: bloqueio completo do ramo direito (BCRD), hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE), bloqueio AV do primeiro, segundo e terceiro graus, extra-sístoles ventriculares, sobrecarga de cavidades cardíacas, alterações da repolarização ventricular, entre outras. O raio-X de tórax revela cardiomegalia.
b. Digestiva: alterações ao longo do trato digestivo ocasionadas por lesões dos plexos nervosos (destruição neuronal simpática), com conseqüentes alterações de motilidade e morfologia, sendo o megaesôfago e o megacólon as manifestações mais comuns. No megaesôfago, observa-se disfagia (sintoma mais freqüente e dominante, regurgitação, epigastralgia ou dor retroesternal, odinofagia (dor à deglutição), soluço, ptialismo (excesso de salivação), emagrecimento (podendo chegar à caquexia), hipertrofia das parótidas. No megacólon: constipação intestinal (instalação lenta e insidiosa), meteorismo, distensão abdominal e fecaloma. As alterações radiológicas são importantes no diagnóstico da forma digestiva.

c. Forma mista: quando o paciente associa a forma cardíaca com a digestiva, podendo apresentar mais de um mega.
d. Formas nervosas e de outros megas: são aventadas, mas não parecem ser manifestações importantes da doença.
e. Forma congênita, cujos sinais clínicos são hepatomegalia e esplenomegalia, presente em todos os casos, icterícia, equimoses e convulsões decorrentes da hipoglicemia. Não há relato de ocorrência de febre.

Agente etiológico: é o *Trypanosoma cruzi*, protozoário flagelado da ordem kinetoplastida, família Trypanosomatidae, caracterizado pela presença de um flagelo e uma única mitocôndria. No sangue dos vertebrados, o *Trypanosoma cruzi* se apresenta sob a forma de trypomastigota e, nos tecidos, como amastigotas. Nos invertebrados (insetos vetores), ocorre um ciclo com a transformação dos tripomastigotas sangüíneos em epomastigotas, que depois se diferenciam em trypomastigotas metacíclicos, que são as formas infectantes acumuladas nas fezes do inseto.

Reservatório: além do homem, mamíferos domésticos e silvestres têm sido naturalmente encontrados infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, tais como: gato, cão, porco doméstico, rato de esgoto, rato doméstico, macaco de cheiro, sagüi, tatu, gambá, cuíca, morcego, entre outros. Os mais importantes, do ponto de vista epidemiológico, são aqueles que coabitam ou estão muito próximos do homem, como o cão, o rato, o gambá, o tatu e até mesmo o porco doméstico, encontrado associado com espécies silvestres na Amazônia. As aves e os animais de sangue frio (lagartos, sapos, outros) são refratários à infecção.

Vetores: *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma sordida*, entre outros.

Modo de transmissão: a forma natural ou primária é a vetorial, que se dá por meio das fezes dos triatomineos ("barbeiros" ou "chupões"), que defecam após o repasto. A transmissão transfusional ganhou grande importância em virtude da migração de indivíduos infectados para áreas urbanas com ineficiente sistema de controle das transfusões de sangue. Transmissão congênita ocorre, mas muitos dos conceptos têm morte prematura.

Período de incubação: de 5 a 14 dias após a picada do vetor, quando existe sintomatologia. Por transfusão, o período é mais longo, de 30 a 40 dias. As formas crônicas se manifestam mais de dez anos após a infecção inicial.

Período de transmissibilidade: a maioria dos portadores do *T. cruzi* alberga o parasita no sangue e nos tecidos por toda a vida. Entretanto, a infecção só passa de pessoa a pessoa pelo sangue (transfusão ou placenta).

Complicações: na fase aguda são miocardite, ICC grave e meningoencefalite. Na fase crônica: fenômenos tromboembólicos em decorrência de aneurisma de ponta do coração. Esofagite, fístulas e alterações pulmonares (refluxo), em conseqüência do megaesôfago. Volvos, torções e fecalomas, devido a megacólon.

Diagnóstico: clínico-epidemiológico e/ou laboratorial. Os exames específicos podem ser parasitológicos para identificação do *T. cruzi* no sangue periférico: pelo método de Strout, exame a fresco, gota espessa, esfregaço corado, creme leucocitário, xenodiagnóstico; ou sorológicos: hemaglutinação indireta, imunofluorescência. ELISA.

Diagnóstico diferencial: na fase aguda: febre tifóide, leishmaniose visceral, esquistossomose mansônica aguda, mononucleose infecciosa, toxoplasmose, entre outras doenças febris. A miocardite crônica deve ser diferenciada de outras cardiopatias. Os megas devem ser diferenciados dos megas por outras etiologias. A forma congênita pode ser confundida, principalmente, com sífilis e toxoplasmose. A meningoencefalite chagásica diferencia-se da toxoplásmica pela sua localização fora do núcleo da base e pela abundância do *T. cruzi* no LCR.

Tratamento: depende das formas da doença: se for congênita ou aguda (transmissão vetorial ou por transfusão), o tratamento específico pode ser feito com o benzonidazol, na dose de 5 mg/kg/dia, VO, em adultos, e de 5 a 10 mg/kg/dia, em crianças, por 60 dias; ou com nifurtimox, em adultos, de 8 a 10 mg/kg/dia, VO, e, em crianças, 15 mg/kg/dia, em intervalos de 8/8 horas, durante 60 a 90 dias.

Açaí é transmissor de doença de Chagas na Amazônia

Um ano depois de o Brasil ter recebido da Organização Pan-Americana de Saúde um certificado pela eliminação de transmissão da doença de Chagas pelo barbeiro que vive em buracos de casas situadas em regiões pobres, autoridades em saúde deparam-se com um novo desafio envolvendo a infecção.

Dessa vez, a forma aguda da doença, associada a ingestão de alimentos, sobretudo o açaí, contaminados com o mosquito transmissor. Desde janeiro de 2007, foram contabilizados 100 casos de doença de Chagas aguda (DCA), com quatro mortes. Mantida esta tendência, o ano de 2007 terminará com um número maior de casos do que em 2006, quando 115 casos foram confirmados.

Por enquanto, não há perspectivas de erradicação da doença, e a Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) afirma que a estratégia hoje disponível tenta para controlar a DCA, não erradicá-la.

Não existem técnicas que possam impedir esta forma de transmissão, mas reduzi-la, já que o açaí é consumido por grande parte da população da região amazônica. O suco é produzido de maneira artesanal e, justamente por isso, algumas medidas recomendadas, como a pasteurização, não têm como ser aplicadas.

A maior parte dos casos da nova onda de infecções ocorreu em surtos, que afetaram dez municípios nos Estados do Amazonas, Amapá e Pará. Investigações mostram que a transmissão da doença ocorreu principalmente pela via oral. E o alimento mais associado à infecção foi o açaí. Os casos restantes, isolados, ainda não tiveram a forma de transmissão identificada.

Doença de Chagas aguda por transmissão oral

A ocorrência de doença de Chagas aguda (DCA) por transmissão oral, relacionada ao consumo de alimentos até o ano de 2004, constituía um evento pouco conhecido ou investigado, havendo relatos de surtos localizados na região amazônica, detectados pelo Instituto Evandro Chagas da Secretaria de Vigilância da Saúde.

Antes destes eventos detectados nos últimos anos, há registro de literatura brasileira de dois surtos relacionados ao consumo de caldo de cana em Teutônia (Rio Grande do Sul) e em Catolé do Rocha (Paraíba), há mais de duas décadas. Em 2005, outro surto relacionado ao consumo de caldo de cana foi detectado no Estado de Santa Catarina, no qual 24 pessoas foram infectadas, com três óbitos.

No período de janeiro de 2005 a agosto de 2007, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) recebeu a notificação e vem participando das investigações de 22 surtos de DCA em vários estados. Na maioria destes eventos, pode-se comprovar a associação de ocorrência de casos com o consumo de alimentos *in natura*, como caldo de cana (Santa Catarina – 2005 e Bahia – 2006), bacabá (Maranhão, Pará – 2006) e especialmente o açaí (Pará – 2006 e 2007, Amazonas – 2007). Um total de 170 casos e 10 óbitos (letalidade de 6,5%) de DCA foi identificado até o momento, sendo a maior incidência registrada na região Norte.

Cardiomiopatia chagásica

Ao contrário da fase aguda, as alterações patológicas são predominantemente decorrentes da ação direta do *T. cruzi* e da resposta imune do hospedeiro infectado na fase crônica, o agente etiológico desempenha papel bem menos relevante na patogênese da doença de Chagas.

Apesar de ainda não completamente entendida, a patogênese mais aceita para explicar cardiomiopatia da fase crônica da doença de Chagas assenta-se em mecanismos auto-imunes e não na participação direta do parasita. Tal fato, associado ao encontro raro de parasitas em cortes histológicos de miocárdio e à baixa parasitemia de pacientes na fase crônica, torna a terapêutica específica anti-*T. cruzi* de utilidade no mínimo discutível. Não há evidências conclusivas de que o uso de agentes tripanosomicidas modifique a história natural da cardiomiopatia chagásica crônica. Por conseguinte, o tratamento dessa entidade baseia-se fundamentalmente no manuseio das complicações.

O tratamento clínico da cardiomiopatia chagásica pode ser dividido no tratamento da insuficiência cardíaca e das arritmias cardíacas.

Em geral, os pacientes chagásicos que apresentam insuficiência cardíaca apresentam cardiomegalia global de graus variáveis por dilatação de todas as cavidades cardíacas. Normalmente, a tendência do comportamento hemodinâmico dos pacientes sintomáticos é a de hipertensão venosa sistêmica e hipertensão venocapilar pulmonar, com inadequação ou diminuição do débito cardíaco proporcional à gravidade do caso.

O tratamento da insuficiência cardíaca dos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica exige alguns cuidados. Pelo fato de haver maior sensibilidade ao digital não utilizamos dose de ataque, devendo a digoxina ser introduzida na sua dose de manutenção de 0,25 mg/dia. Deve-se evitá-la nos pacientes que apresentam bradiarritmia importante ou naqueles em que houver importante aumento das arritmias ventriculares com o uso do agente.

O edema é combatido com diuréticos. O mais utilizado é a furosemida, na dosagem de 40 a 80 mg/dia (1 a 2 comprimidos), tomando-se o cuidado de manter os níveis de potássio estáveis. Na vigência de tipos funcionais mais avançados com intolerância a médios ou pequenos esforços, apesar do uso de digital e diuréticos, associamos aos agentes vasodilatadores que tenham ação em território arteriolar e venoso.

Os agentes que bloqueiam a conversão enzimática da angiotensina I em angiotensina II, como captopril e enalapril, funcionam como vasodilatadores arteriolares e venosos e têm sido de grande auxílio na terapêutica dos pacientes, podendo ser associadas ao digital e diurético, apesar de que faltam provas de que o tratamento reduza a mortalidade, e mantenham os efeitos favoráveis obtidos quando da fase aguda a longo prazo.[5,6] Os β-bloqueadores e a espironolactona ainda não demonstraram benefícios adicionais de seu emprego. A dose de captopril deve ser iniciada com 6,25 mg VO três a quatro vezes por dia e do enalapril de 5 a 10 mg VO duas vezes por dia, aumentando-se de forma gradual conforme a necessidade. Em geral, o efeito hemodinâmico máximo do captopril é conseguido com doses de 25 mg administradas a cada 6 horas, e do enalapril 20 mg a cada 12 horas.

A internação hospitalar fica reservada para o combate mais enérgico de edemas volumosos com diuréticos endovenosos (uma a duas ampolas de 20 mg de furosemida a cada 6 horas) ou para aqueles que apresentam sinais de importante deterioração hemodinâmica com hipertensão venosa, oligúria, hipotensão e vasoconstrição periférica. O uso de nitroprussiato de sódio endovenoso (25 a 400 μg/min) associado com dopamina (100 a 700 μg/min) pode ser de grande utilidade nas descompensações em que existe uma forte tendência para choque cardiogênico.

Os pacientes com cardiopatia chagásica apresentam distúrbios de condução e ritmo associados com muita freqüência.

A disfunção do nó sinusal é um achado constante destes pacientes, e a sua manifestação eletrocardiográfica mais comum é a de uma bradicardia sinusal inapropriada e persistente. Episódios de bloqueio sinoatrial, parada sinusal, fibrilação atrial de freqüência baixa (por doença concomitante do nó atrioventricular) e da síndrome de taquicardia-bradicardia são achados freqüentes.

Os distúrbios de condução atrioventricular são representados por bloqueios de ramo e bloqueios atrioventriculares de graus variáveis.

Indica-se o implante de marca-passo definitivo nos pacientes com bloqueio atrioventricular total sintomático, bloqueio AV Mobitz tipo II, bradiarritmias sintomáticas com freqüência cardíaca < 40 bpm ou pausas maiores que 3 segundos, na ausência de intoxicação medicamentosa.

Quando a associação entre o sintoma e a arritmia não estiver clara, indica-se o Holter® de 24 horas, ou o Looper®, por período de até 7 dias. Com exceção dos bloqueios atrioventriculares avançados (Mobitz II ou BAV total), é excepcional a indicação de marca-passo para bradiarritmias em pacientes assintomáticos.

As arritmias ventriculares são freqüentes, podendo se apresentar como extra-sistolia ventricular ou taquicardia ventricular.

Nos pacientes assintomáticos, as extra-sístoles não devem ser tratadas, sobretudo se não houver indícios de importante disfunção ventricular. Os pacientes sintomáticos pela presença de extra-sistolia ventricular ou taquicardia ventricular (mais de três batimentos ectópicos ventriculares sucessivos com freqüência correspondente a > 100 bpm) devem ser tratados.

O agente que tem sido utilizado para o tratamento das arritmias ventriculares complexas, sintomática ou não, associado a disfunção ventricular grave, é a amiodarona (doses de 400 mg a 1 g/dia), apesar de pequeno número de pacientes em estudos multicêntricos.[7] A eficácia dos agentes antiarrítmicos é definida quando houver uma diminuição de 80% das extra-sístoles ventriculares e abolição de todos os episódios de taquicardia ventricular pelo Holter de 24 horas.

Pacientes que apresentam arritmias letais, como taquicardia ventricular sustentada (episódios de taquicardia ventricular de mais de 30 segundos de duração) ou fibrilação ventricular, exigem atenção especial. Estes pacientes devem ser submetidos a estudo eletrofisiológico para a identificação de esquemas terapêuticos que previnam a recorrência destas arritmias.

Em alguns pacientes chagásicos, o uso de agentes antiarrítmicos pode deprimir de forma importante o automatismo e a condução cardíaca, podendo eventualmente precipitar a indicação de marca-passo. Fica a cargo do clínico ajuizar o risco/benefício de tais procedimentos, já que várias dessas arritmias não exigem terapêutica específica.

A utilização de anticoagulantes tem sido adotada em pacientes com comprometimento ventricular associado a fibrilação atrial, presença de tromboembolismo prévio e evidências ecocardiográficas de trombos intracavitários.[8] Finalmente, o transplante cardíaco pode ser uma opção terapêutica para pacientes com cardiopatia chagásica que, em sua história natural, estão evoluindo com a forma terminal de cardiomiopatia dilatada. Apesar de relatos iniciais demonstrarem mortalidade de 50% no primeiro ano e reativação da infecção pelo *T. cruzi* em 75% dos pacientes, os esquemas terapêuticos atuais podem oferecer melhores resultados.[9,10]

Profilaxia

Dada a ausência de tratamento efetivo da cardiomiopatia chagásica, a prevenção da infecção reveste-se de notável importância no controle dessa entidade. As medidas profiláticas visam primariamente o combate ao vetor (por meio de técnicas que não cabe aqui discuti-las) e à proteção do receptor susceptível de transfusões de sangue. A transmissão por sangue contaminado ocorre em 12% a 25% dos receptores suscetíveis, contribuindo para disseminação da forma aguda da doença.[11-13]

É importante salientar que essa transmissão ocorre tanto em zonas endêmicas quanto em áreas não-endêmicas, como nas grandes cidades captadoras dos fluxos migratórios.

Os corantes trifenilmetânicos, em especial a violeta de genciana, na concentração de 1:4000, revelaram-se bastante eficazes contra formas sangüícolas do *T. cruzi.* Apesar da proteção conferida e praticamente da ausência de efeitos colaterais, muitos bancos de sangue relutam em usá-la devido à coloração violeta conferida ao frasco de sangue a ser transfundido.

As tentativas de desenvolvimento de vacinas contra a doença de Chagas que induzam proteção, não produzam infecção, não induzam auto-agressão ou imunossupressão, foram desanimadoras. Não se dispõe, no momento, nem se espera em futuro próximo, de nenhuma vacina para uso humano.

Insuficiência cardíaca

O aumento da população idosa, seja nos países industrializados seja nos países em transição epidemiológica, como o Brasil, é uma situação que tem chamado à atenção. Comparando-se as estimativas para 2040 entre Brasil e Estados Unidos, espera-se aumento em mais de seis vezes da população com mais de 65 anos no Brasil e de mais de quatro vezes nos Estados Unidos, ou seja, de 4,9 milhões (4% da população) em 1980 para 31,8 milhões (14% da população) no Brasil

e de 25,5 milhões (11% da população) em 1980 para 77,2 milhões (20% da população) nos Estados Unidos.[14,15] A prevalência atual estimada para a insuficiência cardíaca varia de 1% a 2% da população nos sete maiores mercados econômicos (Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha e Reino Unido). Aproximadamente 23 milhões de pessoas são portadoras de insuficiência cardíaca e 2 milhões de novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados a cada ano no mundo. Em contraste com outras doenças cardíacas que vêm apresentando declínio nas últimas décadas, a incidência da insuficiência cardíaca está aumentando. De fato, é a doença cardiovascular que mais cresce nos Estados Unidos.[16]

Dados epidemiológicos obtidos do DATASUS-2003[17] demonstram a realidade encontrada no Brasil nos últimos anos (Tabela II).

No grupo de pacientes especiais, como a população idosa, representou 18,3% das internações hospitalares, sendo que 41,4% ocorreu devido às causas de origem cardiovascular, e destes, 12,16% equivaliam a 260.839 pacientes, à insuficiência cardíaca, com 4,75% decorrente de acidente vascular cerebral.

A faixa etária, a incidência e a respectiva mortalidade apresentavam as características mastradas na Tabela III.

A insuficiência cardíaca é uma doença de elevada prevalência e grande impacto na morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente nos idosos. O prognóstico em longo prazo ainda é ruim, com sobrevida em 5 anos menor do que 50%.

Não existem estudos epidemiológicos envolvendo a incidência de insuficiência cardíaca; porém, de acordo com outros países, pode-se estimar que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de insuficiência cardíaca.[18] Segundo dados obtidos do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, foram realizadas, nos primeiros sete meses do ano de 2003, 203.893 internações por insuficiência cardíaca, com ocorrência de 14 mil óbitos e taxa de mortalidade de 14,7. Cerca de um terço dos internados no SUS é portador de insuficiência cardíaca.[19]

De acordo com o DATASUS, em 2004,[20] no Brasil ocorreram 340.000 admissões por insuficiência cardíaca, responsáveis por 28% de todas as hospitalizações por doenças cardiovasculares e 3% das causas totais.

Um dado preocupante é o apresentado na Figura 2, demonstrando declínio do número de internações por insuficiência cardíaca no Brasil ao longo dos anos.

Apesar dessa aparente redução, a Figura 3 demonstra que, ao longo de uma década, a mortalidade hospitalar vem aumentando tanto de forma global como nos pacientes com mais de 65 anos de idade.[19-29]

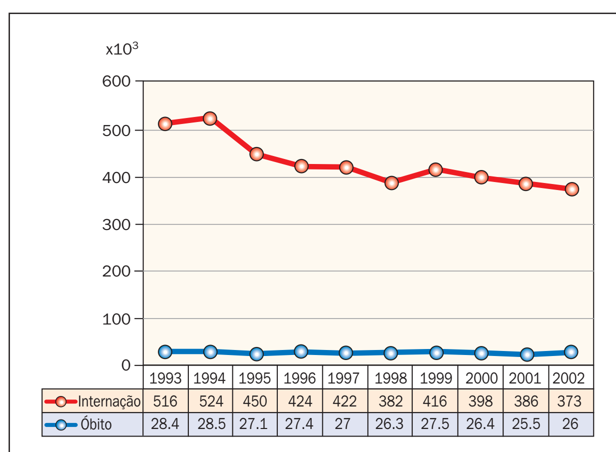


Figura 2. Internações e óbito hospitalar por insuficiência cardíaca (IC) entre 1993 e 2002 no Brasil, segundo dados do SUS (www.datasus.gov.br).

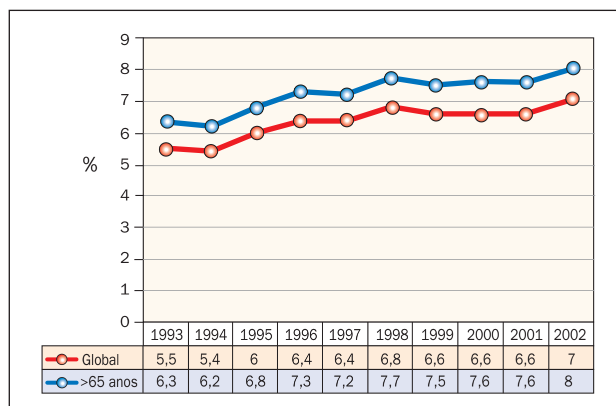


Figura 3. Óbito hospitalar por insuficiência cardíaca (IC) global e em pacientes com mais de 65 anos de idade, em %, entre 1993 e 2002 no Brasil, segundo dados do SUS (www.datasus.gov.br).

Tabela II. Causas de internação (SUS-2003): doença do aparelho cardiovascular

Internações por doença cardiovascular	9,9%
Insuficiência cardíaca	33%
Hipertensão arterial	11%
Insuficiência coronária	10%
Acidente vascular cerebral	9%

Tabela III. Relação entre idade, incidência e mortalidade

Idade (anos)	Incidência (%)	Mortalidade (%)
60-69	35,4	5,82
70-79	39,0	6,96
> 80	25,6	9,86

Com certeza a melhora do tratamento da insuficiência cardíaca não representa essa queda, já que a mortalidade vem aumentando. Portanto, a falta de vagas para internação de pacientes com insuficiência cardíaca ou a substituição de internações por doenças menos onerosas ou por complicações de doenças que poderiam ser prevenidas podem ser as responsáveis por esse declínio, fazendo com que muitos pacientes com insuficiência cardíaca recebam tratamento inadequado, o que projeta para o futuro uma epidemia sem precedentes.

A Figura 4 apresenta uma comparação da incidência, da mortalidade e dos gastos com insuficiência cardíaca entre Estados Unidos e Brasil.[19,21,29] É importante notar que os dados do SUS representam quase 75% dos atendimentos da área de saúde no Brasil, ficando uma parcela menor para os convênios particulares.

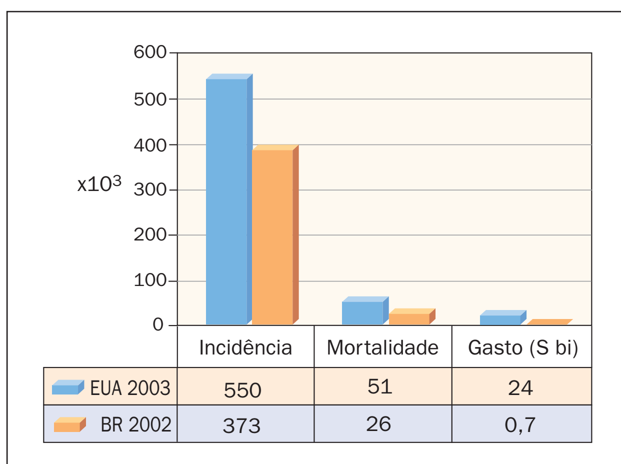


Figura 4. Comparação da incidência, da mortalidade e dos gastos com insuficiência cardíaca entre Estados Unidos e Brasil.

Fatores de risco

O principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é a doença isquêmica do coração, responsável por quase 60% dos novos casos de insuficiência cardíaca. A hipertensão arterial também tem papel importante na incidência da insuficiência cardíaca. Os diabéticos aumentam a chance de insuficiência cardíaca, mesmo aqueles com controle adequado dos níveis de glicemia. Outros fatores de risco incluem dislipidemia, fumo, obesidade e doença valvar. Estudos recentes de epidemiologia identificaram novos fatores de risco, incluindo insuficiência renal, microalbuminúria, síndrome metabólica, depressão e reduzida atividade física. Pacientes com história familiar de cardiomiopatia também estão em risco.[22,23,29]

No Brasil, pela falta de informações epidemiológicas, mais uma vez é necessário que se faça um exercício estimativo das informações disponíveis. Ao se considerar o Brasil um país em transição epidemiológica, pode-se esperar que os fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca sejam os mesmos presentes no mundo. O estudo Afirmar (Avaliação dos Fatores de Risco para Infarto Agudo do Miocárdio), em nosso país, pode sustentar esse pensamento, já que os fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil tiveram a mesma distribuição convencional que no mundo, fornecendo, ainda de forma inédita, o peso de cada fator.[24-29]

A Tabela IV demonstra que os principais fatores de risco, hipertensão arterial e infarto do miocárdio, podem ser prevenidos com os conhecimentos atuais.[25-29]

Tabela IV. Principais etiologias para insuficiência cardíaca em países em desenvolvimento

	Isquêmica	Hipertensiva	Dilatada	Reumática	Chagas
África					
• Sul da Nigéria	3%	35%	9%	10%	–
• Norte da Nigéria	0%	11%	31%	13%	–
• Quênia	2%	17%	25%	32%	–
América Central					
• Antígua	33%	41%	5%	12%	–
América do Sul					
• Brasil	30%	21%	14%	17%	3%
• Argentina	33%	7%	26%	22%	6%
Ásia					
• Hong Kong	35%	50%	10%	12%	–
• Índia	27%	combinada	–	52%	–

Apesar dos importantes avanços no tratamento da insuficiência cardíaca nos últimos anos, muitos acreditam que, depois de feito o diagnóstico de insuficiência cardíaca, pelo menos uma vez na vida o paciente será internado. Após o desenvolvimento de disfunção ventricular, a insuficiência cardíaca em geral progride de forma imprevisível, com piora dos sintomas, evoluindo de forma inexorável até a morte.

A Figura 5 demonstra que a progressão dos sintomas e a disfunção ventricular em geral são acompanhadas pelo aumento da mortalidade, fazendo-se necessárias medidas preventivas antes do início ou de forma precoce no curso da progressão da disfunção ventricular.[26-29]

O risco por toda a vida de se desenvolver insuficiência cardíaca para todas as idades é de 20%, tanto em homens como em mulheres.[28]

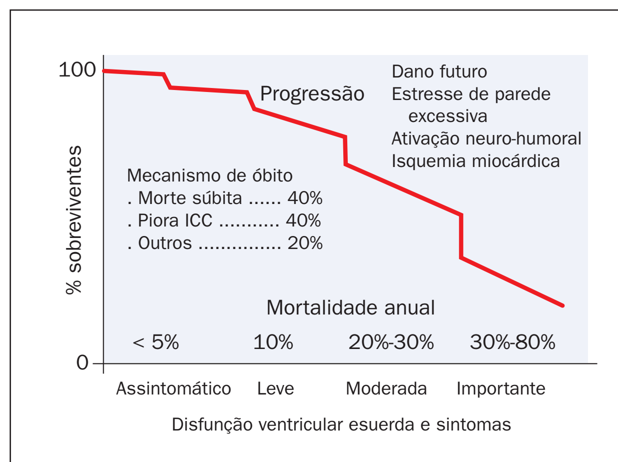


Figura 5. Relação entre sintomas, disfunção ventricular e mortalidade.

Custo

No Brasil, os dados mais recentes do SUS demonstram que o sistema público gastou, em 2000, aproximadamente R$ 4,9 bilhões com internações e outros R$ 5,7 bilhões com atendimentos de ambulatório.[27-29] Nesse mesmo ano, o gasto com internações por insuficiência cardíaca foi de R$ 204 milhões, representando 4% do total de gastos com internações. Chama a atenção o fato de que apesar de o número de internações no mundo por insuficiência cardíaca estar crescendo, no Brasil vem apresentando tendência de redução, representando, por isso, custo praticamente estável entre os anos de 2000 (R$ 204 milhões), 2001 (R$ 202 milhões) e 2002 (R$ 199 milhões).[19-29]

As cardiomiopatias são doenças cuja causa é desconhecida, e envolvem o miocárdio. A classificação mais utilizada é a funcional, que divide as cardiomiopatias em três tipos principais: hipertrófica, dilatada (congestiva) e restritiva (obliterativa).

Cardiomiopatias hipertróficas

Já receberam várias denominações dependentes de correlações clínicas, anatômicas e fisiopatológicas. Denominações como estenose subaórtica hipertrófica idiopática, hipertrofia septal assimétrica e estenose subaórtica hipertrófica familiar são muito encontradas na literatura médica. Entretanto, as complexas anormalidades diastólicas desta doença são mais importantes que a própria obstrução. Do mesmo modo, apesar de os elementos a favor da doença serem geneticamente transmitidos de uma forma autossômica dominante, o defeito básico não é conhecido. Na cardiomiopatia hipertrófica, o ventrículo esquerdo é hipertrofiado e a cavidade é pequena. Existe uma desorganização de fibras miocárdicas no septo interventricular, com um septo geralmente mais hipertrofiado que o restante do ventrículo. Os músculos papilares podem trazer o folheto anterior da valva mitral de encontro ao septo durante a sístole ventricular, obstruindo a via de saída do ventrículo esquerdo. Entretanto, como já salientamos, a hipertrofia e a complacência ventricular anormais são as características mais importantes da cardiomiopatia hipertrófica. A obstrução pode ser variável, acentuando-se com a estimulação inotrópica ou com a hipovolemia ventricular aguda. Muitas vezes a obstrução não está presente ou então pode desaparecer com o agravamento da doença.

A baixa complacência da musculatura ventricular esquerda hipertrofiada é a responsável pelo aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (com conseqüente aumento das pressões em átrio esquerdo, veias pulmonares e capilar pulmonar), sendo a dispnéia a queixa clínica mais freqüente. Angina pode ocorrer por uma desproporção entre consumo e oferta de oxigênio pelo músculo hipertrofiado. Síncope pode resultar de mau débito agudo por arritmias ventriculares graves ou disfunção hemodinâmica severa. No exame clínico, pode-se observar um sopro sistólico de início tardio (obstrução). Em geral, o eletrocardiograma está alterado, principalmente nos pacientes sintomáticos, com alterações do segmento ST - T, hipertrofia ventricular esquerda e presença de ondas Q patológicas na parede inferior (D2, D3, aVf) e/ou lateral (V4, V5 e V6). A radiografia de tórax é pouco expressiva. O ecocardiograma é de fundamental importância, podendo revelar os seguintes achados: 1) hipertrofia do ventrículo esquerdo; 2) assimetria septal, quando a relação entre o septo e a parede posterior é maior que 1,3; 3) movimento anterior sistólico da valva mitral; 4) fechamento mesossistólico da valva aórtica.

O estudo hemodinâmico revela hipertensão diastólica final do ventrículo esquerdo. Pode-se observar gra-

dientes intraventriculares entre a ponta e a via de saída do ventrículo esquerdo, que podem ser criados ou potencializados por manobras inotrópicas (infusão de isoproterenol e indução de extra-sistolia) ou as que reduzem a resistência periférica (vasodilatadores). A angiografia do ventrículo esquerdo demonstra estreitamento da porção média desta câmara com angulação do corpo.

As bases que dirigem o tratamento destes pacientes sempre estiveram voltadas para os mecanismos fisiopatológicos da doença, estimulando o uso de agentes que diminuem a contratibilidade com a melhora da distensibilidade ventricular, como o propranolol e verapamil. Os agentes que aumentam a contratilidade, como o digital (por ação inotrópica direta) e os vasodilatadores (por diminuição da resistência periférica), devem ser evitados. A ocorrência de morte súbita em até 15% dos casos, principalmente em pacientes com alta incidência familiar, é o evento mais preocupante no seguimento destes pacientes. Apesar da inexistência de padrões preditivos de morte súbita, pacientes com menos de 14 anos, história familiar muito sugestiva e sintomatologia progressiva são considerados como de mau prognóstico pela maioria dos autores. Os mecanismos de morte súbita podem ser devidos a arritmias ventriculares e às alterações hemodinâmicas. Aproximadamente 25% dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica apresentam taquicardia ventricular.

Portanto, as bases para o tratamento são dirigidas para o controle das arritmias e das alterações hemodinâmicas. No intuito de melhorar a complacência do ventrículo esquerdo e diminuir uma eventual obstrução de sua via de saída, agentes inotrópicos negativos vêm sendo ensaiados, notadamente os β-bloqueadores (propranolol, atenolol, metoprolol) e os bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, nifedipina, diltiazem).

Pelo fato de os β-bloqueadores e o verapamil não diminuírem a incidência de morte súbita e arritmias ventriculares, a tendência atual do tratamento dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica está sendo dirigida para o controle das arritmias e das sintomatologias do paciente. O uso rotineiro de agentes para todos os casos, como os β-bloqueadores, não é mais aceitável, devendo o tratamento ser individualizado para cada paciente.

Apesar de metade dos pacientes assintomáticos apresentarem defeitos de perfusão durante a cintilografia de esforço, as evidências de regressão desse achado com os antagonistas de cálcio não justificam o tratamento dos pacientes assintomáticos.

Uma proposta racional para o tratamento é baseada no subgrupo hemodinâmico em que os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica estão enquadrados: obstrução em repouso, obstrução latente e ausência de obstrução.

β-bloqueadores: podem diminuir o gradiente obstrutivo que aparece com o exercício sem, entretanto, modificar os gradientes intraventriculares já presentes na situação de repouso. Quando indicados nessa situação de obstrução latente, ocasionam melhora da angina, síncope e dispnéia em 1/3 dos casos, sintomática. O agente mais utilizado é o propranolol, em doses de até 320 mg/dia.

Antagonistas do cálcio: podem ser utilizados nos pacientes sintomáticos com gradiente obstrutivo em repouso. O agente mais utilizado é o verapamil, em doses de 240 a 480 mg/dia, havendo melhora sintomática em até 50% dos pacientes desse subgrupo. A nifedipina e o diltiazem também podem ser utilizados para o mesmo fim.

Agentes antiarrítmicos: os agentes mais utilizados são a amiodarona 200 a 400 mg/dia ou o sotalol (320 mg/dia). Deve-se salientar que não existem estudos clínicos controlados que provem que a sua administração diminua a probabilidade de morte súbita desses pacientes.

O aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca congestiva sugere envolvimento muscular muito avançado da doença, resultando em problemas terapêuticos muitas vezes intratáveis. O aparecimento de fibrilação atrial aguda exige rápida reversão para ritmo sinusal (cardioversão elétrica, se necessário) e manutenção com amiodarona. No sentido de se estabilizar o paciente em ritmo sinusal, pode-se abrir uma exceção e usar o digital em pequenas doses, algumas vezes associado com pequenas doses de β-bloqueadores em tais casos. Apesar da morte súbita nem sempre estar relacionada com o exercício, recomenda-se que pacientes com esta doença evitem exercícios intensos ou competitivos.

Tratamento cirúrgico: consiste na miotomia e miectomia do septo interventricular esquerdo. É reservado para um pequeno grupo de pacientes com sintomas severos, refratários ao tratamento clínico, com gradientes intraventriculares superiores a 50 mmHg e hipertrofia septal e dos músculos papilares muito pronunciada. Apesar dos resultados imediatos serem animadores, com uma melhora clínica e hemodinâmica muito gratificante, a cirurgia não diminui a incidência de morte súbita e a mortalidade operatória está por volta de 5% a 10%.

A substituição da valva mitral é indicada apenas nos casos cirúrgicos em que houver insuficiência mitral importante.

Cardiomiopatia dilatada (congestiva)

É uma síndrome caracterizada por ventrículos dilatados e insuficiência cardíaca congestiva, sem lesões orgânicas do aparelho valvar ou das coronárias. A causa desta síndrome é desconhecida e o seu diagnóstico é de exclusão. Alguns fatores predisponentes podem estar relacionados; são exemplos o uso abusivo de álcool, a hipertensão arterial, a gravidez e o puerpério e as desordens de imunidade celular resultantes da infecção.

A apresentação clínica é de insuficiência cardíaca congestiva e os esquemas terapêuticos clássicos devem

ser empregados, utilizando digital, diuréticos e inibidores de enzima conversora, já descritos em outra seção. Observa-se, nos casos relacionados ao álcool, que existe uma melhora importante do comportamento cardíaco quando se consegue a abstenção do álcool nas fases iniciais da doença. Nos casos relacionados à gravidez e ao puerpério, observa-se que os primeiros 6 meses são importantes para o prognóstico; quando a insuficiência cardíaca persiste após este período, o prognóstico, em geral, é ruim.

A associação da doença viral e da cardiomiopatia tem sido descrita, sendo freqüente o achado de altos títulos de anticorpos para vírus Coxsackie. Uma das explicações seria a da infecção criar um processo autoimune com lesão miocárdica progressiva. Apesar de alguns estudos demonstrarem por meio de biópsia endomiocárdica o padrão anatomopatológico de miocardite inflamatória, o uso de corticosteróides e imunossupressores exige ainda investigação.

Uma das formas de apresentação dos pacientes com cardiomiopatia dilatada, principalmente nos casos mais graves com comprometimento biventricular, é a da insuficiência cardíaca de débito crítico, pressões venosas altíssimas, com péssima perfusão periférica. Este tipo de apresentação, que tende a evoluir para choque cardiogênico, necessita com freqüência de suporte hemodinâmico com agentes parenterais, sobretudo a associação de dopamina ou dobutamina com o nitroprussiato de sódio. Após a fase aguda, estes pacientes costumam evoluir com insuficiência cardíaca refratária, beneficiando-se com o uso de vasodilatadores associados a digital e diuréticos. Para a alta incidência de tromboembolismo sistêmico, chegando em até 20% em alguns relatos, aconselha-se anticoagulação oral prolongada, quando não houver contra-indicação.

Um dos diagnósticos etiológicos mais importantes é o reconhecimento das taquiarritmias que deterioram a função ventricular de forma crônica. Essas situações, também denominadas taquicardiomiopatias, levam a quadros clínicos e hemodinâmicos de cardiomiopatia dilatada. As taquicardias juncionais permanentes (taquicardia de Coumel), as taquicardias atriais incessantes e os pacientes com fibrilação atrial crônica e resposta ventricular rápida não-controlada são os exemplos mais freqüentes que, por mecanismo ainda não completamente conhecido, deterioram lenta e progressivamente a função ventricular. A possibilidade de melhora e até cura da função ventricular com as técnicas de ablação dessas arritmias utilizando radiofreqüência torna obrigatória a identificação precisa dessa situação clínica.

Cardiomiopatias restritivas

São aquelas em que há disfunção diastólica predominante, com paredes ventriculares rígidas, que impedem o enchimento adequado das câmaras cardíacas. A contração sistólica nestas cardiomiopatias acha-se relativamente preservada, assemelhando-se de modo funcional às pericardites constritivas. Os exemplos mais importantes deste grupo são a endomiocardiofibrose e a amiloidose.

O comportamento hemodinâmico deste grupo de cardiomiopatias assemelha-se muito ao das pericardites constritivas, tais como o declínio rápido e precoce da pressão ventricular ao se dar a diástole com subseqüente subida rápida e em *plateau*, formando o sinal característico da "raiz quadrada", bastante conhecido dos hemodinamicistas. A pressão venosa sistêmica costuma ser elevada. As angiografias ventriculares podem demonstrar aspectos obliterativos característicos, tais como os visualizados em alguns portadores de endomiocardiofibrose.

Os sintomas predominantes são fraqueza, dispnéia e intolerância aos esforços. Nos casos mais avançados, encontram-se quadros de insuficiência cardíaca congestiva, podem ser auscultados na terceira ou na quarta bulhas e, em algumas vezes, sopros de regurgitação valvar. Ao contrário de pericardite constritiva, o íctus geralmente é bem palpável. Sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular podem ser detectados. Em geral, a radiologia demonstra cardiomegalia discreta ou moderada. No ecocardiograma, podemos encontrar espessamento das paredes ventriculares e aumento da massa ventricular esquerda, bem como diminuição da excursão das paredes do ventrículo esquerdo.

A endomiocardiofibrose é a patologia mais conhecida deste grupo no Brasil. Sua etiologia é desconhecida, exibindo fibrose endocárdica nas vias de entrada de um ou de ambos os ventrículos, com freqüência, afetando as valvas atrioventriculares, propiciando assim regurgitações ventrículo-atriais.

O quadro clínico estará de acordo com o envolvimento ventricular predominante: direito, esquerdo ou ambos. Nos casos de envolvimento predominante do ventrículo direito, o quadro clínico será diretamente proporcional às alterações hemodinâmicas causadas pela insuficiência ventricular direita: insuficiência cardíaca com importante hipertensão venosa sistêmica e baixo débito. Quando o comprometimento do ventrículo esquerdo for mais importante, a hipertensão venosa será a principal alteração hemodinâmica, e a dispnéia, o sintoma mais freqüente.

O estudo hemodinâmico é de fundamental importância. Além do padrão restritivo da curva pressórica que auxilia muito no diagnóstico, na nossa experiência o aspecto angiográfico dos ventrículos importantemente comprometidos é quase patognomônico. O estudo pode ainda ser complementado no mesmo procedimento com a biópsia endocárdica, fornecendo documentação anatomopatológica para o caso.

Em geral, o tratamento é difícil, embora os digitálicos possam ser úteis no controle da freqüência cardíaca nos portadores de fibrilação atrial. Tem sido indicada exérese cirúrgica do endocárdio fibrótico, normalmente acompanhada de troca valvar, nos pacientes com

quadro clínico e hemodinâmico grave que respondem mal à terapêutica. Apesar da possibilidade de recidiva e da mortalidade cirúrgica de 15% a 25%, o resultado imediato é brilhante nos casos bem selecionados.

Nos pacientes com amiloidose cardíaca, uma vez estabelecido o diagnóstico pelos métodos usuais de pesquisa clínico-cardiológica e, se necessário, de biopsia endomiocárdica, o esquema de tratamento deveria considerar a terapêutica sistêmica nos casos de amiloidose miocárdica secundária, embora não se conheça qualquer método capaz de deter a progressão da doença. Os digitálicos podem ser usados, mas é necessário prudência em vista do risco potencial de intoxicação. Nos portadores de bradiarritmias conseqüentes ao envolvimento grave e sintomático do sistema de condução, poderá ser indicado o implante de marca-passo permanente.

Febre reumática

A febre reumática (FR) continua sendo uma causa significativa de doenças cardiovasculares no mundo atual. Nos países industrializados, houve importante diminuição na incidência de FR nas últimas cinco décadas. No entanto, em países em desenvolvimento, continua sendo a principal causa de doenças cardiovasculares na infância e na adolescência. No Brasil, as seqüelas da FR permanecem sendo um problema de saúde pública, desconhecidas do público leigo e subvalorizadas pelos profissionais de saúde, com o agravante de seus efeitos mais devastadores recaírem sobre crianças e adultos jovens em seus anos mais produtivos.

Nos últimos cinqüenta anos, essa cardiopatia tem sido alvo de pesquisa da Organização Mundial da Saúde, sendo constatado que a prevenção das infecções que a precedem é eficiente do ponto de vista da relação custo-benefício.

Dados obtidos do DATASUS 2003 apontaram para ocorrência de aproximadamente 30.000 novos casos de febre reumática por ano, sendo que 50% destes evoluem com lesões cardíacas. O número de internações por febre reumática foi de 14.000, com óbitos registrados de 755 casos, com taxa de mortalidade por 100.000 habitantes em 5,51. O impacto econômico gerado pelas internações foi de 65 milhões de reais, com número de indicações de cirurgias cardíacas para troca valvar de 11.000, o que corresponde a 30% das cirurgias cardíacas realizadas no Brasil. A taxa de mortalidade destas intervenções cirúrgicas foi de 8,7%, com custo total das cirurgias cardíacas para troca valvar de cerca de 96 milhões de reais.

No início de um novo século, questões importantes sobre patogênese e abordagem terapêutica da febre reumática (FR) permanecem sem respostas. Nas últimas décadas, ocorreu uma redução acentuada da freqüência da doença nos países desenvolvidos, concomitante à implementação do padrão social, econômico e cultural da população. O reaparecimento da doença em algumas áreas dos países industrializados deve ser considerado como um alerta de sua presença potencial, apesar do aparente controle. Nos países em desenvolvimento, a FR e sua seqüela, a cardiopatia reumática crônica, estão intimamente relacionadas à pobreza e continuam como desafio para todos os profissionais de saúde. Nessas áreas, a FR é a causa mais importante de doença cardíaca adquirida, representando um relevante problema de saúde pública, com índices de morbidade e mortalidade significativos. Devido à impossibilidade de modificações dos fatores socioeconômicos em curto prazo, o controle da FR somente poderá ser alcançado por meio da implantação de programas educacionais e de assistência à saúde, envolvendo decisões políticas e planos de ação para implementar a adesão dos pacientes às profilaxias primária e secundária. A FR é uma doença multissistêmica, não supurativa, que se manifesta entre uma e cinco semanas após infecção pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A (EBHGA) de Lancefield, e é desencadeada por respostas imunológicas inadequadas, humoral e celular em indivíduos geneticamente predispostos.

Considerando-se os argumentos clínicos, bacteriológicos, epidemiológicos, profiláticos e imunológicos, já não existem dúvidas sobre o vínculo entre o EBHGA e a FR. Apesar dos avanços tecnológicos e de todo o conhecimento clínico acumulado após a descrição de suas características polimórficas de múltiplas associações, a patogênese da FR não está totalmente elucidada. Sabe-se, hoje, que existe uma interação entre o agente etiológico e os fatores imunogenéticos, além de fatores intervenientes ambientais representados pelas condições sociais e econômicas da população.

A incidência e a prevalência da doença vêm apresentando declínio real nas últimas décadas. Nos países desenvolvidos, a freqüência da FR apresentou redução expressiva, sendo raro o relato de casos novos. Apesar da decisiva influência da introdução da penicilina no arsenal terapêutico, o início da queda precedeu o advento do agente. Esse fato teve relação com as melhores condições socioeconômicas da população e com a atenção mais adequada às infecções estreptocócicas de vias aéreas superiores. Entretanto, o ressurgimento da FR em várias regiões dos Estados Unidos na década de 1980 deve ser considerado como uma advertência: as doenças podem continuar existindo potencialmente, apesar do seu aparente controle.[30]

Nos países em desenvolvimento, a FR ainda é a principal causa de cardiopatia adquirida na criança em idade escolar, no adolescente e no adulto jovem. No entanto, os registros de freqüência da doença, tanto de fase aguda como crônica, não são precisos, estimando-se prevalência de 0,7 a 24:1.000 escolares.[30,31] Segundo Taranta e Markowitz,[32] os dados atuais de prevalência no Brasil e em outros países em desenvolvimento são semelhantes àqueles registrados há um século nos paí-

ses desenvolvidos. No inquérito realizado em grupo escolar de Belo Horizonte, registrou-se prevalência de 3,6:1.000 estudantes entre 10 e 20 anos de idade.[33] Entre crianças e adolescentes encaminhados para atendimento cardiológico na rede municipal de saúde de Belo Horizonte, a prevalência de FR foi de 30:1.000, representando 41,0% dos pacientes com diagnóstico de cardiopatia adquirida na faixa etária investigada.[34]

A freqüência e a gravidade da doença têm importantes implicações, por acometer pessoas jovens em idade produtiva e resultar em grandes gastos com a saúde, sendo que a abordagem cirúrgica das valvopatias é um procedimento dispendioso. No Brasil, a abordagem cirúrgica dos pacientes portadores de valvopatia reumática representa 30% dos portadores de doenças cardiovasculares, consumindo em torno de dois terços dos recursos destinados à área cardiovascular.[35,36]

A FR incide preferencialmente em crianças e adolescentes, coincidindo com a faixa etária de maior prevalência da infecção estreptocócica. O acometimento é raro antes dos 3 e após os 20 anos, surgindo com maior freqüência na idade escolar, entre 7 e 14 anos. A doença tem caráter recorrente, sendo que, quanto maior o número de surtos agudos prévios, maior a tendência a novos episódios, por adesão inadequada à profilaxia secundária. As recidivas são também mais freqüentes nos cinco primeiros anos de doença.[37]

Sabe-se que os surtos de recidiva da FR relacionam-se diretamente com a morbidade, a mortalidade e a evolução. A cada recidiva, há possibilidade de surgimento de lesões valvares novas ou agravamento das preexistentes.[38-41]

Confirmando esses dados, Jamal et al.[42] e Guadalajara et al.[43] verificaram que o número de recidivas da doença, reconhecidas clinicamente, influenciava de maneira definitiva na evolução, e que o envolvimento cardíaco grave era mais prevalente nas recorrências.

Em países como o Brasil, as únicas opções de controle da FR são representadas pelas profilaxias primária e secundária. Como ressaltado por Eisenberg (1993),[39] é pouco provável que as más condições de habitação, as aglomerações, a injusta distribuição de renda, as dificuldades de acesso a cuidados básicos de saúde, a baixa escolaridade da população e a desnutrição sofram alterações em curto prazo. Considerando-se as estratégias de atuação na área preventiva – profilaxias primária, secundária e terciária – nos países em desenvolvimento, a profilaxia secundária é a ação mais incentivada para o controle da FR.[32]

A atuação em nível primário constitui a medida ideal para o controle da incidência da doença, mas essa abordagem requer estreita relação entre profissionais das áreas de saúde e educação, além de gastos significativos com um programa contínuo de divulgação, treinamento informativo e material educativo. Os programas de profilaxia secundária, cujo objetivo principal é reduzir a freqüência das recidivas e, conseqüentemente, a gravidade da cardiopatia reumática crônica, apresentam custos mais reduzidos por envolver um contingente menor de indivíduos e poder utilizar a rede de saúde já instalada.

Profilaxia primária

A profilaxia primária implica no controle das infecções estreptocócicas para prevenção do primeiro surto de FR, por meio da redução do contato com EBHGA e do tratamento das faringoamigdalites por EBHGA. A redução do contato com EBHGA é a medida mais difícil de ser conseguida em curto e médio prazos nos países em desenvolvimento, pois só será possível com a melhoria das condições de habitação e de saneamento da população, diminuindo as aglomerações humanas e dificultando a disseminação do EBHGA de pessoa a pessoa.[39]

Na vigência de uma faringoamigdalite pelo EBHGA, a medicação curativa é eficaz como profilática da FR, mesmo se iniciada até o nono dia de infecção.[46,47]

Para que ocorra a erradicação do estreptococo, deve-se utilizar agente bactericida, com manutenção dos níveis séricos por dez dias. A medicação de escolha é a penicilina, ainda não superada em eficácia pelos novos agentes bacterianos.

Entretanto, têm sido utilizadas como segunda opção devido aos custos mais elevados e por não apresentarem eficácia superior. Sulfas, tetraciclinas e cloranfenicol são contra-indicados para o tratamento e a erradicação dos estreptococos. Entre as maiores dificuldades para um tratamento eficaz, destaca-se o não-reconhecimento das formas assintomáticas ou oligossintomáticas da infecção estreptocócica.

Cerca de 50% a 75% dos pacientes com quadro de FR aguda não apresentam história prévia de faringoamigdalite.[50] Quadros subclínicos ou assintomáticos impossibilitam a profilaxia primária, porque geralmente os pacientes não procuram atenção médica, ou o diagnóstico pode ser confundido com infecção virótica. Outro problema também observado diz respeito ao tratamento inadequado das faringoamigdalites com antibióticos bacteriostáticos, ou mesmo o uso de antibióticos orais bactericidas por período inferior a 10 dias, insuficientes para erradicar o germe[51] (Tabela V).

Profilaxia secundária

A profilaxia secundária tem como objetivo o controle das recorrências da FR por meio de terapia antibiótica contínua. Essa prevenção deve ser obrigatoriamente instituída após a confirmação do diagnóstico, porque o paciente portador de FR tem grande possibilidade de desenvolver novo surto agudo na vigência de novos episódios de faringoamigdalite pelo EBHGA. A medicação de escolha é a penicilina G benzatina (PGB),

Tabela V. Profilaxia primária

Agente	Dose	Via de administração	Duração
Penicilina G benzatina	600.000 UI (pacientes < 27 kg)	IM	Dose única
	1.200.000 UI (pacientes > 27 kg)	IM	Dose única
Penicilina V	250 mg, 2-3 x ao dia (crianças)	VO	10 dias
	500 mg, 2-3 x ao dia (adolescentes)	VO	10 dias
Eritromicina	40 mg/kg/dia, 2-4 X ao dia (máximo de 1 g/dia)	VO (pacientes alérgicos a penicilina)	10 dias

administrada em doses e intervalos suficientes para manter uma concentração sérica de 0,03 unidade/ml. A conduta é fundamentada em estudos conduzidos em que foram investigados pacientes com níveis séricos de penicilina, em crianças e adolescentes portadores de FR, submetidos a vários esquemas de profilaxia com PGB. Valores adequados foram observados com a aplicação de PGB de 1.200.000 UI a cada duas ou três semanas. Entretanto, a administração da dose de 600.000 UI, a cada três semanas, e a aplicação mensal de 1.200.000 UI foram inadequadas para manter níveis séricos suficientes para a prevenção de novos surtos agudos.[52]

A FR pode ser prevenida se a infecção estreptocócica é tratada até nove dias após seu início[46,47] e, ao serem registrados os níveis séricos elevados no 14º dia em 100% dos pacientes, a aplicação da dose de 1.200.000 UI a cada 21 dias é um bom esquema profilático, além de promover melhor adesão dos pacientes.[52]

A adesão à medicação por período prolongado é o grande desafio da profilaxia secundária pelo inconveniente da dor que decorre de sua aplicação. Nos casos de alergia, a PGB pode ser substituída pela sulfadiazina, que é tão efetiva quanto a penicilina oral para profilaxia secundária, porém, ambas com maior risco de recidivas, quando comparadas à PGB. A eritromicina pode ser empregada nos casos raros de pessoas alérgicas a penicilina e a sulfadiazina (Tabela VI).

Tabela VI. Profilaxia secundária

Agente	Dose	Via de administração
Penicilina G	1.200.000 UI cada 2 a 3 semanas	IM
Penicilina V	250 mg 2 x ao dia	VO
Sulfadiazina	0,5 g 1 x ao dia < 27 kg	VO
	1,0 g 1 x ao dia > 27 kg	VO
Para pacientes alérgicos a penicilina e a sulfadiazina:		
Eritromicina	250 mg 2 x ao dia	VO

IM: intramuscular; VO: via oral.

A experiência obtida no atendimento aos pacientes portadores de FR tem mostrado que a compreensão por parte dos próprios pacientes e de seus familiares a respeito da doença e sua prevenção, em especial da mãe, tem favorecido a adesão à profilaxia secundária. Atuam de modo favorável na adesão regular à profilaxia secundária as explicações simples e conversas individuais sobre a fisiopatologia da doença, riscos da faringoamigdalite, mesmo subclínica. Da mesma forma, deve-se informar, de maneira clara, como atuam as profilaxias primária e secundária, justificando as razões e a importância de tão doloroso procedimento profilático. A disponibilidade da medicação, o acesso do paciente e seus responsáveis para a correta orientação e a percepção de sua importância constituem os fatores fundamentais para adesão e êxito da profilaxia secundária.

Portanto, para garantir essa adesão, os pacientes portadores de FR, incluindo-se os que não apresentaram cardite, necessitam de mais atenção dos serviços de saúde. O objetivo é evitar as recidivas e, com isso, impedir o aparecimento de lesões valvares até então inexistentes, retardar o agravamento de lesões prévias ou favorecer sua involução. Além disso, a implantação de serviços com o objetivo de acompanhar e dar suporte ao paciente quanto à manutenção da profilaxia secundária contribui para diminuir os gastos dos serviços de saúde com as recidivas, as internações e os tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos dos pacientes portadores de valvopatia crônica.

Serviços especiais de atenção à saúde precisam ser implantados para atender o paciente que tenha apresentado um episódio de FR, com o objetivo de acompanhar a evolução das lesões valvares, proporcionar orientação a cada consulta aos pacientes e aos seus familiares a respeito da doença e da importância da profilaxia secundária no seu prognóstico e, por fim, universalizar o acesso à medicação profilática. Além disso, com o objetivo de evitar os riscos associados à não instituição da profilaxia secundária, deve haver empenho para que a FR não seja subdiagnosticada.

A profilaxia secundária deve ser iniciada logo após o diagnóstico da FR. Nos pacientes não alérgicos à penicilina, a primeira dose de PGB empregada na erradicação bacteriana será também a primeira dose do esquema de profilaxia secundária.

Após o primeiro atendimento ambulatorial, ou após a alta hospitalar, os retornos ambulatoriais subse-

qüentes irão depender do grau de acometimento cardíaco, da compreensão do paciente e seus familiares a respeito da doença e da importância da profilaxia secundária. Os retornos do paciente coincidirão com a data de aplicação da PGB, que é agendada para ser aplicada a cada três semanas. A utilização do cartão de aplicação da PGB, semelhante a um cartão de vacinação, facilita o controle de uso da medicação. Deve ser verificado em toda consulta, questionando-se a técnica e o local de aplicação do medicamento, assim como as reações apresentadas após as injeções. Em caso de queixa de dor intensa, a orientação é adicionar 0,5 ml de cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, ao conteúdo do frasco de PGB.[53]

Na vigência de episódios de faringoamigdalite, é aconselhável a solicitação de cultura de *swab* amigdaliano e de orofaringe. A dosagem de antiestreptolisina O (ASO) deve ser solicitada após período de duas a quatro semanas do início do quadro. Não há benefício na dosagem seriada de anticorpo estreptocócico, caso o paciente não apresente modificação do quadro clínico. Exames que avaliam o processo inflamatório são necessários apenas quando existe evidência clínica de recidiva da FR.

A American Heart Association (AHA)[54] apresentou, em 1995, as recomendações quanto à duração da profilaxia secundária. O período de manutenção da profilaxia secundária varia de acordo com a manifestação clínica na fase aguda, com a presença de cardiopatia reumática crônica e com a faixa etária do paciente durante o surto agudo. Os pacientes que apresentaram acometimento cardíaco na fase aguda, independente da regressão ou evolução das lesões para valvopatia crônica, apresentam maior risco de recidiva com cardite. Por outro lado, os pacientes que tiveram a FR sem cardite têm menor risco considerável de envolvimento cardíaco nas recorrências.

Profilaxia terciária

A profilaxia terciária é a recuperação do indivíduo para a sociedade por meio da cirurgia, que se efetiva com elevados custos sociais e econômicos.

A indicação de tratamento cirúrgico da valvopatia reumática é baseada na condição clínica do paciente, considerando-se o comprometimento da qualidade de vida (classe funcional da New York Heart Association – NYHA maior que II/IV), antes que ocorra comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo e que se instalem arritmias, como fibrilação atrial e fenômenos tromboembólicos. Segundo Grinberg (1993),[55] em cerca de 90% a 95% dos casos, a anamnese, o exame físico e o estudo com ecocardiografia com Doppler são suficientes para fundamentar o raciocínio clínico sobre a decisão cirúrgica.

Avaliações da saúde oral são recomendadas com obrigatoriedade em todos os pacientes, merecendo atenção especial o portador de valvopatia e, em particular, o portador de prótese valvar, que apresenta risco ainda maior de endocardite. Os pacientes são orientados a procurar atendimento odontológico preferencialmente a cada seis meses.

A profilaxia de endocardite infecciosa é indicada para os pacientes portadores de valvopatias de acordo com a recomendação da AHA[56] (Tabela VII).

Tabela VII. Profilaxia terciária

Categorias	Duração
Febre reumática com cardite e seqüela valvar	Pelo menos 10 anos após último surto, pelo menos até 40 anos. Algumas vezes por toda a vida
Febre reumática com cardite sem seqüela valvar	10 anos ou até a idade adulta, o que for mais longo
Febre reumática sem cardite	5 anos ou até 21 anos, o que for mais longo

Resumo

No Brasil, alguns programas de prevenção de FR vêm sendo desenvolvidos junto a universidades e governo, e servem de exemplos para a construção de um programa nacional. Em Minas Gerais, o Programa de Estudo e Controle da Febre Reumática, implantado em 1987 no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, demonstrou que, apesar das dificuldades, bons resultados podem ser alcançados com o uso de estratégias de prevenção secundária. As estratégias utilizadas foram o programa educacional na rede de saúde de 23 municípios do estado de Minas Gerais e a criação do Centro de Referência e Contra-Referência de Febre Reumática. Uma análise do impacto das intervenções adotadas mostra que, comparando-se os períodos de 1976 a 1986 e 1987 a 1994, houve redução significativa na freqüência de recidivas de FR (22,1% para 3,9%, $p < 0,01$), de hospitalizações (46,9% para 9,1%, $p < 0,01$), de ocorrência de cardite grave (67,2% para 38,2%, $p = 0,014$), de cirurgias (3,7% para 2,3%, $p < 0,01$) e, finalmente, dos óbitos (5,3% para 0,6%, $p = 0,017$).[57]

O Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, no Rio de Janeiro, uma unidade de referência do SUS para assistência em alta complexidade cardiovascular, também desenvolve um programa de prevenção em FR (programa PREFERE). Este projeto forma professores multiplicadores do ensino fundamental para que eles sensibilizem a comunidade escolar a reconhecer e encaminhar os casos

de amigdalite ao atendimento adequado, e também capacita os profissionais da área da saúde para que realizem o tratamento adequado das amigdalites bacterianas. O programa PREFERE concluiu, em dezembro de 2003, sua primeira etapa, beneficiando 15 mil alunos da rede municipal de ensino de Niterói. O PREFERE atuou em 30 escolas do município, junto com os educadores locais. A idéia é levar a iniciativa para o resto do município, inserindo todas as escolas no programa. O trabalho também é realizado entre os profissionais de saúde, que se atualizam a respeito da prevenção e tratamento adequado da doença, com ênfase na utilização da penicilina benzatina como primeira escolha no tratamento da amigdalite bacteriana.[58]

O envolvimento de áreas de educação e saúde oferece treinamento e avaliação contínuos e, paralelamente, motiva a população a se engajar nesta luta, fornecendo-lhes, por meio de um processo educativo, subsídios para serem multiplicadores das informações adquiridas, acreditando que só pela educação e difusão do conhecimento será minimizada a incidência de FR no Brasil.[59-61]

As Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Pediatria e Reumatologia, em parceria com o Ministério da Saúde, apresentam a 1ª Diretriz Brasileira de Prevenção e Controle da Febre Reumática, a partir de setembro de 2008, contribuindo com um documento de orientação aos médicos envolvidos no tratamento da febre reumática.

Bibliografia

1. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
2. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease. Cambriged MA, Harvard School of Public Heath, 1996.
3. Omran AR. The epidemiologic transition: A theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q 1971; 49:509.
4. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of delayed degenerative disease. Milbank Q 1986; 64: 355.
5. Batlouni M, Pereira-Barreto AC, Armaganijan D, et al. Tratamento da insuficiência cardíaca leve e moderada com captopril. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol 1992; 58:417-21.
6. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril, on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol 1996; 57: 21-9.
7. Doval HC, Nul DR, Grancele HD, et al. Randomize trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344: 493-8.
8. Pereira-Barreto AC. Tromboembolismo na insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiologia Estado de São Paulo 2000; 10: 23-32.
9. Bocchi EA. Transplante cardíaco em portadores de cardiopatia chagásica. Rev Soc Cardiologia Estado de São Paulo 1994; 4:198-204.
10. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanospma Cruzi. First Guideline Group for Heart Transplantation of Brazilian Society of Cardiology. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1833-8.
11. Dias JCP. Mecanismos de transmissão. In: Brener Z, Andrade ZA. Trypanosoma Cruzi e doença de Chagas. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 1979. p.292-4.
12. Martins AV. Epidemiologia. In: Cancado JR (ed.). Doença de Chagas. Belo Horizonte: Imprensa Oficial, 1968. p.285-97.
13. Cerisola JÁ, Rabinovich A, Alvarez M, et al. Enfermedad de Chagas y Transfusión de sangue. Bol Ofic Sanit Panam 1972; 63: 203-21.
14. US Census Bureau. www.census.gov [webpage] [Acessed 16 May 2003] 2003. Ref Type: Electronic Citation.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística — IBGE. www.ibge.gov.br [webpage] [Acessed 20/5/2003] 2003. Ref Type: Electronic Citation.
16. Kalorama Information. Congestive Heart Failure: Worldwide Drug and Medical Device Markets. 2002. MarketResearch. com; ISBN: B00006473U. Ref Type: Report.
17. DATASUS 2003, Ministério da Saúde-SIH/SUS.
18. Guimaraes JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira MCV, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002;79 (Suppl 4):1-30.
19. DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS. Ministério da Saúde — Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 2003. Ref Type: Electronic Citation.
20. DATASUS 2004. Ministério da Saúde-SIH/SUS.
21. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2003 Update. 2002. Dallas, Texas: American Heart Association. Ref Type: Generic.
22. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161(7):996-1002.
23. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 2001;161(14):1725-30.
24. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J 2003;146(2):331-8.
25. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. Int J Cardiol 2001;80(2-3):213-9.
26. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. Clin Cardiol 2000;23(3 Suppl):III6-III10.
27. Ministério da Saúde. A Saúde no Brasil: estatísticas essenciais 1990-2000. http://dtr2001.saude.gov. br/bvs/publicacoes/estatisticas_992000.pdf, 1-53. 2002. Ref Type: Electronic Citation.
28. Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention: the case of heart failure. Circulation 2002;106(24):2997-8.
29. Rossi JM. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo. Rev Soc Cardiologia do Estado de São Paulo 2004; 14(1).
30. Achutti A, Achutti VR. Epidemiology of rheumatic fever in the developing world. Cardiol Young 1992; 2:206-15.
31. World Health Organization-WHO. Community control of rheumatic fever disease in developing countries: 1. A major public health problem. WHO Chronicle 1980; 34: 336-45.
32. Taranta A, Markowitz M. A febre reumática. 2.ed. Lancaster: Kluwer Academic Publishers, 1989. p.103.
33. Meira ZMA, Castilho SRT, Barros MLB, et al. Prevalência de febre reumática em crianças de uma escola da rede pública de Belo Horizonte. Arq Brás Cardiol 1995; 65:221-4.
34. Gomes ACQ. Perfil de apresentação da febre reumática: pacientes atendidos em um ambulatório de cardiologia pediátrica do serviço público (Dissertação de Mestrado). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.
35. Brasil – Ministério da Saúde. Doenças cardiovasculares no Brasil.

Sistema Único de Saúde-SUS, dados epidemiológicos. Brasília, 1993.
36. Torres RPA. Febre reumática. Epidemiologia e prevenção. Arq Bras Cardiol 1994; 63 (5): 439-40.
37. Spagnuolo M, Pasternack B, Taranta A. Risk of rheumatic fever recurrences after streptococcal infections. Prospective study of clinical and social factors. N Engl J Med 1971; 285: 641-7.
38. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. Reviews Infect Dis 1989; 2 (6): 928-53.
39. Eisenberg MJ. Rheumatic heart disease in developing world: prevalence, prevention and control. Eur Heart J 1993; 152: 645-6.
40. Snitcowsky R. Profilaxia da febre reumática. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1993; 3 (6): 17-20.
41. Aziz K, Cheema L, Memon AD. Long-term observations of rheumatic carditis. Cardiol Young 1992; 2(3):254-60.
42. Jamal M, Abbas KA. Clinical profile of acute rheumatic fever in children. J Trop Pediat 1989; 35: 10-3.
43. Guadalajara JF, Laplaza I, Tono AT, et al. Historia natural de la carditis reumatica. Seguimiento por mas de veinte años. Arch Inst Cardiol Méx 1989; 59: 63-8.
44. Mota CCC, Meira ZMA, Graciano RN, Silva MC. Diagnosis aspects, carditis and other acute manifestation of streptococcal infection. Cardiol Young 1992;2:222-8.
45. Mota CCC, Meira ZMA. Rheumatic fever. Cardiol Young 1999; 8:98-109.
46. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. Am J Med 1954; 17:749-56.
47. American Academy of Pediatrics Red Book: report of the Commitee on Infect Diseases. 25.ed. Elk Grove Village, IL; 2000: 530.
48. Mota CCC, Meira ZMA. Febre reumática. In: Porto CC. Doenças do coração: prevenção e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.689-95.
49. Grupo de Trabalho sobre Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Pediatria. Programa de prevenção da febre reumática: normatização da prevenção primária e prevenção secundária. Rio de Janeiro: SBP, 1997.p.7.
50. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of rheumatic fever. Circulation 1988; 78:1082-6.
51. Bisno AL. The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. Ann Rev Med 1990; 41:319-29.
52. Meira ZMA, Mota CCC, Tonelli E, et al. Evaluation of secondary prophylactic schemes, based on benzathine penicillin G, for rheumatic fever in children. J Pediatr 1993; 123:156-8.
53. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(10):890-3.
54. Dajani AS, Taubert KA, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 1995; 96(4):758-64.
55. Grinberg M. Indicação cirúrgica na febre reumática. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1993; 3 (6):53-9.
56. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Circulation 1997; 96:358-66.
57. Mota CCC, Meira ZMA. A prevenção da febre reumática. Ver Med Minas Gerais 2002; 12 (3 supl 1): S3-S8.
58. Xavier RMA, Nolasco M, Muller RE, et al. PREFERE - da informação à prevenção. Rio de Janeiro. Disponível em: http://www.incl.rj.saude.gov.br/incl/rev_4/prefere.asp. Acesso em: dezembro de 2007.
59. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações hospitalares (SIH-SUS) Consulta eletrônica. Acesso em outubro de 2004.
60. Terreri MT, Len C, Hilario MOE, Goldenberg J, Ferraz MB. Utilização de recursos e custos de pacientes com febre reumática. Rev Bras Reumatol 2002;42(4):211-7.
61. Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. J Pediatric 1992;121(4):569-72.

Rei Parikshit e os Rishis de Bhagavata Purana (1575) discutindo os épicos da Antigüidade em que os códigos religioso e moral se fundamentavam. Como as religiões indianas enalteciam o espírito sobre a matéria, o desenvolvimento de um sistema de medicina laico e racional era fora do comum. Cleveland Museum of Art. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 2

PRINCÍPIOS E CONCEITOS DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Editores Setoriais

Álvaro Avezum

Bráulio Luna Filho

Introdução

A Medicina já foi uma atividade mística ou quase religiosa. Também já foi considerada arte, no sentido que exigia uma habilidade ímpar dos seus praticantes. Mas, a partir da última quadra do século passado, transmutou-se, paulatinamente, em atividade humana em desenvolvimento pelo método científico. Nessa evolução de mais de 2000 anos, houve grande salto ou mudança de paradigma quando os conceitos da ciência moderna, protagonizada pela física, bioquímica e biologia, foram sendo incorporados à Medicina. Nos próximos capítulos, teremos oportunidade de avaliar o instrumental conceitual responsável pela maior transformação, não apenas na forma de gerar novos conhecimentos, como também generalizá-lo, permitindo uma eficiência cada vez maior no cuidar dos pacientes.

O primeiro passo para o cardiologista que deseja iniciar sua prática baseada em evidências é conhecer os seus conceitos fundamentais, bem como os avanços recentes que ocorreram nessa área. Nesse sentido, o capítulo intitulado "Cardiologia baseada em evidências" apresenta os conceitos fundamentais, bem como os avanços recentes em relação a esse novo paradigma da prática médica.

Após conhecer os conceitos fundamentais, o cardiologista deve estar familiarizado com as principais estratégias de pesquisa clínica capazes de fornecer respostas válidas para a sua tomada de decisão clínica. Isso porque a ausência da valiosa contribuição desses estudos torna quase improvável a comprovação confiável do impacto de determinado tratamento sobre a prática clínica diária. Com esse objetivo, o capítulo "Conceitos de pesquisa clínica para o cardiologista" apresenta, de forma simples e objetiva, os conceitos básicos de pesquisa clínica para iniciação do cardiologista nessa área de indispensável necessidade para o adequado manuseio das doenças cardiovasculares.

No capítulo "Revisões sistemáticas e análises econômicas" são apresentados os principais fundamentos e os aspectos práticos dessas duas valiosas estratégias de pesquisa. A revisão sistemática consiste em analisar conjuntamente, em um único estudo, o resultado de vários outros com metodologia semelhante, a fim de responder a uma questão clínica específica. Dessa forma, a revisão sistemática pode ser considerada um "estudo de estudos". Quando são aplicados métodos estatísticos específicos e os resultados dos estudos incluídos são congregados sob forma de resultado único (ou total) as revisões sistemáticas propiciam a obtenção da metanálise. Assim, a metanálise é parte opcional (complementar) da revisão sistemática. É fundamental não confundir as revisões sistemáticas com as revisões narrativas, que são os tradicionais artigos de revisão publicados por especialistas e que em muito se assemelham a capítulos de livros. As análises econômicas, por sua vez, consistem em avaliações de custo-efetividade das intervenções terapêuticas, visando determinar quanto custa o ano de vida adicional, ajustado à qualidade de vida, tendo como objetivo a alocação eficiente de recursos dentro da realidade mundial,

na qual os recursos sempre serão escassos. Nesse cenário também é discutido em capítulo específico a racionalidade do desenvolvimento e a interpretação dos testes diagnósticos.

Finalmente, de nada adianta conhecer os conceitos se as evidências não são aplicadas na prática clínica. Desse modo, transformar tratamentos eficazes em efetivos, ou seja, eficazes em condições reais da prática clínica diária e não apenas no cenário ideal do estudo controlado randomizado, é um desafio adicional da boa prática clínica baseada em evidências. Dessa forma no capítulo "Estratégias para transferir evidências para a prática clínica" são discutidos dados recentes que refletem o cenário da prática cardiológica atual, bem como ferramentas para melhoria de prática clínica mediante a incorporação de evidências sólidas. Provavelmente não existe estratégia perfeita capaz de atingir plenamente o objetivo de praticar a medicina que idealizamos na rotina assistencial diária. Podemos assumir que, hoje, já existam meios até recentemente não conhecidos para tentar incorporar conhecimentos sólidos de pesquisa clínica à real prática médica, mas há ainda grande campo a explorar nesse sentido.

De qualquer forma, o que percebemos atualmente é a crescente preocupação em proporcionar o melhor tratamento disponível aos pacientes de nossa prática clínica diária, em larga escala e de forma efetiva, porque somente por meio da aplicação real do conhecimento adquirido seremos capazes de observar impacto positivo em desfechos considerados clinicamente relevantes em nossas instituições e em nosso país.

Acreditamos que após o término dessa leitura, o leitor descortinará um cenário que o fará, indubitavelmente, mais autônomo nas suas leituras científicas e melhor preparado para o desafio de se manter atualizado em um mundo em contínuo processo de evolução do conhecimento.

Álvaro Avezum
Bráulio Luna Filho
Editores Setoriais

Capítulo 1

Cardiologia Baseada em Evidências

Juarez Braga
Álvaro Avezum
Leopoldo Soares Piegas

Pontos-chave

- A medicina baseada em evidências é o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências científicas disponíveis na literatura médica para tomar decisões em relação à abordagem dos pacientes.
- O método da medicina baseada em evidências não apresenta respostas fáceis e automatizadas, do tipo "livro de receitas", nem tem por objetivo substituir, mas, sim, agregar valor à experiência clínica individual.
- Diferentes níveis de evidência, dependentes do delineamento da pesquisa, da qualidade metodológica e da relevância clínica dos desfechos, podem ser gerados a partir dos estudos, refletindo na tomada de decisões com diferentes graus de confiabilidade.
- As vantagens da medicina baseada em evidências incluem propiciar ao médico atualização permanente, aprendizado, conhecimento de métodos de pesquisa e avaliação dos problemas de seu paciente de forma científica, utilizando recursos de forma mais efetiva e racional.
- Para praticar a medicina baseada em evidências, é necessário formular uma questão clínica, delinear e buscar evidências em diferentes bancos -a evidência para a tomada de decisão clínica.
- A medicina baseada em evidências pode ser usada na prática clínica diária, sendo aplicada para a resolução de problemas clínicos com fácil localização por meio de bancos de dados na internet.

O que é cardiologia baseada em evidências?

Medicina baseada em evidências (MBE) – expressão cunhada e primeiramente utilizada na Escola de Medicina da Universidade McMaster pelo Dr. Gordon Guyatt, Canadá, na década de 1980, para denominar uma estratégia de aprendizado clínico – pode ser definida como o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências científicas disponíveis na literatura médica para tomar decisões em relação à abordagem dos pacientes.[1,2] Podemos considerá-la também o processo sistemático de selecionar, analisar e aplicar resultados válidos de publicações científicas como base para decisões clínicas.[3] O que se considera "evidências" são estudos clínicos publicados em diferentes periódicos ou bancos de dados eletrônicos, sob forma de artigos originais ou de seus resumos estruturados, revisões sistemáticas, *Health Technology Assessments* (avaliações de tecnologia em saúde) e diretrizes (*guidelines*).

Apesar de os conceitos clínico-epidemiológicos já serem conhecidos há bastante tempo, foi nas duas últimas décadas que grupos de especialistas no tema de MBE desenvolveram uma série de métodos, cursos, publicações, bancos de dados eletrônicos e websites que permitem, cada vez mais, a aplicação dessas idéias na prática clínica diária. Tal esforço traduz-se por uma prática da medicina mais eficaz e efetiva e, conseqüentemente, mais científica, o que resulta em melhores proventos para pacientes, médicos e profissionais da saúde. A cardiologia baseada em evidências (CBE), originalmente introduzida no Brasil por Avezum,[4] envolve essas mesmas etapas aplicadas aos problemas clínicos e científicos próprios da cardiologia.

O que a CBE não é?

Nos últimos anos, alguns mitos e falsas interpretações vêm sendo publicados sobre CBE, de forma que alguns esclarecimentos são pertinentes a esta revisão.[5] Nesse sentido, é fundamental o conceito de que CBE não é um método que apresente respostas fáceis e automatizadas do tipo "livro de receitas"; ao contrário, requer abordagem que necessariamente integre avaliação crítica de evidências clínico-epidemiológicas, experiência clínica e preferências do paciente para a tomada de decisão. A evidência clínico-epidemiológica não tem por objetivo substituir, mas sim agregar valor à experiência clínica individual. Essa integração permite diminuir a incerteza em relação à tomada de decisão clínica. Além disso, não é incomum que, erroneamente, se pense que a MBE possa ser utilizada por fontes pagadoras de serviços médicos, com fins gerenciais visando a cortar custos em saúde e limitar a autonomia do médico.

Dessa forma, é necessário esclarecer que a prática da MBE, por meio de aplicação do resultado de métodos de pesquisa denominados análises econômicas (a exemplo de estudos de custo-efetividade) identifica e aplica as intervenções mais eficientes, visando maximizar a qualidade e a quantidade de vida para pacientes individuais. Finalmente, é oportuno enfatizar que o termo "evidência", traduzido literalmente de *evidence*, longe de significar o que é evidente *per se*, significa algo conceitualmente demonstrado, isto é, conota prova cientificamente conseguida por metodologia apropriada, como se verá a seguir.

Em que a CBE difere da prática cardiológica "tradicional"?

Segundo paradigma antigo, tradicional, observações não-sistemáticas oriundas basicamente da experiência clínica individual e do conhecimento detalhado de mecanismos de doenças, derivado de matérias como bioquímica, anatomia e fisiologia, entre outras, seriam suficientes para predizer o curso da doença e selecionar tratamentos adequados. Contudo, os resultados de pesquisas clínicas sugerem fortemente que esse tipo de prática é essencialmente limitada e inadequada. A prática baseada apenas em experiência individual e na opinião de especialistas tende a se tornar intensa e rapidamente desatualizada, conforme demonstrado em uma série de estudos. Além disso, é bem documentado na literatura médica que existe uma diferença fundamental entre o que se espera que funcione e o que realmente funciona na prática.

Um exemplo clássico é o ensaio clínico randomizado CAST I,[6] o qual testou a hipótese de que a supressão de batimentos ectópicos ventriculares após um infarto agudo do miocárdio reduziria a incidência de morte súbita, uma vez que a presença de arritmia ventricular é capaz de predizer, de forma independente, desfechos mórbidos cardiovasculares. O que se observou, entretanto, foi que, apesar da supressão de episódios de arritmia ventricular, houve um aumento da mortalidade no grupo de pacientes randomizados para receber ecainida e flecainida (dois medicamentos muito eficazes para reduzir os batimentos ectópicos ventriculares), em relação ao grupo-controle que recebeu placebo. A grande lição desse estudo (e de outros que se seguiram, em vários campos) é que, para a tomada de decisão, necessitamos de algo a mais do que a experiência clínica e do raciocínio mecanístico, caso contrário corre-se o risco de tomar condutas que acarretem mais prejuízos do que benefícios.

O que são níveis de evidência e graus de recomendação e qual a sua importância?

Evidentemente, a qualidade e a confiabilidade da informação gerada por um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e envolvendo grande número de pacientes é diferente daquela proveniente de relatos de caso clínico isolado ou de pesquisas com animais de laboratório. Desse modo, dependendo do delineamento da pesquisa, da qualidade metodológica e da relevância clínica dos desfechos avaliados, podemos gerar diferentes níveis de evidências, o que se reflete na tomada de decisões médicas com diferentes graus de confiabilidade. Até o momento, diversas classificações de níveis de evidências com qualidade e complexidade variáveis estão disponíveis, não havendo consenso na literatura sobre o tema. Na tentativa de superar esse impasse, o grupo colaborativo GRADE (www.GradeWorkingGroup.org) desenvolveu uma classificação de níveis de evidência mais completa e de mais fácil aplicação do que as disponíveis atualmente.

O ensaio clínico randomizado (ECR), já aqui aludido, tem delineamento apropriado para gerar evidências usualmente requeridas para decisões sobre terapêutica. Vale lembrar, contudo, que a MBE, e a CBE, por extensão, não se restringem a esse tipo de estudo, pois, dependendo do enfoque epidemiológico, o ECR pode ser até inviável eticamente (por exemplo, para abordagem de fatores de risco). Assim, para cada um dos diferentes enfoques (preventivo, diagnóstico, etiológico, terapêutico, prognóstico etc.) existe uma estratégia de pesquisa mais adequada. Vale lembrar que, em muitos cenários, não foram realizadas pesquisas com a melhor estratégia, quando então a medicina baseada em evidências propõe a utilização da melhor evidência disponível.

Diagnóstico → Estudo de Predição Clínica; Estudo Transversal

Etiologia/Fatores de Risco → Estudo de Coorte, Estudo de Casos/Controles

Estratificação de risco → Estudo de Coorte, Estudo de Casos/Controles

Tratamento → Ensaio Clínico Randomizado

Prognóstico → Estudo de Coorte

Custo → Estudo de Custo-Efetividade; Estudo de Custo-Utilidade

Nos últimos anos, dois outros tipos de estudos vêm sendo desenvolvidos: a revisão sistemática e a metanálise. A revisão sistemática consiste em analisar-se conjuntamente, em um único estudo, o resultado de vários outros com metodologia semelhante, a fim de responder a uma questão clínica específica (por exemplo, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que testaram o uso de trombolíticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio). Dessa forma, a revisão sistemática pode ser considerada um "estudo de estudos". Quando são aplicados métodos estatísticos específicos e os resultados dos estudos incluídos são congregados sob forma de resultado único (ou total), as revisões sistemáticas propiciam a obtenção da metanálise. Assim, a metanálise é parte opcional (complementar) da revisão sistemática. É fundamental não confundir as revisões sistemáticas com as revisões narrativas, que são os tradicionais artigos de revisão publicados por especialistas e que em muito se assemelham a capítulos de livros.

Por que é importante diferenciar desfechos clinicamente relevantes de desfechos substitutos?

É fundamental que se conheça o conceito de desfechos clínico-epidemiológicos relevantes, isto é, aqueles que realmente afetam de forma significativa os pacientes, os médicos e os administradores de saúde: mortalidade, incidência de eventos mórbidos graves e custo, entre outros. Além desses, existem os chamados desfechos substitutos (constituindo eventos intermediários em relação aos relevantes), como variáveis bioquímicas e laboratoriais. Assim, quando se estuda a hipertensão arterial sistêmica, desfechos relevantes são o óbito, o infarto não-fatal e o acidente vascular cerebral, enquanto o desfecho substituto pode ser a redução de pressão arterial, ou do nível de creatinina sérica. Os desfechos substitutos são importantes apenas inicialmente, para gerar hipóteses que conduzam à realização de pesquisas subseqüentes com os desfechos clinicamente relevantes. Dessa forma, o principal objetivo em tratar condições clínicas como dislipidemias ou insuficiência cardíaca é diminuir a mortalidade total e a mortalidade cardiovascular (desfechos relevantes), e a melhora de parâmetros laboratoriais (redução do nível de colesterol plasmático ou aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo) constitui apenas desfecho substituto. São os efeitos do tratamento sobre desfechos clinicamente relevantes que devem ser utilizados para guiar a tomada de decisão clínica; caso contrário, corre-se o risco de adotar intervenções aparentemente efetivas com base em plausibilidade biológica ("se obtenho redução dos níveis de colesterol, logo terei uma redução da mortalidade"), mas sem avaliação adequada quanto à segurança, levando a episódios dramáticos, como foi o da cerivastatina, até sua retirada do mercado em 2001.

Vantagens do paradigma atual

As vantagens da CBE podem ser vistas da perspectiva do médico individualmente, das equipes médicas e do paciente.[5] Em relação ao médico, ela propicia atualização permanente, aprendizado, conhecimento de métodos de pesquisa e, conseqüentemente, dos problemas dos pacientes de forma científica, oportunidades de formar grupos de pesquisa e clubes de revisão, além de permitir que estudantes participem de forma mais ativa das decisões médicas. Já do ponto de vista do paciente, o emprego da MBE promove o uso de intervenções com benefício comprovado e a aplicação mais efetiva e racional dos recursos, além de permitir que suas dúvidas sejam esclarecidas de forma mais segura e objetiva.

Como praticar CBE?

Ao prestarmos atendimento a um paciente, freqüentemente surgem dúvidas sobre diagnóstico (incluindo anamnese e exame físico), estratificação de risco e prognóstico, tratamento e custo de intervenções. É justamente nesse momento, a partir da identificação de um problema clínico concreto, que se inicia a prática da MBE, ou seja, esta deve iniciar e finalizar sua abordagem, voltando-se para a solução do problema clínico reapresentado pelo paciente. Assim, após se identificar uma dúvida ou um problema clínico a partir do atendimento de um paciente, o Evidence Based Medicine Working Group[2] propõe uma série de etapas a serem cumpridas pelo médico, conforme demonstra o esquema a seguir:

1. Formular uma questão clínica em quatro partes (PICO – paciente, intervenção, controle, objetivo).
2. Delinear e buscar evidências em diferentes bancos de dados.
3. Avaliar criticamente a evidência.
4. Usar a evidência (caso seja válida e seus resultados relevantes e aplicáveis a pacientes com as características daquele em pauta) para a tomada de decisão clínica.

Etapa 1: Identificar o problema e formular a questão clínica em quatro (ou cinco) partes

A questão clínica em quatro partes representa o passo mais importante de todos, pois é a partir dela que se pode delimitar com clareza qual exatamente é a dúvida clínica que desejamos responder.[7] Tal fato tem implicação direta no planejamento de uma busca na literatura que seja mais específica. As quatro partes da questão são: o tipo de paciente, o fator em estudo (ou intervenção que pode ser um tratamento, um teste diagnóstico, um fator prognóstico, o custo de um procedimento etc.), o controle, os desfechos de interesse e o tipo de enfoque (terapêutico, diagnóstico, prognóstico, custo ou etiológico). Dessa forma, esse tipo de questão é denominada "PICO" (paciente, intervenção, controle, objetivo), conforme exemplificado na Tabela I.

Dessa forma a questão clínica que queremos responder é: "Em pacientes de alto risco cardiovascular, o uso de estatinas, quando comparado a placebo, reduz a mortalidade total e eventos cardiovasculares graves?".

A formulação de questões no formato PICO não se restringe a dúvidas sobre tratamento, de forma que existem diferentes enfoques. Por exemplo:

1) *Aspectos clínicos*: como interpretar informações obtidas com anamnese e exame físico. Exemplo: *em pacientes idosos, quão acurada é a detecção de sopro sistólico ejetivo para se diagnosticar estenose valvar aórtica?*
2) *Etiologia*: como identificar causas e fatores de risco para doenças. Exemplo: *em pacientes adultos assintomáticos, níveis de proteína C reativa elevados aumentam o risco de doença coronária no futuro?*
3) *Testes diagnósticos*: como selecionar e interpretar testes diagnósticos, visando confirmar ou excluir um diagnóstico, considerando sua precisão, acurácia, aceitação, custos e segurança. Exemplo: *em pacientes com suspeita de embolia pulmonar, quão acurada é a tomografia computadorizada para diagnosticá-la?*
4) *Prognóstico*: como delinear o provável curso clínico do paciente e estimar a probabilidade de complicações da doença. Exemplo: *em pacientes com IAM, a presença de sintomas depressivos aumenta o risco (piora o prognóstico) de outro evento coronário grave (novo IAM, óbito) no futuro?*

Etapa 2: Buscar as evidências na literatura

Uma vez formulada a questão clínica, devemos buscar na literatura artigos que tenham estudado especificamente os componentes dessa questão e que, preferentemente, tenham delineamento de acordo com o nosso enfoque clínico-epidemiológico.

É a partir da questão no formato PICO que iniciamos a busca por evidências. Dessa forma, a partir dos componentes da questão no formato PICO, podemos delinear a busca por evidências da literatura combinando os diferentes termos de nossa pergunta PICO. Assim, queremos encontrar artigos que *ao mesmo tempo* incluam o tipo de paciente, o tipo de intervenção, o tipo de comparação e o tipo de objetivo contido em nossa questão básica.

Para facilitar a busca de evidências é necessário lançar mão dos chamados *bolean operators*, dos quais os mais utilizados são o "OR" e "AND". Quando combinamos dois termos com "OR", obteremos artigos que contenham um ou outro termo. Quando combinamos dois termos com "AND", obteremos artigos que contenham os dois termos ao mesmo tempo. Dessa forma, partindo dos componentes da questão no formato PICO, podemos delinear a busca por evidências da literatura, de forma que a estrutura geral da estratégia de busca seria:

Termos que descrevem o tipo de Paciente "AND" termos que descrevem o tipo de intervenção "AND" termos que descrevem o objetivo.

O princípio básico é que termos de mesmo domínio (por exemplo, termos que descrevem o tipo de paciente) devem ser combinados pelo operador "OR" e termos de domínios diferentes devem ser combinados pelo operador "AND", conforme demonstra o esquema que segue:

Paciente (sinônimo 1 OR sinônimo 2 OR sinônimo 3...)
AND
Intervenção (sinônimo 1 OR sinônimo 2 OR sinônimo 3...)
AND
Controle (sinônimo 1 OR sinônimo 2 OR sinônimo 3...)
AND
Objetivo (sinônimo 1 OR sinônimo 2 OR sinônimo 3...)
AND

No caso do uso de estatinas em pacientes de alto risco, teríamos:

(high cardiovascular risk) AND (statins OR HMG-CoA reductase inhibitors) AND (placebo) AND (mortality OR cardiovascular mortality)

Atualmente existem diversas fontes de evidência (bancos de dados) que podem ser consultadas. Para cada uma dessas fontes de evidências existem formas de se proceder a buscas na literatura, as quais fogem dos objetivos deste capítulo. A Tabela II fornece o en-

Tabela I. Exemplo de estruturação de questão clínica em quatro partes (PICO)

Tipo de paciente (P)	Intervenção (I)	Controle (C)	Objetivo (O)
Paciente de alto risco cardiovascular	Terapêutica com estatinas	Placebo	Mortalidade total, eventos cardiovasculares maiores

dereço eletrônico de alguns sites que podem ser facilmente acessados para a busca de evidências. Para a busca de evidências na prática clínica diária, a forma mais rápida e eficaz de encontrar evidências é consultar os chamados bancos de dados pré-filtrados.[8] Esses bancos de dados são chamados de pré-filtrados por apresentarem a evidência já "digerida", ou seja, avaliada criticamente quanto a aspectos de qualidade metodológica e com resultados resumidos sob a forma de parâmetros clínico-epidemiológicos de impacto (por exemplo, o número de pacientes a tratar para evitar um desfecho clinicamente relevante – NNT – as razões de verossimilhança – *likelihood ratios* – e de custo-efetividade). Além disso, diferentemente de bancos de dados como o PubMed/MEDLINE e o EMBASE, realizar busca em bancos pré-filtrados não requer habilidades avançadas, de forma que, em poucos segundos, o médico é capaz de encontrar evidências relevantes. Exemplos de bancos de dados pré-filtrados são o ACP Journal Club, o Clinical Evidence e o Evidence-Based On Call, cujos endereços eletrônicos podem ser encontrados na Tabela II.

Etapa 3: Analisando criticamente as evidências

A leitura crítica de artigos é aspecto fundamental para o cardiologista que deseje praticar medicina baseada

Tabela II. *Sites* recomendados para a busca de evidências

Site	Endereço eletrônico
Bancos de dados pré-filtrados	
ACP Journal Club on line	www.acpjc.org
Evidence–Based Medicine Journal	ebm.bmjjournals.com
Clinical Evidence	www.clinicalevidence.com
EBM On Call	www.eboncall.org
***Sites* gerais de MBE**	
Evidence-based decision making in Critical Care Medicine	www.evidencebased.net
Centre for Evidence Based Medicine (Oxford)	www.cebm.net
Centre for Evidence Based Medicine (Toronto)	www.cebm.utoronto.ca/
Netting the Evidence	www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting
McMaster University Health Information Research Unit	hiru.mcmaster.ca/
Evidence-Based Medicine Education Center of Excellence - North Carolina	www.hsl.unc.edu/ahec/ebmcoe/pages/index.htm
Bandolier	www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/
Revisões sistemáticas	
Cochrane Collaboration (full-text)	www.bireme.br/cochrane/
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)	www.agatha.york.ac.uk/darehp.htm
Artigos originais	
PubMed (Medline)	www.pubmed.com
EMBASE	www.embase.com
Análises econômicas	
NHS Economic Evaluation Database, University of York	Agatha.York.ac.uk/nhsdhp.htm
Diretrizes e avaliações de tecnologia em saúde	
National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
HSTAT (Health Services Technology Assessment Text)	Text.nlm.nih.gov
UK National Electronic Library for Health	www.nelh.nhs.uk/guidelines_database.asp
SIGN Guidelines	www.sign.ac.uk
NICE/NHS – Guidelines	www.nice.org.uk
Evidence-Based Practice Centers/Evidence-Based Reports	www.ahcpr.gov/clinic/epc
Guidelines International Network	www.g-i-n.net
Buscas integradas	
SumSearch	Sumsearch.uthscsa.edu/searchform45.htm
TRIP Database	www.tripdatabase.com
Ovid (EBM reviews)	www.ovid.com

Quadro 1. Ficha de avaliação crítica para artigos com enfoque terapêutico

– A designação dos pacientes para os grupos foi realmente randomizada (isto é, cada paciente tinha igual chance de ser alocado para cada um dos grupos)? Após ser gerada, a lista de alocação foi adequadamente mantida em sigilo?

– Todos os pacientes admitidos no estudo foram adequadamente contados e considerados na conclusão?

– O seguimento foi completo?

– Os pacientes foram analisados nos grupos para os quais foram originalmente alocados (análise por intenção de tratar)?

– Os pacientes, os médicos e o pessoal envolvido no estudo apresentavam-se sob condição mascarada "cega" no que diz respeito ao tratamento?

– Os grupos comparados eram similares sob quaisquer aspectos relevantes para a pesquisa no início do estudo?

– Além da intervenção experimental do estudo, os grupos comparados foram tratados igualmente?

Quadro 2. Ficha de avaliação crítica para revisões sistemáticas

– A revisão sistemática apresenta uma questão clínica focada/estruturada?

– A busca pelos artigos foi realizada de forma completa e adequada?

– Foram definidos claramente critérios de inclusão e exclusão para os estudos?

– A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi devidamente avaliada?

– Os resultados e as características dos estudos foram extraídos de forma adequada por no mínimo dois revisores independentes?

Quadro 3. Ficha de avaliação crítica para artigos com enfoque diagnóstico

– O espectro de pacientes consecutivos foi adequadamente obtido (isto é, a amostra populacional testada é representativa da população em geral para a qual o teste se destina)? Se aprovado, incluindo a presença de comorbidades relevantes?

– O estudo utilizou um teste "padrão de referência" validado?

– Todos os pacientes foram submetidos de forma independente ao teste em estudo e ao teste padrão de referência?

– A avaliação do resultado dos testes foi realizada de forma mascarada ("cega")?

Quadro 4. Ficha de avaliação crítica para artigos com enfoque etiológico/fatores de risco

– Como foram selecionados e recrutados os participantes do estudo?

– O seguimento foi suficientemente longo e completo?

– Como foram selecionados os controles (principalmente no caso de estudos com casos e controles, mas também para coortes com seguimento paralelo e, acima de tudo, nos estudos randomizados)?

– A avaliação dos desfechos foi realizada de forma "cega"? O desfecho foi coletado de forma uniforme nos casos e nos controles (no caso de estudos de caso-controle)?

– Os desfechos foram definidos *a priori* e por critérios objetivos?

Quadro 5. Ficha de avaliação crítica para artigos com enfoque prognóstico

– Os pacientes possuíam prognóstico semelhante no início do estudo (encontravam-se no mesmo estágio da doença)?

– O seguimento foi suficientemente longo e completo?

– Os desfechos foram definidos por critérios objetivos e avaliados de forma mascarada?

Quadro 6. Ficha de avaliação crítica para diretrizes

– Qual é a sociedade responsável?

– Os participantes na elaboração das diretrizes são isentos relativamente a potenciais conflitos de interesse envolvidos com as decisões das diretrizes?

em evidências. Isso porque, com a grande quantidade de informação gerada e disponibilizada continuamente nos dias correntes, é preciso identificar as evidências que realmente possuem qualidade suficiente para embasar as decisões médicas. De forma análoga à anamnese de um paciente, a análise crítica de um artigo deve obedecer à seqüência lógica que permita a detecção de possíveis erros sistemáticos (vieses) ou outras limitações que possam comprometer os resultados de um estudo. Para esse fim, estão disponíveis diversas fichas (*check-lists*) para análise e críticas de artigos desenvolvidas por grupos que trabalham com MBE e com epidemiologia clínica. Revisão sistemática recente demonstrou que mais de 30 *check-lists* estão disponíveis para avaliação crítica de artigos (www.ahrq.gov/clinic/ epcsums/strengthsum.htm). Não existem comparações empíricas demonstrando claramente qual é o melhor *check-list* de todos. De qualquer modo, um dos mais citados e certamente o mais completo é aquele proposto pelo User's Guides to the Medical Literature do Evidence-Based Medicine Working Group, que pode ser acessado no site do Centre for Health Evidence (www.cche.net/ usersguides/main.asp). Geralmente, essas fichas de leitura compreendem três questões-chave:

O estudo possui validade interna?

Outra maneira de formular e compreender essa questão seria a seguinte: esses resultados representam uma estimativa sem erros sistemáticos do efeito do tratamento ou apresentam alguma influência de forma sistemática conduzindo a uma falsa conclusão?

Com base nos conceitos dos User's Guides to the Medical Literature, nos Quadros 1 a 6 propomos uma ficha de avaliação crítica para a análise de artigos com diferentes enfoques clínico-epidemiológicos.

Os resultados são importantes?

Caso os resultados sejam válidos e o estudo provavelmente conduza a avaliação apropriada do efeito do tratamento, da acurácia de um teste diagnóstico, da magnitude e da relevância clínica de um fator de risco ou da custo-efetividade de uma intervenção sem erros sistemáticos, então os resultados têm valor para ser examinados. Essa segunda questão considera a dimensão e a precisão do efeito do tratamento. A melhor estimativa desse efeito depende dos resultados do estudo *per se*, e a precisão da estimativa será superior em estudos com maior número de pacientes.

A fim de decidirmos se os resultados são valiosos e relevantes, é preciso conhecer os parâmetros clínico-epidemiológicos mais importantes de cada delineamento, conforme demonstrado na Tabela III. Os cálculos e a interpretação de cada um desses parâmetros podem ser encontrados em mais detalhes consultando-se literatura específica.[9]

Tabela III. Parâmetros clínico-epidemiológicos mais relevantes de cada delineamento

Enfoque	Parâmetros comumente utilizados
Terapêutico/preventivo	Número necessário para tratar (NNT) Redução do risco relativo (RRR) Redução absoluta de risco (RAR)
Etiologia/risco	Risco relativo (RR) Excesso de risco ou risco atribuível Razão de chance (Odds Ratio) (OR) Risco atribuível na população (RAP)
Diagnóstico	Valores preditivos Razões de verossimilhança (Likelihood Ratios)
Análise econômica	Razão de custo-efetividade Razão de custo-utilidade
Prognóstico	*Hazard Ratio*, tempo para um evento
Diretrizes	Níveis de evidência e graus de

Os resultados auxiliam no manejo de meus pacientes?

Essa questão apresenta dois itens: a) os resultados são aplicáveis aos seus pacientes? Por exemplo, você deveria hesitar em instituir e incorporar um tratamento ou um teste diagnóstico na prática clínica se seus pacientes não são similares àqueles do estudo, ou se os benefícios demonstrados não forem suficientemente importantes para os seus pacientes; b) contudo, existe a questão denominada "extrapolação consciente", ou seja, se o meu paciente é semelhante, mas não exatamente igual àqueles incluídos no estudo, existe algum motivo muito importante pelo qual não se esperaria que ele obtivesse o mesmo benefício observado no estudo? Evidentemente, a resposta para essa questão deve aliar a evidência com o julgamento clínico e principalmente com as preferências do paciente; se os resultados são aplicáveis, qual é o impacto do tratamento? O impacto depende dos benefícios e riscos (efeitos adversos e tóxicos) da intervenção em estudo e das conseqüências de deixar de tratar ou de realizar o teste nos pacientes.

Etapa 4: Aplicar as evidências na prática

De nada valeria identificar a questão clínica, buscar adequadamente a evidência e avaliá-la criticamente, se as implicações dessa última não forem seguidas na prática.[10-13] Dessa forma, uma vez identificada a

evidência que possui validade interna, cujos resultados são importantes do ponto de vista clínico e estatístico, e que é aplicável, torna-se imperativo colocá-la em prática buscando obter desfechos favoráveis para os pacientes. Aqui vale a frase: "evidências que não são aplicadas não têm nenhum valor".

A CBE é possível na prática clínica diária?

A CBE não é disciplina teórica, mas ferramenta indispensável para um atendimento adequado do indivíduo. Extensa série de estudos observacionais demonstra que a MBE e a CBE podem ser aplicadas para a resolução de problemas clínicos na prática diária. Estudo de Ellis et al., por exemplo, demonstrou que, em um serviço de clínica médica, 82% das decisões tomadas foram baseadas em evidências, sendo 53% destas provenientes de ensaios clínicos randomizados. O resultado mais importante desse estudo foi a verificação de que a maioria dessas evidências pôde ser localizada em poucos segundos utilizando estratégias de buscas simples em bancos de dados como o Best Evidence (o qual engloba os periódicos ACP Journal Club e Evidence-Based Medicine Journal – www.acpjc.org). Vários estudos de metodologia semelhante foram realizados em outras áreas, como cirurgia, pediatria, psiquiatria e atenção primária, e uma coletânea de todos esses estudos pode ser encontrada no site Percentage of Practice that is Evidence Based (www.shef.ac.uk/scharr/ir/percent.html).

Considerações finais

Entendemos que estamos vivendo fase singular na história da medicina, uma vez que a análise crítica da literatura médica vem somar-se à experiência clínica individual e às preferências do paciente, com o objetivo de instituírem-se condutas médicas que tragam mais benefícios do que prejuízos, além de promover o uso mais racional dos recursos médicos. A utilização das melhores evidências científicas disponíveis pode não garantir o acerto em todos os casos, mas, indubitavelmente, diminui de forma significativa a margem de erro. É fundamental, ainda, que tenhamos em mente que não há respostas para tudo, devendo reconhecer que, dentro desse novo paradigma, lidamos diariamente com a incerteza, a qual fornece, justamente, o estímulo a novas pesquisas e a geração de novos conhecimentos médicos.

Resumo

Cardiologia baseada em evidências pode ser definida como a integração das melhores evidências disponíveis na literatura com a experiência clínica individual. Sua prática é um processo de aprendizado contínuo a partir do qual convertemos problemas médicos em questões clínicas, buscamos artigos relevantes para responder às questões, analisamos criticamente estudos e aplicamos os resultados, se válidos, na abordagem de pacientes. Neste capítulo, foram discutidos os principais aspectos desse paradigma, incluindo busca, avaliação crítica e aplicação na prática de evidências da literatura e comparou-se a cardiologia baseada em evidências com a prática médica tradicional, destacando vantagens e desvantagens das diferentes abordagens.

Bibliografia

1. Sackett DL, Rosenberg W, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312:71-2.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
3. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ 1995; 310:1122-5.
4. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica da literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à cardiologia. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo 1996; 3:241-59.
5. Berwanger O, Avezum A, Cavalcante AB. Cardiologia baseada em evidências: alguns esclarecimentos são necessários! Arq Bras Cardiol 2004; 83:357-9.
6. The CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving ecainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Supression Trial (CAST). N Engl J Med 1991; 324:781-8.
7. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP Journal Club 1995; 123:A12.
8. Haynes RB, Glasziou P, Straus S. Advances in evidence-based information resources for clinical practice. ACPJ Club 2000; 132: A11.
9. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to pratice and teach EBM. St. Louis: Elsevier Health Sciences 2001; 181-93.
10. Haynes RB, Sackett DL, Gray JAM, et al. Transfering evidence from research into practice: 2. Getting the evidence straight. Evidence-Based Medicine 1997; 2:4-6.
11. Yusuf, Kitching AD. From journal to bedside: application of clinical trial results to individual patients. Evidence-Based Cardiovascular Medicine 1997; 1:29-31.
12. McKibbon KA. Using best evidence in clinical practice. ACP Journal Club 1998; 128:A.
13. Haynes RB. Evidence-based medicine in practice. ACP Journal Club 2002; 136:A11.

Capítulo 2

Conceitos de Pesquisa Clínica para o Cardiologista

Hélio Penna Guimarães
José Antônio Marin-Neto
Leopoldo Soares Piegas

Pontos-chave

- A prática cardiológica, particularmente ao longo das duas últimas décadas, vem sedimentando-se por resultados de estudos clínicos controlados randomizados.
- Sem a imprescindível contribuição dos estudos realizados nas últimas décadas, torna-se quase improvável a comprovação confiável do impacto de um determinado tratamento sobre a prática clínica diária.
- A epidemiologia gera hipóteses promissoras que fomentam a adequada racionalidade para a execução de estudos randomizados.

Introdução

Apesar de a investigação científica na área médica datar inicialmente do século V a.C., os aspectos experimentais dessa ciência só foram sedimentados com Galeno no século II d.C., e posteriormente com Bernard, posicionando a pesquisa científica como fundamental tanto em sua face experimental quanto clínica para o progresso da medicina;[1] já em período mais recente, a introdução e o aperfeiçoamento das análises estatísticas para confirmação de achados revestiu de robustez e confiabilidade a prática da pesquisa médica.[2]

A prática cardiológica, particularmente ao longo das duas últimas décadas, vem sedimentando-se com resultados de estudos clínicos controlados randomizados, como condição irrefutável à correta avaliação de estratégias diagnósticas e terapêuticas. Sem a imprescindível contribuição desses estudos, torna-se quase improvável a comprovação confiável do impacto de um determinado tratamento sobre prática clínica diária. A epidemiologia, por sua vez, gera hipóteses promissoras que fomentam a adequada racionalidade para a execução de estudos randomizados. Apresentaremos de forma objetiva os conceitos básicos de pesquisa clínica para iniciação do cardiologista nessa área de indispensável necessidade para adequado manuseio das doenças cardiovasculares.[4,5]

Pesquisa clínica: conceito e fases de um ensaio clínico[6,7]

A pesquisa clínica é o estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis a seres humanos, denominados voluntários ou “sujeitos de pesquisa”, sadios ou enfermos de acordo com a fase do estudo. Do ponto de vista da legislação brasileira, define-se a pesquisa clínica como qualquer investigação em seres humanos, com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia.

De forma básica e inicial, um ensaio ou *trial* clínico pode ser definido ou estadiado em fases, a saber:

- Fase pré-clínica: utilizam-se animais de laboratório, culturas de tecido ou células para testes de efetividade, reproduzindo modelos experimentais da doença em questão. Nessa fase, apenas são aprovados fármacos com atividade específica e aceitável toxicidade.
- Fase I: são os primeiros estudos em seres humanos (estudos iniciais de segurança), com poucos voluntários sadios, embora em condições raras seja possível utilizar indivíduos acometidos de algumas doenças específicas. Busca-se avaliar os efeitos de doses, parâmetros farmacocinéticos e biodisponibilidade visando basicamente à determinação de segurança e tolerabilidade do fárma-

co. Poucos voluntários são utilizados, em geral de vinte a cem. As doses estabelecidas nos estudos fase I são utilizadas para orientar justificativas dos protocolos dos estudos de fase II.

- Fase II: é também conhecida como "pesquisa terapêutica piloto"; consiste em estudos que avaliam segurança e eficácia em pacientes com a doença específica em questão. Estabelece-se, assim, o regime posológico mais adequado. Em geral, podem envolver de cem a trezentos pacientes. Esses ensaios podem se dividir em IIa e IIb. O estudo IIa é realizado em população selecionada de pacientes para avaliação de aspectos de segurança e eficácia (curva dose-resposta, tipo de doente, freqüência da dose). O estudo IIb avalia eficácia e segurança em teste nos indivíduos com a doença e visam a demonstração de eficácia sob condições experimentais mais rigorosas, envolvendo um grupo controle comparativo.
- Fase III: é também conhecida como "pesquisa terapêutica ampliada" ou "estudos de eficácia comparativa"; envolve elevado número de voluntários com a doença em questão, em condição clínica muito próxima daquela a que se destina quando de sua comercialização, considerando sua condição de estudo controlado. Envolve entre trezentos e mil voluntários; no entanto, na pesquisa clínica em cardiologia esse valor costumeiramente é muito superior, considerando-se a necessidade da análise de desfechos finais relevantes como mortalidade ou eventos maiores (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias etc.) o que, por vezes, pode justificar a inclusão de dez mil a vinte mil voluntários. Os resultados consistem na análise de riscos e benefícios reais do fármaco em prazo de tempo predeterminado, avaliando também eventos adversos, interações, variáveis de distinção de efeito (sexo, raça etc.); faz-se, portanto, comum nessa fase o uso de grupos-controle com placebo comparativo. Em cardiologia, a maior parte desses estudos é multicêntrica internacional, com seguimento de um grande número de doentes, o mais heterogêneo possível, o que torna seus resultados e suas conclusões, quando adequadamente aferidos e analisados, mais robustos e sólidos para a transposição para a prática clínica diária.
- Fase IV: é também conhecida como "pesquisa pós-comercialização"; visa à vigilância de reações adversas não esperadas ou infreqüentes. Avalia populações do "mundo real" fora do ambiente dos estudos clínicos rigidamente controlados em seus critérios de inclusão, exclusão e seguimento. A despeito de ser um estudo pós-registro e comercialização do fármaco, necessita de critérios estabelecidos e normas para sua realização, de acordo com os preceitos de boas práticas clínicas. Esse estudo fornece dados sólidos aos estudos de farmacovigilância.

Tipos ou desenho de um estudo clínico

A escolha de uma estratégia de pesquisa clínica depende basicamente da questão enunciada. Vários desenhos ou tipos de estudo são possíveis e factíveis; contudo, ao se escolher uma estratégia de qualidade mais adequada para geração de evidência científica forte, sólida, confiável e robusta, será obtida a melhor alocação de tempo, de recursos e resultados.[8,17,18]

Na pesquisa clínica, a necessidade de um grupo-controle para comparação com uma nova intervenção a ser avaliada é fundamental e a randomização torna-se a forma mais idônea e adequada de designar os grupos-controle e de intervenção.

Os estudos clínicos generalistas podem ser denominados estudos experimentais, nos quais uma intervenção encontra-se sob o controle do investigador, e estudos observacionais, nos quais a intervenção não está sob o controle do investigador. Esses dados podem ser obtidos de forma prospectiva ou retrospectiva, e sua comparação pode ser histórica (comparação com dados de estudos anteriores) ou contemporânea (comparação com dados de estudos recentes).[8-10]

As principais estratégias de pesquisa para adequada obtenção dos dados podem ser agrupadas em: observacionais descritivas/analíticas e experimentais. Nas estratégias observacionais descritivas/analíticas estão envolvidos os estudos tipo relato de caso, série de casos, transversal (registro), ecológico, caso-controle e de coorte. Entre as estratégias experimentais, tem-se estudo controlado randomizado, estudo com controle em outra região ou tempo (controle histórico) e estudo ou intervenção em comunidade.[8-10]

Estratégias observacionais descritivas/analíticas

As estratégias descritivas/analíticas de pesquisa podem ser indicadas quando não é ético ou aceitável, em um ensaio clínico, expor indivíduos a condições de risco à sua saúde ou a situações nas quais pode haver um longo intervalo entre a exposição e a ocorrência do evento. Assim, considerando-se que o investigador não controla as circunstâncias de exposição, ele dependerá fortemente da seleção dos indivíduos para o estudo, em relação a informação e esclarecimento da questão formulada.

O estudo observacional com freqüência se aplica à análise e à determinação de fatores de risco associados a doenças cardiovasculares.[8,10,11] Já o estudo relato de caso ou série de casos tem como característica descre-

ver um caso ou série de casos, enfatizando um aspecto de uma determinada condição clínica, sem utilizar um grupo controle para comparação. Desse estudo obtêm-se apenas as informações preliminares a serem avaliadas em ensaios planejados posteriormente. Considerando a inexistência da comparação, não se faz viável avaliar a eficácia de uma intervenção ou a acurácia de um teste diagnóstico por estudos desse tipo, o que faz com que sejam usados para apresentar manifestações incomuns de doenças. Esse tipo de estudo é sujeito a vieses de seleção e de publicação, e não deve modificar a prática clínica.[8-10]

O estudo transversal (prevalência) desenha-se de uma amostra representativa da população (entrevistada, examinada ou estudada) para uma análise e a formulação de respostas a uma questão. Nesse cenário, doença e exposição são avaliadas simultaneamente em um grupo de indivíduos. Esse é um estudo de simples execução, custos baixos e seguimento desnecessário. É útil na avaliação do planejamento em saúde (instituições, saúde pública), em avaliação de prática clínica, para a etiologia de doenças e, quase sempre, somente para gerar hipóteses. Infelizmente esses ensaios, apesar de estabelecerem associação, não necessariamente demonstram a causalidade e é impossível assegurar a igualitária distribuição de fatores de confusão entre grupos; esses estudos também não avaliam a história natural ou o prognóstico de doenças. Em conclusão, há sempre um potencial viés de incidência/prevalência.[8-10,17]

No estudo ecológico, a informação obtida é derivada de grupos ou comunidades como um todo, por meio de coletas rotineiras sobre níveis de exposição em determinadas regiões geográficas comparados com dados sobre freqüência de doenças nesses locais. Os dados, portanto, não são coletados por indivíduo, o que impede que sejam atribuídos fatores como causas de doença. Esse tipo de estudo é realizado para explorar a associação entre variáveis econômicas, serviços de saúde, padrões dietéticos e mortalidade etc.

O estudo caso-controle determina grupos com base nos achados e, por busca ativa, da exposição a determinado fator relacionado positiva ou negativamente ao resultado de forma retrospectiva. Esses grupos são pareados em indivíduos portadores da doença estudada e indivíduos sem a doença submetidos à presença ou não do fator em estudo (compara-se, portanto, indivíduo doente e indivíduo não-doente). Podem ser realizados em curto tempo e com custos relativamente baixos. Nas situações ou doenças em que transcorre longo período de tempo entre a exposição e o evento, pode ser o único método de estudo passível de execução. É um método vantajoso para utilizar amostras de menor tamanho e gerar novas hipóteses para futuros estudos, porém há dependência dos adequados relatos de exposição dos voluntários sadios e pacientes envolvidos no estudo, os quais nitidamente não são acurados (vieses de memória). Os fatores de confusão (o evento por outro fator distinto ao da exposição) podem também adicionar-se às desvantagens do estudo, assim como a não-demonstração da causalidade (a associação entre fator e resultado clínico não-demonstrado), havendo ainda a possibilidade de vieses de seleção e de medição.[8-10]

O estudo de coorte (seguimento) caracteriza-se principalmente pela estratificação dos voluntários em expostos (ou tratados) e não expostos (ou não-tratados), considerando os antecedentes, seguindo-os por um período para se avaliar quantos em cada grupo ou número de indivíduos desenvolveram uma doença ou um resultado clínico. Os voluntários não são portadores da doença analisada no início do estudo, e só apresentam diferenças em relação ao grau de exposição a um potencial fator (protetor ou causador) da doença, comparando-os em relação à incidência (número de casos novos no decorrer do estudo) em cada grupo. Os dados coletados podem ser obtidos de forma prospectiva ou retrospectiva ("coorte retrospectivo, seguimento retrospectivo ou coorte histórico"). Quando um estudo de coorte é prospectivo, os critérios de inclusão, de exclusão e os resultados clínicos podem ser padronizados.

Pelo acompanhamento da amostra é possível estabelecer a temporalidade (determinar o tempo necessário entre a exposição e a ocorrência da doença), bem como a direção dos eventos.

Entre as dificuldades desse método, cita-se o alto custo e, no caso de doenças raras, a necessidade de maior seguimento e tamanho da amostra.[8-10]

A Figura 1 demonstra uma comparação entre as estratégias de pesquisa dos estudos observacionais tipo caso-controle e coorte para um estudo hipotético do tipo fatores de risco associados ao infarto agudo do miocárdio (IAM).

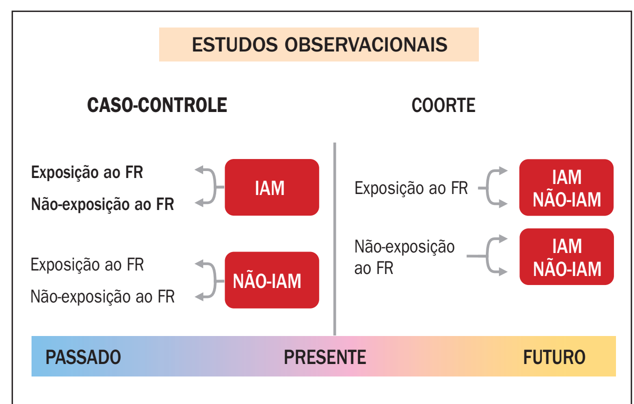


Figura 1. Comparação das estratégias de pesquisa
IAM = infarto agudo do miocárdio
FR = fatores de risco
(Adaptado de Lesser Jr et al.[71]
Copyright 2003, American Heart Association.)

Estratégias experimentais

As estratégias experimentais permitem ao investigador controlar a intervenção e determinar os grupos, ou seja, designar de forma aleatória ou randomizada a intervenção a ser utilizada nos indivíduos em estudo. Esses métodos são os mais utilizados para estudos que avaliam terapias ou métodos intervencionistas e, por causa do grupo-controle, estão menos sujeitos a vieses que comprometem a sua validade.

O estudo controlado randomizado designa os doentes de maneira aleatória para qualquer uma das intervenções em estudo; os grupos são então seguidos por um período de tempo determinado e analisados quanto aos desfechos definidos no protocolo do estudo. Esse tipo de ensaio tem, portanto, maior probabilidade de comparação, considerando que os fatores de confusão estão balanceados entre os grupos; há maior controle e probabilidade de manutenção da condição cega do pesquisador e dos voluntários.[8,9] A Figura 2 demonstra de forma esquemática o desenho hipotético de um estudo randomizado.

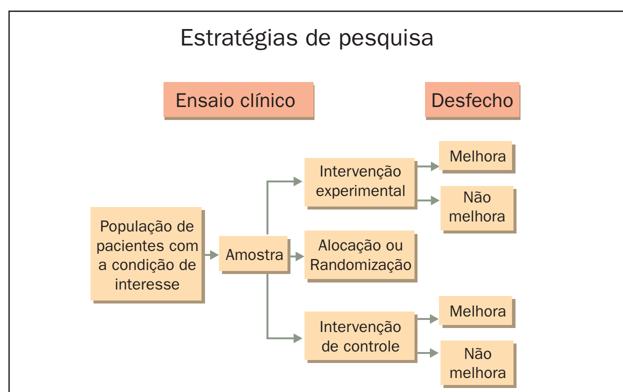


Figura 2. Estudo randomizado.

A análise estatística associada ao princípio da randomização permitiu também uma avaliação rigorosa do efeito do tratamento em questão *versus* placebo ou outro agente em um grupo precisamente definido. Esses estudos devem ter planejamento prospectivo, erradicando vieses, possibilitando a sua futura utilização em revisões sistemáticas ou em metanálises.

O estudo controlado randomizado gera mais consumo de recursos e tempo; obviamente, o rigor de critérios de inclusão e exclusão de pacientes faz que nem sempre sejam representativos da população que compõe a prática clínica diária; soma-se ainda a questão ética relativa a um tratamento potencialmente efetivo não ser administrado a alguns pacientes. Sobre esse aspecto, é fundamental ter em mente que o "princípio da incerteza" deve reger o estudo clínico; portanto, um estudo só é ético se existir claramente a incerteza quanto à melhor conduta terapêutica ou diagnóstica a ser implementada. O uso do estudo controlado randomizado com desfechos substitutos em vez de desfechos clínicos relevantes pode gerar resultados positivos sem potencial benefício real aos pacientes; preferencialmente, devem ser utilizados sempre estudos que contemplem desfechos relevantes.[8,9]

O estudo randomizado cruzado determina que os voluntários recebam tratamento ativo e controle de maneira aleatória, seguido por um período de *wash-out*, sem nenhum tratamento. Assim, todos os sujeitos da pesquisa receberão tratamento ativo e controle e essa estratégia permite que os pacientes sejam controles de si mesmos. Esse estudo pode ser vantajoso se considerarmos que os pacientes são seus próprios controles e há, portanto, redução da variância e tamanho da amostra. O fato de alguns pacientes responderem ao tratamento e serem retirados do grupo placebo ou tratamento para prosseguimento do estudo, os períodos longos de eliminação do efeito de alguns fármacos durante os quais o paciente receberia placebo e a necessidade de não se utilizar a associação de tratamentos de efeito permanente podem ser desvantajosos nesses métodos.[8,9]

Os ensaios em comunidades são intervenções que envolvem comunidades inteiras, em aspectos que não são passíveis de análise individualizada. Geralmente, são estudos de prevenção, com custo elevado e têm como principal restrição a dificuldade de assegurar comparabilidade entre grupos.

Aspectos regulatórios e éticos

Os dilemas éticos sempre confrontam um investigador que vai iniciar um estudo clínico. O princípio do bem-estar do paciente acima de tudo ou "primeiramente não provocar danos" deve sempre ser considerado. Os ensaios clínicos adequados constituem-se no melhor método disponível para determinar os benefícios e danos potenciais de um esquema terapêutico.[11] Ao se desenhar um ensaio clínico é fundamental estar atento aos diversos aspectos éticos e legais que regulamentam a pesquisa clínica, não apenas regionalmente, mas também nos diversos países envolvidos.[11-13] Essa é uma prerrogativa que tem se solidificado e amadurecido desde o Código de Nuremberg (1948), passando pela Declaração de Helsinki e pelos princípios que norteiam o que se denominam diretrizes da "Boas Práticas Clínicas" (ICH-GCP).[13,14] Esses conjuntos de normas e padrões éticos e científicos são aceitos internacionalmente para planejamento, condução, documentação e relato dos estudos, nos quais participam seres humanos. Essas recomendações dividem-se basicamente em três categorias:[14-16]

- proteção aos direitos dos voluntários ou participantes;
- solidez científica do estudo;
- integridade, precisão e qualidade de informações obtidas.

Naturalmente, um ensaio clínico adequadamente elaborado deve ser ético por si só, considerando que deve responder questões de relevância com repercussão à prática clínica, sem prejuízo ao voluntário da pesquisa; deve abrigar, portanto, adequados aspectos de quantificação e reprodutibilidade; apresentar registro escrito com referências claras e descrição da hipótese a ser testada, controle de vieses e publicação dos resultados.

Assim, a ética em pesquisa clínica deve compreender:[6,16]

- O respeito pela autonomia do sujeito de pesquisa (obtenção de um termo de consentimento livre e esclarecido) e sua confidencialidade.
- A beneficência (não causar dano, maximizar benefícios reduzindo os riscos).
- A justiça (desenho adequado do estudo, pesquisadores e equipe qualificados, balanço favorável risco/benefício, seleção eqüitativa de pacientes).

Atender a esses preceitos éticos gera um perfil de diretrizes e responsabilidades que o investigador de estudo clínico deve conhecer e praticar:[11]

- Nenhuma das opções de um tratamento deve ser inferior à opção em teste no estudo e, se já existe algum tratamento padrão, este deve ser usado como grupo controle.
- O ensaio deve buscar responder sempre a uma questão relevante de forma a ser útil em suas conclusões para tratamentos futuros.
- Os pacientes devem sempre ser informados de forma clara e compreensível sobre todas as opções de tratamento, os riscos e benefícios de sua participação e a natureza de randomização do estudo incluindo placebo, podendo participar do estudo apenas após a obtenção formal de seu consentimento.
- O investigador deve ser capaz de recrutar número adequado de pacientes por determinado período para atender as necessidades da amostra.

As normas de boa prática em pesquisa regem que todos os protocolos devem ser aprovados e seguidos por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) institucionais, além de instâncias superiores, como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), de acordo com o estudo de outros procedimentos regulatórios nacionais e internacionais. Os estudos multicêntricos devem também obrigatoriamente ter constituídos Comitês de Avaliação de Segurança independentes para monitorar os dados do estudo e decidir, com autonomia, sua continuidade ou interrupção.

No Brasil, o conhecimento de algumas resoluções e especificações de alguns órgãos é fundamental para o adequado desempenho da pesquisa clínica, particularmente de cunho multicêntrico e internacional, como na cardiologia.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é uma autarquia criada em 1999 que incorpora competências da Secretaria de Vigilância Sanitária. De interesse particular na pesquisa clínica, citamos a prerrogativa dessa instituição de "fomentar a realizar estudos e pesquisas no âmbito de suas atribuições". Em uma de suas diretorias há uma gerência específica voltada à pesquisa clínica denominada Gerência de Pesquisa e Ensaios Clínicos (Gepec); dessa forma, o fluxo de um projeto através da Anvisa necessita da avaliação da Gepec. Com a recente publicação da Resolução – RDC n.219, de 20 de setembro de 2004 (ver Apêndice 1), a Anvisa revogou a portaria 911/98, orientando assim os documentos a serem enviados a essa instituição para constituição de um dossiê específico para cada protocolo submetido à sua avaliação. Convém citar que apenas após a aprovação da Anvisa são liberados o Comunicado Especial (CE) e a Licença de Importação (LI), quando necessária.[12]

A Conep é uma comissão assessora do Conselho Nacional de Saúde, criada em 1996 com a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. A Conep tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, e atua em conjunto a uma rede de CEP institucionais credenciados por ela. Em conjunto com a Conep, ocorreu no Brasil a publicação da resolução 196/96, criada para normatização da pesquisa clínica nacional, ajustando-a definitivamente aos padrões internacionais de boas práticas em pesquisa clínica.[12,13]

A resolução 196/96 instituiu também como obrigatória a constituição de CEP nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos; os CEP têm a função de avaliar os projetos encaminhados de acordo com 23 itens preconizados por artigos da resolução 196 e seu regimento interno, emitindo um parecer consubstanciado, no período máximo de trinta dias. As pendências que comprometam a aprovação do projeto são reenviadas ao investigador, o qual deverá providenciar sua resolução no prazo máximo de sessenta dias, sob pena de retirada do projeto do CEP caso não cumpra essa norma.[12,13]

No Brasil, os projetos envolvendo seres humanos são divididos em três grupos (I, II e III), de acordo com seu conteúdo e área temática especial. O conceito de área temática especial é de fundamental importância ao pesquisador, pois necessariamente pede a análise do protocolo pela Conep; são áreas temáticas especiais:[12,13]

- Genética humana.
- Reprodução humana.
- Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (Fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que Fase IV) ou quando referente ao seu uso com modalidades, indicações,

doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

- Equipamentos, insumos e dispositivos para saúde novos, ou não, registrados no país.
- Novos procedimentos não consagrados na literatura.
- Populações indígenas.
- Projetos de biossegurança.
- Pesquisas coordenadas no exterior ou com participação estrangeira, e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

Projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam merecedores de análise pela Conep.

Em um fluxograma de submissão de um estudo a instâncias regulatórias brasileiras ter-se-ia a seguinte seqüência:[12]

Submissão do protocolo ao CEP: com folha de rosto assinada pelo diretor clínico e responsável pela instituição, além do investigador, cópias do protocolo (geralmente em número de três), declaração do patrocinador do estudo, cópia do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), documento de aprovação em país de origem e outros documentos de acordo com regimento do CEP.

Após apreciação do CEP, serão enviados para análise e aprovação pela Conep protocolos considerados de área temática especial com folha de rosto, parecer consubstanciado do CEP, cópias do protocolo e TCLE e demais itens do dossiê.

Apenas após a carta de aprovação da Conep poder-se-á obter as CE e LI junto à Anvisa, caso necessário ao estudo.

Pesquisa clínica em cardiologia: há racionalidade para a sua realização?

Os critérios maiores para se desenhar um estudo clínico constam em formular e enunciar uma questão clínica importante e respondê-la de forma confiável e robusta. Por meio desses critérios, em cardiologia são sugeridos estudos randomizados amplos e simples, para avaliar os efeitos de vários tratamentos sobre morbidade e mortalidade, com resposta conclusiva.

Poder-se-iam considerar, didaticamente, seis diretrizes principais para a elaboração de um projeto:

1. Identificar tratamentos efetivos é provavelmente mais importante em doenças comuns e não raras; esses estudos são mais amplos e de maior aplicabilidade.
2. Identificar tratamentos efetivos para doenças comuns é provavelmente mais importante se o tratamento for simples e aplicável; protocolos para tratamento largamente aplicáveis devem ser simples.
3. Estudos baseados em desfechos clínicos relevantes (exemplo: óbito) são provavelmente mais importantes que estudos sobre desfechos clínicos menores (exemplo: evidência por exame complementar de recorrência ou progressão de doença), e os protocolos de seguimento baseados nos desfechos clínicos relevantes podem ser simples.
4. Os critérios de elegibilidade devem ser simples, pois a confiabilidade de comparação dos tratamentos é pouco incrementada por meio dos ajustes para quaisquer desequilíbrios em características prognósticas.
5. O direcionamento de benefícios do tratamento sobre a mortalidade é provavelmente similar em diferentes categorias de pacientes randomizados.
6. A maioria das intervenções terapêuticas em cardiologia promove reduções moderadas e plausíveis de mortalidade, ou seja, a verdadeira redução de risco encontra-se provavelmente entre 10% e 25%, em vez de 40% e 60% – "Princípio da Moderação".[18]

Assim, considerando os resultados dos estudos que os clínicos disponíveis demonstram, que, em sua maioria, tratamentos promovem reduções moderadas de eventos, porém plausíveis em mortalidade, quanto desse efeito seria relevante se confiavelmente detectado? Assumindo-se que, por exemplo, a mortalidade no IAM é um evento comum, reduções de mortalidade de 10% para 8% poderiam ser clinicamente relevantes e úteis, evitando milhares de óbitos anualmente, no mundo. Em termos de ganhos absolutos, a cura de doenças menos comuns teria menos impacto em saúde pública do que uma redução de mortalidade de 20% no IAM.

A redução de erros (vieses) é possível?

Uma grande parte das publicações sobre tratamentos, freqüência de eventos clínicos e padrões de prática clínica é proveniente de registros observacionais, portanto sujeitos a erros ou vieses de seleção, medição, intervenção, seguimento, análise e interpretação. Uma das estratégias mais eficiente e útil de reduzir vieses é a realização de estudos controlados randomizados.[18-20] Os vieses também podem ser minimizados se os tratamentos em avaliação estiverem sob a condição cega, ou seja, a habilidade dos investigadores em reconhecer qual dos tratamentos o paciente está recebendo será limitada, o que naturalmente aumenta a validade do estudo.

Reduções moderadas e plausíveis devem ser consideradas?

Uma etapa necessária para o desenvolvimento do conceito de estudos clínicos amplos e simples é a

aceitação da hipótese de que reduções moderadas proporcionais em risco relativo (15%-25%) em desfechos clínicos relevantes (exemplo: óbito, infarto do miocárdio, re-hospitalização por insuficiência cardíaca [IC]) proporcionariam um impacto importante sobre a prática clínica.[18,19] Essas reduções moderadas podem ser clinicamente valiosas se causarem impacto em condições clínicas associadas com significante morbidade e mortalidade. Além disso, se os tratamentos avaliados forem simples e amplamente aplicáveis, de custos relativamente baixos, o impacto desse benefício moderado poderá ser substancial. Detecções confiáveis de diferenças moderadas requerem estudos com tamanho de amostra suficiente para ter maior poder estatístico. As estimativas de tamanho de amostras para estudos são consideradas satisfatórias quando aptas a detectar reduções de risco de 10%, 20% e 33%. Portanto, os dois vieses mais problemáticos na avaliação clínica podem ser solucionados em estudos clínicos se os erros causados por interpretação subjetiva dos dados forem reduzidos por meio de randomização; e o de erros aleatórios (ruído), causados por variabilidade biológica natural de respostas, forem reduzidos mediante a realização de estudos suficientemente amplos para que diferenças moderadas possam ser detectadas.

Quais as necessidades para a avaliação confiável de efeitos moderados de tratamentos?

A confiabilidade da investigação científica quanto às diferentes estratégias terapêuticas pode ser considerada satisfatória se:[19-21]

1. O objetivo de minimização de erros sistemáticos (vieses) for cumprido.
2. A estratégia de randomização adequada for mantida.
3. A análise por "intenção-de-tratar" (análise por tratamento designado) for avaliada nos resultados.
4. Os resultados globais forem priorizados (evitar análises de subgrupos sem hipótese pré-especificada).
5. Revisões sistemáticas forem adequadamente realizadas.

Um estudo clínico apresenta algum perfil adequado?

Um estudo clínico de boa qualidade e, portanto, com resultados válidos e confiáveis[19,20] deverá ser amplo, randomizado, finalizado corretamente, descrito sem omissões ou exclusões, analisado e interpretado cautelosamente.

A mortalidade é um desfecho clínico importante?

A literatura científica mediante estudos experimentais ou clínicos, muitos deles com resultados supostamente promissores, modifica favoravelmente mecanismos importantes envolvidos no processo da doença em avaliação. Há que citar, porém, que alguns marcadores indiretos de eficácia não necessariamente fornecem, ao profissional de saúde, uma evidência confiável e conclusiva que justifique o emprego dessa terapia na prática clínica diária. A confiável redução de mortalidade deve ser o alvo avaliado entre benefícios e riscos associados a um novo procedimento terapêutico estudado.

Freqüentemente faz-se necessário avaliar o benefício de uma intervenção mediante análise de desfechos clínicos combinados como objetivo primário em um estudo, desde que sejam linearmente relacionados ao prognóstico em uma determinada situação clínica. Por exemplo, a avaliação de mortalidade combinada com infarto em estudos de angina instável ou a mortalidade combinada com hospitalização por IC congestiva em estudos de IC.[5]

Há impacto dos estudos randomizados na prática clínica?

Milhares de óbitos prematuros poderiam ser evitados anualmente mediante busca da evidência de estudos controlados randomizados sobre diversos tratamentos eficazes e aplicáveis: estima-se, por exemplo, que a utilização ampla e disseminada do ácido acetilsalicílico na doença cardiovascular evitaria cerca de cem mil óbitos anualmente em países desenvolvidos, e provavelmente um número maior em países em desenvolvimento.[20] A prevenção primária e a secundária também são facilitadas por demonstrações da eficácia de intervenções, como cessação do tabagismo, redução de lípides e da pressão arterial. Igual importância deve ser dada para a demonstração de ineficácia ou mesmo de risco de muitas intervenções "promissoras", quando submetidas a avaliação por meio de protocolos de estudos randomizados adequadamente conduzidos. Portanto, estudos clínicos randomizados podem ser considerados padrão de referência para avaliar a eficácia da maioria das intervenções terapêuticas em doenças cardiovasculares.[4,9,11]

A cardiologia baseada em evidências tem se validado em estudos controlados randomizados:[20,21] a utilização de tratamentos, como a terapia fibrinolílica, os β-bloqueadores, o ácido acetilsalicílico e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) têm suas indicações embasadas em estudos amplos e com poder estatístico para demonstrar reduções moderadas, porém plausíveis em mortalidade.

As condutas terapêuticas em disfunção ventricular[5] também têm sido modificadas por meio dos resultados de estudos randomizados, envolvendo tratamentos como IECA (SOLVD-Treatment, SOLVD-Prevention, SAVE, AIRE, TRACE, SMILE, CONSENSUS I) digital (DIG, PROVED, RADIANCE), β-bloqueadores (US Carvedilol, CIBIS-2, MERIT) e espironolactona (RALES), permitindo, assim, reduções de eventos importantes sobre desfechos clínicos relevantes, como óbito e hospitalização por IC.

A pesquisa clínica em cardiologia demonstra que o benefício clínico relevante e confiável somente emerge de estudos randomizados, planejados e controlados, com poder estatístico.[3,4,21,22] Novamente, ressalta-se que na aplicação do princípio "muito bom para ser verdade" devem sempre fazer parte as análises e interpretações sobre reduções exageradas em desfechos clínicos relevantes (exemplo: óbito, infarto). A regra é aceitar o direcionamento do efeito de tratamento (redução ou aumento), mas questionar e até desconfiar de estrondosos benefícios. Portanto, quando, por exemplo, são testados dois tratamentos, um com reconhecida eficácia e um novo com eficácia promissora, devem ser esperadas pequenas reduções sobre desfechos clínicos relevantes, em torno de 10% a 15%. Portanto, ser conservador ao investigar ou interpretar uma comparação entre dois tratamentos eficazes é postura mais prudente e adequada.

Estudos epidemiológicos: qual a sua importância?

A identificação de fatores de risco principais, por meio de estudos baseados em população e estratégias de controle efetivo combinando educação da comunidade e manuseio direcionado para indivíduos de alto risco, tem contribuído para a queda em mortalidade por doença cardiovascular, especialmente em países industrializados.

Nos últimos anos, uma elevação relativamente rápida das taxas de morbidade e mortalidade tem sido observada em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Esse aumento é explicado pela denominada transição epidemiológica, ou seja, transição demográfica e de saúde caracterizadas por redução nas taxas de mortalidade decorrentes de doenças infecciosas, do aumento da expectativa de vida e de mudanças no estilo de vida, associadas à urbanização. Desde que mais regiões se submetam à chamada transição epidemiológica, óbitos, particularmente os prematuros entre a população adulta, tornar-se-ão de maneira crescente a maior preocupação de saúde pública.[3-5] Observa-se, portanto, que a riqueza de informações em larga escala só se torna possível com métodos de pesquisa para a avaliação e para a monitoração confiáveis da população.[3,4] Estima-se, por exemplo, que países em desenvolvimento experimentarão durante um período pré e pós-transição uma duplicação dos problemas relacionados com as taxas de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular, envolvendo custos sociais, custos atribuídos à avaliação clínica e manuseio da doença cardiovascular, como também perda de produtividade com impacto em nível individual, familiar e da sociedade como um todo. Somando-se a esse fato, cerca de 5,3 milhões de óbitos atribuíveis à doença cardiovascular ocorreram em países desenvolvidos em 1990, ao passo que em países em desenvolvimento ocorreram entre oito e nove milhões, ou seja, uma diferença relativa de 70%.[3-5,23]

Os estudos controlados randomizados permanecem como uma das estratégias mais adequadas para se avaliar benefícios e riscos de tratamentos promissores em grandes populações de pacientes.[3-5,11] Há uma necessidade contínua de tornar estudos factíveis sob custos razoáveis. A elaboração cuidadosa inclui o conhecimento da fisiopatologia da doença, a racionalidade biológica para o tratamento, a compreensão adequada da metodologia utilizada em estudos clínicos e a realização parcimoniosa de estudos-piloto; nesse contexto, os estudos epidemiológicos têm a peculiaridade de gerar novas propostas para estudos clínicos randomizados.

Durante as décadas de 1940 e 1950, grandes estudos epidemiológicos foram realizados, e durante as décadas de 1970, 1980 e 1990 grandes estudos randomizados foram realizados para comprovar de modo confiável as hipóteses oriundas desses estudos epidemiológicos e de pequenos estudos randomizados. No final da década de 1990 e durante a década atual, novamente estão sendo realizados novos estudos epidemiológicos para a discussão de outras hipóteses, para a identificação de novos fatores de risco e questões clinicamente importantes, que mereçam avaliação, fornecendo resultados clinicamente relevantes para ratificar a sua incorporação na prática clínica.

Provavelmente, o estudo clínico controlado randomizado foi o desenvolvimento mais importante da medicina neste século. Encontra-se claramente estabelecido, tornando-se, conseqüentemente, poderoso e essencial procedimento para direcionar a prática clínica à medicina na qual a demonstração clara e sólida de benefício, embasando a decisão clínica, vem ocupando o lugar da opinião médica isolada e sem referência às evidências científicas disponíveis.

Incorporando os resultados da pesquisa clínica à prática diária

Tornar tratamentos eficazes em efetivos, ou seja, eficazes em condições reais da prática clínica diária, e não apenas no cenário ideal do estudo controlado randomizado, é um desafio adicional da boa prática clínica baseada em evidências.[3-5] A utilização insatisfatória de terapêuticas comprovadamente eficazes na prática clínica cardiológica mundial demonstra quão dificulto-

sa pode ser a incorporação da evidência à prática clínica diária. O estudo multicêntrico GRACE,[24] que objetivou registrar a prática clínica no manejo das síndromes coronárias agudas (SCA), documentou a prática de 94 hospitais em quatorze países, arrolando 9.251 pacientes, dos quais 1.763 apresentaram sinais e sintomas de SCA com elevação de segmento ST passíveis de terapia de reperfusão, a qual, porém, não foi realizada em cerca de 30% dos casos sem justificativa plausível, demonstrando assim que recursos terapêuticos de eficácia clínica indiscutível não estão efetivamente incorporados ao atendimento rotineiro dos pacientes, mesmo na ausência de contra-indicações à sua utilização.

Considerações finais

Em conclusão, a pesquisa clínica aliada à prática rotineira cardiológica reveste-se atualmente em alguns pilares para sedimentação da boa prática clínica:

- Estudos epidemiológicos.
- Ensaios clínicos de grande aplicabilidade (*large simple trial*).
- Estudos visando à incorporação de terapias eficazes na prática clínica.
- Estudos de farmacoeconomia.
- Epidemiologia molecular.
- Cardiologia baseada em evidências como paradigma da decisão clínica em cardiologia.

O conhecimento básico da pesquisa clínica é agora a condição irrefutável para a prática clínica de uma cardiologia de excelência.

Resumo

A pesquisa clínica é o estudo sistemático científico aplicável a seres humanos, denominados voluntários ou "sujeitos de pesquisa". A prática cardiológica vem sedimentando-se através dos resultados de estudos clínicos controlados randomizados. Sem a valiosa contribuição desses estudos, torna-se quase improvável a comprovação confiável do impacto de um determinado tratamento sobre prática clínica diária.

Um ensaio clínico pode ser definido em fases: fase pré-clínica, fase I, fase II, fase III e fase IV. Na cardiologia, a maior parte desses estudos são multicêntricos internacionais, com seguimento de um grande número de pacientes, o mais heterogêneo possível, o que torna seus resultados e suas conclusões, quando adequadamente medidos e analisados, mais robustos e sólidos. A escolha de uma estratégia de pesquisa clínica depende basicamente da questão enunciada. As principais estratégias de pesquisa para adequada obtenção dos dados podem ser agrupadas em: descritivas/analíticas que envolvem os estudos tipo relato de série, transversal, caso-controle e de coorte; e experimental no qual se têm o estudo controlado randomizado e o estudo randomizado cruzado.

Os critérios maiores para se desenhar um estudo clínico consistem em formular e enunciar uma questão clínica importante e respondê-la confiavelmente. Poder-se-ia considerar seis diretrizes principais para a elaboração de um projeto:

1. Identificar tratamentos efetivos é provavelmente mais importante em doenças comuns e não raras.
2. Identificar tratamentos efetivos para doenças comuns é provavelmente mais importante se o tratamento for simples e aplicável.
3. Estudos baseados em desfechos clínicos relevantes são mais importantes que estudos sobre desfechos clínicos menores.
4. Os critérios de elegibilidade devem ser simples.
5. O direcionamento de benefícios do tratamento sobre a mortalidade é provavelmente similar em diferentes categorias.
6. A maioria das intervenções terapêuticas em cardiologia promove reduções moderadas e plausíveis de mortalidade.

O princípio ético do bem-estar do paciente acima de tudo deve sempre ser considerado em quaisquer estudos clínicos sendo fundamental a atenta observação aos diversos aspectos éticos e legais que regulamentam a pesquisa clínica, não apenas regionalmente mas também nos diversos países envolvidos.

Em conclusão, a pesquisa clínica aliada à prática rotineira cardiológica busca a sedimentação da boa prática clínica, sendo que o conhecimento básico da pesquisa clínica é agora condição irrefutável para a prática clínica de uma cardiologia de excelência.

Bibliografia

1. Campana AO, Padovani CR, Iaria CT, et al. (Ed.) Investigação científica na área médica. 1. ed. São Paulo: Editora Manole, 2001; 125-52.
2. Greenhalgh T. How to read a paper – The basic of evidence based medicine. 1. ed. London: BMJ Publishing Group, BMA House, Tavistock Square, 1997.
3. Avezum A, Neto JMR, Piegas L. Por que precisamos de estudos randomizados e de estudos epidemiológicos em doença cardiovascular? Cardiologia baseada em evidências VII. Arq Bras Cardiol 1999; 3:281-8.
4. Guimarães HP, Smith P, Piegas L, et al. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epi-

demiológicos em doença cardiovascular? Rev SOCERJ out/nov/dez 2003; 239-43.
5. Avezum A, Sousa AG, Guimarães HP, et al. O que os estudos clínicos randomizados nos ensinaram quanto ao tratamento da insuficiência cardíaca? Rev SOCESP 2000; 10:109-18.
6. Lima JS, La Reza D, Teixeira S, et al. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Rev SOCERJ out/nov/dez 2003; 225-33.
7. Lousana G, Accetturi C. Histórico da pesquisa clínica. In Lousana G. (Ed) Pesquisa clínica no Brasil, 1. ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2002;1-18.
8. Sousa AG, Makdisse M, Avezum A. Estratégias de pesquisa clínica em Cardiologia. Rev SOCERJ out/nov/dez 2003; 234-8.
9. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica da literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à cardiologia. Rev SOCESP 1996; 6:241-59.
10. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology – The Essentials. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 208-27.
11. Greenberg SR, Daniels SR, Flanders W, et al. Epidemiologia clínica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005; 118-45.
12. Lousana G. Instâncias regulatórias nacionais. In: Lousana G (ed.). Pesquisa clínica no Brasil, 1. ed. Rio de janeiro: Livraria e Editora Revinter; 2002:45-52.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96 de 10.10.1996. Portaria 911/MS/SVS de 12.11.1998 (DOU de 15.09.99). Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
14. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. Mimeo, 1996.
15. Schmidt MJ. Human Safety in Clinical Research. Applied Clinical Trials 2001; 40-7.
16. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283:2701-11.
17. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston: Little, Brown, 1986; 51-76.
18. Kitching A, Sackett D, Yusuf S. Approaches to evaluating evidence. Evidence Based Cardiology. London: BMJ Books, 1998; 3-23.
19. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple, randomized trials? Stat Med 1984; 3:409-20.
20. Peto R. Clinical trial methodology. Biomedicine 1978; 28:24-36.
21. Friedland DJ, Go AS, Davoren JB, et al. Evidence – Based Medicine. Stanford: Lange, 1998; 263.
22. Flather MD, Farkouh ME, Yusuf S. Large simple trials in cardiovascular disease: their impact on medical practice. In: Califf R. Cardiovasc Dis 1996; 131-44.
23. Lopes AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. World Health Stat Q 1993; 46:91-6.
24. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 2002; 359:373-7.
25. Legislação. Sociedade Brasileira de Profissionais de Pesquisa Clínica (SBPPC). Disponível em: http://www.sbppc.org.br.

Capítulo 3

Revisões Sistemáticas e Análises Econômicas

Hélio Penna Guimarães
Álvaro Avezum

Pontos-chave

- As revisões sistemáticas dos resultados da pesquisa clínica tornaram-se essenciais para que os médicos possam manusear o crescente volume de informações e identificar áreas potencialmente fecundas para novas investigações científicas.
- Revisão sistemática é um método qualitativo ou quantitativo de combinar estudos similares, permitindo o aumento do poder estatístico e da precisão de estimativa de benefícios e riscos, com redução de vieses e aumento da confiabilidade e da acurácia das recomendações.
- Quando a revisão sistemática é realizada de forma quantitativa e emprega métodos estatísticos para combinar e sumarizar os resultados, recebe o nome de metanálise.
- Uma revisão sistemática pode ser considerada ideal se delimitar uma questão clínica estruturada, possuir estratégia de busca bem delineada, tiver critérios de inclusão e exclusão bem definidos, avaliar criticamente a qualidade dos estudos incluídos, considerar a heterogeneidade dos estudos e utilizar metodologia estatística adequada.
- As análises econômicas são usadas para tomadas de decisão clínica, como adoção de novas tecnologias, estratégias de gerenciamento de saúde e organização de sistemas de saúde.
- Os tipos básicos de análises econômicas podem ser dados respondendo-se se há comparação ou não de duas ou mais alternativas e se a análise examina no mesmo estudo custos e suas conseqüências ou apenas custos isoladamente.
- A análise de custo-utilidade é muito empregada na prática clínica e mede não apenas se o paciente vive ou não, mas também sua qualidade de vida, sendo comum o emprego de termos como anos de vida ajustados para a qualidade.

Introdução

Organizar a vasta quantidade de informações e o conhecimento gerado diariamente em um número quase incontável de publicações na área médica é um desafio, um trabalho que exige praticidade, eficiência e precisão.

Com o propósito de reduzir vieses e aperfeiçoar a qualidade dos resultados, os estudos clínicos controlados e randomizados foram desenvolvidos como um método confiável e padrão-ouro, particularmente para comparar o efeito de tratamentos. No entanto, mesmo esses estudos podem não responder confiavelmente a questões específicas, seja devido a metodologia e planejamento inadequados ou, mais comumente, pelo fato de não serem ainda amplos o suficiente para detectar diferenças moderadas, mas clinicamente importantes.[1]

Neste cenário, as revisões dos resultados da pesquisa clínica tornaram-se essenciais para que os médicos possam manusear o crescente volume de informações, veiculado sob a forma de publicações impressas ou eletrônicas, além de identificar áreas potencialmente fecundas para novas investigações científicas, como os resultados advindos de análises de estudos de pequeno número de pacientes. Apesar de sua relevante utilidade, as revisões têm certamente amplo espectro que as separa, desde o cenário muitas vezes anedótico das narrativas até as sistemáticas de estudos bem conduzidos e com adequado poder estatístico.

As categorizações de revisões como confiáveis e não-confiáveis, robustas e fracas, e modificadoras da prática clínica ou fatores de confusão também têm sido uma forma mais pragmática e eficiente de “separar o joio do trigo”, no agora também assoberbado campo das revisões.

Definidas por muitos como o melhor padrão de resultados para revisões, as revisões sistemáticas implicam em treinamento formal na área em questão, não apenas no que diz respeito à sua execução, mas, princi-

palmente, com relação à correta interpretação dos resultados e ao conhecimento das limitações inerentes e/ou potenciais do método.

A disseminação de práticas e rotinas não apenas focadas em desfechos relevantes (mortalidade e qualidade de vida) tem também trazido à tona o conceito de que "os recursos sempre serão finitos" ainda que, tratando-se de saúde humana, a ética norteie primordialmente as decisões. Nunca seria lícito questionar se o preço de um tratamento é alto demais em função de uma vida a ser salva ou da qualidade de vida a ser resgatada; no entanto, as discussões relativas à ética dos lucros de indústrias, distribuidores e provedores de produtos e serviços em saúde, além da viabilidade de tratamentos e iniciativas na área de saúde pública, podem e devem ser objeto de ampla discussão socioeconômica e fazer também parte da prática clínica diária dos profissionais de saúde. Assim, também as análises econômicas aplicadas à saúde nada mais são do que a aplicação dos princípios da economia ao estudo dos medicamentos e práticas de saúde, preconizando a otimização na utilização de recursos financeiros sem prejuízo à qualidade e desfechos de tratamento.

Discutiremos neste capítulo de maneira prática e com base em fundamentos metodológicos, influenciadores da prática clínica, os principais aspectos relacionados à realização de revisões sistemáticas e análises econômicas.

Revisões sistemáticas

Considerando-se o grande número de artigos publicados anualmente, além do fato de que freqüentemente mais de um estudo investiga a mesma questão científica, com resultados conflitantes, e que dificilmente um estudo, de modo individual, possui poder estatístico suficiente para fornecer respostas definitivas, surge uma clara necessidade de definir o método de melhor avaliação conjunta dos dados para cada questão. Nesse sentido, apesar dos termos metanálise e revisões serem utilizados indiscriminadamente como se fossem estratégias similares, existem entre eles diferenças fundamentais que permitem melhor caracterização, compreensão e utilização mais adequada.

Definições

Revisão sistemática:[1,2] é um método quantitativo e qualitativo de combinar estudos similares, permitindo o aumento do poder estatístico e da precisão de estimativa de benefícios e riscos, com redução de vieses e aumento da confiabilidade e da acurácia das recomendações. Pressupõe avaliação crítica metodológica dos estudos incluídos. Revisões sistemáticas podem ser definidas também como investigações científicas, com métodos definidos *a priori*, utilizando estudos originais como a sua "população". Ou seja, as revisões sistemáticas são "estudos de estudos". Assim, por exemplo, podemos ter uma revisão sistemática de estudos randomizados que compararam anticoagulação para pacientes com fibrilação atrial. Podemos ter também revisões sistemáticas de estudos observacionais (a exemplo de estudos de coorte e de estudos de caso-controle), revisões sistemáticas de estudos de prognóstico e revisões sistemáticas de estudos de métodos diagnósticos.

As revisões sistemáticas podem ser classificadas em quantitativas ou qualitativas. As quantitativas usam métodos estatísticos para sumarizar os resultados dos estudos primários sob a forma de um único parâmetro clínico-epidemiológico (p.ex., razão de chances, risco relativo, NNT, sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança ou *likelihood ratios*). Essa combinação estatística do resultado de diversos estudos independentes é denominada metanálise. As revisões qualitativas apresentam os resultados dos estudos incluídos de forma conjunta, sem, contudo, sumarizar os resultados sob uma medida de efeito comum. Em princípio, as revisões sistemáticas com metanálises possuem maior relevância clínico-epidemiológica, contudo fatores como heterogeneidade e inconsistência podem impedir que os resultados dos estudos individuais sejam unidos sob a forma de uma medida total.

Metanálise: é uma revisão quantitativa que emprega métodos estatísticos para combinar e sumarizar os resultados de vários estudos similares.

Revisão não-sistemática: é um processo em que a seleção de estudos ocorre sem critérios de inclusão, sendo a qualidade metodológica desconhecida. As características que geralmente estão presentes são qualidade metodológica pobre, fonte definida de vieses e validade duvidosa das conclusões, não sendo recomendada para tomada de decisão clínica.

Diferenças entre revisões sistemáticas e revisões narrativas

As revisões sistemáticas se diferenciam do artigo de revisão tradicional ou narrativa basicamente porque estas são revisões da literatura, comumente formatadas de maneira semelhante a capítulos de livro e que, geralmente, abordam temas de forma ampla e sem metodologia preestabelecida de seleção e análise das fontes de evidência consultadas. As revisões narrativas são úteis por fornecerem uma visão ampla de um determinado tópico, mas não respondem questões clínicas específicas,[3-6] e não são consideradas um tipo de estudo original, diferente das revisões sistemáticas.

Por que realizar revisões sistemáticas?

Algumas respostas podem ser postuladas ao se questionar por que realizar revisões sistemáticas:

- Podem potencialmente recuperar alguma informação de estudos planejados inadequadamente, com poder estatístico insuficiente, com resultados contraditórios ou conflitantes.
- Podem obter estimativas de efeito de tratamento mais estáveis.
- Permitem examinar análises de subgrupos de forma relativamente mais adequada.
- Reforçam informações sobre eficácia de agentes com propósitos regulatórios.
- Geram informações necessárias ao planejamento de estudos maiores e definitivos.
- Permitem a análise de um estudo em perspectiva por meio da análise de estudos similares e comparáveis.
- Integram eficientemente a informação disponível.
- Refinam quantidades de informações difíceis de manusear.
- Identificam, justificam e refinam hipóteses.
- Reconhecem e evitam falhas dos trabalhos prévios.
- Permitem estimar o tamanho da amostra.
- Delineiam efeitos adversos e auxiliares importantes.
- Permitem ação potencial sobre políticas de saúde: formulação de guias clínicos, legislação concernente ao uso de testes diagnósticos e utilização de estratégias terapêuticas (desde que os estudos incluídos sejam válidos, robustos e com poder estatístico adequado).

Como executar metanálises?

Como citado anteriormente neste capítulo, a execução de revisões sistemáticas implica treinamento formal na área, não apenas no que diz respeito à sua execução, mas também à interpretação dos resultados e ao conhecimento das limitações potenciais do método. Nesse sentido, não é certamente nosso objetivo apresentar uma "receita" simplificada para a execução de uma metanálise, mas sim fornecer subsídios para avaliar se sua construção comete erros que promovem sua invalidação.

Para a realização de revisões sistemáticas, as seguintes etapas devem ser seguidas:

- Formulação da questão.
- Desenvolvimento do protocolo.
- Identificação, seleção e validação dos estudos.
- Extração e análise dos dados.
- Relato dos resultados.
- Conclusão e inferência.
- Publicação.

Limitações

As revisões sistemáticas devem ser analisadas não apenas quanto a sua racionalidade e aplicação, mas, principalmente, levando-se em consideração todos os aspectos referentes às limitações potenciais e inerentes do procedimento. A compreensão das limitações permite que possamos retirar das revisões sistemáticas apenas o que elas realmente podem oferecer. Essa consideração é crucial para que durante a interpretação dos resultados possamos evitar extrapolações questionáveis e sujeitas às críticas de confiabilidade e validade:

- Pesquisa retrospectiva.
- Qualidade dos estudos.
- Heterogeneidade clínica (pacientes e tratamentos entre os estudos são comparáveis) e metodológica (definição inconsistente dos objetivos do estudo, erro na extração de dados) entre os estudos combinados.
- Combinação inapropriada dos estudos (incluindo análise estatística inadequada).
- Viés de publicação (em geral estudos com resultados negativos são freqüentemente menos publicados do que estudos positivos).
- Viés do observador (quais estudos incluir?).

Como avaliar criticamente uma revisão sistemática?

Para decidir se os resultados de uma revisão sistemática possuem validade e aplicabilidade, deve-se estar apto a avaliar criticamente os resultados quanto a qualidade metodológica, importância dos resultados e aplicabilidade. Em 1999, um grupo de epidemiologistas, clínicos, estatísticos, editores e pesquisadores elaborou um documento denominado QUOROM (Quality of Reporting Meta-analyses), que traz recomendações para elaboração e publicação de metanálises. Nessa publicação, uma lista padronizada de itens e um fluxograma auxiliam pesquisadores e revisores na forma de apresentação de resumo, introdução, método, resultados e discussão de uma metanálise (disponíveis em www.thelancet.com).[7]

Alguns itens devem ser considerados para uma adequada avaliação crítica:

- Delimitar questão clínica estruturada.
- Possuir uma estratégia de busca adequadamente delineada.
- Ter critérios de inclusão e exclusão bem definidos e estabelecidos *a priori*.
- Avaliar criticamente a qualidade metodológica dos estudos incluídos.
- Ter processo de extração de dados uniforme.
- Apresentar de maneira clara e uniforme os dados dos estudos individuais.
- Considerar a heterogeneidade e a inconsistência dos resultados dos estudos primários.

- Utilizar metodologia estatística adequada para combinar e resumir os resultados dos estudos primários.

Delimitar questão clínica estruturada

O ideal é que os autores da revisão sistemática definam claramente o tipo de: paciente, intervenção, comparação e objetivo.[8,9]

Possuir uma estratégia de busca adequadamente delineada

Idealmente, uma revisão sistemática deve reunir toda a evidência existente referente a um determinado assunto. Dessa forma, a busca dos estudos primários deve ser realizada de forma ampla e sem viés. A estratégia de busca e seleção deve estar bem definida antes de iniciado o processo de busca nas diferentes bases de dados. Uma revisão sistemática adequadamente delineada deve evitar usar apenas uma base de dados para a pesquisa (exemplo: MEDLINE), uma vez que essa base pode conter apenas uma parte dos artigos publicados em língua inglesa sobre o tema. A consulta a outras bases, como o CENTRAL (Registro de ensaios clínicos randomizados da Cochrane Collaboration), o EMBASE (Excerpta Medica Database), a LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e a verificação das referências citadas em artigos originais e artigos de revisão sobre o tema, é fundamental para seleção mais abrangente de estudos primários. A ação mais difícil nessa etapa é conseguir minimizar o viés de publicação: sabe-se, por exemplo, que estudos com resultados negativos tendem a não ser publicados.[10] Acredita-se que apenas um terço das metanálises publicadas incluam estudos não-publicados ou publicados em periódicos de circulação limitada e/ou não-cadastrados em sistemas bibliográficos (chamados *grey literature*).[11] Para minimizar esse viés, pode-se tentar identificar estudos não publicados nas bases de dados de dissertações de mestrado e teses de doutorado das principais universidades nacionais e internacionais ou em bases digitais de teses disponíveis na Internet, nos resumos apresentados em congressos e nas reuniões de consenso de especialistas.[12] Adicionalmente, especialistas na área e autores de outros estudos relevantes identificados pela revisão devem ser consultados a fim de identificar possíveis estudos adicionais, publicados ou não.

Ter critérios de inclusão e exclusão bem definidos e estabelecidos *a priori*

Os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo devem ser rigorosamente seguidos e o artigo deve deixar claro para o leitor quais foram os critérios utilizados. Dessa forma, o leitor pode decidir se os resultados possuem relevância clínica e aplicabilidade para o seu meio de trabalho. Atualmente, não é aconselhável que a revisão sistemática restrinja, nos critérios de inclusão, aspectos de qualidade metodológica dos estudos, visto que estes devem ser explorados na análise. Assim, em um primeiro momento, busca-se reunir a totalidade da evidência e, em um segundo, avaliar a influência da qualidade metodológica nos resultados. Todos os estudos primários excluídos nessa fase deverão ser listados e os motivos da exclusão descritos,[9,13-16] pois isso permite ao leitor identificar se a revisão potencialmente incluiu todas as evidências disponíveis.

Avaliar criticamente a qualidade metodológica dos estudos incluídos

Além de uma busca incompleta de estudos, uma das maiores limitações de uma revisão sistemática é que sua confiabilidade está diretamente relacionada à qualidade dos estudos que serviram como base para a revisão. Estimativas exageradas (de 30% a 50%) da eficácia clínica e estatística de intervenções podem ser observadas quando os resultados de estudos primários de baixa qualidade metodológica são sintetizados.[8,17] Dessa forma, todo o estudo incluído deve ter sua qualidade metodológica avaliada.

Ter processo de extração de dados uniforme

Deve ficar claro para o leitor que um formulário padronizado de coleta de dados de cada estudo selecionado foi elaborado previamente, a fim de verificar se as análises e os dados explorados pelos autores não foram definidos de forma *post hoc*.

Apresentar de maneira clara e uniforme os dados dos estudos individuais

A apresentação dos resultados deve ser feita também de forma padronizada, em tabela contendo as características da amostra e a metodologia de cada estudo individual, à semelhança da tabela de características clínicas basais apresentada, em geral, como Tabela I nos estudos primários.

Em uma segunda tabela, apresentam-se os resultados de cada estudo individual com estimativas de risco e intervalos de confiança.

Considerar a heterogeneidade e a inconsistência dos resultados dos estudos primários

Os estudos primários tendem a ser diferentes em relação a tipo de paciente incluído (idade, gravidade da

doença, sexo etc.), tipo de intervenção utilizada (tempo de tratamento, agente farmacológico, posologia etc.), forma de coleta dos desfechos (p. ex., definição clínica de infarto diferente entre os estudos). Essa diferença clínica entre os estudos é denominada heterogeneidade clínica. Adicionalmente, os estudos podem diferir em relação a aspectos metodológicos (qualidade metodológica, delineamento dos estudos etc.), o que é denominado heterogeneidade metodológica. Atualmente, a heterogeneidade clínica e a heterogeneidade metodológica são englobadas em no termo diversidade.[1] A diversidade entre estudos, na maioria das vezes, tem impacto no resultado deles; ou seja, estudos diversos tendem a apresentar resultados diferentes. Essa diferença entre o resultado dos estudos é denominada heterogeneidade estatística, ou, atualmente, apenas heterogeneidade.

Vários métodos quantitativos desenvolvidos para avaliar a heterogeneidade têm sido propostos (metarregressão, diagnóstico de viés de publicação, métodos para metanálise de dados individuais de pacientes etc.) e devem ser incorporados na elaboração de metanálises, levando-se em conta seus méritos e limitações.[13] A descrição detalhada dos métodos foge aos objetivos deste capítulo.

O método tradicionalmente mais utilizado é o teste de heterogeneidade, que parte do pressuposto de que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e usam testes estatísticos para verificar se os dados encontrados nos estudos primários refutam essa hipótese. Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogêneos ($p > 0,05$); do contrário, são considerados heterogêneos. Recomenda-se que toda metanálise apresente um teste de homogeneidade com um valor de p.[8] Infelizmente, esse teste apresenta uma série de limitações, especialmente o baixo poder discriminatório quando o número de estudos incluídos é pequeno. Nessa situação, um teste não significativo não exclui necessariamente a presença de heterogeneidade. Alguns autores argumentam que "um pouco de heterogeneidade sempre está presente", de forma que não faria sentido testar se ela está ou não presente, mas sim testar o quanto ela está presente. Assim, recentemente, foi proposta a medida denominada inconsistência (I^2), que mede justamente quanto da diferença entre os estudos é devido à heterogeneidade.[32] Geralmente, o resultado é expresso sob a forma de porcentagem, e inconsistências de até 25% são consideradas baixas (ou seja, existe pouca heterogeneidade); ao redor de 50% são consideradas intermediárias; e maiores que 75% são consideradas altas (situação em que a combinação dos estudos sob metanálise é bastante questionável).

Utilizar metodologia estatística adequada para combinar e resumir os resultados dos estudos primários

A metanálise é uma abordagem estatística que visa identificar e combinar (se apropriado) os resultados de estudos relevantes (em geral, estudos controlados randomizados que constituem o padrão de referência da evidência científica), para chegar à conclusão sobre uma questão proposta.[14] A importância da metanálise está não apenas em sistematizar a forma de sintetizar as evidências disponíveis, mas também em apontar áreas nas quais há necessidade de mais pesquisa científica.

O objetivo principal das metanálises é produzir uma estimativa mais acurada do efeito de uma intervenção particular ou de um grupo de intervenções do que seria possível utilizando-se o resultado de apenas um estudo.[15]

Apesar de não ser necessário conhecer de maneira detalhada os métodos estatísticos que podem ser utilizados em uma metanálise, estar familiarizado com os nomes e com os aspectos fundamentais relacionados a eles pode facilitar a interpretação dos dados. Nesse sentido, os dois métodos utilizados em uma revisão sistemática com metanálise são:

- Parâmetro clínico-epidemiológico e a sumarização dos resultados; e
- Método utilizado para quantificar o quanto cada um dos estudos contribui para a análise.

Em relação à escolha do parâmetro clínico-epidemiológico, primeiramente deve ser determinado se os dados são binários (sim/não, presente/ausente etc.) ou contínuos (pressão arterial, peso etc.). No caso de dados binários, os resultados podem ser combinados em medidas como razão de chance, risco relativo (RR) e número necessário para tratar (NNT). Vale lembrar que tanto a razão de chance como o RR são medidas de importância da eficácia da intervenção, já o NNT informa o impacto clínico. Dados contínuos podem ser sumariados em suas médias entre os grupos em discussão (por exemplo, a média da pressão arterial sistólica em mmHg).

No caso de uma revisão sistemática de estudos diagnósticos, geralmente os resultados podem ser sumarizados sob forma de sensibilidade, especificidade e taxa de significância. No caso de uma metanálise de estudos observacionais, geralmente os resultados são sumariados sob a forma de risco relativo e razão de chance. Já as metanálises de estudos prognósticos geralmente utilizam *hazard ratio* e medidas de tempo para um evento como medidas de efeito.

Cada estudo pode contribuir mais ou menos para análise final; ou seja, ao combinar os resultados, alguns estudos terão mais peso que outros. Quando não há diversidade nem heterogeneidade importantes, geralmente os estudos com maior poder estatístico possuirão mais peso. Nesse caso, utiliza-se um método denominado efeitos fixos, o qual pressupõe que todos os estudos estão estimando um mesmo efeito do tratamento. Quando há diversidade e heterogeneidade entre os estudos, geralmente os autores utilizam o método de modelos de efeitos randômicos. Esse método distribui o peso de maneira mais uniforme, valorizando também a contribuição dos estudos pequenos, e geralmente for-

nece, por tal razão, um intervalo de confiança mais amplo e menos preciso.[16]

Em conclusão, no que se refere às revisões sistemáticas, a questão formulada deve ser biologicamente sensível e de valor prático no tratamento dos pacientes, devendo-se obter uma resposta clinicamente útil, baseada no somatório de todos estudos randomizados selecionados, sendo a conclusão sedimentada na seleção apropriada de estudos, em metodologia adequada na obtenção, na análise e na interpretação correta e válida dos dados. Existem revisões sistemáticas estabelecidas como a melhor evidência científica de benefício de determinada intervenção terapêutica; entretanto, existem outras apenas para sinalizar a existência de um benefício potencial, não possuindo robustez e confiabilidade suficientes para permitir recomendações em cardiologia. Novamente, o cardiologista deve estar preparado para avaliar criticamente todas as informações disponíveis na literatura, incluindo as revisões sistemáticas. Geralmente revisões sistemáticas constituem uma estratégia útil para avaliação e descrição de efeitos de tratamentos; entretanto, a compreensão de suas vantagens e limitações torna-se necessária e fundamental para a utilização apropriada do método.

Análises econômicas

Os gastos com saúde, mesmo nos países ditos desenvolvidos, vêm crescendo de forma a serem atualmente responsáveis por um décimo de todo o produto interno bruto desses países, com claros sinais de aumento. Nos Estados Unidos, nos últimos dez anos, ocorreu um crescimento real com gastos com saúde correspondente a 2,7% do PIB.[18] No Brasil, o orçamento da saúde é de 36,5 bilhões de reais, e esse valor representa cerca de 2,4% do PIB nacional. Além disso, o orçamento privado (seguradoras de saúde) representa mais 35 bilhões de reais.

Neste cenário, a busca por estratégias eficazes e de custos baixos ou razoáveis é uma questão primordial e definitivamente necessária para viabilizar a prática clínica dos próximos anos.[19,21]

As análises econômicas são usadas para tomadas de decisão clínica, como adoção de novas tecnologias, estratégias de gerenciamento de saúde e organização dos sistemas de saúde.[20,22]

Definições

A chamada farmacoeconomia é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos, com a otimização da utilização de recursos financeiros sem prejuízo à qualidade do tratamento. Em outras palavras, envolve a descrição, a análise e a comparação dos custos e das conseqüências de terapias medicamentosas para pacientes, sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio.

O primeiro elemento de uma análise econômica é o custo, que engloba elementos mensuráveis, tanto qualitativa quanto quantitativamente, mas que nem sempre apresentam clara tangibilidade, como em aspectos relacionados à qualidade de vida. Os custos são divididos em:

- Custos diretos: implicam retirada financeira real e imediata, como o uso de materiais e medicamentos, salários de profissionais de saúde (horas trabalhadas), exames realizados, despesas administrativas e outros eventos.
- Custos indiretos: consistem em ganhos não-realizados, que envolvem o próprio paciente e seus acompanhantes, por exemplo, perda temporária ou definitiva da capacidade de trabalho ou alteração na qualidade de vida.

O segundo elemento da análise farmacoeconômica são as conseqüências ou os resultados do tratamento, mensurados por meio de resultados clínicos, econômicos ou humanísticos. As análises econômicas podem ser:

- Análise de minimização de custos.
- Análise de custo-benefício.
- Análise de custo-efetividade.
- Análise de custo-utilidade.

Componentes de uma avaliação econômica

Na avaliação econômica, vários componentes são necessários para que a análise seja realizada. A Figura 1 descreve a relação entre esses componentes.[24,27]

Qualquer atividade (programa ou intervenção) em saúde consome recursos (ou seja, tem custos) e gera conseqüências (benefícios de ordem clínica, econômica ou ambos). Os custos são divididos em diretos (relacionados aos gastos com honorários médicos, despesas hospitalares, material e medicamentos, procedimentos, testes, visitas ambulatoriais etc.), indiretos (relacionados à perda salarial e de produtividade) e intangíveis (custos não monetários, relacionados à dor e ao sofrimento, por exemplo). Já as conseqüências das intervenções médicas podem ser expressas por meio de benefícios clínicos (melhora na qualidade e/ou quantidade de vida) e de benefícios econômicos, estes também subdivididos em diretos (economia em termos de redução de gastos), indiretos (ganhos em questão de produtividade) e intangíveis (redução da dor e do sofrimento causados pela melhora da saúde).

Tipos básicos de avaliações econômicas

Duas características podem ser empregadas para distinguir e rotular as avaliações econômicas comumente encontradas na literatura médica:

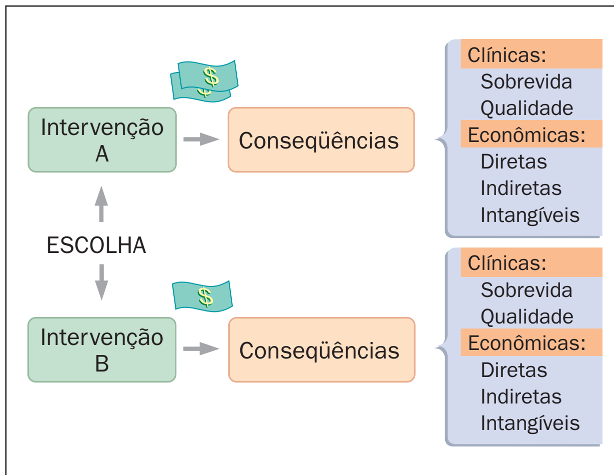


Figura 1. Componentes de uma avaliação econômica.

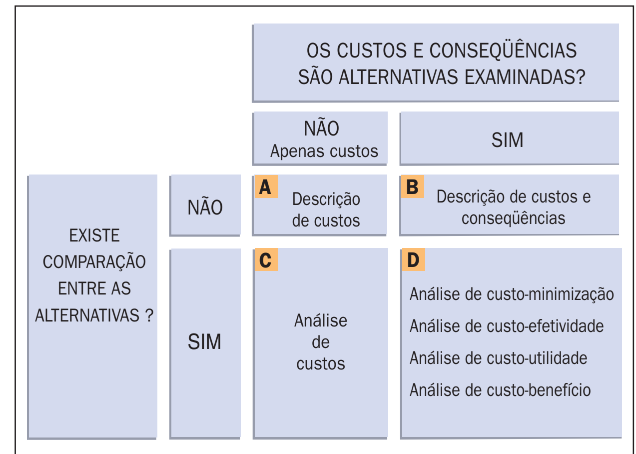


Figura 2. Características das avaliações em saúde. *Adaptado de Stoddart et al.*[30]

a. há comparação de duas ou mais alternativas? e
b. os custos e as conseqüências das alternativas foram examinados?

De acordo com a resposta a essas duas questões definiremos qual tipo de análise econômica deverá ser realizado. A Figura 2 resume as características dessas avaliações.

Conforme resumido na Figura 2, existem quatro situações de avaliações econômicas. Na *situação A*, apenas os custos de uma única intervenção são examinados, sendo chamados de descrição de custos; nesse caso não existem alternativas estudadas nem mesmo se nenhuma intervenção for feita. Responde à questão de orçamento, ou seja, quanto gastaremos caso seja realizada essa intervenção, sem levar em consideração os benefícios (conseqüências).

Na *situação B*, temos uma descrição de custo-conseqüência, na qual ainda não comparamos alternativas; entretanto, agora conheceremos quanto gastamos com a intervenção e quais os benefícios dessa mesma intervenção nessa determinada população.

Na *situação C*, são avaliados os custos de duas intervenções, porém sem dados sobre conseqüências, sendo chamadas de análises de custos. Novamente, para fins orçamentários, é interessante, pois, com um orçamento apertado, decidirmos qual é a intervenção que podemos pagar; porém, a intervenção mais barata não é necessariamente mais efetiva (pode não trazer mais benefícios).

Finalmente, na *situação D*, são descritas as avaliações econômicas completas, na qual ambos os custos e as conseqüências são levados em consideração. Descreveremos os tipos de avaliação econômica completa (p. ex., custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício)[29-31] com mais detalhes.

Avaliações econômicas completas

Avaliações econômicas são baseadas em comparações entre um novo programa ou terapia e uma alternativa em uso (controle, mesmo quando não ocorre nenhuma outra ação), devendo ser avaliados tanto os custos quanto suas conseqüências. Tais comparações podem resultar, basicamente, em quatro situações distintas (Tabela I).[32,33]

Se o tratamento novo é menos caro e mais efetivo que o tratamento padrão (situação pouco freqüente), este deve ser imediatamente incorporado à prática clínica. Entretanto, se o tratamento novo for mais caro e menos efetivo que o tratamento padrão, a conclusão também é lógica, ou seja, devemos rejeitá-lo imediatamente. Nas duas outras situações, tratamento novo menos caro e menos efetivo que o tratamento padrão (pouca importância) ou mais caro e mais efetivo (grande importância), análises econômicas devem ser realizadas. Os principais tipos de avaliação econômica completa são: custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. Outra situação que também pode ocorrer ao compararmos duas intervenções é a de equivalência clínica entre ambas, isto é, mesma efetividade. Nesses casos, uma análise de custo-minimização é uti-

Tabela I. Situações possíveis ao compararmos dois programas ou estratégias de tratamento

	Mais efetivo	**Menos efetivo**
Mais caro	Análise econômica	Rejeitar
Menos caro	Implementar	Análise econômica

lizada, com o objetivo de se identificar a intervenção de menor custo (Figura 3).

As diferenças e algumas peculiaridades das análises econômicas completas estão sumariadas na Tabela II.

Análise de minimização de custos

Quando os resultados de uma nova intervenção, terapia ou programa de saúde têm efetividade clínica semelhante a uma estratégia alternativa com benefícios demonstrados em estudos clínicos bem delineados, então é necessário apenas legitimar os custos dessa nova abordagem em comparação com a alternativa, visto que sua efetividade clínica é semelhante. Os custos de uma terapia não levam em conta apenas a aquisição e uso do agente, mas também as suas complicações e controles periódicos.

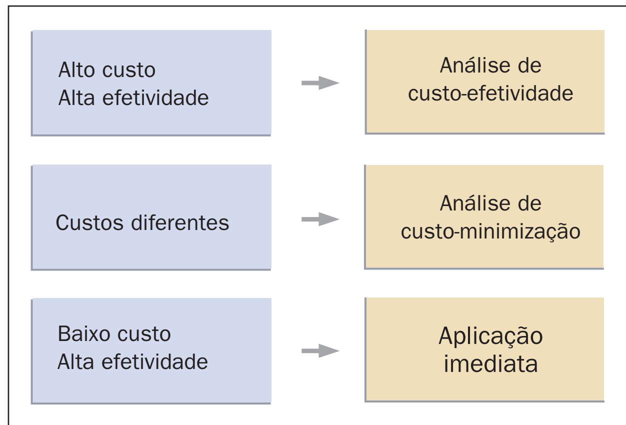


Figura 3. Representação esquemática da análise econômica a ser realizada na dependência do custo e da efetividade clínica comparada à alternativa.
Adaptado de Mark et al.[25]

Análise de custo-efetividade

É a forma mais freqüente de análise econômica e a menos entendida. Mostra o balanço entre os benefícios e os custos para a nova abordagem. Nos casos em que não existe igualdade entre efetividade clínica e/ou custos (habitualmente representada por melhor efetividade clínica com maior custo), deve-se realizar uma análise de custo-efetividade para avaliar se "vale a pena" a implementação de novos recursos pela sua melhor efetividade (avaliação do "economicamente atrativo"). Geralmente, a análise de custo-efetividade é medida em aumento de custo por unidade de efetividade (exemplo: anos de vida salvos).

A análise de custo-efetividade tem como maior limitação o seu aspecto pontual, ou seja, de levar em conta apenas o objetivo final do estudo (exemplo: mortalidade) e não a sua repercussão sobre a qualidade de vida dos pacientes (reinternações, limitações físicas etc.), que pode ser pior ou melhor, a despeito da efetividade clínica demonstrada.

Análise de custo-utilidade

A análise de custo-utilidade-efetividade leva em conta apenas o objetivo isolado da sobrevivência; en-

Tabela II. Diferenças entre as várias formas de avaliação econômica (adaptado de Drummond et al.[29])

Avaliação econômica	Medida dos custos	Conseqüências	Medida das conseqüências
Custo-minimização	Dólares	Idênticas em todos os aspectos	Nenhuma
Custo-efetividade	Dólares	Efeito único, de interesse comum a ambas as alternativas, mas conseguido em diferentes graus	Unidades naturais (p. ex., anos de vida ganhos, redução de pressão etc.)
Custo-utilidade	Dólares	Efeito único ou múltiplo, não necessariamente comum às duas alternativas Efeitos comuns podem ser conseguidos em diferentes graus	Dias com saúde ou anos de vida ajustados para a qualidade
Custo-benefício	Dólares	Efeito único ou múltiplo, necessariamente comum às duas alternativas Efeitos comuns podem ser conseguidos em diferentes graus	Dólares

tretanto, *como o indivíduo vive, e não apenas se está vivo ou não* é importante. Na verdade, alguns tratamentos são única ou predominantemente utilizados para melhorar a qualidade de vida.

A análise de custo-utilidade deve ser empregada sempre que a qualidade de vida é importante (exemplo: dor, dispnéia, limitação física/psicológica, dependência etc.), incorporando dados de morbidade nas avaliações. É mais difícil e trabalhosa de ser realizada, e seu resultado é medido em anos de vida ajustados para a qualidade – AVAQ (do inglês *quality adjusted life years* – QALY). É definida por Weinstein et al.[32] como "O número de anos de saúde plena que poderia ser de valor equivalente ao número de anos de vida experimentados pelo paciente com saúde comprometida. É definida como um número de 0 a 1,0 (utilidade), sendo zero a morte e 1,0 a saúde plena.

O cálculo para AVAQ então é dado pela fórmula:

AVAQ = Anos de vida salvos (AVS) 3 Utilidade (U)

Análise de custo-benefício

É método amplamente utilizado em outras áreas (não-médicas) e avalia tanto os custos quanto as conseqüências, em valores monetários. É importante no caso de avaliação de conseqüências que não são intercambiáveis, pois, ao estabelecer um valor monetário para elas, torna-se possível a comparação entre diferentes abordagens acompanhadas de diferentes conseqüências.

Limiares de custo-efetividade ou custo-utilidade

Nos Estados Unidos, na Europa Ocidental e na Austrália foram estabelecidos os limiares de custo-efetividade ou custo-utilidade, ou seja, qual é o valor que essas sociedades consideram justo pagar para cada ano de vida extra ou ano de vida extra ajustado por qualidade de vida com determinado tratamento. Abaixo desse limiar, seria considerado economicamente atrativo.[34] Apesar das críticas, esses limiares devem ser definidos individualmente em cada país e, provavelmente, dentro de um mesmo país, poderia ser definido de acordo com a região, tendo em vista a diversidade econômica e o poder aquisitivo da população em cada região.[35]

No Brasil ainda não dispomos de limiares; sem a presença de um valor o qual a sociedade considera custo-efetivo é que poderemos realizar análises econômicas, pois a conclusão, ou seja, se tal intervenção é atrativa ou não, é dependente dessa definição.

A Tabela III descreve as faixas de custo-efetividade de acordo com valores em dólares americanos e a Tabela IV, a comparação de custos de alguns programas de saúde, que, apesar de conseqüências e custos diferentes, podem ser utilizados na avaliação de planejamento de saúde.

Avaliação crítica das análises econômicas

A maioria dos profissionais de saúde apresenta dificuldades para interpretar os resultados de uma avaliação econômica. Conseqüentemente, duas questões irão emergir dentro desse contexto:[36-42]

1. A metodologia empregada nesse estudo é apropriada e os resultados são válidos?
2. Se os resultados forem válidos, poderiam ser aplicados na minha prática clínica?

Tabela III. Limiares de custo-efetividade nos Estados Unidos e em alguns países da Europa Ocidental

Valor em US$ (por ano de vida salvo)	Situação
Zero (ou economia de recursos)	Dominante
< 20 mil	Altamente custo-efetivo
20 mil a 40 mil	Custo-efetivo
40 mil a 60 mil	Moderadamente custo-efetivo
60 mil a 100 mil	Caro
> 100 mil	Muito caro

Tabela IV. Comparação de custo-efetividade entre diversas intervenções (adaptado de Mark e Simons[28])

Nova terapia	Comparação	Pacientes (população)	Razão de custo-efetividade
Cirurgia de revascularização miocárdica	Agentes	Lesão grave em tronco de coronária esquerda, angina grave	US$ 7 mil
Hemodiálise	Sem hemodiálise	Insuficiência renal crônica	US$ 20 mil
Agentes redutores de colesterol	Sem tratamento	Colesterol total > 265 em assintomáticos entre 45 e 60 anos	US$ 180 mil

Tabela V. Questões realizadas durante uma avaliação crítica de uma análise econômica

- Foi enunciada uma questão bem definida de maneira que possa ser respondida?
- Há descrição abrangente das alternativas competitivas?
- Havia evidências de que a efetividade dos programas era estabelecida?
- Foram identificados todos os custos e as conseqüências para cada alternativa?
- Os custos e as conseqüências das alternativas foram avaliados acuradamente em unidades apropriadas?
- Os custos e as conseqüências foram estabelecidos com credibilidade?
- Os custos e as conseqüências foram ajustados para períodos diferentes?
- Houve realização de uma análise incremental de custos e conseqüências das alternativas?
- Análise de sensibilidade foi realizada?
- A apresentação e a discussão dos resultados do estudo incluíram todos os tópicos de interesse do leitor?

Na Tabela V encontram-se os itens necessários para essa avaliação crítica; todavia, salientamos que não é realístico assumirmos que cada estudo deve contemplar e satisfazer todos esses pontos. Apesar da dificuldade em satisfazê-los, a aplicação sistemática desses critérios permitirá ao leitor a identificação da robustez e das limitações dos estudos em questão.

Em conclusão, novas intervenções cardiovasculares, diagnósticas e terapêuticas têm sido introduzidas na nossa prática clínica a uma velocidade marcante. Ao compararmos uma nova intervenção com uma intervenção padrão, a primeira pergunta a ser feita é a seguinte: os benefícios com a nova intervenção são superiores ou pelo menos semelhantes aos benefícios da intervenção padrão? As revisões sistemáticas são uma forma contundente de resposta a essa questão. Sendo a resposta afirmativa, uma segunda pergunta é necessária: qual o custo extra da intervenção? Análises econômicas completas podem ajudar a responder esta questão: análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício, quando ambos, benefícios clínicos e custos, são superiores com a nova intervenção, e análise de custo-minimização, quando os benefícios clínicos são semelhantes entre as duas intervenções.

Resumo

Neste capítulo, foram apresentados dois importantes conceitos fundamentais à melhor análise e aplicabilidade do material científico disponível: as revisões sistemáticas e as análises econômicas. As revisões sistemáticas são formas eficazes de comprovar benefícios de intervenções em saúde, agregando informações de vários estudos clínicos em uma resposta mais uniforme e sólida. As análises econômicas, por sua vez, são formas importantes de definição de políticas de saúde e incorporação de novas tecnologias e intervenções, ainda que pouco executadas e aplicadas no Brasil.

Bibliografia

1. Avezum A. Revisões sistemáticas e metanálises em cardiologia: cardiologia baseada em evidências VIII. Metanálises em cardiologia. Arq Bras Cardiol 1999; 72(4):423-6.
2. Makdisse MRP, Sousa AG, Berwanger O. Revisões sistemáticas e análises econômicas. In: Nobre F, Serrano CV (eds.). Tratado de cardiologia SOCESP. Barueri: Manole, 2005: 67-77.
3. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. Ann Intern Med 1997; 127:989-95.
4. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic Guidelines for systematic reviews of randomized control trials in helath care from the Postdam Consultation on Meta-Analysis. J Clin Epidemiol 1995; 48:167-71.
5. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. Ann Intern Med 1987; 106:485-88.
6. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisons. Ann Intern Med 1997; 126:376-80.
7. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analysis of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999; 354:1896-900
8. Hearst N, Grady D, Barron HV. Pesquisa com dados existentes: análise de dados secundários, estudos suplementares e revisões sistemáticas. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
9. Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. Elaborando a questão de pesquisa. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
10. Alderson P, Roberts I. Should journals publish systematic reviews that find no evidence to guide practice? Examples from injury research. BMJ 2000; 320:376-76.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? JAMA 1993; 269:2749-53.
12. McAuley L, Ba'Pham, Tugwell P, Moher D. Does the integration of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? Lancet 2000; 356:1228-31
13. Mulrow C, Langhorn P, Grimshaw J. Integrating Heterogeneous Pieces of Evidence in Systematic Reviews. Ann Intern Med 1997; 127:989-95.
14. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons between meta-analyses and large trials. JAMA 1998; 279:1089-93] [Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. Lancet 1998; 351:123-27].
15. Hearst N, Grady D, Barron HV. Pesquisa com dados existentes: Análise de dados secundários, estudos suplementares e revisões sistemáticas. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
16. Stroup DF, Berlin JE, Morton SC, et al. Meta-analysis of Obser-

vational Studies in Epidemiology. JAMA 2000; 283:2008-12.
17. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. An illustrated guide to the methods of meta-analysis. J Evaluation Clin Pract 2001; 7:135-48.
18. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. Ann Intern Med 1997; 127: 820-6.
19. Moher D, Ba' Pham, Jones A, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis? Lancet 1998; 352:609-13.
20. The health of the nations. A survey of healthcare finance. The economist July 17th, 2004.
21. Meltzer, MI. Introduction to health economics for physicians. Lancet 2001; 358:993-8.
22. Hlatky MA, Mark DB. Economics and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed.). Heart Disease. Philadelphia. Pa: W. B. Saunders Company, 2001; 19-26.
23. Guimarães HP, Barbosa LM, Laranjeira LN, Avezum A. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. Rev Bras Hipertens 2007; 14(4):51-5.
24. Zanini AC, Farhat FCLG, Ribeiro E. Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. Rev Bras Ciências Farmacêuticas 2001; 37(3):215-24.
25. Mark DB, Hlatky MA. Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part I. Circulation 2002; 106:516-20.
26. Fisher MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypetension. Can better care cost less? JAMA 2004; 291:1950-6.
27. Adams, et al. Economic analysis in randomized control trials. Medical Care 1992; 30:241-3.
28. Mark DB, Simons TA. Fundamentals of economic analysis. Am Heart J 1999; 137:S38-S40.
29. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programs. Oxford Medical Publications 1993; 5-17.
30. Stoddart GL, Drummond MF. How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part A). Can Med Assoc J 1984; 130:1428-33.
31. O'Brien B. Principles of economic evaluation for health care programs. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1996; 3:266-70.
32. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein AS, et al. Clinical decisions and limited resources. In Clinical decision analysis. Philadelphia, PA: Saunders, 1980; 228-65.
33. Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, Gardiner J. Cost-effectiveness analysis in heart disease, part I: general principles. Prog Cardiovasc Dis 1994; 161-84.
34. Subak LL. Cost-effectiveness analysis. In: Friedland DJ, Go AS, Davoren JB, et al. Evidence-based medicine – a framework for clinical practice. A Lange Medical Book, 1998; 83-100.
35. Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine, 1996; 276:1172-7.
36. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. Can Med Assoc J 1992; 146:473-81.
37. Ubel PA. What is the price of life and why doesn't increase at the rate of inflation? Arch Inten Med 2003; 163:1637-41.
38. Stoddart GL, Drummond MF. How to read clinical journals: VII. To understand an economic evaluation (part A). Can Med Assoc J 1984; 130:1428-33.
39. User's guides to the medical literature. How to use an article on economic analysis of clinical practice. JAMA 1997; 1552-57.
40. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1990; 113:147-54.
41. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327:557-60.
42. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 1998; 351:47-52.

Capítulo 4

Estratégias para Transferir Evidências para a Prática Clínica

Italo Souza Oliveira Santos
Lilia Nigro Maia
Álvaro Avezum

Pontos-chave

- Crescentes avanços relacionados à utilização de novas intervenções diagnósticas e terapêuticas em cardiologia têm ocorrido nas últimas décadas, provavelmente, em razão da grande disponibilidade de informação na literatura, a contínua atualização médica pode ser encarada como um objetivo difícil na rotina diária de muitos profissionais.
- A adoção das chamadas ferramentas de otimização de prática clínica tem sido sugerida como uma forma efetiva de promover a incorporação das terapêuticas baseadas em evidências à realidade assistencial.
- Embora a literatura cardiológica sugira benefício na utilização de protocolos assistenciais na tentativa de melhorar a prática clínica, tem-se questionado a sua eficácia como intervenção isolada.
- Isoladamente nenhuma estratégia pode ser considerada ideal para obtenção de melhoria satisfatória de prática clínica.

Introdução

Crescentes avanços relacionados à utilização de novas intervenções diagnósticas e terapêuticas em cardiologia têm ocorrido nas últimas décadas, graças ao cada vez mais disseminado conhecimento sobre princípios de epidemiologia clínica e medicina baseada em evidências. Por meio de incontáveis estudos clínicos bem delineados, a documentação objetiva dos reais benefícios, assim como dos riscos e potenciais efeitos deletérios de inúmeras medidas tornou-se uma realidade indiscutível.

Provavelmente, em razão da grande disponibilidade de informação na literatura, a contínua atualização médica pode ser encarada como um objetivo difícil na rotina diária de muitos profissionais. O ritmo de crescimento do Medline, por exemplo, tem aumentado progressivamente nas últimas décadas: em 1969 ela acumulava menos de um milhão de artigos. Somente na última década, foram adicionadas quase cinco milhões de novas referências, ou cerca de 1,2 milhão a mais do que na década anterior. São quase duas mil publicações novas por dia, setecentas mil por ano (Figura 1).

Por essa razão principal, documentos que reúnem sugestões de abordagem diagnóstica e manejo terapêutico das principais síndromes cardiológicas são elaborados e, periodicamente, revisados por entidades nacionais e internacionais especializadas em cardiologia, a fim de auxiliar a atualização médica baseada nas melhores evidências disponíveis na literatura cardiológica. Esses documentos são conhecidos como diretrizes, e são de fácil acesso ao público médico em geral. Entretanto, publicações recentes demonstram que a real incorporação à prática clínica diária do conhecimento médico gerado nos estudos clínicos permanece relativamente distante do desejável.

Prática clínica na atualidade: intervenções com benefício são pouco utilizadas

Inúmeras barreiras à incorporação do conhecimento científico à rotina médica diária têm sido apontadas em publicações recentes. Tais barreiras podem ser definidas como qualquer fator que cause restrição à completa aderência médica às diretrizes,[1] que podem ser classificadas de acordo com a forma como interferem na prática clínica (Figura 2).

Barreiras relacionadas ao conhecimento: limitam o conhecimento através do componente cognitivo

1. Falta de familiaridade: é a falta de conhecimento amplo e aprofundado sobre as diretrizes, na qual

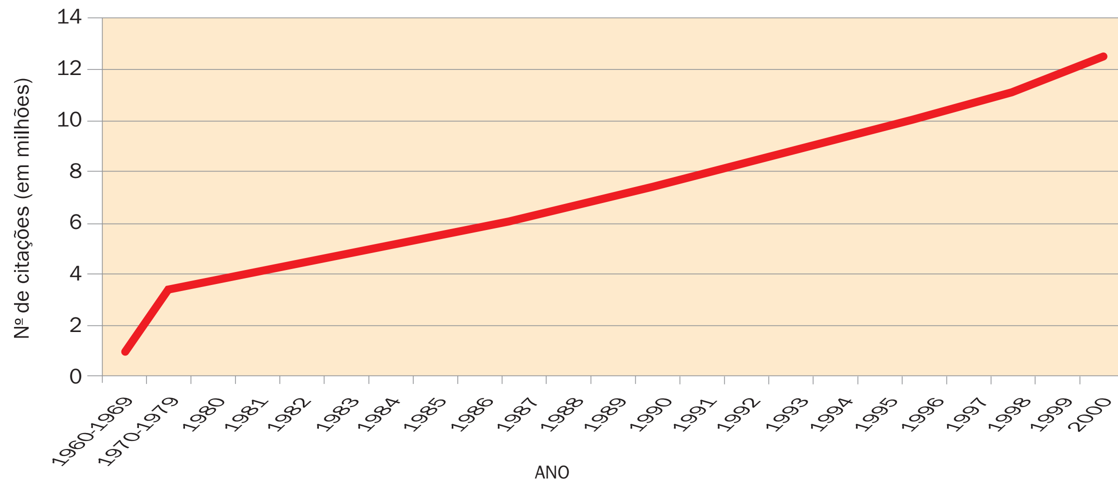


Figura 1. Crescimento do número de publicações do *Medline*.

CONHECIMENTO	ATITUDES		COMPORTAMENTO
Falta de familiaridade	Falta de conciência com as diretrizes	Falta de expectativa de resultados	Barreiras externas
Volume de informação	Interpretação da evidência	Médicos acreditam que as recomendações das diretrizes não levam a melhores resultados	Fatores do próprio paciente
Acessibilidade a diretriz	Aplicabilidade ao paciente	Falta de resultados próprios	Falta de habilidade para conciliar a preferência do paciente com as recomendações das diretrizes
Tempo necessário para obter informação	Ausência de custo-benefício	Médicos acreditam que são incapazes de cumprir as diretrizes	Fatores das próprias diretrizes
Falta de consciência	Falta de confiança na diretriz	Falta de motivação/inércia de práticas anteriores	Características das diretrizes
Volume de informação	Dificuldade de aplicabilidade	Rotinas	Presença de diretrizes contraditórias
Acessibilidade a diretriz	Falta de praticidade	Hábitos	Fatores relacionados ao ambiente
Tempo necessário para obter informação			Falta de tempo
			Falta de recursos

Figura 2. Barreiras à implementação das diretrizes (adaptado de Cabana e colaboradores[1]).

se observa maior propensão do médico a adotar determinadas práticas dentro da própria especialidade/subespecialidade e ignorar outras ou a admitir que a experiência pessoal é mais relevante para a sua realidade.
2. Falta de consciência: inabilidade para admitir a existência das diretrizes.

Barreiras relacionadas à atitude: são aquelas que influem no componente afetivo

1. Falta de concordância: é a não-aceitação das diretrizes. Resulta de diferenças de interpretação, da descrença quanto aos benefícios para os pacientes ou da sensação de perda de autonomia. Pode decorrer da preferência por manter sua experiência pessoal, por considerá-la mais relevante para a sua realidade, ou a experiência dos seus pacientes. Também se inclui nesse grupo a falta de credibilidade referente aos autores e a falta de praticidade e aplicabilidade das diretrizes.
2. Falta de resultados próprios: é a crença de que não se pode cumprir as recomendações das diretrizes.
3. Falta de expectativa de resultados: os profissionais médicos geralmente consideram que o seguimento das diretrizes traz melhores resultados para a prática médica. Se houver indícios de que uma recomendação não trará melhores resultados, há, em conseqüência, uma considerável menor aderência.
4. Falta de motivação: inércia das práticas anteriores, explicada pela rotina e pelos hábitos já enraizados. A incapacidade para vencer a inércia de práticas anteriores ou mesmo a falta de motivação para isso justifica tal postura.

Barreiras relacionadas ao comportamento: são limitações à prática médica impostas por barreiras externas

1. Fatores relacionados ao próprio paciente: inabilidade para conciliar as opções do paciente com as recomendações das diretrizes ou para adequar as recomendações à condição social do paciente.
2. Fatores das diretrizes: diretrizes contraditórias, inconvenientes ou difíceis de utilizar. Um bom exemplo é quando uma nova diretriz elimina um conhecimento em detrimento de uma nova recomendação ou, ainda, quando muitos tratamentos são citados, cada qual com recomendações diversas, dificultando a determinação de qual seria o mais adequado para cada tipo de paciente.
3. Fatores relacionados ao ambiente: falta de tempo, falta de recursos e restrições organizacionais como as impostas por planos de saúde.

Alguns exemplos reais em situações diversas retratam essa realidade. A situação clínica provavelmente mais estudada nesse aspecto é a doença arterial coronária, mais especificamente as síndromes coronárias agudas (SCA). A prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido um claro exemplo de aderência insuficiente a terapêuticas com eficácia bem estabelecida. Estudos como o National Registry of Myocardial Infarction demonstram que, entre os pacientes elegíveis, o benefício do uso de AAS e β-bloqueadores não é oferecido a todos os pacientes, mesmo na ausência de contra-indicações.[2] Resultados semelhantes foram obtidos no Cooperative Cardiovascular Project e no importante Registro Global de Síndrome Coronária Aguda (GRACE), ambos com estimativas de prescrição do medicamento em torno de 80% para pacientes elegíveis.[3,4] Os registros TIMI III e GARANTEE, que estudaram respectivamente IAM com elevação de ST e angina instável, também documentaram apenas 80% de pacientes elegíveis utilizando AAS.[5,6] Nos pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, com início dos sintomas nas primeiras doze horas e elegíveis para a terapia de reperfusão, apenas cerca de 70% receberam essa terapia.[4]

A pouca transposição das evidências para a prática clínica também foi constatada em pacientes em atenção primária, especificamente quanto ao controle dos níveis de LDL-colesterol. Os pacientes foram avaliados estabelecendo-se como base as evidências das diretrizes do National Cholesterol Education Program (NCEP)[7] para metas do LDL-colesterol. Entre aqueles que foram classificados como de baixo risco cardiovascular, 68% atingiram os níveis lipídicos desejados. O cenário ainda é mais desanimador em pacientes de alto risco e com doença arterial coronária estabelecida, dos quais apenas 18% atingiram os níveis ótimos de LDL-colesterol recomendados.[8]

Por todos esses motivos, um dos grandes focos de discussão na literatura cardiológica mais atual têm sido a tentativa de identificação de fatores preditores da menor utilização das terapias baseadas em evidências e a criação e a utilização de estratégias capazes de aumentar a efetividade de intervenções que, comprovada e indiscutivelmente, são eficazes. Particularmente sobre a doença arterial coronária, questões acerca da elaboração de projetos que objetivem o aumento da adesão médica às diretrizes disponíveis têm sido cada vez mais abordadas, para que os benefícios extensamente conhecidos de terapêuticas consagradas no manejo das SCA sejam efetivamente oferecidos aos pacientes. Seguindo a tendência originalmente estabelecida por meio do estudo das SCA, a aplicação de tais estratégias deverá ser o foco da atenção das sociedades cardiológicas nacionais e internacionais, em futuro próximo, visando à otimização terapêutica também em outras áreas da cardiologia e, possivelmente, das demais especialidades médicas.

Ferramentas de otimização de prática clínica

A adoção das chamadas ferramentas de otimização de prática clínica tem sido sugerida como uma forma

efetiva de promover a incorporação das terapêuticas baseadas em evidências à realidade assistencial.

Uma revisão sistemática publicada em 2003, por Scott et al.[9], chama a atenção para o pequeno impacto em termos de efetividade das diretrizes nacionais na ausência de métodos institucionais de implementação delas. Impõe-se, dessa forma, a discussão sobre qual seria a maneira mais adequada de melhorar a prática clínica que permanece insatisfatória. Alguns estudos abordam a orientação de profissionais considerados formadores de opinião como possível instrumento de otimização de prática clínica.[10,11] Soumerai et al.[10] publicaram um estudo clínico randomizado multicêntrico abordando melhoria de manejo de pacientes portadores de SCA, no qual a ferramenta de disseminação da informação utilizada foram os chamados profissionais formadores de opinião. No grupo intervenção, estes foram responsáveis pela execução de reuniões de discussão em grupo, consultorias e revisão de práticas médicas em geral. O grupo-controle dispunha apenas de seus dados hospitalares, sem nenhuma interferência institucional para adesão do corpo clínico a práticas preestabelecidas. Após período de seguimento de 2,5 anos, foi observado aumento na proporção de pacientes elegíveis que receberam AAS e β-bloqueadores no grupo que receberia intervenção. Não foi observada melhoria de adesão a terapias de reperfusão nesse estudo.[10] Da mesma forma, Berner et al.[11] evidenciaram melhoria de adesão à prescrição de AAS e heparina, mas não em todas as terapias comprovadamente eficazes em seu estudo, no qual foi testado o papel dos profissionais formadores de opinião. Esses estudos demonstraram, entretanto, que a melhoria de prática clínica ocorreu de forma parcial, tendo-se observado aumento de adesão a algumas, mas não a outras, medidas terapêuticas estudadas.

A utilidade dos protocolos assistenciais de conduta tem sido considerada nos últimos anos como uma forma de obtenção de melhoria da prática clínica.[12-17] Cannon et al.[14], por meio de um subcomitê do National Heart Attack Alert Program, publicaram uma revisão sistemática com o objetivo de definir a sua finalidade, principais usos e potenciais benefícios, no contexto das SCA. Os principais objetivos dos protocolos de conduta são descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Objetivos dos protocolos assistenciais de investigação e conduta

1. Reduzir tempos críticos de acesso às terapêuticas de emergência.
2. Aumentar uso das terapêuticas baseadas em evidências recomendadas pelas diretrizes.
3. Reduzir o uso de testes e procedimentos desnecessários.
4. Sugerir momento apropriado para determinados procedimentos de investigação e estratificação.
5. Reduzir tempo de permanência hospitalar.
6. Incentivar participação institucional em estudos clínicos.
7. Coletar dados antes e após implementação do protocolo assistencial, a fim de documentar seu benefício.
8. Divulgar dados institucionais para geração de indicadores de qualidade assistencial.

Os autores acreditam que partindo-se do racional mencionado seja possível obter melhor qualidade assistencial nas instituições em que essa metodologia for implementada, bem como melhores desfechos clínicos no seguimento. Ainda que não constitua objetivo primário, provavelmente poderão ser comprovadas também questões relativas a custo-efetividade da abordagem diagnóstica e terapêutica sistemática e baseada em evidências, questões inquestionavelmente pertinentes na atualidade.[18]

Embora a literatura cardiológica sugira benefício na utilização de protocolos assistenciais na tentativa de melhorar a prática clínica, tem-se questionado a sua eficácia como intervenção isolada. Holmboe et al.[18] estudaram a eficácia dos protocolos assistenciais como única intervenção no manejo de pacientes com infarto do miocárdio, comparando o desempenho dos indicadores de qualidade assistencial nos hospitais submetidos a intervenção e nos controles. Não foi observada diferença na taxa de prescrição de terapia de reperfusão, AAS, β-bloqueadores ou antagonistas do cálcio nos dois grupos. Os desfechos clínicos foram estatisticamente semelhantes, conseqüentemente.

Isoladamente nenhuma estratégia pode ser considerada ideal para obtenção de melhoria satisfatória de prática clínica. A abordagem por meio de múltiplas intervenções como ferramentas surgiu, portanto, como possibilidade de incremento no benefício potencial de intervenções isoladas. Essa idéia tem sua eficácia documentada pelo estudo GAP – Guidelines Applied in Practice, um dos estudos de maior impacto na atualidade, abordando melhoria de prática clínica. Nesse estudo, em um projeto do American College of Cardiology conduzido pela Universidade de Michigan, foram elaboradas intervenções para atuar em todos os momentos importantes da internação do paciente, desde a admissão na sala de dor torácica até a alta hospitalar, sendo essas intervenções direcionadas aos principais profissionais envolvidos no atendimento dos pacientes. Instrumentos como admissões padronizadas, guias de consulta de bolso, palestras e apresentações institucionais de atualização sobre o tema, protocolos assistenciais simplificados e sugestões de prescrição pré-impressa foram utilizados para persuadir o médico à adoção das condutas preestabelecidas. No momento da alta, por sua vez, o paciente recebia orientações e um plano de alta a ser seguido, com o objetivo de melhorar a adesão às medidas de

prevenção secundária a longo prazo. Seguindo o delineamento antes e depois, no qual os indicadores de qualidade assistencial são comparados na mesma população antes e após a implementação da intervenção, foi demonstrado que a adoção de uma estratégia que contemple múltiplas intervenções visando à melhoria de qualidade assistencial foi capaz de aumentar a taxa de prescrição das principais terapêuticas comprovadamente eficazes em pacientes portadores de IAM nos dez hospitais alocados para o estudo.[12]

O objetivo principal desse tipo de estudo é documentar que determinadas intervenções são capazes de aumentar a efetividade de determinadas medidas clínicas. Em etapa anterior, sua eficácia já foi reconhecida em estudos clínicos randomizados e controlados. Assim, ao analisar artigos que abordam melhoria de prática clínica, não se deve esperar redução de eventos como objetivo principal. Em vez disso, busca-se documentar o aumento da adesão às intervenções que, sabidamente, reduzem eventos. Entretanto, ainda que não seja o objetivo principal, hoje dispõem-se de dados, recentemente apresentados em evento científico mundial, de seguimento de um ano de pacientes submetidos à implementação de ferramentas de otimização de prática clínica utilizadas no estudo GAP, por meio dos quais foi documentada redução de eventos nos pacientes inicialmente submetidos a tais estratégias: em análise multivariada, foi demonstrada redução de mortalidade em um ano de 38,3% para 33,2% (p = 0,004) e redução de evolução para disfunção ventricular esquerda na fase intra-hospitalar de 47,4% para 44,3% (p = 0,07).[12]

De forma similar, no estudo CHAMP (Cardiac Hospital Atherosclerosis Management Program), conduzido por Fonarrow et al.,[13] também foram utilizados algoritmos de tratamento capazes de incentivar os profissionais a uma maior adesão às diretrizes disponíveis no manejo das SCA. Houve aumento na taxa de prescrição de Aspirina®, β-bloqueadores, inibidores da ECA e estatinas ao final do estudo, tendo-se documentado, inclusive, redução dos níveis séricos de colesterol no grupo submetido à atuação das ferramentas de melhoria de prática clínica.

O Cooperative Cardiovascular Project também investigou a eficácia de programa de múltiplas intervenções na obtenção de melhoria de prática clínica em pacientes portadores de infarto do miocárdio, comparando hospitais submetidos a intervenções com outros hospitais-controle. Observou-se que a adesão ao uso de Aspirina® na alta hospitalar, β-bloqueadores e cessação de tabagismo foi melhor nos hospitais em que os protocolos foram implementados. Analisando-se a terapia de reperfusão coronária, não houve diferença entre os grupos.[19]

No Brasil, começam a surgir as primeiras iniciativas a fim de discutir qualidade assistencial. Em uma recente publicação nacional, conduzida por Polanczyk et al.,[20] e publicada em dezembro de 2003, foi demonstrado que, após a implementação de protocolo assistencial institucional de melhoria de manejo das síndromes coronárias agudas, houve melhora na qualidade do tratamento geral oferecido, e conseqüente redução de morbidade e mortalidade nesses casos.

Resumo

Provavelmente não exista estratégia perfeita, capaz de atingir plenamente o objetivo de praticar a medicina que idealizamos na rotina assistencial diária. Podemos considerar que já existam meios até recentemente não conhecidos para tentar incorporar conhecimentos sólidos de pesquisa clínica à real prática médica, mas há ainda um grande campo a explorar quanto a isso. De qualquer forma, o que percebemos atualmente é uma crescente preocupação em proporcionar o melhor tratamento disponível aos pacientes portadores de síndromes cardiológicas, em larga escala e de forma efetiva, porque somente por meio da aplicação real do conhecimento adquirido seremos capazes de observar um impacto positivo em desfechos considerados clinicamente relevantes em nossas instituições e em nosso país como um todo.

Bibliografia

1. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282:1458-65.
2. Rogers WJ, Bowbly LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 1994; 90:2103-14.
3. Ellerbeck EF, Jencks SF, Radford MJ, et al. Quality of care for medicare patients with acute myocardial infarction: a four-state pilot study from the Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1995; 273:1509-14.
4. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 2002; 359:373-7.
5. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex and age on management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: the TIMI III Registry. JAMA 1996; 275:1104-12.
6. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al. Diferences between men and women in the management of unstable angina pectoris (the GARANTEE Registry). Am J Cardiol 1999; 84:1145-50.
7. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Adult Treatment Panel III Guideline. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). J Am Coll Cardiol 2004; 44:720-32.
8. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonck S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). Arch Intern Med 2000; 160:459-67.

9. Scott IA. Determinants of quality of in-hospital care for patients with acute coronary syndromes. Disease Management and Health Outcomes 2003; 11:801-16.
10. Soumerai S, McLaughlin T, Gurwitz J, et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 279:1358-63.
11. Berner ES, Baker CS, Funkhouser E, et al. Do local opinion leaders augment hospital quality improvement efforts? A randomized trial to promote adherence to unstable angina guidelines. Med Care 2003; 41:420-31.
12. Mehta RH, Montoye CK. Improving quality of care for acute myocardial infarction. The Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative. JAMA 2002; 287:1269-76.
13. Fonarrow GC, Gawlinski A, Moughrabi S. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). Am J Cardiol 2001; 87:819-22.
14. Cannon CP. Treatment algorithms and critical pathways for acute coronary syndrome. Seminars in Vasc Med 2003; 3:425-32.
15. National Heart Attack Alert Program (NHAAP) Coordinating Committee Critical Pathways Writing Group From the National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee. Critical Pathways for management of patients with acute coronary syndromes: an assessment by the National Heart Attack Alert Program. Am Heart J 2002; 143:777-89.
16. Cannon CP. Critical pathways in cardiology: a journal of evidence-based medicine. Translating evidence into practice. Crit Path Cardiol 2002; 1:1-2.
17. Cannon CP. Critical pathway for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Crit Path Cardiol 2002; 1:12-21.
18. Holmboe E, Meehan T, Radford M, et al. Use of critical pathways to improve the care of patients with acute myocardial infarction. Am J Med 1999; 107:324-31.
19. National Heart Attack Alert Program (NHAAP) Coordinating Committee Critical pathways Writing Group. Critical pathways for management of patients with acute coronary syndromes: na assessment by the National Heart Attack Alert Program. Am Heart J 2002; 143:777-89.
20. Polanczyk CA, Biolo A, Imhof BV. Improvement in clinical outcomes in acute coronary syndromes after the implementation of a critical pathway. Crit Pathways in Cardiol 2003; 2:222-30.

Capítulo 5

Interpretação dos Testes Diagnósticos: Princípios Necessários à Boa Prática Cardiológica

Bráulio Luna Filho

Pontos-chave

- O processo da decisão clínica baseia-se, conscientemente ou não, em probabilidade.
- O desempenho dos testes diagnósticos é avaliado pela estimação da sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um teste é definida pela proporção de pessoas com a doença de interesse que têm o resultado do teste positivo.
- A especificidade de um teste é a proporção de pessoas sem a doença que tem o teste negativo.
- Se a principal preocupação é evitar resultado falso-positivo (o resultado do teste pode indicar uma cirurgia arriscada para o paciente), então, o ponto de corte (*cut-off*) deve objetivar o máximo de especificidade.
- Se a preocupação maior é evitar resultado falso-negativo (o resultado do teste em suspeita de AIDS), então, o ponto de corte deve objetivar o máximo de sensibilidade.
- A curva ROC (*receiver operator characteristic*) é a melhor maneira de estabelecer o ponto de corte, otimizando a sensibilidade e a especificidade do teste diagnóstico.
- Assim, quanto mais rara a doença, mais específico deve ser o teste para ser útil. O teste deve ser muito sensível para poder ser útil ao clínico.
- O valor preditivo positivo (VPP) do teste diagnóstico é, portanto, a probabilidade de uma pessoa com um resultado positivo ter a doença.
- O valor preditivo negativo (VPN) do teste é a probabilidade de uma pessoa com resultado negativo não ter a doença.

Introdução

A prática médica é uma atividade que combina arte e ciência. No passado angariava prestígio pelo talento individual dos seus praticantes, hoje exige que seus atos sejam também baseados em pesquisas científicas. Embora essa evolução tenha se dado de forma natural e sem grandes conflitos, instados a justificar um diagnóstico, os médicos muitas vezes encontram dificuldades.

Em função do treinamento e da experiência cotidiana, aprendem a estimar graus de certezas diagnósticas nas mais variadas situações clínicas. Todavia, só ocasionalmente tomam consciência da complexa cadeia de eventos utilizados no raciocínio clínico. Fazem isto quase que intuitivamente, e com o tempo aprendem a fazê-lo de maneira cada vez mais eficiente. O que de fato poucos percebem é que todo o tempo estão quantificando, probabilisticamente, as informações que conduzem aos diagnósticos. A conseqüência imediata é que por mais seguro que se julgue em estar certo, há sempre a possibilidade de se estar errado. Surpreendente é que, na maioria das vezes, estão quase sempre certos, mesmo não sabendo como isso realmente acontece.

Embora não seja o objetivo desvendar a hermenêutica do raciocínio clínico, pretendemos, estudando a lógica dos testes diagnósticos, ajudar os cardiologistas a utilizarem de forma eficiente esse importante instrumento da medicina moderna.

Contexto clínico

Considere a seguinte situação: um homem de 48 anos com dor torácica atípica procurou seu médico. Após história clínica, que não revelou outras manifestações nem fatores de riscos, e exame físico inalterado,

foi-lhe solicitado ECG e teste ergométrico (TE). O resultado do ECG foi normal, mas o TE foi positivo. Como poderia ser portador de doença arterial coronária (DAC), recomendou-se a realização de estudo cineangiocoronariográfico. Conversando com seus familiares, o paciente resolveu consultar outro médico que, por sua vez, orientou um teste cintilográfico de estresse com Tálio 201 (TTA).

Raciocínio clínico

O processo da decisão clínica baseia-se, de forma consciente ou não, em probabilidade. Por exemplo, a chance de o paciente descrito acima apresentar uma doença aterosclerótica das artérias coronárias antes da realização do TE é aproximadamente de 46%. Após um TE positivo, esta chance eleva-se para 64%. De maneira que, para o primeiro clínico, isto já era evidência suficiente para solicitar a realização de um exame invasivo: a cineangiocoronariografia. Já o segundo clínico pode, muito bem, ter considerado que o TE teria apresentado um resultado falso-positivo, e gostaria de estar mais seguro antes de indicar um exame invasivo. Dentro desta última situação, a chance de um resultado falso-positivo do TE é de 36%, o que poderia ser alto para alguns clínicos. Um teste de estresse com Tálio 201 (TTA) positivo nesta circunstância elevaria para 87% a chance de doença coronária, tornando compulsória a continuidade da investigação diagnóstica. Por outro lado, se o TTA tivesse resultado negativo, a chance de DAC no paciente reduzir-se-ia para próximo de 10%. Embora superior aos 5% esperados para indivíduos nessa faixa etária, provavelmente o estudo cineangiocoronariográfico não seria indicado pela maioria dos clínicos[1,2] (Figura 1).

Este tipo de raciocínio delineado é realizado diuturnamente pelos médicos. É provável que muitos não o façam de maneira tão objetiva e considerem outros fatores, seguindo sua intuição. Estará neste momento realizando um ato menos científico, porque não está fundamentado em evidências apoiadas em pesquisas; não reproduzível, porque é baseado em visão individual ou particular e, possivelmente, não endossável pela maioria dos seus colegas.[3]

Princípios básicos dos testes diagnósticos

Fazer diagnóstico é um processo imperfeito que resulta mais em probabilidade de se estar certo do que em certeza. Tanto a prática como a pesquisa clínica, com freqüência, envolvem a avaliação de testes diagnósticos. Por exemplo, a avaliação do nível de proteína C reativa é útil na avaliação prognóstica dos pacientes coronários? Entre os pacientes com hipertensão arterial, a dosagem sérica da renina é útil no diagnóstico de doença renovascular?

Os testes diagnósticos são instrumentos importantes na facilitação das decisões que os médicos são obrigados a realizar como parte intrínseca da sua atividade.[4] Em geral, obedecem a vários tipos de tomada de decisão, como por exemplo (Figura 2):

1. Confirmar a presença de uma doença.
2. Avaliar a gravidade do quadro clínico.
3. Estimar o prognóstico de uma doença.
4. Monitorar a resposta de uma conduta terapêutica.

Lógica interna dos testes diagnósticos

O teste diagnóstico ideal daria sempre respostas corretas – positiva para a presença da doença e negativa para a ausência –, seria rápido, seguro, incruento, confiável e barato. Por conseguinte, na prática, não existe teste ideal. Os estudos dos testes diagnósticos utilizam desenhos semelhantes aos estudos observacionais, mas seus objetivos e procedimentos estatísticos são diferentes como veremos na Figura 3.

Dois modelos devem estar na mente do pesquisador quando for analisar ou desenhar um trabalho tipo teste diagnóstico: ter como referência de qualidade os estudos tipo ensaio clínico randomizado duplo-cego, e refletir a prática clínica.

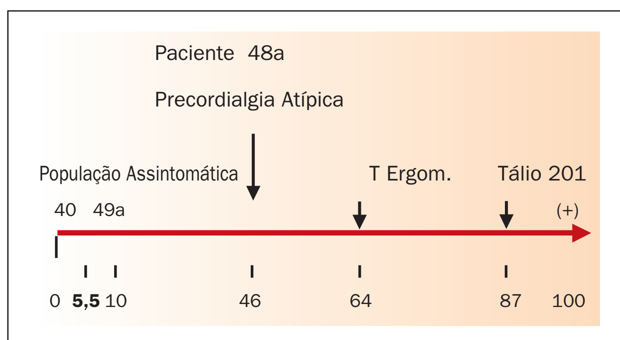


Figura 1. Probabilidade de doença arterial coronária (%).

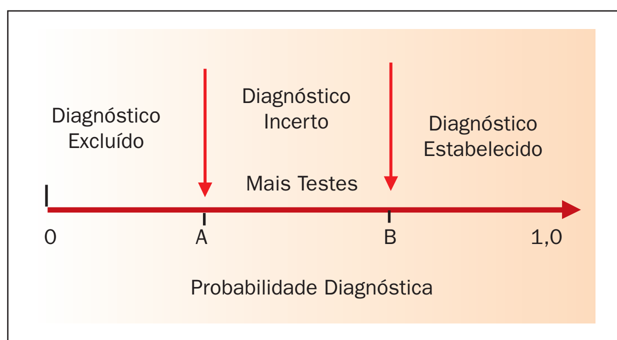


Figura 2. Racionalidade dos testes diagnósticos na decisão terapêutica.

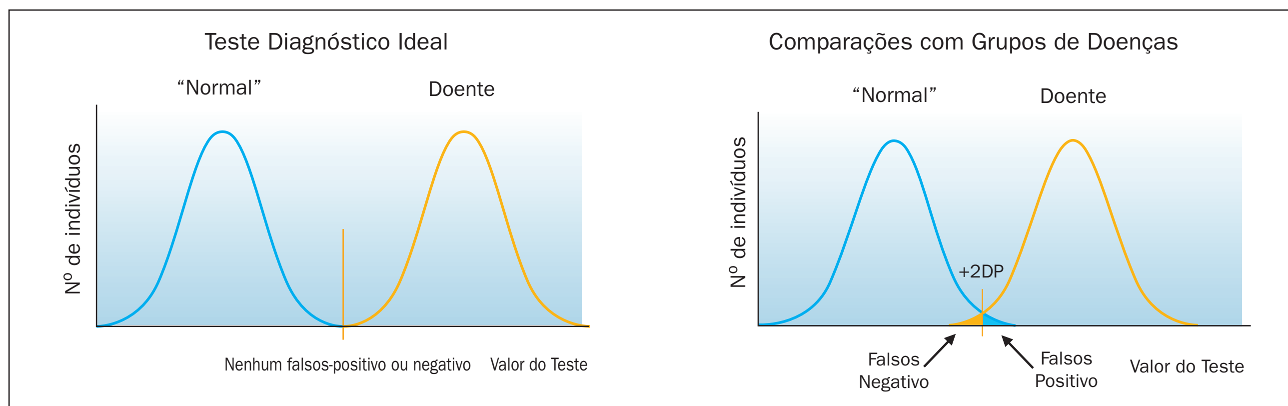


Figura 3. No teste diagnóstico ideal, os resultados positivos e negativos são sempre verdadeiros. Na prática clínica, no entanto, há sempre a possibilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos.

Em relação a esses tópicos, é necessário avaliar se os pacientes foram escolhidos de forma aleatória para submeter-se ao novo teste *versus* o teste usual, se os pacientes que realizaram o novo teste tiveram melhor resultado, se o novo teste resultou em menor tempo de internação hospitalar, aumentou a sobrevida ou, simplesmente, resultou em uma conta hospitalar maior, e, finalmente, se o teste foi avaliado em condições similares à sua aplicação no futuro. Estas são indagações que rotineiramente devemos fazer.[5]

Estrutura básica

A estrutura básica dos testes diagnósticos é similar aos outros estudos observacionais, que são desenhados para determinar quão bem um teste discrimina a presença ou a ausência de uma doença. Possui uma variável preditora – o resultado do teste – e uma variável resultante – a presença ou a ausência da doença.

A variável preditora do teste, embora possa ser categórica ou contínua, habitualmente é dicotomizada, definindo os critérios (*cut-off*) que confirmam ou refutam a presença da doença. A variável resultante do teste diagnóstico é a presença ou a ausência da doença, confirmada por um exame considerado padrão-ouro.

Sensibilidade e especificidade

Quando se avalia um teste diagnóstico, quatro situações são possíveis:

a. O teste é positivo e o paciente tem a doença: verdadeiro-positivo (VP).

b. O teste é positivo mas o paciente não tem a doença: falso-positivo (FP).

c. O teste é negativo e o paciente tem a doença: falso-negativo (FN).

d. O teste é negativo e o paciente não tem a doença: verdadeiro-negativo (VN) (Figura 4).

Obviamente, os melhores testes são aqueles que apresentam poucos resultados falsos-positivo e falsos-negativo.

		Status da doença		
		Presente	Ausente	
Teste	Positivo	Verdadeiro Positivo (A)	Falso Positivo (B)	A + B
Diag.	Negativo	Falso Verdadeiro (C)	Verdadeiro Negativo (D)	C + D
	A+D	B+D		

Sen = A/A+C Esp + D/B+D

Prevalência = A+C/ A+B+C+D Acurácia = A+D/ A+B+C+D

VPP = A/A+B VPN = D/C+d

$$VPP = \frac{A/A+C}{B/B+D} \qquad RPN = \frac{C/A+C}{D/B+D}$$

Figura 4. Característica e definição dos principais índices utilizados na análise dos testes diagnósticos. SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RPP: razão de probabilidade positiva; RPN: razão de probabilidade negativa.

A avaliação do desempenho de um teste (acurácia) depende da maneira como se confirma se a doença está, verdadeiramente, presente ou ausente. Para isto, é necessário selecionar o teste que será considerado padrão de referência da verdade – o teste padrão-ouro. Deve-se aceitar como verdadeiro o resultado desse teste. Exemplo clássico de teste de referência aceito sem contestação é a biópsia na hepatite crônica. Também aceito, mas com alguma restrição, é a análise cinecoronariográfica do grau de obstrução da coronária na angina pectoris ou a elevação enzimática da Troponina T ou I no infarto agudo do miocárdio (IAM). Às vezes, o pesquisador, por falta de melhor opção, pode utilizar testes de referência questionáveis, como os critérios de Jones para a febre reumática.

Vale destacar que o teste padrão-ouro pode ser um exame simples ou complexo, dispendioso, arriscado e, com freqüência, até não ser verdadeiro. Existem situações em que apenas o acompanhamento do paciente poderá confirmar a presença ou ausência da doença. Outro aspecto não muito estudado é que os médicos, em geral, não investigam com muita determinação os resultados negativos dos testes diagnósticos (falso-positivo e falso-negativo). Por conseguinte, é difícil, na literatura, precisar qual a freqüência e as principais causas desses resultados. Quem não se recorda da época em que por falta de critério de verdade adequado houve um exagero no diagnóstico de prolapso da valva mitral?

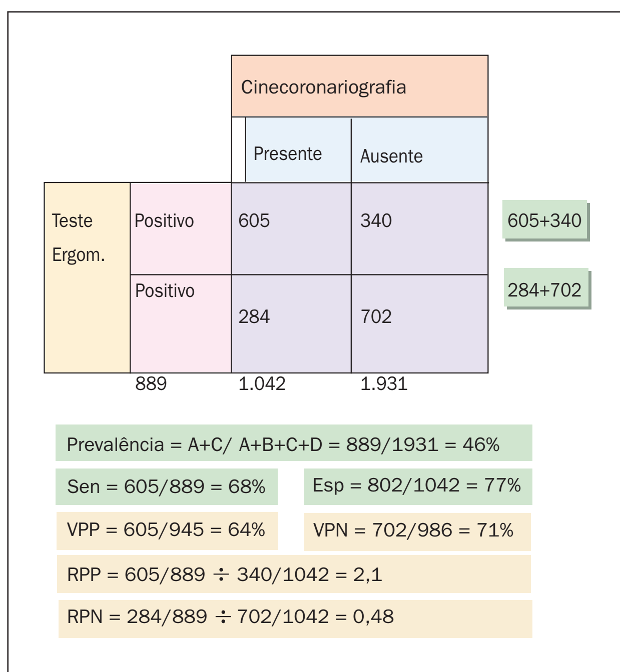


Figura 5. Análise do desempenho do teste ergométrico comparado com a cinecoronariografia.[1]

Como o teste padrão-ouro é imperfeito, pode acontecer, na introdução de um novo método, o paradoxo do teste diagnóstico em avaliação apresentar resultado ruim quando de fato é melhor. Exemplo clássico desse fenômeno aconteceu na avaliação do ultra-som abdominal no diagnóstico da colelitíase em relação ao colecistograma como exame de referência.

Podemos agora acrescentar que o desempenho dos testes diagnósticos é avaliado pela estimação da sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um teste é definida pela proporção de pessoas com a doença de interesse que têm o resultado do teste positivo. Indica quão bom é o teste para identificar os indivíduos doentes:

Sen = a/a+c ou VP/VP+FN

A especificidade de um teste é a proporção de pessoas sem a doença que têm o teste negativo. Indica quão bom é o teste para identificar os indivíduos não-doentes:

Esp = d/d+b ou VN/VN+FP

Utilizando o exemplo inicial do paciente com dor torácica atípica que se submeteu a vários exames, calculamos a sensibilidade e a especificidade do TE para o diagnóstico de doença coronária realizado pela cinecoronariografia, naquele contexto clínico, de acordo com a lógica geral dos testes diagnósticos[6,7] (Figuras 4 e 5).

Escolha do limiar diagnóstico do teste (ponto de corte)

O teste diagnóstico pode apresentar variável categórica, como a biópsia miocárdica com resultado positivo ou negativo para a rejeição do transplante cardíaco, ou contínua, como o infradesnivelamento em mm do segmento ST-T do ECG que positivará o TE. Nesta última circunstância, é necessário definir o nível de alteração da variável contínua que positivará o teste. Esta escolha envolve uma decisão entre aumentar a sensibilidade à custa de redução da especificidade ou vice-versa. A maioria dos pesquisadores deve avaliar cuidadosamente a importância relativa da sensibilidade e da especificidade do teste para estabelecer o ponto de transição diagnóstico mais adequado. A estratégia geral para isso é a seguinte:[4]

a. Se a principal preocupação é evitar resultado falso-positivo (o resultado do teste pode indicar uma cirurgia arriscada para o paciente), então, o ponto de corte (*cut-off*) deve objetivar o máximo de especificidade.

b. Se a preocupação maior é evitar resultado falso-negativo (o resultado do teste em suspeita de AIDS), então, o ponto de corte deve objetivar o máximo de sensibilidade.

Em relação ao TE, a maioria dos autores prefere empregar o infradesnivelamento de 1,0 mm do ST-T.[7] Conseqüentemente, uma diminuição deste limiar de positividade do TE para 0,5 mm aumentará a sensibilidade e diminuirá importantemente a especificidade. O oposto acontecerá se houver incremento do limiar para 2,0 mm. Como então garantir a melhor escolha do ponto de viragem para positivar um teste?

Curva ROC

A curva ROC (Receive Operator Caracteristic Curve) é a melhor maneira de estabelecer o ponto de corte, otimizando a sensibilidade e a especificidade do teste diagnóstico. O pesquisador deverá selecionar vários pontos ou níveis de alteração do teste e determinar a sensibilidade e a especificidade em cada ponto. Ele então construirá um gráfico da sensibilidade em função da proporção dos resultados falsos-positivo. O teste ideal é aquele que alcança a extremidade mais superior e esquerda do gráfico. Uma das vantagens deste método é que as curvas de diferentes testes diagnósticos podem ser comparadas – quanto melhor o teste mais perto estará sua curva do canto superior esquerdo do gráfico[4] (Figura 6).

Prevalência, probabilidade prévia e valores preditivos

O valor do teste diagnóstico depende não apenas da sensibilidade e da especificidade, mas também da prevalência da doença na população em que está sendo testado. Assim, quanto mais rara for a doença, mais específico deve ser o teste para ser útil. Ao contrário, se uma doença é freqüente (doença coronária em indivíduos de meia-idade, fumantes e com angina típica), o teste deve ser muito sensível para poder ser útil ao clínico. De outra maneira, o resultado negativo expressará um resultado falso-negativo.

Em cada paciente, a prevalência da doença é geralmente designada de probabilidade prévia. Esta é a probabilidade baseada em dados demográficos e nas características clínicas que um doente em particular tem da doença (prevalência), e deve ser estimada antes da realização do teste diagnóstico. Por exemplo, a probabilidade prévia de doença arterial coronária (DAC) pode ser muito baixa, cerca de 1% em jovens recrutas do exército, mas muito alta, cerca de 90%, em pessoas de meia-idade, fumantes, hipertensos e com angina típica.

A relação entre sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico e a probabilidade prévia de uma doença pode ser expressa formalmente pelo teorema de Bayes.[8] Após a decisão de realizar um teste, o dado mais importante para o clínico é estimar se seu resultado é verdadeiro. Esta informação (o valor preditivo positivo e negativo) é facilmente obtida por meio da mesma tabela em que calculamos a sensibilidade e a especificidade (Figuras 4 e 5).

O Valor Preditivo Positivo (VPP) do teste diagnóstico é, portanto, a probabilidade de uma pessoa com um resultado positivo ter a doença. - VPP = A/A+B

O Valor Preditivo Negativo (VPN) do teste é a probabilidade de uma pessoa com resultado negativo não ter a doença. - VPN = D/C+D

Valor preditivo é também chamado de probabilidade posterior. Como incorpora informação tanto sobre o teste como sobre a população em avaliação, o valor preditivo é uma boa medida da utilidade clínica global do teste. Por exemplo, assumindo uma sensibilidade e especificidade de 90% para doença arterial coronária (DAR) pelo teste Cintilográfico de Estresse com Tálio-201, o significado de um teste positivo dependerá da probabilidade prévia de DAC na pessoa em avaliação. Para probabilidade prévia de 1% (jovem recruta do exército), o VPP será de 8%. Assim, é muito provável que o teste positivo seja um resultado falso-positivo. Por outro lado, para probabilidade prévia de DAC de 90% (um paciente masculino de meia-idade com história típica de angina, hipertenso e tabagista), o teste positivo resultará em probabilidade de DAC de 99%. Entretanto, um teste negativo não excluirá a DAC porque o mesmo paciente terá ainda chance de 50% de ter a doença[1,2,4] (Tabela I).

Assim, enfatizamos que o principal determinante da estimação do resultado de um teste é a prevalência ou a probabilidade prévia da doença em questão. Mesmo que o teste diagnóstico tenha altos valores de sensibilidade e especificidade, se a prevalência da doença naquele paciente for baixa, o resultado positivo do teste terá pouco valor, porque terá grande chance de ser

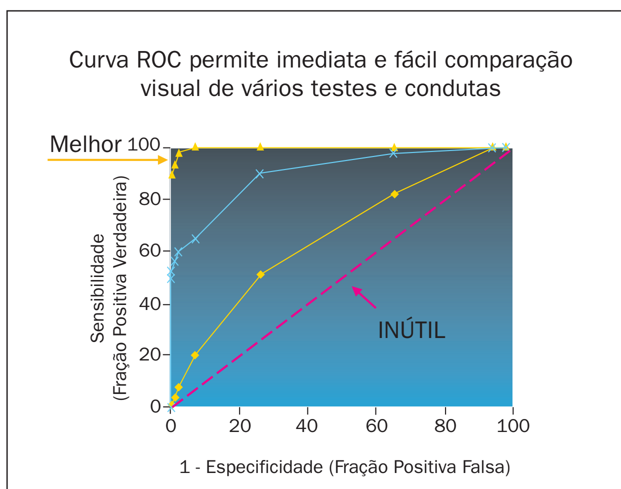


Figura 6. Curva ROC típica. O teste ideal é aquele que alcança o quadrante mais superior e esquerdo. Sensibilidade e especificidade de 100%.

Tabela I. Valor preditivo do teste com sensibilidade e especificidade de 90% variando a probabilidade prévia da doença (prevalência)

Probabilidade prévia da doença	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
0,001	0,01	0,9999
0,01	0,08	0,999
0,05	0,32	0,994
0,10	0,50	0,99
0,20	0,69	0,97
0,50	0,90	0,90
0,80	0,97	0,69
0,90	0,99	0,50
0,95	0,994	0,32
0,99	0,999	0,08
0,999	0,9999	0,01

um resultado falso-positivo. Por outro lado, se a prevalência da doença for alta e o resultado do teste vier negativo, haverá grande chance de ser falso-negativo. Portanto, a grande utilidade dos testes diagnósticos é naquela situação de prevalência intermediária (entre 25% e 65%).[8-10]

Razão de probabilidade (*likelihood ratios*)

Esta é outra maneira de avaliar o resultado de um teste diagnóstico. Razão de probabilidade (RP = proporção de pacientes com determinado resultado do teste com doença/proporção de pacientes com mesmo resultado do teste mas sem doença) é simplesmente a probabilidade de pessoas com uma doença terem um determinado resultado no teste, dividido pela probabilidade de pessoas sem a doença também terem o mesmo resultado.[8,11]

Quando combinada com informação sobre a probabilidade prévia de uma doença, a RP pode ser utilizada para determinar o valor preditivo do resultado de um teste. Isto requer expressar a probabilidade prévia em chance daquela doença. As chances (*odds*) de uma doença é simplesmente a razão da proporção de pessoas com a doença pela proporção das sem doença (Odds = p/1-p). Por exemplo, a probabilidade prévia de 25% equivale à *odds* 1:3 (25% ÷ 75%). Chance (*odds*) de 5:1 equivale à probabilidade de 83%.

Quando multiplicadas pela RP, as chances prévias de uma doença determinam a chance posterior de outra doença. Assim, a chance prévia de IAM em paciente masculino de 45 anos com queixa de dor precordial por mais de 1 hora é de 4:1 (probabilidade prévia de 80%). Considerando, hipoteticamente, que a dosagem de asparaginase (AK) foi de 150 UI/dl, multiplicando a chance prévia de 4:1 pela razão de probabilidade para infarto agudo do miocárdio deste nível de AK, que é de 5:4 (Tabela II), obtemos uma chance posterior de 20:4 ou 5:1 (83% de probabilidade).

Vantagens da razão de probabilidade

1. Permite expressar o resultado do teste diagnóstico em vários níveis de corte (*cut-off*).
2. As razões de probabilidades obtidas em seqüência de vários testes podem ser multiplicadas entre si, desde que os testes sejam independentes, originando uma RP Global para o conjunto dos resultados dos vários testes.

Lamentavelmente, apesar da sua utilidade na interpretação de achados clínicos, em testes laboratoriais e exames de imagens, a RP ainda é muito pouco empregada pelos clínicos.[11]

Considere o seguinte cenário: um senhor de 62 anos, hipertenso e tabagista, apresenta-se no PS com forte dor precordial com duração de 40 minutos. A chance pré-teste de estar evoluindo com um quadro de IAM é de 9:1 (90%). O exame de ECG com supradesnivelamento do ST no contexto de dor precordial tem sensibilidade e especificidade de 90%, ou seja, tem uma RP (+) de 9 e RP (–) de 0,11. Utilizado nesse caso, obteríamos uma Chance Pós-Teste de IAM de 99%.

Chance pré-teste de 9 × RP + de 9 =
81\transformando em probabilidade (P).
P = odds /odds+1 = 81/82 = 99%

Se o ECG não apresentasse elevação do segmento ST-T, a chance pré-teste seria igual a 9 x 0,11 = 0,99; transformando em P = 0,99 /1 = 50%. Com este resultado, o clínico ou cardiologista estaria tentado a pensar na possibilidade de um teste falso-negativo, dada a importância da chance pré-teste.

Tabela II. Razão de probabilidade para o nível da asparaginase sérica no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio

Asparaginase quinase (UI/dl)	Pacientes IAM	Pacientes Sem IAM	Razão de probabilidade
0-99	15	150	15/100 ÷ 150/200 = 1:5
100-199	25	40	25/100 ÷ 40/200 = 5:4
> 200	60	10	60/100 ÷ 10/200 = 12:1
Total	100	200	

Por outro lado, se o paciente fosse uma mulher de 28 anos, corredora de longa distância, cuja genitora tem 82 anos e apresenta um bom estado mental, a chance pré-teste seria de 1:1.000 (0,1%). Considerando que o achado eletrocardiográfico é característica estável do método, a RP permaneceria a mesma: RP (+) de 9 e RP (-) de 0,11. Neste novo contexto, um ECG com elevação do segmento ST-T originaria uma chance pós-teste de 9/1.000, com P = 0,89%, ainda inferior a 1%.

De maneira geral, interpreta-se a razão de probabilidade entre 2 e 5 como de pequena; de 5 a 10, moderada, e acima de 10, como de grande incremento.

O clínico não precisa construir uma nova tabela 2x2 para calcular a razão de probabilidade. A partir dos próprios valores de sensibilidade e especificidade do teste que habitualmente utiliza, poderá estimar as razões de probabilidades positiva e negativa:

Razão de probabilidade (+) =
sensibilidade/1 – especificidade
Razão de probabilidade (–) =
1 – sensibilidade/especificidade
Chance pós-teste = chance pré-teste × RP

Uma maneira simples de estimar a repercussão sobre a estimativa pré-teste é sugerida por MacGee.[12] Nas situações clínicas mais usuais, a probabilidade pré-teste se situa entre 10% e 90%. Dentro desse intervalo de apresentação, as variações de probabilidades dos achados clínicos e dos testes laboratoriais são, aproximadamente, constantes. Assim, o clínico precisaria lembrar apenas dos valores de razão de probabilidade de 2, de 5 e de 10. Estes valores correlacionam, respectivamente, a múltiplos de 15%. A RP (+) de 2 corresponderia ao aumento de 15% na probabilidade; 5, de 30%, e RP+ de 10, ao aumento de 45% na probabilidade prévia do exame ou teste. Por exemplo, se antes do teste a probabilidade pré-teste estimada fosse de 30% e a RP (+) é de 5, então a probabilidade pós-teste seria predita em 60%.

Para a RP < 1, aplica-se a mesma regra em direção oposta. Neste caso, o recíproco de 2 é 0,5; de 5 é 0,2 e de 10 é 0,1. Por conseguinte, a RP (-) de 0,5 reduziria a probabilidade pré-teste em 15%, enquanto que a RP (-) de 0,1 implicaria em uma redução de 45% (Tabela III).

Tabela III. Razões de probabilidade e estimativas à beira do leito

Razões de probabilidade entre 0 e 1 reduzem a probabilidade da doença	Mudança aproximada na probabilidade (%)
0,1	-45
0,2	-30
0,3	-25
0,4	-20
0,5	-15
Razões de probabilidade maiores do que 1 aumentam a probabilidade da doença	
2	+15
3	+20
4	+25
5	+30
6	+35
7	
8	+40
9	
10	+45

Limitações dos testes diagnósticos

Como tantos outros estudos observacionais, os testes diagnósticos também são susceptíveis aos erros randômicos e sistemáticos.

Erros randômicos: alguns pacientes com a doença terão resultados normais no teste diagnóstico apenas por uma questão de chance. Este tipo de erro, embora inevitável, é quantificável. A maneira de estimá-lo é construir Intervalos de Confiança (IC) para os valores da SEN, ESP, VPP e VPN do teste diagnóstico. O IC permite ao leitor ver a variação dos valores em relação aos resultados relatados e compará-los com a variação apresentada pelos outros testes diagnósticos. Por exemplo, um teste aplicado em 100 pessoas apresenta SEN de 80% e ESP de 70%. Um novo teste diagnóstico apresentou resultado positivo em todos os cinco indivíduos doentes da amostra (SEN de 100%) e foi negativo em nove dos dez indivíduos sem a doença (ESP de 90%). Apesar de expressivos, estes resultados foram obtidos em uma amostra pequena. Isto significa que para os IC de 95%, SEN e ESP desse novo teste são, respectivamente, de 57% a 100% e 60% a 98%. Estes valores sobrepõem-se aos dos antigos testes. Assim não é tão claro que o novo teste represente verdadeiramente um avanço, e poderá mesmo ser pior.[4,10]

Este problema poderia ter sido evitado, estimando-se, previamente, o tamanho da amostra necessária para atingir o nível desejado de sensibilidade e especificidade.

Erros sistemáticos: os mais comuns são viés de amostragem, mensuração e publicação.[4,10]

Viés de amostragem: ocorre quando a amostra estudada não é representativa da população alvo na qual o teste será aplicado. Com freqüência, esses estudos são realizados em centros terciários de referência que concentram amostras de casos mais graves. Isto faz com que a sensibilidade do teste seja sobrestimada. Similarmente, se a população testada é constituída de indivíduos voluntários normais, há exagero nos valores obti-

dos para a especificidade. Sabe-se que os indivíduos voluntários tendem a ser mais normais que o restante da população. A melhor estratégia para lidar com esses problemas é aplicar o teste em população semelhante àquela em que ele deverá ser empregado. Outro efeito da amostragem é que a prevalência da doença na amostra estudada em geral é muito mais alta que a encontrada na prática clínica. Isso tende a sobrestimar os valores preditos do teste em questão.

Viés de mensuração: acontece quando o examinador conhece o diagnóstico do caso quando está analisando o resultado do teste. É particularmente importante naquelas situações *borderline* quando há dúvida na interpretação do teste. A melhor estratégia é realizar a interpretação do teste "cego" tanto para o estado do paciente quanto para o resultado do teste de referência.

Viés de publicação: os testes que não apresentam resultados promissores em geral não são publicados. Alternativamente, os autores devem realizar testes diagnósticos com amostras representativas. Assim, mesmo negativo o resultado poderá ser significativo e terá mais chance de ser aceito para publicação.

Tabela IV. Planejamento do estudo do teste diagnóstico
1. O investigador deverá considerar a real necessidade de um novo teste diagnóstico.
2. Descrever a maneira como os indivíduos serão selecionados.
3. Escolher adequadamente o teste padrão-ouro que será utilizado como referência.
4. Assegurar que tanto o teste padrão-ouro quanto o teste em avaliação sejam avaliados de maneira padronizada e às cegas quanto aos resultados um do outro.
5. O investigador deverá estimar o tamanho da amostra necessária para atingir o intervalo de confiança de 95% com razoável precisão, tanto para a sensibilidade quanto para a especificidade.
6. O investigador deve avaliar as condições de recrutar o número de pacientes estimado pelo cálculo do tamanho de amostra.
7. O investigador deverá planejar o resultado do estudo expressando a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos em relação a diferentes valores de prevalência da doença. Se possível deverá considerar o uso da curva ROC e da razão de probabilidade para descrever o desempenho do teste diagnóstico.

Conclusão

Finalizando, talvez em resposta à maldição de Lorde Kelvin, que afirmou não levar a sério a medicina porque não acreditava em ciência que não conseguia medir seus fenômenos, os médicos utilizam cada vez mais do raciocínio probabilístico na sua prática diária. Muito em breve, a continuar a velocidade de incorporação das técnicas estatísticas e metodológicas na medicina, estaremos, quiçá, rivalizando com a física de partículas atômicas, ramo mais avançado do conhecimento, que tem na essência do seu corpo teórico as leis da probabilidade estatística.

Descartado o exagero e independente da evolução que o futuro nos descortina, é indiscutível que a medicina vem se tornando, cada vez mais, um empreendimento científico que exige dos seus cultores o compromisso de integrar com eficiência as qualidades individuais dos médicos, responsáveis pela leitura adequada das queixas e manifestações dos pacientes, com a melhor informação disponível à situação em questão. Como ainda não existem regras definitivas nem leis para isso, o bom julgamento clínico continuará ainda por um longo tempo, orientando e humanizando a prática médica.

A explosão de novos e dispendiosos testes diagnósticos exige dos médicos que, além do bom senso, aprendam e utilizem de forma eficiente a estratégia aqui sumariada (Tabela IV). Prevalência, sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de probabilidades são instrumentos essenciais na avaliação das dezenas de testes diagnósticos que aparecem diariamente nas revistas e consultórios médicos. Ao clínico compete decidir se vale apenas usá-los ou não. Nessa análise, os benefícios clínicos devem ser cortejados com os riscos médicos, o ônus econômico e as vantagens e desvantagens em relação aos outros exames. Embora não seja uma tarefa fácil, é dever do médico conhecer as técnicas de validação e interpretação dos testes diagnósticos para decidir em bases científicas sua real utilidade. Por fim, não esqueçamos das palavras sábias de Francis Bacon: *"If we begin with certainties we shall end in doubts; but if we begin with doubts, and are patient with them, we shall end with (some) certainties."*

Resumo

No raciocínio clínico, o processo da decisão clínica baseia-se, de forma consciente ou não, em probabilidade. Por exemplo, a chance de o paciente descrito acima apresentar uma doença aterosclerótica das artérias coronárias antes da realização do TE é aproximadamente de 46%. Após um TE positivo, esta chance eleva-se para 64%. De maneira que, para o primeiro clínico, isto já era evidência suficiente para solicitar a realização de um exame invasivo: a cineangiocoronariografia. Já o segundo clínico pode, muito bem, ter considerado que o TE teria apresentado um resultado falso-positivo, e gostaria de estar mais seguro antes de indicar um exame invasivo. Dentro desta última situação, a chance de um resultado falso-positivo do TE é de 36%, o que poderia ser alto para alguns clínicos.

Fazer diagnóstico é um processo imperfeito que resulta mais em probabilidade de se estar certo do que em certeza. Tanto a prática como a pesquisa clínica, com freqüência, envolvem a avaliação de testes diagnósticos. O desempenho dos testes diagnósticos é avaliado pela estimação da sua sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um teste é definida pela proporção de pessoas com a doença de interesse que têm o resultado do teste positivo. A especificidade de um teste é a proporção de pessoas sem a doença que tem o teste negativo.

O teste diagnóstico pode apresentar variável categórica, como a biópsia miocárdica com resultado positivo ou negativo para a rejeição do transplante cardíaco, ou contínua, como o infradesnivelamento em mm do segmento ST-T do ECG que positivará o TE. A curva ROC (Receive Operator Caracteristic Curve) é a melhor maneira de estabelecer o ponto de corte, optimizando a sensibilidade e a especificidade do teste diagnóstico. Assim, quanto mais rara a doença, mais específico deve ser o teste para ser útil. O teste deve ser muito sensível para poder ser útil ao clínico.

Bibliografia

1. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300:1350-8.
2. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic tests: a simplified approach using examples from coronary artery disease. JACC 1989; 13: 1653-65.
3. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2. ed. Boston, Litlle: Brown and Company, 1991. p.370.
4. Sackett DL. A primer on precision and accuracy of the clinical examination. JAMA 1992;267:2638-44.
5. Luna Filho B. Seqüência básica na elaboração de protocolos de pesquisa. Arq Bras Cardiol 1998;71:735-40.
6. Luna Filho B. Utilização racional de exames diagnósticos em cardiologia. Arq Bras Cardiol 1999; 72: 39-44.
7. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihil D, et al. Exercise-induced St depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation 1989; 80:87-95.
8. Wagner HN. Bayes's theorem: an idea whose time has come? Am J Cardiol 1982;49:875-7.
9. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluatin the efficacy of diagnostic tests. N Engl J Med 1978; 299:926-30.
10. Steurer J, Fisher JE, Bachmannn LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practioners: a controlled study. BMJ 2002;324:824-96.
11. Grimes DA, Kenneth Schultz F. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. Lancet 2005;365:1500-5.
12. MacGee S. Simplifying likelihood ratios. J Gen Intern Med 2002; 17:646-9.

The Doctor (1950), de Grandma Moses. Na virada do século XX, enquanto o mundo da medicina entrava em um período de brilhantes descobertas e avanços tecnológicos, o médico rural ainda fazia suas visitas a cavalo. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 3

FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOCIRCULATÓRIO E FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Editores Setoriais

Paulo J. F. Tucci

Protásio Lemos da Luz

Introdução

Nesta seção, são apresentados oito capítulos sobre fisiologia cardiocirculatória e fisiopatologia de doenças cardiovasculares. Os autores são todos especialistas com profundo conhecimento em suas áreas e os tópicos são escritos de forma clara, concisa, e são bem ilustrados.

O conhecimento da fisiologia circulatória é básico para o entendimento do funcionamento normal do coração, dos vasos e do sangue. Isso parece acaciano; no entanto, freqüentemente observa-se na área clínica que tal conhecimento não é bem sedimentado. Para muitos cardiologistas práticos, é coisa dos bancos acadêmicos. No entanto, houve grandes progressos no nosso entendimento dos fenômenos fisiológicos nos últimos anos, daí a necessidade desta atualização. Houve, certamente mudanças de conceitos com bases em descobertas mais recentes.

Por outro lado, o conhecimento fisiopatológico, ou seja, o entendimento das alterações que ocorrem nos diversos componentes de um sistema quando estrutura ou funções normais se alteram em função da doença, são essenciais para o entendimento da doença, e também para o diagnóstico, a indicação de métodos diagnósticos e as propostas terapêuticas. Por exemplo, uma proposição terapêutica, para ter sucesso, deve basear-se no conhecimento preciso da natureza da doença e na sua repercussão sobre todo o organismo. Assim, o conhecimento fisiopatológico é o pilar do diagnóstico e também do tratamento. Em algumas situações, é possível tratamento etiológico; em outras, apenas o tratamento de complicações é possível.

Esses dois tópicos – fisiologia e fisiopatologia – são, portanto, as bases para a condução adequada da abordagem clínica e merecem ser lidos com toda atenção.

Protásio Lemos da Luz
Paulo J. F. Tucci
Editores Setoriais

Capítulo 1

Regulação Neuro-humoral do Sistema Cardiovascular

Ruy R Campos Jr.
Elizabeth Oliveira-Sales
Cássia T. Bergamaschi

Pontos-chave

- O controle cardiovascular depende de múltiplos sistemas reguladores que interagem fortemente ao longo do tempo no sentido de ajustar os níveis de pressão arterial de acordo com as necessidades do indivíduo.
- Os mecanismos de regulação da pressão arterial são divididos de acordo com sua capacidade de resposta (rápida ou lenta) e com o tempo de atuação para promover alterações de pressão arterial. Os mecanismos neurais são os de atuação mais rápida (de segundos a horas), já os hormonais modulam a pressão arterial em médio prazo e os rins atuam em longo prazo para ajustar os níveis tensionais, modificando a excreção de sódio e água.
- O sistema nervoso central tem importante papel no controle da pressão arterial. Por meio do sistema nervoso autônomo, é capaz de interferir nos dois principais determinantes da pressão arterial, ou seja, no débito cardíaco e na resistência periférica total.
- A angiotensina II é o hormônio mais importante na regulação da pressão arterial. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um sistema de regulação da pressão arterial e do controle homeostático, além de atuar sobre a perfusão tecidual e o volume extracelular.
- Embora não seja muito reconhecido como hormônio responsável pela manutenção tônica da pressão arterial, a vasopressina, ou ADH, tem um papel importante na regulação do volume plasmático em situações específicas.
- Outros hormônios podem exercer ações sobre a pressão arterial, sendo, porém, sistemas com participação mais discreta. Dentre eles, o peptídeo natriurético atrial (ANP) é um potente natriurético, também atuando sobre a vasculatura e a glândula adrenal. Dessa forma, é capaz de reduzir a pressão arterial em conseqüência da redução da resistência vascular periférica, do débito cardíaco e do volume intravascular.
- Os mecanismos reguladores da pressão arterial atuam em conjunto no sentido de manter os níveis tensionais dentro de patamares considerados normais. Os sistemas simpático e angiotensinérgico interagem fortemente mantendo a homeostase cardiovascular. Quando um ou mais sistemas de regulação da pressão arterial se tornam hiperativos, novos patamares tensionais são estabelecidos, levando a hipertensão arterial sistêmica sustentada.

Introdução

A manutenção da pressão arterial dentro de níveis considerados adequados é de fundamental importância para a correta perfusão tissular e para a manutenção da homeostase corporal. O controle cardiovascular depende de múltiplos sistemas reguladores que interagem fortemente ao longo do tempo no sentido de ajustar os níveis de pressão arterial de acordo com as necessidades do indivíduo. Assim, durante o sono e o repouso, há redução de pressão arterial, por outro lado, em situações de estresse emocional ou físico, há aumento da pressão arterial e taquicardia para se manter a homeostase cardiovascular fornecendo um suporte vegetativo ao comportamento a ser executado. A pressão arterial flutua de forma substancial de acordo com a atividade comportamental, entretanto, ao longo de 24 horas essa variável é rigorosamente controlada e sua variabilidade é

mantida dentro de valores estreitos por mecanismos de controle que atuam tonicamente.

Classicamente, os vários mecanismos de regulação da pressão arterial são divididos de acordo com sua capacidade de resposta (rápida ou lenta) e, também, de acordo com o tempo de atuação para promover alterações de pressão arterial. Dentro desse contexto, os mecanismos neurais, sobretudo aqueles dependentes do sistema nervoso autônomo (simpático-adrenérgico e parassimpático-colinérgico) são considerados mecanismos de regulação a curto prazo, ou seja, são capazes de produzir ajustes cardiovasculares agudos (de segundos a horas). Os mecanismos hormonais são considerados de atuação em médio prazo (de horas a dias) e têm como seu mais importante braço efetor o sistema renina-angiotensina. Esse sistema é complexo, sendo constituído por vários componentes que contribuem para formação da angiotensina II, um potente vasoconstritor que possui ações diversas sobre o sistema cardiovascular no sentido de aumentar a pressão arterial. Finalmente, existem os mecanismos que atuam em longo prazo (de dias a semanas); essa categoria é representada pela função renal, que é capaz de ajustar os níveis tensionais modificando a excreção de sódio e água. Esse mecanismo é de atuação lenta, porém, extremamente efetivo em ajustar o volume corporal e, em conseqüência, a pressão arterial.

Apesar dos mecanismos de regulação da pressão arterial ter sido classificados e divididos de acordo com sua ação ao longo do tempo (curto, médio e longo prazos) e esta classificação ser ainda utilizada em vários livros-texto, vale ressaltar que tal tentativa é simplesmente uma divisão didática. É da nossa natureza tentar explicar um processo físico complicado dividindo-o em elementos individuais, ou seja, tenta-se assumir que todo processo mais complexo é a combinação de processos elementares individualizados, presumindo-se que ao dividir o todo em partes, isso não afetará a característica do todo (Max Planck). Planck, de maneira eloqüente, enfatizou que, ao se dividir o todo, em geral altera-se a característica do processo. Pode-se assumir que isso também é verdade quando se considera o corpo humano e os mecanismos de regulação da pressão arterial, nos quais o coração não funciona isolado dos vasos sangüíneos, dos rins ou do sistema neuro-humoral. Dessa forma, hoje se reconhece que os vários sistemas de regulação cardiovascular se sobrepõem ao longo do tempo e atuam de forma conjunta no sentido de manter a pressão arterial, a atividade simpática pode produzir a liberação de renina com conseqüente formação de angiotensina II, que, por sua vez, pode produzir ativação do sistema simpático. Portanto, quando um ou mais desses sistemas de regulação se torna hiperativo, pode ocorrer redundância no processo regulatório e estabelece-se a hipertensão arterial sistêmica. Apesar de muito se conhecer sobre os mecanismos de controle cardiovascular, a hipertensão arterial é considerada uma síndrome multifatorial e, na maioria das vezes, sua etiologia é desconhecida, em grande parte porque como os vários sistemas de regulação interagem ao longo do tempo e, em geral, é difícil estabelecer a origem do problema.

O presente capítulo tratará dos principais mecanismos de controle cardiovascular, com ênfase nos sistemas de controle nervoso e hormonal.

Mecanismos nervosos de controle cardiovascular

O sistema nervoso central (SNC) tem importante papel no controle da pressão arterial. O SNC, por meio do sistema nervoso autônomo, é capaz de interferir nos dois principais determinantes da pressão arterial (PA), ou seja, o débito cardíaco (DC) e a resistência periférica total (RPT), uma vez que PA = DC X RPT.

O sistema nervoso autônomo, por meio do sistema simpático, pode produzir aumento rápido da pressão arterial modificando os seus dois principais determinantes, ou seja, produz vasoconstrição arteriolar (aumentando a RPT) e aumenta a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica (aumentando o DC). O DC é dependente de três variáveis que estão sob controle contínuo do sistema nervoso simpático, ou seja, o volume diastólico final (influenciado pelo volume sangüíneo e pelo tono vascular venoso, ambos sob controle simpático), a contratilidade miocárdica e a própria FC, também sob rigoroso controle autonômico. A Figura 1 mostra de forma esquemática a inervação autonômica sobre o sistema cardiovascular. As ações do sistema simpático se processam principalmente pela ação da noradrenalina e da adrenalina, que atuam em receptores específicos de membrana (receptores α e β). Vários outros neurotransmissores foram identificados nesse sistema, entretanto, o seu papel é ainda pouco estabelecido. De modo geral, os receptores β estão preferencialmente envolvidos com o aumento da contratilidade miocárdica e da freqüência cardíaca e, portanto, do DC. Os receptores α, por outro lado, estão mais relacionados ao aumento do tônus das arteríolas e, portanto, da RPT.

A adrenalina é capaz de produzir, simultaneamente, aumento de FC, aumento da pressão arterial sistólica e redução da pressão arterial diastólica, acompanhada de aumento no fluxo sangüíneo para a musculatura dos braços e pernas. Portanto, a ativação de receptores β-adrenérgicos pode produzir respostas diferenciadas no sistema cardiovascular; isso se deve ao fato de que existem subclasses de receptores β, distribuídas de forma heterogênea ao longo desse sistema. Os receptores $\beta 1$ estão localizados em grande densidade no coração; quando ativados, aumentam o desempenho ventricular

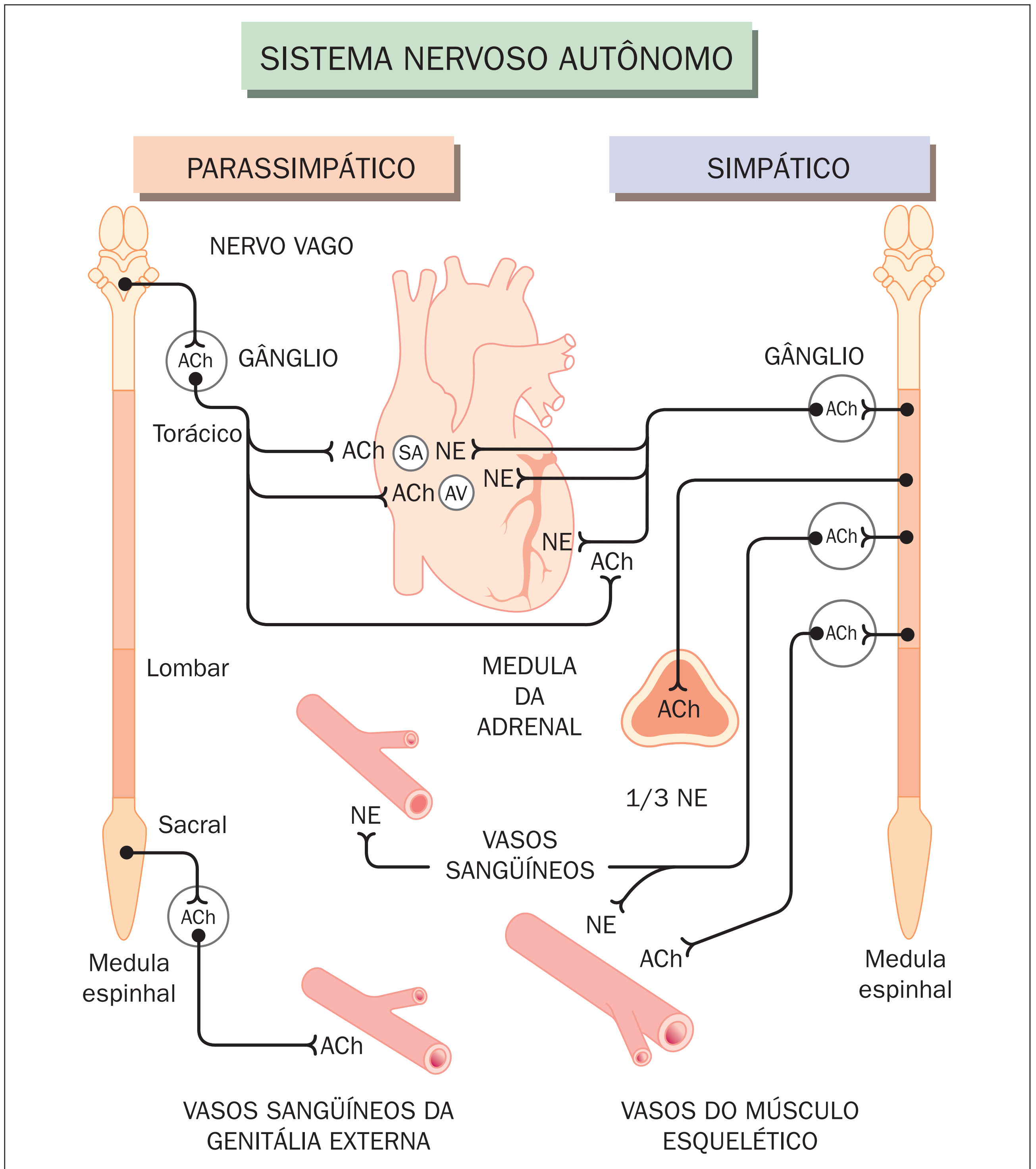


Figura 1. Representação esquemática da inervação autonômica do sistema cardiovascular. NE: noradrenalina; ACh: acetilcolina; SA: nodo sinoatrial; AV: nodo atrioventricular (Figura adaptada de Heesch CM. American Journal of Physiology. Adv Physiol Educ 1999; 22: S234-S243).[1]

(freqüência cardíaca e desempenho ventricular). Os receptores β2, por outro lado, estão localizados em grande densidade nas arteríolas e, quando ativados, produzem vasodilatação. Durante o exercício físico intenso, por exemplo, muitas das alterações hemodinâmicas são explicadas pelo aumento na adrenalina plasmática. Dessa forma, o aumento do volume sistólico durante a sístole sobrepuja o efeito vasodilatador da adrenalina e

aumenta a pressão arterial sistólica. Por outro lado, durante a diástole, a dilatação arteriolar diminui a pressão diastólica. Portanto, a pressão arterial média não aumenta de forma substancial durante o exercício físico intenso, a não ser que a vasodilatação arteriolar esteja prejudicada por alguma razão. Resumindo, os dois principais efeitos da adrenalina na circulação são o aumento no débito cardíaco e a redução da RPT com conseqüente aumento do fluxo sangüíneo para a musculatura esquelética.

A noradrenalina também produz aumento de FC, mas, em contraste à adrenalina, reduz o fluxo sangüíneo para o músculo esquelético e aumenta as pressões arteriais sistólica e diastólica. A maior razão para essa diferença deve-se ao fato de a noradrenalina atuar em receptores β-adrenérgicos cardíacos, porém, produzir forte ativação de receptores β-adrenérgicos, localizados nos vasos sangüíneos, o que causa a contração da musculatura lisa vascular e o aumento da RPT. Em geral, a infusão de noradrenalina produz bradicardia; após um transiente aumento da FC pela estimulação do nodo sinoatrial, essa bradicardia é reflexa e deve-se à ativação de receptores de pressão, os barorreceptores arteriais que serão abordados posteriormente neste capítulo.

Os efeitos cardiovasculares da outra divisão do sistema nervoso autônomo – o sistema parassimpático – são predominantemente direcionados à função cardíaca, ou seja, a ativação vagal sobre o coração produz redução da freqüência cardíaca e, em menor grau, da contratilidade miocárdica. O neurotransmissor desse sistema, a acetilcolina, atua em receptores muscarínicos (M3).

O sistema nervoso autonômico pode ajustar a circulação de acordo com o comportamento executado pelo indivíduo (por exemplo, durante exercício físico, comportamento alimentar, comportamento sexual, entre outros). Pode ainda ajustar a circulação de acordo com o ambiente em que o indivíduo se encontra (por exemplo, ajustes termorregulatórios), ou ainda, de acordo com as emoções (reação de luta ou fuga). As alterações circulatórias são componentes de uma resposta autonômica mais elaborada que depende de estruturas cerebrais corticais, límbicas e hipotalâmicas. As alterações cardiovasculares ocorrem por meio de rápidas alterações no DC ou RPT, e podem estar associadas a importantes aumentos de pressão arterial. Em muitos casos, esse aumento é adaptativo, uma vez que facilita a troca de gases respiratórios e nutrientes nos tecidos ativos (por exemplo, os músculos em atividade durante o exercício físico). Os aumentos de pressão arterial dependentes de comportamentos são tanto permitidos como moderados pela atuação do reflexo barorreceptor.

Uma característica importante que o controle autonômico exerce sobre o sistema cardiovascular é o fato de que essa influência é tônica, ou seja, o sistema cardiovascular é controlado de forma contínua pelo sistema nervoso central, mesmo quando o indivíduo se encontra em repouso absoluto. A atividade simpática relacionada ao controle cardiovascular mantém um grau de tonicidade sobre os vasos e o coração, controlando-os de forma a ajustar adequadamente o grau de desempenho cardíaco e o nível de resistência vascular periférica. Esta última é regulada de forma diferenciada aos vários tecidos, de modo a direcionar o fluxo sangüíneo de acordo com a necessidade metabólica de cada região em particular. Assim, quando a atividade simpática sobre as arteríolas torna-se aumentada, há importante redução da luz vascular e intenso aumento da resistência vascular com conseqüente redução do fluxo sangüíneo, como mostra a Figura 2. Esse mecanismo é extremamente importante para desviar o sangue para regiões que necessitam de maior aporte de nutrientes e oxigênio, ou seja, como os vasos de resistência vascular estão dispostos em paralelo dentro do sistema cardiovascular, pode-se desviar sangue, por exemplo, do território muscular esquelético para o território digestório e vice-versa.

O grau de tonicidade que o sistema simpático exerce sobre o sistema cardiovascular é denominado tono vasomotor simpático. Portanto, a resistência vascular periférica que é gerada sobretudo pelo grau de contração das arteríolas que são consideradas as resistências hidráulicas do sistema cardiovascular é de fundamental importância para a manutenção dos níveis de pressão arterial adequados. Os neurônios pré-ganglionares do simpático são continuamente excitados por projeções

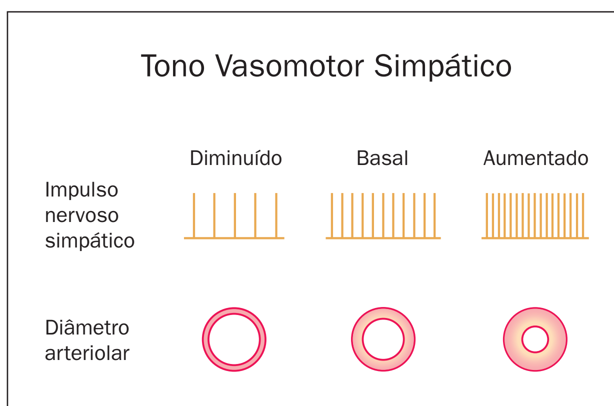


Figura 2. Nível de atividade simpática e diâmetro arteriolar. Em condições basais (centro), existe um tono vasomotor simpático que mantém as arteríolas parcialmente contraídas mantendo os níveis tensionais. Se a atividade simpática aumenta (direita), as arteríolas tornam-se mais contraídas, causando aumento rápido da pressão arterial. Se a atividade simpática diminui (esquerda), as arteríolas se dilatam e há queda da pressão arterial (Figura adaptada de Heesch CM. American Journal of Physiology. Adv Physiol Educ 1999; 22: S234-S243).[1]

provenientes de regiões supra-espinais, ou seja, a tonicidade simpática depende de uma conexão neural entre o bulbo e os neurônios do simpático, localizados na medula espinal. Da mesma forma que outros neurônios medulares, como os neurônios motores da medula espinal, os neurônios autonômicos simpáticos dependem de um controle supra-espinal para manter a sua atividade. Dessa forma, indivíduos que sofreram lesões cervicais medulares totais apresentam tonicidade vasomotora simpática extremamente baixa acompanhada de redução importante da pressão arterial que atinge níveis de aproximadamente 60 mmHg de média (choque espinal agudo), como mostra a Figura 3.

Após a lesão espinal, o retorno da pressão arterial é lento e gradativo; esse retorno deve-se, em grande parte, à ativação de sistemas hormonais e renais de controle da PA. A Figura 4 mostra o grau de atividade simpática em um indivíduo tetraplégico. Vale ressaltar que, após a fase aguda da lesão medular, a despeito de haver retorno gradual da pressão arterial pelos mecanismos supracitados, a atividade vasomotora simpática permanecerá reduzida de forma permanente. Uma das importantes respostas indesejáveis encontradas nesses pacientes é a hipotensão postural pela ausência de mecanismos rápidos de controle cardiovascular em resposta às mudanças posturais. Nesses pacientes, a redução da atividade simpática não é conseqüente à redução da responsividade dos neurônios pré-ganglionares simpáticos; de fato, esses neurônios são altamente ativados por reflexos provenientes da periferia; por exemplo, a distensão vesical por retenção urinária produz imensa ativação simpática e pode produzir surtos de hipertensão arterial em indivíduos paraplégicos. Portanto, a baixa atividade vasomotora simpática deve-se à ausência de um comando supra-espinal sobre os neurônios pré-ganglionares do simpático, localizados na medula toracolombar, e não à redução de sua excitabilidade.

Os neurônios do SNC que se projetam diretamente para os neurônios pré-ganglionares do simpático localizados na medula espinal, mantendo o seu nível de atividade constante, denominam-se neurônios pré-motores do simpático. Existem alguns grupos pré-motores do simpático já identificados, entretanto, dois deles são de extrema importância para a manutenção da atividade vasomotora simpática e, portanto, da pressão arterial. Esses núcleos são: região rostroventrolateral do bulbo (RVLM) e núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN).

Região RVLM e o PVN no controle do tono vasomotor simpático

A região RVLM – considerada o centro vasomotor simpático – está localizada na região ventrolateral bulbar e é considerada de fundamental importância para a manutenção da pressão arterial.[3] Essa pequena região contém neurônios com ações exclusivas de controle cardiovascular, ou seja, não interferem em outras ações do simpático que não sejam relacionadas ao controle cardiovascular. Portanto, a conexão tônica entre a região RVLM e os neurônios pré-ganglionares espinais é que determina o grau de atividade eferente simpática cardiovascular. Evidências experimentais em várias espécies mostram que a inibição bilateral dessa região

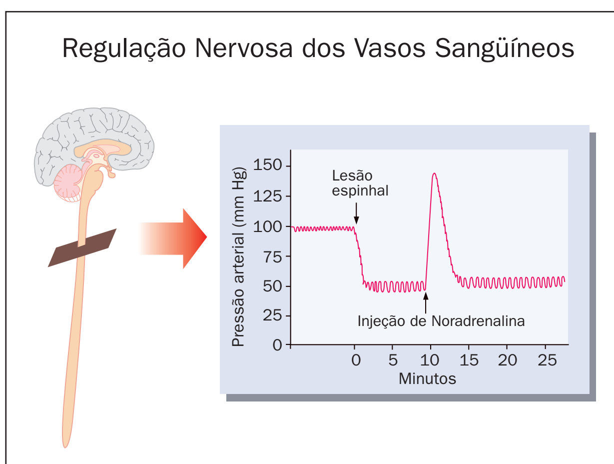


Figura 3. A lesão espinal aguda produz queda da pressão arterial para níveis considerados espinais agudos (aproximadamente 60 mmHg) pela retirada do tono vasomotor simpático. A administração de agentes vasoativos, como a noradrenalina, pode restabelecer os níveis pressóricos (seta).

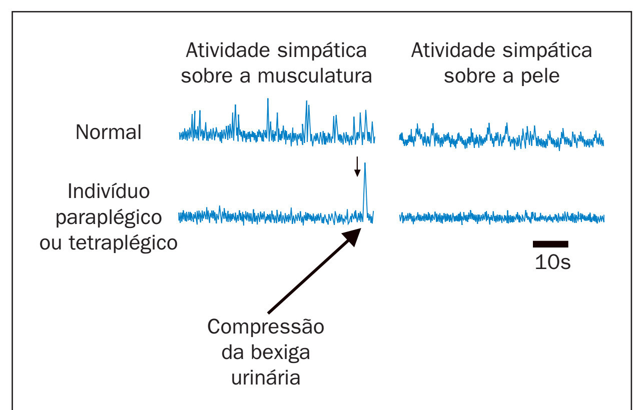


Figura 4. Atividade simpática registrada para os vasos que suprem a musculatura esquelética e para a pele em um indivíduo normal (traçado superior) e em um indivíduo tetraplégico (traçado inferior). O nível de atividade simpática no tetraplégico é extremamente baixo em comparação ao indivíduo normal. Modificado de Stjernberg L, Blumberg H, Wallin BG. Brain 1986 Aug; 109(Pt 4):695-715.[2]

por meio de aminoácidos inibitórios (GABA e glicina) produz queda da pressão arterial e da atividade vasomotora simpática para níveis considerados espinais agudos. Por outro lado, sua estimulação com glutamato, por exemplo, produz aumento substancial da atividade simpática e da pressão arterial.

As propriedades intrínsecas dos neurônios localizados na região RVLM, bem como suas aferências e eferências, são fundamentais para o entendimento de como o tono vasomotor simpático é gerado. Aparentemente, a transmissão glutamatérgica ionotrópica nessa região é pouco importante para a manutenção de sua atividade tônica. Entretanto, em situações específicas, como hipertensão arterial experimental, desidratação, ou alterações nos níveis gasométricos arteriais, as sinapses glutamatérgicas na região RVLM tornam-se muito ativas e há grande aumento da atividade eferente simpática e da pressão arterial.[4]

Portanto, a RVLM é capaz de gerar aumentos substanciais de atividade simpática e, em conseqüência, da pressão arterial. A Figura 5 mostra que a ativação ou a inibição dessa região produz aumento e queda da PA, respectivamente, em diferentes espécies animais.

Hoje, acredita-se que a atividade tônica dos neurônios cardiovasculares localizados na região RVLM dependa de uma rede de neurônios localizados na base do cérebro que atuam em conjunto, mantendo os níveis de atividade vasomotora simpática.

Além da região RVLM, outros núcleos, como o PVN e a região dorsomedial do hipotálamo, são fundamentais para o controle cardiovascular. O núcleo dorsomedial hipotalâmico contribui quase que exclusivamente para o controle do sistema cardiovascular em situações de estresse e de medo. O PVN recebe informações de várias regiões hipotalâmicas envolvidas na homeostase cardiovascular; esse núcleo está envolvido na regulação do volume corporal, no metabolismo e em respostas imunes e termorregulatórias.

Os neurônios da região RVLM são barossentivos, ou seja, respondem a variações de pressão arterial sistêmica. Portanto, para que o sistema cardiovascular seja regulado de forma efetiva quanto aos níveis tensionais e de atividade vasomotora simpática, faz-se necessário um sistema de retroalimentação – o reflexo barorreceptor.

Reflexo barorreceptor

Os barorreceptores são terminações nervosas especializadas localizadas principalmente no arco aórtico e na bifurcação das carótidas. Esses receptores não detectam a pressão arterial em si, mas sim o grau de estiramento vascular nessas regiões estratégicas. Dessa forma, quando a pressão arterial aumenta por algum motivo, os barorreceptores são distendidos e sua atividade aferente é aumentada, enviando informações ao SNC por meio dos nervos vago e glossofaríngeo. Esse reflexo é tônico, ou seja, atua batimento a batimento controlando os níveis tensionais. De modo geral, quando há aumento súbito de pressão arterial, os barorreceptores enviam informações ao SNC, que as processará, produzindo como resposta redução da atividade eferente simpática ao coração e aos vasos sangüíneos com aumento simultâneo da atividade eferente vagal. Por outro lado, caso haja redução da pressão arterial, os barorreceptores se tornam menos ativos, produzindo grande aumento da atividade eferente simpática e redução do tono vagal. Essas respostas se processam rapidamente (em segundos) e permitem que variações de pressão arterial sejam prontamente tamponadas. Portanto, em situações nas quais há variação de pressão arterial (estresse, mudanças posturais, desidratação), os barorreceptores atuam na tentativa de manter a pressão de perfusão dentro de níveis fisiológicos. A Figura 6 mostra de forma esquemática como o reflexo barorreceptor opera.

O reflexo barorreceptor é reconhecido como um dos mecanismos mais importantes para o controle fino da atividade autonômica sobre o sistema cardiovascular. As vias aferentes, a integração central e as vias eferentes desse reflexo estão bem estabelecidas. A Figura 7 mostra de modo esquemático os componentes desse importante reflexo. Os barorreceptores localizados na artéria aorta e na bifurcação das carótidas enviam suas informação ao SNC através do nervo vago e glossofaríngeo, respectivamente. Essas informações convergem no NTS e fazem sinapse em neurônios, localizados nesse núcleo, com funções específicas de intermediar esse reflexo. Do NTS existem projeções que atuam simultaneamente sobre os neurônios bulbares de controle simpático (região RVLM) e parassimpático (sobretudo o núcleo ambíguo). Assim, sempre que houver aumento de atividade barorreceptora, há, de forma reflexa, redução do tono simpático e aumento do tono vagal. Como esse reflexo se processa com muita rapidez e os neurotransmissores utilizados são o glutamato e o GABA, principalmente, esses aminoácidos são capazes de produzir respostas neuronais prontas.

O barorreflexo caracteriza-se por possuir:

- Maior capacidade de atuação (maior ganho) dentro de níveis pressóricos basais, ou seja, em um indivíduo normal, o reflexo barorreceptor opera com grande capacidade, em níveis pressóricos na ordem de 100 mmHg.
- Esse reflexo adapta-se quando a pressão arterial se mantém elevada por períodos longos de tempo, ou seja, esse reflexo não determina o nível absoluto de pressão arterial em longo prazo. A adaptação inicia-se em minutos e é virtualmente completa no período de dias ou semanas.[7]

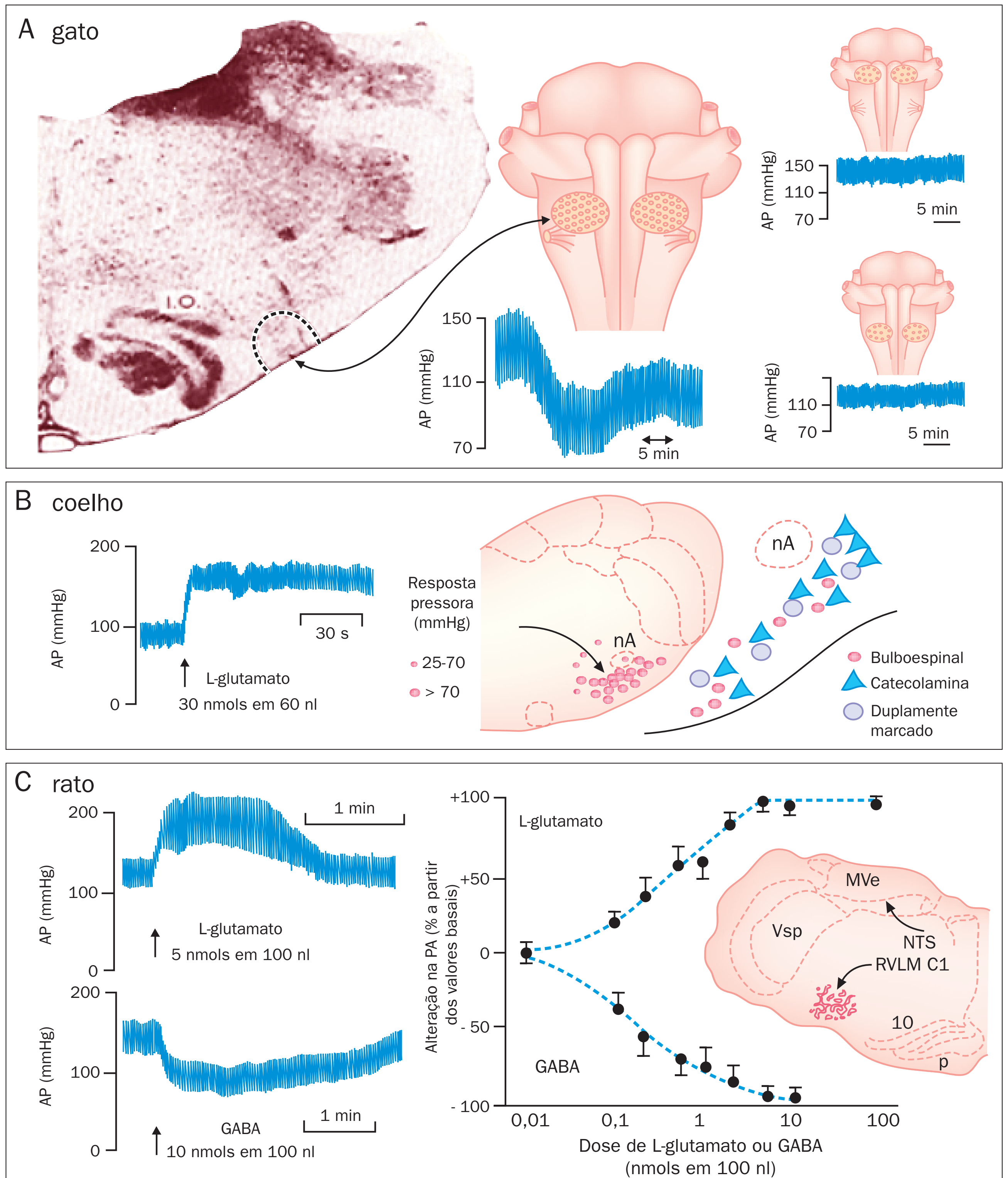


Figura 5. Experimentos em condições controladas em três diferentes espécies animais mostrando que a inibição da região RVLM produz queda da pressão arterial. Por outro lado, sua estimulação produz aumento. MVe: núcleo vestibular medial; Vsp: núcleo espinal do nervo trigênio; nTS: núcleo do trato solitário; RVLM C1: região C1 da medula ventrolateral rostral.
Figura adaptada de Blessing W. Oxford University Press, 1997;192.[5]

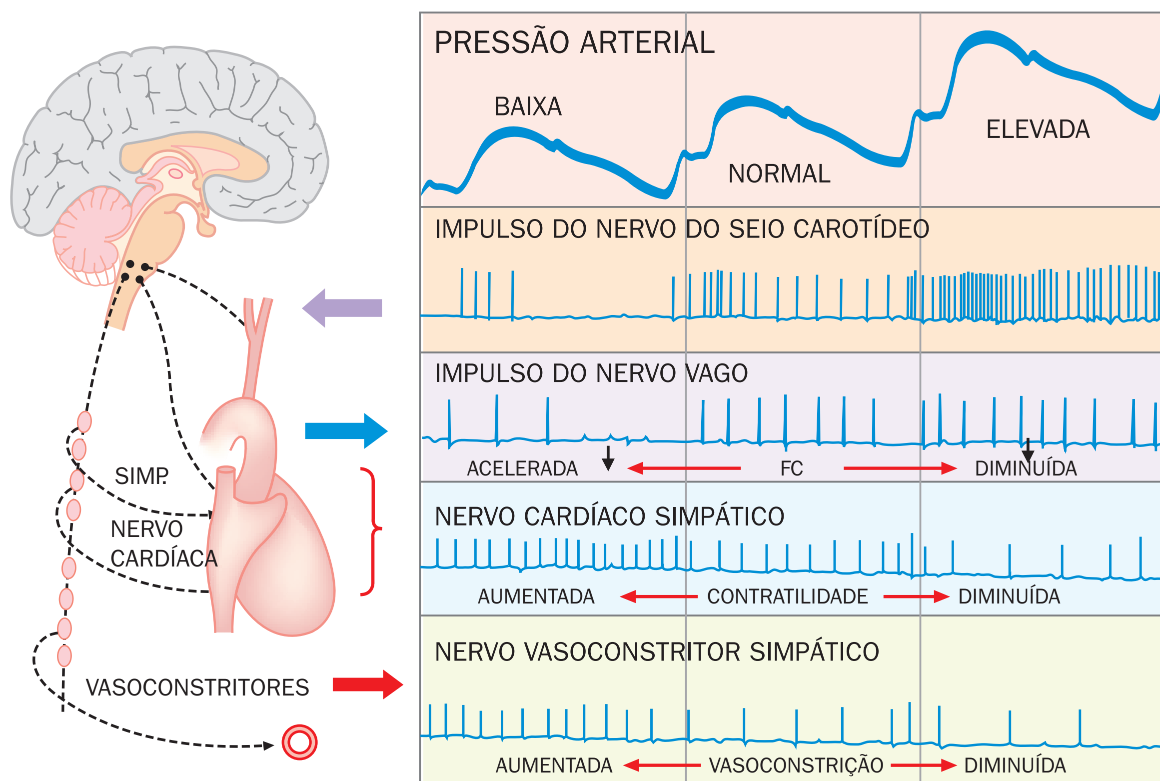


Figura 6. Representação esquemática de como o reflexo barorreceptor funciona. Em condições de pressão arterial normal (painel do meio), os barorreceptores continuamente mandam potenciais de ação ao SNC, controlando a atividade eferente simpática e vagal. Quando há aumento de PA, esse reflexo fica mais ativo, reduzindo a atividade simpática para coração e vasos e, simultaneamente, aumenta o tono vagal (painel da direita). Por outro lado, quando a PA diminui, o reflexo fica menos ativo, permitindo aumento da descarga vagal e redução da atividade eferente simpática (Figura adaptada de Heesch CM. American Journal of Physiology. Adv Physiol Educ 1999; 22: S234-S243).[1]

Em situações de hipertensão arterial sustentada, os barorreceptores passam a reconhecer os novos níveis pressóricos como normais e, nessa condição, em vez de se oporem à hipertensão, passam a cooperar para a manutenção dos níveis tensionais elevados. Os mecanismos envolvidos na adaptação dos barorreceptores não estão totalmente esclarecidos; disfunções nos receptores periféricos, nas vias aferentes, vias centrais de integração e vias eferentes parecem contribuir para a adaptação barorreceptora.

A atividade simpática envolvida no controle cardiovascular não somente contribui para a manutenção dos níveis tensionais de forma aguda, mas também participa na determinação dos níveis pressóricos em longo prazo. A ativação simpática pode interferir em mecanismos de controle a longo prazo de pressão arterial, como:

- Aumento da liberação de renina pela ativação de receptores , localizados nas arteríolas aferentes renais.
- Aumento da reabsorção renal de sódio.
- Redistribuição do fluxo sangüíneo renal. Em conjunto, esses fatores elevam o volume circulante e aumentam a pressão arterial.

Quando os níveis circulantes de renina se tornam elevados, com conseqüente formação de angiotensina II, há, em resposta a esse peptídeo, aumento substancial da atividade simpática. Dessa forma, forma-se um círculo vicioso no qual um sistema pressor estimula o outro. Uma das hipóteses relacionadas à origem da hipertensão arterial é de que, nas fases agudas, há aumento da atividade vasomotora simpática e, ao longo do tempo, outros sistemas entram em ação perpetuando o estado hipertensivo. Portanto, a interação angiotensina II e sistema simpático é extremamente relevante para

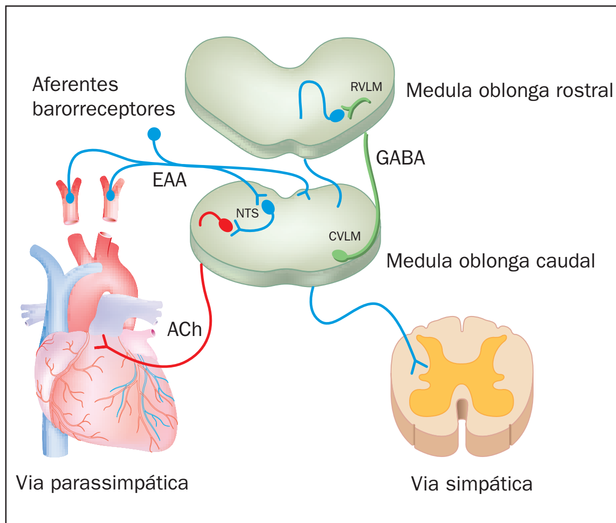


Figura 7. Representação esquemática das vias aferentes, integração central, vias eferentes e efetores do reflexo barorreceptor. Ach: acetilcolina; GABA: ácido gama-aminobutírico; EAA: aminoácido excitatório; CVLM: medula ventrolateral caudal; RVLM: medula ventrolateral rostral.

Figura adaptada de Sved AF, Gordon FJ. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor. Reflex pathway. NIPS 1994; 9: 243-5.[6]

o controle cardiovascular e a etiologia da hipertensão arterial.

Mecanismos humorais de regulação da pressão arterial

Sistema renina-angiotensina

Dentre os hormônios participantes no controle da PA, sem dúvida o mais importante e bem estudado é a angiotensina II (Angio II). Como já citado, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um bem conhecido sistema de regulação da pressão arterial e do controle homeostático, além de atuar sobre a perfusão tecidual e o volume extracelular.

O substrato para o início da produção desse sistema é o angiotensinogênio, uma α-glicoproteína liberada pelo fígado. Este, por sua vez, é clivado na circulação pela ação da enzima renina, liberada pelo aparelho justaglomerular dos rins. A renina transforma o angiotensinogênio em um decapeptídeo chamado angiotensina I (Angio I). Sob a ação de uma metaloproteinase, a enzima conversora de angiotensina (ECA), que é predominantemente expressa em alta concentração na superfície das células endoteliais na circulação pulmonar, a Angio I é transformada no octapeptídeo angiotensina II (Angio II).

A Angio II é considerada o principal agente efetor do SRAA e vai atuar sobre receptores muito específicos na membrana celular (AT_1 e AT_2).

O controle da liberação de renina é um fator determinante para a atividade do SRAA e, portanto, de sua ação sobre a pressão arterial. A secreção ativa de renina é regulada principalmente por quatro mecanismos interdependentes:

- Mecanismo barorreceptor renal localizado na arteríola aferente que detecta alterações na pressão de perfusão renal.
- Redução na concentração do aporte de NaCl nas células da mácula densa do túbulo distal, que, juntamente com as células justaglomerulares, forma o aparelho justaglomerular.
- Estimulação direta do nervo simpático, via receptor B1 adrenérgico.
- *Feedback* negativo por ação direta da própria Angio II sobre as células do aparelho justaglomerular.

Apesar de a Angio II ser considerada o principal agente efetor do SRAA, existem evidências de que outros metabólitos das Angio I e II podem ter ação biológica, principalmente sobre tecidos. Dessa forma, as Angio III e IV são formadas por remoção de seqüências de aminoácidos da Angio II. A angiotensina III, por exemplo, está presente no sistema nervoso central, onde aparentemente atua na manutenção tônica da pressão arterial e hipertensão. A angiotensina IV, por sua vez, parece estar envolvida na sinalização da Angio II. Um outro peptídeo que pode ser formado a partir das angiotensinas I ou II é o heptapeptídeo Angio 1-7, cujas ações ainda não estão bem estabelecidas, mas que aparentemente teria uma ação vasodilatodora e cardioprotetora.

Apesar dessa variedade de formas de angiotensinas, é bem estabelecido que as funções fisiológicas e fisiopatológicas do sistema SRAA são mediadas pela Angio II. Ao menos quatro subtipos de receptores de angiotensina são conhecidos e, dentre eles, o tipo AT_1 medeia a maior parte dos efeitos da angiotensina II. As ações sobre os receptores AT_1 são as mais bem conhecidas e estudadas e sugerem a maior parte dos efeitos patológicos da Angio II, incluindo a hipertrofia cardíaca e a fibrose.

Dentre as principais ações da Angio II mediadas pelos receptores AT_1 estão as ações cardiovasculares (vasoconstrição, aumento da pressão arterial, aumento da contratilidade miocárdica, hipertrofia cardíaca e vascular), ações renais (reabsorção tubular de sódio, inibição da liberação de renina), ações centrais (estimulação do sistema nervoso simpático e córtex da adrenal, produzindo síntese de aldosterona). Os receptores AT_1 também medeiam os efeitos da Angio II no crescimento e proliferação celular.

As funções dos receptores AT_2 são bem menos conhecidas. Os receptores AT_2 são abundantes durante a fase fetal no cérebro, rins e outros órgãos e são fortemente reduzidos no período pós-natal. Alguns estudos sugerem que apesar da baixa expressão deste receptor no adulto, ele pode mediar ações de vasodilatação, antiproliferação e apoptose no vasculatura lisa e inibir crescimento e remodelamento no coração.

As ações dos subtipos de receptores III e IV ainda são muito pouco estudadas.

O ponto final do SRAA é a estimulação da produção de aldosterona pelo córtex da glândula adrenal. A aldosterona é o principal regulador do balanço de sódio e potássio e, portanto, exerce papel fundamental na regulação do volume extracelular. Esse hormônio aumenta a absorção de sódio e água pelo túbulo distal e coletor (bem como no cólon e glândulas salivares e sudoríparas) promovendo a excreção de potássio.

Além da clássica cascata de formação do SRA, diversas evidências demonstram a formação tecidual de Angio II. Todos os componentes do sistema renina-angiotensina podem ser encontrados no cérebro, coração, vasculatura, tecido adiposo, gônadas, pâncreas, placenta e rim, entre outros. Acredita-se que o sistema intra-renal tenha por finalidade a regulação da PA e alguns aspectos da função renal, como fluxo sangüíneo e reabsorção de sódio. Por sua vez, a formação de angiotensina no cérebro pode facilitar a neurotransmissão, estimular a liberação de vasopressina e atividade simpática. A real função dos sistemas teciduais de formação de angiotensina ainda não é totalmente bem esclarecida, mas é importante salientar que evidências clínicas sugerem papéis potenciais importantes para eles. Dentre as evidências encontradas está o fato que pacientes hipertensos que apresentam níveis normais ou até mesmo baixos dos componentes do SRA se beneficiam do tratamento farmacológico com inibidores do sistema.

Além da formação tecidual de Angio II, este hormônio pode ser formado independentemente da enzima conversora de angiotensina (ECA) por ação de outras enzimas, incluindo quimases, catepsina G, enzima geradora de angiotensina quimostatina sensível (CAGE). A relevância fisiológica dessas vias ainda não está esclarecida. A Figura 8 mostra, de forma esquemática, o SRAA clássico e o tecidual.

A angiotensina II, além de suas ações diretas, também pode influenciar o controle da pressão arterial, atuando sobre outros sistemas. Sabe-se que a Angio II possui a capacidade de amplificar as ações do sistema simpático, atuando tanto periférica como centralmente. Sendo a angiotensina uma molécula relativamente grande, seu acesso ao sistema nervoso central é restrito e sua passagem ocorre somente em regiões desprovidas de barreira hemato-encefálica. Acredita-se que a Angio II, ao atuar em regiões anteriores do sistema nervoso, produz aumento na ingestão de água e sódio e estimula a liberação de vasopressina que, por sua vez, reduz a excreção de água. Além disso, regiões bulbares envolvidas no controle autonômico da PA, como a área rostroventrolateral do bulbo, acima descrita, possuem grande quantidade de receptores para angiotensina, e a sua administração nesta região produz aumento da PA.

Além dos SRAA, outros mecanismos atuam no sentido de manter a pressão arterial. Dentre os vários sistemas hormonais, a vasopressina, ou hormônio antidiurético (ADH), participa no controle cardiovascular, controlando a excreção renal de água.

Vasopressina

Embora não seja muito reconhecida como um hormônio responsável pela manutenção tônica da pressão arterial, a vasopressina, ou ADH, tem um papel importante na regulação do volume plasmático em situações específicas.

A vasopressina é um hormônio peptídico sintetizado pelos corpos celulares dos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo e armazenado e liberado pela neuro-hipófise. Este hormônio é liberado por meio de estímulos específicos,

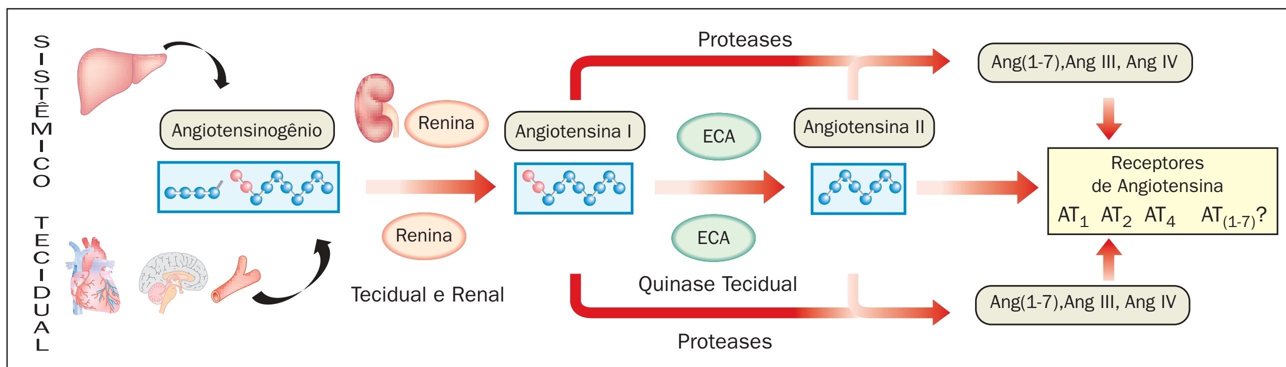


Figura 8. Representação esquemática do sistema renina-angiotensina clássico e tecidual.

como aumento da osmolalidade plasmática ou diminuição da pressão arterial, além de outros estímulos, como a dor, o estresse e o vômito. Suas ações são exercidas por dois tipos de receptores: V1 e V2. Os receptores V1 encontram-se na membrana celular da musculatura lisa dos vasos e medeiam as ações vasoconstritoras do VP. Esta ação é desencadeada pelo aumento de cálcio intracelular, pela ativação de fosfoinositídios. Embora seja um potente vasoconstritor, a ação da VP no controle tônico da pressão arterial é muito discutível. Nem todos os leitos vasculares são sensíveis a este hormônio e, além disso, os efeitos vasoconstritores só são observados com níveis hormonais muito elevados. Entretanto, em situações fisiológicas extremas, como desidratação severa e hemorragia, pode ocorrer a atuação desse hormônio como regulador do fluxo sangüíneo diferenciado, desviando sangue de regiões como músculo esquelético e esplâncnica para tecidos vitais, como coração e cérebro, atuando em conjunto com o sistema nervoso simpático no controle seletivo da resistência vascular. Além disso, sabe-se que a VP tem capacidade de aumentar a sensibilidade de certos reflexos cardiovasculares e, também, potenciar as ações do sistema nervoso simpático.

Os receptores do tipo V2 encontram-se densamente localizados na membrana celular dos túbulos renais; a ativação desses receptores leva a um aumento da permeabilidade, permitindo a reabsorção de água.

Além dos hormônios já citados, outros ainda podem exercer ações sobre a pressão arterial, sendo, porém, sistemas com participação mais discreta. Dentre eles, o peptídeo natriurético atrial (ANP) é um potente natriurético produzido principalmente pelos miócitos do átrio cardíaco em resposta à distensão local da parede atrial. Além de sua ação natriurética renal, também atua sobre a vasculatura e a glândula adrenal. Desta forma, é capaz de reduzir a pressão arterial em conseqüência de redução da resistência vascular periférica, do débito cardíaco e do volume intravascular.

Pode-se considerar que os vários mecanismos reguladores da pressão arterial atuam em conjunto no sentido de manter os níveis tensionais dentro de patamares considerados normais. O sistema simpático e angiotensinérgico interagem fortemente mantendo a homeostase cardiovascular. Quando um ou mais sistemas de regulação da pressão arterial se torna hiperativo, novos patamares tensionais são estabelecidos levando a hipertensão arterial sistêmica sustentada.

Resumo

O controle da pressão arterial dentro de níveis considerados adequados é essencial para a correta perfusão tissular e para a manutenção da homeostase corporal. O controle hemodinâmico depende de múltiplos sistemas reguladores, que interagem com a intenção de ajustar os níveis de pressão arterial de acordo com as necessidades do indivíduo.

Os mecanismos de regulação da pressão arterial são agrupados de acordo com sua capacidade de resposta (rápida ou lenta) e com o tempo de atuação para promover alterações de pressão arterial. Os mecanismos neurais, principalmente aqueles dependentes do sistema nervoso autônomo, são considerados mecanismos de regulação rápida. Os mecanismos hormonais, como o sistema renina-angiotensina, são considerados como de atuação média. O sistema renina-angiotensina é constituído de vários componentes que contribuem para a formação da angiotensina II, potente vasoconstritor que possui diversas ações sobre o sistema cardiovascular no sentido de aumentar a pressão arterial. Finalmente, existem os mecanismos de atuação lenta, categoria representada pela função renal, que é capaz de ajustar os níveis tensionais e, com isso, modificar a excreção de sódio e água. Esse mecanismo é extremamente efetivo em ajustar o volume corporal e, conseqüentemente, a pressão arterial.

Bibliografia

1. Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. American Journal of Physiology – Adv Physiol Educ 1999; 22: S234-S243.
2. Stjernberg L, Blumberg H, Wallin BG. Sympathetic activity in man after spinal cord injury. Outflow to muscle below the lesion. Brain 1986; 109 (Pt 4): 695-715.
3. Guertzenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. J Physiol 1974; 242(2): 489-503.
4. Bergamaschi C, Campos RR, Schor N, Lopes OU. Role of the rostral ventrolateral medulla in maintenance of blood pressure in rats with Goldblatt hypertension. Hypertension 1995; 26(6 Pt 2): 1117-20.
5. Blessing W. The lower brainstem bodily homeostasis. New York: Oxford Universty Press, 1997; 192.
6. Sved AF, Gordon FJ. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. NIPS 1994; 9: 243-5.
7. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. Am J Physiol 1970; 218(2): 486-90.
8. Paul M, Meher AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev 2005; 86: 747-803.
9. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the rennin-angiotensin system – an endocrine and paracrine system. Endocrinology 2003; 144: 2179-83.
10. Atlas SA. The rennin-angiotensin aldosterone system: phatophysiological role and pharmacologic inhibition. J Manag Care Pharm 2007; 13: S9-S20.
11. Nickenig G, Ostergren J, Struijker-Boudier H. Clinical evidence for the cardiovascular benefits of angiotensin receptors blockers. JRAAS 2006; 7: S1-S7.

12. Krieger EM, Franchini KG, Krieger JE. Fisiopatogenia da hipertensão arterial. Medicina Ribeirão Preto 1996; 29: 181-92.
13. Michelini LC. Regulação momento a momento da pressão arterial na normotensão e hipertensão. Hipertensão 2000; 3: 90-8.
14. Brown MJ. Direct renin-inhibition – a new way of targeting the renin system. JRAAS 2006; 7: S7-S11.
15. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev 2003; 24: 261-71.
16. Bader M, Peterson J, Baltatu O, Muller DN, Luft FC, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. J Mol Med 2001; 79: 76-102.
17. Morimoto S, Sigmund CD. Angiotensin mutant mice: a focus on the brain rennin-angiotensin system. Neuropeptides 2002; 36: 194-200.
18. Cowley AW. Long term control of blood pressure. Physiol Rev 1992; 72: 231-99.
19. Noronha IL, Graciano ML. Peptídeos vasoativos e o rim. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. Ed. Miguel Riella. Guanabara-Koogan, 2003.

Capítulo 2

Embriogênese das Más-formações Cardíacas

Moacir Fernandes de Godoy
João Chaker Saba

Pontos-chave

- O coração humano está completamente formado em apenas quatro semanas de gestação (do final da terceira ao final da sétima semanas).
- As câmaras cardíacas, válvulas e grandes vasos se originam em seqüência temporal bem definida. Distúrbios nessa sincronia levam à ocorrência das más-formações cardíacas congênitas.
- A massa miocárdica propriamente dita e o sistema de condução têm provavelmente a mesma origem embriológica, apresentando, porém, características bioquímicas e metabólicas diferentes.

Introdução

É realmente surpreendente o fato de que o coração humano completa sua formação em apenas quatro semanas de gestação, ou seja, do final da terceira ao final da sétima semana, quando o embrião tem 25 mm e o coração apenas 3 mm de comprimento. Além disso, é o primeiro órgão a alcançar o desenvolvimento funcional completo.[1]

O coração começa a funcionar no início da quarta semana (22 a 23 dias). Esse funcionamento precoce é imprescindível, uma vez que, em face de seu crescimento bastante rápido, as necessidades nutricionais passam a não ser mais atendidas pelo simples processo de difusão.[2]

O rápido desenvolvimento anatômico e funcional ocorre em uma seqüência bem estabelecida e descrita a seguir de forma sucinta.

Formação do tubo cardíaco

Os tecidos mesocárdicos que darão origem ao coração começam a se tornar evidentes quando o embrião passa pelo processo denominado gastrulação, o que, em seres humanos, ocorre durante a terceira semana de desenvolvimento.[3] Esse processo ocorre pela migração das células angiogênicas para a região dorsocefálica do embrião, chamada área cardiogênica, formando um plexo vascular em forma de ferradura segundo uns, ou Y invertido segundo outros autores, nesse local. Cada um dos ramos dessa estrutura forma um tubo endotelial ou endocárdico primordial. Esses tubos endocárdicos continuam além da região cardíaca em cordões ramificados que se converterão, cefalicamente, nos vasos eferentes primitivos e, caudalmente, nos vasos aferentes do coração.[4] Com rapidez, essa formação bilateral se funde originando um único tubo cardíaco que já passa a ter a propriedade de se contrair de forma rítmica.

O tubo cardíaco é composto de três camadas, o endocárdio, a geléia cardíaca e o mioepicárdio. A geléia cardíaca, por suas propriedades tanto de não-compressibilidade quanto maleabilidade, é o que permite que o tubo cardíaco exerça sua função primária de bombeamento unidirecional do sangue e, ao mesmo tempo, possibilita uma moldagem progressiva do coração em busca de sua forma definitiva.

Células provenientes de uma segunda área cardiogênica migram para a região cranial do tubo cardíaco onde contribuirão para a formação da via de saída e do ventrículo direito.

O rápido alongamento do tubo cardíaco, que ocorre de forma bem mais veloz que o aumento da cavidade em que se encontra, leva, como conseqüência, a flexão e torção em espiral de sua porção média.[4] Essa torção ventricular possibilita a formação dos componentes de entrada e de saída ventricular que é continuada com o tronco arterioso em torno do vigésimo-quinto dia de desenvolvimento (Figura 1). O tronco arterioso comunica o ventrículo com as raízes aórticas ventrais e, posteriormente, se dividirá em raízes aórticas e pulmonares independentes.[4]

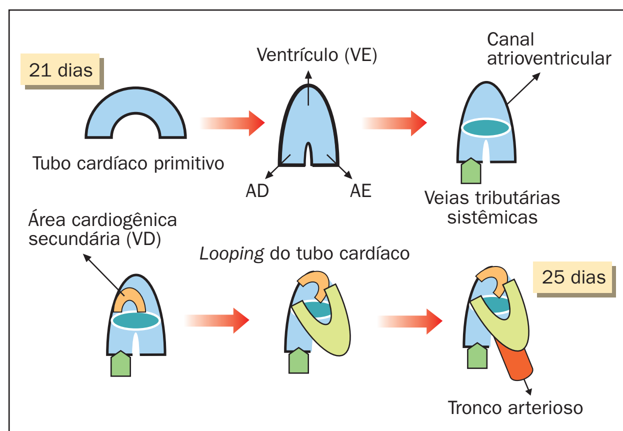


Figura 1. Seqüência temporal de formação e rotação do tubo cardíaco entre o 21° e o 25° dias de gestação.

Septação cardíaca

Uma vez ocorrido o *looping* cardíaco e a formação das câmaras cardíacas, está criada a situação para a ocorrência da septação dessas câmaras. A septação, em humanos, ocorre entre a quarta e a sétima semana de desenvolvimento, e consiste no fechamento das comunicações diretas até então existentes entre o átrio direito e o átrio esquerdo, entre os ventrículos e os canais subarteriais e o desenvolvimento das junções atrioventricular direita e ventrículo-arterial esquerda. Essas regiões, ou seja, as estruturas da linha média atrial, a via de saída dos ventrículos e a junção atrioventricular, retêm temporariamente as propriedades do miocárdio primário do tubo cardíaco embrionário, sendo, portanto, estruturas menos desenvolvidas, o que implica na constatação de que os miócitos que participam no estágio de formação das câmaras não contribuem para o estágio de septação.[5]

Septação atrial

O septo atrial primário (*septum primum*) é uma estrutura situada à esquerda que se desenvolve como uma formação muscular em crescente, expandindo-se ao longo da quinta e sexta semana, a partir da parede dorsal do átrio em direção ao canal atrioventricular. A comunicação entre os átrios esquerdo e direito abaixo desse septo primário (*ostium primum*) se fecha na segunda metade da sexta semana. Isso ocorre logo após ambos os coxins endocárdicos começarem a se fundir, criando conexões atrioventriculares esquerda e direita separadas. Enquanto isso, desenvolvem-se fenestrações na porção dorsal do septo atrial primário formando uma nova comunicação interatrial (*ostium secundum*).[5] O aparecimento dessa nova comunicação interatrial tem importância fisiológica fundamental ao possibilitar que o átrio esquerdo não deixe de receber a contribuição do sangue arterializado que chega ao átrio direito.

Aproximadamente no momento em que se forma essa comunicação interatrial secundária no *septum primum*, começa a se desenvolver um outro septo, em forma de meia lua, imediatamente à direita do *septum primum* e que recebe o nome de *septum secundum*. À medida que o *septum secundum* cresce, sua borda côncava aumenta de forma progressiva, até que esse crescimento cessa, deixando uma abertura oval característica e, por isso mesmo, chamada de forame oval (Figura 2).

Falhas de desenvolvimento nessa fase de septação atrial e fusão dos coxins levarão à ocorrência da Comunicação Interatrial (*ostium primum*, *ostium secundum* etc.), além dos defeitos do septo atrioventricular (parcial e total), Anomalia de Ebstein, Atresia Mitral e Atresia Tricúspide.

Septação ventricular

Em torno da metade da sexta semana de desenvolvimento, o canal atrioventricular está em continuidade direta basicamente com o ventrículo esquerdo, mas pelo fato de haver ainda nessa fase uma grande comunicação entre o ventrículo esquerdo e o direito, o sangue proveniente das porções atriais passa diretamente para a cavidade ventricular direita. Porém, terminada a septação atrial, faz-se necessário o correto direcionamento de fluxos para os respectivos ventrículos, o que ocorre entre o final da sexta e a sétima semana de desenvolvimento.[5]

No princípio do segundo mês de desenvolvimento, o septo interventricular começa a crescer, partindo do ápice em direção aos coxins endocárdicos. Durante algum tempo permanece um forame interventricular logo abaixo do canal atrioventricular, mas que se fecha com rapidez, graças a uma massa composta de tecido

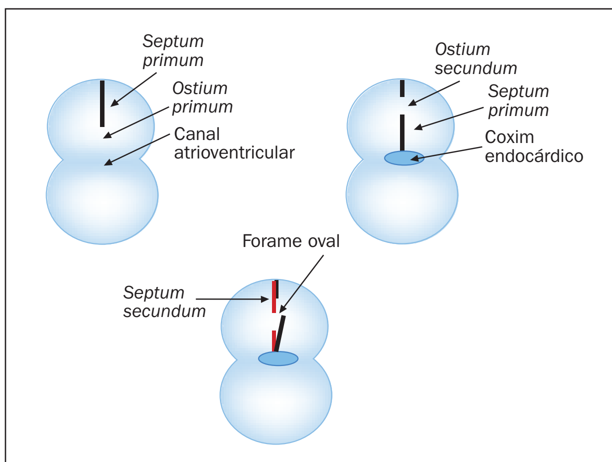


Figura 2. Seqüência temporal de formação da septação atrial.

conjuntivo derivada da base dos coxins endocárdicos, do cone e do próprio tecido conjuntivo presente no septo muscular (Figura 3). Obviamente defeitos do desenvolvimento desse processo levarão a vários tipos de comunicação interventricular.

Rotação e divisão do tronco arterioso e formação das valvas semilunares

A partir da segunda metade da quarta semana, o trato de saída conecta o ventrículo direito embrionário ao saco aórtico e segue aumentando de tamanho com rapidez. A porção proximal dessa estrutura é chamada de *conus*, enquanto a parte mais distal recebe a denominação *truncus*. O *truncus* é a parte do coração primitivo que se tornará a raiz da aorta e do tronco pulmonar, e o *conus* é a parte que será convertida na via de saída dos dois ventrículos.[6] Por volta do trigésimo quinto dia de vida embrionária, inicia-se junto com uma rotação a migração do conjunto tronco-cone para a esquerda até que cavalgue, por completo, a porção muscular do septo interventricular. As alterações podem ocorrer em virtude da não rotação do tronco-cone ou em virtude de uma rotação e migração excessiva. Em caso da não rotação, após a septação tronco conal, ambos os vasos da base (artérias aorta e pulmonar) emergirão do ventrículo direito caracterizando a má-formação denominada Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito. Caso haja rotação e migração excessiva, ambos os vasos emergirão do ventrículo esquerdo, sendo a má-formação resultante denominada Dupla Via de Saída do Ventrículo Esquerdo.

A septação do tronco-cone inicia-se por volta do trigésimo oitavo dia da vida embrionária com a formação de duas cristas de trajeto helicoidal, salientes na luz do tronco cone e correspondendo a formação de sulcos na superfície externa. Essas cristas se fundem e formam uma membrana denominada septo tronco conal que divide o tronco cone em artérias aorta e pulmonar. A rotação helicoidal faz com que ocorra torção entre a aorta ascendente e o tronco da artéria pulmonar, promovendo rotação superior a 180 graus. Desta forma, o tronco da artéria pulmonar emerge anteriormente e da câmara anterior, enquanto que a aorta emerge posteriormente e da câmara posterior. Com a rotação helicoidal, passa a haver inversão parcial na posição dos vasos.

As más-formações mais freqüentes, originadas por alterações na septação tronco conal, são a tetralogia de Fallot, a transposição das grandes artérias, o tronco arterioso comum e a janela aortopulmonar.

Retorno venoso pulmonar

Por volta do vigésimo sexto dia de vida do embrião, o broto venoso pulmonar proveniente de somitos conecta-se com a parte posterior da parede atrial esquerda. Estabelecida a conexão, e com o crescimento da câmara atrial, o complexo venoso, ao se abrir, passa a constituir a parede posterior do átrio esquerdo com os quatro orifícios referentes às veias pulmonares. As anomalias que podem ocorrer em virtude de alterações na conexão venosa com o átrio esquerdo são *cor triatriatum* e drenagem anômala das veias pulmonares.

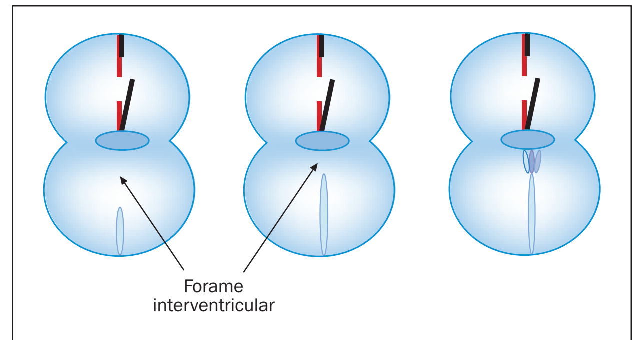


Figura 3. Seqüência temporal de formação da septação ventricular.

Sistema de condução

Nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário, o endocárdio e o epicárdio são separados por uma camada gelatinosa espessa, chamada de *geléia cardíaca*, onde se encontram mioblastos mesenquimais que mais tarde constituirão a massa miocárdica propriamente dita e presumivelmente também o sistema de condução. Isso pode significar que ao longo desse desenvolvimento simultâneo haja diferentes vias de diferenciação desses mioblastos, ou que o tecido condutivo e o miocárdico sejam basicamente similares durante a embriogênese, diferenciando-se ao longo da mesma rota mas com velocidades diferentes, sendo o tecido condutivo apenas um tipo especializado de miocárdio com propriedades de automatismo e condutividade mais exacerbadas.[7]

O sistema de condução tem características bioquímicas e metabólicas diferentes do miocárdio. Por exemplo, o miocárdio adulto tem relativamente pouco glicogênio em comparação com o tecido de condução, que é rico naquela substância. O consumo de oxigênio por parte do tecido de condução é apenas 1/5 do consumo miocárdico e é bem mais resistente à anoxia. Isto demonstra que o tecido de condução é mais "embrionário" que o tecido muscular, uma vez que a riqueza em glicogênio e a resistência à anoxia é típica das fases mais iniciais da formação cardíaca.[7]

A primeira região do coração a iniciar os batimentos cardíacos é a região posterior distal do coração, formando concentrações de tecido de condução nas regiões atrioventricular (seis semanas de gestação), atrial

e sino-atrial de modo progressivo, passando cada qual a assumir o controle dos batimentos cardíacos. O conjunto de ramificações mais distais do sistema de condução (fibras de Purkinje) em embriões humanos aparece tardiamente, entre a décima e a décima-quinta semana de desenvolvimento.[7]

Resumo

O coração humano completa sua formação em apenas quatro semanas, ou seja, do final da terceira semana até o final da sétima semana, quando o embrião tem 25 mm e o coração apenas 3 mm de comprimento. Além disso, é o primeiro órgão a alcançar o desenvolvimento funcional completo. Existe uma perfeita sincronia no desenvolvimento anatômico das câmaras cardíacas, valvas atrioventriculares e semilunares e grandes vasos da base, de modo a permitir a correta função do órgão. Os diversos tipos de má-formação cardíaca congênita são explicados com facilidade, uma vez conhecidas as bases da embriogênese cardíaca.

Bibliografia

1. Krovetz LJ, Gessner IH, Schiebler GL. Handbook of pediatric cardiology. Hoeber Medical Division. New York: Harper & Row, Publishers, 1969.
2. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia básica. Saunders & Elsevier, 2007.
3. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) Formation of the cardiac chambers and arterial trunks. Heart 2003;89:806-14.
4. Patten BM. Embriologia humana. El Ateneo. Buenos Aires, 1958.
5. Lamers WH, Moorman AFM. Cardiac septation – A late contribution of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. Circ Res 2002;91:93-103.
6. Hurle JM, Ojeda JL. Cell Death during the development of the truncus and conus of the chick embryo heart. J Anat 1979; 129 (2):427-39.
7. DeHaan RL. Differentiation of the atrioventricular conducting system of the heart. Circulation 1961;24: 458-70.

Capítulo 3

Infecção na Gênese e Evolução da Aterosclerose

Maria de Lourdes Higuchi
José Antônio Franchini Ramires
Mauro Canzian

Pontos-chave

- A aterosclerose é considerada hoje uma doença inflamatória das artérias em que ocorre disfunção endotelial, o que gera inflamação e ciclos repetidos de resposta reparadora a acúmulos de lípides, principalmente LDL oxidada.
- Partículas de LDL oxidada são fagocitadas por macrófagos que se transformam em células xantomatosas (*foam cells*), originando as chamadas estrias lipoídicas (lesões iniciais da aterosclerose).
- Estrias lipoídicas podem progredir para lesões maiores, com a formação de um centro lipídico e uma capa de fibrose que estabiliza o crescimento da lesão, ou seja, as placas de ateroma propriamente ditas. Estas podem se instabilizar e sofrer complicações como ruptura e trombose que, na artéria coronária, levam a manifestações clínicas denominadas angina instável ou infarto agudo do miocárdio.
- Outra complicação importante da aterosclerose é o desenvolvimento de aneurismas, cujo maior fator de risco é a idade.
- A interação entre microorganismos pode ser um fator de maior virulência, favorecendo inflamação, aumento de citocinas e metaloproteases, que se associam com descompensação cardíaca e remodelamento positivo da artéria.
- A despeito de muitas evidências experimentais favoráveis, resultados de estudos clínicos sobre o papel da infecção na aterogênese não são consistentes.
- Placas instáveis estão associadas à presença concomitante dos agentes infecciosos e de seus produtos: clamídia, micoplasma e arqueias detectados por microscopia eletrônica e técnica de PCR.
- Micoplasmas são os menores microorganismos auto-replicantes conhecidos e têm como características ausência de dupla membrana envoltória e necessidade de colesterol para sua proliferação.
- Diferentes tipos de placas se associam a diferentes respostas imunológicas: Th1, nas placas instáveis, relacionada ao desenvolvimento de inflamação através da presença de INF-γ, TNF-α, aumento de proteases e produção de colágeno diminuída; e Th2, nas placas estáveis, associada a menor inflamação, aumento de proliferação de células musculares lisas com produção de TGF-β.
- Presença de arquéias com potencial oxidativo no interior das células humanas ou de outros animais pode explicar o estresse oxidativo, fundamental na patogenia das doenças crônico-degenerativas e cânceres.
- A inflamação na adventícia, bem como neoformação vascular, tem sido considerada importante evento inicial na aterogênese, em que inflamação e espécies reativas de oxigênio estão destacadamente presentes.
- Aterosclerose acelerada ocorre em pacientes HIV-positivos com aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio, principalmente em mulheres.

Aspectos morfológicos da evolução da placa aterosclerótica

Hoje, a aterosclerose é considerada uma doença inflamatória das artérias em que ocorre disfunção endotelial, permitindo a entrada de lípides na região subendotelial. Isto gera inflamação e ciclos repetidos de resposta

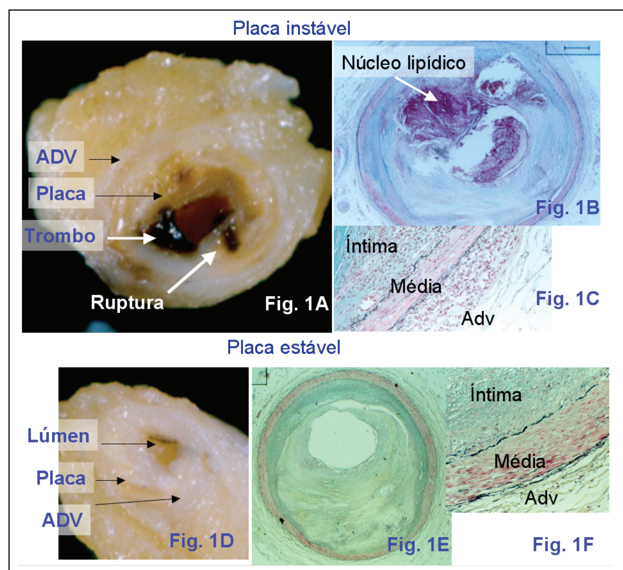


Figura 1. Placas estáveis e instáveis em cortes transversais. A, B e C: aspectos macro e microscópicos de placa estável representada por placa fibrótica em segmento com remodelamento negativo causando grande obstrução do lúmen, com preservação da camada média e escassez de células inflamatórias na adventícia. D, E e F: aspectos macro e microscópicos de placa instável caracterizada por remodelamento positivo, placa com centro lipídico e com ruptura da capa de fibrose, trombose luminal, inflamação na base da placa e na adventícia, com afilamento da média.

reparadora a acúmulos de lípides, principalmente LDL oxidada (LDLox). A LDL, em seu estado nativo, não é aterogênica. Entretanto, a LDL modificada quimicamente é internalizada com rapidez por macrófagos pela via de receptores *scavenger*.[1] A presença de metais e de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio resulta em modificação da LDL, formando a LDLox, que serve como ligante para a via do receptor *scanvenger*.[2] Estas partículas lipídicas oxidadas são fagocitadas por macrófagos que se transformam em células xantomatosas (*foam cells*), originando as chamadas "estrias lipoídicas" (lesões iniciais da aterosclerose).

Estrias lipoídicas podem progredir para lesões maiores, com a formação de um centro lipídico e uma capa de fibrose que estabiliza o crescimento da lesão, ou seja, as placas de ateroma propriamente ditas. Estas podem se instabilizar e sofrer complicações como ruptura e trombose que, na artéria coronária, levam a manifestações clínicas denominadas angina instável ou infarto agudo do miocárdio.[3]

A lesão aterosclerótica pode ocasionar diferentes sintomas clínicos, em função da localização da placa e de sua característica estrutural. Placas associadas a infarto agudo do miocárdio em geral são rotas e trombosadas, têm maior volume, associação com inflamação tanto da íntima quanto da adventícia e maior quantidade de gordura na placa. As placas rotas estão comumente associadas a remodelamento positivo[4] (Figura 1, A-C), fenômeno este caracterizado por uma distensão do segmento do vaso de forma que uma placa de ateroma volumosa pode não causar grande obstrução da luz.[5] Também pode ocorrer o contrário, ou seja, um remodelamento negativo, quando há uma retração local do vaso e, neste caso, a presença de pequena placa pode causar grande obstrução do lúmen.[6] Placas estáveis tendem a ser mais fibróticas, com menor inflamação e associadas a remodelamento negativo, podendo representar a angina estável de forma morfológica (Figura 1, D-F).

Outra complicação importante da aterosclerose é o desenvolvimento de aneurismas, principalmente na aorta abdominal, que são dilatações permanentes e localizadas, maiores que 1,5 vezes o diâmetro normal. A ruptura do aneurisma abdominal é uma complicação freqüente quando o diâmetro excede 5,5 cm. O aumento do diâmetro do vaso muitas vezes é minimizado na angiografia pela presença de trombo mural. A infiltração por células inflamatórias da adventícia e da camada média, fragmentação da elástica e afilamento da média são características importantes. A patogenia dessa dilatação ainda é obscura, tendo sido associada à inflamação adventicial,[7] espécies reativas de oxigênio e presença de metaloproteinases,[8] à semelhança do que se descreve na formação de placa instável na artéria coronária.[9] A inflamação adventicial se associa com neoformação de vasos do *vasa vasorum*; este é um possível mecanismo pelo qual as células inflamatórias acessam a íntima e a média.[10]

A aterosclerose é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, cujo maior fator de risco é a idade.[11] Uma das explicações é que a idade por si só seria sinônimo de doença. Entretanto, muitas pessoas alcançam uma idade avançada sem evidência de doença. Outra explicação seria o caráter epidêmico das doenças cardiovasculares, isto é, vários fatores de risco aumentam em número ou gravidade com a idade. A longevidade pode ainda contribuir para uma maior exposição aos fatores de risco tempo dependente, como maior risco de infecções e reativação destas. Agentes infecciosos primitivos podem gerar danos por aumento do estresse oxidativo.[12,13] A interação entre microrganismos pode ser um fator de maior virulência, favorecendo a inflamação, o aumento de citocinas e as metaloproteases, que se associam com descompensação cardíaca e remodelamento positivo da artéria.

A seguir, serão apresentados dados de literatura que implicam fortemente microrganismos primitivos como fator subjacente à aterogênese e às diferentes progressões da placa. Será discutido como a virulência e a proliferação dos agentes infecciosos podem ser influenciadas por colesterol, hormônios, imunodepressão e associação de outros microrganismos. Estes mesmos fatores se associam com complicações ateroscleróticas

como dilatação aneurismática da artéria, ruptura e trombose da placa, aterosclerose acelerada e insuficiência cardíaca.

Co-infecção e diferentes evoluções das placas de aterosclerose

A hipótese de que agentes infecciosos podem induzir ou agravar a aterosclerose foi estabelecida principalmente a partir de achados de infecção viral, de forma mais específica a infecção pelo herpesvírus da doença de Marek em galinhas. Nelas apareceram lesões tipo aterosclerose que não estavam presentes nos animais não-infectados, independentemente de dieta rica em colesterol.[14]

Outro importante fato que reacendeu a tese de infecção na aterosclerose foi o achado de que anticorpos contra *Chlamydophila pneumoniae*[15] estavam aumentados em indivíduos com infarto agudo do miocárdio, gerando o desenvolvimento de inúmeros trabalhos sobre o assunto. Mais de 700 artigos científicos sobre a possível relação entre *C. pneumoniae* e aterosclerose já foram publicados, porém, o assunto continua controverso. A despeito de muitas evidências experimentais favoráveis, resultados de estudos clínicos sobre o papel da infecção na aterogênese não são consistentes. Além disso, estudos multicêntricos com o uso de antibióticos não mostraram redução de eventos em longo prazo em pacientes com doença arterial coronária. A possível existência de vários agentes infecciosos e suas interações poderia explicar essa aparente inconsistência.

Um estudo comparativo entre placas de ateroma rotas e estáveis de indivíduos que faleceram por infarto agudo do miocárdio mostrou que a inflamação está presente na íntima, média e adventícia dos segmentos de placa rota trombosados associados a infarto do miocárdio, caracterizando uma "pan arterite", enquanto as estáveis com graus semelhantes de obstrução apresentam menos inflamação, placas menores e fibróticas, com remodelamento positivo.[4] A Figura 2 mostra uma representação esquemática dessas placas. Nos segmentos com placa rota, foi diagnosticada a presença concomitante de *Chlamydophila pneumoniae* (CP) e *Mycoplasma pneumoniae* (MP) por meio de várias técnicas: imunoistoquímica para detecção dos antígenos, hibridização *in situ* para DNA e microscopia eletrônica para identificação morfológica dos agentes, principalmente na adventícia[16,17] (Figura 3, A-D).

Para afastar a hipótese de estes agentes serem contaminantes secundários de placas de ateroma, como descreveremos em detalhes mais à frente, animais experimentais foram inoculados com CP e MP, e estes desenvolveram ou agravaram a aterosclerose. Outro achado que favorece a hipótese de participação desses agentes na aterogênese foi o encontro destes em lesões ateroscleróticas iniciais de aorta humana, sendo que maior proporção de MP em

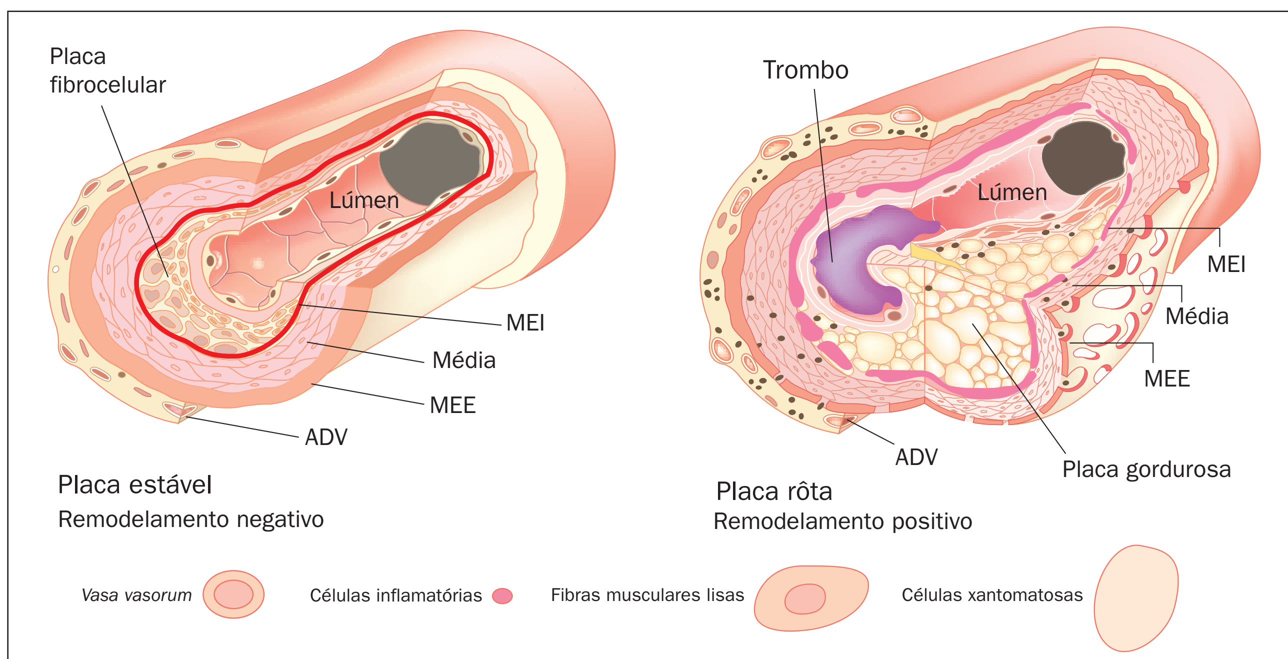


Figura 2. Representação esquemática de placa estável e placa rota. A placa estável é em geral acompanhada de remodelamento negativo, o que diminui o calibre do vaso, fazendo com que uma pequena placa fibrótica cause uma grande obstrução do lúmen. A placa rota é acompanhada de inflamação da adventícia e da placa com remodelamento positivo, levando a falta de obstrução significativa do lúmen mesmo com grande placa lipídica. A oclusão do lúmen ocorre por ruptura da capa de fibrose e trombo luminal. ADV: adventícia; MEE: membrana elástica externa; MEI: membrana elástica interna.

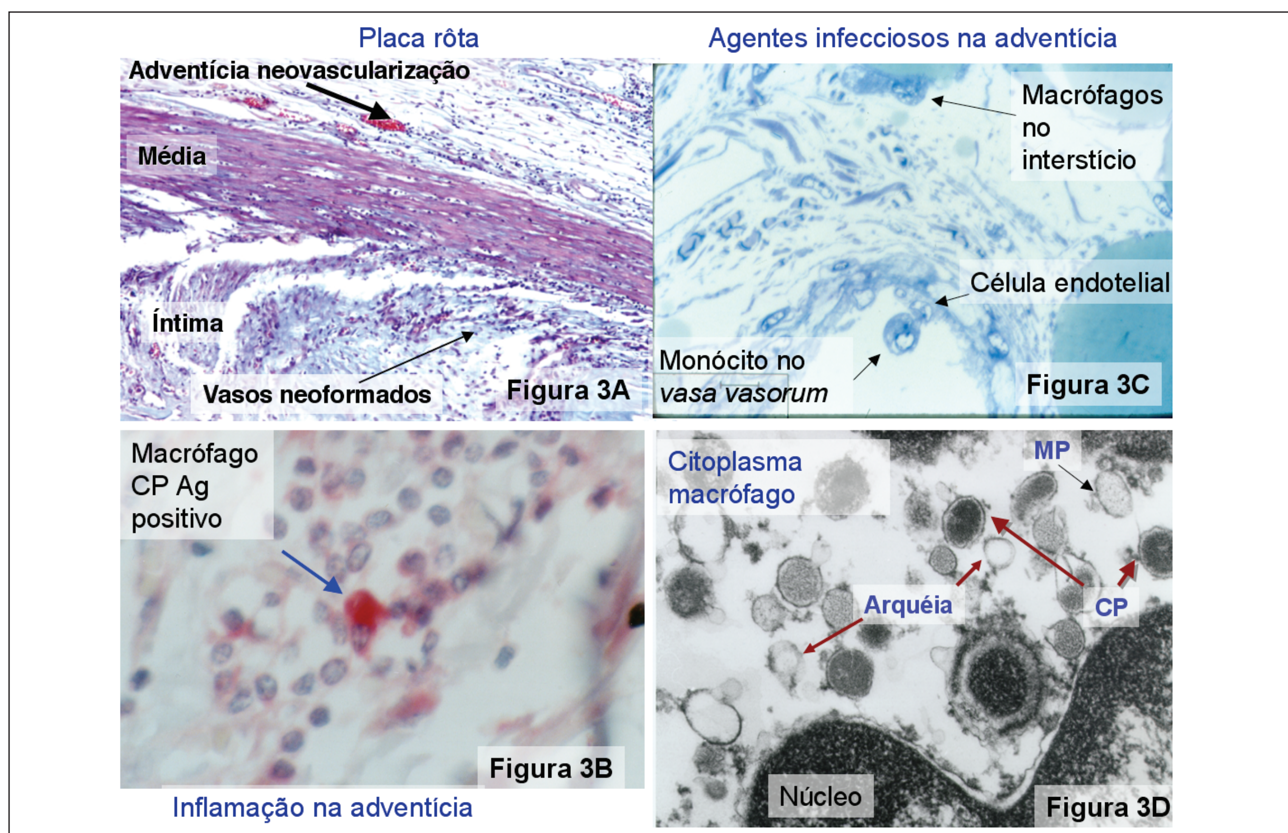


Figura 3. Aspectos microscópicos e ultra-estruturais da adventícia de placa rôta. A: adventícia com inflamação e aumento da vascularização que se estende pela média e atinge a base da placa de ateroma (T. Masson, 20x). B: inflamação por macrófagos e linfócitos na adventícia, positividade para antígenos da *C. pneumoniae* em vermelho (seta: imunoistoquímica revelação fosfatase alcalina). C: monócito na luz do *vasa vasorum*, células endoteliais e macrófagos no interstício da adventícia contendo granulações no citoplasma sugestivas de agentes infecciosos (corte grosso de microscopia eletrônica, 100x). D: Aspecto ultra-estrutural de citoplasma de macrófago contendo numerosos agentes infecciosos com morfologias compatíveis com *Chlamydia pneumoniae* (CP), *Mycoplasma pneumoniae* (MP) e arquéia.

relação à CP foi relacionada com fibrose e estabilidade da lesão, enquanto maior proporção de CP se relacionou com progressão da placa.[18] Um estudo realizado com pacientes com infarto agudo do miocárdio mostrou menor complicação na evolução daqueles que apresentavam níveis sorológicos elevados anti-MP, confirmando possível ação protetora do MP.[19] Conforme detalhado a seguir, a presença de micoplasma *in vitro* inibiu a proliferação de clamídias que aparentemente são as que mais se correlacionam com inflamação da placa. No entanto, a co-infecção parece ser um fator importante no agravamento da aterosclerose, pois CP e MP estão aumentados nas placas instáveis e, em estudo sorológico, a positividade para ambos os agentes, MP e CP, e não somente para CP, se relacionou a maior incidência de aterosclerose e de infarto agudo do miocárdio.[20]

A observação de que a associação entre diferentes espécies de microrganismos confere aumento de virulência a cada uma delas tem sido confirmada em estudos *in vitro*.[21] O estudo de seqüências gênicas de placas de ateroma tem identificado múltiplas bactérias, levantando a hipótese de que biofilmes infecciosos podem estar presentes. Isto explica em parte a falta de bons resultados com antibioticoterapia na prevenção de eventos isquêmicos em longo prazo nos estudos multicêntricos.[22]

O encontro concomitante de MP e CP em lesões ateroscleróticas humanas[16,17] não seria um fato isolado, pois a associação destes patógenos é um achado comum a várias outras situações, como infecções respiratórias humanas,[23,24] infecção pulmonar em ratos[25] e em outras doenças.[26] A detecção desses agentes e seus produtos ocorreu principalmente no interior da placa gordurosa e na adventícia de segmento vulnerável. No entanto, esses mesmos elementos estavam presentes em segmentos sem aterosclerose, sugerindo que algum fator local, tal como a presença de colesterol, favorece sua proliferação, com aumento da inflamação. Recentemente, identificou-se nas placas vulneráveis um terceiro agente infeccioso com características compatíveis com arquéia. As arquéias são os mais antigos seres vivos existentes na na-

tureza, mas somente há pouco tempo foram descritos. Apresentam constituição muito particular, originando uma modificação na filogenia dos seres vivos, que hoje não são mais considerados pertencentes aos reinos animal e vegetal, mas aos reinos arquéia, procarionte e eucarionte. Uma característica das arquéias é a capacidade de oxirredução, pela qual elas obtêm energia.[27] Considerados ainda como microrganismos não-patogênicos, o estudo, de forma pioneira, sugere que as arquéias podem aumentar a patogenicidade de outros agentes infecciosos presentes no local pela produção de estresse oxidativo e liberação de metaloproteases. Assim, placas instáveis estão associadas à presença concomitante dos agentes infecciosos e seus produtos: clamídia, micoplasma e arquéias[28] (Figura 3D) detectados por microscopia eletrônica e técnica de PCR. Regiões da placa com degeneração mucóide são ricas em estruturas arredondadas ou ovaladas, envolvidas por membranas, de conteúdo vazio, que parecem corresponder a arquéias patogênicas e, com freqüência, estão em contato íntimo com CP e MP e podem favorecer o aumento de sua virulência.

Infecção e aterogênese: dados experimentais

Conforme já referido, o conceito de que a infecção poderia ser um fator de aterogênese veio de trabalhos experimentais com vírus da doença de Marek em galinhas. Posteriormente, outros trabalhos experimentais mostraram que microrganismos como *C. pneumoniae*, herpesvírus e patógenos periodontais podem induzir ou agravar aterosclerose em animais experimentais.[29-31] Agentes infecciosos similares foram encontrados nas placas ateroscleróticas humanas,[32,33] particularmente na *C. pneumoniae*.[34] Definir a relação deste agente com diferentes evoluções das placas depende do desenvolvimento de modelos animais. Uma das maiores dificuldades para a aceitação dessa teoria é que nem sempre os resultados na literatura concordam, e não se tem conseguido reproduzir placas com ruptura e trombose de forma experimental, à semelhança do que se encontra no ser humano.

Micoplasmas são os menores microrganismos autoreplicantes conhecidos, e têm a característica única de ausência de dupla membrana envoltória e necessidade de colesterol para sua proliferação.[35] Assim, uma dieta rica em colesterol favoreceria a proliferação de micoplasma. Um estudo experimental em coelhos mostrou positividade para antígenos de *Mycoplasma pneumoniae* na aorta de 100% desses animais. Uma dieta rica em colesterol levou ao desenvolvimento de placas de ateroma com aumento proporcional da concentração de antígenos infecciosos no interior das placas, sugerindo papel aterogênico para esse agente infeccioso.[36]

Em camundongos apoE *knockout*, uma infecção por MP e/ou CP levou ao desenvolvimento de placas de aterosclerose, e no animal com dieta rica em colesterol, ao agravamento da lesão, principalmente com a CP. A coinfecção com MP diminuiu o volume da placa induzida somente por CP, que pode ser um fenômeno compatível com a inibição do crescimento de clamídia pela presença de micoplasmas.[37] Mesmo com o agravamento induzido por esses agentes infecciosos, nenhum dos grupos apresentou placa rôta com trombose. Conforme já discutido nos achados em humanos, a presença de arquéia parece ser fundamental para a instabilização das placas.

Resposta imune, agentes infecciosos e instabilidade da placa

Sabidamente, agentes infecciosos podem suscitar por parte do hospedeiro resposta imunológica mais ou menos eficiente, ligada principalmente ao balanço Th1/Th2.[38-40] A mudança de resposta predominantemente tipo Th1 para Th2 ocorre em muitas doenças auto-imunes[41] bem como em infecções intracelulares crônicas,[42] por mecanismo ainda não elucidado. Além disso, diferentes tipos de placas se associam a diferentes respostas imunológicas: Th1 nas placas instáveis relacionada ao desenvolvimento de inflamação pela presença de INF-γ, TNF-α, aumento de proteases e produção de colágeno diminuída; e Th2 nas placas estáveis, associada a menor inflamação, aumento de proliferação de células musculares lisas com produção de TGF-β.[43]

Injeções de doses baixas de bacilos BCG mortos por calor, ou seja, contendo *heat shock protein 65 (Hsp 65)* em camundongos apoE *knockout* fêmeas, produziram lesões ateroscleróticas na aorta discretas e estáveis, com resposta imune a Hsp65 tipo Th1. Já injeções com alta dose levaram a formação de lesões ateroscleróticas calcificadas avançadas e resposta tipo Th2.[44] Esses dados são sugestivos de que a evolução da placa está associada à capacidade do sistema imunológico de responder aos estímulos antigênicos infecciosos, circunscrevendo o processo com fibrose. Estes estímulos são dependentes do tipo e da quantidade dos produtos de patógenos.

A presença de produtos de patógenos como LPS ou Hsp em associação à presença de LDL oxidada pode provocar a ativação dos receptores de patógenos nos macrófagos, os chamados *Toll Like Receptors* (TLRs). A infecção por *Chlamydophila pneumoniae* (CP) em cultura mista de monócitos e linfócitos humanos levou a produção de citocinas tipo Th1 (IFN-Á e IL-12), enquanto que a resposta tipo Th2 com produção de IL-10 ocorreu sobretudo com um componente estável da bactéria, a LPS.[45]

Infecções, metabolismo de lípides e estresse oxidativo nas placas de ateroma

Durante os estágios iniciais da oxidação de LDL *in vitro*, a modificação da LDL pode ocorrer na ausência de mudanças na apoB-100. Esta LDL modificada tem

sido também chamada de LDL minimamente modificada, e induz a síntese da proteína-1 quimiotática para monócitos a partir de células musculares lisas e endoteliais, o que resulta em um recrutamento de células inflamatórias. Este passo parece ser fundamental para o desenvolvimento de aterosclerose, pois camundongos sem o receptor para essa proteína são resistentes à aterosclerose.[46] A LDL modificada por oxidação de forma mais intensa, também chamada de LDLox, é quimiotática para monócitos e linfócitos T,[47] estimula a proliferação de células musculares lisas e que são imunogênicas, induzindo a produção de auto-anticorpos e imunocomplexos que facilitam a internalização das LDL pelo macrófago.

Muitas são as evidências de implicação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS) na aterogênese. As principais fontes são NAD(P)H oxidases,[48] eNOS, mieloperoxidases, lipoxigenases etc. Em várias circunstâncias, a presença de metais como ferro e cobre livres são fortes catalisadores das reações de oxidação.

Uma das características particulares das arquéias é a capacidade de oxidar hidrogênio e de reduzir metais como ferro, manganês etc.[49,50] A toxicidade observada em ambientes biológicos está com freqüência relacionada a uma ou duas elétron-reduções de dioxigênio para superóxido ou peróxido de hidrogênio, provocando uma série de reações subseqüentes coletivamente conhecidas como estresse oxidativo.[51] A manutenção de baixos níveis de superóxido intracelular (nanomolar) ou de peróxido de hidrogênio (micromolar) é suficiente para causar o estresse oxidativo em uma bactéria aeróbica[52] ou em uma célula de um animal pluricelular. A presença de arquéias com potencial oxidativo no interior das células humanas ou de outros animais pode explicar o estresse oxidativo, fundamental na patogenia das doenças cronicodegenerativas e cânceres.

O conceito de que a inflamação está relacionada à placa instável também vem de estudos epidemiológicos que mostram maior risco cardiovascular em indivíduos com níveis elevados de citocinas como IL-6, TNF-β, proteína C reativa etc., nos quais os agentes infecciosos poderiam ter papel relevante. A proteína C reativa faz parte da resposta de fase aguda, dentro de uma reação complexa do hospedeiro diante de vários estímulos injuriantes, incluindo a infecção. Mudanças na concentração das proteínas de fase aguda em grande parte são atribuídas a alterações na velocidade de síntese hepática. A proteína C reativa é produzida no fígado em resposta a IL-1, IL-6 e TNF-β. Tem sido relacionada à ativação da cascata de complemento, mediação de fagocitose, regulação de NOS, liberação de endotelina, moléculas de adesão, NF-kappa B e estimulação de proliferação de fibras musculares lisas.[53,54] Um estudo em necrópsias de pacientes com hepatopatia grave, nos quais a produção desses fatores estava diminuída, mostrou que eles tinham placas de ateroma com menor vulnerabilidade do que em necrópsias de indivíduos da população em geral, não-hepatopata.[55]

Além de marcador sorológico, a proteína C reativa foi detectada *in situ* em placas de ateroma instáveis, em associação com inflamação, sugerindo papel patogenético.[56] A favor desta teoria, um estudo do soro de indivíduos idosos saudáveis e idosos com aterosclerose pela imunoeletrônica mostrou níveis de proteína C reativa aumentados neste último grupo, em correlação com partículas semelhantes à LDL que eram positivas para antígenos de *Mycoplasma pneumoniae* e com as quais a proteína C reativa por vezes formava complexos. Estes dados se mostram favoráveis a um papel aterogênico para produtos antigênicos lipídicos de *M. pneumoniae* e proteína C reativa.[57]

LPS da *C. pneumoniae* é capaz de induzir formação de macrófagos xantomatosos, e o componente *heat shock protein* cHSP60 é que induz as modificações oxidativas.[58,59] *C. pneumoniae* e cHSP60 foram identificadas nos ateromas.[16,60] cHSP60 induz a expressão de moléculas de adesão e a produção de citocinas por células vasculares humanas e de macrófagos através de sinalização de CD14 e proteinoquinase mitógeno ativada MAPK p38, dividindo este caminho com a LPS de bactéria.[61] A estimulação de monócitos e macrófagos por lipoproteínas de micoplasmas induz a produção de numerosas citocinas, por meio de ativação da via MAPK.[62]

Estes achados são compatíveis com a participação de agentes infecciosos e seus produtos na oxidação de lípides e indução de inflamação, dentro do mecanismo de aterogênese.

Infecção na adventícia: fator agravante na aterogênese

A inflamação na adventícia bem como neoformação vascular tem sido considerada um importante evento inicial na aterogênese,[63] no qual inflamação[9,64] e espécies reativas de oxigênio estão presentes de forma acentuada.[65]

O infiltrado inflamatório na adventícia é em geral ausente nos ateromas iniciais, mas presente em 22% a 69% das placas avançadas e em 79% das placas rôtas.[66] A formação do ateroma depende de uma neovascularização que se espalha da adventícia para a placa,[67] havendo comunicação freqüente entre o *vasa vasorum* e microvasos da placa (Figura 3A).[68] O *vasa vasorum* da adventícia pode ser a porta de entrada principal para monócitos infectados entrarem na parede vascular, através da qual alcançam a camada intimal durante o processo de aterogênese. Em artérias ateroscleróticas, monócitos e macrófagos, que portam CP durante infecção aguda, estão presentes na adventícia[69] (Figura 3C). Espécies reativas de oxigênio, presentes com freqüência durante a infecção como uma resposta do hospedeiro contra microrganismos, estão aumentadas na adventícia dos vasos lesionados.

Chlamydophila pneumoniae (CP)[70] e *Mycoplasma pneumoniae* (MP)[16] foram descritos em grande quantidade na adventícia de lesões ateroscleróticas (Figura 3B), havendo correlação com a intensidade de inflamação com antígenos de CP.

Antígenos de MP e CP estiveram presentes nas aortas de coelhos normais, sobretudo na adventícia, sendo que a dieta com 1% de colesterol gerou aumento desses antígenos de forma proporcional ao crescimento das placas de ateroma. A maior quantidade de CP na adventícia da aorta torácica se associou com o desenvolvimento de aterosclerose de maior gravidade. Estes achados sugerem que a infecção na adventícia pode ser a porta de entrada para a migração de uma maior quantidade de microrganismos, e que a contaminação da região intimal é posterior, tendo assim o *vasa vasorum* papel importante na aterogênese.[36]

A gordura perivascular tem sido relacionada à produção de citocinas e adiponectinas, e estas à evolução das placas de ateroma.[71] Antígenos da *Chlamydophila pneumoniae* foram detectados principalmente na adventícia e na gordura periadventicial dos segmentos contendo placas ulceradas, em associação com inflamação e remodelamento positivo.[72] Micoplasmas e arquéias, microrganismos outros que, com freqüência, estão associados às clamídias, são indutores de formação de espécies reativas de oxigênio,[73,74] e produzem metaloproteases.[75,76]

Infecções e a aterosclerose acelerada no imunodeprimido

Dados sorológicos anti-infecciosos parecem ser preditivos do desenvolvimento de aterosclerose do transplante. Pacientes que desenvolvem aterosclerose acelerada a médio prazo (um ano da cirurgia) apresentam com freqüência níveis aumentados de IgA anti-*C. pneumoniae*.[77] Por outro lado, níveis elevados de IgG anti-CP se correlacionam com a gravidade da aterosclerose pós-transplante cardíaco.[78] *Porphiromonas gingivalis* tem sido relacionada com o desenvolvimento de aterosclerose acelerada do transplante.[79]

Um estudo em necrópsias mostrou antígenos de MP e CP em 100% dos pacientes que faleceram no POI de transplante cardíaco, e aumento significativo de CP, e não de MP, nos que faleceram mais tardiamente e que se correlacionou com intensidade de aterosclerose e de inflamação. Como já descrito, a presença de MP inibe a proliferação de CP. O desenvolvimento da aterosclerose acelerada do transplante pode estar relacionado a uma proliferação de CP em relação a MP induzida pela imunossupressão.[80]

A imunodepressão induz a proliferação de germes na cavidade bucal, os quais também têm sido relacionados ao desenvolvimento de aterosclerose. Estudos por microscopia eletrônica revelam que a placa dentária microbiana em pacientes HIV soropositivos apresenta aumento dos microrganismos já existentes e pode levar a gengivite ulcerativa, compreendendo uma flora mista e tendo como agentes principais alguns germes tipo espiroquetas ou espiroplasmas[81] ou micoplasmas em lesões de leucoplasia oral.[82] Assim, antígenos infecciosos nas lesões periodontais presentes antes do transplante cardíaco podem proliferar e se relacionar com rejeição e desenvolvimento de aterosclerose acelerada do transplante.

Os inibidores de protease do HIV em terapia anti-retroviral têm modificado a progressão da doença e reduzido a mortalidade e a morbidade dos pacientes infectados por HIV. Entretanto, efeitos colaterais metabólicos como dislipidemia, resistência à insulina e lipodistrofia, que são fatores de risco para doenças cardiovasculares, têm comprometido a eficácia deste tratamento. Assim, aterosclerose acelerada ocorre em pacientes com HIV (*human immunodeficiency vírus disease*)[83] com aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio, principalmente em mulheres.[84] Tratamento anti-retroviral se associa a aumento de citocinas TNF-β e IL-6 e promove formação de *foam cells*.[85] Por outro lado, micoplasmas têm sido isolados com freqüência em pacientes com Aids[86] ou portadores do vírus HIV, sendo que alguns micoplasmas podem ser co-fatores do HIV na progressão para a Aids. A sorologia é mais freqüentemente positiva para *Mycoplasma penetrans* nos pacientes com Aids (40%) do que nos HIV assintomáticos (20%), sendo praticamente negativa nos normais (0,3%).[87]

Resumo

O presente capítulo detalha a morfologia das diferentes placas ateroscleróticas, e discute a possibilidade de que a co-infecção por vários agentes infecciosos desencadeie as diferentes formas evolutivas: placas rôtas, aneurismas ou aterosclerose acelerada do imunodeprimido.

Mostra que dados de literatura conflitantes sobre a possível participação da ***Chlamydophila pneumoniae*** na patogenia da aterosclerose e suas complicações podem ser explicados pelas diferentes intensidades dos agentes infecciosos observados tanto em material humano como em trabalhos experimentais, sobretudo em ***Chlamydophila pneumoniae***, ***Mycoplasma pneumoniae*** e arquéias. Estes dois últimos agentes primitivos favorecem a produção de metaloproteases e de radicais livres de oxigênio, elementos fundamentais na patogenia da placa instável e no desenvolvimento dos aneurismas. A presença de **imunodepressão**, incluindo o **transplante** de órgãos e a **Aids**, provoca o aumento desses agentes infecciosos, o que pode explicar o desenvolvimento da aterosclerose acelerada.

Bibliografia

1. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:333-7.
2. Heariksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78:6499-503.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135-43.
4. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JML, Libby P, Ramires JA. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol 2001; 10(4): 189-96.
5. Glagov S, Welisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371-5.
6. Smits PC, Bos L, Quarles van Ufford MA, Eefting FD, Pastercamp G, Borst C. Shrinkage of human coronary arteries in an important determinant of de novo atherosclerotic luminal stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. Heart 1998; 79: 143-7.
7. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(5):987-94.
8. Wilson WR, Anderton M, Schwalbe EC, et al. Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. Circulation 2006; 113:438-45.
9. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG, Palomino AS, Aiello VD, Silvestre JML, Libby P, Ramires JAF. Comparison between Adventitial and Intimal Inflammation of Ruptured and Nonruptured Atherosclerotic Plaques in Human Coronary Arteries. Arq Bras Cardiol 2002; 79:20-24.
10. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneuryms. Involvement of the vasavasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. Arterioscl Thromb 1991; 11: 1667-77.
11. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a "set up" for vascular diseases. Circulation 2003; 107:139-46.
12. Choi J, James Ou JH. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 290: G847-G851.
13. Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, Wang J, Reyes VE, Patel J, Dirden-Kramer B, Boldogh I, Ernst PB, Crowe SE. Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. Infect Immun 2007; 75(8):4030-9.
14. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced athrosclerosis. J Exp Med 1978; 148(1): 335-40.
15. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, RWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2(8618): 983-86.
16. Higuchi ML, Reis MM, Sambiase NV, Palomino SA, Castelli JB, Gutierrez PS, Aiello VS, Ramires JAF. Co-infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* em placas rotas associadas a infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 2003; 81: 01-11.
17. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. Braz J Med Biol Res 2000; 33:1023-6.
18. Gois, JM, Higuchi ML, Reis, MM, Diament J, Sousa JM, Ramires JAF, Oliveira SA. Infectious agents, inflammation and growth factors. How do they interact in the progression or stabilization of mild human atherosclerotic lesions? Annals of Vascular Surgery 2006; 20: 638-45.
19. Arleevskiy IP, Chernova OA, Saphin IN, Trushin MV, Chernov VM. Acute myocardial infarction in patients with mycoplasma infection. Arq Bras Cardiol (2007, in press).
20. Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with coronary artery disease and its interaction with chlamydial infection. Atherosclerosis 2004; 176(1):139-44.
21. Hansen SK, Rainey PB, Haagensen JA, Molin S. Evolution of species interactions in a biofilm community. Nature 2007; 445 (7127):533-6.
22. Ott SJ, Mokhtari NE, Musfeldt M et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. Circulation 2006; 113: 929-937.
23. Corsaro D, Valassina M, Venditti M, Venard V, Faolu AL, Valensin PE. Multiplex PCR for rapid and differential diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in respiratory infections. Diag Microb Infect 1999; 35: 105-08.
24. Tong CYW, Donnelly C, Harvey G, Sillis M. Multiplex polymerase chain reaction for the simultaneous detection of *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia psittaci* in respiratory samples. J Clin Pathol 1999; 52:257-63.
25. Damy SB, Higuchi ML, Timenetsky J, Sambiase NV, Reis MM, Ortiz PE. Co-infection of laboratory rats with *Mycoplasma pulmonis* and *Chlamydia pneumoniae*. Contemp Topics 2003; 42: 52-56.
26. Nicolson GL, Gan R, Haier J. Multiple co-infections (mycoplasma, chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. APMIS 2003; 111: 557-66.
27. Amend JP, Shock EL. Energetics of overall metabolic reactions of thermophilic and hyperthermophilic archaea and bacteria. FEMS Microbiol Rev 2001; 25(2):175-243.
28. Higuchi ML, Santos MH, Roggerio A, Kawakami JT, Bezerra HG, Canzian M. A role for archaeal organisms in development of atherosclerotic vulnerable plaques and myxoid matrices. Clinics 2006; 61:473-8.
29. Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80:6386-89.
30. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E deficient murine model. Circulation 2002; 19:861-7.
31. Fong IW. Value of animal models for Chlamydia pneumoniae-related atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138:S512-3.
32. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. Oral Microbiol Immunol 2005; 20:296-302.
33. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. Emerg Infect Dis 2001; 7: 780-88.
34. Mahony JB, Coombes BK. *Chlamydophila pneumoniae* and atherosclerosis: does the evidence support a causal or contributory role? FEMS Microbiol Lett 2001; 197: 1-9.
35. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 1094-1156.
36. Fagundes RQ. Estudo da co-participação de infecção natural pela *Chlamydophila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* na aterogênese experimental em coelhos. Tese apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do titulo de Doutor em Ciências da Cardiologia, 2006.
37. Van Nerom A, Ducatelle R, Charlier G, Haesebrouck F. Interaction between turkey monocytes and avian *Chlamydia psittaci* in the presence of *Mycoplasma sp.*: the importance of nitric oxide. Dev Comp Immunol 2000; 24(4):417-32.
38. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy – a review. Virus Genes 2006; 33: 235-52.

39. Rook GA. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis. Curr Mol Med 2007; 7: 327-337.
40. Higuchi ML, Reis MM, Aiello VD, Benvenuti LA, Gutierrez PS, Bellotti G, Pileggi F. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg 1997; 56: 485-89.
41. Shibata Y, Henriksen RA, Honda I, Nakamura RM, Myrvik QN. Splenic PGE2-releasing macrophages regulate Th1 and Th2 immune responses in mice treated with heat-killed BCG. J Leukoc Biol 2005; 78:1281-90.
42. Fishman MA, Perelson AS. Th1/Th2 cross regulation. J Theor Biol 1994; 170: 25-56.
43. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nature 2006; 6:508-19.
44. Shibata Y, Ohata H, Yamashita M et al. Immunologic response enhances atherosclerosis – type 1 helper T cell (Th1)-to-type 2 helper T cell (Th2) and calcified atherosclerosis in Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-treated apoliprotein E knockout (apoE KO) mice. Transl Research 2007; 149:62-69.
45. Mamata Y, Hakki A, Burdash N, Klein TW, Friedman H. Differential effects of *Chlamydia pneumoniae* infection on cytokine levels in human T lymphocyte- and monocyte-derived cell cultures. Int J Med Microbiol 2007; 297(2):109-15.
46. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein. B J Clin Invest 1999; 103:773-8.
47. Roland S, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004; 84:1381-78.
48. Pagano PJ, Ito Y, Toracheim K, et al. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. Am H Physiol Heart Circ Physiol 1995; 268:H2274-H2280.
49. Lovley DR, Holmes DE, Nevin KP. Dissimilatory Fe(III) and Mn (IV) reduction. Adv Microb Physiol 2004; 49:219-86.
50. Kurtz DM. Microbial detoxification of superoxide: the non-heme iron reductive paradigm for combating oxidative stress. Acc Chem Res 2004; 37:902-8.
51. Valentine JS, Wertz DL, Lyions TJ, Liou LL, Goto JJ, Gralla EB. The dark side of dioxygen biochemistry. Curr Opin Chem Biol 1998; 2:253-62.
52. Imlay JA. Pathways of oxidative damage. Annu Rev Microbiol 2003; 57:395-418.
53. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002; 105:1890-96.
54. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. Circulation 2003; 107: 1783-90.
55. Otsubo R, Higuchi ML, Gutierrez PS, Benvenuti LA, Massarollo PC, Costa AL, Ramires JA. Influence of chronic liver disease on coronary atherosclerosis vulnerability features. Int J Cardiol 2006; 109:387-91.
56. Burke A, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom, GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R M. Elevated C-Reactive Protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different pathologies. Circulation 2002; 105:2019-23.
57. Higuchi ML, Pierri H, Sesso A, Santos MHH, Timenetsky J, Strunz CMC, Fukasawa S, Ramires JAF, Wajngarten M. C Reactive Protein and *Mycoplasma pneumoniae* antigen morphological particles are positively correlated and increased in the serum of elderly atherosclerotic patients. In: New Research on Atherosclerosis. Ed Clark LV. Nova Sicence Publ, New York. 2006, p 1-17.
58. Kalayoglu MV, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysacaride. Infect Immun 1998; 66:5067.
59. Byrne GI, Kalayoglu MV. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: links to the disease process. Am Heart J 1999; 138:S488.
60. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. Circulation 1998; 98:300-7.
61. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: Heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP 60 activation of mononuclear cells. J Immunol 2000; 164:13-7.
62. Rawadi G, Ramez V, Lemercier B, Roman-Roman S. Activation of mitogen-activated protein kinase pathways by Mycoplasma fermentans membrane lipoproteins in murine macrophages: involvement in cytokine synthesis. J Immunology 1998; 160:1330-9.
63. Rayner K, Van Eersel S, Groot PH, Reape TJ. Localization of mRNA for JE/MCP-1 and its receptor CCR2 in atherosclerotic lesions of the ApoE knockout mouse. J Vasc Res 2000; 37: 93-102.
64. Moos MPW, John N, Gräbner R, Noßmann S, Günther B, Vollandt B, Funk CD, Kaiser B, Habenicht AJR. The Lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E–deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:2386-91.
65. Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia. Fibroblast oxidase in vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1962-71.
66. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2002; 21:2504-11.
67. Moreno PR, Fuster V, Truszczynskah KR, Sharma SK, Badimon JJ, O'Connor WN: Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2004; 14:2032-38.
68. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. Ann N Y Acad Sci 1993; 15: 311-22.
69. Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Kavanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct related coronary artery. Circulation 1999; 99:361-69.
70. Vink A, Pasterkamp G, Poppen M, Shoneveld AH, Kleijn DPV, Roholl PJM, Fontijn J, Plomp S, Borst C. The adventitia of atherosclerotic coronary arteries frequently contains Chlamydia pneumoniae. Atherosclerosis 2001; 157: 117-22.
71. Vela D, Buja LM, Madjid M, Burke A, Naghavi M, Willerson JT, Casscells SW, Litovsky S. The role of periadventitial fat in atherosclerosis.Arch Pathol Lab Med 2007; 131(3):481-7.
72. Higuchi ML, Reis MM, Onishi RY, Stolf NAG. Perivascular adipose tissue with *Chlamydophila pneumoniae* antigens is associated with positive remodeling in severe abdominal aortic atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2007; 49(9) Suppl A, 406A.
73. Avron A, Gallily R. Mycoplasma stimulates the production of oxydative radicals by murine peritoneal macrophages. J Leukoc Biol 1995; 57:264-8.
74. Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association on ureaplasma urealyticum with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. U Urol 2000; 163:1775-8.
75. Baluk P, Raymond WW, Ator E, Coussens LM, McDonald DM, Caughey GH. Matrix metalloproteinase-2 and-9 expression increases in Mycoplasma infected airways but is not required for microvascular remodeling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287(2):L307-17.
76. Dias-Perales A, Quesada V, Peinado JR, Ugalde AP, Alvarez MF, Gomis-Rüth FX, et al. Identification and characterization of human archaemetzincin-1 and-2, towo novel members of a family of metalloproteases widely distributed in archaea. J Biol Chem 2005; 280:30367-75.
77. Wittwer T, Pethig K, Heublein B, Teebken OE, Harringer W, Haverich A, Wahlers T. Impact of chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* on incidence of cardiac allograft vasculopathy. Transplantation 2000; 69(9):1962-4.
78. Subranian AK, Quinn TC, Kicler TS, Kasper EK, Tucker PC. Correlation of *Chlamydia pneumoniae* infection and severity of accel-

erated graft arteriosclerosis after cardiac transplantation. Transplantation 2002; 73(5):761-4.
79. Gibson III FC, Yumoto H, Takahashi Y, Chou HH, Genco CA. Innate Immune signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated atherosclerosis. J Dent Res 2006; 85:106-21.
80. Sambiase N, Higuchi ML, Reis MM, Palomino AS, Ramires JAF, Oliveira AS. Increased density of *Chlamydia pneumoniae* but not of *Mycoplasma pneumoniae* in graft coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2005; 45(3 Suppl A):150 A.
81. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. J Periodont Res 2003; 38:147-55.
82. Mizuki H. *In situ* staining with DNA-binding fluorescent dye, Hoechst 33258, to detect microorganisms in the epithelial cells of oral leukoplakia. Oral Oncol 2001;37:521-6.
83. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski, Buehler A, Bickel M, von Kegler S, Ruhkamp D, Steinmetz H, Sitzer M. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2007; *in press.*
84. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grispoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency vírus disease. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2508-12.
85. Zhou H, Jarujaron S, Gurley EC, Chen L, Ding J, Studer E, Pandak Jr WM, Hu W, Zou T, Wang JY, Hylemon PB. HIV protease inhibitors increase TNF alfa and IL-6 expression in macrophages: involvement of the RNA-binding protein HuR. Atherosclerosis 2007; *in press.*
86. Ainsworth JG, Clarke J, Goldin R, Taylor-Robinson D. Disseminated *Mycoplasma fermentans* in AIDS patients: several case reports. Intern J STD & AIDS 2000; 11: 751-5.
87. Brenner C, Neyrolles O, Blanchard A. Mycoplasmas and HIV infection: from epidemiology to their interaction with immune cell. Fronti Biosc 1996; 1: e42-e54.

Capítulo 4

Inflamação e Aterosclerose

Protásio Lemos da Luz
Francisco Rafael Laurindo

Pontos-chave

- A aterosclerose é conseqüência da resposta da parede arterial a inúmeros agentes agressores e se constitui em um processo proliferativo, em deposição de lípides e em um processo inflamatório.
- A resposta vascular à lesão induzida pelos fatores de risco envolve a interação de diversos grupos celulares.
- Além da participação nas fases iniciais da formação da placa, os processos inflamatórios continuam essenciais na progressão da placa aterosclerótica.
- A placa aterosclerótica madura apresenta dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico e a capa fibrosa.
- Os macrófagos são as células inflamatórias mais importantes no processo aterosclerótico.
- Linfócitos CD4+ e CD8+ são encontrados em grandes quantidades em lesões ateroscleróticas.
- Um processo-chave da história natural do ateroma é a instabilização da placa.
- Placas vulneráveis são caracterizadas por rico componente lipídico, fina capa fibrosa, pouco colágeno e um núcleo necrótico.
- A disfunção endotelial está associada a um desequilíbrio redox, que, por sua vez, pode contribuir para um processo inflamatório exacerbado.
- O elemento-chave para as manifestações clínicas do ateroma é a deposição de um trombo mural oclusivo.
- Os mediadores potenciais de vasoespasmo estão associados à ativação plaquetária e incluem a serotonina e o tromboxano A2.
- Marcadores clínicos podem servir como indicadores da presença da aterosclerose, da eminência de eventos cardiovasculares ou ser alvos terapêuticos. O marcador mais promissor e estudado até o momento é a proteína C-reativa.

Resposta da parede arterial a agentes agressores: reação inflamatória

Durante muito tempo, pensou-se que a aterosclerose fosse simplesmente o resultado da deposição de gordura na parede arterial. Atualmente, sabe-se que a aterosclerose é conseqüência da resposta da parede arterial a inúmeros agentes agressores e se constitui em um processo proliferativo, em deposição de lípides e em um processo inflamatório caracterizado pela presença de macrófagos, monócitos, linfócitos e outras células em diferentes fases da formação e evolução da placa aterosclerótica. Como vários dos processos químicos que levam ao desenvolvimento da placa dependem de substâncias produzidas por tais células, a doença tem sido considerada inflamatória. Neste capítulo, analisaremos esse processo inflamatório em particular.

A resposta vascular à lesão induzida pelos fatores de risco envolve a interação de diversos grupos celulares, tais como células endoteliais (CE), monócitos/macrófagos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas vasculares (CMLV).[1] As lesões iniciais ocorrem especialmente em locais onde o fluxo laminar sangüíneo está alterado, o que interfere no *shear stress* e nas características normais do endotélio, causando diminuição da produção do óxido nítrico (NO); isso ocorre tipicamente nas bifurcações arteriais. Pode-se caracterizar a formação da placa ateromatosa como um *continuum* que inclui as seguintes fases fundamentais: disfunção endotelial; penetração de LDL e leucócitos circulantes, especificamente linfócitos T e monócitos, para a região subendotelial; oxidação de LDL; formação de células espumosas; migração e proliferação de CMLV para o es-

paço subendotelial, e síntese de matriz extracelular (MEC); e lesão estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos.

O endotélio normal participa de modo essencial na regulação do tônus vascular, na resposta inflamatória, na coagulação/fibrinólise e na resposta imune. Seu principal produto vasodilatador, o NO, protege contra lesão vascular, inflamação e trombose.[2-4] O NO inibe a adesão leucocitária ao endotélio, evita proliferação das células musculares lisas (CML) e é antitrombótico porque limita a agregação plaquetária. Porém, na presença de fatores de risco, como hipercolesterolemia, tabagismo, diabete melito ou hipertensão arterial, essas defesas do endotélio entram em colapso. Assim, a hipercolesterolemia promove a deposição de leucócitos sobre o endotélio. Angiotensina II causa produção de espécies reativas de oxigênio (ERO_2), aumenta a expressão de interleucina-6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e hiper-regula moléculas de adesão da célula vascular (VCAM-1). Proteína C-reativa (PCR) também promove disfunção endotelial ao diminuir produção e biodisponibilidade do NO.[5] Tais modificações no endotélio promovem inflamação do vaso, criando condições para o desenvolvimento da aterosclerose.

A deposição de leucócitos sobre o endotélio, e sua penetração no espaço subendotelial, é mediada por moléculas de adesão, expressas no endotélio e nas células circulantes. Entre as moléculas de adesão destacam-se a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), a E-seletina, também denominada molécula de adesão da fase aguda, e a ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule*).[6] A expressão de moléculas de adesão é induzida por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial, tais como interleucina-1β (IL-1β), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina 18, mas também por angiotensina II, PCR que é produzida no fígado pela IL-6, pela captação de LDLox via receptor 1 de LDL (LOX-1), e pelo ligante CD40/CD40L. Na vigência de disfunção endotelial, a concentração dessas citocinas se eleva, estimulando a produção de moléculas de adesão, favorecendo assim o recrutamento e a adesão de monócitos à superfície endotelial.[7]

O sistema CD40/CD40L é uma proteína da membrana celular inicialmente descrita em linfócitos B e T; é expresso em todos os tipos celulares atuantes na aterosclerose, isto é, linfócitos T ativados, CE e macrófagos. É composto de CD40, uma proteína da membrana de 50-kDa, da família do receptor do TNF, e da CD40L, de 39-kDa da família do TNF. A expressão de CD40/CD40L no ateroma é induzida por LDLox (LDL oxidada),[8] e por sua vez causa a produção de E-seletina, citocinas, VCAM-1 e ICAM-1,[9] facilitando, portanto, o recrutamento de leucócitos para o endotélio. Assim, de forma não surpreendente, tem sido implicada na patogênese da aterosclerose.[10,11] Por exemplo, usando modelos de camundongos deficientes em receptor de LDL, e aplicando um anticorpo neutralizador de CDL40, obteve-se grande redução da aterosclerose.[11,12] Em situações clínicas, níveis elevados de CDL40 solúvel têm sido relacionados à maior incidência de eventos em pacientes com síndromes coronárias agudas.[13]

Recentemente, também se identificou a interleucina-18 como importante participante do processo aterosclerótico. Ela está francamente expressa nas placas ateroscleróticas, principalmente em macrófagos,[14,15] e mostrou-se marcador de risco independente em pacientes com doença coronária.[16] IL-18 induz o recrutamento de células inflamatórias na placa e estimula a produção de ICAM-1 e VCAM-1. Experimentos em animais mostraram que sua infusão exógena aumenta lesões ateroscleróticas, e que seu bloqueio as diminui.[17,18] Tem-se até considerado que o bloqueio da IL-8 possa ser um objetivo terapêutico; nessa linha, notou-se que perda de peso reduz seus níveis circulantes.[19] Diferentemente do que acontece com a IL-18, a presença de IL-10 promove estabilidade da placa aterosclerótica, reduz a atividade de MMP e de fator tecidual e diminui a deposição de colágeno e a trombogenicidade.[20]

Uma vez aderentes ao endotélio, monócitos migram para a região subendotelial, passando por entre as células endoteliais, via interação com receptor de monócitos CCR2.[21] Um papel importante na migração de monócitos é exercido pela MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), um poderoso agente quimiotático. Dentro da íntima os monócitos se diferenciam em macrófagos e passam a expressar receptores removedores, tais como CD36, LOX-1 e SR-A,[22,23] que internalizam lipoproteínas modificadas.

A diferenciação de monócitos em macrófagos e a proliferação destes devem-se, em grande parte, à ação do M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*). A formação das células espumosas requer partículas de LDL, que também penetram por entre CE, e alcançam o espaço subendotelial. Aí sofrem um processo de oxidação, através de ERO_2 secretadas por CE, macrófagos e CML. A captação da LDL modificada pelos macrófagos é que origina as células gordurosas, que formam as lesões iniciais da aterosclerose. Células gordurosas, por sua vez, produzem citocinas que mantêm estímulo para a atração de leucócitos, promovem replicação de macrófagos e aumentam a expressão de receptores removedores.

As ações aterogênicas da LDLox se exercem principalmente por meio do receptor semelhante à lectina, específico para LDLox – LOX-1 pela qual é ativado. Está presente em CE, macrófagos e CML; é uma proteína de membrana tipo II, com domínio extracelular tipo lectina, que pode ser *clivado,* e assim liberar sua forma solúvel, LOX-1. Em condições normais, ela serve como removedor de detritos celulares de células apoptóticas ou lesadas. No entanto, concentrações elevadas foram encontradas em lesões ateroscleróticas[24] de diversas fases evolutivas. Na presença de vários fatores de risco, como hipertensão, diabete e hipercolesterolemia, LOX-1

é fartamente encontrado nos vasos sangüíneos.[23,25] Angiotensina II e endotelina, dois antagonistas de NO, intermedeiam a expressão de LOX-1. O aumento de LOX-1 aumenta também a captação de LDLox pelas células, o que, por sua vez, incrementa a síntese de LOX-1; isso reduz a disponibilidade de NO, agravando a disfunção endotelial. O aumento de LOX-1 também induz apoptose, aumenta expressão de P-seletina, VCAM e ICAM-1, desencadeia a atuação da via de sinalização CD40/CD40L, e aumenta a produção de ERO_2, bem como modula ação de metaloproteinases.[26] Portanto, graças a essa ampla gama de ações, a hiper-regulação de LOX-1 tem grande importância em todas as fases do processo aterosclerótico. Recentemente alguns pesquisadores demonstraram redução da aterosclerose em coelhos que foram imunizados com LDLox. Teoricamente, esse tratamento poderia conferir proteção por meio da indução de anticorpos que inibem a recaptação de LDLox por macrófagos.[20]

Os receptores ativados por proteases (PAR) são uma família de receptores de membrana ligados a proteínas-G que intermedeiam lesões teciduais a diversas respostas celulares, incluindo inflamação e reparação tecidual. Foram identificados quatro PAR, nomeados de 1 a 4. Em lesões ateroscleróticas e lesões vasculares induzidas, seus níveis encontram-se elevados; estão presentes em CE, CML e plaquetas. Ativação de PAR-1 e PAR-4 causa adesividade de monócitos ao endotélio[27] mediante liberação de P-seletina e fator de von Willebrand. Ativação de PAR também se liga à produção de IL-6, a interleucina que promove síntese de PCR.[28] A ativação de PAR também está relacionada à ativação plaquetária, que é importante fenômeno na evolução da aterosclerose.[29] A ativação de PAR-2, no entanto, induz migração de CML *in vitro*, fenômeno inibido por anticorpo anti-PAR.[30] Em geral, a ativação de PAR promove resposta inflamatória na íntima, facilitando assim desencadeamento e progressão das placas.

Receptores ativados de proliferação peroxissomal (PPAR) modulam os estágios iniciais da aterogênese, pois regulam a quimiotaxia e a adesão de células circulantes às células endoteliais. Os ativadores dos PPARα e PPARγ inibem a expressão de endotelina-1, a expressão de MCP-1, modulam a proliferação de linfócitos T e a resposta imune e reduzem a expressão de VCAM-1 e ICAM-1.[31,32] Os PPAR são receptores nucleares ativados por ácidos graxos e derivados e participam da regulação dos lípides plasmáticos, lipoproteínas, secreção de insulina e de processos inflamatórios.[33]

Além dos efeitos citados, os PPAR modulam a agregação plaquetária mediante a redução da expressão de tromboxane A2, reduzem a expressão de receptores ativadores de plaquetas e do fator tecidual de monócitos e macrófagos, diminuindo a resposta trombogênica do vaso.[34]

Assim, o efeito antiaterogênico do PPARγ é predominante e foi documentado em modelos experimentais de aterosclerose.[35] A ação antiaterogênica dos PPAR também é decorrente da inibição de genes inflamatórios e da síntese de citocinas como o TNF-α, as IL-1β, IL-6 e IL-8 e as metaloproteinases.[36]

Foi demonstrada recentemente a presença da proteína transcriptase 18/LL-37 em placas ateroscleróticas, proteína normalmente encontrada em linfócitos, mastócitos e macrófagos, que confere mecanismo antibactericida e faz parte da resposta imunológica inata do organismo. Esse fato pode ser responsável pela indução de resposta inflamatória local, com conseqüente aumento de citocinas locais e migração de células inflamatórias.[37]

Em relação à HDL, alguns estudos mostraram que, na presença de estados inflamatórios sistêmicos e em placas ateroscleróticas, a HDL apresenta um efeito paradoxal ao usualmente conhecido. Nessas condições, a HDL seria capaz de aumentar o recrutamento e a ativação de macrófagos, elevar a expressão de moléculas de adesão endotelial e participar da oxidação da LDL.[38]

Progressão da placa

Além da participação nas fases iniciais da formação da placa, os processos inflamatórios continuam operantes e são, na verdade, essenciais na progressão da placa aterosclerótica. Assim, a progressão das estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas. Embora a proliferação de CML ocorra de forma gradual, pequenas roturas de placas em formação podem gerar surtos proliferativos desencadeados pela trombina ou pelo PDGF, produtores da matriz extracelular, a qual constitui o maior volume do ateroma avançado. Os macrófagos também proliferam nas placas de ateroma e tal proliferação é ocasionada por mitógenos e co-mitógenos como o M-CSF. A liberação contínua de citocinas, como MCP-1 pelas CE ativadas, células T e células gordurosas, contribui para perpetuar a inflamação e o acúmulo de lípides e ainda influencia a atividade das CML.

Contrariamente à proliferação celular, a apoptose – uma forma de morte celular programada que ocorre em diferentes estágios de evolução das placas de ateroma – pode limitar o crescimento intimal e o crescimento da placa. A apoptose causa perda celular com a progressão da aterosclerose, levando à formação da placa avançada ou madura que é rica em matriz extracelular e cuja população celular é relativamente esparsa e escassa.[39]

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico, que representa cerca de 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípides extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. O conteúdo desse núcleo lipídico é altamente trombogênico. A capa fibrosa é formada basi-

camente por CML, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese de componentes da matriz. Durante muito tempo pensou-se que as células que constituem a neoíntima fossem exclusivamente CML da camada média arterial que haviam migrado para a região subendotelial, diferenciando-se em fenótipo secretor e passando a produzir matriz. Investigações recentes[40] indicam que aproximadamente 50% das células da neoíntima são oriundas de células-tronco medulares, indicando o potencial regenerativo das células-tronco.

Alguns autores têm relatado ultimamente a presença de importante atividade inflamatóia na camada adventícia, demonstrando-se a presença de células como monócitos, linfócitos, macrófagos e fibroblastos. Além disso, parece haver um aumento expressivo da neovascularização local da *vasa vasorum*. A presença de intensa atividade inflamatória local fez alguns estudos suporem que o processo inflamatório presente na placa ateroscleróstica se iniciaria pela camada adventícia, ao invés de pela camada íntima, porém ainda sem sustentação.[41]

Macrófagos

Os macrófagos são as células inflamatórias mais importantes no processo aterosclerótico[42,43] (Figura 1). Eles estão presentes constantemente em lesões ateroscleróticas, sejam iniciais ou avançadas. Quando ativados, por exemplo, por LDLox, produzem TNF-α, Fasl[44] e angiotensina II, que são citotóxicos. Produzem e secretam IL-6, IL-8, IL-18 e ERO_2, que contribuem para manter o processo inflamatório, além de apresentarem antígenos a lifócitos T.[20] Sintetizam e secretam metaloproteinases 1 e 9 (MMP-1 e 9),[45,46] que degradam todos os componentes da MEC e também da matriz pericelular (MPC), o que é importante na instabilização da placa. Os macrófagos diminuem também diretamente a síntese da matriz ao provocarem apoptose mediada por Fasl.[47] Além disso, eles produzem catepsinas K, S, F, que degradam a matriz.[48,49] Essas enzimas elastolíticas são grandemente expressas em lesões ateroscleróticas, particularmente em áreas ricas em macrófagos.

A cistatina C, por sua vez, inibidor natural dessas proteases de cisteína, está grandemente reduzida em lesões ateroscleróticas e aneurismas de aorta,[50] sugerindo que catepsinas dos lisossomas estão envolvidas na degradação da MEC e na instabilização de placas.

Embora macrófagos sejam fagócitos especializados, capazes de remover LDL modificada e resíduos de células apoptóticas por meio de receptores específicos, um excesso de substâncias tóxicas pode causar-lhes morte por apoptose ou necrose. A presença de receptores específicos responsáveis pela internalização de LDL tem demonstrado mecanismos apoptóticos de envio de sinais de trans-

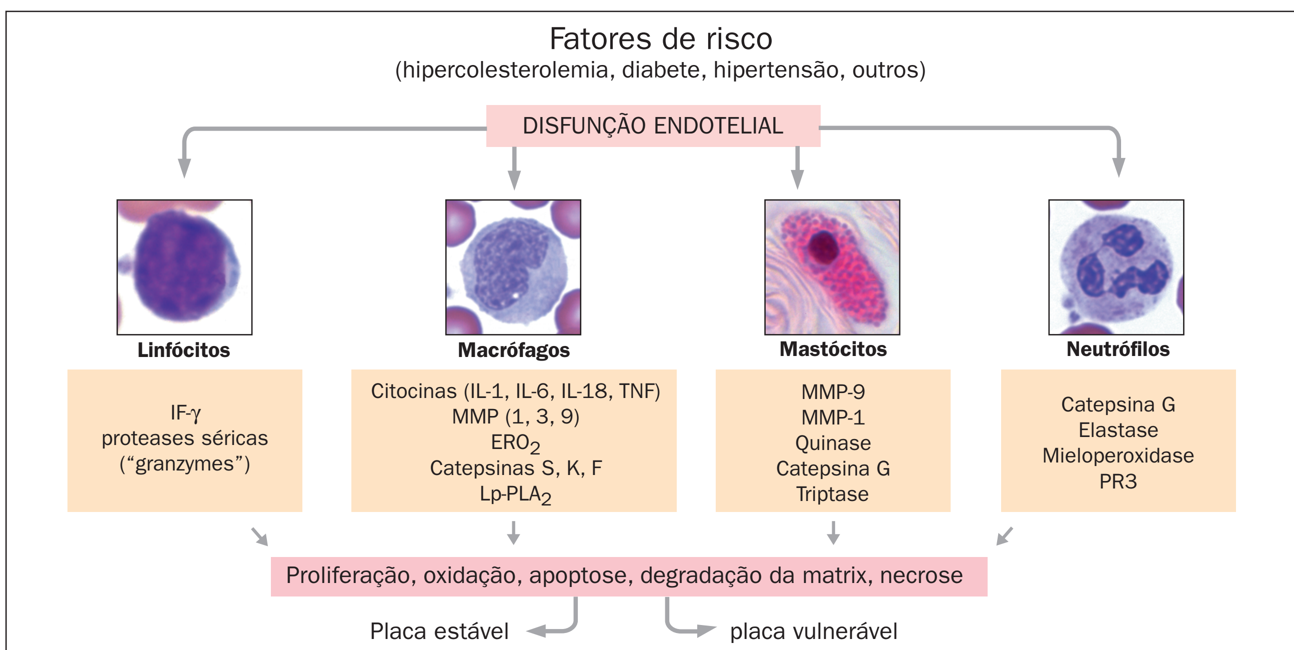


Figura 1. O esquema acima representa uma concepção da evolução temporal na formação da placa aterosclerótica, salientando a participação de células inflamatórias. Abreviaturas: MMP = metaloproteinase da matriz; TNF = fator de necrose tumoral; ERO_2 = espécies relativas de O_2; IF-γ = interferon gama; PR3 = proteinase 3 do neutrófilo; $Lp\text{-}PLA_2$ = lipoproteína-fosfolipase A_2.
Imagens gentilmente cedidas por Gláucia Maria Machado-Santelli. De Machado-Santelli GM. Histologia: imagens em foco. Manole, 2003.

dução genética que parecem servir como receptor também para patógenos, o que aumentaria a atividade inflamatória na placa aterosclerótica.[20,51] Experiências *in vitro* com exposição de macrófagos a LDLox e oxisterols resultou em desestabilização de lisossomas e escape de catepsinas. Estas, por sua vez, ativam caspase-3, causando intensa apoptose de macrófagos.[52] Essa apoptose é relacionada ao receptor LOX-1, que localiza-se em grande número em lesões carotídeas e áreas de apoptose. Assim, estabelece-se um círculo vicioso, em que macrófagos captam LDLox, que induzem a morte de macrófagos, liberando catepsinas, que induzem mais apoptose.

Linfócitos

Uma família de quimiotáticos linfocitários atrai linfócitos T para o subendotélio (Figura 1). Linfócitos CD4+ e CD8+ são encontrados em grandes quantidades em lesões ateroscleróticas, especialmente em síndromes agudas. Os linfócitos são a fonte principal de interferon-γ, cuja ação principal sobre a CML é impedir a síntese da MEC;[53] além disso, induzem apoptose de macrófagos e CML, pela estimulação do receptor-1 de TNF-α e caspase-8;[54] e, portanto, são fundamentais nos processos de instabilização de placas. Linfócitos T e *natural killer* (NK) contribuem grandemente para a formação e evolução da placa. Eles secretam proteases séricas que são capazes de degradar componentes da MEC, como colágeno fibrilar, proteoglicanos, fibronectina e laminina.[20,55] Induzem também produção de MMP por mecanismo mediado pela CD40. NK são mais raras em lesões ateroscleróticas, mas secretam perforina, uma proteína que introduz diretamente enzimas lisossômicas em células-alvo, mediante a permeabilização de sua membrana plasmática; assim, ativam caspases e, portanto, induzem apoptose.[56]

Recentemente, alguns estudos experimentais têm confirmado o importante papel dos linfócitos na progressão do processo aterosclerótico. Modelos experimentais em animais utilizando camundongos com genes *knockout* para apolipoproteína E e receptor de LDL apresentaram aumento expressivo de colesterol plasmático, com desenvolvimento de processo aterosclerótico acelerado e deposição de lipídios em grandes artérias. A análise histológica das placas revelou importante presença de linfócitos T CD4+. Quando esses animais foram submetidos a uma imunodeficiência seletiva de linfócitos T, a presença das placas reduziu significativamente.[20,57] Nesse mesmo grupo de animais outros estudos mostraram que, quando é realizado o bloqueio do fator inibidor da migração de macrófagos, a presença de lesões ateroscleróticas diminuiu de maneira importante. Além disso, observou-se redução dos níveis de IL-6, fibrinogênio, ICAM-1, MMP-2, TNF-α, IL-12 e CD40L.[58]

Supõe-se que linfócitos B possam proteger contra aterosclerose. O principal mecanismo seria a produção de anticorpos contra antígenos como o LDLox, porém ainda sem comprovação científica. A presença de linfócitos B é escassa na placa, porém são encontrados em grande quantidade nos tecidos linfáticos ao redor da lesão aterosclerótica.[20]

Mastócitos

Os mastócitos são células inflamatórias classicamente relacionadas a reações alérgicas. Também se encontram na parede arterial, e quando ativados podem contribuir para um estado inflamatório e para progressão de lesões[59,60] (Figura 1). Ativados, produzem várias substâncias, tais como proteases séricas, citocinas e proteoglicanos. Substâncias como triptase, TNF-α e histamina ativam CE para expressar moléculas de adesão, especialmente P-seletina e VCAM-1. Ao produzirem TNF-α e TGF-β, também estimulam a produção de MCP-1. Portanto, em conjunto, esses dados sugerem que mastócitos facilitam o recrutamento de leucócitos para a região subendotelial. Podem também participar da instabilização de placas, já que estimulam a produção de MMP-1 e 9.[61] Além disso, diretamente degradam fibronectina e fibronectina, que são componentes da MPC. Mais ainda, produtos de mastócitos induzem apoptose de CML e CE.[62] A presença de mastócitos pode também ser responsável pela inativação de moléculas de HDL, reduzindo o efluxo de colesterol da parede arterial.[62]

Neutrófilos e lesões ateroscleróticas

Os neutrófilos, segundo evidências recentes, encontram-se em lesões ateroscleróticas agudas[63] e também se acumulam em locais de denudação endotelial durante cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronária.[64] Estão ativados na circulação coronária de pacientes com síndromes agudas, não em territórios de artérias culpadas, mas em todo o sistema arterial coronário.

Os neutrófilos produzem elastase, mieloperoxidase,[65] proteinase neutrofílica 3 (PR3), perforina e *granzyme* B (Figura 1). A elastase neutrofílica medeia a degradação da membrana basal de CE e sua apoptose.[66] Raramente, entretanto, são vistos em situações estáveis com endotélio intacto. Assim, é possível que os neutrófilos sejam apenas componentes secundários de lesões ateroscleróticas agudas e não tenham participação decisiva nos processos iniciais da aterosclerose.

Fatores de risco, inflamação e ativação de sinais intracelulares

A maneira como os fatores de risco influenciam o comportamento das células que participam da forma-

ção da placa aterosclerótica vem sendo mais bem compreendida por meio do estudo de sistemas de sinalização intracelulares. Um desses sistemas é o NFKB. O fator nuclear KB (NFKB) integra uma família de fatores de transcrição redox-sensíveis presentes nas células endoteliais, CMLV, macrófagos, leucócitos, cardiomiócitos e fibroblastos.[67]

O NFKB reside em forma inativa no citoplasma, ligado a proteínas inibitórias chamadas IKB. Essas proteínas são fosforiladas por diversos estímulos, incluindo espécies reativas de oxigênio (ERO_2), lipopolissacarídeos, citocinas e anoxia. A IKB fosforilada é então degradada. A fosforilação da IKB transcorre principalmente por meio do complexo IKB quinase. A separação das subunidades p50 e p65 permite a translocação nuclear do NFKB, o qual se liga a regiões promotoras dos genes que regula. Isso permite a modificação da expressão gênica que codifica citocinas, iNOS, COX-2, moléculas de adesão, imunorreceptores, IL-8, proteínas da fase aguda e metaloproteinases da matriz.

O NFKB pode ser ativado por citocinas como TNF-α, IL-1, hiperglicemia, força de cisalhamento vascular, LDLox e estresse oxidativo, entre outros.[68] O NFKB parece ser fundamental para a proliferação de CMLV iniciada por trombina e TNF-α. O NFKB é expresso em CMLV após lesão por cateter-balão e é responsável pela expressão de ICAM-1, VCAM-1 e proteína quimiotática de monócitos. Níveis elevados de NFKB também podem ser encontrados em CMLV nas lesões ateroscleróticas.[69]

O NFKB pode contribuir para o início e a progressão do processo aterosclerótico, pois a maioria dos genes pró-inflamatórios expressos nas células endoteliais durante a fase inicial da lesão e em resposta a mediadores inflamatórios é dependente desse fator nuclear.[70] Esse conceito é apoiado pela observação de que camundongos geneticamente deficientes na sinalização NFKB têm menos formação de estrias gordurosas quando em dieta rica em gorduras.[71]

Processo inflamatório na instabilização da placa

Um processo-chave da história natural do ateroma é a instabilização da placa. O ateroma instável pode ser definido como aquele no qual ocorrem defeitos estruturais na superfície, como rotura da cápsula ou ulceração. Freqüentemente, mas não de modo obrigatório, tais defeitos são associados à deposição de trombo(s), que pode(m) variar em extensão, no grau de adesividade à placa e na estabilidade de seus constituintes, isto é, predominantemente plaquetário ou predominantemente fibrinoso.[6] Com freqüência, a deposição de um trombo é acompanhada por graus variáveis de vasoespasmo.[72] A combinação entre o tamanho do ateroma de base, o tamanho e a estabilidade do trombo superposto e a intensidade do vasoespasmo determina o grau e a duração do déficit obstrutivo de fluxo sangüíneo. Quadros clínicos de infarto agudo do miocárdio estão associados a déficits de fluxo fixos totais ou subtotais por tempo suficientemente prolongado para induzir necrose miocárdica. Quadros clínicos de infarto não-Q ou angina instável estão associados a déficits de fluxo intermitentes causados por vasoespasmo transitório ou lises espontâneas de trombos, ou déficits parciais decorrentes de trombose não-oclusiva ou presença de circulação colateral significativa. Morte súbita decorre freqüentemente de instabilização do ateroma com doença extensa, com rotura ou ulceração da placa.[19] Muitos casos de instabilização, porém, podem evoluir de modo assintomático, sem que haja deposição de trombo oclusivo sobre o defeito da placa, ou mesmo por circulação colateral abundante.[72] Em certos casos, ainda, a deposição de uma camada de trombo pode servir como um mecanismo de crescimento acelerado da placa e não raramente determinar o aparecimento de sintomas crônicos de angina sem um evento agudo identificável.

Inflamação: via final comum da placa vulnerável

Vários estudos foram realizados para diferenciar morfologicamente as placas "vulneráveis" das "estáveis". Placas vulneráveis são caracterizadas por rico componente lipídico, fina capa fibrosa, pouco colágeno e um núcleo necrótico. Ao contrário, placas estáveis tendem a possuir uma grossa capa fibrosa contendo CML e colágeno fibrilar em quantidade significativa, com menor expressão do componente lipídico.[6,17,72] Estudos biomecânicos demonstraram que a cápsula do ateroma está sob constante tensão, favorecida pelo acúmulo de um núcleo lipídico de consistência macia, e que a distribuição de forças na cápsula é tal que determina o ponto de maior tensão na borda do ateroma, isto é, na junção entre a cápsula e o tecido da parede vascular.[73,74] O denominador comum mais bem caracterizado na morfologia das placas vulneráveis foi a presença de processo inflamatório ativo.[36] É interessante como o infiltrado celular inflamatório tende a se intensificar nas regiões de maior tensão mecânica da cápsula do ateroma, mais propensas à rotura.[9]

Inflamação: local *versus* sistêmica

Uma questão importante é a relação entre o processo inflamatório local no ateroma instável e um processo inflamatório sistêmico. Essa questão é da maior importância na detecção clínica do ateroma sob risco, bastante estudada e debatida recentemente. Atualmente, é relativamente bem aceito que existe um processo inflamatório sistêmico associado a essas situações, e que o proces-

so sistêmico não é apenas uma conseqüência da inflamação local, mas pode também, ao menos em certas circunstâncias, contribuir para esta última.[7-9] A possibilidade de que a inflamação do leito coronário seja um fenômeno generalizado e não apenas restrito a uma única placa instável é sugerida pelo relato da presença de múltiplas placas complexas (i.e., com evidências de defeitos estruturais) em pacientes com infarto agudo do miocárdio[12] e sustentada por estudos anatomopatológicos mostrando múltiplas tromboses e fissuras em placas distantes da lesão responsável pelo infarto.[19] Além disso, foi demonstrado que a depleção da mieloperoxidase neutrofílica (i. e., um índice de ativação do neutrófilo) encontra-se aumentada no sangue venoso cardíaco regional de pacientes com angina instável, independentemente do fato de essa região drenar ou não o efluente da lesão responsável pelo quadro clínico.[4]

Vários fatores sistêmicos podem potencialmente contribuir para exacerbar uma tendência pró-inflamatória com reflexos locais no ateroma. Dentre esses fatores, a dislipidemia,[29] o tabagismo[75] e o diabete melito[75] foram especialmente estudados. Outro fator potencial é a hiper-homocisteinemia.[75] Em particular, a presença de agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* tem sido repetidamente documentada no ateroma e em grau aumentado nas lesões instáveis.[76] O papel etiopatogênico desses agentes, se específico ou não, tem merecido repetidos debates e está ainda em aberto, considerando-se que a maioria dos ensaios clínicos com antibioticoterapia não conseguiu demonstrar benefício na redução dos eventos isquêmicos agudos.[70,71] A presença de microvesículas plasmáticas circulantes pode contribuir para amplificar o processo inflamatório.

Outros agentes como citomegalovírus (CMV), herpes vírus, Epstein-Barr vírus e *Helicobacter pylori* também vêm sendo associados ao processo aterosclerótico. A presença de soropositividade para CMV mostrou correlação com maior ocorrência de aterosclerose, reestenose após angioplastia coronária e esclerose vascular pós-transplante cardíaco. DNA e antígenos de CMV têm sido encontrados em placas ateroscleróticas com certa freqüência.[20]

Fisiopatologia e implicações da inflamação na placa instável

O evento que inicia o processo de instabilização da placa não foi estabelecido com precisão, e é possível que ele possa variar significativamente em cada caso. Entretanto, a inflamação guarda estreita correlação com vários processos-chave do ateroma instável, a saber: a) disfunção endotelial e desequilíbrio redox; b) apoptose de células endoteliais e musculares lisas; c) degradação da matriz extracelular; d) trombose; e) vasoespasmo.

Disfunção endotelial e desequilíbrio redox

O papel da disfunção endotelial na instabilização da placa de ateroma é sugerido pela considerável melhora das manifestações clínicas após terapia redutora de lípides, à qual está associada, entre outros aspectos, a melhora da vasodilatação[67,72] e potencialmente a redução do vasoespasmo e indução de fibrinólise. Uma das principais funções do endotélio vascular, particularmente via secreção de NO pela sintase endotelial, é promover inibição tônica da adesão e infiltração de células inflamatórias no espaço subendotelial. Essa ação do NO ocorre por inibição da expressão de moléculas de adesão pelo vaso. Assim, um déficit da bioatividade do NO significa primariamente um estímulo pró-inflamatório.

A disfunção endotelial está associada a um desequilíbrio redox, que, por sua vez, pode contribuir para um processo inflamatório exacerbado. Tal desequilíbrio redox decorre não apenas de um acúmulo na quantidade de LDL oxidada,[77] como também da geração intracelular de tais espécies decorrente de proliferação, migração e apoptose, ou seja, de processos de sinalização redox.[78] Dentre os fatores pró-inflamatórios sensíveis a processos redox, o fator de transcrição NF-kappaB deflagra um programa gênico ligado à resposta inflamatória, desde moléculas de adesão e citocinas até enzimas anti-oxidantes.[79] Em estudos em nosso laboratório, demonstramos que a ativação do fator de transcrição NF-kappaB ocorre após lesão vascular por balão de angioplastia, e que essa ativação é dependente da geração de ERO pela NAD(P)H oxidase vascular.[80] A ativação do NF-kappaB estimulada por ERO na placa aterosclerótica envolve vias de sinalização responsáveis pelo aumento da expressão de metaloproteinases,[81] desencadeamento da apoptose celular[82] e aumento de fatores pró-coagulantes.[83] Outra via sensível ao desequilíbrio redox é a expressão de moléculas de adesão, que podem amplificar a infiltração celular no ateroma instável. Dentre essas moléculas de adesão, a via CD40/CD40L tem importância não apenas na formação e composição da placa de ateroma, mas também nos fenômenos inflamatórios que levam ao desencadeamento das síndromes coronárias agudas.[14] A ativação da via de sinalização CD40/CD40L está envolvida na manutenção do processo inflamatório local, mediante a geração de citocinas (IL-1, IL-6) e aumento da expressão de moléculas de adesão pelo endotélio (VCAM). A ligação CD40/CD40L aumenta também a expressão e a atividade de MMP-1 (colagenase intersticial tipo 1), MMP-2 (gelatinase), MMP-3 (estromelisina 1) e MMP-9 (gelatinase B), tanto em CMLV vasculares como em macrófagos.[84,85] A interleucina 18 também tem sido associada à instabilidade da placa.[10]

Apoptose

Um dos aspectos mais chamativos do ateroma instável é a redução do número de CML da cápsula, o que sugere um aumento da apoptose dessas células.[23,24] A apop-

tose dessas células, bem como das células inflamatórias do ateroma, contribui para alimentar o centro necrótico da placa, que é altamente trombogênico.[22] A apoptose de células endoteliais também pode contribuir para iniciar certos defeitos estruturais da placa, por exemplo, ulceração, e ainda para favorecer o início do processo trombogênico.[27] O aumento de células endoteliais progenitoras circulantes reflete possivelmente um estímulo para reposição de células endoteliais que sofrem apoptose, e é um indicador conhecido do risco de eventos coronários.[48]

Um assunto que tem merecido atenção crescente é a presença de micropartículas vesiculares circulantes no plasma de pacientes com aterosclerose, particularmente nos pacientes com lesões instáveis. Tais partículas são resultantes de ativação celular por mediadores inflamatórios, por exemplo, ativação de células endoteliais pelo fator de necrose tumoral α,[86] ou de apoptose celular,[86] aumentando, por exemplo, após uma lesão por angioplastia.[87] São microvesículas entre 200 e 1.000 nm de diâmetro que carregam fosfatidilserina na superfície. Algumas dessas partículas podem ter um efeito pró-apoptótico importante, amplificando o processo inflamatório. Um outro tipo de micropartícula é o exossomo plaquetário, uma partícula não-vesicular originada por exocitose e que carrega pouca fosfatidilserina em sua superfície. Essa partícula foi pouco estudada nas síndromes isquêmicas agudas, porém demonstramos que tais partículas aumentam significativamente no plasma de pacientes sépticos e têm um efeito pró-apoptótico para células endoteliais e musculares lisas, mediado por um mecanismo redox ligado à presença de subunidades da NAD(P)H oxidase carregadas de plaquetas.[88]

Degradação da matriz extracelular

A quantidade de matriz em um tecido é determinada por um desequilíbrio entre síntese e degradação. A síntese de matriz por CML com fenótipo "sintético" é um fenômeno conhecido na cápsula do ateroma, na resposta vascular à angioplastia e na hipertensão arterial.[28] Entretanto, o remodelamento da matriz extracelular é um importante fenômeno da reparação tecidual como a que ocorre na aterosclerose. As células constituintes ou infiltrantes da placa de ateroma contêm os principais tipos de proteases, que são as serino-proteases, como o ativador tipo uroquinase do plasminogênio tecidual (u-PA), cisteíno-proteases, por exemplo, as catepsinas lisossomais e as metaloproteinases.[72] Embora haja evidências para um papel de todas essas proteases na placa instável, o grupo mais bem estudado é o das metaloproteinases de matriz.

Metaloproteinases de matriz (MMP) pertencem a uma família que conta com pelo menos 18 tipos diferentes descritos até o momento.[31] Essas enzimas têm um mecanismo de ativação elaborado que inclui uma via dependente de um grupo tiol crítico coordenado ao átomo de zinco do sítio ativo e cuja oxidação leva à clivagem autocatalítica de um fragmento N-terminal de cerca de 10 kDA, levando assim à exposição do sítio catalítico e potencial degradação de praticamente todos os tipos de componentes da matriz extracelular, que são substratos adequados às MMP.[29-31,72] Dessa forma, espécies reativas de oxigênio desempenham um papel importante no controle da expressão e atividade das MMP. Peróxido de hidrogênio mostrou ser um importante indutor da expressão e da atividade de MMP-1 e MMP-13 em células em cultura.[31] Em modelos *in vivo*, o desequilíbrio redox provocado pela infusão de glutationa reduzida ativou metaloproteinases e afetou negativamente a remodelação vascular.[88] Em regiões hemodinamicamente propensas à aterosclerose, processos redox são capazes de modular a degradação da matriz extracelular.[89]

MMP podem ainda ser ativadas por vários outros mecanismos, incluindo outras proteases, como a própria plasmina,[90] o que levanta a possibilidade de que o próprio uso de trombolíticos possa contribuir para a ativação dessas enzimas. Um outro mecanismo de controle de MMP é a inibição por uma família de inibidores endógenos (TIMP). Essa complexidade de mecanismos controladores reflete provavelmente uma regulação fina da atividade dessas enzimas vitais para a estrutura tecidual.

Trabalhos com a técnica de zimografia *in situ* mostraram que um excesso de atividade proteolítica está presente em placas de ateroma instáveis, particularmente nas regiões do ombro da placa sujeitas a rotura,[30] regiões essas que expressam níveis elevados de MMP-1. Outras MMP cuja expresssão ou atividade aumenta no ateroma são a MMP-9 e a MMP-3. Tanto a CML ativada como os macrófagos da placa de ateroma podem produzir e ativar MMP e levar a degradação da matriz (particularmente colágeno), perda da resistência tênsil da cápsula do ateroma e, em última análise, rotura da placa. Estudos clínicos com inibidores de metaloproteinases têm sugerido benefícios pontuais na redução de eventos isquêmicos agudos, porém um melhor juízo desses agentes deve aguardar resultados de ensaios clínicos em andamento.[91]

Uma importante ocorrência relacionada à instabilização da placa é o remodelamento vascular positivo, ou seja, centrífugo ao lúmen vascular, demonstrado nas placas complicadas, em oposição à ausência de remodelamento ou remodelamento constritivo observado preferencialmente nas placas estáveis.[92] Do ponto de vista fisiopatológico, esse aspecto enfatiza a relação entre processo inflamatório e remodelamento de matriz. Do ponto de vista clínico, esses achados reforçam as conhecidas limitações da arteriografia na detecção de placas em risco de complicações.[72,75]

Trombose

O elemento-chave para as manifestações clínicas do ateroma é a deposição de um trombo mural oclu-

sivo. A formação do trombo pela via intrínseca de coagulação é bem conhecida e é deflagrada pela exposição de elementos trombogênicos subendoteliais, como colágeno tipo IV, ou pelo núcleo necrótico da placa. Nos últimos anos, a importância da via extrínseca da coagulação mediada pelo fator tecidual (*tissue factor)* tem sido mais reconhecida.[93] O fator tecidual é uma proteína expressa principalmente pelo macrófago e cuja atividade pode ser identificada na própria plaqueta, bem como nas células vasculares. O fator tecidual é fortemente ativado pela exposição do núcleo trombogênico da placa e conseqüente ativação de macrófagos. Do ponto de vista conceitual, a via do fator tecidual representa uma importante conexão entre inflamação e trombose.[6]

De modo análogo ao discutido no processo inflamatório, a presença de uma tendência trombogênica sistêmica tem sido objeto de repetidos estudos. Considerando-se que o processo inflamatório pode ser sistêmico, a via do fator tecidual da coagulação representa uma conexão potencial com tendência trombogênica sistêmica. Quanto à hiperagregabilidade plaquetária, há dados sugestivos de um aumento nas síndromes isquêmicas agudas,[6] porém, a ocorrência universal e o papel fisiopatológico desse fenômeno não estão estabelecidos.

Receptores de trombina presentes em células endoteliais e células musculares lisas também tornaram-se alvo de pesquisas. Tem sido demonstrado, nos últimos anos, que a ativação desses receptores pode ser responsável pelo aumento do processo inflamatório local e pela ativação plaquetária, com conseqüente formação do trombo local. Um estudo recente (TRA-PCI) avaliou o perfil de segurança e eficácia da administração de um antagonista de receptor de trombina, mostrando redução na taxa de eventos adversos, sem elevação do risco de sangramento.[94]

Vasoespasmo

A ocorrência de vasoespasmo superposto a uma lesão complicada por trombose foi postulada há várias décadas, mas comprovada por modelos experimentais e achados clínicos apenas nas duas últimas.[17,72] Os mediadores potenciais de vasoespasmo estão associados à ativação plaquetária e incluem a serotonina e o tromboxano A2.[95] Mediadores inflamatórios como leucotrienos também podem estar envolvidos.[36] O efeito de todos esses mediadores é estreitamente modulado pela função endotelial e fortemente amplificado por uma deficiência da bioatividade do óxido nítrico endotelial.[95] É importante lembrar que mesmo uma pequena vasoconstrição por esses mediadores ou adrenérgica superposta a uma lesão crítica pode ter importantes conseqüências obstrutivas, considerando que a resistência aumenta com a quarta potência do raio do vaso.

Marcadores inflamatórios e eventos cardiovasculares

Dada a importância dos processos inflamatórios nas diversas fases da aterosclerose humana, vem-se buscando identificar marcadores clínicos que possam servir como indicadores da presença da aterosclerose, da eminência de eventos cardiovasculares ou mesmo que possam ser alvos terapêuticos. Marcadores plasmáticos diversos têm sido analisados incluindo fibrinogênio, amilóide A, proteína C-reativa (PCR) e lipoproteína-fosfolipase A2 (Lp-PLA2).[96]

Lp-PLA2, também conhecido como fator ativador plaquetário acetil-hidrolase, é uma enzima que catalisa a hidrólise de fosfolípides. No plasma, 80% da Lp-PLA2 está ligada a LDL, especialmente partículas pequenas e densas; 20% estão ligadas ao HDL. Embora dados experimentais sugiram que possa funcionar como anti-oxidante e antiinflamatória,[97] dados clínicos indicam que Lp-PLA2 é marcador e promotor do processo aterogênico. Sua atividade gera dois subprodutos: lisofosfatidilcolina (lisoPC) e ácidos graxos não esterificados, que podem potencializar aterogênese. LisoPC é um potente quimiotático para monócitos e estimula a expressão endotelial de moléculas de adesão para leucócitos, além de promover proliferação de CML,[98] mRNA e expressão protéica de Lp-LPA2 foram encontrados em placas ateroscleróticas de coelhos e homens, especificamente em macrófagos;[99] porém, praticamente todos os componentes celulares da placa, i. e., células endoteliais, mastócitos, CML e macrófagos podem sintetizar sPLA2; esta síntese é induzida por citocinas inflamatórias. Postula-se que possa ser aterogênica e poderia representar um elo de ligação entre lípides e inflamação. Assim, no estudo WOSCOPS[100] esta enzima, na sua forma solúvel plasmática, emergiu como fator independente para eventos coronários. No estudo CARDIA[101] correlacionou-se com calcificações coronárias em indivíduos jovens. No entanto, mais estudos estão em andamento para elucidar o valor efetivo desse marcador inflamatório; é possível também que seja um alvo terapêutico.

No entanto, o marcador mais promissor e estudado até o momento é a PCR, medida por método de alta sensibilidade. A PCR foi empregada desde longo tempo como marcador de processos inflamatórios crônicos, como doenças reumáticas ou outros processos, e, portanto, é inespecífica; assim, altera-se em praticamente qualquer processo inflamatório crônico, infeccioso ou não; esta característica é que torna sua aplicação prática limitada.

As citocinas, especialmente a IL-6, estimulam a produção das proteínas de fase aguda como proteína C-reativa, fibrinogênio e amilóide sérico pelos hepatócitos.[1,97] Aumentos de PCR correlacionam-se diretamente com eventos cardiovasculares em diversos estudos clínicos, emergindo como marcador prognóstico independente,

mais ou tão importante quanto outros, incluindo LDL.[102-104] Quando associada a índices lipídicos, emergiu como fator prognóstico de grande importância.

A PCR pode, por si mesma, influenciar a evolução da aterosclerose. Na placa, liga-se LDL-colesterol, ativando o sistema complemento, que participa da formação da placa aterosclerótica. A PCR também estimula os macrófagos a produzirem o fator tecidual, um dos responsáveis pela trombose que ocorre em síndromes agudas.[105,106]

Estudos prospectivos, em portadores de doença coronária, acidente vascular cerebral e insuficiência circulatória periférica, indicam que PCR elevada associa-se à maior incidência de complicações e de mortalidade.[102-104,107] Mesmo em indivíduos assintomáticos e aparentemente normais, numerosas observações clínicas indicam que elevações na PCR plasmática, mesmo de pequena magnitude, associam-se a eventos cardiovasculares.[108]

Danesh et al.[109] publicaram uma metanálise de 14 estudos, na qual 2.557 indivíduos com média de idade de 58 anos no início da investigação foram acompanhados durante oito anos em média; notou-se que o risco de apresentar doença coronária foi significativamente maior naqueles com PCR elevada.

Em pacientes tratados com angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica, a PCR elevada previamente à intervenção associou-se a pior prognóstico.[110,111]

A PCR pode promover a aderência de monócitos ao endotélio por meio da indução de secreção de IL-8 e antagonizando a atividade da enzima óxido nítrico sintetase. Essa proteína parece promover ainda a apoptose de células endoteliais, além de causar disfunção em células progenitoras endoteliais atenuando sua capacidade de aderência e migração.[112] Além disso, a PCR parece aumentar os níveis de MMP-1 e MMP-10 e estimular a liberação de TNF presente nos macrófagos.[112]

Recentemente, foi descoberta a presença de uma molécula inibidora de PCR em ratos. Segundo os autores, a principal ação da molécula seria atenuar a extensão da área cardíaca necrosada e a conseqüente disfunção cardíaca. A presença da molécula inibitória parece reduzir a lesão celular local devido à diminuição da ação do complemento sobre as células cardíacas danificadas.[112]

Ações de tratamentos sobre a proteína C-reativa

A possibilidade de as diversas intervenções interferirem sobre marcadores inflamatórios e, portanto, sobre a evolução clínica da aterosclerose, tem sido motivo de grande interesse. Por exemplo, o exercício físico moderado e por longo tempo reduz as citocinas inflamatórias plasmáticas e a PCR; isso poderia, em parte, explicar os benefícios do exercício na prevenção das doenças cardiovasculares.[113]

Por outro lado, o tratamento de possíveis processos infecciosos com o uso de antibióticos vem sendo analisado. No estudo WIZARD,[114] foram analisados 7.000 pacientes com antecedente de infarto do miocárdio; eles receberam azitromicina ou placebo durante três meses; foram então acompanhados durante um a quatro anos; não houve redução significativa de eventos cardiovasculares no grupo tratado em comparação ao placebo.

No estudo ACADEMIC,[115] o emprego diário da azitromicina, durante três meses, reduziu os níveis plasmáticos da PCR, demonstrando a importância da infecção na elevação da PCR; porém, não reduziu eventos clínicos.

Nestes estudos, deve-se considerar que o curto período de tratamento para erradicação da infecção crônica por *Chlamydia* e o número relativamente pequeno de pacientes podem prejudicar a análise dos resultados.

Os efeitos de estatinas e aspirina®, porém, parecem mais consistentes. No estudo CARE[116] a administração de pravastatina causou redução dos níveis de PCR. Lovastatina usada para prevenção primária de eventos coronários agudos em indivíduos com colesterol plasmático normal e PCR elevada também reduziu eventos.[117] Isso talvez se deva ao fato de as estatinas inibirem a produção de diversas metaloproteinases por células musculares lisas e macrófagos, diminuindo a desagregação da matriz extracelular e reduzindo a possibilidade de instabilização da placa aterosclerótica.[20]

Já a Aspirina®, na dose de 325 mg a cada dois dias, utilizada no Physicians' Health Study, associou-se à menor incidência de infarto do miocárdio e redução dos níveis de PCR e de IL-6. Isto sugere que o efeito benéfico da Aspirina® não se deve apenas à sua ação antiplaquetária, mas também ao seu efeito antiinflamatório.[118,119] Alguns estudos demonstraram também redução de CD40L relacionada ao uso de Aspirina®.[120] De modo semelhante, trabalhos experimentais têm relacionado o uso de clopidogrel à redução dos níveis séricos de PCR, CD40L e P-selectina, também implicando uma provável ação antiinflamatória da medicação.[120]

Paradoxalmente, o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em doses reduzidas demonstrou efeitos pró-inflamatórios mediados por plaquetas, enquanto outros estudos sugerem que essa classe de medicamentos em altas doses tem efeito contrário, atenuando a resposta inflamatória desde que produza um bloqueio completo dos receptores.[120]

Conclusões

Ocorreu nos últimos anos uma importante modificação conceitual relativa à fisiopatologia da aterosclerose. O processo inflamatório foi reconhecido como elemento fundamental na iniciação, na progressão e nas complicações da doença. Esse processo inflamatório parece ser o elo entre os diversos fatores de risco e as respostas celulares que constituem a essência da aterosclerose. O processo inflamatório não só causa disfunção endotelial, como também desencadeia proliferação e migração celulares,

estresse oxidativo, degradação da matriz extracelular, apoptose, trombose e necrose celular. Em vista disso, marcadores inflamatórios plasmáticos estão sendo buscados como meio clínico de identificar a presença de aterosclerose, bem como identificar pacientes com especial risco de desenvolver eventos futuros. Tais marcadores talvez possam funcionar também como verdadeiros fatores de risco e, assim, tornam-se igualmente alvos terapêuticos. Porém, seu papel definitivo na clínica, como elemento isolado, necessita de confirmação.

Resumo

Atualmente a aterosclerose é considerada uma entidade com considerável componente inflamatório. As células que participam ativamente do processo são macrófagos, linfócitos, monócitos, neutrófilos e mastócitos. Elas liberam citocinas inflamatórias, fatores de crescimento, metaloproteinases, fatores quimiotáticos, entre outras substâncias. O processo inflamatório está presente desde o início da formação da placa aterosclerótica, persiste durante sua progressão ao longo de anos e é essencial nos processos de instabilização da placa que causam síndromes coronárias agudas. Em vista disso, marcadores plasmáticos de inflamação, sobretudo proteína C-reativa, vêm sendo utilizados de modo crescente como indicadores de eventos clínicos em pacientes com aterosclerose. Além disso, pesquisas recentes sugerem que reduzir os índices inflamatórios é tão importante quanto reduzir LDL na prevenção de eventos cardiovasculares. Tais reduções têm sido observadas, por exemplo, com estatinas. Assim, é possível que no futuro o tratamento do componente inflamatório na aterosclerose seja um alvo terapêutico em si.

Bibliografia

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
2. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leucocyte-endothelium interactions in the early stages of hipercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:1652-9.
3. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of camp-dependent protein knase by cGMP. Am J Physiol 1994; 267:C1405-C1413.
4. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation 1992; 85:2284-90.
5. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation Part I. Circulation 2003; 108: 1917-23.
6. Da Luz PL, Uint L. Endotélio na Aterosclerose; interações celulares e vasomotricidade. In: Da Luz PL, Laurindo FRL, Chagas ACP (ed.). Endotélio e doenças cardiovasculares. Editora Atheneu, 2003; 133-60.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868-74.
8. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. Circulation 2002; 106:2888-93.
9. Lugtens E, Daemen M. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med. 2002; 12: 27-32.
10. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. Proc Natl Acad Sei USA. 2000; 97: 6930-2.
11. Mach F, Schonbeck U, Sukkova GK, et al. Functional Cd-40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signally in atherosclerosis. Proc Natl Acad Sei USA. 1997; 94:1931-6.
12. Schombeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of estabilished atherosclerosis in mice. Proc Natl Acad Sei USA. 2000; 97:7458-4-7463.
13. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Solible CD40 ligand in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2003; 348:1104-11.
14. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. J Exp Med 2002; 195:245-57.
15. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A et al. Expression of Interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. Circulation 2001; 104:1598-603.
16. Blankemberg S, Tired L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. Circulation 2002; 106:24-30.
17. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interlukin-18 enhances atherosclerosis in a apoliprotpotein E (-/-) mice through release of interferon–y. Circ Res 2002; 90:E34-E38.
18. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/ interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. Circ Res 2001; 89:E41-E45.
19. Esposito K, Pontillo A, Di Paolo C, et al. Effect of weigth loss and lifestyle changes on vascular inflamatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 2003; 289:1799-804.
20. Hansson GK, Robertson AKL, Soderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2006; 1:297-329.
21. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2 -/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature 1998; 394:894-7.
22. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem. 2002; 277:49982-8.
23. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. Biochem J. 1998; 334:9-13.
24. Chen M, Kakutani M, Minami M, et al. Increased expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1107-15.
25. Metha JL, Li D. Indentification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1429-35.
26. Li DY, Chen HJ, Staples ED, et al. Oxidized low-density lipoprotein receptor LOX-1 and apoptosis in human atersclrotic lesion. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002; 7:147-53.
27. Cheung WM, D'Andrea MR, Andrade-Gordon P, et al. Altered vascular injury responses in mice deficient in protease activated

receptor-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19:3014-24.

28. Chi L, Li Y, Stehno Bittel L, et al. Interleukin-6 production by endothelial cells via stimulation of protease activated receptors is amplified by endotoxin and tumor necrosis factor?. J Interferon Cytokine Re 2001; 21:231-40.
29. Ruggeri ZM. Platelets in atherotrombosis. Nat Med. 2002; 8: 1227-34.
30. Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, et al. Protease activated receptor-2 (PAR2) mediates smooth muscle cell migration induced by tissue factor/factor VIIa complex. Thromb Res 2002; 107:271-6.
31. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, et al. Peroxine proliferator-activated receptors actovators target human endothelial cell interaction. Arteriocler Thromb Vasc Biol 1999, 19:2094-104.
32. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator activated receptor gamma activators. Circulation 2000; 101:235-8.
33. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors and the crossroads between lipid metabolisms and inflammation. Inflamm Re 2000; 49:497-505.
34. Barbier O, Pineda Torra I, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:717-26.
35. Li AC, Brown KK, Silvestre, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice. J Clin Invest 2000; 106:523-31.
36. Delerive P, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors activators in inflammation control. J Endocrinol 2001; 169:453-9.
37. Edfelt K, Agerberth B, Rottenberg ME, et al. Involvement of the antimicrobial peptide LL-37 in humam atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:1551-7.
38. Ansell BJ. Targeting the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. Am J Cardiol 2007; 100:3N-9N.
39. Geng YJ, Azuma T, Tang JX, et al. Caspase 3-induced gelsolin fragmentation contributes to actin cytoskeletal collapse, nucleosys and apoptosis of vascular smooth muscle cells exposed to proinflamatory cytokines. Eur J Cell Biol 1998; 77:294-302.
40. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. Nat Med. 2002 Apr; 8:403-9.
41. Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. Cardiovasc Res 2007; 75:640-8.
42. Lindstedt KA, Leskinen MJ, Kovanen PT. Proteolysis of the Pericellular Matrix A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24:1350-8.
43. Fung E, Tang SMT, Canner JP. Delta-like 4 induces notch signaling in macrophages: implications for inflammation. Circulation 2007; 115:2948-56.
44. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest. 1994;94: 251-62.
45. Moreau M, Brocheriou I, Petit L, et al. Interleukin (IL)-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-I expression in cholesterol-loaded human monocyte-derived macrophages. Circulation 1999; 99:993-8.
46. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. Circulation 1999; 99:993-8.
47. Boyle JJ, Bowyer DE, Weissberg PL, et al. Human Blood-derived macrophages induces apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Faz-ligand/Faz interactions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21:1402-7.
48. Jormsjo S, Wuttge DM, Sisrjo A, et al. Differential expression of cysteine and aspartic proteases during progression of atherosclerosis in apolipropotein E-deficient mice. Am J Pathol. 2002; 161: 939-45.
49. Öörni, Sneck M, Brömme D, et al. Cysteine protease cathepsin F is expressed in human atherosclerotic lesions, is secreted by cultured macrophages, and modifies LDL particles in vitro. J Biol Chem 2004; jun 7. Epub ahead of print.
50. Shi GP, Sukhova GK, Gubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. J Clin Invest. 1999; 104:1191-7.
51. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:1702-11.
52. Nhan TQ, Liles WC, Chait A, et al. The pl7 cleaved form of caspase-3 is present within viable macrophages in vitro and in atherosclerotic plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1276-82.
53. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91:2844-50.
54. Inagaki Y, Yamagishi S, Amano S, et al. INF-y-induced apoptosis and activation of THP-I macrophages. Life Sci. 2002; 71:2499-508.
55. Edwards KM, Kam CM, Powers JC, et al. The human cytotoxic T cell granulle serine protease granzyme H has Chymotrypsin-like (Chymase) activity and is taken up into cytoplasmic vesicles reminiscent of granzyme B-containing endosomes. J Biol Chem 1999; 274:30468-73.
56. Seko Y, Sato O, Takagi A, et al. Perforin-secreting killer cell infiltration in the aortic tissue of patients with atherosclerotic aortic aneurysm. Jpn irc. 1997; 61:965-70.
57. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006; 37:1923-32.
58. Burger-Kentischer A, Gobel H, Kleemann R, et al. Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blochade of macrophage migration inhibitory factor. Atherosclerosis 2006; 184:28-38.
59. Kaartinen M, Pentillä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. Circulation 1994; 90: 1669-78.
60. Kelley JL, Chi DS, Abou-Auda W, et al. The molecular role of mast cells in atheroslcerotic cardiovascular disease. Mol Med Today 2000; 6:304-8.
61. Leskinen MJ, Kovanen PT, Lindstedt KA. Regulation of smooth muscle cell growth, function and death in vitro by activated mast cells: a potential mechanisms for the weakening and rupture of atherosclerotic plaques. Biochem Pharmacol 2003; 66:1493-8.
62. Kovanem PT. Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. Immunol Rev 2007; 217:105-22.
63. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106:2894-900.
64. Serrano Jr. CV, Ramires JAF, Venturinelli M, et al. Coronary angyoplast results in leukocyte and patelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angyoplasty. J Am Cardiol. 1997; 29:1276-83.
65. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloper-oxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. J Am Coll Cardiol 1996; 27:611-6.
66. Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ, et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. Am J Phatol 1966; 149:1617-26.
67. Valen G, Yan Z, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. J Am Coll Cardiol 2001; 38:307-14.
68. De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek RS, et al. The transcription factor NF-kB and regulation on vascular cell function.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: e83-e88.
69. Bourcier T, Sukhova G, Plibby P, et al. The nuclear factor kBs ignaling pathway participates in dysregulation of vascular and in human atherosclerosis. J Biol Chem 1997; 272: 15817-24.
70. Collins T, Read MA, Neish AS, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NFkB and cytokine-inducíble enhancers. FASEB J 1995; 9:8899-909.
71. Schreyer SA, Peschon JJ, LeBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55. J Biol Chem 1996; 271:2614-8.
72. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1859-67.
73. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR. Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. Atherosclerosis 1991;87:87-90.
74. Loree HM, Grodzinsky AJ, Park SY, et al. Statis circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. J Biomechanics 1994; 27:195-204.
75. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Am Coll Cardiol 2003; 41:15S-22S.
76. Higuchi M, Castelli JB, Aiello VD, et al. Great amount of C. pneumoniae in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. Arq Bras Cardiol 2000; 74:149-51.
77. Chen K, Thomas SR, Keaney JF Jr. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular signal transduction. Free Radic Biol Med. 2003; 35:117-32.
78. Laurindo FRM. Desequilíbrio redox, resposta vascular à lesão e aterosclerose. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP (ed.). Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Editora Atheneu: 2003; 115-32.
79. Flohe L, Brigelius-Flohe R, Saliou C, et al. Redox regulation of NF-kappa B activation. Free Radic Biol Med 1997; 22:1115-26.
80. Souza HP, Souza LC, Anastacio VM, et al. Vascular oxidant stress early after balloon injury: evidence for increased NAD(P)H oxidoreductase activity. Free Radic Biol Med 2000; 28:1232-42.
81. Bond M, Chase AJ, Baker AH, et al. Inhibition of transcription factor NF-kappaB reduces matrix metalloproteinase-1, -3 and -9 production by vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res 2001; 50: 556-65.
82. Aoki M, Nata T, Morishita R, et al. Endothelial apoptosis induced by oxidative stress through activation of NF-kappaB: antiapoptotic effect of antioxidant agents on endothelial cells. Hypertension 2001; 38:48-55.
83. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, et al. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor kappa B, and Egr-1. J Biol Chem 2002; 277:25032-9.
84. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. Nature 1998; 391:591-4.
85. Freyssinet JM. Cellular microparticles: What are bad or good for? J Thromb Haemost. 2003; 1:1655-62.
86. Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. J Clin Invest 1999; 104:93-102.
87. Janiszewski M, Do Carmo AO, Pedro MA, Silva E, Knobel E, Laurindo FRM. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity. A novel vascular redox pathway. Crit Care Med 2004; 32:818-25.
88. Janiszewski M, Pasqualucci CA, Souza LC, et al. Oxidized thiols markedly amplify the vascular response to balloon injury in rabbits through a redox active metal-dependent mechanism. Cardiovasc Res 1998; 39:327-38.
89. De Nigris F, Lerman LO, Ignarro SW, Sica G, Lerman A, Palinski W, Ignarro LJ, Napoli C. Beneficial effects of antioxidants and L-arginine on oxidation-sensitive gene expression and endothelial NO synthase activity at sites of disturbed shear stress. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:1420-5.
90. Werb Z, Mainardi CL, Vater CA, Harris EDJ. Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells: evidence for a role of plasminogen activator. N Engl J Med 1977; 296:1017-23.
91. Wainwright CL. Matrix metalloproteinases, oxidative stress and the acute response to myocardial ischemia and reperfusion. Curr Opin Pharmacol 2004; 4:132-8.
92. Ramires JAF, Higushi ML. O papel da infecção na aterosclerose e na disfunção endotelial. In: Endotélio e doenças cardiovasculares. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2003; 349-53.
93. Ott I. Tissue factor in acute coronary syndromes. Semin Vasc Med. 2003; 3:185-92.
94. Martorell L, Martinez-González J, Rodríguez C, et al. Thrombin and proteases-activated receptors in atherothrombosis. Thromb Haemost 2008; 99:305-15.
95. Laurindo FRM, Liberman M, Leite PF. Substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio. In Endotélio e doenças cardiovasculares. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003; 33-42.
96. Zambon A, Gervos P, Pauletto P, et al. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR- · activators. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:977-86.
97. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation Part I. Circulation 2003; 108:1917-23.
98. Stiko A, Regnstrom J, Shah PK, et al. Active oxygen species and lisophosphatidylcholine are involved in oxidized low density lipoproteins activation of smooth muscle cell DNA synthesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:194-200.
99. Hakkinen T, Luoma Js, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macropages in human and rabbit aterosclerotic lesions. Arteriocler Thromb Vasc Biol 1999; 19:2909-17.
100. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as na independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl Med. 2000; 343:1148-55.
101. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, et al. Loria C. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity With Calcified Coronary Plaque in Young Adults. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25:1-7.
102. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97: 425-8.
103. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standart cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285:2481-5.
104. Pai JK, Tobias O, Jing M, et al. Inflammatory marker and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med 2004; 351: 2599-610.
105. Libby P, Simon DI, Inflamation and Thrombosis. The Clot Thickens. Circulation 2001; 103:1718-20.
106. Pepys MB. The renaissance of C-reactive protein. Brit Med J 2001; 322:4-5.
107. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. Circulation 2003; 108:161-5.
108. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, et al. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – A 10 year follow-up study. Atherosclerosis 2002; 160: 433-40.
109. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grad inflamation and coronary heart diease: prospective study and updated meta-analyses. Brit Med J 2000; 321:199-204.
110. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwing M, et al. Prepocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 2001; 37:839-46.
111. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery by bypass grafiting predict re-

currence of ischemic events. Am J Cardiol 199; 84:459-61.
112. Bisoendial RJ, Kastelein JJP, Stroes ESG. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event. Atherosclerosis 2007; 195:e10-e18.
113. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, et al. Long-term exercice and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developinf ischemic heart disease. JAMA 1999; 281:1722-7.
114. Grayston JT. Antibiotic treatment of atherosclerotic cardio-vascular disease. Circulation 2003; 107:1228-30.
115. Anderson JL, Mehlestein JB. The ACADEMIC Study in perspective (Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia). J Infect Dis 2000; 181:S569-71.
116. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. Circulation 1999; 100:230-5.
117. Ridker PM, Rifai N, Clarfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 36:1959-65.
118. Ridker PM, Rifai N, Clarfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 36:1959-65.
119. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973-9.
120. Steinhubi SR, Badimon JJ, Bhatt DL, et al. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. Vasc Med 2007; 12:113-22.

Capítulo 5

Coagulação e Anticoagulação: Conceitos Básicos

Cyrillo Cavalheiro Filho
Roberto Abi Rached

Pontos-chave

- A terapia anticoagulante oral é cada vez mais freqüente em nossa população, e estima-se que mais de 30% da população acima dos setenta anos apresenta indicação da terapêutica em virtude da presença de taquicardia supraventricular, como fibrilação atrial.
- É de importância na rotina de atendimento do paciente anticoagulado obter, além de tempo de protrombina e índice de normalização internacional, hemograma, tempo de tromboplastina parcial ativada, determinação do nível de fibrinogênio, tempo de sangramento (método de Ivy) e contagem plaquetária.
- O arsenal terapêutico para reversão de anticoagulação é realizado com vitamina K_1 (fitomenadiona), plasma fresco congelado, complexo protrombínico e fator VIIa recombinante.
- O plasma fresco está indicado em pacientes com processos hemorrágicos por deficiências múltiplas de fatores de coagulação, secundárias a anticoagulação oral.
- O concentrado do complexo protrombínico é utilizado em casos restritos de pacientes com intoxicação varfarínica com hemorragia importante e/ou pacientes que não possam receber grandes volumes e apresentam distúrbios da hemostasia decorrente da anticoagulação oral.

Introdução

É prevalente o uso de anticoagulação oral por necessidades profiláticas (fibrilação atrial, prótese mecânica cardíaca, fenômenos tromboembólicos prévios etc.) e/ou para tratamento (tromboembolismo venoso ou arterial) por tempo prolongado com uso de anticoagulantes orais e, preferencialmente em nosso meio, com uso de varfarina. A cada ano, um número expressivo de pacientes experimenta a terapia anticoagulante.

Os pacientes submetidos à terapia anticoagulante apresentam, com alguma freqüência, necessidade de reversão da anticoagulação decorrente de circunstâncias cirúrgicas, traumáticas ou doença de base que os levaram a uma situação de risco.

Em decorrência dessas situações, algumas vezes os distúrbios trombóticos e/ou hemorrágicos são exuberantes, requerendo operações e, em geral, transfusões de sangue/hemocomponentes, bem como a administração de vitamina K_1, hemocomponentes e/ou hemoderivados em situações particulares. A hematologia e a hemoterapia em muito têm cooperado na avaliação e no acompanhamento dos pacientes que se submeterão a qualquer tipo de tratamento ou procedimento invasivo na vigência da anticoagulação.

De maneira prática, este capítulo mostra várias situações estabelecendo condutas baseadas em evidências, no manuseio da reversão da terapia anticoagulante oral.

A terapia anticoagulante oral é cada vez mais freqüente em nossa população, e estima-se que mais de 30% da população acima dos setenta anos apresenta indicação da terapêutica em virtude da presença de taquicardia supraventricular, como fibrilação atrial.

Ao definir hemostasia como o equilíbrio dinâmico entre a trombose e a hemorragia com a permanência do fluxo sangüíneo em estado líquido nos vasos, as alterações da hemostasia observadas durante o tratamento anticoagulante, seja com uso de anticoagulantes orais ou de heparinas, podem acarretar diversos distúrbios na função ou contagem plaquetária, modificações nos sistemas de coagulação, de anticoagulação, fibrinolítico e outras alterações hematológicas. [3]

Há anos pesquisa-se especialmente as substâncias anticoagulantes a serem ministradas em pacientes com

indicação para a realização de tratamento ou profilaxia antitrombótica. Relatos de sangramentos ocasionais e repentinos não são incomuns, sendo que se procura o anticoagulante ideal, que seja efetivo com poucos efeitos hemorrágicos.[4]

Apesar da melhoria e da padronização do uso de anticoagulantes, muitos problemas permanecem para os médicos, como início mais apropriado, manutenção, controle laboratorial das doses do anticoagulante administrado, manuseio da anticoagulação exacerbada, sangramento dos pacientes anticoagulados, melhores medicamentos e via de administração a ser utilizada em cada ocasião de risco, além do objetivo de evitar fenômenos trombóticos decorrentes da reversão da terapia antitrombótica.[2]

No preparo dos pacientes que serão submetidos a tratamento clínico e/ou cirúrgico, requisitos quanto ao estado hemostáticos e os níveis hematimétricos adequados deverão ser preenchidos. Aqueles com alto risco trombótico e/ou hemorrágico devem ser identificados e tratados. Medidas deverão ser instituídas em todo o período do tratamento hospitalar e domiciliar.

Relatos de sangramentos ocasionais e repentinos não são incomuns, assim como de fenômenos trombóticos decorrentes das terapias anticoagulantes e sua reversão em momentos críticos, respectivamente. No entanto, com o desenvolvimento de técnicas farmacológicas e as melhorias tecnológicas, aliadas ao aprimoramento técnico-cirúrgico e de terapia intensiva, as taxas de morbidade e mortalidade do paciente anticoagulado em situação de risco têm efetivamente diminuído.[5]

Para compreensão dos problemas hematológicos desenvolvidos no paciente anticoagulado em situação de risco e, principalmente, criticamente enfermo, tornam-se fundamentais cuidadosas avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas.[6]

A bibliografia é vasta em relação aos riscos de fenômenos trombo-hemorrágicos nesses pacientes. É importante, também, salientar que os riscos decorrentes das terapias instituídas, assim como da transfusão de sangue/hemocomponentes, deverão ser considerados. Cabe ressaltar que muitos pacientes apresentam maior preocupação com a possibilidade de receber uma transfusão de sangue do que com o próprio procedimento a que vão ser submetidos.[6]

Várias são as ações que levam à diminuição dos distúrbios hemostáticos. As relações risco/benefício e custo/efetividade do procedimento podem ser melhoradas quando as complicações dos pacientes são reduzidas.

A complexidade do paciente anticoagulado em situação de risco e a dificuldade em estudar isoladamente as variáveis que envolvem as condições clínicas (imobilização reduzida, idade avançada, obesidade, gestação, puerpério, próteses mecânicas cardíacas, endocardite, sepse, doença cardíaca cianogênica, diabete, insuficiência renal aguda ou crônica, câncer, baixo hematócrito, mutações trombofílicas genéticas ou adquiridas) e/ou cirúrgicas, somadas às condições de saúde prévias dos pacientes e medicamentos por eles utilizados, dificultam a avaliação hemostática não só pela complexa fisiologia envolvida, mas também pela interação multifatorial dos sistemas.[7]

Para reduzir os riscos hemorrágicos e as necessidades transfusionais, a fim de minimizar a possibilidade de transmissão de doenças e efeitos adversos relacionados à transfusão de sangue/hemocomponentes, além de reduzir os riscos trombóticos, é necessário um total entrosamento multidisciplinar entre intensivistas, clínicos, cirurgiões, hematologia, hemoterapia, anestesiologia e profissionais de enfermagem, fisioterapia, nutrição e odontologia, pois, quando for necessária a reversão da terapia anticoagulante, esta deve ser realizada de maneira programada.

Milhares de pacientes recebem terapia anticoagulante e são atendidos em serviços de emergências e de terapia intensivas no Brasil com necessidade de reversão da anticoagulação.

O objetivo dos programas de transfusão de sangue/hemocomponentes é realizá-la quando imprescindível e no limite das necessidades do paciente, de modo a expô-lo a um menor número de doadores. A redução de transfusões é conseguida mediante técnicas não-medicamentosas e do uso de agentes hemostáticos ou hemoderivados para minimizar a perda sangüínea perioperatória e o incremento de eritropoese.[9]

A melhoria dos protocolos de atendimento com procedimentos anestésicos, hemoterápicos e das técnicas cirúrgicas tem permitido que números expressivos de atendimentos de pacientes anticoagulados e criticamente enfermos transcorram sem necessidade de transfusões.

Procedimentos em pacientes em uso de anticoagulação são freqüentes. Casos de aneurismas de aorta, doenças vasculares em arcos aórticos, portadores de doenças críticas, emergências, reoperações em uso concomitante de terapia antiplaquetária, entre outros, em geral levam à necessidade de transfusões, acarretando um aumento da morbidade e da mortalidade a elas relacionadas.[11,12]

Fisiologia da hemostasia

Hemostasia pode ser definida como a permanência do fluxo sangüíneo em estado líquido nos vasos. A hemostasia ou controle do sangramento a partir de um local de injúria endotelial envolve:

- A interação do vaso sangüíneo com as estruturas que o suportam.
- A interação do vaso injuriado com a circulação plaquetária.
- A formação da fibrina pelo sistema de coagulação.
- A regulação de extensão do coágulo de sangue pelos inibidores da coagulação e do sistema fibrinolítico.

■ A remodelação e o reparo do local de injúria após a parada do sangramento.[8]

Estado atual da questão

Para a compreensão dos problemas hematológicos desenvolvidos em pacientes anticoagulados em situação de risco, torna-se fundamental uma avaliação hematológica, na medida do possível, seguida de um acompanhamento durante o procedimento, tratamento ou cirurgia a que o paciente for submetido.

Essa avaliação permitirá conhecer as condições pré-cirúrgicas, se houver necessidade de intervenção cirúrgica, estimar riscos intra e pós-operatórios e estabelecer condutas específicas, a fim de reduzir os efeitos das situações agravantes, sejam elas comuns a todas as cirurgias (hipotermia, hemodiluição, agentes farmacológicos, distúrbios hemodinâmicos, alterações metabólicas etc.) ou particulares de cada paciente. Em decorrência dessas situações, algumas vezes a hemorragia é exuberante, o que pode requerer reoperações, sendo freqüentemente necessárias transfusões de sangue/hemocomponentes.[9,10]

No preparo de pacientes que são atendidos em caráter de urgência e em estado crítico, requisitos quanto ao estado hemostático e em níveis hematimétricos adequados deverão ser preenchidos. Aqueles com maior risco hemorrágico devem ser identificados e tratados adequadamente para o distúrbio que os acometem (por exemplo, estenose aórtica com doença de von Willebrand adquirida por alteração de multímeros de alto peso molecular do fator de von Willebrand, púrpura trombocitopênica idiopática, síndromes mielodisplásicas, entre outras). Se uma eventual cirurgia não puder ser adiada, o incremento da perda de sangue intra e pós-procedimento cirúrgico ou invasivo deverá ser esperado e medidas deverão ser instituídas.[13]

Os testes de hemostasia podem ter valor preditivo da perda sangüínea e de fenômenos trombóticos. É de importância na rotina de atendimento do paciente anticoagulado obter, além do tempo de protrombina e do índice de normalização internacional (INR), hemograma, tempo de tromboplastina parcial ativada, determinação do nível de fibrinogênio, tempo de sangramento (método de Ivy) e contagem plaquetária. Testes como dímero-D (quantitativo pelo método imunoenzimático) e agregação plaquetária poderão também ser úteis, assim como o *screening* trombofílico. A história de sangramento anormal com o uso do anticoagulante deve ser pesquisada.[14,15]

Agentes que afetam a hemostasia, em associação com a terapia anticoagulante, como aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, abciximab, ginkgo biloba, protaglandinas e antiinflamatórios não-hormonais devem ser interrompidos, e anormalidades da hemostasia devem ser tratadas concomitantemente ao tratamento de reversão da anticoagulação em situação de risco.

Terapêutica

Numerosas estratégias têm sido experimentadas e recomendadas, a fim de evitar a transfusão de sangue/hemocomponentes e fenômenos tromboembólicos, utilizando instrumentos farmacológicos e não-farmacológicos, além do uso de hemoderivados, que não são isentos do risco de transmissão de doenças causadas por transfusão sangüínea.

Assim, em necessidades cirúrgicas e tratamentos intensivos, a anticoagulação deve ser interrompida e substituída, na medida do possível, por heparina não-fracionada ou de baixo peso molecular.

A manutenção de efetividade e segurança na dose de varfarina é extremamente dependente do controle laboratorial do INR, que deverá estar em nível terapêutico para cada indicação clínica, geralmente entre 2,00 e 3,00. Exceto em assistência circulatória mecânica, prótese mecânica em posição mitral e síndrome antifosfolipídica, o INR deverá estar entre 2,50 e 3,50.

A importância do controle é demonstrada em diversos estudos clínicos, que revelam que os distúrbios trombo-hemorrágicos ocorrem quando os níveis de anticoagulação estão fora dos parâmetros preestabelecidos e a segurança é conseguida em níveis terapêuticos.[17]

O arsenal terapêutico para reversão de anticoagulação é composto por vitamina K_1 (fitomenadiona), plasma fresco congelado, complexo protrombínico e fator VIIa recombinante.[17]

Vitamina K

A fitomenadiona (vitamina K_1) é um fator pró-coagulante. Sendo componente do sistema carboxilase hepático, a vitamina K_1 está relacionada à carboxilação pós-translacional dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X, e dos inibidores da coagulação, proteínas C e S. Os cumarínicos inibem a redução da vitamina K_1 (forma quinona) para vitamina K_1-hidroquinona e também previnem a redução para a forma quinona da vitamina K_1-epóxido que se forma após a carboxilação, sendo, portanto, um antagonista dos anticoagulantes tipo varfarina.

A vitamina K_1 é solubilizada por meio de um sistema coloidal fisiológico de micelas composto de ácido biliar lectina. O sistema de micelas mistas é caracterizado por melhor tolerabilidade local e sistêmica.

A administração da vitamina K_1 pode ser realizada por via endovenosa ou via oral. Doses orais de vitamina K_1 são absorvidas principalmente na porção média do intestino delgado. A absorção ótima requer a presença de bile e suco pancreático. A biodisponibilidade sistêmica após administração oral é de aproximadamente 50%, com grande variação individual. O início da ação ocorre aproximadamente uma a três horas após

a administração endovenosa, e de quatro a seis horas após a administração oral. A absorção intestinal de vitamina K_1 é prejudicada por várias condições, incluindo síndromes de má absorção, síndrome do intestino curto, atresia biliar e insuficiência pancreática. Pacientes idosos anticoagulados são mais sensíveis que jovens aos efeitos da vitamina K_1 por via parenteral.

A vitamina K_1 é rapidamente convertida em metabólitos mais polares, incluindo a vitamina K_1-2-3-epóxido. Alguns outros metabólitos são convertidos em vitamina K_1. Após degradação metabólica, a vitamina K_1 é excretada na bile e na urina na forma de glucuronídeos e sulfoconjugados. Menos de 10 % da dose é excretada pela urina na forma inalterada. A meia-vida de eliminação em adultos é de cerca de quatro a seis horas.

A ampola da vitamina K_1 deve ser protegida da luz, devendo ser armazenada em temperaturas inferiores a 25ºC, e há relatos de reações anafiláticas relacionadas. Duas apresentações são encontradas no comércio, em ampolas de 1 ml contendo 10 mg e, para uso em pediatria, em ampolas de 0,2 ml com 2 mg.[24]

Em nossa experiência, o uso oral é superior na grande maioria dos casos em relação ao endovenoso. Por não apresentar gosto agradável, deve ser diluído em suco de laranja, se possível.

Plasma fresco congelado

O concentrado de plasma fresco congelado é obtido por meio de centrifugação a partir de uma bolsa de sangue total. Cada unidade contém, em média, 200 a 250 ml de volume e é constituída de proteínas e fatores da coagulação e da anticoagulação.

O plasma fresco está indicado em pacientes com processos hemorrágicos por deficiência múltiplas de fatores de coagulação, secundárias a anticoagulação oral. Para administração, deverá ser descongelado em equipamento especial ou banho-maria em temperaturas entre 30ºC e 37ºC e infundido por meio de filtros apropriados.

A dose é muito variável, dependendo da situação clínico-cirúrgica do paciente, sendo que normalmente usa-se o parâmetro de 10 a 20 ml/kg de peso do paciente, com infusão realizada no máximo em quatro horas.[17]

É necessário conhecer alternativas terapêuticas antes do uso de plasma fresco congelado na reversão de anticoagulação, pois apresenta risco transfusional de transmissão de hepatites e HIV e pode predispor a reações alérgicas, lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI), sobrecarga volumétrica ou hipotensão na presença de cininas vasoativas em seu conteúdo.

Complexo protrombínico

O concentrado do complexo protrombínico é utilizado em casos restritos de pacientes com intoxicação varfarínica com hemorragia importante e/ou pacientes que não possam receber grandes volumes e apresentam distúrbios da hemostasia decorrentes da anticoagulação oral.[16, 18]

O hemoderivado é de grande valia em pacientes que estão anticoagulados com anticoagulantes orais e necessitam ser submetidos a procedimentos cirúrgicos de emergência ou que apresentam elevados índices de anticoagulação e hemorragia com risco de morte.[18,19]

O uso de concentrado protrombínico atualmente deve ser considerado como primeira escolha antes do plasma fresco congelado, por apresentar significativa redução de fenômenos adversos relacionados a doenças infectocontagiosas relativas a transfusões. Os concentrados atualmente produzidos apresentam em sua composição fatores do sistema de anticoagulação (antitrombina, proteínas C e S), minimizando os risco de fenômenos tromboembólicos verificados nos meados das décadas de 1980 e 1990.[16,18,19]

A dose preconizada de complexo protrombínico é calculada por meio da monitorização da atividade protrombínica; dessa maneira, a administração de uma unidade por quilograma de peso do paciente aumenta 1% da atividade protrombínica. Sempre deve-se lembrar que o paciente que faz uso de anticoagulação oral apresenta elevado risco trombótico, e o período de normalização do padrão hemostático deverá ser efêmero.

O efeito do complexo protrombínico na reversão da anticoagulação é esperado trinta a quarenta minutos após sua administração e, se possível, não se deve realizar a normalização total da hemostasia para 100% da atividade protrombínica.

A administração poderá ser repetida baseando-se no nível sérico, na meia-vida dos fatores a serem corrigidos, na atividade protrombínica e na presença de sangramento persistente. A dose inicial poderá ser integralmente repetida a cada seis a doze horas, ou enquanto forem mantidas as alterações laboratoriais em presença de distúrbios hemorrágicos.[16,18,19]

Fator VIIa recombinante

O fator VII ativado recombinante foi originalmente idealizado para ser administrado em pacientes com deficiência congênita ou adquirida do fator VII, ou hemofílicos portadores de inibidores do fator VIIIC ou IX, sendo a única aprovação no momento registrada pelo Food and Drugs Administration (FDA), como agente hemostático, nos Estados Unidos. No entanto, tem sido utilizado em várias situações de hemorragia com grande eficácia e sem apresentar efeitos adversos relevantes. As publicações mostram que o agente hemostático é eficaz e seguro, podendo ser usado como medida coadjuvante para alcançar o controle do fenômeno hemorrágico.[20-23]

Em circunstâncias especiais e "fora de bula", é também utilizado para reversão de anticoagulação oral com sangramento grave e em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de emergência.

A posologia preconizada varia de 15 μg a 120 μg/kg infundidos por via endovenosa a cada duas a seis horas, conforme a evolução clínica e o controle do sangra-

mento. A infusão em *bolus* é a preconizada, devendo-se evitar a infusão contínua.[20-23]

Condutas baseadas no índice de normalização internacional

Níveis de INR

A maioria das entidades nosológicas com indicação de anticoagulação deverão estar com o INR entre 2,00 e 3,00, exceto em prótese mecânica em posição mitral, assistência mecânica e síndrome antifosfolipídica, quando o INR deverá estar entre 2,50 e 3,50.

- **INR entre o nível terapêutico e 5,00**

Conduta:
– Corrigir a dose.

- **INR entre 5,01 e 10,0 sem sangramento**

Conduta:
– Suspender anticoagulante.
– Administrar vitamina K (1 a 2,5 mg) por via oral.
– Em paciente com elevado risco hemorrágico, considerar o uso de plasma fresco ou concentrado protrombínico.
– Controlar o INR em 24 horas.
– Se necessário, administrar doses adicionais de vitamina K (1 a 2,5 mg) por via oral, até que o INR esteja abaixo de 3,50.
– Reiniciar com redução de 50% da dose semanal.
– Realizar novo controle em 72 horas.

- **INR maior que 10,1 sem sangramento**

Conduta:
– Observar em ambiente hospitalar.
– Suspender anticoagulante.
– Administrar vitamina K (1 a 5,0 mg) por via oral.
– Em paciente com elevado risco hemorrágico, considerar o uso de plasma fresco ou concentrado protrombínico.
– Controlar o INR em doze horas.
– Se não houver redução do INR, administrar doses adicionais de vitamina K (1 a 5,0 mg) por via oral, com novo controle entre 12 e 24 horas, até que o INR esteja abaixo de 3,50.
– Reiniciar com redução de 50% da dose semanal.
– Realizar novo controle em 72 horas.

- **INR acima do nível terapêutico com sangramento e risco de morte**

Conduta:
– Suspender anticoagulante.
– Administrar plasma fresco ou concentrado protrombínico.
– Administrar vitamina K (1 a 10 mg) por via endovenosa.
– Pode-se administrar doses adicionais.
– Corrigir causa cirúrgica, se houver.
– Providenciar suporte médico intensivo e, se necessário, aporte hemoterápico.

- **INR acima do nível terapêutico com sangramento sem risco de morte**

Conduta:
– Suspender anticoagulante.
– Considerar administração de plasma fresco ou concentrado protrombínico.
– Administrar vitamina K (1 a 10 mg) por via endovenosa.
– Pode-se administrar doses adicionais.
– Corrigir causa cirúrgica, se houver.
– Providenciar suporte médico.

- **Manuseio da anticoagulação com interrupção temporária para realização de procedimentos de baixo risco trombo-hemorrágico (procedimentos odontológicos, dermatológicos simples, cateterismo por punção do braço)**

– Manter anticoagulação com monitorização do INR entre 2,00 e 2,50.
– Retardar dose do anticoagulante em seis horas do procedimento, retornando se não apresentar distúrbio hemorrágico.
– Realizar o procedimento com técnica esmerada, utilizando hemostáticos locais (ácido epsilon aminocapróico ou ácido tranexâmico).

- **Manuseio da anticoagulação com interrupção temporária para realização de procedimentos de moderado risco trombo-hemorrágico (anticoagulação plena por fibrilação atrial sem acidente vascular cerebral isquêmico prévio, evento tromboembólico há mais de três meses e com desaparecimento do fator causal)**

– Suspender anticoagulação oral cinco dias antes do procedimento.
– Iniciar heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada quando o INR estiver abaixo de 2,00.
– Considerar administração de vitamina K (1,0 a 2,0 mg) por via oral, se necessário.
– Suspender heparina de baixo peso molecular entre 12 a 24 horas do procedimento e heparina não-fracionada, doze horas do procedimento.
– Retornar uso da anticoagulação oral seis horas após a realização do procedimento ou até estabilização hemostática.
– Retornar administração de heparina de peso molecular ou heparina não-fracionada seis horas após o procedimento.
– Manter administração de heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada até que o INR esteja em 2,00.

- **Manuseio de anticoagulação com interrupção temporária para realização de procedimento de elevado risco trombo-hemorrágico (anticoagulação plena por fibrilação atrial com doença valvular, em paciente acima de 75 anos, em presença de disfunção ventricular, com evento tromboembólico há menos de três meses ou há mais de três meses com manutenção do fator de risco desencadeante, por prótese cardíaca mecânica, ou no pré-operatório de tromboendarterectomia de artéria pulmonar)**

– Suspender anticoagulação oral nos cinco dias anteriores ao procedimento.

– Iniciar heparina de baixo peso molecular quando o INR estiver ≤ 2,00.

– Considerar administração de vitamina K (1,0 a 2,0 mg) por via oral, se necessário.

– Iniciar heparina não-fracionada 24 horas após o procedimento, por via endovenosa, na dose de 10 a 15 UI/kg/h, mantendo uma relação do tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,70 e 2,50.

– Suspender a hepinefrina duas horas antes do procedimento com retorno após seis horas.

– Reiniciar anticoagulação após o risco hemorrágico cessar.

■ **Condutas estimuladas na anticoagulação oral**

– Preferencialmente utilizar varfarina.

– Administrar varfarina sempre com intervalo de uma hora das refeições, se possível com suco de laranja, pois a sua absorção é melhor em meio ácido (nunca deve ser tomada com leite).

– Não suspender a dieta com base em verduras (folhas verdes): apenas orientar o paciente para que realize uma alimentação sem grandes variações. É importante frisar que um número significativo de pacientes são vegetarianos.

– Usar antiinflamatórios não-hormonais predispõe a um maior risco hemorrágico.

– Evitar o uso de chá verde.

– Monitorar o INR após uma semana da introdução de novo medicamento.

– Evitar o uso concomitante de antiagregantes plaquetários e, se houver necessidade, associar apenas uma droga antiplaquetária.

Resumo

É comum a indicação de anticoagulação oral por necessidades profiláticas nos quadros de fibrilação atrial, prótese mecânica cardíaca e fenômenos tromboembólicos prévios. Para esta situação, em nosso meio, recomenda-se uso de warfarina.

Os pacientes em uso de terapia anticoagulante apresentam momentos de reversão da anticoagulação, como em decorrência de circunstâncias cirúrgicas, traumáticas ou doença de base, que os levaram a uma situação de risco. Devido a essas situações, em alguns casos os distúrbios trombóticos e/ou hemorrágicos são freqüentes, requerendo intervenção cirúrgica, transfusões de hemocomponentes e/ou administração de vitamina K_1.

Os testes de hemostasia podem indicar perda sangüínea e de fenômenos trombóticos. Para uma monitorização adequada do paciente anticoagulado, é importante obter, além do tempo de protrombina e do índice de normalização internacional, hemograma, tempo de tromboplastina parcial ativada, determinação do nível de fibrinogênio, tempo de sangramento e contagem plaquetária. Testes como dímero-D e agregação plaquetária poderão também ser úteis.

Bibliografia

1. Chamone DAF, Novaretti MCZ, Dorlhiac-Llacer PE. Manual de transfusão sangüínea. In Rached RA, Cavalheiro-Filho C. Cuidados perioperatórios de pacientes com alterações de pacientes com alterações hemostáticas congênitas. São Paulo: Roca, 2001; 157-67.
2. Agnelli G, Sonaglia E. Prevention of venous thromboembolism. Thrombosis Res 2000; 97: 49-62.
3. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. Anesthesiology 2004; 100: 722-30.
4. Pifarré R. Management of bleeding in cardiovascular surgery. Philadelphia: Hanley e Belfun, 1999; 502.
5. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood 1999; 93: 680-96.
6. Cavalheiro-Filho C. Aprotinina em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea: estudo duplo-cego para avaliação de seu mecanismo de ação, eficácia e segurança. São Paulo, 1997; 174p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
7. Rosendal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167-73.
8. Chapman HA, Wei Y. Genetic interactions between the coagulation a fibrinolytic systems. Thromb Haemost 2001; 86: 124-9.
9. Levy JH. Overview of clinical efficacy and safety of pharmacology strategies for blood conservation. Am J Heart-Sys Pharm 2005; 62(Suppl 4): S15-S19.
10. Levi M, Cromheecke ME, Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. Lancet 1999; 354: 1940-7.
11. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2004; 8: 267-81.
12. Spiess B. Risks of transfusions: outcome focus. Transfusion 2004; Suppl 44: 4S-14S.
13. Chamone DAF, Novaretti MCZ, Dorlhiac-Llacer PE. Manual de transfusão sangüínea. In Cavalheiro-Filho C, Rached RA. Cuidados perioperatórios de pacientes com alterações de pacientes com alterações hemostáticas adquiridas. São Paulo: Roca, 2001; 169-77.
14. Hertefelder H-J, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse C. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. Seminars in Thrombosis and Haemostasis 2005; 31:426-40.
15. Eckman MH, Erban JK, Singh SK, Kao GS. Screening for the risk for bleeding or thrombosis. Ann Intern Med 2003; 138: W15-W24.
16. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. In The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126(3): S204-S233.
17. American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, and the American Red Cross. Circular of information for the use of human blood and blood components. Bethesda, 1997.
18. Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arc Intern Med 2003; 163: 901-8.

19. Siddiqui MAA, Scott LJ. Recombinant factor VIIa (eptacog α): a review of its use in congenital or acquired hemophilia and other congenital bleeding disorders. Drugs 2005; 65(8): 1161-77.
20. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk. Hematology 2004; 9: 317-32.
21. Karkouti K, Beattie S, Wijeysundera DN, et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. Transfusion 2005; 45: 26-34.
22. Auler Júnior JO, Oliveira SA. Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular. In Cavalheiro-Filho C, Rached RA, Chamone DAF. Coagulopatias e hemoterapia. Porto Alegre: Artmed, 2004; 83-96.
23. Auler Júnior, JO, Oliveira SA. Pós-operatório de cirurgia torácica e cardiovascular. In Rached AR, Strunz CMC, Cavalheiro-Filho C. Anticoagulação e profilaxia. Porto Alegre: Artmed, 2004; 72-82.
24. www.roche.com.br/Products/kanakion_PT.htm
25. Rached RA. Manual de anticoagulação. São Paulo: BMS, 2006.

Capítulo 6

Regulação do Fluxo Coronário, Isquemia e Reperfusão Miocárdica

Antonio Eduardo Pereira Pesaro
Carlos V. Serrano Jr.
Juliano Lara Fernandes

Pontos-chave

- Em condições fisiológicas, a oferta de oxigênio, que depende do fluxo coronário e da resistência vascular, deve estar em equilíbrio com o consumo, determinado por inotropismo, cronotropismo e tensão miocárdica.
- Lesões ateroscleróticas geram obstruções significativas ao fluxo arterial epicárdico, limitando a oferta de oxigênio em valores fixos.
- A redução do conteúdo arterial de oxigênio também contribui para a diminuição da oferta: asfixia, intoxicação por monóxido de carbono, cor pulmonale ou anemia grave.
- O músculo cardíaco tem metabolismo predominantemente aeróbico, com elevada extração de oxigênio e baixa margem de reserva.
- O fluxo coronário é fundamental para a manutenção da oferta de oxigênio ao miocárdio.
- Na vigência de isquemia, há uma rápida resposta de vasodilatação e incremento de fluxo na microvasculatura, denominada hiperemia reativa.
- O óxido nítrico pode agir sobre a inflamação envolvida na instabilização de placas ateroscleróticas, reduzindo a circulação de citocinas, o recrutamento de células inflamatórias e o fator tecidual, além de diminuir moléculas de adesão leucocitária e a diferenciação de monócitos em macrófagos.
- As artérias coronárias são inervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas. A ativação simpática causa aumento da freqüência e inotropismo cardíaco, elevando o consumo de oxigênio.
- A ação parassimpática é mediada pela liberação de acetilcolina.
- Quando o fluxo coronário é reduzido por uma estenose, ocorre uma vasodilatação compensatória dos vasos de resistência da microcirculação.
- A restauração do fluxo sangüíneo leva a alterações fisiológicas e anatômicas, que incluem infiltração de neutrófilos, edema tecidual e dano à microcirculação, com subseqüente comprometimento do fluxo sangüíneo.

Introdução

Neste capítulo, serão abordados os conceitos de isquemia miocárdica e de fluxo e reserva coronária. Considerando-se que o miocárdio, para exercer adequadamente sua função contrátil, necessita de suprimento contínuo e elevado de oxigênio e glicose, e que é extremamente sensível à interrupção desse suprimento, caracterizaremos os determinantes de oferta e consumo que se alteram na vigência de isquemia. Em condições fisiológicas, a oferta de oxigênio, que depende do fluxo coronário e da resistência vascular, deve estar em equilíbrio com o consumo, determinado por inotropismo, cronotropismo e tensão miocárdica. Esse equilíbrio está comprometido durante a isquemia e a lesão do miocárdio.

Por fim, serão abordados os conceitos de miocárdio atordoado e hibernante, além das possibilidades atuais de monitorização invasiva do fluxo coronário.

Demanda e consumo de oxigênio pelo miocárdio

A isquemia miocárdica é classicamente descrita como um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. A redução da oferta ocorre por redução de fluxo ou mesmo por redução do conteúdo arterial de oxigênio (Figura 1).

A redução de fluxo pode ter instalação insidiosa, como no caso das síndromes coronárias crônicas e está-

veis. Nesse contexto, lesões ateroscleróticas geram obstruções significativas ao fluxo arterial epicárdico, limitando a oferta de oxigênio em valores fixos (Figura 2). Com o aumento da demanda, por exemplo, durante exercícios físicos, a oferta torna-se insuficiente, gerando isquemia. A representação clínica caracteriza-se por angina estável aos esforços. A redução de fluxo, contudo, também pode ser aguda, como nas síndromes coronárias instáveis. A rotura ou erosão de uma placa aterosclerótica determinam a formação de trombos compostos por plaquetas, fibrina e hemácias.[1] A redução de fluxo é abrupta e a isquemia ocorre mesmo em situações de baixa demanda, como no repouso. Durante espasmos coronários, como na angina variante de Prinzmetal, também ocorre redução súbita de fluxo epicárdico, porém geralmente reversível e sem a presença de trombose.[2] A redução do conteúdo arterial de oxigênio também contribui para a diminuição da oferta. Ela pode ocorrer durante asfixia, intoxicação por monóxido de carbono, cardiopatia congênita cianótica, *cor pulmonale* ou anemia grave.

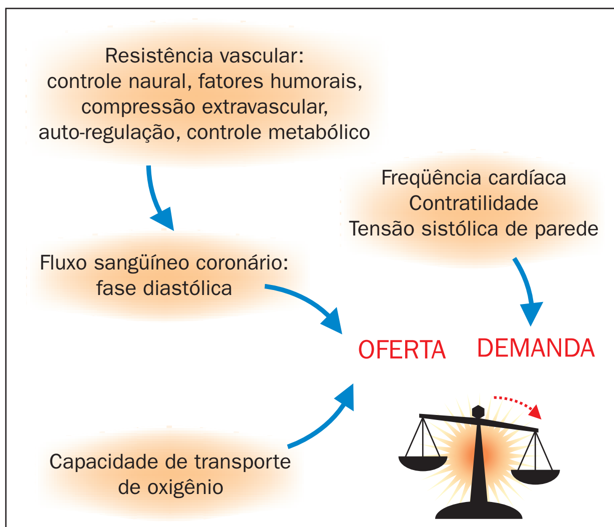


Figura 1. Fatores que influenciam a oferta e a demanda miocárdica de oxigênio.

Em contrapartida, a isquemia miocárdica pode ainda ser precipitada por elevações no consumo de oxigênio pelo miocárdio, como em situações de taquicardia (ansiedade, febre, dor, insuficiência cardíaca), aumento de contratilidade (durante o exercício, efeito de agentes vasoativos, descarga adrenérgica), ou mesmo na presença de elevação da tensão miocárdica por elevação da pressão intraventricular (hipertrofia ventricular, sobrecarga de volume e complacência reduzida por isquemia).[3]

O músculo cardíaco tem metabolismo predominantemente aeróbico, com elevada extração de oxigênio e baixa margem de reserva. Adicionalmente, não há estoques de oxigênio disponíveis em quantidade significativa no miocárdio. Durante a isquemia, ocorre redução da remoção de metabólitos e elevação de fosfatos inorgânicos com conseqüente redução da sensibilidade de miofilamentos ao cálcio. Portanto, a isquemia ocasionada por redução de oferta e/ou elevação de consumo determina profundas alterações metabólicas, elétricas e de contratilidade no miocárdio.[4]

Fluxo coronário

O fluxo coronário é fundamental para a manutenção da oferta de oxigênio ao miocárdio. Ele não depende

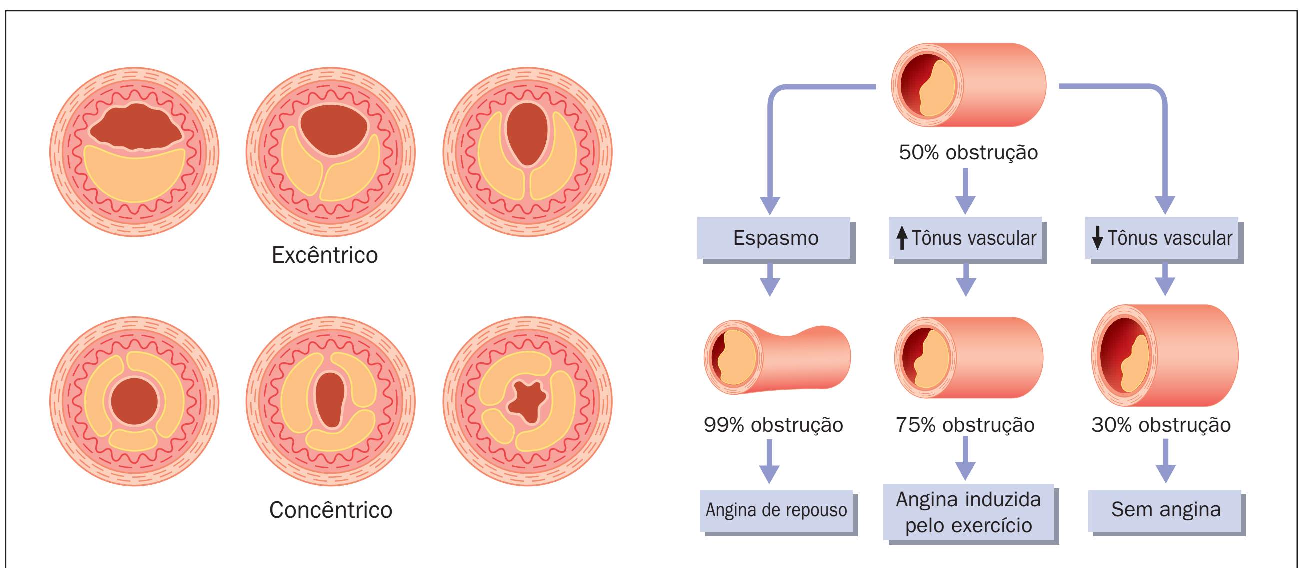


Figura 2. Estenose coronária como causa de isquemia.
Adaptada de Epstein S. Am J Cardiol 1981; 48:797-803.

apenas da perviedade de artérias epicárdicas de condução, freqüentemente comprometidas por aterosclerose e trombose intracoronária, mas também de vasos de resistência e da microcirculação. Além disso, o fluxo é regulado por fatores que descreveremos em seguida com interferências diversas, como vasodilatação, vasoconstrição e alterações inflamatórias. Entre eles, destacamos regulação metabólica, fatores endoteliais, auto-regulação, controle miogênico, compressão extravascular e controle neural (Figura 3).

Regulação metabólica

Na vigência de isquemia, há uma rápida resposta de vasodilatação e incremento de fluxo na microvasculatura, denominada hiperemia reativa. Essa resposta é mediada principalmente pela liberação de mediadores como adenosina, óxido nítrico (NO), prostaglandinas e pela participação dos canais de potássio. A adenosina é liberada sob estímulo da redução da tensão de oxigênio em cardiomiócitos e tem ação dilatadora potente. Forma-se a partir de adenosina trifosfato (ATP) em células miocárdicas, sendo transportada através do espaço intersticial, onde age sobre a musculatura lisa de arteríolas e é transformada em inosina e hipoxantina. Em pacientes portadores de aterosclerose ou fatores de risco cardiovasculares, pode haver incremento da ação da adenosina como mecanismo compensatório da depleção de óxido nítrico (NO).[5-7]

Os canais de potássio regulados por ATP também participam da vasodilatação reativa à isquemia. A abertura desses canais na musculatura lisa das artérias coronárias gera hiperpolarização da membrana, redução do influxo de cálcio por canais voltagem-dependentes e, conseqüentemente, vasodilatação. Como os canais de potássio podem ser bloqueados por glibenclamida, diversos experimentos em animais demonstraram que seu bloqueio reduz de maneira significativa a vasodilatação coronária, tanto sob efeito de hipóxia como em condições estáveis.[8,9]

Prostaglandinas são metabólitos do ácido aracdônico com ação vasodilatadora, liberadas principalmente em situações de hipóxia ou oclusão coronária. Sua ação pode ser inibida pelo uso de antiinflamatórios como a indometacina.[10] Durante o repouso, em condições fisiológicas, ou mesmo durante o exercício, parece não haver participação das prostaglandinas na regulação do fluxo coronário.[11]

Fatores endoteliais

O NO, também conhecido como fator relaxante derivado do endotélio, é sintetizado no endotélio a partir de L-arginina e sofre a ação da NO-sintase. Sua ação vasodilatadora, limitada por meia-vida curta, predomina sobre a musculatura lisa de artérias, pela ativação de guanilato ciclase, elevação de GMP cíclico (guanosina monofosfato) e redução de cálcio intracelular. A dilatação ocorre tanto em artérias epicárdicas como nos vasos de resistência. O estímulo para sua liberação depende fundamentalmente da presença de acetilcolina, trombina, agregação plaquetária (ADP, serotonina), histamina, bradicinina e do incremento das forças de cisalhamento na luz coronária ou no fluxo pulsátil. Ou

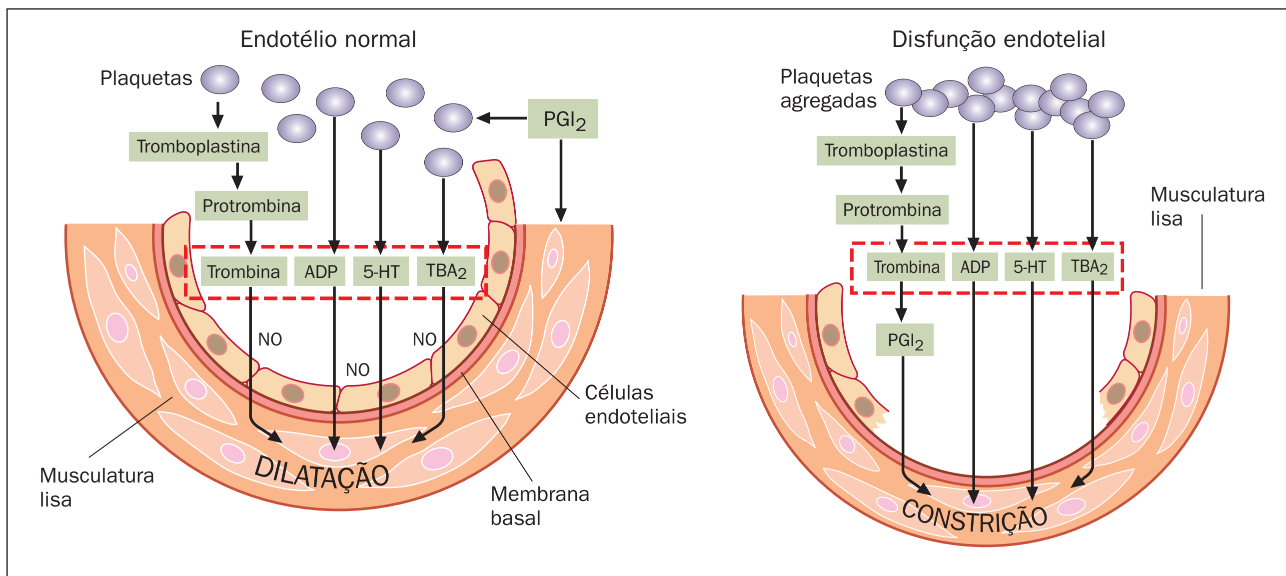


Figura 3. Função endotelial coronária. ADP: adenosina difosfato; NO: óxido nítrico; PGI_2: prostaglandina I_2; 5-HT: serotonina; TBA_2: tromboxane A_2.
Abrams J 1997.

seja, ele sofre tanto a influência de outros vasodilatadores como de fatores mecânicos e do processo trombótico, no qual tem função compensatória na regulação de fluxo.[12] O NO também pode agir sobre a inflamação envolvida na instabilização de placas ateroscleróticas, reduzindo a circulação de citocinas, o recrutamento de células inflamatórias e o fator tecidual, além de diminuir moléculas de adesão leucocitária e a diferenciação de monócitos em macrófagos.[13]

Um dos principais mecanismos envolvidos na instabilização de placa aterosclerótica e vasoespasmo é a disfunção endotelial, na qual há liberação irregular de NO com comprometimento do relaxamento arterial. A redução de NO está relacionada ao processo de aterosclerose e aos fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, hipertensão, diabete, tabagismo, menopausa, hiper-homocisteinemia, idade avançada e antecedentes familiares de coronariopatia.[14]

O efeito vasoconstritor associado ao tabagismo está, aparentemente, relacionado ao seu efeito direto sobre a função endotelial e pode ser revertido após interrupção do hábito.[15] Além disso, na presença de doença aterosclerótica, alguns agentes que normalmente não têm ação vasoconstritora passam a promover constrição e espasmo coronário, como é o caso da acetilcolina e da serotonina (liberada por agregação plaquetária). Em relação à acetilcolina, a inversão do efeito vasomotor ocorre pois sua ação vasodilatadora depende da liberação de NO, que é depletado na doença aterosclerótica.[16,17]

Durante exercícios físicos, em pessoas saudáveis, existe vasodilatação mediada por NO, entre outros agentes. No entanto, em portadores de aterosclerose, a redução de NO favorece a vasoconstrição e os sintomas anginosos em reação aos esforços. O mesmo distúrbio foi identificado em situações de estresse mental, teste de estresse térmico (*cold pressure test*) e taquicardia.[18]

Nas síndromes coronárias instáveis, também há presença de significativa disfunção endotelial. Nesse contexto, estão presentes vasoconstrição, vasoespasmo e resposta exacerbada à acetilcolina nas artérias relacionadas ao evento agudo, em relação às artérias estáveis.[19]

Acrescenta-se que a disfunção endotelial pode ser reduzida com o controle do colesterol plasmático por meio do uso de estatinas em pacientes dislipidêmicos, com melhora da perfusão e redução da isquemia.[20]

O fator hiperpolarizante do endotélio (FHE) também é um promotor endotelial de vasodilatação.[21] Mediante a hiperpolarização de células musculares lisas, obtida com o envolvimento de canais de potássio ativados por cálcio, há ação vasodilatadora e antiinflamatória, particularmente sobre artérias de pequeno calibre. A liberação de FHE é estimulada por fatores comuns à liberação de NO, como acetilcolina, bradicinina e aumento de forças de cisalhamento. Em situações de redução de NO por disfunção endotelial, pode haver elevação de FHE como mecanismo compensatório.[22] Da mesma forma, a prostaciclina, vasodilatador igualmente derivado do endotélio e originado da via da ciclooxigenase, eleva-se na presença de aterosclerose e pode também compensar a deficiência de NO.

Alguns fatores derivados do endotélio são vasoconstritores. Entre eles, destacamos as endotelinas, que apresentam potente ação vasoconstritora de início lento e longa duração, além de possível ação na proliferação de células musculares, remodelamento vascular e adesão leucocitária. Elas são estimuladas pela presença de trombina e catecolaminas e encontram-se elevadas em hipertensos, dislipidêmicos e pacientes com infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca.[23,24]

Auto-regulação de fluxo e controle miogênico

A auto-regulação constitui-se na capacidade de manutenção do fluxo coronário, da pressão ventricular e da contratilidade, apesar da redução da pressão de perfusão. Essa regulação é possível em virtude da vasodilatação dos vasos de resistência, possivelmente influenciada por NO e pelo controle miogênico. Este último caracteriza-se por resposta direta da musculatura lisa arterial às variações de pressão de perfusão. A auto-regulação é possível dentro de limites de pressão e, tanto em animais como em humanos, foram identificados valores semelhantes: extremos pressóricos entre 40 e 130 mmHg podem ser compensados, com manutenção da perfusão miocárdica.[25] Fora desses limites, geram-se isquemia e, conseqüentemente, redução de complacência, aumento de pressão ventricular diastólica e redução ainda maior do fluxo coronário.

Controle neural

As artérias coronárias são inervadas por fibras simpáticas e parassimpáticas. A ativação simpática causa aumento da freqüência e inotropismo cardíaco, elevando o consumo de oxigênio. Simultaneamente, há vasoconstrição sistêmica e de artérias coronárias. A contração de artérias epicárdicas de médio e grande calibres, mediada por α-receptores, pode favorecer a redistribuição de fluxo com favorecimento da perfusão do endocárdio, região freqüentemente mais vulnerável à isquemia, em particular durante o exercício.[26,27] Por sua vez, a norepinefrina liberada por terminações nervosas simpáticas age sobre α-receptores em vasos de resistência, promovendo vasodilatação. Essa ação pode contribuir com cerca de 25% da vasodilatação coronária que ocorre durante esforço físico.[28]

A ação parassimpática é mediada pela liberação de acetilcolina. Em pacientes saudáveis, a acetilcolina associada ao NO promove vasodilatação coronária. Porém, em pacientes com aterosclerose, o efeito pode ser inverso, com contração de células musculares lisas e vasoconstrição.[29]

Isquemia coronária

Diferenças entre o epicárdio e o endocárdio

O fluxo coronário normal é 25% maior no endocárdio quando comparado ao epicárdio.[30] Isso ocorre apesar de, durante a sístole, em razão da maior força compressiva extravascular, as arteríolas subendocárdicas terem seu fluxo reduzido. Graças à maior capacidade de dilatação dos vasos nessa porção do miocárdio, entretanto, o fluxo total de sangue durante o ciclo cardíaco consegue suprir a maior necessidade de oxigênio do subendocárdio que está sendo submetido a maior tensão na parede muscular.[31]

Quando ocorre isquemia miocárdica, a relação de fluxo de 1,25:1 do endocárdio para o epicárdio cai consideravelmente. Com apenas 40% de redução no fluxo coronário nas artérias epicárdicas, a relação entre as duas porções do miocárdio cai para 0,37:1.[32] Com reduções progressivas do fluxo ou testes que provoquem uma redistribuição dele, essa relação é reduzida ainda mais e pode levar a quadros de isquemia.

Deve-se lembrar também que, nas situações em que a pressão intracavitária se torna maior e a tensão na parede do miocárdio se amplia, o fluxo coronário pode ser reduzido de maneira significativa no endocárdio. Isso ocorre na hipertrofia ventricular esquerda e na insuficiência cardíaca, com um aumento da pressão diastólica final,[33] podendo ser corrigida com regressão da hipertrofia, redução da pressão diastólica ou pelo uso de medicamentos como os β-bloqueadores[34] ou inibidores da enzima conversora de angiotensina.[35]

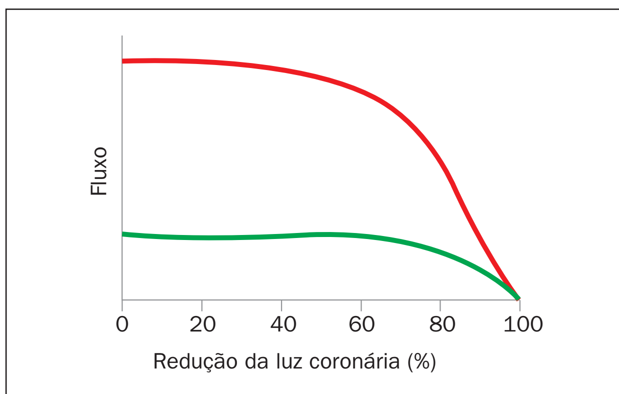


Figura 4. Na linha vermelha, observa-se o fluxo coronário máximo (durante exercício ou após vasodilatação medicamentosa). Nota-se que o fluxo máximo só se reduz a partir de uma redução de 40% da luz do vaso. Na linha verde, tem-se o fluxo coronário em repouso (cerca de 4 vezes menor que o fluxo máximo). No repouso, o fluxo só é reduzido a partir de cerca de 80% da obstrução luminal.
(Adaptado de Gould KL, et al.[37])

Estenoses coronárias

A cinecoronariografia simples, embora ainda hoje seja considerada o método padrão de referência para detecção anatômica de estenoses coronárias, traz poucas informações sobre as alterações do fluxo coronário provocado pela redução do diâmetro arterial. A diferença de pressão no vaso anterior à estenose *versus* sua porção distal é dada pelo inverso do diâmetro da estenose elevado a quatro.[36] Assim, reduções relativamente pequenas da luz coronária já provocam significativas reduções de fluxo. Isso pode ser evidenciado na Figura 4, na qual se observa que, embora no repouso, o fluxo coronário só se reduza a partir de uma redução de 80% na luz coronária, o fluxo máximo já se reduz a partir de uma diminuição de 40% da luz.[37]

Embora o cateterismo cardíaco diagnóstico possa facilmente prever a redução de fluxo nas duas pontas da figura em repouso (com estenoses < 40% ou > 80%), nas lesões intermediárias a esses valores, o fluxo coronário e a diferença de pressão entre o sítio proximal e distal à obstrução podem sofrer grandes variações. Elas ocorrem em razão do comprimento da estenose, da capacidade de distensão arterial (dada pela integridade endotelial, entre outros) e do tipo de fluxo existente naquela porção da artéria.[38] Assim, a gravidade da estenose coronária torna-se dinâmica,[39] limitando sua correta avaliação pelo simples luminograma da estenose.

Identificação da importância funcional da estenose

Para identificar se uma estenose coronária tem importância na redução do fluxo coronário e, portanto, pode gerar quadros isquêmicos, torna-se necessária a avaliação funcional daquela. Quando o fluxo coronário é reduzido por uma estenose, ocorre uma vasodilatação compensatória dos vasos de resistência da microcirculação,[40] conforme exemplo na Figura 5. Essa dilatação compensatória reduz a reserva de fluxo máxima daquele leito coronário. Quando o consumo de oxigênio miocárdico aumenta, por exercício ou outro estímulo hiperêmico, o fluxo coronário não se eleva tanto quanto em outro local onde não há uma obstrução significativa. Ao mesmo tempo, a diferença de pressão entre a porção proximal e distal da estenose aumenta à medida que a pressão distal é reduzida com a vasodilatação e se deixa fixa ou mesmo há constrição da luz do vaso no local da estenose.

Do entendimento da fisiopatologia que ocorre durante a estenose coronária e da relação entre fluxo epicárdico e da microvasculatura, podem ser tirados alguns conceitos a serem aplicados na prática clínica para estabelecer se determinada estenose tem importância fisiológica ou não. A primeira forma de medir a reserva do fluxo coronário se deu a partir da medida da velocidade desse fluxo, estabelecendo-se a reserva de ve-

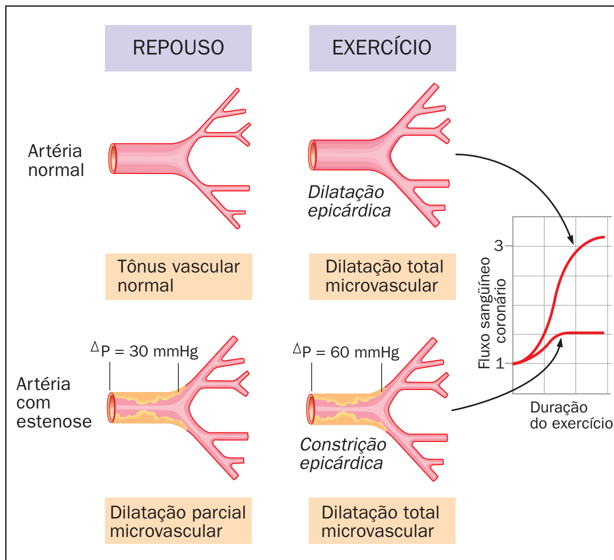


Figura 5. Na artéria normal a microvasculatura no repouso apresenta-se sem dilatação. Durante o exercício, tanto a microvasculatura quanto as artérias epicárdicas se dilatam, com um aumento significativo do fluxo coronário. Na artéria estenótica, há uma dilatação compensatória da microvasculatura para aumentar o fluxo sangüíneo em repouso, com uma queda da pressão pós-estenose. No exercício, a microvasculatura tem uma baixa reserva para se dilatar ainda mais, levando a uma redução da pressão pós-estenose que é ainda mais intensificada por uma discreta constrição da artéria no local da placa.[38]

locidade de fluxo (CVR).[41] Para isso, durante o cateterismo cardíaco, utiliza-se um cateter com um cristal de Doppler em sua ponta, capaz de medir a velocidade do sangue na artéria epicárdica. A diferença de velocidade entre o estado em repouso e após um estímulo hiperêmico (seja com adenosina, dipiridamol, papaverina, exercício ou oclusão coronária) mostra a CVR. Um valor de CVR acima de 2 é considerado normal.[42] Entretanto, a CVR tem uma série de limitações, já que, se a microcirculação estiver anormal (no caso de hipertrofia ventricular esquerda, diabete, isquemia aguda ou crônica), sua medida pode estar reduzida mesmo na ausência de uma obstrução epicárdica. A CVR, portanto, não consegue distinguir qual dos dois componentes, epicárdico ou microcirculatório, é responsável pela sua redução.

Para melhor estabelecer a relação entre a velocidade de fluxo e obstruções coronárias, pode-se medir a CVR em outro leito sem obstruções epicárdicas e estabelecer uma CVR de referência. Fazendo a relação entre a CVR da artéria a ser analisada e a CVR de referência, obtém-se a medida da CVR relativa (rCVR).[37] Considerando que a doença microvascular é uniforme em todo o miocárdio, retira-se esse fator da equação e pode-se considerar a medida da rCVR mais específica em relação a lesões epicárdicas que a CVR absoluta. O valor considerado normal para a rCVR é > 0,8.[42]

Apesar de a rCVR ser mais específica que a CVR, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, por exemplo, não se pode estabelecer que a microcirculação é uniforme, uma vez que há áreas bastante heterogêneas no miocárdio. Da mesma forma, em pacientes com doença aterosclerótica difusa, pode não ser possível estabelecer um vaso de referência que sirva de comparação ao vaso que se deseja estudar. A partir dessas limitações, se desenvolveu uma outra medida de avaliação funcional de estenose coronária, denominada reserva de fluxo fracionada (FFR).[43] Diferente da CVR, que mede a velocidade de fluxo, a FFR é baseada na diferença de pressão entre a porção proximal e distal de uma estenose. Ela mede a fração de fluxo máximo que passa através da estenose em comparação com a mesma artéria na ausência teórica da obstrução. Como a perfusão miocárdica durante a máxima vasodilatação é quase inteiramente dependente das pressões, sua medida nessa situação reproduz de forma bastante precisa o fluxo coronário (Figura 6A). Medindo a pressão distal e a pressão proximal durante o repouso e durante hiperemia máxima, a FFR fica independente da freqüência cardíaca, da pressão sistêmica e do *status* da microcirculação, refletindo o fluxo coronário tanto anterógrado quanto o retrógrado promovido por possível circulação colateral.[44] Um exemplo de medida de FFR encontra-se na Figura 6B. O valor normal da FFR é de 0,75, e valores abaixo dele indicam isquemia miocárdica.[45] Na Tabela I, encontra-se um resumo dos três métodos invasivos de avaliação da significância da estenose coronária.

Medida da reserva de fluxo coronário de forma não-invasiva

Do ponto de vista prático, é extremamente útil ter a medida invasiva da ação fisiológica de uma estenose coronária, uma vez identificada uma obstrução intermediária, para optar-se por realizar uma angioplastia ou implante de *stent* coronário. Entretanto, além do custo dos cateteres com Doppler ou capazes de medir as pressões intracoronárias, muitas vezes pretende-se estabelecer de maneira não-invasiva a verdadeira gravidade de determinada estenose.

Os primeiros métodos capazes de realizar tal tarefa surgiram com a medicina nuclear (por meio da tomografia por emissão de pósitrons [PET])[46] e a ecocardiografia.[47] A aplicação de tais métodos é relatada nos capítulos correspondentes. A grande desvantagem no caso da PET é a necessidade de ter uma região miocárdica normal para efeito de comparação, estabelecendo-se sempre a medida relativa da reserva coronária *versus* a medida absoluta dada pela FFR invasiva, por exemplo. Essa não é uma limitação da ecocardiografia, mas a resolução espacial do método também dificulta sua aplicação na prática clínica.

Conjuntamente a esses métodos, foram descritos trabalhos de identificação da reserva de fluxo absoluta mediante ressonância magnética cardíaca.[48] A ressonância permite não se limitar a uma medida relativa de fluxo, além de promover uma alta resolução espacial de imagem. Apesar dessas vantagens e do uso do método para pesquisa, a aplicação clínica dessa forma não-invasiva de determinação do fluxo coronário ainda não foi incorporada à rotina do cardiologista.

Importância clínica de se estabelecer a medida de fluxo coronário

Nas situações clínicas em que o cardiologista se depara com um paciente com uma lesão angiograficamente definida como intermediária, a determinação da importância fisiológica dessa lesão torna-se fundamental para a decisão do tratamento oferecido ao paciente. Nas situações de lesões intermediárias em que a fisiologia coronária avaliada por meio da CVR ou da FFR foi normal, o número de eventos em dois anos ficou abaixo de 10%, de acordo com diversos estudos.[48,49] A sensibilidade da FFR, por exemplo, para identificar defeitos de perfusão reversíveis por exames de imagem ou teste de esforço, foi determinada em 88%-100%, com especificidade de 87%-100% e acurácia de 93%.[45,50,51]

Além de situações diagnósticas, a avaliação fisiológica do fluxo coronário também pode auxiliar na determinação do sucesso terapêutico do tratamento percutâneo. Num estudo utilizando o parâmetro de FFR > 0,9, observou-se que, nesses pacientes, a taxa de nova intervenção aos 24 meses foi de apenas 15%, comparada à de pacientes com FFR abaixo desse valor, com taxas de intervenção de até 30%.[52] Utilizando-se ressonância magnética e medidas da CVR com corte de 1,2 foram identificados com 83% de sensibilidade e 94% de especificidade os pacientes com reestenoses com obstruções acima de 75%.[53]

Reperfusão miocárdica

Lesão de reperfusão

A reperfusão de uma área previamente isquêmica, apesar de benéfica, pode causar nova corrente de lesão ao miocárdio, caracterizando um processo conhecido por lesão de reperfusão.[54] A restauração do fluxo san-

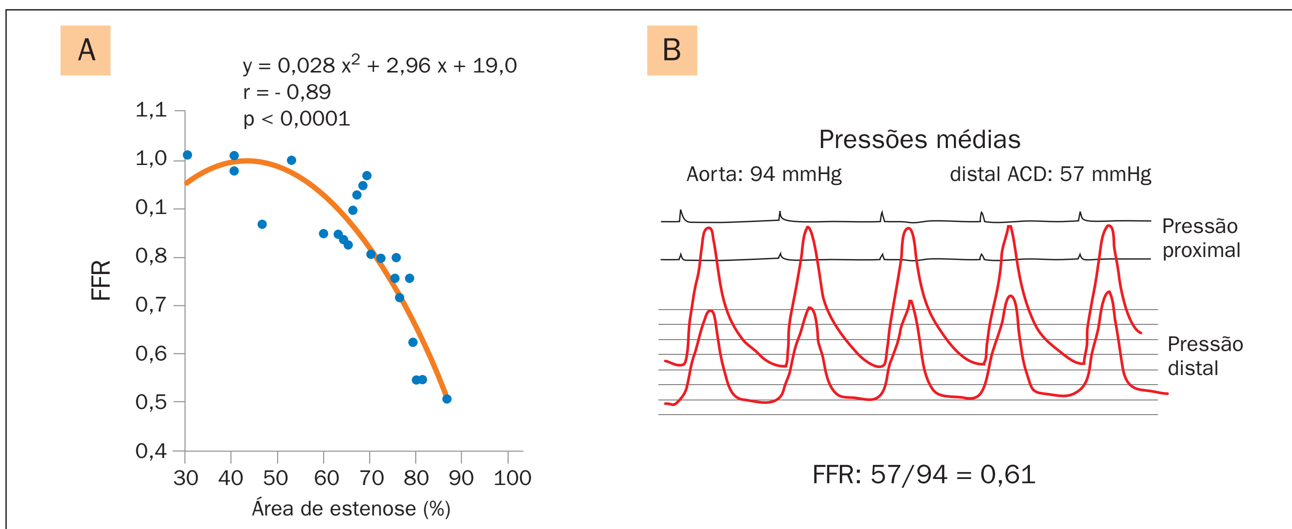


Figura 6. A – Gráfico demonstrando a relação entre a área de estenose e a FFR. A: observa-se que a FFR cai acentuadamente após estenoses acima de 70%. B: medida de pressão distal e proximal em um paciente com estenose da artéria coronária direita (ACD). Nesta lesão, há uma redução siginificativa da FFR para 0,61, indicando limitação grave do fluxo coronário.[70] FFR = reserva de fluxo fracionada.

Tabela I. Comparação da reserva de velocidade de fluxo (CVR), CVR relativa (rCVR) e reserva de fluxo fracionada (FFR)

	Independência hemodinâmica	Independência da microcirculação	Valores normais sem equívocos	Uso em doença multiarterial	Avaliação da circulação colateral durante angioplastia
CVR	–	–	> 2,0	+	+
rCVR	+	+	1,0	–	–
FFR	+	+	1,0	+	+

Adaptado de Kern MJ.[40] Copyright 2000, American Heart Association.

güíneo leva a alterações fisiológicas e anatômicas, que incluem infiltração de neutrófilos, edema tecidual e dano à microcirculação, com subseqüente comprometimento do fluxo sangüíneo. A lesão de reperfusão apresenta-se sob as formas de miocárdio atordoado, lesão do endotélio e da microcirculação, dano celular irreversível ou necrose. Com a disfunção endotelial, ocorre vasoconstrição, ativação de plaquetas e leucócitos, aumento da produção de radicais livres de oxigênio, bem como extravasamento de fluido e proteínas.[55]

A resposta inflamatória também parece desempenhar papel fundamental na lesão da microcirculação após reperfusão. As principais evidências de tal achado são a liberação cardíaca de interleucinas 6 e 8, a ativação cardíaca de neutrófilos e a lesão endotelial manifestada pela liberação cardíaca de trombomodulina.[56] Tendo em vista o envolvimento da inflamação na patogênese das síndromes isquêmicas coronárias, a proteína C-reativa (PCR) tem sido o foco de algumas pesquisas recentes que procuram associar os níveis desse marcador, medidos na admissão do paciente, com resultados em curto e longo prazos da trombólise em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Os achados indicam que, em pacientes com níveis aumentados de PCR, a reperfusão não apresenta resultados tão satisfatórios, havendo maior incidência da persistência da elevação do segmento ST, além de maior mortalidade por causa cardíaca no hospital ou em longo prazo.[57]

Fenômeno de *no reflow*

O *no reflow* ocorre quando um segmento miocárdico tem como características uma perfusão inadequada e uma circulação epicárdica sem lesões obstrutivas após um infarto agudo do miocárdio, tratadas com trombólise ou intervenção mecânica.[58] O fenômeno ocorre em até 30% dos casos dos infartos agudos tratados e está associado a um pior prognóstico com maior incidência de insuficiência cardíaca e remodelamento ventricular.[59]

As causas das alterações de reperfusão que levam ao fenômeno de *no reflow* são múltiplas. Em primeiro lugar, a produção de radicais livres de oxigênio foi demonstrada em pacientes após tratamento percutâneo com balão,[60] mostrando que esses radicais modificam a permeabilidade capilar e a homeostase do cálcio. Além desse mecanismo, no local reperfundido ocorre aumento da contratilidade vascular, aumento do número de receptores para angiotensina II e ativação inflamatória, como já mencionada na lesão de reperfusão.[61]

Identificação do *no reflow*

A suspeita de obstrução da microcirculação pode ser constatada a partir do ECG com a persistência da elevação do segmento ST.[62] Vários métodos não-invasivos são capazes de auxiliar na demonstração do fenômeno de *no reflow*, apesar da restauração de um fluxo TIMI 3 na angiografia coronária. O ecocardiograma com contraste trouxe grande progresso para a identificação dessa alteração de reperfusão miocárdica e pode ser utilizado para identificar tais pacientes.[63] A PET também pode ser utilizada para tal caracterização,[64] embora seu alto custo limite sua acessibilidade clínica de rotina.

Mais recentemente, a ressonância magnética cardíaca possibilitou a detecção e a investigação do *no reflow* com alta resolução de imagem.[65] A ressonância cardíaca permite não só a visualização da área de *no reflow*, mas também possibilita informações prognósticas quanto à viabilidade do segmento com defeito da microcirculação e suas chances de recuperação contrátil.[66] Um exemplo de imagem de *no reflow* detectado pela ressonância magnética cardíaca pode ser observada na Figura 7.

Invasivamente, o fenômeno de *no reflow* pode ser identificado pela lentificação do fluxo coronário epicárdico após a abertura da artéria que está sendo estudada. Essa lentificação foi classificada de acordo com o escore de TIMI:[67]

- 0, para ausência de fluxo coronário;
- 1, para presença de opacificação da artéria após a obstrução, mas sem opacificação de toda a coronária;
- 2, para presença de opacificação total, mas com fluxo lento;
- 3, para fluxo normal.

Mais recentemente, um escore de graduação da perfusão miocárdica foi descrito também pelo grupo TIMI:[68]

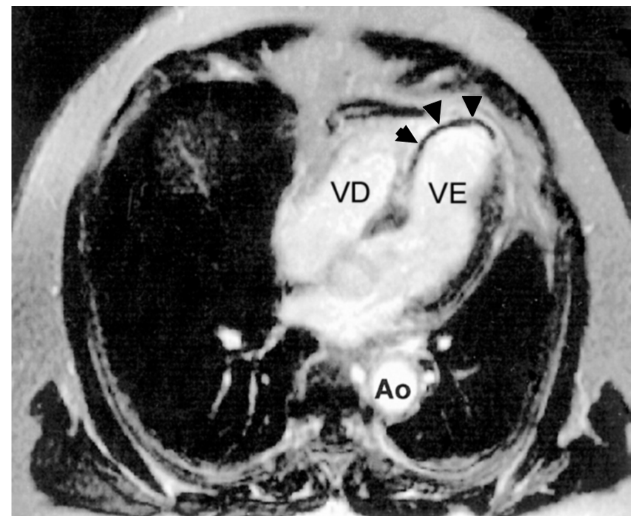


Figura 7. Imagem mostrando segmento ântero-septo-apical do ventrículo esquerdo (VE) com obstrução microvascular (setas) após a injeção de gadolíneo. A imagem em cine mostrou discinesia dessa região compatível com miocárdio não-viável nessa porção do ventrículo. VD = ventrículo direito; Ao = aorta.
Adaptado de Lesser Jr et al.[71] Copyright 2003, American Heart Association.

- 0, para ausência de *blush* miocárdico;
- 1, para contraste que chega ao miocárdio e fica visível até a próxima injeção;
- 2, para contraste que chega ao miocárdio e é lentamente lavado com persistência até o final da injeção;
- 3, para entrada e saída normais do contraste no miocárdio.

Terapia para a lesão de reperfusão

Durante a realização do tratamento percutâneo em um paciente que se apresente com *no reflow* podem ser tentadas alguns agentes para minimizar ou reverter os efeitos da obstrução microvascular. A adenosina em altas doses já foi testada em pequenos estudos, assim como papaverina, nicorandil, nitroprussiato e abciximab.[58] Porém, o bloqueador de canal de cálcio verapamil mostrou ser o agente mais eficaz para essa finalidade, em especial no tratamento percutâneo de enxertos venosos.[69]

Para a prevenção da lesão de reperfusão antes de ser aberta a artéria coronária, vários estudos vêm sendo realizados com antiinflamatórios e inibidores de agregação plaquetária, além da utilização de filtros distais para o tratamento percutâneo. Esses estudos deverão trazer novas perspectivas para evitar o *no reflow* e para prevenção de complicações tardias.

Resumo

Em condições fisiológicas, a oferta de oxigênio, que depende do fluxo coronário e da resistência vascular, deve estar em equilíbrio com o consumo, determinado por inotropismo, cronotropismo e tensãomiocárdica. Esse equilíbrio está comprometido durante a isquemia e a lesão do miocárdio. A redução de fluxo pode ter instalação insidiosa, como no caso das síndromes coronárias crônicas e estáveis. Lesões ateroscleróticas geram obstruções significativas ao fluxo arterial epicárdico, limitando a oferta de oxigênio em valores fixos. Com o aumento da demanda, a oferta torna-se insuficiente, gerando isquemia.

O fluxo coronário não depende apenas da perviedade de artérias epicárdicas de condução, freqüentemente comprometida por aterotrombose intracoronária, mas também de vasos de resistência e da microcirculação. O fluxo é regulado por fatores metabólicos, endoteliais, de auto-regulação, miogênicos, de compressão extravascular e neurais.

A reperfusão miocárdica de uma área previamente isquêmica, apesar de benéfica, pode causar nova injúria ao miocárdio – caracterizando um processo conhecido por lesão de reperfusão. A restauração do fluxo sangüíneo leva a alterações fisiológicas e anatômicas, que incluem infiltração de neutrófilos, edema tecidual e dano à microcirculação, com comprometimento subseqüente do fluxo sangüíneo.

Bibliografia

1. Pesaro AEP, Serrano Jr CV, Nicolau JC. Infarto agudo do miocárdio: síndrome coronária com supradesnível do segmento ST. Rev Assoc Med Bras 2004; 50:214-20.
2. Cox ID, Kaski JC, Clague JR. Endothelial dysfunction in the absence of coronary atheroma causing Prinzmetal's angina. Heart 1997; 77: 584-90.
3. Braunwald ER. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. J Am Coll Cardiol 2000; 35:45B-50B.
4. Braunwald ER, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
5. Yada T, Richmond KN, van Bibber R, Kroll K, Feigl EO. Role of adenosine in local metabolic coronary vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276:H1425-H33.
6. Edlund A, Sollevi A, Wennmalm A. The role of adenosine and prostacyclin in coronary flow regulation in healthy man. Acta Physiol Scand 1989; 135:39-46.
7. Minamino T, Kitakaze M, Matsumura Y, et al. Impact of coronary risk factors on contribution of nitric oxide and adenosine to metabolic coronary vasodilation in humans. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1274-9.
8. Daut J, Maier-Rudolph W, Beckerath NV, Mehrke G, Gunther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. Science 1990; 247:1341-4.
9. Aversano T, Ouyang P, Silverman H. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation. Circ Res 1991; 69:618-22.
10. Afonso S, Bandow GT, Rowe GG. Indomethacin and the prostaglandin hypothesis of coronary blood flow regulation. J Physiol London 1974; 241:299-308.
11. Tune JD, Richmond KN, Gorman MW, Feigl EO. Control of coronary blood flow during exercise. Exp Biol Med 2002; 227:238-50.
12. Stepp DW, Nishikawa Y, Chilian WM. Regulation of shear stress in the canine coronary microcirculation. Circulation 1999; 100:1555-61.
13. Kinlay S, Selwyb AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endotelium, and the acute coronary syndromes. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32:S62-S66.
14. Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. Circulation 1997; 95:5-7.
15. Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. Prog Cardiovasc Dis 2003; 45(5):395-404.
16. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. J Am Coll Cardiol 1997; 29:308-17.
17. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39:287-324.
18. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 79:17-23.
19. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery: differende between the constrictor respons of the infarct-related coronary artery and that

of the noninfarct-related artery. J Am Coll Cadiol 1992; 19:725-8.
20. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, et al. Effects os short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. Circulation 1998; 98:1291-6.
21. Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization: beyond nitric oxide and cyclic GMP. Circulation 1995; 92:337-49.
22. Quilley J, Fulton D, McGiff JC. Hyperpolarizing factors. Biochem Pharmacol 1997; 54:1059-70.
23. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. J Hypertens 1998; 16:1081-98.
24. Hafizi S, Allen SP, Goodwin AT. Endothelin-1 stimulates proliferation of human coronary smooth muscle cells via the ET(A) receptor and is co-mitogenic with growth factors. Atherosclerosis 1999; 146:351-9.
25. Canty Jr JM. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. Circ Res 1988; 63:821-36.
26. Tune MD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. J Appl Physiol 2004; 97:404-15.
27. Feigl EO. Neural control of coronary blood flow. J Vasc Res 1998; 35:85-92.
28. Tune JD, Richmond KN, Gorman MW, Feigl EO. Control of coronary blood flow during exercise. Exp Biol Med 2002; 227(4):238-50.
29. Konidala S, Gutterman DD. Coronary vasospasm and the regulation of coronary blood flow. Prog Cardiovasc Dis 2004; 46(4):349-73.
30. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 29:429-64.
31. Akinboboye OO, Chou RL, Bergmann SR. Myocardial blood flow and efficiency in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 2004; 17:433-8.
32. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. Radiology 2004; 232:677-84.
33. Hittinger L, Shannon RP, Bishop SP. Subendomyocardial exhaustion of blood flow reserve and increased fibrosis in conscious dogs with heart failure. Circ Res 1989; 65:971-80.
34. Kumada T, Gallagher KP, Shirato K. Reduction of exercise-induced regional myocardial dysfunction by propranolol: studies in a canine model of chronic coronary artery stenosis. Circ Res 1980; 46:190-200.
35. Nikolaidis LA, Doverspike A, Huerbin R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. Circulation 2002; 105:2785-90.
36. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974; 34:48-55.
37. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. J Am Coll Cardiol 1990; 15:459-74.
38. Wilson RF. Assessing the severity of coronary artery stenoses. N Engl J Med 1996; 334:1735-7.
39. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. Circulation 1984; 70:917-22.
40. Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. Circulation 2000; 101:1344-51.
41. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. J Am Coll Cardiol 1993; 22:449-58.
42. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1154-60.
43. Pijls NH, Son JA van, Kirkeeide RL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993; 87:1354-67.
44. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. Circulation 1996; 94:1842-9.
45. Pijls NH, Bruyne B de, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med 1996; 334:1703-08.
46. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. Circulation 1999; 99:2871-75.
47. Stoddard MF, Prince CR, Morris GT. Coronary flow reserve assessment by dobutamine transesophageal Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1995; 25:325-32.
48. Hundley WG, Lange RA, Clarke GD. Assessment of coronary arterial flow and flow reserve in humans with magnetic resonance imaging. Circulation 1996; 93:1502-8.
49. Ferrari M, Schnell B, Werner GS. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. J Am Coll Cardiol 1999; 33:82-7.
50. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1995; 92:39-46.
51. Bartunek J, van Schuerbeeck E, de Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. Am J Cardiol 1997; 79: 478-81.
52. Bech GJ, Pijls NH, Bruyne B de. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. Circulation 1999; 99:883-8.
53. Nagel E, Thouet T, Klein C. Noninvasive determination of coronary blood flow velocity with cardiovascular magnetic resonance in patients after stent deployment. Circulation 2003; 107:1738-43.
54. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. Am Heart J 1999; 138:S69-S75.
55. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. Heart 2002; 87:162-8.
56. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92:748-55.
57. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 144:782-9.
58. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. Eur Heart J 2001; 22:729-39.
59. Ito H, Yu H, Tomooka T. Incidence and time course of left ventricular dilation in the early convalescent stage of reperfused anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1994; 73:539-43.
60. Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 77:122-7.
61. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. Circulation 2002; 105:656-62.
62. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. Circulation 1999; 99:1972-7.
63. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial con-

trast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. Am J Cardiol 1998; 82:932-7.
64. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 16:695-704.
65. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. Circulation 2004; 109:2080-5.
66. Shan K, Constantine G, Sivananthan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. Circulation 2004; 109:1328-34.
67. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. N Engl J Med 1985; 312:932-6.
68. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. Circulation 2002; 105:1909-13.
69. Michaels AD, Appleby M, Otten MH. Pretreatment with intragraft verapamil prior to percutaneous coronary intervention of saphenous vein graft lesions: results of the randomized, controlled vasodilator prevention on no-reflow (VAPOR) trial. J Invasive Cardiol 2002; 14:299-302.
70. Baumgart D, Haude M, George G. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. Circulation 1998; 98:40-6.
71. Lesser JR, Johnson K, Lindberg JL. Images in cardiovascular medicine. Myocardial rupture, microvascular obstruction, and infarct expansion: elucidation by cardiac magnetic resonance. Circulation 2003; 108:116-7.

Capítulo 7

Biologia Vascular da Aterosclerose e Complicações Agudas do Ateroma

Viviane Zorzanelli Rocha
Peter Libby

Pontos-chave

- A doença cardiovascular, cuja base fisiopatológica envolve a formação de placas ateroscleróticas na parede arterial e trombos (aterotrombose), é a principal causa de morte na maior parte do planeta.
- A visão mais moderna acerca da fisiopatologia da aterosclerose envolve fundamentalmente a inflamação, observada em todas as fases de formaçãoe complicação da placa aterosclerótica.
- Os chamados fatores de risco (dislipidemia, diabete e obesidade, hipertensão arterial, tabagismo, idade, gênero, predisposição genética, entre outros) são capazes de promover disfunção do endotélio vascular, tornando-o suscetível ao início do processo aterosclerótico.
- Moléculas de adesão e mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas produzidas pelo endotélio disfuncionante, culminam com o recrutamento e acúmulo de células inflamatórias na parede arterial.
- Macrófagos, linfócitos T e, mais recentemente, mastócitos, desempenham importantes papéis no desenvolvimento do processo aterosclerótico. A produção de matriz extracelular pelas células musculares lisas e a presença local de enzimas proteolíticas também são elementos determinantes da evolução e complicação de um ateroma.
- O ateroma pode complicar-se principalmente de duas formas: através de estenose arterial (crescimento da placa com obstrução gradual da luz do vaso) ou trombose arterial (oclusão súbita da luz arterial por formação de trombo sobre a placa). A trombose arterial é considerada o principal mecanismo de agudização da doença cardiovascular aterosclerótica.
- O avanço do conhecimento em aterosclerose vem mais recentemente se associando a inovações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas, como a descoberta de marcadores plasmáticos de eventos cardiovasculares, o desenvolvimento de novos métodos de imagem e o estudo de novos tratamentos e agentes.

Introdução

Relevância epidemiológica da aterosclerose

Na primeira metade do século XX, a doença cardiovascular já se estabelecia como a principal causa de morte na maior parte do mundo industrializado.[1] O gigantesco ônus decorrente da doença cardiovascular nesses países impulsionou entusiasticamente o conhecimento acerca dos fatores de risco e da patogênese da aterotrombose, base fisiopatológica das lesões arteriais que caracterizam o quadro da aterosclerose. Nas últimas décadas, o progressivo entendimento da gênese e da evolução da aterosclerose, aliado à redução da prevalência de alguns fatores de risco e aos aprimoramentos no tratamento da doença vascular coronária, resultou em significativa queda da mortalidade por doença cardiovascular nos Estados Unidos.[2] No entanto, a despeito dos importantes avanços conquistados, a doença cardiovascular mantém-se como primeira causa de morte nos países desenvolvidos e em grande parte das nações em desenvolvimento.[3]

Inflamação: um conceito novo e unificador em aterogênese

Até o início do século XX, havia duas fortes correntes em torno da etiologia da aterosclerose. A teoria de

Rokitansky, mais antiga, responsabilizava a trombose e a organização de trombos aderentes à parede vascular pela doença aterosclerótica. Por outro lado, segundo a linha de Virchow a aterosclerose decorria da degeneração da íntima.

No ano de 1908, Ignatovski anunciou que a aterosclerose se desenvolvia de forma implacável em coelhos após dieta rica em gema de ovo e leite. Entre 1908 e 1913, Stuckey, Chalatov e Anichkov provaram que o conteúdo lipídico da dieta, notavelmente o colesterol, era o fator determinante da doença nos coelhos.[2] No entanto, até meados do século passado, não havia unanimidade sobre a fisiopatologia da doença aterosclerótica.

Em uma visão contemporânea da aterosclerose, elementos de cada uma das teorias anteriores parecem não apenas coexistir, mas também apresentar-se conectados por um mesmo elo: a inflamação. Há pelo menos duas décadas, indícios inflamatórios vêm sendo identificados em cada uma das fases de desenvolvimento e complicação das placas ateroscleróticas, tornando o envolvimento da inflamação na fisiopatologia da aterosclerose uma noção consensual.[4]

A inflamação é a resposta a uma perturbação da homeostase normal de um órgão ou tecido. No vaso, o processo imunológico que caracteriza a aterogênese envolve células inflamatórias provenientes da circulação e elementos de todas as camadas da parede arterial. A compreensão dos diversos fatores e condições que resultam na inflamação da parede vascular arterial é mandatória para o entendimento da gênese e da progressão da doença aterosclerótica e será revisada neste capítulo.

Homeostase vascular

A estrutura de uma artéria de médio e grande calibres compõe-se de três túnicas: íntima, média e adventícia.

Túnica íntima

A túnica íntima constitui-se de monocamada de células endoteliais estendidas sobre uma membrana basal. As células endoteliais formam uma interface semipermeável entre o sangue e as demais camadas do vaso na macrocirculação (e entre o sangue e os tecidos, na microcirculação). Inicialmente considerado barreira inerte, o endotélio é hoje, sabidamente, uma superfície de propriedades biológicas únicas, graças a sua importante atuação como órgão endócrino.[5,6] Nesse sentido, o endotélio produz enorme gama de mediadores endógenos[5] capazes de controlar o tônus vascular, influenciar a adesão e a agregação plaquetárias e reger a integração entre endotélio e células inflamatórias. Em um contexto de equilíbrio homeostático, agentes de ações antagônicas são expressos pelo endotélio de forma balanceada, possibilitando a manutenção de adequado calibre vascular, a preservação do sangue em seu estado líquido e uma relação não-proliferativa entre elementos celulares sangüíneos e a superfície endotelial.

O processo de envelhecimento freqüentemente caracteriza-se por artérias portadoras de uma íntima mais complexa, que inclui células musculares lisas e matriz em sua composição. Esse fenômeno, conhecido como espessamento intimal difuso, pode ocorrer mesmo na ausência de aterosclerose.[7]

Endotélio e tônus vasomotor

O óxido nítrico (NO), considerado o mais importante fator relaxante derivado do endotélio, é um de seus grandes representantes na função vascular. A substância descrita inicialmente por Furchgott e Zawadzki[8] capaz de dilatar anéis de aorta de coelho pré-contraídos por norepinefrina foi apenas posteriormente identificada como óxido nítrico.[9] O óxido nítrico é produzido a partir de L-arginina através da atividade da forma endotelial da óxido nítrico-sintetase, uma das três isoformas conhecidas dessa enzima.[9] Suas ações biológicas são diversas. Difundindo-se a partir do endotélio até as células musculares lisas, o óxido nítrico é capaz de promover relaxamento. A difusão luminal do óxido nítrico, seguida de captação pelas plaquetas circulantes, inibe a adesão plaquetária e, em menor extensão, suprime a agregação plaquetária.[10] O óxido nítrico pode ainda prevenir ou inibir a proliferação celular na íntima vascular: em nível transcricional, é capaz de inibir a expressão de P-selectina[11] e da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1)[10] nas células endoteliais e da proteína quimiotática de monócito (MCP-1),[10] importante na migração de leucócitos para a íntima do vaso. Com base em todas essas considerações, não é difícil supor que a regulação do óxido nítrico tenha importância capital na fisiopatologia da ateroclerose.

Notavelmente, o endotélio não apenas produz o potente vasodilatador óxido nítrico, como também a endotelina-1 (ET-1),[13] o mais poderoso vasoconstritor já identificado. A ET-1 é formada após estimulação por hipóxia, *shear stress* e isquemia. Uma vez liberada pela célula endotelial, a ET-1 se liga a seu receptor ET-A expresso nas células musculares lisas, levando a um aumento da concentração intracelular de cálcio e ao incremento do tônus dessas células.[14] A interação entre a ET-1 e seu receptor ET-A também parece contribuir para a manutenção do tônus vascular basal. Em um contexto de disfunção endotelial, como na aterosclerose, em que as concentrações de óxido nítrico estão reduzidas, as ações da ET-1, sem o antagonismo fisioló-

gico, promovem vasoconstrição e proliferação das células musculares lisas.[15]

O tônus vascular pode ainda ser finamente regulado através de outros componentes vasoativos produzidos pelo endotélio, como a prostaciclina (PGI_2) e o fator ativador de plaquetas (PAF).[5] A PGI_2 foi o primeiro fator relaxante das células musculares lisas e derivado do endotélio a ser identificado. Induzida em sítios de disfunção vascular, é capaz de regular a vasoconstrição e a deposição de plaquetas.[16] O PAF, por sua vez, pode induzir vasodilatação ou vasoconstrição após infusão intravascular, dependendo da concentração administrada, do tempo e do leito vascular estudado. O PAF não parece ser um regulador da pressão arterial em condições basais, apesar de alguns estudos sugerirem o contrário.[17]

Endotélio e coagulação

O papel do endotélio na coagulação baseia-se principalmente no equilíbrio entre suas atividades anti e pró-trombóticas. Em um contexto homeostático normal, o endotélio comporta-se como superfície anticoagulante. Perturbado por forças físicas ou químicas, o endotélio transforma-se em superfície pró-coagulante, propriedade que, apesar de ter função protetora, é base de várias desordens trombóticas, como a aterosclerose.

O controle da geração de trombina é um passo fundamental na manutenção do endotélio como superfície antitrombótica, sendo portanto finamente regulado por diversos mecanismos: presença de antitrombina III[18] na matriz associada ao endotélio e expressão do inibidor do fator tecidual (TFPI)[19] e de trombomodulina (TM)[20] na superfície das células endoteliais.

A transformação do endotélio em superfície pró-trombótica em um cenário disfuncional envolve a expressão de vários fatores, reprimidos no contexto de equilíbrio homeostático. O fator tecidual (TF), por exemplo, é crucial na atividade pró-coagulante mediada pelo endotélio, não sendo grande surpresa, portanto, sua ausência na superfície endotelial ilesa, pelo menos no organismo adulto.[20] O TF, caracterizado por sua capacidade de acelerar a ativação dos fatores X e IX através do fator VII, é rapidamente expresso após lesão vascular[22] e tem sido amplamente encontrado nas células endoteliais de placas ateroscleróticas.[23]

Embora o simples balanço entre as vias anti e pró-fibrinolíticas seja um atraente mecanismo para explicar a fluidez sangüínea em um contexto hemostático normal, dados obtidos com animais *in vivo* mostraram que mais estudos são necessários para definir a relação entre células endoteliais quiescentes e ativadas e a fibrinólise. O ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), por exemplo, cuja produção parecia ser propriedade de todas as células endoteliais, tem sido demonstrado apenas em subpopulações quiescentes localizadas na microvasculatura.[24] Os mecanismos antifibrinolíticos baseiam-se principalmente nos inibidores do ativador de plasminogênio (PAI). O PAI-1, principal representante dessa classe, parece ser pouco ou nada expresso pelo endotélio quiescente,[25] mas, após exposição a estímulos inflamatórios, é sintetizado por células endoteliais em quase todo o leito vascular.[25]

Interação entre endotélio e células sangüíneas

Somando-se à sua contribuição na regulação do tônus vasomotor e na coagulação, o endotélio também expressa moléculas em sua superfície capazes de orquestrar o tráfego de células sangüíneas circulantes. Essas moléculas de superfície guiam a migração de leucócitos para órgãos específicos em condições fisiológicas e aceleram a migração para sítios de inflamação em resposta a várias citocinas pró-inflamatórias.

As plaquetas circulantes normalmente não interagem com a superfície endotelial,[26] graças à liberação de óxido nítrico, PGI_2, entre outros mediadores. Entretanto, quando em contato com componentes subendoteliais, tornam-se rapidamente ativadas, aderindo-se à superfície exposta. As plaquetas já aderidas interagem com plaquetas circulantes, produzindo um *plug* hemostático que, após a formação de trombina, torna-se um coágulo de fibrina estável.

Túnica média

A túnica média é predominantemente formada por células musculares lisas, cujo tônus contrátil, influenciado por mediadores locais como o óxido nítrico, é capaz de regular o calibre dos vasos. Nas artérias de grande e médio calibres, as células musculares lisas apresentam-se organizadas em camadas intercaladas por lâminas de matriz extracelular rica em elastina. Nas artérias de menor calibre, observa-se uma organização não tão bem definida, em que as células musculares lisas apresentam-se circundadas por matriz em uma trama contínua.

A artéria adulta normal exibe níveis significativamente baixos de renovação de células musculares lisas.[27] Em um contexto patológico, entretanto, fatores locais (fatores de crescimento, citocinas, células inflamatórias, colesterol modificado) e sistêmicos (pressão arterial) podem alterar substancialmente o equilíbrio entre a replicação e a morte dessas células.[28]

Túnica adventícia

A túnica adventícia, camada mais externa dos vasos sangüíneos, foi por muito tempo considerada apenas um tecido de suporte, exclusivamente destinado a for-

necer nutrição às camadas musculares da túnica média. Embora funcionalmente interconectadas, as camadas média e adventícia são estruturalmente separadas pela lâmina elástica externa. Recentemente, o papel supostamente passivo da adventícia em contextos patológicos vasculares envolvendo proliferação, migração, diferenciação e apoptose de células musculares lisas tem sido reanalisado.[29] Diversos estudos já demonstraram que os fibroblastos, importantes na composição da adventícia, mantêm estreita relação de reciprocidade com as células musculares lisas da túnica média, resultando em fundamental contribuição para o remodelamento vascular e a formação de neoíntima.[29,30]

Além dos fibroblastos, outras células também presentes na adventícia, como macrófagos e mastócitos, parecem contribuir para o papel ativo dessa túnica na função vascular. A geração de angiotensina II e citocinas por essas células,[31] na região perivascular, parece potencializar a produção endógena do ânion superóxido (O_2^-)[32] e de outros radicais livres de oxigênio, capazes de promover disfunção endotelial.

Início da aterogênese

Fatores de risco e disfunção endotelial

A hipótese de resposta endotelial à injúria como base para a origem da aterosclerose foi proposta há mais de vinte anos.[33] As observações iniciais enfatizavam a desnudação endotelial como primeiro passo na gênese da aterosclerose. Segundo a versão mais recente dessa hipótese, a simples presença de um endotélio disfuncionante já representa solo amplamente fértil para o desenvolvimento da aterosclerose.[33]

Processos patológicos diversos, conhecidos como fatores de risco, podem perturbar a função endotelial, destacando-se entre os tradicionais a dislipidemia, o diabete, a hipertensão arterial e o tabagismo. Através de mecanismos comuns, como o estresse oxidativo, os fatores de risco são capazes de promover um endotélio disfuncionante, caracterizado por alteração de suas propriedades homeostáticas normais.[5] Ao contrário de uma superfície predominantemente antiadesiva, antiproliferativa e anticoagulante, ganha espaço um endotélio apresentando monopólio de forças opostas, de fenótipo propício para o recrutamento de células inflamatórias circulantes e formação de trombos. A disfunção endotelial também compreende significativa redução de vasodilatadores, notavelmente de óxido nítrico, acompanhada de elevação de vasoconstritores.[34] Esse desequilíbrio, responsável por prejuízo da vasodilatação endotélio-dependente é a representação funcional da disfunção endotelial.[35]

A natureza sistêmica dos fatores de risco, entretanto, parecia impor um caráter contraditório à predileção da aterosclerose por determinados focos do leito vascular. A maior suscetibilidade dos sítios de ramificação dos vasos à formação da placa aterosclerótica é fenômeno consistente não apenas em humanos, mas também em animais de experimentação. O favoritismo das lesões por locais de desvio de fluxo e áreas de turbulência, ou em outras palavras, regiões de *shear stress* baixo,[36] alavancou diversos estudos acerca da importância do fluxo laminar como mecanismo ateroprotetor. O trabalho pioneiro realizado por Topper e Gimbrone identificou genes ateroprotetores seletivamente aumentados pelo fluxo laminar.[37] Os achados demonstraram que regiões de fluxo laminar desfrutam das propriedades antioxidantes, vasodilatadoras e antiinflamatórias desses genes. Exemplos desses genes incluem não apenas o já mencionado NO, como também a superóxido dismutase, que cataboliza o ânion superóxido (O_2^-) e a cicloxigenase-2, capaz de elevar a prostaciclina.

Dessa forma, a gênese da aterosclerose resulta da presença de fatores nocivos que incidem universalmente sobre o endotélio vascular e da ausência de fatores ateroprotetores em determinados focos do leito vascular. A aterosclerose é, portanto, uma doença focal e difusa.

Os fatores de risco tradicionais, muitos deles derivados do estudo de Framingham,[38-41] foram incorporados a algoritmos utilizados para predição de risco de eventos cardiovasculares. Embora tais sistemas de estratificação sejam amplamente utilizados, sua capacidade de classificação de risco ainda é limitada, tornando o estudo de novos fatores um campo altamente dinâmico. Múltiplos biomarcadores sangüíneos inflamatórios parecem estar associados a risco aterotrombótico,[42-44] mas ainda aguardam estudos adicionais mais amplos até que deixem a esfera experimental e possam ser adotados na prática clínica. A proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR), um dos carros-chefe da atual lista de biomarcadores, vem sendo testada como preditor de risco em diversos contextos,[42-46] que envolvem desde prevenções primária e secundária até eventos coronários agudos, mas sua incorporação aos algoritmos tradicionais ainda é alvo de muito debate.[47]

A influência aterogênica desses fatores de risco, isoladamente ou em conjunto, é altamente variável entre os indivíduos, reforçando a importância de outras condições patológicas, ou simplesmente de aspectos imutáveis, como idade, gênero e predisposição genética. Paralelamente, vem-se constatando que, apesar dos avanços da comunidade científica mundial na redução do impacto desses fatores de risco, a aterosclerose persiste majestosamente no topo das causas de morte de grande parte do planeta, sugerindo que a rede mantenedora da aterosclerose talvez seja muito mais ramificada do que se imaginava.

Hipercolesterolemia

A LDL (*low density lipoprotein* ou lipoproteína de baixa densidade) é matéria-prima fundamental na formação da placa aterosclerótica. Concentrações elevadas de LDL, por si só, constituem-se em importante causa de aterosclerose. Um indivíduo portador da forma homozigótica de hipercolesterolemia familiar pode ser exemplo muito ilustrativo do poder aterogênico da fração LDL do colesterol. Com níveis de LDL geralmente acima de 600 mg/dl, esses pacientes podem apresentar infartos do miocárdio antes dos dez anos de idade.

Surpreendentemente, a incubação *in vitro* de células mononucleares com partículas de LDL nativa não resultava em acúmulo de colesterol no interior dessas células.[48] Estudos posteriores tornaram evidente que a estrutura da LDL deveria ser de alguma forma modificada *in vivo* para participar da formação das células espumosas.[48] Na década de 1980, novos trabalhos apontaram finalmente a oxidação como um mecanismo biológico de modificação da LDL *in vivo*.[49] Uma vez oxidadas, as partículas de LDL podem ser incorporadas por macrófagos na íntima arterial por meio de receptores denominados *scavengers*, representados principalmente pelo *scavenger receptor A* (SRA) e pelo CD36. Esses estudos incentivaram diversos grupos a realizar experimentos com animais hiperlipidêmicos ApoE^{-}/$^{-}$ (deficientes em apolipoproteína E, importante componente do metabolismo do colesterol) e com deficiência dos receptores *scavengers*. Muitos desses trabalhos demonstraram significativa redução da aterosclerose e do acúmulo lipídico arterial nesses animais, culminando com o reconhecimento dos receptores *scavengers* como importantes fatores pró-aterogênicos e grandes responsáveis pela formação das células espumosas.[50] Esse paradigma vem sendo, no entanto, recentemente desafiado. Diferentes publicações vêm mostrando que as partículas de LDL podem não apenas sofrer outras modificações pró-aterogênicas além de acetilação e oxidação, como também ser capturadas pelos macrófagos por vias que não envolvem os clássicos receptores *scavengers*.

Ainda mais surpreendente foi o resultado de recente estudo com animais deficientes em ApoE e em receptores *scavengers*, em que se demonstrou aumento, ao invés de redução, das lesões ateroscleróticas nesses animais quando comparados com camundongos com deficiência única de ApoE, indicando um possível papel protetor para aquelas moléculas.[51] Uma das possíveis justificativas para esse achado se baseia no fato de que, na ausência dos *scavengers*, as partículas lipídicas modificadas livres na parede arterial são menos acessíveis ao mecanismo de transporte reverso, fenômeno ateroprotetor em que lípides são removidos do interior das células e, portanto, da placa aterosclerótica.[52]

O mecanismo de transporte reverso está fortemente associado à fração HDL (*high density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade)[53] do colesterol. Essa propriedade das partículas de HDL somada a suas funções antiinflamatórias[54] tornam as baixas concentrações plasmáticas dessa molécula um fator de risco para doença cardiovascular tão relevante quanto os elevados níveis de LDL.

Obesidade e diabete

O diabete melito, tipo 1 ou 2, é um importante fator de risco independente para doença vascular nos leitos coronário, cerebral e periférico.[55] A exposição crônica do leito vascular diabético a elevadas concentrações plasmáticas de glicose é capaz de produzir efeitos deletérios nas células por meio de vários mecanismos,[56] destacando-se a formação e a deposição de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs). Além de promover oxidação da LDL, contribuindo para a formação de células espumosas, e causar alterações no colágeno da íntima vascular, os AGEs parecem participar ativamente do processo de aterogênese, principalmente quando ligados a seus receptores na superfície das células (RAGEs). Nessa condição, eles podem mediar a liberação de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento[57] e promover a migração de monócitos e a proliferação de células musculares lisas,[58] eventos que promovem conexão entre hiperglicemia e aterogênese.

A recente constatação do possível declínio da expectativa de vida nos Estados Unidos, secundário ao aumento significativo do número de crianças obesas, motivou a classificação da obesidade como mais um fator de risco importante e independente de doença cardiovascular.[59] A obesidade, e particularmente o acúmulo de adiposidade visceral, parece aumentar o risco cardiovascular através de múltiplos mecanismos.[60] A resistência insulínica que freqüentemente acompanha a obesidade visceral caracteriza-se por perfil lipídico pró-aterogênico, com níveis elevados de LDL pequena e densa, e concentrações mais baixas de HDL. Níveis aumentados de ácidos graxos não-esterificados (NEFAs) liberados pelo tecido adiposo em um contexto de resistência insulínica também compõem alguns de seus efeitos deletérios,[60] por meio de disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo. Finalmente, o recente reconhecimento do tecido adiposo como poderosa fonte de citocinas e mediadores bioativos tornou a obesidade uma desordem caracteristicamente inflamatória.[61,62] O desbalanço desses mediadores inflamatórios, também chamados adipocitocinas, parece apresentar importantes efeitos metabólicos. O fator de necrose tumoral α (TNF-α), cuja secreção pelo tecido adiposo visceral apresenta-se aumentada em indivíduos obesos, é um dos grandes re-

presentantes desse grupo.[63] Em modelos animais de obesidade, a deleção do gene do TNF-α associa-se a significativo aumento da sensibilidade à insulina. Por outro lado, a adiponectina, hormônio secretado primariamente pelo tecido adiposo, apresenta níveis plasmáticos inversamente correlacionados com a adiposidade visceral. Suas propriedades antidiabéticas e múltiplas funções antiinflamatórias, reduzidas em indivíduos obesos, parecem desempenhar importante papel na fisiopatologia da doença cardiovascular.[64,65]

Hipertensão arterial

As causas de hipertensão arterial ainda são desconhecidas em cerca de 95% dos casos, condição denominada hipertensão primária ou essencial. Os restantes 5% dos casos em que a etiologia pode ser identificada são geralmente atribuídos à hipertensão arterial secundária. A hipertensão arterial essencial é o mais comum dos fatores de risco para aterosclerose, com uma prevalência mundial que chega a 27%, e sua relação com a mortalidade cardiovascular é direta, contínua e independente.[66,67] Sua incidência permanece crescente, como os índices alarmantes de obesidade e o envelhecimento progressivo da população em todo o mundo.[68]

A pressão arterial é um traço poligênico e complexo, influenciado por mútiplas variantes, genéticas e ambientais.[69] Polimorfismos ou mutações genéticas nos mais variados determinantes da pressão arterial (fatores relacionados a volume sangüíneo, débito cardíaco, resistência vascular e complacência) associados a fatores ambientais (como ingesta de sal e obesidade) caracterizam a base fisiopatológica da hipertensão essencial.[69]

Grande parte dos casos de hipertensão essencial consiste em elevações intermitentes e leves da pressão arterial em indivíduos de meia-idade, caracterizadas por vasoconstrição renal ou sistêmica. A contínua exposição do leito arterial a pressões supranormais e o próprio envelhecimento geram alterações vasculares que sustentam a vasoconstrição, a despeito da remoção dos estímulos hipertensivos iniciais.

Tabagismo

O tabagismo é o mais importante fator de risco prevenível de doença aterosclerótica cardiovascular. A cessação desse hábito diminui a mortalidade por doença arterial coronária em até 36%.[70] O tabagismo associa-se não apenas a eventos coronários, mas também a aumento das taxas de morte súbita, doença vascular periférica, aneurismas de aorta e acidentes vasculares cerebrais.

Além de prejudicar diretamente a função endotelial,[71] incluindo suas propriedades vasodilatadora, antitrombótica e fibrinolítica, o tabaco é capaz de acelerar a oxidação da LDL e ainda induzir inflamação.[72,73]

Recrutamento de leucócitos para a íntima vascular

Com base nas considerações anteriores, embora seja uma doença multifatorial, a aterosclerose geralmente se inicia a partir da mesma resposta do endotélio a uma série de estímulos.

Uma das primeiras alterações identificáveis na intimidade de um vaso disfuncional é o acúmulo de partículas lipídicas na íntima arterial.[74] Modificadas notavelmente pela oxidação, essas pequenas partículas lipoprotéicas tornam-se alvos muito mais fáceis de macrófagos presentes na íntima vascular. A produção de LDL oxidada, de fundamental importância na aterogênese, tem relação direta com as concentrações séricas de LDL,[75] com a permeabilidade do endotélio e com sua ligação a proteoglicanos da parede arterial.[76] Vários estudos já demonstraram a importância dos proteoglicanos na patogênese da doença vascular. Versican é um dos vários representantes desse grupo, identificados no tecido vascular ou sintetizados por células vasculares. Por um lado, em quantidade moderada e associado ao ácido hialurônico, o versican proporciona uma matriz viscoelástica capaz de absorver o impacto de forças mecânicas impostas ao vaso; por outro lado, em quantidades elevadas, ele pode se constituir em grande aliado do processo de aterogênese. Modificado por fatores de crescimento e citocinas, torna-se forte retentor de lipoproteínas na matriz extracelular. Ligadas ao versican, as partículas lipoprotéicas tornam-se mais suscetíveis à oxidação e à hidrólise enzimática, o que eleva significativamente seu potencial aterogênico.[77]

Paralelamente ao acúmulo e à modificação de lipídios na parede do vaso, o endotélio disfuncionante está fortemente associado ao recrutamento de leucócitos circulantes para a íntima vascular através da expressão de moléculas de adesão em sua superfície (Figura 1). A presença de partículas modificadas de LDL na íntima vascular é capaz de estimular a produção de citocinas,[78] que por sua vez, estimulam a expressão de genes codificadores de moléculas de adesão. E-selectina e duas moléculas de adesão da família das imunoglobulinas, a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), podem ser assim induzidas. A VCAM-1 também pode ser induzida na ausência de estimulação por citocinas. Estudos *in vivo* demonstraram que a hipercolesterolemia resulta não apenas em oxidação de lipídios na íntima, mas também na expressão de VCAM-1 pelo endotélio da aorta.[79] A ICAM-1, por sua vez, além de ser expressa na superfície das células endoteliais através de citocinas, parece ser induzida via *shear stress*.[80] Essa constatação provavelmente explica a expressão de ICAM-1 em regiões da aorta em que o endotélio está exposto a variações no *shear stress* causadas pelo fluxo sangüíneo.[81] Dessa forma, a perturbação do fluxo sangüíneo encontrada na hiper-

tensão arterial pode elevar a expressão de ICAM-1. Os dois fenômenos descritos acima estabelecem vínculo direto entre hipercolesterolemia e hipertensão arterial, tradicionais fatores de risco em aterosclerose, e o recrutamento de leucócitos para a íntima vascular.

O recrutamento de leucócitos é um processo que envolve múltiplas etapas. A primeira delas consiste no rolamento da célula leucocitária na superfície endotelial. Esse frágil contato intercelular inicial é mediado por selectinas,[82] enquanto a etapa subseqüente, caracterizada por firme adesão entre as células, depende da interação entre moléculas da família das imunoglobulinas (VCAM-1 e ICAM-1) no endotélio e integrinas na superfície do leucócito (Figura 1).

Uma vez aderentes, os leucócitos migram para a íntima sob influência de fatores quimiotáticos produzidos na região subendotelial (Figura 2). Várias citocinas quimiotáticas, conhecidas como quimiocinas, são produzidas por células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos durante a aterogênese. A MCP-1, quimiocina significativamente expressa em todos os estágios da aterosclerose,[83] promove recrutamento de monócitos.[84] Por outro lado, linfócitos são predominantemente recrutados para a intimidade do ateroma por outro grupo de quimiocinas, como a proteína 10 induzida por interferon (IP-10), a quimiocina α de célula T induzida por interferon (I-TAC) e a monocina induzida por interferon-γ (MIG).[85] Estudos envolvendo animais suscetíveis à aterosclerose (ApoE^{-}/$^{-}$ ou LDL receptor^{-}/$^{-}$) e também deficientes em MCP-1 ou seu receptor na superfície do leucócito, CCR2, demonstraram dramática redução das lesões ateroscleróticas.[86,87]

Trabalhos mais recentes sobre quimiotaxia e tráfego de monócitos em sítios inflamatórios destacam a participação de outros receptores na superfície dessas células. Em conjunção com o CCR2, o receptor CCR5 e, em particular, o receptor CX3CR1, conhecido como o receptor de fractalkina, parecem estar implicados no recrutamento de monócitos para a intimidade da placa aterosclerótica.[88] Esses e outros receptores ou marcadores apresentam-se de forma distinta na superfície dos monócitos circulantes, reforçando o conceito de heterogeneidade monocitária. Segundo essa noção, subpopulações de monócitos caracterizadas pela expressão daqueles e de outros receptores parecem predestinadas, ou, pelo menos, melhor equipadas, para infiltrar tecidos inflamados, como a placa aterosclerótica em formação.[88]

A heterogeneidade dos monócitos, no entanto, vai além da expressão diferencial de receptores quimiotáticos. Em camundongos hipercolesterolêmicos e ateroscleróticos, observou-se no sangue expansão da subpopulação de monócitos caracterizada por presença do marcador de superfície Ly-C6^{hi} em oposição ao marcador Ly-C6^{lo}.[89] Os monócitos Ly-C6^{hi} circulantes apresentaram participação preferencial no desenvolvimento da aterosclerose nesses animais, com maior poder de adesão ao endotélio e infiltração nas lesões vasculares.[89] Por outro lado, monócitos CD14^{hi}CD16^{-} parecem constituir

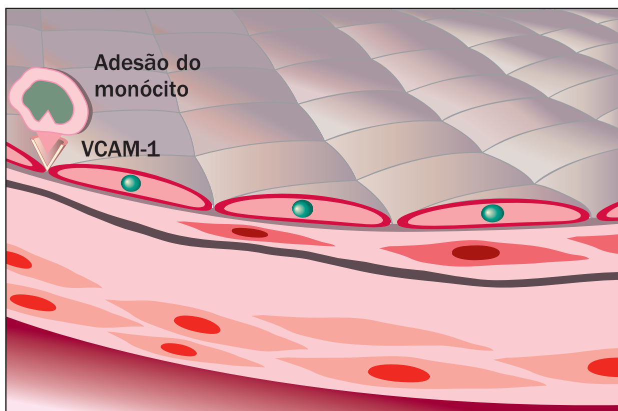


Figura 1. Início da aterogênese: adesão celular. As células endoteliais, sob influência da hiperlipidemia e de outros fatores de risco, começam a expressar moléculas de adesão. Monócitos e outras células inflamatórias circulantes interagem com essas moléculas na superfície do endotélio. Após uma fase de rolamento, mediada por moléculas de adesão denominadas selectinas, os monócitos passam para uma fase de adesão firme, caracterizada por interação entre moléculas da família das imunoglobulinas (como VCAM-1) no endotélio e integrinas na superfície do monócito. VCAM-1 = Molécula de adesão celular vascular.

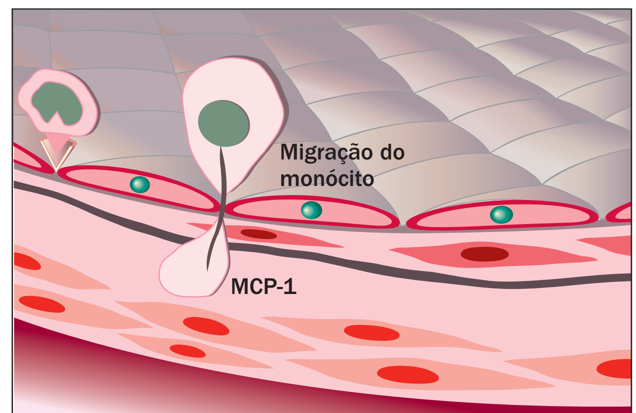


Figura 2. Início da aterogênese: migração celular. Após as fases de rolamento e adesão firme, os monócitos e outros leucócitos circulantes migram para a íntima sob influência de fatores quimiotáticos produzidos na região subendotelial. A MCP-1, quimiocina significativamente expressa em todos os estágios da aterosclerose, promove recrutamento de monócitos. Os linfócitos, por outro lado, são predominantemente recrutados para a íntima por outro grupo de quimiocinas. MCP-1 = Proteína quimiotática de monócito.

a versão humana dos monócitos Ly-C6hi, mas sua participação no desenvolvimento da aterosclerose e de complicações cardiovasculares ainda requer investigação.[89,90]

Formação da estria gordurosa: o papel dos macrófagos na resposta inflamatória inata

Estabelecidos na intimidade da parede arterial do vaso após o processo migratório, monócitos podem se diferenciar em macrófagos por ação do fator de estimulação de colônia de macrófago (M-CSF),[91] citocina produzida por células vasculares, estromais e pelos próprios macrófagos. Diferenciados, os macrófagos são capazes de incorporar as lipoproteínas modificadas que se acumularam na íntima, através dos receptores *scavengers* mencionados anteriormente (Figura 3). É interessante destacar que as partículas de LDL oxidada reconhecidas pelos receptores *scavengers* são apenas um exemplo de antígeno cujas captação, fragmentação e apresentação são mediadas por esses receptores. Diversos outros antígenos com perfil molecular semelhante ao de patógeno (endotoxinas bacterianas, fragmentos celulares apoptóticos) são suscetíveis a reconhecimento e processamento via *scavengers*.[92]

De maneira similar aos receptores *scavengers*, os receptores conhecidos como *toll-like receptors* (TLRs), presentes nos macrófagos, também reconhecem antígenos provenientes de microrganismos e partículas com padrão molecular semelhante.[93] Ao contrário dos primeiros, no entanto, os TLRs são capazes de iniciar respostas inflamatórias e induzir programas de ativação celular a partir dos antígenos reconhecidos.[93] Nesse cenário, vias de sinalização intracelular como a via do fator nuclear κB (NF-κB) culminam com a secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases, arsenal amplamente utilizado pelos macrófagos nessa fase de formação da placa aterosclerótica.[93,94]

A incorporação excessiva de partículas lipídicas pelo macrófago torna-o uma célula de aspecto vacuolado, chamada de célula espumosa (*foam cell*). Quando repleto de células espumosas, o espaço subendotelial é considerado um foco aterogênico embrionário, conhecido na literatura médica como estria gordurosa (*fatty streak*) (Figura 4). Embora seja considerada uma lesão precursora, a estria gordurosa apresenta trajetória caracterizada por sensível imprevisibilidade. Se, por um lado, ela pode permanecer quiescente por anos ou décadas e até regredir, por outro, a estria gordurosa detém todo o arsenal inflamatório necessário para continuar a evoluir. Os versáteis macrófagos, protagonistas da primeira fase da resposta imunológica em um ateroma, conhecida como resposta inata ou antígeno-independente, são peças-chave para essa progressão.

Progressão do ateroma

Imunidade adaptativa: um papel adicional para os macrófagos

Em adição aos macrófagos, os linfócitos T se acumulam nas lesões ateroscleróticas humanas, onde de-

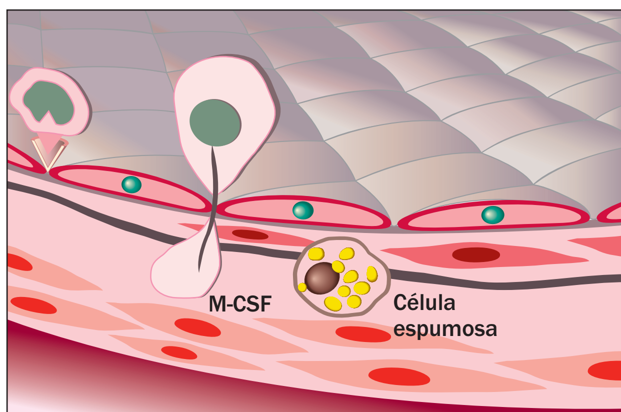


Figura 3. Início da aterogênese: a formação das células espumosas. Após o fenômeno migratório, monócitos diferenciam-se em macrófagos por ação de citocinas locais como o M-CSF. Diferenciados, os macrófagos são capazes de incorporar as lipoproteínas modificadas que se acumularam na íntima através dos receptores *scavengers*. Ao contrário dos clássicos receptores de LDL, os receptores *scavengers* permitem internalização excessiva de LDL oxidada, processo que culmina com a formação das células espumosas. M-CSF = Fator estimulador de colônia de macrófago.

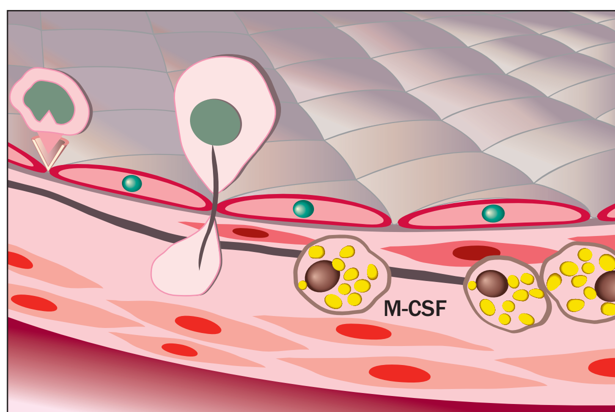


Figura 4. A estria gordurosa. Na intimidade da parede arterial, os macrófagos ativados também podem se replicar sob a ação de citocinas, como o M-CSF. A presença de numerosos macrófagos transformados em células espumosas na íntima vascular caracteriza uma lesão aterosclerótica precursora conhecida como estria gordurosa. M-CSF = Fator estimulador de colônia de macrófago.

sempenham importantes papéis regulatórios.[95] Moléculas de adesão como VCAM-1 e ICAM-1, importantes no processo de adesão dos macrófagos ao endotélio, também participam da migração de linfócitos T para a íntima (Figura 5). As células T, quando estimuladas por macrófagos, são capazes de orquestrar a segunda fase da resposta imunológica no ateroma, uma reação mais lenta, porém mais precisa, denominada resposta adaptativa ou antígeno-dependente.[96] Esse processo envolve a apresentação de um antígeno, em geral por macrófagos ou células dendríticas [células apresentadoras de antígeno (APCs) profissionais], aos linfócitos T. O antígeno ligado ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na superfície do macrófago é reconhecido pelo receptor da célula T (TCR) e fatores co-estimulatórios, como moléculas chamadas CD40 e B7, ligadas respectivamente às moleculas CD154 (CD40L) e CD28. Esse fenômeno imunológico resulta em ativação das celulas T, proliferação celular e secreção de citocinas.[96]

Importância do linfócito T na perpetuação do processo aterosclerótico

Th1 × Th2

Os linfócitos T presentes no ateroma são, em sua grande maioria, células $CD3^+$ $CD4^+$, embora linfócitos T $CD8^+$ também sejam encontrados em variadas proporções nas lesões ateroscleróticas humanas.[97] Em camundongos, o reconhecimento de antígeno ligado ao MHC tipo II por um linfócito T geralmente culmina em um de dois tipos de resposta: T *helper* tipo 1 (Th1) e T *helper* tipo 2, ou (Th2). Enquanto o subtipo Th1 se constitui em uma resposta similar à reação de hipersensibilidade tardia, o subtipo Th2 se assemelha a uma resposta inflamatória alérgica. Em humanos, embora haja maior plasticidade entre os dois tipos de resposta, o padrão é semelhante.

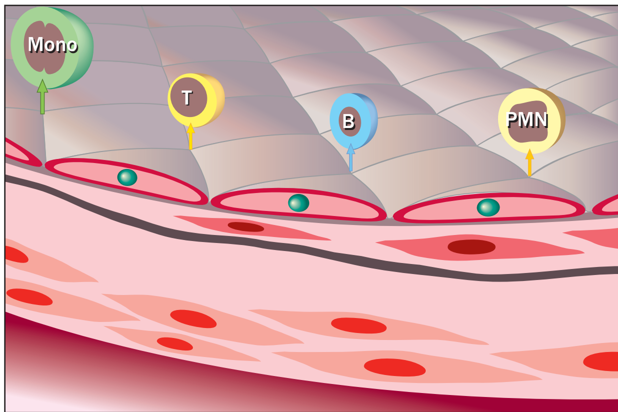


Figura 5. O envolvimento de outras células inflamatórias na aterogênese. Além dos monócitos, os linfócitos podem acumular-se nas lesões ateroscleróticas humanas, onde desempenham importantes papéis. Moléculas de adesão, como VCAM-1 e ICAM-1, importantes no processo de adesão dos monócitos ao endotélio, também participam do recrutamento de linfócitos para a íntima. Mastócitos, e mais raramente polimorfonucleares, também parecem estar envolvidos na evolução do ateroma. Mono = monócito; T = linfócito T; B = linfócito B; PMN = leucócitos polimorfonucleares.

Em placas ateroscleróticas, observa-se comumente a supremacia da resposta Th1 caracterizada por células T produtoras de interferon-γ (IFN-γ), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral α (TNF-α). No contexto da aterogênese, a citocina IFN-γ é pró-inflamatória e pró-aterogênica.[98] Além de ativar macrófagos, essa citocina é capaz de inibir a proliferação de células musculares lisas e a síntese de colágeno, ações diretamente implicadas na desestabilizacão da placa.[99] Similarmente ao IFN-γ, citocinas como TNF-α também são poderosos indutores de inflamação e, no cenário aterosclerótico, ativam macrófagos e influenciam a proliferação das células musculares lisas. A via das citocinas inflamatórias consiste em uma cascata que pode ser a cada passo amplificada, permitindo a perpetuação do processo inflamatório na intimidade do ateroma. Assim, uma vez ativadas por macrófagos, células Th1 secretam IFN-γ que, por sua vez, estimula os macrófagos a produzir diversos outros mediadores pró-inflamatórios envolvidos na evolução do processo aterogênico.

A resposta Th2 ainda apresenta papel indefinido no contexto aterogênico. Embora o antagonismo à resposta Th1 e a resistência dos camundongos BALB/C (significativamente mais inclinados à resposta Th2) à aterosclerose[100] sejam fortes indícios de uma essência ateroprotetora, ainda não há unanimidade nesse sentido. Estudos sobre os efeitos da interleucina-4 (IL-4), principal representante Th2 no ateroma, são divergentes. Enquanto em alguns trabalhos demonstrou-se um efeito protetor, em outros a deficiência de IL-4 esteve associada à diminuição das lesões ateroscleróticas.[101]

O equilíbrio entre os subtipos Th1 e Th2 pode variar ao longo do tempo. Essa variação do perfil de citocinas pode não apenas influenciar a progressão da placa aterosclerótica, como também contribuir para a heterogeneidade histológica do ateroma humano.

Fatores anti-inflamatórios

Embora as placas ateroscleróticas se caracterizem pelo monopólio de forças pró-inflamatórias, fatores com propriedades antagônicas freqüentemente partici-

pam do controle local da inflamação. Citocinas como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de transformação e crescimento-β (TGF-β) são importantes exemplos de mediadores com funções antiinflamatórias e ateroprotetoras. Estudos em animais hipercolesterolêmicos com deficiência de IL-10 mostraram exacerbação da aterosclerose em relação a animais controle.[102] A supressão da sinalização pelo TGF-β, além de acelerar a aterogênese, está associada à formação de lesões mais suscetíveis à instabilização.[103]

Embora a IL-10 e o TGF-β possam ser produzidos por diversos tipos celulares locais, as chamadas células T regulatórias são clássica fonte dessas citocinas. Estudo recente revelou redução da aterosclerose após administração de células regulatórias $CD4^+$ e $CD25^+$ e aumento das lesões após a depleção de $CD25^+$ em animais $ApoE^{-/-}$.[104] Interessantemente, quando a deleção de células $CD25^+$ ocorreu em animais com deficiência do receptor funcional de TGF-β não se observou o mesmo efeito, sugerindo que a ação ateroprotetora das células T regulatórias depende da atividade do TGF-β.[104]

Antígenos candidatos

Considerando-se a resposta imune adaptativa, um processo dependente de antígeno, a análise dos potenciais estímulos das células T torna-se valiosa ferramenta no estudo da aterosclerose. A análise dos TCR, por exemplo, tem contribuído significativamente para a identificação de possíveis antígenos no ateroma. Com base na proliferação de linfócitos T com receptores específicos para o antígeno que os estimulou, a presença de uma população de células com TCR idêntico é indicativa de expansão clonal de linfócitos T estimulados por um determinado antígeno. Essas proliferações clonais são freqüentemente observadas em camundongos apoE-KO.[105] Nas lesões humanas, entretanto, a situação é muito mais complexa: a população de TCR é extremamente heterogênea,[106,107] sugerindo o possível envolvimento não apenas de um, mas de vários diferentes antígenos ou epitopos antigênicos na evolução da placa aterosclerótica humana.

Embora existam diversos antígenos potencialmente implicados na ativação de células T no ateroma humano, o nível de evidência associado ao envolvimento de cada um desses candidatos é extremamente variável.

Estudos baseados no isolamento de células T de placas humanas frescas seguido de clonagem, proliferação e desafio com antígenos candidatos identificaram a LDL oxidada (LDLox) como importante auto-antígeno na resposta celular aterosclerótica.[108] Esse achado associado à detecção de anticorpos anti-LDLox em modelos experimentais e em pacientes portadores de doença vascular aterosclerótica[109] legitima a atuação da LDLox nas respostas celulares do ateroma.

As chamadas proteínas de choque térmico ou *heat shock proteins* (HSP) também parecem estar envolvidas na patogênese da aterosclerose.[110] Essas proteínas, localizadas no interior das células em circunstâncias normais, são produzidas e liberadas em grandes quantidades por células danificadas,[111] funcionando como alvo para respostas auto-imunes em várias doenças inflamatórias. Diferentes estudos demonstraram que o sangue periférico de animais ateroscleróticos apresenta anticorpos anti-HSP-60 e que a imunização de coelhos e camundongos com HSP-60 pode agravar a doença.[112] Em humanos, anticorpos circulantes que reagem com HSP 65/60 parecem prejudicar as células endoteliais e se correlacionar com a imagem ultra-sonográfica de espessamento médio-intimal da carótida.[113] O caso específico da HSP exemplifica a possibilidade de auto-imunidade na aterosclerose. Com uma seqüência altamente conservada ao longo da evolução, a HSP exibe grande homogeneidade entre diferentes espécies, e mesmo entre seres procariotas e eucariotas. Isso explica porque anticorpos dirigidos originalmente contra HSP de microrganismos como a *Chlamydia pneumoniae* também podem reagir contra a HSP humana. Esse fenômeno denominado mimetismo molecular estimulou a hipótese de envolvimento de agentes infecciosos na aterosclerose.

Agentes infecciosos vêm sendo alvo de estudos em aterogênese há pelo menos duas décadas. No final da década de 1980, já se demonstrava que indivíduos com doenças cardiovasculares apresentavam com freqüência concentrações elevadas de anticorpos contra *Chlamydia pneumoniae.*[114] Investigações posteriores mostraram que a *Chlamydia pneumoniae* sobrevive intracelularmente nos macrófagos e pode ser detectada em lesões ateroscleróticas.[115] Apesar desses e de outros estudos vinculando a *Chlamydia pneumoniae* à aterosclerose, permanece indefinida a real contribuição desse agente na aterogênese. Estudos clínicos baseados no uso de antibióticos em pacientes sobreviventes de infarto agudo do miocárdio e portadores de altos títulos de *Chlamydia pneumoniae* não demonstraram efeito benéfico (WIZARD,[116] ACES,[117] PROVE-IT[118]).

Se, por um lado, a participação da *Chlamydia pneumoniae* na aterogênese ainda é discutível, o papel de outros microrganismos parece bem estabelecido. A infecção viral por *Influenza*, por exemplo, está associada a efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos. Além disso, a imunização contra esse vírus em humanos mostrou diminuição de eventos cardiovasculares em até 70% em prevenção secundária.[119] A compilação desses resultados favoráveis culminou com a recomendação formal da vacina pelo American Heart Association e pelo American College of Cardiology (AHA/

ACC) a portadores de desordens cardiovasculares crônicas.[120]

Células musculares lisas e matriz extracelular: a dualidade entre progressão e proteção do ateroma

Enquanto os primeiros eventos relacionados à formação da placa aterosclerótica são marcados por ativação do endotélio, recrutamento e acúmulo de macrófagos e linfócitos na íntima vascular, a subseqüente progressão do ateroma se caracteriza pelo envolvimento de células musculares lisas.

A exata origem das células musculares lisas no ateroma é ainda intrigante. Dados experimentais sugerem que as células musculares lisas intimais podem se originar da própria média ou da adventícia.[7] Mais recentemente, estudos com animais demonstraram que células musculares lisas neointimais também podem se originar a partir de células mesenquimais circulantes derivadas da medula óssea.[121]

Desde o advento dos *stents* no tratamento de placas instáveis, houve progressiva preocupação em torno da formação de neoíntima, base fisiopatólogica da estenose intra-*stent* (mais conhecida como restenose), presente em 30% a 40% dos pacientes submetidos àquele procedimento nos primeiros seis meses.[122] Buscando-se amenizar esse efeito, houve considerável impulso no conhecimento acerca da replicação das células musculares lisas, elemento fundamental na composição da neoíntima. Apesar de parecer indolente, a replicação dessas células no ateroma humano pode ocorrer em surtos ao longo da história natural de uma lesão. A ruptura de uma placa aterosclerótica seguida de trombose, por exemplo, pode expor células musculares lisas a potenciais mitógenos, que culminam com sua proliferação acompanhada de produção de matriz.

Ainda que aparentemente morosa, a replicação das células musculares lisas, após décadas de evolução, resultaria, na ausência de adequado antagonismo, em placa aterosclerótica de volume inconcebivelmente grande. Essa idéia alavancou o estudo da morte celular no ateroma, não apenas de células musculares lisas, mas também de macrófagos, de linfócitos e de células endoteliais. Diversos estudos já demonstraram indícios morfológicos e bioquímicos de morte celular programada, conhecida como apoptose, em placas ateroscleróticas,[123] em particular em lesões mais avançadas.[124] A constatação de células musculares lisas apoptóticas em placas recém-ulceradas[125] apoiou a hipótese de que a morte dessas células poderia contribuir para a instabilização do ateroma. Membros da família Bcl-2[126] e o sistema Fas/FasL[127] parecem estar entre os principais envolvidos na regulação da viabilidade das células do ateroma com possíveis implicações na aterogênese.

Em um contexto arterial aterosclerótico, as células musculares lisas têm como um de seus principais papéis a produção de macromoléculas da matriz extracelular. A matriz extracelular não apenas ocupa grande parte do volume de uma placa avançada, como também acumula importantes funções no processo evolutivo de uma lesão. Diferentes macromoléculas, como formas de colágeno, proteoglicanos e elastina, funcionam como substrato adesivo para células endoteliais e células musculares lisas, fornecem sinais anti-apoptóticos para células locais, retêm lipoproteínas e consistem em reservatório de fatores de crescimento.[128] A expressão e a renovação da matriz extracelular estão sujeitas a rigoroso controle em tecidos normais. Em desordens como a aterosclerose, o *turnover* patológico da matriz extracelular facilita o tráfego de leucócitos através da membrana basal, a migração de células musculares lisas em direção à íntima, o processo de remodelamento vascular compensatório e, finalmente, a ruptura da capa fibrosa da placa.[129] Entre as enzimas proteolíticas envolvidas nesse *turnover* exacerbado da matriz, metaloproteinases (MMPs), serinoproteases e cisteinoproteases parecem ser as principais responsáveis.[130,131]

As MMP são endopeptidases implicadas em processos fisiológicos e patológicos, relacionados principalmente à degradação de matriz extracelular. Estudos celulares *in vitro* e observações histológicas de vasos sangüíneos humanos normais e doentes indicaram que tanto as células inflamatórias como as vasculares produzem MMP, embora o espectro de MMP secretado em condições basais ou em resposta a um estímulo seja distinto.[132] Estudos em animais vêm permitindo a análise adequada do papel dessas enzimas no remodelamento vascular e na evolução da placa. A administração de inibidores de MMP retardou a migração de células musculares lisas em artérias de ratos[133] e a expressão aumentada de inibidores teciduais das MMP (TIMP) reduziu a progressão do ateroma.[134] Adicionalmente, diversos estudos já sugeriram a ação dessas proteases no processo de instabilização do ateroma. A expressão aumentada de diferentes tipos de MMP (MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12 e 13) foi constatada em macrófagos localizados no centro lipídico adjacente à capa fibrosa e em macrófagos e células musculares lisas situados nas extremidades das placas avançadas, regiões mais vulneráveis à ruptura.

Desde 1998, o papel das cisteinoproteases na aterosclerose vem sendo progressivamente consolidado. Achados *in situ*, *in vitro* e *in vivo* já demonstraram a importância dessas enzimas no remodelamento vascular e na formação e na ruptura de uma lesão. Amostras de ateroma humano e aneurisma de aorta abdominal apresentaram expressão elevada de catepsinas S e K, da família das cisteinoproteases, enquanto vasos normais expressaram pouca ou nenhuma enzima. Por outro lado, a cistatina C, principal inibidor endógeno das cisteinoproteases, apre-

senta nível acentuadamente reduzido em artérias doentes, quando comparadas com vasos normais.[135] Finalmente, para testar diretamente o papel da catepsina S na aterogênese, Sukhova et al.[135] estudaram camundongos com dupla deficiência: LDLr^{-}/$^{-}$, ou seja, deficientes no receptor de LDL, e Cat S^{-}/$^{-}$, deficientes em catepsina S, todos mantidos sob dieta aterogênica. Constatou-se significativa diminuição da aterosclerose nos animais com deficiência de catepsina S.[136] Os animais com dupla deficiência também apresentavam menos células musculares lisas em suas lesões, provavelmente pela importância dessa enzima na migração daquelas células.[136]

Papel dos mastócitos na aterogênese

Os mastócitos são células que funcionam primordialmente como sentinelas imunológicas em múltiplos locais do corpo, regulando respostas inatas e adaptativas. Além de sua conhecida capacidade de induzir hipersensibilidade tipo I mediada por IgE através da liberação de histamina, os mastócitos detêm uma gama de outras habilidades, fato que condiz com a variedade de mediadores produzidos por essas potentes células.[137]

A participação de mastócitos na patogênese da aterosclerose foi sugerida há pelo menos cinco décadas,[138] mas apenas recentemente essas células vêm ganhando popularidade como importantes mediadores do processo aterosclerótico.[139,140] Embora presentes na íntima e na adventícia de artérias humanas normais, os mastócitos são mais numerosos e mais ativados em sítios da placa aterosclerótica suscetíveis a erosão ou ruptura.[141] Eles podem ser ativados mediante diversos estímulos, que no ateroma incluem partículas lipídicas modificadas, fatores inflamatórios e outras células da placa.[142] De fato, a desgranulação dos mastócitos na íntima parece se correlacionar com o número de macrófagos e células T, sugerindo a participação de fatores derivados dessas células na ativação dos mastócitos.

Quando sujeitos a ativação e desgranulação, os mastócitos são capazes de secretar diversas moléculas efetoras pré-formadas, como histamina, proteoglicanos, proteases, citocinas e fatores de crescimento.[137] A histamina, por exemplo, facilita o transporte de partículas de LDL plasmática até a íntima, onde podem ser modificadas pela quimase, protease também derivada dos mastócitos. Essa seqüência de eventos possibilita maior fagocitose de lipídios por macrófagos locais e subseqüente formação de células espumosas. Paralelamente, o efluxo lipídico também parece prejudicado na vigência de proteólise de HDL pela quimase.[137] O desbalanço entre influxo e efluxo lipídico favorece o acúmulo lipídico na placa e acelera seu ritmo de progressão. Por outro lado, os produtos derivados de mastócitos parecem contribuir não apenas para a evolução crônica do ateroma, mas também para suas complicações trombóticas por meio de múltiplos mecanismos, como indução de morte de células endoteliais e musculares lisas e degradação de componentes da matriz.[137]

É interessante destacar que os mastócitos podem ser ativados sem que ocorra desgranulação e, assim, secretar produtos não estocados, como prostaglandinas, leucotrienos e algumas citocinas e quimiocinas, também implicados na patogênese da aterosclerose.[143]

Apesar dos inúmeros trabalhos sugerindo um papel relevante dos mastócitos na patogênese da aterosclerose, apenas estudos mais recentes demonstraram redução significativa das lesões vasculares em animais ateroscleróticos com deficiência de mastócitos, camundongos LDLr^{-}/$^{-}$Kit$^{W\text{-}sh/W\text{-}sh}$.[139] Nesses camundongos, a transferência de mastócitos provenientes de animais-controle ou deficientes em TNF-α restaurou seu nível aterosclerótico. Por outro lado, a transferência de mastócitos deficientes em IL-6 ou IFN-γ não produziu o mesmo resultado, apontando essas citocinas como importantes mediadores dos mastócitos na indução de aterosclerose.[139]

Complicações do ateroma

Estenose arterial

A constatação do início da doença aterosclerótica ainda em fase precoce da vida[144] solidificou a idéia de uma evolução com duração de anos ou décadas. Um importante fator que parece contribuir para esse longo período de incubação da doença aterosclerótica é o processo de remodelamento das artérias ao longo da aterogênese. Durante grande parte de sua história natural, a placa apresenta crescimento acompanhado de remodelamento centrífugo, ou em sentido contrário ao lúmen. Dessa forma, a lesão pode avançar em tamanho silenciosamente, sem que haja concomitante redução da luz do vaso. Esse fenômeno, conhecido como Modelo de Glagov,[145] retarda sobremaneira o surgimento das complicações estenóticas das placas ateroscleróticas. Assim que o crescimento da placa excede o limite da capacidade de remodelamento positivo do vaso, inicia-se a invasão do lúmen. Lesões associadas a estenoses acima de 50% já podem ter expressão clínica em um cenário de demanda aumentada. Essas placas ateroscleróticas obstrutivas, impedindo adequado aporte sangüíneo aos tecidos, promovem desbalanço entre oferta e consumo, ou seja, isquemia tecidual (Figura 6). No leito coronário, essas estenoses manifestam-se clinicamente através de sintomas como a angina *pectoris*. Durante a longa e assintomática jornada evolutiva da placa, o crescimento

parece ocorrer de forma descontínua, com episódios explosivos de progressão alternados com períodos de relativa quiescência.

Ocasionalmente, as estenoses podem progredir até a oclusão completa da luz vascular. Significativa parcela dos casos de infarto agudo do miocárdio, entretanto, não tem história de angina estável prévia ao evento agudo. Adicionalmente, uma série de estudos angiográficos revelou que apenas 15% dos infartos agudos do miocárdio resultavam de lesões com estenose acima de 60%.[146] Assim, no lugar de um crescimento progressivo, introduziu-se o conceito de trombose arterial como principal responsável pelos episódios de angina instável e infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, embora a maioria dos infartos miocárdicos fatais ocorra em sítios de estenose arterial não-crítica, não se pode negligenciar a relevância das lesões estenóticas de alto grau. Na verdade, as estenoses mais avançadas apresentam chance maior de causar infarto agudo do miocárdio, mas, sendo menos numerosas do que as lesões não-críticas, associam-se a risco total menor do que o produzido por estas últimas.

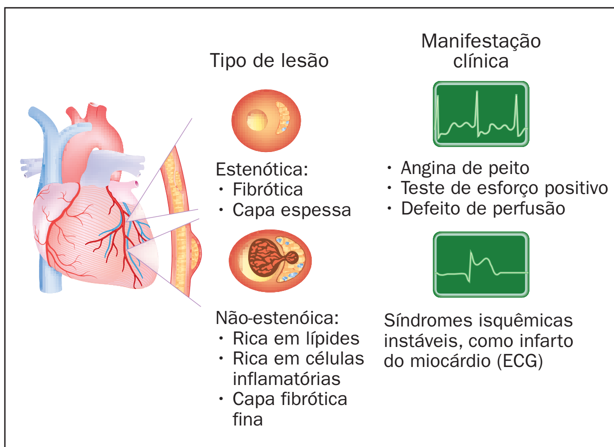


Figura 6. Complicações do ateroma. O esquema mostra dois tipos extremos de lesão aterosclerótica: um tipo estenótico e outro não-estenótico. O primeiro se caracteriza por placa altamente fibrótica, de capa espessa e conteúdo lipídico e inflamatório pobre. Geralmente, esse tipo de placa é menos suscetível à ruptura, mas induz isquemia de acordo com o grau de obstrução intraluminal produzido. O tipo não-estenótico de placa, por sua vez, detém conteúdo rico em lipídios e células inflamatórias, além de fina capa fibrosa. Essas características tornam esse tipo de placa muito mais sujeito a ruptura e conseqüente trombose, base das síndromes isquêmicas instáveis, como o infarto agudo do miocárdio. É importante destacar que muitas lesões humanas se posicionam entre esses dois extremos morfológicos e podem apresentar manifestações clínicas mistas.

Figura adaptada de Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111:3481-8.

Trombose arterial

Desde o advento da trombose arterial como principal mecanismo de agudização da doença aterosclerótica, houve considerável progresso no entendimento dos mecanismos desencadeadores de trombose. A trombose é, basicamente, gerada a partir da exposição do conteúdo subendotelial aos elementos do sangue. Esse contato entre componentes subendoteliais e sangüíneos origina-se a partir de uma solução de continuidade na superfície do ateroma, com duas formas principais de apresentação: ruptura e erosão da capa fibrosa.

A ruptura da capa fibrosa de uma placa é responsável por cerca de dois terços dos infartos agudos do miocárdio,[99] e parece resultar do desequilíbrio entre a resistência da placa e as forças mecânicas impostas sobre ela (Figura 6). Grande parte da resistência de uma placa à ruptura reside no seu arsenal de macromoléculas de matriz extracelular. Dessa forma, o metabolismo de moléculas como o colágeno intersticial tem papel fundamental no fenômeno de ruptura da capa fibrosa.[147] Tanto a inibição da síntese de colágeno pelas células musculares lisas quanto o catabolismo exacerbado dessa mesma molécula por enzimas proteolíticas são capazes de fragilizar a capa fibrosa da placa aterosclerótica. Essas duas disfunções do metabolismo do colágeno apresentam vínculos inflamatórios: a citocina pró-inflamatória IFN-γ, por exemplo, é capaz de inibir a expressão do gene do colágeno pelas células musculares lisas, enquanto vários outros mediadores inflamatórios podem induzir a expressão de proteases, como as MMP, na placa aterosclerótica.[148]

Além da espessura da capa fibrosa, fatores como o montante de macrófagos acumulados, o nível do pró-coagulante fator tecidual e as dimensões do centro lipídico da placa são determinantes capitais da suscetibilidade ou vulnerabilidade de um ateroma à ruptura.[149] Enquanto um conteúdo excessivo de macrófagos promove um ambiente rico em citocinas inflamatórias, pró-coagulantes e proteases, um vasto centro lipídico permite a concentração de forças biomecânicas nas bordas da placa, sítios mais propensos à ruptura.

A erosão superficial da capa fibrosa é outra causa de trombose arterial, freqüentemente implicada nos eventos agudos de indivíduos do sexo feminino, idosos e portadores de diabete melito e hipertrigliceridemia.[150] Diferentes mecanismos moleculares e celulares justificam a erosão superficial. A degradação excessiva das macromoléculas da matriz[103] e a apoptose de células endoteliais,[152] ambas condições promovidas por estímulos inflamatórios, facilitam a descamação do endotélio e, portanto, a erosão da placa. Além disso, o fator tecidual proveniente de células endoteliais apoptóticas pode favorecer a trombose nesses locais.[153]

O ateroma humano ainda pode instabilizar-se e evoluir com trombose arterial por meio de dois outros mecanismos. A erosão de nódulo calcificado acomodado na íntima é capaz de promover trombose, embora estudos clínicos preliminares sugiram que as lesões mais suscetíveis à ruptura sejam aquelas portadoras de menor quantidade de cálcio.[154] Finalmente, a hemorragia intraplaca, geralmente associada à ruptura de microvasos que se formam em uma placa avançada, é seguida de trombose local.[155] Embora esse cenário não se acompanhe de oclusão arterial, ele freqüentemente promove evolução da lesão. Enquanto mediadores derivados das plaquetas favorecem a fibrose, a própria trombina estimula a migração e a proliferação de células musculares lisas e a produção de colágeno.[156]

Implicações clínicas da inflamação na aterogênese

Há cerca de duas décadas, tem-se experimentado intenso afluxo de novas informações acerca da patogênese da aterosclerose. A visão fisiopatológica mais atual dessa doença baseia-se na inflamação, presente em todas as fases da aterogênese, desde a formação da placa até o momento de sua instabilização. Até recentemente, no entanto, a utilidade clínica do conceito de inflamação na aterosclerose era pouco ou nada reconhecida.

Em 1997, foi publicado um trabalho derivado do Physician's Health Study, apontando a proteína C-reativa plasmática de alta sensibilidade como poderoso preditor de futuros infartos agudos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais em homens assintomáticos.[157] Desde então, diversos outros estudos não apenas corroboraram a capacidade preditora de eventos vasculares da PCR de alta sensibilidade,[42,158] como também demonstraram sua associação independente com outras comorbidades, como hipertensão arterial[159] e diabete tipo 2.[160] Esses e outros trabalhos sobre PCR e uma lista interminável de outros biomarcadores de inflamação, trombose e oxidação lipídica[42,43,161] concederam um novo sentido ao estudo da fisiopatogênese da aterosclerose, mais pragmático e com grande potencial para uso clínico.

O avanço do conhecimento em aterogênese também impulsionou sobremaneira o desenvolvimento dos métodos de imagem molecular e a nanotecnologia. A identificação de lesões ateroscleróticas de alto risco é um dos grandes desafios das novas metodologias de imagem, e, para tanto, diversos alvos inflamatórios vêm sendo testados.[162] A visualização de macrófagos no ateroma, por exemplo, é uma abordagem altamente atraente, dada a conhecida habilidade dessas células em induzir complicações trombóticas de placa. Diferentes estratégias envolvendo PET (*positron emission tomography*) com 18F-fluorodeoxiglucose (^{18}FDG) e nanopartículas magnéticas vêm se mostrando particularmente promissoras nesse sentido.[163,164] A atividade acentuada de proteases na matriz extracelular da placa, condição de importância capital em sua suscetibilidade à ruptura, também pode ser visualizada com auxílio das inovações no campo da imagem.[165] Agentes "silenciosos" em condição basal tornam-se fortemente fluorescentes quando ativados por clivagem proteolítica, produzindo *in vivo* um sinal proporcional à atividade de proteases na placa. A progressiva capacidade da imagiologia contemporânea de detectar aspectos biológicos da aterotrombose reforça a importância de uma relação saudável entre o conhecimento dos mecanismos da doença e o desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas.

O conhecimento da fisiopatogênese da aterotrombose, particularmente de seus aspectos inflamatórios, vem se traduzindo não apenas em benefícios diagnósticos, mas também em importantes ganhos terapêuticos. Os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, mais conhecidos como estatinas, diminuem drasticamente a incidência de eventos cardiovasculares, efeito atribuído à redução dos níveis de LDL que provoca e a seu poder antiinflamatório.[166] Por outro lado, outra classe de agentes com diversas propriedades antiinflamatórias, os ativadores de PPAR (*peroxisome-proliferator-activated receptors*), embora clinicamente eficazes no manejo da resistência insulínica, estiveram associados a índice aumentado de complicações cardiovasculares em estudos recentes.[167]

O conhecimento dos diferentes antígenos envolvidos na patogênese da aterosclerose alavancou o estudo da vacinação como medida anti-aterosclerótica. Animais imunizados com partículas de LDL modificadas exibiram redução significativa das lesões ateroscleróticas.[168] Por outro lado, a imunização com HSP-60 e HSP-65 pode acentuar ou reduzir a carga aterosclerótica em animais, dependendo da via de administração utilizada.[169,170] Ainda que existam muitos desafios e questões não resolvidas, esses e outros estudos apontam a vacinação como uma potencial estratégia contra a aterosclerose.

A despeito dos obstáculos impostos ao desenvolvimento de agentes eficazes pela multifatoriedade da doença aterosclerótica, abordagens genômicas contemporâneas já identificaram novos alvos terapêuticos potenciais.[171] Variantes do gene *ALOX5AP*, que codifica a proteína ativadora da enzima lipoxigenase-5 (FLAP), por sua vez associada à síntese de leucotrienos, estão associadas a produção aumentada de leocotrieno B4 e a risco aumentado de infarto agudo do miocárdio.[172,173] Por outro lado, mutações *nonsense* no gene *PCSK9*, que codifica a serinoprotease proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9, estão associadas a significativa redução dos níveis médios de LDL, e subseqüente proteção contra doença aterosclerótica.[174] Inibidores de FLAP e PCSK9, entre outros, apresentam-se, portanto,

como atraentes candidatos para modificação precoce de risco cardiovascular.[171]

Conclusões e perspectivas

Desde suas primeiras e tímidas contribuições para os índices de morbidade e mortalidade no mundo até os números avassaladores que refletem a atualidade, a aterosclerose sofreu profundas mudanças em seus conceitos fisiopatológicos. A visão simplista de um acúmulo passivo de lípides na parede vascular foi gradualmente cedendo espaço à noção de um processo altamente dinâmico, envolvendo não apenas as conhecidas partículas lipídicas, mas também um sistema ramificado de interações celulares na intimidade arterial. Ainda que clinicamente expressa de forma focal, entende-se a aterosclerose hoje como uma doença de natureza sistêmica, em que fatores plasmáticos circulantes e órgãos à distância são capazes de acelerar ou retardar o comprometimento vascular. Notavelmente, o progresso do conhecimento acerca da aterogênese tem abandonado a dimensão exclusivamente teórica e, mais recentemente, alcançou aplicações clínicas. Embora ainda distante de estatísticas cardiovasculares benignas, a compreensão mais ampla e profunda dos complexos mecanismos dessa doença coloca-nos em posição mais favorável na busca de novos alvos terapêticos e estratégias mais eficientes de prevenção.

Resumo

A posição de liderança da aterosclerose entre as causas de morte em grande parte do planeta alavancou sobremaneira a compreensão dessa doença, promovendo significativo avanço em seus conceitos. A visão de uma doença marcada por simples depósito de colesterol na parede dos vasos foi gradualmente substituída por um complexo cenário caracterizado pela interação das já conhecidas partículas lipídicas com células vasculares, células inflamatórias circulantes e plaquetas. Os novos conhecimentos permitiram ainda o entendimento da aterosclerose como uma doença altamente dinâmica e com desfechos imprevisíveis, variando desde a quiescência até as vulcânicas tromboses arteriais. Se por um lado, toda a revolução conceitual em torno da aterosclerose desvendou um universo fisiopatológico ainda pouco conhecido, e por isso mesmo altamente desafiador, por outro, vem permitindo que algumas das mais recentes conquistas no campo experimental sejam projetadas no âmago da cardiologia clínica contemporânea.

Bibliografia

1. Braunwald E. Shattuck Lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. N Engl J Med 1997; 337:1360-69.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356(23): 2388-98.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics, 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115(5):e69-171.
4. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-26.
5. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91:3527-61.
6. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998; 105:32S-39S.
7. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. Circ Res 1995; 77(3):445-65.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288:373-6.
9. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-26.
10. Busse R, Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. Ann Med 1995; 27:331-40.
11. Armstead VE, Minchenko AG, Schuhl RA, et al. Regulation of P-selectin expression in human endothelial cells by nitric oxide. Am J Physiol 1997; 273:H740-H46.
12. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. J Clin Invest 1995; 96(1):60-8.
13. Levin ER. Endothelins. N England J Med 1996; 333:356-63.
14. Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. FASEB J 1990; 4:2989-3000.
15. Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. Arteriosclerosis 1990; 10:1113.
16. Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-3, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:10417-22.
17. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, et al. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. J Intern Med 1995; 238:5-20.
18. Marcum JA, Rosenberg RD. Anticoagulantly active heparin-like molecules from vascular tissue. Biochemistry 1984; 23:1730.
19. Broze Jr GJ. Tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost 1995; 74:90-93.
20. Esmon CT, Fukudome K. Cellular regulation of the protein C pathway. Semin Cell Biol 1995; 6:259
21. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues: implications for disorders of hemostasis and thrombosis. Am J Pathol 1989; 134:1087.
22. Marmur JD, Rossikhina M, Guha A, et al. Tissue factor is rapidly induced in arterial smooth muscle after balloon injury. J Clin Invest 1993; 91:2253.
23. Hatakeyama K, Asada Y, Marutsuka K, et al. Localization and activity of tissue factor in human aortic atherosclerotic lesions. Atherosclerosis 1997; 133:213.
24. Levin EG, Osborn KG. The expression of endothelial cell tissue plasminogen activator *in vivo*: a function defined by vessel size and anatomic location. J Cell Sci 1997; 11:139.

25. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene *in vivo*: tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alfa, and transforming growth factor-beta. J Clin Invest 1991; 88:1346-53.
26. Schafer AI. Vascular endothelium: In defense of blood fluidity. J Clin Invest 1997; 99:1143.
27. Gordon D, Reidy MA, Benditt EP, Schwartz SM. Cell proliferation in human coronary arteries. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:4600-04.
28. McCarthy NJ, Bennett MR. The regulation of vascular smooth muscle cell apoptosis. Cardiovascular Res 2000; 45:747-55.
29. Sartore S, Chiavegato A, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling. Circ Res 2001; 89:1111-21.
30. Gutterman DD. Adventitia-dependent influences on vascular function. Am J Physiol 1999; 277:H1265-72.
31. Capers Qt, Alexander RW, Lou P, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of hypertensive rats. Hypertension 1997; 30(6):1397-1402.
32. Meier B, Radeke HH, Selle S, et al. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor-alpha. Biochem J 1989; 263(2):539-45.
33. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). N Engl J Med 1976; 295(8):420-5.
34. Lerman A, Burnett Jr JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992; 86:III12-19.
35. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:168-75.
36. Davies PF, Polacek DC, Shi C, et al. The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis. Biorheology 2002; 39(3-4):299-306.
37. Gimbrone Jr MA, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 2000; 902:230-9,239-40.
38. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health 1957; 47(4 Part 2):4-24.
39. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, et al. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. Am J Public Health 1959; 49:1349-56.
40. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med 1961; 55:33-50.
41. Dawber TR, Kannel WB. The Framingham Study. An epidemiological approach to coronary heart disease. Circulation 1966; 34(4):553-5.
42. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342(12):836-43.
43. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285(19):2481-5.
44. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. J Am Coll Cardiol 2006; 47(8 Suppl):C19-31.
45. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. Am Heart J 2004; 148(1 Suppl):S19-26.
46. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. Circulation 2006; 114(5):381-7.
47. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med 2006; 355(25):2631-9.
48. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:333-7.
49. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320:915-24.
50. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, et al. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. Lab Invest 1998; 78(4):423-34.
51. Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. J Clin Invest 2005; 115(8):2192-201.
52. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. Nat Genet 1999; 22(4):347-51.
53. Tall AR, Jiang X, Luo Y, et al. 1999 George Lyman Duff memorial lecture: lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(5): 1185-8.
54. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. Circ Res 2004; 95(8):764-72.
55. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. Diabetes Care 1992; 15:1156-67.
56. King GL, Shiba T, Oliver J, Inoguchi T, Bursell SE. Cellular and molecular abnormalities in the vascular endothelium of diabetes mellitus. Annu Rev Med 1994; 45:179-88.
57. Wautier MP, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:E685-94.
58. Sakata N, Meng J, Takebayashi S. Effects of advanced glycation end products on the proliferation and fibronectin production of smooth muscle cells. J Atheroscler Thromb 2000; 7:169-76.
59. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005; 352(11):1138-45.
60. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature 2006; 444(7121):875-80.
61. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2000; 11(8):327-32.
62. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444(7121):860-7.
63. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259(5091):87-91.
64. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. Obes Rev 2005; 6(1):13-21.
65. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. Clin Sci 2006; 110(3):267-78.
66. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 2002; 287(20):2677-83.
67. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349):1903-13.
68. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in china. Hypertension 2002; 40(6):920-7.
69. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: definition and etiology. Circulation 2000; 101(3):329-35.
70. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290(1):86-97.
71. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation 2003; 107(18):2342-7.

72. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(10):2167-76.
73. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. Thromb Res 1997; 85(5):433-8.
74. Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. Curr Opin Lipidol 1997; 8:246-52.
75. Smith EB. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier function of the internal elastic lamina. Eur Heart J 1990; 11:72-81.
76. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. Atherosclerosis 1998; 139:205-22.
77. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, et al. Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on low density lipoprotein oxidation and its uptake by human macrophages and arterial smooth muscle cells. Arterioscler Thromb 1992; 12:569-83.
78. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. Nature 1990; 344:254-57.
79. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. J Clin Invest 2001; 107:1255-62.
80. Walpola PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, et al. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:2-10.
81. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:677-85.
82. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. J Clin Invest 1998; 102:145-52.
83. Ylä-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein - 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:5252-56.
84. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994; 76:301-14.
85. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. J Clin Invest 1999; 104(8):1041-50.
86. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. Mol Cell 1998; 2:275-81.
87. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature 1998; 394(6696):894-7.
88. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. J Clin Invest 2007; 117(1):185-94.
89. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. J Clin Invest 2007; 117(1):195-205.
90. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. J Clin Invest 2007; 117(1):89-93.
91. Terkeltaub R, Boisvert WA, Curtiss LK. Chemokines and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9:397-405.
92. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. Curr Opin Immunol 2002; 14(1):123-8.
93. Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002; 20:197-216.
94. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. Circulation 2002; 105(10):1158-61.
95. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89(1):36-44.
96. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol 2006; 6(7):508-19.
97. Jonasson L, Holm J , Skalli O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis 1986; 6:131-38.
98. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, et al. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. J Clin Invest 1997; 99(11):2752-61.
99. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91:2844-50.
100. Paigen B, Morrow A, Brandon C, et al. Variation in susceptibility to atherosclerosis among inbred strains of mice. Atherosclerosis 1985; 57(1):65-73.
101. King VL, Szilvassy SJ, Daugherty A. Interleukin-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor-/- mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22(3):456-61.
102. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. Circ Res 1999; 85(8):e17-24.
103. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. Circ Res 2001; 89(10):930-4.
104. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. Nat Med 2006; 12(2):178-80.
105. Paulsson G, Zhou X, Törnquist E, et al. Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:10-17.
106. Swanson SJ, Rosenzweig A, Seidman JG, et al. Diversity of T-cell antigen receptor V beta gene utilization in advanced human atheroma. Arterioscler Thromb 1994; 14(7):1210-14.
107. Stemme S, Rymo L, Hansson GK. Polyclonal origin of T lymphocytes in human atherosclerotic plaques. Lab Invest 1991; 65:654-60.
108. Stemme S, Faber B, Holm J, et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:3893-97.
109. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, et al. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. Arterioscl Thromb 1994; 14:32-40.
110. Wick G, Schett G, Amberger A, et al. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? Immunol Today 1995; 16:27-33.
111. Kiessling R, Grönberg A, Ivanyi J, et al. Role of hsp60 during autoimmune and bacterial inflammation. Immunol Rev 1991; 121:91-111.
112. Xu Q, Dietrich H, Steiner HJ, et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein 65. Arterioscl Thromb 1992; 12:789-99.
113. Xu Q, Willeit J, Marosi M, et al. Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis. Lancet 1993; 341:255-59.
114. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2:983-86.
115. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1555-61.
116. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events (The WIZARD Study): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290(11):1459-66.
117. Jackson LA. Description and status of the azithromycin and

coronary events study (ACES). J Infect Dis 2000; 181 Suppl 3:S579-81.
118. Cannon CP, McCabe CH, Belder R, et al. Design of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy (PROVE IT): TIMI 22 Trial. Am J Cardiol 2002; 89(7):860-1.
119. Madjid M, Awan I, Ali M, et al. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. Expert Opin Biol Ther 2005; 5(1):91-6.
120. Smith Jr SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. J Am Coll Cardiol 2006; 47(10):2130-9.
121. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Mesenchymal stem cells and the artery wall. Circ Res 2004; 95(7):671-6.
122. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; 331(8):489-95.
123. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. Am J Pathol 1995; 147:251-66.
124. Kockx MM, Meyer GR de, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation 1998; 97:2307-15.
125. Crisby M, Kallin B, Thyberg J, et al. Cell death in human atherosclerotic plaques involves both oncosis and apoptosis. Atherosclerosis 1997; 130:17-27.
126. Perlman H, Maillard L, Krasinski K, et al. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells following balloon injury. Circulation 1997; 95:981-87.
127. Sata M, Suhara T, Walsh K. Vascular endothelial cells and smooth muscle cells differ in their expression of Fas and Fas ligand and in their sensitivity to Fas ligand-induced cell death: implications for vascular disease and therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:309-16.
128. Libby P, Lee RT. Matrix matters. Circulation 2000; 102:1874-6.
129. Liu J, Sukhova G, Sun J-S, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1359-66.
130. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 94:2493-530.
131. Halpert I, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. Proc Natl Acad of Sci USA 1996; 93:9748-53.
132. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. Circ Res 2002; 90:251-62.
133. Bendeck MP, Irvin C, Reidy MA. Inhibition of matrix metalloproteinase activity inhibits smooth muscle cell migration but not neointimal thickening after arterial injury. Circ Res 1996; 78:38-43.
134. George SJ, et al. Gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits metalloproteinase activity and neointima formation in human saphenous veins. Gene Ther 1998; 5:1552-60.
135. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. J Clin Invest 1999; 104(9):1191-7.
136. Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, et al. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest 2003; 111(6):897-906.
137. Lindstedt KA, Mayranpaa MI, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques: a view to a kill. J Cell Mol Med 2007; 11(4):739-58.
138. Constantinides P. Mast cells and susceptibility to experimental atherosclerosis. Science 1953; 117(3045):505-6.
139. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. Nat Med 2007; 13(6):719-24.
140. Sun J, Sukhova GK, Yang M, et al. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. J Clin Invest 2007.
141. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation 1995; 92(5):1084-8.
142. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. Nat Rev Immunol 2004; 4(10):787-99.
143. Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Kempuraj D, et al. IL-1 induces vesicular secretion of IL-6 without degranulation from human mast cells. J Immunol 2003; 171(9):4830-6.
144. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. JAMA 1999; 281:727.
145. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316:371.
146. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657-71.
147. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate intersticial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1991; 11:1223.
148. Galis Z, Muszynski M, Sukhova G, et al. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. Circ Res 1994; 75:181.
149. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993; 69:377-81.
150. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the unstable plaque. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44:349.
151. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. J Biol Chem 1999; 274:119-29.
152. Slowik MR, Min W, Ardito T, et al. Evidence that tumor necrosis factor triggers apoptosis in human endothelial cells by interleukin-1-converting enzyme-like protease dependent and independent pathways. Lab Invest 1997; 77:257.
153. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1309.
154. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21(10):1618-22.
155. Barger A, Beeuwkes IR, Lainey L, et al. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. N Engl J Med 1984; 310:175.
156. Coughlin SR. Sol Sherry lecture in thrombosis: how thrombin "talks" to cells: molecular mechanism and roles in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:514.
157. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336(14):973-9.
158. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347(20):1557-65.
159. Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. Hypertension 2007; 49(2):304-10.

160. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286(3):327-34.
161. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. Lancet 2001; 358:946-8.
162. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. Circulation 2007; 116(9):1052-61.
163. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. Stroke 2005; 36(12):2642-7.
164. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. Circulation 2003; 107(19):2453-8.
165. Jaffer FA, Kim DE, Quinti L, et al. Optical visualization of cathepsin K activity in atherosclerosis with a novel, protease-activatable fluorescence sensor. Circulation 2007; 115(17):2292-8.
166. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352(1):20-8.
167. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356(24):2457-71.
168. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J, et al. Effect of immunization with homologous LDL and oxidized LDL on early atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(8):1074-9.
169. Afek A, George J, Gilburd B, et al. Immunization of low-density lipoprotein receptor deficient (LDL-RD) mice with heat shock protein 65 (HSP-65) promotes early atherosclerosis. J Autoimmun 2000; 14(2):115-21.
170. Harats D, Yacov N, Gilburd B, et al. Oral tolerance with heat shock protein 65 attenuates Mycobacterium tuberculosis-induced and high-fat-diet-driven atherosclerotic lesions. J Am Coll Cardiol 2002; 40(7):1333-8.
171. Miller DT, Ridker PM, Libby P, et al. Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. J Am Coll Cardiol 2007; 49(15):1589-99.
172. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A, et al. A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. Nat Genet 2006; 38(1):68-74.
173. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. Nat Genet 2004; 36(3):233-9.
174. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006; 354(12):1264-72.

Capítulo 8

Patogenia e Fisiopatologia da Hipertrofia Cardíaca

Kleber Gomes Franchini
Leonardo dos Santos
Paulo J. F. Tucci

Pontos-chave

- A hipertrofia do ventrículo esquerdo aparece em condições fisiológicas e clínicas que cursam com sobrecarga hemodinâmica crônica.
- Estímulos mecânicos resultantes das sobrecargas hemodinâmicas são os fatores mais importantes na patogênese da hipertrofia dos cardiomiócitos.
- A ativação persistente do módulo calcineurina-NFAT pode contribuir para a deterioração progressiva dos corações hipertróficos.
- Contribuem para a intensidade da contração: canais lentos de Ca^{2+}, receptores de rianodina, SERCA 2, fosfolambam, calseqüestrina, proteína trocadora Na^{+}/Ca^{2+}, montante de Ca^{2+} armazenado no RS, troponina e miosina.
- O conjunto dos dados disponíveis aponta para a existência de redução da densidade e anomalia de função de todos os componentes da cinética intracelular do Ca^{2+} no miocárdio remodelado, com exceção do trocador Na^{+}/Ca^{2+}, que é repetidamente referido como elevado.
- Enquanto o benefício do excesso de músculo for o fator dominante, a cardiopatia mantém-se compensada; a partir do momento em que a depressão do inotropismo prevalecer, manifesta-se a insuficiência cardíaca.
- As cavidades dilatadas convertem mal a variável que regula a função miocárdica (força) na função que regula a ejeção ventricular (pressão).

Patogenia da hipertrofia cardíaca

Exceto em condições como a cardiomiopatia hipertrófica e as doenças de depósito, a hipertrofia do ventrículo esquerdo aparece em condições fisiológicas e clínicas que cursam com sobrecarga hemodinâmica crônica. Assim, a hipertrofia é um processo reativo do miocárdio que assume um papel importante na compensação ao aumento de demanda funcional.

Apesar do nexo causal entre a hipertrofia e o aumento persistente do trabalho miocárdico, não existem evidências de que o crescimento hipertrófico tenha como estímulo inicial alterações de variáveis indicativas do estado energético dos cardiomiócitos (p. ex., ATP, AMP/ATP, H^{+} etc.). De fato, dados de estudos recentes indicam que vias de sinalização ativadas por aumento do consumo energético inibem ao invés de induzir o crescimento hipertrófico.[1]

As evidências disponíveis indicam que os estímulos mecânicos resultantes das sobrecargas hemodinâmicas são os fatores mais importantes na patogênese da hipertrofia dos cardiomiócitos.[2] No entanto, além de estímulos mecânicos, postula-se que fatores de natureza neural e humoral também contribuem para o crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos.[3] Como indicado no esquema da Figura 1, a ação destes mecanismos mobiliza múltiplos módulos de sinalização intracelular que incluem moléculas intermediárias e fatores de transcrição responsáveis pela regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento da hipertrofia.

Estímulos hipertróficos

Estímulos mecânicos

São numerosas as demonstrações de que os cardiomiócitos são sensíveis e respondem diretamente a estímulos mecânicos. O estiramento de músculos papilares quiescentes ou de corações isolados acelera a síntese de proteínas.[4] Vários estudos demonstraram que o estiramento induz à síntese protéica, à expressão de genes específicos e ao aumento das dimensões de cardiomiócitos

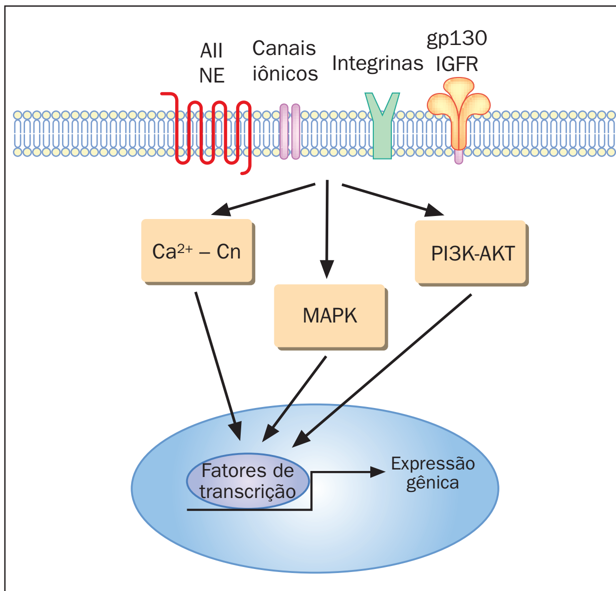


Figura 1. Esquema representativo dos principais estímulos e mecanismos de sinalização envolvidos na resposta hipertrófica de cardiomiócitos. AII: angiotensina II; NE: norepinefrina; IGFR: receptor de IGF; Cn: calcineurina; MAPK: *mitogen activated protein kinase*.

em cultura.[3,5] Dados destes estudos sustentam o argumento de que os cardiomiócitos são dotados de mecanismos capazes de converter estímulos mecânicos em sinais bioquímicos que coordenam a resposta hipertrófica.

Denomina-se mecanotransdução o processo de conversão de estímulos mecânicos em sinais bioquímicos, o que é particularmente complexo nos cardiomiócitos. Estas células são sujeitas a forças externas e, simultaneamente, desenvolvem forças decorrentes da sua atividade contrátil. As forças externas e internas somam-se e variam em intensidade e direção, resultando em ações extensoras e compressivas nos cardiomiócitos ao longo do ciclo cardíaco. Estas forças são transmitidas através de conexões entre matriz extracelular, discos intercalares, sarcômeros, citoesqueleto e costâmeros e discos Z .[6,7]

Costâmeros são sítios sub-sarcolêmicos constituídos basicamente de proteínas filamentares que estabelecem conexão entre a matriz extracelular e o sarcolema, e entre este e os discos Z,[7] como indicado na Figura 2. As proteínas filamentares dos costâmeros, constituídas basicamente de α-actinina, conectam-se a proteínas transmembrana da família das integrinas, que também funcionam como sítios de ancoragem para proteínas filamentares da matriz extracelular (p. ex., colágeno). Além da α-actinina, a distrofina também contribui para a estabilização dos costâmeros, ligando-se por um lado à proteína transmembrana distroglicana e por outro ao citoesqueleto. Além das proteínas filamentares e das integrinas, moléculas de sinalização concentram-se nos costâmeros, onde ancoram-se às proteínas filamentares e aos complexos protéicos do sarcolema. Entre as proteínas de sinalização encontradas nos costâmeros citam-se *focal adhesion kinase* (FAK), *integrin linked kinase* (ILK), Src e RhoGTPase. Estas proteínas são ativadas quando os cardiomiócitos são submetidos a estímulos mecânicos. Por outro lado, a deleção ou o silenciamento de integrinas, distrofina, FAK e ILK atenuam a resposta hipertrófica dos cardiomiócitos a estímulos mecânicos.[8-12]

Os discos Z são formados por dímeros de α-actinina e pelas extremidades de filamentos de actina e de titina de sarcômeros opostos (Figura 2B). Além destas proteínas, outros componentes do disco Z foram recentemente descobertos.[6] Proteínas como T-CAP, obscurina, γ-filamina e miosina II não-sarcomérica podem contribuir para estabilizar a complexa estrutura dos discos Z, enquanto outras como *muscle LIM protein* (MLP), PDZ/LIM, miotilina, miopaladina e complexo Cypher/ZASP/Oracle são proteínas que servem para ancoragem de moléculas de sinalização e proteínas estruturais ao disco Z. Algumas destas apresentam domínios distintos que permitem interação simultânea com mo-

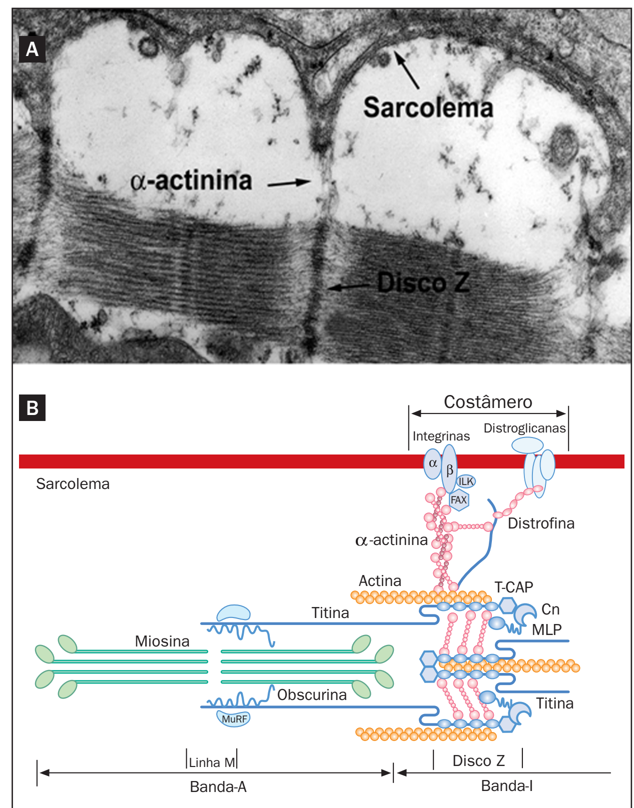


Figura 2. A. Exemplo representativo de costâmero em cardiomiócitos, obtido por microscopia eletrônica. B. Esquema representativo de composição molecular de costâmero, disco Z e sarcômero. Cn: calcineurina; MLP: *myocyte LIM protein*.

léculas estruturais e outras de sinalização, como cinases, fosfatases e proteínas ligantes de Ca^{2+}.

A deleção de proteínas do disco Z compromete a estrutura e afeta a capacidade dos cardiomiócitos de responderem de forma adequada aos estímulos mecânicos. Demonstrou-se, por exemplo, que a deleção de MLP é acompanhada de desarranjo do disco Z e intolerância ao estímulo mecânico. Notavelmente, a MLP, além de interagir com proteínas estruturais do disco Z e do sarcômero, interage com a calcineurina, que é uma serino-treonino fosfatase modulada por Ca^{2+} e reconhecida por ser um dos elementos importantes para sinalização celular a estímulos hipertróficos.[6]

Apesar das evidências relativamente robustas de que costâmeros e discos Z contribuem para o processo de mecanotransdução, os mecanismos moleculares responsáveis pela ativação das moléculas de sinalização pelo estímulo mecânico permanecem desconhecidos. Suspeita-se que aumentos de tensão determinem modificações conformacionais das proteínas estruturais que, por sua vez, favorecem o recrutamento e a ativação de moléculas de sinalização pelas proteínas de ancoragem, convertendo estímulos mecânicos em sinais bioquímicos.

Além dos mecanismos relacionados aos costâmeros e ao disco Z, há também evidências que indicam que a proteína sarcomérica titina pode ter papel crítico na mecanotransdução em miócitos cardíacos.[13] As moléculas de titina ancoram-se no disco Z e na linha M do sarcômero (Figura 2B). A parte da molécula que ocupa a região da banda I é extensível e funciona como uma mola molecular que resiste ao estiramento gerando força passiva. A região C-terminal da titina liga-se à linha M, possui sítios de ligação para as proteínas MuRF1 e FHL2/DRAL, que interagem tanto com proteínas sinalizadoras como com enzimas metabólicas e calmodulina. Nesta região, a titina também apresenta sítio de serino-treonino cinase (*titin kinase* – TK). A atividade da TK é regulada por Ca^{2+}-calmodulina e também por estímulos mecânicos. Além de ativação enzimática, o estímulo mecânico induz à dissociação da MuRF1 da titina. As proteínas da família MuRF são parceiras dos fatores de transcrição SRF, que têm papel crucial na resposta hipertrófica dos cardiomiócitos. A importância da TK para a mecanotransdução foi recentemente sugerida por dados que demonstraram a atenuação da resposta hipertrófica em camundongos com deleção específica desta região da titina.[14]

Além dos mecanismos ligados aos costâmeros, aos discos Z e à titina, os estímulos mecânicos também ativam sinalização mediada por Ca^{2+} em cardiomiócitos. Várias linhas de evidência suportam um modelo no qual o estímulo mecânico leva a um aumento no Ca^{2+} intracelular que, por sua vez, leva à ativação de módulos de sinalização (calcineurina, calmodulina cinase – CaMK) envolvidos na regulação da expressão gênica em cardiomiócitos.[15]

Angiotensina

Estudos clínicos que demonstraram efeitos benéficos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina na hipertrofia do ventrículo esquerdo independentemente do efeito hipotensor incentivaram o interesse pela avaliação da contribuição do sistema renina-angiotensina (SRA) na patogênese da hipertrofia dos cardiomiócitos. Os componentes do SRA são todos expressos no miocárdio, sendo sua expressão modulada por estímulos hipertróficos, o que dá suporte ao conceito de que existe um SRA local com implicações na patogênese da hipertrofia.

O nexo causal entre SRA local e hipertrofia dos cardiomiócitos ganhou suporte adicional de estudos que demonstraram que o estiramento induz à hipertrofia dos cardiomiócitos mediada por ação de angiotensina II secretada localmente, ou seja, por meio de efeito autócrino/parácrino.[16] No entanto, estudos em camundongos geneticamente modificados apresentaram resultados contraditórios sobre a possibilidade de o SRA contribuir de modo significativo para a hipertrofia *in vivo*. Assim, camundongos com hiperexpressão cardíaca transgênica de angiotensinogênio de ratos apresentaram hipertrofia e deterioração progressiva do ventrículo esquerdo.[17] Da mesma forma, camundongos com hiperexpressão cardíaca do receptor AT1 humano apresentaram hipertrofia, fibrose e insuficiência cardíaca de forma precoce.[18] No entanto, camundongos transgênicos com hiperexpressão de mutante ativo do receptor $AT1_A$[19] e outros com hiperexpressão de angiotensina II no coração não desenvolveram hipertrofia, mas apresentaram fibrose miocárdica.[20] Por outro lado, camundongos com deleção do receptor AT1 responderam com hipertrofia do ventrículo esquerdo à sobrecarga pressórica crônica, de forma semelhante aos camundongos controle. Estes dados indicam que a ativação dos receptores AT1 não é necessária para o desenvolvimento da hipertrofia induzida por estímulos mecânicos. É preciso salientar, no entanto, a importância do SRA na deterioração do ventrículo esquerdo hipertrófico.

Interleucina-6

Dados de estudos experimentais e clínicos indicam que membros da família das interleucinas-6 (IL-6) podem contribuir para a patogênese da hipertrofia dos cardimiócitos.[21] A cardiotrofina é um importante membro da família de IL-6 que interage com o receptor de membrana, que é um dímero de gp130 e *low-affinity leukemia inhibitor factor receptor* (LIFR). A cardiotrofina liga-se ao complexo gp130-LIFR resultando em fosforilação da Janus Kinase (JAK) que, por sua vez, ativa membros da família de fatores de transcrição *signal transducer and activator of transcription* (STAT). Estímulos mecânicos aumentam a produção cardíaca de cardiotrofina e ativam a via gp130-JAK-STAT. Além

disso, a cardiotrofina é um potente indutor de hipertrofia de cardiomiócitos. A deleção de gp130 resulta em letalidade fetal com ventrículo esquerdo hipoplásico. O papel crítico do sistema cardiotrofina-gp130 para a resposta hipertrófica de cardiomiócitos a estímulos mecânicos foi recentemente demonstrado em camundongos com deleção cardíaca de gp130. Estes camundongos não apresentaram hipertrofia quando submetidos a sobrecarga pressórica, mas dilatação e insuficiência cardíaca precoces.[22]

Estímulo adrenérgico

A infusão prolongada de doses subpressóricas de norepinefrina aumenta a massa e a espessura do ventrículo esquerdo, sugerindo que a ativação adrenérgica possa contribuir para a patogênese da hipertrofia miocárdica.[23] Esta idéia foi reforçada quando estudos demonstraram que a noradrenalina induz à hipertrofia de cardiomiócitos em cultura.[24] No entanto, dados de estudos mais recentes obtidos de experimentos com camundongos geneticamente modificados são contraditórios quanto a importância de estímulos adrenérgicos na hipertrofia *in vivo*. A hiperexpressão transgênica cardíaca de *neural growth factor* (NGF) de camundongos induziu à hipertonia simpática cardíaca, mas os animais não apresentaram hipertrofia.[25] Camundongos transgênicos com hiperexpressão cardíaca de receptores β_2-adrenérgicos também não apresentaram hipertrofia significativa.[26] No entanto, camundongos com hiperexpressão de receptores β_1-adrenérgicos apresentaram hipertrofia com dilatação precoce do ventrículo esquerdo.[27] Já camundongos com hiperexpressão transgênica de receptor α_{1B}-adrenérgicos desenvolveram hipertrofia marcante do ventrículo esquerdo.

IGF (*insulin-like growth factors*) I e II

São peptídeos que se ligam a receptores celulares específicos com atividade tirosino-cinase e ativam vias de proliferação, crescimento e sobrevivência celulares. IGF-1 tem efeitos importantes no crescimento e na sobrevivência celular de cardiomiócitos.[28] Estímulos mecânicos aumentam a quantidade de IGF-1 no miocárdio. Camundongos transgênicos com hiperexpressão cardíaca de IGF-1 apresentam hipertrofia.[29] No entanto, um estudo recente relatou que a superexpressão local de IGF-1 no coração foi suficiente para induzir redução no desempenho sistólico.[30]

Módulos de sinalização celular

Os mecanismos ativados pelos vários estímulos hipertróficos mobilizam módulos de sinalização celular que incluem moléculas intermediárias e fatores de transcrição. Entre os principais módulos de sinalização envolvidos na resposta hipertrófica de cardiomiócitos citam-se *mitogen activated protein kinase* (MAPK), PI3K-AKT e calcineurina-NFAT.

O módulo MAPK consiste em uma seqüência de enzimas que ativam serino-treonino cinases conhecidas como ERK, p38 e JNK (Figura 3). Estas, por sua vez, regulam a atividade de várias moléculas sinalizadoras, incluindo fatores de transcrição. É interessante notar que alguns dos elementos dos módulos de ERK, p38 e JNK são específicos, enquanto outros participam do controle de mais de uma via, havendo, portanto, certo cruzamento entre os módulos. Do mesmo modo, alguns fatores de transcrição são modulados de forma comum por diferentes módulos, enquanto outros são restritos a um deles. A ativação dos módulos de MAPK inicia-se nos cardiomiócitos por sinais de receptores do tipo tirosino cinases, integrinas e *G-protein coupled receptors* (GPCR) estimulados por fatores mecânicos e agonistas hipertróficos.

As evidências sobre a participação de MAPK na patogênese da hipertrofia dos cardiomiócitos incluem dados que indicam sua ativação por estímulos mecânicos e agonistas hipertróficos[31,32] (Figura 3). As ERK, por exemplo, são ativadas nos cardiomiócitos virtualmente por todos os estímulos hipertróficos, e dados de camundongos geneticamente modificados reforçam o conceito de que as ERK têm papel crítico na resposta hipertrófica. Em camundongos, a hiperexpressão cardíaca de MEK1 constitutivamente ativa induziu hipertrofia cardíaca sem fibrose intersticial. A MEK1 é um membro das chamadas MAPKK, responsável pela ati-

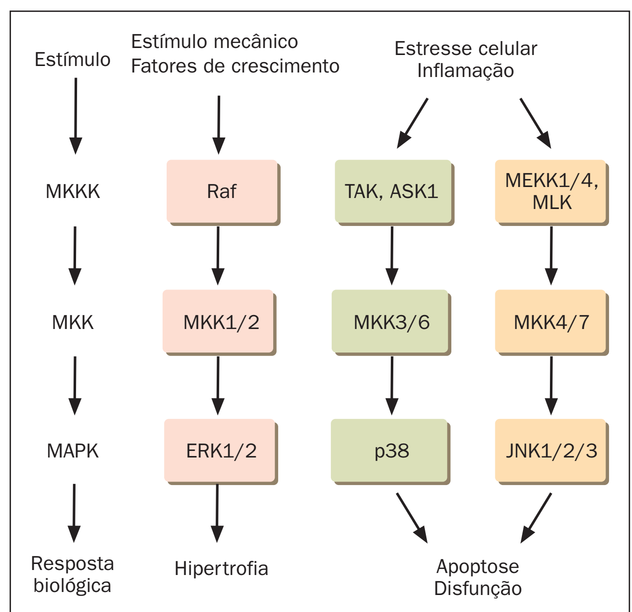


Figura 3. Esquema representativo dos ativadores, componentes e efeitos das MAPK ERK1/2, p38 e JNK1/2/3.

vação de ERK1/2. Em contraste, a ativação dos módulos p38 e JNK não produz hipertrofia cardíaca. Ao contrário, a ativação de p38 ou JNK induz à fibrose e à dilatação ventricular precoce, enquanto a inibição destas vias induz à hipertrofia espontânea, sugerindo que p38 e JNK exerçam efeitos inibitórios sobre o crescimento hipertrófico de cardiomiócitos e também efeitos pró-apoptóticos que contribuem para a deterioração do miocárdio hipertrófico.

O módulo PI3K-AKT foi inicialmente avaliado em cardiomiócitos como elemento das vias de sinalização ativadas por insulina e IGF-1. A ligação de insulina e IGF-1 aos seus respectivos receptores ativa a cinase de fosfolípides PI3K, que converte o fosfolípide PtdIns(4,5)P_2 (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato) em PtdIns (3,4,5)P_3 (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato), os quais ativam outros constituintes de sinalização da membrana plasmática.[33] Os membros da família das PI3K formam heterodímeros, que consistem em uma subunidade regulatória p85 e uma unidade catalítica p110. A sinalização pelo módulo PI3K/AKT em cardiomiócitos ativa a síntese protéica e também a citoproteção. A inibição dos sinais ativados por PI3K atenua a síntese protéica basal e a hipertrofia induzida por insulina e outros estímulos hipertróficos. A expressão de formas constitutivamente ativas de p110 no coração produz hipertrofia com preservação da função ventricular e sem fibrose, semelhante àquela induzida pelo condicionamento físico.[34] Consistente com este resultado, a hiperexpressão da forma inativa de p110 inibe a hipertrofia induzida por condicionamento físico. No entanto, os camundongos deste modelo apresentaram hipertrofia e desenvolveram dilatação ventricular em resposta à sobrecarga pressórica semelhante aos camundongos controle. Da mesma forma, camundongos com deleção gênica da subunidade regulatória p85 apresentaram redução da massa miocárdica, mas não hipertrofia após condicionamento físico.[35]

A PI3K tem seus efeitos tróficos no miocárdio mediados por AKT. A deleção de AKT-1 em camundongos foi acompanhada de déficit no crescimento corporal e cardíaco, além de atenuação da resposta hipertrófica induzida por condicionamento físico.[36] Por outro lado, a expressão de AKT ativada no miocárdio produziu hipertrofia com crescimento harmônico de cardiomiócitos e capilares.[37] Entretanto, estes animais apresentaram dilatação ventricular após 6 meses de vida.

A serino-treonino proteína fosfatase calcineurina consiste de uma subunidade catalítica de ~60 kDa[12] e uma subunidade regulatória de 19 –kDa (CnB), sendo modulada por Ca^{2+}/Calmodulina que se liga ao sítio CnB.[32] Aumentos nos níveis intracelulares de Ca^{2+} ativam a calcineurina, que então liga-se a membros da família de fatores de transcrição NFAT. Esta ligação induz à desfosforilação em serina na porção N-terminal, resultando em translocação de NFAT para o núcleo e ativação da expressão gênica nos cardiomiócitos. Além de ser ativada por Ca^{2+}, a calcineurina é regulada por proteínas estruturais que estão localizadas nos discos Z em áreas que também contêm NFAT.[37] Os estudos iniciais sobre o módulo calcineurina/NFAT foram feitos com os inibidores da calcineurina, a ciclosporina e o FK506. Nestes estudos, demonstrou-se que estes agentes atenuavam a hipertrofia induzida por sobrecarga pressórica. Além disso, vários modelos de animais geneticamente modificados também confirmaram a importância desta via.[38] Assim, a hiperexpressão transgênica de mutante inativo de calcineurina no coração também reduz a hipertrofia patológica em camundongos,[39] e a deleção de CnB,[40] assim como a deleção de NFAT,[38] atenuou o desenvolvimento de hipertrofia em camundongos induzida por constrição da aorta.[38] Por outro lado, a ativação constitutiva de calcineurina está associada ao crescimento hipertrófico e à rápida deterioração estrutural e funcional de camundongos transgênicos, indicando que a ativação persistente do módulo calcineurina-NFAT pode contribuir para a deterioração progressiva dos corações hipertróficos.[32]

Apesar de estímulos de natureza mecânica, neural e humoral poderem ativar respostas hipertróficas nos cardiomiócitos, a importância relativa de cada um destes fatores para resposta em condições fisiológicas ou clínicas permanece amplamente desconhecida. Estes estímulos podem atuar de forma orquestrada. Por outro lado, os cardiomiócitos podem apresenter sensibilidade variável aos estímulos dependendo das condições em que são ativados. No entanto, é importante salientar que as condições experimentais em que os diferentes estímulos foram avaliados são bastante diferentes das naturais. Por exemplo, as doses utilizadas para testar os efeitos de agonistas são, em geral, algumas ordens de grandeza maiores que aquelas presentes em condições naturais. Por outro lado, experimentos com animais geneticamente modificados também são limitados por problemas próprios da técnica, como a hiperexpressão ou a deficiência gênica no período de desenvolvimento embrionário ou fetal e a hiperexpressão em ordens de grandeza extremamente altas. Questões relacionadas à especificidade e à importância relativa também se aplicam aos módulos de sinalização intracelular ativados pelos estímulos hipertróficos. Os módulos de sinalização discutidos neste capítulo podem ser mobilizados pelos diferentes estímulos. Uma característica importante destes módulos é seu arranjo em forma de rede de tal forma que funcionam de modo integrado. Este arranjo contempla a existência de nós que têm papel crítico para a estabilidade da rede de maneira que a modificação de apenas um destes nós pode comprometer o funcionamento de toda a rede. Por outro lado, alguns módulos podem ser ativados preferencialmente em diferentes situações. Por exemplo, admite-se, na atualidade, que o módulo PI3K-AKT é acionado, preferencialmente, em resposta a estímulos fisiológicos, enquanto o módulo calcineurina-NFAT é ativado preferencialmente por estímulos persistentes e

potencialmente patológicos. Portanto, o grande desafio que se impõe na atualidade para o entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da hipertrofia dos cardiomiócitos é o entendimento de como os diferentes estímulos, mecanismos de mecanotransdução e módulos de sinalização atuam coordenadamente para determinar o controle da expressão gênica nas diversas condições fisiológicas e clínicas.

Fisiopatologia da hipertrofia cardíaca

A hipertrofia dos cardiomiócitos é a base estrutural do sinal clínico do remodelamento mais facilmente detectável na prática médica: a cardiomegalia.

A conexão íntima entre a carga a que é submetido o coração e o metabolismo protéico só passou a ser conhecida recentemente. A exacerbação da síntese protéica conducente ao crescimento do cardiomiócito inclui aumento da produção de proteínas constituintes das membranas, das organelas e dos sarcômeros. Na dependência das características da força precipitadora do remodelamento, estabelece-se a modificação plástica típica da hipertrofia: as sobrecargas sistólicas conduzem à maior espessura da parede miocárdica e à redução relativa da cavidade, compondo o que se convencionou chamar de hipertrofia concêntrica; as sobrecargas diastólicas despertadas pelas sobrecargas de volume conduzem às dilatações da cavidade, convencionadas como hipertrofia excêntrica. Estas circunstâncias estruturais de aumento da espessura da parede ou dilatação da cavidade carreiam implicações funcionais que favorecem ou prejudicam, de forma crítica, a capacidade de os ventrículos gerarem pressão, conforme será focalizado posteriormente. As modificações da síntese protéica próprias do processo hipertrófico são complexas; são particularmente acentuadas no sentido de fomentar a neo-sarcomerogênese, foram identificadas como insuficiente para prover de forma adequada as estruturas participantes da cinética do Ca^{2+}, e incluem um esquema de reprogramação gênica que ativa genes da vida fetal antes desativados.[41-43] A síntese protéica do organismo na vida pós-fetal é condicionada pela ação de genes próprios deste período. Algumas semanas após o nascimento, os genes promotores de síntese protéica que atuam na fase fetal deixam de influenciar a síntese das proteínas miocárdicas e entram em latência. Por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, estes genes da vida fetal são ativados durante o processo de remodelamento miocárdico e passam a gerir – de forma mais ou menos intensa – a síntese do miocárdio hipertrofiado. Portanto, o processo de remodelamento miocárdico não se limita a um fenômeno de síntese protéica exacerbada. Ocorre, também, modificação dos paradigmas de formação das proteínas, com marcadas influências na fisiologia dos cardiomiócitos. O rearranjo gênico induz à síntese de proteínas que passam a compor o miocárdio com características estruturais e funcionais diferentes daquelas sintetizadas sob a regência de genes da vida extra-uterina e, como regra, em quantidades impróprias para o funcionamento normal do miocárdio. As mudanças da regulação gênica e as alterações da síntese protéica implicam modificações para todas as estruturas do cardiomiócito envolvidas na cinética do Ca^{2+}. Particularidades do processo são mais detalhadas em revisões recentes.[41-45]

Anormalidades funcionais

Entre as diversas transformações pelas quais o miocárdio remodelado passa, as que trazem repercussões funcionais mais conhecidas incluem as da eletrofisiologia, da perfusão coronária e da ação mecânica de contração e relaxamento.

Alterações eletrofisiológicas

As anormalidades eletrofisiológicas do miocárdio remodelado têm como fundamento os participantes da membrana celular envolvidos nas trocas iônicas: os canais iônicos, a proteína trocadora sódio/hidrogênio (NHE) e a proteína trocadora Na^+/Ca^{2+} (NCX).

Os canais iônicos mais afetados pelo remodelamento miocárdico são os associados ao Ca^{2+} e ao potássio. Demonstrações convincentes já foram divulgadas caracterizando a redução de suas expressões na membrana e desvios de função.[41-43,46] Algumas alterações eletrofisiológicas encontradas na hipertrofia miocárdica dependem de anormalidades dos canais iônicos: alargamento e/ou dispersão do intervalo QT e arritmias. O alargamento do intervalo QT resulta de prolongamento do potencial de ação dos cardiomiócitos e, de forma resumida, pode ocorrer por acentuação na entrada de Ca^{2+} ou pela redução da saída de potássio,[43] em função de alterações em seus canais iônicos específicos. Há razões para a suspeita de que, na dependência da intensidade do remodelamento miocárdico, estas duas alternativas podem estar presentes.[43] Acrescenta-se a possibilidade de discrepâncias regionais destas correntes iônicas condicionarem as dispersões de QT tão favoráveis às arritmias.[47] Contribui, também, para o prolongamento do potencial de ação a maior densidade da proteína trocadora Na^+/Ca^{2+} na membrana celular.[43] Esta estrutura do sarcolema, que regula o equilíbrio de concentrações citoplasmáticas de Na^+ e de Ca^{2+}, promove trocas transmembranas destes íons em proporções desiguais: três íons Na^+ monovalentes para cada íon Ca^{2+} bivalente. Portanto, sua ação é eletrogênica e correntes iônicas acabam prevalecendo, contribuindo para o prolongamento do potencial de ação.

A NHE é uma glicoproteína de membrana reguladora da concentração intracelular de sódio e de hidrogênio por meio de trocas não eletrogênicas. Esta proteína

integra a cadeia das ações determinantes de hipertrofia miocárdica geradas pela angiotensina e pela endotelina, e diversas publicações dão conta de sua hiperexpressão no miocárdio remodelado.[41-44,48]

Destaca-se a importância prática da massa miocárdica hipertrofiada como determinante dos sinais eletrocardiográficos característicos das sobrecargas ventriculares.

Alterações da perfusão miocárdica

Os responsáveis pelo controle de fluxo coronário são vasos da microcirculação com lúmen bastante reduzido (inferior a 100 µm), e alterações estruturais ou funcionais nesses vasos podem diminuir o aporte de oxigênio ao tecido cardíaco. O fluxo coronário normal é controlado por sistema de auto-regulação, comandado pelas necessidades metabólicas de cada momento e, em circunstâncias mais exigentes, pode aumentar várias vezes, caracterizando a chamada reserva de fluxo coronário. Praticamente todas as causas de hipertrofia ventricular podem acarretar algum grau de disfunção na rede coronária por modificações na reserva de fluxo coronário, por alterações na estrutura vascular ou até mesmo por doença aterosclerótica.[49]

A hipertrofia cardíaca, *per se*, é capaz de promover alterações no padrão de perfusão coronária com redução da reserva de fluxo,[50] porque o crescimento miocárdico nem sempre é acompanhado de desenvolvimento proporcional da microcirculação coronária. Além disso, o miocárdio hipertrofiado pode comprimir a rede coronária, elevando a resistência vascular do território.[51] A maior demanda de oxigênio imposta pela massa miocárdica exacerbada, associada à resistência vascular aumentada, favorece a ocorrência de isquemias relativas, justificando a existência de isquemias miocárdicas em pacientes com hipertrofia cardíaca e artérias coronárias epicárdicas normais.[52] Exemplo destacado desta situação ocorre em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, que podem apresentar episódios de isquemia miocárdica causados por alterações nos pequenos vasos intramiocárdicos, mesmo na ausência de estenoses coronárias por doença aterosclerótica.[53]

Outra circunstância a ser considerada é a possível ocorrência de modificações da reatividade vascular coronária acarretando hipoperfusão miocárdica. Condições como hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hipercolesterolemia e diabete cursam com hipertrofia associada à disfunção da musculatura lisa vascular e lesão endotelial, contribuindo para a perfusão cardíaca insuficiente.[54] Acresce-se a existência de hiperatividade simpática, capaz, também, de exacerbar os desvios da reatividade vascular.

Anormalidades estruturais específicas podem, também, conduzir a isquemias miocárdicas. A fibrose intersticial e a hipertrofia da camada média vascular com deposição de colágeno periarteriolar – tão comuns nos quadros de remodelamento miocárdico – podem atuar como condicionantes de isquemias miocárdicas, tanto que terapias que diminuem o colágeno miocárdico cursam com redução da espessura da parede vascular e melhora do fluxo coronário máximo.[49]

Não se deve deixar de considerar que o comportamento da circulação coronária nas hipertrofias cardíacas depende da especificidade do estímulo patogênico, podendo, em determinados casos, ocorrer adaptação fisiológica favorável na microvasculatura coronária. Alguns estudos experimentais têm demonstrado evidências de aumento da densidade capilar em alguns tipos de hipertrofias como as secundárias à sobrecarga de volume, à estimulação por tiroxina e a induzida por treinamento físico. Nessas situações, o desenvolvimento da microvasculatura coronária parece ser proporcional à hipertrofia dos miócitos. Alguns estímulos capazes de induzir crescimento microvascular como hipóxia tecidual transitória, aumento da velocidade de fluxo sangüíneo e vasodilatação microvascular fundamentariam tais respostas.[52,55]

Fundamentos das alterações da ação mecânica do coração

Com pequena margem de erro, é possível apontar as repercussões do remodelamento miocárdico para a contração e o relaxamento como o maior foco de interesse dos trabalhos relacionados à hipertrofia miocárdica.

Uma breve recordação do mecanismo normal da contração e do relaxamento facilitará o entendimento desta questão.

A contração e o relaxamento miocárdicos resultam de trânsitos ordenados de íons que terminam por ativar e desativar a ação mecânica resultante da interação miosina/actina. Para estas funções, as cinéticas transmembrana e intracelular do cálcio (Ca^{2+}) têm importância fundamental (Figura 4).

Durante o repouso celular, as concentrações normais do Ca^{2+} no extracelular e nos compartimentos intracelulares são muito desiguais. No líquido extracelular, a concentração do íon oscila em torno de 2,5 mM, em contraposição a valores extremamente baixos de 0,0000001 mM no citoplasma dos miócitos. No retículo sarcoplasmático (RS, a organela celular que armazena o Ca^{2+}), a concentração é muito variável, mas é da ordem de centenas de milimóis, e o Ca^{2+} encontra-se ligado à proteína calseqüestrina. Estes gradientes de concentração tão acentuados só podem ser sustentados à custa de eficientes, delicadas e sofisticadas funções das membranas do miócito (sarcolema) e do retículo sarcoplasmático.

Na condição de repouso, as proteínas reguladoras da contração (troponina e tropomiosina), presentes nos filamentos finos (Figura 5), inibem a ligação da miosina com a actina, sustentando o estado miocárdico de relaxamento.

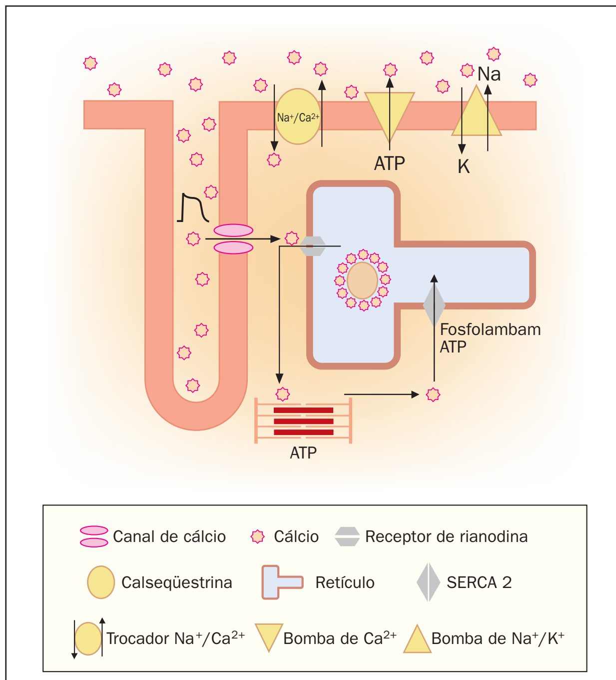


Figura 4. Representação esquemática dos principais movimentos do íon cálcio (Ca^{2+}) durante a contração e o relaxamento miocárdicos.

Quando ocorre o potencial de ação, há abertura dos canais lentos de Ca^{2+} existentes no sarcolema e o íon penetra para o interior do citoplasma. Atualmente, sabe-se que a quantidade de Ca^{2+} interiorizada durante o potencial de ação é suficiente, apenas, para promover contrações miocárdicas com intensidades variáveis entre 10% a 15% da contração máxima possível, indicando que a maior plenitude da contração só é alcançada por outras vias de ativação. O ativador máximo das contrações é o Ca^{2+} presente nos depósitos do RS que é liberado para o mioplasma por interessante mecanismo fisiológico, designado como "liberação de cálcio induzida pelo cálcio". O Ca^{2+} que penetra pelos canais lentos da membrana durante o potencial de ação reage com uma estrutura da membrana do RS (os receptores de rianodina) e aciona a abertura de um componente destes receptores, os canais de cálcio do RS, possibilitando a saída de grande quantidade de Ca^{2+} para o citoplasma. Habitualmente, depois deste movimento iônico, a concentração citoplasmática do Ca^{2+} se eleva em cerca de 100 vezes, isto é, passa dos 0,0000001 mM do período diastólico para cerca de 0,00001 mM na sístole, ativando a contração máxima para este momento.

A ativação da contração é processada quando o Ca^{2+} liberado no mioplasma se liga à troponina, desloca o sítio inibidor da troponina e torna possível a formação das pontes miosina-actina. A contração acontece por participação ativa das miosinas: as miosinas acopladas às actinas movem os filamentos finos para o centro do sarcômero gerando força e encurtamento miocárdico. A energia necessária para estas ações provém da hidrólise do ATP, possibilitada pela capacidade ATPásica da própria miosina.

Por razões ainda hoje não definidas a contração cessa, o Ca^{2+} que estava ligado à troponina é liberado no citoplasma, e novamente se estabelece o relaxamento. A parcela mais expressiva do íon é reposta no RS por ação de uma substância da membrana do RS: a bomba de Ca^{2+} do RS, denominada Ca^{2+} ATPase do RS ou SERCA 2. Atente-se para o fato de que o deslocamento do Ca^{2+} do citoplasma para o RS ocorre contra gradiente de concentração extraordinariamente elevado, representando, portanto, um custo energético excepcional. O retorno do Ca^{2+} do citoplasma para o RS é a passagem da cinética do Ca^{2+} que mais consome ATP. Por esta razão, o relaxamento miocárdico é a função mais sensível às reduções da disponibilidade de oxigênio, resultando na função mecânica que mais precocemente se compromete quando de isquemias miocárdicas. A ação da SERCA 2 é regulada pela fosfolambam, uma proteína que inibe a SERCA 2 quando não está fosforilada e a ativa quando fosforilada.

O fato de penetrar Ca^{2+} na célula a cada potencial de ação implica a necessidade da existência de mecanismos que retirem o Ca^{2+} para o meio extracelular em quantidades aproximadamente equivalentes àquelas que penetram pelo sarcolema a cada estímulo. Duas substâncias exercem esta função, a bomba de Ca^{2+} do sarcolema e a proteína trocadora sódio/cálcio. A bomba de Ca^{2+} do sarcolema elimina o íon contra a concentração mais elevada do meio extracelular e, portan-

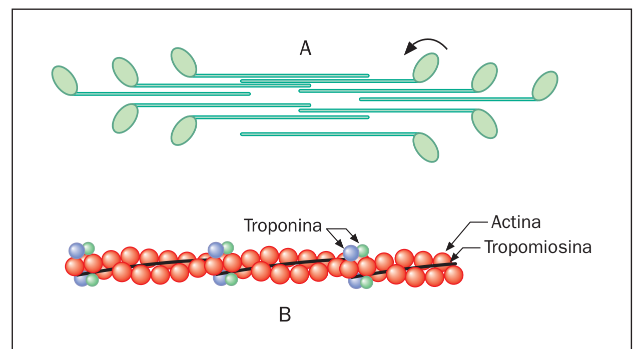


Figura 5. Representação gráfica dos filamentos grossos e finos do sarcômero. A: moléculas de miosina com sua porção filamentar e a porção globular. A porção globular está representada na posição em que se acopla à actina para realizar o movimento indicado pela seta curva, quando da contração. B: filamento fino que inclui moléculas globulares de actina que compõem dois filamentos que se entrelaçam formando dois sulcos; moléculas filamentares de tropomiosina se dispõem nos sulcos formados pelos dois filamentos de actina, em associação com o complexo formado pelas subunidades T, C e I de troponina.

to, consome energia resultante da hidrólise do ATP. A estrutura mais atuante nesta função é a proteína trocadora de sódio/cálcio. Esta substância presente no sarcolema atua sem gasto energético e tem como característica principal o fato de trocar átomos de Ca^{2+} por átomos de sódio (Na^+) através da membrana. O sentido da troca destes íons depende das condições do pH, da concentração intracelular de cada cátion e do potencial transmembrana. Em função destes fatores a proteína trocadora pode interiorizar ou eliminar Ca^{2+} do meio intracelular.

Dado que a intensidade da contração depende da quantidade de ligações miosina/actina liberadas, a intensidade de cada contração miocárdica dependerá da quantidade de Ca^{2+} que penetra pelo canal lento, do número de receptores de rianodina que são ativados, da quantidade de Ca^{2+} retirada do cardiomiócito, da quantidade de Ca^{2+} disponível no RS e da afinidade de ligação da troponina com o Ca^{2+}. Contribuem, portanto, para a intensidade da contração: canais lentos de Ca^{2+}, receptores de rianodina, SERCA 2, fosfolambam, calseqüestrina, proteína trocadora Na^+/Ca^{2+}, montante de Ca^{2+} armazenado no RS, troponina e miosina.

Exemplos destacados da variabilidade possível da capacidade contrátil por modificação da propriedade conhecida como contratilidade miocárdica ou inotropismo miocárdico são as influências da freqüência cardíaca (Efeito Bowditch – Figura 6A) e do estiramento miocárdico (mecanisno de Frank-Starling – Figura 6B) na capacidade contrátil.

O aumento da freqüência de potenciais de ação das taquicardias eleva o teor intracelular de sódio. A sobrecarga deste íon é aliviada pela ação da proteína trocadora Na^+/Ca^{2+}, que, ao retirar o Na^+, promove entrada de Ca^{2+} na célula, resultando, desta forma, no efeito inotrópico positivo. Cabe lembrar que a ação fortalecedora da contração alcançada com os digitálicos se processa de forma semelhante, pois a inibição que esta classe de medicamentos promove sobre a bomba de Na^+/K^+ termina por aumentar, também, o teor intracelular de Na^+ e, ao final, há elevação do Ca^{2+} mioplasmático. A influência do mecanismo de Frank-Starling na capacidade contrátil se processa por mecanismos totalmente distintos. Fortes razões permitem admitir que a contração é intensificada pelo estiramento miocárdico em função de dois fatos: acentua-se a afinidade de ligação da troponina com o Ca^{2+} (Figura 6C) e aumenta a entrada de Ca^{2+} nos cardiomiócitos. Assinale-se que a acentuação da afinidade de ligação da troponina com o Ca^{2+} fundamenta a ação farmacológica de uma classe de agentes inotrópicos, dos quais o levosimendan é o medicamento mais conhecido na atualidade. A acentuação da afinidade da troponina pelo Ca^{2+} permite que, para uma mesma concentração intracelular de Ca^{2+}, maior quantidade do íon se ligue à troponina. Conseqüentemente, maior número de ligações miosina/actina é liberado para a contração.

As informações sobre o estado dos componentes do ciclo sistólico do Ca^{2+} no miocárdio remodelado não são totalmente concordantes. É aparente que as modificações que são apontadas guardam estreita dependência

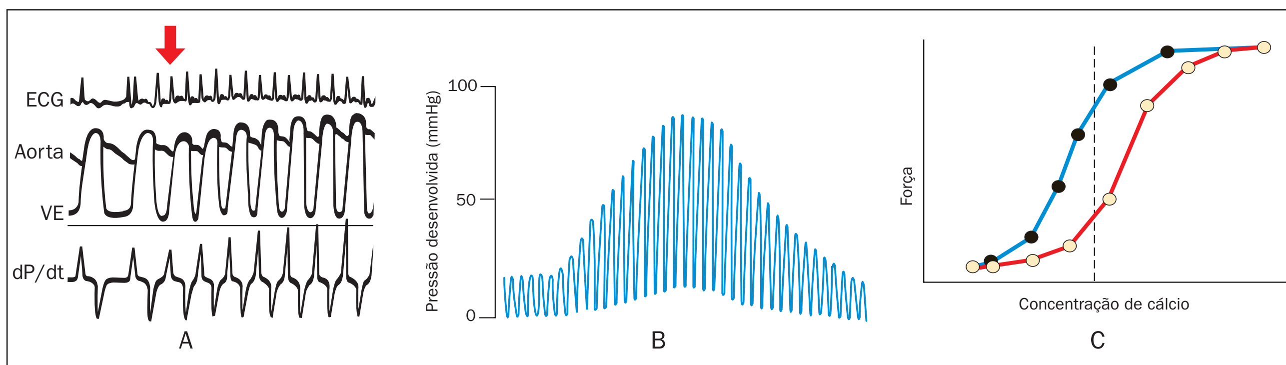


Figura 6. A: Resposta da capacidade contrátil à elevação da freqüência de contrações. O gráfico foi obtido em um cão que tinha um eletrodo de marca-passo inserido no átrio direito programado para emitir estímulos com freqüência duas vezes maior do que a freqüência espontânea do animal, quando acionado. A taxa de variação temporal da pressão (dP/dt) foi tomada como indicador do inotropismo. O marca-passo foi acionado e, após o primeiro batimento sob freqüência cardíaca elevada (seta), há nítido aumento da dP/dt, configurando o efeito inotrópico positivo da taquicardia. B: Pressões desenvolvidas em coração contraindo isovolumetricamente. Nesta preparação, o nível da pressão desenvolvida é indicador do estado inotrópico. O volume ventricular foi variado de forma cíclica. Notar que, simultaneamente à dilatação ventricular (aumento da pressão diastólica), há aumento batimento a batimento da pressão desenvolvida. Este aumento é decorrente da intensificação da sensibilidade da troponina pelo cálcio (Ca^{2+}). Durante a redução do volume, a pressão desenvolvida cai de maneira progressiva. C: Curvas da força desenvolvida (eixo vertical) projetada em função da concentração intracelular de Ca^{2+} (eixo horizontal) ilustrando o mecanismo de intensificação da afinidade da troponina pelo Ca^{2+}. A curva com símbolos cheios tem maior afinidade da troponina pelo Ca^{2+}, em relação à curva com símbolos vazios. Notar que para uma mesma concentração de Ca^{2+} a força desenvolvida durante a contração é mais intensa quando a afinidade da troponina pelo Ca^{2+} é mais elevada, isto é, a maior avidez de ligação da troponina com o íon possibilitou ligação com maior quantidade de Ca^{2+}.

com a intensidade do processo de remodelamento e até da existência ou não de insuficiência cardíaca.[41,43,44] O conjunto dos dados disponíveis aponta para a existência de redução da densidade e anomalia de função de todos os componentes da cinética intracelular do Ca^{2+} no miocárdio remodelado, com exceção do trocador Na^{+}/Ca^{2+}, que é repetidamente referido como elevado.

As referências da literatura concentram-se fortemente nas repercussões do remodelamento miocárdico sobre a SERCA 2. A grande maioria dos trabalhos refere redução do teor de SERCA 2 do RS e deficiência na função captadora de Ca^{2+} pelo RS.[43,56,57] A repercussão direta da captação deprimida de Ca^{2+} é a diminuição do íon nos depósitos do RS e conseqüente redução do Ca^{2+} liberado para reagir com a troponina e, portanto, comprometimento da capacidade contrátil.

É absolutamente compreensível que, em função desta série de anormalidades na cinética do Ca^{2+} no cardiomiócito, ocorram depressões do inotropismo miocárdico e do relaxamento.

Mais recentemente tem sido dedicada atenção a outras proteínas miocárdicas não envolvidas por via direta na ação mecânica do miocárdio, mas que a afetam por via indireta.

Informações interessantes advieram de importantes trabalhos que verificaram depressão contrátil do miocárdio, embora não existissem anormalidades na contração de sarcômeros isolados,[58] denunciando irregularidades extra-sarcoméricas. Estes achados geraram novo paradigma de investigação, estimulando a análise de outros fatores subcelulares envolvidos na disfunção do cardiomiócito cujo sarcômero contraia normalmente. Foi descrito excesso dos componentes da rede microfibrilar do citoesqueleto, que foram apontados como capazes de abater a força contrátil por operarem como elemento interno de resistência ao encurtamento.[58] De forma análoga, redução da proteína gigante titina, que ancora o filamento grosso no centro do sarcômero a partir da banda Z, foi verificada e considerada apta a abater a capacidade de contração.[59]

Em síntese, a grande variedade de defeitos bioquímicos já identificados no miocárdio em remodelamento torna insensato o apego a um único fator como responsável pelas suas deficiências funcionais.

Esforço considerável foi dirigido para identificar anormalidades relacionadas com as proteínas contráteis que pudessem ser responsabilizadas pelo quase sempre presente comprometimento do inotropismo do miocárdio hipertrofiado. Em certo sentido, os resultados foram frustrantes. Modificações da composição de isoformas da miosina e anormalidades secundárias da composição da actina também já foram relatadas,[41,43,44] mas, aparentemente, o fato existe sem imprimir maiores conseqüências à função mecânica.

Há citações de comprometimento do mecanismo de Frank-Starling em humanos em estado avançado de insuficiência cardíaca.[60,61] Esta informação é contrariada por dados indicativos de preservação do mecanismo de Frank-Starling nesta mesma circunstância.[62] Dados não publicados de nosso laboratório (Figura 7) indicaram mecanismo de Frank-Starling presente, mas deprimido, em ratos portadores de grandes infartos e insuficiência cardíaca, 120 dias após oclusão coronária.

Regulação do ciclo vital dos cardiomiócitos

A morte e a renovação celular são dois aspectos do ciclo vital dos cardiomiócitos que devem ser focalizados como participantes do prognóstico do remodelamento miocárdico.

A importância da apoptose e da renovação celular no remodelamento miocárdico ainda não está definitivamente estabelecida.

Há condições para se admitir que a apoptose é ativada em algumas circunstâncias:[63,64] por grandes sobrecargas pressóricas, por isquemia miocárdica, por estresse oxidativo e por ação de citocinas, particularmente do TNF-α. A redução do número de cardiomiócitos durante a evolução do remodelamento miocárdico é uma conseqüência considerada como dependente de apoptose no miocárdio. Existem situações agudas em que o encontro de cardiomiócitos apoptóticos pode assumir valores muito expressivos, como ocorre com 14% das células contráteis nas zonas isquêmicas de risco.[63] Alguns contestam a ocorrência de apoptose no miocárdio hipertrofiado, considerando que os relatos já publicados incluem artifícios metodológicos. [65]

A idéia de que o miocárdio é um tecido terminal, sem capacidade de multiplicar os cardiomiócitos (hiperplasia) dominou os conceitos fisiopatológicos em torno das cardiopatias até recentemente. O crescimento cardíaco era creditado de forma exclusiva ao crescimento celular (hipertrofia). Trabalhos mais atuais desafiam este conceito tradicional e sugerem fortemente que o miocárdio seja um tecido em constante renovação.[66] Conforme já comentado, células em ciclo de divisão celular, portando marcadores biológicos de células-tronco, capazes de se diferenciarem em cardiomiócitos, foram identificados em coração normal e em situações patológicas. Nas patologias, sua presença aumenta de maneira considerável; foi descrito que a estenose aórtica em humanos aumentou a existência de células-tronco miocárdicas em 13 vezes.[67] Atualmente, é possível cogitar que a homeostase do coração pode ser regulada por um compartimento de células-tronco multipotentes, com capacidade de se diferenciar em células típicas da linhagem miocárdica. Não se dispõe, até o momento, de informações que permitam definir se estas células são células-tronco residentes ou células que migram para o coração a partir de outro local de origem.

Função do órgão

Do ponto de vista clínico, o coração hipertrofiado pode se manifestar por anormalidades da eletrofisiolo-

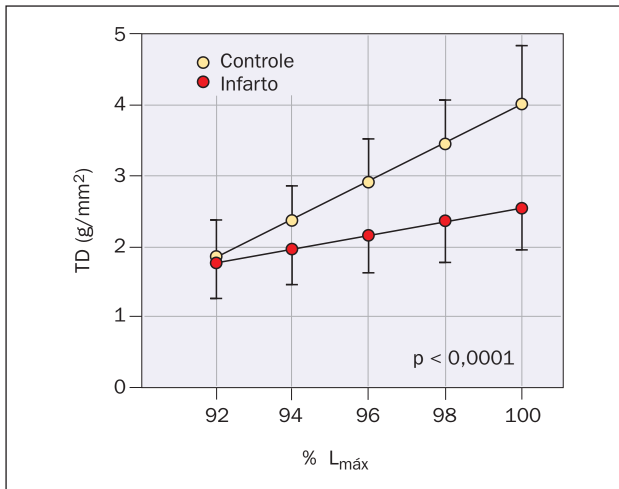


Figura 7. Valores (x ± sd) das tensões desenvolvidas (TD) projetados em função de comprimentos diastólicos de 92%, 94%, 96% e 98% do comprimento correspondente à capacidade contrátil máxima ($L_{máx}$) de ratos normais (círculos amarelos) e infartados (círculos vermelhos). Estas relações comprimento diastólico/tensão ativa refletem o mecanismo de Frank-Starling. A menor inclinação da reta ($p < 0,0001$) dos ratos infartados caracteriza a menor sensibilidade ao estiramento do miocárdio remodelado.

gia, da perfusão miocárdica e da ação mecânica: sístole e diástole. As alterações eletrofisiológicas já referidas em associação com distúrbios da condução dependentes de ilhas de miocárdio isoladas por fibrose e eventuais isquemias regionais são suficientes para se entender as arritmias cardíacas passíveis de serem encontradas no coração hipertrofiado. As isquemias miocárdicas relativas, encontradiças no coração hipertrofiado, não oferecem dificuldade de compreensão. Os desvios da função mecânica são mais complexos e variados.

Ao focalizar o desempenho da ejeção do coração hipertrofiado, é necessário considerar que dois fatores coexistem, mantendo influências opostas sobre a função contrátil: o fator benéfico representado pela presença de mais músculo, isto é, o número de unidades contráteis, é aumentado e o fator desfavorável representado pelo comprometimento do inotropismo condicionado pelo remodelamento (Figura 8).

A história natural da cardiopatia vai depender, em cada instante, em cada paciente, do balanço final resultante do somatório destas influências. Enquanto o benefício do excesso de músculo for o fator dominante, a cardiopatia mantém-se compensada; a partir do momento em que a depressão do inotropismo prevalece, manifesta-se a insuficiência cardíaca.

A configuração plástica determinada pelo tipo de sobrecarga geradora do remodelamento (de pressão ou de volume) implica, fundamentalmente, as repercussões que resultam para a capacidade de ejeção ventricular. As influências distintas das hipertrofias concêntricas ou excêntricas se exercem de modo independente da situação em que encontram as modificações do estado contrátil promovidas pelo remodelamento.

Analogias que podem ser feitas com câmaras do nosso cotidiano tornam mais fácil a compreensão das diferenças exercidas pela forma assumida pela cavidade cardíaca.

Considere-se um balão de festas infantis representado na Figura 9. Não é difícil admitir que os diversos pontos representados dentro do balão (P1, P2, P3, P4 e P5) estão sujeitos à mesma pressão: a que vigora no interior da câmara. Não é difícil aceitar, também, que as forças exercidas sobre a parede do balão (F1 e F2) são desiguais e dependem do local considerado para análise. A força exercida na parede no bico do balão é de pequeno valor; conforme sua palpação, permite inferir pela flacidez da parede neste local. Diversamente, no bojo do balão, a parede estará tensa, refletindo o valor elevado da tensão vigente na parede neste local. O exemplo ilustra bem como a mesma pressão intracavitária coexiste com diferentes tensões na parede da cavidade. A relação entre estas variáveis (pressão intracavitária e força na parede) é definida pela lei de Laplace: a força na parede (F) é diretamente proporcional à pressão intracavitária (P) e ao raio da cavidade (R) e inversamente proporcional à espessura da parede (h):

$$F = P \times R / 2h \qquad (1)$$

A transposição dos membros desta equação nos leva a:

$$P = 2h \times F / R \qquad (2)$$

Na equação 2, se for considerado um valor constante para F, será fácil verificar que a pressão gerada na cavidade pela mesma força é inversamente proporcional ao raio da câmara. Esta seqüência permite concluir que uma cavidade dilatada é pouco eficiente, ou muito onerosa, na geração de pressão. Em cavidades com raios diferentes, a geração de pressão é dificultada naquelas que são dilatadas. Por outro lado, considerando que o fluxo de líquidos só ocorre sob regimes pressóricos distintos (do sítio de pressão mais alta para o sítio de menor pressão), constata-se que a pressão é a variável que regula o fluxo de sangue. A aplicação destes conceitos ao coração torna compreensível que, no caso do ventrículo esquerdo, a pressão intraventricular é a variável que regula a ejeção para a aorta, e a força na parede é a variável que regula a função do músculo componente da parede, o miocárdio. Deste enfoque resulta a definição de que as cavidades dilatadas convertem mal a variável que regula a função miocárdica (força) na função que regula a ejeção ventricular (pressão).

Deduz-se com facilidade que a forma assumida pela cavidade ventricular é fator determinante da in-

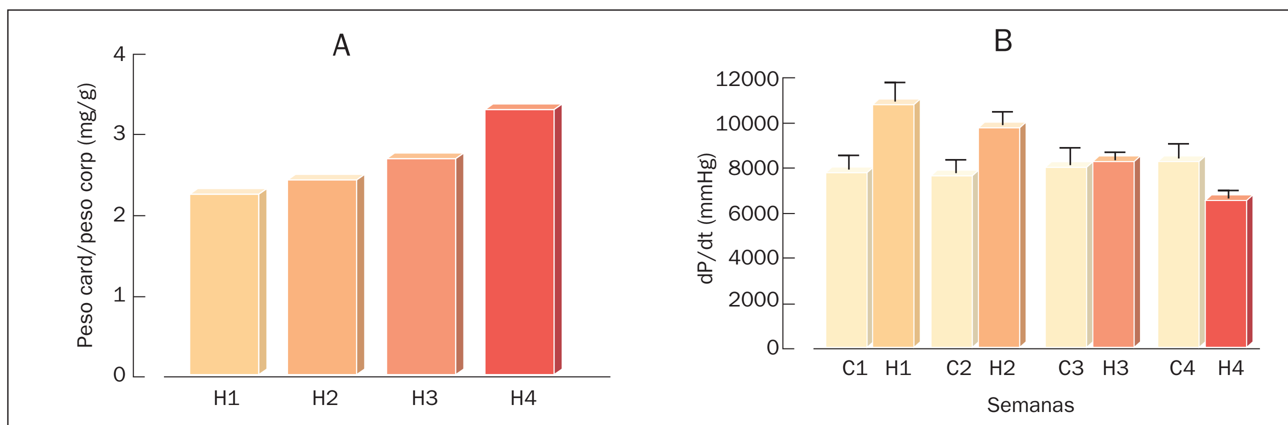


Figura 8. Valores (média ± sd) da relação entre o peso cardíaco e o peso corpóreo (painel A) e da primeira derivada temporal das pressões ventriculares (painel B) tomadas como indicador do inotropismo em ratos normais (colunas C1-C4) e hipertensos (colunas H1-H4). Os animais hipertensos foram submetidos à constrição da aorta abdominal acima das renais uma (H1), duas (H2), quatro (H4) e seis (H6) semanas antes. Notar o progressivo aumento da massa miocárdica, simultaneamente à redução da dP/dt, com o passar das semanas.

fluência das hipertrofias sobre a capacidade de ejeção ser benéfica ou maléfica: hipertrofias concêntricas favorecem o esvaziamento ventricular, hipertrofias excêntricas dificultam o deságüe da câmara. Os dados da Figura 10 concretizam esta teorização.

Corações isolados de ratos portadores de infartos do miocárdio que ocupavam mais de 40% da parede do ventrículo esquerdo e coexistiam com insuficiência cardíaca foram submetidos à dilatação progressiva e tiveram as pressões e as forças parietais determinadas antes e depois de se realizar plicatura da cicatriz do infarto, de modo a reduzir o volume da cavidade. O volume do ventrículo esquerdo correspondente à pressão diastólica de zero mm de mercúrio antes da redução da cavidade foi de 270 µl, e após plicatura da cicatriz, foi de 150 µl. Na figura, as forças desenvolvidas estão projetadas no eixo das abscissas e as respectivas pressões são projetadas como variável dependente das forças, no eixo das ordenadas. Notar que, para um mesmo valor qualquer de força, as pressões geradas são apreciavelmente mais elevadas quando a cavidade tem seu volume reduzido.

De maneira habitual, as propriedades diastólicas da câmara ventricular são alteradas, também, no remodelamento miocárdico. É comum que exista lentificação do relaxamento miocárdico. As deficiências já relatadas para os promotores da retirada do Ca^{2+} diastólico do cardiomiócito (SERCA 2 e fosfolambam) justificam o relaxamento mais lento. Dada a fugacidade desta fase do ciclo cardíaco, é infreqüente que, de modo isolado, esta anormalidade afete as relações pressões/volumes ventriculares estabelecidas no final da diástole. Habitualmente, mesmo retardado, o relaxamento miocárdico se completa antes do final do período diastólico. As anomalias do enchimento ventricular guardam relação com as modificações das dimensões da cavidade e da rigidez miocárdica. Por razões facilmente compreensíveis, as dilatações ventriculares ampliam a capacidade continente dos ventrículos e, de modo inverso, as reduções da cavidade restringem-na. No coração normal, admite-se que as relações pressões/volumes diastólicos são regidas pela titina,[28] a maior proteína já encontrada no organismo. Salvo situações especiais de depósitos anômalos no miocárdio (amiloidose cardíaca), em geral, as anormalidades da rigidez miocárdica estão ligadas a exacerbações do colágeno.[68] A exuberância do colágeno miocárdico, comum no remodelamento, afeta a

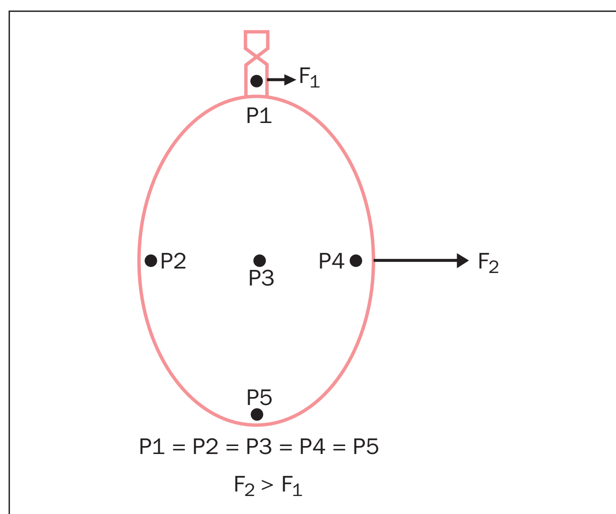


Figura 9. Pressões (P) e tensões parietais (F) que se estabelecem no interior e na parede de uma cavidade. Considerar que os diversos pontos representados estão sujeitos à mesma pressão; não obstante, as tensões na parede em vários locais são variáveis, na dependência do raio da cavidade no local sob análise.

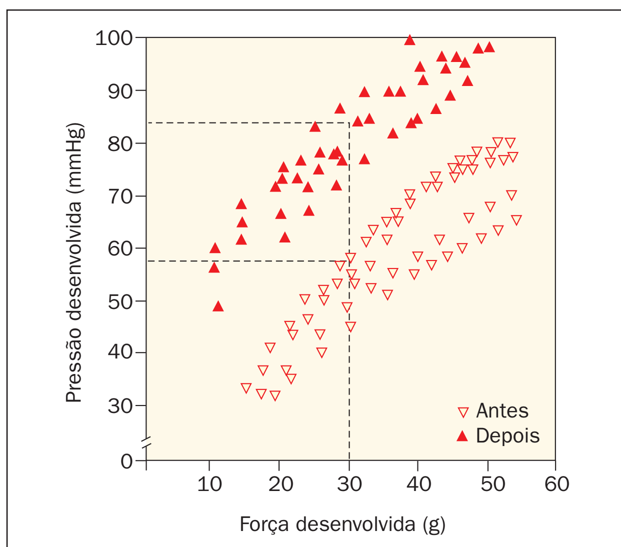


Figura 10. Pressões desenvolvidas durante a contração do ventrículo esquerdo projetadas em função das respectivas forças parietais em coração contraindo de maneira isovolumétrica em rato portador de infarto do miocárdio de grandes proporções. Os triângulos invertidos vazios representam valores obtidos antes, e os triângulos cheios, os valores obtidos depois que a cavidade ventricular foi reduzida pela plicatura da cicatriz do infarto. Notar que, para qualquer valor da força produzida durante a contração, a pressão gerada é mais elevada quando a cavidade tem menor dimensão.

distensibilidade da câmara, impondo desvios coerentes com a maior rigidez despertada no músculo, e a distensibilidade ventricular é restringida. Este é o fundamento das chamadas insuficiências cardíacas diastólicas, que evoluem com pressões diastólicas ventriculares e pressões venosas pulmonares e/ou sistêmicas elevadas.

Resumo

Aumentos de forças mecânicas, fatores de crescimento, noradrenalina e angiotensina II são considerados os principais estímulos responsáveis pela hipertrofia dos cardiomiócitos, tanto em situações fisiológicas como em situações clínicas. Mecanismos de sinalização complexos ligados aos costâmeros e discos Z transformam estímulos mecânicos em sinais bioquímicos que coordenam, em última instância, a resposta hipertrófica dos cardiomiócitos. Alguns desses sinais bioquímicos são também ativados por fatores de crescimento e fatores de natureza neural ou humoral que atuam de forma coordenada com as forças mecânicas na determinação da hipertrofia dos cardiomiócitos. Dados mais recentes indicam que a ativação dos módulos de sinalização, como o da calcineurina-NFAT, p38 e JNK, ocorre preferencialmente por estímulos persistentes e potencialmente patológicos como aqueles das sobrecargas pressóricas. Por outro lado, ERK1/2 e PI3K-AKT são ativados preferencialmente por estímulos fisiológicos como o condicionamento físico, por exemplo. Portanto, a ativação diferencial destas vias pode contribuir para a deterioração estrutural e funcional progressiva da hipertrofia do ventrículo esquerdo nas condições clínicas.

As repercussões funcionais da hipertrofia miocárdica dizem respeito à eletrofisiologia, à perfusão miocárdica e à ação mecânica. O prolongamento do potencial de ação, isquemias relativas e o encarceramento de cardiomiócitos por fibrose miocárdica podem condicionar arritmias por anomalias do automatismo ou da condução do estímulo. A desproporção entre os crescimentos do miocárdio e da rede coronária, associada à fibrose perivascular e a anormalidades da reatividade coronária, permite entender a existência de isquemias miocárdicas na ausência de lesão das coronárias epicárdicas. Nas hipertrofias cardíacas, o miocárdio em excesso favorece a função de ejeção, contudo, o comprometimento simultâneo da contratilidade miocárdica é fator desfavorável para a função de contração. Enquanto o benefício do excesso de músculo for o fator dominante, a cardiopatia mantém-se compensada; a partir do momento em que a depressão do inotropismo prevalece, manifesta-se a insuficiência cardíaca. Como regra, as funções de todos os componentes da cinética do cálcio no miocárdio estão alteradas no miocárdio remodelado. A forma assumida pela cavidade ventricular é fator determinante da influência das hipertrofias sobre a capacidade de ejeção ser benéfica ou maléfica: hipertrofias concêntricas favorecem o esvaziamento ventricular, hipertrofias excêntricas dificultam o deságüe da câmara. Comumente, as disfunções diastólicas ventriculares se associam às anormalidades contráteis. As dificuldades do enchimento ventricular, em geral, são estabelecidas por exacerbação do tecido colágeno.

Bibliografia

1. Dyck JR, Lopaschuk GD. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally? J Physiol 2006;574:95-112.
2. Cooper GT. Basic determinants of myocardial hypertrophy: a review of molecular mechanisms. Annu Rev Med 1997;48:13-23.
3. Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. Annu Rev Physiol 1997;59:551-71.

4. Peterson MB, Lesch M. Protein synthesis and amino acid transport in the isolated rabbit right ventricular papillary muscle. Effect of isometric tension development. Circ Res 1972;31:317-27.
5. Torsoni AS, Constancio SS, Nadruz W Jr., Hanks SK, Franchini KG. Focal adhesion kinase is activated and mediates the early hypertrophic response to stretch in cardiac myocytes. Circ Res 2003;93:140-7.
6. Hoshijima M. Mechanical stress-strain sensors embedded in cardiac cytoskeleton: Z disk, titin, and associated structures. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:H1313-25.
7. Samarel AM. Costameres, focal adhesions, and cardiomyocyte mechanotransduction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H2291-301.
8. Ross RS, Borg TK. Integrins and the myocardium. Circ Res 2001;88:1112-9.
9. DiMichele LA, Doherty JT, Rojas M, Beggs HE, Reichardt LF, Mack CP, Taylor JM. Myocyte-restricted focal adhesion kinase deletion attenuates pressure overload-induced hypertrophy. Circ Res 2006;99:636-45.
10. Clemente CF, Tornatore TF, Theizen TH, Deckmann AC, Pereira TC, Lopes-Cendes I, Souza JR, Franchini KG. Targeting focal adhesion kinase with small interfering RNA prevents and reverses load-induced cardiac hypertrophy in mice. Circ Res 2007;101:1339-48.
11. Hannigan GE, Coles JG, Dedhar S. Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease. Circ Res 2007;100:1408-14.
12. Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. Circ Res 2004;94:1023-31.
13. LeWinter MM, Wu Y, Labeit S, Granzier H. Cardiac titin: structure, functions and role in disease. Clin Chim Acta 2007;375:1-9.
14. Peng J, Raddatz K, Molkentin JD, Wu Y, Labeit S, Granzier H, Gotthardt M. Cardiac hypertrophy and reduced contractility in hearts deficient in the titin kinase region. Circulation 2007;115:743-51.
15. Judice CC, Marin TM, Franchini KG. Calcium and the mechanotransduction in cardiac myocytes. Frotiers in Bioscience 2008 (no prelo).
16. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. Cell 1993;75:977-84.
17. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, Pedrazzini T. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. Hypertension 1998;31:1324-30.
18. Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, Thibault G, Nemer M. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. Proc Natl Acad Sci 2000;97:931-6.
19. Zhai P, Galeotti J, Liu J, Holle E, Yu X, Wagner T, Sadoshima J. An angiotensin II type 1 receptor mutant lacking epidermal growth factor receptor transactivation does not induce angiotensin II-mediated cardiac hypertrophy. Circ Res 2006;99:528-36.
20. van Kats JP, Methot D, Paradis P, Silversides DW, Reudelhuber TL. Use of a biological peptide pump to study chronic peptide hormone action in transgenic mice. Direct and indirect effects of angiotensin II on the heart. J Biol Chem 2001;276:44012-7.
21. Wollert KC, Chien KR. Cardiotrophin-1 and the role of gp130-dependent signaling pathways in cardiac growth and development. J Mol Med 1997;75:492-501.
22. Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr., Muller W, Chien KR. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. Cell 1999;97:189-98.
23. Stewart JM, Patel MB, Wang J, Ochoa M, Gewitz M, Loud AV, Anversa P, Hintze TH. Chronic elevation of norepinephrine in conscious dogs produces hypertrophy with no loss of LV reserve. Am J Physiol 1992;262:H331-9.
24. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. J Clin Invest 1983;72:732-8.
25. Kiriazis H, Du XJ, Feng X, Hotchkin E, Marshall T, Finch S, Gao XM, Lambert G, Choate JK, Kaye DM. Preserved left ventricular structure and function in mice with cardiac sympathetic hyperinnervation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H1359-65.
26. Milano CA, Allen LF, Rockman HA, Dolber PC, McMinn TR, Chien KR, Johnson TD, Bond RA, Lefkowitz RJ. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta 2-adrenergic receptor. Science 1994;264:582-6.
27. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. Proc Natl Acad Sci 1999;96:7059-64.
28. Donohue TJ, Dworkin LD, Lango MN, Fliegner K, Lango RP, Benstein JA, Slater WR, Catanese VM. Induction of myocardial insulin-like growth factor-I gene expression in left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;89:799-809.
29. Reiss K, Cheng W, Ferber A, Kajstura J, Li P, Li B, Olivetti G, Homcy CJ, Baserga R, Anversa P. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice. Proc Natl Acad Sci 1996;93:8630-5.
30. Delaughter MC, Taffet GE, Fiorotto ML, Entman ML, Schwartz RJ. Local insulin-like growth factor I expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice. Faseb J 1999;13:1923-9.
31. Wang Y. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases. Circulation 2007;116:1413-23.
32. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:589-600.
33. Oudit GY, Sun H, Kerfant BG, Crackower MA, Penninger JM, Backx PH. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. J Mol Cell Cardiol 2004;37:449-71.
34. Shioi T, Kang PM, Douglas PS, Hampe J, Yballe CM, Lawitts J, Cantley LC, Izumo S. The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. Embo J 2000;19:2537-48.
35. Luo J, Field SJ, Lee JY, Engelman JA, Cantley LC. The p85 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase down-regulates IRS-1 signaling via the formation of a sequestration complex. J Cell Biol 2005;170:455-64.
36. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, Muslin AJ. Akt1 is required for physiological cardiac growth. Circulation 2006;113:2097-104.
37. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, Colucci WS, Walsh K. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. J Clin Invest 2005;115:2108-18.
38. Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olson EN. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. Cell 1998;93:215-28.
39. Zou Y, Hiroi Y, Uozumi H, Takimoto E, Toko H, Zhu W, Kudoh S, Mizukami M, Shimoyama M, Shibasaki F, Nagai R, Yazaki Y, Komuro I. Calcineurin plays a critical role in the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy. Circulation 2001;104:97-101.
40. Bueno OF, Wilkins BJ, Tymitz KM, Glascock BJ, Kimball TF, Lorenz JN, Molkentin JD. Impaired cardiac hypertrophic response in Calcineurin Abeta-deficient mice. Proc Natl Acad Sci 2002;99:4586-91.
41. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35:569-82.
42. Fedak PWM, Verna S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure. From molecules to man (Part I). Cardiovasc Pathol 2005;14:1-11.
43. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiol Rev 2000;79:216-62.
44. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. Circulation 2000;102:IV-14-IV-23.

45. Fedak PWM, Verna S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure. From molecules to man (Part II). Cardiovasc Pathol 2005;14:49-60.
46. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5.ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997.
47. Shipsey SJ, Bryant SM, Hart G. Effects of hypertrophy on regional action potencial characteristics in the rat ventricle. Circulation 1997;96:2061-8.
48. Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hidrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. Circulation 2007;115:1090-100.
49. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. Lancet 2006;367:356-67.
50. Schäfer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. J Hypertens 2002;20:1431-7.
51. Frohlich ED. Renin-angiotensin system inhibition improves coronary flow reserve in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37(Suppl 1):S35-S39.
52. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1990;15:528-33.
53. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2008;287:1308-20.
54. Schiffrin E. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase. A matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. Hypertension 2008;51:31-2.
55. Hildick-Smith DJR, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. Heart 2000;84:383-9.
56. Ohkusa T, Hisamatsu Y, Yano M. Altered cardiac mechanism and sarcoplasmic reticulum function in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. J Mol Cell Cardiol 1997;29:45-54.
57. Tombe PP. Altered contractile function in heart failure. Cardiovasc Res 1998;37:367-80.
58. Cooper IV G. Cytoskeletal networks and the regulation of cardiac contractility: microtubules, hypertrophy, and cardiac dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H1003-H1014.
59. Kostin S, Hein S, Arnon E, Scholz D, Schaper J. The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. Heart Fail Rev 2000;5:271-80.
60. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, et al. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1993;265:H1119-H1131.
61. Schwinger RHG, Bohm M, Koch A et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. Circ Res 1994;74:959-69.
62. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomeres levels. Circulation 1996;94:683-9.
63. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure: a critical review of the literature. Circ Res 2000;86:1107-13.
64. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. Cardiovasc Res 1999;45:704-12.
65. Takemura G, Fujiwara H. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases. J Mol Cell Med 2006;10:56-75.
66. Barile L, Messina E, Giacomello A, Marban E. Endogenous cardiac stem cells. Progr Cardiovasc Dis 2007;50:31-48.
67. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci 2003;100:10440-5.
68. Wu QY, Cazorla O, Labeit D, Granzier H. Changes in titin and collagen underlie diastolic stiffness diversity of cardiac muscle. J Mol Cell Cardiol 2000;32:2151-62.0

The Country Dentist (1654), de Jan Victors. Odontologia era o ramo de conhecimento de qualquer um que quisesse exercê-lo: praticantes de medicina usual, barbeiros-cirurgiões, farmacêuticos e tira-dentes que se auto-ordenavam. Rijksmuseum, Amsterdam. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 4

FUNDAMENTOS CLÍNICOS DO DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO

Editores Setoriais

OTÁVIO RIZZI COELHO

NELSON KASINSKI

Introdução

Diagnosticar e tratar são passos fundamentais no exercício da arte da Medicina. Essas tarefas têm sido executadas com maior facilidade, tendo em vista os modernos progressos alcançados a partir de pesquisas desenvolvidas em áreas como biologia molecular, genética, farmacologia e bioquímica. Também devem ser consideradas as expressivas informações adquiridas nas áreas de imagem. Tais avanços desencadearam um grande impulso na cardiologia, com grandes benefícios tanto em situações clínicas como cirúrgicas.

Entretanto, conforme apresentado nesta Seção, procedimentos médicos clássicos são essenciais no atendimento do paciente avaliado pelo cardiologista.

Assim, a história clínica obtida cuidadosa e pacientemente, utilizando método criterioso e bem conduzido, torna-se indispensável para orientar não apenas a avaliação física do paciente, mas também a solicitação dos exames subsidiários mais adequados. A simples anamnese pode fornecer pistas essenciais para a conclusão diagnóstica.

O exame físico deve obedecer a técnicas propedêuticas adequadas, lembrando que, por exemplo, a simples aferição da pressão arterial e o exame dos pulsos periféricos conduzem a uma série de patologias cardiovasculares. Ainda cabem na atualidade os dados obtidos com a inspeção, palpação e ausculta do precórdio.

A avaliação inicial é seguida pela realização do eletrocardiograma de repouso. Considerado antigo, deve ser o primeiro exame subsidiário a ser realizado. É barato e de fácil obtenção, devendo ser interpretado à luz das informações clínicas obtidas na anamnese e no exame físico. Sua leitura permite diagnósticos fundamentais, como o infarto agudo do miocárdio e as arritmias cardíacas.

Em alguns casos o ECG convencional não permite que se defina a presença ou ausência de coronariopatia. Nesta circunstância, deve ser solicitado o eletrocardiograma de esforço, que avalia indiretamente a resposta funcional da circulação coronária diante de uma carga de trabalho. A utilidade deste método permitiu a expansão de sua indicação, transformando-o no melhor exame não-invasivo para avaliar a capacidade funcional dos pacientes.

As radiografias simples do tórax complementam a avaliação clínica inicial, fornecendo imagens por vezes características de algumas patologias cardíacas. Vale lembrar que uma área cardíaca com dimensões e contornos normais exclui quadros de grave disfunção sistólica. O RX convencional também é muito útil para visualizar os pulmões e sua circulação, facilitando a detecção de estase pulmonar.

Vale lembrar que todos os procedimentos mencionados constituíram por muitos anos os pilares iniciais no manuseio dos cardiopatas. Apesar de tradicionais, não devem ser nunca desprezados, pois permitem o primeiro contato com o paciente, são absolutamente não-invasivos e apresentam excepcional relação de custo-benefício.

Otávio Rizzi Coelho
Nelson Kasinski
Editores Setoriais

Capítulo 1

História Clínica

Minna Moreira Dias Romano
Benedito Carlos Maciel

Pontos-chave

- O enorme progresso científico das últimas décadas, ao tornar disponível técnicas diagnósticas, contribuiu para uma menor preocupação com a obtenção de informações clínicas, com base na história clínica, e do exame físico.
- Os dados obtidos na história clínica têm importância fundamental como instrumental propedêutico.
- A obtenção de história clínica de qualidade e a execução sistematizada e abrangente do exame físico são parte essencial da abordagem clínica, elemento fundamental para realização dos exames suplementares.

Introdução

Em que pese o expressivo desenvolvimento tecnológico, que incorporou à avaliação diagnóstica do sistema cardiovascular um amplo e sofisticado arsenal de recursos instrumentais nas últimas décadas, não se pode deixar de reconhecer a fundamental importância que se deve atribuir aos dados obtidos na história clínica como instrumental propedêutico. Em uma era de predomínio marcante de uma moderna e variada tecnologia diagnóstica, que certamente oferece recursos para o aprimoramento e maior acurácia do diagnóstico de doenças cardiovasculares, o grande desafio consiste em manter acesa a chama que alimenta o desenvolvimento e o treinamento das habilidades clínicas fundamentais. Assim, a obtenção de uma história clínica de qualidade e a execução sistematizada e abrangente do exame físico continuam a ser parte essencial da abordagem clínica, elemento fundamental para que os exames suplementares, muitas vezes sofisticados e caros, sejam utilizados criteriosamente, em busca de uma relação custo-efetividade que garanta a melhor precisão diagnóstica com o menor custo para o sistema de saúde.

A utilização indiscriminada de métodos diagnósticos mais sofisticados resulta em custos crescentes para o sistema de atenção à saúde do país, e também em um atendimento médico mais instrumental, menos pessoal, menos humano, em que a relação fundamental de confiança entre o médico e seu paciente tende à deterioração progressiva. O fortalecimento das técnicas de treinamento na obtenção de dados clínicos, mediante anamnese bem conduzida e com base no aprimoramento das habilidades no exame físico cardiovascular, representa a forma mais custo-efetiva para utilização adequada dos recursos diagnósticos mais sofisticados, ao mesmo tempo em que expressa o resgate da melhor qualidade intrínseca do atendimento médico, tornando o exercício da medicina mais pessoal e humano.

A análise sistematizada disponível do valor da história clínica para o diagnóstico de doenças cardiovasculares demonstra inequivocamente que sua adequada utilização permite o estabelecimento do diagnóstico clínico, com grau adequado de precisão, em 74% a 90% dos casos, na dependência do tipo de sintoma principal apresentado pelos pacientes.[1-3]

Escapa aos objetivos deste texto discutir em profundidade os aspectos técnicos relativos à obtenção de uma adequada história clínica. Entretanto, nunca é demais lembrar que a qualidade dos dados obtidos em uma anamnese depende: 1) do grau de atenção e cuidado com que as informações do paciente são registradas e analisadas; 2) do detalhamento com que as informações são caracterizadas, incluindo o sintoma tal como descrito na "linguagem" do paciente, início e duração do sintoma, bem como sua qualidade, localização, irradiação, intensidade, fatores desencadeantes e impacto na capacidade de trabalho, fatores de alívio, manifestações concomitantes e evolução do sintoma no tempo; 3) de oferecer ao paciente tempo suficiente para espontaneamente re-

latar seus sintomas; 4) do cuidado, ao questionar o paciente, para não conduzi-lo no sentido de confirmar ou não determinada manifestação sintomática; 5) de observar cuidadosamente a presença de sintomas que mais comumente levantam a suspeita de doença cardiovascular (dispnéia, dor torácica, palpitações, síncope, cianose, tosse, fadiga, hemoptise, edema); 6) da inclusão de dados relativos a história familiar, antecedentes pessoais, ocupacionais e hábitos do paciente (tabagismo, ingestão de álcool, uso de drogas ilícitas, exercício físico regular), passado mórbido, bem como de interrogatório de sintomas relativos a outros aparelhos; e 7) do estabelecimento de adequada relação de confiança com o paciente. É importante lembrar, ainda, que a doença cardiovascular pode apresentar-se assintomática, quando, então, o exame físico passa a ter papel ainda mais crucial.

Uma situação que merece destaque especial diz respeito a manifestações sintomáticas que têm alguma relação com o exercício físico ou impacto sobre as atividades desenvolvidas pelo paciente, como ocorre, por exemplo, com a dispnéia e a dor torácica. É comum, nessa situação, o relato dando conta de que o sintoma se manifesta a pequenos, médios ou grandes esforços. Evidentemente, essa é uma forma inadequada de reportar essa relação, uma vez que a magnitude do esforço depende da capacidade física do indivíduo. Portanto, é fundamental, ao relatar essa relação, apontar o tipo e a intensidade da atividade que desencadeia o sintoma, bem como sua evolução temporal. Ao mesmo tempo, deve-se descrever qual foi o impacto que o surgimento desse sintoma teve sobre a capacidade de trabalho do paciente e sobre as atividades que ele era capaz de desenvolver em seu cotidiano.

No contexto das doenças cardiovasculares, deve-se destacar a importância de incluir, na anamnese do paciente, dados relativos a fatores de risco para doenças cardiovasculares (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabete melito, menopausa, uso de contraceptivos, história familiar de doenças cardiovasculares).

A partir dos dados colhidos na história clínica, o médico poderá, então, formular um conjunto de hipóteses diagnósticas, que poderão ser confirmadas ou refutadas com base nos dados obtidos no exame físico.

Sintomas fundamentais de doenças cardiovasculares

Dispnéia

Conceito[4,5]

A dispnéia é um dos mais importantes sintomas de doenças cardíacas ou pulmonares, que se caracteriza por uma sensação de respiração anormalmente desconfortável ou dificuldade para respirar, geralmente desencadeada por exercício físico.

Mecanismos fisiopatológicos[6]

A dispnéia pode ser desencadeada por uma multiplicidade de mecanismos fisiopatológicos. Quando decorrente de uma doença cardíaca, ela geralmente se manifesta devido ao aumento da pressão capilar pulmonar, determinado por aumento da pressão atrial esquerda ou de enchimento ventricular esquerdo. Esse aumento de pressão produz extravasamento de líquido para o espaço intersticial pulmonar, tornando os pulmões mais rígidos e exigindo deles maior trabalho durante a respiração; ao mesmo tempo, ocorre alteração da relação ventilação-perfusão, com aumento do espaço morto pulmonar, maior resistência nas vias aéreas e hipoxemia, estímulos adicionais para a sensação de dispnéia. O aumento da estimulação ventilatória ocorre como conseqüência da excitação de receptores pulmonares sensíveis ao estiramento, localizados em vasos pulmonares e interstício, bem como de quimiorreceptores sensíveis a hipoxemia e acidose metabólica.

Nas diferentes doenças do sistema respiratório, a dispnéia pode manifestar-se em decorrência de alterações da relação ventilação-perfusão, limitação mecânica da ventilação ou de estímulos associados à hipoxemia. Ela pode manifestar-se, ainda, em condições não associadas a doenças cardíacas ou pulmonares, incluindo anemia (redução na capacidade de transporte de oxigênio), descondicionamento físico (redução na capacidade de redistribuição de fluxo sistêmico), obesidade (aumento do trabalho respiratório), gravidez (redução da capacidade pulmonar total) e distúrbios psicológicos (hiperventilação).

Caracterização pelo paciente[4,5,7]

Quando o paciente descreve o sintoma como "falta de ar", "fôlego curto" ou "dificuldade para respirar", a caracterização dessa manifestação como dispnéia não representa nenhuma dificuldade. Entretanto, algumas vezes o paciente pode queixar-se de "cansaço" ou "'canseira", situações em que se torna necessário definir se apresenta sensação de cansaço em todo o corpo, representando provavelmente fadiga ou adinamia, ou se essa manifestação é mais localizada no tórax, caracterizando efetivamente dispnéia. Eventualmente, ela poderá ser descrita como "dificuldade para realizar uma respiração profunda", o que muitas vezes caracteriza a dispnéia suspirosa, associada a causas psicogênicas.

Geralmente, a dispnéia se manifesta aos esforços, o que torna fundamental a caracterização precisa da intensidade de esforço que a desencadeia, sua evolução no tempo, bem como o impacto sobre as atividades habituais do paciente.

Em pacientes com hipertensão venocapilar pulmonar, a dispnéia que se manifesta dentro de poucos mi-

nutos após deitar-se caracteriza a ortopnéia, que se expressa por uma necessidade incontrolável de aumentar o número de travesseiros para dormir. Ao assumir essa posição, diminui o volume sangüíneo que se acumulava nos membros inferiores durante a posição ortostática, documenta-se redistribuição de líquidos para o território pulmonar, aumentando o nível de congestão pulmonar e provocando dispnéia de decúbito. Essa é uma manifestação pouco específica, uma vez que pode ocorrer em outras situações nas quais a capacidade vital é reduzida, como na ascite volumosa.

A dispnéia paroxística noturna ocorre após o paciente ter conciliado o sono por duas a quatro horas, manifestando-se subitamente e acordando o paciente com uma sensação de dispnéia intensa, geralmente associada à necessidade imperiosa de levantar-se do leito em busca de ar e à sensação de morte iminente. A melhora dessa manifestação é relativamente demorada (15 a 30 minutos) quando comparada à melhora da ortopnéia, que é imediata com a elevação do corpo. Admite-se que sua ocorrência dependa, além da redistribuição de fluidos para o território pulmonar determinada pelo decúbito, de alterações na atividade adrenérgica durante o sono e de depressão do centro respiratório, provocando edema intersticial pulmonar e, eventualmente, edema alveolar. Essa manifestação mostra elevado grau de especificidade para indicar um grave quadro de congestão pulmonar aguda.

Diagnóstico diferencial[4,5,7]

Entre as principais causas da dispnéia aos esforços estão as cardiopatias associadas a aumento da pressão em território capilar pulmonar, mecanismo fundamental na síndrome de insuficiência cardíaca congestiva. A dispnéia de origem cardíaca deve ser diferenciada da dispnéia de causa pulmonar, que pode ocorrer na doença pulmonar obstrutiva crônica, na bronquite crônica, no enfisema pulmonar e na fibrose pulmonar intersticial. A dispnéia crônica que se manifesta na anemia, no hipertireoidismo, no hipotireoidismo, na obesidade e no descondicionamento físico geralmente não representa dificuldade no diagnóstico diferencial em face a outras manifestações associadas.

A dispnéia de início súbito pode ocorrer no tromboembolismo pulmonar, no pneumotórax, no edema agudo de pulmão, na pneumonia ou na obstrução aguda de vias aéreas. Quando a dispnéia é acompanhada de sibilos pulmonares, ela pode indicar broncoconstrição primária (asma brônquica) ou hipertensão venocapilar (asma cardíaca).

Deve-se registrar a possibilidade de a dispnéia representar manifestação secundária a isquemia miocárdica, correspondendo a um "equivalente anginoso", quando então reproduz outras características da angina, como duração, relação com esforço e melhora com nitratos.

Valor diagnóstico[3]

A utilização sistematizada das informações obtidas na história clínica pode propiciar elementos fundamentais para se definir o diagnóstico de doenças do sistema cardiovascular. Aproximadamente, 74% dos diagnósticos clínicos foram estabelecidos considerando apenas os dados da história de pacientes cuja queixa principal era dispnéia.

Dor torácica

Conceito e mecanismos fisiopatológicos[4,5,8]

A dor torácica é uma manifestação sintomática relativamente freqüente e complexa, uma vez que pode ser decorrente de causas cardíacas e não-cardíacas, múltiplos mecanismos fisiopatológicos, manifestando-se aguda ou cronicamente, com expressão clínica nem sempre de fácil distinção entre as diferentes etiologias. Exatamente por isso, a história clínica tem papel extremamente relevante no diagnóstico diferencial.

Em face da importância epidemiológica e da elevada morbidade e mortalidade a ela inerentes, a doença isquêmica do coração representa o diagnóstico mais importante, entre as diferentes causas de dor torácica. Mais da metade das mortes associadas a síndromes coronárias agudas ocorre dentro da primeira hora desde o início dos sintomas, e antes da chegada do paciente ao hospital. A dor torácica aguda, manifestada por episódio de duração variável, nas últimas 24 horas, representa um dos mais comuns e complexos problemas clínicos em unidades de atendimento de emergências médicas (UE). Até 7% de todos os casos atendidos em unidades de atendimento de emergências relacionam-se a queixas de dor torácica.

A dor torácica decorrente da síndrome coronária aguda tem mecanismo fisiopatológico que se inicia com a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica, à qual se associam diferentes graus de trombose sobreposta e embolização distal, resultando em isquemia de gravidade variável, na dependência do grau de oclusão vascular. Em contrapartida, a isquemia crônica geralmente está associada a uma desproporção entre a oferta e a demanda de fluxo coronário, com manifestação isquêmica e dor torácica que ocorrem especialmente durante o exercício ou sob condições de estresse.

Caracterização pelo paciente e diagnóstico diferencial[9,10]

A caracterização precisa da dor torácica é fundamental para embasar o diagnóstico diferencial. Entre essas características, são essenciais: início e duração do sintoma, sua qualidade, localização, irradiação, intensidade, fatores desencadeantes e impacto na capacidade de trabalho, fatores de alívio, manifestações concomi-

tantes e evolução do sintoma no tempo. Esquematicamente, são apresentadas a seguir as características da dor torácica nas diferentes etiologias. Eventualmente, são apresentadas particularidades do exame físico ou de exames complementares que auxiliem nessa diferenciação diagnóstica (Tabela I). As características das dores torácicas que não são típicas de síndromes coronárias estão expressas no Quadro 1.

Causas cardíacas de dor torácica crônica

Essas condições clínicas, embora representem causas de dor torácica com manifestação crônica, eventualmente podem ser observadas no atendimento em unidades de emergência:

- angina estável
- prolapso valvar mitral
- estenose valvar aórtica
- cardiomiopatia hipertrófica
- uma parcela dos pacientes com doença de Chagas pode apresentar episódios relativamente intensos de dor precordial, cuja etiologia não é bem definida, o que os leva a buscar atendimento emergencial.

Valor diagnóstico[11]

A acurácia dos preditores diagnósticos depende do contexto clínico. Em pacientes crônicos, estáveis, com dor torácica, o melhor preditor diagnóstico é a descrição das características da dor torácica pelo paciente (sensibilidade: 50%-91%; especificidade: 78%-94%), enquanto nos quadros agudos, o eletrocardiograma mostra maior valor diagnóstico.

Palpitações

Conceito[5,12]

Palpitação é um sintoma cardiovascular muito comum na prática clínica, porém é também uma manifestação muito pouco específica. É caracterizada como uma sensação desconfortável geralmente associada a alteração da regularidade, aumento da intensidade e/ou aumento da freqüência dos batimentos cardíacos.

Mecanismos fisiopatológicos[12]

Várias condições clínicas podem preceder ou estar associadas ao sintoma de palpitação, sendo, assim, variáveis seus mecanismos fisiopatológicos. Essa manifestação sintomática pode estar associada a situações fisiológicas ou patológicas, como ansiedade ou reações de pânico (distúrbio do pânico e outras desordens psiquiátricas), excesso de catecolaminas (atividade física, estresse emocional) ou hipertonia vagal, mudanças posturais (hipotensão postural), síncope ou pré-síncope (taquicardias ventriculares ou supraventriculares associadas a reflexos vasovagais).

Quadro 1. Características de dor torácica que não são típicas de isquemia miocárdica

- caráter pleurítico (aguda ou "em facada", manifestando-se com respiração ou tosse)
- desconforto localizado primária ou unicamente na porção média ou inferior do abdome
- dor que pode ser localizada apenas com a ponta de um dedo, especialmente na projeção da região apical do ventrículo esquerdo
- dor que pode ser reproduzida com o movimento ou a palpação da parede torácica ou dos braços
- dor constante que dura muitas horas
- episódios de dor muito curtos que duram alguns segundos
- dor que se irradia para extremidades inferiores

Caracterização pelo paciente[5,12-14]

A caracterização de palpitação pelo paciente pode surpreender por sua ampla variabilidade. Descrições como "golpes no coração", "batedeira", "coração disparado" ou "batidas fora do tempo" são comuns. Embora nem sempre seja possível estabelecer uma relação precisa entre a descrição do sintoma pelo paciente e o efetivo distúrbio de ritmo ou da freqüência cardíaca determinante da sensação de palpitação, algumas formas de descrição podem sugerir o mecanismo subjacente. A sensação de "golpes" no coração está associada geralmente a ectopias, com a impressão de que o coração pára e volta a bater, típica da pausa pós-extra-sistólica. O batimento pós-extra-sistólico, mais vigoroso, é então percebido como um "golpe". O termo "disparo cardíaco" costuma ser usado para descrição de taquicardias (atriais, ventriculares ou mesmo sinusais). Outra descrição freqüente em histórias clínicas é a de "veias que pulam no pescoço", "golpes no pescoço" ou, às vezes, até de "pulsação no pescoço"; essa sensação pode refletir a ocorrência de dissociação atrioventricular, quando a contração atrial ocorre, estando a valva atrioventricular (mitral ou tricúspide) fechada, produzindo ondas A em canhão. Tais ondas são percebidas como pulsação cervical, algumas vezes chamadas "sinal do sapo". Esse sintoma pode sugerir a presença de arritmias supraventriculares de reentrada, como a taquicardia nodal. Quando a sensação se apresenta como de pulsações ocasionais ou arrítmicas, ela pode representar a ocorrência de extra-sístoles. As extra-sístoles, ocasionalmente, podem ser ainda referidas como "falhas", ou ainda como "dificuldade de puxar o ar" ou "fôlego curto", quando esse sintoma acaba determinando uma investigação de dispnéia.

Na coleta da história clínica, além da descrição do sintoma, é importante a definição de seu início, duração e intensidade. Episódios de palpitação associados a arritmias ventriculares podem ser significativamente

Tabela I. Caracterização e diagnóstico diferencial da dor torácica baseados na história clínica

Síndrome clínica	Caracterização
Síndrome coronária aguda – angina instável – infarto agudo do miocárdio	• desconforto, dor opressiva ou queimação em região retroesternal ou mais lateral, no precórdio ou na epigástrica • duração: desde minutos (10-20) até poucas horas • irradiação para ombro, braço esquerdo, pescoço ou mandíbula • sintomas associados: diaforese, náuseas, vômitos, dispnéia • sinais clínicos de obstrução arterial periférica • dispnéia pode ser o sintoma mais importante em pacientes idosos • manifestações freqüentemente atípicas em mulheres e diabéticos
Dissecção da aorta	• dor intensa, de início súbito, lancinante, na região precordial • duração: horas • irradiação acompanhando o trajeto da dissecção na aorta, geralmente para o dorso • assimetria nos pulsos periféricos; gradiente de pressão arterial entre membros; sopro de insuficiência aórtica • tratamento fibrinolítico não deve ser iniciado se a probabilidade de dissecção da aorta for elevada
Pericardite aguda	• dor precordial de caráter pleurítico, piorando com inspiração, ou retroesternal opressiva • duração de horas ou dias • piora com movimentação do tórax; pode melhorar com inclinação anterior do tórax • pode apresentar irradiação similar à isquemia miocárdica • atrito pericárdico pode estar presente • ECG com elevação de segmento ST distribuída em múltiplos territórios coronários, sem alterações recíprocas • ecocardiografia tem grande sensibilidade para detecção de derrame pericárdico
Embolia pulmonar	• tipicamente associado a dispnéia, taquipnéia e dor precordial pleurítica • dor pleurítica quando ocorre infarto pulmonar; dor opressiva associada a isquemia de ventrículo direito e/ou hipotensão arterial sistêmica • antecedentes de decúbito prolongado, cirurgia recente, trauma, insuficiência cardíaca, estados de hipercoagulação • ECG com desvio de eixo para direita; novo bloqueio de ramo direito; padrão S_1-Q_3-T_3
Pneumotórax	• dor de início súbito, geralmente mais lateralizada, no dorso ou ombros, associada a dispnéia e variando com a respiração, apresentando caráter não-opressivo • exame clínico (som pulmonar claro e ausência de ruídos ventilatórios) e radiológico do tórax com sinais típicos • pneumotórax hipertensivo pode estar associado a insuficiência respiratória e colapso cardiovascular
Dor musculoesquelética	• piora com a movimentação do tórax e a inspiração • dor à palpação do local, reproduzindo sintomatologia
Herpes-zoster	• pode se manifestar com dor precordial intensa, geralmente muito prolongada (até dias) • aparecimento subseqüente de lesões de pele características, que podem ser precedidas de parestesia no local
Dor de origem pulmonar – pleurite – pneumonia	• manifestações clínicas de infecção • caráter pleurítico da dor, localização geralmente não-precordial
Dor de origem digestiva – gastrite – doença péptica – doença esofágica (espasmo, refluxo, inflamação) – pancreatite – cólica biliar/colecistite	• dor epigástrica ou retroesternal em queimação; relação com horário ou tipo de alimentação (gástrica/esofágica) • dor opressiva, retroesternal, que melhora com nitratos; disfagia; freqüência e intensidade variáveis (esofágica) • dor epigástrica intensa em faixa (pancreatite) • dor intensa, em cólica, no hipocôndrio (doença biliar)
Dor psicogênica (síndrome do pânico/depressão)	• manifestações de depressão (falta de interesse, desesperança, perda de concentração, insônia, irritabilidade, diminuição da auto-estima) ou ansiedade excessiva • síndrome do pânico pode ser responsável por até 40% dos casos de dor em que uma causa cardíaca tenha sido excluída

ameaçadores, com sintomas de baixo débito, maior duração e necessidade de intervenção para seu controle. Entretanto, palpitações associadas a distúrbios psiquiátricos podem ser fugazes, associadas a estresse emocional e autolimitadas. Os fatores desencadeantes e de alívio também devem ser pesquisados, como situações de vagotonia, exercício físico, estresse psíquico e mudanças posturais ou uso de drogas. Palpitações de início e término abrupto sugerem a presença de taquiarritmias paroxísticas. Palpitações que podem ser suprimidas por manobras vagais sugerem a presença de taquicardias supraventriculares, particularmente do tipo reentrada nodal ou por vias anômalas de condução.

O grau de comprometimento das atividades diárias também deve ser bem caracterizado, tendo valor diagnóstico e prognóstico. É importante definir se os sintomas ocorrem em repouso ou durante trabalho, bem como sua manifestação ou não durante o sono.[13] O tempo de início dos sintomas pode também ser útil: quando inicia-se na infância, pode sugerir arritmias supraventriculares, vias anômalas de condução e idiopáticas.

É necessária, ainda, a definição do ritmo ou da regularidade da palpitação e, para isso, o médico pode solicitar ao paciente que bata com os dedos reproduzindo o ritmo de seu sintoma. Ritmos rápidos e regulares são sugestivos de taquicardias supraventriculares ou ventriculares; ritmos rápidos e irregulares sugerem fibrilação atrial, *flutter* ou taquicardias com bloqueio atrioventricular variável. A Tabela II resume os principais aspectos a serem abordados na anamnese da palpitação.[14]

Diagnóstico diferencial[5]

Embora a descrição da forma de manifestação da palpitação possa oferecer elementos para orientar o diagnóstico, seu significado clínico geralmente depende da identificação de alteração do ritmo e/ou da freqüência cardíaca durante o exame físico e de sua confirmação com avaliação eletrocardiográfica. Ao mesmo tempo, a abordagem diagnóstica deve identificar se há ou não cardiopatia estrutural associada.

Valor diagnóstico[13,15,16]

Na maioria das vezes, a queixa de palpitação não está relacionada a alterações cardiovasculares importantes, sendo o sintoma um indicador pouco preciso de distúrbios do ritmo. Summerton[13] demonstrou que há algumas características da história clínica que podem ser preditoras da presença de arritmias, incluindo o sexo masculino, a regularidade dos sintomas e a ocorrência de manifestações durante o trabalho ou sono. Uma história clínica detalhada pode ajudar a discriminar pacientes que necessitam de maior investigação cardiológica, diminuindo, assim, os custos do diagnóstico clínico desse sintoma tão complexo.

Edema

Conceito[17]

Denomina-se edema a expansão do volume do componente extravascular do líquido extracelular. O conceito não inclui o acúmulo de líquido no interior das células, a não ser no caso do tecido nervoso.

Mecanismos fisiopatológicos[17,18]

O mecanismo básico e geral da formação do edema consiste em uma ou mais alterações das forças de Starling, que atuam na microcirculação. Há aumento da filtração na extremidade arterial, diminuição da reabsorção na extremidade venosa ou, ainda, bloqueio da drenagem linfática. Porém, tal mecanismo não é suficiente para explicar o edema generalizado. Nesse caso, há

Tabela II. Itens a serem avaliados na obtenção da história clínica de palpitação

A palpitação ocorre	Suspeitar de
Como "falhas" ou "saltos"	Extra-sístoles
Em ataques de início súbito, com FC ≥ 120 bpm, com ritmo regular ou irregular	Taquicardias paroxísticas
Independentemente de exercício ou estímulo adequado para gerar o sintoma	Fibrilação atrial, *flutter* atrial, tireotoxicose, anemia, estado febril, hipoglicemia, estado de ansiedade
Em ataques rápidos, mas não abruptos, sem relação com exercícios ou outros estímulos	Hemorragia, hipoglicemia, tumores adrenais
Associada ao uso de drogas	Tabaco, café, chá, álcool, epinefrina, efedrina, aminofilina, atropina, extratos de tireóide, inibidores da MAO
Ao levantar-se	Hipotensão postural
Com freqüência cardíaca normal e regular	Distúrbio de ansiedade

Adaptada de Goldman & Braunwald.[14]

também um balanço positivo de sódio e água mediado por complexos mecanismos neuroendócrinos.

Classificação[17]

A classificação dos edemas está resumida na Tabela III.

Caracterização pelo paciente[5]

A história detalhada do sintoma é bastante útil na definição da etiologia do edema. A descrição desse sintoma pelo paciente pode variar bastante: ele pode relatar "inchaço" em uma região bem localizada e definida, ou mesmo uma queixa inespecífica e mal definida de aumento do peso corporal ou dificuldade em calçar os sapatos. É importante, na obtenção da história clínica, caracterizar a localização do edema, seu período de manifestação e piora ao longo do dia, sua relação com a posição, e a presença de sintomas associados. Não se pode deixar de considerar a importância de correlacionar os dados da história clínica com o exame físico de pacientes com edema. Não é raro que alguns pacientes se queixem da sensação de que algumas partes do corpo, ou mesmo o corpo todo, estejam "inchadas", sem que se documente objetivamente qualquer evidência de edema no exame físico. A Tabela IV estabelece uma correlação entre a manifestação do sintoma na história clínica e sua etiologia provável.

O edema da insuficiência cardíaca pode, na sua evolução, alcançar as coxas, a genitália e a parede abdominal. Se o paciente estiver deitado, ele pode ocorrer na região sacral, inicialmente, e logo atingir também os membros superiores. O estado de edema generalizado, chamado anasarca, pode ocorrer na insuficiência cardíaca, em nefropatias (síndrome nefrótica) e hepatopatias. É importante lembrar que alguns agentes podem causar edema, como é o caso da nifedipina (edema dos tornozelos) ou dos corticoesteróides, sendo importante obter uma história detalhada quanto ao uso de agentes.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial desse sintoma está baseado nos tipos de edema, como descrito na Tabela II, e nas síndromes clínicas de suas prováveis etiologias. Dentre as

Tabela III. Classificação dos estados edematosos

No território da circulação sistêmica/generalizado
Insuficiência cardíaca, nefropatias, hepatopatias, nutricionais, gastroenteropatias perdedoras de proteínas, gravidez normal e patológica, edema idiopático, síndrome do extravasamento vascular sistêmico
No território da circulação sistêmica/localizado
Estase venosa periférica, linfedema, inflamatório, urticária e angioedema, edema cerebral
No território da circulação pulmonar/cardiogênico
Insuficiência ventricular esquerda, estenose mitral, obstrução valvar mitral por trombo ou mixoma, *Cor triatriatum*, drenagem anômala total de veias pulmonares com obstáculo ao retorno venoso pulmonar
No território da circulação pulmonar/não-cardiogênico
Síndrome da angústia respiratória aguda, edema pulmonar das grandes altitudes, neurogênico, secundário a acidente escorpiônico

Tabela IV. Manifestação sintomática dos diversos tipos de edema

Descrição do sintoma	Provável etiologia
Edema de membro inferior unilateral sem outros sinais inflamatórios pode estar associado a trauma recente ou a fatores de risco para estase venosa, como obesidade ou imobilização; instalação aguda	Trombose venosa profunda
Edema dos membros, porém unilateral e associado a outros sinais inflamatórios, ocasionalmente associado a febre	Celulite
Edema dos membros inferiores, bilateral, que piora à tarde ou com a posição ortostática; crônico	Insuficiência cardíaca
Edema localizado em tornozelos, simétrico, sem sinais inflamatórios	Uso de nifedipina
Edema ao redor dos olhos e na face, principalmente ao acordar; simétrico, crônico, de evolução lenta	Síndrome nefrótica
Edema localizado incluindo face, pescoço e braço de forma unilateral	Obstrução ou compressão de veia cava superior
Edema associado a prurido intenso, generalizado, de instalação súbita	Urticária
Edema generalizado, de evolução lenta, associado a queixas de sonolência, fala empastada, constipação, ganho de peso	Hipotireoidismo

etiologias mais freqüentes de edema generalizado, três síndromes clínicas devem ser distinguidas: a insuficiência cardíaca, as nefropatias e as hepatopatias. Dentre os edemas localizados, causas obstrutivas, imunológicas ou inflamatórias devem ser diferenciadas. A história clínica e a correta caracterização do sintoma podem ser de grande auxílio na investigação diagnóstica, direcionando, em associação ao exame físico, os exames complementares, de modo a reduzir os custos da investigação diagnóstica.

Sintomas associados[5]

A pesquisa de sintomas associados complementa a história, ajudando na definição da etiologia do edema. Os edemas de causa cardíaca freqüentemente estão associados a queixa de dispnéia, ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna. Nos edemas de causa hepática esses sintomas são incomuns, a menos que haja ascite de grande volume, mas pode haver uma história de abuso de álcool. Já os edemas de causa renal podem estar associados a sintomas urêmicos, como inapetência, irritabilidade, alteração do padrão de sono e alteração do paladar; pode haver dispnéia, porém, de forma sutil.

Tosse

Definição[19]

Consiste em uma seqüência de eventos que incluem inspiração rápida e profunda, seguida de fechamento da glote e contração brusca dos músculos expiratórios, terminando com uma expiração forçada, após súbita abertura da glote.

Fisiopatologia[19]

A tosse resulta de estímulos locais nos receptores da mucosa do trato respiratório ou de estímulos centrais (tosse psicogênica). Os estímulos podem ser inflamatórios (hiperemia, edema, secreções e ulcerações), mecânicos (poeira, corpo estranho, mudanças na pressão pleural, como ocorre nos derrames e nas atelectasias), químicos (gases) ou térmicos (frio ou calor excessivo). A tosse é um mecanismo de alerta e defesa das vias respiratórias, contudo, ela pode ser nociva ao sistema respiratório em virtude do excessivo aumento da pressão na árvore brônquica.

Caracterização pelo paciente[19]

A semiologia correta da tosse inclui as seguintes características: freqüência (contínua, intermitente), intensidade, tonalidade (rouca, bitonal), presença ou não de expectoração (produtiva ou seca), relação com o decúbito, período em que predomina, características do escarro. A tosse bitonal deve-se à paresia ou à paralisia de uma das cordas vocais, que pode representar compressão do nervo laríngeo recorrente. A tosse quintosa é aquela que surge em acessos, freqüentemente de madrugada, acompanhada de vômitos e sensação de asfixia.

Diagnóstico diferencial[5,19]

A história clínica, com a caracterização completa do sintoma, pode guiar o diagnóstico e ajudar, principalmente, na diferenciação (Tabela V) entre síndromes cardíacas (ICC, valvopatias, pericardiopatias), pulmonares (DPOC, doenças intersticiais, fibrose pulmonar, infecções), ou traqueobrônquicas (bronquites, bronquiolites).

Sintomas associados

Pode haver associação da tosse com febre, sibilância, cianose, ou mesmo síncope. A tosse associada a síncope sugere o diagnóstico de síncope situacional. Pode haver, ainda, outros sintomas relacionados a síndrome de insuficiência cardíaca como edema, dispnéia e ortopnéia.

Tabela V. Caracterização da tosse e sugestão diagnóstica

Descrição do sintoma	Provável etiologia
Tosse quintosa	Coqueluche ou outras infecções respiratórias
Tosse seca	Irritação da faringe, do canal auditivo externo, dos seios paranasais, da pleura parietal ou do mediastino
Tosse seca contínua	Corpo estranho nas vias aéreas
Tosse seca em condições de estresse emocional	Psicogênica
Tosse produtiva	Bronquite ou outras infecções pulmonares
Tosse hemoptóica	Infartos pulmonares, tuberculose, neoplasia pulmonar
Tosse acompanhada de secreção rósea	Edema agudo de pulmão
Tosse rouca em tabagistas	Laringite crônica
Tosse seca, irritativa, espasmódica e noturna, que piora com o decúbito	Hipertensão venosa pulmonar (estenose mitral, ou insuficiência cardíaca)
Tosse seca acompanhada de dispnéia durante os esforços	ICC ou DPOC
Tosse associada a atopia e fatores irritativos	Asma

Cianose[5,19]

Definição

A cianose representa uma coloração azulada da pele e das mucosas de grau variável. Ela pode ser central ou periférica (manifestando-se apenas em extremidades). Como sintoma, representa a queixa correspondente a um sinal clínico, que pode então ser comprovado por meio do exame físico.

Fisiopatologia

A cianose resulta do aumento da quantidade de hemoglobina reduzida no sangue capilar ou da presença de hemoglobinas anormais no sangue. Seu reconhecimento pode ser dificultado por uma coloração mais escura da pele. Tal manifestação pode decorrer da diminuição da tensão de O_2 no ar (grandes altitudes), transtornos da ventilação/perfusão pulmonar, *shunts* de sangue da direita para a esquerda (cardiopatias congênitas), estase venosa causando perda excessiva de O_2 na rede capilar (insuficiências venosas) ou vasoconstrição periférica (frio).

A cianose central geralmente se manifesta quando os níveis de hemoglobina reduzida no leito capilar são maiores que 5 g/dl ou de 1,5 g/dl de metaemoglobina. Ela depende da redução da saturação arterial de oxigênio secundária a *shunt* direita-esquerda ou a pneumopatias.

A cianose periférica manifesta-se em decorrência de vasoconstrição cutânea secundária a baixo débito cardíaco ou exposição ao frio.

Caracterização pelo paciente

É importante a definição da localização da cianose, se central ou periférica, de sua periodicidade, se ela é motivada por esforços físicos ou pelo frio, sua duração, intensidade, tempo de início dos sintomas, se na infância ou desde o nascimento. A cianose que se inicia com o nascimento e desaparece pode sugerir passagem transitória de sangue através do forame oval ou comunicação interatrial (CIA) durante período de hipertensão pulmonar, enquanto a cianose de início entre 1 e 3 meses de vida pode sugerir o fechamento do canal arterial em doenças congênitas associadas a obstrução da via de saída do ventrículo direito. Caso ela ocorra tardiamente em pacientes com conhecida cardiopatia congênita prévia, pode sugerir a síndrome de Eisenmenger, com *shunt* direita-esquerda secundário ao aumento progressivo da resistência vascular pulmonar.

Diagnóstico diferencial

A diferenciação inicial entre cianose central e periférica já oferece um bom direcionamento diagnóstico. A cianose central pode ocorrer em uma série de doenças pulmonares (intersticiais, doença pulmonar obstrutiva crônica, embolia pulmonar), ou em cardiopatias congênitas (secundárias a *shunts* direita-esquerda). A cianose periférica pode ocorrer em razão de doenças do sistema venoso periférico, síndrome de Raynaud (transtornos vasomotores), ICC, ou doenças que cursem com obstruções venosas.

Sintomas associados

Nas cianoses periféricas é comum a queixa de frialdade nos membros e pode também ocorrer edema. A estase venosa também pode causar pigmentação crônica da pele (dermite ocre). Nos casos centrais pode haver queixa de dispnéia, ou outros sintomas de insuficiência cardíaca ou de pneumopatias. O baqueteamento digital, que pode ser referido como unhas em vidro de relógio, é comum nos casos pulmonares e em cardiopatias congênitas.

Hemoptise[5,19,20]

Definição

Consiste na expectoração de sangue, puro ou associado a secreções, pela tosse. O sangue é vermelho e vivo. A eliminação de sangue junto às secreções é denominada expectoração hemoptóica.

Fisiopatologia

A hemoptise é secundária a sangramento que pode se originar da traquéia, dos brônquios ou dos pulmões. Pode haver sangramento alveolar secundário a congestão venosa pulmonar (edema pulmonar, estenose mitral), ruptura de vasos endobrônquicos dilatados, necrose e hemorragia alveolar (infartos pulmonares, tuberculose), ulceração de mucosa brônquica (tuberculose), invasão vascular por tumores, ou necrose de mucosas (bronquiectasias).

Caracterização pelo paciente

Quando a hemoptise é acompanhada de expectoração espumosa rósea, pode significar edema agudo de pulmão ou insuficiência ventricular esquerda; quando sua secreção é descrita como "cor de tijolo", sugere infecções como a pneumonia pneumocócica. As raias de sangue que recobrem grumos de muco aparecem nas bronquites e nos tumores endobrônquicos. Sangue escuro, misturado com expectoração mucosa, com aspecto de "geléia de framboesa", ocorre no infarto pulmonar e na pneumonia necrotizante. Hemoptise volumosa, com sangue vivo, sugere rupturas de vasos brônquicos que podem ocorrer em estenose mitral, bronquiectasias, tuberculose e neoplasias brônquicas.

Diagnóstico diferencial

A hemoptise deve ser diferenciada, na história clínica, da hematêmese. Uma história detalhada do sintoma e suas características evita confusão diagnóstica. A hematêmese acontece no vômito e pode até ser precedida por tosse; pode ser em forma de sangue vivo ou de sangue coagulado, caracterizado como "borra de café".

Fadiga[5,19,21]

Definição[5]

É um dos sintomas mais comuns em doenças cardiovasculares, ainda que pouco específico e de difícil elucidação. É definido como uma indisposição para realizar tarefas, e não só como uma fraqueza muscular.

Fisiopatologia

Na insuficiência cardíaca, a fadiga deve-se à diminuição do débito cardíaco, com má oxigenação dos músculos esqueléticos. Em pacientes que tiveram diurese abundante, pode ser devida à depleção do volume intravascular, ou distúrbios hidroeletrolíticos, como a hipopotassemia.

Caracterização pelo paciente

A queixa pode ocorrer de várias formas: fraqueza, cansaço geral, desânimo, "moleza". Devido a seu caráter inespecífico, freqüentemente há subvalorização dessa queixa pelo médico. A inapetência é um freqüente sintoma associado e pode contribuir para piora da astenia. A anamnese deve caracterizar o tempo de início do sintoma, a gravidade, o grau de acometimento em face das atividades diárias, os fatores relacionados e a definição de outros sintomas associados.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito entre entidades como insuficiência cardíaca, distúrbios hidroeletrolíticos e outras síndromes consumptivas, como tuberculose, neoplasias, doenças crônicas degenerativas, doenças musculares, distúrbios do sono e síndromes depressivas.

Valor diagnóstico

A história clínica desse sintoma, isoladamente, tem baixo valor diagnóstico e deve ser sempre complementada com os sintomas associados. Papp et al.[21] mostraram que há grande dificuldade entre estudantes de medicina para elucidar o diagnóstico de distúrbio do sono por meio de uma queixa de fadiga.

Síncope

Definição[22-24]

Síncope é a perda súbita e temporária de consciência e do tônus muscular, seguida de recuperação total e espontânea. Pode haver ou não sintomas premonitórios, como tontura, distúrbios visuais e perda do equilíbrio motor.

Fisiopatologia[24-26]

A perda de consciência é secundária à redução intensa e súbita do fluxo sangüíneo na substância reticular ascendente. Essa redução de fluxo cerebral ocorre por meio de diferentes mecanismos fisiopatológicos, resumidos na Tabela VI.

Caracterização pelo paciente[5,24]

A história clínica tem papel fundamental na elucidação diagnóstica da síncope.[27] Uma boa história clínica é a base do raciocínio diagnóstico e deve incluir os pontos principais.

Descrição do evento

- Houve realmente alteração do nível de consciência associada à queda?
- Quais circunstâncias precederam o evento?
  – Posição: decúbito, sentada ou vertical;
  – Atividade: repouso, associada à mudança postural, exercício físico, durante diurese ou defecação, tosse ou deglutição;

Tabela VI. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na síncope

Redução súbita da pressão arterial	Síndromes reflexas (neuromediadas, situacionais e hipersensibilidade do seio carotídeo) Hipotensão ortostática
Redução súbita do débito cardíaco e da pressão arterial	Arritmias, obstruções ao fluxo, disfunção miocárdica, tamponamento pericárdico
Aumento súbito da resistência cerebrovascular	Hiperventilação (psicogênica) Hipertensão intracraniana
Doença arterial cerebrovascular	Aterosclerose carotídea ou vertebrobasilar

Tabela VII. Diagnóstico diferencial entre síncope e epilepsia

	Convulsões epilépticas	Síncope
Sinais observados durante a perda de consciência	Movimentos tônico-clônicos se iniciam junto com a perda de consciência Movimentos clônicos hemilaterais Automatismos Movimentos da língua Face azulada	Movimentos mioclônicos de curta duração precedendo a perda de consciência
Sintomas que precedem o evento	Aura	Náusea, vômito, sensação de frio, sudorese
Sintomas após o evento	Confusão mental prolongada Dores musculares	Recuperação rápida e usualmente assintomática. Pode haver palidez e sudorese
Outros sinais clínicos menores específicos	História familiar, sazonalidade, incontinência de esfíncteres após o evento, cefaléia, sonolência	

– Fatores precipitantes: ambientes abafados ou quentes, longo tempo de permanência em pé, período pós-prandial, medo, dor, movimentos cervicais;

- Como é o início do evento? Náusea, vômito, dor abdominal, sudorese, sensação de frio, visão borrada;
- Alguém pode descrever como foi o evento? Descrição da queda, coloração da pele, duração da perda de consciência, padrão respiratório, movimentos associados (mioclônicos ou tônico-clônicos), movimentos de língua, sintomas associados;
- Como o evento termina? Recuperação da consciência, sonolência, confusão mental, palpitação, lesões, dores musculares, incontinência de esfíncteres.

Antecedentes

- História familiar de morte súbita ou doença congênita arritmogênica (QT longo?), doença cardíaca estrutural, doença neurológica (acidente vascular cerebral – AVC, Parkinson, epilepsia), doenças metabólicas (diabete melito – DM?), uso de medicações, freqüência de episódios.

Diagnóstico diferencial[5,22,24]

Várias situações podem ser confundidas com síncope; em algumas pode haver perda de consciência secundária a distúrbios metabólicos, epilepsia ou intoxicações; em outras, a perda de consciência pode ser apenas mimetizada, como ocorre na cataplexia (Tabela VII). Em ambos os casos, o diagnóstico diferencial é estabelecido pela história clínica.

Valor diagnóstico[28]

A história clínica assume importante papel diagnóstico na síncope, sendo o diagnóstico muitas vezes presuntivo, baseado na história clínica e no exame físico. O valor diagnóstico da história clínica foi avaliado em síncopes secundárias a taquicardias ventriculares, bloqueio atrioventricular (BAV) e síncopes neurocardiogênicas.[28] No caso de síncopes arrítmicas, foram de alto valor preditivo o sexo masculino, a idade acima de 54 anos, dois ou menos episódios, tempo de duração dos episódios de 5 segundos ou menos. Sintomas como palpitações, visão borrada, náusea, sudorese ou fadiga após os episódios foram pouco indicativos de síncopes arrítmicas. Em mais de 75% dos pacientes com síncope neurocardiogênica há relato de "cabeça vazia", enquanto em cerca da metade dos casos há queixa de sintomas prodrômicos como náusea e sudorese.

A anamnese cuidadosa e bem dirigida pode diminuir os custos do diagnóstico de síncope e selecionar casos que necessitem de maior investigação com exames complementares.

Resumo

Em um momento de grandes avanços na instrumentação técnica em medicina, não se deve desvalorizar a adequada coleta de dados da história clínica. O fortalecimento das técnicas de treinamento na obtenção de dados clínicos, mediante anamnese bem conduzida e exame clínico, representa a forma mais custo-efetiva para utilização adequada dos recursos diagnósticos mais sofisticados, ao mesmo tempo em que expressa o resgate da prática médica mais pessoal e humana.

A história clínica cardiovascular deve ser detalhada, mas guiada por sintomas. É importante a completa caracterização dos sintomas, assim como sua relação com a atividade física e a determinação de fatores desencadeantes ou de alívio.

Negligenciar a importância de uma história clínica minuciosa pode resultar em solicitações excessivas de exames complementares, tempo excessivo para alcançar o diagnóstico e custo excessivo da atenção à saúde.

Bibliografia

1. Hampton JR, Harrison MJG, Mitchell JRA, Prichard JS, Seymor C. Relative contributions of history-taking, physical examination, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. Br Med J 1975; 2:486-89.
2. Kirch W, Schafii C. Reflection on misdiagnosis. J Intern Med 1994; 235:399-404.
3. Bordage G. Where are the history and the physical? Can Med Assoc J 1995; 152:1595-98.
4. Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. Curr Prob Cardiol 2001; 26:285-380.
5. Braunwald E. Examination of the patient. The History. In: Braunwald E, Zipes D, Libb YP. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 1823-76.
6. Manning HL, Schwartzstein RM. Mechanisms of disease: pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med 1995; 333:1547-53.
7. Constant, J. Bedside Cardiology. 2nd ed. Little: Brown and Company, 1976.
8. American College of Emergency Physicians. Clinical Policy for the initial approach to adults presenting with a chief complaint of chest pain, with no history of trauma. Ann Emerg Med 1995; 25:274-99.
9. Bassan R, Pimenta L, Leães P E, Timerman A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. Arq Bras Cardiol 2002; 79:1-21.
10. Jessé RL, Kontos MC. Evaluation of chest pain in the emergency department. Curr Prob Cardiol 1997; 22:149-236.
11. Chun AA, McGee S. R. Bedside diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. Am J Med 2004; 117:334-43.
12. Zimetbaum P, Josephson ME. Evaluation of the patient with palpitations. N Engl J Med 1998; 338:1369-73.
13. Summerton N, Mann S, Rigby A, et al. New-onset palpitations in general practice: accessing discriminant value of itens within the clinical history. Fam Pract 2001; 18:383-92.
14. Goldman L, Braunwald E. Chest pain discomfort and palpitation. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994.
15. Mayou R, Sprigings D, Birkhead J, Price J. Characteristics of patients presenting to a cardiac clinic with palpitation. QJM 2003; 96:115-23.
16. Kunz G, Raeder E, Bruckhardt D. What does the symptom "palpitation" mean? Correlation between symptoms and the presence of cardiac arrhythmias in the ambulatory ECG. Z Kardiol 1977; 66:138-41.
17. Rocha LO, Rocha ALS. Edema. In López, M, Laurentys-Medeiros, J. Semiologia médica. As bases do diagnóstico clínico. Revinter: 4ª ed. 1999; 196-212.
18. Eknoyan G. A history of edema and its management. Kidney Int Suppl 1997; 59:S118-26.
19. Porto CC. Exame clínico. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992; 49-152.
20. Mal H, Thabut G, Plantier L. Hemoptysis. Rev Prat 2003, May; 53:975-79.
21. Papp KK, Erokwu B, Decker M, Strohl KP. Medical student competence in eliciting a history for "chronic fatigue." Sleep Breath 2001; 5:123-29.
22. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The inicial evaluation of patients with syncope. Europace, 2001; 3:253-60.
23. Hachou D. Hipotensão arterial e síncope: conceito, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. In: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP). Manual de cardiologia. São Paulo: Atheneu, 2000; 65-8.
24. Calkins H, Zippes D. Hypotension and syncope. In: Braunwald, E, Zipes, D, Libb, YP. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; 932-9.
25. Somers VK, Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. Advances in internal medicine 1996; 41:399-435.
26. Mathias CJ, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. Annu Rev Med 1999; 50:317-36.
27. Benditt DG, Brignole, M. Syncope: is diagnosis a diagnosis? J Am Coll Cardiol 2003; 41:791-94.
28. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block and neurocardiogenic syncope. Am J Med 98; 365-72.

Capítulo 2

Exame Físico do Sistema Cardiovascular

Antônio Pazin-Filho
André Schmidt
Benedito Carlos Maciel

Pontos-chave

- O exame físico cardiovascular, composto por habilidades cujo aprendizado exige treinamento intenso e sistematizado, pode fornecer informações fundamentais para o diagnóstico clínico das doenças cardiovasculares.
- Técnicas de inspeção, palpação e ausculta, além da medida indireta da pressão arterial sistêmica fazem parte do exame físico. A percussão, por outro lado, oferece um conjunto mais limitado de informações clínicas.
- Além do valor diagnóstico, a aplicação sistematizada das técnicas envolvidas no exame físico permite a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às doenças cardiovasculares, bem como a estimativa do grau de comprometimento hemodinâmico.
- Alguns sinais específicos, classicamente descritos em livros-texto de semiologia, estão se tornando cada vez mais raros no contexto clínico, enquanto os elementos que determinam seu valor diagnóstico e prognóstico ainda carecem de melhor caracterização.

Introdução

O exame físico cardiovascular, realizado de forma criteriosa e sistematizada, utilizado em associação com as informações obtidas na história clínica, proporciona elementos fundamentais para o diagnóstico clínico das doenças que acometem o sistema circulatório. Neste capítulo, serão discutidos aspectos semiotécnicos básicos e o valor diagnóstico dos diferentes sinais clínicos observados em cada uma das etapas em que consiste o exame físico do coração e do sistema vascular (inspeção, palpação, percussão e ausculta).

Inspeção

A inspeção é uma ferramenta importante no exame físico cardiovascular. Mediante observação cuidadosa do pulso venoso, é possível reunir informações relevantes sobre o estado volêmico do paciente, assim como os níveis de pressão venosa central. Ao mesmo tempo, a análise das características do *ictus cordis* permite identificar a presença de cardiomegalia; entretanto, a avaliação semiotécnica do choque da ponta será descrita na palpação.

Pulso venoso

A relação de continuidade anatômica entre o átrio direito, a veia cava superior e a veia jugular interna, compondo um sistema tubular não-valvado, permite que a pressão da cavidade atrial direita, representando, em última análise, a pressão venosa central, seja transmitida através dessa coluna líquida e percebida na região cervical. Embora a veia jugular externa também esteja relacionada a essas estruturas, a presença de valvas nesse vaso torna a transmissão da pressão pouco confiável.

As oscilações dessa coluna de sangue constituem o pulso venoso. O entendimento das oscilações percebidas requer uma revisão dos fenômenos hemodinâmicos pertinentes (Figura 1).

Do ponto de vista clínico, os descensos são mais facilmente perceptíveis do que as ondas por representarem maiores variações de pressão. Como o descenso X é de pouca expressão pressórica, não se consegue distingui-lo do descenso X', o que determina a percepção de um único descenso X-X'. Como esse descenso ocorre simultaneamente com a sístole ventricular, ele é mais facilmente

identificável, o que pode ser facilitado pela palpação concomitante do pulso radial (que é mais síncrono com o descenso X-X' do que o pulso carotídeo) ou realizando ausculta cardíaca (o descenso X-X' termina com a segunda bulha cardíaca) simultaneamente à inspeção do pescoço. O descenso identificado simultaneamente a esses dois referenciais é por definição o descenso X-X', e o que a ele se segue é o descenso Y, cuja menor amplitude, decorrente da menor variação de pressão que o determina, é fator adicional para sua identificação.

O pulso venoso pode ser perceptível em todas as veias jugulares (interna e externa; direita e esquerda), porém, as melhores condições anatômicas de transmissão tornam a percepção melhor na veia jugular interna direita. A presença de valvas, bem como o trajeto tortuoso da veia jugular externa, limitam a utilização desse vaso para estimativa da pressão venosa, no contexto clínico.

O regime de pressões no interior do sistema venoso experimenta variações em função de uma série de fatores, incluindo o estado de volemia do paciente e as alterações da capacitância venosa decorrentes das alterações posturais e da respiração, e somente no átrio direito podem-se identificar níveis pressóricos relativamente estáveis.[1] Essas alterações são ainda mais pronunciadas em estados nosológicos, sendo de especial importância o estado hiperadrenérgico da insuficiência cardíaca descompensada. Assim, a inspeção do pulso venoso requer a observância de alguns aspectos técnicos: deve-se colocar o paciente em posição confortável, com a cabeça relaxada e voltada para o lado esquerdo; o uso de iluminação tangencial ao pescoço pode sensibilizar a sua percepção; a cama do paciente deve ser colocada em uma inclinação que permita perceber a pulsação venosa; em pessoas sem alterações patológicas geralmente isso implica um ângulo de 45°, pois ângulos menores elevam o pulso para o interior do crânio e ângulos maiores trazem o pulso para o interior do tórax, tornando-o não-perceptível nessas situações.

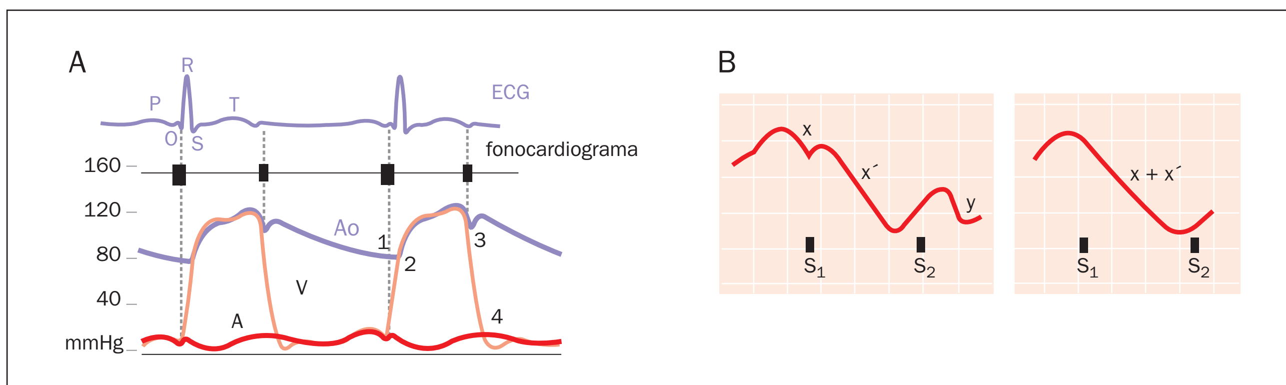


Figura 1. A: a excitação elétrica dos ventrículos inicia o processo de contração ventricular, com aumento da pressão intraventricular esquerda, superando a pressão atrial e determinando o fechamento da valva mitral (ponto 1: correspondente à primeira bulha cardíaca). O crescente aumento da pressão ventricular supera a pressão da aorta e determina a abertura da valva aórtica (ponto 2). O intervalo entre o ponto 1 e o ponto 2 é conhecido como contração isovolumétrica, pois o ventrículo esquerdo apresenta um aumento da pressão intraventricular, sem que ocorra esvaziamento da cavidade. A abertura da valva aórtica delimita o início do período de ejeção ventricular durante o qual ocorre, inicialmente, aumento, seguido de redução, concomitantes da pressão intraventricular e da aorta, que durante essa fase comportam-se como uma cavidade única. Esse período termina quando a pressão ventricular decrescente torna-se menor que a pressão da aorta (ponto 3: correspondente à segunda bulha cardíaca), determinando o fechamento da valva aórtica. Os períodos de contração isovolumétrica e de ejeção ventricular compõem a sístole ventricular. Após o fechamento da valva aórtica, ocorre, como decorrência do relaxamento ventricular, queda rápida e progressiva da pressão intraventricular até valores próximos de zero. Ao ficar menor que a pressão atrial, ocorrerá a abertura da valva mitral (ponto 4), com o conseqüente início do período de enchimento ventricular. O intervalo de tempo entre os pontos 3 e 4 é denominado relaxamento isovolumétrico, constituindo a primeira fase da diástole. Segue-se a segunda fase da diástole, a fase de enchimento rápido, seguida, devido à equalização de pressões entre as cavidades, de uma fase de enchimento lento ou diástase (terceira fase) e terminando com uma fase de enchimento tardia, representada pela contração atrial (quarta fase). Esse último componente é responsável, em corações normais, por aproximadamente 15% a 20% do volume de enchimento ventricular. B: pressão venosa central obtida durante cateterismo cardíaco, correlacionada com o fonocardiograma. Imediatamente antes da sístole ventricular, na porção final da diástole, ocorre a sístole atrial, ocasionando elevação da pressão venosa central (onda A). O esvaziamento do átrio implica queda da pressão, ilustrada pelo descenso X. A contração do ventrículo, no início da sístole, corresponde, inicialmente, a uma elevação da pressão atrial direita (onda C) e, posteriormente, ao esvaziamento ventricular e ao deslocamento do anel valvar em direção ao ápice do ventrículo, por uma queda da pressão venosa central (descenso X'). O enchimento do átrio direito subseqüente torna a elevar a pressão venosa central, que é transmitida para as jugulares, sendo percebida como onda V. Com a abertura da valva tricúspide e o início do enchimento ventricular, na fase inicial da diástole, a pressão venosa central volta a cair, sendo expressa na curva de pressão através do descenso Y.[26]

A amplitude e a localização do pulso venoso variam na dependência da fase do ciclo respiratório. Durante a inspiração, por causa da queda da pressão intratorácica, observa-se diminuição da amplitude do pulso, que tende a se aproximar da base do pescoço, ou mesmo deixar de ser visível, por se deslocar para o interior da cavidade torácica. Em situações patológicas, em que o enchimento do ventrículo direito encontra-se prejudicado, pode-se observar uma situação paradoxal, na qual, durante a inspiração, nota-se ingurgitamento das veias cervicais, com aumento da amplitude do pulso e deslocamento em direção à mandíbula. Esse padrão de resposta caracteriza o sinal de Kussmaul,[2] que pode ser encontrado em várias situações, como pericardite constritiva, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, embolia pulmonar e infarto agudo de ventrículo direito.

Um obstáculo à correta identificação do pulso venoso pode ser a confusão com o pulso carotídeo, que também pode ser visível no pescoço. A distinção entre os dois pulsos pode ser efetuada ao se considerar que o pulso jugular não é palpável e pode ser suprimido com a compressão da base do pescoço; ao mesmo tempo, o pulso jugular apresenta um descenso pronunciado e rápido na sístole, enquanto o pulso carotídeo apresenta uma ascensão mais lenta; enquanto o pulso jugular é afetado pela inspiração e pela compressão abdominal, o mesmo não ocorre com o pulso carotídeo. Além disso, enquanto o pulso venoso apresenta mais de uma onda em cada ciclo cardíaco, o pulso arterial associa-se a um único movimento por ciclo.

A avaliação clínica do pulso venoso é fundamental no exame físico, uma vez que permite a caracterização da pressão venosa central, bem como mostra peculiaridades em algumas doenças específicas.

A avaliação não-invasiva da pressão venosa central oferece informações fisiopatológicas importantes na investigação clínica de pacientes que apresentam doenças cardiovasculares. Sua importância reside primeiramente no diagnóstico diferencial com outras entidades nosológicas que não cursam com elevação da pressão venosa central.[3] Um dos exemplos mais representativos ocorre na investigação de pacientes com edema, que pode estar associado a outras doenças que não as cardiovasculares. Um segundo ponto importante é o caráter prognóstico reservado atribuído às cardiopatias quando associadas a pressão venosa central elevada persistente.[4-6]

A constatação de que a altura em que se observa o pulso venoso no pescoço guarda correspondência direta com a pressão venosa central serve como base para sua mensuração.[7] Considerando-se que o nível em que se observa o pulso venoso corresponda ao menisco de uma coluna de água, pode-se estimar o valor dessa pressão se um nível de referência estiver disponível. Esse nível de referência deve representar o ponto do sistema venoso no qual a pressão é relativamente estável, não estando sujeita às grandes variações decorrentes das variáveis ressaltadas anteriormente. O referencial mais aceito é a junção entre o corpo do esterno e o manúbrio – o ângulo de Louis. O método de Lewis considera que o átrio direito fica localizado cerca de 5 cm abaixo do ângulo de Louis; assim, a pressão venosa central pode ser obtida somando-se 5 cm à distância entre o local onde o pulso é percebido e a junção do corpo com o manúbrio do esterno, independentemente da angulação do decúbito do paciente. A distância entre o pulso venoso e o ponto de referência deve ser obtida extrapolando-se o ponto de percepção do pulso para a linha vertical imediatamente acima do ponto de referência, como ilustrado na Figura 2. Considera-se como valores normais níveis de até 2 a 3 cmH_2O acima do ângulo de Louis. A conversão para mmHg pode ser obtida considerando-se que 1,36 cmH_2O corresponde a 1 mmHg.

Deve-se salientar que essa técnica representa uma *estimativa* da pressão venosa central. A descrição original da técnica orientava apenas para a caracterização da pressão em níveis normais, elevados ou indeterminados de pressão venosa central, não se fixando em sua mensuração objetiva; o objetivo era apenas fornecer um parâmetro semiquantitativo que permitisse o acompanhamento do tratamento. Estudos que compararam as pressões obtidas dessa maneira com métodos mais acurados, como a ecocardiografia Doppler ou mesmo com técnicas invasivas e de mensuração direta, como o estudo hemodinâmico, não encontraram correlação elevada.[8] Esses dados devem ser analisados com cuidado, pois os métodos utilizados para mensuração são diferentes, consideram pontos de referência distintos e as populações estudadas são representadas em um elevado número por pacientes com condições nosológicas que necessitavam de uma mensuração mais fidedigna da pressão venosa central; ou seja, em condições em que a avaliação clínica era claramente insuficiente. Muitos desses pacientes estavam em ventilação mecânica, o que também

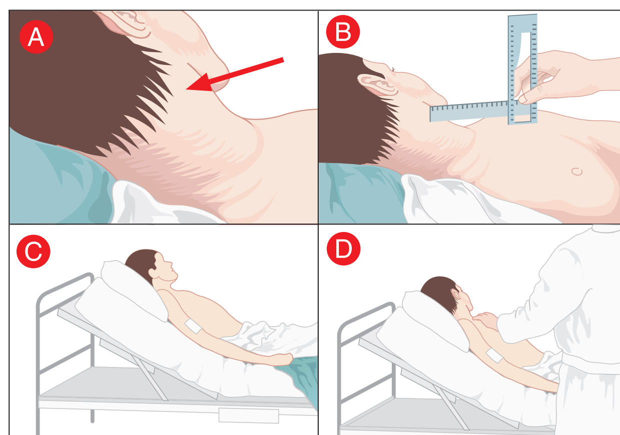


Figura 2. Mensuração do pulso venoso. A: identificação do pulso venoso na inspeção; B: estimativa da pressão venosa central; C: decúbito do leito a 45°; D: estimativa da pressão a 45°.

prejudicava a correlação. Um outro ponto a ser levado em consideração é que a técnica proposta pode implicar que a pressão venosa central seja subestimada, mas não superestimada, conferindo-lhe uma especificidade desejável para a prática clínica.

A pressão venosa central sofre influência de uma série de fatores, sendo um dos principais a variação postural. Essa variação é exacerbada em condições de depleção de volume ou de insuficiência cardíaca, e pode ser a causa de discordância entre mensurações obtidas pelo exame físico e obtidas por métodos invasivos. Na insuficiência cardíaca descompensada, a mudança do decúbito ortostático para a posição supina pode implicar a queda da pressão venosa estimada pelo exame físico em até 8 cmH_2O. A explicação mais aceita para esse achado implica o estado hiperadrenérgico como responsável por uma venoconstrição acentuada, diminuindo a capacitância venosa. Na condição normal, quando o indivíduo assume a posição supina, a queda da pressão venosa central é compensada pela venoconstrição periférica, que aumenta o retorno venoso como um mecanismo compensatório. Já nos estados hiperadrenérgicos, a venoconstrição acentuada reduz essa capacidade de compensação e, como resultado, observa-se uma queda sensível da pressão venosa central. A falsa impressão de que a pressão venosa central se apresenta reduzida em pacientes nesses estados hiperadrenérgicos pode ser avaliada no exame físico pelo "reflexo abdominojugular" ou teste abdominojugular. Trata-se de uma manobra em que se realiza uma compressão abdominal, com a mão espalmada, colocada sobre o andar superior do abdome. A compressão deve ser lenta e gradual, de modo a não causar desconforto ao paciente. Ao se realizar a compressão, deve-se observar atentamente o pulso venoso; caso se observe uma elevação de cerca de 3 cm em relação ao valor documentado durante a situação basal, que persiste durante todo o período da compressão, evidencia-se que a pressão venosa está elevada. Elevações não persistentes podem ser observadas em adultos normais. Pacientes que apresentam esse teste positivo geralmente também apresentam o sinal de Kusmaul descrito anteriormente.

A análise do formato da onda do pulso venoso pode fornecer informações adicionais. Dentre as inúmeras situações clínicas, merece destaque a insuficiência tricúspide. A insuficiência tricúspide é uma valvopatia comum que freqüentemente acompanha outras cardiopatias. Em geral, ela está presente em situações em que há elevação da pressão arterial pulmonar. Suas características auscultatórias simulam as da insuficiência mitral, diferenciando-se dessa condição por seus achados estarem mais restritos ao foco tricúspide e, ainda, porque o sopro, por ela determinado, apresenta um aumento inspiratório de sua intensidade (sinal de Rivero-Carvallo). No entanto, por causa do menor regime de pressão nas cavidades direitas e da concomitância de outras lesões valvares, a identificação de insuficiência tricúspide exclusivamente pela ausculta tem baixa especificidade. Outros sinais no exame físico auxiliam na identificação da insuficiência tricúspide. Entre eles destacam-se: a presença de pulsação paraesternal esquerda; a presença de fígado pulsátil e, ainda, mediante a observação cuidadosa das características do pulso venoso. Na vigência de insuficiência tricúspide, durante a contração ventricular, a pressão gerada pelo ventrículo direito é transmitida para o átrio e para o sistema venoso proximal ao coração. Essa transmissão de pressão, durante a sístole ventricular, ocorre simultaneamente à onda V, somando-se a ela, de modo a determinar uma onda de maior amplitude. À medida que a gravidade da lesão valvar aumenta, o descenso X-X' vai sendo substituído por uma onda V cada vez mais precoce e mais pronunciada, concomitante com o segundo ruído cardíaco, o que auxilia na sua identificação. Ondas V pronunciadas também podem ser encontradas em estados de hipervolemia, nos defeitos do septo interatrial e nas drenagens anômalas para o átrio direito.

Distúrbios do ritmo cardíaco, principalmente os distúrbios de condução atrioventriculares totais (BAVT), podem ser identificados pela análise do pulso venoso, que mostra variações significativas de sua amplitude. No BAVT ocorre dissociação entre as contrações atrial e ventricular, de modo que elas não guardam entre si nenhuma relação temporal. Entretanto, em alguns momentos, aleatoriamente podem ocorrer concomitantemente as contrações atrial e ventricular, de tal maneira que o átrio se contrai contra uma valva tricúspide fechada, naquele momento, pela contração ventricular. Essa contração atrial irá gerar níveis mais elevados de pressão no átrio, resultando em maior transmissão de pressão para as veias proximais ao coração e gerando uma onda de pulsação venosa mais ampla no pescoço, que recebe a designação de onda A *em canhão*.

O pulso jugular venoso apresenta alterações características em seu contorno nas situações de tamponamento cardíaco e pericardite constritiva.[9] No tamponamento cardíaco, a equalização das pressões diastólicas de enchimento com a pressão intrapericárdica elevada prejudica o enchimento ventricular durante todo o ciclo, e o único momento possível de enchimento se dá durante a ejeção ventricular. Isso é representado pelo pulso venoso com um descenso X-X' pronunciado, enquanto as demais ondas e descensos são menos expressivas ou abolidas. Já na pericardite constritiva, a restrição ao enchimento é aliviada em dois momentos distintos: o primeiro é similar ao evidenciado na situação de tamponamento, representado por um descenso X-X' perceptível, enquanto o outro se manifesta após o início do enchimento ventricular. Nesse momento, inicialmente a abertura da valva tricúspide permite o escoamento do sangue para o interior do ventrículo direito sob pressão considerável, embora com a progressão do enchimento o ventrículo sofra restrição súbita, representada pela resistência imposta pelo pericárdio. Isso se traduz por um descenso Y pronunciado.

Palpação

Pulsos arteriais

Pulso, no contexto biológico aplicado ao sistema cardiovascular, é definido como qualquer flutuação periódica no sistema causada pelo coração. Quando o sangue é ejetado para o interior do sistema arterial, são geradas alterações no fluxo sangüíneo, na pressão arterial e nas dimensões dos vasos. Embora qualquer um desses três fatores apresente variações pulsáteis durante o ciclo cardíaco, o *pulso,* tal como é avaliado no exame físico, decorre, principalmente, de alterações da pressão intravascular.[10] Apesar disso, a magnitude do pulso não é diretamente correlacionada com a pressão intravascular. A percepção da amplitude do pulso depende, além da magnitude da pressão intravascular, das dimensões da artéria sob avaliação e da pressão exercida pelos dedos do examinador. A sensação de um pulso de baixa amplitude pode resultar tanto de níveis reduzidos de pressão arterial sistêmica como representar um pulso de amplitude normal avaliado em uma artéria muito estreita.

Outro aspecto da fisiologia de propagação de pulso arterial no sistema cardiovascular é fundamental para a adequada aplicação dessa técnica de investigação clínica. Durante a ejeção ventricular, a parede da aorta se distende e gera uma onda que se propaga através de todo o sistema arterial até o nível das arteríolas. Nesse local, em razão da acentuada redução do diâmetro desses vasos, há um aumento importante da resistência oferecida à propagação dessa onda. É nesse ponto que ocorre uma *reflexão* da propagação do pulso, ou seja, é gerada uma onda de pulso de sentido oposto (da periferia para o centro). A propagação dessa onda até as arteríolas e o seu retorno ocorrem muito rapidamente, sendo possível que, dentro do mesmo ciclo cardíaco, esse fenômeno se propague até a periferia e retorne aos vasos mais calibrosos. Desse modo, um fator adicional passa a influenciar em nossa percepção das características do pulso arterial, uma vez que passa a representar o somatório da onda que se propagou em direção à periferia e sua correspondente reflexão. Apesar de sentidos opostos de propagação do fluxo, as ondas de pulso (a original e a refletida) são percebidas no mesmo sentido pelo clínico (Figura 3). Assim, depreende-se que a percepção do pulso é influenciada pela velocidade de propagação dessas ondas, que, por sua vez, dependem das características estruturais do sistema arterial. Desse modo, sistemas arteriais mais rígidos, como os encontrados em idosos, permitem uma propagação mais rápida, enquanto sistemas mais complacentes, como ocorre em jovens, favorecem uma propagação mais lenta dessas ondas.

Outra característica que influencia na percepção do pulso, levando em consideração esse fenômeno de reflexão, é o sítio onde o pulso é avaliado. Na dependência da distância a ser percorrida pelo pulso, pode ocorrer que a onda de reflexão interfira com a onda que é gerada du-

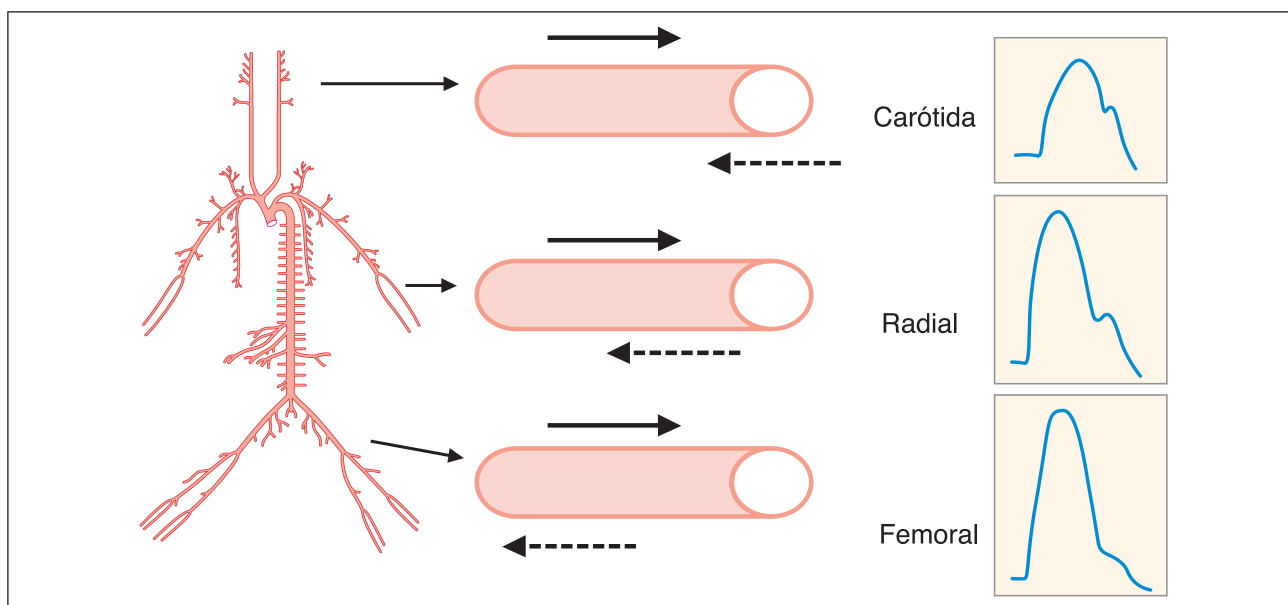


Figura 3. Pulsos arteriais: ondas de pressão obtidas por estudo hemodinâmico invasivo em diversos pontos do sistema cardiovascular (carótidas, radial e femoral). As setas cheias representam a onda de pulso anterógrada (centro-periferia) e as setas tracejadas, a onda de pulso retrógrada (periferia-centro). Observa-se que na carótida, devido à proximidade do coração, a onda retrógrada é muito posterior à onda anterógrada, enquanto o inverso ocorre na artéria femoral, onde a onda anterógrada e a retrógrada são praticamente simultâneas. Esse mecanismo é responsável pelo aumento da amplitude do pulso arterial nos locais mais distantes do coração.

rante a ejeção ventricular de maneira diversa. Em pequenas distâncias, dependendo do ângulo de reflexão, em relação à onda original, ela poderá modificar a sua forma. Entretanto, ao percorrer distâncias maiores, como ocorre nos membros inferiores, o maior tempo para a propagação da onda retrógrada pode determinar que ela venha a se somar com o pulso anterógrado, aumentando a amplitude do pulso nos membros inferiores. Desse modo, se o objetivo da avaliação do pulso for determinar seu contorno ou sua velocidade de inscrição, o exame deve ser realizado em locais mais proximais do sistema arterial, como os pulsos carotídeos, cuja amplitude e forma aproximam-se mais das características do pulso aórtico.

Diante do exposto, as características básicas que devem ser investigadas na avaliação dos pulsos arteriais[11] são:

Freqüência – alterações da freqüência cardíaca podem ser facilmente determinadas pela palpação do pulso em qualquer sítio; é importante ressaltar que, na presença de alterações do ritmo cardíaco, a freqüência será mais precisamente determinada aumentando-se o tempo de observação.

Ritmo – deve-se avaliar se o ritmo é regular ou irregular. Quando irregular, é possível, com a prática, identificar algumas características que sugiram a presença de alguns distúrbios específicos do ritmo cardíaco, como fibrilação atrial ou extra-sístole. É importante registrar que essa técnica tem especificidade limitada para estabelecer o diagnóstico de arritmias, embora possa oferecer informações relevantes. A avaliação do pulso simultaneamente com a ausculta cardíaca possibilita verificar a concomitância entre os eventos. Normalmente, a cada batimento deve ser detectado o pulso arterial correspondente. A não-ocorrência dessa concomitância, ou seja, quando nem todo batimento auscultado tem seu correspondente palpável, indica que a contração imediatamente precedente não teve intensidade suficiente para abrir a valva aórtica e gerar o pulso correspondente, sendo um sinal precoce de disfunção sistólica.

Localização – a avaliação dos pulsos deve ser realizada em todos os locais onde eles podem ser palpados: carotídeo, temporal, braquial, radial, ulnar, abdominal, femoral, poplíteo, tibial posterior e pedioso.

Simetria – percepção da amplitude dos pulsos palpáveis em comparação com o mesmo pulso contralateral. Essa análise oferece subsídios para o diagnóstico de situações como obstrução arterial crônica dos membros inferiores ou de outras doenças vasculares periféricas.

Formato – do ponto de vista clínico, embora uma grande variedade de formatos seja descrita com estudos invasivos das ondas de pulso, essas alterações são de difícil percepção e exigem muita prática. Na Tabela I estão exemplificados alguns padrões de pulsos arteriais mais freqüentes, com o objetivo primário de demonstrar como a caracterização do formato do pulso pode ser útil para avaliação de algumas doenças. Para a distinção entre os diversos pulsos de duplo pico, a caracterização do momento do ciclo em que as ondas ocorrem é fundamental. É importante ressaltar que devem ser pesquisados em pulsos proximais, como o pulso carotídeo.

Amplitude – a amplitude do pulso pode ser influenciada por vários fatores como já ressaltado. Sua percepção pode ser facilitada com o exame de pulsos de localização mais distal no sistema arterial. Quanto à amplitude, os pulsos arteriais podem ser classificados como de amplitude normal, aumentada ou reduzida. É implícito, nessa classificação, que o observador deverá definir a gradação de amplitude segundo uma escala individual que depende, fundamentalmente, da experiência acumulada. Desse modo, essa avaliação tem componentes bastante subjetivos, mas que não diminuem sua importância clínica. Além disso, o pulso arterial pode apresentar amplitude variável batimento a batimento. Dois tipos de pulso de amplitude variável adquirem importância especial e são ressaltados na Tabela II.

É muito importante salientar que a análise do conjunto dessas características facilita o aprendizado e a caracterização dos diferentes tipos de pulso. Assim, por exemplo, embora por motivos didáticos seja realizada uma classificação dos pulsos de acordo com uma característica isolada, como exposto nas Tabelas I e II, em algumas situações a análise de conjunto propicia uma melhor caracterização. Dois exemplos podem ser citados: o pulso *bisferiens* e o pulso *parvus* e *tardus*.

O pulso bisferiens é mostrado na Tabela I como um dos três tipos de pulso de duplo pico. Essa alteração de seu contorno é uma característica fundamental para sua caracterização. Porém, outras características devem ser ressaltadas: é um pulso de elevação e descenso rápidos e de amplitude aumentada, decorrentes da grande quantidade de volume ejetado e do volume regurgitante. Essas alterações podem ser percebidas ao longo de todo o sistema arterial e são caracteristicamente descritas na insuficiência aórtica grave.

O pulso *parvus* e *tardus* é encontrado na estenose aórtica e é ilustrado na Tabela II como exemplo de pulso caracterizado por alteração de amplitude. A baixa amplitude é característica desse tipo de pulso, mas ele apresenta ao mesmo tempo uma elevação lenta da sua porção ascendente, o que faz que ele seja percebido tardiamente na sístole, durante a palpação. Essas modificações de amplitude (*parvus*) e de localização no ciclo (*tardus*) são características fundamentais dessa alteração, freqüentemente mascaradas por perda da elasticidade do sistema arterial, como aquelas decorrentes do envelhecimento. Embora essas alterações dificultem a sua percepção e esse seja um sinal tardio da estenose aórtica, sua identificação representa um sinal de maior gravidade hemodinâmica do quadro.

Pressão arterial[12-15]

A medida da pressão arterial sistêmica é um componente fundamental na avaliação semiológica do aparelho

Tabela I. Classificação e características clínicas dos pulsos arteriais quanto ao formato

	Formato	Características clínicas	Exemplo
Pulsos de duplo pico	B1 B2	PULSO BISFERIENS • Pulso amplo, com dois componentes perceptíveis durante a sístole • Sinonímia – pulso de Corrigan; pulso em martelo d'água • Geralmente acompanhado de outros sinais periféricos de insuficiência aórtica	• Insuficiência aórtica
	B1 B2	PULSO BÍFIDO • Sinonímia – "pico e domo" • Pulso amplo, com dois componentes sistólicos • O primeiro componente é decorrente da fase de ejeção rápida, sendo limitado no momento em que se estabelece a obstrução dinâmica ao fluxo sangüíneo Segue-se o segundo componente, de ejeção mais lenta, com configuração de um domo • Geralmente de difícil detecção à beira do leito • Quando presente implica gravidade	• Cardiomiopatia hipertrófica
	B1 B2	PULSO DICRÓTICO • Raro • Caracteristicamente apresenta um pico na diástole • Pode ser diferenciado dos anteriores por maior intervalo entre os picos • Não ocorre acima de 45 anos	• Estados de baixo débito • Tamponamento cardíaco • Insuficiência cardíaca congestiva

Tabela II. Classificação e características clínicas dos pulsos arteriais quanto à variação da amplitude

Tipo	Características	Exemplo
Pulso alternante	• Alterna intensidade maior e menor com mesma freqüência • Mais perceptível no pulso radial • Um dos sinais mais precoces de disfunção ventricular • Alteração da intensidade das bulhas e dos sopros • Sensibilizado pela posição sentada ou em pé • Quanto mais intensos os achados, maior a disfunção	• Insuficiência cardíaca congestiva
Pulso paradoxal	• Sinonímia – pulso de Kussmaul • Diminui de intensidade ou desaparece com a inspiração • Denominação incorreta – na realidade é exacerbação de um fenômeno normal (queda da pressão com a inspiração) • Mais bem pesquisado mediante aferição da pressão arterial (ver capítulo sobre Verificação da Pressão Arterial)	• Tamponamento cardíaco • Pericardite constritiva • Asma acentuada ou DPOC
Pulso *parvus* e *tardus*	• Sinonímia – pulso anacrótico • Caracterizado por amplitude diminuída e retardo da elevação do pulso, que se encontra lentificado • Pode ser mascarado pelas alterações decorrentes da idade • Quando presente implica gravidade da lesão • Sinal de desenvolvimento tardio	• Estenose aórtica

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

cardiovascular. Não obstante a adequada quantificação dessa variável hemodinâmica possa ser obtida, no contexto clínico, mediante a utilização de técnicas relativamente simples, em face das importantes implicações diagnósticas e prognósticas dessa medida, deve-se analisar criteriosamente todos os fatores que podem influenciar em sua aplicação. Uma medida inadequadamente realizada pode implicar diagnóstico incorreto, determinando, conseqüentemente, a instituição de um tratamento clínico inapropriado, além da estigmatização do indivíduo, ou ainda, determinando o oposto, ao falhar em diagnosticar indivíduo hipertenso, expondo-o às conseqüências nefastas de níveis tensionais persistentemente elevados. As técnicas de medida da pressão arterial são detalhadas em um capítulo específico deste compêndio. Do ponto de vista epidemiológico, a presença de níveis mais elevados de pressão arterial, isoladamente, modifica o prognóstico dos pacientes hipertensos no que tange à ocorrência de eventos cardiovasculares sérios, como infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais.

A medida da pressão arterial sistêmica pode ser realizada mediante método direto ou indireto. A medida direta da pressão arterial é obtida de forma invasiva, mediante a introdução de um cateter em artéria periférica, o que permite sua quantificação continuamente, batimento a batimento. No contexto clínico, a medida direta da pressão arterial é reservada para situações em que essa variável apresenta valores muito baixos, como ocorre, por exemplo, nos estados de choque circulatório. A medida indireta da pressão arterial pode ser efetuada utilizando-se diversas técnicas, sendo realizada com o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide a mais utilizada na prática clínica diária. Essa técnica se baseia na percepção de que ao desinflar o manguito que oclui totalmente uma artéria, diferentes tipos de sons (ruídos de Korotkoff) são perceptíveis com o estetoscópio, o que corresponde a diferentes graus de obstrução parcial da artéria. Os ruídos ou fases de Korotkoff podem ser detectados na maioria dos indivíduos se o procedimento de medida for executado dentro do rigor estabelecido para esta técnica. São cinco as fases:

Fase I – corresponde ao aparecimento do primeiro som, ao qual se seguem batidas progressivamente mais fortes, bem distintas e de alta freqüência. Correlaciona-se com o nível da pressão sistólica.

Fase II – o som adquire característica de zumbido e sopro, podendo ocorrer sons de baixa freqüência que eventualmente determinam o hiato auscultatório.

Fase III – sons nítidos e intensos.

Fase IV – abafamento dos sons, correspondendo ao momento próximo ao desaparecimento deles.

Fase V – desaparecimento total dos sons. Correlaciona-se com a pressão diastólica.

A pressão arterial sistêmica é influenciada por um conjunto de fatores que podem determinar variações significativas de seus valores ao longo do dia. Entre esses fatores incluem-se os relativos ao ambiente, ao equipamento, ao observador e ao paciente. A detecção de níveis tensionais elevados, em situações não ideais de medida, com exceção das relacionadas a emergências hipertensivas, deve ser confirmada por medidas posteriores realizadas em local adequado. O esfigmomanômetro, seja aneróide, seja de coluna de mercúrio, deve ser de tamanho adequado e estar adequadamente calibrado. Deve, nos adultos, envolver pelo menos 80% da circunferência braquial. Além disso, sua largura deve cobrir, pelo menos, 40% do braço. Em crianças, o manguito deve envolver 100% do braço e sua largura deve atingir 75% da distância entre o acrômio e o cotovelo. Deve-se, ainda, evitar que o esfigmomanômetro e o estetoscópio estejam muito frios, o que pode estimular variações nos níveis tensionais.

A medida da pressão arterial tem sua técnica padronizada e publicada em diversas diretrizes internacionais. No Brasil ela foi publicada, mais recentemente, como parte das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Tabela III).

Em caso de dificuldade para auscultar os ruídos de Korotkoff, pode-se lançar mão de uma manobra simples: fechar e abrir a mão do membro em que a pressão está sendo medida, durante alguns segundos.

A etapa de avaliação da pressão sistólica estimada (PSE), utilizando a palpação do pulso radial, é importante para se evitar uma série de inconvenientes e erros na medida indireta da pressão arterial. Em primeiro lugar, ao estimar a pressão sistólica pela técnica de palpação, evitam-se insuflações exageradas, causadoras de desconforto para o paciente e erro na medição. Em segundo lugar, evitam-se erros decorrentes do fenômeno conhecido como "hiato auscultatório". Esse evento decorre de curto intervalo em que os ruídos de Korotkoff não são audíveis, e pode estender-se por intervalos de até 40 mmHg. Ao realizar a medida da pressão arterial sem utilizar a PSE pode-se interromper eventualmente a insuflação dentro do período de hiato auscultatório, e, desse modo, obter leituras falsamente baixas para a pressão sistólica. Esse fenômeno ocorre geralmente em idosos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), arteriosclerose e estenose aórtica grave. Deve-se, também, evitar insuflações e deflações repetidas do manguito durante uma mesma medida, o que pode provocar estímulos dolorosos e variação dos valores da pressão arterial.

A medida da pressão arterial nos membros inferiores deve ser parte integrante do exame físico, notadamente na primeira avaliação, e com especial importância quando houver impossibilidade nos membros superiores ou em caso de suspeita de doença vascular. Nesse caso, deve ser utilizado um manguito mais largo, que respeite as relações aqui descritas. O paciente deve preferencialmente posicionar-se em decúbito ventral, com o manguito acoplado ao terço inferior da coxa e o estetoscópio sobre a artéria poplítea. É importante ressaltar que em condições normais, a pressão sistólica é 20 a 30 mmHg mais elevada nos membros inferiores

Tabela III. Procedimento de medida da pressão arterial (D)

Preparo do paciente para a medida da pressão arterial

1. Explicar o procedimento ao paciente
2. Repouso de pelo menos 5 minutos em ambiente calmo
3. Evitar bexiga cheia
4. Não praticar exercícios físicos 60 a 90 minutos antes
5. Não ingerir bebidas alcoólicas, café ou alimentos e não fumar 30 minutos antes
6. Manter pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado
7. Remover roupas do braço no qual será colocado o manguito
8. Posicionar o braço na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou quarto espaço intercostal), apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido
9. Solicitar para que não fale durante a medida

Procedimento de medida da pressão arterial

1. Medir a circunferência do braço do paciente
2. Selecionar o manguito de tamanho adequado ao braço
3. Colocar o manguito sem deixar folgas acima da fossa cubital, cerca de 2 a 3 cm
4. Centralizar o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial
5. Estimar o nível da pressão diastólica (palpar o pulso radial e inflar o manguito até seu desaparecimento, desinflar rapidamente e aguardar um minuto antes da medida)
6. Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar a campânula do estetoscópio sem compressão excessiva
7. Inflar rapidamente até ultrapassar em 20 a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica
8. Proceder à deflação lentamente (velocidade de 2 a 4 mmHg por segundo)
9. Determinar a pressão sistólica na ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff), que é um som fraco seguido de batidas regulares, e, em seguida, aumentar ligeiramente a velocidade de deflação
10. Determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff)
11. Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois preceder à deflação rápida e completa
12. Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a pressão diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores da sistólica/diastólica/zero
13. Esperar 1 a 2 minutos antes de novas medidas
14. Informar os valores de pressão arterial obtidos para o paciente
15. Anotar os valores e o membro

em relação aos membros superiores, enquanto a pressão diastólica é semelhante. Na presença de algumas doenças vasculares (coarctação de aorta ou obstruções vasculares), a pressão sistólica apresenta valores menores que os observados nos membros superiores.

Em estados de choque circulatório, pode ser impossível caracterizar os ruídos de Korotkoff, e a PSE pode ser a única técnica indireta para estimativa da pressão sistólica. Nesses casos, geralmente se recorre à medida direta da pressão arterial.

Pacientes com suspeita de hipotensão postural devem ter a pressão arterial medida na posição ortostática. Nesse caso, deve-se tomar o cuidado de posicionar o braço ao qual o manguito está acoplado na altura do coração, recorrendo a suportes fixos, ou com o auxílio de terceiros. Os valores de redução são muitas vezes arbitrários, devendo-se sempre correlacionar a queda nos níveis tensionais de pelo menos 20 mmHg com a história clínica de sintomas correspondentes. A medida deve ser feita após o paciente permanecer deitado por cinco minutos, pelo menos, medindo-se imediatamente após levantar e a cada 2 minutos, durante até 10 minutos, em casos muito suspeitos. Nessa situação, não se deve utilizar medidas de pressão com o paciente sentado.

Pulso paradoxal é definido como redução superior a 10 mmHg da pressão arterial sistólica durante a inspiração. Apesar de classicamente associado ao tamponamento cardíaco, pode ocorrer também em situações clínicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência respiratória aguda e asma brônquica. A determinação do pulso paradoxal requer técnica adequada. Inicialmente insufla-se o manguito cerca de 10 mmHg acima do ponto em que desaparece o pulso braquial. Em seguida, coloca-se o estetoscópio sobre a artéria braquial e inicia-se a desinsuflação do manguito de modo gradual até que se ausculte o primeiro ruído de Korotkoff. Nesse ponto, oclui-se o manguito e observa-se a respiração do paciente. Se o ruído desaparecer com a inspiração, constata-se que a pressão arterial sistólica está caindo com a inspiração. Prossegue-se com a desinsuflação do manguito para 5 mmHg abaixo desse ponto inicial e novamente observa-se a inspiração; se o ruído desaparecer nesse ponto, constata-se que a queda da pressão arterial sistólica é de pelo menos 5 mmHg. Repete-se essa etapa, com reduções sucessivas de 5 mmHg, até que não se perceba mais o desaparecimento do ruído com a inspiração. Quando isso ocorrer, determina-se o valor de queda como sendo o total de etapas em que essa queda foi documentada multiplicado por 5 mmHg.

Em caso de suspeita de processos obstrutivos arteriais acometendo a aorta e seus ramos torácicos ou os membros superiores, a medida da pressão arterial pode

apresentar diferenças de 20 mmHg ou mais na pressão sistólica.

Em situações clínicas especiais, nas quais se documenta redução da resistência vascular periférica, a pressão diastólica é mais bem determinada pelo abafamento dos sons de Korotkoff e não pelo seu desaparecimento. Isso pode ocorrer na insuficiência aórtica.

Finalmente, o diagnóstico de pseudo-hipertensão, presente em muitos pacientes idosos, pode ser esclarecido com manobras simples. Esse diagnóstico decorre da rigidez das artérias, com calcificação, em conseqüência da idade avançada. Nesse caso, ao inflar o manguito, é possível encontrar valores falsamente elevados de pressão arterial em decorrência da dificuldade para ocluir a artéria braquial. Recorre-se, assim, à manobra de Osler. Tal manobra consiste em inflar o manguito até que ele ultrapasse a pressão sistólica. Caso a artéria braquial ou radial do membro em que está sendo insuflado o manguito permaneça palpável, considera-se “Osler positivo”. Se não for mais palpada, significa que colapsou e, portanto, considera-se “Osler negativo”. A positividade da manobra indica que o vaso é rígido e existe a possibilidade de se caracterizar um caso de pseudo-hipertensão. Contudo, resposta definitiva só poderá ser obtida com a medida direta da pressão arterial (intra-arterial). Nesses casos, não se exclui o diagnóstico de HAS, mas, eventualmente, os níveis tensionais são menores que os medidos pela técnica indireta.

Ictus cordis

O *ictus cordis*, também conhecido como impulso apical ou choque da ponta, representa o contato da porção anterior do ventrículo esquerdo com a parede torácica durante a fase de contração isovolumétrica do ciclo cardíaco. Embora os termos “impulso apical” e “choque da ponta” sejam comumente utilizados para denominar o *ictus cordis*, não se trata realmente da ponta do coração em contato com a parede torácica. Na verdade, o ápice cardíaco encontra-se mais para o interior do tórax e pode estar cerca de meio centímetro lateralmente ao ponto onde se percebe o *ictus cordis*[11] (Figura 4).

O coração é um órgão relativamente móvel no interior da caixa torácica. Encontra-se fixo ao mediastino pela inserção das veias pulmonares no átrio esquerdo, sendo envolvido pelo pericárdio, que limita parcialmente a amplitude de sua movimentação. Essas características anatômicas garantem certo grau de mobilidade no interior da caixa torácica, mobilidade que é garantida pela conformação anatômica da massa muscular ventricular, porção do coração que menor restrição experimenta à movimentação. Essas relações anatômicas permitem ao coração, principalmente aos ventrículos, movimentos de rotação e translação ao longo do eixo base-ápice, que são responsáveis pela aproximação do coração da parede torácica durante a sístole ventricular. Tais características permitem que durante a fase de contração isovolumétrica o movimento de rotação e translação dos ventrículos faça o coração se aproximar da parede torácica, momento em que se observa o *ictus*.[11] Logo após essa fase, inicia-se a ejeção ventricular, responsável por diminuição do volume ventricular e afastamento do coração da parede torácica. Isso explica por que o *ictus* normal tem duração protosistólica, sendo um importante fator na identificação de anormalidades decorrentes de processos patológicos.[16]

O *ictus* pode ser observado com o paciente em posição supina, em decúbito dorsal ou lateral esquerdo. Notadamente, em condições fisiológicas, observa-se variação das características descritas abaixo, na dependência da posição do paciente, e, portanto, quando se descreve o *ictus* no exame físico, deve-se, obrigatoriamente, anotar em qual posição foi realizada a observação. O decúbito lateral esquerdo aproxima o coração da parede torácica, tornando as características do *ictus cordis* mais pronunciadas, sendo, portanto, um recurso importante nos pacientes em que não é possível observá-lo ou palpá-lo em decúbito dorsal. As evidências disponíveis para avaliação do *ictus* são escassas na literatura e não existe uma padronização da melhor posição para avaliação, embora a maior parte do conhecimento disponível se refira à posição supina. Independentemente da posição em que se pesquisa o *ictus*, o médico deve se colocar à direita do paciente, com seu campo visual voltado para a localização onde ele é mais comumente detectado, tendo-se o cuidado de buscar condições ideais de iluminação.

As características do *ictus cordis* que devem ser examinadas são: localização, extensão, duração, intensidade, forma, ritmo e componentes acessórios. Essas ca-

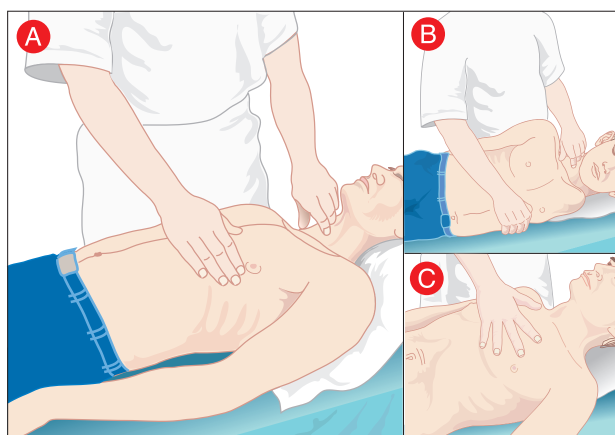


Figura 4. Semiotécnica da avaliação do ictus cordis. A: palpação em decúbito dorsal; B: palpação em decúbito lateral esquerdo; C: localização do *ictus cordis* contando-se os espaços intercostais a partir do segundo espaço (ângulo de Louis). Observe que em A e B, a palpação do ictus é simultânea ao pulso carotídeo.

racterísticas serão sempre identificadas inicialmente para a posição supina e, quando sofrerem influência da posição, também na posição específica sob avaliação.

Localização – como conseqüência da relativa mobilidade do coração no interior da caixa torácica, a posição do paciente pode influenciar na localização do *ictus.* No decúbito dorsal, ele pode ser percebido no quarto ou quinto espaço intercostal esquerdo, na linha hemiclavicular ou medialmente a ela. Já no decúbito lateral esquerdo, pode sofrer um deslocamento de cerca de 2 cm lateralmente, em direção à axila. A percepção da mobilidade do *ictus,* com a mudança de posição, é uma observação importante. A ausência de mobilidade do *ictus*, em direção à axila, quando o paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo, pode sugerir entidades nosológicas específicas, como a pericardite constritiva.[9] A determinação adequada da localização do *ictus* pode ser extremamente dificultada em algumas condições clínicas, especialmente em doenças pulmonares, como o enfisema pulmonar, em que ocorre hiperexpansão do tórax e interposição de tecido pulmonar entre o coração e a parede torácica. Em pacientes nos quais se observa aumento da extensão do *ictus*, como ocorre em portadores de cardiomiopatia dilatada ou de cardiopatia chagásica crônica, a localização precisa pode ser impossível. Como dado isolado, a correlação dessa variável com a presença de hipertrofia ou dilatação ventricular não é sensível, embora seja específica.[17]

Extensão – geralmente, o *ictus cordis* ocupa uma extensão em torno de duas polpas digitais (cerca de 2 a 2,5 cm), ocupando, no máximo, um ou dois espaços intercostais. Trata-se também de uma característica que sofre influência postural. Ao assumir o decúbito lateral esquerdo, a extensão pode aumentar para cerca de três polpas digitais ou 3 a 3,5 cm, por causa da maior proximidade do ventrículo esquerdo em relação à parede torácica. Cardiopatias que determinam dilatações importantes do ventrículo esquerdo implicam aumento da extensão do *ictus*, podendo-se citar, como exemplo, as cardiomiopatias de padrão dilatado e a cardiopatia chagásica crônica.

Duração – o *ictus* é um fenômeno que se manifesta precocemente na sístole e deve ser simultâneo, ou mesmo preceder, a percepção do pulso carotídeo. Em pacientes com comprometimento da ejeção ventricular, como ocorre em portadores de estenose valvar aórtica significativa ou cardiomiopatias de grau avançado, a ejeção ventricular é prolongada e o esvaziamento ventricular encontra-se retardado, prolongando o seu contato com a parede torácica. No exame físico, isso se expressa pela percepção do *ictus* muito após o desaparecimento do pulso arterial carotídeo. A ausculta cardíaca simultaneamente à palpação do *ictus* permite que se identifique melhor essa variável; a percepção de impulsão concomitante à segunda bulha indica alteração patológica. Esse achado é um dos mais sensíveis e específicos associados ao *ictus.*[16-18]

Intensidade – a observação sistemática do *ictus* permite identificar pacientes que apresentam impulsividade aumentada ou diminuída, e essa percepção geralmente é associada com o estado contrátil cardíaco. Entretanto, a intensidade da impulsão do *ictus* não guarda relação direta com a contratilidade miocárdica. Pacientes com cardiomiopatias de padrão dilatado podem apresentar impulsividade aumentada em razão do aumento da extensão do *ictus* sem que isso represente aumento da força contrátil do coração.[11]

Forma – descrições do *ictus cordis* como globoso ou cupuliforme são comuns na literatura especializada. Entende-se como forma uma característica composta que leva em consideração a duração e a extensão anteriormente descritas. Os pacientes que apresentam aumento da extensão e da duração do *ictus*, geralmente associadas a deslocamento lateral e rebaixamento, apresentam *ictus* globoso. Pacientes hipertensos ou que apresentam estenose aórtica grave geralmente apresentam extensão e localização preservadas, mas duração aumentada, características que se apresentam no *ictus* impulsivo.

Ritmo – o exame do *ictus* também pode fornecer informações relativas ao ritmo cardíaco do paciente. A palpação simultânea com o pulso arterial carotídeo deve ser executada para a adequada avaliação dessa característica. Distúrbios do ritmo, como fibrilação atrial ou extra-sístole, podem ser adequadamente identificados, o que pode influenciar outras características descritas. Por exemplo, na fibrilação atrial, que se associa ao enchimento variável do ventrículo esquerdo, a intensidade e a duração do *ictus* podem apresentar variações batimento a batimento.

Componentes acessórios – além da percepção do componente principal do *ictus*, a inspeção e a palpação cuidadosas, associadas à palpação do pulso arterial carotídeo ou à ausculta cardíaca, podem identificar componentes acessórios. Dentre esses componentes acessórios, os dois mais comumente encontrados são os correspondentes à terceira e à quarta bulhas. São de importância clínica inequívoca e algumas vezes palpáveis, mas não audíveis. A correta identificação desses componentes pode ser obtida, de maneira muito mais fácil, pela palpação simultânea do pulso carotídeo. Caso o componente acessório percebido, geralmente reconhecido por ser de menor amplitude que o *ictus* propriamente dito, preceder o pulso carotídeo, trata-se do correspondente palpatório da quarta bulha cardíaca. Caso esse componente acessório suceda o pulso carotídeo, trata-se de uma terceira bulha cardíaca.

Além da presença do *ictus cordis*, é possível identificar a presença de outras impulsividades precordiais, cuja descrição também é importante pelo valor diagnóstico que encerram. Dentre elas, destacam-se a pulsação epigástrica e paraesternal esquerda, cuja identificação está relacionada a aumento da pressão e/ou do volume do ventrículo direito.[8] Essas regiões de impulsividade

precordial ocorrem em situações clínicas nas quais há acometimento de cavidades direitas decorrentes de um processo fisiopatológico primário do pulmão, como no *cor pulmonale*, ou secundárias a um acometimento de câmaras esquerdas, como nas cardiomiopatias de padrão dilatado, nas valvopatias e na doença isquêmica do coração. Considerando-se a pouca expressão auscultatória de condições clínicas que acometem cavidades cardíacas direitas, a percepção desses sinais pode contribuir para a adequada caracterização desse envolvimento.

Perfusão periférica

A avaliação da perfusão periférica, durante o exame físico, é extremamente valiosa para determinação da presença de débito cardíaco adequado às necessidades metabólicas do organismo. O exame do leito vascular das extremidades é de fácil acesso e execução, além de permitir reavaliações repetidas durante intervenções terapêuticas.

A investigação clínica da perfusão periférica pode ser efetuada com base na análise de várias características: temperatura, coloração e grau de enchimento das extremidades. Deve-se ter sempre em mente que alterações da magnitude da perfusão periférica podem ser ocasionadas por outras variáveis fisiológicas ou por entidades nosológicas não-cardiovasculares. Assim, por exemplo, caso o paciente tenha tido contato com água fria ou a temperatura ambiente esteja muito reduzida, a percepção tátil de extremidades frias e a observação de presença de cianose nesse local provavelmente podem ser explicadas por reflexo de vasoconstrição periférica, visando à preservação de calor, em vez de representar diminuição da perfusão periférica decorrente de processo patológico. A avaliação da coloração à inspeção pode ser muito prejudicada em pacientes anêmicos ou de pele escura.

O enchimento do leito vascular das extremidades é avaliado com a compressão da polpa de um ou mais dígitos, o que ocasiona um esvaziamento da microvasculatura dessa região. Com a liberação da compressão, o leito ungueal vai gradativamente readquirindo a coloração normal da pele circunvizinha. Em indivíduos com perfusão periférica normal, esse enchimento é rápido, da ordem de 2 a 3 segundos. Nos casos de redução da perfusão, esse enchimento se torna cada vez mais lento, mantendo uma correlação direta com a gravidade do quadro. A correta avaliação do grau de redução na velocidade de enchimento do leito vascular se faz mediante comparação com o enchimento observado no próprio examinador.

A avaliação da temperatura, da coloração e do enchimento vascular das extremidades é de suma importância para a diferenciação das causas do comprometimento da perfusão tecidual. Assim, por exemplo, no contexto do choque cardiogênico, pode-se observar extremidades frias, cianóticas e com enchimento lentificado, enquanto na fase inicial do choque séptico elas podem ser quentes e coradas, ainda que apresentem também enchimento vascular periférico prejudicado.

Percussão

A percussão da região precordial do tórax é uma técnica de valor semiológico limitado. Ela não demonstra uma boa sensibilidade ou especificidade para estimar a área cardíaca; entretanto, pode oferecer algumas informações de relevância clínica.[19] Por um lado, a percussão do segundo espaço intercostal junto ao esterno, tanto à direita como à esquerda, permite sugerir a presença de dilatação do tronco da artéria pulmonar, quando o som claro pulmonar, habitualmente observado nesse local, é substituído pela observação de um som submaciço à percussão. Além disso, quando à percussão da região paraesternal esquerda, junto ao esterno, se observa persistência de som claro pulmonar junto ao terceiro, quarto e quinto espaços intercostais, sugere-se a presença de ar, anteriormente ao coração, o que ocorre em doenças pulmonares obstrutivas, especialmente no enfisema pulmonar.

Ausculta

Papel do estetoscópio

O estetoscópio capta e conduz até o aparelho auditivo as vibrações das estruturas cardíacas e vasculares que atingem a superfície do tórax. Além disso, ele tem a função de reduzir ou eliminar os ruídos ambientais durante o processo de ausculta cardíaca, ao mesmo tempo que, na dependência de características dos tubos que o compõem, pode até amplificar determinadas freqüências sonoras. Para obter melhor ausculta de sons de baixa freqüência (30 a 150 Hz) o estetoscópio deve possuir uma campânula relativamente grande e pouco profunda a ser aplicada suavemente sobre a superfície torácica. Os sons de alta freqüência são mais claramente audíveis com o diafragma pressionado firmemente sobre o tórax, uma vez que essa estrutura tem uma freqüência natural relativamente alta e filtra os sons de freqüência mais baixa. O diafragma pode, inclusive, amplificar determinados tipos de sopros que têm freqüência próxima da sua freqüência natural. Existem diversos tipos de aparelho e o conhecimento do aparelho em uso é muito importante para a adequada utilização. De fundamental importância ainda é a conformação de sua porção auricular. Elas devem estar ajustadas para respeitar a conformação anatômica básica do ouvido humano, ou seja, devem estar orientadas anteriormente.[20]

Ausculta cardíaca: técnica

A técnica de ausculta cardíaca, como ocorre com todo método de propedêutica clínica, deve, obrigatoriamente, envolver uma seqüência lógica e sistematizada de procedimentos direcionados no sentido de obter o mais abrangente conjunto de informações fisiológicas. Assim, o paciente deve ser examinado em ambiente silencioso e em posição confortável. Não obstante as áreas clássicas de ausculta cardíaca (aórtica: segundo espaço intercostal direito; mitral: ápice; pulmonar: segundo espaço intercostal esquerdo; tricúspide: quarto espaço intercostal esquerdo, junto ao esterno) devam ser exploradas rotineiramente, outras regiões também devem ser avaliadas, como o mesocárdio, a região paraesternal direita, o pescoço, a axila e a região infraclavicular e interescapulovertebral. Nesse sentido, é importante conhecer as direções naturais de propagação dos sons produzidos em diferentes valvas (Figura 5): os ruídos originários da valva mitral propagam-se freqüentemente em direção à axila, enquanto os sons da valva aórtica podem ser audíveis no pescoço ou ao longo da borda esternal esquerda; por outro lado, os ruídos dependentes das valvas situadas no lado direito da circulação tendem a se propagar pouco, mantendo-se mais restritos às áreas clássicas de ausculta, os focos pulmonar e tricúspide. O decúbito lateral esquerdo, por sua vez, tende a amplificar a ausculta dos sons originários da valva mitral, enquanto a posição sentada tende a tornar mais audíveis os ruídos produzidos nas valvas semilunares.

A definição de uma seqüência lógica de ausculta cardíaca é um passo fundamental na aplicação dessa técnica propedêutica e, ainda que possa variar entre diferentes examinadores, ela deve conter todos os elementos relacionados na Figura 5. Outro pré-requisito básico consiste em tentar concentrar-se individualmente em cada um dos componentes dessa seqüência de avaliação

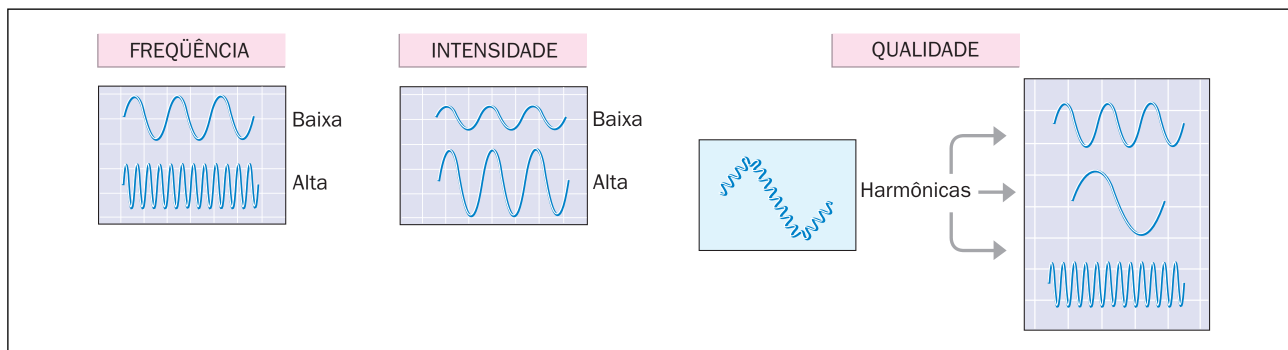


Figura 5. Princípios básicos de física das ondas sonoras.
As vibrações produzidas em estruturas cardíacas e vasculares durante o ciclo cardíaco propagam-se até a superfície do corpo obedecendo às leis da física que regem a condução de ondas através de meios de constituição diversa. Elas apresentam, na interface entre esses meios, refração e reflexão, com perda progressiva de energia ao longo desse trajeto. Os ruídos e sopros produzidos no sistema cardiovascular correspondem a fenômenos sonoros que podem ser descritos de acordo com três características físicas fundamentais: intensidade (amplitude), freqüência (tonalidade) e qualidade (timbre). A intensidade de uma onda sonora diz respeito à quantidade de energia por unidade de área, perpendicular à direção de propagação, que compõe esse som. A freqüência da onda sonora corresponde ao número de vibrações que ocorrem por unidade de tempo, sendo expressas geralmente em ciclos por segundo (cps) ou em Hertz (Hz), que equivale a 1 cps. A sensação auditiva subjetiva determinada pela freqüência das ondas sonoras é a tonalidade, que permite caracterizar os sons na dependência do predomínio dos componentes de baixa freqüência (graves) ou alta freqüência (agudos). A terceira característica fundamental é a qualidade (timbre) do som percebido pelo ouvido humano. Os sons produzidos no sistema cardiovascular são, na verdade, composições de diferentes freqüências sonoras. A análise dessas misturas complexas de freqüências diversas permite identificar freqüências que são múltiplas de uma freqüência fundamental (harmônicas) e dão ao som percebido pelo ouvido humano um timbre mais ou menos musical, na dependência do número de harmônicas que o compõe. Essa propriedade é que permite caracterizar um sopro como musical ou um ruído como metálico.
O ouvido humano tem a capacidade de perceber vibrações sonoras com freqüência variando entre 20 e 20.000 Hz. As freqüências superiores a 20.000 Hz são chamadas de ultra-sônicas, enquanto as inferiores a 20 Hz são infra-sônicas. Estas, ainda que não sejam audíveis, podem ser percebidas pelo tato, como ocorre, por exemplo, na palpação do impulso apical. O limiar de audibilidade do ouvido humano varia em razão da freqüência do som, e os menores limiares ocorrem para sons de freqüência entre 1.000 e 2.000 Hz, onde estão as freqüências da fala. Além disso, deve-se saber que a intensidade com que um determinado som é percebido (sensação subjetiva) não depende apenas da quantidade de energia que o compõe (amplitude), mas da inter-relação de amplitude com a tonalidade (freqüência) do som. Outro aspecto é que a maioria dos sons produzidos que apresentam importância para o processo de ausculta cardíaca situam-se em uma faixa de freqüência entre 20 e 500 Hz, uma região de limiar da audibilidade relativamente elevado. A sensibilidade do ouvido humano também é influenciada pela intensidade de sons temporalmente próximos. Assim, um ruído muito intenso em determinada posição do ciclo cardíaco pode dificultar a percepção de outro som, menos intenso, em outra localização do ciclo cardíaco.

auscultatória, analisando as características sonoras desses elementos e sua variação com a respiração.

Ruídos cardíacos básicos

São ruídos transitórios, de curta duração, cuja propagação até a superfície do tórax depende do local de origem e da intensidade da vibração.[21] Os sons que se originam do lado esquerdo do coração geralmente apresentam intensidade suficiente para serem audíveis em todo o precórdio, enquanto os gerados no lado direito, habitualmente, estão restritos a áreas limitadas da borda esternal esquerda, entre o segundo e o quarto espaços intercostais.

Primeira bulha cardíaca

Mecanismos fisiológicos determinantes – ainda que tenha existido alguma controvérsia quanto aos mecanismos determinantes do primeiro ruído, parece ser consensual que dois componentes fundamentais têm maior importância na sua gênese: o primeiro é composto de vibrações intensas de alta freqüência, ocorre como conseqüência da tensão e desaceleração abrupta da valva mitral (M1) durante o seu fechamento, que delimita o início da sístole; o segundo é, também, constituído de vibrações de alta freqüência, ocorre em média 30 milésimos de segundo (ms) depois do primeiro e depende da desaceleração súbita do sangue determinada pela tensão a que a valva tricúspide (T1) é submetida durante o seu fechamento (Figura 6). O fechamento das valvas atrioventriculares, assim, coloca em vibração os componentes valvares e do sangue que dão origem ao primeiro ruído cardíaco. Outros dois componentes têm sido descritos como participantes da gênese do primeiro ruído cardíaco: um deles precede o componente mitral, é composto de vibrações de baixa freqüência e parece estar relacionado com o início da contração ventricular esquerda; o outro ocorre depois do componente tricúspide da primeira bulha e coincide com a aceleração do sangue dentro dos grandes vasos. Esses dois componentes não são audíveis à beira do leito, podendo apenas ser registrados pela fonocardio-

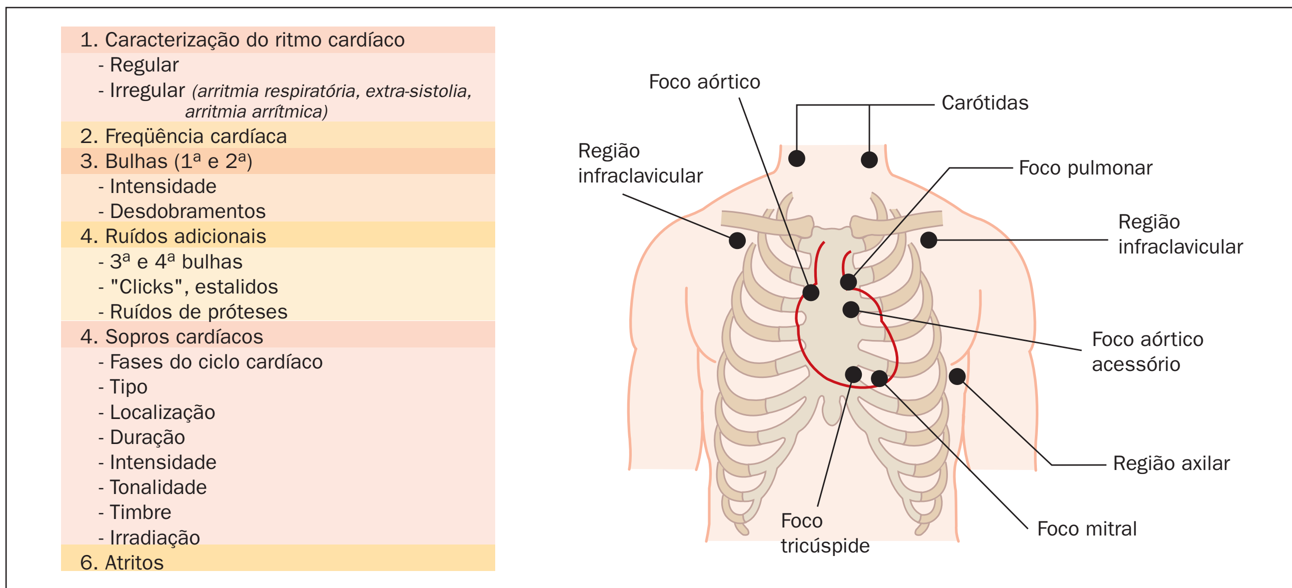


Figura 6. Sistematização da ausculta cardíaca. Na seqüência proposta, o passo inicial consiste em caracterizar o ritmo cardíaco do paciente em regular ou irregular, bem como sua variação respiratória. Na segunda hipótese, é possível, eventualmente, identificar um padrão básico de regularidade sobre o qual, intermitentemente, se documentam batimentos isolados precoces, como ocorre nas extra-sistolias. Por outro lado, o ritmo cardíaco pode não apresentar qualquer padrão de regularidade, com os batimentos ocorrendo em seqüência totalmente aleatória. Esse padrão é, às vezes, denominado arritmia arrítmica e ocorre, por exemplo, na fibrilação atrial. Ainda que a ausculta cardíaca seja um método limitado para o diagnóstico preciso de arritmias cardíacas, é possível, mediante uma descrição detalhada do ritmo, reunir informações importantes para a sua caracterização. A seguir, avalia-se a freqüência cardíaca, que pode ser estimada pela média de batimentos em 15 ou 30 segundos quando o ritmo é regular, mas deverá considerar um tempo de 1 ou 2 minutos para obtenção de um valor médio, quando houver arritmia cardíaca freqüente. A caracterização das bulhas cardíacas (primeira e segunda) é o passo seguinte, que inclui a identificação das bulhasas, a avaliação de sua intensidade, a variação respiratória e a identificação de eventuais desdobramentos. A presença de ruídos adicionais deve ser pesquisada na seqüência, incluindo a identificação eventual de terceira e quarta bulhas, "clicks" ou estalidos e ruídos de próteses valvares ou de marca-passos. A pesquisa de sopros cardíacos deve incluir a caracterização da fase do ciclo, tipo, localização, intensidade, duração, tonalidade, timbre e irradiação. Finalmente, deve-se avaliar a existência ou não de atrito pericárdico.

grafia.[22] Na prática clínica, como decorrência da proximidade temporal dos componentes mitral e tricúspide do primeiro ruído, nem sempre é possível distingui-los em condições normais, o que faz com que esse ruído muitas vezes seja percebido como um som único de duração relativamente prolongada.

Segunda bulha cardíaca

Mecanismos fisiológicos determinantes – as valvas semilunares durante o seu fechamento são submetidas à tensão que determina uma abrupta desaceleração do sangue e do movimento valvar. As vibrações resultantes desse processo dão origem ao segundo ruído cardíaco. Ele é constituído por dois componentes temporalmente distintos: o primeiro depende do fechamento mais precoce da valva aórtica (A2) relativamente ao da valva pulmonar (P2), ao qual se associa o segundo componente. Na maioria dos indivíduos normais percebe-se um ruído único durante a expiração, enquanto na inspiração esses componentes são identificados separadamente, o que caracteriza o desdobramento fisiológico do segundo ruído cardíaco. Esse desdobramento depende, por um lado e principalmente, de uma seqüência de eventos fisiológicos que se inicia com a redução da pressão intratorácica induzida pela inspiração, resultando em aumento do retorno venoso sistêmico, prolongamento do enchimento ventricular direito e retardo no aparecimento do componente pulmonar da segunda bulha; por outro, ocorrem durante inspiração acúmulo de sangue em território pulmonar, com conseqüente redução do retorno venoso para o lado esquerdo do coração e da duração da sístole ventricular esquerda, resultando em aparecimento mais precoce do componente aórtico do segundo ruído. Mais recentemente, passou-se a considerar que o fator mais importante no atraso da ocorrência do componente pulmonar depende do aumento da capacitância pulmonar na inspiração e suas conseqüências sobre a dilatação do leito vascular pulmonar, e estaria menos relacionada às alterações do volume ventricular direito durante a respiração. A adequada avaliação dessa variação fisiológica requer a execução da ausculta durante respiração profunda e de baixa freqüência, sendo menos perceptível quando é realizada durante apnéia inspiratória ou expiratória. A magnitude desse desdobramento reduz-se à medida que a idade dos indivíduos aumenta.

Primeira e segunda bulhas como marcadores descritivos dos fenômenos auscultatórios

O primeiro (B1) e o segundo (B2) ruídos cardíacos delimitam os intervalos a partir dos quais todos os eventos observados na ausculta cardíaca são descritos. O início da sístole ventricular é clinicamente identificado pela primeira bulha, enquanto o segundo ruído marca o início da diástole ventricular. Assim, a identificação desses dois sons é elemento primordial do processo auscultatório. Em freqüências cardíacas observadas habitualmente em condições basais de repouso, o intervalo sistólico é mais curto que o intervalo diastólico, mas essa diferença torna-se menos perceptível à medida que a freqüência cardíaca se eleva. O primeiro ruído mostra-se mais intenso na região apical e porção inferior da borda esternal esquerda, enquanto a intensidade do segundo ruído tende a ser mais proeminente nos focos da base. A proximidade temporal entre a ocorrência da primeira bulha e o início do pulso carotídeo é outro elemento clínico que pode auxiliar na distinção entre esses dois sons. A partir da identificação de B1 e de B2 todos os demais eventos auscultatórios podem ser, então, localizados no ciclo cardíaco. Os eventos sistólicos podem ser classificados como proto, meso ou telessistólicos, na dependência de ocorrerem na porção inicial, no meio ou ao final da sístole, enquanto os fenômenos diastólicos são caracterizados como proto, meso ou telediastólicos.

Variações da ausculta da primeira e segunda bulhas cardíacas

Intensidade – a avaliação da intensidade das bulhas obedece a critérios que padecem de grau significativo de subjetividade. É importante, no entanto, ao tentar caracterizar um ruído cardíaco como apresentando uma intensidade normal (normofonético), reduzida (hipofonético) ou aumentada (hiperfonético) ter em mente a variação fisiológica da intensidade de bulhas nas diferentes regiões do precórdio, as características anatômicas (forma e espessura) do tórax e reconhecer a existência de fatores fisiológicos que podem facilitar ou prejudicar a ausculta cardíaca. A intensidade do primeiro ruído cardíaco irá depender de uma inter-relação entre esses múltiplos fatores fisiológicos e aspectos da anatomia do tórax, determinantes da transmissão das vibrações sonoras. Essa intensidade mantém uma relação direta com a velocidade de elevação da pressão ventricular e com a distância percorrida pelos folhetos da valva mitral desde o momento do início da contração ventricular até o fechamento valvar; em contrapartida, uma relação inversa é verificada com o grau de rigidez dos folhetos valvares. Com base nesses elementos, é possível identificar um conjunto de situações fisiológicas, ou não, que determinam hipofonese ou hiperfonese da primeira bulha cardíaca (Tabela IV). Características anatômicas do tórax podem facilitar a ausculta da primeira bulha, como ocorre em pacientes com tórax pouco espesso, determinando hiperfonese desse ruído ou, em oposição, podem dificultar a propagação dessas vibrações, como documentado em indivíduos obesos e com doença pulmonar obstrutiva crônica, ou, também, quando há interposição de estruturas entre o coração e o ouvido humanos, como no derrame pericárdico e no tamponamento cardíaco. Em situações clínicas nas quais

Tabela IV. Variações da intensidade do primeiro ruído cardíaco

MECANISMO	HIPERFONESE	HIPOFONESE
Anatomia torácica	Espessura diminuída do tórax	Obesidade, enfisema pulmonar, tamponamento cardíaco
Velocidade de elevação da pressão ventricular	Estados hiperdinâmicos (febre, anemia, tireotoxicose, exercício)	Estado de baixo débito cardíaco (choque, cardiomiopatia) Bloqueio do ramo esquerdo
Amplitude da excursão dos folhetos	Estenose mitral, mixoma atrial, P-R curto	P-R longo (200-500 ms) Insuficiência aórtica grave
Rigidez dos folhetos	Valva mitral com degeneração mixomatosa e folhetos amplos	Estenose mitral calcificada

se documenta um aumento do desempenho ventricular, decorrente de uma circulação hiperdinâmica, como estado febril, hipertireoidismo, anemia ou durante exercício físico, observa-se um aumento da intensidade da primeira bulha. Pelo contrário, nos estados de baixo débito cardíaco (choque circulatório, cardiomiopatias congestivas), a hipofonese pode ser identificada como resultado da depressão da função sistólica ventricular. Em pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo, o primeiro ruído pode se apresentar hipofonético como conseqüência da menor velocidade de elevação da pressão ventricular determinada pelo assincronismo da contração ventricular esquerda. O grau de abertura da valva mitral no momento do início da contração ventricular ou a distância a ser percorrida pelos folhetos valvares, até o fechamento valvar, explica a hiperfonese de primeira bulha documentada na estenose mitral, no mixoma atrial esquerdo e, ainda, quando o intervalo P-R no eletrocardiograma é curto (120 ms). Esse mesmo mecanismo, determinando um posicionamento dos folhetos valvares próximo da posição de fechamento, no momento da contração ventricular, é responsável pela observação de hipofonese de primeira bulha na presença de intervalos P-R longos (200-500 ms) e de insuficiência aórtica grave. Refere-se comumente à insuficiência mitral como uma condição clínica em que o primeiro ruído se apresenta freqüentemente hipofonético. No entanto, essa observação parece depender mais da influência de um sopro sistólico muito intenso sobre a capacidade de percepção da bulha. Muitas vezes, aliás, é possível documentar hiperfonese na ausculta da insuficiência mitral, provavelmente relacionada à extensão da excursão valvar até o fechamento. A posição dos folhetos valvares no momento do início da contração ventricular também determina a variação de intensidade da primeira bulha observada na fibrilação atrial, quando se constata a relação das bulhas menos intensas com os intervalos R-R mais prolongados, e vice-versa. O grau de rigidez dos folhetos valvares pode desempenhar papel determinante na redução da intensidade do primeiro ruído, tal como se documenta na estenose mitral calcificada. Entretanto, valvas com prolapso valvar associadas à degeneração mixomatosa, e folhetos amplos, tendem a dar origem ao primeiro ruído hiperfonético.

A intensidade da segunda bulha cardíaca também depende de um conjunto variado de fatores, incluindo os níveis de pressão arterial em território sistêmico ou pulmonar, a velocidade de variação da pressão arterial na diástole, o grau de fibrose e espessamento das valvas semilunares, a posição espacial relativa dos vasos da base do coração em relação à parede, bem como de fatores que facilitem, ou prejudiquem, a transmissão do som através da parede torácica. É importante lembrar, ao avaliar clinicamente a intensidade do segundo ruído, que o componente pulmonar tem sua ausculta mais restrita ao foco pulmonar, enquanto o componente aórtico tem uma distribuição auscultatória mais ampla. Portanto, hiperfonese ou hipofonese poderão ser documentadas, clinicamente, dependendo da ocorrência desses fatores (Tabela V). Obviamente, os fatores anatômicos e os dependentes da dinâmica circulatória que influenciavam a intensidade do primeiro ruído têm o mesmo papel no que diz respeito à segunda bulha. A presença de hipertensão arterial nos territórios sistêmico e pulmonar é determinante de, respectivamente, hiperfonese do componente aórtico e pulmonar do segundo ruído. Em contraposição, situações clínicas às quais se associam hipotensão nesses territórios, como ocorre nos estados de baixo débito cardíaco, estão associadas à hipofonese desse ruído. Esse mecanismo também está implicado na hipofonese de P2 documentada em cardiopatias congênitas associadas a baixo fluxo pulmonar. Hiperfonese do segundo ruído também pode ser detectada quando a aorta (A2) ou o tronco da artéria pulmonar (P2) estão mais próximos da parede torácica, como é o caso em dilatações desses vasos ou, por exemplo, na transposição das grandes artérias e tetralogia de Fallot. Uma redução seletiva da intensidade dos componentes aórtico ou pulmonar pode também ser observada em conseqüência de rigidez e perda de mobilidade dos folhetos valvares, como verificado na estenose valvar aórtica ou pulmonar.

Do ponto de vista prático, em que pesem as considerações já expostas, é de fundamental importância a com-

Tabela V. Variações da intensidade da segunda bulha

MECANISMO	HIPERFONESE	HIPOFONESE
Anatomia torácica	Espessura diminuída do tórax	Obesidade, enfisema pulmonar, tamponamento cardíaco
Velocidade de redução da pressão ventricular	Estados hiperdinâmicos (febre, anemia, tireotoxicose, exercício)	Estados de baixo débito cardíaco (choque, cardiomiopatia)
Pressão arterial sistêmica/pulmonar	Hipertensão arterial sistêmica (A2); hipertensão pulmonar	Hipofluxo pulmonar (P2)
Relação espacial grandes vasos/parede torácica	Dilatação da aorta (A2) ou pulmonar (P2), transposição de grandes artérias (A2), tetralogia de Fallot (A2)	
Rigidez dos folhetos		Estenose valvar aórtica ou pulmonar

paração da fonese das bulhas entre focos com as mesmas características acústicas. Considerando-se a variação da normalidade, não é incomum se considerar uma bulha normal, para um determinado indivíduo, como hiper ou hipofonética. Assim, ao mencionar que a segunda bulha é hiperfonética no foco pulmonar, como ocorre nos contextos de hipertensão pulmonar de diversas etiologias, esse sinal é identificado com base na comparação da fonese da segunda bulha no foco pulmonar com a fonese da segunda bulha no foco aórtico. Do mesmo modo, quando se registra que a primeira bulha é hiperfonética no foco mitral, como caracteristicamente ocorre na estenose mitral, a rigor compara-se sua intensidade no foco mitral com a do foco tricúspide, onde normalmente elas apresentam as mesmas características acústicas.

Desdobramentos – um mínimo desdobramento do primeiro ruído pode ser percebido em indivíduos normais, na porção inferior da borda esternal esquerda. Desdobramento amplo da primeira bulha ocorre, basicamente, por causa do retardo no aparecimento do componente tricúspide desse som. Situações clínicas em que tal fenômeno pode se manifestar incluem o bloqueio completo do ramo direito do feixe de His, a anomalia de Ebstein, a estenose tricúspide e a estimulação elétrica do ventrículo esquerdo. No entanto, deve ser mencionado que o desdobramento do primeiro ruído não é documentado em todos os pacientes com essas condições clínicas.

O desdobramento anormal do segundo ruído cardíaco pode ocorrer na dependência de mecanismos diversos (Figura 7). Ele pode ser paradoxal quando o fechamento da valva aórtica é tão retardado a ponto de o componente pulmonar ocorrer antes do aórtico. Desse modo, durante a expiração, o desdobramento será detectado, desaparecendo na inspiração, quando ocorre o retardo fisiológico do componente pulmonar. A situação clínica mais comumente associada ao desdobramento paradoxal é o bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His. Esse tipo de desdobramento tem sido identificado em outras situações clínicas, que incluem a estenose aórtica, a persistência do canal arterial e a hipertensão arterial sistêmica. No entanto, sua ausculta é, com freqüência, obscurecida pela presença de sopros, e sua ocorrência pouco freqüente. O desdobramento da segunda bulha pode ser, por sua vez, persistente, mas não fixo, significando que os dois componentes podem ser audíveis nas duas fases do ciclo respiratório, mantendo-se a variabilidade inspiratória do componente pulmonar, aumentando a separação dos dois componentes nessa fase. Tal padrão auscultatório pode ocorrer por retardo do componente pulmonar, como ocorre no bloqueio completo de ramo direito, ou por precocidade do componente aórtico, tal como na insuficiência mitral. Finalmente, o desdobramento do segundo ruído pode ser persistente e fixo quando estão amplamente separados os dois componentes durante as duas fases do ciclo respiratório, sem apresentar a variação inspiratória do componente pulmonar. Esse padrão auscultatório é, classicamente, observado no defeito do septo atrial tipo *ostium secundum* não complicado. Essa observação está associada à capacitância pulmonar persistentemente elevada nessa condição clínica, com pouca ou nenhuma variação respiratória. O enchimento ventricular direito apresenta variações respiratórias mínimas, uma vez que os efeitos respiratórios sobre o retorno venoso são contrapostos

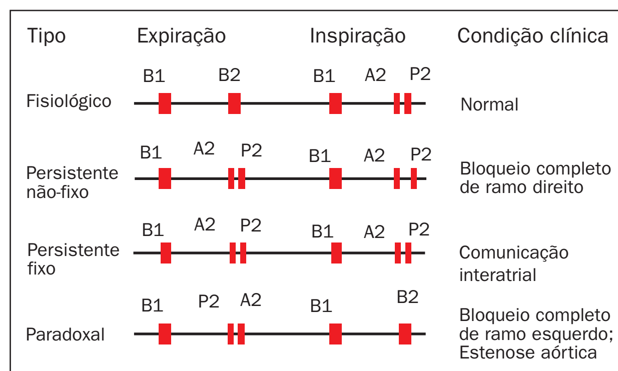


Figura 7. Desdobramentos da segunda bulha cardíaca.

pela variação do volume de *shunt* esquerdo-direito durante o ciclo respiratório. Além disso, a sístole ventricular direita tem duração normal.

Ruídos cardíacos adicionais

Além dos primeiro e segundo ruídos, alguns sons adicionais podem ser auscultados durante o ciclo cardíaco, tanto em condições fisiológicas como em decorrência de cardiopatias diversas. Estão incluídos aqui a terceira e a quarta bulhas cardíacas, os ruídos de ejeção e os *clicks*, bem como os sons de próteses valvares e marca-passos cardíacos. É fundamental reforçar aqui a importância da pesquisa sistematizada, rigorosa, da presença, ou não, de cada um desses sons. O sucesso na sua identificação depende, ainda, da utilização adequada das propriedades do estetoscópio em razão das características sonoras de cada um desses ruídos.

Terceira bulha cardíaca

Mecanismos determinantes – o terceiro ruído cardíaco é um som transitório de baixa freqüência (20-70 Hz), que ocorre concomitantemente à fase de enchimento rápido ventricular do ciclo cardíaco, durante a qual ocorre a maior parte do enchimento diastólico do ventrículo (aproximadamente 80%). Esse som pode ser originário tanto do ventrículo direito como do esquerdo e, embora seu mecanismo seja fonte de alguma controvérsia, acredita-se que ele se origine como resultado da súbita limitação do movimento de expansão longitudinal da parede ventricular durante essa fase do ciclo cardíaco. Sua intensidade poderá ser fisiologicamente aumentada por manobras que promovam um incremento de velocidade de fluxo através das valvas atrioventriculares, como ocorre durante exercício físico dinâmico, ou por elevação dos membros inferiores. Do mesmo modo, a intensidade desse som também poderá estar anormalmente aumentada quando ocorrerem situações clínicas que se associem ao aumento do fluxo através de valvas atrioventriculares, como insuficiência mitral, febre, anemia, hipertireoidismo, ou quando os ventrículos apresentam anormalidades estruturais que modifiquem sua complacência e seu volume, como se verifica na insuficiência cardíaca.

O conhecimento das implicações prognósticas associadas à terceira bulha é muito importante.[4,5] No contexto do exame físico do adulto, resguardadas as outras etiologias aqui listadas, a terceira bulha é um marcador de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Pode ser, aliás, o único achado num paciente assintomático que apresente disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Evidências recentes confirmam o caráter de evolução desfavorável dos pacientes que apresentam esse sinal.

Características auscultatórias – por se tratar de um ruído de baixa freqüência, a terceira bulha será mais claramente audível com a campânula do estetoscópio posicionada adequadamente, e submetida a uma pressão mínima, suficiente apenas para um perfeito contato com a pele do paciente. Quando originada no ventrículo esquerdo, sua ausculta será melhor se o paciente for posicionado em decúbito lateral esquerdo e a campânula estiver sobre o impulso apical. Entretanto, o terceiro ruído de origem ventricular direito é mais claramente audível na porção inferior da borda esternal direita ou região subxifóide. Do ponto de vista auscultatório não existe diferença entre um terceiro ruído de origem fisiológica e outro patológico, ficando essa caracterização dependente dos elementos de ordem clínica. Do ponto de vista prático, a associação da terceira bulha com desvio do *ictus cordis* em direção à axila e para espaços intercostais inferiores, bem como aumento de sua duração e extensão, denotando cardiomegalia, é um dos principais fatores que apontam para uma característica patológica desse achado. A terceira bulha pode ser audível em crianças e adultos jovens normais, mas existem evidências de que ela pode ser detectada em mulheres normais até a idade de 40 anos.

Quarta bulha cardíaca

Mecanismos determinantes – esse é outro ruído que apresenta características físicas comparáveis à terceira bulha, tanto do ponto de vista de freqüência como de duração. Ele demonstra uma relação temporal evidente com a contração atrial, sendo tipicamente um som pré-sistólico. Seu mecanismo provável parece estar relacionado com vibrações da parede ventricular secundárias à expansão volumétrica dessa cavidade produzida pela contração atrial. Normalmente, sua intensidade é insuficiente para que seja audível em indivíduos normais, apesar de ser possível registrá-lo, facilmente, pela fonocardiografia. A quarta bulha cardíaca é detectada com freqüência em situações clínicas em que os ventrículos apresentem redução da complacência, tornando necessário um aumento da força de contração atrial para produzir o enchimento pré-sistólico dessa cavidade, tal como observado em hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, em estenose aórtica ou pulmonar, na cardiomiopatia hipertrófica e, também, na doença isquêmica do coração. Na maior parte dessas situações clínicas, a avaliação do *ictus cordis* não apresenta sinais de cardiomegalia. Nessas condições, a contração atrial pode ser responsável por mais de 25% do volume de enchimento ventricular. Na ausência de contração atrial, como ocorre na fibrilação atrial, a quarta bulha não está presente.

Características auscultatórias – os mesmos cuidados técnicos utilizados na ausculta da terceira bulha são válidos para a quarta bulha, uma vez que as características físicas desses ruídos são similares, ao mesmo tempo que ambos os sons são originários dos ventrículos. Apesar de alguma controvérsia, considera-se que a aus-

culta de quarta bulha representa um indicador de anormalidade do enchimento ventricular. Alguns clínicos, no entanto, admitem que a quarta bulha auscultada em indivíduos idosos, sem cardiopatia clinicamente detectada, represente um fenômeno normal.

Na dependência da freqüência cardíaca, a ausculta do terceiro e/ou quarto ruídos pode dar origem aos ritmos de galope que podem ser caracterizados pela ausculta isolada de cada um desses ruídos, ou, quando existe um intervalo diastólico curto ou um intervalo P-R longo, pode ocorrer coincidência temporal entre esses sons, resultando no galope de soma.

Ruídos de marca-passo

O som de marca-passo é um ruído que se manifesta logo após o estímulo elétrico de marca-passos ventriculares direitos, sendo, como a quarta bulha, um ruído pré-sistólico. É um som de alta freqüência, com timbre estalante, bem distinto do padrão auscultatório da quarta bulha, e que se acredita ter origem extracardíaca. Admite-se que ele seja gerado pela contração de músculos da parede torácica secundária à estimulação elétrica do marca-passo.

Ruídos de ejeção (*clicks* protossistólicos)

Ruídos de ejeção são ruídos transitórios, de alta freqüência, com timbre que lembra um estalido de curta duração, que ocorrem logo após o primeiro ruído, relacionando-se temporalmente à ejeção ventricular. Dois mecanismos têm sido propostos para sua gênese: vibrações decorrentes da tensão a que os folhetos de valvas semilunares estenóticas seriam submetidos durante sua abertura na sístole, ou associadas à distensão súbita das artérias durante a ejeção ventricular. Sua ocorrência está associada a anormalidades estruturais de valvas semilunares e/ou dos vasos da base, que normalmente se apresentam dilatados nessas condições. Não são, portanto, audíveis em indivíduos normais. Podem ocorrer no lado sistêmico da circulação em decorrência da estenose valvar aórtica, valva aórtica bicúspide, ou dilatação da raiz da aorta. Quando ocorre associado à doença valvar, ele indica uma valva não-calcificada, com boa mobilidade, embora não se relacione com a gravidade da estenose.[23] Entretanto, ruídos de ejeção podem ocorrer no lado direito da circulação associados a estenose valvar pulmonar, hipertensão arterial pulmonar ou dilatação idiopática da artéria pulmonar. Na estenose valvar pulmonar observa-se tendência ao desaparecimento do ruído de ejeção durante a inspiração. Além disso, o intervalo de aparecimento, em relação à primeira bulha, tende a ser tanto mais curto quanto maior a gravidade da estenose. Esse ruído habitualmente é detectado sem dificuldade quando ocorre pelo menos 50 ms após a primeira bulha. Suas características de freqüência (tonalidade) são similares às da primeira e segunda bulhas, diferenciando-se dessas pelo timbre. Desse modo, esses sons são auscultados em melhores condições utilizando-se o diafragma do estetoscópio. Os ruídos de ejeção aórticos são melhor audíveis sobre o foco aórtico e na região apical, enquanto os originados no lado direito são detectados no foco pulmonar. Ruídos protossistólicos de características auscultatórias similares também ocorrem em pacientes portadores de próteses metálicas em posição aórtica, mas não são detectados em portadores de próteses biológicas.

É importante estabelecer, do ponto de vista auscultatório, o diagnóstico diferencial de ruídos que ocorrem temporalmente próximos, como a quarta bulha, a primeira bulha desdobrada e o ruído de ejeção. Deve-se lembrar que a quarta bulha corresponde a um ruído pré-sistólico, de baixa freqüência, que apenas será audível, adequadamente, com a campânula do estetoscópio submetida à pressão mínima e, quando originado do lado esquerdo do coração, o que é mais freqüente, em decúbito lateral esquerdo. Assim, a quarta bulha tem características sonoras que não se superpõem ao desdobramento e aos ruídos de ejeção. A diferenciação entre esses dois ruídos é um pouco mais complexa, uma vez que ambos são sons de alta freqüência (tonalidade) e ocorrem no início da sístole. Sua distinção baseia-se, fundamentalmente, no timbre de estalido do ruído de ejeção. Além disso, o desdobramento de B1, geralmente, é identificado na porção inferior da borda esternal esquerda, enquanto o ruído de ejeção é melhor audível nos focos da base do coração, e costuma ser mais intenso que o componente tricúspide do primeiro ruído. No entanto, a diferenciação auscultatória nem sempre é possível. Nesse sentido, é importante utilizar o conjunto das informações clínicas para adequada interpretação da ausculta cardíaca. Um dado que pode auxiliar na distinção entre um *click* de ejeção e um desdobramento da primeira bulha é que geralmente o primeiro vem acompanhado de um sopro sistólico protomesossistólico (ou ejetivo).

Ruídos mesotelessistólicos (*clicks*)

Correspondem a ruídos de alta freqüência, de curta duração, que têm timbre de estalido e ocorrem na porção média ou final da sístole. A causa mais freqüente desse tipo de estalido é o prolapso de valva mitral, admitindo-se que sua gênese, nesse caso, estaria relacionada à tensão súbita a que os folhetos redundantes e cordas tendíneas são submetidos na sístole ventricular. Nessa condição clínica pode-se auscultar apenas um ou até mesmo vários desses ruídos em seqüência. Manobras fisiológicas que reduzem o enchimento ventricular esquerdo, como a inspiração, a posição ortostática, a inalação de nitrito de amilo, ou a manobra de Valsalva, fazem com que esse estalido ocorra mais precocemente. Algumas estruturas extracardíacas têm sido implicadas na gênese de ruídos mesossistólicos, incluindo sons de origem pericárdica ou relacionados a pneumotórax.

Estalidos de abertura de valvas atrioventriculares

Enquanto, em condições normais, a abertura das valvas atrioventriculares não está habitualmente associada à ocorrência de sons, quando estenóticas elas podem determinar o aparecimento de ruídos de alta freqüência, com timbre de estalido, que surgem, em média, entre 40 e 60 ms após o componente aórtico da segunda bulha. Admite-se que sua gênese dependa da tensão súbita a que são submetidos os folhetos das valvas A-V durante sua abertura incompleta no início da diástole, na presença de um gradiente de pressão maior que o da situação normal, não-patológica.[23] A estenose mitral é, certamente, a condição clínica em que mais comumente esse tipo de som é identificado. Sua presença é um indicador clínico de que pelo menos o folheto anterior da mitral apresenta mobilidade satisfatória, enquanto sua ausência, na estenose mitral pura, indica a possibilidade de calcificação dos folhetos valvares, ou estenose muito leve. Nessa condição clínica, o intervalo entre o estalido de abertura e o componente aórtico do segundo ruído tende a ser tanto mais curto quanto maior for a gravidade hemodinâmica da estenose. Pelas suas características físicas, esse ruído é mais claramente audível com o diafragma do estetoscópio posicionado na porção inferior da borda esternal esquerda, mas ele também pode ser percebido na região apical e nos focos da base. A diferenciação entre o estalido de abertura da mitral ou tricúspide e a presença de segunda bulha desdobrada não é tão simples, uma vez que ambos são sons de freqüência relativamente elevada. Alguns elementos, no entanto, podem auxiliar nessa distinção: o timbre do estalido tende a ser diferente do timbre de P2, sua irradiação é mais ampla, e sua relação com A2 não varia com a respiração, ao contrário do que ocorre com P2. Contudo, existem algumas situações em que é praticamente impossível distinguir clinicamente esses dois ruídos, especialmente quando a estenose mitral grave se associa à hipertensão arterial pulmonar. O estalido de abertura não deve ser confundido com a presença de terceira bulha, uma vez que ele é um ruído de baixa freqüência, mais tardio (geralmente ocorre mais de 120 ms após a A2), tanto que muitos autores o classificam como um ruído meso-diastólico.

Além do estalido de abertura das valvas A-V existem outros ruídos proto-diastólicos identificáveis clinicamente. Em algumas condições, tais como o duto arterioso persistente, o defeito do septo ventricular, a tireotoxicose, a cardiomiopatia hipertrófica e, com maior destaque, a insuficiência mitral, pode ocorrer aumento do fluxo anterógrado através das valvas A-V. Na dependência de condições de complacência ventricular anormal, a descompressão rápida do átrio esquerdo hipertenso pode determinar um movimento rápido e amplo das valvas A-V normais, que, quando interrompido, geraria esse ruído proto-diastólico. Um mecanismo similar parece ser responsável pelo ruído observado no início da diástole em pacientes com pericardite constrictiva (*pericardial knock*). Nessa condição, o enchimento ventricular ocorre, predominantemente, no início da diástole, de modo que a súbita interrupção da expansão ventricular criaria as condições para esse ruído proto-diastólico. Ele tende a ser mais precoce (90-120 ms) e também apresenta uma tonalidade mais aguda que o terceiro ruído. A presença de um mixoma atrial direito ou esquerdo pedunculado pode oferecer as condições para outro tipo de ruído proto-diastólico. Esse som, de baixa freqüência, que ocorre entre 80 e 130 ms depois de A2, tem características similares à terceira bulha, e parece ocorrer como conseqüência do movimento abrupto do tumor em direção ao orifício valvar na diástole (*tumor plop*).

A abertura de próteses metálicas em posição mitral também se acompanha de produção de ruídos protodiastólicos, que geralmente são mais intensos com próteses do tipo Starr-Edwards. As próteses biológicas não originam ruídos desse tipo durante a diástole ventricular.

Sopros cardíacos

Comparativamente aos sons descritos até aqui, os sopros cardíacos correspondem a um conjunto de vibrações de duração bem mais prolongada, que surgem quando o sangue, submetido a um gradiente de pressão entre dois pontos, modifica o seu padrão laminar de fluxo, tornando-se turbulento. A turbulência pode ocorrer como resultado de um aumento desproporcional da velocidade do fluxo sangüíneo relativamente às dimensões das estruturas pelas quais ele se movimenta. Assim, sopros podem se originar quando o sangue atravessa orifícios restritivos (estenoses e insuficiências valvares), em obstruções arteriais, na coarctação da aorta, e em pequenas comunicações interventriculares, ou em estados de hiperfluxo transvalvar (comunicação interatrial e estados circulatórios hiperdinâmicos), ou, ainda, quando ele flui através de dilatações vasculares (dilatações da aorta e da artéria pulmonar).[18] Existe um conjunto de características fundamentais que devem ser exploradas na avaliação de sopros cardíacos, incluindo: fase do ciclo em que ocorrem, duração, intensidade, freqüência (tonalidade), timbre, configuração, localização, irradiação e relação com a respiração. A adequada abordagem clínica dos sopros cardíacos exige cuidadosa pesquisa para caracterização detalhada desses elementos que, em conjunto, permitirão identificar o processo fisiopatológico determinante do ruído cardíaco. Isso implica uma abordagem sistematizada, buscando analisar, individualmente, cada uma dessas características e utilizando as propriedades do estetoscópio que mais se ajustem a cada tipo de sopro.

Características descritivas dos sopros cardíacos

Fase do ciclo cardíaco – os sopros são caracterizados como sistólicos (entre a primeira e a segunda bulhas), diastólicos (entre a segunda e a primeira bulhas) ou contínuos (ao ocorrerem nas duas fases do ciclo, incorporando, sem interrupção, o segundo ruído).

Duração – de acordo com a duração, desde o momento de início até o seu término, um sopro sistólico pode ser caracterizado como proto, meso, tele ou holossistólico, no caso de a vibração ocorrer predominantemente no início, meio, final ou ao longo de toda a sístole, respectivamente. Do mesmo modo, os sopros diastólicos também podem ser caracterizados como proto, meso, tele ou holodiastólicos.

Intensidade – essa característica é dependente da inter-relação de diversos fatores, incluindo a distância entre local de origem da turbulência e a região de ausculta, a velocidade do sangue e o fluxo sangüíneo através do local de produção do sopro, bem como as condições de transmissão desse som até a superfície do tórax. Assim, a intensidade dos sopros tende a aumentar em indivíduos de tórax pouco espesso e em crianças, enquanto tendem a apresentar menor intensidade em pacientes obesos, com doença pulmonar obstrutiva crônica ou derrame pericárdico. Do mesmo modo, aumentam em condições hiperdinâmicas da circulação e diminuem em estados de hipofluxo. Genericamente, os sopros cardíacos são caracterizados de acordo com a intensidade em seis graus, a saber: grau I/6 = representa um sopro tão pouco intenso que só pode ser ouvido com muito esforço e concentração; grau II/6 = sopro de pequena intensidade mas que pode ser identificado rapidamente por um observador experiente; grau III/6 = sopro bem marcante mas não muito intenso; grau IV/6 = sopro intenso; grau V/6 = sopro muito intenso e grau VI/6 = sopro tão intenso que pode ser audível mesmo quando o estetoscópio não está em contato direto com a parede do tórax. Ainda que essa classificação seja utilizada desde a década de 1930, deve-se registrar que ela envolve um grau substancial de subjetividade, o que, no entanto, é inevitável. Sua utilidade clínica, apesar disso, é inquestionável. Uma regra prática para a distinção da intensidade dos sopros é atentar para a presença de frêmitos.[23] Quando existir frêmito, esse sopro apresenta intensidade de IV, V ou VI em 6.

Freqüência (tonalidade) – a freqüência de um sopro geralmente tem relação direta com a velocidade do sangue no local onde esse ruído é gerado. O espectro de variação dos ruídos e sopros cardíacos não é muito amplo, estando entre 20 e 500 Hz. Ainda que essa faixa esteja situada na região de baixas freqüências do espectro de audibilidade do ouvido humano, do ponto de vista clínico considera-se que sons com freqüências entre 20 e 100 Hz são de baixa freqüência, enquanto os que estão entre 100 e 200 Hz têm freqüências médias, e os com freqüência entre 200 e 500 Hz são considerados de alta freqüência. Desse modo, esses sons poderão ser caracterizados clinicamente, com base nessa variação de freqüências, como sopros graves ou agudos.

Timbre – a caracterização do timbre (qualidade) de um sopro depende do espectro de freqüências (harmônicas) que o compõe. Um conjunto variado de termos tem sido empregado na descrição dessa característica dos sopros, incluindo: rude, áspero, suave, musical, aspirativo, em ruflar. Cada um deles tem aplicação específica para determinados tipos de sopros, como será descrito posteriormente.

Configuração – a forma de um sopro representa a maneira pela qual a intensidade desse som se distribui ao longo do tempo. Assim, eles podem ser descritos como em crescendo, quando sua intensidade aumenta progressivamente, enquanto o contrário ocorre nos sopros em decrescendo. No sopro crescendo-decrescendo, a intensidade aumenta no início, atinge um pico e depois reduz progressivamente. O sopro em *plateau* mantém uma intensidade constante ao longo de toda sua ocorrência. Nem todos os sopros podem ser enquadrados nessas configurações, uma vez que apresentam intensidade variável no tempo.

Localização e irradiação – é fundamental, na avaliação dos sopros cardíacos, identificar o local em que eles se manifestam com maior intensidade, uma vez que esse dado é utilizado na determinação do local de origem. Nesse sentido, a ausculta não deve ser executada apenas nos focos auscultatórios clássicos. Ela deve incluir, além desses focos, o mesocárdio, as bordas esternais esquerda e direita, a região subxifóide, e áreas de irradiação freqüente de sopros como a região axilar, região subclavicular, fúrcula e base do pescoço e, em alguns casos, no dorso. Desde que um sopro seja detectado, deve-se procurar, a partir de pequenos movimentos do estetoscópio, a região de maior intensidade. Essa movimentação também permitirá definir o padrão de irradiação do sopro, outro elemento importante na caracterização clínica desses sons cardíacos.

Relação com a respiração – a intensidade dos sopros originados nas câmaras cardíacas direitas sofre influência da respiração. Durante a inspiração, o aumento do retorno venoso para as câmaras direitas, que ocorre pela diminuição da pressão intratorácica, ocasiona o aumento transitório da intensidade do sopro. Esse fenômeno, conhecido como sinal de Rivero-Carvallo, é mais bem explorado com o estetoscópio colocado no foco tricúspide, pedindo-se ao paciente que realize incursões inspiratórias lentas e prolongadas. Esse sinal pode desaparecer na vigência de insuficiência cardíaca descompensada.[23]

Sopros sistólicos

Esses sopros são clinicamente descritos de acordo com sua duração ao longo da sístole, como mesossistólicos, holossistólicos, protossistólicos e telessistólicos

(Figura 8). Do ponto de vista da prática diária, merecem destaque, pois são muito prevalentes. Sua presença pode ser identificada tanto em situações em que são ditos inocentes, como são chamados os sopros não associados a dano estrutural cardíaco, audíveis em crianças e adultos jovens, quanto em condições clínicas mais graves, como é o caso da estenose aórtica.

Sopros mesossistólicos

São sopros originados entre câmaras de alta pressão, como os ventrículos, e câmaras de média pressão, como os grandes vasos[23] (Figura 8). Nessa situação, o gradiente de pressão responsável pela gênese se estabelece, efetivamente, apenas após o ponto em que o ventrículo ultrapassa a pressão da aorta. Portanto, as condições para que o sopro seja gerado só começam a existir alguns milissegundos após o fechamento da mitral; ou seja, o sopro não se inicia concomitantemente com a primeira bulha, embora, pelo fato de esse retardo não ser tão pronunciado, em uma grande parte das situações clínicas fica a impressão de que o sopro começa com a primeira bulha. Durante a sístole, à medida que o gradiente vai aumentando, a intensidade do sopro também aumenta, fazendo que ele seja mais intenso no meio da sístole. Com o relaxamento ventricular no final da sístole, o gradiente diminui, conjuntamente com o sopro, o que torna possível a percepção da segunda bulha. Essas características lhe conferem um timbre ejetivo. No fonocardiograma, esse tipo de sopro é descrito como em crescendo-decrescendo ou em "diamante".

Esse tipo de sopro ocorre em condições clínicas diversas, que incluem: obstruções ao fluxo em via de saída dos ventrículos (estenose aórtica ou pulmonar em região subvalvar, valvar ou supravalvar), hiperfluxo através das valvas semilunares (comunicação interatrial, anemia, exercício, febre, hipertireoidismo, gravidez, BAVT), dilatação da aorta ou do tronco pulmonar e anormalidades estruturais em valvas semilunares (degeneração senil da valva aórtica).

Nos casos em que esses sopros representam obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo ocasionada por lesão valvar (estenose aórtica), a intensidade do sopro se correlaciona diretamente com a gravidade da lesão; ou seja, o sopro se torna cada vez mais intenso à medida que a estenose se torna mais grave. Isso só deixa de ocorrer nos casos em que a lesão é muito grave, sendo conhecida como "estenose aórtica silenciosa", ou quando se instala a disfunção ventricular. Ainda no contexto da estenose aórtica, particularmente em idosos, o sopro mesossistólico pode se irradiar para o ápice do ventrículo, sofrendo uma mudança de timbre e se tornando mais agudo, mais musical, com um padrão "piante". Esse sopro recebe o nome de Gallavardin e se constitui num diagnóstico diferencial com o sopro regurgitativo da insuficiência mitral, podendo a distinção ser feita, pois, apesar da mudança de timbre, o sopro da estenose aórtica permanece mesossistólico.[23]

Os fenômenos hemodinâmicos responsáveis pela gênese desse tipo de sopro fazem com que a intensidade do sopro seja dependente das condições de enchimento dos ventrículos. Isso é representado pela observação de que a intensidade desses sopros varia na fibrilação atrial e nos batimentos pós-extra-sistólicos; ou seja, nas condições em que houver tempo maior de enchimento ventricular decorrente de diástole prolongada, a intensidade do sopro do batimento seguinte será maior. Essa observação é útil no diagnóstico diferencial com sopros holossistólicos, que não apresentam essa variação.

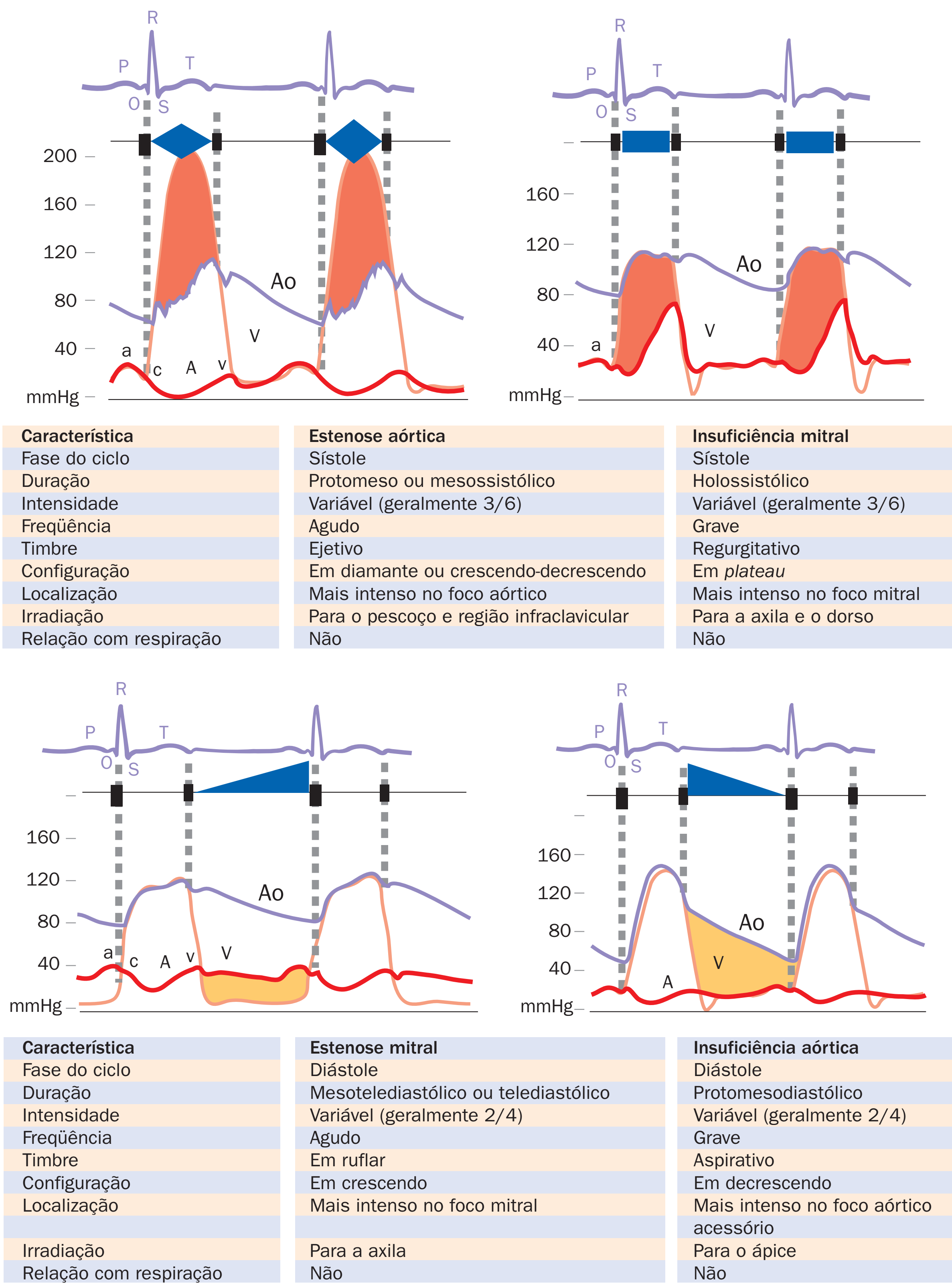
A maior parte dos sopros ditos inocentes, que ocorrem predominantemente em crianças e adultos jovens, são também tipicamente mesossistólicos ejetivos. Esses sopros inocentes podem se originar nos folhetos das valvas pulmonar e aórtica, no tronco pulmonar e em ramos da artéria pulmonar, podendo ter sua ausculta facilitada pela proximidade desse vaso com a parede torácica, como ocorre em pacientes que têm uma dimensão ântero-posterior do tórax diminuída (perda da cifose torácica). É a associação com outros achados de exame físico, por exemplo, a presença de frêmito, bem como dados da história clínica, que servirá para distinguir os sopros inocentes dos sopros estruturais. Esses sopros podem apresentar um timbre bastante rude e áspero, como observado nas estenoses valvares aórtica e pulmonar, ou suave, como verificado nos sopros inocentes, nas dilatações vasculares e no hiperfluxo transvalvar pulmonar ou aórtico.

Nem todos os sopros mesossistólicos são ejetivos. Algumas formas de regurgitação mitral, como acontece em alguns pacientes com disfunção de músculo papilar, podem apresentar um sopro mesossistólico.

Sopros holossistólicos

São sopros originados entre câmaras de alta pressão, como os ventrículos, e câmaras de baixa pressão, como os grandes vasos ou as cavidades direitas[23] (Figura 8). Nessas situações, o gradiente pressórico é estabelecido logo no início da sístole ventricular, concomitante ao fechamento da valva mitral, e persiste durante toda a sua duração, sendo representado pela observação de um sopro que se inicia com a primeira bulha e se estende até a segunda bulha. Na realidade, a segunda bulha é encoberta pelo sopro, dando a impressão de que esse ruído apresenta-se "apagado" ou mesmo ausente. Essa condição hemodinâmica é a responsável por característica em *plateau* ao fonocardiograma, representada na ausculta cardíaca por um timbre dito regurgitativo. Nos sopros regurgitativos decorrentes de insuficiência das valvas atrioventriculares, o gradiente de pressão pode ser extremamente variável na dependência da complacência atrial.

Ainda que, com freqüência, esses sopros sejam referidos como regurgitativos, eles não são causados ape-



Característica	Estenose aórtica	Insuficiência mitral
Fase do ciclo	Sístole	Sístole
Duração	Protomeso ou mesossistólico	Holossistólico
Intensidade	Variável (geralmente 3/6)	Variável (geralmente 3/6)
Freqüência	Agudo	Grave
Timbre	Ejetivo	Regurgitativo
Configuração	Em diamante ou crescendo-decrescendo	Em *plateau*
Localização	Mais intenso no foco aórtico	Mais intenso no foco mitral
Irradiação	Para o pescoço e região infraclavicular	Para a axila e o dorso
Relação com respiração	Não	Não

Característica	Estenose mitral	Insuficiência aórtica
Fase do ciclo	Diástole	Diástole
Duração	Mesotelediastólico ou telediastólico	Protomesodiastólico
Intensidade	Variável (geralmente 2/4)	Variável (geralmente 2/4)
Freqüência	Agudo	Grave
Timbre	Em ruflar	Aspirativo
Configuração	Em crescendo	Em decrescendo
Localização	Mais intenso no foco mitral	Mais intenso no foco aórtico acessório
Irradiação	Para a axila	Para o ápice
Relação com respiração	Não	Não

Figura 8. Comparação entre sopros sistólicos e diastólicos.

nas pelo fluxo retrógrado através das valvas atrioventriculares, podendo estar relacionados ao fluxo através de comunicações intraventriculares. Eles dependem, freqüentemente, de grandes gradientes de pressão através de orifícios pequenos, o que determina seu padrão de alta freqüência. Ocorrem nas insuficiências valvares mitral e tricúspide, na comunicação interventricular com orifício restritivo, e em comunicação entre as grandes artérias, como no caso de janelas aortopulmonares, e canal arterial persistente, associados à resistência vascular pulmonar elevada, eliminando o fluxo diastólico por meio do defeito. Os sopros holossistólicos das insuficiências valvares apresentam, geralmente, timbre mais suave, enquanto aqueles relacionados à comunicação interventricular apresentam-se mais rudes. Uma característica diferencial importante do sopro holossistólico da insuficiência tricúspide é o característico aumento inspiratório da intensidade do sopro (sinal de Rivero-Carvallo) que, geralmente, não se manifesta quando a função ventricular direita mostra-se muito alterada. Embora o sinal de Rivero-Carvallo seja utilizado na distinção entre sopros holossistólicos de origem tricúspide ou mitral, outros sinais semiológicos, como a inspeção do pulso jugular e do precórdio, são mais fidedignos para a percepção de insuficiência tricúspide significativa.[8]

Nos casos de insuficiência da valva mitral, ao contrário dos defeitos do septo interventricular, pode-se estabelecer uma correlação entre a intensidade do sopro e a magnitude do gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo. Intervenções que aumentem a pressão ventricular (*hand grip*, agachamento, agentes vasoconstritores) aumentam a intensidade do sopro, enquanto intervenções que promovem diminuição da pressão ventricular (inalação de nitrito de amila) apresentam efeito inverso. Essas manobras podem ajudar no diagnóstico diferencial com sopros mesossistólicos.

Como as características dos sopros de insuficiência mitral e dos defeitos do septo interventricular são idênticas, a distinção entre os dois sopros pode ser difícil; alguns elementos podem ser úteis nessa distinção, como a localização do sopro: no defeito do septo interventricular eles tendem a ser mais localizados na borda esternal, com irradiação para o lado direito do tórax.

A cardiomiopatia hipertrófica pode apresentar sopro mesossistólico, em decorrência da obstrução subaórtica da via de saída do ventrículo esquerdo, e um sopro holossistólico, de insuficiência mitral, ambos ocasionados pelo movimento sistólico anterior do folheto anterior da valva mitral. Essa situação se constitui em um desafio diagnóstico, e as manobras dinâmicas de ausculta adquirem importância no diagnóstico diferencial. Essas manobras influenciam as condições de enchimento do ventrículo esquerdo, e a diminuição do volume diastólico final implica que o movimento sistólico anterior do folheto anterior da mitral ocorra mais precocemente e, em conseqüência, o gradiente de pressão entre o ventrículo e a aorta mostre-se mais pronunciado, se representar maior intensidade do sopro. Assim, a posição em pé, a fase de *strain* da manobra de Valsalva ou a inalação de nitrito de amilo ocasiona redução do retorno venoso, diminuindo o enchimento cardíaco e acentuando a intensidade do sopro, enquanto o inverso ocorre com a posição de agachamento, a elevação dos membros inferiores e a infusão de vasoconstritores (fenilefrina). Essas características auxiliam no diagnóstico diferencial com sopros holossistólicos de regurgitação mitral por outras etiologias, que não sofrem alteração com essas manobras.[24,25]

Sopros protomesossistólicos

Esses sopros iniciam-se com a primeira bulha, estendem-se pela parte inicial da sístole, e tendem a decrescer e desaparecer até a metade dessa fase do ciclo. Podem ocorrer nas insuficiências mitral e tricúspide agudas graves, e o seu desaparecimento ao final da sístole parece depender da tendência à equalização das pressões ventricular e atrial nesse momento do ciclo. Do mesmo modo, esse tipo de sopro também é descrito em comunicações interventriculares associadas à resistência vascular pulmonar elevada, quando o fluxo através do defeito pode ser desprezível ao final da sístole. Em defeitos muito pequenos do septo ventricular, às vezes se documenta um sopro protomesossistólico.

Sopros mesotelessistólicos

São assim catalogados os sopros que se iniciam na metade, ou no final da sístole e se prolongam até o segundo ruído. O exemplo clássico desse tipo de sopro é o identificado no prolapso valvar mitral, que muitas vezes, aliás, é precedido por um ou mais *clicks* mesossistólicos. Apresentam alta freqüência, têm timbre suave, mas ocasionalmente podem ser musicais.

No prolapso valvar mitral, a intensidade e a posição desses sopros na sístole ventricular podem variar na dependência das condições de enchimento do ventrículo. Essa característica permite que esses sopros sofram influência de algumas intervenções durante a ausculta cardíaca. Manobras que diminuam o volume diastólico final do ventrículo e a impedância periférica (posicionar o paciente em pé; inalação de nitrito de amilo) ou que aumentem a contratilidade cardíaca favorecem condições para que o prolapso dos folhetos da valva mitral ocorra mais precocemente, fazendo com que o sopro se inicie mais precocemente, tendendo a se tornar holossistólico. De maneira inversa, o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e da impedância periférica (agachamento), bem como a diminuição da contratilidade cardíaca são responsáveis pelo início mais tardio do sopro, que tende a se tornar telessistólico.[23,25]

Sopros diastólicos

Podem ser proto, meso ou telessistólicos se, respectivamente, iniciam-se com o segundo ruído ou após um evidente intervalo subseqüente à segunda bulha, ou, finalmente, ocorrem imediatamente antes do primeiro ruído. Genericamente, eles podem se originar de regurgitação através de valvas semilunares ou como resultado do fluxo anterógrado através de valvas atrioventriculares.

Ao contrário dos sopros sistólicos, cuja interpretação clínica pode variar desde um sopro inocente até uma condição clínica com prognóstico mais reservado, os sopros diastólicos são sempre considerados patológicos e demandam investigação.[26] Esse fato torna a sua detecção, embora mais difícil, como exposto a seguir, de suma importância.

Sopros protodiastólicos

Classicamente representados pela insuficiência das valvas semilunares, são decorrentes de um gradiente pressórico que se estabelece precocemente na diástole[23] (Figura 8). A duração do gradiente pressórico entre o grande vaso e o ventrículo correspondente dependerá da complacência ventricular, determinada, na maioria das vezes, pela instalação aguda ou crônica da lesão. Essa condição hemodinâmica é a responsável pela característica em decrescendo desse sopro, com timbre dito aspirativo, quando predominam os componentes de alta freqüência que caracterizam a insuficiência aórtica crônica; entretanto, ele pode ser curto e composto de freqüências sonoras mais baixas na insuficiência aórtica aguda. São sopros que se iniciam com o segundo ruído e podem estender-se por toda a diástole, ainda que sua intensidade tenda a decrescer continuamente. Além da insuficiência aórtica, podem ocorrer na insuficiência pulmonar.

Para a correta observação semiológica desses sopros, o foco de melhor percepção se constitui no foco aórtico acessório representado na Figura 5. A ausculta na posição sentada, com o estetoscópio sobre os focos da base, também é útil. Vale ainda ressaltar que, como todo evento diastólico de alta freqüência, o uso do diafragma pode ser crucial para a correta percepção.

A intensidade dos sopros de regurgitação aórtica é diretamente relacionada ao gradiente de pressão que se estabelece na diástole entre a aorta e o ventrículo esquerdo. Manobras que acentuem esse gradiente, como o agachamento ou *hand grip*, aumentam a intensidade do sopro ao elevarem a resistência periférica, enquanto a inalação de nitrito de amilo ocasiona o efeito inverso. Essas manobras podem ajudar na diferenciação do sopro de Austin Flint de um sopro de estenose mitral. O sopro de Austin Flint é ocasionado pela restrição da abertura da valva mitral pelo jato regurgitante aórtico, tendo as mesmas características de um sopro telediastólico de estenose mitral. As manobras dinâmicas descritas, ao alterarem as condições hemodinâmicas da regurgitação aórtica, também alteram a intensidade do sopro de Austin Flint, embora não ocasionem alteração nos casos de estenose mitral orgânica.

Em especial no contexto da insuficiência aórtica, a pressão arterial divergente pode ocasionar uma série de sinais periféricos, indicativos da gravidade da lesão valvar e muitas vezes mais expressivos que o próprio sopro, em particular nos casos de lesões valvares associadas.

Além da insuficiência aórtica, a insuficiência pulmonar também pode ocasionar sopros protodiastólicos ou holodiastólicos, tendo características auscultatórias similares. O sopro holodiastólico decorrente de insuficiência pulmonar originada de hipertensão pulmonar significativa recebe o nome de sopro de Graham-Steel.

Sopros mesodiastólicos ou telediastólicos

Classicamente associados à estenose mitral, são sopros originados de um gradiente de pressão que se estabelece tardiamente na diástole[23] (Figura 8). Isso explica por que esses sopros não são ouvidos junto com a segunda bulha, sendo mais audíveis a partir do meio da diástole. A contração atrial, no final da diástole, exacerba o gradiente de pressão, ocasionando exacerbação desses sopros imediatamente antes da primeira bulha (reforço pré-sistólico). Por causa dessa característica, são ditos telediastólicos ou pré-sistólicos. Como a porção final desse sopro depende do efeito da contração atrial sobre o fluxo transvalvar, esse reforço pré-sistólico diminui de intensidade ou desaparece quando o ritmo cardíaco é de fibrilação atrial. Esses sopros têm, habitualmente, configuração em crescendo e padrão de tonalidade composto por baixas freqüências de ondas sonoras, sendo mais claramente audíveis com a campânula do estetoscópio, por apresentarem baixa freqüência (menos que 150 Hz). Em particular nos sopros telediastólicos da estenose mitral, a utilização do decúbito lateral esquerdo, com a colocação da campânula sobre o foco mitral (*ictus cordis*), pode favorecer a sua percepção.

Além da estenose mitral, podem ser observados, também como conseqüência de um excessivo aumento do fluxo anterógrado através de valvas A-V normais (insuficiência mitral, comunicação interventricular e canal arterial persistente), na comunicação interatrial (em que o fluxo através da valva tricúspide é excessivo) e na insuficiência da valva pulmonar associada à pressão arterial pulmonar normal. Em todas essas condições, o sopro diastólico tende a ser mesodiastólico.

Sopros contínuos

São classificados como contínuos os sopros que têm início na sístole e se estendem através do segundo

ruído, envolvendo parte, ou até mesmo toda, a diástole. Eles ocorrem em condições em que existe comunicação entre segmentos da circulação com grande diferencial de pressão, que se mantém ao longo de todo o ciclo cardíaco, como acontece na persistência do canal arterial, nas fístulas arteriovenosas, na ruptura do seio de Valsalva em cavidades cardíacas direitas, e na janela aortopulmonar. Sopros contínuos também podem ser detectados na projeção de artérias normais, como acontece na região mamária de mulheres ao final da gravidez ou na lactação, quando representa um sopro inocente. Às vezes, esse sopro mamário é predominantemente sistólico. Do mesmo modo, sopros contínuos podem ser percebidos em pacientes com cardiopatias cianosantes graves, quando então estão relacionados com a presença de circulação colateral abundante. Sopros contínuos também podem ser detectados na base do pescoço, em crianças normais e adultos jovens, bem como em pacientes com anemia, hipertireoidismo ou em mulheres grávidas. São mais claramente audíveis com a campânula do estetoscópio posicionada na região lateral da fossa supraclavicular direita, submetida à mínima pressão, estando o paciente sentado, com a cabeça voltada para o lado esquerdo.

Atrito pericárdico

São ruídos de duração relativamente prolongada que podem ocorrer tanto na sístole como na diástole, concomitantemente ou de modo isolado, sendo descritos como sons rudes ou ásperos à ausculta e estão relacionados ao contato das camadas visceral e parietal do pericárdio envolvidas por um processo inflamatório. Até três componentes podem ser identificados em um mesmo paciente, e geralmente um sistólico (o mais prevalente e o último a desaparecer na evolução) e dois diastólicos (um no início e outro no final da diástole). No entanto, pode ser que apenas um ou dois componentes sejam notados.

Localiza-se, mais freqüentemente, junto à borda esternal esquerda, por volta do quarto espaço intercostal, região onde a relação do pericárdio com a parede torácica é maior. Pode, no entanto, estar presente em todo o precórdio.

A apresentação do atrito pericárdico é variável na dependência da afecção responsável. Pode ser transitório, estando presente em um momento da ausculta e desaparecendo no momento seguinte. Sua duração também é variável, na dependência da resolução do processo inflamatório responsável pela sua gênese.

Pode ser acentuado pela inspiração, por uma maior pressão da membrana do estetoscópio contra a parede torácica e pela inclinação do tórax para a frente, com o paciente sentado ou em pé. O decúbito lateral esquerdo pode diminuir a intensidade do atrito.[18]

Resumo

As bases fisiopatológicas dos principais sinais cardiovasculares são discutidas neste capítulo, procurando-se enfatizar aqueles cuja detecção se constitui em um diferencial para o clínico. Procurou-se a valorização das informações adquiridas por técnicas de inspeção e palpação, além das classicamente descritas para a ausculta, bem como a integração de todas essas informações. Embora não se constitua no objetivo primário do texto, foi detalhada a técnica semiológica de alguns sinais particulares, pela dificuldade de obtenção e pela importância clínica que representam.

Bibliografia

1. Bilchick KC, Wise RA. Paradoxical physical findings described by Kussmaul: pulsus paradoxus and Kussmaul's sign. **Lancet** 2002; 359:1940-2.
2. Economides E, Stevenson LW. The jugular veins: knowing enough to look. **Am Heart J**, 1998; 136:6-9.
3. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. **N Engl J Med** 2001; 23:574-81.
4. Miranda CH, Castro RBP, Pazin-Filho A. Abordagem da descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica. **Medicina** 2003; 36:179-186.
5. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. **JAMA** 2002; 287:628-40.
6. Constant J. Jugular pressures and pulsations. In Constant J (Ed) . **Bedside cardiology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 67-93.
7. Shapira Y, Porter A, Wurzel M, et al. Evaluation of tricuspid regurgitation severity: echocardiographic and clinical correlation. **J Am Soc Echocardiogr** 1998; 11:652-59.
8. Goldstein JA. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis, and restrictive cardiomyopathy. **Curr Probl Cardiol** 2004; 29:503-67.
9. Vlachopoulos C, O'rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. **Curr Probl Cardiol** 2000; 25:297-368.
10. Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. **Curr Probl Cardiol** 2001; 26:285-380.
11. Waugh J, Gupta M, Rushbrook J, Halligan A, Shennam AH. Hidden errors of aneroid sphygmomanometers. **Blood Pres Monit** 2000; 7:309-12.
12. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Enfant C. Measuring blood pressure accurately: news and persitent challenges. **JAMA** 2003; 289:1027-30.
13. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of Hypertension. Blood pressure measurement. Part I – Sphygmomanometry: factors common to all techniques. **BMJ** 2001; 322:981-5.
14. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of Hypertension. Blood pressure measurement. Part II – Conventional sphygmomanometry: technique of auscultarory blood pressure measurement. **BMJ** 2001; 322:1043-47.
15. Conn RD, Cole JS. The cardiac apex impulse. Clinical and angiographic correlations. **Ann Intern Med** 1971; 75:185-91.
16. Eilen SD, Crawford MH, O'Rourke RA. Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. **Ann Intern Med** 1983; 99:628-30.

17. Del Nero Jr. E, Savioli RM, Lima EV. Fonomecanocardiografia. In Del Nero Jr. E, Netto MP, Moffa P, Ortiz J (Ed). **Semiologia cardiológica não-invasiva.** Rio de Janeiro: Editora de Publicações Médicas, 1979; 103-55.
18. Constant J. Inspection, palpation and auscultation of the chest. In Constant J (Ed). **Bedside cardiology.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 94-118.
19. Perloff JK. Cardiac auscultation. **Dis Mon** 1980; 26:91-46.
20. Perloff JK. Heart sounds and murmurs: physiological mechanisms. In Braunwald E. **Heart disease**. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 43.
21. Tavel ME. **Clinical phonocardiography and external pulse recording**, 3ª ed. Chicago: Year Book Medical, 1978.
22. Shaver JA. Cardiac auscultation: a cost-effective diagnostic skill. **Curr Probl Cardiol** 1995; 20:441-532.
23. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. **Curr Probl Cardiol** 2004; 29:39-91.
24. Richardson TR, Moody Jr. JM. Bedside cardiac examination: constancy in a sea of change. **Curr Probl Cardiol** 2000; 25:783-825.
25. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). **J Heart Valve Dis** 1998; 7:672-707.
26. Constant J. Jugular wave recognition breakthrough: X' descent vs the X descent and trough. **Chest** 2000; 118:1788-91.
27. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. **Am Hearth J** 1998; 136(1):10-8.

Capítulo 3

Eletrocardiografia

Paulo J. Moffa
Paulo César R. Sanches

Pontos-chave

- O ECG registra as diferenças de potenciais elétricos entre eletrodos metálicos colocados na superfície corporal, que são amplificadas, filtradas e registradas pelo eletrocardiógrafo.
- O ECG deve ser interpretado levando em consideração os dados clínicos do paciente.
- A atividade elétrica de todo o tecido cardíaco acarreta a inscrição de deflexões no ECG, ou seja, o somatório de todos os potenciais da fase 0 dos miócitos atriais corresponde à *onda P*, a fase 2 ao *segmento PR*, a fase 3 à *repolarização atrial* (Ta) e o somatório dos potenciais da fase 0 dos miócitos ventriculares corresponde ao registro do complexo QRS, a fase 2 ao segmento ST e a fase 3 à onda T.
- O ECG tradicional utiliza doze derivações para registrar a atividade elétrica do coração, envolvendo três derivações bipolares dos membros (D_1, D_2, e D_3), três derivações unipolares amplificadas dos membros (aVL, aVR e aVF) e seis derivações unipolares precordiais (V_1-V_6).
- O ECG é capaz de revelar alterações características de atrasos da condução atrioventricular e intraventricular do impulso elétrico, arritmias, isquemia e infarto do miocárdio, sobrecargas de câmaras cardíacas, processos inflamatórios, efeitos de fármacos, alterações metabólicas e doenças com risco de morte súbita por meio de critérios resumidos nas tabelas deste capítulo.

Introdução

Com mais de cem anos de existência, o *eletrocardiograma* (ECG) ainda é o primeiro exame subsidiário da abordagem ao cardiopata, constituindo um exame simples, barato, não-invasivo e de fácil execução. Basicamente, o ECG constitui o registro da atividade elétrica gerada pelo tecido cardíaco. Na realidade, registra as diferenças de potenciais elétricos entre eletrodos metálicos colocados na superfície corporal, especificamente nos braços e pernas (derivações dos membros) e parede torácica (anterior [V_1-V_6] e, eventualmente, posterior [V_7-V_9]). Essas diferenças instantâneas de potencial elétrico entre esses eletrodos são amplificadas, filtradas e registradas pelo eletrocardiógrafo (Figura 1).

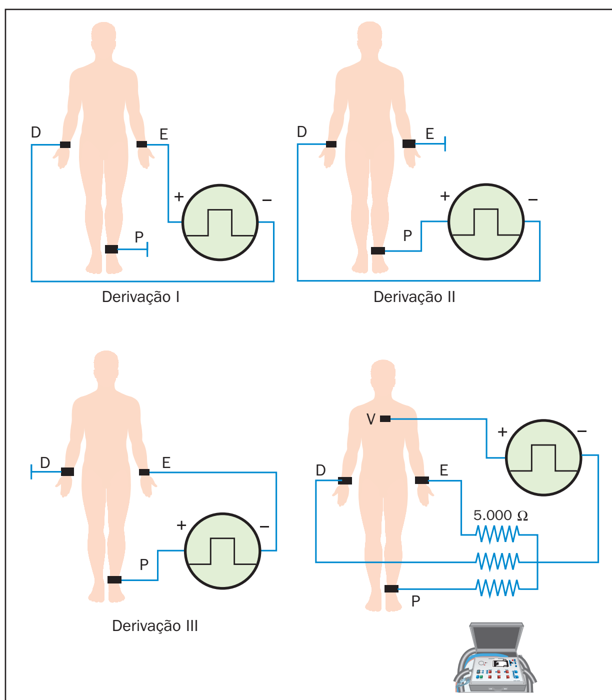


Figura 1. Derivações bipolares dos membros – eletrodos – fios condutores – eletrocardiógrafo.

O ECG precisa ser interpretado considerando as alterações do traçado eletrocardiográfico e os dados clínicos do paciente (idade, gênero, biótipo, sintomas e sinais clínicos), uma vez que o cardiopata pode ter ECG próximo do normal e o indivíduo normal pode ter ECG totalmente atípico. O ECG é capaz de revelar alterações características de atrasos da condução atrioventricular e intraventricular do impulso elétrico, arritmias, isquemia e infarto do miocárdio, sobrecargas de câmaras cardíacas, processos inflamatórios (miocardites e pericardites), efeitos de fármacos (digital, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos etc.), alterações metabólicas (hipopotassemia, hipomagnesemia etc.) e doenças com risco de morte súbita (p. ex.: síndrome de Brugada, síndrome do QT longo etc.).

Neste capítulo, os conceitos básicos sobre eletrocardiografia foram resumidos; no entanto, a discussão extensa sobre o assunto pode ser encontrada em outros textos.[1-5]

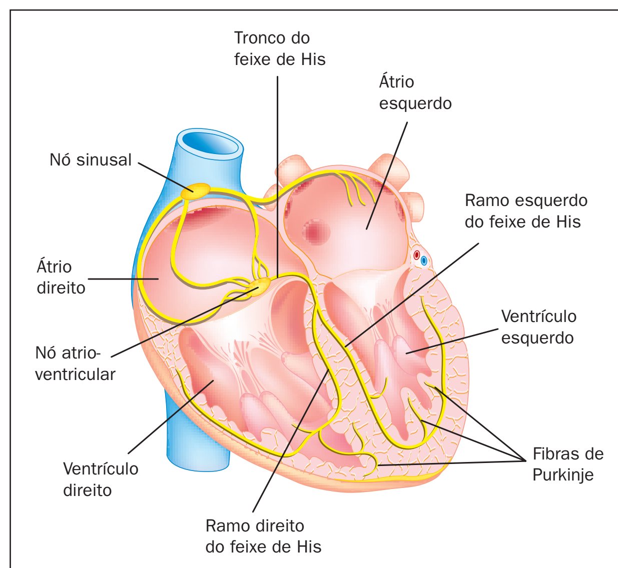


Figura 2. Sistema de condução do coração.

Conceitos básicos de eletrofisiologia cardíaca

Em uma abordagem simplificada, o coração é uma bomba que contrai ritmicamente para bombear sangue desoxigenado para os pulmões e sangue oxigenado para a circulação sistêmica. No coração normal, o impulso elétrico cardíaco origina-se no *nó sinusal* ou *sinoatrial* (SA), situado no átrio direito próximo à desembocadura da veia cava superior, e é composto por um grupo de células especializadas que possuem a propriedade de gerar o estímulo elétrico de forma automática (*automatismo*). Portanto, o nó sinusal é o marca-passo normal do coração. A partir do nó sinusal, o estímulo é conduzido ao *átrio direito* (AD) e, em seguida, ao *átrio esquerdo* (AE). A atividade elétrica é sucedida pela contração muscular dessas câmaras (AD e AE), bombeando sangue simultaneamente através das valvas mitral e tricúspide, para os *ventrículos direito* (VD) e *esquerdo* (VE). Em seguida, o estímulo elétrico propaga-se através da *junção atrioventricular* (nó AV e porção proximal do feixe de His) para os ramos direito e esquerdo e seus respectivos fascículos, fibras de Purkinje e, finalmente, células musculares ventriculares[6] (Figura 2). A ativação do miocárdio ventricular inicia-se pela despolarização do septo interventricular da esquerda para a direita, prosseguindo com a despolarização do VD e parede inferior do VE, ápice, porções ventrais do VE e, finalmente, base e parede posterior do VE. No coração normal, a junção AV constitui a única conexão entre átrios e ventrículos, situa-se na base do septo interatrial e estende-se até o septo interventricular. Provoca atraso da condução AV, com duração suficiente para permitir o enchimento ventricular. Novamente, a ativação elétrica é sucedida pela contração muscular dos ventrículos, que bombeia sangue simultaneamente, através das valvas pulmonar e tricúspide, para a artéria pulmonar e aorta.

No nível celular, existe uma diferença de potencial entre a parte interna e externa do miócito de aproximadamente 105 mV, denominada *potencial de repouso transmembrana* e determinada principalmente pelo gradiente da concentração de potássio (K^+) através da membrana celular. Com a *despolarização* do miócito, o potencial intracelular passa de um valor negativo (-90 mV), entre os batimentos, para um valor positivo (+20 mV), durante cada batimento. A atividade coordenada de vários canais iônicos, com a respectiva movimentação de íons, é responsável pelo *potencial de ação transmembrana*. Após a chegada do impulso elétrico ao miócito, a permeabilidade da membrana celular modifica-se de forma abrupta, permitindo a entrada de sódio (Na^+) e, em menor quantidade, de cálcio (Ca^{2+}) pelos respectivos canais iônicos, e provocando a ascensão rápida do potencial de ação transmembrana para cerca de +20 mV. Essa é a *fase 0* do potencial de ação transmembrana decorrente da corrente interna rápida dependente de sódio (Figura 3). Após a despolarização, acontece a *repolarização*, ou seja, o retorno gradativo do potencial de ação transmembrana para o potencial de repouso, que envolve quatro fases:

- *fase 1:* retorno inicial e rápido ao potencial intracelular de 0 mV, em virtude principalmente do fechamento dos canais de Na+;
- *fase 2:* platô decorrente da entrada lenta de Ca^{2+} para o meio intracelular e da saída lenta de K^+ para o meio extracelular;
- *fase 3:* retorno do potencial intracelular ao valor de repouso (-90 mV), decorrente da saída de K^+ para o meio extracelular;
- *fase 4:* fase de repouso ou diastólica, restabelecendo o perfil iônico pela saída de Na^+ e entrada de K^+ pela bomba de Na^+/K^+, com gasto energético, e saída de Ca^{2+}.

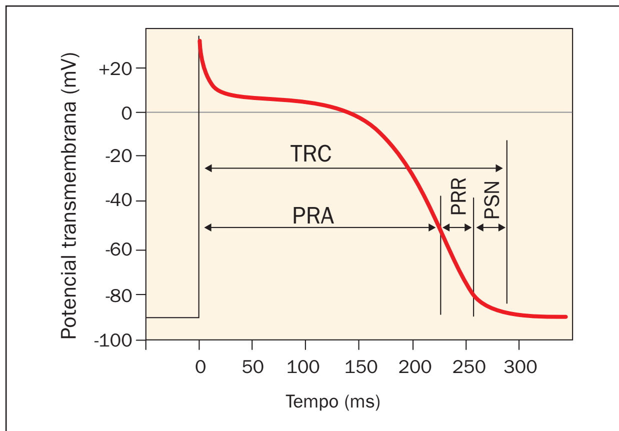


Figura 3. Potencial de ação transmembrana.

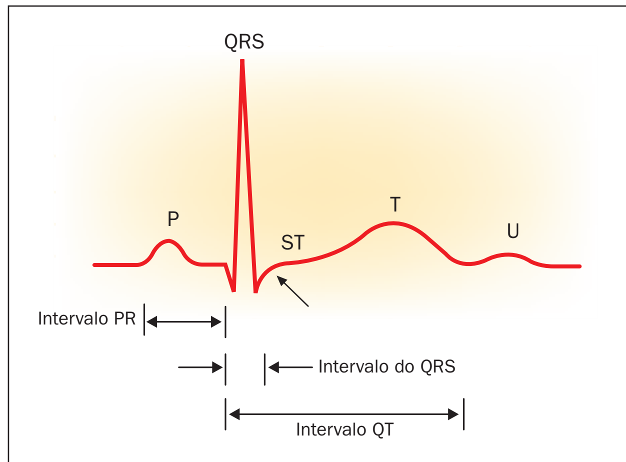


Figura 4. Deflexões do ECG (onda P, complexo QRS, onda T e onda U).

O potencial de ação transmembrana das células dos nós SA e AV não tem essas quatro fases muito nítidas, e a fase 4 apresenta ascensão lenta do potencial de ação, alcançando cerca de -40 mV, próximo ao *potencial limiar de excitação* (-60 mV), sendo capaz de gerar impulso. Esse fenômeno, *despolarização diastólica*, caracteriza o automatismo celular. Resta ainda definir outros aspectos do potencial de ação transmembrana, denominados períodos refratários. Durante o *período refratário absoluto*, nenhum estímulo de qualquer intensidade obtém resposta, estendendo-se do início da despolarização até um pouco antes da porção final da fase 3 da repolarização. A seguir, compreendendo o final da fase 3, existe o *período refratário relativo*, em que a célula responde de forma inadequada apenas a estímulos mais intensos. Ainda, durante um curto intervalo de tempo após o período refratário, a célula é capaz de responder estímulos de pequena intensidade, o que é denominado *período supranormal*.

A velocidade de propagação do impulso elétrico (*velocidade de condução*) pelos tecidos cardíacos está diretamente relacionada ao grau de ascensão e amplitude da fase 0 do potencial de ação, mas também é influenciada por tamanho, forma e orientação das células musculares e existência de tecido conjuntivo. Propriedades passivas da membrana celular, como resistência intracelular e acoplamento intercelular, também podem influenciar a propagação do impulso elétrico, que é mais rápida em paralelo à orientação da fibra que no sentido transversal desta, propriedade denominada *condução anisotrópica*.

A atividade elétrica de todo o tecido cardíaco acarreta a inscrição de deflexões no ECG, ou seja, o somatório de todos os potenciais da fase 0 dos miócitos atriais corresponde à *onda P*, a fase 2 ao *segmento PR* e a fase 3 à *repolarização atrial* (Ta), que, em geral, não provoca qualquer registro no ECG por ter baixa amplitude e coincidir com o registro da despolarização ventricular. O somatório dos potenciais da fase 0 dos miócitos ventriculares corresponde ao registro do complexo QRS, a fase 2 ao segmento ST, e a fase 3 à onda T (Figura 4).[7-11]

Resumindo, o ECG registra a despolarização e a repolarização do tecido cardíaco pela inscrição das deflexões P, QRS e T. Como a despolarização do nó sinusal tem pequena amplitude, não é detectada pelo ECG tradicional e, por isso, a primeira deflexão é a onda P, com baixa amplitude, que corresponde à ativação atrial. O intervalo entre o início da onda P e o início da próxima deflexão mais ampla e rápida (complexo QRS) denomina-se intervalo PR e corresponde ao tempo de condução do estímulo elétrico através do nó AV. A partir do momento que a onda de despolarização atravessa o nó AV, acontece a despolarização dos miócitos ventriculares, acarretando a inscrição do complexo QRS. O segmento isoelétrico após o complexo QRS é o segmento ST, que corresponde ao curto período em que não há atividade elétrica no coração. Após o segmento ST, inscreve-se a onda T, correspondendo à repolarização ventricular. O intervalo QT, medido do início do complexo QRS ao final da onda T, corresponde à duração da despolarização e repolarização ventricular. Teoricamente, a onda U corresponde à repolarização das fibras de Purkinje. Essas deflexões e intervalos do ECG têm valores normais:

Onda P	< 110 ms
Intervalo PR	120-200 ms
Complexo QRS	< 110 ms
Intervalo QT	≤ 440-460 ms

Derivações do ECG

O ECG tradicional utiliza doze derivações para registrar a atividade elétrica do coração, envolvendo três derivações bipolares dos membros (D_1, D_2, e D_3), três derivações unipolares amplificadas dos membros (aVL,

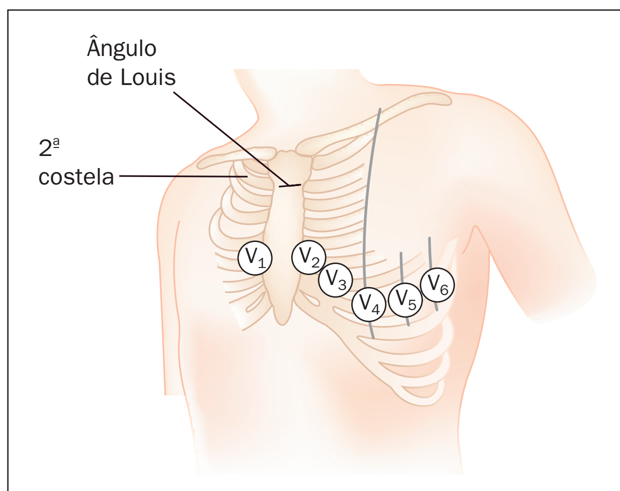


Figura 5. Seis derivações unipolares precordiais (V_1–V_6).

aVR e aVF) e seis derivações unipolares precordiais (V_1-V_6) (Figura 5).

As três *derivações bipolares dos membros* registram as diferenças de potencial elétrico entre os eletrodos de dois membros. Não se conhece o potencial absoluto de cada eletrodo, registrando-se apenas a diferença de potencial elétrico entre os membros, que funcionam como pólos positivos ou negativos. Subtrai-se o potencial do eletrodo negativo do potencial do eletrodo positivo para gerar o potencial bipolar. Assim, D_1 registra a diferença de potencial elétrico entre o braço esquerdo (pólo +) e o braço direito (pólo -), D_2 entre a perna esquerda (pólo +) e o braço direito (pólo -), e D_3 entre a perna esquerda (pólo +) e o braço esquerdo (pólo -). O eletrodo da perna direita funciona como terra. Essas derivações podem ser reunidas num triângulo eqüilátero, triângulo de Einthoven, que também definiu que a diferença de potencial elétrico registrada por D_2 é igual à soma das diferenças dos potenciais elétricos registrados por D_1 e D_3 ($D_2 = D_1 + D_3$), conhecida como lei de Einthoven (Figura 6).

As *derivações unipolares amplificadas dos membros* (aVR, aVL e aVF) registram a diferença de potencial elétrico entre o eletrodo explorador de um dos membros e o *potencial de referência* constituído pela média dos potenciais captados por apenas dois dos três eletrodos dos membros. Assim, em aVR, o eletrodo explorador (pólo +) é o braço direito e o potencial de referência (pólo -) é a média dos potenciais do braço e da perna esquerda, em aVL, o eletrodo explorador (pólo +) é o braço esquerdo e o potencial de referência (pólo -) é a média dos potenciais do braço direito e da perna esquerda e, finalmente, em aVF, o eletrodo explorador (pólo +) é a perna esquerda e o potencial de referência (pólo -) é a média dos potenciais do braço esquerdo e direito (Figura 7). Também é possível equacionar matematicamente as relações dessas derivações da seguinte forma: aVR + aVL + aVF = 0.

Os diagramas das derivações bipolares dos membros e das derivações unipolares amplificadas dos membros podem ser combinados, de maneira que os eixos das seis derivações façam intersecção em um ponto comum. O resultado é um *sistema hexaxial de eixos* (Figura 8), que revela a orientação espacial das seis derivações dos membros (D_1, D_2, e D_3, aVL, aVR e aVF) no plano frontal (PF). Todos esses eixos, nos quais é possível projetar os vetores cardíacos, têm ângulos determinados e polaridades invariáveis, estabelecidas por convenção.

As seis *derivações unipolares precordiais* (V_1-V_6) registram os potenciais elétricos de uma pequena área subjacente ao eletrodo explorador e todos os fenômenos elétricos do ciclo cardíaco são analisados desse ponto. Essas derivações são consideradas unipolares porque utilizam um eletrodo explorador no tórax em

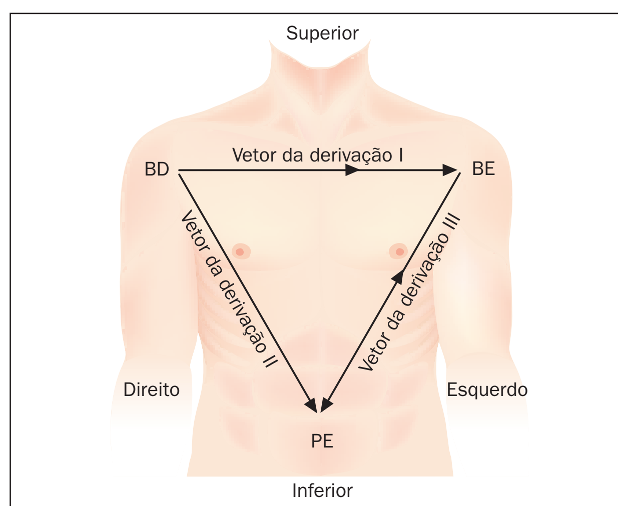


Figura 6. Triângulo de Einthoven.

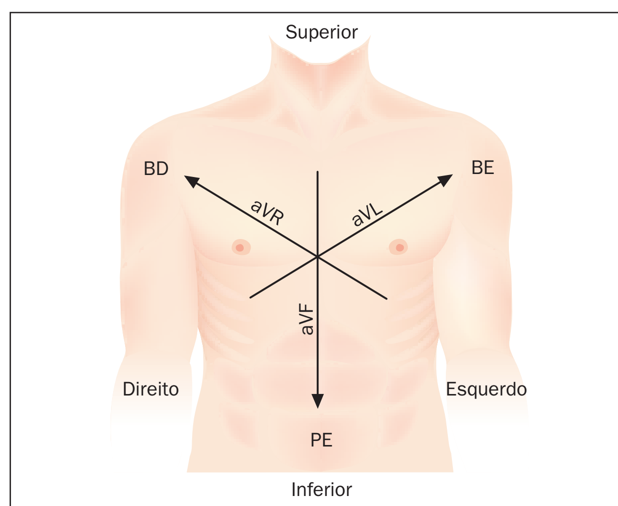


Figura 7. Derivações unipolares amplificadas dos membros.

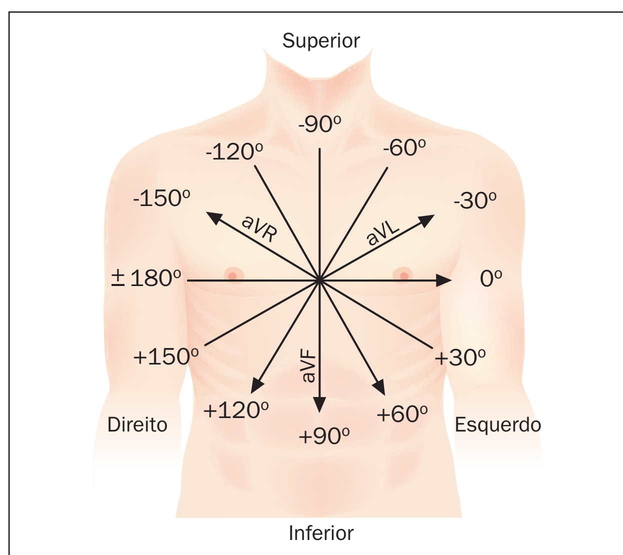


Figura 8. Sistema hexaxial de derivações.

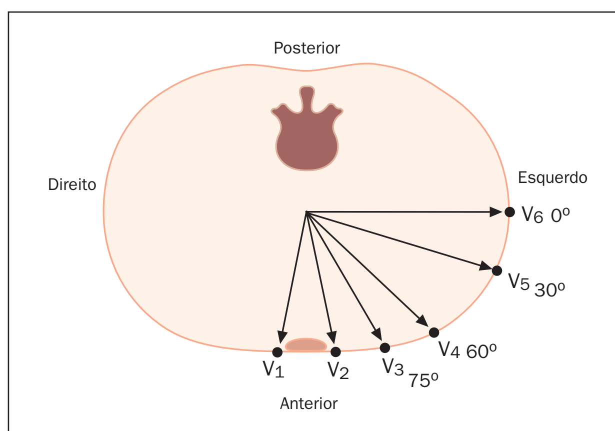


Figura 9. Posição dos eletrodos precordiais.

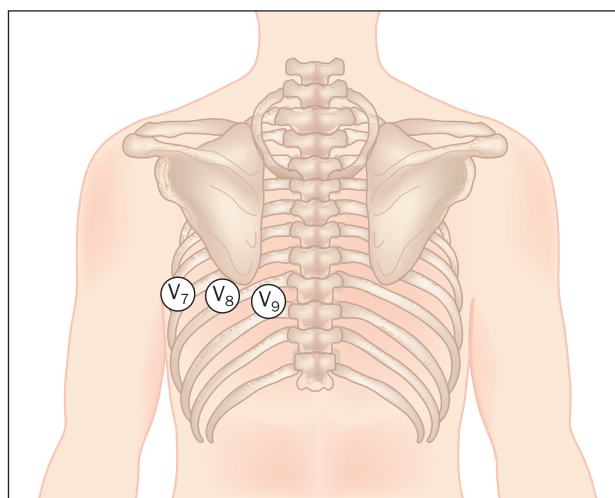


Figura 10. Derivações precordiais posteriores.

relação a um *eletrodo indiferente* (*central terminal de Wilson*), com potencial próximo a zero. Os eletrodos precordiais devem ser colocados de forma criteriosa nas seguintes localizações[12-14] (Figura 9):

- V_1: 4º espaço intercostal direito, próximo à borda esternal direita;
- V_2: 4º espaço intercostal esquerdo, próximo à borda esternal esquerda;
- V_3: à meia distância entre V_2 e V_4;
- V_4: 5º espaço intercostal esquerdo, na linha hemiclavicular;
- V_5: no mesmo nível de V_4, na linha axilar anterior;
- V_6: no mesmo nível de V_4, na linha axilar média.

Os eletrodos exploradores das derivações V_1 e V_2 estão mais próximos do ventrículo direito e do septo interventricular e aqueles das derivações V_5 e V_6 estão mais próximos da parede anterior e ântero-lateral do ventrículo esquerdo. Em geral, a onda R é progressivamente mais ampla de V_1 a V_6 e, ao contrário, a onda S é progressivamente menos profunda de V_1 a V_6. Além disso, essas derivações precordiais podem ser complementadas por derivações precordiais direitas (V_3R-V_6R), constituindo imagens em espelho das derivações esquerdas, e derivações precordiais posteriores (V_7-V_9) (Figura 10). Também é possível construir um sistema hexaxial dessas derivações unipolares precordiais, o que revela a orientação espacial dessas seis derivações (V_1-V_6) no plano horizontal (PH).

Vetores cardíacos

O *vetor cardíaco resultante* ou *eixo elétrico* constitui a soma dos potenciais elétricos do ciclo cardíaco, refletidos no plano frontal (PF) ou horizontal (PH). Para a determinação dos vetores resultantes de P, QRS e T, utilizam-se os sistemas hexaxiais já definidos. No PF, o eixo elétrico médio dessas deflexões tem orientação praticamente semelhante, variando de -30º a +90º. Considera-se desvio do eixo elétrico médio para a esquerda quando este se encontra entre -30º e -90º, e para a direita, quando se encontra entre +90º e +180º.[15]

Para a compreensão de determinada morfologia das deflexões do ECG, deve-se ter em mente três princípios básicos da eletrocardiografia:

1. A onda de despolarização que se aproxima do eletrodo explorador de uma determinada derivação registra deflexão positiva no ECG, ou seja, para cima da linha de base.
2. A onda de despolarização que se distancia do eletrodo explorador de uma determinada derivação registra deflexão negativa no ECG, ou seja, para baixo da linha de base.

3. A onda de despolarização que é perpendicular ao eletrodo explorador de uma determinada derivação registra deflexão bifásica (igualmente positiva e negativa) no ECG, ou seja, para cima e para baixo da linha de base.

Papel de registro do eletrocardiograma

Registra-se o ECG em um papel milimetrado, com linhas horizontais e verticais, separadas por intervalos de 1 mm e linhas mais espessas com intervalos de 5 mm. As linhas mais finas formam quadrados com 1 mm de cada lado e as linhas espessas formam quadrados com 5 mm de cada lado ou cinco quadrados menores. O tempo é medido pelas linhas horizontais de forma que na velocidade de registro habitual de 25 mm/s, um quadrado pequeno = 0,04 s. A voltagem é medida pelas linhas verticais que, na calibração padrão, 10 mm = 1 mV. O registro pode ser realizado nas clássicas tiras de papel ou em página (Figura 11).

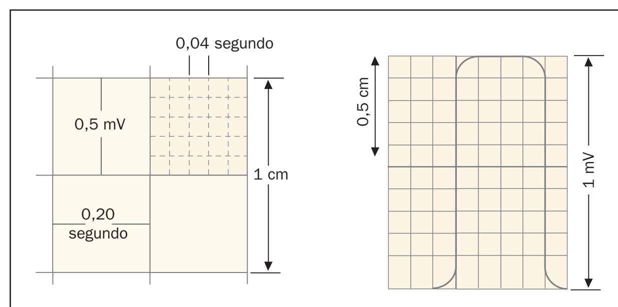


Figura 11. Papel de registro do ECG.

Características normais e patológicas do ECG

Para facilitar o resumo, a compreensão e a exposição das principais características normais e patológicas do ECG, os critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico são resumidos em tabelas, que também revelam esquemas didáticos desses aspectos. No CD-ROM anexo, ilustramos alguns traçados característicos.

Sobrecarga de câmaras

O ECG não é um método de imagem e, por essa razão, devem-se evitar os termos hipertrofia ou dilatação de câmaras cardíacas. Essas denominações devem ser reservadas, por exemplo, para a ecocardiografia que, ainda, tem maior sensibilidade e especificidade. Na eletrocardiografia, utiliza-se o termo *sobrecarga*, que pode ter como substrato anatômico dilatação ou também hipertrofia (Tabelas I e II).

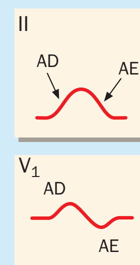
Atrasos da condução intraventricular (bloqueios)

O termo *bloqueio de ramo*, apesar de amplamente utilizado na prática clínica, induz a erro de interpretação, uma vez que encerra uma conotação definitiva da interrupção do estímulo, quando na realidade o que ocorre é um *atraso* na condução. Esse atraso na condução de graus diferentes provoca também diferentes alterações na *morfologia* e na *duração* do complexo QRS. De acordo com esse raciocínio, torna-se dispensável a caracterização como completo ou incompleto, substituída, convenientemente, por graus *leve, moderado* ou *avançado* (Tabela III).

Bloqueios fasciculares ou divisionais

Os atrasos da condução em fascículos ou divisões dos ramos principais do feixe de His têm expressões eletrocardiográficas bem definidas para a maioria, mas em virtude da grande variação anatômica, principalmente das divisões do ramo esquerdo, existe controvér-

Tabela I. Critérios de normalidade da onda P e de sobrecarga atrial[16-19]

	Esquema didático
Características da onda P normal	
Duração < 110 ms (avaliada em D_2)	
Morfologia: morfologia arredondada, monofásica e, ocasionalmente, com pequenos entalhes	
Amplitude: no máximo 2,5 mm (avaliada em D_2)	
Polaridade: entre +30° e +70° no PF, assim, é positiva em D_1, D_2, aVF e de V_3-V_6. Em geral, isodifásica em V_1	

(continua)

Tabela I. Critérios de normalidade da onda P e de sobrecarga atrial[16-19] *(cont.)*

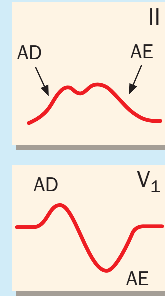
Sobrecarga atrial esquerda (SAE)

Duração > 110 ms (avaliada em D_2)

Morfologia: onda P bífida em D_2 e bifásica em V_1 em que o componente terminal negativo é profundo (≥ 1 mm)

Amplitude: pouca ou nenhuma alteração

Polaridade: desvio do eixo elétrico da onda P para a esquerda no PF (> +30°)



Sobrecarga atrial direita (SAD)

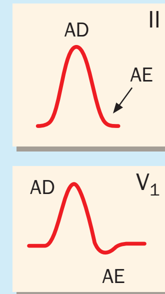
Duração: próxima do normal (< 110 ms)

Morfologia: pontiaguda em D_2, D_3 e aVF

Amplitude: aumentada (> 2,5 mm) em D_2, D_3 e aVF, além de aumento da deflexão inicial positiva (> 1,5 mm) em V_1, V_2 e V4R (denominação clássica de *P. pulmonale*)

Polaridade: pode haver desvio do eixo elétrico para a direita (> +80°) no PF

Sinais indiretos de SAD: registro de complexo qR em V_1 ou complexo QRS com diminuição da amplitude, com evidente aumento desse complexo em V_2 (sinal de Peñaloza e Tranchesi)



Sobrecarga biatrial (SBA)

Duração: aumentada (> 110 ms em D_2, D_3 e aVF)

Morfologia: dependente do predomínio de SAE ou SAD

Amplitude: aumentada (> 2,5 mm em D_2, D_3 e aVF)

Polaridade: dependente do predomínio de SAE ou SAD

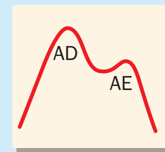


Tabela II. Critérios de normalidade do complexo QRS e de sobrecarga ventricular[20-26]

Esquema didático

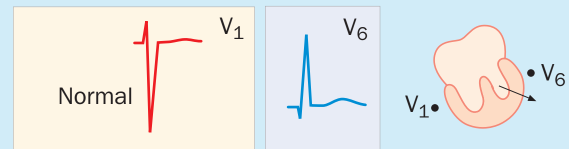
Características do complexo QRS normal

Duração < 110 ms

Morfologia: variável em diferentes derivações.

Amplitude: variável em diferentes derivações.

Polaridade: entre -30° e +130° no PF, com registro de onda R quase sempre dominante em D_1 e D_2 e onda S quase sempre dominante em aVR.



(continua)

Tabela II. Critérios de normalidade do complexo QRS e de sobrecarga ventricular[20-26] *(cont.)*

Sobrecarga ventricular esquerda (SVE)

Duração < 110 ms (aumento do tempo de ativação ventricular)

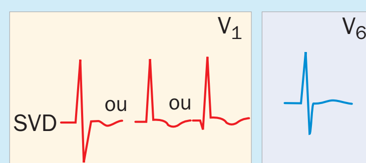
Morfologia: atenuação da onda q inicial das derivações precordiais esquerdas.

Amplitude: aumentada: $RaVL + SV_3 < 25$ mm (homens)
$RaVL + SV_3 < 25$ mm (mulheres)
$SV_1 + RV_5$ ou $RV_6 > 35$ mm
RV_5 ou $RV_6 \geq 25$ mm
$RaVL > 11$ mm
$SV_1 > 20$ mm
$RV_6 > 20$ mm
$RV_6 > RV5$
RD_1 ou $RaVL > 15$ mm
$RD_1 + SD_3 > 25$ mm

Polaridade: desvio do eixo elétrico para a esquerda no PF, com sentido anti-horário.

Sinais indiretos ou associados à SVE: SAE. Alterações do segmento ST e da onda T. Inversão da onda U em derivações precordiais esquerdas.

Sobrecarga ventricular direita (SVD)



Duração < 110 ms

Morfologia: padrões clássicos em V_1: onda R ampla (qR, rR e rsR').
Complexo RS (Rs ou Rsr')
Complexo rS (rS ou rsr')

Derivações precordiais esquerdas: complexos RS ou rS.

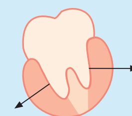
Padrão S_1, S_2 S_3

Amplitude: aumentada: $RV_1 \geq 7$ mm
$SV_1 < 2$ mm
Razão R/S em V_5 ou $V_6 < 0{,}1$
$rsr'V_1 > 10$ mm
$RV_1 + SV_5$ ou $SV_6 > 15$ mm
$RaVR > 5$ mm
RV_5 ou $RV_6 < 5$ mm

Polaridade: desvio do eixo elétrico para a direita (> +90°) no PF, com sentido horário.

Sinais associados à SVD: alterações da repolarização ventricular em derivações precordiais direitas (V_1-V_2).

Sobrecarga biventricular (SBV)



Duração < 110 ms

Morfologia: dependente do predomínio de SVE ou SVD.

Amplitude: existe aumento da amplitude da onda R em derivações precordiais esquerdas e direitas, dependendo de eventual predomínio de SVE ou SVD.

Polaridade: dependente do predomínio de SVE ou SVD.

sia quanto ao conceito de condução trifascicular. Independentemente da discussão relacionada à disposição anatômica, identificam-se diferentes padrões eletrocardiográficos relacionados a esses atrasos de condução, cujos critérios encontram-se na Tabela IV.

Isquemia, lesão e necrose

As alterações do ECG relacionadas à isquemia, lesão e necrose serão separadas somente para fins didáticos, uma vez que no infarto do miocárdio essas três áreas coexistem.[35]

Tabela III. Critérios eletrocardiográficos dos bloqueios de ramo[27-31]

Esquema didático

Bloqueio do ramo esquerdo (BRE)

Grau avançado

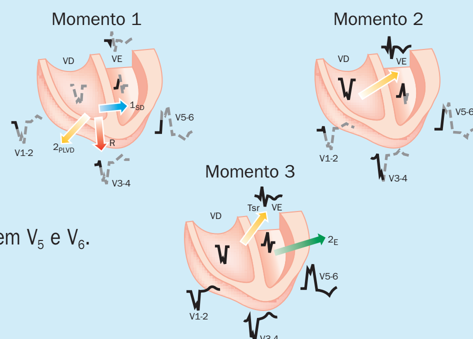
Duração do complexo QRS ≥ 120 ms

Ondas R alargadas e monofásicas, geralmente com entalhes e empastamentos em D_1, V_5 e V_6
(aspecto em torre).

Ausência de ondas q em D_1, V_5 e V_6.

Aumento do tempo de ativação ventricular com atraso da deflexão intrinsecóide de 0,10 s em V_5 e V_6.

Deslocamento do segmento ST e da onda T na direção oposta à maior deflexão do QRS.



Grau leve a moderado

Duração do complexo QRS de 0,10 a 0,12 s.

Aumento do tempo de ativação ventricular com atraso do início da deflexão intrinsecóide de pelo menos 0,06 s, mais nítido nas derivações precordiais esquerdas.

Ausência de onda q em derivações precordiais esquerdas.

Entalhe na fase ascendente da onda R em derivações precordiais esquerdas.

Bloqueio do ramo direito (BRD)

Grau avançado

Duração do complexo QRS ≥ 120 ms.

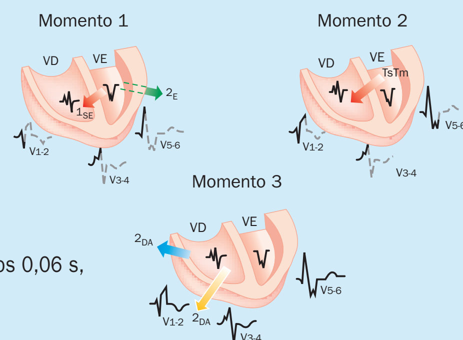
As derivações precordiais direitas, principalmente V_1, registram onda R alargada, com freqüência entalhada e, em geral, mais ampla que a onda r inicial (rSR' ou rsR').

Complexos QRS polifásicos (bi ou trifásico), de pequena magnitude (compressos) em D_2, D_3, aVF e V_2.

Aumento do tempo de ativação ventricular com atraso da deflexão intrinsecóide de pelo menos 0,06 s, mais nítido nas derivações precordiais direitas.

Onda S alargada nas derivações D_1, V_5 e V_6.

Onda T com direção oposta à deflexão terminal do complexo QRS.



Grau leve a moderado

Duração do complexo QRS de 0,08-0,12 s.

Diminuição progressiva da onda S em V_2 quando se comparam diferentes traçados.

Empastamento da onda S em V_2.

Registro de padrões rsr' ou rsR' em V_2 e ulteriormente em V_1.

Onda T com direção oposta à deflexão terminal do complexo QRS.

Figuras modificadas de Moffa PJ, Sanches PCR (coord.). Eletrocardiograma: normal e patológico. 7.ed. São Paulo: Rocca, 2001.

Isquemia

A *isquemia* (do grego *ischo* = deter e *haima* = sangue) decorre da deficiência de oxigênio em relação à demanda de oxigênio do miócito, acarretando disfunção miocárdica sem sofrimento ou lesão permanente. Compromete vários fatores que são responsáveis ou desempenham alguma função na geração do potencial de ação transmembrana. As repercussões no traçado eletrocardiográfico variam e dependem de quatro fatores principais: duração, extensão, topografia e existência de alterações pregressas no ECG.

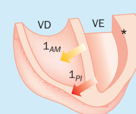
A duração da isquemia é um fator decisivo na magnitude dos efeitos anatomopatológicos no miocárdio e, conseqüentemente, no ECG, na seguinte seqüência: (1) inferior a 2 minutos, isquemia miocárdica sem atordoamento miocárdico, (2) de 2 a 20 minutos, isquemia miocárdica grave com *atordoamento miocárdico*, (3) superior a 20 minutos (*necrose*), *infarto do miocárdio* e (4) redução lenta e gradual do fluxo sangüíneo, miocárdio

Tabela IV. Critérios eletrocardiográficos dos bloqueios divisionais[32-34]

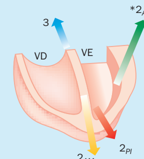
Esquema didático

Bloqueio da divisão ântero-superior esquerda do feixe de His (BDAS)

Momento 1



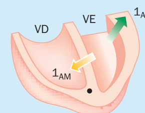
Momento 2



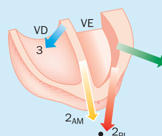
Duração	≤ 120 ms
Eixo do QRS (PF)	-45° e -110°
TAV* ≥ 45 ms	R – aVL
Morfologia em D_1 e aVL	QR
Morfologia em D_2, D_3 e aVF	RS (S_3 > S_2)
Morfologia em V_2 e V_3	Normal
Amplitude	S3 ≥ 15 mm
Expressão do fenômeno elétrico	Plano frontal
Relação temporal entre as derivações D_2 e D_3	r-D_3 é mais precoce que o r-D_2 (com rotação anti-horária)
Relação temporal entre as derivações aVL e V_6	R-aVL mais tardio que o R-V_6 (com rotação anti-horária)
V_2 e V_3	

Bloqueio da divisão póstero-inferior esquerda do feixe de His (BDPI)

Momento 1



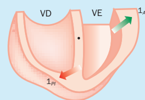
Momento 2



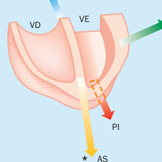
Duração	≤ 120 ms
Eixo do QRS (PF)	+80° e +110°
TAV* ≥ 45 ms	S – D_3
Morfologia em D_1 e aVL	RS
Morfologia em D_2, D_3 e aVF	QR (R_3 > R_2)
Morfologia em V_2 e V_3	Normal
Amplitude	R_3 ≥ 15 mm
Expressão do fenômeno elétrico	Plano frontal
Relação temporal entre as derivações D_2 e D_3	q-D_3 é mais precoce que o q-D_2 (com rotação horária)
Relação temporal entre as derivações aVL e V_6	S-aVL mais precoce que S-V_6
V_2 e V_3	

Bloqueio da divisão ântero-medial (septal) esquerda do feixe de His (BDAM)

Momento 1



Momento 2



Duração	≤ 120 ms
Eixo do QRS (PF)	Normal
TAV* ≥ 45 ms	R – V_2
Morfologia em D_1 e aVL	Normal
Morfologia em D_2, D_3 e aVF	Normal
Morfologia em V_2 e V_3	QR (R_2 > R_3)
Amplitude	RV_2 ≥ 15 mm
Expressão do fenômeno elétrico	Plano horizontal
Relação temporal entre as derivações D_2 e D_3	Rotação variável
Relação temporal entre as derivações aVL e V_6	R-V_2 mais precoce que R-V_3 (com rotação anti-horária ou horária)
V_2 e V_3	

(continua)

Tabela IV. Critérios eletrocardiográficos dos bloqueios divisionais[32-34] *(cont.)*

Bloqueio da divisão superior do ramo direito do feixe de His (BDSRD)	
Duração	≤ 120 ms
Eixo do QRS (PF)	Entre –140° e –160° (IV quadrante)
TAV*	Normal
Morfologia em D_1 e aVR	S terminal - D_1 e R terminal - aVR
Morfologia em D_2, D_3 e aVF	RS ($S\text{-}D_2 > S\text{-}D_3$) S terminal em V_6
Morfologia em V_6	$S\text{-}D_3$ entre 5 e 10 mm
Amplitude	Plano frontal
Expressão do fenômeno elétrico	
Bloqueio da divisão inferior do ramo direito do feixe de His (BDIRD)	
Duração	≤ 120 ms
Eixo do QRS (PF)	Eixo entre +120° e +150°
TAV*	Normal
Morfologia em D_1 e aVR	S terminal em D_1 e R terminal em aVR
Morfologia em D_2, D_3 e aVF	R ($R\text{-}D_2 \geq R\text{-}D_3$)
Amplitude	$R\text{-}D_2$ e D_3 entre 5 e 10 mm
Expressão do fenômeno elétrico	Plano frontal

* TAV = tempo de ativação ventricular.
Figuras modificadas de Moffa PJ, Sanches PCR (coord.). Eletrocardiograma: normal e patológico. São Paulo: Rocca, 7.ed. 2001.

hibernado. Quanto à extensão, a isquemia pode envolver toda a parede miocárdica (transmural) ou apenas a região subendocárdica. Em relação à topografia, a isquemia pode comprometer diferentes regiões do miocárdio como, por exemplo, inferior, anterior ou outras áreas. As alterações pregressas do ECG (BRE, ritmo de marca-passo, síndrome de pré-excitação e alterações inespecíficas da repolarização ventricular) podem mascarar as alterações desencadeadas pela isquemia.

As alterações mais precoces no ECG, provocadas pela isquemia (inferior a 2 minutos), envolvem a forma, a amplitude e a direção da onda T. Esta última, quando normal, tem forma assimétrica, ou seja, o ramo ascendente tem contorno mais empastado e menos íngreme que o descendente, e o pico é relativamente arredondado. Em geral, a amplitude não é superior a 6 mm no PF e 10 mm no PH. Na vigência de isquemia, a onda T passa a ter forma mais simétrica, mais estreita e pico pontiagudo, assemelhando-se à extremidade de uma seta (/\). Para essa configuração, também contribui a retificação do segmento ST, isto é, o registro mais isoelétrico desse segmento ou mesmo o seu desaparecimento, sendo englobado pela onda T. Ocorre aumento da amplitude da onda T, independentemente se positiva ou negativa. O vetor médio da onda T passa a ter direção oposta à superfície da região isquêmica, em geral referido como o vetor que "foge" dessa área. Assim, as derivações orientadas para a superfície da área isquêmica registram ondas T negativas (*alterações indicativas*), e as derivações com orientação oposta à área isquêmica, portanto voltadas para as áreas sem isquemia, registram ondas T positivas (*alterações recíprocas*). Dependendo da fase de isquemia, denominada hiperaguda, o aumento da amplitude da onda T pode alcançar 50% da amplitude do QRS ou mesmo ultrapassá-lo, razão da grande modificação do potencial de ação epicárdico (Figura 12).

A gênese dessas modificações na onda T parece ser o desequilíbrio no processo de repolarização provocado pela isquemia, ou melhor, a alteração na seqüência ordenada do processo de repolarização, extinguindo o seu sincronismo normal. Ocorre atraso da repolarização na área isquêmica, de maneira que as forças de repolarização da onda T nas áreas normais do coração passam a predominar porque surgem com mais precocidade e sem oposição das forças da área comprometida. Dessa forma, como já mencionado, o vetor médio da onda T tem direção oposta à da área isquêmica, isto é, "foge" dessa área.

Lesão

Lesão significa progressão do comprometimento isquêmico do miocárdio, ou seja, o agravamento da insuficiência coronária (superior a 2 minutos), manifestando-se pela modificação do contorno e pelo desnível

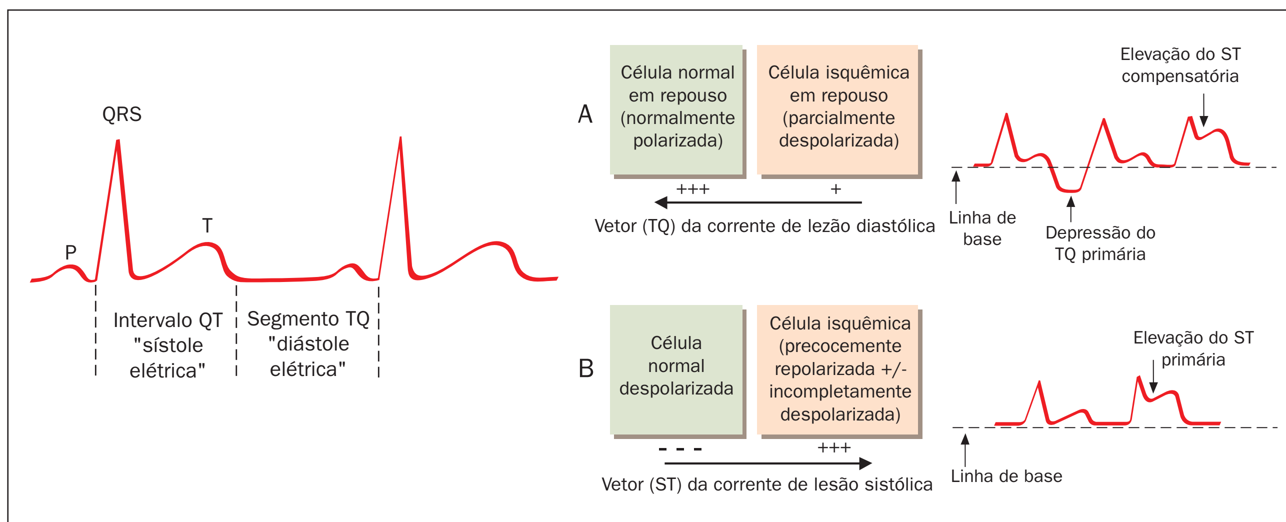


Figura 12. Eletrogênese da corrente de lesão.

do segmento ST. A isquemia mais grave provoca as seguintes alterações na atividade elétrica do coração: (1) redução do potencial de repouso transmembrana, (2) diminuição da duração do potencial de ação da área isquêmica e (3) diminuição da velocidade de elevação e amplitude da fase 0. Em suma, a redução da amplitude e o encurtamento do potencial de ação gera um gradiente de voltagem entre as áreas lesadas e normal, resultando no fluxo de corrente entre essas regiões e nas alterações do segmento ST.

Tradicionalmente, essas alterações são explicadas pelas teorias das *correntes de lesão sistólica e diastólica.* Na diástole, o potencial de repouso transmembrana dos miócitos e a linha basal do ECG convencional estão no mesmo nível (normal). Com o início da *lesão*, o potencial de repouso intracelular diminui (de -90 mV para -70 mV), fazendo com que a linha de base do ECG se desloque para baixo do nível pré-lesão. Como os miócitos lesados perdem íons negativos, o meio extracelular dessa área lesada torna-se relativamente negativo, ou melhor, menos positivo que aquele dos miócitos normais, criando uma *corrente de lesão* entre essas áreas (da área lesada negativa para a área normal positiva). Isso provoca o deslocamento para cima da linha de base do ECG convencional das derivações que exploram a área lesada. A despolarização, em virtude da mudança elétrica para a negatividade da área normal, praticamente reduz a diferença de potencial entre as áreas lesada e normal, fazendo com que o segmento ST permaneça no nível pré-lesão, que está relativamente mais elevado que a linha basal da lesão. Como conseqüência, o segmento ST parece estar deslocado para cima em relação à linha de base do ECG, de maneira que a aparente existência da corrente de lesão sistólica, na realidade, reflete o desaparecimento da corrente de lesão diastólica. Após o término da repolarização, a corrente de lesão entre as áreas lesada e normal é restabelecida e a linha de base do ECG desce novamente para o mesmo nível que se encontrava antes da despolarização (Figura 13).

Enfim, a elevação do segmento ST nas derivações que exploram a área lesada, além de representar o retorno passivo da linha de base para o nível pré-lesão, reflete o deslocamento positivo, ativo e real desse segmento. Assim, quando acontece a despolarização das áreas normal e lesada, a superfície dos miócitos normais, em virtude da maior polarização inicial, é capaz de reter mais íons negativos e, conseqüentemente, torna-se mais negativa que as áreas lesadas, que estão relativamente mais positivas. Assim, o segmento ST torna-se ativamente elevado acima e abaixo da linha de base pré-lesão em decorrência da diferença de potencial relativa existente no final da despolarização. Por fim, a corrente de lesão reflete o desaparecimento do desnível diastólico da linha de base e a elevação ativa do segmento ST. Para a interpretação clínica do ECG, o vetor da corrente de lesão aponta para a área lesada, ou seja, aponta para o epicárdio na vigência de lesão epicárdica e transmural e para o endocárdio na vigência de lesão subendocárdica.

Necrose

Na vigência de necrose, o miócito não pode ser mais ativado e, no ECG, manifesta-se por perda das forças elétricas, ou melhor, por deflexão negativa ou diminuição da deflexão positiva habitual. As forças vetoriais de despolarização têm direção oposta à área de necrose, ou seja, "fogem" dessa área. A necrose miocárdica manifesta-se por diferentes alterações do ECG decorrentes da perda da deflexão positiva do complexo QRS nas derivações voltadas para a área necrótica. Desse modo, é possível identificar diferentes padrões eletrocardiográficos sugestivos de necrose.

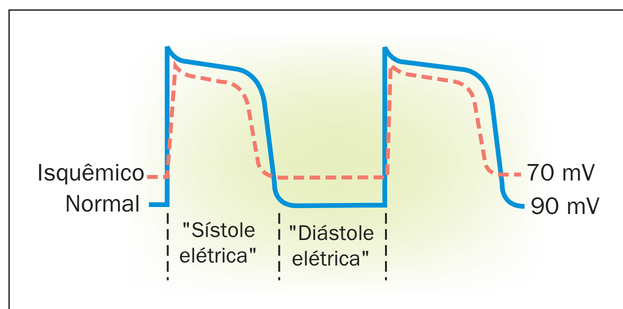


Figura 13. Modificações da isquemia.

Complexo QS: registrado em derivações voltadas para a área necrótica, principalmente na vigência de infarto do miocárdio transmural. Isso reflete a ausência de tecido viável sobre a superfície da área necrótica. Constitui achado mais fidedigno se acompanhado de alterações do segmento ST e da onda T. No entanto, pode ser registrado em V_1 sem qualquer significado patológico. Além disso, o padrão QS em D_3 é comumente encontrado em brevilíneos com o coração em posição horizontal, e em aVL em longilíneos com o coração em posição vertical.

Complexo QR ou qR: registrado nas derivações voltadas para a área necrótica e constituídos por onda Q patológica, seguida de ondas r ou R. A onda Q anormal tem duração ≥ 40 ms (1 mm) e amplitude superior a 25% da onda R do mesmo complexo QRS. Isso pode ser secundário a: (1) extensão subendocárdica ou subepicárdica do infarto, diminuindo a quantidade de tecido viável, mas sem extingui-lo totalmente e reduzindo a amplitude da onda R; (2) bloqueio focal peri-infarto, o que acarreta o atraso da ativação do tecido viável remanescente sobre a superfície da área necrótica; (3) atraso da condução intraventricular (p. ex.: BRD) e bloqueio divisional peri-infarto. Em algumas derivações, como D_3, aVF, aVL e aVR, a ausência de pequena onda "r" inicial pode resultar em complexo QR ou QS sem significado patológico.

Seqüência anormal da magnitude das ondas "q" habituais ou ausência destas: registrada nas derivações precordiais voltadas para o VE (V_4-V_6) que, em geral, registram ondas "q" progressivamente mais profundas. A ausência desse aprofundamento progressivo (q-V_4 > q-V_6) é sugestiva de infarto transmural do terço inferior do septo interventricular.

Perda da deflexão positiva em derivações que são iniciadas dessa forma: registrada sobretudo nas derivações precordiais V_1 e V_2, na vigência de necrose miocárdica da porção média do septo interventricular. O complexo rS, em geral registrado nessas derivações, é substituído por complexo QS ou por rS de amplitude diminuída, habitualmente referido com baixa progressão da onda "r" (V_1-V_3). Além disso, se ocorrer diminuição abrupta da onda "r" em V_4, com amplitude normal de V_1-V_3 e de V_5 ou V_6, presume-se que haja necrose subepicárdica do terço inferior do septo interventricular.

Ondas R amplas em derivações precordiais direitas: podem refletir a necrose miocárdica da parede posterior, decorrente da perda de forças elétricas dessa área. Representam a imagem em espelho dos complexos QS registrados pelas derivações voltadas para a parede posterior do VE e a maior magnitude das forças elétricas da parede anterior, sem a oposição das forças elétricas da parede posterior necrosada.

Diminuição da amplitude da onda R: registrada em derivações com onda R dominante, por exemplo, o complexo qR das derivações laterais esquerdas (D_1, aVL, V_5 e V_6).

A correlação dos achados do ECG com a topografia do infarto encontra-se na Tabela V.

Alterações metabólicas e agentes

Várias enfermidades sistêmicas, condições fisiológicas e medicamentos podem alterar o ECG. Serão resumidos os de maior importância para o clínico.[36]

As alterações da concentração sérica do *cálcio* modificam principalmente a duração do potencial de ação. A *hipercalcemia* diminui a duração do intervalo QT e a *hipocalcemia* prolonga a duração desse intervalo. Além disso, a hipercalcemia grave (CA^{2+} ≥ 15 mg/dl) pode registrar a diminuição da amplitude da onda T, desenvolvimento de entalhes ou inversão e, eventualmente, a emergência elevada do segmento ST (sobretudo em V_1-V_2), simulando corrente de lesão.

A elevação dos níveis séricos de *potássio* revela, no início, a modificação da configuração da onda T, tor-

Tabela V. Correlação entre a topografia da área infartada e as derivações eletrocardiográficas

Topografia da área infartada	Derivações que registram alterações no ECG
Inferior	D_2, D_3 e aVF
Septal	V_1-V_2
Anterior	V_3-V_4
Ântero-septal	V_1-V_4
Anterior extenso	D_1, aVL, V_1-V_6
Lateral	D_1, aVL, V_5 e V_6
Lateral alto	D_1 e aVL
Posterior (associado a IM inferior ou lateral)	Onda R ampla em V_1
Ventrículo direito (VD) – (associado a IM inferior)	Elevação do segmento ST em V_1 e V_4R

nando-a mais estreita e pontiaguda (*em tenda*). Em seguida, ocorre alargamento progressivo do complexo QRS e diminuição da amplitude da onda P. É possível evidenciar graus progressivos de bloqueio atrioventricular (AV), chegando ao bloqueio AV de terceiro grau. A ausência completa de ondas P pode representar ritmo de escape juncional ou *ritmo sinoventricular*, ou seja, o ritmo sinusal mantém a condução entre os nós SA e AV, porém sem registro evidente de onda P. A hiperpotassemia moderada a grave pode acarretar o supradesnível do segmento ST nas derivações precordiais direitas (V_1-V_2). A hiperpotassemia ainda mais grave provoca assistolia, às vezes, precedida por traçado com padrão ondulatório (onda senoidal). Além disso, existe a possibilidade de hiperpotassemia com manifestações atípicas no ECG. As manifestações eletrocardiográficas da *hipopotassemia* envolvem o infradesnível do segmento ST, com retificação da onda T e aumento da amplitude da onda U, que pode exceder àquela da onda T. A hipopotassemia pode provocar prolongamento do intervalo QT e predispor ao desenvolvimento de *torsade de pointes* (ver Arritmias Cardíacas).

A *hipotermia sistêmica* pode acarretar o registro de elevação convexa e distinta da junção do segmento ST (ponto J) com o complexo QRS, configurando a *onda J ou onda de Osborn*. Algumas lesões do sistema nervoso central (p. ex.: hemorragia intracerebral e tumor) podem ser acompanhadas do registro de onda T negativa, profunda e alargada, com aumento do intervalo QTc.

O *digital* altera o segmento ST e a onda T, com o clássico aspecto “em colher”, além de encurtar o intervalo QTc e aumentar a amplitude da onda U. A denominação *intoxicação digitálica* refere-se aos efeitos sistêmicos de doses excessivas desse agente, incluindo náusea, vômito e anorexia, alterações da condução AV e IV e arritmias. Os antiarrítmicos provocam alterações do traçado eletrocardiográfico que serão discutidas em seção específica (arritmias cardíacas). Quanto aos medicamentos não relacionados à doença cardiovascular, os *antidepressivos tricíclicos* são capazes de prolongar o intervalo QTc, provocar alterações do segmento ST e da onda T, aumentar a duração do complexo QRS e desencadear taquicardias supra e ventriculares, em geral com doses mais elevadas. A utilização do *carbonato de lítio* desencadeia, com maior freqüência, alterações da onda T, no entanto, raramente, pode desencadear disfunção do nó sinusal, bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueio sinoatrial.

Resumo

Este capítulo resume os conceitos básicos sobre eletrocardiografia e os critérios (Tabelas I a V) necessários para a sua interpretação. A seguir, resumimos os aspectos principais para a análise abrangente do ECG:

- defina o ritmo cardíaco (regular ou irregular e a relação entre as ondas P e os complexos QRS);
- estabeleça a freqüência cardíaca;
- identifique a onda P. Examine morfologia, duração e eixo elétrico da onda P;
- verifique o intervalo PR;
- examine morfologia, duração e eixo elétrico do complexo QRS;
- examine a morfologia do complexo QRS nas diferentes derivações;
- verifique o intervalo QT e calcule o QTc;
- examine o segmento ST e a onda T nas diferentes derivações.

Bibliografia

1. Moffa PJ, Sanches PCR. Tranchesi – Eletrocardiograma normal e patológico. 7.ed. São Paulo: Roca, 2001.
2. Macfarlane PW, Lawrie TD (eds.). Comprehensive electrocardiology: theory and practice in health and disease. New York: Pergamon Press, 1989.
3. Surawicz B, Knilans TK. Chou’s electrocardiographyin clinical practice. Adult and pediatric. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2001.
4. Goldberger AL. Clinical electrocardiography: A simplified approach. 7.ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007.
5. Pastore CA, Grupi CJ, Moffa PJ. Eletrocardilogia atual. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
6. Anderson RH, Ho SY, Wharton J, Becker AE. Gross anatomy and microscopy of the conducting system. In: Mandel WJ (ed.). Cardiac arrhythmias: their mechanisms, diagnosis, and management. Philadelphia: JB Lippincott, 1995. p.13-54.
7. Jain M, Wagner R. Introduction to biological membranes. New York: Wiley, 1980.
8. Lewis DL, Lechleiter JD, Kim D, et al. Intracellular regulation of ion channels in cell membranes. Mayo Clin Proc 1990; 65:1127-43.
9. Nürnberg B, Gudermann T, Schultz G. Receptors and G proteins as primary components of transmembrane signal transduction. Part 2. G proteins: Structure and function. J Mol Med 1995; 73:123-32.
10. Sather WA, Yang J, Tsien RW. Structural basis of ion channel permeation and selectivity. Curr Opin Neurobiol 1994; 4:313-23.
11. Ramanathan C, Jia P, Ghanen R, et al. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological condition. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:6309.
12. Kligfield P, Gettes L, Bailey JJ, et al. Recommendation for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part I: The electrocardiogram and its technology: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 2007; 115:1306.
13. Bacharova L, Selvester RH, Engblom H, Wagner GS. Where is the central terminal located? In search of understanding the use of the Wilson central terminal for production of 9 of the 12 electrocardiogram leads. J Electrocardiol 2005; 38:119.
14. Rautaharju PM. Elusive understanding of electrocardiographic lead networks. J Electrocardiol 2005; 38:128.
15. Olson CW, Warner RA, Wagner GS, Selvester RH. A dynamic three-dimensional display of ventricular excitation and the gen-

eration of the vector and electrocardiogram. J Electrocardiol 2001; 34(suppl):7-15.
16. Kaplan JD, Evans T Jr, Foster E, et al. Evaluation of electrocardiographic criteria for right atrial enlargement by quantitative two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 23:747-52.
17. Romhilt DW, Bove KE, Conradi S, Scott RC. Morphologic significance of left atrial involvement. Am Heart J 1972; 83:322-7.
18. Scott CC, Leier CV, Kilman JW, et al. The effect of atrial histology and dimension on P wave morphology. J Electrocardiol 1983; 16:363-6.
19. Ariyarajah V, Assad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block. Pandemic prevalence, significance, and diagnosis. Chest 2005; 128:970.
20. Devereux RB, Reichek N. Repolarization abnormalities of left ventricular hypertrophy. J Electrocardiol 1982; 15:47.
21. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. J Am Coll Cardiol 1985; 6:572-89.
22. Romhilt DW, Bove KE, Norris RJ, et al. A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. Circulation 1969; 40:185-95.
23. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of left ventricular mass by simple voltage-duration products. J Am Coll Cardiol 1995; 25:417-23.
24. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1994; 74:714-9.
25. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. J Am Coll Cardiol 1996; 27:124-31.
26. Surawicz B. Electrocardiographic diagnosis of chamber enlargement. J Am Coll Cardiol 1986; 8:711-24.
27. Vassalo JA, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. Circulation 1984; 69:914.
28. Vassalo JA, et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: Effect of underlying heart disease. J Am Coll Cardiol 1962; 63:508.
29. Flowers NC. Left bundle branch block: A continuously evolving concept. J Am Coll Cardiol 1987; 9:684.
30. Wyndham CR, et al. Epicardial activation in patterns with left bundle branch block. Circulation 1980; 61:696.
31. Walston A, Boineau JP, Scapch MS, et al. Relationship between ventricular depolarization and QRS in right and left bundle branch block. J Electrocardiol 1968; 1:155.
32. Tranchesi J, Grinberg M, Moffa PJ, et al. Os bloqueios das divisões do ramo esquerdo (hemibloqueios). Conceitos atuais. Arq Bras Cardiol 1971; 24:77.
32. Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. Circulation 2007; 115:1154-63.
33. MacAlpin RN. In search of left septal fascicular block. Am Heart J 2002; 144:948-56.
34. Sanches PCR, Moffa PJ, Sosa E, et al. electrical endocardial mapping of five patients with typical ECG of left middle-fascicular block. J Electrocardiol 2001; 34:323.
35. Moffa PJ, Sanches PCR, Uchida AH. Isquemia, lesão e necrose. In: Pastore CA, Grupi CJ, Moffa PJ. Eletrocardilogia atual. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.67-78.
36. Sanches PCR, Moffa PJ. O eletrocardiograma nos distúrbios eletrolíticos e modificações eletrocardiográficas provocadas pelos medicamentos. In: Moffa PJ, Sanches PCR. Tranchesi: Eletrocardiograma normal e patológico. 7.ed. São Paulo: Roca, 2001. p.651-78.
37. Mirvis DM, Goldberger AL. Eletrocardiografia. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Eds.). Tratado de medicina cardiovascular, 6ed., v.1. São Paulo: Roca, 2003, p.87-134.
38. Sanches PCR, Moffa PJ, Pastore CA. Eletrocardiografia. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica, v.1. São Paulo: Roca, 2006.

Capítulo 4

Eletrocardiografia sob Esforço

Romeu Sergio Meneghelo
Susimeire Buglia
Almir Sergio Ferraz

Pontos-chave

- O teste ergométrico é o exame não-invasivo de melhor relação custo-efetividade em nosso meio e, antes usado como método apenas diagnóstico de doença arterial coronária, passou a fazer parte da avaliação de praticamente todas as cardiopatias, principalmente pela capacidade de avaliação funcional do indivíduo.
- Existem inúmeros protocolos para a realização do teste ergométrico. Os mais utilizados em esteira são o Bruce e Ellestad, indicados para pessoas ativas, e o Naugthon, para indivíduos debilitados ou com baixa capacidade funcional. Mais recentemente, tem sido recomendado o uso de protocolos de rampa principalmente pela possibilidade de individualização do esforço.
- Existem vários padrões de teste com resposta cardiovascular anormal. Entre as variáveis analisadas, o infradesnivelamento do segmento ST é o que mais se correlaciona com a presença de isquemia miocárdica. A presença de alguma alteração não necessariamente indica a existência de coronariopatia, e, sim, apenas a possibilidade de afecção cardíaca.
- Além do segmento ST, existem outros parâmetros bastante úteis no diagnóstico de coronariopatia e para realizar um prognóstico para longo prazo. A dispersão do QT maior que 60 ms apresenta sensibilidade e especificidade elevadas para doença arterial coronária; já a incompetência cronotrópica e o decréscimo da freqüência cardíaca no primeiro minuto de recuperação são fortes preditores de mortalidade por todas as causas.
- O subgrupo das mulheres apresenta características peculiares pelo maior número de testes com resultado falso-positivo, chegando a 50% dos casos na presença de angina atípica. Portanto, as alterações do segmento ST em mulheres têm menor poder diagnóstico.
- O teste cardiopulmonar, mais recente, consiste na adição de medidas de ventilação ao teste ergométrico e é a metodologia mais completa para o estudo das limitações funcionais geradas por inúmeras doenças. Sua aplicação ideal, até o momento, se dá em atletas, para a prescrição otimizada de treinamento, e em doentes com insuficiência cardíaca.

Introdução

O teste ergométrico, utilizado nos seus primórdios apenas para diagnóstico e avaliação da doença arterial coronária, passou a fazer parte da avaliação rotineira de praticamente todas as cardiopatias. Ele é proscrito apenas em situações agudas, de instabilidade das doenças cardíacas, de extrema limitação da capacidade funcional e de iminente perigo de complicações em razão do exercício. Essa ampla aplicação ocorreu pelos seus baixos custos no Brasil e pela capacidade de fornecer informações valiosas, não só diagnósticas, mas também prognósticas. Conhecer as suas bases, indicações, interpretações, além de outros aspectos, deve fazer parte das habilidades de todo cardiologista, tal como se imagina ser fundamental o conhecimento sobre o eletrocardiograma de repouso.

A grande maioria dos diagnósticos anatômicos e funcionais em cardiologia pode ser elaborada por anamnese, exame físico, eletrocardiograma de repouso, raio X de tórax e ecocardiograma. Entretanto, os diagnósticos funcionais podem não ser adequadamente estabelecidos com esse arsenal.

Nessa relação imperfeita, entre alterações basais e o real grau de capacidade funcional no esforço, está a base da utilização clínica dos testes ergométricos. É fácil compreender que é mais lógico submeter o indivíduo a um exercício simples, seguro, padronizado e supervisionado e avaliar o grau de disfunção que ele apresenta do que imaginar o que aconteceria se ele se exercitasse. Modernamente, os testes ergométricos, pela sua excelente relação custo/benefício, representam a primeira escolha para a avaliação funcional cardiovascular, em um grande número de situações.

Bases da fisiologia do exercício aplicadas aos testes de esforço

O conhecimento de alguns aspectos da fisiologia do exercício é de fundamental importância para o entendimento do comportamento de todas as variáveis envolvidas em uma prova de esforço para que a interpretação do teste possa ser adequada. O exercício utilizado é o chamado dinâmico ou isotônico, constituído de contrações rítmicas e alternadas de grupos musculares flexores e extensores. Não abordaremos os aspectos relacionados ao exercício estático ou isométrico, uma vez que esse tipo de esforço não é utilizado em uma prova ergométrica.

Metabolismo energético: do repouso ao exercício máximo

A energia necessária, em um determinado momento, para a execução de um exercício físico, como para qualquer outra atividade, provém da transformação do trifosfato de adenosina (ATP) em difosfato de adenosina (ADP) e, eventualmente, deste em monofosfato de adenosina (AMP). No início de um esforço, o ATP utilizado é o da reserva disponível na musculatura esquelética. A seguir, é utilizado o ATP reconstituído pela liberação de radicais fosfato da transformação da fosfocreatina em creatina. O ATP e a fosfocreatina de reserva, entretanto, duram apenas alguns segundos. Na seqüência, se o esforço se prolonga, as fontes reconstituintes de ATP são os metabolismos anaeróbico e aeróbico de substratos como o glicogênio, a glicose, os ácidos graxos livres e, por vezes, os aminoácidos. Em repouso, há equilíbrio entre a degradação de hidratos de carbono e ácidos graxos. Níveis baixos de exercício determinam a utilização de ácidos graxos preferencialmente.[1] O prolongamento do esforço até 65% a 75% da capacidade máxima determina maior porcentual na utilização de hidratos de carbono. No esforço máximo somente hidratos de carbono são queimados.[1]

Existe uma relação entre a razão de troca respiratória, que é a razão entre o volume de gás carbônico produzido pelo volume de oxigênio consumido, em um determinado momento, e o substrato energético. Quando esse quociente está em torno de 0,7, os principais substratos energéticos para a atividade que está sendo desenvolvida são os ácidos graxos livres; em torno de 0,8, são as proteínas; e em torno de 1, os hidratos de carbono. No teste cardiopulmonar esses momentos podem ser estabelecidos em um grande número de indivíduos, o que é útil para que a prescrição de exercícios possa ser feita quando se deseja a queima preferencialmente de um substrato específico. No metabolismo anaeróbico os carboidratos degradam-se até ácido pirúvico que, ao receber um átomo de hidrogênio, forma ácido lático, que tem grande poder de difusibilidade no organismo. Não há participação do oxigênio nessas reações, mas, ao final, são ressintetizadas três moléculas de ATP, se o substrato inicial é o glicogênio, e duas, se é utilizada a glicose. As fases iniciais do metabolismo aeróbico são idênticas às do anaeróbico até a formação de ácido pirúvico, que dá origem à acetil coenzima A. Ela é o elo comum da degradação dos demais alimentos, pois pode ser formada também a partir de proteínas e gorduras. A acetil coenzima A, através de uma série de reações conhecidas como ciclo de Krebs, é degradada até gás carbônico e água, ressintetizando 36 moléculas de ATP por molécula de glicose. Não há uma divisão fixa entre essas três fases, que foram assim apresentadas apenas para facilidade didática. Elas podem coexistir quando se passa do repouso para o esforço, até que os ajustes necessários sejam feitos para que o metabolismo seja eminentemente aeróbico, em exercícios submáximos.

Denomina-se estado estável (*steady state*) quando a mesma intensidade de exercício submáximo não se modifica e o equilíbrio é atingido. Isso ocorre geralmente entre 3 e 6 minutos, base para o estabelecimento da duração de 3 minutos para cada estágio de alguns dos mais difundidos protocolos de testes de esforço escalonados. Havendo aumento constante da intensidade do exercício, em períodos < 3 minutos, pode não se atingir o estado estável. Nessa oportunidade, coexistem metabolismos aeróbico e anaeróbico. Geralmente, entre 40% e 70% do consumo máximo de oxigênio, durante exercícios com cargas crescentes, ocorre aumento do lactato sangüíneo e aumentos desproporcionais da ventilação e da produção de gás carbônico, que até então aumentavam proporcionalmente ao aumento do consumo de oxigênio. Esse ponto é denominado limiar anaeróbico. Ele tem importância na prescrição de exercício para indivíduos normais e cardiopatas e no reconhecimento de indivíduos capazes de suportar intensidades elevadas de exercício por tempo prolongado. Cessado o exercício, todo o ácido lático gerado pelo metabolismo anaeróbico será degradado com a disponibilidade de oxigênio. O ácido lático libera um átomo de hidrogênio que é oxidado para formar água e reconstitui o ácido pirúvico. Finalmente, graças também à energia liberada pelo metabolismo aeróbico, é reconstituída a reserva energética muscular de ATP e fosfocreatina, e o indivíduo retorna ao seu estado basal.

Adaptações ao esforço dinâmico

As adaptações metabólicas descritas só ocorrem graças a uma série de modificações que se dão, praticamente, em todo o organismo, em razão de um esforço físico dinâmico. Todo o corpo está voltado para o suprimento de oxigênio e nutrientes à musculatura que se exercita. Os aparelhos cardiovascular e respiratório, mediados pelo sistema nervoso, desempenham papéis importantes, e disfunções, mesmo discretas ou moderadas, podem ser observadas com o monitoramento do exercício. No aparelho cardiovascular há um aumento do rendimento cardíaco à custa de um aumento da freqüência cardíaca e do volume sistólico.

A freqüência cardíaca aumenta gradualmente à medida que se eleva a intensidade do esforço, e se mantém quando é alcançado a estabilidade, em níveis de trabalho submáximo. Esse aumento é diretamente proporcional ao consumo de oxigênio, em uma faixa entre 50% e 80% do consumo pico. Esse princípio é utilizado na prática, em uma prova ergométrica, quando se estima o consumo pico de oxigênio através de normograma, observando-se o comportamento da freqüência cardíaca. A freqüência cardíaca medida quando se atinge a exaustão é denominada freqüência cardíaca máxima e seus valores decrescem com a idade em ambos os sexos; sendo o desvio-padrão para a mesma idade em torno de 10 bpm, e para o mesmo indivíduo, em testes repetitivos, em torno de 3 bpm.[2] Ela pode ser calculada pela seguinte fórmula empírica:

Freqüência cardíaca máxima teórica =
220 – idade (em anos)

Metanálise publicada em 2001 incluindo 351 estudos com um total de 18.712 indivíduos estabeleceu a equação para a freqüência cardíaca máxima como 208 – 0,7 × idade (em anos). Validando os dados com 514 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, os autores encontraram mínima diferença entre os achados da metanálise e a equação encontrada no experimento, que foi 209 – 0,7 × idade, e concluíram que a utilização da primeira equação deva ser o recomendado. Não foram observadas diferenças entre homens e mulheres e nem em relação à capacidade física dos participantes.[3] Empregando-se essa fórmula, para ambos os sexos, observa-se que a freqüência cardíaca máxima até a idade de 39 anos é ligeiramente inferior à da fórmula clássica 220 – idade, sendo praticamente a mesma entre 40 e 43 anos e mais elevada para indivíduos a partir da idade de 44 anos. Em um indivíduo de 75 anos ela pode estar 10 batimentos acima da fórmula clássica (220 – 75 = 135 e 208 – 0,7 × 75 = 145).

Uma conduta de bom senso seria utilizar os valores da fórmula clássica para indivíduos mais jovens, uma vez que ela foi derivada de experimentos que incluíram maior número de jovens. Quando a idade for acima de 45 anos emprega-se 208 – 0,7 × idade. A rigor, freqüência cardíaca submáxima é qualquer freqüência abaixo da máxima. É comum, contudo, quando se utiliza essa expressão, estar se referindo à freqüência cardíaca correspondente a cerca de 85% da máxima teoricamente preconizada. Seu cálculo aproximado pode ser obtido por meio da fórmula 195 – idade (em anos). O término do esforço faz que a freqüência retorne aos níveis basais prévios gradativamente. O tempo em que isso ocorre está na dependência do condicionamento físico e de outros fatores. Como se verá na interpretação do teste, hoje reconhece-se que essa velocidade pode se correlacionar com a mortalidade por todas as causas.

O volume sistólico aumenta com o esforço dinâmico, gradativamente, atingindo sua máxima elevação quando o consumo de oxigênio situa-se em torno da metade do seu nível máximo.[4] Os determinantes principais desse aumento são o acréscimo do retorno venoso, proporcionado pelo efeito de “ordenha” das veias pelos músculos que se contraem e a acentuação da contratilidade. Em razão das solicitações progressivamente maiores, o débito continua experimentando aumentos sucessivos, mesmo que ocorra queda do volume sistólico, graças à elevação da freqüência cardíaca. É possível concluir que, uma vez cessado o esforço e o indivíduo permanecendo parado em pé, pode ocorrer queda significativa do retorno venoso, levando a uma redução do débito cardíaco e perfusão cerebral inadequada, gerando tonturas e até desmaios.

Diante de um esforço gradativamente crescente, ocorre ainda uma maior extração do oxigênio periférico acarretando um aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio à medida que o esforço se desenvolve. A musculatura esquelética é capaz de passar de uma extração de 5 ml para 15 ml de oxigênio por 100 ml de sangue, em um exercício extenuante.[4] A hipóxia tecidual e a acidose parecem auxiliar essas modificações desviando a curva de dissociação de oxiemoglobina.

O exercício dinâmico determina ainda uma verdadeira redistribuição regional do fluxo sangüíneo, visando aumentar a nutrição para a musculatura esquelética e para o coração. Isso ocorre sem prejuízo de outros órgãos nobres, ocorrendo diminuição em outros territórios. Assim, o fluxo sangüíneo para os músculos pode aumentar até 18 vezes o seu valor normal. O coronário, de duas a quatro vezes, enquanto o cerebral não se altera. Em compensação, os fluxos sangüíneos esplâncnico e renal diminuem diante do esforço máximo. O fluxo para a pele aumenta se o trabalho é leve ou moderado, mas diminui se o esforço é máximo.[5]

A pressão arterial sistólica sistêmica eleva-se com o exercício dinâmico, graças ao aumento do débito cardíaco, embora a resistência vascular esteja diminuída em muitos dos territórios orgânicos. Nas proximidades do esforço máximo, pode ocorrer uma discreta e momentânea queda de pressão, com elevação imediata nos primeiros segundos após o esforço ter sido interrompido. Isso se dá, possivelmente, por uma queda da resis-

tência periférica, do débito cardíaco ou ambos. A pressão diastólica, fisiologicamente, não se modifica de modo significativo durante exercício dinâmico, ou até mesmo diminui ligeiramente por causa da queda da resistência periférica.

Aspectos da metodologia dos testes ergométricos

Ergômetros

Os ergômetros são equipamentos que permitem medir, em unidades físicas, a intensidade do trabalho realizado. Os mais utilizados são a bicicleta estacionária ou cicloergômetro, a esteira rolante de rampa móvel e a manivela ergométrica. Não são mais recomendados os degraus.

O cicloergômetro é uma bicicleta estacionária, cujos pedais acionam um disco que pode ser frenado mecanicamente por atrito ou por campo eletromagnético. Em ambos os casos é possível regular a frenagem. Os de frenagem eletromagnética são de maior precisão, pois, geralmente, dispõem de mecanismo compensador que permite que a mesma potência seja sempre desenvolvida, independentemente do número de pedaladas por minuto, dentro de certos limites.

A potência desenvolvida na bicicleta ergométrica é determinada pela fórmula:

$$W = F \times 2R \times RPM$$

em que, W = potência; F = força; R = raio e RPM = rotações por minuto. Para se obter a potência em quilogrâmetros por minuto, a força aplicada deve ser medida em quilogramas e o raio em metros (1 watt = 6,12 kgm/minuto). A bicicleta ergométrica apresenta as seguintes vantagens: a possibilidade de o exercício ser realizado com o paciente em decúbito para estudo hemodinâmico, execução de exames de cardiologia nuclear e ecocardiografia; maior confiabilidade nas medições da pressão arterial; traçados eletrocardiográficos com menor ruído de potencial elétrico muscular; auscultas cardíaca e pulmonar confiáveis durante o esforço; e menor risco de acidentes, pois o próprio paciente pode interromper o esforço, com menor possibilidade de quedas. Contudo, as desvantagens apresentadas são a fadiga muscular dos membros inferiores, que pode ocorrer com relativa freqüência, determinando a interrupção precoce da prova e a necessidade de algum grau de treinamento prévio em bicicleta para que o teste seja adequadamente realizado.

A esteira rolante de rampa móvel é um ergômetro no qual o indivíduo realiza o esforço em pé, caminhando ou correndo, sobre um tapete rolante acionado por um motor elétrico. A velocidade e a inclinação são reguláveis. A potência desenvolvida é determinada pela fórmula:

$$W = M \times V \times \text{seno } \hat{a}$$

em que, W = potência; M = massa corpórea; V = velocidade; â = ângulo existente entre o plano horizontal e o plano de inclinação da esteira. O ângulo de 45º corresponde a uma inclinação de 100%. A potência em quilogrâmetros por minuto é obtida calculando-se a massa em quilos e a velocidade em metros por minuto. O emprego da esteira ergométrica, na maioria das vezes, dispensa treinamentos prévios, pois os movimentos realizados são os que se executa na deambulação. Há, pois, uma correlação entre o exercício realizado e as atividades cotidianas. Essa correlação é menor se o indivíduo se apóia com os braços nas barras de proteção durante a realização do esforço. O exercício só pode ser realizado na posição ortostática e o comando da interrupção independe do paciente, havendo maior risco de queda. Além disso, em comparação com o cicloergômetro, a medição da pressão arterial é menos confiável, principalmente nas velocidades maiores quando o paciente corre; os exames auscultatórios pulmonar e cardíaco ficam prejudicados; as pessoas com menor coordenação de movimentos, notadamente as idosas, podem desenvolver ansiedade ao caminhar na esteira; o custo e o espaço necessários para sua instalação são maiores.

Em nosso meio, a despeito dessas desvantagens, há uma crescente preferência pela esteira, uma vez que praticamente todos os pacientes, após necessária explicação, conseguem realizar convenientemente o esforço, sem exaustão muscular precoce dos membros inferiores.

O exercício também pode ser efetuado na manivela ergométrica quando há limitações para realização da prova ergométrica na esteira ou na bicicleta por problemas dos membros inferiores. A execução do exercício com os membros superiores impede, entretanto, a medição da pressão arterial durante o esforço e o traçado eletrocardiográfico capta, invariavelmente, potenciais elétricos da musculatura peitoral, que também se contrai. Alguns cicloergômetros, convenientemente posicionados, podem ser convertidos em ergômetro de manivela.

Aplicações das cargas durante o teste

No momento atual dos conhecimentos, a maioria dos testes ergométricos é feita com cargas múltiplas, gradativamente crescentes, a intervalos fixos de tempo, geralmente de 2 ou 3 minutos. Mais recentemente, tem sido recomendado, não só para o teste cardiopulmonar, mas também para aqueles sem coleta e análises dos gases expirados, o protocolo de rampa.[6-7] Nele, as cargas aumentam, constantemente, pequenos valores a intervalos curtos de tempo, como 15 a 30 segundos. Esses aumentos são calculados por um programa de computador, que também comanda o funcionamento da esteira, com base no consumo pico estimado de oxigênio

do paciente, que deve ser alcançado idealmente em 10 minutos, com variações aceitáveis entre 8 e 12 minutos. A maior dificuldade para o emprego correto do protocolo de rampa é, sem dúvida, a determinação prévia da capacidade funcional. Quanto maior for sua acurácia, mais próximo do tempo ideal de 10 minutos será o esforço realizado. A estimativa do consumo máximo de oxigênio pode ser feita por meio de questionários específicos ou fórmulas. Não existem estudos envolvendo grande número de brasileiros submetidos a esse tipo de protocolo e os dados disponíveis para o cálculo do incremento das cargas são feitos com base em equações derivadas da população americana.[8] Embora seja vantajosa a individualização do exercício para a prova de esforço, a utilização de protocolos padronizados e fixos permite uma melhor comparação em testes seqüenciais e um emprego mais adequado dos conhecimentos adquiridos de grandes estudos feitos com protocolos fixos. Por exemplo, os estudos referentes ao comportamento da freqüência cardíaca na recuperação e ao prognóstico empregaram o protocolo de Bruce e faz sentido se acreditar que os dados dessas investigações serão mais bem aplicados a um paciente se ele se submeter ao mesmo protocolo utilizado nas pesquisas.

Protocolos

Os protocolos utilizados para o teste em esteira são os de Bruce original[9] e suas variações, Ellestad,[10] Naughton,[11] e Balke[12] (pouco usado no Brasil) (Tabela I). Os protocolos de Bruce e Ellestad são aplicados a pessoas fisicamente ativas, e o de Naughton, para indivíduos debilitados ou com capacidade física muito baixa, como os

Tabela I. Protocolos do teste ergométrico em esteira rolante

PROTOCOLO DE BRUCE[9]

Estágio	Tempo minutos	Velocidade km/h	Velocidade MPH	Inclinação %	Energia despendida MET
1	3	2,7	1,7	10	4
2	3	4,0	2,5	12	7
3	3	5,5	3,4	14	10
4	3	6,7	4,2	16	13
5	3	8,0	5,0	18	16
6	3	8,8	5,5	20	19
7	3	9,6	6,0	22	22

PROTOCOLO DE ELLESTAD[10]

Estágio	Tempo minutos	Velocidade km/h	Velocidade MPH	Inclinação %	Energia despendida MET
1	3	2,7	1,7	10	4
2	2	4,8	3,0	10	5
3	2	6,4	4,0	10	7
4	3	8,0	5,0	10	9
5	2	9,6	6,0	15	13
6	2	11,2	7,0	15	15
7	2	12,8	8,0	15	17

PROTOCOLO DE NAUGHTON[11]

Estágio	Tempo minutos	Velocidade km/h	Velocidade MPH	Inclinação %	Energia despendida MET
1	2	1,6	1,0	0	1,7
2	2	3,2	2,0	0	2,0
3	2	3,2	2,0	3,5	3,0
4	2	3,2	2,0	7,0	4,0
5	2	3,2	2,0	10,5	5,0
6	2	3,2	2,0	14,0	6,0
7	2	3,2	2,0	17,5	7,0
8	2	3,2	2,0	20,0	8,0

idosos. Os de bicicleta têm geralmente incrementos da resistência à pedalagem a cada 3 minutos e derivam do protocolo original de Astrand[13] (Tabela II). Nas tabelas referentes aos testes em esteira, além de tempo, velocidade e inclinação, pode-se observar o gasto energético em unidades metabólicas ou MET que são despendidos ao se completar uma determinada etapa. Um MET corresponde ao consumo de oxigênio de 3,5 ml/kg/minuto, que é, em média, o consumo de um indivíduo tranqüilo em repouso. Multiplicando-se o valor dos MET necessários para cumprir uma etapa completa dos protocolos por 3,5, pode-se calcular o consumo máximo de oxigênio atingido em mililitros por quilo de peso e por minuto. As Diretrizes do American College of Sports Medicine para os testes de esforço e sua prescrição estabelecem fórmulas úteis para o cálculo indireto do consumo de oxigênio, que são normalmente utilizadas nos protocolos de rampa.[14] Nos protocolos convencionais, o mais indicado é utilizar os valores estabelecidos pelos próprios autores. Para o indivíduo caminhando na esteira, a fórmula é:

$$VO_2 = \frac{0{,}1\ (\text{velocidade}) + 1{,}8\ (\text{velocidade})}{(\text{inclinação}) + 3{,}5}$$

Quando o indivíduo corre, a equação é:

$$VO_2 = \frac{0{,}2\ (\text{velocidade}) + 0{,}9\ (\text{velocidade})}{(\text{inclinação}) + 3{,}5}$$

O cálculo do VO_2 fornece valores em ml/kg/min quando a velocidade é medida em metros por minuto, e a inclinação, em número decimal. Uma milha por hora corresponde à velocidade de 26,8 m/min e um quilômetro por hora, à velocidade de 16,66 m/min. Inclinação de 10% deve ser colocada na equação como 0,10.

Nos testes em bicicleta utiliza-se a fórmula:

$$\text{Consumo máximo de oxigênio em ml/kg/min} = \frac{(\text{Watts} \times 12) + (\text{Peso} \times 3{,}5)}{\text{Peso}}$$

Para se calcular o valor correspondente em MET, divide-se o consumo de oxigênio encontrado por 3,5.

Tabela II. Protocolos dos testes em bicicleta

Indivíduos muito pouco condicionados		
Estágio	**Tempo (minutos)**	**Carga (watts)**
1	3	25
2	3	50
3	3	75
4	3	100
5	3	150
6	3	200
7	3	250*
Indivíduos com bom condicionamento físico		
Estágio	**Tempo (minutos)**	**Carga (watts)**
1	3	50
2	3	100
3	3	150
4	3	200
5	3	250
6	3	300
7	3	350*

* Incrementos sucessivos de 50 watts a cada 3 minutos até a conclusão da prova.

Tabela III. Classificação da capacidade física de acordo com o consumo máximo de oxigênio segundo dados da American Heart Association

Mulheres					
Idade	**Muito fraca**	**Fraca**	**Regular**	**Boa**	**Excelente**
20-29	< 24	24-30	31-37	38-48	> 49
30-39	< 20	20-27	28-33	34-44	> 45
40-49	< 17	17-23	24-30	31-41	> 42
50-59	< 15	15-20	21-27	28-37	> 38
60-69	< 13	13-17	18-23	24-34	> 35
Homens					
Idade	**Muito fraca**	**Fraca**	**Regular**	**Boa**	**Excelente**
20-29	< 25	25-33	34-42	43-52	> 53
30-39	< 23	23-30	31-38	39-48	> 49
40-49	< 20	20-26	27-35	36-44	> 45
50-59	< 18	18-24	25-33	34-42	> 43
60-69	< 16	16-22	23-30	31-40	> 41

Conhecendo-se o consumo de oxigênio pode-se estimar a capacidade física com os dados disponíveis na literatura médica, como os da American Heart Association, expostos na Tabela III.

Realização do teste ergométrico

Ambiente e material

O ambiente onde o teste é realizado deve ser agradável e com temperatura entre 22°C e 24°C, com umidade relativa do ar em torno de 60%.

O material básico inclui:

1. Ergômetro: bicicleta ergométrica, esteira rolante de rampa móvel e, eventualmente, manivela ergométrica.
2. Cardioscópio que permita a obtenção do eletrocardiograma de 12 derivações, para monitorização eletrocardiográfica contínua de pelo menos três derivações simultâneas, com visualização constante da freqüência cardíaca e que permita os respectivos registros em papel.
3. Tensiômetro calibrado e estetoscópio.
4. Maca ou poltrona confortável.
5. Eletrodos de boa qualidade e material de fixação.
6. Desfibrilador, material para intubação endotraqueal, equipamento para ventilação pulmonar, agentes e outros materiais indispensáveis para atendimento de parada cardiorrespiratória e urgências cardiológicas.

O teste só deve ser executado por médico adequadamente treinado, inclusive em situações de emergências e parada cardiorrespiratória, e com auxílio de pessoal técnico também qualificado. Ele é considerado um procedimento médico e, como tal, só pode ser realizado com a presença física do médico na sala.

Instruções

O paciente, ao receber instruções sobre o exame, deve ser informado sobre os objetivos da prova e sua metodologia, visando à diminuição da ansiedade quando da sua realização. Aconselha-se evitar grandes esforços para se avaliar com precisão a capacidade física. A refeição deve ser efetuada 3 horas antes do teste. Convém evitar ingestão excessiva de hidratos de carbono e refeições copiosas. No período matutino, costuma-se adotar intervalo menor, já que jejuns prolongados podem desencadear hipoglicemia durante o exercício. O fumo deve ser interrompido por um intervalo mínimo de duas horas antes do teste e meia hora depois, em face da redução da oferta de oxigênio aos tecidos, pela possibilidade de transformação de cerca de 15% da hemoglobina em carboxiemoglobina no caso de grandes fumantes.[15] Nos testes diagnósticos, toda medicação capaz de alterar o eletrocardiograma, a freqüência cardíaca, a pressão arterial e o ritmo cardíaco deve ser suspensa por tempo suficiênte para que seus efeitos não se manifestem. A Tabela IV relaciona

Tabela IV. Tempo (em dias) para a suspensão dos principais medicamentos antes da realização do teste ergométrico com finalidade diagnóstica

MEDICAMENTO	TEMPO DE SUSPENSÃO
Antianginosos de ação rápida (nitritos, nitratos, Dipiridamol)	1
Tranqüilizantes, antialérgicos e moderadores do apetite	1
Amiodarona	30
Outros antiarrítmicos	3 a 5
Bloqueadores dos canais de cálcio	1 a 4
β-bloqueadores (considerar retirada gradual para se evitar efeito-rebote)	4 a 8
Inibidores da ECA	1
α-metildopa e clonidina	1
Hipotensores	7 a 10
Digoxina	7
Digitoxina	14
Diuréticos	3

os agentes mais habitualmente utilizados em cardiologia e o tempo adequado para sua interrupção. É recomendável que, depois de receber todas as orientações, o paciente assine um documento informando que recebeu as informações e que consente que o exame seja realizado.

Preparação do paciente

A obtenção da história clínica, do exame físico sumário e das 12 derivações do eletrocardiograma é imprescindível para o reconhecimento de situações que contra-indiquem o teste e para a escolha do protocolo mais adequado. As situações que requerem considerações especiais e que contra-indicam a realização da prova estão expostas nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, bem como as indicações amplas da prova ergométrica, e que se encontram anexas ao capítulo.

O paciente deve usar roupas adequadas para ampla liberdade de movimentos. Os homens devem estar com o tórax desnudo. As mulheres podem usar bata de algodão ou linho. Os tecidos sintéticos atritando a pele produzem eletricidade estática, que causa artefatos no eletrocardiograma. Os cuidados que se seguem são necessários para obtenção de monitorização eletrocardiográfica contínua de boa qualidade nas derivações disponíveis. Após tricotomia, se houver pêlos no local de fixação dos eletrodos, deve-se fazer uma abrasão suave com álcool ou um detergente. O preparo ideal inclui a retirada da camada de queratina e células mortas da pele com uma lixa d´água muito fina. O procedimento diminui a resistência da pele à passagem da corrente

elétrica. Entretanto, se não for feita com cautela, pode deixar marcas indeléveis, especialmente quando o paciente se expõe ao sol nos dias que se seguem. A interface eletrodo-pele pode ser feita com gel condutor. O adesivo para fixação dos eletrodos deve resistir ao aumento da transpiração durante o esforço. Nos testes diagnósticos é recomendado o emprego de um sistema múltiplo de derivações. Quanto maior o seu número, maior a sensibilidade do teste.

Sabe-se que derivações paralelas ao principal vetor de ativação ventricular são as mais sensíveis, por serem também paralelas ao principal vetor de lesão subendocárdica. A derivação mais recomendada, por apresentar menor captação de artefato muscular, é a MC5.[16] Para sua obtenção, o eletrodo negativo é colocado sobre o manúbrio esternal e o positivo no ponto C5 (local de registro da derivação V5 na eletrocardiografia clássica), ou nas suas proximidades. Essa disposição justifica sua denominação de MC5, em nosso meio, ao invés das denominações CM5 e MV5, que devem ser evitadas. Um dos poucos inconvenientes da derivação MC5 é que, por vezes, os potenciais atriais são também de grande magnitude e é possível que sua repolarização (Ta), caindo sobre o segmento ST, produza infradesnivelamento.

Além da MC5, por ordem de importância, as derivações mais sensíveis são as que exploram a parede inferior e a parede ântero-septal, respectivamente. Os equipamentos brasileiros atuais de monitorização permitem registrar o eletrocardiograma de 12 derivações e a derivação MC5. O eletrocardiograma de 12 derivações é obtido com os eletrodos colocados no tórax e abdome, conforme modificação de Mason e Likar.[17] Os eletrodos dos membros superiores são colocados nas regiões infraclaviculares respectivas; os dos membros inferiores, também respectivamente, nos pontos correspondentes situados entre o rebordo costal e a espinha ilíaca ântero-superior, no nível da linha hemiclavicular. Se não se dispõem da possibilidade de se registrar adicionalmente a derivação MC5, aconselha-se que seja modificada a disposição dos eletrodos para que ela possa ser registrada. Nesse caso, o eletrodo do membro superior direito é colocado sobre o manúbrio e o do membro superior esquerdo é colocado no ponto C5.

O eletrodo para registro de V5 poderá ser colocado, por exemplo, para a região infraclavicular esquerda. Assim, obtêm-se em D1 o registro de MC5; em D2, uma derivação D2 modificada com a projeção da diferença de potencial entre o manúbrio e o abdome; em D3, uma derivação D3 modificada com a projeção da diferença de potencial entre o ponto C5 e o abdome; em aVR, o potencial medido no manúbrio; em aVL derivação semelhante a V5; em aVF, uma derivação semelhante a aVF; nas precordiais V1, V2, V3, V4 e V6 registros semelhantes às próprias derivações designadas e em V5 uma derivação semelhante a aVL. No nosso entendimento, é vantajoso, nos sistemas nos quais se podem registrar apenas as 12 derivações clássicas, desprezar as eventuais informações de algumas derivações para se obter registros em MC5.

Avaliação do paciente

A pressão arterial e a freqüência cardíaca são medidas com o paciente deitado, sentado no cicloergômetro ou de pé na esteira. O eletrocardiograma, nas derivações de monitoramento, deve ser registrado com o indivíduo deitado, sentado ou de pé, em apnéia pós-inspiração profunda e após 15 segundos de hiperpnéia. Esses registros visam ao reconhecimento de modificações eletrocardiográficas de natureza não-isquêmica com essas manobras e que minimizariam a correlação entre desnivelamentos do segmento ST e doença coronária aterosclerótica.[18]

Durante o esforço

Devem ser anotados todos os dados subjetivos, tais como: precordialgia, dispnéia, tonturas, turvação visual, fraqueza, dor nos membros inferiores etc. O grau de cansaço pode ser melhor avaliado e padronizado com a tabela adaptada de Borg,[19] exposta na Tabela V. A ectoscopia pode revelar dispnéia desproporcional à intensidade do esforço, palidez e cianose, e será de valia na interpretação global dos resultados. A freqüência cardíaca deve ser observada continuamente e anotada ao final de cada etapa do exercício. A pressão arterial

Tabela V. Escala de Borg[19] adaptada para classificação do grau subjetivo de cansaço durante a realização de um teste ergométrico. (FC = freqüência cardíaca da população estudada quando da elaboração da escala).

Avaliação subjetiva do esforço		
NÍVEL	**PERCEPÇÃO**	**FC**
06.		060
07.	Muito fácil	070
08.		080
09.	Fácil	090
10.		100
11.	Relativamente fácil	110
12.		120
13.	Ligeiramente cansativo	130
14.		140
15.	Cansativo	150
16.		160
17.	Muito cansativo	170
18		180
19.	Exaustivo	190
20.		200

deve ser medida com intervalos regulares e, obrigatoriamente, antes do final de cada etapa de esforço. O membro superior deve ficar estendido, sem tocar no ergômetro, para que se evite a transmissão de ruídos por contigüidade emanados da bicicleta ou esteira. Observa-se o eletrocardiograma continuamente no cardioscópio, que é registrado em papel ao final de cada etapa, ou quando surgirem alterações do segmento ST, do ritmo ou da condução do estímulo. O exercício deve ser interrompido quando surgirem um ou mais critérios listados na Tabela VI.

Após o esforço

Imediatamente após o término do esforço com carga, inicia-se o período de recuperação que pode ser ativo ou passivo. Na recuperação ativa, o paciente continua a pedalar, com carga livre, a bicicleta ou caminha mais lentamente na esteira, para que não haja queda súbita do retorno venoso e, com isso, uma redução sintomática do débito cardíaco. Os obesos e os indivíduos com grande capacidade física que terminaram o esforço com aumento expressivo da ventilação sentem-se mais confortáveis com esse tipo de recuperação. Na recuperação passiva, o esforço é interrompido subitamente e o paciente se deita. A recuperação passiva pode aumentar a sensibilidade do teste para doença arterial coronária pelo aumento do trabalho cardíaco determinado pelo aumento do retorno venoso com o decúbito.[20] A ausculta cardíaca e pulmonar e os registros eletrocardiográficos com menor ruído poderão fornecer dados importantes nessa fase de recuperação. Nessa ocasião, com o paciente mais descansado, pode-se inquiri-lo com mais detalhes sobre os eventuais sintomas relatados no esforço. É interessante também detectar-se o momento do desaparecimento dos sintomas ocorridos. Não havendo anormalidade, o teste pode ser encerrado a partir de seis minutos da recuperação ou um pouco mais tarde, quando desaparecerem as alterações induzidas pelo esforço nos testes anormais.

Tabela VI. Critérios para a interrupção do esforço no teste ergométrico

- Angina de peito de intensidade moderada
- Tonturas, visão turva, ataxia, obnubilação
- Dispnéia acentuada e desproporcional ao esforço
- Palidez
- Exaustão física
- Claudicação dos membros inferiores
- Sinais auscultatórios cardíacos e/ou pulmonares sugestivos de falência ventricular
- Estabilização ou queda da freqüência cardíaca e da pressão arterial sistólica com o aumento da carga de trabalho
- Pressão sistólica > 260 mmHg e diastólica ≥ 120 mmHg em normotensos e 140 mmHg em hipertensos
- Arritmia ventricular complexa
- Taquicardias paroxísticas
- Bloqueios atrioventriculares de 2° e 3° graus
- Distúrbios da condução ventricular
- Desnivelamentos do segmento ST ≥ 3 mm na presença de doença coronária conhecida ou suspeita e supradesnivelamento de 2 mm em derivação sem onda Q
- Freqüência cardíaca máxima teórica preconizada nos testes não sintoma limitante
- Broncoespasmo
- Falência do sistema de monitorização

Análise dos resultados

Teste compatível com resposta cardiovascular normal

Sintomas

Nenhum sintoma sugestivo de doença cardiovascular é esperado no transcorrer da prova, mas apenas a sensação de cansaço gradativo, de acordo com o aumento das cargas. Nos testes em cicloergômetro, freqüentemente surge dor nos membros inferiores (mesmo na ausência de anormalidades de perfusão arterial) que, às vezes, determina a interrupção do teste precocemente, por causa da exaustão.

Ectoscopia

A ectoscopia do paciente pode confirmar a presença da sensação de cansaço pela observação da dispnéia gradativa. Raramente detecta-se palidez, que ocorre por intensa vasoconstrição cutânea se o teste é máximo ou supramáximo. O fenômeno não indica anormalidades na ausência de outros comemorativos e ocorre por extrema redistribuição do fluxo.

Exame físico

Não se espera, em teste ergométrico de indivíduo hígido, a presença de ruído adventício pulmonar desencadeado pelo esforço, bem como bulhas adicionais, sopros ou ruídos protossistólicos, na ausculta cardíaca.

Freqüência cardíaca

O comportamento da freqüência cardíaca é considerado normal se ocorre sua elevação gradual, proporcional à intensidade do exercício. Os limites dessa elevação são também difíceis de ser estabelecidos havendo nítida diferença; entretanto, entre indivíduos condicionados e descondicionados, a elevação é tanto mais rápida quanto menor o condicionamento físico. Às vezes

não é fácil distinguir uma súbita elevação por descondicionamento físico e/ou estresse, daquela originada pela disfunção ventricular esquerda ao exercício.

Pressão arterial

O comportamento normal da pressão arterial inclui elevação gradual da pressão arterial sistólica, à medida que o esforço se desenvolve, e discreta elevação, manutenção ou mesmo queda da pressão diastólica. Os limites, aceitos como normais, da elevação da pressão sistólica não estão ainda bem estabelecidos. Existem relatos mostrando que são de no máximo 15 mmHg para cada unidade metabólica ou MET.[21] Outros consideram como limite máximo 220 mmHg.[22] Alguns autores consideram uma elevação excessiva da pressão sistólica como resposta hiper-reatora, prognosticando, nos indivíduos que a apresentam, futuro desenvolvimento de hipertensão arterial. Quando se tenta estabelecer limites de elevação da pressão arterial nos testes ergométricos, é importante levar-se em consideração as diferenças existentes entre os sexos e nas diversas faixas de idade. Não é infreqüente, por exemplo, a observação de queda ou não-elevação da pressão arterial sistólica em mulheres aparentemente normais.[22]

Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas consideradas normais incluem: aumento da amplitude da onda P, encurtamento do espaço P-R (relacionado à elevação da freqüência cardíaca), e ponto J infradesnivelado (possivelmente por superposição da onda Ta de repolarização atrial, seguido de segmento ST ascendente, sem desnivelamentos em relação à linha que passa pela junção PQ). Na derivação de monitoragem MC5, é comum ocorrer aumento da onda Q,[23] diminuição da onda R[24,25] e aumento da onda S.[26] O intervalo QT se encurta. A Figura 1 ilustra essas modificações principais do eletrocardiograma.

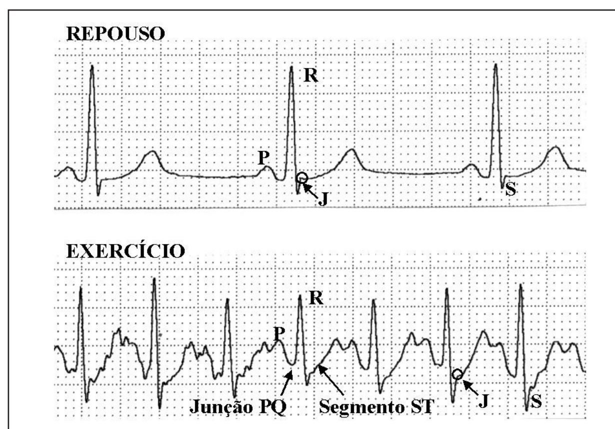


Figura 1. Registros eletrocardiográficos em repouso e durante o exercício. As principais modificações consideradas normais do eletrocardiograma podem ser vistas nos traçados inferiores durante o exercício (vide texto). P = onda P; R = onda R; J = Ponto J; S = onda S.

Capacidade funcional

A capacidade funcional é importante marcador prognóstico de mortalidade por todas as causas; no entanto, não é simples o estabelecimento de uma faixa de normalidade e um ponto de corte, pois nem sempre representam toda a potencialidade dessa variável. Já foram feitas tentativas de estabelecer valores para homens[27] e mulheres.[28] A equação de regressão para o cálculo dos valores previstos para as unidades metabólicas preconizadas para homens é:

$$\text{MET ideal} = 18 - (0{,}15 \times \text{idade})$$

e para mulheres:

$$\text{MET ideal} = 14{,}7 - (0{,}13 \times \text{idade})$$

O que se espera, em uma prova ergométrica normal, é atingir 85% do número de MET previsto. Recentemente, Kim et al.[29] testaram as principais equações de previsão da capacidade funcional da literatura e as duas sugeridas foram as que tiveram melhor acurácia de previsão.

Teste compatível com resposta cardiovascular anormal

Denomina-se resposta cardiovascular anormal a ocorrência de modificação não-fisiológica de uma ou mais variáveis subjetivas ou objetivas. A resposta anormal ou positiva não indica, necessariamente, a existência de coronariopatia, mas tão somente a possibilidade de afecção cardíaca.

Sintomas

Subjetivamente, merecem destaque: dor torácica, claudicação dos membros inferiores, sintomas compatíveis com baixo fluxo sangüíneo cerebral e dispnéia desproporcional ao aumento da carga.

A dor precordial, mais freqüente nas mulheres, pode ser avaliada quanto ao seu caráter, localização, irradiação, melhoria com o repouso e/ou com ação de vasodilatadores, e ser correlacionada com dados do exame físico que poderiam confirmar ou afastar a presença de disfunção ventricular esquerda e com os achados do eletrocardiograma. Uma queda importante da pressão arterial sistólica, juntamente com ritmo de galope, estertores pulmonares e desnivelamento do segmento ST, é altamente indicativa de disfunção ventricular esquerda

por isquemia, em pacientes com dor precordial ao teste de esforço. Entretanto, a presença de dor, sem modificações do exame físico, mas na vigência de infradesnivelamento do segmento ST, pode não ser patognomônica de doença arterial coronária, especialmente no sexo feminino.

Nas mulheres são mais freqüentes do que nos homens os quadros de angina de peito clássica ao esforço com alteração eletrocardiográfica e artérias coronárias normais. O estudo multicêntrico CASS,[30] que estudou 1.465 homens e 580 mulheres submetidos a ampla avaliação clínica, ao teste de esforço e a cinecoronariografia, mostrou que 89% dos homens com história de angina típica tinham doença coronária obstrutiva (68% com doença de múltiplos vasos). Entre as mulheres com angina típica, apenas 62% tinham lesões coronárias obstrutivas (39% com doença multiarterial).

Dores torácicas de características diversas às da angina clássica às vezes são de difícil interpretação. Refluxos gastroesofágicos e radiculites cervicodorsais podem ser causas de dor e devem ser considerados. A claudicação dos membros inferiores, representada por dor ao esforço, em razão de deficiência de perfusão sangüínea, é também resposta anormal subjetiva e de utilidade na confirmação diagnóstica e na avaliação de medidas terapêuticas, notadamente nos testes em esteira rolante. Nos testes em cicloergômetro, como já foi referido, às vezes o sintoma é de difícil diferenciação em relação à dor de exaustão dos membros inferiores. Tonturas, escotomas e até desmaios podem ocorrer nas situações de baixo fluxo cerebral durante o esforço, por lesões arteriais e/ou manifestações de insuficiência cardíaca esquerda. Dispnéia desproporcional ao aumento das cargas freqüentemente significa mau desempenho ventricular esquerdo durante o esforço em razão de doença cardíaca.

Ectoscopia

A ectoscopia fornece dados valiosos compatíveis com falência ventricular esquerda, como dispnéia desproporcional ao trabalho realizado, palidez e cianose periféricas.

Exame físico

As anormalidades na ausculta cardíaca incluem: sopros, *clicks* e bulhas adicionais induzidas pelo exercício. Sopro sistólico ejetivo pode sugerir estenose subaórtica hipertrófica idiopática; sopro sistólico no foco mitral, insuficiência mitral, por disfunção de músculo papilar. Às vezes, é possível auscultar *click* mitral não bem evidenciado em repouso e que, associado ao sopro mitral telessistólico, reforça a hipótese de prolapso valvar mitral. A presença de terceira e/ou quarta bulha é indício de falência ventricular esquerda desencadeada pelo esforço, assim como o aparecimento de estertores subcreptantes nos pulmões. Em asmáticos, o exercício físico pode desencadear crises de dispnéia concomitante à presença de sibilos na ausculta pulmonar.

Freqüência cardíaca

Nos últimos anos tem sido evidenciado, por estudos bem conduzidos envolvendo número grande de indivíduos seguidos por muitos anos, que o comportamento da freqüência cardíaca no teste pode ter importante papel no diagnóstico, no prognóstico e na mortalidade. O rápido aumento da freqüência cardíaca em níveis submáximos pode, em ambos os sexos, estar relacionado ao descondicionamento físico, aos distúrbios vasorregulatórios, condições que reduzem o volume vascular ou a resistência periférica, anemia, alterações metabólicas, além de outras.

Essa situação é comum também em testes precoces de pacientes após infarto e/ou cirurgia de revascularização. Já a redução do incremento da freqüência cardíaca em níveis submáximos pode se dar pelo treinamento físico, aumento do volume sistólico, doenças que afetam o nó sinusal, hipotireoidismo, doença de Chagas, e pelo uso de agentes como os β-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, amiodarona e outras. Descartadas as situações possíveis de reduzir a elevação da freqüência cardíaca, esse comportamento deve ser considerado como patológico e preditor de eventos futuros. Denomina-se essa condição de incompetência cronotrópica.

Classicamente se considera normal o indivíduo atingir pelo menos 85% da sua freqüência cardíaca máxima preconizada durante uma prova de esforço. Aqueles que não atingem esse valor têm incompetência cronotrópica. A freqüência cardíaca máxima preconizada para essa definição leva em consideração apenas a idade, deixando de considerar a freqüência cardíaca de repouso e a capacidade funcional do indivíduo, fatores que influenciam a competência cronotrópica, segundo conclusões de um dos estudos de Framingham.[31] Para suprir essa falha do conceito clássico de incompetência cronotrópica, Lauer et al.[31,32] reafirmaram os conceitos de Wilkoff e Miller,[33] criando uma equação para o que denominaram índice cronotrópico:

$$\text{Índice cronotrópico} = \frac{\text{FC atingida} - \text{FC de repouso}}{\text{FC máxima (220} - \text{idade)} - \text{FC de repouso}}$$

em que FC = freqüência cardíaca. Há incompetência cronotrópica quando o paciente não atinge o índice de 0,80.

No estudo Framingham, que envolveu 1.575 homens, acompanhados por cerca de oito anos, entre 327 indivíduos que não atingiram 85% da freqüência cardíaca máxima preconizada, 6% morreram e 14% tiveram eventos coronários. Entre 1.248 que tiveram resposta normal da freqüência cardíaca, apenas 3% morreram e 4% tiveram eventos. Outro estudo incluindo 146 homens e 85 mulheres, seguidos por 41 meses, mostrou

que a incompetência cronotrópica em não se atingir 85% da freqüência cardíaca máxima e o índice cronotrópico inferior a 0,80 são fortes preditores de eventos (morte, infarto do miocárdio, angina instável ou revascularização); risco relativo de 2,47 e 2,44, respectivamente.[34]

Seguindo 2.994 mulheres americanas assintomáticas por vinte anos, Mora et al.[35] observaram que a incompetência cronotrópica e o comportamento anormal da freqüência cardíaca na recuperação foram variáveis independentes e associadas a um aumento de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Nessa publicação, a incompetência cronotrópica foi definida como incapacidade de se atingir 90% da freqüência cardíaca máxima prevista e o comportamento anormal da freqüência cardíaca na recuperação foi considerado quando não havia uma redução no segundo minuto de repouso, na posição sentada, de pelo menos 22 batimentos. A observação da freqüência cardíaca na fase de recuperação fornece informações importantes sobre a mortalidade por todas as causas.

Cole et al.,[36] em 1999, publicaram uma análise de 2.428 pacientes consecutivos que foram seguidos por seis anos. Eles verificaram que a redução do decréscimo da freqüência cardíaca no primeiro minuto da recuperação, estando ainda o paciente desaquecendo-se na esteira depois de teste em protocolo de Bruce, era forte preditor de mortalidade por todas as causas. Os pacientes que não conseguiam reduzir a freqüência cardíaca no primeiro minuto da recuperação de pelo menos 12 bpm em relação ao pico do esforço apresentavam risco relativo de 4,0, em comparação com aqueles que reduziam a freqüência cardíaca acima de 12. Após ajuste para idade, sexo, resultado da perfusão miocárdica, fatores de risco clássicos, freqüência cardíaca de repouso, freqüência cardíaca atingida, estágio do protocolo conseguido, a recuperação da freqüência cardíaca apresentou um risco relativo de 2,0 (intervalo de confiança de 1,5 a 2,7).

Resultado similar aconteceu com um estudo de Watanabe et al.[37] em 5.438 pacientes, seguidos por três anos, após exercício em esteira no protocolo de Bruce, com a recuperação sendo feita em decúbito lateral esquerdo para obtenção do ecocardiograma imediatamente após o término do esforço. Como os pacientes se mantinham deitados, o nível de corte foi um decréscimo da freqüência cardíaca de 18 bpm, superior aos 12 observados quando da recuperação ativa. O risco relativo foi de 3,9 e, quando ajustado para outras variáveis, foi de 2,09, com intervalo de confiança entre 1,49 e 2,82.

Pressão arterial

O aumento gradativo do débito cardíaco, graças ao aumento do retorno venoso, até cerca de 40% a 50% do consumo máximo de oxigênio e o aumento da freqüência cardíaca, é o principal determinante do aumento gradativo da pressão arterial sistólica em razão de exercício de um teste de esforço. A despeito dos valores da pressão arterial sistólica no exercício dependerem também da resistência periférica, a análise do seu comportamento pode refletir o desempenho do ventrículo esquerdo. Os incrementos ≥ 40 mmHg para a pressão arterial sistólica entre o repouso e o esforço máximo podem ser considerados normais para os homens. Incrementos menores, na ausência de medicação hipotensora, e comportamento em platô ou queda podem significar falência ventricular esquerda e estarem associados a isquemia miocárdica por doença arterial coronária grave.[38] Os mesmos níveis de pressão arterial sistólica nas duas primeiras cargas, e até mesmo ligeira queda na etapa seguinte, podem ser observados em indivíduos normais, desde que aumentos fisiológicos ocorram nas cargas subseqüentes.

Interpretamos esses eventos como conseqüentes de uma menor resistência periférica na segunda carga, que compensaria a elevação do débito cardíaco; além disso, a maior ansiedade no início do esforço também pode contribuir para esse tipo de resposta. Os valores médios populacionais da pressão arterial sistólica no nível máximo do exercício consistentemente mostram valores gradativamente crescentes com o aumento da idade. Esses valores são menores para as mulheres, pelo menos até a idade de setenta anos quando são semelhantes aos dos homens.[39] Na fase de recuperação deve haver gradativo decréscimo da pressão arterial sistólica, podendo ser correlacionados com a presença de doença arterial coronária, valores superiores ao pico do esforço medidos no início da recuperação. Publicação de Amon et al.[40] indica que as divisões da pressão sistólica no primeiro, segundo e terceiro minutos da recuperação pela pressão sistólica do final do exercício devam ser, respectivamente, de 0,85, 0,79 e 0,73. Na investigação dos autores, valores de 0,97 a 0,93 identificaram pacientes com doença arterial coronária. A diretriz do Departamento de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia[31] recomenda considerar anormal o índice > 0,95 para a divisão entre a pressão sistólica do terceiro minuto da recuperação pela pressão sistólica de pico do esforço ou índice > 1, encontrado pela divisão da pressão sistólica do terceiro minuto, pela pressão sistólica do primeiro minuto.

Lamentavelmente, na prática, pode-se encontrar comportamentos de pressão arterial sistólica em mulheres sem doença cardíaca bastante diferentes dos até aqui descritos. Elevações bem menores do que os valores médios populacionais e das curvas de pressão do laboratório, quedas e comportamento em platô, sem outros comemorativos, não devem ser considerados como patológicos nas mulheres como recomendam algumas publicações.[21,22] Elevação da pressão arterial diastólica em normotensos caracteriza resposta anormal. Os indivíduos que a apresentam são mais propensos a desenvolver hipertensão arterial sistêmica nos anos subseqüentes e devem ser alertados em relação ao fato,

justificando-se avaliações periódicas e cuidados dietéticos e modificações do estilo de vida nesse grupo.[41]

Eletrocardiograma

A análise eletrocardiográfica, desde os primórdios dos testes ergométricos, foi o elemento principal para classificá-los entre normais e alterados. Entre as diversas variáveis que podem ser obtidas, os desnivelamentos do segmento ST são os que mais se correlacionam com a presença de isquemia miocárdica. Quanto ao infradesnivelamento do segmento ST, identificam-se três tipos fundamentais: o ascendente, o horizontal e o descendente (Figura 2). Considera-se anormal o infradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm (0,1 mV) quando ele é de morfologia horizontal e descendente, levando-se em consideração, como linha de base, aquela que passa pelas junções PQ. Existem controvérsias quanto aos critérios de anormalidade do segmento ST ascendente. A medição desse tipo é feita considerando-se o ponto Y, que é o ponto sobre o segmento ST após 0,08 segundos do ponto J. Para alguns autores, o infradesnivelamento patológico deve atingir valor mínimo de 2 mm após 0,08 segundo do ponto J.[42]

Em nosso meio, utiliza-se também valores maiores do que 1 mm de infradesnivelamento para o segmento ST ascendente com significados diferentes para homens e mulheres.[43-45] Na vigência de infradesnivelamento prévio do segmento ST, considera-se anormal a resposta eletrocardiográfica representada pelo aumento de pelo menos mais 1 mm, em relação ao desnivelamento inicial.[46] O supradesnivelamento do segmento ST, de valor igual ou superior a 1 mm (0,1 mV), geralmente se associa à lesão obstrutiva proximal de artéria coronária quando ocorre em derivações sem a presença de onda Q devido a um infarto do miocárdio prévio. Supradesnivelamento do segmento ST em derivações correspondendo à zona eletricamente inativa se relaciona com discinesias e aneurismas ventriculares.[47,48]

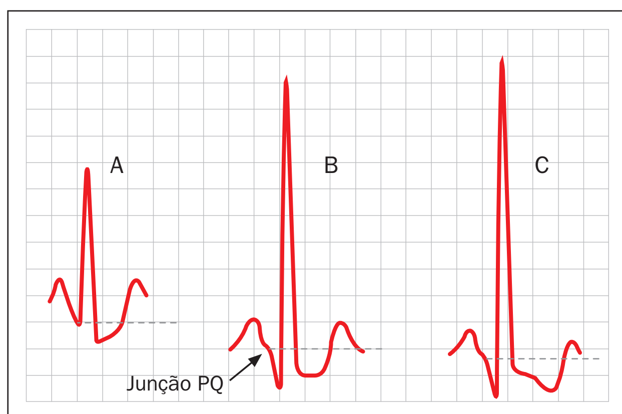


Figura 2. Tipos de segmento ST que podem ser compatíveis com resposta isquêmica do miocárdio: A = ascendente, B = horizontal e C = descendente. A linha pontilhada representa a linha de base que é formada pela união das junções PQ, a partir da qual se mede os desnivelamentos.

Já foi demonstrado que o evento também pode relacionar-se apenas a espasmo coronário desencadeado pelo esforço, independente da presença de coronariopatia obstrutiva.[49-52] Observou-se, ainda, que tal ocorrência foi mais freqüente pela manhã,[52] embora já se tenha demonstrado sua existência no período vespertino.[53]

Segundo algumas publicações, particular interesse tem sido dado ao supradesnivelamento do segmento ST na derivação aVR. Sua ocorrência correlaciona-se com uma maior probabilidade de lesão obstrutiva da artéria descendente anterior, especialmente quando coincide com infradesnivelamento do segmento ST em V5.[54,55]

Outras variáveis eletrocardiográficas podem ser valorizadas na interpretação dos testes ergométricos e incluem a observação do comportamento das ondas Q, R, S e U. A deflexão Q aumenta de amplitude durante esforço em indivíduos normais na derivação MC5, mas em coronariopatas, mais freqüentemente, ela não se modifica ou até diminui.[23] O comportamento da onda R é considerado normal quando ocorre diminuição durante níveis máximos de esforço; os coronariopatas mantêm a mesma amplitude mais comumente, ou até apresentam um aumento dela.[24,25] A resposta normal da onda S, também na derivação MC5, é representada pelo aumento de sua amplitude com o exercício, ocorrendo, em geral, uma diminuição nos coronariopatas.[26] A medida da amplitude das ondas Q, R e S torna-se mais difícil quando ocorrem grandes modificações morfológicas decorrentes da postura e dos movimentos respiratórios, preconizando-se utilizar a média de vários complexos nesses casos.

O emprego dessas variáveis na interpretação dos testes não tem ainda aceitação unânime.[56] Além disso, a inversão da onda U, durante o esforço, também está ligada à doença coronária,[57] e estudos adicionais amplos sugeridos como necessários no final da década de 1970 para esclarecer o seu real papel na interpretação dos testes ergométricos ainda não foram publicados.[58] O que limita o emprego desse critério é o fato de que, durante o esforço, ocorre o desaparecimento da onda U na maioria dos pacientes, com o aumento da freqüência cardíaca.

A relação entre o desnivelamento do segmento ST e a elevação da freqüência cardíaca tem sido estudada por diversos autores, mas sua utilização é pouco difundida e pouco prática, pois depende de programas computadorizados específicos. Embora a utilização da relação ST-freqüência cardíaca possa ter melhorado a sensibilidade e a especificidade nos testes em mulheres,[59] ela não é incentivada, pelo menos para pacientes sintomáticos, por ser equivalente à interpretação convencional dos testes.[60]

Outras variáveis eletrocardiográficas que têm sido motivo de estudo são as dispersões do intervalo QT e

QTc (QT corrigido para a freqüência cardíaca) durante o teste ergométrico, na tentativa de melhorar a acurácia diagnóstica de doença arterial coronária.[61,62] A dispersão do intervalo QT é a diferença entre o maior e o menor valor do intervalos QT encontrados, medindo-se essa variável nas 12 derivações do eletrocardiograma. Isso deve ser feito em repouso e durante o esforço. No estudo de Stoletniy e Pai,[61] a presença de depressão do segmento ST ≥ a 1,0 mm mostrou sensibilidade de 55% e uma especificidade de 63%. Considerando-se a dispersão de QT maior que 60 ms como indicativa de doença coronária, a sensibilidade foi de 85% e a especificidade de 100%. Apesar desses resultados serem promissores, há um número limitado de estudos com pequeno número de pacientes. Existe ainda uma dificuldade técnica razoável na medição exata do intervalo QT em todas as derivações, em todas as fases do esforço, especialmente com freqüências cardíacas mais elevadas.

As arritmias cardíacas e os transtornos de condução do estímulo no nível da junção AV e dos ventrículos não constituem resposta isquêmica específica do miocárdio, mas indicam anormalidades cardiovasculares. Ressalte-se, entretanto, que a presença de extra-sístoles supraventriculares e ventriculares, quando raras, durante o esforço, não implica a coexistência obrigatória de cardiopatia. Os bloqueios de ramo, especialmente o de ramo direito, dependentes da freqüência cardíaca, podem surgir em indivíduos sem cardiopatia detectável. As extra-sístoles ventriculares polifocais, bigeminadas, trigeminadas, em salva e a taquicardia ventricular, quando surgem no teste ergométrico, devem ser valorizadas, pois têm apresentado importante implicação prognóstica, especialmente quando surgem logo após o esforço.[63]

Capacidade funcional

A capacidade funcional é um importante marcador prognóstico. Uma resposta é considerada anormal quando não atinge 85% da capacidade funcional prevista, de acordo com as equações sugeridas para a resposta cardiovascular normal. Assim, tem-se uma resposta preditora de maior incidência de morte por todas as causas quando não se atinge um gasto energético ≥ 5 MET para as mulheres, e ≥ 7 MET, para os homens; excluindo-se o grupo dos idosos.[64] Nesse grupo, segundo Messinger-Rapport et al.,[65] os valores de corte são, respectivamente, de 5,6; 4,9 e 4 MET para os homens nas faixas etárias de 70-74; 75-80 e acima de 80 anos; e de 4,5; 4 e 3,2 MET para as faixas etárias entre 70-74; 75-80 e acima de 80 anos, respectivamente, para as mulheres.

Teste ergométrico na doença arterial coronária

As principais finalidades dos testes ergométricos na doença arterial coronária aterosclerótica estão resumidas na Tabela VII.

Tabela VII. Finalidades do teste ergométrico na doença coronária aterosclerótica

- Diagnóstico
  - Insuficiência coronária latente
  - Precordialgia atípica
  - Confirmação de angina do peito
- Avaliação terapêutica
  - Drogas
  - Cirurgia de revascularização do miocárdio
  - Angioplastia coronária
  - Reabilitação
- Avaliação do desempenho cardiovascular ao esforço
- Estabelecimento de programa de reabilitação
- Determinação prognóstica
- Perícia médica
- Execução de exames especiais associados
  - Cintilografia miocárdica
  - Estudo da função ventricular com radionuclídeos
  - Ecocardiografia
  - Outros

A necessidade de um aumento do débito cardíaco durante esforço dinâmico para uma nutrição maior da musculatura que se exercita acarreta maior trabalho do coração e, conseqüentemente, maior consumo de oxigênio miocárdico. Esse incremento só pode ser obtido se houver, primordialmente, aumento do fluxo coronário, uma vez que a musculatura cardíaca, já em repouso, apresenta elevada extração de oxigênio. Durante o trabalho muscular, se houver obstrução aterosclerótica coronária significativa não ocorre aumento do fluxo coronário proporcional às necessidades metabólicas. Assim, a musculatura suprida por esse segmento da rede coronária entra em hipóxia. Podem surgir, como conseqüência, sintomas de angina de peito ou equivalentes, alterações da contração cardíaca e modificações eletrocardiográficas como alterações do segmento ST, da onda T e de outras variáveis que podem ser registradas durante uma prova ergométrica.

Alterações do segmento ST compatíveis com isquemia miocárdica

O infradesnivelamento do segmento ST desencadeado pelo esforço vem sendo associado à isquemia miocárdica desde 1928, quando Feil e Siegel exercitavam pacientes com história de angina do peito provocando-lhes dor precordial para registro do eletrocardiograma. Eles associaram o fato a uma diminuição do fluxo sangüíneo ao coração, documentando o desaparecimento da modificação eletrocardiográfica depois do desaparecimento da dor e do uso de nitroglicerina.[66] A capacidade diagnóstica do exame, considerando o desnivelamento do segmento ST, foi sempre considerada satisfatória, justifi-

cando seu emprego em indivíduos com probabilidade intermediária da doença.

As metanálises existentes feitas sob as mais diferentes ópticas (incluindo ou excluindo pacientes com alterações prévias do segmento ST, usando digitálicos, com hipertrofia ventricular, com infarto prévio etc.) mostraram uma sensibilidade e uma especificidade próximas a 70%, o que justifica plenamente o emprego do método para diagnóstico de doença arterial coronária.[60] Os estudos, na maioria das vezes, incluíram homens e mulheres, mas sempre com predomínio do sexo masculino. Investigações realizadas exclusivamente em mulheres demonstram, entretanto, que no sexo feminino há um número elevado de pacientes com infradesnivelamento do segmento ST, sem alterações obstrutivas nas artérias coronárias. Os números variam de 25% de falso-positivos entre mulheres com angina considerada típica a mais de 50%, quando a dor precordial é considerada provável ou atípica.[30,67]

Infradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm tem sido considerado patológico tanto para homens como para mulheres, desde que a morfologia do segmento ST seja horizontal ou descendente.[60] A interpretação do significado do infradesnivelamento do segmento ST ascendente é menos consensual. Geralmente, a aferição do infradesnivelamento é feita 0,08 s depois do ponto J, na análise visual. É razoável estabelecer o valor de pelo menos 1,5 mm ou 0,15 mV como limite para o estabelecimento de resposta isquêmica. Alguns autores, como Godoy em nosso meio, têm proposto há vários anos que se utilize o valor de corte de 2 mm para o segmento ST ascendente no sexo feminino;[68] entretanto, a ocorrência de infradesnivelamento do segmento ST, que é a principal manifestação de isquemia miocárdica, não pode ser considerada patognomônica de doença arterial coronária, pois pode ocorrer em outras situações.

Assim, considerados apenas com sua finalidade diagnóstica, os testes ergométricos são testes de triagem. São testes imperfeitos, que não conseguem identificar com precisão absoluta todos os casos com processo obstrutivo aterosclerótico coronário entre todos os doentes, e nem identificar todos os normais como verdadeiramente saudáveis, no que se refere à doença coronária. Em outras palavras, um teste ergométrico considerado positivo ou compatível com resposta isquêmica deve estar presente em indivíduos com coronariopatia (verdadeiro-positivo), mas pode surgir também naqueles sem a doença (falso-positivo); enquanto um teste negativo, que deve estar presente em indivíduos sem doença (verdadeiro-negativo), também pode surgir em casos de pacientes coronariopatas (falso-negativo). Para ser útil, um teste de triagem deve ter capacidade diagnóstica acima de 50%, que é a probabilidade de acerto ao acaso e também a capacidade de afastar doença em normais acima desses percentuais. Na quase totalidade dos trabalhos científicos disponíveis na literatura, o teste ergométrico apresenta percentuais superiores a 60% e, na maioria, valores entre 70% e 80%. A capacidade de identificar os doentes é denominada sensibilidade e o percentual de identificação dos saudáveis, especificidade.

Na elaboração dessas relações, uma das grandes dificuldades é o diagnóstico inequívoco da cardiopatia obstrutiva coronária. Na atualidade, esse diagnóstico pode ser realizado pela história clínica, pela ocorrência de eventos coronários, por outros métodos não-invasivos (ecocardiografia, medicina nuclear e angiocoronariotomografia) e, principalmente, pela cinecoronariografia. A história clínica, habitualmente de grande importância, em determinados casos pode revelar apenas manifestações atípicas, dificultando o diagnóstico. Também é possível a existência de pacientes com doença avançada sem manifestações clínicas. A ecocardiografia, mesmo com estresse, apresenta limitações por depender de janela acústica, dos equipamentos e da perícia do operador. A medicina nuclear utilizando radionuclídeos para o estudo da perfusão miocárdica constitui um enorme avanço na avaliação diagnóstica da coronariopatia, mas não atinge sensibilidade e especificidade de 100%. A coronariotomografia baseada na identificação de cálcio depositado nas artérias não contempla os poucos casos em que não há cálcio depositado em uma lesão, e não há nenhuma relação entre a quantidade de cálcio de uma artéria e o grau de obstrução coronária. Assim, a cinecoronariografia continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico da presença ou da ausência de aterosclerose coronária significativa. Entretanto, mesmo sendo considerada como tal, a cinecoronariografia pode apresentar falhas, não mostrando lesões existentes e identificando erroneamente lesões como quando da ocorrência de espasmos coronários. Não há dúvidas, porém, de que os atuais intensificadores de imagens, bem como as novas projeções axiais, ampliaram em muito as possibilidades diagnósticas do método, minimizando, portanto, eventuais falhas relacionadas, principalmente, a posições especiais de ateromas em ramos coronários. Em outras palavras, sempre existirão falsos resultados de todos os exames não-invasivos, tendo como fatores limitações do próprio método e até do padrão-ouro considerado.

As causas mais comuns de falsos resultados negativos e positivos, do ponto de vista do teste ergométrico, são listadas nas Tabelas VIII e IX, respectivamente. O conhecimento delas é útil para a interpretação adequada do teste.

Na prática, quando se está diante de um paciente para o qual se solicitou um exame, o que tem importância fundamental para a conduta a ser seguida é o conhecimento do chamado valor preditivo do teste, ou seja, a probabilidade de um teste negativo ou positivo ser efetivamente negativo ou positivo, respectivamente. Define-se valor preditivo de um teste considerado positivo como a relação entre o percentual de testes verdadeiramente positivos e o número de casos com teste positivo. Para o teste negativo, o valor preditivo é dado pela

relação entre o percentual de verdadeiros negativos e o número de testes negativos.

$$\text{Valor preditivo do teste positivo} = \frac{\text{número de casos com testes verdadeiros positivos} \times 100}{\text{número de casos com testes positivos}}$$

$$\text{Valor preditivo do teste negativo} = \frac{\text{número de casos com testes verdadeiros negativos} \times 100}{\text{número de casos com testes negativos}}$$

Diferentemente da sensibilidade e da especificidade, que têm valores fixos, uma vez definida a metodologia de execução do teste, seus critérios de interpretação e o padrão-ouro de aferição, os valores preditivos positivo e negativo são diferentes para cada exame em particular. Eles sofrem influência da prevalência da doença coronária na população a que pertence o paciente, para os mesmos valores de sensibilidade e especificidade. Os exemplos das Tabelas X e XI ilustram o que se quer demonstrar em relação aos valores preditivos. Em ambos os exemplos, considerou-se a sensibilidade do teste ergométrico como 85% e a especificidade, 75%, variando apenas a prevalência da doença coronária nos dois grupos de indivíduos nos quais hipoteticamente foi aplicado o teste ergométrico.

Na Tabela X, considerando-se uma população de mil indivíduos com uma prevalência de 2% de doença coronária, existirão vinte coronariopatas (17 com teste ergométrico positivo, pois a sensibilidade considerada para o teste foi de 85%) e 980 normais (sendo 735 com teste negativo, pois a especificidade foi estipulada em 75%). Aplicando-se as fórmulas para o cálculo do valor preditivo, encontra-se 6,4% para o teste positivo e 99,5% para o teste negativo. Já na Tabela XI, considerando-se também uma população de mil indivíduos, com prevalência de 90% de doença coronária, existirão 900 coronariopatas (765, ou seja, 85% deles, com teste positivo) e 100 normais (sendo 75 com teste negativo). As mesmas fórmulas aplicadas darão agora um valor de predição para o teste positivo de 96,8% e de apenas 35,7% para o teste negativo. No exemplo dessa última população, mesmo o indivíduo que apresenta um teste negativo teria ainda cerca de 64,3% de chance de ter doença coronária. A Figura 3 mostra o gráfico em que estão correlacionadas a probabilidade do teste ser verdadeiramente positivo ou verdadeiramente negativo (após teste positivo ou negativo, respectivamente) em função da probabilidade pré-teste de doença coronária, para as mesmas sensibilidade e especificidade (85% e 75%) dos exemplos apresentados. A observação desses

Tabela VIII. Causas possíveis de falso-negativos

Exercício ineficaz
Emprego de derivação única ou derivações inadequadas
Registro não-simultâneo de derivações
Uso de agentes antianginosos
Cancelamento de vetores
Circulação colateral protetora
Infarto do miocárdio prévio

Tabela IX. Causas possíveis de testes falso-positivos

Doenças valvares
Cardiopatias congênitas
Cardiomiopatias
Bloqueio de ramo esquerdo
Hipertrofia ventricular esquerda
Doenças pericárdicas
Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Síndrome de pré-excitação
Prolapso de valva mitral
Ponte miocárdica
Anemia
Uso de digitálicos
Distúrbios eletrolíticos
Exercício intenso sem prévio aquecimento
Astenia vasorregulatória
Interpretação incorreta

Tabela X. Valores preditivos dos testes negativo e positivo em população com prevalência de 2% de doença coronária

		TE positivo	TE negativo
Coronariopatas	20	17	3
Não-doentes	980	245	735
Totais	1.000	262	738

Valor preditivo do teste positivo = 17/262 = 0,064 ou 6,4%
Valor preditivo do teste negativo = 735/738 = 0,995 ou 99,5%
Admite-se, como hipótese, uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 75% para o teste ergométrico. Foram considerados 1.000 indivíduos.

Tabela XI. Valores preditivos dos testes negativo e positivo em população com prevalência de 90% de doença coronária

		TE positivo	TE negativo
Coronariopatas	900	765	135
Não-doentes	100	25	75
Totais	1.000	790	210

Valor preditivo do teste positivo = 765/790 = 0,968 ou 96,8%
Valor preditivo do teste negativo = 75/210 = 0,357 ou 35,7%
Admite-se, como hipótese, uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 75% para o teste ergométrico. Foram considerados 1.000 indivíduos.

gráficos permite afirmar que quanto maior for a prevalência da doença coronária, maior será o valor de predição do teste positivo, e menor, o do teste negativo. Por outro lado, quanto menor for a prevalência da doença coronária, menor será o valor de predição do teste positivo, e maior, o do teste negativo.

O melhor desempenho do teste se dá quando a prevalência da doença no grupo a que pertence o paciente se situa entre 60% e 70% (denominada prevalência intermediária). Essas relações são conhecidas classicamente como teorema de Bayes. Thomas Bayes foi um pastor presbiteriano inglês amante da matemática, que viveu na Inglaterra entre 1702 e 1761. Seu trabalho no campo da probabilidade e da estatística foi publicado em 1763, dois anos após sua morte. Não só na Medicina, mas em vários outros setores que vão desde as ciências econômicas até a conquista espacial, a teoria bayesiana é empregada para estimar a probabilidade da ocorrência de um evento a partir de dados previamente conhecidos. O teorema de Bayes pode ser aplicado quando qualquer método não-invasivo for utilizado para identificar doença coronária. Quando se aplicam vários métodos não-invasivos em seqüência, o valor de predição de um primeiro teste, após a sua realização, pode ser tomado como probabilidade pré-teste de doença para o teste seguinte. Assim, a probabilidade pós-teste determinada após a realização de um teste ergométrico pode ser considerada como probabilidade pré-teste para a eventual investigação, na seqüência, de um ecocardiograma de estresse ou de uma cintilografia miocárdica de perfusão.

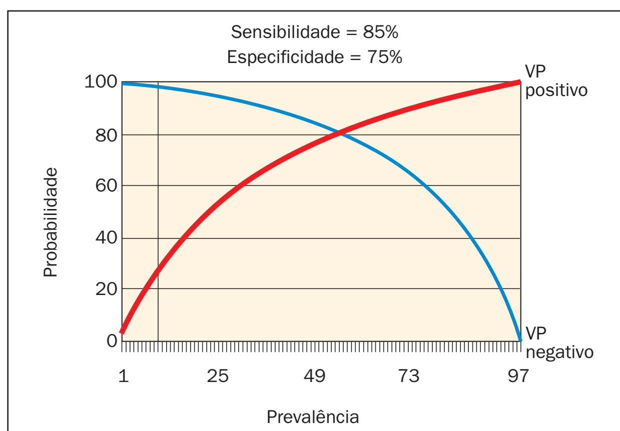


Figura 3. Gráfico mostrando a probabilidade de um teste ser verdadeiro-positivo ou verdadeiro-negativo em função da prevalência da doença. VP positivo: valor preditivo-positivo; VP negativo: valor preditivo negativo.

Como se pode concluir, é imprescindível que na análise do teste o médico conheça a probabilidade de doença coronária na população a que pertence o doente. Uma das publicações clássicas nessa área é o levantamento bibliográfico de Diamond e Forrester,[60,69] que está exposto na Tabela XII.

De maneira similar a esse trabalho, em que a probabilidade de doença arterial coronária é estimada em função de idade, sexo e sintomas, Froelicher et al. estabeleceram, especificamente para as mulheres, um escore para o cálculo dessa probabilidade. Esses autores acrescentaram às variáveis previamente consideradas por Diamond e Forrester o estado estrógeno e fatores de risco para os cálculos[70] (Tabela XIII).

O escore pode ser obtido somando-se os pontos para cada variável considerada: idade, estado estrógeno, sintoma de dor torácica, diabete, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, história familiar para doença arterial coronária e obesidade. O estado estrógeno negativo é considerado para as mulheres na pós-menopausa que não recebem reposição hormonal; e o positivo, para aquelas que não estão na menopausa, as que recebem terapia de reposição hormonal ou aquelas que foram histerectomizadas sem ooforectomia, têm menos de 50 anos e não apresentam sintomas de deficiência estrogênica. Existe baixa probabilidade de doença coronária quando o somatório dos pontos é ≤ 8. A probabilidade é intermediária para a pontuação entre 9 e 15, e alta, quando atinge 16 ou mais pontos.

De modo semelhante ao escore de Froelicher et al.[70] para estabelecimento da probabilidade pré-teste de

Tabela XII. Probabilidade pré-teste de doença arterial coronária obstrutiva de acordo com idade, sexo e sintomas[69]

Idade	Sexo	Típica	Atípica	Não-anginosa	Sem sintomas
30-39	H	Intermediária	Intermediária	Baixa	Muito baixa
	M	Intermediária	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
40-49	H	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	M	Intermediária	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
50-59	H	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	M	Intermediária	Intermediária	Baixa	Muito baixa
60-99	H	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	M	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa

H: homem; M: mulher; alta: probabilidade > 90%; intermediária: probabilidade entre 10% e 90%; baixa: probabilidade < 10%; muito baixa: probabilidade < 5%.

Tabela XIII. Cálculo do escore para determinação da probabilidade pré-teste de doença coronária em mulheres[70]

Variável	Resposta
Idade	< 50 = 3
	50 – 65 = 6
	> 65 = 9
Estado estrógeno	Positivo –3
	Negativo +3
Angina	Típica = 5
	Atípica = 3
	Dor torácica não-anginosa = 1
	Sem dor = 0
Diabete	Sim = 2
Hipertensão	Sim = 1
Tabagismo	Sim = 1
Dislipidemia	Sim = 1
História familiar para doença arterial coronária	Sim = 1
Obesidade	Sim = 1

doença coronária, Morise et al.,[71] utilizando variáveis clínicas e do teste ergométrico, estabeleceram um escore para a identificação após o teste da probabilidade de doença arterial coronária exclusivamente para o sexo feminino. Para o estabelecimento desse escore, foram selecionadas 442 mulheres com sintomas que ainda não haviam realizado teste de esforço prévio, com idade acima de 18 anos e que se submeteram a estudo angiocoronariográfico em um período máximo de três meses após o teste. O grupo tinha uma prevalência de doença arterial coronária de 32%. Empregando uma análise de regressão logística, os autores estabeleceram variáveis clínicas e eletrocardiográficas independentes para identificar doença coronária, com os seus respectivos pesos proporcionais. As variáveis clínicas independentes e seus respectivos pesos foram idade (5), sintoma (2), diabete (2), tabagismo (2) e estado estrógeno (1). As variáveis obtidas no teste ergométrico e seus pesos foram depressão de ST (2), freqüência cardíaca atingida (4) e presença ou não de angina (3) (Tabela XIV).

Obtém-se, assim, o escore final com o somatório dos pontos referentes a cada variável. Classifica-se o estado estrógeno da mesma forma como é feito para o escore de probabilidade pré-teste de doença coronária.

No grupo estudado de 442 mulheres, foram estabelecidos três níveis de probabilidade de doença coronária: probabilidade baixa de doença coronária, para um total de pontos abaixo de 40; probabilidade intermediária, para aquelas com pontuação entre 40 e 60; e alta probabilidade, para aquelas com pontuação acima de 60. A incidência de doença coronária nos três grupos considerados foi de 7%, 39% e 71%, respectivamente, para baixa, intermediária e alta probabilidade. A incidência de lesões de múltiplos vasos foi de 1%, 12% e 34%, respectivamente. Uma vez estabelecidos esses valores, o escore proposto foi aplicado em um grupo de validação que incluiu 256 mulheres e seu valor prognóstico foi estabelecido para uma população de outras 1.678 mulheres seguidas por mais de cinco anos (média de seguimento de 2,6 anos). Os percentuais de mortalidade nesse período para os três níveis de risco foram 0,2% de baixo risco; 2,3% de risco intermediário; e 7,4% de alto risco.

Seguindo as diretrizes para teste ergométrico vigentes,[60,72] que recomendam que a interpretação do teste ergométrico seja feita à luz da probabilidade pré-teste de doença, pode-se esquematizar, do ponto de vista prático, o algoritmo diagnóstico e de conduta que está sugerido na Figura 4.

Análises multivariadas – escores

Nos últimos anos, várias publicações, incluindo análises multivariadas, aumentaram a capacidade diagnóstica dos testes ergométricos e permitiram, com a sua realização, o estabelecimento do prognóstico, item importante nas decisões das condutas médicas. Esses avan-

Tabela XIV. Cálculo do escore para determinação da probabilidade após o teste de doença coronária e o estabelecimento do prognóstico em mulheres[71]

Variável	Resposta
Freqüência cardíaca atingida	< 100 = 20
	100-129 = 16
	130-159 = 12
	160-189 = 8
	190-220 = 4
Depressão do ST no exercício	1-2 mm = 6
	> 2 mm = 10
Idade	> 65 = 25
	50-65 = 15
História de angina	Típica = 10
	Atípica = 6
	Não-cardíaca = 2
Tabagismo	Sim = 10
Diabete	Sim =10
Presença de angina no teste	Não-limitante = 9
	Limitante = 15
Estado estrógeno	Positivo = –5
	Negativo = +5

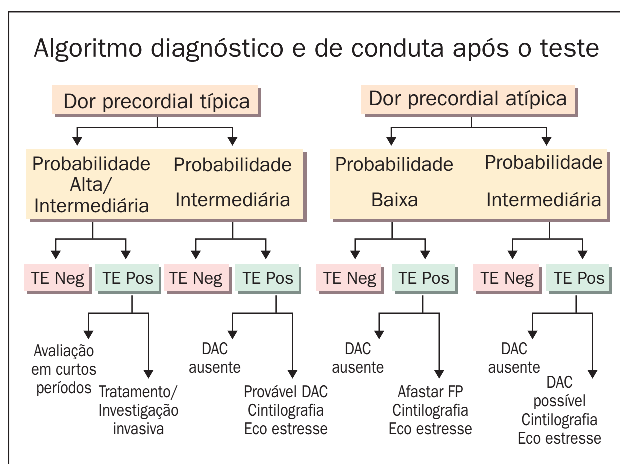


Figura 4. Esquema diagnóstico com base na avaliação clínica e na aplicação do teste ergométrico considerando a probabilidade pré-teste de doença arterial coronária. TE: teste ergométrico; Neg: negativo; Pos: positivo; DAC: doença arterial coronária; FP: falso-positivo.

ços ofereceram à prova de esforço atual uma excelente relação custo-efetividade. Entre mais de trinta equações estabelecidas,[60] algumas têm se tornado populares, como a equação de Morise et al.[73] e o escore da Universidade Americana de Duke.[74] A equação de Morise et al.[73] tem sido utilizada em nosso meio pelo fato de incluir a possibilidade de diferenciação entre homens e mulheres.[68] O escore da Duke[74] não contempla essa diferença, mas já foi utilizado em avaliações comparativas com estudos de perfusão miocárdica com medicina nuclear que incluíram ambos os sexos.[75] Esse escore é calculado pela fórmula:

$$\text{Escore da Duke} = \text{tempo de exercício} - (5 \times \text{infra de ST}) - (4 \times \text{índice de angina})$$

O tempo de exercício é medido em minutos, o segmento ST é medido em sua maior depressão em milímetros ou elevação, em qualquer derivação, com exceção de aVR, e o índice de angina segue a escala: 0 = sem angina, 1 = angina surgida no teste, mas que não determinou a interrupção do exercício, 2 = angina limitante que determinou a interrupção do esforço. O escore varia de - 25 (alto risco) a + 15 (baixo risco), mas são habitualmente destacados três níveis de risco: baixo, intermediário e alto. Estão sob baixo risco os pacientes com escore igual ou inferior a 5, que são os que apresentam mortalidade anual estimada de 0,5%. Em risco intermediário estão aqueles com escore entre 5 e –11, com mortalidade anual estimada entre 0,5% e < 5%. E o grupo de alto risco são os que têm escore < –11. Para esse grupo, a mortalidade anual estimada é ≥ 5%. A população estudada para o estabelecimento da equação proposta e as dos estudos para sua validação foram constituídas predominantemente de homens, permitindo supor que a validade do escore nas mulheres deveria ser verificada. Isso foi realizado por Alexander et al.,[76] que avaliaram o escore da Universidade de Duke em uma população incluindo grande número de pessoas do sexo feminino (979 mulheres e 2.249 homens). Todos os indivíduos foram submetidos a angiografia coronária em um período máximo de três meses após a realização do teste. O protocolo utilizado foi também o de Bruce original.

Os resultados encontrados foram diferentes para ambos os grupos. As mulheres apresentaram uma prevalência de doença coronária de 32% e os homens de 72%. A mortalidade global em dois anos foi de 1,9% para as mulheres e de 4,9% para os homens. As taxas de mortalidade em dois anos para as mulheres, de acordo com o risco estabelecido, foi de 1% para aquelas classificadas como baixo risco, 2,2% para risco intermediário, e 3,6% para alto risco. Para os homens, elas foram, respectivamente, de 1,7% para baixo risco, 5,8% para risco intermediário e de 16,6% para alto risco. A freqüência de angina foi semelhante entre os dois grupos, porém a correlação com coronariopatia foi menor para a mulher. A freqüência de doença triarterial ou doença de tronco de coronária esquerda foi de 3,5%, 12,4% e 46% para baixo, moderado e alto risco, respectivamente, nas mulheres, e de 11,4%, 38,7% e 71,5%, nos homens.

A capacidade de exclusão da doença foi mais significativa nas mulheres com baixo risco do que nos homens com baixo risco. Essa investigação demonstra a utilidade do emprego do escore da Universidade de Duke em ambos os sexos, desde que se considerem os riscos menores, do que estabelece a publicação original, para o sexo feminino.

Uma outra limitação para aplicação do escore no nosso meio é o número ainda pequeno de publicações validando a sua utilidade.[77-79]

O escore de Duke pode ser facilmente utilizado com o normograma apresentado na Figura 5.

Teste cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar (TCP) ou ergoespirométrico é, sem dúvida, uma metodologia diagnóstica mais completa para o estudo das limitações funcionais geradas por inúmeras doenças, pois permite analisar todos os órgãos envolvidos no transporte do oxigênio, desde sua entrada nos pulmões até a sua efetiva utilização pela respiração celular em diferentes momentos do metabolismo durante a progressão do exercício. Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos permitiram equipamentos com boa relação custo-efetividade e mais compactos, práticos, precisos e com alta reprodutibilidade para o estudo de doenças cardíacas, pulmonares e musculoesqueléticas, além de orientar a programação de treinamento físico em pacientes e indivíduos saudáveis, tanto atletas

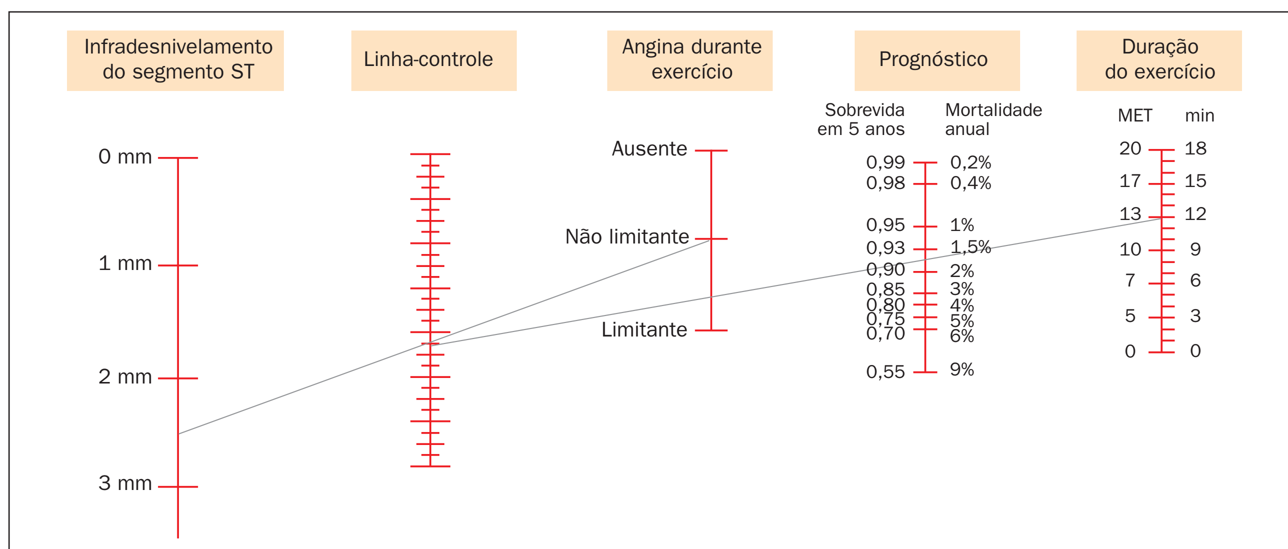


Figura 5. Normograma do escore de Duke para esteira rolante. Na figura considera-se um exemplo em que o paciente apresentou, no teste com o protocolo de Bruce, com 12 minutos de duração, infradesnivelamento máximo do segmento ST de 2,5 mm e angina de peito não limitante. Inicialmente foi traçada uma linha que une o ponto correspondente ao infradesnivelamento do segmento ST, à esquerda, ao ponto correspondente à ocorrência ou não de angina durante o exercício (parte central da figura). Marcou-se o ponto em que houve a interseção dessa linha com a linha-controle (segunda barra da esquerda para a direita). Outra linha foi estabelecida entre esse ponto marcado e a duração do exercício em minutos. Se não houvesse sido feito o protocolo de Bruce, seriam considerados os MET atingidos em outro protocolo. A interseção dessa linha com a linha de prognóstico estabeleceu a sobrevida em cinco anos e a mortalidade anual, respectivamente de 92% e 1,7% no exemplo considerado.

quanto sedentários. Sua realização pouco difere da de um teste ergométrico convencional, sendo, na realidade, um teste de esforço no qual se analisa o ar expirado, podendo-se medir o consumo de oxigênio, a produção de gás carbônico, dados da ventilação e a partir delas uma série de outras variáveis bastante úteis na avaliação global e funcional do indivíduo (Figura 6).

A aparelhagem mínima necessária para a realização do TCP apresenta-se comercialmente disponível na forma de sistemas metabólicos integrados, com dispositivos físicos e programas de computador que medem e integram continuamente os diversos sinais, por tecnologia microprocessada. Nesses sistemas, tornou-se possível a análise dos fluxos e gases expirados a cada respiração (*breath by breath*). Os pacientes fazem o esforço respirando por meio de um adaptador bucal, mantendo um *clip* ocluindo o nariz, ou utilizando a máscara boca-nariz, ideal para os pacientes sujeitos a náuseas. Recentemente, foi desenvolvido um pequeno pneumotacômetro descartável (tubo de Pitot), que mede os fluxos na boca por diferença de pressão, dispensando a presença de válvulas. Adequada calibração do equipamento é indispensável para que as variáveis de trocas gasosas possam ser confiáveis e reprodutíveis. O teste pode ser realizado em bicicleta ergométrica ou esteira. O consumo de oxigênio medido na esteira, em média, é cerca de 10% maior do que o que se obtém na bicicleta, pelo maior número de grupos musculares envolvidos no exercício. O protocolo de rampa, já descrito anteriormente, com duração total do exercício entre 8 e 12 minutos é o preferido, por permitir melhor relação entre o maior consumo de oxigênio predito e o medido. Protocolos clássicos, geralmente modificados, como os de Bruce e Naughton, com duração de 2 minutos para cada etapa, podem ser adequados para estudos de pacientes com insuficiência cardíaca.

A correta aplicação da análise de dados dos gases expirados requer entendimento das bases fisiológicas do exercício, dos mecanismos envolvidos na técnica ergoespirométrica e da perícia do profissional executante do teste, pois correta calibração, validação e controle de qualidade são essenciais. Para a apropriada aplicação dos resultados, contudo, o profissional que os recebe deve conhecer os princípios da ventilação e trocas de gases.

- Consumo de oxigênio (VO_2): de grande interesse, representa o consumo máximo de oxigênio, que é o maior consumo que o indivíduo consegue durante uma prova ergométrica. Para caracterizá-lo é necessário que durante o teste o indivíduo mantenha um platô de consumo, com aumento da intensidade do esforço. Quando não se reconhece esse platô, denomina-se o maior consumo de oxigênio de consumo pico de oxigênio, ou seja, o maior consumo no dia e nas condições do teste. O consumo de oxigênio medido sempre é menor do que o estimado por fórmulas, tanto na esteira quanto na bicicleta ergométrica. É expresso em l/min ou ml/kg/min.

Figura 6. Paciente submetendo-se a teste cardiopulmonar em esteira com os gases expirados sendo coletados por meio de um bocal.

- Produção de dióxido de carbono ou gás carbônico (VCO_2): medida em l/min ou em ml/min, é resultante do metabolismo oxidativo que é realizado pelos pulmões e pelo sistema tampão do lactato, em níveis elevados de exercício, por fontes não-metabólicas. A produção de gás carbônico aumenta em proporção com os aumentos de cargas e suas relações com a ventilação e o consumo de oxigênio geram variáveis importantes.
- Razão de troca respiratória: relação entre a quantidade de dióxido de carbono produzida e o consumo de oxigênio em um determinado momento (VCO_2/VO_2). Em repouso, varia de 0,75 a 0,85, dependendo do substrato utilizado, como mencionado em relação aos aspectos básicos da fisiologia do exercício. Em níveis elevados de exercício, a produção de CO_2 excede o consumo de oxigênio, tornando a relação maior que 1,0. Quando isso ocorre, pode-se supor que foi alcançado o limiar anaeróbico.
- Ventilação por minuto (VE): é obtida pela medida do volume corrente pela freqüência respiratória e é da ordem de 7 a 9 l/min em repouso, chegando até 200 l/min em atletas com o exercício. Ventilação anormal é uma característica de pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou doença pulmonar, em razão de alterações na relação entre a ventilação e a perfusão. A resposta ventilatória ao exercício desses pacientes tem despertado grande interesse nos últimos anos, pela possibilidade de estabelecer a gravidade da doença, prognóstico e orientar a terapêutica.
- Volume expiratório (V_e): em l/min, caracteriza-se por manter um curso paralelo com o VCO_2 enquanto o corpo mantém o pH em limites fisiológicos, e também com o VO_2 até aproximadamente 60% do VO_2 pico. Exercícios mais intensos promovem elevação desproporcional do VE em relação ao VO_2, em conseqüência do lactato estar sendo produzido em níveis mais elevados no sangue, criando uma fonte maior de CO_2, gerado pelo sistema tampão, e que estimula a ventilação. Esse "limiar ventilatório ou anaeróbico" tem originado importantes estudos relacionados à aptidão física em atletas e em portadores de insuficiência cardíaca.
- Pulso de oxigênio: é a quantidade de oxigênio consumido pelo organismo para cada batimento cardíaco e reflete o comportamento do débito cardíaco e, conseqüentemente, da função ventricular esquerda. Valores normais, em repouso, variam de 4 a 6 ml/batimento, e aumentam para 10 a 20 ml/batimento com a progressão do exercício. A redução de oxigênio em nível arterial pode influir no pulso de oxigênio, como ocorre, por exemplo, na anemia ou com níveis elevados de carboxiemoglobina.
- Equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2): representa a quantidade em litros de ventilação pulmonar necessária para se captar um litro de oxigênio pelos pulmões. Reflete a demanda ventilatória para um determinado nível de consumo de oxigênio, representando um índice de eficiência ventilatória. Uma redução na relação VE/VO_2 é normalmente observada do repouso até níveis submáximos de exercício, seguida de uma rápida elevação em exercícios mais intensos; quando a VE se eleva em resposta ao sistema tampão, esse ponto pode ser utilizado para identificar graficamente o limiar anaeróbico (Figura 7). Valores elevados de VE/VO_2 caracterizam a presença de doença pulmonar ou insuficiência cardíaca crônica.
- Equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2): representa a quantidade em litros de ventilação pulmonar necessária para eliminar um litro de dióxido de carbono pelos pulmões. É significativamente influenciado pelo pH sangüíneo, sendo um forte estímulo para a ventilação durante o exercício. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a relação VE/VCO_2 é mais elevada do que em normais, sendo uma característica de resposta ventilatória anormal ao exercício, e esse dado tem sido utilizado para indicar a gravidade da insuficiência cardíaca.[80]
- VE/VCO_2 "SLOPE": corresponde à inclinação da reta de regressão representativa da relação entre a ventilação e a produção de gás carbônico. Seus valores guardam relação com a evolução de pacientes com insuficiência cardíaca. Quanto maior for essa inclinação, pior será a sobrevida. Arena et al., acompanhando 486 pacientes com insuficiência cardíaca durante dois anos, após a realização de teste cardiopulmonar sugeriram uma classificação dos pacientes em quatro grupos, de acordo com a sobrevida livre de eventos (morte, transplante e implantação de dispositivos de suporte circulatório). Os classificados no grupo I eram os doentes com VE/VCO_2 "slope" inferiores a 29; no grupo II, com valores entre 30 e 35,9; no grupo III, entre 36 e 44,9; e no grupo IV, aqueles com valores superiores a 45. A sobrevida livre de eventos foi respectivamente de 97,2%, 85,2%, 72,3% e 44,2%.[81]

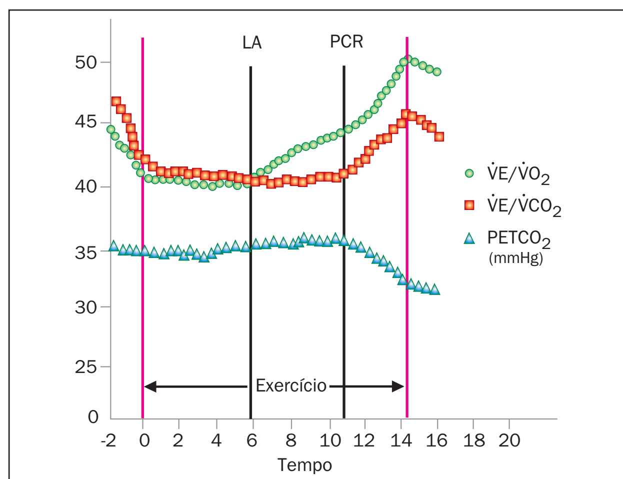


Figura 7. Representação gráfica do limiar anaeróbico (LA) e do ponto de compensação respiratória (PCR). No LA ocorre elevação do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) sem aumento correspondente do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2). No PCR, inicia-se a elevação do VE/VCO_2 e a queda da pressão expiratória final de dióxido de carbono ($PETCO_2$) em mmHg. Tempo em minutos.

■ OUES (*oxigen uptake efficiency slope*): índice tomado da equação de regressão obtida entre a correlação do VO_2 e do logaritmo na base 10 da ventilação. Na equação VO_2 = alog VE + b, o valor do OUES é a. Inversamente ao que se observa com o VE/VCO_2 "slope", quanto menor for o valor do OUES, pior será o prognóstico.[82]

■ Limiar anaeróbico: também denominado limiar ventilatório ou metabólico, é definido como o maior nível de consumo de oxigênio durante o exercício acima do qual ocorre uma acidose láctica sustentada. Nesse nível, o excesso de íons H^+ precisa ser tamponado para manter um pH fisiológico. O ponto de elevação não-linear da ventilação é utilizado para detectar, de forma não-invasiva, o limiar anaeróbico (Figura 7). A resposta do lactato sangüíneo ao exercício pode ser considerada como uma forma de se avaliar a capacidade física, pelo fato do VO_2 pico ser limitado pela circulação central, e a resposta do lactato ao exercício está relacionada às limitações da adaptação periférica, específica da musculatura esquelética. A determinação do limiar anaeróbico tem sido estabelecida por vários métodos:

a. Ponto de inflexão do equivalente ventilatório de oxigênio = VE/VO_2 (Figura 7).

b. Elevação não-linear da produção de CO_2, previamente paralela ao consumo de oxigênio (VO_2), chamado método V-Slope,[83] como outra modalidade para detecção do limiar anaeróbico (Figura 8).

c. Elevação não-linear do volume de gás expirado ou volume expiratório, refletindo alteração nas trocas gasosas, também pode ser um determinante do ponto em que, durante o exercício, o lactato sangüíneo alcança níveis mais elevados e não-lineares.

■ Limiar ventilatório 2: também chamado ponto de compensação respiratória (PCR), é o ponto em que a produção de ácido láctico é tão intensa que, para manter o pH sangüíneo dentro de limites fisiológicos, ocorre alcalose respiratória compensatória (redução da pressão expiratória final de dióxido de carbono – $PETCO_2$) (Figura 7). Os limiares ventilatórios mantêm ampla aplicação como marcadores do desempenho tanto na medicina clínica como na ciência dos esportes.

Aplicações clínicas do teste cardiopulmonar

A adição das técnicas de avaliação das trocas gasosas ao teste ergométrico acrescentou informações valiosas sobre a função cardiopulmonar. A etiologia da dispnéia aos esforços pode ser melhor esclarecida pela determinação da reserva ventilatória e da curva de saturação periférica de oxigênio, dados que refletem os mecanismos de difusão pulmonar. A redução do pulso de oxigênio (VO_2/FC) com a progressão do exercício, é compatível com disfunção ventricular esquerda diretamente relacionada com a dispnéia ao esforço e outros sinais clínicos de baixo débito cardíaco como a queda da pressão arterial sistólica.

É possível, ainda, com o teste cardiopulmonar, caracterizar um teste como verdadeiramente máximo, através dos seguintes dados: presença de um quociente respiratório (VCO_2/VO_2) > 1,1, ventilação pulmonar máxima > 60% da prevista, platô do VO_2 com aumento da carga de esforço e acentuação da fração expiratória de oxigênio (FeO_2).

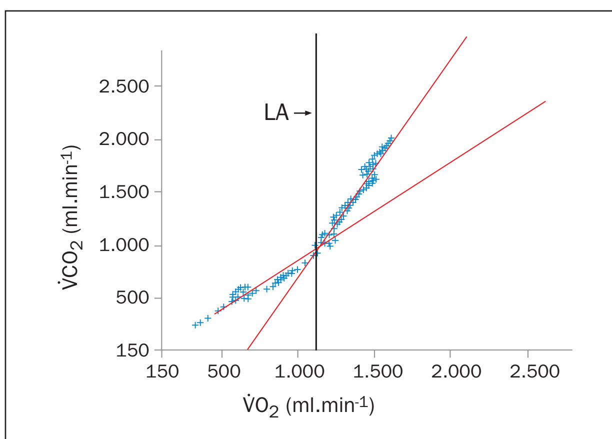


Figura 8. Método "V-Slope" para identificar o limiar anaeróbico (LA). A quebra de linearidade ilustrada pela intersecção das duas linhas oblíquas representa o início da acidose láctica durante o exercício. VO_2 = consumo de oxigênio; VCO_2 = produção de gás carbônico.

O exame tem se mostrado particularmente útil na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Nessa população, além de propiciar o estudo da fisiopatologia da doença, é possível determinar a gravidade, a resposta terapêutica, a diferenciação da dispnéia de etiologia cardíaca ou pulmonar e o estabelecimento do prognóstico.

Nos pacientes com transplante cardíaco é possível, com fidelidade, mensurar resultados e a evolução clínica antes e após o procedimento. Por fim, é o método ideal para programar adequadamente e de modo seguro exercícios físicos de reabilitação cardíaca, particularmente nos pacientes com disfunção ventricular esquerda. Como conclusão, podemos considerar que o teste cardiopulmonar na atualidade é considerado método padrão de referência para definir várias situações clínicas, como a indicação de transplantes cardíacos e programação de treinamento físico em cardiopatias graves e atletas de alto nível. É metodologia de alta reprodutibilidade e certamente em futuro próximo virá a ser incorporada à maioria dos laboratórios de ergometria pela sua crescente indicação e progressiva melhora da relação custo-efetividade.

Resumo

O teste ergométrico é o exame não-invasivo de melhor relação custo-efetividade em nosso meio e pode ser utilizado praticamente em todas as cardiopatias diagnosticadas ou quando delas se suspeita. Aplicando-se um esforço físico crescente e padronizado ao indivíduo em bicicleta ergométrica ou esteira rolante, com monitorização eletrocardiográfica contínua, pode-se observar o comportamento de variáveis que representam o desempenho do organismo visando o suprimento de oxigênio e substratos energéticos aos músculos que se exercitam.

A resposta normal caracteriza-se pela ausência de sintomas, a não ser o cansaço gradativo, e uma elevação gradual da freqüência cardíaca e da pressão arterial sistólica, sem aumentos da diastólica e sem alterações eletrocardiográficas.

A prova é considerada anormal quando surgem sintomas compatíveis com anormalidades cardiovasculares, não ocorrem as esperadas elevações da freqüência cardíaca e da pressão arterial sistólica ou surgem alterações eletrocardiográficas. Nas mulheres pode haver uma elevação inadequada da pressão arterial sistólica, sem a existência de doenças. O infradesnivelamento do segmento ST é a alteração que mais se correlaciona com doença coronária mas tem menor poder diagnóstico no sexo feminino.

Mais recentemente, além da capacidade diagnóstica dos testes, já há muito conhecida, foi confirmado o seu importante papel no estabelecimento do prognóstico. Várias análises multivariadas e a transformação de equações complexas em escores simplificados ou normogramas permitiram a estratificação dos indivíduos em baixo, médio ou alto risco de terem evoluções desfavoráveis nos anos subseqüentes. O escore de Duke é o mais difundido e aceito para essa finalidade. A evolução tecnológica, com conseqüente diminuição dos preços dos equipamentos, permitiu uma difusão maior, no nosso meio, do teste cardiopulmonar que é a adição das medidas da ventilação, do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico a um teste ergométrico. Sua aplicação ideal se dá nos atletas, sendo possível estabelecer prescrição otimizada do treinamento e em doentes com insuficiência cardíaca. Nesses doentes é possível estabelecer a gravidade da doença, a resposta terapêutica e o prognóstico, sendo ferramenta imprescindível em muitos casos para indicação de transplante cardíaco.

Bibliografia

1. Chapler CK, Stainsby WN. Carbohydrate metabolism in contracting dog skeletal muscle in situ. Am J Physiol 1968; 215:995.
2. Astrand PO, Rodahl K. Circulação. In: Tratado de fisiologia do exercício. Rio de Janeiro: Interamericana, 1980; 127.
3. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol 2001; 37:153-6.
4. Mitchell JH, Blomqvist CG. Maximal oxygen uptake. N Engl J Med 1971; 284:1018.
5. Bevegard S, Shepherd JT. Reaction in man of resistance and capacity vessels in forearm and hand to leg exercise. J Appl Physiol 1966; 21:123.
6. Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. J Appl Physiol 1981; 50:217.
7. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standart exercise protocols. J Am Coll Cardiol 1991; 17:1334-42.
8. Myers J, Do D, Herbert W, et al. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire. Am J Cardiol 1994; 73:591-6.
9. Bruce RA. Evaluation of functional capacity and exercise tolerance of cardiac patients. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1956; 25:321.
10. Ellestad MD, Allen W, Wan MCK, Kemp GL. Maximal treadmill stress testing for cardiovascular evaluation. Circulation 1969; 39:517.
11. Patterson JA, Naughton JP, Pietras RJ, Gunnar RM. Treadmill exercise in assessment of the function capacity of patients with cardiac disease. Am J Cardiol 1972; 30:757.
12. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. U S Armed Forces Med J 1959; 10:675.
13. Astrand PO, Ryhming I. A nomogram from calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaxial work. J Appl Physiol 1954; 7:218.
14. American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para

os testes de esforço e sua prescrição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007; 214.
15. Ayres SM, Gianelli S. Carboxihemoglobin and the access to oxigen. Am J Cardiol 1970; 26:624.
16. Blackburn H. The electrocardiogram during exercise (findings in bipolar chest leads of 1,449 middle-aged men at moderate work levels). Circulation 1966; 34:1034.
17. Mason RE, Likar L. A new system of multiple lead exercise electrocardiography. Am Heart J 1966; 71:196.
18. Friesinger GC, Briern RO, Likar I, Mason R. Exercise electrocardiography and vasoregulatory abnormalities. Am J Cardiol 1972; 30:733.
19. Borg G. Perceives exertion as an indicator of somatic stress. Scand J Rehabil Med 1970; 2:92.
20. Lachterman B, Lehmann KG, Froelicher VF, et al. Recovery only ST segment depression and the predictive accuracy of the exercise test. Ann Intern Med 1990; 112:11-6.
21. Fox SM, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. Ann Clin Res 1971; 30:304.
22. Irving JB, Bruce RA, De Rouen TS. Variations and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. Circulation 1977; 39:841.
23. Morales-Ballejo H, Greenberg PS, Ellestad MH, Bible M. Septal Q wave in exercise testing: angiographic correlation. Am J Cardiol 1981; 48:247.
24. Bonoris PE, Greenberg PS, Castellanet MJ, Ellestad MH. Significance of changes in R wave amplitude during treadmill stress testing: angiographic correlation. Am J Cardiol 1978; 41:846.
25. Bonoris PE, Greenberg PS, Christison GW, Castellanet MJ, Ellestad MH. Evaluation of R wave amplitude changes versus ST segment depression in stress testing. Circulation 1978; 57:904.
26. Edward H, Katzeff IE. Relation between ST segment depression and S wave amplitude. Am J Cardiol 1975; 36:270.
27. Morris CK, Myers J, Froelicher VF, Kawaguchi T, Ueshima K, Hideg A. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. J Am Coll Cardiol 1993; 22:175-82.
28. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. N Engl J Med 2005; 353:468-75.
29. Kim ESH, Ishwaran H, Blackstone E, Lauer MS. External prognostic validations and comparisons of age and Gender-adjusted exercise capacity predictions. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1867-75.
30. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F, Chaitman BR, Fisher LD. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). N Engl J Med 1979; 301:230-5.
31. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. Circulation 1996; 93:1520-6.
32. Lauer MS, Pashkow FJ, Larson MG, Levy D. Association of cigarette smoking with chronotropic incompetence and prognosis in the Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96:897-903.
33. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for cronotropic assessment. Cardiol Clin 1992; 10:705-17.
34. Lauer MS, Mehta R, Pashkow FJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1280-6.
35. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women. A 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. JAMA 2003; 290:1600-7.
36. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med 1999; 341:1351-7.
37. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. Circulation 2001; 104:1911-6.
38. Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, Ryan TJ. Decrease in systolic blood pressure during exercise testing: reproducibility, response to coronary bypass surgery and prognostic significance. Am J Cardiol 1982; 49:1627-31.
39. Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. Mayo Clin Proc 1996; 71:445-52.
40. Amon KW, Richards KL, Crawford MH. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. Circulation 1984; 70:951-6.
41. Spiegel E, Raulino R, Silva L, Boetger R, Cardeman R, Pegado P, Machado N. Diagnóstico precoce de hipertensão arterial pela cicloergometria. Arq Bras Cardiol 1979; 32:77.
42. Stuart RJ, Ellestad MH. Upsloping ST segment in exercise stress testing. Am J Cardiol 1976; 37:19.
43. Godoy M, Alfieri RG, Papaléo Netto M. Eletrocardiografia de Esforço. In: Del Nero Jr E. Semiologia cardiológica não-invasiva. Rio de Janeiro: EPUME, 1979; 53.
44. Marcondes Duarte G. Controvérsias e aplicações práticas do teste ergométrico. Arq Bras Cardiol 1980; 35:435.
45. Oliveira Filho JA, Pfefferman A, Arroyo JB, Santos Filho DV, Barcellini A. O teste ergométrico. Arq Bras Cardiol 1983; 40:341.
46. Kansal S, Roitman D, Sheffield T. Stress testing with ST-segment depression at rest: an angiographic correlation. Circulation 1976; 54:636.
47. Fortuin NJ, Friesinger GC. Exercise-induced ST segment elevation: clinical, electrocardiographic and arteriographic studies in twelve patients. Am J Cardiol 1970; 49:459.
48. Manvi KN, Ellestad MH. Elecated ST segments with exercise in ventricular aneurysm. J Electrocardiol 1972; 5:317.
49. Boden WE, Bough EW, Korr KS, Benham I, Gheoghiade M, Caputi A, Sulman RS. Exercise-induced coronary spasm with S-T segment depression and normal coronary arteriography. Am J Cardiol 1981; 48:193.
50. Fuller CM, Raizner AE, Chahine RA, Nahormek P, Ishimori T, Verani M, Nitishin A, Mokotoff D, Luchi RJ. Exercise-induced coronary arterial spasm: angiographic demonstration, documentation on ischemia by myocardial scintigraphy and results of pharmacologic intervention. Am J Cardiol 1980; 46:500.
51. Specchia G, Servi S, Falcone C, Bramucci E, Angoli L, Mussini A, Marinoni GP, Montemartini C, Bobba P. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. Circulation 1979; 59:948.
52. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary spasm. Circulation 1979; 59:938.
53. Specchia G, Servi S, Falcone C, Angoli L, Mussini A, Bramucci E, Angoli L, Marinoni GP, Ardissino D, Salerno J, Bobba, P. Significance of exercise-induced ST segment elevation in patients without myocardial infarction. Circulation 1981; 63:46.
54. Neill J, Shannon HJ, Morton A, Muir AR, Harbinson M, Adgey JA. ST segment elevation in lead aVR during exercise testing is associated with LAD stenosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(3):338-45.
55. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Richter DJ, et al. Significance of exercise-induced simultaneous ST-segment changes in lead aVR and V5. Int J Cardiol 1999; 71(1):49-56.
56. Fox K, England D, Jonathan A, Selwyn A. Inability of exercise-induced R wave changes to predict coronary artery disease. Am J Cardiol 1982; 49:674.
57. Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, McHenry PL. Exercise-induced U wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. Circulation 1979; 60:1014.
58. Kishida H, Cole JS, Surawicz B. Negative U wave: a highly specific but poorly understood sign of heart disease. Am J Cardiol 1982; 49:2030.

59. Okin PM, Kligfield P. Identifying coronary artery disease in women by heart rate adjustment of ST segment depression. Am J Cardiol 1992; 69:297-302.
60. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation 2002; 106:1883-92.
61. Stoletniy LN, Pai RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. Circulation 1997; 96:904-10.
62. Ozdemir K, Altunkeser BB, Aydin M, Ozeren A, Danis G, Gok H. New parameters in the interpretation of exercise testing in women: QTc dispersion and QT dispersion ratio difference. Clin Cardiol 2002; 25:187-92.
63. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. N Engl J Med 2003; 348: 781-90.
64. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing beyond the ST segment. Circulation 2006; 114:2070-82.
65. Messinger-Rapport B, Snader CEP, Blackstone EH, Yu D, Lauer MS. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. J Am Geriatr Soc 2003; 51:63-8.
66. Feil H, Siegel M. Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. Am J Med Sci 1928; 175:225 apud Ellestad MH. História do teste de esforço. In: Prova de esforço. 2ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1984; 1-5.
67. Detry JMR, Kapita BM, Cosyns J, Sottiaux B, Brasseur LA, Rousseau MF. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary artery disease. Circulation 1977; 56:756-61.
68. Godoy M, Mantovanini JA, Santana RFT. Teste de esforço na mulher. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2001; 3:621-33.
69. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300:1350-8.
70. Froelicher V, Shetler K, Ashley E. Better decisions through science: exercise testing scores. Progress in Cardiovascular Diseases 2002; 44(5):395-414.
71. Morise AP, Lauer MS, Froelicher VF. Development and validation of a simple exercise testing test score for use in women with symptom of suspect coronary artery disease. Am Heart J 2002; 144:818-25.
72. Andrade J. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. Arq Bras Cardiol 2002; 78.
73. Morise AP, Detrano R, Bobbio M, Diamond GA. Development and validation of a logistic regression-derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1187-96.
74. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106:793-800.
75. Kesler KL, O' Brien JE, Peterson ED, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB. Examining the prognostic accuracy of exercise treadmill testing in 1,617 symptomatic women. Circulation 1994; 1:I-565.
76. Alexander KP, Shaw JL, Delong ER. Value of exercise treadmill testing in women. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1657-64.
77. Gasperin CA, Bueno CP, Yamada AS, et al. Prognóstico do Duke-escore versus cintilografia em pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana: seguimento de um ano. Arq Bras Cardiol 2006; 87:146-52.
78. Duarte PS, Mastrocolla LE, Farsky PS, et al. Selection of patients for myocardial perfusion scintigraphy based on fuzzy sets theory applied to clinical-epidemiological data and treadmill test results. Braz J Med Biol Res 2006; 39:9-18.
79. Vacanti LJ, Sposito AC, Séspedes L, Sarpi M, Ramires JAF, Bortnick AE. Comparison to the myocardial perfusion scintigraphy, a treadmill stress test is a viable, efficient and cost effective option to predict cardiovascular events in elderly patients. Arq Bras Cardiol 2007; 88:469-74.
80. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilarory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. Circulation 1999; 100:2411-7.
81. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. Circulation 2007; 115:2410-7.
82. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. Eur Heart J 2006; 27:684-90.
83. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. J Appl Physiol 1973; 35:236-43.

Capítulo 5

Radiografias nas Doenças do Coração e Grandes Vasos

Cláudio Luiz Lucarelli
Giovanni Guido Cerri

Pontos-chave

- As radiografias de tórax têm papel importante na avaliação inicial, no seguimento dos pacientes e nas unidades de terapia intensiva.
- As radiografias de tórax são instrumento útil na avaliação do estado hemodinâmico dos pulmões pela análise da sua vascularização.
- As radiografias do tórax em projeções frontal e lateral permitem avaliar as câmaras cardíacas e a aorta pela análise de seus contornos.
- Nas cardiopatias congênitas, algumas imagens radiográficas são características de determinadas doenças.
- Nas unidades de terapia intensiva, as radiografias do tórax têm importância na avaliação evolutiva dos pacientes e na localização de cateteres e sondas. Os critérios e os sinais para sua avaliação são diferentes daqueles utilizados nas radiografias de pacientes ambulatoriais.

Introdução

Com o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico, em especial da ecocardiografia, as radiografias simples de tórax passaram a ter outra função na avaliação inicial do paciente com doença cardiovascular, no seguimento pós-tratamento clínico e/ou cirúrgico, e no acompanhamento dos pacientes nas unidades de tratamento intensivo.[1-3]

No processo de avaliação de pacientes com suspeita de doença do coração, a radiografia simples do tórax colabora confirmando ou afastando a suspeita clínica inicial e, com freqüência, revelando outras causas para os sintomas, oferecendo uma boa visão do estado hemodinâmico e detectando outras doenças pulmonares e/ou mediastinais, relacionadas ou não ao quadro cardiológico.[3] É um exame de baixo custo, com uma excelente relação custo-benefício; tem grande disponibilidade; não é invasivo; tem mais de cem anos de desenvolvimento, com um acúmulo muito grande de conhecimentos e é de fácil realização e reprodução.[4]

As radiografias do tórax devem ter qualidade técnica adequada, de modo que se possa analisar todas as estruturas do tórax, como parede, pleuras, mediastino, pulmões e coração (Figura 1).

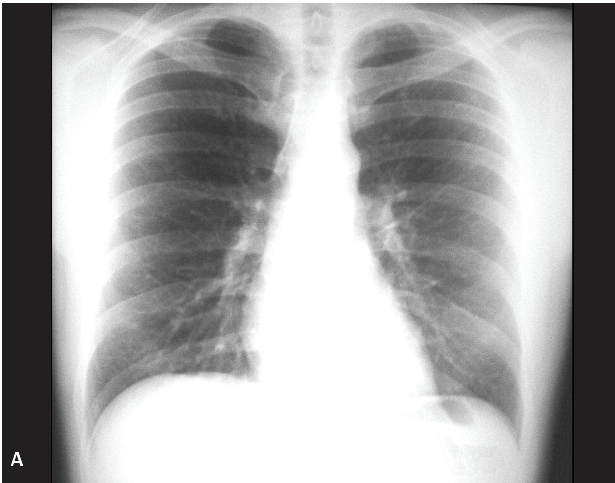
Com as novas técnicas digitais hoje disponíveis, isso se torna muito fácil devido à possibilidade de manipulação eletrônica das imagens. No entanto, mesmo com as técnicas analógicas tradicionais conseguem-se resultados muito bons.

As projeções recomendadas são a frontal, com incidência póstero-anterior, e a lateral esquerda. É interessante, ainda, que nas radiografias em projeção lateral o esôfago esteja contrastado para facilitar a avaliação das câmaras cardíacas que com ele se relacionam (átrio esquerdo e ventrículo esquerdo) e de outras estruturas do mediastino posterior.

Para que as informações registradas nas radiografias sejam adequadas e comparáveis, deve-se observar a sua qualidade quanto à penetração (grau de escurecimento da imagem), posição do paciente e nível de inspiração no momento da exposição. Esses parâmetros devem ser verificados tanto na realização dos exames quanto na leitura dos filmes.

Na radiografia frontal, em condições ideais, a coluna vertebral deve se projetar na linha mediana do tórax, com as escápulas projetando-se fora dos campos pulmonares. A penetração deve ser tal que os espaços intervertebrais sejam identificados através da coluna aérea da traquéia, e não do coração. A inspiração adequada é aquela em que se verifica a interseção da porção anterior do sexto arco costal com a cúpula diafragmática.

A formação da imagem radiológica baseia-se na diferente absorção da radiação pelos tecidos. Assim, o con-



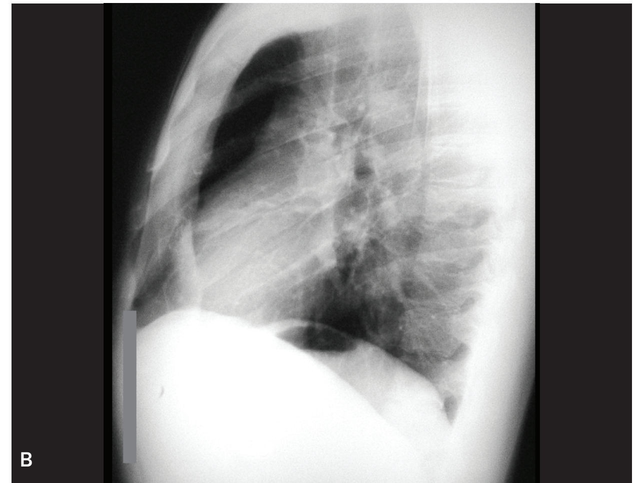


Figura 1. A: tórax normal em posição frontal; B: projeção lateral.

traste natural dado pela densidade de ar dos alvéolos com a densidade de água nos vasos e coração permite a identificação dos contornos dessas estruturas. A imagem do coração, no entanto, aparece como uma sombra única, não sendo possível a identificação direta das câmaras cardíacas, mas apenas dos contornos de algumas delas, como também não é possível a sua dissociação dos vasos da base, de eventuais coleções, massas mediastinais, pericárdicas ou mesmo de condensações parenquimatosas pulmonares quando contíguas ao coração, já que são estruturas que têm a mesma densidade, ou seja, que absorvem igualmente a radiação. Alguns sinais radiológicos são descritos auxiliando essa diferenciação.[6]

As radiografias simples do tórax, em projeções frontal e lateral, permitem a avaliação das dimensões do coração e, pela análise de seus contornos, o reconhecimento de aumentos seletivos de câmaras cardíacas. Não é possível, entretanto, o reconhecimento de estruturas intracardíacas, exceto quando calcificadas – calcificações valvares, por exemplo – (Figura 2) ou metálicas (próteses).

Um dos pontos de destaque na análise das radiografias simples do tórax é a avaliação da vascularização pulmonar e das alterações decorrentes das hipertensões pré e pós-capilar, e das secundárias, como edema pulmonar e derrames pleurais.

Vascularização e parênquima pulmonar

Na radiografia do tórax, como já mencionado, a diferença na atenuação dos raios X pelas estruturas aéreas e por aquelas com componente de tecidos moles e conteúdo sangüíneo, como coração e vasos, permite a identificação de seus contornos. Nos pulmões, os lóbulos secundários e os brônquios, embora tenham dimensões dentro dos limites de resolução espacial do método, normalmente não são visíveis por terem paredes muito finas e por estarem rodeados de ar. Já as estruturas vasculares, envolvidas pelo ar do parênquima pulmonar, têm seus limites bem visíveis e apresentam-se como estruturas tubulares que dos hilos à periferia diminuem progressivamente de calibre, são mais evidentes na porção medial da base pulmonar direita e devem ser descritas de forma anatômica como artérias ou veias pulmonares, ou, quando indistinguíveis entre si, como vasos ou vascularização pulmonar.

A artéria pulmonar direita, por estar mergulhada na densidade do mediastino, é invisível nas radiografias em projeção frontal; porém, pode ser identificada na lateral como uma opacidade ovalada anterior à traquéia (Figura 1B). A artéria pulmonar esquerda pode ser vista no hilo em frontal, passando por cima do brônquio correspondente e com diâmetro menor que o do botão aórtico (Figura 1A).

As artérias intraparenquimatosas acompanham a ramificação brônquica e têm a mesma denominação dos brônquios. Seu trajeto é oblíquo, do hilo para a periferia. Já as veias do lobo inferior direito, cursam horizontalmente, as do lobo inferior esquerdo são mais verticais com orientação semelhante à da artéria, e as dos lobos superiores têm orientação também oblíqua e situam-se lateralmente às artérias. A ramificação das artérias ocorre de duas maneiras. Como uma bifurcação com ramos de igual calibre ou como ramificação colateral com vasos menores saindo perpendicularmente ao maior, suprindo as regiões mais profundas.

Outras estruturas venosas que devem ser lembradas são a veia cava superior (Figura 3), que pode compor o contorno mediastinal superior direito, perdendo-se na altura da clavícula; e a veia ázigos (Figura 4), que pode aparecer como imagem ovalada no ângulo traqueobrônquico direito.

No indivíduo normal, há um gradiente de perfusão gravidade dependente, dos ápices para as bases, de modo

que, em posição ortostática, a perfusão dos lobos inferiores é até quatro vezes maior que nos superiores.[5] Além disso, a pressão alveolar nos segmentos pulmonares superiores estreitam e obliteram os capilares e as veias dos lobos superiores aumentando a resistência ao fluxo. Assim, na radiografia de tórax em posição ortostática, em mais de 60% das pessoas normais, os vasos nos lobos superiores aparecem menores que os dos inferiores, são

Figura 2. A: calcificação da valva aórtica (seta); B: calcificação da parede do átrio esquerdo (seta fechada) e da válvula aórtica (seta aberta); C: próteses valvares mitral e aórtica; D: *stent* em artéria coronária (seta).

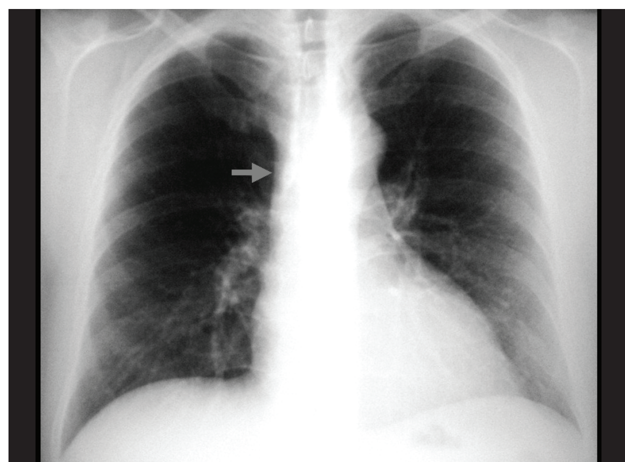


Figura 3. Tórax normal: veia cava superior (seta).

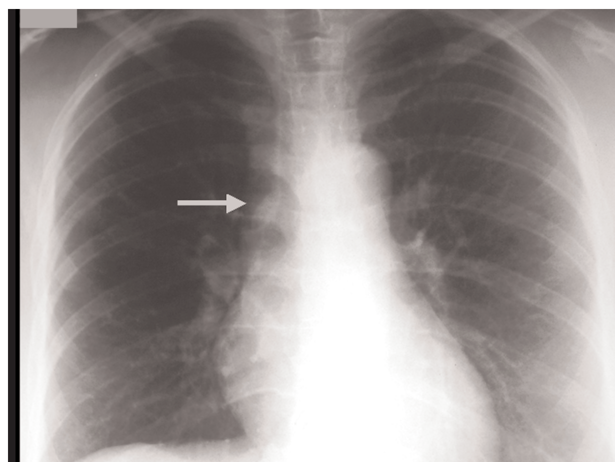


Figura 4. Tórax normal: crossa da veia ázigos (seta).

iguais em cerca de 35% e apenas 3% a 5% são maiores.[5] Os ramos dos lobos superiores funcionariam como uma reserva vascular para situações de sobrecarga. Nas radiografias obtidas em decúbito dorsal, esse gradiente de perfusão deixa de existir; passa, na verdade, a ter uma orientação de frente para trás, e os vasos dos campos pulmonares superiores passam a ter calibre semelhante àqueles dos campos inferiores.

O calibre dos vasos pulmonares depende do fluxo sangüíneo e, portanto, é uma representação indireta dele.

Assim, nos casos de aumento do fluxo sangüíneo pulmonar há aumento no calibre das artérias, indicando a presença de um curto-circuito esquerda-direita (Figura 5).

Na caracterização de aumento do fluxo pulmonar, a artéria mais fácil de se avaliar é a do lobo inferior do pulmão direito, que no homem adulto deve medir menos de 16 mm de diâmetro, e , na mulher, menos de 15 mm, ou, se comparada à luz da traquéia, nunca pode ter diâmetro superior. As artérias segmentares e as veias também aparecem alargadas. Em crianças, pode ainda haver edema por hiperperfusão com aspecto mosqueado na radiografia.

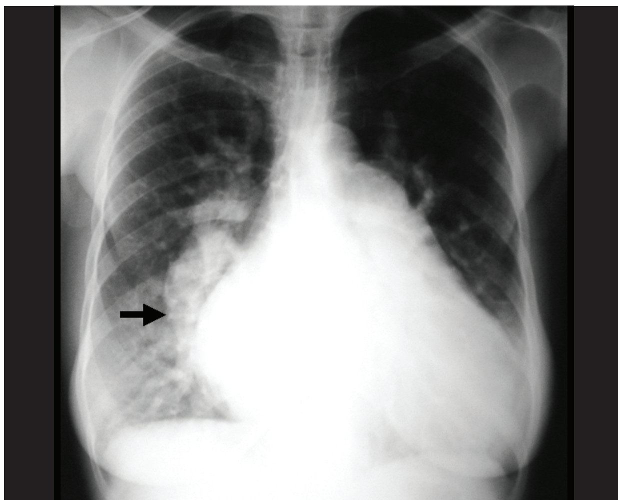


Figura 5. Hiperfluxo pulmonar: alargamento da artéria interlobar direita (seta).

Ao contrário, na redução do fluxo sangüíneo aos pulmões há uma diminuição difusa do calibre dos vasos, admitindo-se como largura mínima normal da artéria pulmonar do lobo inferior direito 10 mm no homem adulto e 9 mm na mulher (Figura 6). Embora seja manifestação de um obstáculo ao fluxo em câmaras direitas, nas estenoses pulmonares, com septo interventricular intacto, com freqüência, o aumento da pressão no ventrículo direito mantém o fluxo normal.

Há que se ter cuidado com uma situação especial, a síndrome de Eisenmenger, em que há redução da vascularização, porém como conseqüência da hipertensão arterial secundária a um hiperfluxo primário.

Quando há aumento na resistência ao fluxo, além dos capilares pulmonares, a pressão aumenta nas veias, produzindo a hipertensão venosa pulmonar ou pós-capilar, e as causas principais são as doenças no coração esquerdo.

Com o aumento da pressão média no átrio esquerdo, ao alcançar valores em torno de 12 a 18 mmHg, há inversão nesse padrão normal da vascularização pulmonar, com aumento de calibre e evidência das veias dos campos pulmonares superiores (há uma cefalização da vascularização pulmonar) (Figura 7). Com aumentos progressivos nos níveis pressóricos (acima de 22 mmHg), a pressão venosa ultrapassa a pressão osmótica do sangue e há aumento do líquido no espaço intersticial e aumento da drenagem linfática. Com isso os hilos pulmonares aumentam, como conseqüência do aumento do calibre dos vasos, e seus contornos tornam-se borrados. Nessa fase, surge ainda o espessamento pleural,

Figura 6. Tórax em projeção frontal (A) e lateral (B): fluxo pulmonar reduzido.

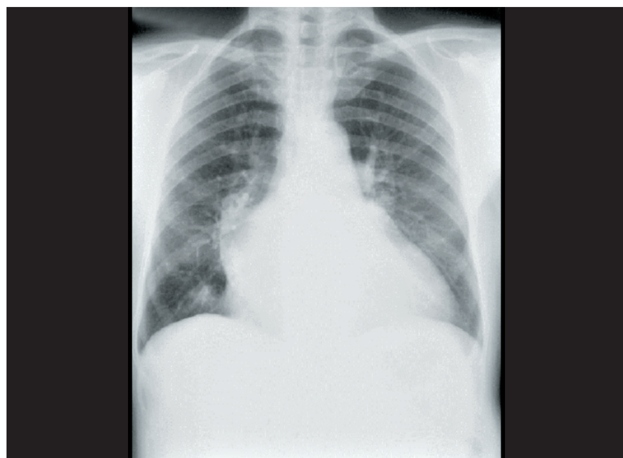


Figura 7. Tórax em projeção frontal – arco médio desdobrado e abaulado inferiormente (aumento da auriculeta esquerda); átrio esquerdo aumentado ultrapassando o contorno do átrio direito; ventrículo esquerdo aumentado; vascularização pulmonar aumentada nos campos superiores.

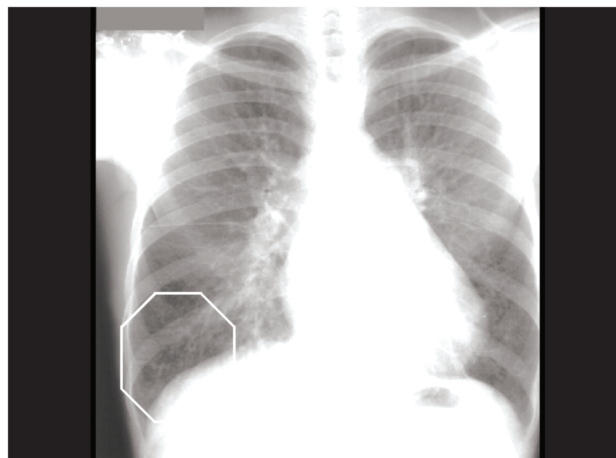


Figura 8. Linhas B de Kerley.

Figura 9. Edema pulmonar alveolar.

em razão do edema subpleural, e a última manifestação do edema intersticial, talvez a mais evidente, é o aparecimento do espessamento dos septos interlobulares, que é a tradução anatômica das linhas descritas por Kerley.

Foram descritos três tipos de sombras lineares, relacionados à dilatação linfática nos septos interlobulares: (1) as linhas B, cujo aspecto é de imagens lineares, perpendiculares à superfície pleural, periféricas, nas bases, junto aos seios costofrênicos, com cerca de 2 a 3 cm de comprimento, mais freqüentes; (2) as linhas A, mais longas, que se irradiam a partir dos hilos; e (3) as linhas C, com aspecto em teia de aranha, difusas nos pulmões, todas identificadas como espessamento septal (Figura 8).[6,7] Elas representam não só a fase transitória de edema, mas também imagens permanentes nos casos de depósito de hemossiderina e fibrose intersticial.

Sem a correção do aumento das pressões à esquerda, o quadro progride para edema alveolar, com pressões entre 25 e 30 mmHg, cuja imagem característica é a de opacidades irregulares de contornos imprecisos, confluentes, com distribuição predominante nas regiões centrais, poupando a periferia, dando ao edema o aspecto clássico "em asa de borboleta" (Figura 9). Deve-se lembrar que essa não é a única distribuição possível do edema alveolar pulmonar. Pode-se ter uma distribuição assimétrica, com predomínio em um dos lados, em uma das bases, em um lobo ou segmento, dependendo de fatores que alterem a preferência do fluxo sangüíneo, como decúbitos preferenciais, doenças pulmonares preexistentes etc.[8]

Para que fique mais claro, algumas observações devem ser feitas sobre a correlação entre pressões médias no átrio esquerdo e alterações vasculares e parenquimatosas pulmonares.[2] Estas devem ser tomadas apenas como uma orientação geral, já que fatores como pressão oncótica plasmática e eficiência da drenagem linfática não são levados em consideração. Além disso, as alterações vasculares e no parênquima pulmonar não ocorrem imediatamente ao serem alcançados determinados níveis de pressão, mas, na verdade, há um intervalo de tempo entre os dois eventos. Hipertensões venosas crônicas têm uma correlação diferente com a pressão média atrial esquerda[8] (Tabela I).

Caso persista a alteração hemodinâmica, o quadro de edema pulmonar leva à deposição de produtos de degradação da hemoglobina nos alvéolos, lóbulos e interstício perivascular,[9] com conseqüente hemossiderose, caracterizada pelo aparecimento de micronódulos de alta densidade difusos em ambos os pulmões (Figura 10). Nestes ocorre deposição de cálcio, manifestando-se de modo radiográfico como micronódulos de densidade cálcica, principalmente nos campos médios e bases, quadro conhecido como ossificação nodular (Figura 11).

Tabela I. Correlação da pressão média no átrio esquerdo e hipertensão venosa pulmonar (HVP)

Grau de HVP	Doença aguda	Doença crônica
Cefalização da vascularização	12 a 19 mmHg	15 a 25 mmHg
Edema intersticial	20 a 25 mmHg	25 a 30 mmHg
Edema alveolar	> 25 mmHg	> 30 mmHg

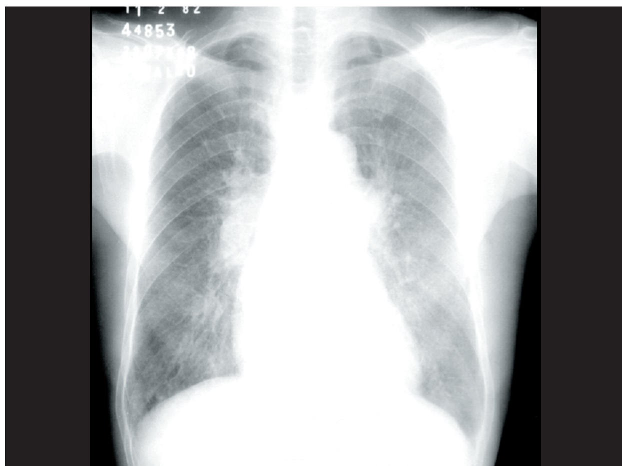


Figura 10. Hipertensão venosa e arterial pulmonar com hemossiderose (micronodularidade).

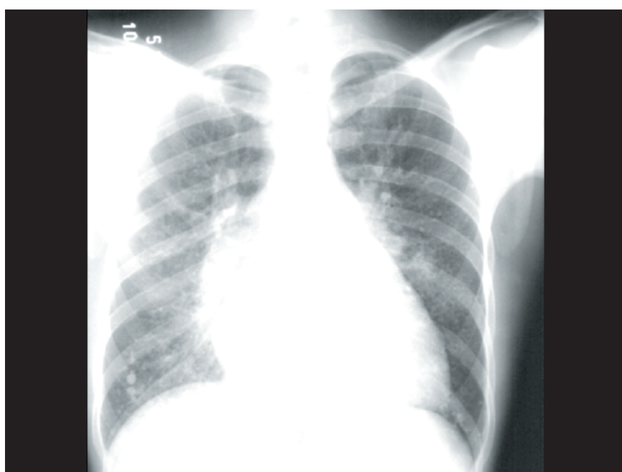


Figura 11. Cardiomegalia; aumento de átrio e ventrículo direitos; auriculeta esquerda aumentada; vascularização pulmonar aumentada nos campos superiores; ossificação nodular.

Evidentemente, esses dois últimos aspectos, de hemossiderose e ossificação nodular, são de ocorrência muito pequena, já que dependem da existência de uma doença não tratada, por longo espaço de tempo. A hemossiderose é vista em 10% a 25% dos pacientes com estenose mitral, e a ossificação, em 3% a 13%.[9]

A hipertensão venosa pulmonar crônica, eventualmente, leva a hipertensão arterial pulmonar passiva, por causa do aumento da resistência vascular periférica e da hipertrofia da camada muscular das arteríolas.

A hipertensão arterial pulmonar tem manifestação radiológica bastante característica.

Em situações em que ocorre um aumento da resistência ao fluxo sangüíneo nos ramos periféricos das artérias pulmonares, estas se tornam mais delgadas e, portanto, menos evidentes, e há uma dilatação das artérias centrais, com grande aumento dos hilos, aumento desproporcional ao calibre dos vasos periféricos, caracterizando a chamada desproporção hilo-periferia[4] (Figura 12).

Os derrames pleurais são freqüentes e, em geral, associados à insuficiência cardíaca direita.

Embora assim descritas essas alterações pareçam ser parte de um processo contínuo, na prática não é assim, e são muito influenciadas pela duração e natureza do processo e pelo uso de medicamentos.

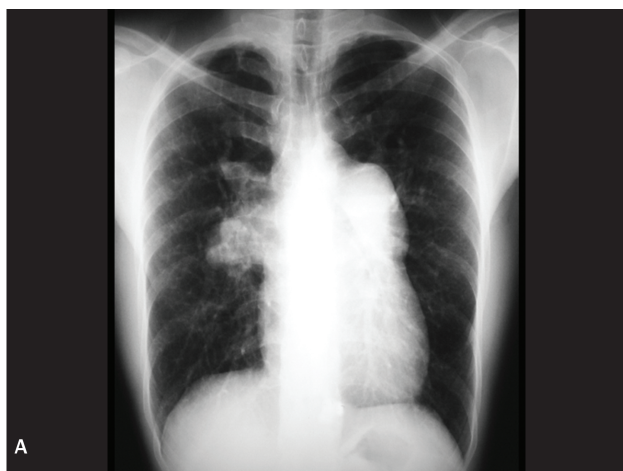
Silhueta cardiovascular e câmaras cardíacas

Na avaliação inicial das radiografias de tórax no estudo das doenças do coração, a primeira observação que se faz é o tamanho global da imagem cardíaca, e para tanto utiliza-se, em geral, o índice cardiotorácico, que é dado pela relação entre o maior diâmetro látero-lateral da sombra cardíaca e o maior diâmetro do tórax. Considera-se normal quando menor ou igual a 0,5, embora em uma pequena porcentagem de casos (2,1%) possa ser maior.[6]

Nas radiografias simples de tórax, o coração e os grandes vasos são representados por imagem de densidade homogênea, de contornos bem definidos, de modo que a avaliação de aumentos de câmaras ou alterações anatômicas nas grandes artérias e veias faz-se pela análise das modificações que estas causam nos seus contornos.

Observe a representação radiográfica normal e do aumento de cada câmara cardíaca e dos grandes vasos.

- *Átrio direito*: os contornos cardíacos inferior direito na radiografia em projeção frontal e anterior e superior na projeção lateral representam o átrio direito. Quando aumentado, observa-se a expansão desses arcos, que passam a ter maior convexidade lateral na radiografia em projeção frontal e a ocupar uma extensão maior da silhueta cardiomediastinal na lateral (Figuras 5 e 6).
- *Átrio esquerdo*: por ser uma estrutura posterior e mediana, não participa dos contornos cardíacos quando normal, na projeção frontal, e na radiografia em perfil, forma a parte mais alta do contorno posterior do coração e tem íntimo contato com o esôfago e com a carina, não sendo visível nos exames normais. O seu aumento manifesta-se de forma progressiva pelos seguintes sinais: alargamento do ângulo da carina e elevação do brônquio do pulmão esquerdo (Figura 13), duplo contorno à direita na silhueta cardiovascular em



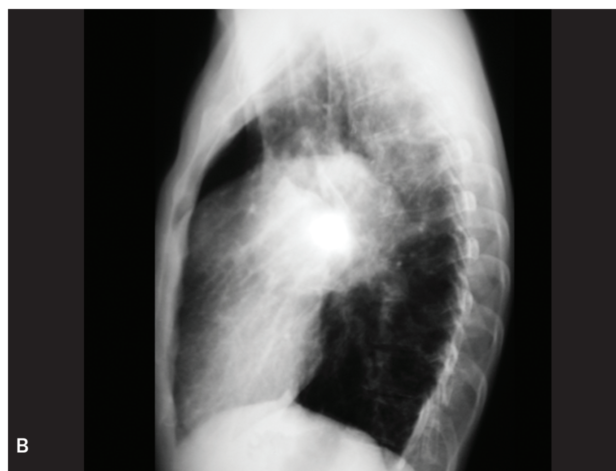


Figura 12. Hipertensão arterial pulmonar frontal (A); lateral (B) – hilos muito aumentados desproporcionalmente à vascularização periférica.

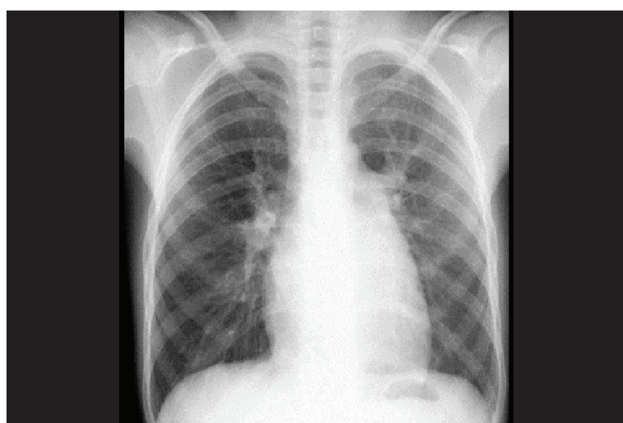


Figura 13. Átrio esquerdo aumentado (imagem de maior densidade na região subcarinal).

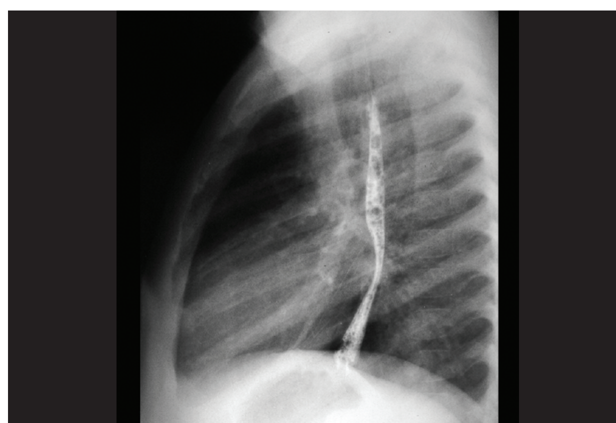


Figura 14. Compressão anterior do esôfago pelo átrio esquerdo aumentado.

frontal (Figura 7), compressão esofágica no sentido ântero-posterior no perfil (Figura 14), desdobramento do arco médio, sendo que a porção inferior desse arco corresponde à projeção do apêndice atrial (Figura 15).

- *Ventrículo direito*: essa câmara também não participa dos contornos da sombra cardíaca em frontal, quando normal e, no perfil, forma o seu contorno anterior e inferior. Quando aumentado, leva a uma rotação do coração de modo que em frontal observa-se a elevação da sua ponta e um abaulamento do arco médio. De perfil, o contorno anterior da silhueta cardíaca se aproxima da parede torácica anterior (Figura 6).
- *Ventrículo esquerdo*: seu contorno corresponde ao arco inferior esquerdo em frontal, e ao arco inferior e posterior no perfil. Seu aumento acentua a convexidade e altura do arco póstero-inferior e a sua impressão sobre o esôfago contrastado no perfil, e o arco cardíaco inferior esquerdo em frontal. Há uma acentuação na concavidade do arco médio (Figuras 16 e 17).
- *Via de saída do ventrículo direito e tronco da artéria pulmonar*: representados pelo arco médio cardíaco, têm a sua forma normal muito variável, variando de côncavo, reto ou mesmo abaulado (Figura 1).
- *Aorta*: normalmente sua única porção visível é o arco que se projeta como convexidade discreta na porção mais alta da silhueta cardiovascular à esquerda. Com o envelhecimento, torna-se mais evidente por causa do alongamento do arco aórtico e, pelo mesmo motivo, a aorta ascendente passa a fazer convexidade no contorno direito da sombra cardíaca (Figura 17).
- *Veia cava superior*: compõe o limite lateral direito superior da imagem cardiomediastinal, como estrutura reta, que se perde no nível da clavícula. A aorta ascendente muito alongada e/ou dilatada pode deslocá-la lateralmente, colocando-a em evidência maior. Em situações de estase, projeta-se mais lateralmente.
- *Croça da veia ázigos*: aparece na radiografia simples em projeção frontal como pequena imagem ovala-

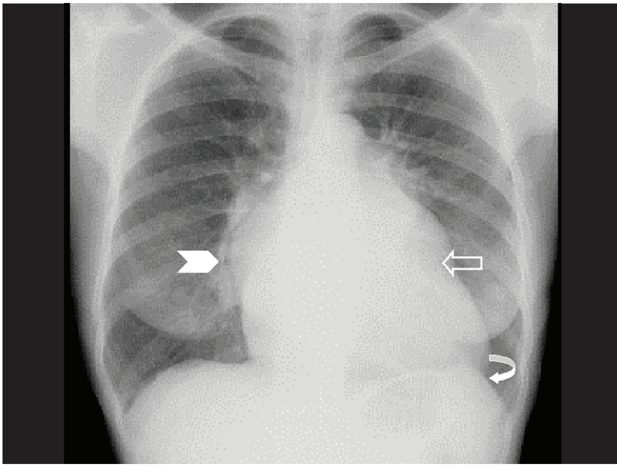


Figura 15. Átrio esquerdo aumentado (seta cheia); auriculeta esquerda aumentada (seta vazia); ventrículo esquerdo aumentado (seta curva).

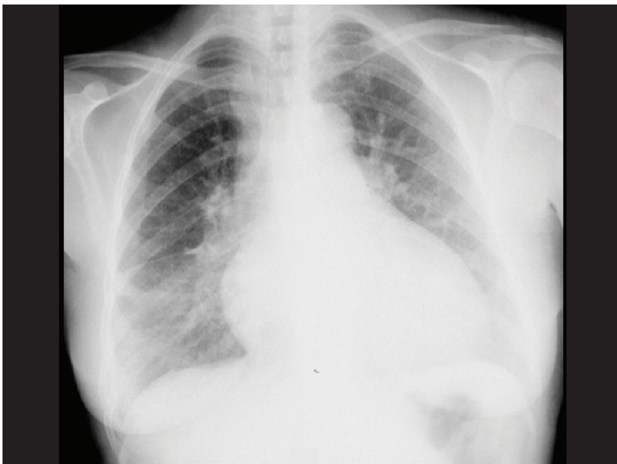


Figura 16. Ventrículo esquerdo aumentado.

da, junto à transição da traquéia e do brônquio direito. Aumenta de calibre nas situações de estase.

- *Artéria subclávia esquerda*: forma o contorno lateral esquerdo do mediastino superior desde o nível da croça da aorta até a altura da transição cervicotorácica.

Doenças cardíacas adquiridas

Valvopatias

Nas doenças valvares cardíacas, o que norteia o seu diagnóstico radiográfico é o aumento específico de determinadas câmaras. Assim, nas doenças da valva mitral, deve-se observar o estado anatômico do átrio esquerdo; nas lesões da valva aórtica, avaliam-se as alterações sofridas pelo ventrículo esquerdo e pela aorta; aumentos do ventrículo direito e modificações nos contornos de sua

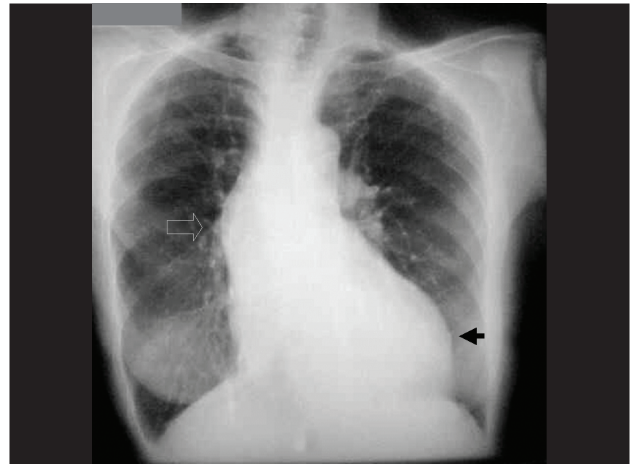


Figura 17. Ventrículo esquerdo aumentado (seta cheia); aorta ascendente dilatada (seta vazia).

via de saída e da artéria pulmonar relacionam-se com doenças da valva pulmonar; já alterações na valva tricúspide associam-se a aumento do átrio direito.

É importante lembrar que os maiores aumentos de câmaras cardíacas ocorrem nas situações de sobrecargas de volume, ao passo que naquelas de pressão, o maior esforço muscular necessário a vencer um obstáculo leva à hipertrofia do miocárdio, que pode se manifestar apenas como uma alteração na forma do contorno cardíaco correspondente.

A avaliação das dimensões globais do coração pode ter importância não só do ponto de vista evolutivo clínico, mas também como prognóstico pós-operatório em casos de substituição valvar.

Estenose mitral

A causa mais freqüente de estenose mitral é a febre reumática. Os folhetos da valva estão espessados, imóveis e têm tecido fibroso e calcificado. Esse processo pode comprometer também as comissuras e o aparelho subvalvar. Como conseqüência, há aumento na resistência ao esvaziamento do átrio esquerdo e elevação da pressão venosa, já que, por ser um sistema sem valvas, a pressão se transmite diretamente aos vasos. De modo eventual, esse aumento na pressão estendendo-se às arteríolas leva à hipertrofia da média e à esclerose da íntima, resultando em hipertensão arterial.

Por ser uma doença que leva à sobrecarga de pressão, não há aumento global significativo da imagem cardíaca.[8] Entretanto, há aumento característico do átrio e da auriculeta esquerdos, e sinais de hipertensão venosa pulmonar.

O destaque à radiografia simples do tórax na estenose da valva mitral, assim como na insuficiência, é o aumento seletivo do átrio esquerdo.

No contorno esquerdo da imagem cardíaca, a auriculeta esquerda ocupa a região entre o arco do ventrículo esquerdo inferiormente e o segmento do tronco da artéria pulmonar. Não possui projeção importante quando tem dimensões normais. Quando o átrio esquerdo aumenta, no início, há uma retificação da região de projeção da auriculeta que, com aumentos progressivos, torna-se gradualmente abaulada e convexa, levando à imagem característica do, assim chamado, desdobramento do arco médio e abaulamento de sua porção inferior (Figuras 7 e 15). O aumento da auriculeta esquerda ocorre, em especial, em pacientes com estenose mitral de origem reumática. Outro sinal de aumento do átrio esquerdo é a dupla densidade na porção média da silhueta cardíaca em projeção frontal (Figura 7). Essa imagem representa, na realidade, a projeção do átrio esquerdo e, com aumentos muito grandes, pode chegar a ultrapassar a borda direita da sombra cardíaca, formada pelo átrio direito. Alargamento do ângulo da carina, elevação do brônquio esquerdo e deslocamento posterior do esôfago contrastado também indicam aumento do átrio esquerdo (Figuras 13 e 14).

Em casos de estenose de longa duração, a parede do átrio esquerdo pode calcificar (Figura 2B). Em 10% dos casos pode haver calcificação da valva mitral, que deve ser diferenciada da calcificação do anel valvar que possui a forma típica de um C e não afeta a função.[10]

Se houver aumento associado do ventrículo esquerdo deve-se pensar na possibilidade de existir também insuficiência da valva ou doença da valva aórtica.

Com o aumento muito significativo do átrio esquerdo pode ocorrer o alargamento do anel da valva tricúspide, que se torna insuficiente, e surgem os sinais de aumento do átrio direito.

Quando há hipertensão arterial pulmonar, aparecerá o aumento do ventrículo direito.

Insuficiência mitral

Na insuficiência mitral aguda o coração pode ter dimensões normais, sem sinais de aumento atrial esquerdo, com edema pulmonar, já que as alterações hemodinâmicas agudas superam o efeito tampão do átrio esquerdo.

Uma manifestação pouco comum, porém patognomônica da insuficiência mitral aguda, é o edema pulmonar assimétrico do lobo superior direito, explicado pela anatomia das veias pulmonares com relação ao aparelho valvar mitral.[9]

Na regurgitação mitral de longa duração, o aumento do átrio esquerdo pode ser observado nas radiografias de tórax. De um modo geral, são aumentos maiores que os observados na estenose, já que essa câmara protege a vascularização pulmonar das pressões do ventrículo esquerdo e, em conseqüência, a congestão pulmonar é menor do que na estenose.

Se a insuficiência mitral é isolada, a aorta ascendente é pequena. Conseqüentemente, se em pacientes com insuficiência mitral houver aorta ascendente proeminente, pode haver doença da valva aórtica associada.

O átrio esquerdo gigante, embora possa ocorrer tanto na estenose como na insuficiência mitral, é mais associado à insuficiência.[8,10]

O aumento global do coração pode ser um indicador razoável da gravidade da doença; em geral, pacientes com cardiomegalias menores têm maior taxa de sobrevida após cinco anos de troca de valva.[8]

Prolapso da valva mitral

Na maioria dos casos, não há evidências radiográficas de aumento de câmaras ou de aumento global da imagem cardíaca. Somente se houver insuficiência valvar acentuada poderá ocorrer aumento do átrio esquerdo.

As únicas alterações eventuais que podem ser vistas são aquelas referentes à configuração do tórax, como diâmetro ântero-posterior estreito, coluna reta, escoliose e deformidades como *pectus excavatum* (Figura 18) ou *pectus carinatum*.

Estenose aórtica

Pelo menos metade dos pacientes com estenose aórtica terá radiografias do tórax normais. O aspecto inicial mais freqüente é do arco do ventrículo esquerdo arredondado em razão da hipertrofia concêntrica do miocárdio, como conseqüência da sobrecarga de pressão imposta pela estenose.

Há, com freqüência, uma dilatação pós-estenótica da aorta ascendente, sem que, no entanto, haja correlação entre o grau da dilatação e a gravidade da estenose. O arco, representado na radiografia pelo botão aórtico, e a descendente são normais, ao contrário do que ocorre na insuficiência aórtica (Figura 17).

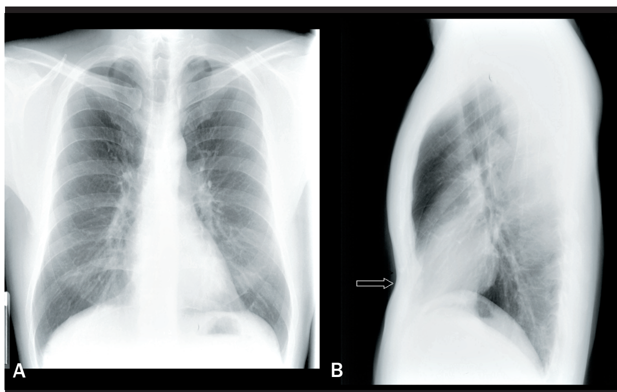


Figura 18. A: frontal; B: lateral (*pectus excavatum*).

Uma dificuldade que existe é a diferenciação dos alongamentos da aorta ascendente decorrentes do envelhecimento e daqueles decorrentes da estenose valvar. Porém, se um indivíduo jovem apresenta aorta ascendente alongada ao exame radiológico, deve-se investigar a possibilidade de lesão valvar.

A estenose aórtica isolada com muita freqüência mostra calcificação da valva e sua presença, em geral, supõe gradiente de 50 mmHg através dela – ou seja, uma estenose expressiva (Figura 2A).

De maneira evidente, o encontro de calcificação valvar tem significado maior em pacientes abaixo de 55 anos de idade.

A utilização rotineira de técnica de alta quilovoltagem na obtenção de radiografias do tórax dificulta a identificação de calcificações em geral, e das calcificações valvares em particular. Estas muitas vezes só seriam vistas por meio de fluoroscopia ou com a tomografia computadorizada. De qualquer modo, pode-se ver calcificação da valva na radiografia em projeção lateral com mais facilidade.

A vascularização pulmonar é normal. A presença de imagem cardíaca aumentada e de sinais de hipertensão venosa indica descompensação cardíaca.

Insuficiência aórtica

Na insuficiência aórtica, observa-se na radiografia aumento ventricular esquerdo, caracterizado por deslocamento para baixo e para a esquerda do arco do ventrículo esquerdo em frontal (Figuras 15 e 16). Outro sinal de aumento do ventrículo esquerdo é o deslocamento para trás da margem cardíaca posterior, mais bem avaliado pelo sinal de Hoffman-Rigler, que é positivo quando a margem cardíaca posterior ultrapassa a sombra da veia cava mais de 1,8 cm; 2,0 cm acima da interseção do diafragma e da veia cava inferior (Figura 19).[8]

O aumento progressivo do ventrículo esquerdo ocorre conforme o grau de regurgitação.

Se o índice cardiotorácico é maior que 60%, há aumento na morbidade pós-operatória e há redução na taxa de sobrevida após cinco anos.[5]

Dilatação da aorta ascendente é discreta ou ausente. A presença de aorta ascendente alargada e tortuosa indica que a regurgitação é secundária à doença da aorta que leva à dilatação do anel valvar. Há aumento do arco aórtico e da aorta descendente.

Doença valvar pulmonar

A única alteração visível à radiografia do tórax na estenose da valva pulmonar é a dilatação pós-estenótica do tronco da artéria pulmonar, que se manifesta por abaulamento do arco médio cardíaco (Figura 20). A dilatação pode estender-se à artéria pulmonar esquerda proximal e, ocasionalmente, para a direita, dependendo da orientação do jato através da valva estenosada. Pelo mesmo motivo, pode haver diferença no fluxo para um dos pulmões, sendo com mais freqüência maior à esquerda, com aumento do calibre da artéria pulmonar desse lado.

Não há aumento global da imagem cardíaca, a não ser que ocorra descompensação do ventrículo direito.

A insuficiência pulmonar clinicamente significativa é rara e as alterações radiográficas são discretas e, quando ocorrem, são cardiomegalia e aumento de câmaras direitas.

Doença da valva tricúspide

O rótulo de doença da valva tricúspide à radiografia simples é o aumento do átrio direito. Os sinais radiográficos de expansão do átrio direito são duvidosos, a não ser que o aumento seja muito grande e então ma-

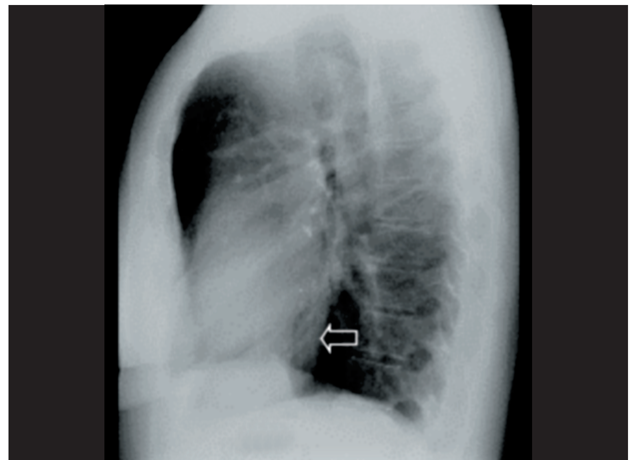


Figura 19. Ventrículo esquerdo aumentado (sinal de Hoffman-Rigler) (seta vazia).

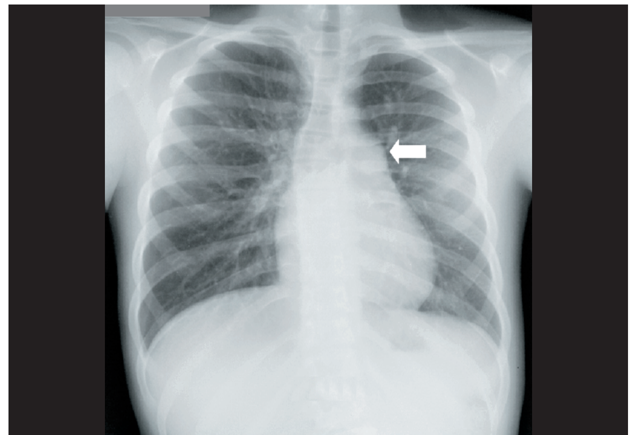


Figura 20. Dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar (seta).

nifeste-se como alongamento de seu arco de projeção que passa a ocupar uma altura maior no contorno mediastinal direito (Figura 21). A sua presença sugere a possibilidade de comprometimento funcional ou orgânico no curso de doença reumática. Pode haver ainda dilatação das veias cavas superior e inferior.

A estenose é quase sempre de origem reumática e associada à estenose mitral, e sua presença pode reduzir os efeitos desta na vascularização pulmonar. A insuficiência é, em geral, funcional, e só ocorre quando há hipertensão pulmonar.[10]

Doenças multivalvares

O comprometimento de múltiplas valvas é comum na doença cardíaca reumática.

As valvas mitral e aórtica são as mais comumente comprometidas, e a combinação de estenose da primeira e insuficiência da última é a mais freqüente.

A interpretação da radiografia de tórax é difícil, assim como o diagnóstico clínico. Os aspectos que predominam são aqueles conseqüentes aos efeitos da lesão da valva proximal, e o comprometimento das outras valvas não é considerado.[10]

Pericardiopatias

A contribuição da radiografia simples do tórax em projeções frontal e lateral no diagnóstico das pericardiopatias é muito modesta, e a sua participação nesse processo se prende mais às repercussões da doença na hemodinâmica pulmonar.

A identificação do pericárdio na radiografia do tórax em projeção lateral é possível em condições especiais, em que ele é caracterizado como fina linha com densidade de partes moles entre a gordura sob o pericárdio visceral e adjacente ao parietal, o que ocorre com pouca freqüência. Na presença de derrames, essa linha se mostra de espessura aumentada. De maneira semelhante, embora ainda menos freqüente, o sinal pode ser identificado na radiografia em frontal. O aumento súbito das dimensões da sombra cardíaca em exames seqüenciais é mais um sinal clássico de derrame pericárdico.

Já nos casos de constrição, prevalecem ainda os sinais de hipertensão venosa pulmonar conseqüentes ao aumento da pressão do átrio esquerdo pela dificuldade no esvaziamento diastólico. No entanto, também em uma minoria de pacientes, descreve-se como patognomônica a retificação da borda cardíaca direita no frontal. Se houver calcificação, o diagnóstico torna-se mais fácil.

Coleções pericárdicas, como hematomas pós-cirúrgicos, podem manifestar-se como alterações no contorno da imagem cardiovascular e, da mesma maneira, os cistos de pericárdico que, com mais freqüência, se localizam nos seios cardiofrênicos, em especial à direita (Figura 22).

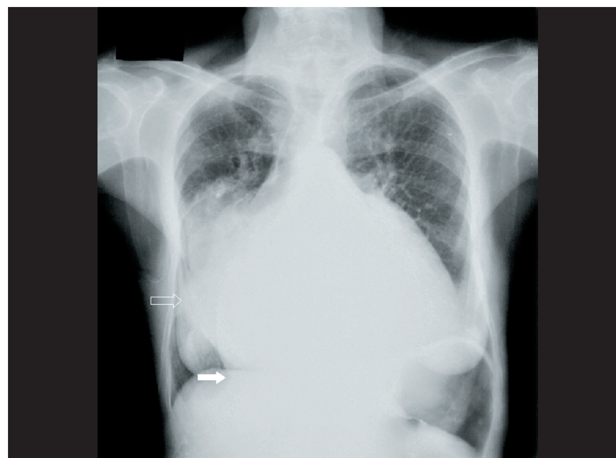


Figura 21. Átrio direito aumentado (seta cheia); átrio esquerdo aumentado ultrapassando o átrio direito (seta vazia); ventrículos aumentados.

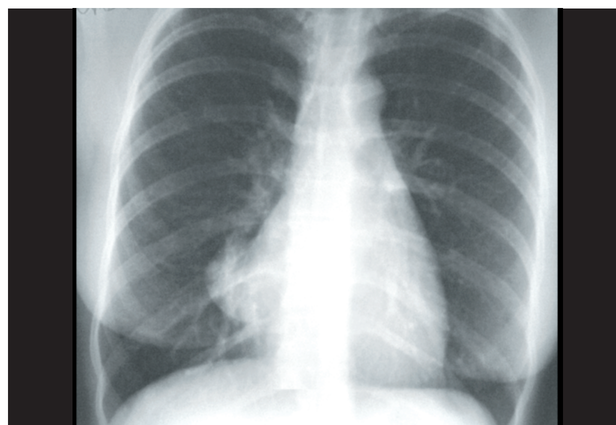


Figura 22. Cisto de pericárdio.

Cardiomiopatias

Nas cardiomiopatias restritivas, à semelhança do que se comentou nas pericardiopatias, o papel da radiografia simples do tórax está na avaliação do estado hemodinâmico da circulação pulmonar, refletindo a hipertensão nas câmaras esquerdas. Pode haver ainda aumento do átrio esquerdo, levando a um aspecto semelhante ao da estenose mitral. Com a progressão da doença, pode ocorrer ainda algum grau de aumento do ventrículo e, posteriormente, instalando-se uma cardiomiopatia congestiva, um aumento ainda maior da silhueta cardíaca.

A cardiomiopatia congestiva ou dilatada é caracterizada por aumento significativo da sombra cardíaca, porém sem que se identifiquem sinais de sobrecarga de

câmaras cardíacas característicos das lesões mitrais, tricúspides ou aórticas.

As evidências de hipertensão venosa pulmonar não são freqüentes, mas, em situações de descompensação, pode haver edema pulmonar, e alguns relacionam as dimensões do coração com o prognóstico da doença.

Mais de 50% dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica têm radiografias do tórax normais, e naqueles que mostram alguma alteração, estas são pouco específicas. Pacientes com sopro sistólico e cardiomiopatia da forma obstrutiva têm radiografias sem alongamento da aorta ascendente, ao contrário daqueles com estenose da valva aórtica.

Coronariopatia e infarto do miocárdio

O papel da radiografia do tórax no diagnóstico das doenças das artérias coronárias é nulo, e a identificação de calcificações é muito difícil.

Nos infartos agudos do miocárdio, as radiografias em 50% dos casos são absolutamente normais nas primeiras 24 horas. Nas demais, observam-se sinais de algum grau de hipertensão venosa pulmonar, o que é bastante significativo, uma vez que, de fato, existe uma relação entre o grau da hipertensão venosa pulmonar nas primeiras 24 horas e a porcentagem de sobrevida.

As radiografias podem ser úteis na identificação de algumas complicações do infarto do miocárdio, como os aneurismas verdadeiros do ventrículo esquerdo que, por se localizarem na sua parede ântero-lateral ou apical, se manifestam em alguns pacientes como um abaulamento localizado no arco do ventrículo esquerdo em frontal. Já os falsos aneurismas, em geral maiores, localizam-se na parede diafragmática e posterior e levam a um abaulamento nessas regiões.

As rupturas de músculo papilar mostram edema pulmonar sem aumento da imagem cardíaca ou do átrio esquerdo.

Hipertensão arterial sistêmica

Na doença hipertensiva, a radiografia do tórax mostra-se habitualmente normal, sem sinais de aumento do coração ou de câmaras e vascularização pulmonar normal; observa-se apenas aumento da aorta, em especial do botão e da descendente, já que a ascendente não é tão proeminente como na estenose aórtica.

Tumores cardíacos

As neoplasias do coração não são, em geral, identificadas em radiografias simples e, novamente, apenas as suas conseqüências na dinâmica da circulação pulmonar serão identificadas. Eventualmente, se houver calcificação, poderão ser visíveis.

Doenças da aorta

O diagnóstico das alterações na aorta, como aneurismas, roturas e dissecções, principalmente, pode ser apenas sugerido pelas radiografias do tórax. Os aneurismas, em geral, entram no diagnóstico diferencial dos tumores de mediastino (Figura 23). As roturas apresentam-se como alargamentos inespecíficos do mediastino. O sinal de dissecção da aorta descrito como o deslocamento medial da calcificação da parede da aorta é pouco freqüente.

As anomalias congênitas podem ser identificadas pelas modificações nas relações e impressões do vaso em estruturas vizinhas, como o esôfago, ou por alterações em estruturas ósseas, como nas erosões costais encontradas na coarctação da aorta.

Cardiopatias congênitas

Embora a radiologia convencional tenha uma importância muito pequena no diagnóstico morfológico das doenças congênitas do coração, funções hoje primordiais da ecocardiografia, da ressonância magnética e, agora, da tomografia computadorizada – algumas delas como a drenagem anômala total das veias pulmonares com seu aspecto descrito como “em boneco de neve”, a síndrome da cimitarra com a imagem característica do vaso anômalo drenando abaixo do diafragma, os vícios de posição do coração e órgãos abdominais –, ela ainda possui manifestações radiológicas absolutamente características que devem ser conhecidas.

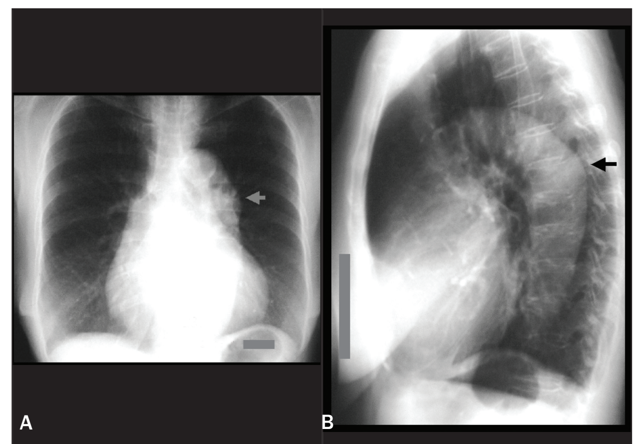


Figura 23. Aorta de calibre difusamente aumentado apresentando aneurisma na descendente (setas) – frontal (A); lateral (B).

Novamente, deve-se destacar a identificação de padrões de circulação pulmonar aumentada (pletora), diminuída (oligoemia), colateral (brônquica) ou normal, que restringem as possibilidades de diagnóstico de determinados grupos de doenças.

Radiografias na unidade de tratamento intensivo

As radiografias realizadas em pacientes nas unidades de tratamento intensivo (UTI) são obtidas com aparelhos portáteis, com recursos limitados pela própria natureza desses equipamentos, e pelo estado desses doentes, resultando em exames de pior qualidade técnica e que necessitam de outros parâmetros de avaliação. Em geral, os filmes são obtidos a distâncias mais curtas (em torno de 1 metro), com o paciente em posição semi-sentada ou, nas piores situações, na posição supina. Assim, variáveis como artefatos de movimento em razão do maior tempo de exposição empregado, ampliações pela menor distância foco-filme, alterações na transparência dos hemitórax por mau posicionamento são introduzidas na análise das radiografias.

O diagnóstico de pequenos derrames é mais difícil, uma vez que o líquido acumula-se nas regiões posteriores reduzindo a transparência do hemitórax correspondente, os pneumotórax têm o ar localizado no sentido anterior e, assim, critérios diferentes devem ser considerados no seu diagnóstico. Eventualmente, podem ser realizadas radiografias em decúbitos laterais para facilitar a sua identificação.

Em geral, as radiografias são realizadas diariamente para acompanhamento da evolução do paciente, e após a realização de algum tipo de procedimento como passagem de cateteres, introdução de drenos etc.

Outra indicação é a localização e a identificação de tubos, sondas e cateteres torácicos como sondas de intubação traqueal, que devem ser avaliadas quanto à localização de sua extremidade com relação à carina, prevenindo a sua introdução seletiva no brônquio direito; a localização de tubos de drenagem torácica; a posição dos cateteres venosos centrais para controle da pressão e introdução de medicamentos; balões intra-aórticos; cateteres de Swan-Ganz; marca-passos e desfibriladores etc.

Resumo

O papel das radiografias simples do tórax no diagnóstico e acompanhamento das doenças cardiovasculares modificou-se de forma profunda nos últimos dez a quinze anos, em razão do desenvolvimento de novos métodos, em especial a ecocardiografia, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada.

Contudo, em vista da simplicidade de realização, de seu baixo custo, da disponibilidade e acúmulo de conhecimentos relativos ao método, ainda há lugar para a sua utilização na avaliação inicial do paciente cardiopata, no seu acompanhamento e nas unidades de tratamento intensivo.

Destaca-se a importância do estudo da vascularização pulmonar e alguns aspectos mais específicos com relação a doenças adquiridas e critérios especiais na análise das radiografias obtidas em pacientes acamados e na UTI.

Bibliografia

1. Hänber B, Göhring S, Reifart N. Röntgen-Thorax-Untersuchung als Routine in Rahmen einer Kardiologischen Diagnostik? Dtsch Med Wschr 1997; 122:396-9.
2. Rochemont WM, Neufang KF, Braun V. Die pulmonale Hämodynamik bei Mitralvitien. Radiologe 1980; 20:406-15.
3. Raphael MJ, Donaldson RM. The plain chest x-ray in acquired heart disease in adults. Br J Hosp Med 1987; 211-9.
4. Porta E, Tamburrini O. Valutazione radiológica dell ipertensione arteriosa pulmonare nelle cardiopatie congenite ed acquiste. Min Cardioang 1980; 28:97-104.
5. Boxt LM, Reagan K, Katz J. Normal plain film examination of the heart and great arteries in the adult. J Thorac Imag 1994; 9:208-18.
6. Felson B. Chest roentgenology. 1.ed. Philadelphia: Saunders, 1973. p.241-50.
7. Fraser RG, Paré JAP. Diagnosis of diseases of the chest. 1.ed. Philadelphia: Saunders, 1970. p.306-8.
8. Higgins CB. Essentials of cardiac radiology and imaging. Philadelphia: JB Lippincott, 1992. p.1-48.
9. Woolley K, Stark P. Pulmonary parenchymal manifestations of mitral valve disease. Radiographics 1999; 19:965-72.
10. Lipton MJ, Coalden R. Valvular heart disease. Radiol Clin North Am 1999; 37:319-38.

Médico examinando paciente pela medida da pulsação, talvez a mais importante característica do diagnóstico médico na China antiga. Cortesia de Wellcome Trustees, Londres. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 5

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

Editores Setoriais

Benedito Carlos Maciel

Luiz Alberto Mattos

Introdução

Importantes avanços tecnológicos têm sido incorporados à prática clínica cardiológica a uma velocidade espantosa nas últimas décadas. Esses avanços tiveram notável impacto na melhor compreensão dos múltiplos aspectos da fisiopatologia cardiovascular, bem como determinaram modificações fundamentais na abordagem terapêutica das cardiopatias. Ao mesmo tempo, essa incorporação de novas tecnologias passou a exigir dos cardiologistas clínicos preocupação mais constante com a atualização de seus conhecimentos. Em contrapartida, esse enorme progresso científico, ao disponibilizar técnicas diagnósticas, invasivas ou não-invasivas, modernas e sofisticadas, acabou por contribuir para uma menor preocupação dos profissionais médicos com a obtenção de informações clínicas relevantes, com base na história clínica e no exame físico.

Em que pese esse expressivo desenvolvimento tecnológico, que incorporou à avaliação diagnóstica do sistema cardiovascular um amplo e sofisticado arsenal de recursos instrumentais, não se pode deixar de reconhecer a fundamental importância que se deve atribuir aos dados obtidos na história clínica como instrumental propedêutico. Em uma era de predomínio marcante de moderna e variada tecnologia diagnóstica, que certamente oferece recursos para o aprimoramento e maior acurácia do diagnóstico de doenças cardiovasculares, o grande desafio consiste em manter acesa a chama que alimenta o desenvolvimento e o treinamento das habilidades clínicas fundamentais. Assim, a obtenção de história clínica de qualidade e a execução sistematizada e abrangente do exame físico continuam a ser parte essencial da abordagem clínica, elemento fundamental para que os exames suplementares, muitas vezes sofisticados e caros, sejam utilizados criteriosamente, em busca de uma relação custo-efetividade que garanta a melhor precisão diagnóstica com o menor custo para o sistema de saúde.

Nos capítulos que se seguem, esses conceitos são analisados criticamente com uma abordagem sistematizada e abrangente dos diferentes métodos diagnósticos cardiovasculares. Assim, são discutidos, em profundidade, aspectos técnicos, indicações, contra-indicações, valor diagnóstico e prognóstico dos métodos de diagnóstico cardiovascular, incluindo a eletrocardiografia, a ecocardiografia, a medicina nuclear, a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética, o cateterismo cardíaco, a ultra-sonografia intra-coronária, a monitorização ambulatorial e residencial da pressão arterial e os métodos de avaliação autonômica.

No contexto de um processo de educação médica continuada, espera-se que a análise crítica proporcionada por esse conjunto de informações atualizadas ofereça ao cardiologista clínico uma base consistente para melhor utilização desse arsenal de recursos diagnósticos, sem se descuidar dos aspectos humanos fundamentais da relação médico-paciente. Nessa análise, esse profissional deve buscar a compreensão mais aprofundada possível das vantagens oferecidas pelos diferentes

métodos diagnósticos, mas, principalmente, apreender suas limitações, para que os resultados desses exames complementares possam ser aplicados da forma mais racional e adequada. A correta interpretação do resultado dos exames complementares exige do cardiologista muito mais que a leitura simplista das conclusões apresentadas pelo profissional responsável pela execução do exame. Ela depende, a rigor, da sua capacidade de integração dos dados clínicos com as informações objetivas oferecidas pelos métodos diagnósticos.

Deve-se reconhecer, entretanto, o enorme impacto para a sociedade que pode advir da inadequada utilização desse conjunto de recursos. O custo social associado à prática médica "defensiva", centrada na solicitação excessiva e pouco criteriosa de exames complementares, pode ser abusivo e inaceitável para um país com tão limitados recursos para aplicação na saúde da população.

Às sociedades profissionais cabe, com base na análise criteriosa da fundamentação científica disponível, propor diretrizes para utilização racional desses recursos propedêuticos. As diretrizes disponíveis, propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), também são apresentadas nesse texto, como referência adicional.

A utilização indiscriminada de métodos diagnósticos mais sofisticados resulta não apenas em custos crescentes para o sistema de saúde do país, mas também em um atendimento médico mais instrumental, menos pessoal e menos humano, em que a relação fundamental de confiança entre o médico e seu paciente tende à deterioração progressiva. O fortalecimento das técnicas de treinamento na obtenção de dados clínicos, mediante anamnese bem conduzida e com base no aprimoramento das habilidades no exame físico cardiovascular, representa a forma mais custo-efetiva para utilização adequada dos recursos diagnósticos mais sofisticados, ao mesmo tempo que expressa o resgate da melhor qualidade intrínseca do atendimento médico, tornando o exercício da medicina mais pessoal e humano.

Benedito Carlos Maciel
Editor Setorial

Capítulo 1

Eletrocardiografia Ambulatorial: Sistema Holter e Monitor de Eventos*

Fábio Sândoli de Brito

Pontos-chave

- A gravação contínua do eletrocardiograma em três derivações bipolares precordiais propiciou o registro de alterações intermitentes, sendo a derivação CM5 a que possui melhor acurácia para o diagnóstico das alterações do ritmo e do segmento ST e a duração de 24 horas aquela que apresenta a melhor relação custo-benefício.
- O Holter pode ser utilizado no diagnóstico, na avaliação terapêutica, na estratificação de risco e no estabelecimento do prognóstico de diversas cardiopatias.
- Para determinar se um sintoma pode estar relacionado ou não a uma arritmia cardíaca, duas técnicas estão disponíveis no momento: sistema Holter de monitorização ambulatorial do eletrocardiograma ou eletrocardiografia dinâmica, com gravação contínua do ECG; e gravador de eventos sintomáticos, monitor de eventos sintomáticos ou Looper, com gravação intermitente do ECG.
- Nos pacientes com fibrilação atrial, o Holter pode ser utilizado no controle do tratamento após a cardioversão química ou elétrica, ou após o procedimento de ablação. Também é útil na avaliação do controle da freqüência ventricular nos pacientes com fibrilação atrial permanente e na pesquisa de pró-arritmia naqueles que estão usando agentes antiarrítmicos para manter o ritmo sinusal.
- A avaliação do segmento ST e a detecção de isquemia silenciosa pelo Holter são fatores importantes nos pacientes com coronariopatia. O tratamento deve reduzir a carga isquêmica total, ou seja, os eventos isquêmicos silenciosos registrados pelo Holter, e não apenas os episódios isquêmicos sintomáticos.
- A variabilidade da freqüência cardíaca tem valor na estratificação do risco de morte súbita e no prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca e no pós-infarto.
- Diversos estudos mostraram que a presença de potenciais tardios e um registro de Holter evidenciando baixa variabilidade da freqüência cardíaca e arritmia ventricular freqüente e complexa propiciam elevado valor preditivo positivo e negativo de morte súbita, identificando pacientes de alto risco que se beneficiam das condutas terapêuticas mais agressivas.

Introdução

Após 1965, quando teve início a aplicação clínica da eletrocardiografia ambulatorial pelo sistema Holter, o método representava, na realidade, apenas um eletrocardiograma (ECG) de longa duração. Esse fato propiciou registros do traçado eletrocardiográfico em situações especiais, tanto em indivíduos normais como em cardiopatas, com a surpreendente constatação, naquela época, de que arritmias graves poderiam ocorrer de forma totalmente assintomática.

Com o emprego do exame idealizado por Holter, a doença do nó sinusal, praticamente exclusiva das idades avançadas, passou a ser conhecida como uma condição com identidade própria; e a síndrome braditaquicardia foi, então, descrita também como uma conseqüência ou mesmo uma forma variante da doença do nó sinusal. A detecção, por meio do Holter, de condições de ritmo potencialmente geradoras de bradiarritmias graves, em pa-

* As figuras deste capítulo estão disponíveis no CD-ROM que acompanha o livro.

cientes idosos, e capazes de levar à síndrome de Stokes-Adams propiciou o uso precoce de marca-passos, mudando definitivamente a história natural dos bloqueios cardíacos.

Com o crescimento da expectativa de vida e do campo da cardiogeriatria, esse método se destaca por ser isento de morbidade, de fácil execução, de baixo custo, confortável e possuir um amplo espectro de indicações. Para o cardiopata idoso, a monitorização ambulatorial pode ainda substituir com vantagens o teste de esforço – em especial, o eletrocardiograma de esforço –, pois fornece, embora de forma mais empírica, os mesmos elementos para diagnóstico ou estratificação de risco.

Na avaliação precoce pós-infarto, o Holter no final da primeira semana do quadro agudo nos contempla com dados que se superpõem àqueles esperados na avaliação ergométrica realizada no mesmo momento da evolução do quadro coronário agudo. Por outro lado, nas idades mais avançadas, aumenta a incidência das arritmias ventriculares, fazendo com que a eletrocardiografia ambulatorial cresça em importância, por ser o método eletivo para estudar tais anomalias do ritmo.

A redução natural e biológica dos níveis de freqüência cardíaca no idoso predispõe esse grupo às condições que levam aos distúrbios na geração ou na condução do impulso elétrico cardíaco com os conseqüentes sintomas muitas vezes só esclarecidos após a realização do Holter.

A evolução tecnológica foi propiciando progressos nos sistemas de gravação e de análise. Hoje dispomos de gravadores precisos que captam e gravam o sinal eletrocardiográfico tanto nos sistemas analógicos como, mais recentemente, nos que usam técnicas digitais. Em seguida às gravações, um complexo sistema de edição e análise propicia a reprodução das informações gravadas fornecendo dados sobre ritmo, freqüência cardíaca, quantificação das arritmias ventriculares e supraventriculares, além da análise automática e quantitativa das depressões ou elevações do segmento ST.

As gravações são realizadas utilizando-se três derivações bipolares precordiais, sendo a derivação CM5 a que possui maior acurácia e sensibilidade para o diagnóstico de alterações do ritmo e detecção de isquemia miocárdica.[1-3] Está em fase de testes, e poderá ser introduzido equipamento capaz de reproduzir as doze derivações convencionais a partir da reconstrução de derivações ortogonais ou mesmo com o registro simultâneo das doze derivações clássicas modificadas.

A relação fenômeno/tempo é garantida por um dispositivo marcador, acionável pelo paciente durante o exame, que facilita a localização do evento, do sintoma ou da atividade no momento da edição e análise.

Deve ser destacado que, apesar dos avanços na área técnica, não existe um equipamento de análise verdadeiramente automático, sendo necessária uma completa interação do sistema com o analista. Basicamente, todos devem oferecer a possibilidade de reprodução das 24 horas gravadas, na forma de traçados compactos e também obrigatoriamente em escala convencional de 25 mm/seg, além da apresentação dos dados sob a forma de tabelas, gráficos e histogramas.

A gravação contínua do eletrocardiograma propiciou e aumentou muito a possibilidade de registro de alterações intermitentes, sendo a duração de 24 horas aquela que apresenta a melhor relação custo-benefício.[1,2]

Mais recentemente, os programas de análise automática incorporaram a possibilidade de analisar os parâmetros da variabilidade da freqüência cardíaca, tanto no domínio do tempo como no domínio da freqüência. Com tantos recursos disponibilizados, rapidamente o comportamento eletrocardiográfico durante as atividades diárias, registrado pelo sistema Holter, passou a integrar o arsenal de investigação diagnóstica, avaliação terapêutica e estratificação de risco em várias cardiopatias, em especial no pós-infarto do miocárdio, na cardiopatia isquêmica em geral e nas cardiomiopatias.

Esclarecimento de sintomas provocados por arritmias cardíacas

O esclarecimento de sintomas possíveis de serem provocados por arritmias cardíacas depende basicamente do registro do ECG durante sua ocorrência, o que é conseguido com sistemas de monitoração eletrocardiográfica prolongada. No momento, estão disponíveis duas técnicas para esse registro. Uma grava continuamente o ECG, trata-se do sistema Holter de monitorização ambulatorial do eletrocardiograma ou eletrocardiografia dinâmica. A outra, na qual a gravação é intermitente, recebe a sinonímia de gravador de eventos sintomáticos, monitor de eventos sintomáticos ou Looper.

Palpitações, tonturas, síncope ou equivalentes sincopais, respiração ofegante em repouso e mal-estar indefinido, principalmente se acompanhados de palidez e sudorese, com freqüência podem estar relacionados a arritmias.

A documentação do ritmo durante a ocorrência fortuita do sintoma é a meta a ser alcançada, confirmando ou afastando a sua natureza arrítmica. Da mesma forma que é decisiva a documentação de um bloqueio atrioventricular com bradicardia concomitante a um episódio sincopal, também o é o registro de ritmo sinusal com freqüência cardíaca normal para a atividade naquele momento.

Com a eletrocardiografia ambulatorial – sistema Holter – além da possibilidade de se obter o ECG no momento da ocorrência do sintoma, é real e freqüente o registro de distúrbios do ritmo que podem levar à presunção da causa arrítmica com grande probabilidade de acerto, mesmo que, como é o mais comum, o paciente permaneça assintomático nesse período de gravação. É o exame de escolha também para pacientes pouco colaborativos e para aqueles em que os sintomas são incapacitantes, como veremos ao tratar do monitor de eventos.[3-5]

Tabela I. Relação entre o sintoma durante a monitorização e a ocorrência de arritmia

PACIENTE	HOLTER	INTERPRETAÇÃO
I – com sintoma	1. com arritmia no momento	Existe relação de causa e efeito entre a arritmia e os sintomas.
	2. com arritmia e sem relação	A. não existe correlação direta entre a arritmia e os sintomas; B. a arritmia é irrelevante e deve-se procurar outra causa para os sintomas; C. a arritmia é potencialmente indicativa de sintomas.
	3. sem arritmia	Os sintomas estarão provavelmente relacionados a outras causas.
II – sem sintoma	1. sem arritmia	Insistir na gravação, se possível, até a ocorrência de sintomas.
	2. com arritmia	A. insistir na gravação, se possível, até a ocorrência de sintomas; B. a arritmia é irrelevante e deve-se procurar outra causa para os sintomas; C. a arritmia é potencialmente indicativa de sintomas.

Na Tabela I, podemos observar as relações possíveis entre sintomas e achados eletrocardiográficos durante a monitoração com Holter.

O monitor de eventos sintomáticos – Looper – é o recurso alternativo em relação ao sistema Holter, para o estudo dos sintomas potencialmente gerados por arritmias cardíacas.

Sua principal característica, a gravação intermitente do ECG, é também sua capacidade de transmitir por via telefônica o sinal gravado. Por serem de pequeno tamanho, baixo consumo de energia, facilmente toleráveis e reinstaláveis, podem permanecer com os pacientes por longos períodos, semanas ou meses, permitindo o registro do ECG no momento de sintomas cuja ocorrência é menos freqüente. O sistema Looper consiste em um pequeno gravador, capaz de digitalizar o sinal eletrocardiográfico, gravá-lo e, por telefone, através de sinal sonoro modulado, transmiti-lo a uma central de recepção que demodula e grava o sinal, além de armazenar e imprimir os traçados eletrocardiográficos assim obtidos.

Os gravadores podem ser sem memória ou tê-las de várias modalidades, possibilitando a retenção apenas dos traçados pós-evento ou, com uma memória circular, *looping memory system*, os traçados pré-evento, durante e pós-evento. Os gravadores sem memória ou apenas de memória do tipo pós-evento atualmente têm utilização bastante limitada, e são os de memória circular aqueles com maior utilidade na prática. Habitualmente, como o interesse é a monitorização do ritmo, e atentando para a necessária praticidade do sistema, usa-se combinação de eletrodos para uma derivação bipolar torácica, embora existam modelos que podem gravar e transmitir uma, três, oito ou doze derivações.

Durante a realização do exame, o equipamento dotado de memória circular permanece ligado ao paciente permanentemente. Ao ocorrer um sintoma, o paciente aciona um botão no aparelho, e este retém o último ou os últimos minutos do eletrocardiograma e o primeiro ou próximos na seqüência. Esses parâmetros, nos equipamentos mais recentes, são todos programáveis previamente à instalação. Posteriormente ao acionamento do marcador de evento, o paciente poderá comunicar-se via telefone com uma central de recepção do ECG e transmitir o traçado que foi gravado, podendo também optar pelo encaminhamento do aparelho para a leitura. Dessa forma, consegue-se uma perfeita correlação entre o sintoma apresentado pelo paciente e o traçado eletrocardiográfico.[4] Também é possível a utilização de pequenos gravadores que podem ser implantados no subcutâneo na região subclávia, capazes de operar por dezoito meses. Atualmente, os gravadores de Looper enviam os traçados para um endereço de internet e as equipes técnica e médica podem examiná-los permanentemente ou periodicamente. Os gravadores podem, ainda, emitir mensagens, por telefones celulares, para um número específico do médico que pode ir a qualquer terminal de internet e visualizar os traçados enviados.

O sistema Looper apresenta algumas limitações, sendo a principal delas a incapacidade dos pacientes em conseguir operá-lo com efetividade no momento crítico em que acontece o sintoma. Outras limitações seriam relacionadas especificamente aos sintomas que não podem colocar em risco a vida dos pacientes, ou impedi-los de usar o equipamento; ou ainda, ser muito raros, o que obrigaria uma utilização muito prolongada do equipamento. A duração da gravação que tem se mostrado com a melhor relação custo/benefício é a de quinze dias, que, no entanto, poderá ser estendida dependendo das necessidades inerentes a cada caso.[6-8] Com o monitor implantável, a duração máxima da monitorização poderá alcançar até dezoito meses.

Sistema Holter ou sistema Looper: a escolha do método mais adequado

A escolha do método de registro dependerá da freqüência com que os sintomas ocorrem, se diária, semanalmente ou de forma esporádica. O Holter é particularmente útil nos pacientes que apresentam sintomas diários; entretanto, essa condição não é a mais freqüente. Naqueles em que os sintomas são separados por períodos de tempo mais longos, torna-se adequada a obtenção do ECG por meio de equipamentos com gravação intermi-

tente, ou seja, pelo sistema Looper. Um gravador com memória circular e que está continuamente ligado ao paciente pode ser extremamente útil se os sintomas forem fugazes, mesmo com curto período de incapacitação, mas que permita ao paciente ativá-lo logo após o evento fixando o sinal do ECG na memória.

O monitor implantável é indicado, conforme já referido, para surpreender sintomas de ocorrência episódica e ocasional.[4,9]

Para sintomas que não provocam comprometimento hemodinâmico grave e persistem por alguns minutos, a utilização de monitores intermitentes que são colocados sobre o tórax e ativados após o início do sintoma (pós-evento) podem ser cogitados.

A história clínica quanto à caracterização de tipo, freqüência, duração, comprometimento hemodinâmico e consciência, bem como fatores desencadeantes etc. é fundamental na indicação do método e no sucesso da investigação. Os sintomas relacionados a fatores desencadeantes deverão ser avaliados sob a ação desses estímulos, por exemplo, o esforço físico. Quando forem graves, colocando em risco a vida do paciente, deverão ser estudados em regime de internação hospitalar. Não devemos nos esquecer ainda de que sintomas prolongados, bem tolerados pelos pacientes, podem permitir tempo suficiente para atendimento em pronto-socorro com registro do ECG convencional (Tabela II). É óbvio que sintomas que se conclua não serem produzidos por arritmias deverão ser investigados por outros métodos.[5]

Palpitações

Quanto mais freqüentes forem os episódios de palpitações, maiores as possibilidades de serem registrados durante a monitorização ambulatorial. Pacientes com vários episódios diários terão grande possibilidade de sucesso diagnóstico com a monitorização de 24 horas, enquanto aqueles com crises semanais necessitarão de um registro mais prolongado.

Tabela II. Escolha do método em função das características dos sintomas

	Sintoma	Tipo de registrador
Diários	Fugazes ou prolongados, incapacitantes ou não	Holter
Semanais	Fugazes	Pré-evento
ou mensais	Prolongados Não-incapacitantes	Pré-evento Pós-evento Pronto-socorro
	Incapacitantes	Pronto-socorro
Pouco freqüentes	Fugazes	Reavaliar a conveniência do esclarecimento
	Prolongados	Pré-evento implantável Pronto-socorro

O esclarecimento de um sintoma com gravação de 24 horas foi obtido em 31% a 43% dos pacientes,[10,11] e chegou a 83% quando foi utilizado o monitor de eventos.[8-12] Em estudo em que os dois métodos foram comparados na mesma população foram obtidos 35% a 39% de diagnóstico com o Holter e 67% a 71% com o monitor de eventos.[13,14]

Por outro lado, em pacientes com palpitação, a ocorrência de episódios assintomáticos de taquicardia supraventricular é mais freqüente do que os sintomáticos, e isso torna necessário o conhecimento do padrão de ritmo desses pacientes, o que se obtém com o Holter (Figuras 1 a 3).[15,16]

Síncope e equivalentes

A avaliação diagnóstica da síncope é determinada por vários fatores clínicos. Infelizmente, a efetividade diagnóstica do Holter é baixa.[4] A maioria dos pacientes não apresenta sintomas durante a monitorização, necessitando novos e mais prolongados períodos de gravação. Entretanto, considerando-se a importância e a

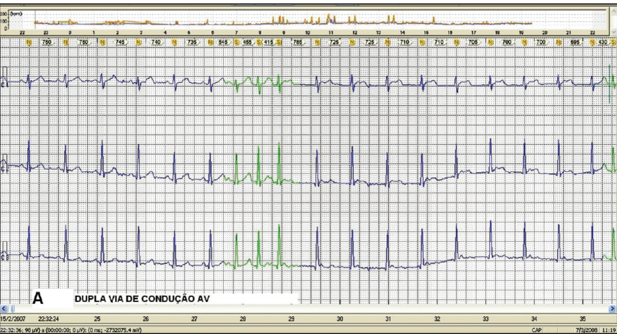


Figura 1. Paciente do sexo masculino, com 58 anos, relata raras palpitações que se acentuaram nas últimas semanas, com uma crise mais forte que gerou atendimento em um hospital. Nesse atendimento, conforme carta do médico que o atendeu, apresentava-se com pressão arterial de 150/90 mmHg e pulso acima de 160 bpm. O ECG revelou taquicardia ventricular (sic) que reverteu espontaneamente. Em consulta com o cardiologista, o paciente apresentou exame físico e ECG normais tendo, então, entre outros exames, sido solicitado o Holter. O traçado A mostra o Holter do paciente nos seis primeiros complexos e ritmo sinusal com intervalo PR normal. Ocorrem, então, três extra-sístoles atriais em salva e, na seqüência, no ritmo sinusal, registra-se intervalo PR bastante prolongado, com a onda P sinusal se inscrevendo sobre a onda T do batimento anterior, sendo o intervalo PR de 500 ms. Essa variação súbita na duração do intervalo PR é típica da dupla via de condução atrioventricular, que favorece a ocorrência das taquicardias supraventriculares por reentrada intranodal.

potencial gravidade de uma síncope, a repetição do exame está justificada. A revisão de sete estudos retrospectivos com Holter para o diagnóstico de síncope mostrou que 4% a 30% dos pacientes desses estudos apresentaram arritmias assintomáticas que foram consideradas significativas pelos autores.[1] Essa é uma propriedade e qualidade do Holter, possibilitando um diagnóstico presuntivo. Em estudos com monitor de eventos sintomáticos, a porcentagem de pacientes em que se registrou o ECG durante o episódio sincopal variou de 6% a 31% (Figuras 4 a 6).[7,17]

Para pacientes com pelo menos dois episódios de síncope inexplicada nos últimos doze meses, o monitor de eventos implantável mostrou-se capaz de fazer um diagnóstico definitivo: 68% dos pacientes com um seguimento médio de dez meses.[9]

Figura 2. O traçado B foi obtido do Holter do paciente da Figura 1. No início, verifica-se ritmo sinusal com extra-sístoles atriais freqüentes e, na seqüência, instala-se taquicardia paroxística supraventricular. A taquicardia é desencadeada por uma extra-sístole atrial e, a partir do segundo complexo em verde da TPSV, observa-se nitidamente uma deflexão negativa (P') logo após o QRS. Essa onda P negativa indica ativação atrial retrógrada pela via rápida, produzindo o RP' curto. O estímulo dos átrios desce pela via lenta e resulta em novo QRS, assim se perpetuando o movimento circular da reentrada intranodal.

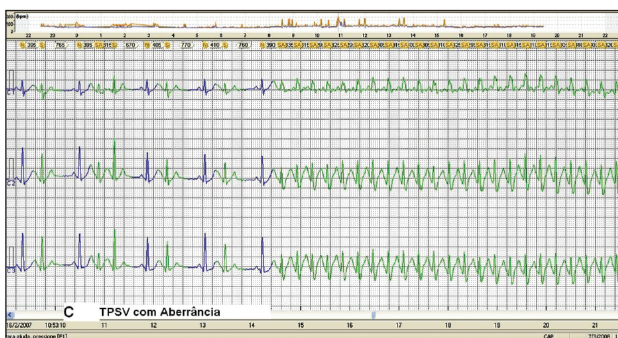


Figura 3. O traçado C foi extraído do Holter do paciente da Figura 1, com crises de taquicardia paroxística. Neste traçado, observa-se no início ritmo sinusal com extra-sístoles supraventriculares freqüentes isoladas, em pares e bigeminadas. Na seqüência, instala-se crise de taquicardia com complexos QRS alargados e morfologia de BCRD. Nos canais C2 e C3, não se identifica a onda P' retrógrada e negativa, logo após o QRS, devido à onda S alargada do BCRD. Na derivação do canal C1, no entanto, embora de forma não muito clara, ela pode ser identificada. Explica-se, assim, o motivo do diagnóstico de taquicardia ventricular, feito inicialmente no pronto-socorro. O Holter esclareceu todos os aspectos do caso e inclusive permitiu a indicação da ablação como procedimento terapêutico curativo para esse tipo de taquicardia supraventricular.

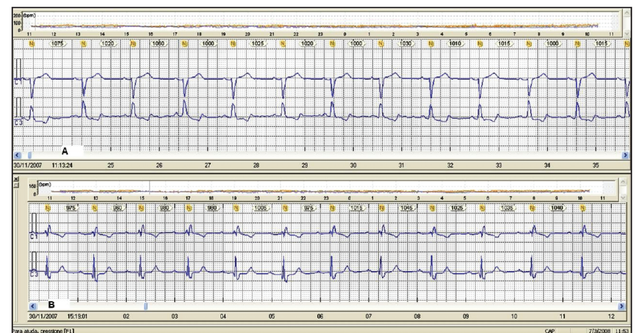


Figura 4. Traçados A e B obtidos do Holter de paciente do sexo feminino, de 62 anos, e com história de um episódio de síncope e várias pré-síncopes. O ECG convencional mostrava BCRE e condução atrioventricular normal. A: registra-se esse padrão às 11h32; B: registrado às 15h19, bloqueio atrioventricular de primeiro grau com intervalo PR de 280 ms e bloqueio completo do ramo direito. Configura-se, portanto, o bloqueio de ramo bilateral alternante que indica condição crítica do sistema de condução atrioventricular e intraventricular.

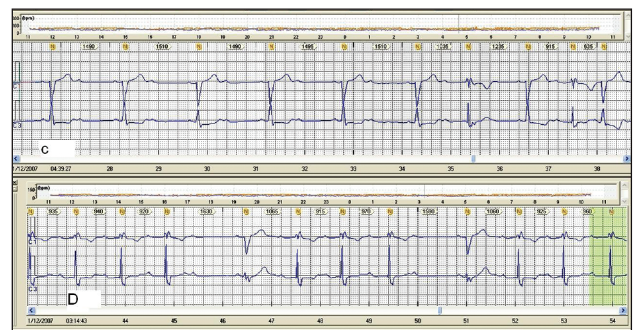


Figura 5. Traçados C e D obtidos do Holter da paciente da Figura 4, em dois momentos na madrugada. No traçado C, bloqueio atrioventricular 2:1 nos primeiros cinco ciclos e QRS com padrão de BCRE. Nos últimos ciclos, aparece o bloqueio de ramo alternante com PR muito longo, precedendo a morfologia de BCRD. No traçado D, bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo II com morfologia de BCRD. Após a pausa, BCRE com PR normal.

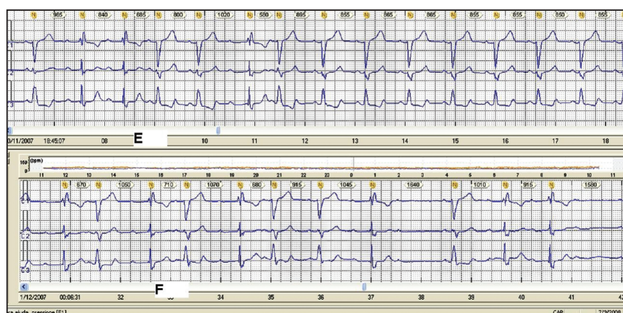


Figura 6. Traçados E e F obtidos do Holter da paciente da Figura 4. Nestes traçados, persiste o padrão de bloqueio de ramo bilateral e alternante com bloqueio atrioventricular de primeiro grau quando está presente o BCRD. Nessas condições, no traçado F, episódios de bloqueio atrioventricular de segundo grau foram extremamente freqüentes durante todo o exame. Após o Holter, apesar de a paciente ter permanecido assintomática, foi indicado o implante de marca-passo.

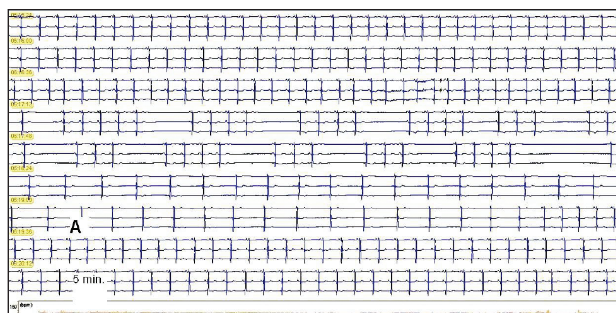


Figura 7. O traçado A, contínuo, com cerca de cinco minutos de duração, foi obtido de Holter de paciente do sexo masculino, de 74 anos de idade, com queixas de cansaço e crises paroxísticas de mal-estar indefinido. O ECG convencional mostrava apenas bradicardia sinusal com 50 bpm, sinais de sobrecarga ventricular esquerda com alterações de ST/T secundárias. Os padrões do ritmo neste traçado mostram períodos longos de sucessão rítmica e regular dos complexos QRS intercalando-se com outros momentos em que os complexos QRS se apresentam em agrupamentos sucessivos separados por pausas com duração aproximadamente dupla ou múltipla em relação aos ciclos fundamentais. Essa condição é típica de bloqueio sinoatrial (BSA) do segundo grau e é um dos achados mais freqüentes na doença do nó sinusal. Na sexta linha do traçado, temos um período sustentado de BSA 2:1, resultando em freqüência ventricular em torno de 30 bpm. Neste caso, o BSA teve caráter paroxístico ocorrendo em surtos tanto na vigília como durante o sono e, apesar das baixas freqüências registradas, o paciente não relatou sintomas.

Outros sintomas

Outros sintomas cardíacos, como dispnéia, dor precordial inexplicada, mal-estar, surtos de fadiga ou sudorese noturna, podem estar relacionados a arritmias cardíacas, o que justifica a indicação da monitoração ambulatorial do ECG. Outras condições, como acidente vascular cerebral e episódios isquêmicos transitórios, podem necessitar de monitorização ambulatorial se houver suspeita clínica de arritmia cardíaca,[4] em especial a fibrilação ou o *flutter* atrial transitórios e assintomáticos (Figuras 7 e 8).

As recomendações para utilização da monitorização eletrocardiográfica para avaliação de sintomas possivelmente relacionados com distúrbios do ritmo cardíaco[5] compreendem:

Grau A

- Palpitações.
- Síncope, pré-síncope ou tonturas de causa inexplicada.

Grau B

I

- Síncope, pré-síncope, tontura ou palpitações cuja causa não-arrítmica provável tenha sido identificada, mas com persistência de sintomas apesar do tratamento dessa causa.
- Recuperados de PCR.

II

- Episódios paroxísticos de dispnéia, dor precordial ou fadiga que não são explicadas por outras causas.
- Pacientes com embolia sistêmica quando se suspeita de fibrilação ou *flutter* atrial.

Grau C

- Nenhuma.

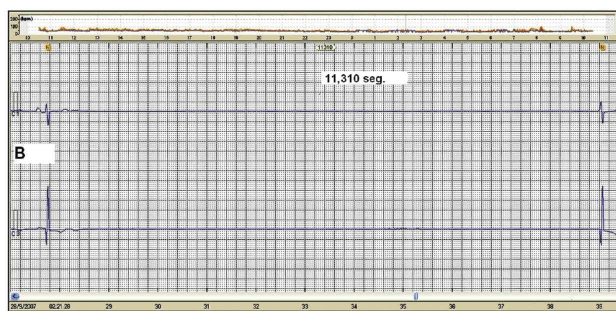


Figura 8. Traçado B extraído do Holter do paciente da Figura 7. Registra-se na madrugada, durante o sono, assistolia de 11,310 segundos, interrompida por um escape juncional. Centenas de outras pausas com duração inferior foram observadas, sendo dez com duração superior a 5 segundos. As paradas sinusais e a ausência de escapes com ciclos de menor duração são indicativas da intensidade da doença do nó sinusal. Após o Holter, foi indicado o implante de marca-passo elétrico de dupla câmara operando em modo AAI, pois a condução atrioventricular mostrou-se preservada.

Eletrocardiografia ambulatorial na avaliação da fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a arritmia mais comum, com múltiplas variáveis envolvendo o controle, a reversão e a manutenção da cura, com uma incidência estimada de 2,3 milhões de pacientes no ano de 2001 nos Estados Unidos. A prevalência aumenta com a idade, ocorrendo em 3,8% das pessoas com sessenta anos ou mais e 9% das pessoas com idade igual ou superior a oitenta anos.[18]

Com essas características epidemiológicas, a fibrilação atrial, em especial na cardiogeriatria, faz da eletrocardiografia ambulatorial pelo sistema Holter uma ferramenta de uso freqüente e indispensável, por meio da qual podem ser obtidas informações decisivas sobre essa arritmia, que serão úteis para o tratamento e o seguimento de pacientes. As indicações da eletrocardiografia ambulatorial na fibrilação atrial vão desde sua detecção, em pacientes com sintomas transitórios, até a avaliação pós-operatória daqueles submetidos às modernas técnicas de ablação utilizadas em seu tratamento.

Como aspecto técnico inerente à fibrilação atrial, deve ser citado que a configuração do gráfico da freqüência cardíaca, com os valores máximos, médios e mínimos instantâneos, é patognomônica dessa arritmia, com grande separação das três linhas gráficas, indicando a grande variabilidade da freqüência cardíaca instantânea, que é típica dessa condição. Ainda em relação à fibrilação atrial, muitos programas de análise interpretam como extra-sístoles supraventriculares os batimentos precoces durante a arritmia, devendo, portanto, ser feitas as edições pertinentes e as ressalvas no laudo final do exame. Os programas mais modernos não mais apresentam essa deficiência.

Indicações

A fibrilação atrial exterioriza-se com uma ampla gama de sintomas e inclui-se, portanto, entre as condições mais presentes nos ambulatórios de cardiologia clínica. Caracterizada pela irregularidade dos batimentos, mantém com folga a liderança na pesquisa de correlação sintoma/arritmia nesses ambulatórios.

Quando estudamos pacientes com fibrilação atrial, devemos, na sua avaliação pelo Holter, dividi-los em dois grupos: um dos pacientes que se apresentam permanentemente em fibrilação atrial (fibrilação atrial crônica) e outro daqueles com ritmo sinusal interrompido com maior ou menor freqüência por episódios de fibrilação atrial sustentados ou não-sustentados (fibrilação atrial paroxística). Essa divisão é importante para as decisões terapêuticas.

Outras indicações do Holter relativas à fibrilação atrial surgiram com o uso progressivo e cada vez mais amplo do método, no decurso dos anos. O controle da resposta ventricular na fibrilação atrial crônica, assim como a avaliação da pró-arritmia em pacientes revertidos ou não para ritmo sinusal, tornaram-se fundamentais pelo uso freqüente de potentes agentes antiarrítmicos. Na indicação ou avaliação de marca-passos e desfibriladores implantáveis, a presença da fibrilação atrial se apresenta como parâmetro especial, não só para a indicação do tipo de aparelho, como também para a programação adequada do modo de operação (função mais importante). Na indicação de procedimentos terapêuticos como a ablação e no controle pós-procedimento, o Holter tem também importância fundamental.

Deve ser ressaltado, ainda, o papel da eletrocardiografia ambulatorial como arma principal na condução dos protocolos de avaliação de agentes que, na fibrilação atrial, têm inúmeras aplicações, desde o controle da freqüência ventricular até a manutenção do ritmo sinusal. Nos itens que se seguem, serão examinadas essas indicações.

Avaliação de sintomas

Por ter na irregularidade dos batimentos cardíacos sua característica mais importante, e, quando aguda, quase sempre se apresentar com freqüência ventricular superior a 120 bpm, raramente a fibrilação atrial apresenta-se assintomática, principalmente se persistir por 30 segundos ou mais. Nos episódios mais curtos, a relação sintoma/arritmia passa a ser aleatória, com grandes variações entre pacientes e no mesmo paciente.

Os sintomas mais freqüentes da fibrilação atrial são as palpitações ou equivalentes, representando mais de dois terços das queixas. Estão relacionados à sucessão rápida e irregular dos batimentos. Dispnéia, dor precordial, mal-estar indefinido, astenia, fadiga, pré-síncope e até síncope podem ocorrer. Esta, em especial, na nossa experiência, ocorre em poucos casos pela elevada resposta ventricular, sendo mais freqüente nos casos de doença do nó sinusal com síndrome bradicardia-taquicardia, pela interrupção abrupta do paroxismo de fibrilação atrial com alta freqüência, seguida de longa assistolia atrial e ventricular, até que algum ritmo de escape ou mesmo o sinusal reassuma.

A documentação do ritmo no momento do sintoma durante a gravação é a meta ideal a ser alcançada, confirmando a relação sintoma/arritmia. É claro que, mesmo o paciente permanecendo assintomático, o estudo do ritmo e de suas alterações nas 24 horas pode nos dar a luz para o diagnóstico.

A ocorrência de grande número de extra-sístoles supraventriculares, principalmente quando existem múltiplos focos atriais ectópicos e mesmo curtos episódios de fibrilação ou *flutter* atrial assintomáticos, sugere, por exemplo, que uma crise de palpitação ou outro sintoma equivalente pode ter sido provocada por fibrilação atrial paroxística. Palpitações e tonturas são sintomas observados freqüentemente na doença do nó sinusal. A realização do Holter, então, mesmo que ocorra

em um dia assintomático, poderá, dependendo dos achados do exame, levar à indicação de terapêutica farmacológica, implante de marca-passo ou ambos, mais freqüente nesses casos.

Não se deve esquecer, no entanto, que é elevada a prevalência da FA assintomática.[19] Segundo o Canadian Registry of Atrial Fibrillation, 21% dos casos recentemente diagnosticados eram assintomáticos,[20] podendo o primeiro evento trazer conseqüências catastróficas. No Framingham Study, em pacientes com AVC, 24% tiveram FA diagnosticada.[21] Mesmo em pacientes com FA sintomática diagnosticada e revertida, episódios assintomáticos recorrentes são comuns. Em estudo com pacientes com FA paroxística sintomática registrada, episódios assintomáticos foram doze vezes mais comuns que episódios sintomáticos.[22] Page et al., em recente estudo seguindo pacientes não-tratados, revelam que 17% tinham episódios assintomáticos antes que notassem algum sintoma, sendo essa porcentagem subestimada pelo curto período de monitorização eletrocardiográfica. Alguns agentes antiarrítmicos reduzem a condução do nó atrioventricular, aumentando a ocorrência de episódios assintomáticos de FA.[23] Tanto a propafenona como o propranolol têm sido associados a uma maior ocorrência de eventos assintomáticos de FA. Um em cada seis pacientes com marca-passo e história de fibrilação atrial tem recorrência silenciosa da FA quando monitorizados por um período de pelo menos 48 horas.[24]

Em trabalho recente realizado na Universidade de Milão, foram analisados por Holter de 24 horas a modulação e o equilíbrio autonômicos antes, durante e imediatamente após episódios de fibrilação atrial paroxística, com duração igual ou superior a 30 segundos. Foi observado um tônus simpático predominante na maioria dos episódios de FA paroxística, enquanto a predominância vagal aparece em apenas 30% dos casos. Esse padrão não permaneceu após a conversão do ritmo para sinusal.[25]

Quando os sintomas são episódicos, a monitorização ambulatorial com transmissão por via transtelefônica deve ser cogitada. Bhandari[26] desenvolveu um protocolo para avaliar a correlação entre sintomas e taquiarritmias supraventriculares, incluindo a fibrilação e o *flutter* atriais. Usou a monitorização eletrocardiográfica com transmissão transtelefônica em 115 pacientes com crises sintomáticas das taquiarritmias citadas e com ataques ocorrendo pelo menos duas vezes por mês. Sessenta e quatro pacientes constituíram o grupo de fibrilação e *flutter* atriais. Eram realizadas transmissões transtelefônica de rotina em intervalos de tempo predeterminados, além de chamadas para checagem técnica do equipamento e chamadas em momentos sintomáticos. Nesse grupo, foram contabilizadas 2.375 transmissões, das quais 1.061 (45%) foram assintomáticas e 1.314 (55%) em momentos de sintomas.

Nas chamadas sintomáticas, a fibrilação atrial ocorreu em 69% dos casos e outros distúrbios do ritmo em 18%, totalizando 87% de transmissões verdadeiro-positivas. Os restantes 13% apresentaram ritmo normal e, portanto, foram chamadas sintomáticas falso-positivas. Por outro lado, das 1.061 chamadas assintomáticas, 70,5% mostraram ritmo normal (verdadeiro-negativas); 10,6%, fibrilação atrial (falso-negativas); e 18,9%, outro distúrbio do ritmo. Vemos, portanto, uma boa correlação entre a presença de sintomas e a ocorrência de fibrilação atrial paroxística. A sensibilidade do sistema foi de 89%, com especificidade de 70,5% e valor preditivo de 69%. As palpitações representaram 62% dos sintomas relatados nos chamados.

A presença dos sintomas em pacientes com crises documentadas de fibrilação atrial paroxística é, portanto, uma razoável forma de avaliar as recidivas da arritmia, não devendo ser esquecido, no entanto, que palpitações, fadiga e tonturas ocorrem também em múltiplos outros distúrbios do ritmo. O exame clínico, o eletrocardiograma convencional, o ecocardiograma e principalmente os dados do Holter de 24 horas formam um conjunto de dados que levará à interpretação coerente dos sintomas.

Avaliação da freqüência ventricular na fibrilação atrial crônica

O controle da freqüência ventricular é uma das principais metas do tratamento de pacientes em que o ritmo sinusal não pode ser restabelecido. A freqüência cardíaca considera-se controlada de forma até certo ponto arbitrária e, certamente, ocorrerão diferenças de um caso para outro, dependendo de inúmeros fatores, principalmente da presença ou da ausência de cardiopatia associada. Uma freqüência de repouso abaixo de 90 bpm deve ser desejada, com possibilidade de aumento adequado durante exercício.

Em geral, as diretrizes recomendam que a FA permaneça com uma freqüência cardíaca entre 60 e 80 bpm durante o repouso e entre 90 e 115 bpm durante as atividades de rotina do dia-a-dia, incluindo aquelas com exercícios leves.[27] Deve-se lembrar sempre que quando pacientes apresentam pausas sintomáticas após reversões espontâneas de FA, ou naqueles em que os sintomas relacionam-se a bradicardias importantes, mesmo com FA de alta resposta ventricular, o marca-passo poderá servir de suporte à terapia com antiarrítmicos que atuam sobre o nó atrioventricular.[28]

Rawles,[29] em casos de fibrilação atrial crônica medindo o fluxo na aorta pelo Doppler contínuo, considerou controlados os casos em que, com o aumento da freqüência cardíaca, havia elevação do débito cardíaco. Nesse estudo, todos os casos com freqüência cardíaca inferior a 90 bpm apresentaram uma relação débito/freqüência positiva, enquanto aqueles com freqüência aci-

ma de 140 bpm tiveram essa relação negativa, sendo considerados não-controlados.

É evidente que, pela eletrocardiografia ambulatorial, consegue-se a avaliação criteriosa do comportamento da freqüência cardíaca durante as atividades de rotina. As atividades físicas poderão ser programadas de acordo com a condição funcional de cada caso e constatar se as respostas de freqüência são adequadas, além de verificar se eventuais sintomas são dependentes do comportamento da freqüência ou se têm origens em outras condições. Com base nos achados do Holter, faz-se o ajuste posológico dos agentes, existindo ainda a possibilidade de reformular os horários de sua administração.

A resposta de freqüência ventricular na fibrilação atrial é determinada pelo período refratário e pelo grau de condução cancelada no sistema de condução atrioventricular, sofrendo também interferência do tônus autonômico. Alterações de um ou mais desses fatores pelos agentes antiarrítmicos ou a transformação da fibrilação atrial em *flutter* podem resultar em modificações excessivas da resposta ventricular, com possíveis conseqüências hemodinâmicas adversas e exacerbação dos sintomas. Nesse exame o Holter também tem papel fundamental, pois a detecção dessas condições, geralmente transitórias, é fortuita no ECG convencional.

Por mais de duzentos anos, os digitálicos foram usados com o objetivo de controlar a freqüência cardíaca em portadores de fibrilação atrial crônica. Deve ser lembrado, no entanto, que a faixa terapêutica da digoxina é estreita e o nível de toxidade pode ser facilmente atingido. O aparecimento de ritmo juncional, caracterizado pela sucessão rítmica dos complexos QRS, indica dissociação atrioventricular, podendo ser a primeira manifestação de toxicidade. O caráter intermitente desses distúrbios torna absolutamente ocasional seu encontro no eletrocardiograma convencional. Entende-se, portanto, a utilidade da realização periódica de gravações de Holter em pacientes com fibrilação atrial crônica sob terapêutica digitálica.

Mais complexo e difícil, possível de ser realizada somente com a análise cuidadosa de longos períodos das gravações, é a detecção de ritmo juncional conduzindo para os ventrículos com seqüências de Wenckebach. Esse ritmo resulta em uma irregularidade regular na sucessão dos complexos QRS, indicativa de acentuação da toxicidade digitálica em relação ao ritmo juncional rítmico.

Atualmente, o uso dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil e o diltiazem, vêm substituindo com vantagens a digoxina no controle da freqüência ventricular na fibrilação atrial crônica.[30-33]

A presença da fibrilação atrial em portadores de cardiomiopatia dilatada é uma situação complexa, principalmente se a redução da função ventricular for acentuada. A perda da função mecânica dos átrios piora o quadro clínico da insuficiência cardíaca congestiva, o que se agrava caso a freqüência cardíaca não esteja controlada. A realização do Holter, nesses casos, poderá surpreender curtos períodos de ritmo sinusal, que seriam indicativos de possível sucesso na tentativa de cardioversão elétrica ou farmacológica. A importância desse fato foi demonstrada por Grogan[34] que, em recente publicação, mostrou os resultados da reversão para ritmo sinusal e controle da freqüência cardíaca em dez portadores de fibrilação atrial de alta resposta ventricular, além de insuficiência cardíaca de classe funcional III ou IV da NYHA.

Em pacientes inicialmente considerados como portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, a reversão para ritmo sinusal e o controle da freqüência ventricular os tornou assintomáticos, com a fração de ejeção média subindo dos 25% iniciais para 52%, em um seguimento médio de trinta meses. A fibrilação atrial, inicialmente considerada secundária à cardiomiopatia, era, na realidade, a causa primária da disfunção ventricular.

A tentativa de controlar a freqüência cardíaca alta com os agentes citados anteriormente leva, algumas vezes, à bradicardia indesejável e excessiva. Duas condições são possíveis: na primeira, o paciente tem fibrilação atrial crônica e, ao ser medicada, passa a apresentar bradicardia significativa, com reduções expressivas da freqüência ventricular média, principalmente durante o repouso noturno. A realização do Holter previamente ao tratamento permitirá minimizar o problema, com a escolha adequada do agente e dos horários de administração, caso tais fenômenos de bradicardia já estejam presentes. Quando tais objetivos não são conseguidos e ocorrem sintomas, a associação dos agentes ao uso de marca-passo deve ser cogitada. Na segunda condição, estão os pacientes com doença do nó sinusal, manifestada pela síndrome bradicardia-taquicardia, e que freqüentemente referem sintomas relacionados às assistolias que se seguem aos episódios de taquiarritmias.

Está claro que, controlando-se de forma eficaz os episódios de taquiarritmias com agentes, desaparecerão também as pausas pós-taquicárdicas. Se isso, porém, não acontecer e persistirem os episódios de taquiarritmia, a depressão sinusal e dos focos de escape pode ser agravada, com prolongamento das pausas e conseqüente piora dos sintomas. Virtualmente, todos os agentes podem provocar essa condição, principalmente a amiodarona e o sotalol. Teríamos aí, novamente, uma situação que exigiria a associação dos agentes com a estimulação por marca-passo.

Uma das complicações mais indesejáveis da fibrilação atrial é o tromboembolismo cerebral. Através de gravações de Holter, Yoshida[35] encontrou dados relacionados ao comportamento da freqüência que correlacionou com o tromboembolismo cerebral. Estudou 82 casos de fibrilação atrial, dos quais 33 sofreram tromboembolismo cerebral recente. Nesses, ocorreram intervalos RR significativamente mais longos e ondas f de

menor amplitude, comparativamente ao grupo sem tromboembolismo. Dessa forma, esses podem ser elementos simples extraídos das gravações de Holter, utilizáveis na seleção dos casos que devam realizar, por exemplo, o ecocardiograma transesofágico, objetivando detectar fatores de risco maiores para o tromboembolismo cerebral.

Avaliação de pacientes revertidos de fibrilação atrial

Após a reversão elétrica ou farmacológica da fibrilação atrial, a realização de gravações periódicas é importante para o ajuste da terapêutica farmacológica ou para indicá-la. Extra-sístoles supraventriculares freqüentes, isoladas ou em salvas, são indicativas de instabilidade atrial, merecendo tratamento mesmo se forem assintomáticas. As extra-sístoles atriais precoces poderão prenunciar novos episódios de fibrilação atrial paroxística. Capucci[36] analisou, no Holter de 24 horas, 168 episódios de fibrilação atrial paroxística em vinte pacientes, encontrando como elemento estatisticamente significativo a precocidade das extra-sístoles atriais que iniciavam os paroxismos, em relação às demais extra-sístoles. O acoplamento dos batimentos que iniciavam a fibrilação mediu em torno de 400 ms, contra 470 ms nas extra-sístoles isoladas. Dos vinte pacientes estudados, dezoito (90%) apresentaram mais de mil extra-sístoles supraventriculares nas 24 horas.

Importante também, nas gravações de Holter, é o estudo da variabilidade de RR nos pacientes revertidos para o ritmo sinusal com o objetivo de quantificar a atividade parassimpática.

O estudo dos índices da variabilidade de RR nesses pacientes emerge como um interessante campo para pesquisa na busca de elementos capazes de indicar maior ou menor probabilidade de recorrência da arritmia.[37]

Pró-arritmia/fibrilação atrial

A terapêutica antiarrítmica usada para estabilizar o átrio e, conseqüentemente, manter o ritmo sinusal, pode apresentar efeitos adversos sobre o ventrículo, gerando arritmias ventriculares graves, como a *torsade de pointes* e a taquicardia ventricular sustentada.[38] Os agentes antiarrítmicos têm potencial diferente para gerar a pró-arritmia e, indiscutivelmente, os da classe IA são os que, na literatura, maior número de vezes aparecem nessa condição.[39,40] A transformação da fibrilação atrial em *flutter* 1:1 ou 2:1 e as complicações de bradicardia já citadas não são geralmente consideradas como pró-arritmias. Deve-se lembrar que a ocorrência de arritmias ventriculares complexas em pacientes com fibrilação atrial é multifatorial e pode depender da própria doença de base. Deve ser realizado, portanto, um Holter previamente ao uso dos antiarrítmicos para conseguir o adequado registro de parâmetros que nos permitam, no futuro, julgar sobre as arritmias ventriculares que eventualmente venham a aparecer no curso do tratamento, em especial com os agentes usados na manutenção do ritmo sinusal.

A *torsade de pointes* é a mais freqüente pró-arritmia associada ao tratamento da fibrilação atrial paroxística, podendo ocorrer mesmo em corações normais.[38] Sua ocorrência tem sido relacionada com a bradicardia, que facilitaria o aparecimento de potenciais tardios, que por sua vez desencadeariam a arritmia ventricular. Outro dado significativo é que a *torsade de pointes* não é dose-dependente em relação a certos agentes, como a quinidina, e sua ocorrência pode até ser favorecida por doses baixas.[41]

Entende-se, portanto, a importância da realização de gravações de Holter no início do tratamento, se possível seriadas, principalmente se o eletrocardiograma convencional já mostrar prolongamento do intervalo QT. O encontro de ciclos longos seguidos por ciclos curtos com ectópicos ventriculares, precoces com acoplamento curto, mais o prolongamento do intervalo QT, são indicativos de risco para a *torsade*, e deverão ser exaustivamente procurados nos longos traçados das gravações de 24 horas.

Entre os agentes mais recentemente usados na manutenção do ritmo sinusal em pacientes revertidos de fibrilação atrial, a amiodarona já foi implicada como causa de *torsade de pointes*,[42,43] embora já tenha sido até indicada na sua supressão.[44] Em nossa experiência, analisando milhares de gravações em pacientes usando amiodarona para vários tipos de arritmias, nunca surpreendemos um episódio sequer da *torsade de pointes*.

O sotalol, que é uma droga classe III com propriedades dos β-bloqueadores, tem sido indicado em inúmeros relatos como causador da *torsade de pointes*.[44,45] A bradicardia e o prolongamento do intervalo QT que esse agente produz são dose-dependentes e facilitam o desenvolvimento de *torsade*, que chega a ocorrer em 1% dos casos nas doses habituais (até 240 mg) e em até 7% com doses de 480 mg a 640 mg diários.[46] Freqüências baixas no eletrocardiograma convencional, associadas ao prolongamento do QT, constituem-se em indicação formal de Holter, para surpreender arritmia ventricular grave, mesmo em pacientes assintomáticos.

A taquicardia ventricular sustentada é uma condição muito rara em pacientes usando agentes para controle da fibrilação atrial, ocorrendo principalmente quando há disfunção ventricular acentuada. Nesses casos, as arritmias poderão simplesmente depender da doença estrutural de base ou estar sendo agravadas pelo uso dos agentes antiarrítmicos. A flecainide tem sido responsabilizada por episódios de taquicardia ventricular sustentada relacionados ao esforço, em casos de fibrilação atrial em que o agente é usado para manter o ritmo sinusal.[47] Esses eventos têm sido descritos mesmo em casos de fibrilação atrial idiopática, com coração normal. Assim, em pacientes ativos em uso desse agente, é imperiosa a indicação do Holter, com atividades

programadas, com o intuito de se surpreender esses episódios de taquicardia ventricular sustentada induzidos por exercício ou esforço.

Holter, aberrância de condução e fibrilação atrial

Quando encontramos complexos QRS largos em portadores de fibrilação atrial, devemos fazer o diagnóstico diferencial entre ectopias ventriculares ou complexos supraventriculares com aberrância (fenômeno de Ashman).[48] A detecção de arritmias ventriculares complexas não existentes previamente é achado importante, sempre levando à probabilidade de pró-arritmia, o que resultará em modificações na estratégia terapêutica, como já comentado anteriormente. Isso deixará de ser necessário se os batimentos com QRS largos, classificados como ventriculares, representarem, na realidade, apenas um fenômeno funcional, que é a aberrância de condução. Nos eletrocardiogramas convencionais, o registro desses complexos geralmente não permite uma análise criteriosa para a definição de sua natureza, se ventricular ou supraventricular aberrante.

A limitação das três derivações é amplamente compensada pela longa duração do registro durante o Holter, que então fornecerá as condições para aferir dezenas a milhares de vezes os parâmetros relacionados aos complexos com QRS largo, definindo com certeza sua origem. A condução de um batimento supraventricular para os ventrículos depende de sua propagação através do nó atrioventricular, do feixe de His e, a seguir, dos ramos direito e esquerdo. Esses segmentos apresentam períodos refratários diferentes entre si e abaixo do feixe de His este tempo se encurta com a elevação da freqüência, prolongando-se quando ela cai. O ramo direito, por sua vez, tem um período refratário mais longo do que o esquerdo. Quando um estímulo supraventricular atinge a junção atrioventricular, pode resultar em um QRS estreito, em um QRS alargado e/ou com desvio do eixo, caracterizando a aberrância, ou ainda pode nem chegar aos ventrículos por ser totalmente bloqueado. Um intervalo RR mais longo produzirá um aumento do período refratário de todos os segmentos do sistema de condução atrioventricular e, caso ocorra um batimento precoce, este poderá ser conduzido com aberrância gerando na grande maioria dos casos um complexo QRS com morfologia de bloqueio do ramo direito, pelas razões funcionais já comentadas. Se ocorrer condução cancelada retrógrada no ramo bloqueado, a aberrância pode se manter por vários ciclos, simulando episódios de taquicardia ventricular não-sustentada.

Holter, fibrilação atrial e Wolff-Parkinson-White

É conhecido o alto risco dos portadores da síndrome de Wolff-Parkinson-White quando apresentam fibrilação atrial, pois a existência da via anômala, com período refratário curto (menor que 220 ms), propiciará o desenvolvimento de taquiarritmia com alta freqüência ventricular, que poderá precipitar a fibrilação ventricular. Esse é o mais freqüente mecanismo de morte súbita na síndrome de Wolff-Parkinson-White.[49] O Holter é de grande importância nesses pacientes com história de síncope. Em 10% dos casos, a fibrilação atrial pode ser a manifestação inicial da síndrome de Wolff-Parkinson-White.[50] Seu manuseio clínico com agentes que mantenham o ritmo sinusal deve ser rigoroso. Podem ser usados agentes do grupo IA ou IC, que, além de sustentarem o ritmo normal, bloqueiam a condução pela via anômala. Hoje, a ablação do feixe anômalo é o tratamento de escolha para esses pacientes,[51] porém continuam válidos todos os cuidados relatados, pois ainda não são todos os pacientes que serão levados aos centros que dispõem dessa técnica invasiva. Até que possam ser encaminhados para um centro de referência, deverá ocorrer rigorosa monitorização para que o tratamento farmacológico seja o mais efetivo possível.

Holter, fibrilação atrial e ablação por cateter

A eletrocardiografia ambulatorial tem papel importante na avaliação do comportamento da freqüência cardíaca na fibrilação atrial. Quando, por meio de gravações seriadas com os mais diversos esquemas terapêuticos, conclui-se que o controle da freqüência cardíaca não é possível, indica-se a ablação por cateter da junção atrioventricular e o implante de marca-passo. O bloqueio atrioventricular total ocorre em cerca de 75% dos casos, enquanto em 16% a ablação é parcial, podendo ser conseguida razoável diminuição da resposta ventricular, possibilitando dispensar o uso de marca-passo definitivo.[52] Evidentemente, esses casos merecem cuidadoso seguimento com eletrocardiografia ambulatorial, principalmente para surpreender novo descontrole da freqüência ventricular, que justificaria a repetição da ablação.

A ablação terapêutica da fibrilação atrial ganha a cada dia mais aprimoramentos técnicos, fazendo alargar seu horizonte de indicações e melhorando os resultados após o procedimento. Atualmente, tem-se dado importância à monitorização de pacientes com FA paroxística submetidos a ablação por cateter através do Holter e também do Looper convencional ou implantável.

A FA é uma arritmia muito recorrente e, como pode ou não ser sintomática, o sucesso terapêutico após o procedimento invasivo baseado apenas na sintomatologia fica incerto. Montenero et al.,[53] em estudo pioneiro, estudaram pacientes com FA paroxística submetidos à ablação por cateter, tendo implantado o Looper e monitorizado um mês antes e seis meses após o procedimento. A recorrência da arritmia ocorreu mais antes do que após a intervenção ($p = 0,042$), sendo um importante colaborador na avaliação da eficácia terapêutica de tal procedimento. Assim, a monitorização prolongada e ambulatorial constitui-se em método complementar de inestimável valor para aferir o sucesso ou insucesso do

procedimento ablativo que, até o momento, tem se mostrado bastante eficaz como opção terapêutica.

Estão, hoje, em desenvolvimento sistemas miniaturizados de monitor tipo Looper com programas especiais para detectar a fibrilação atrial assintomática. Ao invés de ser acionado pelo paciente quando ocorre um sintoma, o próprio sistema dispara quando os parâmetros compatíveis com surto de fibrilação atrial são reconhecidos. Na seqüência, os procedimentos são semelhantes àqueles para o monitor de eventos com transmissão transtelefônica ou descarga dos traçados na central de monitorização.

Em pacientes com intensa redução da função ventricular e fibrilação atrial de alta freqüência refratária ao tratamento farmacológico, a ablação por radiofreqüência da fibrilação propriamente dita poderá ser complementada, em caso de insucesso, pela secção ablativa do sistema de condução atrioventricular, produzindo bloqueio atrioventricular com implante de marca-passo, o que poderá reverter o quadro de disfunção ventricular, reversão que será tanto maior quanto mais grave for o comprometimento inicial.[54]

Holter e cirurgia da fibrilação atrial

A cirurgia idealizada por Cox[55] é uma técnica cirúrgica curativa para a fibrilação atrial, restaurando o controle sinusal sobre os ventrículos e a função mecânica dos átrios. Hoje, com o progresso e o aperfeiçoamento dos procedimentos de ablação, essas técnicas ficaram reservadas para casos especiais ou durante outros atos cirúrgicos com tórax aberto. No pós-operatório imediato e tardio, o controle dos resultados da cirurgia sobre o ritmo será feito com gravações de Holter repetidas. Arritmias atriais são relativamente freqüentes no primeiro mês, sendo o *flutter* considerado uma intercorrência mais tardia, podendo necessitar de tratamento farmacológico. A análise do comportamento sinusal, que poderá estar comprometido pela cirurgia, determinando a necessidade de implante de marca-passo bicameral, também tem grande importância nas gravações.

Holter, fibrilação atrial e marca-passos

A estabilidade elétrica atrial é importante para o desempenho adequado dos marca-passos atriais ou bicamerais. A avaliação criteriosa do ritmo em gravações de Holter poderá definir com segurança o melhor tipo de estimulação, e também se será necessária a complementação com tratamento farmacológico. Quando um paciente com marca-passo DDD apresenta taquiarritmia atrial, o marca-passo sente a onda elétrica atrial e haverá a estimulação dos ventrículos com freqüência muito alta, acima da desejada, o que seria indesejável e de alto risco. As avaliações periódicas com o Holter de pacientes com marca-passo DDD são de grande utilidade para a melhor condução clínica do caso, permitindo também otimizar a programação do aparelho, por vezes modificando-a para as formas DDI ou VVI. Especial atenção deve ser dada para os casos em que a programação do marca-passo bicameral está na forma DVI, pois o estímulo atrial não inibido pela onda P poderá precipitar a fibrilação atrial se incidir no período vulnerável do miocárdio atrial.

Holter, fibrilação atrial e desfibriladores cardíacos implantáveis

A eletrocardiografia dinâmica é de grande valia no controle evolutivo de portadores de desfibriladores implantáveis. Pode ser indicada para avaliação do ritmo e da terapêutica antiarrítmica, investigação de síncopes, palpitações e tonturas sem descarga do aparelho e, finalmente, para estudo do ritmo quando ocorrem descargas freqüentes com suspeita de choques desnecessários. Grimm,[56] analisando 241 portadores de desfibriladores implantáveis, encontrou 54 nos quais foram disparados 132 choques por outras causas que não a taquicardia ventricular sustentada ou a fibrilação ventricular e, portanto, considerados desnecessários. Em 35 desses pacientes (65%), a causa da descarga desnecessária foi a ocorrência de fibrilação atrial de alta resposta ventricular, considerando-se que em cinco desses a descarga produziu taquicardia ventricular sustentada revertida com nova descarga do aparelho. Compreende-se, portanto, a importância da documentação desses eventos para a adequação da terapêutica farmacológica e da programação do aparelho. Na casuística de Grimm,[56] após essas medidas, apenas seis dos 54 pacientes voltaram a apresentar descargas desnecessárias em seguimento de quase dois anos.

Assim, podemos concluir que a monitorização eletrocardiográfica na fibrilação atrial é de extrema importância tanto para diagnosticar como para aferir todas as múltiplas variáveis que compõem esse complexo universo, e sempre colaborará fornecendo inúmeros subsídios que irão se incorporar aos parâmetros que são fundamentais para o adequado planejamento terapêutico e de seguimento desses pacientes. Da forma que foram apresentadas, as indicações da eletrocardiografia ambulatorial em relação à fibrilação atrial poderiam ser compostas como apresentado na Tabela III.

Valor da eletrocardiografia ambulatorial no estabelecimento do prognóstico

Avaliação da isquemia miocárdica

Assim que foram superadas as dificuldades técnicas para o registro do segmento ST, bem como de seus desvios positivos ou negativos, sem distorções, os estudiosos da isquemia miocárdica assintomática ou silenciosa rapidamente sentiram que na eletrocardiografia ambulatorial estava seu grande campo de pesquisa. Desde então,

Tabela III. Indicações da eletrocardiografia ambulatorial em relação à fibrilação atrial

Indicações indispensáveis
- Pacientes recém-revertidos para ritmo sinusal com o objetivo de avaliar-se a estabilidade atrial e a eficácia ou a necessidade de terapêutica farmacológica.
- Pacientes revertidos para ritmo sinusal e com sintomas que sugiram, como arritmia intermitente ou fugaz.
- Pesquisa de pró-arritmia em pacientes sintomáticos ou não-revertidos para ritmo sinusal em uso de agentes, principalmente se houver prolongamento do intervalo QT no ECG convencional.
- Pacientes revertidos para ritmo sinusal com sintomas de indicação classe I.
- Pacientes com fibrilação atrial crônica e com sintomas de indicação classe I.

Indicações úteis
- Pacientes com fibrilação atrial crônica sem controle da freqüência cardíaca (necessidade de ablação?).
- Pacientes do item anterior submetidos à ablação para controle dos resultados.
- Pacientes com fibrilação atrial crônica com indicação atual para cirurgia da fibrilação atrial.
- Pacientes do item anterior pós-cirurgia para controle dos resultados.
- Avaliação periódica de pacientes revertidos para ritmo sinusal independente de sintomas.
- Avaliação periódica da resposta de freqüência ventricular em pacientes com fibrilação atrial crônica.
- Constatação de aberrância de condução em pacientes com fibrilação atrial crônica e suspeita de arritmia ventricular associada.

Contra-indicações
- Não há.

milhares de páginas têm sido publicadas em revistas especializadas e enormes espaços dentro dos congressos de Cardiologia têm sido ocupados com a discussão desse tema palpitante.[57-63]

O primeiro estudo usando a eletrocardiografia ambulatorial e que definitivamente colocou a análise do segmento ST como indicador comprovado de isquemia foi o trabalho de Schang e Pepine.[64] Durante 2.826 horas de monitorização ambulatorial em vinte pacientes com doença coronária comprovada e com seguimento de dezesseis meses, os autores documentaram 411 episódios de isquemia, sendo 75% assintomáticos e apresentando as características que serão descritas mais adiante neste texto. A prova indireta de que as depressões de ST realmente representavam eventos isquêmicos foi conseguida pelos autores pela marcada redução de sua ocorrência com o uso profilático de nitratos. Esse foi um fato importante, pois a aceitação do segmento ST na eletrocardiografia ambulatorial como marcador de isquemia era até então vista com considerável ceticismo. A isquemia silenciosa foi assim definida como a presença de qualquer evidência de isquemia na ausência de dor anginosa ou outro equivalente anginoso. É indiscutível que essa condição veio representar o elo ausente que permitiu o entendimento mais amplo de múltiplos aspectos da cardiopatia isquêmica. Podemos, então, compreender como um indivíduo com graves lesões coronárias pode evoluir assintomático ou oligossintomático, enquanto outro, nas mesmas condições anatômicas, tem angina acentuada. Entendemos também por que a primeira manifestação da coronariopatia pode ser infarto do miocárdio ou morte súbita, enquanto outros casos, sem nunca terem apresentado angina ou infarto, evoluem para insuficiência cardíaca por cardiomiopatia isquêmica. Lembramos ainda que fazem parte da isquemia miocárdica silenciosa os casos de infarto do miocárdio assintomáticos que, conforme estudos epidemiológicos recentes, representam cerca de 25% da totalidade dos pacientes que mostram sinais de necrose no eletrocardiograma convencional.[62]

Atualmente, estima-se que, dentro da população de coronariopatas, seja com síndromes agudas, em sua evolução imediata ou em estados crônicos estáveis, os episódios isquêmicos assintomáticos alcançam até 80% da totalidade de eventos e têm na monitorização contínua pelo sistema Holter seu principal método de detecção e avaliação. Admite-se que, dentre os seis milhões de norte-americanos portadores de angina estável, aproximadamente 2,5 a três milhões apresentariam isquemia assintomática caso fossem estudados pela eletrocardiografia ambulatorial.[65-69] Já foi mencionado anteriormente que, sendo o segmento ST um sinal de baixa resposta de freqüência, a sua correta captação e inscrição dependerá da adequada amplitude de freqüência nos gravadores. Tzivone et al.[70] demonstraram boa confiabilidade na reprodução de alterações do segmento ST, observadas no teste de esforço, quando gravadas simultaneamente pelo sistema Holter. Em população de coronariopatas, encontraram concordância de resultados em 96% dos casos, sensibilidade de 81% e especificidade de 85%. Ainda dentro dos aspectos técnicos, deve ser ressaltado que o tempo de monitorização nunca poderá ser inferior a 24 horas, embora na literatura existam defensores das 48 horas de gravação.[71]

Superadas as maiores dificuldades técnicas, o mecanismo responsável pelos eventos isquêmicos espontâneos passou a ocupar a agenda dos estudiosos do tema.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos, a transitória redução do fluxo coronário poderia ter um papel predominante, e isso estaria embasado na ausência de elevações da freqüência cardíaca nos minutos que antecediam os episódios isquêmicos que, se presentes, seriam mínimas e não justificariam um aumento na demanda de oxigênio. As elevações de freqüência observadas durante o Holter eram significativamente inferiores àquelas necessárias para provocar o mesmo grau de isquemia em um procedimento utilizando o esforço físico, no mesmo paciente.[65,66] Ainda, contra a possibilidade de uma maior demanda de oxigênio estar envolvida na gênese dos episódios isquêmicos das atividades diárias estava o fato de

ser muito comum a sua observação durante mínimos esforços, trabalhos intelectuais e, também, durante o sono. Posteriormente, porém, alguns estudos questionaram aquelas, até então, evidências e demonstraram que, verdadeiramente, o aumento da demanda também deve desempenhar um papel significativo no aparecimento ambulatorial da isquemia assintomática. Assim, Deedwania e Nelson[72] realizaram simultaneamente a monitorização ambulatorial eletrocardiográfica e da pressão arterial em 25 pacientes estáveis e com doença arterial coronária documentada. Na grande maioria dos episódios de isquemia identificados pela depressão do segmento ST, conseguiram demonstrar elevações do duplo produto, por aumentos da freqüência cardíaca e da pressão arterial ou apenas desta última. Assim, as alterações hemodinâmicas observadas imediatamente antes do início dos episódios isquêmicos imitam aquelas classicamente conhecidas e envolvidas na fisiopatologia da angina. Esses dados, juntamente com outros extraídos de estudos mais recentes, estão de acordo com a observação de que o uso de β-bloqueadores, ao diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio, é útil no controle ou diminuição dos episódios isquêmicos assintomáticos.[73,74]

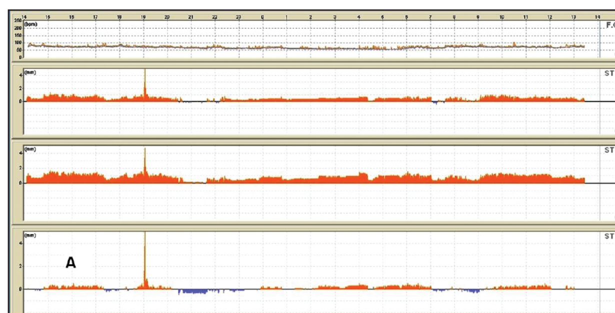


Figura 9. O gráfico A corresponde ao Holter de paciente do sexo masculino, de 48 anos, com queixa de dor precordial sem relação com esforços. No gráfico correspondente ao segmento ST das três derivações, observamos logo após as 19h00 pico vertical correspondente a supradesnivelamento do segmento ST. O teste de esforço e a cintilografia do miocárdio foram normais, negativos para isquemia, e o paciente não apresentou dor durante os exames. No Holter, no momento assinalado, logo após as 19h00, o examinado relatou mal-estar, sensação de aperto na garganta e sudorese. Os sintomas regrediram espontaneamente após alguns minutos e como atividade foi anotada apenas "evacuando".

Aspectos diagnósticos

Rapidamente, a experiência acumulada permitiu definir as características eletrocardiográficas para o diagnóstico de isquemia no Holter. Em 1986, Cohn postulou que deveriam ser considerados como episódios isquêmicos todos os períodos com desvios do segmento ST de pelo menos 1 mm, a 80 ms do ponto J, com duração mínima de um minuto. Tais episódios isquêmicos, para serem individualizados como tal, devem estar separados um do outro por pelo menos um minuto de registro eletrocardiográfico sem alteração.[75] Embora não tenha havido nenhum estudo comprovando esse tipo de quantificação, esta consagrou-se pelo uso e passou a ser considerada como padrão. Em nossa experiência, em alguns casos com evidentes eventos isquêmicos, principalmente com elevações do segmento ST, tênues mudanças da sua morfologia já são indicativas de isquemia e devem ser consideradas como já fazendo parte do episódio isquêmico (Figuras 9 a 12). Impõe-se, então, uma certa elasticidade na composição dos parâmetros que a análise irá empregar para definir, identificar e mostrar como evento isquêmico. Ao se usar um critério numérico tão definido e rígido, certamente se cria uma ampla zona de situações limítrofes e que claramente podem ser esclarecidas e constatadas pela análise visual dos traçados, e também, modificando-se os parâmetros da análise automática, tanto na amplitude dos desvios de ST como na duração de cada evento. Assim, ao estabelecer-se para a análise de um caso a duração mínima dos episódios em 45 segundos, será possível ter uma quantificação muito diferente em

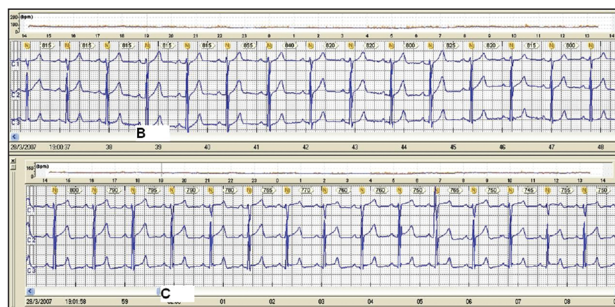


Figura 10. Traçados B e C obtidos do Holter do paciente da Figura 9. No traçado B, encontra-se o padrão imediatamente antes do evento sintomático descrito na Figura 9. Observa-se ritmo sinusal, freqüência cardíaca em torno de 75 bpm e repolarização normal. No traçado C, pouco mais de um minuto depois, ocorre nos últimos cinco ciclos do traçado a elevação do ponto J, nas três derivações.

relação aos clássicos 1 mm, 1 min e 1 min. Torna-se, portanto, imperiosa a interação com o operador que deverá ser suficientemente experiente para a tomada das decisões caso a caso. Nos trabalhos que estudam o valor prognóstico da isquemia detectada pelo Holter, já se discute se esses critérios mais elásticos, como durações menores que 1 minuto e desvios evidentes mas que não

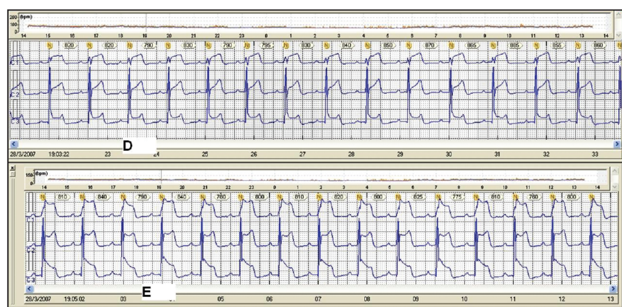


Figura 11. Traçados D e E obtidos do paciente da Figura 9, no momento em que está evacuando e relata os sintomas descritos. No traçado D, a freqüência cardíaca se mantém estável em torno de 75 bpm e há progressivo supradesnivelamento do segmento ST nas três derivações. No traçado E, menos de dois minutos após o anterior, observa-se o supradesnivelamento máximo deste evento.

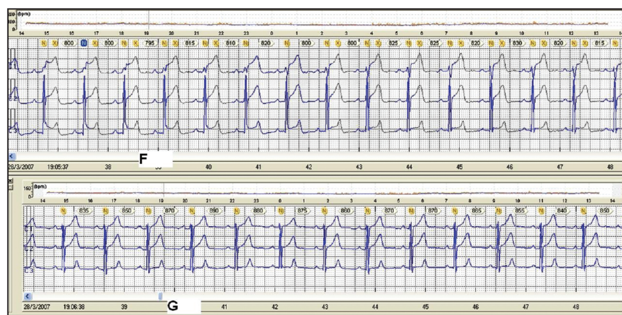


Figura 12. Traçados F e G obtidos do Holter do paciente da Figura 9. No traçado F, observa-se progressiva redução do supradesnivelamento do segmento ST, praticamente normal nos últimos complexos. O traçado G, um minuto após o anterior, já mostra repolarização ventricular normal. A duração total do episódio isquêmico foi pouco maior do que três minutos. Após esse exame, o paciente foi submetido a cineangiocoronariografia, que mostrou lesão moderada em torno de 50% em artéria descendente anterior proximal. O ultra-som intravascular mostrou tratar-se de placa instável e complexa, tendo sido indicada e realizada a colocação de *stent* farmacológico.

atinjam 1 mm, não devam ser considerados. Isso é mais claro, por exemplo, nos casos de angina vasoespástica, em que, com freqüência, há ocorrência de vários episódios que não são quantificados pelo equipamento, mas nos quais a análise visual do segmento ST já mostra ser indiscutível a sua presença, muitas vezes apenas mostrando morfologia convexa do segmento ST, previamente ascendente ou horizontal, mas com supradesnivelamento que não alcança 1 mm. Esses critérios, se utilizados, talvez pudessem mudar os resultados em relação a valores preditivos positivos ou negativos da isquemia detectada por meio da eletrocardiografia ambulatorial. Deve ser lembrado ainda que para o segmento ST infradesnivelado ser diagnóstico, mantém-se, como para o teste de esforço, a necessidade de sua morfologia horizontal ou descendente. As variações isoladas da onda T não são consideradas diagnósticas, pelo menos até o estado atual das conclusões obtidas na vasta experiência já publicada.

A comprovação de que no momento das depressões do segmento ST, detectadas pelo Holter, há déficit na perfusão miocárdica veio demonstrar, de forma direta, que realmente elas são indicativas de isquemia miocárdica. Inúmeros estudos foram divulgados com esses resultados. O clássico de Deanfield et al.,[76] usando tomografia por emissão de pósitrons com Rb^{19}, em população de coronariopatas, concluíram que os desníveis do segmento ST observados durante o Holter correspondem a déficits de perfusão regional. A análise dos dados indicou sensibilidade de 82% e especificidade de 100%, para o diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa pelo Holter. Esses dados, embora obtidos dentro da população de coronariopatas, podem ser, com grande margem de segurança, extrapolados para grupos com alta prevalência da doença, como homens com mais de quarenta anos e com fatores de risco ou diabete. Nestes, utilizando gravações de 48 horas, Huerta e Pardial[71] encontraram episódios de isquemia miocárdica silenciosa em 67% dos casos analisados. Em populações gerais ou com baixa prevalência da doença arterial coronária, os achados de isquemia silenciosa pelo Holter chegam a variar de 8% a 30%.[77,78] Nesses grupos, é indispensável quando se surpreendem alterações compatíveis com isquemia miocárdica a complementação com outros procedimentos, tais como o teste de esforço, a cintilografia de perfusão miocárdica ou o ecocardiograma, sensibilizado pela infusão de dipiridamol ou dobutamina. Deve ser sempre lembrado que, nos pacientes nos quais a detecção de isquemia miocárdica pelo Holter era inesperada, a incidência dos falso-positivos é elevada. Estes podem ser de origem técnica, tal como equipamento não-homologado, inadequada preparação da pele e fixação dos eletrodos, uso de derivações impróprias ou presença de grandes variações na amplitude do complexo QRS, de natureza postural ou decorrentes da utilização de ganho dobrado para a análise (20 mm/mv). Outras condições que prejudicam a análise da repolarização ventricular devem ser vistas para o Holter da mesma forma que o são para o teste ergométrico. Aí se incluem os distúrbios eletrolíticos, a interferência de agentes cardioativos, especialmente os digitálicos e os antiarrítmicos, a síndrome de Wolff-Parkinson-White, os distúrbios de condução intraventriculares, particularmente o bloqueio completo do

ramo esquerdo, a hipertrofia ventricular esquerda com alterações secundárias de ST/T, o prolapso valvar mitral e os casos de infarto do miocárdio com extensa zona de necrose e complexos QRS de baixa amplitude. Não deve ser esquecida também a influência da onda de repolarização atrial (Ta) sobre a morfologia do segmento ST. Depois de adequada escolha de derivações e instalação do equipamento, faz-se necessária a verificação dos padrões morfológicos do segmento ST sob hiperventilação e em várias posições comuns como em pé, deitada, sentada, decúbitos laterais etc. Identificação de morfologias e posicionamentos lábeis do segmento ST desqualificam o caso em especial, para ser estudado pela eletrocardiografia ambulatorial, no que se refere ao diagnóstico da isquemia.

Características da isquemia miocárdica no Holter

Dadas as condições especiais que o método proporciona, os elementos colhidos por meio da eletrocardiografia ambulatorial enriqueceram os conhecimentos sobre a isquemia miocárdica silenciosa, permitindo completar e redefinir conceitos fisiopatológicos na cardiopatia isquêmica.

Ao contrário de outros métodos de investigação, o sistema Holter não emprega o exercício físico ou o estresse farmacológico para provocar a isquemia miocárdica, de tal forma que detecta e quantifica uma condição isquêmica espontânea, que acontece no dia-a-dia do paciente. A utilização do esforço para provocar a isquemia miocárdica indica ser o paciente portador de condições anatômicas que o predispõem a sofrer episódios isquêmicos assintomáticos. Esse fato pode ser repetido com facilidade durante a monitorização ambulatorial se o paciente realizar algum esforço significativo, programado previamente ou espontâneo. Os testes de esforço, no entanto, jamais informam se isso chega ou não a acontecer durante a vida diária em atividades de rotina. Destaca-se, dessa forma, a importância da eletrocardiografia ambulatorial como o método mais útil para que o cardiologista detecte, trate e siga os coronários com isquemia miocárdica silenciosa.

As principais características da isquemia silenciosa estudada pelo Holter são as seguintes:

- é mais freqüente no Holter que nos métodos que utilizam o esforço físico;
- acontecem geralmente em atividades de rotina, sem grandes exigências físicas e mesmo durante trabalhos intelectuais. Podem ser múltiplos e longos, inclusive durante o sono;
- geralmente ocorrem com níveis de freqüência cardíaca inferiores aos necessários para provocá-la em um teste de esforço.[64,79] Em nossa experiência, os episódios isquêmicos espontâneos observados no Holter se iniciam e se mantêm com nível de freqüência cardíaca igual àqueles dos períodos não-isquêmicos ou mostram discretas elevações, entre 5% a 15%, em relação às freqüências no seu início, voltando rapidamente para os níveis basais.
- existe um ritmo circadiano bem definido, com predomínio dos episódios isquêmicos nas últimas horas da madrugada e nas primeiras horas da manhã;[80]
- em pacientes que apresentam isquemia miocárdica silenciosa, geralmente são observados múltiplos episódios em um mesmo dia e, freqüentemente, com duração prolongada (10 a 25 minutos);
- nos pacientes previamente sintomáticos, é comum a persistência dos fenômenos isquêmicos silenciosos, mesmo após a completa remissão dos eventos anginosos. É fácil compreender, portanto, as implicações de ordem terapêutica que estão incluídas nessa constatação. Na avaliação de um agente antiisquêmico, por exemplo, não se entende mais como válido o uso apenas da extinção das crises anginosas como critério de sucesso terapêutico. Deve ser cogitada, como parâmetro fundamental, a avaliação da influência do agente sobre todo o complexo isquêmico do caso, incluindo os eventos assintomáticos, avaliados e quantificados pelo Holter.

Análise quantitativa da isquemia silenciosa pelo Holter

Ao contrário de outros métodos que apenas detectam a isquemia silenciosa, o Holter permite quantificá-la sob vários aspectos, tornando-se método indispensável para o seguimento clínico e terapêutico dos pacientes.

Em todos os equipamentos modernos, pode ser obtido o gráfico de desnível do segmento ST ao longo das 24 horas de exame, superpostos à marcação de tempo (horário do dia) e da freqüência cardíaca. Fazendo apenas uma detalhada análise visual de alguns modelos desses gráficos, um observador experiente já tem as informações sobre a existência de episódios isquêmicos, o horário de sua ocorrência e o comportamento da freqüência cardíaca. Como recurso adicional, podemos obter instantaneamente os traçados daquele momento indicado no gráfico, de forma compacta ou convencional. Ainda de forma automática, o programa nos fornece o traçado com maior desnível em cada derivação e o valor do desnível medido de forma digital. Finalmente, em um sumário geral, temos, para cada derivação, o número de episódios isquêmicos com os respectivos tempos de duração e a duração total da isquemia, que é conhecida como carga isquêmica total e tem se mostrado como elemento de grande importância em estudos de valor prognóstico e de avaliação de procedimentos terapêuticos.[64,72,73] As informações do diário permitem verificar a existência de sintomas anginosos, sua correlação com as atividades exercidas naqueles momentos e com as alterações eletrocardiográficas. Com esses dados, os eventos serão classificados em sintomáticos e silenciosos. Ainda como dado adicional, existe a possibilidade da correlação de arritmias com a presença de desníveis do segmento ST, estabelecendo-se ou não uma possível relação de causa e efeito.

Fatores preditores da isquemia durante as atividades diárias

Temos visto em nosso meio que, nas clínicas e hospitais em que os serviços de Holter são de alto nível, os clínicos utilizam o método com **freqüência,** para estudo da isquemia, estabelecimento de condutas, avaliação terapêutica e estratificação de risco. No entanto, admitindo-se que não está na rotina de grande parte dos clínicos a realização periódica da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial em pacientes com coronariopatia estável, alguns elementos poderão nortear a indicação do exame, pois são considerados preditores da possível ocorrência da isquemia miocárdica assintomática durante as atividades diárias.

Em um estudo de 277 pacientes com doença coronária comprovada e angina estável, Mulcahy et al.[81] realizaram a monitorização ambulatorial durante 48 horas e constataram que 70% dos casos que apresentaram isquemia durante as atividades diárias já apresentavam testes de esforço positivos. Por sua vez, 21% dos pacientes que tiveram isquemia durante as atividades diárias no Holter apresentavam um teste negativo. Outro dado digno de registro foi o fato de que os pacientes que apresentaram isquemia no teste de esforço dentro do primeiro ou no segundo estágio do protocolo de Bruce tiveram maior probabilidade de desenvolver isquemia miocárdica espontânea durante a monitorização ambulatorial. Também se constatou que, quanto mais precoce foi o início da isquemia induzida pelo exercício e mais intensa a depressão do segmento ST, maior foi a carga isquêmica total durante o Holter. Assim, um teste positivo, com baixa carga e depressão importante do segmento ST, deve corresponder a um caso com isquemia espontânea na monitorização ambulatorial.

Ritmo circadiano e variabilidade diária da isquemia silenciosa analisada pelo Holter

Atualmente, sabe-se que a isquemia assintomática observada durante as atividades diárias apresenta um ritmo circadiano semelhante àquele que ocorre com o infarto do miocárdio e com a morte súbita, com um nítido predomínio dos eventos isquêmicos assintomáticos nas primeiras horas da manhã.[65,66,72-74] Em um grande estudo multicêntrico e prospectivo, com gravações de 48 horas em 306 pacientes com doença arterial coronária (DAC) comprovada, houve um nítido pico de isquemia entre 9h00 e 10h00, e outro menos intenso em torno das 20h00.[74]

Alguns estudos têm demonstrado variabilidade apreciável dos parâmetros isquêmicos em gravações realizadas em dias diferentes.[82] Essas variações abrangem o número de episódios, sua duração e amplitude dos desnivelamentos do segmento ST. É clássico o estudo de Tzivone et al.[83] que, em três exames consecutivos em pacientes com DAC, encontraram variação de 51% na duração total da isquemia, comparando dia por dia, 31% no grau de desnível do segmento ST e 36% no número de episódios isquêmicos. Nesse estudo, foram incluídos muitos casos com síndromes isquêmicas agudas ou instáveis em que a condição de instabilidade implica uma esperada variação das condições de perfusão miocárdica. Ressalte-se, ainda, que não houve nenhum exame discordante em um mesmo paciente, e que no primeiro dia foram registrados 78% do máximo de episódios isquêmicos, 64% da duração máxima e 84% dos maiores desníveis do ST. Assim, podemos inferir que, em uma população de pacientes com DAC, uma gravação de 24 horas é confiável e fornece apreciável quantidade de dados. Quando, no entanto, se está avaliando a ação terapêutica de um ou vários agentes, maior número de gravações deve ser cogitado para obtenção de resultados mais seguros. Celermajer et al.[84] estudaram essa variabilidade diária com o objetivo de padronizar os protocolos de avaliação de agentes ou de intervenções antiisquêmicas. Assim, nos estudos cruzados, para que haja significado clínico, existe a necessidade de realização de uma gravação de 48 horas em cada condição, com redução mínima de 30% na carga isquêmica total. Nos estudos paralelos, como naqueles que avaliam efeitos de procedimentos como angioplastia e revascularização, os mesmos critérios devem ser usados, porém com a necessidade de um número muito maior de pacientes para que se obtenham resultados conclusivos. Dessa forma, apesar de sua natural variabilidade, com as observações acima cumpridas, a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial pode ser muito útil para quantificar a atividade isquêmica, testar seu valor prognóstico e os efeitos de medidas terapêuticas.

Valor prognóstico da isquemia espontânea detectada pelo Holter

O valor prognóstico da isquemia miocárdica, sintomática ou silenciosa, foi avaliado em inúmeros estudos e sua presença é indicativa de maior risco para eventos coronários e menor sobrevida. No estudo CASS,[57] com mais de quatro mil casos, a presença de isquemia esforço induzida, com ou sem sintomas, multiplicou por cinco a mortalidade cardíaca em sete anos. Bonow et al.[58] estudaram coronários triarteriais e com função ventricular normal. Após quatro anos de seguimento, somente encontraram óbitos no grupo com teste de esforço isquêmico. Nos estudos de população geral,[59] chega a ser quinze vezes maior a ocorrência de eventos coronários nos grupos com teste de esforço positivo. É consenso, portanto, que a avaliação dos pacientes com DAC por métodos provocativos de isquemia deve ser periódica e nortear as diretrizes para tomadas de decisão.

É incontestável e conhecido o benefício que a revascularização miocárdica, cirúrgica ou por angioplastia, os tratamentos farmacológicos, as medidas de reabilitação e higiênico-dietéticas trazem para o grande contin-

gente de pacientes com DAC, mas é também conhecida sua evolução, a médio e longo prazos, apresentando taxas de eventos cardíacos não-desprezíveis. Justifica-se, portanto, a procura de mais e mais marcadores de risco, entre os quais podemos considerar a ocorrência de isquemia miocárdica espontânea durante as atividades diárias, detectada pela monitorização eletrocardiográfica ambulatorial. Alguns elementos devem ser considerados para o adequado entendimento e interpretação dos resultados dos estudos prospectivos que abordam a isquemia detectada em um teste de Holter e são: a sua variabilidade espontânea, o mecanismo pelo qual a isquemia interfere no prognóstico, sua relação com um eventual infarto futuro e sua relação com a localização das obstruções coronárias.

Variabilidade espontânea

Esse fenômeno, já analisado antes, é freqüentemente referido nas controvérsias entre os diferentes estudos que avaliam o valor prognóstico da isquemia silenciosa durante as atividades diárias. Celermajer et al.[84] estabeleceram os parâmetros que devem ser obedecidos para uma interpretação sem maiores conflitos dos achados durante uma monitorização de Holter.

Mecanismo de interferência no prognóstico

O mecanismo pelo qual a isquemia espontânea, durante as atividades diárias, aumentaria o risco de morte, não é muito claro. Sabe-se que repetidos episódios de isquemia transitória, em modelos experimentais, são capazes de produzir pequenas áreas de necrose subendocárdica.[85] Biópsia realizada durante cirurgia extracorpórea mostrou hipertrofia das fibras musculares e aumento do tecido conjuntivo intersticial em regiões que desenvolviam isquemia transitória provocada por testes de esforço.[86] Assim, uma progressiva e lenta disfunção ventricular esquerda conseqüente aos repetidos episódios de isquemia miocárdica silenciosa poderia ser a causa de maior mortalidade, embora não haja relato de aumento na ocorrência de insuficiência cardíaca nessas populações.

Relação com infarto futuro

Não tem sido possível estabelecer uma relação entre a presença de isquemia miocárdica silenciosa em um determinado segmento do miocárdio e a localização de um futuro infarto. Esse fato poderia ser interpretado como indicador de que a isquemia espontânea tem pouco valor prognóstico, o que, no entanto, não é verdadeiro. A oclusão coronária geralmente não é o resultado de um gradual e progressivo estreitamento de uma artéria já gravemente obstruída, mas ocorre em conseqüência a uma abrupta exacerbação de uma estenose, causada por ruptura ou fissura da placa, com superposição de trombo neoformado.[87]

Relação com a localização das obstruções coronárias

Uma hipótese bastante atraente para explicar um pior prognóstico do paciente com isquemia miocárdica silenciosa no Holter seria aquela que sugere que nesses casos existiria maior massa miocárdica em risco. Quando são analisados os dados da monitorização ambulatorial, os grupos com e sem isquemia não apresentam diferenças quanto aos dados clínicos, função ventricular e número de vasos comprometidos. O mesmo ocorre quando os dados marcadores da isquemia são obtidos do teste de esforço e cintilografia do miocárdio. Observando-se, no entanto, a angiografia quanto à localização das obstruções, os resultados são diferentes. Em uma análise multivariada, Goodman et al.[88] demonstraram que a isquemia no Holter foi o melhor preditor para a presença de lesões proximais, o que não ocorreu com os dados do teste de esforço e com as imagens de perfusão miocárdica. Pacientes com isquemia miocárdica silenciosa na monitorização eletrocardiográfica ambulatorial têm maior grau de doença coronária proximal e, portanto, maior massa miocárdica em risco. Dessa forma, esse dado pode ser útil para selecionar quais pacientes têm maior probabilidade de possuir lesões proximais, portanto mais graves, o que os tornaria candidatos a estudo angiográfico. Ao se classificar os pacientes apenas pelo número de vasos doentes, não é considerada a quantidade de miocárdio em risco, subestimando-se então a importância da localização das obstruções coronárias. Sendo então a isquemia espontânea no Holter um bom marcador para a presença de obstruções proximais, compreende-se por que pacientes com lesões difusas e até graves, porém distais, poderão certamente ter teste de esforço e cintilografia positivos e não apresentar isquemia durante a monitorização ambulatorial. Assim, os resultados da monitorização ambulatorial adicionam dados àqueles obtidos pelo teste de esforço e pela cintilografia miocárdica, quando se pretende avaliar a extensão da doença coronária, inclusive auxiliando nos critérios de seleção para indicação de procedimentos invasivos, em localidades carentes de recursos técnicos e/ou materiais.

Para facilidade de exposição, analisaremos o valor prognóstico da isquemia detectada no Holter na população geral, em pacientes revascularizados, na angina instável, na angina vasoespástica na angina estável e no pós-infarto do miocárdio.

População geral

É consenso que a monitorização ambulatorial não é um procedimento adequado para triagem na isquemia miocárdica, pelas próprias características e limitações técnicas que envolvem o método, principalmente quando são considerados grupos populacionais com baixa prevalência da doença coronária. No entanto, em estudo de população selecionada apenas pela idade, como o Men Born (1914),[89] com indivíduos seguidos por 43 meses após a realização do Holter, a ocorrência de morte foi

4,4 vezes maior no grupo com alterações de ST durante a monitorização. Outro estudo[90] avaliou 98 voluntários entre 60 e 85 anos, sem antecedentes de doença cardíaca e com teste de esforço máximo normal. Realizaram a monitorização ambulatorial e foram acompanhados por dez anos, período no qual ocorreram quatorze eventos coronários, incluindo quatro mortes súbitas. O único elemento preditor dos eventos foi a presença de isquemia miocárdica silenciosa, com ocorrência atingindo 40% no grupo com depressão de ST, contra apenas 13% naqueles sem alterações isquêmicas. As associações de taquicardia ventricular não-sustentada e depressão de ST ocorreram em duas das quatro mortes súbitas. Ainda em população normal, porém com elevada probabilidade de doença coronária e teste de esforço não-diagnóstico, a depressão de ST detectada no Holter identificou um grupo de pacientes com maior risco para eventos cardíacos futuros.[91] Foram estudados noventa casos, tendo ocorrido durante o seguimento dez eventos, dos quais nove no grupo com isquemia silenciosa nas atividades diárias.

Esses estudos sugerem que em idosos assintomáticos e em populações com alta prevalência de doença coronária, a depressão do segmento ST durante o Holter pode ter algum valor prognóstico.

Pacientes revascularizados

Em pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio, Kennedy et al.,[92] após seguimento de quatro anos, não conseguiram identificar um grupo de pior prognóstico baseado na presença de isquemia durante as atividades diárias. Essas conclusões foram obtidas também por Patel et al.[93] em estudo semelhante, com dez anos de seguimento. Dessa forma, não se justifica a realização da monitorização ambulatorial em pacientes revascularizados, estáveis e sem sintomas, para a investigação de isquemia.

Pacientes com angina instável

Entre os diferentes grupos de coronariopatas, foi naquele com angina instável que primeiramente se demonstrou que a presença da isquemia miocárdica silenciosa identifica um grupo de pior prognóstico, caracterizado por maior mortalidade, infarto não-fatal e necessidade de revascularização miocárdica. Gottlieb et al.,[94] durante internação por angina instável, monitorizou setenta pacientes, após desaparecimento dos sintomas e sob medicação. Nessas condições, 50% apresentaram isquemia silenciosa no Holter, constituindo o grupo no qual aconteceram os eventos adversos referidos, obtendo-se um valor prognóstico adicional quando se associou o dado referente à carga isquêmica total. Após um seguimento de dois anos,[95] a ocorrência de infarto do miocárdio e a necessidade de revascularização foram muito maiores no grupo com isquemia silenciosa. A aplicação de uma análise multivariada demonstrou que a depressão de ST durante a internação na fase aguda foi o melhor preditor de eventos para os dois anos de seguimento, superior aos dados angiográficos e grau de disfunção ventricular. Pode-se assim inferir que a isquemia, quando presente apesar da terapêutica medicamentosa e da ausência de sintomas, mantém um valor prognóstico adverso que persiste pelo menos por dois anos.

O desenvolvimento da angina instável é relacionado à lesão endotelial conseqüente à ruptura da placa aterosclerótica, à qual se associam fenômenos vasomotores e ou trombóticos. Sendo de alguns meses o tempo necessário para o restabelecimento da condição basal, entende-se a persistência do valor prognóstico da detecção da isquemia silenciosa durante a fase aguda. Assim, nos pacientes com angina instável, os dados da monitorização de Holter relativos ao segmento ST podem ser tranqüilamente utilizados para avaliação dos procedimentos terapêuticos, fornecendo informações adicionais quanto à estratificação do risco.

A importância do exame cresce ao considerar-se que, nessa fase precoce, os pacientes não estão em condições de submeter-se a um teste de esforço e que muitos dos eventos adversos ocorrerão antes que este possa ser realizado. Na angina instável, a necessidade de angiografia coronária é aceita com unanimidade mesmo que haja sucesso na terapêutica farmacológica. A oportunidade e o grau de emergência dessas intervenções pode ter seu agendamento auxiliado pelos dados eletrocardiográficos obtidos pelo sistema Holter, ainda mais se considerarmos não estarem os recursos invasivos disponíveis na maior parte dos postos de emergência. Em resumo, ausência de isquemia espontânea permite decidir por cineangiocoronariografia eletiva enquanto sua presença impõe a realização imediata, mesmo que envolva a necessidade de transporte do paciente.

Pacientes com angina vasoespástica

Esse tipo de manifestação da doença coronária, também chamada variante de Prinzmetal, é classicamente conhecido pela ocorrência dos sintomas típicos da angina de peito, em repouso ou durante o sono. Durante as crises, ocorrem elevações transitórias do segmento ST, com corrente de lesão subpericárdica sugerindo muitas vezes um infarto agudo do miocárdio. O diagnóstico é feito pelo registro fortuito de um eletrocardiograma no momento do sintoma. Esse registro é de fundamental importância, pois, freqüentemente nesses pacientes os testes de esforço são inconclusivos ou negativos. A angina variante de Prinzmetal depende de espasmos das artérias coronárias e pode ocorrer em indivíduos com artérias absolutamente normais ou apenas com obstruções discretas, insuficientes para a produção de alterações eletrocardiográficas ou sintomas nos testes de esforço. A eletrocardiografia ambulatorial é o método de escolha para que essas transitórias modi-

ficações eletrocardiográficas possam ser surpreendidas, principalmente lembrando que elas podem ser diagnósticas mesmo com o paciente assintomático no dia do exame. Em nossa experiência, pacientes com angina vasoespástica habitualmente apresentam múltiplos episódios de elevação do segmento ST, de curta duração, principalmente na derivação bipolar esquerda. Em muitos exames, os pacientes permanecem totalmente assintomáticos, apesar de vários episódios de elevação do segmento ST indicativos do espasmo coronário (Figuras 13 e 14). Exames seriados estarão indicados quando é forte a possibilidade clínica da presença da angina vasoespástica com gravações iniciais normais.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a repetição de outras gravações deverá ser planejada para avaliação do sucesso terapêutico, pois não é incomum a persistência de episódios de espasmo já com o paciente clinicamente controlado, medicado e assintomático. Esse elemento é importante, pois o mau prognóstico na angina vasoespástica depende de ocorrência, freqüência e intensidade dos espasmos que podem, mesmo com coronárias normais, levar ao infarto do miocárdio e/ou arritmias fatais.

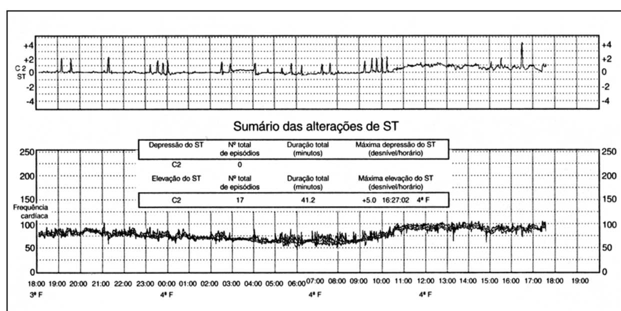


Figura 13. Gráfico do segmento ST, correspondente à derivação MC5. Gráfico da FC e sumário das alterações de ST extraídos do Holter de 24 horas de um paciente com queixa de dor nos pulsos e mandíbula, ocorrendo sem relação com atividades físicas. ECG convencional, teste de esforço e ecocardiograma normais. Holter realizado com objetivo de documentar o momento da ocorrência do sintoma, para afastar ou confirmar sua origem coronária. No gráfico superior, ocorrem múltiplos picos verticais indicativos de supradesnivelamento do segmento ST no canal C2. A análise automática computadorizada quantificou-os em 17 episódios com duração total de 41,2 min. Na porção final do gráfico (16 e 17 h), observa-se o pico mais alto, cujos traçados compõem a Figura 2. O gráfico da FC não mostra variações significativas acompanhando os picos de supradesnivelamento. De acordo com as informações do diário, em apenas três dos episódios houve referência ao sintoma motivador da realização do exame. A cinecoronariografia mostrou obstrução moderada da artéria circunflexa (70%) com os demais vasos normais. Os achados foram interpretados como dependentes de angina mista, com importante componente vasoespástico, conforme sugere o grande número de episódios isquêmicos durante o sono noturno. A realização de angioplastia eliminou os sintomas e o novo Holter realizado no seguimento foi normal.

Pacientes com angina estável

Na avaliação dessa população de coronariopatas crônicos, longos períodos de observação e grande número de pacientes são necessários para definições prognósticas, já que sua evolução em dois ou três anos é geralmente muito boa, com taxa de mortalidade total em torno de 3%, mortalidade cardíaca de 1,7% e infarto não-fatal entre 3% e 5%. Apesar desse bom prognóstico, sua evolução não é totalmente homogênea, não podendo ser desprezados os índices de ocorrência de eventos adversos.

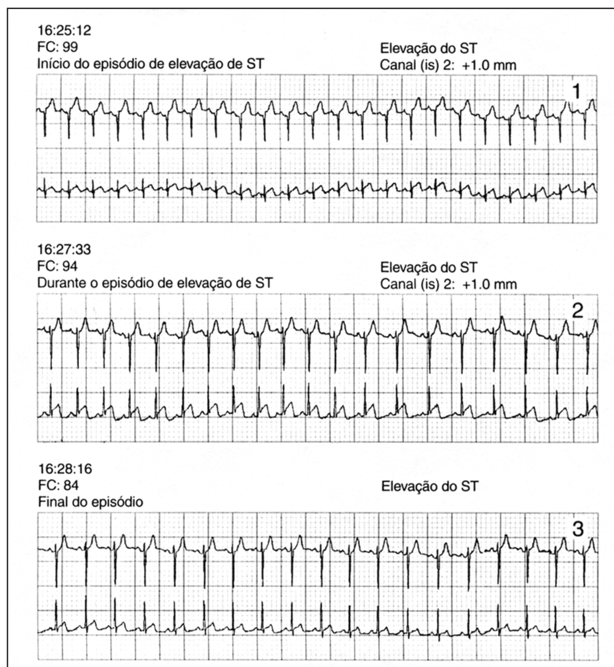


Figura 14. Traçados 1, 2 e 3 com 14 s de duração, extraídos do Holter do paciente da Figura 1. No traçado 1, início do episódio mais intenso de supradesnivelamento de ST, conforme se identifica comparando os primeiros e os últimos complexos na derivação do canal C2 (MC5). No canal C1 (MC2), o posicionamento do segmento ST é estável. Em 2, traçado correspondente à maior elevação do segmento ST, com a morfologia eletrocardiográfica típica da lesão subepicárdica. Em 3, o final do episódio, com ST praticamente na linha de base nos quatro últimos complexos. Esse evento, com 3 min de duração, corresponde ao pico mais alto do gráfico ST da Figura 1.

Stern e Tzivone,[96] já em 1974, concluíam pela primeira vez que havia valor nas alterações transitórias do segmento ST durante as atividades diárias em pacientes com angina estável, segregando grupo com pior evolução clínica, com deteriorização da sintomatologia anginosa.

No estudo CASS,[57] a mortalidade no grupo com isquemia silenciosa no Holter foi 24%, contra 8% no grupo sem isquemia, devendo ser ressaltado que se tratava de pacientes clinicamente estáveis e teoricamente bem controlados.

Em geral, quando são estudados anginosos estáveis sem seleção prévia, não se tem conseguido estabelecer um valor prognóstico para a presença da isquemia espontânea.[97-100] Já quando existe, para a realização do Holter, uma pré-seleção dos pacientes pelo teste de esforço, os resultados dos estudos sobre o valor da isquemia ambulatorial são extremamente significativos. Essa triagem inicial consegue identificar uma população diferenciada por índices de eventos coronários e mortalidade muito mais elevados do que aqueles já referidos para os coronariopatas crônicos em geral. Pequenas divergências existem nos resultados dos estudos, porém dependentes de desfechos diferentes. Assim, quando são considerados conjuntamente morte cardíaca e reinfarto, encontra-se um valor prognóstico significativo para a isquemia detectada pelo Holter, o que não acontece quando esses desfechos citados são considerados isoladamente, já que sua incidência é relativamente baixa. Quando outros desfechos são agregados, como hospitalizações por desestabilização de angina ou necessidade de revascularização, maiores diferenças são encontradas nos resultados, pois passam a ter importância critérios de condutas muito diversos, conforme os grupos que comandam os estudos.

Os mais notáveis trabalhos da literatura, que estudaram o valor prognóstico da isquemia durante a monitorização ambulatorial em pacientes com doença coronária estáveis, triados ou não por um teste de esforço prévio, reuniram mais de 31 mil pacientes entre 1988 e 2002, seguidos por períodos de 1,5 a cinco anos. Além do estudo CASS,[57] tivemos o Total Ischemic Burden European Trial (TIBET),[101] o Atenolol Silent Myocardial Ischemia Study (ASIST),[74] o Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS),[102] o Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS).[103] Houve um comportamento extremamente diferente entre os grupos com e sem isquemia, quando se comparam diferentes estudos. Essa condição é facilmente entendida, pois foram usados critérios diferentes de seleção e inclusão dos pacientes e também desfechos finais não-uniformes, ora considerando a ocorrência de morte cardíaca ou o infarto do miocárdio não-fatal ora a necessidade de revascularização futura e até a desestabilização do quadro clínico. Nos estudos de Deedwania e Carbajal,[104,105] a presença da isquemia ambulatorial aparece como o dado de maior poder preditivo, acima dos dados clínicos, tabagismo, hipertensão, diabete e parâmetros do teste de esforço. Os dados quantitativos da isquemia detectada no Holter, ou seja, a carga isquêmica, não definiu grupos de maior ou menor risco, com exceção do estudo de Rocco et al.,[106] que encontrou informações prognósticas adicionais naqueles elementos quantitativos. O valor preditivo negativo sempre foi muito forte, ressaltando-se a observação de Yeung et al.[100] de que, embora o valor preditivo positivo permaneça por um período de até cinco anos de seguimento, o valor preditivo negativo se mantém apenas por dois anos, após os quais os eventos começavam a ocorrer, talvez, pela própria evolução natural da doença.

Embora os testes de esforço venham sendo usados já há alguns anos como o estratificador padrão para a definição das condutas, algumas considerações devem ser feitas à luz dos resultados de todos esses estudos prospectivos que avaliaram a importância da isquemia espontânea detectada durante o Holter. Pacientes com teste de esforço eficaz, tecnicamente bem feito e negativo, mesmo quando sob terapêutica farmacológica, não necessitam de outros tipos de avaliação, e geralmente não apresentam isquemia espontânea no Holter. Os casos com testes francamente positivos ou muito sintomáticos também não necessitarão de outro tipo de avaliação para que rapidamente sejam tomadas as condutas diagnósticas e terapêuticas mais pertinentes. Já, no entanto, quando consideramos pacientes com testes apenas positivos ou inconclusivos ou até ineficazes, as diferenças observadas nos parâmetros de resposta ao exercício não têm sido suficientes para prever eventos ou modificar condutas. A realização do Holter deve então ser levada em consideração e, com certeza, adicionará elementos que auxiliarão na estratificação do risco e indicação de procedimentos.

O estudo mais bem planejado e que mais dados ofereceu sobre a importância da isquemia espontânea na população de coronários estáveis foi o estudo ACIP (Assymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study),[107] que avaliou o significado prognóstico da isquemia espontânea no Holter em pacientes elegíveis para revascularização, e portanto estudados do ponto de vista angiográfico. O estudo permitiu caracterizar tanto quantitativamente, pela gravidade, quanto qualitativamente, pela complexidade, a patologia angiográfica dos pacientes com isquemia espontânea no Holter. Ficou demonstrado que em 62,2% dos pacientes com isquemia espontânea no Holter, havia pelo menos uma obstrução proximal maior que 50%, e que em 38,7% foram encontradas lesões proximais acima de 70%. Estenoses complexas foram identificadas em 50,1% dos pacientes com isquemia espontânea, contra apenas 25,9% quando a isquemia espontânea estava ausente. Houve também uma relação positiva entre o número de vasos comprometidos e a carga isquêmica medida no Holter. O protocolo do estudo ACIP previa randomização dos pacientes em três braços, respectivamente tratados um com revascularização e dois clinicamente, estes guiados pela presença de

angina (grupo angina) ou pela presença de isquemia assintomática na monitorização ambulatorial. Após dois anos de seguimento, os pacientes do grupo com terapêutica dirigida para a eliminação dos eventos isquêmicos do Holter apresentaram percentuais de infarto não-fatal e morte cardíaca de 8,8% contra 12,1% daqueles cujas condutas foram norteadas pela angina. Esse estudo deixa claro então que a presença de isquemia espontânea, detectada pelo Holter, identifica um grupo de coronários com mais lesões proximais, mais lesões complexas, e quando a estratégia de tratamento tem como meta a redução máxima ou a eliminação da isquemia assintomática, é conseguida redução de cerca de 30% na ocorrência de infarto não fatal e morte cardíaca.

Pacientes pós-infarto

Em paciente pós-infarto do miocárdio, a ocorrência de depressão de ST durante a monitorização ambulatorial é menos freqüente, com incidência em torno de 30%,[69] inferior, portanto, àquela já referida para os pacientes com angina instável ou estável em que os números chegam a 50% ou mais.[101-108] Os elementos cogitados para explicar esse fato seriam a pequena atividade física desenvolvida precocemente após o infarto, além de elementos técnicos, como a presença de ondas Q dominantes ou complexos QRS de baixa amplitude, como ocorre nos infartos extensos de parede anterior. A mortalidade e a morbidade após um infarto são altas no primeiro ano, variando de 10% a 25%. Elementos determinantes de risco durante essa fase são a extensão do miocárdio lesado, determinando o grau de disfunção ventricular, a instabilidade elétrica e a quantidade de miocárdio em risco.

A presença de isquemia miocárdica pós-infarto é reconhecida há muito tempo como fator de pior prognóstico, mesmo quando identificada apenas por sintomas de angina. Assim, sua insistente busca através da detecção de alterações eletrocardiográficas está plenamente justificada e a ocorrência de isquemia em testes de esforço pós-infarto unanimemente é considerada fator identificador de alto risco. Mais recentemente, a presença de isquemia espontânea durante a monitorização ambulatorial tem sido estudada quanto ao seu significado prognóstico. É importante considerar, na análise dos resultados, o momento da realização do Holter, pois é válida a conjectura de que os mecanismos envolvidos na produção da isquemia são diferentes quando consideramos a fase precoce, anterior à alta, ou a fase tardia. Na primeira, estariam presentes fatores como a isquemia na região peri-infarto, a recanalização parcial da artéria ocluída e as variações do tônus coronário. Na fase tardia, predominaria a isquemia dependente de aumento da demanda de oxigênio, não suprida em razão das oclusões coronárias. Os dados, quase em sua totalidade, apontam para um real valor prognóstico da isquemia detectada no Holter, diferindo entre si pelo momento da realização da monitorização e também por usarem diferentes critérios de seleção dos pacientes, tais como os resultados do teste de esforço, os dados da função ventricular ou da angiografia coronária. Podem ainda diferir os resultados quando desfechos diferentes são considerados, da mesma forma como já comentado para os estudos na angina estável.[109-112]

Quando a monitorização é realizada antes da alta hospitalar, a presença de depressão do segmento ST é indicativa de risco três vezes maior[69] para mortalidade cardíaca e quatro vezes maior para ocorrência de qualquer evento cardíaco.[70] Já quando a realização do Holter é tardia, no terceiro mês seu valor preditivo é menor do que o teste de esforço, devendo esse fato estar relacionado com o já agora baixo risco desta população, estudada tardiamente e selecionada pela possibilidade de executar então sem riscos um teste de esforço completo.[110]

Os dados do teste de esforço precoce e da monitorização ambulatorial realizados antes da alta pós-infarto apresentam estreita correlação. A presença de isquemia no Holter identifica, no entanto, um grupo mais idoso, com teste de esforço positivo em menor tempo de exercício e com menor fração de ejeção.[111] Essas características geralmente coincidem com as que apresentam os pacientes inabilitados para realizar um teste de esforço completo precoce, o que então justificaria amplamente a monitorização ambulatorial.

Petretta et al.,[112] monitorizando precocemente pacientes pós-infarto, mostraram que o grupo com isquemia espontânea apresentou maior ocorrência de infartos sem onda Q e de arritmias ventriculares complexas. É conhecido o fato de que os infartos sem onda Q se associam a obstruções subtotais, portanto com maior chance de mostrarem isquemia residual. A ligação entre isquemia e arritmias só foi estabelecida quando se usou a classificação de Moss et al.,[113] não havendo diferenças entre os grupos ao se aplicar a classificação de Lown e Wolf.[114] A análise multivariada de um seguimento de dois anos mostrou serem as alterações do segmento ST durante a monitorização o segundo elemento de maior valor prognóstico para morte cardíaca e reinfarto, inferior apenas ao índice de Killip e Kimball da fase aguda do infarto.[115] Analisando-se somente os pacientes que não conseguiram realizar o teste de esforço antes da alta, a depressão de ST no Holter foi a mais importante variável, superando inclusive o índice de Killip.

Não deve ser esquecida a mudança na história natural do infarto agudo do miocárdio que ocorreu após a introdução do tratamento trombolítico. Se, por um lado, houve redução significativa nas taxas de mortalidade, por outro, houve também um aumento na incidência de eventos trombóticos recorrentes, como reinfarto e aparecimento de angina instável. Entende-se, portanto, o crescimento da importância da avaliação não-invasiva desses pacientes imediatamente após a trombólise, no sentido prioritário de tentar identificar os grupos sob risco maior. A monitorização ambulato-

rial precoce, realizada entre 48 e 96 horas, foi avaliada por Stevenson et al.[116] em 256 pacientes consecutivos submetidos a tratamento trombolítico pós-infarto agudo do miocárdio. A presença de depressão ou elevação do segmento ST identificou casos significativamente mais propensos a apresentarem fenômenos isquêmicos recorrentes e reinfartos precoces após a trombólise. A duração total da isquemia e o número total de episódios com alterações de ST também se correlacionaram com o risco relativo referido. O valor preditivo positivo da presença das alterações de ST nesse grupo foi 11%, enquanto o valor preditivo negativo atingiu 99%, permitindo tranqüilamente afirmar que um teste de Holter negativo é fortemente sugestivo de baixo risco e boa evolução precoce, propiciando um seguimento com tratamento clínico e indicação eletiva do estudo cinecoronariográfico.

O estudo mais amplo[117] planejado para sistematicamente investigar a incidência e o significado da isquemia silenciosa, detectada pelo Holter em pacientes pós-infarto, foi feito com 406 pacientes estudados entre o quinto e o sétimo dias de evolução. A isquemia espontânea detectada na monitorização eletrocardiográfica ambulatorial foi o mais poderoso fator prognóstico de eventos adversos, o que não aconteceu com a isquemia provocada no teste de esforço. Entre variáveis clínicas, tais como fração de ejeção, dados do teste de esforço e variáveis extraídas do Holter, a isquemia na monitorização ambulatorial apresentou o mais significativo valor prognóstico com apenas 12% quando considerada morte cardíaca, alcançando, porém, 44% de valor preditivo positivo quando agregados infarto não-fatal e angina instável como desfechos finais.

Embora o valor da presença da depressão de ST no pós-infarto tenha ainda alguns pontos para serem definidos, ao realizar-se o Holter precocemente para avaliação do ritmo, uma análise criteriosa do segmento ST certamente fornecerá subsídios muito úteis para normatização de condutas e planejamento terapêutico.

Comentários

Um ponto crítico que deve ser considerado na interpretação dos dados da monitorização ambulatorial, em todos os grupos de pacientes com doença coronária, é se esta é realizada com ou sem a medicação habitual. Quando sem medicação, provavelmente estamos estudando uma situação que não reproduz a real condição isquêmica que os pacientes vivem e que terão no seguimento futuro, sob algum tratamento farmacológico. Cremos ser importante a avaliação da isquemia residual, presente apesar do uso dos agentes supostamente efetivos, por conseguirem a abolição dos sintomas. Recomenda-se que a interpretação dos estudos deva sempre relevar o uso ou ausência de medicação, com um indiscutível bom prognóstico ocorrendo quando não há isquemia sem agentes, e expressiva elevação do risco quando a isquemia acontece sob tratamento. Uma questão que pairou durante quase duas décadas foi aquela pertinente à necessidade ou não de se tratar a isquemia assintomática[118] e a avaliação do valor preditivo da isquemia com os pacientes sob a ação dos agentes. Era intuitivo imaginar-se que um tratamento antiisquêmico farmacológico devesse influenciar no prognóstico futuro. Será que a terapêutica mais agressiva, com titulação dos agentes baseada nos achados do Holter e outros exames não-invasivos, poderia reduzir os riscos para eventos adversos? O estudo ACIP[107] respondeu de forma precisa com um protocolo elegante a essa complexa questão. É, portanto, alvo primordial das medidas terapêuticas a anulação da carga isquêmica total, e entende-se como verdadeiro que a isquemia miocárdica que recorre durante o tratamento convencional é sinal de pior prognóstico. Aceitar que um paciente permaneça por muitos minutos ou até horas com o miocárdio sob um déficit de perfusão coronária mantendo-o isquêmico deixa de ser apenas um incômodo e deve ser considerado inaceitável.

Hoje sabemos que os testes de esforço ou provocativos e o Holter identificam isquemia produzida por mecanismos bastante diferentes. Durante o exercício, evidencia-se a isquemia em razão das obstruções coronárias fixas. Já a monitorização ambulatorial pode também surpreender momentos de isquemia dependentes de modificações do tônus coronário, relacionados, por exemplo, a modificações nos níveis sistêmicos de catecolaminas e à alteração da função endotelial.

Estímulos como o exercício ou o estresse mental que, habitualmente, provocam vasodilatação via acetilcolina podem resultar em vasoconstrição nos territórios arteriais com disfunção endotelial. As placas instáveis e as lesões complexas apresentam disfunção endotelial que é responsável por uma vasomotricidade anormal e deve, portanto, estar ligada à ocorrência de eventos isquêmicos espontâneos. Ficou demonstrado no estudo ACIP[107] que as placas instáveis e complexas se relacionam a uma significativa maior ocorrência de isquemia espontânea. Recentes estudos sugerem que as terapias dirigidas para melhorar ou corrigir a função endotelial, e a aterogênese em si, podem também reduzir ou eliminar a isquemia espontânea, comprovando-se ainda que marcadas reduções dos níveis séricos de lipídios sangüíneos se acompanham de expressiva redução da carga isquêmica e até normalização de testes de esforço com resposta isquêmica ao exercício.[119-124] Diante desses fatos, não consideraríamos especulação e até seria coerente a expectativa de que em coronários estáveis a disfunção endotelial ou sua complicação maior, que é a instabilização de uma placa, poderia ter alguma manifestação eletrocardiográfica detectável através da monitorização ambulatorial.

Apesar desse grande número de publicações comprovando o valor da isquemia silenciosa e espontânea do Holter nas várias formas de doença coronária, esse

exame não tem sido usado de forma ampla com essa finalidade. A relutância da comunidade médica em incorporar o Holter para a estratificação de risco e estabelecimento das estratégias terapêuticas na doença arterial coronária é multifatorial. Muitos dos trabalhos publicados são compostos por número pequeno de pacientes, e os desfechos finais em várias séries incluem a revascularização como final adverso, o que, obviamente, não é uma verdade hoje com a evolução tecnológica disponível, na era dos *stents* farmacológicos. Isso com certeza é fator de distorções nas conclusões de estudos realizados há cinco ou mais anos e interpretados hoje. Alterações do segmento ST e de ondas T nos eletrocardiogramas basais, comuns nesses pacientes, são também fator complicador para a adequada interpretação de desvios adicionais do segmento ST. A detecção de isquemia no Holter requer operação por pessoal técnico dedicado e experiente, principalmente com capacidade para distinguir os vários tipos de armadilhas que se apresentarão durante a edição dos mais de cem mil complexos PQRS/ST/T que compõem um exame de 24 horas. Além disso, tudo começa com uma necessidade básica mas prioritária: a qualidade técnica deverá estar próxima da perfeição.

Perspectivas futuras

Histograma do segmento ST

Recentemente, Benhorin et al.[125] descreveram um algoritmo totalmente automático para a medida da amplitude dos deslocamentos do segmento ST, batimento a batimento, absolutamente independente do operador. Mais do que identificar discretos e seqüenciais deslocamentos do segmento ST, esse sistema utiliza sua medida individual em cada batimento e faz a sua distribuição por freqüência de ocorrência obtendo-se um histograma de ST muito semelhante ao histograma dos intervalos RR normais quando se analisa a variabilidade da freqüência cardíaca. Na horizontal desse histograma, a partir de um ponto mediano que seria o desnível zero, temos, para a direita, os desnivelamentos positivos, e, para a esquerda, os negativos resultando que a figura habitual de um caso normal seria a de um triângulo isósceles com o vértice superior projetando-se próximo à linha zero. No gráfico vertical, são colocados os números de complexos que apresentam aquela posição de seu segmento ST. Quando consideramos um caso com isquemia e, portanto, com desnivelamentos negativos, o nosso histograma apresentará uma cauda para a esquerda.

Analisando com esse sistema e após complexas operações matemáticas, os autores conseguiram em populações bem definidas de normais e de coronariopatas uma discriminação diagnóstica com 95% de sensibilidade e 95% de especificidade. Entre 63 indivíduos normais, ocorreram três falso-positivos e, entre 37 pacientes com DAC comprovada, dois falso-negativos. Além de esse sistema analítico ter a habilidade de corretamente classificar 95% dos casos, apresenta a vantagem de ser completamente automático e totalmente independente de qualquer interação com o operador, o que eleva a reprodutibilidade em situações de releitura. Moss et al.,[126] em um estudo multicêntrico sobre isquemia miocárdica, avaliaram pelo método Kappa Statistics a concordância em forma cega entre leitura e releitura em gravações de Holter pelos sistemas atualmente em uso, em relação ao segmento ST. O método Kappa Statistics analisa o grau de concordância entre releituras, informando sobre a probabilidade da concordância. Os índices de probabilidade variam de +1 (completa concordância) a -1 (completa discordância). Para a maioria das finalidades, valores entre +0,40 e +0,70 representam discreta a boa chance de concordância, e valores acima +0,70 são considerados excelentes em relação à concordância. No estudo multicêntrico sobre isquemia miocárdica, Moss encontrou índice Kappa Statistics de +0,51 para a releitura em forma cega pelo mesmo laboratório de 55 exames de Holter em relação ao segmento ST, usando os métodos convencionais, o que representa uma concordância apenas frágil. O sistema de análise preconizado por Benhorin conseguiu índice Kappa Statistics +1 para a releitura dos mesmos exames, o que significa concordância de 100%.

Variabilidade do segmento ST

O segmento ST é a porção do eletrocardiograma correspondente à fase 2 do potencial de ação transmembrana das células miocárdicas. Essa fase, que é também conhecida como *plateau*, tem cerca de 100 ms de duração e é caracterizada por baixa condutância da membrana para todos os íons. Considerando-se que não há grandes modificações do potencial de ação transmembrana durante essa fase, o segmento ST habitualmente é isoelétrico nos indivíduos normais.

Os avanços conseguidos com a moderna tecnologia descrita anteriormente melhoraram de forma significativa a qualidade da análise do segmento ST. Em particular, essas medidas sendo aplicadas batimento a batimento[88] permitem que as grandezas relativas ao segmento ST em mm ou mv sejam matemática e estatisticamente tratadas, da mesma forma que os intervalos RR dos batimentos normais em ms na análise da variabilidade da freqüência cardíaca. Passa-se assim a um novo campo dentro da eletrocardiologia não-invasiva, que é o estudo da variabilidade do segmento ST batimento a batimento. O primeiro elemento importante desses estudos foi a informação de que o sistema nervoso autônomo participa com um papel fundamental dos componentes oscilatórios dos deslocamentos do segmento ST batimento a batimento. A correção das oscilações de baixa freqüência da linha de base, adequadas equações para correção do segmento ST em função da freqüência cardía-

ca e também a correção das rotações vetoriais induzidas pelos movimentos respiratórios, representaram um desafio vencido adequadamente.

O sistema nervoso autônomo sabidamente influencia a regulação de vários componentes temporais do sinal eletrocardiográfico, principalmente a duração dos ciclos cardíacos e a duração da repolarização ventricular. Os componentes da modulação autonômica agiriam em nível dos canais miocelulares durante a fase 4 do potencial de ação influenciando a freqüência cardíaca, e durante a fase 3 modificariam os parâmetros da repolarização. É lícito aceitar-se, portanto, que a modulação do sistema nervoso autônomo pode também influenciar a permeabilidade dos canais durante a fase 2. Dessa forma, as oscilações relacionadas ao sistema nervoso autônomo afetariam também a variabilidade dos deslocamentos do sinal do segmento ST durante a fase dois. Outros tipos de modulação do sinal do segmento ST podem ser mecanicamente mediados, por exemplo, pela atividade respiratória ou pelo efeito de enchimento ou esvaziamento das cavidades cardíacas. Os ciclos respiratórios podem também influenciar a permeabilidade iônica das membranas miocárdicas mediante mecanismos metabólicos. As variações cíclicas das concentrações de oxigênio e gás carbônico provocariam cíclicas e periódicas alterações no segmento ST. Trabalhando com voluntários, os autores realizaram experimento com indivíduos normais em várias condições, incluindo bloqueios autonômicos por agentes. Concluíram que o sistema nervoso autônomo tem um importante papel na regulação dos deslocamentos do segmento ST. Verificaram também que uma hiperventilação mecânica se associa a uma redução dessa variabilidade. Com o uso de atropina, a redução dessa variabilidade ocorre, mas é menos intensa. Um experimento desse tipo é o primeiro degrau de uma longa escada que permitirá uma adequada medida e compreensão das variáveis fisiológicas que influenciam a dinâmica dos deslocamentos do segmento ST. A existência de variabilidade fisiológica do deslocamento do sinal do segmento ST é um novo achado que fortalece a hipótese de importante participação do sistema nervoso autônomo na regulação dos ventrículos. Esse fato deverá transformar o segmento ST de um simples detector de eventos isquêmicos em um importante componente para a adequada compreensão do complexo equilíbrio cardiovascular.

Concluindo, entendemos que a análise da variabilidade do deslocamento do segmento ST, batimento a batimento, é possível, porém sua viabilização necessita de avançados sistemas de informática e complexos tratamentos matemáticos. A tecnologia moderna possivelmente permitirá a aplicação de demoduladores diretamente aos gravadores digitais e então a análise de qualquer variável relacionada a amplitude eletrocardiográfica poderá ser realizada. Os dados relacionados aqui acenam para uma nova direção, envolvendo o processamento digital dos sinais gravados com múltiplos critérios de base estatística para classificar o que é normal e o que é anormal em relação à depressão de ST para cada indivíduo, e então possibilitar a identificação precisa daquele que tem isquemia.

Variabilidade da freqüência cardíaca

Nas duas últimas décadas, foi reconhecida uma expressiva relação entre o sistema nervoso autônomo e a mortalidade cardiovascular, incluindo a morte súbita cardíaca. A variabilidade da freqüência cardíaca (VFC) demonstrou ser um dos mais promissores marcadores da modulação autonômica, e o desenvolvimento de técnicas para sua precisa medida rapidamente colocou sua avaliação como um dos mais promissores métodos da eletrocardiologia não-invasiva para a estratificação de risco cardiovascular.

Os ciclos sinusais não têm todos a mesma duração, ainda que em condições de repouso. Essas variações ocorrem em razão de modificações no equilíbrio autonômico, como aquelas provocadas pelos movimentos respiratórios alterando o tônus vagal, ou mudanças na atividade simpática. Os distúrbios autonômicos são conhecidos em várias áreas não relacionadas ao coração, como neuropatias, diabete e doenças da tireóide. Em modelos experimentais, quando se provoca um infarto agudo do miocárdio em cães, ocorre depressão da atividade do parassimpático, deslocando o equilíbrio autonômico para um predomínio do sistema simpático adrenérgico.[128-130] O coração é rico em fibras do simpático e do parassimpático e a estabilidade elétrica do miocárdio depende do sinergismo entre esses dois componentes. Está demonstrada a importância da atividade vagal como protetora contra a indução de arritmias ventriculares em sobreviventes de infarto do miocárdio.[91] O mesmo ocorre em animais em estudos de morte súbita, infarto do miocárdio e limiar de arritmias.[89] Os sinais de hiperatividade simpática são independentes da localização do infarto e do esquema terapêutico utilizado.[131] Vários mecanismos podem ser evocados para a disfunção autonômica pós-infarto. Áreas seletivas de denervação do parassimpático podem ocorrer, resultando em hipersensibilidade às catecolaminas. Os distúrbios hemodinâmicos conseqüentes ao infarto também devem participar, já que aumentam a produção reflexa de catecolaminas com o objetivo de manter as pressões sangüíneas, diminuídas pela queda do débito cardíaco, que também reduz a participação do pico sistólico da pressão arterial, que é o mais importante determinante da atividade do seio carotídeo. Conforme já referido, desenvolveram-se rapidamente os estudos da VFC dentro da cardiologia clínica, graças ao emprego de programas para a medida automática e precisa de cada intervalo RR normal de eletrocardio-

gramas, em períodos de curta duração ou em gravações de 24 horas pelo sistema Holter.

Aspectos técnicos

Os termos variabilidade de RR e VFC vêm sendo usados na literatura como sinônimos. Sendo os índices expressos em milissegundos e não em batimentos por minuto, em nosso entender, o termo variabilidade de RR seria mais próprio embora variabilidade da freqüência cardíaca esteja também consagrada pelo uso. Várias técnicas têm sido descritas para estudar a VFC.[131,132] As mais usadas quantificam-na no domínio do tempo ou no domínio da freqüência. Podem ser obtidas por meio de gravações de Holter ou por programas especiais, nos quais se estabelece o tempo ou um número de ciclos para serem medidos. Ressalte-se que sempre os programas devem estar capacitados para a identificação dos batimentos normais, pois somente a variabilidade dos ciclos que os contenha deve ser considerada. No domínio do tempo, são extraídos os seguintes parâmetros para análise da variabilidade de RR:

- NN: média do valor de todos os ciclos normais medidos durante a avaliação. Expresso em ms.
- NNs: número total de ciclos normais medidos.
- NNNs: número total de três ciclos normais sucessivos.
- SDNN: desvio padrão médio de todos os intervalos NN. Expresso em ms.
- SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos NN em todos os intervalos de 5 minutos do registro. Expresso em ms.
- SDANN index: média dos desvios padrões de todos os intervalos de 5 min do registro.
- rMSSD: raiz quadrada das diferenças sucessivas da duração dos ciclos normais medidos. Expresso em ms.
- pNN > 50: porcentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças de duração acima de 50 ms. Expresso em %.

Os índices SDANN e SDNN, por se basearem na duração de cada ciclo normal, sofrem grande influência das variações determinada pelo sono ou vigília. Já os índices rMSSD e pNN > 50, por serem extraídos dos valores das diferenças da duração entre ciclos sucessivos, não sofrem o efeito sono/vigília, expressando de forma fiel a modulação do parassimpático.

Estudando a variabilidade de RR no domínio do tempo demonstramos[133] excelente reprodutibilidade dos índices citados. Foram comparados os valores extraídos de duas gravações de 24 horas realizados em 45 pacientes, e as análises estatísticas efetuadas mostraram excelente correlação entre os dados das duas gravações. Da mesma forma, pelo estudo dos índices hora a hora, demonstramos um nítido ritmo circadiano da variabilidade de RR com valores mais baixos entre 7 e 10 horas, indicando, de forma inequívoca, um predomínio simpático nesse período.[134] Dessa forma, um desequilíbrio autonômico poderia participar do conhecido ritmo circadiano de eventos coronários, como o infarto do miocárdio, a isquemia miocárdica silenciosa e, principalmente, a morte súbita.

Os valores de corte para os parâmetros da variabilidade de RR no domínio do tempo, que resultaram em poder preditivo positivo para a morte ou eventos arrítmicos graves na população pós-infarto do miocárdio foram os seguintes: SDANN < 40 ms, SDNN < 20 ms, rMSSD < 15 ms e pNN > 50 < 1%.[135]

Mediante artifícios matemáticos, a VFC pode ser analisada no domínio da freqüência, obtendo-se, dessa forma, a chamada análise espectral da variabilidade de RR, que se correlaciona muito bem com a análise no domínio do tempo. Os parâmetros utilizados correspondem a três bandas de resposta de freqüência:

- Banda de muito baixa freqüência (0,01 a 0,05 Hz) é pouco conhecida e parece estar relacionada à VFC dependente dos mecanismos termorreguladores e do sistema renina-angiotensina.
- Banda de baixa freqüência (de 0,05 a 15 Hz) depende do simpático, com modulação do parassimpático, representando a atividade barorreflexa.
- Banda de alta freqüência (de 15 a 40 Hz). Traduz a atividade vagal pura e é relacionada à respiração.

Para cada banda da análise espectral da VFC há uma estreita correlação com pelo menos uma das medidas no domínio do tempo, indicando que elas são controladas pelos mesmos fatores. O SDNN e o SDANN fornecem as mesmas informações que a banda de baixa freqüência, enquanto o rMSSD e o pNN > 50 são equivalentes à banda de alta freqüência. O componente de alta freqüência desaparece depois da administração de atropina, o que confirma ser ele indicativo da ação vagal.

Aplicações clínicas

Em indivíduos normais, os índices da VFC são extremamente constantes em avaliações seriadas. Esses dados contrastam com as outras variáveis do Holter, como freqüência de batimentos ectópicos ventriculares ou episódios de isquemia. Não há também nenhum efeito placebo sobre esses parâmetros autonômicos, o que torna suas medidas ideais para os estudos prospectivos sobre influência das medidas terapêuticas, principalmente de agentes. Recentemente, foi mostrado que a flecainide e a propafenona, dois agentes do grupo IC, reduzem significativamente a VFC, em especial o pNN > 50, sabidamente um indicador do tônus vagal. Esse fato foi evocado para explicar os efeitos paradoxais do tratamento com antiarrítmicos no estudo CAST,[136] pois as mortes que ocorreram foram súbitas e num momento do seguimento que falava contra um clássico

efeito de proarritmia agentes usados. Os β-bloqueadores se associam a um expressivo aumento na variabilidade da freqüência cardíaca, enquanto o diltiazem não tem nenhuma influência.[137,138] Em indivíduos normais, os inibidores da ECA, em especial o enalapril, apesar de seu efeito hipotensor, não diminui o tônus vagal medido pelos parâmetros da VFC cardíaca.[139] São bastante conhecidos os efeitos benéficos desses agentes na sobrevida de vários grupos de cardiopatas, incluindo os portadores de insuficiência cardíaca congestiva e os sobreviventes de um infarto. É possível que uma interferência positiva sobre a modulação autonômica faça parte dos múltiplos mecanismos de ação que parecem estar envolvidos nos excelentes resultados obtidos. Os digitálicos, aumentando a variabilidade de RR, de acordo com sua conhecida ação vagal, poderiam ter mais essa ação benéfica nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.[140] Os agentes do grupo III, entre eles a amiodarona e o sotalol, estão sendo testados em vários estudos multicêntricos e, mediante sua ação benéfica sobre o equilíbrio autonômico, despontam como a melhor opção para o tratamento dos pacientes identificados como de alto risco.

Vários estudos clínicos e experimentais pós-infarto do miocárdio têm mostrado que um risco maior de morte súbita está associado estreitamente aos sinais de depressão parassimpática e desequilíbrio autonômico.[73-75,128-130] Nas cardiomiopatias dilatadas, por apresentarem distúrbios no controle autonômico do coração, os pacientes se comportam de maneira semelhante.[102]

A baixa VFC tem se mostrado um índice independente para a estratificação do risco em pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio. Farrel et al.[142] demonstraram que a VFC no pós-infarto, seguida pela presença de potenciais tardios e formas ectópicas ventriculares repetitivas, foram as únicas variáveis que isoladamente tiveram valor preditivo positivo para eventos arrítmicos graves futuros. Foram também avaliados o teste de esforço, a fração de ejeção e o número total de ectópicos ventriculares. Kleiger et al.[143] publicaram resultados semelhantes, indicando que o risco de mortalidade pós-infarto do miocárdio era 5,3 vezes mais alto no grupo com variabilidade menor que 50 ms, quando comparados àqueles com variabilidade maior que 100 ms. Isoladamente, a VFC baixa mostrou-se o melhor indicador de mortalidade futura em um seguimento de três anos. Em combinação com as outras variáveis, também foi de grande valor. Nos casos com fração de ejeção menor que 30%, a associação com baixa variabilidade de RR dobra o risco de mortalidade. Entre os pacientes com ectópicos ventriculares pareados ou em salvas, a mortalidade total foi de 25%, subindo para 50% em três anos quando àquelas arritmias se associava baixa VFC.

A grande maioria dos trabalhos avaliou o valor preditivo dos índices da VFC precocemente após o evento agudo. Lombardi et al.[144] confirmaram no homem que, duas semanas após um infarto do miocárdio, existe uma nítida depressão da atividade vagal e aumento da atividade simpática, comparativamente a controles normais. Reestudados após seis meses e um ano, os dados tendem a se normalizar, coincidindo com o período de decréscimo dramático na ocorrência de eventos adversos, fatais ou não, na história natural do infarto agudo do miocárdio. Indagou-se assim se a medida dos parâmetros da VFC, realizados tardiamente um ano após o quadro agudo, manteriam aquele valor preditivo. Muitas mortes e infartos não-fatais ocorrem no primeiro ano após o quadro agudo, havendo uma seleção natural de pacientes com menor risco para os anos subseqüentes. Há uma recuperação dos valores da VFC no decorrer do primeiro ano após o infarto, o que poderia fazer supor um decréscimo do seu valor preditivo. O infarto do miocárdio avaliado tardiamente poderia assim comportar-se de modo diferente e independente em relação à população da fase aguda. É dessa forma que acontece em outras doenças cardíacas, como na cardiomiopatia hipertrófica, condição em que a morte súbita aparece com apreciável parcela de todas as mortes, mas a VFC não tem valor preditivo que possa ser usado na avaliação do seu risco.[146] Bigger et al.,[146] no entanto, demonstraram, medindo a VFC um ano após o infarto agudo, que a relação entre baixa variabilidade e subseqüente morte de todas as causas permaneceu forte e estatisticamente significativa, com valor preditivo independente dos outros parâmetros de estratificação, como disfunção ventricular e arritmias ventriculares.

Comentários

A variabilidade da freqüência cardíaca tem considerável potencial para a aferição das flutuações do sistema nervoso autônomo em indivíduos normais e em pacientes com as mais variadas doenças cardiovasculares ou não. Os estudos sobre a VFC nos proporcionaram o entendimento dos fenômenos fisiológicos, a ação de medicamentos e vários mecanismos presentes no organismo doente. Dessa forma, sendo inequívoco o valor preditivo dos dados referentes à variabilidade da freqüência cardíaca, podemos afirmar ser de grande valia a complementação de um exame convencional de Holter com a medida desses índices, ainda mais tendo-se em conta ser nulo o acréscimo de tempo para esse processamento e desprezível o aumento no custo do procedimento.

Arritmias ventriculares

Há mais de 25 anos, estudos epidemiológicos já revelavam que o registro de extra-sístoles ventriculares em um ECG convencional estava associado com o aumento do risco para morte súbita.[147,148]

O uso rotineiro da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial na prática clínica permitiu constatar, no en-

tanto, que a simples presença de batimentos ectópicos ventriculares em exames de 24 horas não apresentava valor prognóstico. Essas ectopias ocorrem em um percentual muito elevado, mesmo na população aparentemente sadia, constituindo-se em marcadores muito insensíveis para qualquer estratificação de risco, independentemente do grupo populacional ou da cardiopatia estudada. Arritmias ventriculares complexas estão presentes em 10% a 20% de indivíduos aparentemente saudáveis, com prevalência de 1% a 3% da taquicardia ventricular não sustentada.[149] Em idosos, os números relativos à taquicardia ventricular chegam a 4%, elevando-se para 10% a 15% em pacientes com cardiopatia estrutural.[150]

A importância de se conhecer as características do portador de uma arritmia ventricular vem da necessidade de se identificar um grupo que está realmente sob risco de apresentar um desfecho adverso, como uma arritmia fatal, e então reduzir ao máximo esses eventos mediante intervenções.

O primeiro parâmetro dessa problemática é a definição da importância ou gravidade da arritmia ventricular detectada. Daí, então, a preocupação antiga para que sejam classificadas essas ectopias, e nessas circunstâncias, então, a eletrocardiografia de longa duração pelo sistema Holter destaca-se como método eletivo.

Classificação

Com o objetivo aqui referido, e na tentativa de encontrar alguma relação entre arritmias ventriculares detectadas durante as atividades diárias com a morte súbita cardíaca ou eventos arrítmicos graves, várias classificações foram propostas, entre elas a de Lown,[114] a de Ruberman et al.[151] e a de Moss et al.,[113] todas, de um modo geral, usando dois critérios: um essencialmente numérico e outro que levaria em conta o que se entendeu como grau de complexidade da arritmia. No critério numérico, vários pontos de referência foram considerados, sendo os mais freqüentes dez por hora e vinte por hora. Valores mais baixos, como três por hora,[152] também foram testados e, ao comparar esse nível com dez por hora, não se encontra perda apreciável do valor preditivo. Deve ainda ser considerado que um paciente com 192 extra-sístoles em 24 horas deverá ter uma classificação diferente, conforme sua distribuição, podendo ser homogênea, com cerca de oito extra-sístoles por hora, ou heterogênea, com toda a arritmia acontecendo em apenas uma ou duas horas. Essa consideração é pertinente quando lembramos que um fator totalmente transitório e curto no tempo, como um desequilíbrio autonômico, pode ser o elemento desencadeante de uma alteração grave do ritmo. Esse fato, que temos observado com freqüência,[114] nos levou a adotar, para classificar como freqüentes, os batimentos ectópicos ventriculares que ocorrem acima de dez por hora para a média nas 24 horas ou trinta por hora em qualquer hora da monitorização, independentemente de seu número total. Essas variedades de critérios devem responder por grande parte das discordâncias nos resultados, quando são analisadas e comparadas as numerosas publicações sobre o valor prognóstico das arritmias ventriculares.

O conceito de complexidade nas arritmias ventriculares leva em conta, de maneira geral, a presença de polimorfismo, pares, seqüências de bigeminismo e salvas de três ou mais complexos sucessivos. A presença de batimentos ectópicos precoces (fenômeno R sobre T) não tem sido referida como elemento importante para a classificação das arritmias complexas na fase crônica da doença coronária e nas cardiomiopatias em geral.[113] O registro de salvas de três ou mais complexos sucessivos, que correspondem à taquicardia ventricular não-sustentada, demonstrou real valor preditivo positivo para eventos arrítmicos graves.[113,142, 143,146,148,151,152] Na cardiomiopatia hipertrófica, Maron et al.[154] mostraram ser a taquicardia ventricular não-sustentada no Holter, mesmo assintomática, o melhor preditor de morte súbita. Na taquicardia ventricular não-sustentada, no entanto, algumas características devem ser consideradas, pois seguramente é diferente o significado de uma seqüência de ectópicos ventriculares tardios e lentos, como os escapes, se comparados a uma salva precoce e de alta freqüência, principalmente se monomórfica. Nos estudos

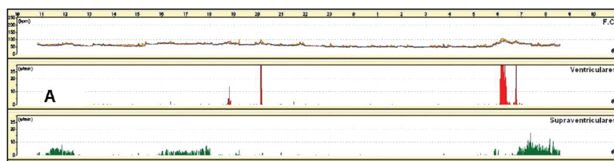


Figura 15. Paciente revascularizado em 2001 com três pontes de safena mais anastomose mamária DA. Sem antecedentes de infarto do miocárdio. Ecocardiograma com DDVE de 60 mm e FEVE 50%. Sem déficits segmentares. Medicado com carvedilol, Aspirina® e estatina. Há seis meses foi detectada arritmia assintomática durante sessão de condicionamento físico em clube. Teste de esforço revelou arritmia ventricular pouco freqüente com salvas de três complexos e assintomática. Teste negativo para isquemia. Desde então, em uso de amiodarona 200 mg cinco dias da semana. Recentemente, em controles domiciliares da PA, em aparelho digital, percebeu irregularidade dos batimentos (bips). ECG do consultório apenas extra-sístoles isoladas ocasionais. Solicitado o Holter. Na figura, o gráfico A de FC e das arritmias ventriculares durante o exame. Observamos três surtos de arritmias ventriculares, o primeiro entre 18h00 e 19h00, o segundo por volta das 20h00 e o último logo após 6h06 da manhã. Neste último horário, o paciente realizava caminhada no parque, observando-se então elevação da FC no gráfico correspondente.

mais recentes,[155] para a inclusão das salvas nos critérios de complexidade, seus ciclos devem ter duração inferior a 600 ms, ou seja, corresponder a uma freqüência de 100 bpm ou mais na taquicardia (Figuras 15 a 19).

Valor prognóstico

A estratificação de risco sob o foco das arritmias ventriculares tem, no estudo por meio do Holter, um importante apoio, pois, pelo método obtêm-se as informações sobre o substrato arritmogênico e presença ou ausência de isquemia que são as duas condições que, associadas aos dados sobre a função do ventrículo esquerdo, compõem os pilares determinantes do prognóstico.[57]

Os pacientes sobreviventes após um infarto do miocárdio apresentam um risco aumentado de morte súbita, com incidência mais alta no primeiro ano após o evento.[156-161] As principais causas de morte súbita nes-

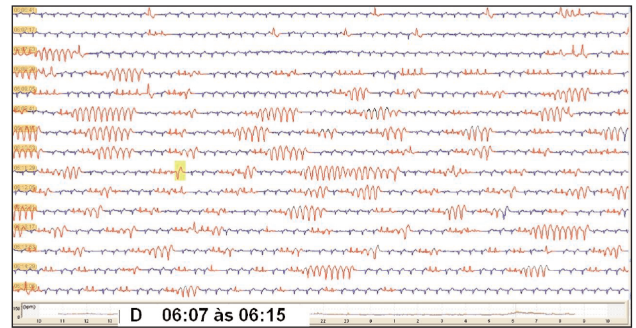


Figura 18. O traçado D foi obtido do Holter do mesmo paciente da Figura 15. Corresponde a um traçado compacto com cerca de oito minutos de duração, no qual cada linha corresponde a cerca de 36 segundos. Nesse momento, o examinado está fazendo caminhada no parque, correspondendo ao surto de arritmia que ocorreu pouco após as 6h00 e comentado na Figura 15. Observam-se múltiplos episódios de taquicardia ventricular com as mesmas características descritas nas Figuras 16 e 17.

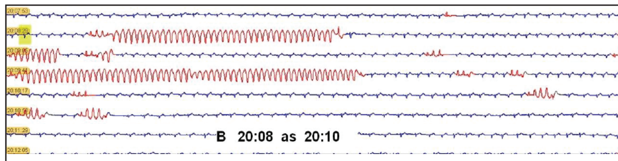


Figura 16. O traçado B registra, na derivação CM5, pouco mais de dois minutos de ECG contínuo, onde cada linha corresponde a 36 segundos. Observam-se vários episódios de taquicardia ventricular monomórfica com ciclos de alta freqüência. Esse traçado corresponde ao surto de arritmia ventricular registrado por volta das 20h00 com o paciente assintomático em atividade de rotina no domicílio.

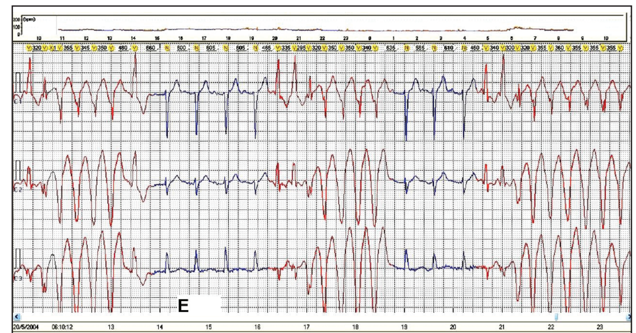


Figura 19. O traçado E foi obtido do Holter do mesmo paciente descrito na Figura 15. Corresponde ao surto de arritmia ventricular registrado pouco após as 6h00, durante caminhada no parque. Não houve referência a sintomas no período. O ritmo sinusal apresenta freqüência cardíaca em torno de 100 bpm e ausência de alterações significativas na repolarização ventricular. Neste traçado, em escala de 25 mm/s, observam-se múltiplos episódios de taquicardia ventricular predominantemente monomórficos e com ciclos de muito alta freqüência, próximos a 200 bpm. Os episódios de taquicardia apresentam-se com caráter repetitivo, recorrente, separados uns dos outros por poucos ciclos sinusais. Paralelamente à grave arritmia ventricular detectada pelo Holter, o exame revelou também parâmetros de variabilidade da freqüência cardíaca bastante deprimidos, indicando comprometimento da modulação autonômica, o que é mais um índice indicativo de risco para morte súbita cardíaca.

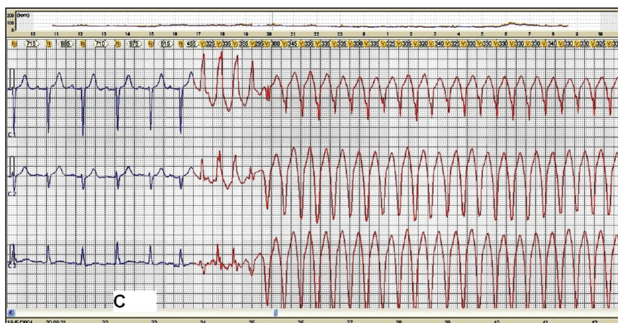


Figura 17. O traçado C registra as três derivações convencionais do Holter do mesmo paciente da Figura 15. Vê-se, em escala normal de 25 mm/s, o início de um dos episódios de taquicardia ventricular que se apresenta predominantemente monomórfico com ciclos que correspondem a uma freqüência próxima a 200 bpm. Não houve referência a sintomas nesse momento.

ses pacientes são a taquicardia e a fibrilação ventricular.[162] A presença de arritmias ventriculares complexas, após a fase aguda do infarto do miocárdio, é indicativa de mau prognóstico para a evolução em médio prazo.[156-167] O surgimento de arritmias ventriculares malignas depende da interação entre as características do substrato arritmogênico (circuitos de reentrada), presença dos gatilhos (extra-sístoles ou taquicardia sinusal), presença de isquemia e de fatores moduladores representados pelas influências das catecolaminas, pH e perfusão teciduais.[128] O Holter avalia três componentes dessa complexa interação, ou seja, os gatilhos com a quantificação e a classificação das extra-sístoles, a presença ou a ausência de isquemia e a modulação autonômica por meio dos índices da VFC (Figuras 20 a 23). O risco da eclosão de uma arritmia fatal declinou com os progressos alcançados nos cuidados peri e pós-infarto, representados pelo uso dos agentes trombolíticos,[155] revascularização coronária, inibidores da ECA, β-bloqueadores[157,165] e reabilitação precoce. Essa redução de risco não foi relacionada à administração de medicamentos antiarrítmicos que, quando usados com o objetivo de abolir ou de reduzir as arritmias ventriculares, para supostamente reduzir a mortalidade, chegaram a provocar o oposto, como demonstrado nos estudos CAST[136] e SWORD.[170] Apesar dos progressos, ainda continua significativo e atualmente é estimado em 5% o risco de um sobrevivente de infarto do miocárdio apresentar uma arritmia fatal.[151,157,159-161] Recentes estudos randomizados, como EMIAT, CAMIAT e outros, ainda mostram e confirmam estas cifras elevadas.[170-173]

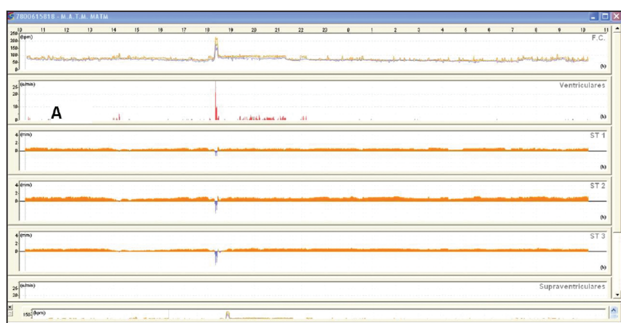


Figura 20. Gráfico de freqüência cardíaca, arritmias ventriculares e segmento ST do paciente MATM de 48 anos. Foi realizado um Holter de rotina para avaliação do sintoma palpitações, relatado principalmente após as refeições. A: observa-se um pico de elevação da freqüência cardíaca entre 18h00 e 19h00. De acordo com o diário, neste momento, o paciente relata ter subido dezoito andares de escada. A freqüência cardíaca chega a 226 bpm. Na parte do gráfico referente às arritmias ventriculares, notamos um surto correspondendo exatamente ao pico máximo de freqüência cardíaca. Nas linhas gráficas correspondentes ao segmento ST das três derivações registradas, vemos também coincidindo com o momento da atividade física a depressão do segmento ST (em azul) nas três derivações, sendo mais acentuadas nos canais C2 e C3. Ainda no gráfico, observamos a presença de arritmia ventricular por volta de 14h00 (após o almoço) e entre 19h30 e 22h00, no período do jantar.

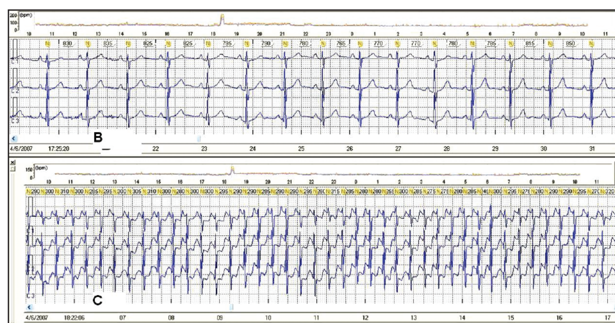


Figura 21. Traçados de ECG obtidos do Holter do paciente da Figura 20. No traçado B, registrado às 17h25, observa-se ritmo sinusal regular com freqüência cardíaca em torno de 75 bpm e padrões de repolarização ventricular absolutamente normais. O traçado C corresponde ao pico de freqüência cardíaca durante o esforço de subida de dezoito andares de escada. Observa-se expressivo infradesnivelamento do segmento ST com padrões isquêmicos mais acentuados nas derivações dos canais C2 (CM5) e C3 (D2 modificada).

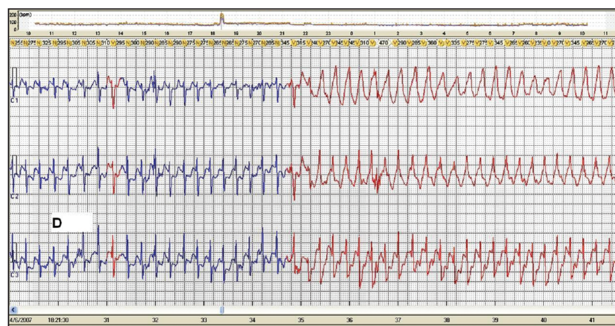


Figura 22. Traçado obtido durante a subida dos dezoito andares de escada observando-se a instalação de taquicardia ventricular monomórfica com ciclos de alta freqüência acima de 200 bpm.

Moss et al.[159] estudaram 940 pacientes precocemente antes da alta hospitalar, e a presença das arritmias ventriculares complexas definidas pelo polimorfismo, bigeminismo, pares e formas repetitivas se acompanhou de significativo aumento na taxa de mortalidade, em três anos de seguimento. Os grupos com arritmias ventriculares benignas se comportaram de forma estatisticamente semelhante àqueles sem arritmias. Moss et al.,[113] em outro estudo com 193 pacientes pós-infarto

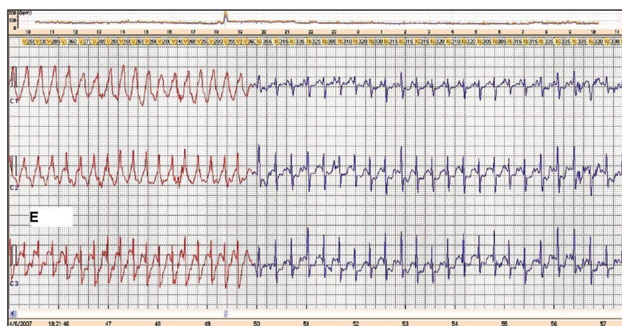


Figura 23. Traçado E, obtido do Holter do paciente da Figura 20. Registra-se, em escala de 25 mm/s, a reversão do episódio de taquicardia ventricular monomórfica que teve cerca de quinze segundos de duração. Persistem, embora em menor intensidade, as alterações isquêmicas do segmento ST, em especial nas derivações dos canais C2 e C3.

agudo do miocárdio, encontraram um valor preditivo positivo para a presença de polimorfismo, bigeminismo e freqüência acima de vinte por hora. Bigger et al.[152,157] avaliaram também, na fase tardia pós-infarto do miocárdio, o valor preditivo das arritmias ventriculares, demonstrando uma freqüência de aparecimento bastante inferior em relação ao mesmo grupo na fase aguda. Um terço dos pacientes apresentava um ano após o infarto menos de dez ectópicos por hora nas 24 horas. Mesmo assim, as arritmias detectadas tardiamente mantiveram seu valor preditivo para a subseqüente mortalidade de todas as causas. O decréscimo das arritmias é atribuído à sua variabilidade espontânea, à morte dos pacientes que, como esperado, é maior naqueles com maior freqüência de ectópicos, a eventuais tratamentos ou ainda a uma redução dos substratos anatômicos e/ou funcionais responsáveis pela gênese das arritmias.[152,157,160,163]

Após um infarto do miocárdio, portanto, as arritmias ventriculares detectadas no Holter segregam os pacientes em subgrupos com diferentes taxas, tanto para a mortalidade total como para morte súbita. Os valores preditivos são significativos e variam entre 4% a 12% para morte súbita, e de 11% e 32% para a morte por todas as causas, variando de acordo com os diferentes critérios classificatórios já mencionados. O valor preditivo negativo ultrapassa 90%.[161]

Com o objetivo de aprimorar o poder estratificador dessas variáveis arrítmicas, muitos estudos procuraram associá-las aos dados referentes à função ventricular. Já em 1977, Schulzer et al.[163] apenas encontraram óbitos no grupo com arritmias ventriculares freqüentes quando a fração de ejeção era < 40%. Ruberman et al.[151] e Moss et al.[159] concluíram que as arritmias ventriculares e a disfunção ventricular eram fatores de risco que se somavam para a morte após o infarto do miocárdio. Posteriormente, Bigger et al.[152] mostraram forte associação entre morte, freqüência dos ectópicos ventriculares maior que três por hora, presença de formas repetitivas e baixa fração de ejeção. O estudo MILIS[164] demonstrou que a baixa fração de ejeção foi o melhor preditor de morte para os seis primeiros meses, condição que passava para as variáveis arrítmicas do sexto mês em diante.

O tratamento trombolítico mudou de forma dramática o prognóstico da fase aguda do infarto do miocárdio. Considerando-se que muitas publicações sobre as arritmias ventriculares estudadas pelo Holter no pós-infarto datam principalmente dos últimos quinze anos, é válido imaginar que uma reavaliação daqueles dados deva ser considerada. No estudo GISSI,[155] com 8.676 pacientes, realizou-se a monitorização ambulatorial em torno do 17º dia de evolução, sem o uso de antiarrítmicos ou β-bloqueadores. Para avaliar o significado prognóstico das arritmias ventriculares, os pacientes foram divididos em grupos com menos de uma, uma a dez e mais de dez ectopias por hora, levando-se em conta também a sua complexidade conforme já definida neste capítulo. A prevalência das arritmias ventriculares nesse estudo foi inferior, comparativamente ao período pré-trombolítico, estando presentes em 64% dos casos contra 85% de outros grandes estudos como o MPRG[157] ou o BHAT.[165] O tratamento trombolítico, então, não só melhorou os resultados do tratamento da fase aguda, como também reduziu a instabilidade elétrica, crescendo o número de pacientes livres de qualquer distúrbio do ritmo. Isso é confirmado pela redução dos casos de fibrilação ventricular primária intra-hospitalar e de outros marcadores da instabilidade elétrica, como a presença de potenciais tardios. No GISSI, arritmias ventriculares freqüentes (> 10 por hora) e complexas se associaram a um aumento de 2,5 vezes na ocorrência de morte súbita, dado independente da presença ou não de disfunção ventricular. A taquicardia ventricular não sustentada não esteve associada a um maior risco de mortalidade, quando realizado o ajuste para outras variáveis prognósticas. Esse dado, até certo ponto não esperado, poderia estar relacionado à realização de apenas uma gravação de 24 horas, pois é conhecida a variabilidade que esse tipo de arritmia pode apresentar em dias diferentes, no pós-infarto. Dessa forma, na era dos trombolíticos, a presença de arritmias ventriculares freqüentes ou complexas permanece sendo um marcador de instabilidade elétrica, e efetivamente contribui para identificar indivíduos com maior risco de morte nos seis primeiros meses após o evento agudo.

Terapêutica antiarrítmica e proarritmia

A aplicação do Holter em pacientes com arritmias complexas é também de grande utilidade para a avaliação

da terapêutica antiarrítmica e pesquisa de proarritmia. Deve ser considerada não apenas como uma complementação da estratificação de risco, mas como um importante apoio na elaboração das estratégias terapêuticas.

A monitorização do tratamento antiarrítmico deverá ser feita desde que o caso em epígrafe apresente uma densidade elevada de arritmias ventriculares, para que os controles periódicos não fiquem limitados, propiciando conclusões duvidosas ou até errôneas, dada a conhecida e importante variação circadiana e diária dessas arritmias. Aceita-se que uma arritmia ventricular complexa está controlada com dada terapêutica quando ocorre eliminação completa dos episódios de taquicardia ventricular não-sustentada, redução acima de 90% dos pares e 50% no total de batimentos ectópicos contados nas 24 horas.[148-150]

A proarritmia era definida como um potencial efeito colateral dos agentes antiarrítmicos. O paradoxo de um agente farmacológico ser empregado para prevenir ou tratar uma arritmia e, contrariamente, agravá-la ou provocar outra arritmia, continua incômodo e não resolvido para os cardiologistas. Recentemente, o conceito de proarritmia cresceu compreendendo arritmias severas, provocadas por um amplo espectro de agentes, usados para o tratamento de doenças que não envolvem nenhum risco de morte. O rol dos agentes capazes de gerar proarritmia era muito pequeno, mas, nos últimos anos, cresceu deveras, tornando-se um sério problema não só para os cardiologistas, mas também para os clínicos e agências reguladoras. Não há uma forma de localizar pacientes cardíacos ou não, sob terapêutica farmacológica, que estejam sob risco de desenvolver uma arritmia grave ou fatal. A pesquisa na área[174] procura localizar um marcador eletrocardiográfico que pudesse identificar aqueles suscetíveis à complicações, realizando exames eletrocardiográficos prévios e de controle quando diante do uso de um agente potencialmente arritmogênico. O aumento da duração da repolarização ventricular, traduzida no eletrocardiograma de superfície pelo alongamento do intervalo QT, é a única arma disponível no momento para se rastrear esses pacientes. Pequenas atipias da onda T, sem aumento na duração das medidas eletrocardiográficas e identificadas por profissional experiente, podem ser o caminho para o encontro de casos suspeitos. Agentes bloqueadores dos canais de sódio devem ser prescritos com cautela em pacientes com cardiopatia orgânica, em especial a cardiopatia isquêmica. Agentes que potencialmente podem provocar proarritmia, como a quinidina, devem ser reservados para os casos em que outras tentativas terapêuticas já foram tentadas com insucesso.

A indicação do Holter para pacientes em uso de agentes não-antiarrítmicos se faz necessária sempre que em eletrocardiograma de controle se detecte prolongamento do intervalo QT, deformações na onda T ou que surjam sintomas, geralmente palpitações, previamente inexistentes. O encontro de arritmias ventriculares assintomáticas, mas potencialmente graves, como a taquicardia ventricular não-sustentada polimórfica, obriga a suspensão imediata do fármaco. Nos pacientes em uso de agentes antiarrítmicos, a proarritmia deve ser considerada caso haja piora dos sintomas, alongamento do intervalo QT ou arritmias não esperadas no exame clínico ou no eletrocardiograma. Está indicada então a realização do Holter, que deverá confirmar a presença da proarritmia através da detecção de crescimento da densidade da atividade ectópica ventricular e principalmente aumento das formas complexas como salvas e episódios de taquicardia ventricular não-sustentada. A evolução das taquicardias não-sustentadas para episódios sustentados representa o sinal definitivo de presença da proarritmia. Cardiopatia orgânica e principalmente a disfunção ventricular esquerda são fatores facilitadores para o desenvolvimento da proarritmia e representam um indiscutível sinalizador de cautela quando do uso de agentes para o tratamento de arritmias.

Comentários

A progressiva ampliação da utilização da eletrocardiografia ambulatorial propiciou fortuitos registros de arritmias malignas que resultaram em morte súbita. Disso foram extraídos inúmeros conhecimentos. Os mecanismos envolvidos no desencadeamento de uma taquiarritmia ventricular fatal incluem a presença de um substrato anatômico que favorece a propagação heterogênea do impulso elétrico, a isquemia aguda ou fatores autonômicos, todos passíveis de serem avaliados em uma gravação de Holter. Na taquiarritmia ventricular grave, quase sempre se observa, precedendo o evento maligno, uma elevada densidade de arritmias ventriculares complexas. A alternância de ciclos curtos e ciclos longos provocados por despolarizações ventriculares precoces, muitas vezes em bigeminismo, geralmente antecede o início de uma taquicardia ventricular sustentada como a *torsade de pointes*, que freqüentemente degenera em fibrilação ventricular. Quando a monitorização ambulatorial é realizada posteriormente, em pacientes recuperados após taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular, aqueles elementos descritos não são um achado comum. É raro o registro de alterações do segmento ST precedendo a arritmia fatal, o que sugere não ser a isquemia miocárdica o determinante do evento arrítmico. Deve então estar presente um fator desencadeante funcional e transitório, como o aumento da atividade simpática, a conseqüente alteração na modulação, gerando o desequilíbrio autonômico.

A disponibilidade de potentes agentes antiarrítmicos, de intervenções cirúrgicas no substrato arritmogênico, de ablação por radiofreqüência e do desfibrilador implantável provocou um dramático impacto positivo na sobrevida dos pacientes sob alto risco, exigindo uma

criteriosa seleção para a aplicação desses procedimentos de altíssimo custo financeiro, e em nosso país, portanto, também de alto custo social. Dessa forma, a importância da estratificação do risco com métodos não-invasivos transcende e muito o simples interesse acadêmico.

Pedretti,[166] utilizando fração de ejeção inferior a 40%, presença de potenciais tardios, formas repetitivas de ectópicos ventriculares e baixa VFC no Holter, conseguiu, entre 303 sobreviventes de infarto do miocárdio, 47 pacientes para estudo eletrofisiológico invasivo, identificando um selecionado grupo de risco para eventos arrítmicos graves ou fatais. Encontrou um valor preditivo positivo de 65%, quando, além dos parâmetros não-invasivos citados, agregou a indução de taquicardia ventricular monomórfica sustentada no estudo eletrofisiológico.

Conclusões

Considerando-se o baixo valor preditivo positivo das variáveis não-invasivas quando analisadas isoladamente, e que não ultrapassam valores ao redor de 35% para eventos arrítmicos graves, morte súbita e morte cardíaca, é lícito sugerir combinações de vários testes visando apurar a seleção desejada. Muitos estudos com essa orientação[138,143,148,152,156,157,161,166-169] concluíram que a presença de potenciais tardios associados às variáveis obtidas de um registro de Holter, como a baixa VFC e a arritmia ventricular freqüente e complexa, alcançou 58% de valor preditivo positivo e 95% no valor negativo, identificando um grupo de pacientes de alto risco, e portanto, candidatos a algum tipo de conduta mais agressiva. A possibilidade atual dos sistemas de Holter digital serem capacitados a realizar o ECG de alta resolução acena com a possibilidade de um único exame fornecer rapidamente a mais poderosa combinação para valor preditivo positivo de morte súbita pós-infarto. Trata-se, pois, de uma alternativa simples, barata e de fácil execução para a identificação de um pequeno grupo de pacientes sob alto risco de eventos arrítmicos, além de independentes dos dados da função ventricular, podendo ser realizados precocemente, o que antecipa de modo muito favorável a tomada de decisões.

Resumo

O autor analisa grande parte dos assuntos relevantes da eletrocardiografia ambulatorial pelo sistema Holter, com enfoque especial para a cardiogeriatria, revisando e comentando os estudos mais relevantes sobre cada tema abordado.

O esclarecimento de sintomas possíveis de serem provocados por arritmias cardíacas, em especial a síncope e as palpitações. O Holter é comparado com o sistema de monitorização prolongada ou monitor de eventos ou Looper, especificando-se no texto as vantagens e as limitações de cada procedimento diante das mais variadas condições que se apresentam na prática clínica.

Avaliação ampla de pacientes com fibrilação atrial, estudando-os por meio da eletrocardiografia ambulatorial em relação a sintomas, controle de freqüência ventricular e controle dos casos revertidos, além de aspectos relacionados aos agentes utilizados nessa arritmia, ao uso de marca-passo e desfibriladores, às indicações e aos resultados dos modernos métodos de tratamento.

Diagnóstico da isquemia miocárdica durante as atividades diárias. Aqui, é analisado o valor diagnóstico das alterações de ST detectadas no Holter, ressaltando-se o seu emprego apenas nas populações com elevada prevalência ou com diagnóstico conhecido de doença coronária. Aspectos técnicos que envolvem o registro do segmento ST e as perspectivas para o futuro dessa metodologia são também considerados.

Valor prognóstico da isquemia espontânea no Holter nas diferentes formas da doença coronária, ressaltando os resultados dos múltiplos e grandes estudos randomizados na angina crônica estável e no pós-infarto do miocárdio.

Variabilidade da freqüência cardíaca com ênfase no valor desses parâmetros na estratificação de risco para a morte súbita e morte cardíaca no pós-infarto e na insuficiência cardíaca.

Arritmias ventriculares durante as atividades diárias, analisando sua prevalência nas diferentes populações, suas classificações, seu valor prognóstico para evento arrítmico grave, morte súbita e morte cardíaca. A eletrocardiografia ambulatorial destaca-se ainda como o método de escolha para a avaliação da terapêutica antiarrítmica e a investigação da proarritmia.

Bibliografia

1. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. Ann Intern Med 1990; 113:53-68.
2. Bigger JT, Rolnitzky LM, Leahey EB, LaPook JD. Duration of recording; activity protocol. In: Wenger NK, Nock MB, Ringquist I. Chicago: Year Book Medical. Publishers, Inc., 1981. p. 87-102.
3. Crawford MH, et al. ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines for ambulatory electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1999; 34:912-48.

4. Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical pratice. Ann Intern Med 1999; 130:848-56.
5. Scanavaca MI, Brito FS, Grupi CJ, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para diagnóstico e tratamento das arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79:12-7.
6. Reiffel JA, Schulhof E, Joseph B, Severance E, Wyndus P, McNamara A. Optimal duration of transtelephonic ECG monitoring when used for transient symptomatic event detection. J Electrocardiol 1991; 24:165-8.
7. Zimetbaum PJ, Kim KY, Josephson ME, Goldberger AL, Cohen DJ. Diagnostic yield optimal duration of continuous – loop event monitoring for the diagnosis of palpitations. A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 1998; 128:890-5.
8. Grupi CJ, Barbosa AS, Sampaio CR, Moffa PJ. The contribution of event monitor recorder to the diagnosis of symptoms. Arq Bras Cardiol 1998; 70:309-14.
9. Krahn AD, Klein GL, Yee R, Takle-Newhouse T, Noris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Revel investigators. Circulation 1999; 99:406-10.
10. Eldis SM, Levine BJ, Michelson EL, et al. Cardiovascular complaints: correlation with cardiac arrythmias on 24-hour eletrocardiographic monitoring. Chest 1980; 78:456-61.
11. Clark PI, Glasser SP, Spoto Jr E. Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizinnes and syncope. Chest 1980; 77:722-5.
12. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Evaluation of patients with palpitations. N Engl J Med 1998; 388:1369-73.
13. Kus T, Nadeau R, Costi P, Molin F, Primeau R. Comparison of the diagnostic yield of Holter versus transtelephonic monitoring. Can J Cardiol 1995; 11:891-94.
14. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124:16-20.
15. Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, et al. Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. Circulation 1993; 87:1114-22.
16. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1994; 89:224-7.
17. Wu J, Kessler DK, Chakko S, Kessler KM. A cost-effectiveness strategy for transtelephonic arrhythmia monitoring. Am J Cardiol 1995; 75:184-5.
18. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoaculation and risck factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285:2370-5.
19. Savelieva IA, Camm AJ. Silent atrial fibrillation: another Pandora's box. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:145-8.
20. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Folow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 1996; 17(SupplC):48-51.
21. Wolh PA, Kanel WB, McGee DL, et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham Study. Stroke 1983; 14:664-7.
22. Page RL, Wilkinson WE, Chair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC. Asyntomatic arrhythmias in patients whith synthomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1994; 89:224-7.
23. Page RL, Tilsh TW, Connolly SJ, et al. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. Circulation 2003; 107:1141-5.
24. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implicatons for optimal patient care. J Am Coll Cardiol 2004; 43:47-52.
25. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentin S. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. 2004; 25(14):1242-8.
26. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert M, et al. Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. Am Heart J 1992; 124:381.
27. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001; 38:123-66.
28. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. J Am Coll Cardiol 1999; 33:304-10.
29. Rawles JM. What is meant by "controlled" ventricular rate in atrial fibrilation? Br Heart J 1990; 63:157.
30. Ellenbogen KA, Germann LD, O'Callaghan WG, et al. Frequency-dependent effects of verapamil on atrioventricular nodal conduction in man. Circulation 1986; 73:316.
31. Talajic M, Nattel S. Frequency-dependent effects of calcium antagonists on atrioventricular conduction and refractoriness demonstration and characterization in anesthetized dogs. Circulation 1986; 74:1156.
32. Talajic M, Nayebpour M, Jing W, et al. Frequency-dependent effects of diltiazen on the atrioventricular node during experimental atrial fibrillation. Circulation 1989; 80:380.
33. The esmolol versus placebo multicenter study group: intravenous esmolol for the treatment of supraventricular arrhythmias: comparison of efficacy and safety of esmolol, a short acting betablocker with placebo in the treatment of supraventricular artythmias. Am Heart 1986; 111:42.
34. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopatic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 69:1570.
35. Yoshida S, Fukuda M. Risk factors of cerebral embolism in patients with atrial fibrillation. Rinsho Byori 1993; 41:273.
36. Capucci A, Santarelli A, Boriani G, et al. Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. Intern J Cardiol 1992; 36:87.
37. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variabiliy in chronic severe mitral regurgitation. Circulation 1993; 88:127.
38. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. Ann Intern Med 1992; 117:141.
39. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy, and the QT interval. Circulation 1986; 74:340.
40. Binder MJ, Rosene L. Paroxysmal ventricular tachycardia and fibrillation due to quinidine. Am J Med 1952; 12:491.
41. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation ocurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. Circulation 1964; 17:26.
42. Keren A, Tzivone D, Gotlieb S, et al. Atypical ventricular tachycardia (*torsade de pointes*) induced by amiodarone. Chest 1982; 81:384.
43. Brown MA, Smith WM, Lubbe WF. Amiodarone induced *torsade de pointes*. Eur Heart J 1986; 7:234.
44. Mckibbin JK, Pocock W, Barlow JM, et al. Sotalol, hypokalemia, syncope and *torsade de pointes*. Br Heart J 1984; 51:157.
45. Nenvoner PJ, Elonem E, Vuorenmaa T, et al. Prolonged QT interval and severe tachyarrhythmias, common features of sotalol intoxication. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:85.
46. Wang T, Bergstrand RH, Thompson KA, et al. Concentration

dependent pharmacologic properties of sotalol. Am J Cardiol 1986; 57:1160.
47. Anastasian-Nana MI, Anderson J, Stewart JR, et al. Occurrence of exercise induced and spontaneous wide complex tachycardia during therapy with flecainide for complex ventricular arrthythmias: a probable proarrhythmic effect. Am Heart J 1987; 113:1971.
48. Gouaux JL, Ashman R. Atrial fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. Am Heart J 1947; 34:366.
49. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolf-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med 1990; 322:863.
50. Robinson K, Rowland E, Krikler DM. Wolf-Parkinson-White syndrome: atrial fibrillation as the presenting arrhythmia. Br Heart J 1988; 59:578.
51. Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et al. Catheter ablation of acessory atrioventricular pathways (Wolf-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med 1991; 324:1605.
52. Huang SKS. Advances in apllications of radiofrequency current to catheter ablation therapy. PACE 1991; 14:28.
53. Montenero AS, Quayyum A, Franciosa P, et al. Implantable loop recorders: a novel method to judge patients perception of atrial fibrillation. Preliminary results from a pioneer study. J Interv Card Electrophysiol 2004; 10(3):211-20.
54. Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, et al. Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency His bundle ablation for drug refractory, chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. Am J Cardiol 1992; 69:489.
55. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation: review and clinical update. JAMA 1991; 266:1976.
56. Grimm W, Flores BF, Marchlinskic FE. Electrocardiographically documented unnecessary spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. PACE 1992; 15:1667.
57. CASS – Principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass: survival data. Circulation 1983; 68:567-73.
58. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, et al. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and in asymptomatic patients with documented coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 60:778-83.
59. Robb GP, Marks HH. Latent coronary artery disease: determination of its presence and severity by exercise electrocardiogram. Am J Cardiol 1964; 13:603-10.
60. Balasobramanian V, Lahiri A, Green Hl, et al. Ambulatory ST segment monitoring: problems, pitfalls, solutions and clinical aplications. Br Heart J 1980; 44:419.
61. Cohn PF. Asymptomatic coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, management. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1981; 50:55.
62. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. New York: Marcel Dekker, 1986.
63. Cohn PF, Sodums MT, Lawson WE, et al. Frequent episodes of silent myocardial ischemia after apparently uncomplicated myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1986; 8:982.
64. Schang SJ, Pepine CJ. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. Am J Cardiol 1977; 39:396.
65. Deedwania P, Carbajal E. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective. Arch Intern Med 1991; 151:2373-82.
66. Deedwania P, Carbajal E. Ambulatory electrocardiographic evaluation of asymptomatic, unstable, and stable coronary artery disease patients for myocardial ischemia. Cardiol Clin 1992; 10:417.
67. Rocco M, Nabel E, Campbell S, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. Circulation 1988; 78:877-84.
68. Deedwania P, Carbajal E. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional drug therapy. Am J Cardiol 1990; 65:1090-6.
69. Deedwania P, Carbajal E. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation 1990; 81:748-56.
70. Tzivone D, Benthorin J, Gavish A, et al. Holter recording during treadmill testing in assessing myocardial ischemia changes. Am J Cardiol 1985; 55:1200.
71. Huerta EM, Pardial R. Isquemia miocárdica silente. Métodos diagnósticos. Significado prognóstico y tratamento. Rev Esp Cardiol 1988; 41:355.
72. Deedwania P, Nelson J. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life: hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. Circulation 1990; 82:1296.
73. Deedwania P, Carbajal E. Anti-ischemic effects of atenolol versus nifedipine in patients with coronary artery disease and ambulatory silent ischemia. J Am Coll Cardiol 1991; 17:963.
74. Deedwania P, Pepine CJ, Cohn P, et al. For the ASIST study group. The morning increase in myocardial ischemia is effectively suppressed by atenolol. Circulation 1993; 88:1594.
75. Cohn PF, Kannel WB. Recognition, pathogeneses and management options in silent coronary artery disease. Summary Circulation 1987; 75:54.
76. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, et al. Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. Am J Cardiol 1984; 54:1195.
77. Armstrong WF, Jordan JW, Morris SM, et al. Prevalence and magnitude of ST segment and T wave abnormalities in normal men during continous ambulatory eletrocardiography. Am J Cardiol 1982; 49:1638-42.
78. Quyyumi AA, Wright C, Fow K. Ambulatory electrocardiographic ST segment changes in healthy volunteers. Br Heart J 1983; 50:460.
79. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, et al. Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation symptoms and heart rate changes. Lancet 1983; 2:753.
80. Deanfiled JE, Shen MJ, Selwyn AP. Clinical evaluation of transient myocardial ischemia during daily life. Am J Med 1985; 79:18.
81. Mulcahy D, Keegan J, Crean P, et al. Silent myocardial ischemia in chronic stable angina: a study of its frequency and characteristics in 150 patients. Br Heart J 1988; 60:417-23.
82. Deanfield JE, Selwyng AP, Healz MJ. Variability of "stable angina" revealed by ST Holter monitoring: implications for clinical investigation. Circulation 1986; 74:400.
83. Tzivone D, Gavish A, Benhorin J, et al. Day-to-day variability of myocardial ischemic episodes in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 60:1003.
84. Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Deafield M, et al. Variability of episodic ST segment depression in chronic stable angina: implications for individual and group trials of therapeutic efficacy. JACC 1994; 23:66-73.
85. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K. Intermitent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. Circulation 1982; 66:1150-3.
86. Schaper J. Effects of multiple ischemic events on human myocardium – an ultrastructural study. Eur Heart J 1988; 9:141-9.
87. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988; 12:56-62.
88. Goodman SG, Freeman MR, Armstrong PW, et al. Does ambulatory monitoring contribute to exercise testing and myocardial perfusion scintigraphy in the prediction of the extent of coronary artery disease in stable angina? Am J Cardiol 1994; 73:747-52.
89. Heblad B, June-Moller S, Svensson K, et al. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory

long term ECG recording. "Men born in 1914" from Malmo, Sweden. Eur Heart J 1989; 10:149-58.
90. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects > 60 years of age. Am J Cardiol 1992; 70:748-51.
91. Raby KE, Barry J, Treasure CB, et al. Usefulness of Holter monitoring for detecting myocardial ischemia in patients with nondiagnostic exercise treadmill test. Am J Cardiol 1993; 72:889-93.
92. Kennedy HL, Seiler SM, Sprague MK, et al. Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long term prognosis. Am J Cardiol 1990; 65:14-21.
93. Patel D, Mulcahy D, Curzen N, et al. Prognostic significance of transient ST segment changes after coronary artery bypass surgery: a long term (4-10 year) follow-up study. Br Heart J 1993; 70:337-41.
94. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. N England J Med 1986; 314:1214-9.
95. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1987; 10:756-60.
96. Stern S, Tzivone D. Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. Br Heart J 1974; 36:481-6.
97. Mulcahy D, Parameshwar J, Holdright D, et al. Value of ambulatory ST segment monitoring in patients with chronic stable angina: does measurement of the "total ischaemic burden" assist with management? Br Heart J 1992; 67:47-52.
98. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, et al. Prognostic implications of myocardial ischemia during daily life in low risk patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1993; 21:700-8.
99. Tzivone D, Weisz G, Gavish A, et al. Comparison of mortality and myocardial infarction rates in stable angina pectoris with and without ischaemic episodes during daily activities. Am J Cardiol 1989; 63:273-6.
100. Yeung AC, Barry J, Orav J, et al. Effects of asymptomatic ischemia on long term prognosis in chronic stable coronary disease. Circulation 1991; 83:1598-604.
101. The TIBET Study Group. The total ischemic burden european trial: design, methodology, and management. Cardiovasc Drug Ther 1992; 6:379-86.
102. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm. The APSIS Study Group. Am J Cardiol 1999; 84:1151-7.
103. Von Arnim Th for the TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) investigators. Prognostic significance of transient ischemic episodes; response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS follow up. J Am Coll Cardiol 1996; 28:20-4.
104. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation 1990; 81:748-56.
105. Deedwania PC, Carbajal EV. Usefulness of ambulatory silent myocardial ischemia added to the prognostic value of exercise test parameters in predicting risk of cardiac death in patients with stable angina pectoris and exercise-induced myocardial ischemia. Am J Cardiol 1991; 68:1279-86.
106. Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. Circulation 1988; 78:877-84.
107. Davies RS, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. Two year follow-up outcomes of patients randomizedto initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997; 95:2037-43.
108. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. JAMA 1988; 259:1030-5.
109. Bonaduce D, Petretta M, Lanzillo T, et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischaemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1991; 12:186-93.
110. Currie P, Ashby D, Saltissi S. Prognostic value of ambulatory ST segment monitoring compared with exercise testing at 1-3 months after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1994; 15:54-60.
111. Chandra NC, Ouyang P, Abell RT, et al. Assessment of early post-infarction ischemia: correlation between ambulatory electrocardiographic monitoring and exercise treadmill testing. Am J of Med 1993; 95:371-6.
112. Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V, et al. Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on predischarge electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69:579-83.
113. Moss AJ, Camilla J, Mietlowski W, et al. Prognostic grading and significance of ventricular prematures beats after recovery from myocardial infarction. Circulation 1975; 51:204-9.
114. Lown B, Wolf FM. Approaches to sudden death from coronary heart diseases. Circulation 1971; 44:130-42.
115. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two years experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457-64.
116. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P, et al. Assessment of Holter ST monitoring for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. Br Heart J 1993; 70:233-40.
117. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. N Eng J Med 1996; 334:65-70.
118. Cohn PF. Isquemia silenciosa do miocárdio. Estado Atual. Conceitos Modernos Sobre Doenças Cardiovasculares 1987; 6:1-5.
119. Boven AJ van, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Reduction of transientmyocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. Circulation 1996; 94:1503-5.
120. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation 1997; 95:324-8.
121. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. JAMA 279:1643-50.
122. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:168-75.
123. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, et al. Effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 102:846-51.
124. Mansur AP, Serrano Jr CV, Nicolau JC, et al. Effect of cholesterol lowering therapy on positive exercise tests in patients with jypercholesterolaemia and normal angiograms. Heart 1999; 82:689-93.
125. Benhorin J, Badilini F, Moss AJ, et al. New approach to detection of ischemic-type ST segment depression. In Moss AJ, Stern S. Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. London: W. B. Saunders; 1996:345.
126. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. JAMA 1993; 269:2379-85.
127. Badilini F, Zareba W, Titlebaum EL, Moss AJ. Analysis of ST segment variability in Holter recordings. In Moss AJ, Stern S. Noninvasive Eletrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. London: W. B. Saunders, 1996. p. 357.
128. Schwartz PJ, Bilman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in

ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: an experimental preparation for sudden cardiac death. Circulation 1984; 69:790-800.
129. Farrel TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in postinfarction patients. Circulation 1991; 83:945-52.
130. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. Circulation 1988; 78: 969-79.
131. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased normality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256-62.
132. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympathovagal interaction in normal and hypertensive subjects. J Hypertens 1984; 2:383-5.
133. Brito FS, Brito Jr FS, Safi Jr J. Reprodutibilidade dos índices da variabilidade da RR na doença coronária obstrutiva crônica. Análise pelo Holter de 24 horas. Rev Soc Cardiol Est de São Paulo 1994; 4:5.
134. Brito FS, Brito Jr SB, Safi Jr J. Ritmo circadiano da modulação autonômica do coração. Estudo pela variabilidade de RR em gravações de Holter de 24 horas. Rev Soc Cardiol Est de São Paulo 1994; 4:12.
135. Bigger TJ, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69:891-8.
136. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 32:406-12.
137. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, et al. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1994; 74:340-5.
138. Bigger Jr JT, Coromillas J, Rolnitzky LM, Fliess JL, Kleiger JL, and the Multicenter Diltiazen Postinfarction Trial Investigators. The effect of Diltiazen on cardiac rate and rhythm after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65:539-46.
139. Paker M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. Circulation 1985; 72:681-5.
140. Hoffman BF, Singer DH. Effects of digitalis on the electric activity of cardiac fibers. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7:226-60.
141. Casolo C, Balli E, Taddei T, et al. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart faillure. Am J Cardiol 1989; 64:1162-7.
142. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory eletrocardiographic variables and the signal averaged eletrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18:687-97.
143. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256-62.
144. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 60:1239-45.
145. Counihan PJ, Lu F, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. Circulation 1993 (in press).
146. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993; 21:729-36.
147. Chiang B, Perlman L, Ostrander L, Epstein F. Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden cardiac death in the Tecumseh epidemiologic study. Ann Intern Med 1969; 79:1159-65.
148. Coronary Drug Project Research Group: prognostic importance of premature beats following myocardial infarction. JAMA 1973; 223:116-22.
149. Marcus FI. Ventricular arrhythmias. In: Moss AJ, Stern S (eds.). Noninvasive Electrocardiology: clinical aspects of Holter monitoring. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p. 49-57.
150. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiografic findings in apparently healthy subjects > 60 years of age. Am J Cardiol 1984; 23:916-25.
151. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg J, Frank C, Shapiro S. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1977; 297:750-6.
152. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller P, Rolnitzky LM. The relationships among venticular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984; 69:250-8.
153. Brito FS, Brito Jr FS. Eletrocardiografia dinâmica – Holter. Relato de caso. Rebrampa 1995; 8:7-10.
154. Maron BJ, Roberts WC, Edwards JE, et al. Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients without previous functional limitation. Am J Cardiol 1978: 41:803-10.
155. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzoni MG, Rovelli F, and the GISSI-2 investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era GISSI-2 results. Circulation 1993; 87:312-22.
156. De Sutter J, Kazmierczak J, Fonteyne W, Tavernier R, Jordaens LJ. Factors determining long-term outcomes and survival in patients with coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmias. PACE 2000; 23(Part II):1947-52.
157. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309:331-5.
158. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA, Hartz VL, Mason JW, and ESVEM Investigators. Predictors of arrhythmic monitoring and exercise treadmill testing. Am J of Med 1993; 95:371-6.
159. Moss AJ, Davis HT, De Camila J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. Circulation 1979; 60:998-1003.
160. Hallstrom AP, Bigger Jr JT, Roden D, et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured one year after myocardial infarction in patients with asymptomatic ventricular arrhythmia early after infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 19:259-64.
161. Gomes JA, Winters SL, IP J, Tepper D, Kjellgren O. Identification of patients with high risk of arrhythmic mortality. Cardiology Clinics 1993; 11:55-63.
162. Myerburg RJ, Kessler KM. Ventricular fibrillation. In: Kastor JA. (Ed). Arrhythmias. Philadelphia: WB Saunders, 1994. p. 395-420.
163. Schulzer Jr RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. Am J Med 1977; 62:192-7.
164. Mukharji J, Rude RE, Poole K, and cooperating investigators. Multicenter Investigation of Limitation of the Infarct Size (MILIS). Late sudden death following acute myocardial infarction: importance of combined presence of repetitive ventricular ectopy and left ventricular dysfunction. Clin Res 1982; 30:108.
165. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. For the BHAT Study Group: prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1987; 10:231-42.
166. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1993; 71:1131-41.
167. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, et al. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden

death in the first year after myocardial infarction, based on the signal averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. J Am Coll Cardiol 1987; 10:349-57.
168. El Sherif N, Ursell SN Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal averaged electrocardiogram depends on the time of recording in the post-infarction period. Am Heart J 1989; 118:256-64.
169. Kuchar DL, Samuel L, Thorburn C. Natural history and prognostic significance of late potencials up to 5 years after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1990; 15:724.
170. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, Friedman PL, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular disfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348:7-12.
171. Ceremuzynsky L, Kleczar E, Krzeminska PM, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction; a double-blind, placebo-controlled, pilot study. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1056-62.
172. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recente myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarction Amiodarona Trial Investigators. Lancet 1997; 349:667-74.
173. Cairns JA, Connoly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular depolarizations: CAMIAT Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial Investigators. Lancet 1997; 349:675-82.
174. Stramba-Badiale M, Dihel L. Evaluating Proarrhythmia. In: Zareba W, Maison-Blanche P, Locati EH (Eds). Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice. Armonk NY: Futura Publishing Company Inc., 2001. p. 465-74.

Capítulo 2

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 Horas (MAPA)

Renato Scotti Bagnatori

Pontos-chave

- A pressão arterial média em 24 horas da MAPA é muito mais representativa da carga pressórica imposta ao sistema cardiovascular que as medidas isoladas e casuais.
- A MAPA fornece inúmeras vantagens: fornece número superior de medidas mostrando o comportamento fisiológico da pressão arterial nas 24 horas; permite analisar o comportamento da pressão arterial fora do consultório; retira a interferência do observador durante a medição e identifica pessoas cuja pressão arterial não sofre descenso noturno.
- O método da MAPA está consolidado no diagnóstico do efeito da hipertensão do avental branco, hipertensão "mascarada" ou normotensão do avental branco; e na avaliação de episódios de hipotensão arterial.
- São variáveis com valor prognóstico obtidas pela MAPA: médias de pressão arterial de 24 horas, ritmo de vigília-sono da PA, variabilidade e pressão de pulso.
- A ausência de descenso noturno implica em pior prognóstico, com maior incidência de acidentes vasculares cerebrais e maior mortalidade cardiovascular.
- Apesar de extremamente útil na avaliação da eficácia da terapia anti-hipertensiva, ainda são necessários estudos que demonstrem que o tratamento guiado pelos valores da MAPA é superior ao convencional na redução da morbidade e da mortalidade.
- Recomenda-se que a MAPA seja repetida anualmente nos pacientes com hipertensão do avental branco, devido à possibilidade de a pessoa tornar-se hipertensa, e anualmente nos pacientes com importante efeito do avental branco, para avaliação do controle terapêutico da hipertensão arterial.

Introdução

Com a criação do esfigmomanômetro, em 1886,[1] medidas casuais da pressão arterial passaram a ser utilizadas para o diagnóstico e a avaliação prognóstica e de eficácia da terapia medicamentosa. Ainda nos dias atuais, a medida casual da pressão arterial em consultório é considerada procedimento-padrão para o diagnóstico da hipertensão arterial e para o seguimento dos pacientes hipertensos.[2,3] Entretanto, cada vez mais tem sido questionada a representatividade de medidas isoladas e casuais sobre a carga diária pressórica imposta ao coração e às artérias. Já existe evidência substancial de que a pressão arterial média em 24 horas seja muito mais representativa dessa carga, sobretudo em indivíduos hipertensos, nos quais a pressão arterial se encontra em níveis acima do fisiológico.[4]

Sabe-se que a incidência de eventos cardiovasculares potencialmente perigosos possui um padrão diurno, tendendo a ser maior no período da manhã.[5] Com a medição da pressão arterial a intervalos regulares durante o período de 24 horas, por meio da MAPA, podemos avaliar de maneira mais fisiológica o ritmo circadiano da pressão. Assim, o método nos traz informações relevantes e confiáveis a respeito do comportamento pressórico do indivíduo, com implicações prognósticas.

Há, então, um grande número de vantagens da **monitorização ambulatorial da pressão arterial** (**MAPA**)em relação às medidas isoladas de consultório. A técnica nos fornece um número superior de medidas, refletindo melhor a pressão arterial real do indivíduo,[6] devido a um

alto grau de estabilidade dos valores médios de pressão arterial, calculados nos períodos de 24 horas, durante vigília e sono. Além disso, a MAPA nos permite analisar um cenário fora do ambiente hospitalar/consultório, contribuindo com a identificação de pessoas com o **efeito do avental branco.**[7] Ela nos mostra o comportamento fisiológico da pressão arterial durante as 24 horas do dia, e não em uma situação artificial, um momento pontual, com o indivíduo sentado no consultório médico. O método também nos auxilia na interpretação da resposta do paciente ao esquema anti-hipertensivo adotado, permitindo-nos decidir com base em um maior número de medidas (o comportamento pressórico de 24 horas).[6] Retira o viés do observador durante a medida da pressão arterial e a calibração inadequada dos aparelhos utilizados em consultório, principalmente os aneróides. E, finalmente, auxilia-nos, também, na identificação dos indivíduos cuja pressão arterial não sofre o descenso fisiológico noturno, os quais apresentam maior morbidade cardiovascular,[8] como veremos a seguir.

Neste contexto, o método que se consolida é a MAPA. Com os avanços no conhecimento dos equipamentos e das técnicas de avaliação da pressão arterial em 24 horas, este método vem sendo cada vez mais utilizado em nosso meio, permitindo a avaliação fidedigna da pressão arterial durante as atividades usuais do paciente, fato demonstrado por Kain et al., ainda na década de 1960.[9]

Atualmente, diversas diretrizes normatizam a utilização da MAPA (Tabela I), que vem se expandindo durante os últimos anos.

Em relação às limitações do método, podemos citar aquelas relacionadas aos equipamentos: não-validação de determinados aparelhos, perdas de dados e o incômodo causado ao paciente, principalmente o desconforto durante as medidas noturnas, o que pode interferir nos valores da pressão arterial obtidos durante essa fase do dia. Além dessas limitações, pacientes com valores muito altos de pressão arterial sistólica, situações clínicas associadas a distúrbios do movimento (por exemplo, parkinsonismo), pulsos arrítmicos (portadores de arritmia – *flutter* e fibrilação atriais) e braços que não permitam o ajuste adequado do manguito também configuram situações limitantes ao emprego do método.[10]

MAPA e seu valor diagnóstico

O uso da MAPA, embora ainda não aceito de forma plena como opção para o diagnóstico definitivo de hipertensão arterial, vem sendo referendado por algumas diretrizes como o VII Joint National Committee (JNC VII),[11] por documento da Organização Mundial da Saúde,[12] pelas V Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial[15] e também pelas Diretrizes das Sociedades Européias de Cardiologia e Hipertensão.[13,14]

A obtenção de valores confiáveis e representativos do comportamento da pressão arterial no período de 24 horas é indispensável para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes submetidos ao método. Embora os valores diagnósticos para hipertensão já estejam definidos e referendados por diretrizes nacionais e internacionais,[11,13,15] estudos populacionais intervencionistas ainda são necessários para que a MAPA seja definitivamente incorporada aos algoritmos para diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial. Dados da American Heart Association[16] apenas citam o potencial valor da MAPA como ferramenta diagnóstica. Apenas as recomendações canadenses para o diagnóstico e tratamento da hipertensão, publicadas em 2006,[17] concluíram que há evidências suficientes para a utilização da MAPA como opção diagnóstica em pacientes com hipertensão essencial leve a moderada não complicada.

Tabela I. Principais indicações da MAPA de acordo com algumas diretrizes

	IV Diretriz Brasileira MAPA[10]	European Society of Hypertension[14]	VII JNC[11]
Hipertensão do avental branco	X	X	X
Avaliação da eficácia terapêutica	X	X	X
Hipertensão episódica			
Hipertensão resistente	X	X	X
Hipertensão noturna		X	
Episódios de hipotensão	X	X	X
Episódios de síncope			
Disfunção autonômica		X	X
Normotensos com LAO	X		
HAS em gestantes		X	X
Comportamento vigília-sono		X	

HAS: hipertensão arterial sistêmica; LAO: lesão de órgão-alvo.

Uma das maiores contribuições do método é, sem dúvida, nos casos do efeito do avental branco (EAB), definido como a obtenção de valores pressóricos maiores, na presença do médico, em relação àqueles obtidos fora do consultório.[18] Considera-se o EAB importante quando a diferença é superior a 20 e 10 mmHg, respectivamente na pressão sistólica e diastólica.[10] Se a magnitude desses valores acarretar em mudança de diagnóstico, passando a caracterizar hipertensão arterial no consultório (PA igual ou acima de 140 x 90 mmHg), sem correspondência fora dele (valores médios na MAPA durante o período de vigília iguais ou abaixo de 135 x 85 mmHg), faz-se então o diagnóstico da hipertensão do avental branco (HAB).[10]

A prevalência da HAB é alta. Dados de literatura mostram algo em torno de 10% na população geral,[19] chegando em 15% a 50% em indivíduos hipertensos com elevação leve a moderada dos níveis pressóricos em consultório.[20]

Antigamente a HAB era considerada como de comportamento benigno, mas, atualmente, evidências comprovam que os indivíduos nessa situação apresentam risco cardiovascular intermediário entre os hipertensos e os normotensos.[19,21,22] Além disso, existe maior chance desses pacientes desenvolverem hipertensão arterial sistêmica no decorrer do tempo (risco dobrado em relação à população geral), o que implica em um seguimento clínico regular,[23] com recomendações para realização anual de MAPA.

Portanto, a MAPA exerce papel essencial no auxílio diagnóstico nessa circunstância específica, de grande impacto econômico-social e altamente prevalente em nosso meio. Na Figura 1 são indicados os aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com hipertensão do avental branco.

Outra condição, também elucidada pela MAPA, é a chamada normotensão do avental branco ou hipertensão "mascarada", comportamento oposto ao da HAB. A prevalência da hipertensão "mascarada" varia bastante conforme dados de literatura e populações diferentes (9% no estudo italiano PAMELA,[19] 13,4% no estudo japonês Ohasama,[24] 23% em voluntários normotensos e 11% em indivíduos encaminhados à MAPA,[23] de acordo com estudo de Ben-Dov et al.[25]). O mecanismo fisiopatológico não é muito bem conhecido, mas dados da literatura sugerem que o prognóstico seja bastante parecido com o de indivíduos hipertensos, determinando maior prevalência de lesões de órgãos-alvo do que em indivíduos normotensos.[26]

A Figura 2 mostra de forma esquemática as diversas possibilidades decorrentes das diferenças da pressão arterial obtidas no consultório (considerando valores limítrofes de 140 x 90 mmHg) e por intermédio da MAPA (adotando-se 135 x 85 mmHg como limites de normalidade).

Algumas outras condições menos freqüentes também podem constituir-se em indicações para a MAPA, tais como a hipertensão arterial episódica ou paroxística (como no feocromocitoma) e a hipertensão limítrofe.

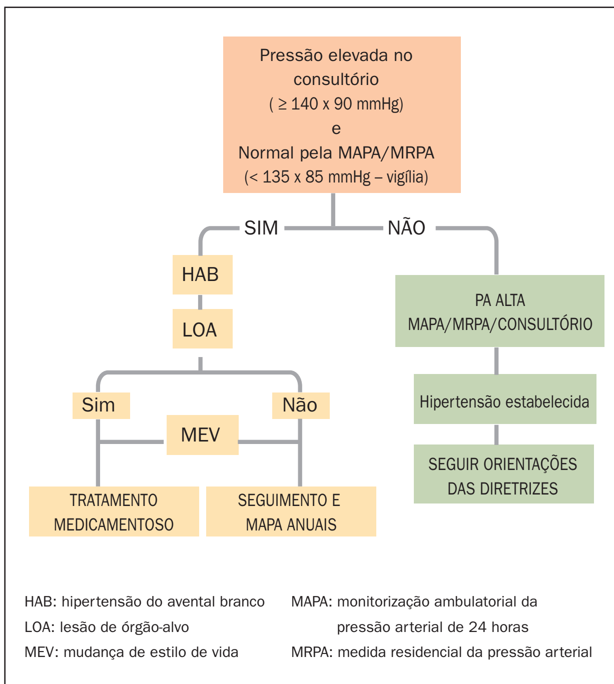


Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico, tratamento e seguimento da hipertensão do avental branco (HAB).

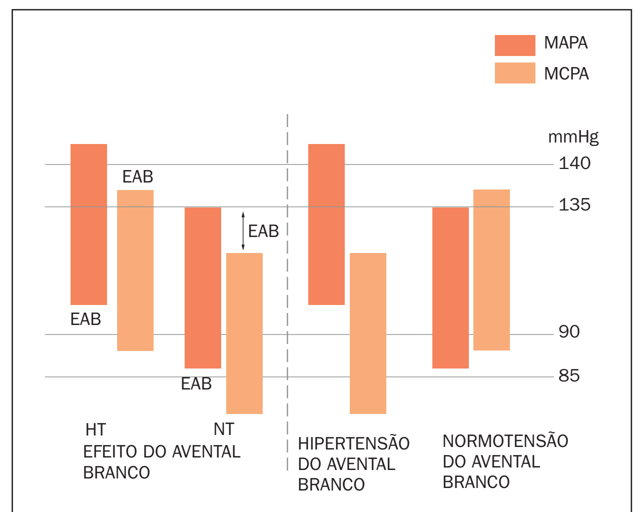


Figura 2. Possibilidades de comportamento da pressão arterial pelas medidas de consultório e pela MAPA (HT = hipertensão; NT = normotensão; EAB = efeito do avental branco; MCPA = medida casual da pressão arterial; MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial).

Ainda sem a recomendação formal de todos os consensos e diretrizes para o diagnóstico da hipertensão arterial, a MAPA é, sem dúvida alguma, um método excelente para a avaliação dos pacientes hipertensos, sobretudo nas situações previamente citadas. Para a prática clínica, pode-se recorrer ao estudo clássico de Stergiou et al.,[27] que avaliaram 106 pacientes hipertensos submetidos às medidas casuais em consultório, à MAPA e a medidas domiciliares. A sensibilidade diagnóstica encontrada para os três métodos foi praticamente a mesma – 70% para as medidas de consultório, 58% para as medidas domiciliares e 62% para a MAPA –, embora a hipertensão do avental branco tenha sido diagnosticada apenas pela MAPA, constituindo-se um importante diferencial do método.

MAPA e prognóstico do paciente hipertenso

Muitos estudos clínicos têm mostrado que a pressão arterial de 24 horas possui maior implicação prognóstica que medidas clínicas isoladas. A partir dos dados obtidos pela MAPA, podemos fazer uma avaliação prognóstica detalhada e individualizada.

Médias de pressão arterial

Dentre os parâmetros obtidos pela MAPA, as médias de pressão arterial são os melhores dados a serem analisados, por apresentarem maiores índices de correlação com o diagnóstico e o prognóstico cardiovascular, tendo sido o único parâmetro relacionado a alteração na mortalidade.

Já na década de 1990, Okubo et al.[28] estabeleceram correlação entre níveis de pressão arterial pela MAPA e mortalidade. A partir de valores médios de PA sistólica de 128 mmHg (120-133 mmHg) e de 74 mmHg (65-78 mmHg) para a diastólica, houve aumento de mortalidade em uma população particular de idosos japoneses.

Estudos mostram que há correlação melhor e nítida entre as medidas de pressão arterial obtidas pela MAPA e mudanças estruturais na circulação sistêmica e no coração. Em pacientes hipertensos, com evidência de hipertrofia ventricular esquerda, a MAPA revelou uma relação estreita entre o índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) e a média das pressões sistólica e diastólica de 24 horas.[29] Tal correlação não foi constatada com medidas clínicas isoladas.[30]

Shimada et al.[31] demonstraram associação nítida entre a pressão arterial média de 24 horas e a doença cerebrovascular hipertensiva. Além disso, a excreção renal de albumina em 24 horas e a microalbuminúria, ambos marcadores de alterações renais decorrentes da doença hipertensiva, também estiveram associadas a alterações nas médias de pressão arterial de 24 horas.[31,32]

Já em outro estudo, Systolic Hypertension in Europe Study (Syst-Eur), em uma população de 808 indivíduos avaliados durante um período médio de quatro anos, demonstrou-se que os valores de pressão arterial obtidos pela MAPA, especialmente a média da pressão sistólica durante o sono, foram preditores de eventos cardiovasculares totais (cardíacos e doença cerebrovascular).[33] A Tabela II mostra os valores de médias da pressão arterial atualmente aceitos para os períodos de 24 horas e vigília e sono, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de MAPA.

Ritmo circadiano da pressão arterial (vigília-sono)

Não são apenas os valores médios da pressão arterial nas 24 horas que trazem implicações prognósticas significativas, mas também determinados padrões de comportamento de variação dos níveis pressóricos durante o período de gravação, especialmente as alterações entre o dia e a noite.

O comportamento circadiano da pressão arterial tem características peculiares durante as 24 horas, mostrando uma elevação entre as 6 e 12 horas, seguida de outra, menos intensa, no intervalo das 16 às 18 horas. Entre as 12 e as 16 horas observa-se ligeira queda, seguida de maior redução no período das 18 às 24 horas. Esta redução continua a ocorrer, atingindo o nadir após duas horas do início do sono. Após esse maior descenso, a pressão arterial começa a se elevar, inicialmente de uma maneira modesta, e depois mais intensa, coincidindo com o despertar.[18] Pode ocorrer, em alguns pacientes, uma elevação abrupta e intensa nesse momento, com importância clínica.

A grande maioria dos pacientes hipertensos possui esse padrão circadiano de pressão arterial preservado, com níveis pressóricos 10% a 20% menores durante o sono, em relação ao período de vigília. Tal perfil apenas se diferencia do de pessoas normotensas quanto ao valor de pressão (limites maiores), embora mantenha padrão semelhante de comportamento, com valores maiores durante a vigília e menores durante as primeiras horas do sono.[34]

Muitos investigadores têm demonstrado que alterações desse padrão de comportamento levam a implicações prognósticas, como lesões em órgãos-alvo, nas populações hipertensas que não apresentem pelo menos 10% de queda nos níveis pressóricos no sono, em relação ao período de vigília.

Tabela II. Valores anormais de médias de PA

	Média da pressão arterial anormal (mmHg)	
	Sistólica	Diastólica
24 horas	> 130	> 80
Vigília	> 135	> 85
Sono	> 120	> 70

O'Brien et al. foram dos primeiros a chamar a atenção para o pior prognóstico de pacientes que não apresentavam descenso noturno,[35] com maior probabilidade de acidentes vasculares encefálicos.

A ausência de descenso noturno ou descenso atenuado (queda inferior a 10% dos níveis de PA do dia) é observada com freqüência em grupos de pacientes com alto risco cardiovascular (negros, diabéticos, renais crônicos, portadores de síndrome da apnéia obstrutiva do sono ou de algumas formas de hipertensão arterial secundária) e está fortemente associada a pior prognóstico. A ausência de descenso noturno, especificamente, foi associada a maior incidência de acidentes vasculares cerebrais[2,34,37,38] e maior mortalidade de origem cardiovascular.[36]

Ao contrário, a ocorrência de descenso extremo (queda dos níveis pressóricos maior que 20% comparado aos valores da vigília) provavelmente também está associada a pior prognóstico. Sua associação com risco aumentado de acidente vascular cerebral isquêmico é ainda controversa, mas já relatada por alguns autores como Kario et al.[38]

Variabilidade da pressão arterial

Sabe-se que a variabilidade da pressão arterial guarda íntima relação prognóstica com eventos cardiovasculares. Entretanto, sua avaliação pela MAPA ainda não é bem feita, devido à técnica utilizada. A melhor avaliação da variabilidade é possível apenas por meio do registro contínuo da pressão, batimento a batimento. Sendo assim, não se pode inferir, pelo desvio-padrão das medidas obtidas pela MAPA, o prognóstico do paciente avaliado.

Alguns estudos que utilizaram técnicas intrarteriais de medição mostraram íntima associação entre maior variabilidade da pressão arterial e pior prognóstico cardiovascular.[39]

Pressão de pulso

Até o momento não existem estudos prospectivos, com delineamento apropriado, que tenham determinado pela MAPA o real significado prognóstico da pressão de pulso na população em geral. Apesar de ter sido considerada um potencial marcador prognóstico, especialmente em indivíduos acima dos 55 anos,[40] sabe-se que ela pode ser superestimada, em medidas de consultório, pela simples reação de alerta e tensão do paciente frente ao médico.

Verdecchia et al.,[41] estudando cerca de 2.000 pacientes pela MAPA, definiram como de alto risco os indivíduos que apresentaram pressão de pulso maior que 53 mmHg, com taxas de risco maiores para eventos cardiovasculares.

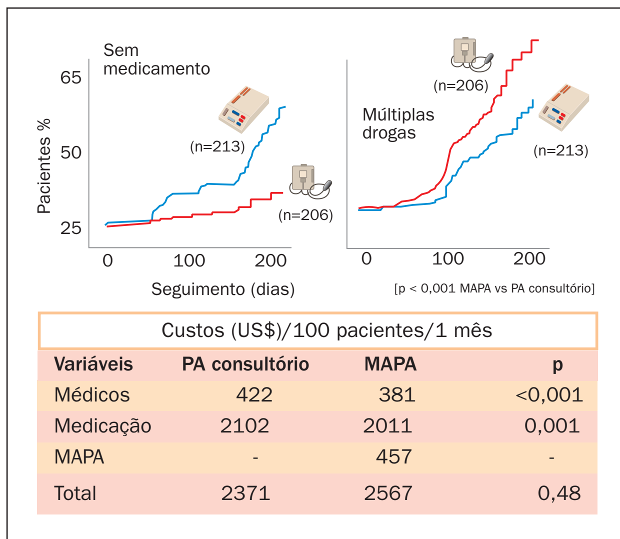
Avaliação da terapia anti-hipertensiva pela MAPA

É indiscutível a necessidade do perfeito controle dos níveis de pressão arterial sistêmica durante as 24 horas do dia. Entretanto, levantamento de dados de consultórios e estudos populacionais mostram que uma grande fatia dos pacientes hipertensos não apresenta controle adequado dos níveis pressóricos.[42,43] A taxa de sucesso no controle da pressão arterial pelo tratamento anti-hipertensivo varia muito de acordo com o método de análise avaliado: medidas isoladas no consultório *versus* valores obtidos pela MAPA. A avaliação e o seguimento dos pacientes hipertensos sob terapia medicamentosa parecem ser mais adequados quando utilizamos a MAPA. Em mais de 12.000 indivíduos hipertensos tratados, em centros de atenção primária à saúde na Espanha, o controle ideal da hipertensão foi atingido em uma maior proporção de pacientes de acordo com a MAPA (51,6%), comparado com medidas isoladas de consultório (23,4%).[44]

Uma proporção significativa de hipertensos tratados e não tratados, aparentemente não controlados em consultório, está na verdade bem controlada, quando os pacientes são submetidos a MAPA. Sua avaliação de risco cardiovascular, no momento da consulta, acaba superestimando o risco real desses pacientes. No entanto, o contrário também é verdadeiro: muitos pacientes têm seu risco subestimado quando apresentam níveis pressóricos controlados em consultório, mas mal controlados quando avaliados pela MAPA. Portanto, para a definição do verdadeiro risco cardiovascular do paciente hipertenso, as medidas da PA em consultório devem ser acompanhadas por medidas ambulatoriais, por meio da monitorização da PA extra-consultório.

Um fator limitante a prática da MAPA na clínica médica seria, sem dúvida alguma, o custo. Mas será que esse custo final é significativamente maior em relação à medidas isoladas de consultório? Staessen et al.[46] demonstraram que não, quando avaliaram 419 pacientes tratados. Em 213 pacientes foram utilizados os valores da MAPA como base para o controle, e em 206, os valores das medidas de consultório. O grupo controlado pela MAPA não apresentou custo significativamente maior que o grupo controlado pelas medidas de PA em consultório. Três aspectos sustentaram esse achado: indivíduos com hipertensão do avental branco foram excluídos do grupo que recebeu tratamento medicamentoso. A quantidade de medicamentos utilizada pelo grupo controlado com a MAPA foi significativamente menor e o número de consultas médicas também foi reduzido neste grupo. Mesmo com a realização repetida da MAPA, o custo de seguimento foi compensado pelas três variáveis já citadas (Figura 3).

Apesar de extremamente útil no acompanhamento da terapêutica de pacientes hipertensos, ainda são necessários grandes estudos que demonstrem de maneira definitiva a diminuição da morbidade e mortalidade da hipertensão arterial com o uso da MAPA. Entretanto, acredita-se que sua utilização na prática clínica deverá ser cada vez mais expandida em face às evidências crescentes nos últimos tempos.



Custos (US$)/100 pacientes/1 mês			
Variáveis	PA consultório	MAPA	p
Médicos	422	381	<0,001
Medicação	2102	2011	0,001
MAPA	-	457	-
Total	2371	2567	0,48

Figura 3. Avaliação de custos do tratamento anti-hipertensivo para o controle da pressão arterial. Usando-se as medidas casuais ou a MAPA, segundo Staessen et al.[46]

Atualmente, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia,[10] recomenda-se que o exame seja repetido anualmente em pacientes com hipertensão do avental branco, devido à possibilidade do indivíduo tornar-se hipertenso e na avaliação do controle da hipertensão arterial nos hipertensos sob tratamento que apresentem importante efeito do avental branco.

MAPA – o exame, análise e interpretação

Desde o aparecimento no mercado dos primeiros aparelhos automáticos e portáteis, ocorreram vários avanços no método. Isso levou a uma expressiva redução no tamanho e no peso do equipamento, assim como na diminuição dos ruídos emitidos pelo dispositivo na medida da pressão arterial. Tais mudanças tornaram o método mais aceitável e, de forma geral, mais tolerado pelos pacientes. Vários equipamentos estão disponíveis no mercado, lembrando que estes devem ser validados por protocolos internacionais para seu uso.

O número de dados obtidos com esses aparelhos é significativo.[46] De maneira geral, entre os dispositivos validados e à disposição em nosso meio, existem apenas variações na forma de apresentação dos dados. Alguns parâmetros são essenciais para a análise e interpretação dos resultados, de maneira a fornecer ao clínico um relatório abrangente e objetivo. São eles: (1) qualidade do exame; (2) pressões sistólicas e diastólicas e cargas pressóricas sistólicas e diastólicas; (3) variações da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono; (4) correlação das pressões com as atividades do dia, assim como medicamentos utilizados e sintomas apresentados; (5) picos tensionais ou episódios de hipotensão; (6) conclusões do exame (Quadro 1).

Qualidade do procedimento

Para que um exame seja considerado válido para análise e interpretação adequadas, alguns aspectos devem ser respeitados, de acordo com a IV Diretriz Brasileira.[10] Sua duração mínima deve ser de 21 horas, sendo que o número de medidas validadas deve ser de pelo menos dezeseis na vigília e oito durante o sono do paciente.

Exames com 20% ou mais de exclusões manuais e/ou automáticas de medidas provavelmente resultam de inadequação técnica do aparelho, ou comportamental do indivíduo analisado.

Aqueles exames que não atenderem a esses pré-requisitos, ou que, por exemplo, tenham perdido medidas em horários não relevantes, poderão, contudo ser considerados aceitáveis, desde que atendam a condições especiais para suas indicações.

Pressões sistólicas e diastólicas e cargas pressóricas sistólicas e diastólicas

A avaliação inicial das pressões arteriais sistólica e diastólica permite a definição do intervalo de oscilação da pressão arterial do indivíduo nos diferentes períodos. Esse aspecto, com algumas restrições, pode nos fornecer uma visão geral inicial do comportamento da pressão arterial. Sabemos, no entanto, que as médias de pressões obtidas nas 24 horas pela MAPA, constituem-se no padrão de referência dentre os parâmetros obtidos pelo método, pelos motivos já abordados neste capítulo.

Quadro 1. Dados obtidos pela MAPA a serem analisados no relatório

a) Qualidade do exame
b) Pressões sistólicas, diastólicas e cargas pressóricas
c) Variações da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono
d) Correlações entre atividades realizadas, medicamentos utilizados e sintomas relatados no diário de atividades
e) Picos tensionais e episódios de hipotensão
f) Conclusões

As cargas pressóricas são definidas como o porcentual de valores de pressão arterial em vigíla acima de 135 x 85 mmHg e superiores a 120 x 70 mmHg durante o sono.[10] Apesar de sua definição proposta desde 1988[47] e, em geral, de sua correlação com comportamentos anormais da pressão arterial, esse critério suporta algumas críticas. Dentre elas, o fato de que os mesmos valores de cargas pressóricas podem significar diferentes comportamentos estimados pelas médias de pressão. Cargas pressóricas elevadas, acima dos níveis considerados como "normais", por exemplo, durante o dia, podem corresponder a média de pressões normais nas 24 horas.

Mesmo havendo documentação sobre a relação direta entre valores de cargas, especialmente acima de 50%, e lesões em órgãos-alvo, a tendência, de acordo com as mais recentes diretrizes de MAPA, é de não se considerar, na interpretação clínica, os valores de cargas pressóricas.[10,14,48]

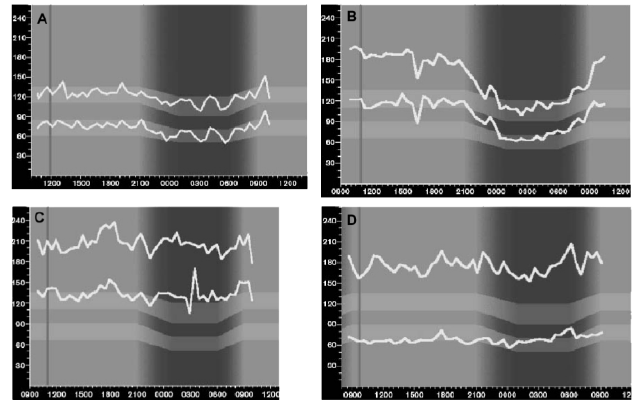


Figura 4. Exemplos de padrões de curvas pressóricas obtidas pela MAPA. A: curva normal; B: hipertenso com descenso noturno; C: hipertenso sem descenso noturno; D: hipertensão sistólica isolada.

Variações da pressão arterial entre os períodos de sono e vigília

É fundamental, para a definição dos períodos de sono e vigília, a anotação precisa dos horários em que o indivíduo submetido ao exame dormiu e acordou. Além disso, é de suma importância, para a análise e interpretação dos dados, o conhecimento sobre a qualidade do sono, devendo o paciente anotar também este dado no diário. É sempre importante lembrar que a inversão do comportamento fisiológico da pressão arterial nos períodos vigília-sono, ou a ausência de descenso, não ocorre apenas em decorrência de má qualidade do sono. O clínico deve estar atento a determinadas situações como inadequado controle medicamentoso da pressão arterial, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, hipertensão secundária ou até mesmo disautonomia, entre outras (Figura 4).

A variação da pressão vigília-sono pode ser expressa em valores absolutos (média da pressão da vigília/média da pressão do sono), relação sono-vigília (média da pressão do sono/média da pressão da vigília x 100) ou em valores porcentuais (média da pressão da vigília/média da pressão do sono/média da pressão da vigília x 100). A Tabela III apresenta a classificação dessa variação, de acordo com Ohkubo et al.[36]

Correlação das pressões com as atividades do dia, medicamentos utilizados e sintomas apresentados

As atividades desenvolvidas pelo paciente durante o dia, assim como os medicamentos utilizados e os sintomas, devem fazer parte da anotação do diário do paciente e constar no relatório da MAPA. Todos eles são importantes na análise dos dados obtidos com a monitorização da pressão arterial, principalmente quando se correlacionam com variações ocorridas nos valores absolutos de PA.

Dentre as atividades, é importante que o paciente seja orientado a especificar os períodos de trabalho, repouso (especialmente o período de sono), refeições, períodos de atividade física e outros especiais como fortes emoções e relações sexuais. A partir dessas informações a análise não será equivocada, por exemplo, em uma determinada elevação da pressão arterial em um momento de prática esportiva.

Como já abordado, utiliza-se a MAPA para a avaliação da eficácia terapêutica dos medicamentos anti-hipertensivos. Então, torna-se clara a necessidade de uma anotação criteriosa dos horários em que o paciente fez seu uso.

Os sintomas de tontura, pré-síncope, palpitações, fraqueza, mal-estar, cefaléia, entre outros, são ocorrências freqüentes em pacientes hipertensos e que podem se associar ou não a oscilações dos níveis pressóricos. É de especial importância diagnóstica sua anotação no diário, especificando o momento da ocorrência e sua intensidade.

Picos tensionais ou episódios de hipotensão

Os picos tensionais devem ser identificados de acordo com a observação de elevação gradativa de pelo menos duas ou três medidas, atingindo um valor muito acima das médias de pressão observadas antes e depois. A elevação inesperada, rápida, de apenas uma medida, com valores pressóricos prévios e posteriores dentro das médias de pressão daquele dia, deve ser considerada como artefatual e descartada (Figura 5). Já os episódios de hipotensão são situações em que a pressão está substancialmente menor que as médias observadas nos registros da MAPA, sendo essa queda associada a sintomas (Figura 6).

Tabela III. Classificação da variação da pressão arterial vigília-sono

	Descenso (%) da pressão arterial durante o sono para pressão sistólica e diastólica
Presente	≥ 10
Ausente	≤ 0
Atenuado	> 0 e < 10

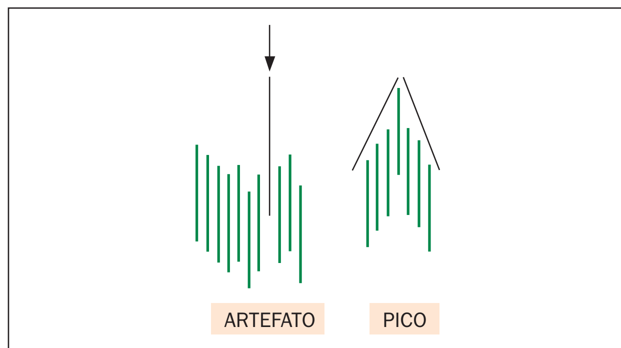


Figura 5. Pico tensional na MAPA e artefato.

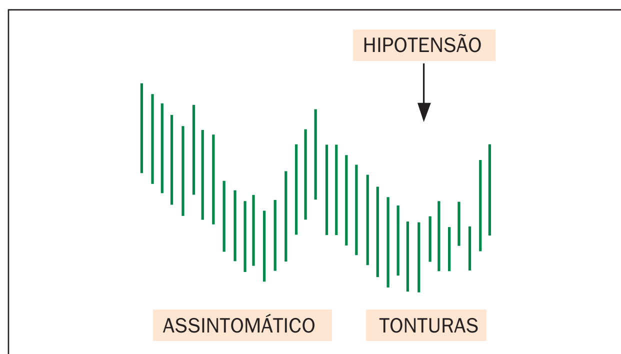


Figura 6. Episódio de hipotensão pela MAPA.

Conclusões do exame

A elaboração do relatório da MAPA deverá abordar todos os itens mostrados até aqui, de acordo com a normatização da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Ela poderá, de acordo com a indicação clínica do exame, levar esse aspecto em consideração (avaliação do comportamento da PA *versus* avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva).

A conclusão deve ser objetiva, na forma de comportamento normal ou anormal da pressão arterial. Não se deve estabelecer, em conformidade com as informações hoje disponíveis, diagnóstico de hipertensão arterial (Quadro 2).

MAPA em situações especiais

A análise de populações específicas, com o estabelecimento de maiores estudos suportando-a com evidências, certamente fará parte da a evolução do método. Algumas poucas evidências já apontam o caminho para determinadas situações como a utilização da MAPA em idosos, pacientes diabéticos e gestantes.

Os resultados de um estudo do Systolic Hypertension in Europe Trial[49] mostraram que a PA sistólica do idoso, medida em consultório, é em geral 20 mmHg superior aos valores obtidos pela MAPA durante o dia. Isso acarreta em uma superestimação da hipertensão sistólica isolada no idoso e, em conseqüência, excesso de tratamento. Como o idoso pode ser particularmente susceptível aos efeitos adversos de medicamentos anti-hipertensivos, sobretudo episódios de hipotensão, a identificação desses eventos é de grande importância na prática clínica.

Assim como fora do estado gestacional, a principal indicação da MAPA durante a gravidez é a identificação de hipertensão do avental branco, que pode ocorrer em até 30% das mulheres.[50] Sua identificação é de grande importância durante esse período, evitando assim o tratamento desnecessário e potencialmente lesivo ao feto. O diagnóstico de pré-eclâmpsia pela MAPA ainda é controverso e deve ser objetivo de novos estudos. No entanto, os valores da MAPA se correlacionam melhor com proteinúria que as medidas casuais e são melhores preditores de complicações hipertensivas.[14]

Com relação ao diabete, já foi demonstrado que indivíduos diabéticos tipo I com descenso de PA atenuado ou ausente pela MAPA também possuem maior risco de complicações cardiovasculares.[51] Também já foi mostrada a associação entre o comportamento da PA noturna nesses indivíduos com o desenvolvimento de microalbuminúria. A MAPA então poderia colaborar na detecção dessa situação e ajudar na estratégia de prevenção da doença renal nessa população específica. Além disso, poderia também contribuir no esclarecimento de sintomas relacionados à hipotensão secundária à neuropatia autonômica, auxiliando no diagnóstico diferencial da hipoglicemia.[10] Os valores alvos de pressão arterial na MAPA para os indivíduos ainda não foram estabelecidos, fato que deve ser considerado no laudo.

Conclusões

A MAPA tem sido utilizada em pesquisas há muitos anos e hoje já é obrigatória na avaliação de novos

Quadro 2. Modelo de laudo de MAPA

Paciente: **Idade:** **Peso:** **Altura:**

Médico:

Qualidade do procedimento

Procedimento de .... qualidade técnica, tendo sido obtidas .... medidas válidas durante o período de exame, com percentagem de sucesso de .... %.

Pressões sistólicas

A média de pressão sistólica nas 24 horas foi de .... mmHg (admite-se como anormais valores superiores a 130 mmHg). As cargas pressóricas nas 24 horas, vigília e sono foram, respectivamente: .... , ... , ... % (admitem-se como anormais valores superiores a 50%).

Pressões diastólicas

A média de pressão diastólica nas 24 horas foi de .... mmHg (admite-se como anormais valores superiores a 80 mmHg). As cargas pressóricas nas 24 horas, vigília e sono foram, respectivamente: .... , ... , ... % (admitem-se como anormais valores superiores a 50%).

Variações da pressão entre a vigília e o sono

Houve redução (ou elevação) de .... % da pressão sistólica e de .... % da pressão diastólica entre os dois períodos referidos. Valores inferiores a 10%, em pacientes hipertensos, estão relacionados a maior probabilidade de complicações cardiovasculares.

Obs.: considerar qualidade do sono relatada.

Picos tensionais e episódios de hipotensão

Não foram observados (se presentes, detalhar).

Correlações entre atividades, sintomas, medicamentos e variações da pressão

As atividades relatadas não se correlacionaram (ou correlacionaram-se...) com alterações significativas da pressão arterial. Houve (ou não) relato de sintomas sem correlação (ou se houver, detalhar) com alterações significativas da pressão arterial.

O paciente fez uso de .... às .... (enumerar medicamentos).

Conclusão

COMPORTAMENTO NORMAL (ou ANORMAL) DA PRESSÃO ARTERIAL NAS 24 HORAS.

Local e data:

Médico:

CRM:

medicamentos anti-hipertensivos. Após um longo período em pesquisa, tornou-se um método de extrema importância na abordagem do paciente hipertenso. Muitas evidências já autorizam seu uso em diferentes situações.

Certamente, o método tem muito a crescer e ser plenamente reconhecido, com a evolução da técnica, com o desenvolvimento de aparelhos mais compactos capazes de realizar registros não-invasivos da pressão arterial batimento a batimento e com estudos prospectivos para avaliação diagnóstica e prognóstica em populações específicas.

Resumo

Medidas isoladas da pressão arterial sempre foram utilizadas para diagnóstico, acompanhamento e prognóstico de pacientes hipertensos. Entretanto, cada vez mais tem sido questionada a representatividade de medidas isoladas e casuais sobre a carga diária pressórica imposta ao coração e às artérias. Já existe evidência substancial de que a pressão arterial média em 24 horas seja muito mais representativa.

O uso da MAPA para o diagnóstico da hipertensão arterial tem sido ampliado e referendado por diretrizes nacionais e internacionais. A MAPA está plenamente indicado na suspeita e no acompanhamento de pacientes com hipertensão do avental branco.

Algumas variáveis obtidas pela MAPA certamente têm implicação prognóstica, como já mostrado de forma ampla na literatura: médias de pressão arterial de 24 horas, ritmo de vigília-sono da pressão arterial, variabilidade e pressão de pulso. Provavelmente, muitos dos pacientes que, a despeito de apresentarem medidas normais de pressão arterial em consultório, tiveram uma complicação grave decorrente de hipertensão, não exibiam pressão controlada durante as 24 horas.

Os parâmetros que por sua utilidade e importância prática são absolutamente necessários para a análise de um exame de MAPA de 24 horas são: qualidade do procedimento; pressões sistólicas/diastólicas e cargas pressóricas sistólicas/diastólicas; variações da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono; correlações entre as atividades realizadas, medicamentos utilizados e sintomas relatados durante o exame e variações da pressão arterial; picos tensionais ou hipotensões; conclusões.

Bibliografia

1. Riva-Rocci S. Um nuovo sfigmomanometro. Gazzeta Medica di Torino 1896; 47:981-1001.
2. Parati G, Bilo G, Mancia G. Blood pressure measurement in research and clinical practice: recent evidence. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:343-57.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61prospective studies. Lancet 2002; 360:1903-13.
4. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L,Michev I, Macca G, Rocanova JI, et al. Prevalence of target organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. J Hypertens 2000; 18:803-9.
5. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. Journal of Hypertension 2006; 24 (suppl 2):S11-S16.
6. Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard R. Modern approaches to blood pressure measurement. Occup Environ Med 2000; 57:510-20.
7. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1999; 34:267-72.
8. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. Lancet 1988; ii:397.
9. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial blood pressure measurements with a protable recorder in hypertensive patients. Variability and correlation with "casual" pressures. Circulation 1964; 30:882-92.
10. IV Diretriz para Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005; 85-S2.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC) on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289:2560-72.
12. 1999 World Health Organization (WHO) – International Society of Hypertension (ISH) guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-83.
13. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007, 25:1105-87.
14. European Society Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003; 21:821-48.
15. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Disponível em: <http://www.cardiol.br>.
16. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 2005; 45:142-61.
17. Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension. Part I: Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. Can J Cardiol 2006; 22:573-81.
18. Nobre F, Coelho EB, Mion Jr D. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA). Tratado de Cardiologia da SOCESP 2005; 1ª edição.
19. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatori, or home hypertension: data from the general population (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104:1385-92.
20. Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. Eur J Intern Med 2004; 15:348-57.
21. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47:846-53.
22. Khattar R, Senior RDM, Lahiri AMB. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. Circulation 1998; 98:1892-7.
23. Parati G, Valentini M. Do we need out-of-office blood pressure in every patient? Current Opinion in Cardiology 2007; 22(4):321-8.
24. Imai T, Tsuji I, Nagai K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. Hypertens Res 1996; 19:207-12.
25. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. Am J Hypertens 2005; 18:589-93.
26. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clersosn P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291:1342-9.
27. Stergiou GS, Efstathiou SP, Argyraki CK, Gantzrou AP, Roussais LG. Clinical, home and ambulatory blood pressure: comparison and reproducibility. J Hypertens 2002; 1897.
28. Okubo T, Imai Y, Tsujii I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Itoh O, et al. Prediction of mortality blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. J Hypertens 1997; 815:357-64.
29. Feola M, Boffano GM, Procopio M, Reynaud S, Allemano P, Rizzi G. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertro-

phy in untreated hypertensive patients. G Ital Cardiol 1998; 28:38-44.
30. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. Am Heart J 1989; 118:782-95.
31. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. Hypertension 1990; 16:692-9.
32. Gianconi S, Levanti C, Fommei E, Innocenti F, Seghieri G, Palla L, et al. Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and in patients with borderline and mild essential hypertension. Am J Hypertens 1989; 2:259-61.
33. Staessen JA, Trip L, Fagord R. O'Brein E, Clement D, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA 1999; 282:539-46.
34. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006; 354:2368-74.
35. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; 2:397.
36. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20:2183-9.
37. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35:844-5.
38. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2000; 38:852-7.
39. Parati G, Domidossi G, Albini F, Malospina D,Mancia G. Relationship of 24h mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5:93-8.
40. Franklin SS, Kham SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100:354-60.
41. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Pede S, Gattobigio R, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a patent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. Hypertension 1998; 32:983-8.
42. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. Circulation 2005; 112:1651-62.
43. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43:10-7.
44. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. Hypertension 2007; 49:62-8.
45. Staessen JA, Byttobyer G, Buntinix F, Celis H, O'Brein ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurements: a randomized controlled trial. JAMA 1997; 278:1067-92.
46. Nobre F, Coelho EB. MAPA: análise de dados obtidos e produção de relatórios. In: Mion Jr. D, Oigman W, Nobre F. MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p.299-319.
47. Thijs I, Staessen J, Fagard R, Zacariah P, Amery A. Number of measurements required for the analysis of diurnal blood pressure profile. J Human Hypertens 1994; 8: 239-44.
48. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Candian Society of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Am J Hypertens 1999; 12: 1149-57.
49. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757-64.
50. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, Verdecchia P. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. JAMA 1999; 282:1447-52.
51. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping diurnal blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. Diabet Med 2000; 17:360-4.

Capítulo 3

Métodos para Avaliação da Atividade Autonômica: Teste de Inclinação Ortostática *(Tilt Table Test)*

Denise Hachul

Pontos-chave

- O teste de inclinação foi um exame muito útil na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da síncope vasovagal.
- A interpretação clínica dos resultados do teste de inclinação deve sempre ser realizado de acordo com o reconhecimento dos sintomas clínicos pelo paciente.
- São indicações freqüentes: avaliação de síncope recorrente de origem indeterminada, episódio isolado em pacientes de risco, síncope recorrente em cardiopata ou associada ao exercício (depois de afastadas as causas cardíacas), no diagnóstico diferencial entre síncope convulsiva e epilepsia a na avaliação de quedas recorrentes em idosos.
- O diagnóstico de síncope vasovagal pode, na maioria das vezes, ser realizado pela história clínica do paciente. Em caso de história típica o teste de inclinação muitas vezes é solicitado para "reforço psicológico" do paciente.
- É contra-indicado em algumas condições, tais como: gravidez, estenose aórtica ou mitral grave e coronariopatia ou doença cerebrovascular obstrutiva.
- A administração do agente sensibilizante pode levar à perda da especificidade do teste. Portanto, a interpretação do resultado do teste sensibilizado deve ser individualizada, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente.
- Atualmente o teste de inclinação tem sido utilizado no tratamento dos pacientes com síncope vasovagal recorrente. É o chamado tilt training, ou treinamento postural passivo, com eficácia comprovada e controle clínico da maioria dos casos.

Introdução

O mecanismo fisiopatológico das síncopes vasovagais não é completamente conhecido. Em razão das conexões recíprocas existentes entre o núcleo do trato solitário, o hipotálamo e os receptores autonômicos periféricos, vários estímulos emocionais ou somáticos, tais como dor, medo, micção, defecação, tosse ou deglutição, podem desencadear o reflexo vasovagal.

Assim, as síncopes vasovagais podem ter várias origens, mas o mecanismo de perda da consciência é sempre o hipofluxo cerebral por hipotensão arterial e bradicardia, provocado pelo aumento da atividade eferente vagal e diminuição da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular.[1,2,3]

O *tilt table test*, ou teste de inclinação ortostática, é um método diagnóstico subsidiário que identifica suscetibilidade a um tipo de síncope vasovagal, aquele cujo estímulo deflagrador é a hipovolemia central, absoluta ou relativa, mediada pelo estresse ortostático.[1-8]

Fisiopatologia da síncope vasovagal desencadeada pelo teste de inclinação

Desde que foi introduzido na prática clínica há quase vinte anos, o teste de inclinação muito auxiliou no conhecimento de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na síncope vasovagal. O teste de inclinação induz um estresse postural, desencadeado pela inclinação passiva do paciente do decúbito dorsal horizontal para a posição ortostática. O seqüestro de uma parte do volume sangüíneo no compartimento inferior do organismo provoca diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco. Um aumento da atividade simpática é então deflagrado, mediado pelos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares, com o objetivo de restaurar o fluxo sangüíneo cerebral. O aumento de catecolaminas circulantes provoca aumento da contratilidade mio-

cárdica, da freqüência cardíaca e da resistência vascular periférica. Pacientes suscetíveis à síncope vasovagal apresentam comprometimento da resistência vascular microcirculatória. Assim, o retorno venoso e o débito cardíaco não podem ser completamente restabelecidos e a hipovolemia central não é adequadamente compensada. O aumento da contratilidade miocárdica e da freqüência cardíaca em uma cavidade ventricular relativamente vazia estimula os mecanorreceptores miocárdicos aferentes vagais (fibras C), com conseqüente deflagração do reflexo vasovagal (reflexo de Bezold-Jarish).[4-8]

Um aumento da resistência cerebrovascular foi demonstrado pela monitorização da circulação cerebral com Doppler transcraniano, durante o reflexo vasovagal induzido pelo teste de inclinação. Essa resposta pode estar implicada no mecanismo de perda de consciência, pela isquemia da substância reticular e dos centros vasomotores e cardioinibitórios do sistema nervoso central.[9] O aumento da atividade simpática, associado a aumento do volume-minuto e volume corrente, presentes durante os pródromos da síncope vasovagal, provavelmente contribuem para o processo de vasoconstrição cerebral.[10,11]

Indicações do teste de inclinação

Apesar de ser um método não-invasivo, pouco dispendioso e seguro, as principais recomendações para realização de teste de inclinação devem obedecer a critérios bem estabelecidos.[12-15] O diagnóstico de síncope vasovagal pode, na grande maioria das vezes, ser realizado pela história clínica do paciente.

As indicações para realização do teste de inclinação, enumeradas a seguir, são baseadas nas recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e nas diretrizes da Sociedade Americana e Européia de Cardiologia.[12-15]

- Síncope recorrente de origem não-esclarecida em pacientes sem cardiopatia estrutural, sem história sugestiva de etiologia vasovagal ou em caso de história típica, se for necessária confirmação diagnóstica para "reforço psicológico" do paciente.
- Episódio isolado de síncope sem cardiopatia em pacientes de risco (profissões de risco, atletas, traumatismo físico, idade avançada).
- Síncope recorrente em portador de cardiopatia, desde que afastadas as causas relacionadas a ela.
- Avaliação de pacientes e documentação da causa, nos quais o diagnóstico de mecanismo autonômico afeta o tratamento (pacientes com bradiarritmias sintomáticas – pausas sinusais, bloqueios atrioventriculares paroxísticos - durante Holter de 24 horas ou monitorização de eventos). Nesse caso, a identificação de origem autonômica pode evitar o implante de marcapasso como primeira opção terapêutica.
- Avaliação de pacientes com síncope associada a esforço físico ou exercício, depois de afastadas as causas cardíacas (insuficiência coronária, cardiomiopatia hipertrófica, estenose aórtica, hipertensão pulmonar, arritmias adrenérgico-dependentes, baixa reserva do sistema de condução, síndrome do QT longo).
- Diagnóstico diferencial entre síncope convulsiva e epilepsia. Interrupções súbitas do fluxo cerebral podem provocar movimentos convulsivos, especialmente tônicos, muitas vezes confundidos com convulsões epiléticas.
- Quedas recorrentes, especialmente em idosos. As bradiarritmias neuromediadas podem manifestar-se sem pródromos e muitas vezes as síncopes são interpretadas como *quedas* pelos pacientes, por apresentarem amnésia pós-sincopal.
- Avaliação de síncope e pré-síncope recorrente em presença de neuropatia periférica ou insuficiência autonômica. As hipotensões ortostáticas podem ser classificadas em normovolêmicas hiporreativas e hipovolêmicas hiper-reativas. O teste de inclinação pode identificar esse tipo de padrão hemodinâmico e orientar a conduta terapêutica. Coleta de sangue para dosagem de catecolaminas em repouso e 5 a 10 minutos após inclinação ortostática também orienta sobre a origem da disfunção autonômica.

O teste não deve ser realizado quando a síncope tem causa definida, como bradicardias por distúrbios intrínsecos do sistema de condução e taquiarritmias documentadas. Além disso, é contra-indicado nas seguintes condições:

- Em caso de estenose aórtica grave, cardiomiopatia hipertrófica com gradiente importante e em pacientes com estenose mitral crítica.
- Síncope em presença de doença arterial coronária obstrutiva, especialmente proximal, em que hipotensão e bradiarritmia provocadas pelo reflexo vasovagal poderão trazer complicações irreversíveis.
- Síncope em presença de doença cerebrovascular obstrutiva, pelas mesmas razões anteriores.
- Na gravidez.

Especificações técnicas

Em se tratando de um método para avaliação do sistema nervoso autônomo, e sendo este muito vulnerável a variações circadianas, sazonais e a estímulos do meio ambiente, o teste de inclinação deve ser realizado preferencialmente em ambiente quieto, com ilumina-

ção diminuída e temperatura agradável. Normalmente, não se recomenda a permanência de familiares no laboratório. Quanto mais próximo do evento sincopal o teste for realizado, maior será a probabilidade diagnóstica. O laboratório deve ter equipamento de reanimação cardiorrespiratória, embora sejam raras as intercorrências durante o teste.[7,10,12-19]

Há inúmeras variações metodológicas publicadas, no que se refere a testes passivos ou com sensibilização medicamentosa.[12-20] É recomendável que manipulações venosas sejam evitadas, pois aumentam a vulnerabilidade ao reflexo vasovagal. Quando houver necessidade de punções venosas, recomenda-se aguardar pelo menos 30 minutos antes do início do teste.[12-15]

O estado de hidratação do paciente deve estar adequado. A monitorização do eletrocardiograma e da pressão arterial deve ser realizada de forma contínua, batimento a batimento, assim como a gravação dos dados. A monitorização batimento a batimento possibilita maior acurácia na interpretação do tipo de resposta antes e durante o colapso hemodinâmico induzido pelo teste. Caso a monitorização intermitente seja realizada, recomenda-se que as medidas sejam realizadas com a maior freqüência possível, especialmente em caso de aparecimento de sintomas.

Recomenda-se período de repouso em decúbito dorsal horizontal por, no mínimo, vinte minutos. O paciente deve permanecer em jejum oral por pelo menos seis horas para minimizar os sintomas de mal-estar e possível vômito com aspiração, em caso de indução de síncope.

A maca deve ser inclinada a 60º ou 70º graus e deve ter suporte para os pés e cintos de segurança. Ângulos menores podem diminuir os índices de positividade, assim como ângulos maiores podem diminuir a especificidade.[12-15]

O tempo de exposição pode ser entre 30 e 45 minutos para o teste passivo prolongado.[12-14] Em crianças, o tempo para positivação é, em média, entre 10 e 15 minutos, motivo pelo qual recomenda-se a exposição ortostática por vinte minutos.[12,20] É bem tolerado, desde que a criança seja informada sobre os procedimentos do teste, e em poucos casos, é necessária a presença da mãe ou do responsável.[20].

Pode ser acompanhado por enfermeiro ou auxiliar de enfermagem, desde que capacitado para atender intercorrências, em conjunto com o médico assistente, que deve permanecer em local acessível para atendimento de emergência.

Em pacientes com idade superior a 60 anos de idade, como complementação da investigação da origem da síncope, deve-se proceder à massagem dos seios carótidos em postura ortostática, com monitorização contínua da pressão arterial e eletrocardiograma. Esse procedimento sensibiliza a manobra vagal, melhorando assim sua acurácia diagnóstica e possibilitando o diagnóstico da forma vasodepressora da hipersensibilidade do seio carótido.[22] Comparando-se os resultados

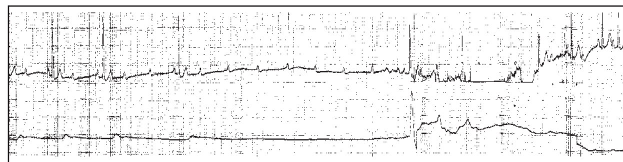


Figura 1A. Hipersensibilidade cardioinibitória: bloqueio atrioventricular durante massagem do seio carótido (velocidade do registro: 12,5 mm/s).

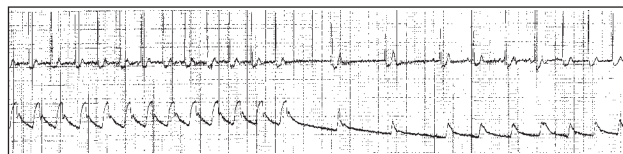


Figura 1B. Hipersensibilidade vasodepressora: o registro contínuo da pressão arterial evidencia hipotensão significativa sem pausa ventricular (velocidade do registro: 12,5 mm/s).

da compressão do seio carótido realizada tanto na posição supina como após a inclinação a 60º, demonstrou-se que a compressão do seio carótido realizada com o paciente na posição inclinada permitiu o diagnóstico de hipersensibilidade em um porcentual significativamente maior do que na posição supina (60% e 8,7%, respectivamente). A taxa de diagnósticos falso-positivos foi relativamente baixa (6,6%). Em razão desse aumento significativo na sensibilidade diagnóstica, a compressão do seio carótido deve ser realizada na posição supina e, nos casos negativos, durante os primeiros minutos de um teste de inclinação.

Diagnostica-se a hipersensibilidade do seio carótido quando, na ausência de agentes depressores do nó sinusal e da condução atrioventricular, ocorre pausa ventricular > 3 segundos – por parada sinusal ou bloqueio atrioventricular (tipo cardioinibitória) ou queda da PA sistólica ≥ 50 mmHg (tipo vasodepressora), durante manobra de compressão do seio carótido por 5 a 10 segundos[22] (Figuras 1A e 1B).

Sensibilização medicamentosa

Não havendo um teste padrão de referência, a sensibilidade do teste de inclinação não pode ser avaliada com precisão. A decisão sobre usar ou não protocolos sensibilizados deve respeitar a necessidade individual de cada paciente e sua interpretação deve ser criteriosa. Sabe-se que o teste passivo prolongado tem positividade que varia de 30% a 50%, mas fornece diagnóstico com alta especificidade. A síncope vasovagal é uma condição clínica à qual todo ser humano é vulnerável. A administração de agente sensibilizante pode levar à perda

da especificidade, que pode ser maior ou menor, de acordo com a dose do medicamento, tempo de exposição e ângulo de inclinação utilizado. A interpretação do resultado do teste sensibilizado deve ser individualizada, levando-se em consideração a clínica do paciente. Embora vários agentes medicamentosos provocativos tenham sido propostos, os mais aceitos são o isoproterenol, a nitroglicerina e os nitratos sublinguais. O isoproterenol tem a desvantagem de requerer punção venosa, que comprovadamente aumenta a suscetibilidade ao reflexo vasovagal. Quando administrado em doses baixas, com objetivo de aumentar a freqüência basal em 25% a 30%, apresenta boa especificidade, podendo ser complementar ao teste basal prolongado. Normalmente esse objetivo é atingido com doses de 1 a 2 mg/minuto. Quando esses níveis de freqüência cardíaca são atingidos, aguarda-se 5 minutos e inclina-se o paciente a 60º ou 70º em ortostase, posição na qual permanecerá até a indução do reflexo vasovagal ou por no máximo vinte minutos.[21] O teste com isoproterenol é contra-indicado em pacientes portadores de doença arterial coronária, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica. Reservas devem ser feitas para portadores de taquiarritmias ventriculares. As complicações relatadas na literatura médica restringem-se aos testes com isoproterenol: vasoespasmo coronário, cefaléia, indução de arritmias, intolerância.[12,23]

A administração de nitroglicerina spray (um *puff* de 400 mg) ou de 1,25 mg de dinitrato de isossorbida via sublingual pode ser realizada após vinte minutos de exposição ortostática passiva, prolongando-se a exposição por mais quinze ou vinte minutos. Esse protocolo denomina-se combinado (passivo + sensibilizado), tem boa especificidade e boa acurácia diagnóstica, além da vantagem de evitar manipulação venosa.[13,15,24] Sua utilização clínica é amplamente aceita pela facilidade de execução e ausência de complicações.

Resultados esperados

O critério de positividade do teste de inclinação ortostática é a reprodução dos sintomas clínicos associada ao colapso hemodinâmico. Existem pelo menos duas classificações propostas para as respostas anormais observadas durante o teste de inclinação:[12-15]

Resposta vasovagal clássica

1. *Mista*: queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg, associada à queda da freqüência cardíaca. A hipotensão geralmente precede a bradicardia, mas pode ser concomitante.
2. *Cardioinibitória*: pausa sinusal > 3 segundos (ou mais raramente bloqueio atrioventricular transitório) acompanhada de queda da pressão arterial. Nesse caso, o fenômeno bradicárdico precede à hipotensão.
3. *Vasodepressora*: queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg, sem alterações significativas da freqüência cardíaca.

Resposta disautonômica

Hipotensão ortostática mantida durante todo o período de exposição ortostática ou queda gradual e progressiva da pressão arterial, à medida que se prolonga a exposição ao decúbito ortostático, algumas vezes acompanhada de discreto aumento da freqüência sinusal.

Síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT)

Incremento de no mínimo 30 batimentos na freqüência cardíaca basal imediatamente ao se assumir a postura ortostática, mantida durante os quarenta minutos de exposição, com sintomas de intolerância à postura, acompanhados de gradual hipotensão arterial, porém sem atingir níveis para desencadear franco hipofluxo cerebral.[25,26]

A *síncope cerebral* é uma entidade na qual se observa perda de consciência por vasoconstrição cerebral documentada com Doppler transcraniano, sem alterações hemodinâmicas periféricas concomitantes.[27]

A Sociedade Européia de Cardiologia propõe uma classificação diferente para a resposta vasovagal clássica, com modificações que se referem à forma cardioinibitória:[28]

Tipo 1: Mista.

Tipo 2: Cardioinibitória.

Tipo 2A: Queda da pressão arterial > 30 mmHg, associada à queda da freqüência cardíaca para níveis ≤ 40 bpm, mantida por mais de 10 segundos. A hipotensão nesse caso precede à bradicardia.

Tipo 2B: Assistolia > 3 segundos acompanhada de hipotensão arterial. A assistolia precede à hipotensão.

Tipo 3: Vasodepressora pura.

Em testes com nitratos e nitroglicerina, foi descrita a *resposta exagerada*, caracterizada por queda gradual e progressiva da pressão arterial com taquicardia sinusal progressiva. Ela não é considerada uma resposta positiva, mas simplesmente um efeito intrínseco do vasodilatador. As Figuras 2A a 2E mostram exemplos de resposta positiva ao teste de inclinação.

Utilização do teste de inclinação seriado (*tilt training*) como terapia da síncope vasovagal

A mais recente indicação para o teste de inclinação é o *tilt training*, ou treinamento postural passivo. A exposição ortostática prolongada repetitiva promove controle clínico da maioria dos pacientes com síncope vasovagal recorrente, inclusive nos casos de refratariedade ao tratamento convencional.[29-32]

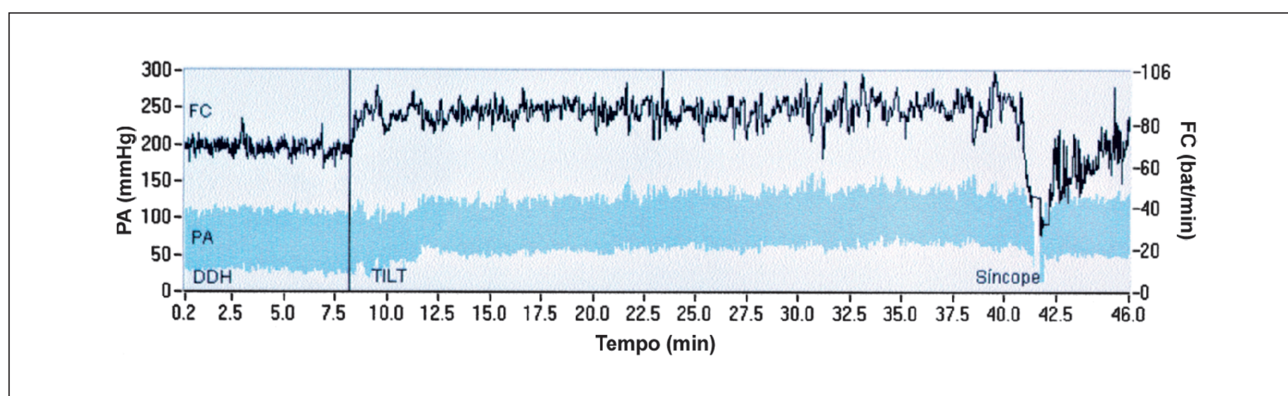


Figura 2A. Resposta cardioinibitória tipo 2A.

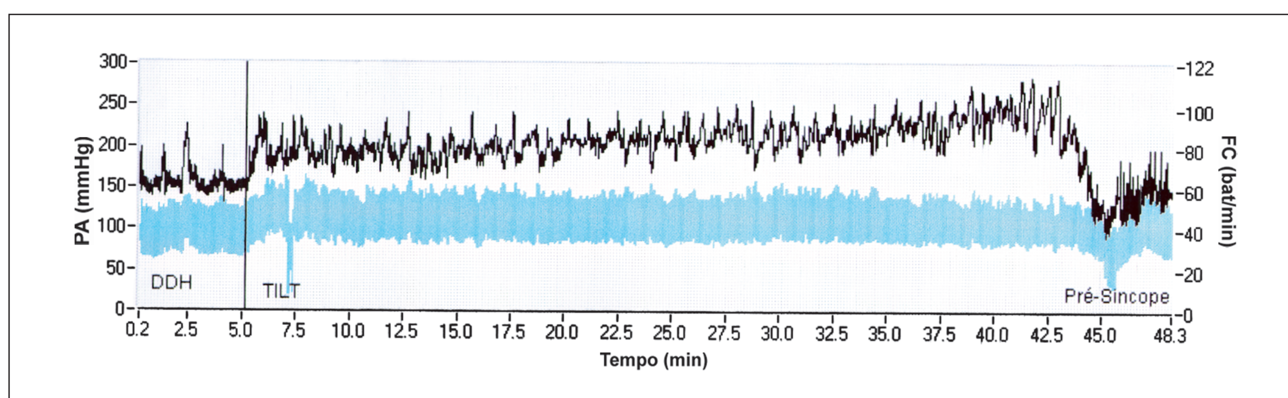


Figura 2B. Resposta mista.

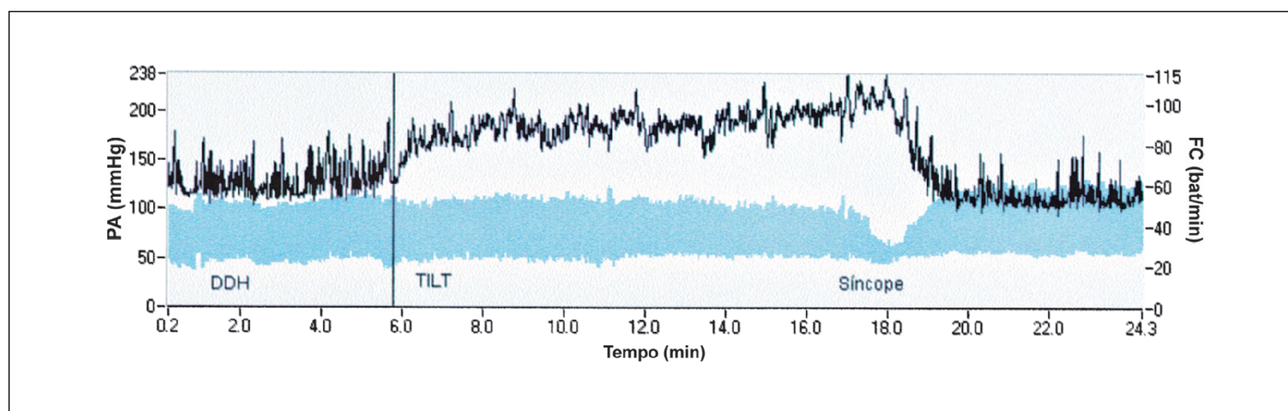


Figura 2C. Resposta vasodepressora.

Apesar da eficácia, nem todos os pacientes são capazes de aderir por tempo prolongado ao *tilt training*, segundo um estudo multicêntrico realizado na Itália e publicado recentemente. Para tal aderência, são necessários intensa motivação por parte do paciente e empenho por parte do médico no incentivo à prática do treinamento.[33]

Resumo

Desde que foi introduzido na prática clínica, há quase vinte anos, o teste de inclinação muito nos auxiliou no conhecimento de mecanismos fisiopa-

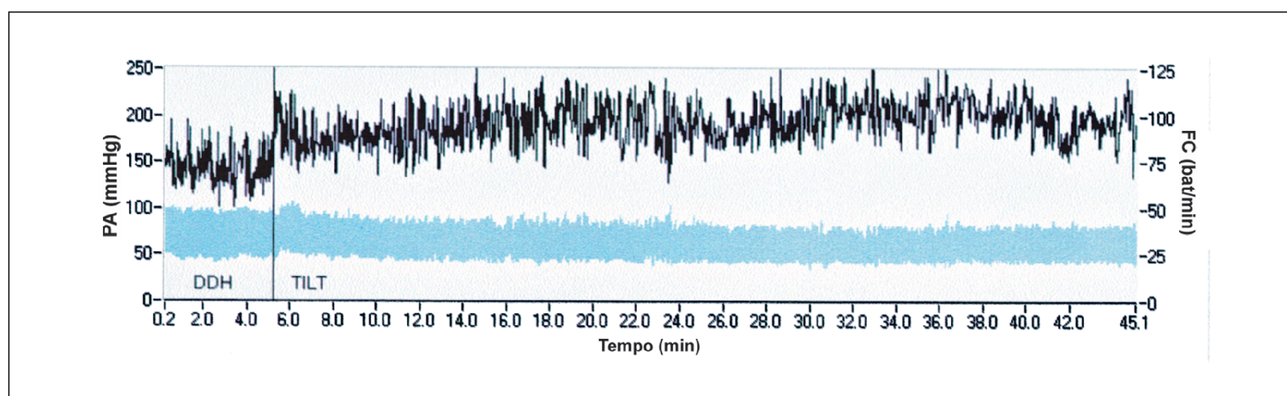


Figura 2D. Síndrome postural taquicardizante.

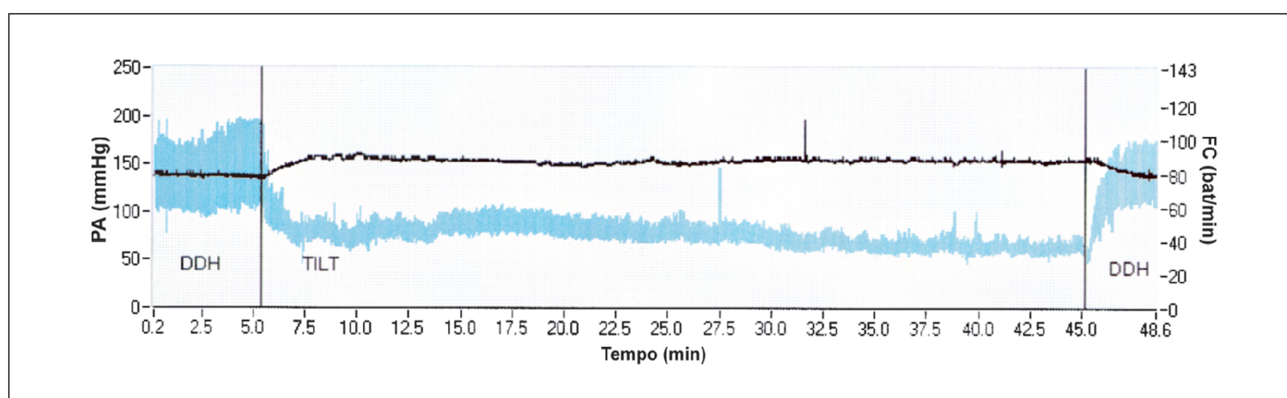


Figura 2E. Resposta disautonômica.

tológicos envolvidos na síncope vasovagal. Todos os seres humanos são suscetíveis à síncope vasovagal, dependendo da intensidade do estímulo a que são submetidos. Por isso, a interpretação clínica dos resultados do teste de inclinação deve sempre ser realizada de acordo com o reconhecimento dos sintomas clínicos pelo paciente. O teste de inclinação deve ser realizado obedecendo aos protocolos recomendados pelos consensos de especialistas a fim de garantir uma boa especificidade diagnóstica, evitando resultados falso-positivos e, conseqüentemente, diagnósticos equivocados.

Bibliografia

1. Kenny RA, Ingram A, Bayless J, Sutton R. Head up tilt: a useful test for investigation of unexplained syncope. Lancet 1986; 1:1352-5.
2. Grubb B. Neurocardiogenic Syncope. In Grubb B, Olshansky B. (Ed) Syncope: Mechanisms and Management. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1998; 73-106.
3. Neurocardiogenic Syncope. An International Symposium. PACE 1997; 20(II).
4. Benditt DG, Lurie K, Adler WS, et al. J. Pathophysiology of vasovagal syncope. In Blanc JJ, Benditt D, Sutton R. (Ed) Neurally Mediated Syncope: Pathophysiology, Investigation and Treatment, 1st ed. Armonk: Futura Publishing Company, 1996; 1-24.
5. Quan KJ, Carlson MD, Thames MD. Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. PACE 1997; 20:764-74.
6. Benditt D, Chen MY, Hansen R, et al. Characterization of subcutaneous microvascular blood blow during tilt table induced neurally mediated syncope. J Am Coll Cardiol 1995; 25:70-5.
7. Mansouratti J, Blanc JJ. Tilt test procedure: angle, duration, positivity criteria. In Blanc JJ, Benditt D, Sutton R. (Ed) Neurally Mediated Syncope. Pathophysiology, Investigations and Treatment, 1st ed. Armonk: Futura Publishing Company, 1996; 79-83.
8. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with recurrent neurally mediated syncope. Am J Cardiol 1993; 71:72-6.
9. Grubb B, Gerard G, Roush K. Cerebral vasoconstriction during head upright tilt-induced vasovagal syncope: a paradoxic and unexpected response. Circulation 1995; 84:1157-64.
10. Kapoor W, Smith M, Miller N. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. Am J Med 1994; 97:78-88.
11. Grubb B, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. PACE 1997; 20:781-87.
12. Benditt D, Ferguson D, Grubb B, et al. ACC Expert Consensus Document: tilt table testing for assessing syncope. J Am Coll Cardiol 1996; 28:263-75.
13. Diretrizes Brasileiras para avaliação e tratamento das arritmias

cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79:1-50.
14. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. European Heart Journal 2004; 25:2054-72.
15. Linzer M, Grubb B, Ho S, et al. Cardiovascular causes of loss of consciousness in patients with presumed epilepsy: a cause of the increased sudden death rate in people with epilepsy? Am J Med 1994; 96:146-54.
16. Hachul D, Sosa E, Cansolim F, et al. Valor diagnóstico do teste de inclinação na avaliação da síncope de origem indeterminada. Resultados preliminares. Arq Bras Cardiol 1994; 62:7-9.
17. Sutton R, Bloomfield D. Indications, Methodology and Classification of Results of Tilt Table Test. Am J Cardiol 1999; 84:10-19.
18. Hachul D, Sosa E, Consolim F, et al. Reprodutibilidade do teste de inclinação em pacientes com síncope neurocardiogênica. Arq Bras Cardiol 1994; 62:297-9.
19. Grubb B, Wolfe D, Tenesy-Armos P, et al. Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. PACE 1992; 15:1477-81.
20. Wu TC, Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Valor diagnóstico do teste de inclinação em crianças e adolescentes. Arq Bras Cardiol 2001.
21. Morillo C, Klein G, Sandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head up tilt protocol. Am Heart J 1995; 129:901-6.
22. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. Am J Med 1993; 100:418-22.
23. Wang et al. Coronary vasospasm during isoproterenol infusion. Am J Cariol 1997; 80:1508-10.
24. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, et al. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. Am Heart J 1998; 135: 671-6.
25. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of "inappropriate" sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. Circulation 1994; 90:873-7.
26. Schondorf R, Low P. Idiopathic postural tachycardia syndrome. In Low P. (Ed) Clinical Autonomic Disorders. 1.ed. Boston: Little, Brown and Company; 1993; 641-52.
27. Grubb B, Samoil D, Kosinski D, et al. Cerebral syncope: loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension. PACE 1998; 21:652-8.
28. Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol 1992; 2:180-3.
29. Ector H, Reybrocuck T, Heidbuchel H, et al. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. PACE 1998; 21:193-6.
30. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. Circulation 1999; 100:1798-801.
31. Numata T, Abe H, Nagatomo T, et al. Sucessful treatment of malignant neurocardiogenic syncope with repeated tilt training program. Jpn Circ J 2000; 64:406-9.
32. Reybrouck T, Heidbüchel H, Van De Werf F, Ector H. Tilt training: a treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. PACE 2000; 23:493-8.
33. Manzillo GF, Giada F, Gaggioli G, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. Europace 2004; 6:199-204.

Apêndice
Normatizações para Teste de Inclinação Ortostática
(*Tilt Table Test*)

A. Recursos hospitalares

- Deve ser realizado em ambiente hospitalar.
- O laboratório deve ser silencioso, com iluminação regulável e temperatura amena.

B. Equipamento necessário

- Maca basculante, com capacidade de inclinação de –20° (posição de Trendelenburg) até 70° ortostáticos, com apoio para os pés e cintos de segurança.
- Monitor e registrador do eletrocardiograma contínuo.
- Monitorização de pressão arterial.
- Preferível: monitor de pressão arterial batimento a batimento, não-invasivo.
- No caso de monitor intermitente, as medidas devem ser feitas com a maior freqüência possível.
- Equipamento de reanimação cardiorrespiratória, em caso de necessidade de recuperação do paciente após indução de síncope.
- Monitorização da oximetria periférica é aconselhável.
- Bomba de infusão.

C. Especificações técnicas do procedimento

Sem que haja um teste padrão de referência, o tempo de repouso, o tempo de inclinação, o ângulo de inclinação e a sensibilização do teste por agentes podem variar entre diferentes protocolos. De uma maneira geral, sugere-se:

- Pode ser realizado no período matutino ou vespertino.
- Estudos repetidos com objetivo de avaliação de eficácia terapêutica devem ser realizados no mesmo período do dia.
- O paciente deve permanecer em jejum oral por no mínimo seis horas para sólidos e quatro horas para líquidos, e estar adequadamente hidratado.
- Não se recomenda a permanência de familiares no laboratório. Em caso de crianças pequenas ou pacientes dependentes, ponderar sobre a presença de apenas um acompanhante.
- O período de repouso deve ser de pelo menos vinte minutos em decúbito dorsal horizontal a elevação passiva da maca, feita em dez a quinze segundos.
- A inclinação pode variar entre e 60° e 70°.
- Exposição à postura ortostática entre 40 e 45 minutos para o teste passivo para adultos e de vinte minutos para crianças.
- Para sensibilização por agentes pode-se usar:
- Isoproterenol:
  - Doses de 1 a 2 mg/minuto em infusão endovenosa por bomba de infusão, na diluição de uma ampola de isoproterenol 1:5000 para 100 ml de soro glicosado ou fisiológico realizada a partir dos últimos cinco minutos de repouso em decúbito horizontal.
  - Tempo de inclinação de no máximo vinte minutos.
- Dinitrato de isossorbida:
  - Dose de 1,25 mg via sublingual administrado nos últimos cinco minutos de repouso em decúbito horizontal, ou durante o teste passivo, depois de completados os primeiros vinte minutos de exposição à postura ortostática.
  - Tempo de inclinação de vinte minutos.

D. Recursos humanos

- É necessária a presença de um médico especializado durante todo o procedimento.
- É necessário a presença de técnico ou auxiliar de enfermagem capacitado para atendimento de emergência.

E. Relatório mínimo

1. Identificação do paciente: nome, idade.
2. Relato sobre uso de fármacos que podem interferir no resultado e na sua interpretação.
3. Descrição do procedimento: protocolo simples ou sensibilizado com medicamentos.
4. Descrição dos sintomas relatados pelo paciente durante o procedimento.
5. Gráfico contendo os valores da pressão arterial e freqüência cardíaca durante o procedimento.
6. Conclusão: se o teste foi positivo, definir o padrão de resposta hemodinâmica e se houve ou não reprodução dos sintomas clínicos.

Capítulo 4

Ecocardiografia

Orlando Campos Filho
Manuel Adan Gil
Solange Bernardes Tatani

Pontos-chave

- A ampla disponibilidade, ótima relação custo-benefício, inocuidade, portabilidade e versatilidade diagnóstica são algumas das vantagens que colocam o Ecocardiograma em posição ímpar na avaliação cardiológica não-invasiva.
- A ecocardiografia é uma excelente técnica para análise estrutural e funcional do coração. São obtidas de forma fácil e rápida as dimensões cavitárias, espessura das paredes, textura, mobilidade e competência das valvas, características do pericárdio e dados para avaliação das funções sistólicas e diastólicas.
- A fração de ejeção (FE) pode ser calculada, na presença de ventrículos normais, a partir dos diâmetros sistólico e diastólico do VE através de fórmulas matemáticas (Cubo, Teichholz). Se a cavidade ventricular for deformada ou houver comprometimento segmentar, os volumes ventriculares para o cálculo da FE podem ser obtidos pelo método de área-comprimento, método de Simpson ou a partir do eco 3D em tempo real.
- A avaliação da função diastólica do VE pode ser realizada inicialmente pelo padrão de fluxo mitral, porém é mensurada de forma mais adequada pelo Doppler tecidual, pois é menos sensível às variações da pré e da pós-carga.
- A detecção e graduação das lesões valvares pode ser feita pelas diversas técnicas de Doppler (pulsátil, contínuo e mapeamento de fluxo a cores), com obtenção de informações qualitativas e de dados quantitativos dos refluxos (orifício, volume a área regurgitantes) e das estenoses (dados fluxo-dependentes: gradiente máximo e médio; dados fluxo-independentes: área valvar, índice Doppler de velocidade da via de saída do VE).
- Dados hemodinâmicos não-invasivos podem ser obtidos pelas técnicas de Doppler pulsátil e Doppler tecidual, destacando-se a pressão sistólica arterial pulmonar (derivada do jato de refluxo tricúspide) e a pressão atrial esquerda.
- Técnicas especiais atualmente disponíveis complementam o arsenal da ecocardiografia, aumentando o alcance diagnóstico do método em situações especiais: ecocardiografia sob estresse, ecocardiografia transesofágica, ecocardiografia fetal, estudo da função regional pela medida do *strain* e *strain rate* e a ecocardiografia tridimensional.

Introdução

Apesar do desenvolvimento de outros métodos diagnósticos não-invasivos, o ecocardiograma com Doppler, ou simplesmente ecocardiograma (eco) continua ocupando uma situação de destaque na avaliação cardiológica não-invasiva pela sua versatilidade diagnóstica, disponibilidade, custo-efetividade e abrangência de informações morfofuncionais do coração. Além de apoio diagnóstico, o exame fornece elementos para orientação terapêutica e avaliação prognóstica. Vantagens adicionais do método incluem inocuidade (ausência de radiações ionizantes) e portabilidade (uso à beira do leito em UTI, berçário, centro cirúrgico e unidade pós-operatória).

O *eco transtorácico* convencional completo (ETT) inclui as imagens bidimensionais e modo-M, bem como as diversas modalidades de Doppler espectral e mapeamento de fluxo em cores, acrescidos do Doppler tecidual. O *eco transesofágico* (ETE) expandiu o alcance diagnóstico do método, compensando limitações do

acesso transtorácico, facilitando a utilização intra-operatória (cirurgias cardíacas ou extracardíacas) e a monitorização de procedimentos intervencionistas na sala de hemodinâmica. O *eco sob estresse*, isolado ou associado ao uso de contraste, aumentou as possibilidades de investigação da doença coronariana. O progresso tecnológico dos últimos anos tornou factível o *eco tridimensional*, embora ainda pouco disponível, com potencial adição diagnóstica ao exame convencional.

As amplas aplicações clínicas do eco estão relacionadas na diretriz de indicação e uso do eco nas diversas cardiopatias do adulto e da criança.[1]

Fundamentos do exame ecocardiográfico convencional

As diversas técnicas utilizadas no exame ecocardiográfico se baseiam na aplicação do ultra-som. Feixes de ondas acústicas de alta freqüência, em uma faixa inaudível (2 a 10 MHz), são emitidos por transdutores e penetram tecidos de densidade variável nas chamadas janelas acústicas. Ao incidir em interfaces de estruturas com diferentes densidades acústicas, as ondas parcialmente refletidas são captadas pelo mesmo transdutor e transformadas em sinal elétrico. O processamento eletrônico do sinal é realizado por computação, que analisa variações na intensidade e tempo de transmissão das ondas, gerando imagens planares bidimensionais dinâmicas em tempo real das estruturas cardíacas (Figuras 1 e 2).

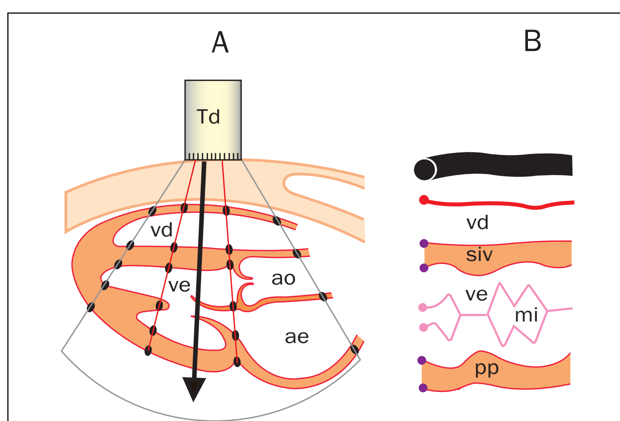


Figura 1. A: diagrama ilustrativo de uma imagem bidimensional do coração no corte longitudinal, obtida pela conjunção de múltiplas linhas de feixes ultra-sônicos emitidos, refletidos e captados pelo transdutor (Td). B: observa-se a representação de um eco unidimensional (Modo-M) obtido no nível dos folhetos mitrais. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AO: aorta; SIV: septo interventricular; MI: valva mitral; PP: parede posterior do ventrículo esquerdo.
Imagem adaptada a partir do site http://www.echoincontext.com

As imagens bidimensionais podem ser obtidas utilizando o ultra-som refletido com freqüência fundamental (igual à emitida) ou realçadas com a análise de freqüências harmônicas. A análise da variação entre as freqüências do ultra-som emitido e refletido (efeito Doppler) possibilita a determinação das velocidades do fluxo sangüíneo, dando origem às diversas modalidades de estudo com Doppler.

A técnica bidimensional é a espinha dorsal do exame ecocardiográfico, avaliando planos tomográficos setoriais pelas janelas paraesternal esquerda (cortes longitudinais e transversais), apical (2, 4 e 5 câmaras), supraesternal e subcostal.

A técnica unidimensional ou *modo-M* (M de movimento) consiste na representação gráfica da profundidade × tempo, indicando a movimentação de estruturas ao longo de uma linha única, selecionada a partir da imagem bidimensional (Figura 1). É utilizada para medir diâmetros das câmaras e avaliar espessura ou mobilidade de estruturas cardíacas. Apresentamos na Figura 3 um exemplo de exame ecocardiográfico normal, com as imagens bidimensionais e modo-M.

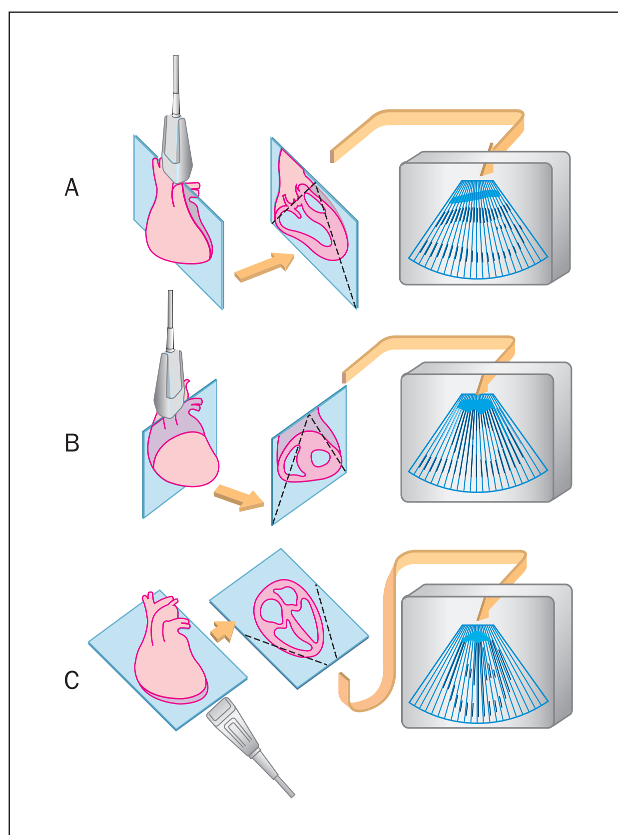


Figura 2. Esquema relacionando os planos ecocardiográficos com os respectivos cortes anatômicos biplanares e as imagens bidimensionais correspondentes. A: corte longitudinal; B: corte transversal no nível da valva mitral; C: corte apical de quatro câmaras.
Imagem adaptada a partir do site www.echoincontext.com.

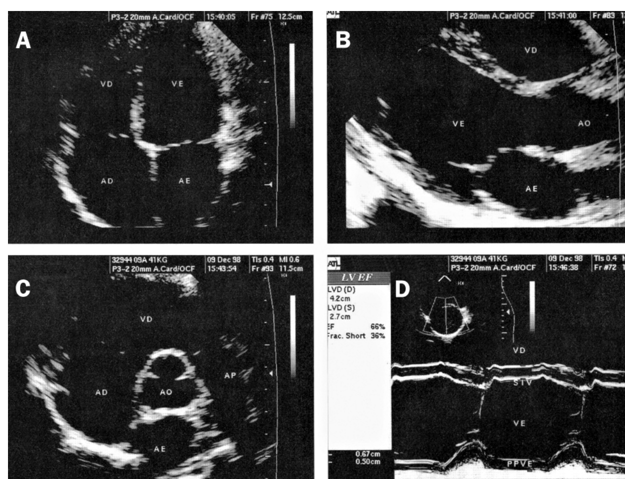


Figura 3. Exemplo de um ecocardiograma transtorácico normal (A, B, C: imagens bidimensionais; D: imagem unidimensional). A: corte apical de quatro câmaras; B: corte paraesternal longitudinal; C: corte paraesternal transversal no nível da valva aórtica; D: eco modo-M no nível das câmaras ventriculares. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo.

A análise do fluxo cardíaco é feita pelas diversas técnicas de Doppler espectral, que avaliam variações das velocidades de fluxo em razão do tempo em áreas selecionadas na imagem bidimensional (variedade pulsátil) ou ao longo de um eixo (variedade contínua). O *Doppler pulsátil* tem melhor resolução espacial, mas não é capaz de estimar altas velocidades, como ocorre com o *Doppler contínuo*. O *mapeamento de fluxo em cores* (MFC) analisa a distribuição espacial do fluxo sangüíneo mediante uma escala de cores que discrimina variações de direção e velocidade da corrente sangüínea, cujas imagens são sobrepostas às imagens bidimensionais construídas em escala de cinza. Fluxos que se aproximam do transdutor são representados pela cor vermelha e os que se afastam pela cor azul. Tonalidades e brilhos diferentes significam variações de velocidade. Ao Doppler espectral (pulsátil ou contínuo), as curvas de velocidades diastólicas das valvas atrioventriculares são bifásicas e positivas (anterógradas); apresentam um componente precoce (onda E) que reflete o enchimento protodiastólico passivo e um componente tardio (onda A) que representa a contração atrial e são codificadas em vermelho ao MFC. As curvas espectrais de velocidade sistólica das vias de saída dos ventrículos são unifásicas e negativas (retrógradas), por se afastarem do transdutor e são codificadas em azul pelo MFC (Figura 4). No exame em tempo real, há um som característico que representa o sinal de áudio das variações de velocidade de fluxo acompanhando a análise com Doppler pulsátil ou contínuo. No coração normal, as velocidades da corrente sangüínea são uniformes e caracterizam o fluxo laminar. Em situações em que há passagem de sangue com alta velocidade através de orifício restritivo comunicando duas cavidades com pressões diferentes (ex: insuficiências e estenoses valvares ou "shunts intracavitários"), ocorre a desorganização do fluxo no interior da câmara receptora, gerando o fluxo turbulento caracterizado por velocidades altas e irregulares, demonstradas ao MFC pelo "mosaico" de cores.

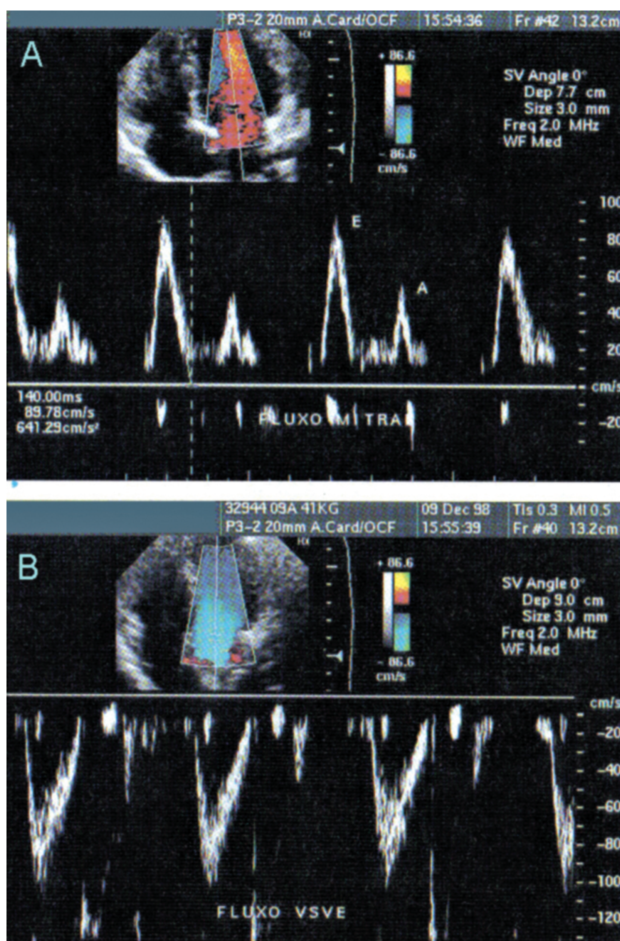


Figura 4. Exemplo de um estudo normal dos fluxos transvalvares pelo mapeamento de fluxo em cores (figura reduzida) e as respectivas curvas espectrais da velocidade de fluxo sangüíneo obtidas pelo Doppler pulsátil. A: fluxo diastólico mitral normal, anterógrado, bifásico, com o mapeamento colorido em vermelho e a curva de Doppler típica com seus dois componentes: ondas E e A. B: fluxo sistólico normal da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), com um único componente negativo (retrógrado) e o correspondente mapeamento de fluxo colorido em azul. Observar as cores homogêneas do mapeamento de fluxo em cores que expressam o fluxo laminar uniforme e a escala de cores à direita. Nas curvas espectrais do Doppler pulsátil, a escala de velocidades encontra-se à direita (cm/s).

Na atualidade, o exame ecocardiográfico de rotina inclui todas as modalidades referidas de imagens e estudos com Doppler, imprescindíveis e indissociáveis, que podem ser designadas de forma simplificada como "ecocardiograma". O exame transtorácico comum não necessita de preparo especial do paciente, que idealmente deve se posicionar em decúbito lateral esquerdo.

Técnicas ecocardiográficas especiais

O *Doppler tecidual* (DT) constitui outra aplicação clínica do estudo com Doppler para medir as velocidades de deslocamento do miocárdio. As velocidades sistólicas, algumas vezes, são úteis para avaliação da contratilidade segmentar e do sincronismo do ventrículo esquerdo (VE). Por outro lado, as velocidades diastólicas, na porção basal do VE ao nível do anel mitral são utilizadas no estudo da função diastólica e estimativa da pressão venocapilar esquerda. Derivados do DT, o *strain* e o *strain rate*, descritos à frente, apresentam maior acurácia do que o próprio DT na análise quantitativa da função sistólica segmentar.

O *contraste* ecocardiográfico com bolhas (solução salina agitada com ar), por injeção endovenosa, é facilmente produzido e pode ser útil na pesquisa de forame oval patente, ou na intensificação do sinal de Doppler da regurgitação tricúspide. Por outro lado, os contrastes com microbolhas são produtos elaborados, constituídos por bolhas relativamente uniformes com dimensões de hemácias, capazes de atravessar a barreira capilar pulmonar após injeção endovenosa, e assim alcançar e opacificar as cavidades cardíacas esquerdas. São produzidos com gases inertes, envoltos por uma cápsula de substâncias variadas, que lhes conferem a capacidade de refletir o ultra-som com alta intensidade, sendo destruídos a seguir sem danos ao paciente. Além do realce do delineamento do bordo endocárdico do ventrículo esquerdo, as microbolhas têm sido particularmente úteis para o estudo da perfusão miocárdica no campo da doença arterial coronariana. Na sala de hemodinâmica, o estudo ecocardiográfico com contraste radiológico injetado durante cateterismo cardíaco pode reduzir a exposição ao raio X em determinadas cardiopatias.[2]

O *eco transesofágico* (ETE) constitui uma modalidade de exame realizado através da via esofágica por meio da introdução de uma sonda longa (semelhante a um fibroscópio de endoscopia digestiva) com um transdutor móvel de pequenas proporções em sua extremidade, capaz de fornecer imagens de alta definição das estruturas cardíacas vizinhas e da aorta torácica, em dois ou múltiplos planos na dependência do tipo de transdutor utilizado (biplanar ou multiplanar) (Figuras 5 e 6).

Em razão da ótima qualidade das imagens obtidas, o ETE permite contornar algumas limitações do exame transtorácico, sendo particularmente útil na pesquisa de fonte embolígena, na identificação de vegetações endocárdicas, na avaliação da integridade do septo interatrial, no estudo dos mecanismos e da gravidade da insuficiência mitral, na avaliação das disfunções de próteses valvares, na investigação de hipertensão pulmonar de causa indeterminada, na avaliação de massas ou tumores intra ou extracardíacos, nas doen-

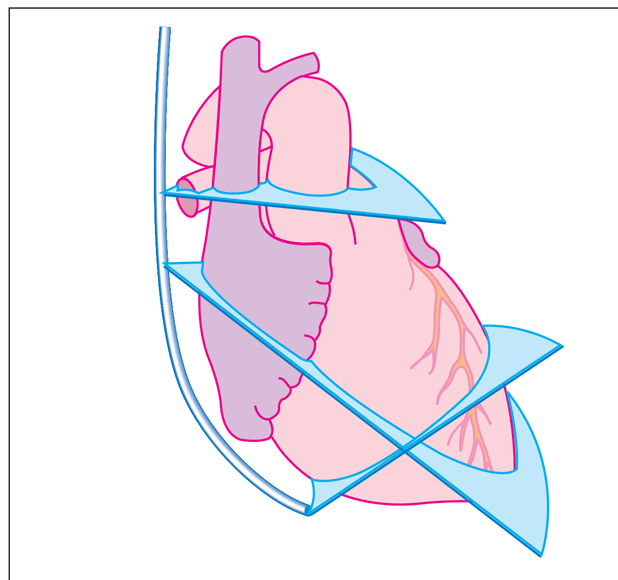


Figura 5. Ilustração esquemática de uma sonda de eco transesofágico, demonstrando sua íntima relação com as estruturas cardíacas e os níveis habitualmente utilizados para estudo: esofágico superior (cerca de 20-25 cm da arcada dentária), esofágico médio (25-35 cm) e transgástrico, após ultrapassar o hiato esofágico (40-45 cm). Estão representados apenas os cortes transversais.

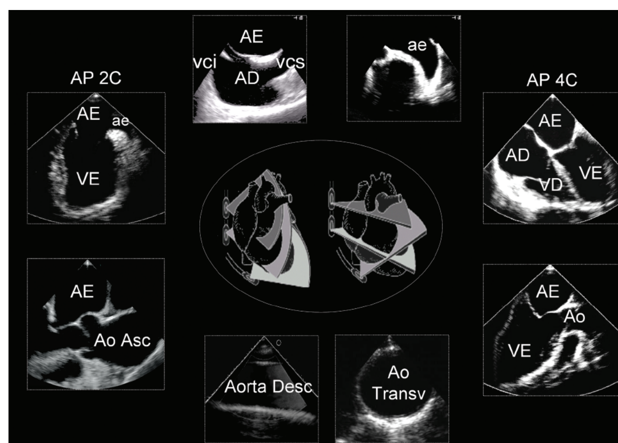


Figura 6. Representação dos diversos cortes obtidos pelo eco transesofágico em múltiplos planos e níveis variados de profundidade da sonda esofágica.
Estruturas analisadas: AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; ae: apêndice atrial esquerdo; vcs: veia cava superior; vci: veia cava inferior; Ao: aorta torácica.

ças da aorta torácica, na seleção de pacientes para cardioversão de fibrilação atrial, dentre outras indicações. O ETE também pode ser empregado na monitorização de procedimentos intervencionistas na sala de hemodinâmica (colocação de dispositivos para oclusão de defeitos septais, inserção de endopróteses aórticas) e no intraoperatório de cirurgias cardíacas (plastia mitral, cardiomiopatia hipertrófica, dissecção aórtica)[3] e não-cardíacas (monitorização da função ventricular ou identificação de embolia gasosa em neurocirurgia). Em pacientes sem contra-indicação à intubação esofágica (disfagia de qualquer natureza ou hemorragia digestiva alta, ativa ou recente, de causa indeterminada) o ETE é bem tolerado e seguro, desde que feito com anestesia local e sedação leve, em mãos experientes.[4] O exame exige jejum absoluto de pelo menos 6 horas.

O *eco sob estresse* (farmacológico ou físico) representa uma modalidade de exame particularmente útil na avaliação da isquemia miocárdica e suas conseqüências. Trata-se de exame extremamente valioso, cada vez mais utilizado, cujas aplicações adicionais serão discutidas na Seção 8, Capítulo 2.

O *eco tridimensional* (eco 3D) pode ser realizado pela reconstrução tridimensional de múltiplas imagens planares obtidas pelo ETT ou ETE e geralmente processadas posteriormente *off-line* por computação. Atualmente, imagens tridimensionais dinâmicas podem ser obtidas também em tempo real por meio de transdutores transtorácicos especiais. Os estudos atuais sugerem que essa técnica pode apresentar maior acurácia do que o eco bidimensional na avaliação de volumes e da função sistólica do VE (Figura 7).

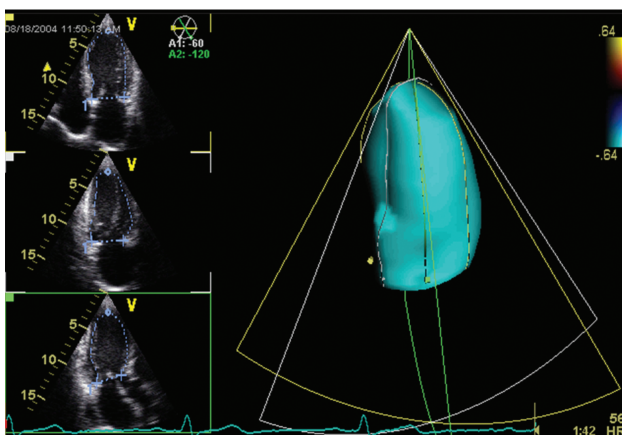


Figura 7. Eco tridimensional: corte apical, demonstrando a configuração espacial da cavidade ventricular esquerda após reconstrução a partir de cortes ortogonais.

O eco 3D permite a visualização da segmentação miocárdica com suas respectivas curvas de função regional (Figura 8). Seu uso tem sido ampliado recentemente, com potencial vantagem em demonstrar detalhes anatômicos de estruturas complexas, bem como possibilitar a visibilização tridimensional de valvas e jatos regurgitantes (Figura 9). A principal limitação atual ao uso do eco 3D em tempo real é o alto custo do equipamento.

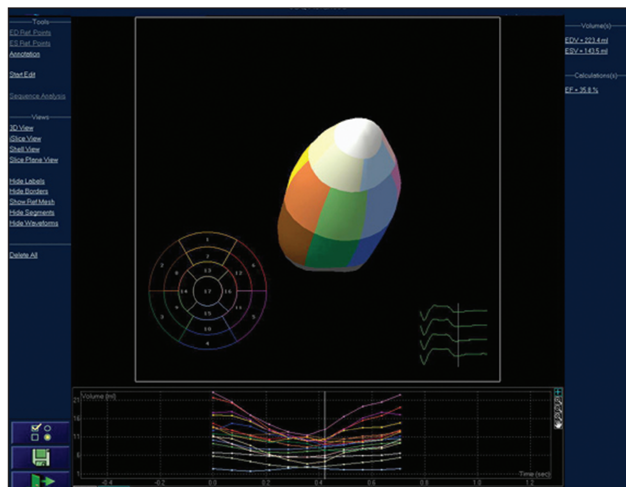


Figura 8. Eco tridimensional com a representação espacial da segmentação do ventrículo esquerdo em 17 segmentos miocárdicos, com suas respectivas curvas de função regional individualizadas abaixo. Modelo utilizado também para cálculo do índice de ressincronização ventricular pelo eco 3D.

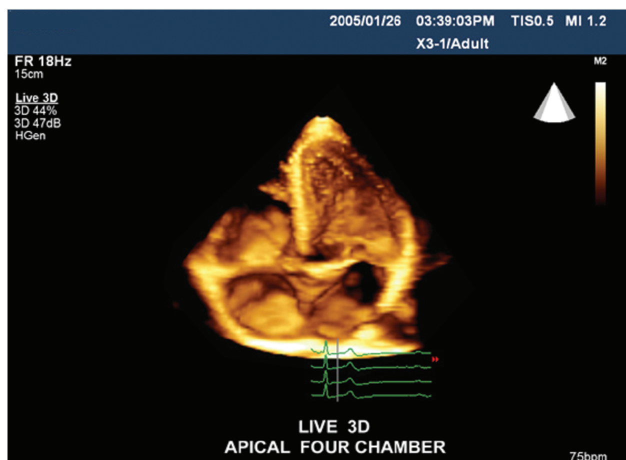


Figura 9. Imagem de eco tridimensional, corte apical, demonstrando detalhes internos das estruturas e cavidades cardíacas.

Análise estrutural e avaliação hemodinâmica não-invasiva

A ecocardiografia, além de ser uma excelente técnica tomográfica para análise da anatomia cardíaca, possibilita também a obtenção de dados funcionais e hemodinâmicos de maneira não-invasiva, muitas vezes dispensando o uso do cateterismo cardíaco para esse propósito. Assim, podem ser obtidas facilmente informações a respeito das dimensões cavitárias, da espessura parietal, caracterizando dilatações ou hipertrofias miocárdicas; podem ser analisadas textura, mobilidade e competência das valvas, além da avaliação do pericárdio.

Dados hemodinâmicos podem ser extrapolados a partir de variáveis obtidas com o Doppler, que permitem cálculos de gradientes transvalvares ou intercavitários, áreas valvares, ou, ainda, estimativa indireta de pressões intracavitárias, como na avaliação semiquantitativa das pressões de enchimento do VE ou do átrio direito. Muitas dessas aplicações derivam da equação simplificada de Bernoulli,[5] baseada em princípios de hidrodinâmica, a partir da relação diretamente proporcional entre velocidades de fluxo e gradientes de pressão. Assim, os gradientes de pressão (Δp) entre duas cavidades comunicadas por um orifício restritivo podem ser obtidos indiretamente pela velocidade máxima instantânea (V) do jato através da comunicação, elevada ao quadrado, a saber:

$$\Delta p = 4 V^2$$

Uma importante indicação do eco constitui a determinação indireta não-invasiva dos níveis de pressão sistólica da artéria pulmonar, derivados do refluxo tricúspide, presente na maioria dos pacientes. Esse dado guarda relação estreita com medidas invasivas e tem importantes implicações diagnósticas e prognósticas. A pressão atrial direita pode ser presumida pelo comportamento das variações respiratórias do calibre da veia cava inferior: normalmente, a inspiração determina um colapso superior a 50% dessa estrutura; caso contrário, ocorre a pletora da veia cava inferior, indicativa de hipertensão atrial direita. O uso integrado do Doppler espectral e do Doppler tecidual possibilita a estimativa da pressão de enchimento do VE (pd2) como expressão da pressão venocapilar, pelo cálculo da relação entre as ondas E e E'.

Avaliação da função ventricular e da massa miocárdica do ventrículo esquerdo

Função sistólica global

Para análise da função sistólica do VE são utilizados tradicionalmente os índices ejetivos representados pela fração de ejeção e fração de encurtamento, os quais expressam o desempenho sistólico global dessa câmara, com valores diagnóstico e prognóstico consagrados.

A fração de encurtamento (delta D% ou $\Delta D\%$) é uma relação simples entre os diâmetros ventriculares diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) obtidos pelo eco modo-M ou bidimensional nos cortes transversais da porção basal da cavidade ventricular esquerda e representa a variação porcentual desses dois diâmetros (DDVE – DSVE / DDVE × 100). É útil e prática, adequada para avaliação de ventrículos sem distorções geométricas ou alterações contráteis regionais, com valores considerados normais acima de 30%.

A fração de ejeção (FE) envolve o cálculo de volumes ventriculares (volume diastólico final – volume sistólico final / volume diastólico final × 100) que podem ser obtidos de duas formas. Em presença de ventrículos com geometria normal, a partir dos diâmetros diastólico (DD) e sistólico (DS) do VE, podem ser obtidos os volumes diastólico e sistólico através de fórmulas matemáticas. A *fórmula cúbica* considera que o ventrículo apresenta forma de elipsóide de revolução, com os diâmetros transversais correspondendo à metade do diâmetro longitudinal da cavidade, produzindo uma simplificação em que o volume ventricular corresponde ao seu diâmetro ântero-posterior elevado ao cubo ($DDVE^3 - DSVE^3 / DDVE^3$).[6] A fórmula de *Teichholz* leva em consideração o fato de que ventrículos dilatados ficam mais arredondados (exemplo: cardiomiopatia dilatada), tornando inadequada a aplicação da fórmula cúbica. Nesses casos, os volumes (V) derivados dos diâmetros ventriculares (D) devem ser corrigidos pela fórmula: $V = [7/(2{,}4 + D)]\ 3\ D^3$.[6] A função sistólica assim obtida avalia a dinâmica contrátil em uma única região (basal), que é extrapolada para o resto da cavidade ventricular, com resultados consistentes apenas em ventrículos com contratilidade uniforme sem segmentos contráteis anormais. Devemos ressaltar que os valores normais da FE% são maiores pela fórmula cúbica (> 65%) do que pela fórmula de Teichholz (> 55%). No entanto, se a cavidade ventricular esquerda for deformada pela presença de um aneurisma ou se houver movimento paradoxal do septo interventricular, ou ainda alteração contrátil da parede posterior, a avaliação isolada das medidas da porção basal é incorreta para representar a função global do VE. Nesses casos, os volumes para o cálculo da FE devem ser obtidos a partir da planimetria da cavidade ventricular nos cortes bidimensionais apicais de duas e/ou quatro câmaras, utilizando o *método de área-comprimento* ou, ainda melhor, o *método de Simpson* (Figura 10), ambos disponíveis nos equipamentos ecocardiográficos atuais[6] (valores normais > 0,55). Os volumes também podem ser obtidos a partir de reconstrução tridimensional *off line*, utilizando a associação de cortes apicais (longitudinal, 2 e 4 câmaras) (Figura 7), ou ainda a partir do eco 3D em tempo real. A avaliação tridimensional parece mais precisa do que a bidimensional ou modo-M, especialmente em ventrículos deformados ou com comprometimento segmentar.

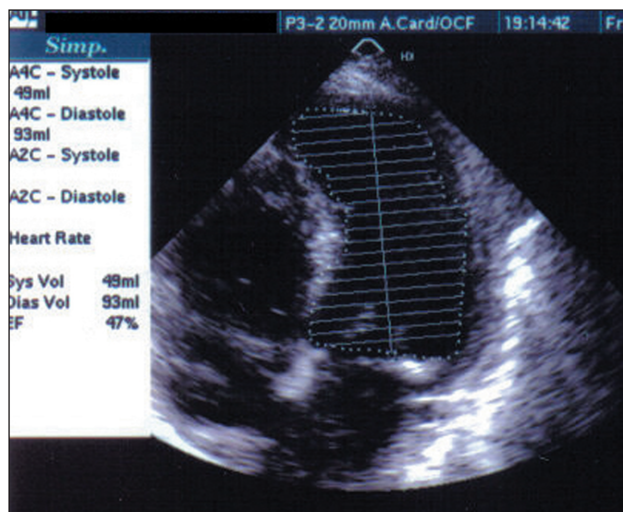


Figura 10. Exemplo do método de Simpson para obtenção da fração de ejeção em um caso de infarto do miocárdio com discinesia apical e acinesia ântero-lateral. A imagem representa um corte apical de quatro câmaras, no qual são observados os múltiplos setores que compõem o volume ventricular total, obtido automaticamente a partir do delineamento da superfície endocárdica.

Imagens de baixa qualidade pelo exame transtorácico, com má definição dos bordos endocárdicos, constituem limitação para o uso desse método que pode ser contornada pelo uso de imagens de harmônicas teciduais ou pelo uso do eco transesofágico. O emprego de contraste ecocardiográfico de microbolhas para realçar o delineamento da borda endocárdica também pode aumentar a definição das imagens, permitindo avaliação mais fiel da função ventricular.[7]

Para o ecocardiografista bem treinado, a avaliação subjetiva da função global pode apresentar boa correlação com a FE%, classificada como normal (FE > 55%) ou déficit leve (FE entre 45% e 55%), moderado (FE entre 30% e 44%) ou importante (FE < 30%). Esse método é especialmente útil em presença de imagens de má qualidade que dificultam a planimetria para cálculo dos volumes.

Outros índices menos utilizados na prática, restritos a protocolos de estudo, são a velocidade média de encurtamento circunferencial (Vcf), o volume sistólico corrigido pela superfície corporal e a tensão parietal (estresse) sistólica. A relação pressão-dimensão (ou pressão-volume) do ventrículo esquerdo também pode ser estudada com o uso de drogas vasoativas, como a fenilefrina.[9] Recentemente, tem sido avaliada a reserva contrátil do VE, mediante o cálculo das variações dos índices ejetivos convencionais (frações de ejeção e de encurtamento) sob ação de baixas doses de dobutamina, que parece ter valor na orientação terapêutica e no estabelecimento do prognóstico.[8]

O uso associado do Doppler permite o cálculo de outras variáveis de desempenho sistólico global, como o débito cardíaco ou o índice da fase de contração isovolumétrica constituído pela taxa de elevação da pressão ventricular em função do tempo (dP/dt).[1] O volume ejetado pelos ventrículos pode ser estimado pela integral da velocidade sistólica na via de saída no anel aórtico ou no anel pulmonar, multiplicada pela área na região avaliada. O valor obtido multiplicado pela freqüência cardíaca fornece estimativa do débito cardíaco, com correlação satisfatória quando comparada com medidas invasivas. Na prática sua aplicação é limitada pela grande variação intra e interobservador.[9] O dP/dt pode ser obtido pelo eco em vigência de insuficiência mitral, a partir da curva de Doppler contínuo do refluxo mitral. Na avaliação de pacientes com insuficiência mitral crônica, valores abaixo de 1.000 mmHg/s indicam disfunção ventricular (grave quando < 400 mmHg/s); valores acima de 1.340 mmHg/s prevêem preservação da função contrátil após troca valvar.[10] Na insuficiência mitral associada à insuficiência cardíaca, esse índice parece ter valor prognóstico.[11]

Na Tabela I estão relacionados alguns parâmetros ecocardiográficos normais em indivíduos com mais de 50 kg. Quando o paciente apresenta menos que 50 kg ou área de superfície corpórea acima de 2 m^2, os valores de referência precisam ser corrigidos. Novos valores de referência, originários de populações americanas e européias, superestimam o tamanho das câmaras cardíacas normais e podem apresentar limitações para sua aplicação em nossos pacientes.[12]

Função sistólica regional

A análise da contração regional é fundamental na pesquisa da doença arterial coronariana e suas conse-

Tabela I. Valores de referência para medidas ecocardiográficas e parâmetros funcionais em adultos normais (> 50 kg)

DDVE (mm): 36 a 52 (ou 20-28 mm/m^2)
SIV e PPVE (mm): 8 a 11
ERP < 0,42
Índice de massa do VE (g/m^2) < 115 (homem), < 95 (mulher)
Δ D% 30%-40%
FE (Cubo) > 0,65
FE (Teichholz) > 0,55
FE (bidimensional) > 0,55

DDVE = diâmetro diastólico ântero-posterior do ventrículo esquerdo; SIV e PPVE = espessura diastólica do septo interventricular anterior e da parede posterior do ventrículo esquerdo; ERP = espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo; Δ D% = fração de encurtamento; FE = fração de ejeção; VSVD = via de saída do ventrículo direito; AE = diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo.

qüências, que se caracterizam por comprometimento miocárdico segmentar. Disfunções segmentares não são específicas de isquemia miocárdica, já que também podem ocorrer em outras situações (doença de Chagas, miocardites agudas, cardiomiopatia dilatada, bloqueio de ramo esquerdo, pós-operatório de cirurgia cardíaca). Alterações contráteis regionais podem ser de intensidade variável (hipocinesia, acinesia ou discinesia) acometendo um ou mais segmentos das paredes miocárdicas, de forma reversível (isquemia miocárdica espontânea ou induzida por estresse físico/farmacológico) ou definitiva (infarto do miocárdio ou fibrose). Para localizar as disfunções regionais, utiliza-se um esquema de divisão do ventrículo esquerdo em 16 ou 17 segmentos miocárdicos de diferentes topografias (apical, média e basal), que compõem as diversas paredes (septal anterior, lateral, posterior e inferior), relacionados à irrigação coronariana (Figura 11).[12,13]

No infarto agudo do miocárdio ou durante ecocardiograma sob estresse, a avaliação da função sistólica segmentar do VE pode ser feita de forma semiquantitativa. Cada segmento miocárdico recebe pontuação ou escore conforme o padrão contrátil: 1-normal, 2-hipocinético, 3-acinético e 4-discinético. O total de pontos dividido pelo número de segmentos analisados é chamado de *escore médio ou índice de contratilidade segmentar* com valor igual a 1 no ventrículo normal, O déficit contrátil do VE é considerado leve com escore entre 1 e 1,6, déficit moderado acima de 1,6 até 1,99 e déficit importante acima de 2.

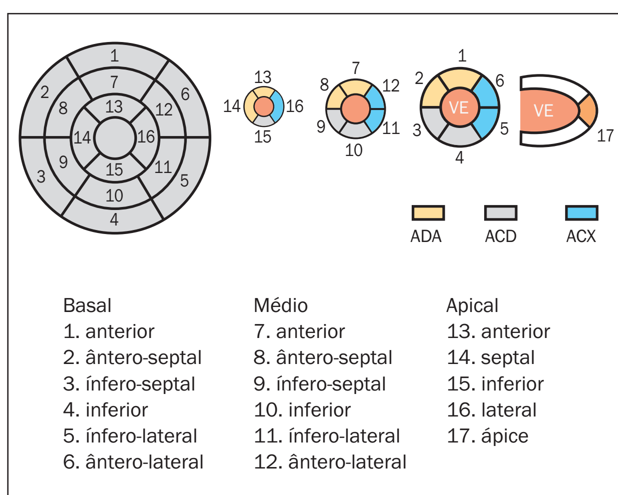


Figura 11. Esquema proposto para designar dezessete segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo (VE) (seis basais, seis médios e cinco apicais), relacionados à perfusão das artérias coronárias correspondentes. As cores amarela, cinza e azul discriminam, respectivamente, o território vascular das artérias coronárias descendente anterior (ADA), direita (ACD) e circunflexa (ACX).

Função diastólica

O interesse despertado pela análise da disfunção diastólica isolada ou associada à disfunção sistólica se deve ao desenvolvimento de métodos não-invasivos para investigação do enchimento diastólico do VE utilizando o Doppler pulsátil do fluxo mitral como expressão indireta das variações de pressões intracavitárias. A disfunção diastólica está presente em uma série de diferentes cardiopatias e influencia negativamente o prognóstico. Com a progressão da disfunção diastólica, o débito cardíaco se mantém elevado à custa de aumento das pressões de enchimento, porém acaba comprometido nas fases mais avançadas de disfunção diastólica.[14]

A função diastólica é resultante da interação de complexos mecanismos e múltiplos fatores (complacências atrial e ventricular, rigidez ventricular, condições de pré e pós-carga, pressões atriais e ventriculares, interdependência dos ventrículos, pericárdio, freqüência e ritmo cardíacos etc.). A avaliação inicial da função diastólica do VE pode ser realizada rotineiramente, de forma simplificada e prática, pelo padrão de fluxo mitral. A curva bifásica do fluxo diastólico mitral obtida pelo Doppler pulsátil ao nível da extremidade dos folhetos mitrais compreende a fase de enchimento rápido passivo (onda E) seguida da contração atrial (onda A), conforme pode ser observado na Figura 4A. A relação das ondas E/A diminui nas faixas etárias mais avançadas e durante taquicardia. A partir da curva de velocidades, também podem ser obtidos o tempo de desaceleração do fluxo mitral protodiastólico pela onda E (TDE) e o tempo de contração isovolumétrica (TRIV). Com base nesses dados, foram caracterizados os valores normais e classificados os diferentes padrões de disfunção diastólica com gravidade crescente: grau leve (alteração de relaxamento), grau moderado (padrão de fluxo pseudonormal) e grau grave (padrão restritivo de enchimento ventricular, reversível ou não à manobra de Valsalva).[14,15] A Tabela II apresenta os valores dos índices diastólicos convencionais normais e anormais.

Tabela II. Valores dos índices diastólicos convencionais nos diferentes padrões de enchimento ventricular derivados do fluxo diastólico mitral

	Alteração do relaxamento	Padrão normal e "pseudonormal"	Padrão do tipo restritivo
TRIV	> 90 ms	70 a 90 ms	< 70 ms
E/A	< 1,0	1,0 a 2,0	> 2,0
TDE	> 240 ms	160 a 240 ms	< 160 ms

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/A: relação das velocidades das ondas E e A; TDE: tempo de desaceleração da onda E.

A disfunção diastólica leve é comum em idosos, mesmo sem cardiopatia subjacente e geralmente ocorre em pacientes cardiopatas oligo ou assintomáticos, com baixa pressão capilar. Também pode ser observada na hipertrofia ventricular esquerda, em miocardiopatas e em pacientes com disfunção ventricular sistólica de etiologia diversa.[16] A disfunção diastólica grave (padrão restritivo) ocorre em indivíduos freqüentemente sintomáticos com insuficiência cardíaca descompensada causada por grave depressão da função sistólica (cardiomiopatia dilatada ou isquêmica, infarto agudo do miocárdio). Está associada à redução da complacência ventricular com elevação da pd2 do VE acima de 18 mmHg e indica mau prognóstico.[15] O padrão restritivo não deve ser confundido com miocardiopatia restritiva, que pode apresentar disfunção diastólica variável e progressiva.

Os padrões de fluxo mitral são dinâmicos, já que refletem condições hemodinâmicas que podem variar de forma espontânea ou induzida por tratamento medicamentoso. Assim, a análise do padrão do fluxo mitral tem a limitação de sofrer influência das condições de pré e pós-carga e da freqüência cardíaca. O chamado padrão de fluxo mitral pseudonormal pode acontecer em indivíduos com alteração de relaxamento submetidos a aumento da pré-carga, que pode ser desmascarado após redução da volemia ou manobra de Valsalva.[14] A utilização do fluxo de veias pulmonares, o modo-M colorido do fluxo mitral (*color M-mode*) e o Doppler tecidual podem esclarecer casos duvidosos.

A análise do fluxo de veias pulmonares constitui elemento que pode auxiliar na identificação da disfunção diastólica, principalmente quando a "onda a" retrógrada, decorrente da contração atrial, está aumentada e prolongada, refletindo o aumento da pressão atrial esquerda. Porém, nem sempre podem ser obtidas curvas de fluxo interpretáveis. A velocidade de propagação do fluxo mitral protodiastólico avaliada pelo modo-M colorido parece sofrer pouca interferência da pré e pós-carga, com maiores índices de acurácia diagnóstica de disfunção diastólica. Valores de propagação abaixo de 45 cm/s (idosos) e 55 cm/s (jovens) se associam a disfunção diastólica, do tipo alteração do relaxamento, pseudonormal ou restritivo.[17] Essa técnica pode ser útil em pacientes em ritmo sinusal ou fibrilação atrial, sendo menos sensível em presença de função sistólica normal, cavidade ventricular esquerda pequena ou taquicardia.

O Doppler tecidual também tem a vantagem de ser menos sensível às variações de carga, portanto mais adequado para avaliação da função diastólica (Figuras 12 a 14). Na modalidade espectral, velocidades reduzidas da onda E' (primeiro componente diastólico da velocidade do anel mitral) no nível das paredes lateral, posterior e septal, indicam disfunção diastólica, conforme ilustra a Figura 14. Onda E' com velocidade, em média, abaixo de 8 m/s é observada na alteração de relaxamento ou nos padrões pseudonormal e restritivo (Figura 12).[17,18] As Figuras 15 a 18 ilustram exemplos com integração de diversos índices de função diastólica.

A relação entre as ondas E do fluxo mitral e a onda E' do Doppler tecidual do anel mitral tem sido proposta para avaliação indireta da pressão de enchimento ventricular: E/E' > 10 indica pd2 elevada (E/E' > 15 = pd2 > 15 mmHg, compatível com hipertensão venocapilar), E/E' < 8 sugere pd2 normal.[18]

O uso do volume do átrio esquerdo, calculado pelo eco bidimensional e indexado pela superfície corporal, tem se mostrado útil como complemento na avaliação da função diastólica e na previsão de eventos cardioembólicos em pacientes idosos, relacionados à fibrilação atrial[19] e no prognóstico após o infarto do miocárdio.

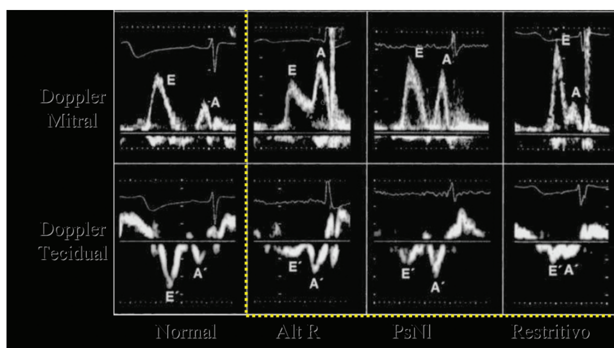


Figura 12. Padrões de disfunção diastólica segundo as curvas de Doppler pulsátil do fluxo mitral (acima) e as curvas de Doppler tecidual do anel mitral (abaixo). Alt R: alteração de relaxamento (disfunção leve); PsNI: padrão pseudo normal de enchimento VE; Restritivo: padrão restritivo de enchimento VE.

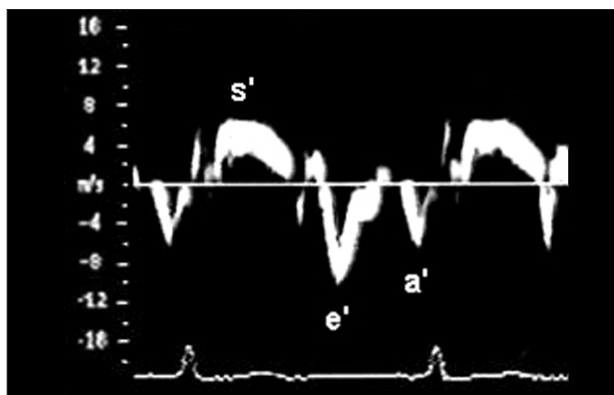


Figura 13. Curva normal de Doppler tecidual da parede lateral do ventrículo esquerdo no nível do anel mitral, obtida pelo corte apical de quatro câmaras, exibindo as velocidades de deslocamento dessa estrutura. Observar a onda s', sistólica e anterógrada (8 cm/s), e os dois componentes diastólicos em sentido oposto: onda e' (10 cm/s) e onda a' (5 cm/s). Notar o predomínio da onda e' sobre a onda a'.

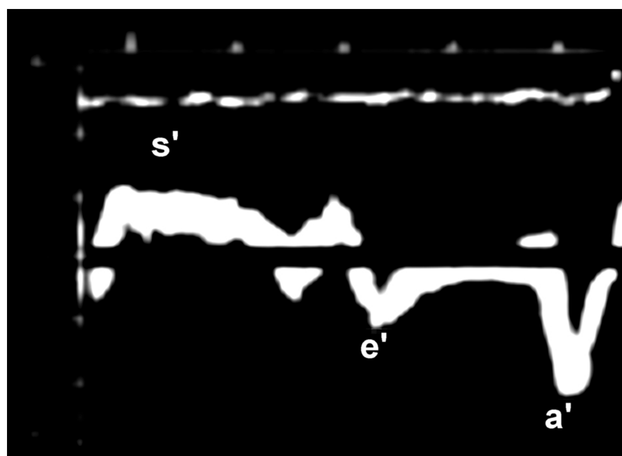


Figura 14. Curva anormal de Doppler tecidual do anel mitral na parede lateral do ventrículo esquerdo, demonstrando redução da onda e’ e inversão da relação com a onda a’. Esse perfil pode ser encontrado na alteração de relaxamento, no padrão restritivo ou no padrão “pseudonormal”.

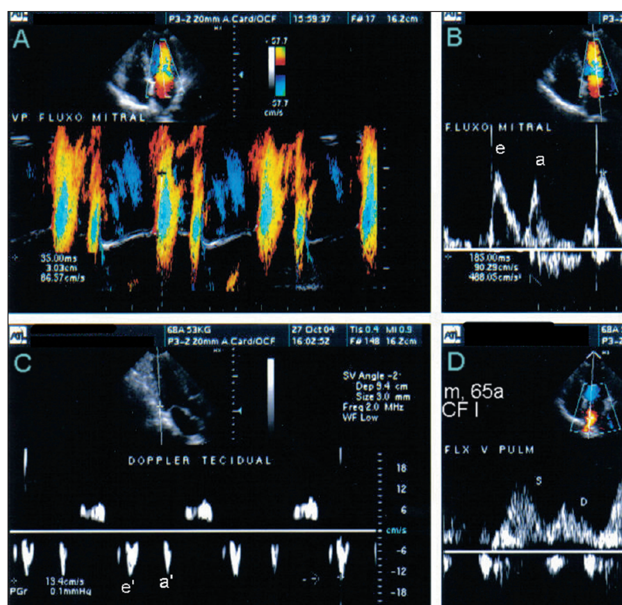


Figura 15. Perfil ecocardiográfico Doppler de função diastólica normal. A: Color M-mode do fluxo mitral, observando-se velocidade normal de propagação (86 cm/s) obtida no primeiro componente com inscrição verticalizada de sua rampa. B: curva de Doppler pulsátil do fluxo mitral normal demonstrando onda E maior que a onda A, com tempo normal de desaceleração do fluxo protodiastólico (185 ms). C: curva de Doppler tecidual no nível do anel mitral com velocidade protodiastólica normal (e’ = 14 cm/s). D: curva de velocidade do fluxo de veia pulmonar de boa qualidade, mostrando os componentes sistólico (S) e diastólico (D) normais, com pequena onda retrógrada telediastólica correspondente à contração atrial.

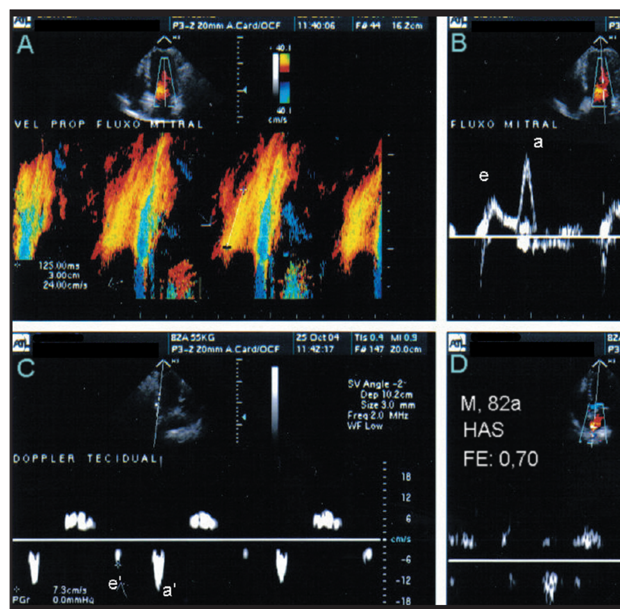


Figura 16. Padrão típico de alteração do relaxamento ventricular diastólico (paciente idoso, hipertenso, com função sistólica preservada). A: color M-mode do fluxo mitral com lentificação do fluxo protodiastólico, representado pela velocidade reduzida de propagação de fluxo (24 cm/s), que se encontra mais inclinada. B: curva de Doppler pulsátil mitral, mostrando perfil característico com redução da onda E, predomínio da onda A (contração atrial exacerbada) e aumento do tempo de desaceleração do fluxo protodiastólico (300 ms). C: curva de Doppler tecidual do anel mitral com redução da velocidade da onda e’ (7,5 cm/s), associada a um aumento relativo da onda a’. D: curva de velocidade do fluxo de veia pulmonar de má qualidade, imprópria para análise.

Doppler tecidual e técnicas associadas

Ao estudarmos o fluxo sangüíneo pelas técnicas de Doppler, utilizamos filtros de parede que eliminam as reflexões de baixas velocidades das estruturas cardíacas. O Doppler tecidual (DT) é obtido alterando-se esses filtros, usando-se freqüências reduzidas de ultra-som. Dessa forma, são selecionadas apenas as baixas velocidades originárias das paredes ventriculares que expressam o deslocamento dessas estruturas e que fornecem informações úteis para avaliação das funções sistólica e diastólica, global e segmentar, em repouso[20] ou após estresse.[21] O DT espectral é obtido com o Doppler pulsátil posicionando-se o cursor na área de interesse, orientada pelo eco bidimensional. Próxima ao anel atrioventricular, a curva de DT apresenta uma fase sistólica anterógrada (onda S’) e uma fase diastólica retrógrada, bifásica (ondas E’ e A’) com morfologia semelhante à curva do fluxo diastólico mitral, mas em sentido oposto (Figura 13). Confome exposto anterior-

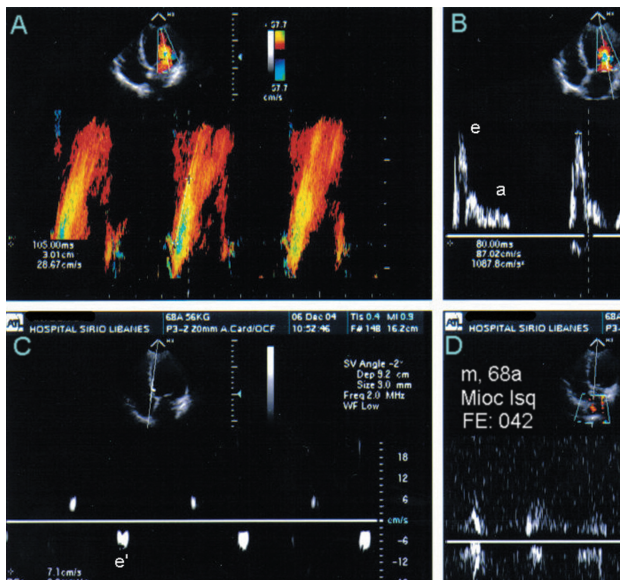


Figura 17. Exemplo típico de padrão restritivo de enchimento ventricular (paciente adulto com miocardiopatia isquêmica e grave depressão da função sistólica). A: color M-mode do fluxo mitral com lentificação do fluxo protodiastólico, à semelhança do exemplo anterior, caracterizado pela redução da velocidade de propagação de fluxo (28 cm/s). B: Doppler pulsátil do fluxo mitral com predomínio nítido da onda E sobre a onda A, associada ao encurtamento do tempo de desaceleração do fluxo diastólico (90 ms). C: Doppler tecidual do anel mitral com redução da onda e' (7 cm/s) e acentuada atenuação da onda a'. D: curva de fluxo de veia pulmonar inadequada para análise.

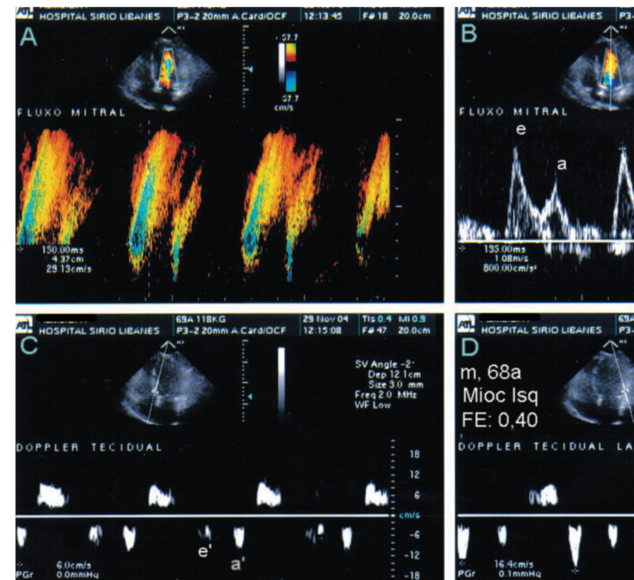


Figura 18. Caso ilustrativo do padrão "pseudonormal" em paciente com miocardiopatia isquêmica por infarto ântero-septal e fração de ejeção reduzida (0,40). A: color M-mode do fluxo mitral, com redução da velocidade de propagação de fluxo (30 cm/s). B: curva de Doppler pulsátil do fluxo mitral aparentemente normal. C e D: curvas de Doppler tecidual no nível do anel mitral de diferentes paredes, dissociadas. À esquerda, velocidade reduzida (6 cm/s) na parede septal, acometida pelo infarto; à direita, velocidade normal na parede lateral (16 cm/s). Nesse caso, o color M-mode revelou-se superior ao Doppler tecidual para caracterizar o padrão "pseudonormal".

mente, os diversos graus de disfunção diastólica se expressam por redução da onda E'.

Uma vez que o maior deslocamento das estruturas miocárdicas se faz no sentido longitudinal, o registro de velocidades é feito preferencialmente a partir dos cortes apicais. As velocidades sistólicas e diastólicas do miocárdio aumentam da ponta para a base do ventrículo esquerdo, sendo maiores na sua parede livre e menores no septo interventricular. A movimentação sistólica do anel mitral está relacionada à função sistólica global do VE: ondas S' com velocidades acima de 6,0 cm/s indicam fração de ejeção acima de 0,50.[22] A função sistólica segmentar pela análise isolada do DT pode sofrer influência do movimento de translação cardíaca. Além disso, o tracionamento de áreas hipocinéticas pela contração normal ou exagerada de áreas sadias contíguas também pode dificultar o uso isolado do DT para avaliação segmentar. Para contornar esta limitação, foram desenvolvidos outros métodos para a avaliação da função contrátil segmentar que derivam do DT: *strain*, *strain rate* e *tissue tracking*. O *strain* avalia a deformidade do miocárdio (contração ou estiramento) em termos de porcentagem (Figura 19). O *strain rate* leva em consideração a taxa de deformidade do músculo em relação ao tempo. Pode ser calculado automaticamente *off-line* a partir da diferença de velocidades em dois pontos próximos de um segmento de interesse, dividida pela distância entre eles e representada sob forma gráfica. Os segmentos miocárdicos do VE têm *strain* e *strain rate* similares nos segmentos basais, médios e apicais. Dessa forma, a contração miocárdica segmentar pode ser melhor quantificada, com vantagens potenciais sobre o DT espectral na avaliação de comprometimento por doença coronariana. As aplicações dessas novas técnicas incluem investigação de isquemia em repouso e durante estresse, viabilidade miocárdica, alterações sistólicas e diastólicas, regionais e globais, em cardiomiopatias.[23] A principal limitação desses métodos, contudo, encontra-se na qualidade subótima do sinal, que diminui a reprodutibilidade. O *tissue tracking* corresponde à integral da velocidade de movimentação do miocárdio, ou seja, à distância percorrida pelas fibras miocárdicas. O mús-

culo é codificado em cores na imagem bidimensional de acordo com o grau de deslocamento, permitindo avaliação de sua função contrátil longitudinal. Em indivíduos normais, em cortes apicais, as faixas coloridas do músculo cardíaco apresentam simetria entre as paredes do VE. A presença de assimetria pode indicar comprometimento segmentar ou assincronia da contratilidade, decorrente de distúrbio na condução do estímulo elétrico. O DT, o *strain rate* e o *tissue tracking* podem ser úteis para a detecção e quantificação da assincronia ventricular esquerda, o que contribue para a indicação de ressincronização elétrica em pacientes com maior potencial de resposta ao tratamento. Além disso, as mesmas técnicas podem ser utilizadas na avaliação de resultados da terapia de ressincronização.

Na atualidade, têm sido desenvolvidas novas técnicas de obtenção do *strain* e do *strain rate*, derivadas do eco bidimensional (*speckle tracking, torsion* etc.).

O DT bidimensional colorido, de difícil interpretação ao olho humano, pode ser processado digitalmente *off-line*. A Figura 20 ilustra uma aplicação prática de uma técnica correlata (TSI: *Tissue Synchronization Imaging)*, utilizado na terapia de ressincronização.

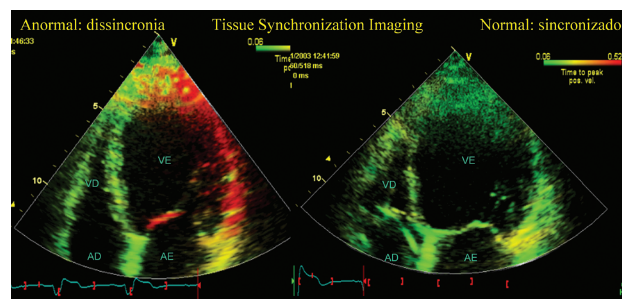


Figura 20. Doppler tecidual bidimensional do ventrículo esquerdo, codificado em escala de cores, verde até vermelho, de acordo com o intervalo de tempo do pico da velocidade de contração (TSI: Tissue Synchronization Imaging). Análise visual do sincronismo ventricular: anormal à esquerda (cores avermelhadas indicam paredes com atraso na contração do VE) e normal à direita, após ressincronização com marca-passo.

Índice de performance miocárdica (Índice de Tei)

O índice de performance miocárdica (IPM) ou índice de Tei propõe-se a avaliar a função global do VE, integrando elementos da função sistólica e diastólica obtidos com o Doppler pulsátil. O IPM é calculado a partir das curvas de velocidade da via de saída do VE e do fluxo diastólico mitral, e é definido como a soma dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos, dividida pelo tempo de ejeção.[25] O índice aparentemente é pouco influenciado pela geometria cardíaca, pela freqüência cardíaca ou pressão arterial. Além disso, tem uma estreita margem de variação em pessoas saudáveis (valores normais: 0,39 +/- 0,05), apropriado para estudos evolutivos. Seu valor prognóstico tem sido demonstrado em diversas doenças cardíacas que incluem fase aguda do infarto do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, amiloidose, dentre outras.[25,27] Fatores extracardíacos também podem influir no índice, como o hipotireoidismo.[26] Valores aumentados se associam com disfunção ventricular e pior prognóstico, especialmente quando acima de 1,0.[27]

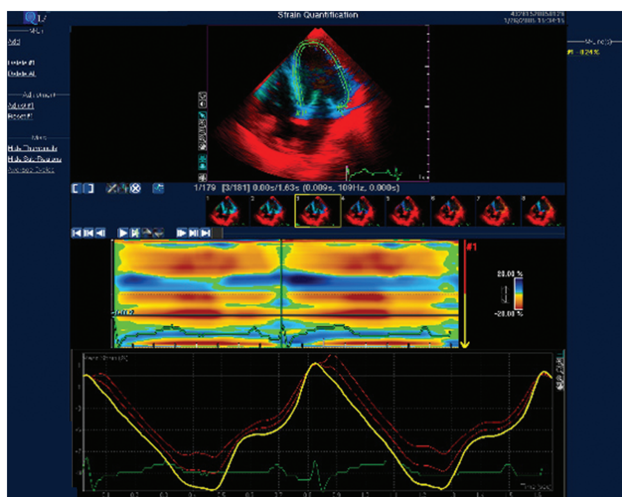


Figura 19. Exemplo de uma curva de *strain* longitudinal. No gráfico da figura do eco bidimensional, observa-se a variação da porcentagem de encurtamento (compressão) e estiramento (relaxamento) do segmento miocárdico avaliado durante o ciclo cardíaco.

Avaliação funcional do ventrículo direito

A geometria complexa do ventrículo direito dificulta a determinação de um algoritmo ou de uma fórmula matemática que calcule adequadamente seus volumes. A variação percentual das áreas diastólica e sistólica do ventrículo direito, no corte apical 4 câmaras, tem sido utilizada como alternativa de avaliação quantitativa da sua função sistólica (valores normais acima de 32%).[12] Na prática, a avaliação da função contrátil dessa câmara se faz de forma subjetiva. O uso de formas não-geométricas tem sido proposto para esse fim, como o grau de excursão do anel tricúspide no eixo apical, bem como as velocidades sistólicas do Doppler tecidual dessa estrutura. A função diastólica também pode ser avaliada pelas técnicas de Doppler

tecidual. A investigação do fluxo de veias hepáticas e as variações respiratórias do calibre da veia cava inferior podem informar indiretamente sobre as pressões de enchimento do ventrículo direito. O uso do índice de performance miocárdica do ventrículo direito, recentemente proposto em cardiopatias congênitas e adquiridas, é outra alternativa. A função ventricular direita sempre deve ser julgada à luz do nível de pressão sistólica arterial pulmonar derivada do Doppler.

Massa ventricular esquerda e hipertrofia miocárdica

A hipertrofia ventricular esquerda deve ser suspeitada diante de espessura miocárdica superior a 11 mm. A massa ventricular esquerda pode ser calculada indiretamente a partir da estimativa dos volumes ventriculares, derivados de fórmulas que geralmente levam em consideração as dimensões cavitárias lineares e a espessura miocárdica.[28] Na ausência de distorções geométricas do VE, as medidas são obtidas no eixo ântero-posterior, a partir das imagens bidimensionais ou pelo eco modo-M. O índice de massa do VE é obtido pela massa miocárdica corrigida pela área de superfície corpórea, com valores normais ≤ 110 g/m^2 em mulheres e ≤ 135 g/m^2 em homens. Esses dados são úteis no diagnóstico e quantificação da hipertrofia do VE, com acurácia superior ao eletrocardiograma e com valor prognóstico em pacientes com hipertensão arterial.[29]

A espessura relativa da parede leva em conta a espessura da parede posterior multiplicada por dois, dividida pelo diâmetro ventricular, cujo valor normal é 0,45. A associação desse índice à massa miocárdica permite caracterizar hipertensos com padrões geométricos específicos (normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica) que podem ter valor prognóstico: aqueles com hipertrofia miocárdica ou remodelamento concêntrico têm maiores chances de desenvolver eventos cardiovasculares (Tabela III). Valores de corte menores para espessura miocárdica, massa corrigida (95 g/m^2 e 115 g/m^2, respectivamente para mulheres e homens) e espessura relativa da parede (0,42) foram recomendados em publicação recente em populações diversas.[12]

Tabela III. Geometria ventricular esquerda classificada de acordo com a massa ventricular e a espessura relativa da parede

Padrão geométrico	Índice de massa	Espessura relativa miocárdica da parede
Geometria normal	<	<
Remodelamento concêntrico	<	>
Hipertrofia concêntrica	>	>
Hipertrofia excêntrica	>	<

Cardiomiopatias e transplante cardíaco

O eco é fundamental para a caracterização estrutural e funcional das cardiomiopatias, cuja classificação envolve muitos elementos obtidos por esse método. O exame auxilia no manuseio clínico dessas doenças, orientando seu tratamento farmacológico, estabelecendo critérios objetivos de resultados terapêuticos e avaliando a gravidade e o prognóstico.

Cardiomiopatia dilatada

O exame revela aumento das dimensões da cavidade ventricular esquerda com espessura miocárdica preservada, resultando em aumento final da massa ventricular. Há alteração da conformação geométrica do VE, com aumento da esfericidade dessa câmara. O aspecto mais marcante é o comprometimento global da função sistólica, com hipocontratilidade difusa de ambos os ventrículos e depressão dos índices ejetivos do VE ($\Delta D\%$ e FE). Alterações segmentares da contração ventricular são incomuns na forma idiopática e podem ocorrer em etiologias específicas como nas miocardites, a exemplo da cardiopatia chagásica, e na presença de BCRE.[95] Entretanto, a hipocinesia difusa não é específica da cardiomiopatia dilatada e pode estar presente na cardiomiopatia isquêmica com envolvimento multicoronariano e na fase avançada de valvopatia aórtica e/ou insuficiência mitral.

Há, em menor grau, dilatação do átrio esquerdo e das câmaras direitas. Trombos no interior de um ou mais ventrículos podem ocorrer, em geral na posição apical do VE; quando móveis, são mais propensos à embolização. Discretos derrames pericárdicos são observados ocasionalmente. As valvas apresentam textura normal e certa redução de sua abertura pelo baixo fluxo transvalvar. O refluxo mitral é quase universal, provocado por distorção geométrica do aparelho valvar causada pela dilatação e esfericidade ventricular, com desalinhamento e deslocamento ínfero-lateral dos músculos papilares, além da dilatação do anel valvar, resultando em coaptação incompleta e incompetência valvar em graus variáveis. Na presença de refluxo mitral, é possível estimar indiretamente a derivada da variação de pressão em razão do tempo (dP/dt), que está abaixo de 1.200 mmHg. Refluxo tricúspide é igualmente comum, associado ou não a graus variáveis de disfunção ventricular direita ou hipertensão arterial pulmonar retrógrada. A disfunção diastólica do VE está associada freqüentemente à disfunção sistólica, desde as formas mais leves como o padrão de alteração

de relaxamento, até o padrão restritivo como manifestação de aumento significativo da pressão diastólica final do VE e da pressão no átrio esquerdo. Tais padrões podem variar em função do tratamento: a redução da pré-carga pode causar modificação do padrão pseudonormal para o padrão de alteração do relaxamento. A inclusão de dados sobre a função diastólica em pacientes com cardiomiopatia dilatada acrescenta informação prognóstica à FE, a exemplo do padrão restritivo irreversível às manobras terapêuticas, que se associa a pior evolução clínica.[30] Outros elementos ecocardiográficos, além dos dados das funções sistólica e diastólica, têm mostrado valor prognóstico em pacientes com cardiomiopatia dilatada, como o índice de performance miocárdica, o grau de refluxo mitral, a relação entre ondas E/E' como marcador de hipertensão venocapilar, o volume atrial esquerdo e, raramente, a reserva contrátil sob estimulação com baixas doses de dobutamina.[8] O Doppler tecidual e o eco 3D têm sido utilizados na seleção de casos com indicação de ressincronização cardíaca, na otimização do posicionamento dos eletrodos e na monitorização dos resultados desse procedimento.[31]

Cardiomiopatia chagásica

Na cardiomiopatia chagásica, há um amplo espectro de alterações, desde um ecocardiograma normal até importante comprometimento difuso da função sistólica associado à disfunção diastólica avançada nas formas mais graves.[24] Podem ser observadas alterações segmentares apicais (hipocinesias, acinesias, aneurismas) ou da parede póstero-lateral, descritas algumas vezes até mesmo nas formas indeterminadas da doença.[32,33] Trombos apicais podem ocorrer no VE. A resposta à felinefrina está alterada em pacientes chagásicos, mesmo com função ventricular esquerda normal em respouso; maiores anormalidades nesse teste vasopressor foram observadas nos casos com disfunção contrátil regional, que pode ter significado prognóstico.[95] Têm sido relatadas alterações na caracterização tecidual de pacientes chagásicos sem alterações segmentares da contração, sugerindo detecção precoce de envolvimento cardíaco por esse método.[34] Há uma relação estreita entre os diversos graus de disfunção diastólica avaliados pelo Doppler tecidual e a FE, em indivíduos com cardiopatia chagásica manifesta, descrevendo-se até mínimas alterações diastólicas precoces no nível septal na forma indeterminada da doença.[35] Tem sido demonstrada uma associação entre grave disfunção sisto-diastólica na cardiopatia chagásica, caracterizada por índices ecocardiográficos alterados (FE deprimida, aumento do volume do átrio esquerdo e padrão restritivo de enchimento ventricular) e aumento dos níveis de NT-proBNP.[24]

Displasia arritmogênica do ventrículo direito e Ventrículo esquerdo não-compactado

A displasia arritmogênica do ventrículo direito, em sua forma mais típica, apresenta dilatação com hipocontratilidade ventricular direita, associadas a pequenos aneurismas trabeculares. O ventrículo não-compactado, outra forma rara de cardiomiopatia, é caracterizado ao eco pela presença de uma camada endocárdica com trabeculação excessiva e exuberante, permeada por recessos intratrabeculares proeminentes demonstráveis ao MFC, com acometimento preferencial das paredes apical e lateral do VE (Figura 21). Além disso, geralmente há hipocinesia difusa em graus variáveis e pode haver trombos ventriculares.

Cardiomiopatia hipertrófica

As diferentes localizações da hipertrofia são facilmente reconhecíveis ao eco bidimensional. A apresentação mais comum é a hipertrofia predominante no septo interventricular, seguida das formas concêntrica, apical e da parede livre do VE. A hipertrofia com predomínio septal se caracteriza por uma rela-

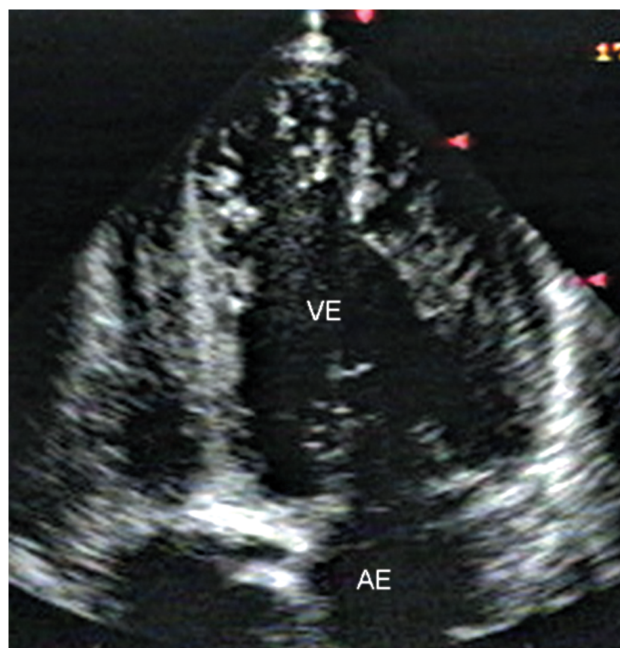


Figura 21. Imagem bidimensional (corte apical de quatro câmaras) de um caso de miocárdio não-compactado, em paciente adulto com insuficiência cardíaca congestiva. Observa-se trabeculação grosseira afetando particularmente os segmentos apicais e médios das paredes ântero-lateral e septal do ventrículo esquerdo (VE), que deve ser diferenciada de trombos. AE = átrio esquerdo.

ção superior a 1,5 entre as espessuras diastólicas do septo e da parede posterior do VE. Na variedade obstrutiva, o exame pode identificar o movimento sistólico anterior da valva mitral, projetando-se em direção ao septo hipertrofiado, obliterando a via de saída do VE na sístole. Essa obstrução dinâmica causa um jato turbulento com gradiente subaórtico sistólico crescente, de pico tardio, demonstrado ao Doppler contínuo, que pode estar presente em repouso ou ser induzido por manobra de Valsalva, inalação do nitrito de amilo ou pelo esforço físico nas formas de obstrução latente (Figura 22).[36] O tracionamento do aparelho valvar mitral durante a sístole produz refluxo mitral de grau variável. Por vezes é difícil diferenciar, ao Doppler contínuo, o jato da obstrução subaórtica do jato do refluxo mitral. A cavidade ventricular esquerda é reduzida e a função sistólica normal ou supernormal. A disfunção diastólica pode estar presente, definida por alterações do padrão do fluxo diastólico mitral ou do Doppler tecidual do anel mitral. A insuficiência mitral e a disfunção diastólica produzem dilatação atrial esquerda.

A forma apical de cardiomiopatia hipertrófica, mais rara, produz imagem característica que pode ser realçada com o uso de contraste de microbolhas. Algumas vezes a cardiomiopatia hipertrófica apresenta obstrução médio-ventricular demonstrada pelo mapeamento de fluxo em cores, com gradiente dinâmico estimado através do Doppler contínuo.

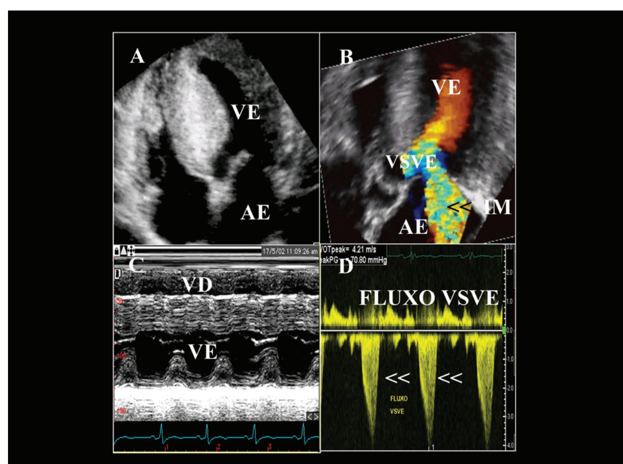


Figura 22. Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. A: Corte apical (ETT) demonstrando intensa hipertrofia septal. B: Mapeamento de fluxo em cores com refluxo mitral e turbulência subaórtica. C: Eco modo-M com relação espessura septal/parede posterior > 1,5. D: Curva de Doppler contínuo ao longo da via de saída do VE com aspecto típico de obstrução dinâmica subaórtica.

Cardiomiopatia restritiva

Esse grupo é constituído por doenças que apresentam em comum o comportamento hemodinâmico restritivo, com função sistólica relativamente preservada, incluindo a endomiocardiofibrose, as doenças infiltrativas ou de depósito (amiloidose, sarcoidose e hemocromatose) e ainda a forma idiopática.

A endocardiomiofibrose apresenta aspecto ecocardiográfico peculiar pela presença de obliteração da ponta de um ou ambos os ventrículos por material fibrotrombótico (Figura 23).[32] No acometimento preferencial do ventrículo direito, observam-se dilatação da via de saída dessa câmara, com movimento paradoxal do septo interventricular, "ancorado" pela fibrose endocárdica e refluxo tricúspide sem hipertensão pulmonar. Nas formas avançadas, chama a atenção a dilatação acentuada do átrio direito, desproporcional ao grau de refluxo tricúspide, em decorrência do quadro restritivo caracterizado pelo padrão de fluxo tricúspide típico, com redução do seu tempo de desaceleração, dilatação e sinais de pletora da veia cava inferior.[37] Pode haver derrame pericárdico. No acometimento predominante ou exclusivo do VE, observa-se, além da obliteração apical, a desproporção da dilatação atrial em relação ao ventrículo, que pode ter dimensão normal ou discretamente aumentada com cavidade arredondada. A função sistólica está preservada, hiperdinâmica ou levemente reduzida. O refluxo mitral em grau variável geralmente é discreto, exceto quando complicado por ruptura espontânea de cordoalha que pode ser detectada ao eco transesofágico.[38] O padrão de fluxo mitral é tipicamente restritivo (relação onda E/A > 1; redução dos tempos de relaxamento isovolumétrico e do tempo de desaceleração mitral), e pode ocorrer hipertensão pulmonar secundária. Nas formas mistas, ou predominantemente direitas, o diagnóstico diferencial é feito com a pericardite constritiva, anomalia de Ebstein e valvopatias.[38,85]

A amiloidose constitui uma doença de depósito menos freqüente em nosso meio, cujos sinais ecocardiográficos são: dilatação dos átrios e aumento da espessura miocárdica (incluindo septo interatrial) com textura granular e brilhante (Figura 24). Há graus variáveis de disfunção diastólica evolutivos até o padrão restritivo, comprometimento tardio da função sistólica, além do espessamento e regurgitações multivalvares discretas e derrame pericárdico.[37]

Transplante cardíaco

O coração transplantado (ortotópico) exibe particularidades estruturais e funcionais ao eco. Observam-se aumento dos átrios (resultante da união do átrio do doador com parte do receptor), espessamento nas linhas de sutura da anastomose biatrial, hipocinesia ou movimento paradoxal do septal com desempenho sistólico

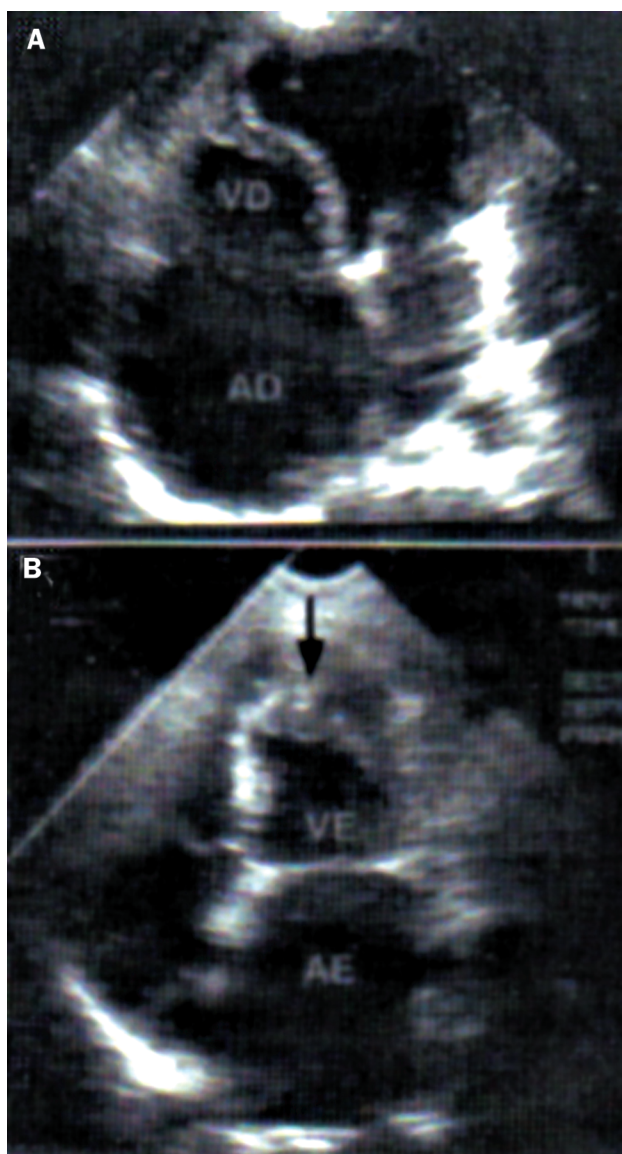


Figura 23. A: Endocardiomiofibrose do ventrículo direito (VD) no corte apical de câmaras: observe a obliteração da ponta do VD, o septo interventricular serpiginoso e a acentuada dilatação do átrio direito (AD). B: Endocardiomiofibrose do ventrículo esquerdo (VE), com material fibrino-trombótico obliterando o ápex (seta), associado à dilatação expressiva do átrio esquerdo (AE).

Figura 24. Amiloidose cardíaca ao eco transtorácico (corte apical de câmaras). Chama a atenção o septo interventricular espessado com textura tipicamente granular e hiper-refringente. VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

conservado. Pode haver discreto aumento do ventrículo direito, com refluxo tricúspide de grau variável na dependência de persistência de hipertensão pulmonar no pós-operatório. O derrame pericárdico é freqüente no pós-operatório recente, reversível com a evolução. O ETE pode demonstrar ocasionalmente a presença de trombos. A função diastólica sofre variações temporais, inicialmente com padrão do tipo restritivo mesmo quando o paciente está evoluindo sem complicações.[5]

A rejeição aguda ao enxerto produz uma série de eventos ecocardiográficos, que incluem mudança no padrão de função diastólica, aumento da espessura miocárdica, novo refluxo mitral, reaparecimento de derrame pericárdico e, tardiamente, depressão da função sistólica ventricular. A caracterização da disfunção diastólica pelos índices convencionais do fluxo mitral como sinal precoce de rejeição é dificultada por diversos fatores. Tem sido proposto o uso do Doppler tecidual para contornar essas limitações, que ainda é objeto de investigações.[5] O eco sob estresse com dobutamina tem sido utilizado para a detecção de doença coronariana do enxerto cardíaco, com acurácia variável quando a angiografia é considerada padrão de referência. Pelas características da doença coronariana nesse subgrupo de pacientes, parece que o ultra-som intravascular é o método mais adequado para caracterizar o comprometimento da circulação coronariana nessa situação clínica.

Doença arterial coronária

A visibilização direta das artérias coronárias em toda sua extensão ainda não é viável na atualidade, sendo possível apenas o reconhecimento da origem dos vasos, relevante sobretudo em crianças com fístulas ou origem anômala de artérias coronárias, ou ainda na doença de Kawasaki. No adulto, a identificação da doença arterial coronária (DAC) pelo eco se faz mediante a

observação das conseqüências da isquemia na contração regional, em repouso ou induzida por estresse. A função sistólica do VE pode ser normal em repouso nos pacientes com obstruções coronarianas significativas sem infarto prévio e sem isquemia durante o exame basal. Muitas vezes, as alterações cardíacas observadas na insuficiência coronariana crônica são semelhantes às descritas no infarto do miocárdio e suas complicações.

Avaliação da dor torácica

Em vigência de dor torácica por DAC, o eco é método de grande sensibilidade na identificação de comprometimento contrátil segmentar decorrente de infarto do miocárdio ou isquemia aguda persistente. O exame também é útil na caracterização de outras causas cardiovasculares de dor torácica (tromboembolismo pulmonar, dissecção aórtica, pericardite com derrame pericárdico, prolapso mitral, cardiomiopatia hipertrófica, estenose aórtica). De acordo com a apresentação inicial, o quadro clínico do paciente com dor torácica aguda pode ser classificado em não-isquêmico, possivelmente isquêmico e isquêmico (infarto do miocárdio ou angina instável).[39] O eco pode ser elemento importante quando as informações obtidas com avaliação clínica, ECG e marcadores de necrose miocárdica não definirem o diagnóstico. Nos casos com dor torácica e ECG sem supradesnivelamento de ST, a alteração contrátil segmentar é um preditor significativo e independente de eventos cardíacos, como infarto agudo do miocárdio, óbito, ou revascularização miocárdica.[40]

Pacientes com angina instável podem apresentar função ventricular normal, exceto quando tenha ocorrido infarto do miocárdio prévio, ou se a avaliação da função ventricular for realizada na vigência de isquemia miocárdica ou miocárdio atordoado. O estudo ecocardiográfico para avaliar a função ventricular global e segmentar nesses pacientes fornece informação adicional, já que a FE diminuída aumenta significativamente o risco na evolução. Além disso, pacientes com FE menor que 40% podem ser beneficiados pelo uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e têm indicação de avaliação invasiva precoce.[41]

Pacientes com angina instável de baixo risco para morte ou infarto agudo, evoluindo sem recidiva de dor por pelo menos 24 horas, podem ser avaliados para detecção de isquemia com eco sob estresse físico ou farmacológico, dentre outros exames não-invasivos.[42] Parte dos pacientes com risco intermediário e que respondem ao tratamento clínico,, estáveis por pelo menos 72 horas, também pode ser candidata à estratificação não-invasiva adicional com eco sob estresse, especialmente em situações em que haja alguma limitação para a realização do estudo angiográfico.

Pacientes com "possível isquemia", ou seja, com quadro clínico atípico de angina e sem anormalidades eletrocardiográficas ou elevação dos marcadores de necrose, podem ser submetidos a testes de isquemia, como o eco sob estresse, 6 a 9 horas após controle dos sintomas, possibilitando diagnóstico mais preciso e eventual alta precoce.[42]

Avaliação do infarto do miocárdio e suas conseqüências

Em pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio confirmado, a identificação de déficit segmentar ao eco ocorre em aproximadamente 90% dos casos,[40] que se relaciona com o território vascular comprometido. A Figura 11 ilustra a divisão do VE em 16 ou 17 segmentos miocárdicos e a sua irrigação. A característica ecocardiográfica marcante do infarto é a presença de anormalidades contráteis segmentares (hipocinesia, acinesia ou discinesia) irreversíveis, associadas à diminuição do espessamento sistólico. Caso a espessura diastólica se mantenha normal, é possível diferenciar necrose de área viável com baixas doses de dobutamina.[43] Após a fase aguda, zonas fibróticas tornam-se, na evolução, mais delgadas e refringentes ao eco. Convém lembrar outras causas de movimentação atípica ou discinética do septo interventricular: implante de marca-passo, bloqueio de ramo esquerdo, síndrome de pré-excitação, pós-operatório de cirurgia cardíaca, sobrecarga de volume do ventrículo direito (insuficiência tricúspide, comunicação interatrial) e derrame pericárdico.

O papel do eco é ainda mais relevante nos casos de infarto agudo do miocárdio complicados com insuficiência cardíaca ou choque, podendo revelar imediatamente grande área de comprometimento ventricular, aneurisma do VE (Figura 25), infarto do ventrículo direito ou complicações mecânicas agudas que exigem diagnóstico precoce e tratamento imediato como pseudoaneurismas (Figura 26), comunicação interventricular aguda por ruptura do septo interventricular (Figura 27), insuficiência mitral aguda por disfunção/ruptura de músculo papilar e tamponamento cardíaco por ruptura da parede livre do VE.

O conhecimento da distribuição da árvore coronariana e suas correlações com os cortes ecocardiográficos permite inferências sobre qual artéria se encontra ocluída (Figura11), e se há envolvimento de outras regiões, o que é sugestivo de comprometimento multiarterial.[44] É importante considerar a possibilidade de resultados falso-negativos, relacionados a infartos em regiões nem sempre visibilizadas ao ecocardiograma transtorácico ou que não apresentem anormalidades contráteis (comprometimento inferior a 20% da espessura parietal).

A FE idealmente deve ser calculada por métodos bidimensionais (método de Simpson, Figura 10), sobretudo em presença de aneurismas. O índice de contração segmentar no infarto agudo tem valor prognós-

tico: valores acima de 2 relacionam-se a pior evolução.[45] Aneurismas verdadeiros localizam-se freqüentemente na porção ântero-septo-apical e, em geral, têm colo largo (Figura 25). Pseudo-aneurismas são mais observados nas paredes póstero-inferior e lateral, tendo colo estreito (Figura 26). Ambos podem conter trombos cavitários.

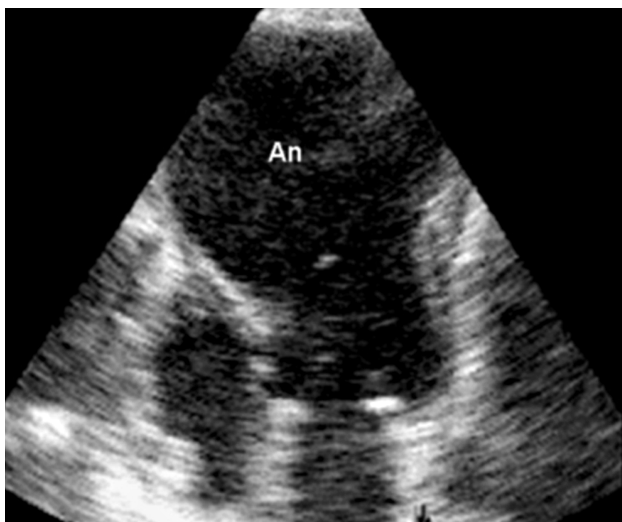


Figura 25. Volumoso aneurisma verdadeiro (An) ântero-septo-lateral do ventrículo esquerdo com colo amplo (corte apical de quatro câmaras).

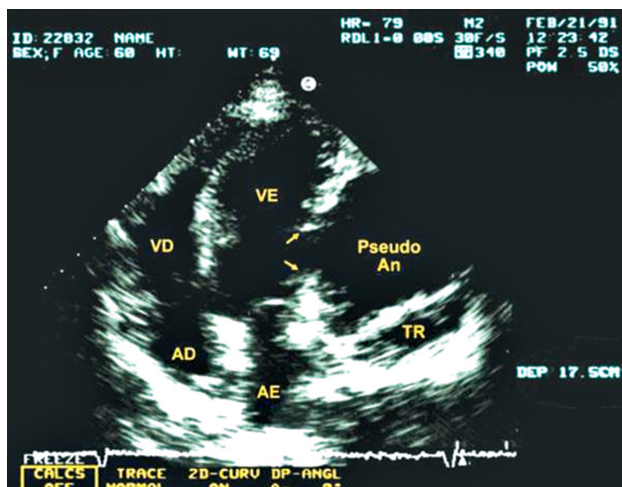


Figura 26 Imagem bidimensional de grande pseudo-aneurisma (pseudo-An) do ventrículo esquerdo (VE), em paciente com infarto lateral, exibindo colo estreito (setas) e trombo (TR) laminar em seu interior. VD = ventrículo direito; AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

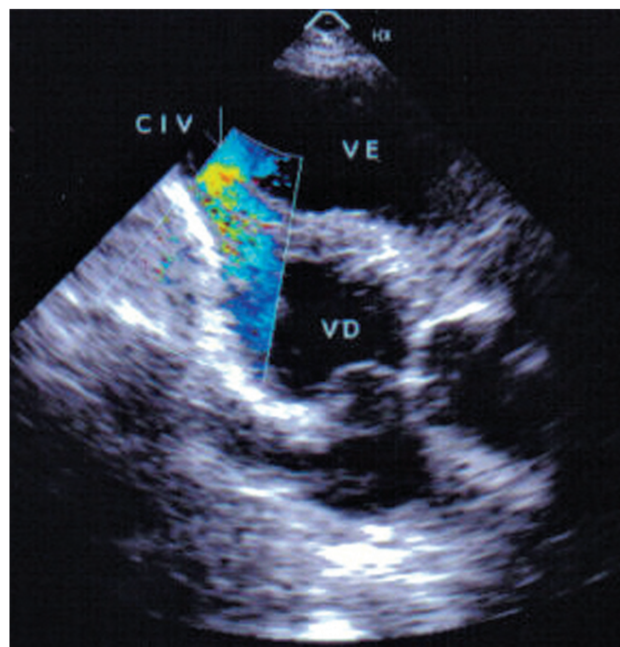


Figura 27. Infarto do miocárdio da parede ântero-septal complicado por comunicação interventricular (CIV), caracterizada ao mapeamento de fluxo em cores pela aceleração proximal na face ventricular esquerda (VE) em direção ao ventrículo direito (VD) (corte apical modificado).

Trombos murais localizam-se, com maior freqüência, na região apical do VE e surgem em áreas infartadas acinéticas ou discinéticas. Os trombos protusos para a cavidade e móveis apresentam maior potencial embólico (Figura 28).[46] O eco é método sensível no diagnóstico de trombose ventricular e pode documentar a resolução espontânea de trombos na fase aguda, ou sua persistência na fase crônica relacionada à disfunção ventricular irreversível.

Ao eco em repouso são considerados fatores de pior prognóstico: disfunção ventricular esquerda importante, presença de déficit contrátil à distância (em território distinto daquele irrigado pela artéria cuja oclusão provocou o infarto) e aparecimento de complicações hemodinâmicas como comunicação interventricular, insuficiência mitral e remodelação ventricular desfavorável (dilatação ventricular significativa).

A estratificação de risco pós-IAM e a pesquisa de viabilidade miocárdica (reserva miocárdica) podem ser feitas com o eco sob estresse logo após a fase aguda. A mortalidade tardia em 1 ano está relacionada ao resultado do eco sob estresse, variando desde 2% em casos não complicados, com exame negativo para isquemia, até 11% em pacientes após infarto com comprometimento moderado da função do VE e resposta isquêmica ao teste.

Figura 28. Trombo apical pediculado e móvel (T) com 3 cm de extensão, em paciente com infarto agudo do miocárdio ântero-septo-apical. V = ventrículo esquerdo; A = átrio esquerdo (corte apical de quatro câmaras).

Ecocardiografia sob estresse

A ecocardiografia sob estresse, em suas diferentes modalidades, constitui método não-invasivo já consagrado e difundido na investigação da DAC, com valores diagnóstico[47] e prognóstico[48] estabelecidos. Nesse exame, utiliza-se o estresse farmacológico (dobutamina-atropina ou dipiridamol-atropina) ou físico (esteira ou bicicleta ergométrica adaptada) como potencial agente indutor de isquemia durante o eco transtorácico, observando-se os efeitos na contratilidade segmentar e global do VE utilizando um sistema especial de captura e análise de imagens digitalizadas em movimento e dispostas lado a lado (tela quádrupla ou *quadscreen*), presente nos equipamentos atuais.

Outras áreas de aplicação do eco sob estresse incluem a avaliação de viabilidade miocárdica em miocárdio atordoado ou hibernado, da reserva contrátil em cardiomiopatias não-isquêmicas (eco sob estresse com baixas doses de dobutamina), o estudo do comportamento dos gradientes transvalvares nas valvopatias (eco sob estresse com esforço ou dobutamina)[96] e a determinação dos níveis de pressão pulmonar ao esforço.[8,49] Trata-se de método seguro,[50] com custo-efetividade comprovada, cuja confiabilidade de resultados reside sobretudo na experiência do examinador, que necessita treinamento especializado, além da qualidade das imagens e do equipamento utilizado.

Uma descrição completa sobre princípios, técnicas, aplicações e perspectivas da ecocardiografia sob estresse estão descritos na Seção 8, Capítulo 2.

Contraste de microbolhas

Durante cateterismo cardíaco, o contraste pode ser injetado diretamente nas artérias coronárias ou na raiz aórtica, com o objetivo de avaliar a área de risco dependente de uma artéria obstruída. Para a avaliação de procedimentos terapêuticos, essa técnica foi empregada imediatamente após a angioplastia na sala de hemodinâmica, ou após revascularização cirúrgica durante estudo com eco transesofágico intra-operatório.[51] Atualmente, os novos contrastes de microbolhas podem ser injetados em veias periféricas, para produzir resultados semelhantes àqueles obtidos com a injeção na raiz aórtica. Esses contrastes ultrapassam a circulação pulmonar e chegam às coronárias, produzindo aumento da reflexão ultra-sônica do músculo cardíaco perfundido.[52] Sua aplicação, tanto no diagnóstico de isquemia aguda, reperfusão coronariana (Figura 29) e viabilidade no infarto do miocárdico como na ecocardiografia com estresse, representa novo impulso na utilização da ecocardiografia no estudo não-invasivo de pacientes com DAC.[53] Em nosso meio, o uso dos contrastes de última geração para estudar perfusão miocárdica em associação ao estresse farmacológico em pacientes com suspeita de DAC ainda está está limitado em função do custo financeiro.

Reserva de fluxo coronariano

A reserva de fluxo coronariano representa uma forma de se avaliar o significado funcional de uma obstrução coronariana ou de estudar distúrbios da microcirculação. Pode ser realizada pela análise do comportamento das velocidades de fluxo na artéria descendente anterior, antes e após uso de agentes vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina), por meio do eco transesofágico[54] ou transtorácico. Recentemente, o uso da ecocardiografia de contraste de microbolhas com perfusão em tempo real associada aos vasodilatadores tem possibilitado a quantificação regional da reserva de fluxo coronariano, por meio da avaliação das curvas de repreenchimento microvascular.[1]

Estudo Doppler da anastomose da artéria mamária interna

A caracterização dos padrões de fluxo da artéria mamária interna anastomosada à artéria coronariana

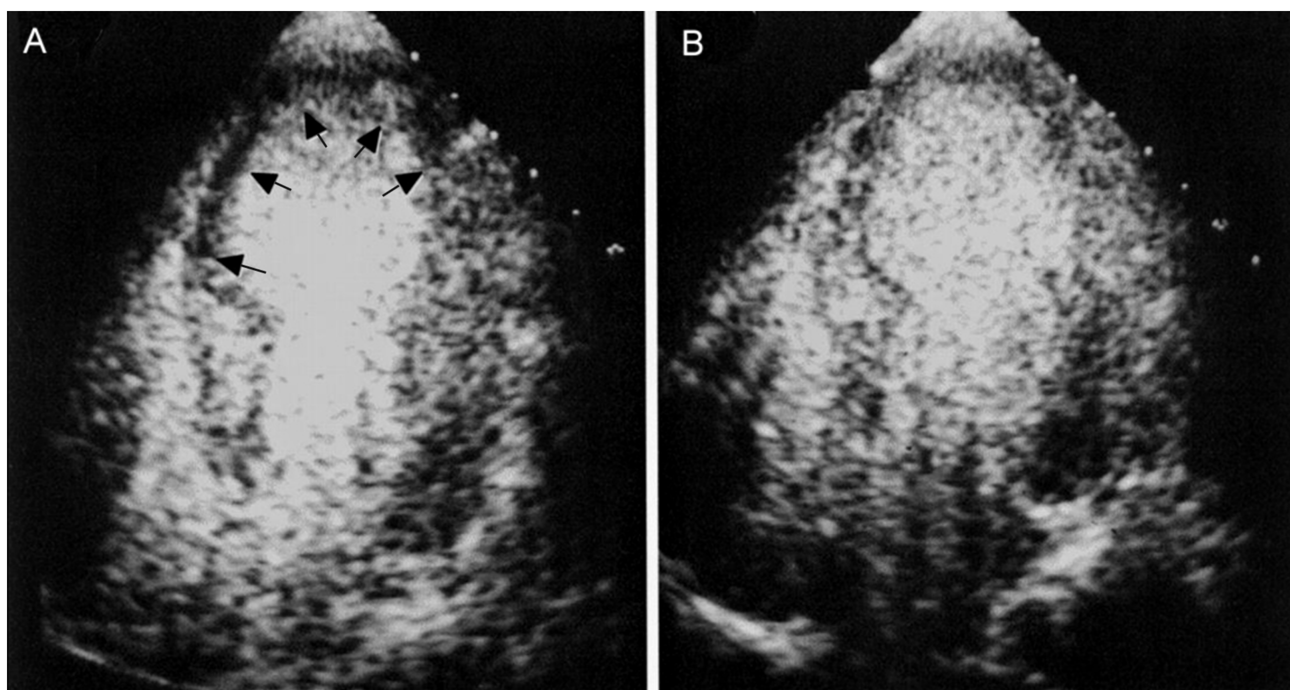


Figura 29. Exemplo ilustrativo do uso de contraste de microbolhas para estudo da perfusão miocárdica em caso de infarto do miocárdio submetido a reperfusão coronária (cortes apicais de quatro câmaras). A: imagem da região sob risco na região septo-apical do ventrículo esquerdo (setas) durante a oclusão coronária. B: preenchimento pelo contraste da região afetada, após reperfusão bem-sucedida.

descendente anterior, por meio do estudo com Doppler transtorácico, tem sido capaz de diagnosticar obstruções com resposta isquêmica à ecocardiografia sob estresse com dobutamina.[55]

Valvopatias, próteses valvares e endocardite infecciosa

O exame permite a avaliação da estrutura valvar e da etiologia e gravidade da lesão, assim como do grau de repercussão hemodinâmica da sobrecarga de volume ou de pressão sobre as câmaras cardíacas. Em geral, as lesões valvares podem ser avaliadas de forma semiquantitativa ou qualitativa, classificadas em graus crescentes de gravidade (discreta, moderada ou grave). Um conceito fundamental no campo das estenoses valvares (nativas ou protéticas) é o caráter lábil dos gradientes, que podem variar em razão das condições de fluxo: aumentam quando há refluxo associado e diminuem em presença de disfunção ventricular sistólica. Índices independentes das condições de fluxo, como a área valvar, são úteis nessas situações. É importante também destacar que nenhum dado ecocardiográfico isolado deve constituir elemento único de avaliação da gravidade da lesão ou de sua repercussão hemodinâmica durante o acompanhamento de casos crônicos. Ao contrário, essa tarefa deve envolver todos os dados disponíveis do exame, julgados no contexto clínico do paciente. Nos casos duvidosos, é prudente a análise evolutiva de exames ecocardiográficos periódicos para confirmação dos resultados.

O termo "escape" é usado por alguns quando se observam somente traços de regurgitação ao estudo Doppler, sem alterações cardíacas estruturais ou funcionais. Essa situação com mínimos refluxos valvares, extremamente freqüente na prática clínica, caracteriza os denominados "refluxos fisiológicos"[56] que acometem freqüentemente as valvas tricúspide, pulmonar e também a valva mitral.

Insuficiência mitral

O eco auxilia no esclarecimento do mecanismo da insuficiência mitral (IM) que pode envolver qualquer elemento do aparelho valvar mitral (anel, folhetos, cordas e músculos papilares), afetado por agentes diversos como calcificações focais, espessamento (fibrose) dos folhetos valvares e/ou do aparelho subvalvar, ruptura de cordas tendíneas ou de músculo papilar, prolapso valvar, vegetações, perfurações, aneurismas e *clefts* dos folhetos. Uma causa comum de IM nas cardiopatias com dilatacão e disfunção sistólica do VE é a má coaptação dos folhetos provocada pela distorção do aparelho valvar mitral resultante da dilatação anular e do de-

salinhamento dos músculos papilares. A degeneração mixomatosa pode ser presumida ao eco pelo aspecto peculiar com folhetos redundantes e espessados de textura alterada, associado ao prolapso de um ou dos dois folhetos da valva mitral, por vezes associado a ruptura de cordas. A disfunção isquêmica do músculo papilar pode ser suspeitada em presença de refluxo mitral associado à hipocinesia ou acinesia da parede ínfero-posterior do VE. A duração e a gravidade da IM são os principais determinantes das mudanças adaptativas das câmaras cardíacas em resposta à sobrecarga de volume. Assim, refluxo mitral significativo crônico é geralmente acompanhado por dilatação das câmaras esquerdas, em geral proporcional à gravidade da lesão valvar. Já os refluxos de instalação aguda, decorrentes de endocardite ou de ruptura de cordas tendíneas, não permitem a remodelação das câmaras cardíacas mesmo nas lesões graves, sobretudo em átrio esquerdo (AE) pequeno e pouco complacente. O eco também é o método de escolha para avaliar a progressão do impacto da lesão regurgitante nas dimensões das câmaras cardíacas e na função sistólica ventricular ao longo da evolução.

A caracterização do refluxo mitral é feita pelas diferentes técnicas de Doppler que identificam a presença de fluxo anômalo sistólico turbulento no interior do AE, seja pelo Doppler espectral seja pelo mapeamento de fluxo em cores ("mosaico") (Figura 30).

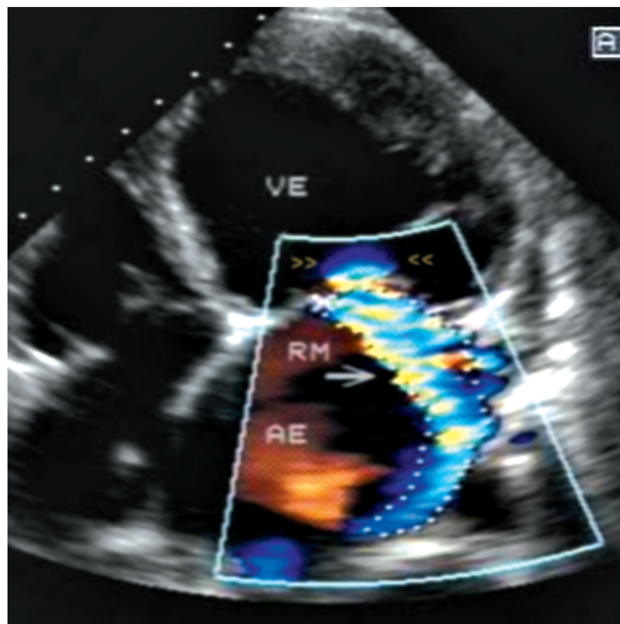


Figura 30. Eco transtorácico (corte apical de quatro câmaras) de um caso de insuficiência mitral por prolapso. Observa-se jato regurgitante assimétrico no interior do átrio esquerdo (AE), caracterizado pelo mosaico de cores (fluxo turbulento) "aderido" à parede lateral dessa câmara. O fenômeno da convergência de fluxo (setas) pode ser observado na face ventricular esquerda (VE), seguido pelo ponto mais estreito do jato ao mapeamento de fluxo em cores (vena contracta) no nível da passagem pelo orifício regurgitante.

Para avaliar a gravidade da IM crônica leva-se em conta o grau de dilatação das câmaras esquerdas, predominante do AE, e diversos índices baseados no MFC e no Doppler espectral. O MFC permite avaliar a regurgitação mitral em diferentes níveis de manifestação, seja no interior da cavidade do AE (área regurgitante) seja na origem do jato regurgitante (*vena contracta*) ou imediatamente antes de se formar o jato (convergência de fluxo). A avaliação da área regurgitante (AR) é a forma mais prática e corriqueira de estimativa semiquantitativa do refluxo mitral, baseada na extensão e distribuição espacial do jato no AE. De maneira geral, quanto maior a área do jato no interior do átrio, maior a gravidade da lesão, expressa em porcentagem da área do átrio ocupada pelo jato. Convém lembrar que essa técnica envolve avaliação de velocidades e não de volumes. Além disso, numerosos fatores técnicos, fisiológicos e anatômicos podem afetar a área do jato regurgitante,[57,58] devendo ser evitado seu uso isolado para quantificação das lesões. O principal fator que pode levar à subestimação é a excentricidade do jato – nesses casos ocorre colisão do jato com a parede da câmara coletora, com redução da área de refluxo (efeito *Coanda*).[59] A janela ecocardiográfica limitada por condições individuais é outra causa importante de subestimação.

A presença de disfunção contrátil manifesta do VE, como nas cardiomiopatias acompanhadas de IM, pode reduzir a extensão da AR, de distribuição central no interior do AE. Assim, outros elementos relacionados ao refluxo devem ser analisados. A *vena contracta* é a porção mais estreita do jato, onde ocorre a maior velocidade de fluxo no interior do orifício regurgitante (OR), e pode ser observada na Figura 29. A largura da *vena contracta* pode ser obtida pelo MFC e representa a medida do OR efetivo, sofrendo pouca influência da velocidade e direção do jato. Por causa dos valores reduzidos da largura da *vena contracta* (em geral < 1 cm), pequenos erros na sua medição podem levar a erros de grande monta na quantificação do refluxo. Além disso, a presença de mais de um jato de refluxo invalida a medida da *vena contracta*. Técnicas mais recentes de graduação do refluxo se baseiam na avaliação do fluxo na face ventricular da valva mitral, imediatamente antes de o jato penetrar no átrio esquerdo e envolvem o fenômeno da convergência de fluxo (PISA: *Proximal Isovelocity Surface Area*)[60] observado próximo ao plano de coaptação dos folhetos mitrais. Um exemplo pode ser observado na Figura 29. Nessa situação, à medida que o sangue se aproxima do OR, ocorre aumento progressivo da velocidade de fluxo que se traduz ao MFC por arcos coloridos paralelos (áreas concêntricas de isovelocidades), apesar do volume de sangue permanecer

constante ao longo desse trajeto. Após a aceleração proximal, esse volume de sangue atravessa o OR com máxima velocidade de fluxo (Vp) para se transformar no jato regurgitante. Considerando que o volume de sangue do hemisfério proximal ao OR é necessariamente igual àquele que ultrapassou o OR, podemos estabelecer diversos cálculos que podem, em última análise, quantificar esse orifício, bem como calcular o volume regurgitante. A partir da primeira linha concêntrica de isovelocidade, podemos obter a velocidade local (Va) e o respectivo raio do hemisfério de isovelocidade (r) para calcularmos o volume de sangue neste segmento ($2 \pi r^2 \times Va$). Depois, obtém-se a velocidade-pico do fluxo regurgitante pelo Doppler contínuo (Vp) e, assim, calcula-se a área efetiva do OR pela fórmula: $OR = 2 \pi r^2 \times Va / Vp$. Multiplicando-se a área do OR pela integral da velocidade do jato regurgitante obtida pelo Doppler contínuo obtém-se o volume regurgitante (VR). Pode-se também estimar a fração regurgitante (FR) obtendo-se o fluxo volumétrico de uma valva não-regurgitante (VN) por meio do produto da área de seu anel pela integral de velocidade nesse nível, e por fim aplicando-se a fórmula: $FR = VR - VN/VN \times 100$. É necessário ter cautela para não incorrer em erros nas diversas etapas desses cálculos. Esses novos parâmetros, derivados do princípio do PISA, podem ser acrescidos aos dados tradicionais e são úteis para o esclarecimento de casos de difícil quantificação do refluxo mitral ou ainda para o acompanhamento periódico da sua gravidade ao longo da evolução de um caso potencialmente cirúrgico, com alto valor prognóstico em populações com diferentes etiologias de insuficiência mitral.[97-100]

Os critérios para classificar os diversos graus de insuficiência mitral crônica estão descritos na Tabela IV.[64,99,100] Outros dados que caracterizam um refluxo mitral importante são: a velocidade da onda E do fluxo diastólico mitral maior que 1,2 m/s e a presença de fluxo reverso sistólico em uma ou mais veias pulmonares detectado pelo eco transesofágico.

A participação do eco é essencial no auxílio da tomada de decisão do momento ideal de indicação cirúrgica em casos de IM crônica oligossintomática ou assintomática, que ainda é uma tarefa difícil e controversa. O eco pode indicar um comprometimento subclínico da função do VE, ao surpreender diminuições progressivas dos índices ejetivos (FE e fração de encurtamento), além de aumento progressivo nos diâmetros ou volumes ventriculares. É oportuno lembrar que na IM crônica significativa os índices ejetivos estão aumentados no início da evolução. Isso ocorre em razão do aumento do volume diastólico pela sobrecarga volumétrica, e redução do volume sistólico por conta do esvaziamento parcial do VE para um circuito de baixa pressão constituído pelo AE dilatado e complacente, caracterizando assim um VE “hiperdinâmico”. Dessa forma, o desenvolvimento de uma disfunção ventricular latente pode passar despercebido se a mudança do padrão contrátil não for identificada por meio de exames ecocardiográficos periódicos. Deve-se estar ciente de que a instalação de uma disfunção ventricular manifesta nesses casos vai passar pela queda lentamente progressiva dos índices ejetivos “supernormais” iniciais, que numa etapa intermediária evoluem para níveis aparentemente normais, antes de se apresentarem francamente deprimidos na fase mais tardia. O aumento evolutivo dos níveis de pressão da artéria pulmonar também deve ser levado em conta nesta abordagem. É necessário destacar que não há parâmetro ecocardiográfico isolado que por si só indique cirurgia. É preciso individualizar cada caso, dentro do contexto clínico e cirúrgico (plastia × prótese valvar). Indivíduos assintomáticos com IM significativa devem realizar eco a cada 6-12 meses.[1] Nestes pacientes, a possibilidade de cirurgia pode ser considerada se a FE reduzir-se abaixo de 0,60 e diâmetro sistólico do VE for superior a 40-45 mm, ou se houver hipertensão sistólica arterial pulmonar (> 50 mmHg em repouso ou 60 mmHg ao esforço) com função VE normal, sobretudo se houver queda no desempenho físico ao exercício.[1,5,61,99,100] No pré-operatório, a restrição de mobilidade do folheto anterior de pacientes com IM reumática está relacionada com maior probabilidade de substituição valvar por prótese ou de refluxo residual no sexto mês após plastia mitral.[62] No pós-operatório de plastia mitral, o eco pode identificar o anel protético posterior ou um espessamento isolado do folheto posterior correspondente ao local de ressecção e sutura.

Tabela IV. Critérios ecocardiográficos de gravidade da insuficiência mitral crônica[64,99,100]

Insuficiência mitral	Discreta	Moderada	Grave
Área do jato	< 4 cm^2 ou < 20% do AE	4 a 10 cm^2 , 20% a 39%	> 10 cm^2 ou > 40% do AE
Vena contracta	< 0,3 cm	0,3 a 0,69 cm	> 0,7 cm
Orifício regurgitante	< 0,20 cm^2	0,20 a 0,39 cm^2	≥ 0,40 cm^2
Volume regurgitante	< 30 ml	30 a 59 ml	≥ 60 ml
Fração regurgitante	< 30%	30% a 49%	≥ 50%

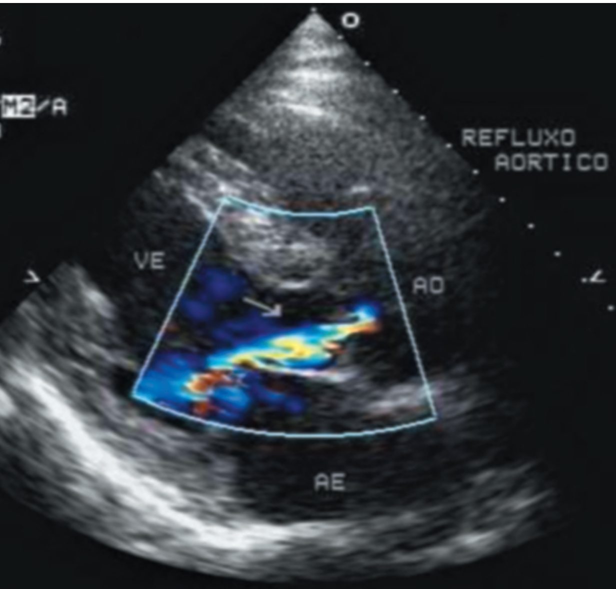


Figura 31. Corte paraesternal longitudinal demonstrando refluxo aórtico, caracterizado por meio do mapeamento de fluxo em cores pelo jato regurgitante diastólico na via de saída do ventrículo esquerdo (VE) direcionado ao folheto anterior da valva mitral. Podemos observar o fenômeno da convergência de fluxo na face aórtica da valva aórtica. A aorta ascendente (AO) encontra-se dilatada.

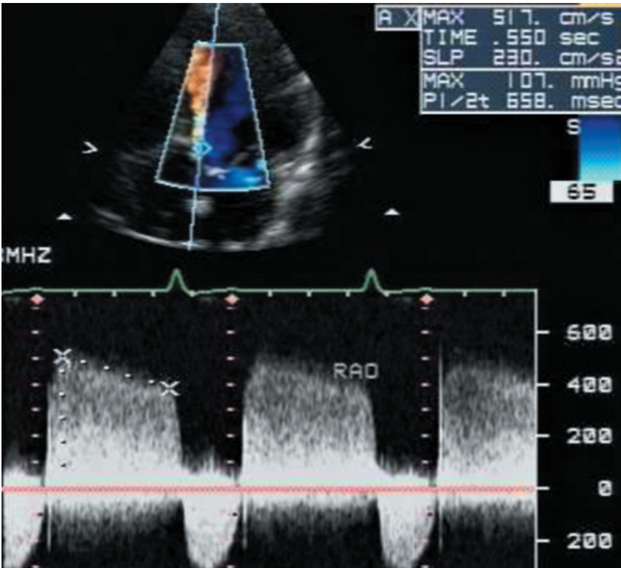


Figura 32. Curva espectral de Doppler contínuo do jato regurgitante aórtico, obtida por via apical, mostrando fluxo turbulento holodiastólico. A taxa de desaceleração obtida de 2,3 m/s² é compatível com refluxo aórtico discreto.

Insuficiência aórtica

As causas valvares (fibrocalcificação, vegetações endocárdicas, ruptura ou prolapso dos folhetos aórticos), anulares (dilatação do anel por doenças da aorta torácica com ectasias ou aneurismas) ou mistas (dissecção aórtica com desinserção ou má coaptação dos folhetos) de insuficiência aórtica (IA) podem ser investigadas ao eco bidimensional. Nos casos crônicos, o grau de dilatação ventricular esquerda é, em geral, proporcional à gravidade do refluxo aórtico, e exprime a repercussão funcional da lesão valvar sobre essa câmara. A adaptação do VE à sobrecarga diastólica assim imposta pode ser analisada pelos índices ejetivos.

A presença de IA é caracterizada pelas diversas técnicas de Doppler espectral e MFC, que detectam fluxo diastólico turbulento anômalo na via de saída do VE (Figura 31).

A avaliação da gravidade da IA envolve técnicas semiquantitativas que incluem o estudo do comportamento do jato regurgitante no interior da câmara receptora (VE) e das repercussões do refluxo na aorta. Entretanto, não há uma relação estreita entre o tamanho ou a profundidade do jato com o grau de refluxo aórtico. A relação da largura da origem do jato regurgitante com o diâmetro da via de saída do VE tem sido utilizada como critério de gravidade.[63]

A taxa de desaceleração diastólica do jato, caracterizada ao Doppler contínuo (Figura 32), também auxilia

Tabela V. Critérios ecocardiográficos de gravidade da insuficiência aórtica crônica[64,99,100]

Insuficiência aórtica	Discreta	Moderada	Grave
Largura do jato	< 25% da VSVE	25% a 64% da VSVE	≥ 65% da VSVE
Vena contracta	< 0,3 cm	0,3 a 0,6 cm	> 0,6 cm
Orifício regurgitante	< 0,10 cm²	0,10 a 0,29 cm²	≥ 0,30 cm²
Volume regurgitante	< 30 ml	30 a 59 ml	≥ 60 ml
Fração regurgitante	< 30%	30% a 49%	≥ 50%

na quantificação da insuficiência aórtica crônica: quando igual ou superior a 4 m/s^2, indica refluxo grave. Também pode ser considerado um tempo de meia-pressão (*pressure half-time*) menor que 200 ms. A avaliação isolada desses dados requer cuidado, uma vez que pode sofrer influência da complacência ventricular esquerda e da freqüência cardíaca, sobretudo nos casos agudos.

A presença de fluxo reverso holodiastólico em diferentes níveis da aorta torácica e abdominal proximal também constitui critério de gravidade do refluxo aórtico.[29] Recentemente, têm sido propostos critérios de gravidade da IA baseados nas diversas técnicas com o PISA, envolvendo cálculo de orifício e volumes regurgitantes, além da *vena contracta*.[64,99,100] Um resumo dos critérios utilizados para graduação da IA está descrito na Tabela V.

Nas formas agudas, pode ser observado o fechamento precoce da valva mitral ao eco modo-M, e não há tempo hábil para mudanças estruturais do VE. Nas formas crônicas, o processo de remodelação ventricular se traduz pela hipertrofia excêntrica, caracterizada por dilatação progressiva e manutenção da espessura diastólica, na dependência da gravidade do refluxo. Após longo período de adaptação, pode se instalar insidiosamente a disfunção ventricular esquerda assintomática, que pode ser surpreendida pela detecção de queda progressiva dos índices ejetivos em exames ecocardiográficos periódicos ao longo da evolução. Essas anormalidades podem anteceder a queda da capacidade funcional e podem servir de critério de indicação cirúrgica nos casos com IA crônica grave antes do aparecimento de sintomas. A cirurgia nesses casos é indicada quando exames seriados demonstrarem o desenvolvimento de disfunção VE pela redução da FE para abaixo de 0,50 (classe IB). Pode ser considerada cirurgia (menor nível de evidência) em IA grave assintomática com FE preservada (> 0,50), mas com dilatação severa do VE: DDVE > 75 mm e DSVE > 55 mm[99] (classe IIaB), ou DDVE > 70 mm e DSVE > 50 mm (26 mm/m?) (classe IIbC[99] ou classe IIaC[100]), particularmente se houver intolerância ao exercício no teste de esforço.[5,61,99] Casos duvidosos devem repetir exames após 2-3 meses da avaliação inicial.[99] Casos estáveis podem repetir exames a cada 6 a 12 meses.[99] Dilatação progressiva da raiz aórtica ao eco, com valores acima de 50-55 mm (45 mm se S. Marfan presente), pode constituir critério cirúrgico adicional, independente do grau de refluxo.[61,100]

Insuficiência tricúspide

As diversas causas de insuficiência tricúspide primária podem ser estabelecidas ao eco após serem diferenciadas das formas fisiológicas e das formas secundárias à hipertensão pulmonar ou à dilatação ostial que ocorre nos casos de dilatação e/ou disfunção ventricular direita, a exemplo das cardiomiopatias dilatadas. Formas primárias incluem doença reumática, prolapso de valva tricúspide, endocardite infecciosa, endomiocardiofibrose, ruptura traumática de cordoalha, radioterapia, anomalia de Ebstein, síndrome carcinóide e do uso de certos anorexígenos. A gravidade da lesão é presumida pela extensão do jato no interior do átrio direito, pelo grau de dilatação das câmaras direitas e da veia cava inferior (por vezes, com sinais de pletora). A presença de fluxo sistólico reverso em veias hepáticas ou até em veia cava superior indica refluxo significativo. A avaliação da gravidade pelas técnicas com PISA pode ser útil.[64] Os diversos critérios estão expostos na Tabela VI.

A sobrecarga diastólica nos casos crônicos com regurgitação expressiva pode causar movimento paradoxal do septo interventricular e evoluir lentamente para disfunção ventricular direita.

Estenose mitral

A imensa maioria dos casos de estenose mitral (EM) em nosso meio se relaciona à doença reumática, com seus aspectos característicos ao eco: redução do grau de abertura (em cúpula) e da mobilidade dos folhetos por espessamento e calcificação, fusão de comissuras, espessamento e fusão de cordoalha. A calcificação do anel mitral de caráter degenerativo, presente em pacientes idosos, pode ser outra causa de estenose mitral discreta, porém raramente causa distúrbio hemodinâmico relevante. A EM reumática evolui lentamente com dilatação atrial esquerda progressiva. O VE tem tamanho normal ou discretamente reduzido, com função sistólica geralmente preservada, se não houver refluxo mitral ou valvopatia aórtica significativos. A dilatação ou disfunção ventricular direita pode ser resultante de comprometimento reumático da valva tricúspide por vezes subestimado, mas freqüentemente é decorrente da hipertensão arterial pulmonar, que também deter-

Tabela VI. Critérios ecocardiográficos de gravidade da insuficiência tricúspide[64]

Insuficiência tricúspide	Discreta	Moderada	Grave
Área do jato	< 5 cm^2	5 a 9 cm^2	> 10 cm^2
Vena contracta	Não definido	< 0,7 cm	> 0,7 cm
Raio do PISA	< 0,5 cm	0,5 a 0,9 cm	> 0,9 cm

mina insuficiência tricúspide secundária. A presença de trombos no AE deve ser pesquisada em vigência de fibrilação atrial ou de fenômenos embólicos, sobretudo pela técnica transesofágica que avalia com maior precisão o apêndice atrial esquerdo.

O eco transtorácico assume papel fundamental na seleção de pacientes com EM candidatos a valvotomia por cateter-balão pelos critérios de Wilkins e Block, que estabeleceram escores de 1 a 4 pontos para cada um dos quatro elementos que envolvem aspectos dos folhetos (espessamento, calcificação, mobilidade valvar) e o grau de envolvimento subvalvar. Casos ideais devem ter escore total inferior ou igual a 8 pontos.[65] Calcificação dos folhetos e fibrose subvalvar têm maior repercussão na previsão de maus resultados. Escores acima de 14 pontos (num total de 16), bem como a presença de refluxo mitral significativo ou trombos em AE ou em seu apêndice contra-indicam o procedimento.

O estudo Doppler demonstra jato diastólico turbulento na via de entrada do VE, com o fenômeno da convergência de fluxo na face atrial esquerda dos folhetos mitrais. Podem ocorrer graus variáveis de refluxo mitral avaliados pelo Doppler espectral e MFC.

Os critérios de gravidade da estenose mitral envolvem sobretudo o cálculo da área efetiva de fluxo mitral, complementados secundariamente pela determinação dos gradientes diastólicos transvalvares.

O cálculo da área valvar pode ser feito mediante diversas técnicas. A mais simples consiste na planimetria do orifício estenótico ao eco bidimensional no plano transversal. O método planimétrico guarda boa correlação com a cirurgia e o cateterismo cardíaco. Porém, apresenta certas limitações como a grande variabilidade intra e interobservador, subestimação da área em casos de calcificação significativa das cúspides, impossibilidade de avaliação do componente subvalvar e inadequação na avaliação da reestenose cirúrgica. O método mais utilizado é baseado no *pressure half time* (PHT) ou tempo de meia-pressão, derivado da curva do fluxo diastólico mitral ao Doppler espectral. Esse índice baseia-se no tempo necessário para a queda da pressão diastólica na câmara atrial e aumenta com a gravidade da estenose. Os aparelhos atuais calculam o orifício mitral por uma fórmula em que o PHT é obtido a partir do traçado da porção descendente da onda A da curva diastólica do fluxo mitral ao Doppler espectral.[66] O método é adequado para avaliação dos componentes valvar e subvalvar e pode ser utilizado em vigência de refluxo mitral associado ou fibrilação atrial, mas pode ser inacurado quando há refluxo aórtico signficativo ou disfunção ventricular esquerda (sistólica ou diastólica). A área valvar mitral também pode ser calculada a partir da equação da continuidade e do método de PISA. As limitações do uso da equação da continuidade são: insuficiência aórtica associada e possibilidade de erro na medida do diâmetro da via de saída do VE. Já o cálculo pelo método de PISA é acurado mesmo na presença de outras lesões associadas, porém apresenta maiores chances de erro na sua realização, que depende de múltiplos passos.

Os gradientes diastólicos mitrais (máximo e médio) são facilmente obtidos a partir do traçado de curvas do fluxo diastólico mitral pelo Doppler espectral. Podem variar de acordo com a condição hemodinâmica e, portanto, devem ser analisados com critério. Casos de EM moderada com alto fluxo mitral, como ocorre na gravidez ou na IM significativa associada, podem apresentar altos gradientes. Entretanto, casos com EM significativa podem apresentar gradientes não tão elevados, quando adequadamente tratados com diuréticos e agentes que diminuam a freqüência cardíaca e facilitem o esvaziamento diastólico. Em contrapartida, a fibrilação atrial com alta freqüência produz elevação expressiva de gradientes diastólicos. Por essa razão, o elemento mais confiável para quantificação da gravidade da estenose mitral é a área valvar, que independe das condições de fluxo, cuja classificação encontra-se descrita na Tabela VII.

O eco sob estresse com esforço físico pode ser útil na avaliação de casos com dissociação clínico-ecocardiográfica, avaliando o comportamento dinâmico dos gradientes diastólicos mitrais e da pressão arterial pulmonar.[49] Por sua vez, o eco sob estresse com dobutamina pode trazer importantes informações prognósticas em pacientes com EM.[96]

Estenose tricúspide

A avaliação de estenose tricúspide (rara e geralmente de etiologia reumática) é semelhante à da estenose mitral. Considera-se estenose tricúspide acentua-

Tabela VI. Critério ecocardiográfico de gravidade da EM[64,99,100]

Estenose mitral	Discreta	Moderada	Grave
Área valvar	> 1,5 cm^2	1,5-1,0 cm^2	< 1,0 cm^2
Gradiente pressórico	< 5 mmHg	5-10 mmHg	> 10 mmHg
Pressão sistólica arterial pulmonar	< 30 mmHg	30-50 mmHg	> 50 mmHg

Figura 33. Imagem de valva aórtica bicúspide (em sístole) obtida por meio do eco transesofágico. As duas cúspides individualizadas são bem evidentes (asteriscos), separadas pelo orifício de abertura.

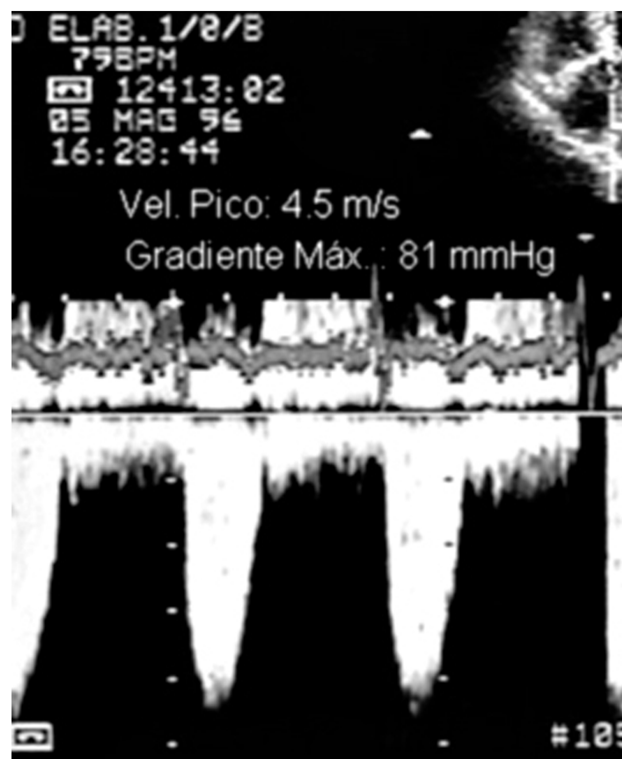


Figura 34. Curva espectral de Doppler contínuo de um caso de estenose aórtica, obtida por via apical. O jato turbulento sistólico tem inscrição negativa, pois se afasta do transdutor. A velocidade-pico registrada de 4,5 m/s corresponde a um gradiente máximo de cerca de 81 mmHg, pela equação de Bernoulli.

da quando o gradiente médio é superior a 7 mmHg e o PHT acima ou igual a 190 ms. Devem ser levadas em consideração as variações respiratórias, que são mais intensas no lado direito do coração e podem influenciar nos resultados.

Estenose aórtica

O exame bidimensional pode indicar a etiologia da estenose aórtica (EA), ao demonstrar valva aórtica bivalvulada (Figura 33) ou sugerir a possibilidade de envolvimento reumático em presença de estenose comissural associada a comprometimento mitral reumático. O processo de calcificação tardia dificulta a análise dos aspectos anatômicos da valva aórtica, nos quais eventualmente o ETE pode acrescentar informações. A hipertrofia ventricular esquerda pode ser facilmente avaliada ao eco e expressa a magnitude da sobrecarga sistólica. A função sistólica do VE, usualmente normal, pode estar comprometida em estágios avançados da doença, associada a dilatação ventricular, sobretudo em idosos. A disfunção diastólica é avaliada pelo Doppler convencional, tecidual ou modo-M colorido.

A gravidade da EA é caracterizada pelos gradientes sistólicos e pelo cálculo da área valvar. É necessário relembrar a influência das condições de fluxo sobre os gradientes sistólicos: a queda do fluxo transvalvar resultante de disfunção ventricular pode determinar redução dos gradientes para uma mesma área valvar. Ao contrário, nas situações de alto fluxo, como exercício, gravidez, estados febris, anemia, ou refluxo aórtico significativo associado, há aumento dos gradientes aórticos. Por essa razão, o uso de variáveis "fluxo-independentes", como a área valvar aórtica e o índice Doppler de velocidades, deve ser estimulado para a avaliação da gravidade da lesão.

Os gradientes sistólicos (máximo e médio) são calculados a partir da curva de velocidade de fluxo transaórtico obtida pelo Doppler contínuo, pela aplicação automática da equação simplificada de Bernoulli (Figura 34).

O gradiente sistólico máximo assim aferido costuma ser maior do que o calculado pelo estudo hemodinâmico invasivo, pois nesse último analisa-se a diferença entre a pressão máxima na aorta e a pressão intraventricular esquerda (gradiente pico a pico), fenômenos que não coincidem temporalmente. Por sua vez, o Doppler mede a máxima diferença de pressão (gradiente de pico) que ocorre em um determinado momento da sístole ventricular. Na prática, essa diferença é mínima e sem significado clínico. Para uma adequada

avaliação dos gradientes, é necessário um correto alinhamento do feixe ultra-sônico em relação ao sentido do fluxo, pois as velocidades registradas são inversamente proporcionais ao ângulo formado por esses elementos. Subestimação dos gradientes ocorre a partir de ângulos superiores a 20º, mais freqüentes quando o jato é excêntrico ou a janela ecocardiográfica é limitada.[5] Além da janela apical, alternativamente devem ser utilizadas as janelas para-esternal direita ou supra-esternal para se obterem os maiores gradientes.

A área valvar aórtica é obtida pela aplicação da equação da continuidade.[68] Esta se baseia no princípio de que o fluxo volumétrico (F) entre duas cavidades (1 e 2), comunicadas por um orifício restritivo, deve permanecer constante: F1 = F2. Considerando que o F, expresso em cm^3, pode ser obtido pelo produto da área transversal (A) pela velocidade local (V), substituindo os termos da equação anterior, teremos: $A1 \times V1 = A2 \times V2$. Se considerarmos A1 como a área da via de saída do ventrículo esquerdo, A2 como a área da valva aórtica estenótica, V1 a velocidade média do fluxo na via de saída obtida pelo Doppler pulsátil e V2 a velocidade média do fluxo transvalvar aórtico obtido pelo Doppler contínuo, obteremos a área aórtica (A2) pela equação:

$$A2 = A1 \times V1/V1$$

Na presença de disfunção sistólica do VE, o gradiente pressórico sistólico entre o ventrículo e a valva aórtica estenosada estará reduzido e pode subestimar a gravidade da EA, sendo imprescindível o cálculo da área valvar. Devemos suspeitar dessa situação, por exemplo, na presença de uma valva aórtica calcificada com gradiente aórtico máximo de 30 mmHg, na vigência de uma FE de cerca de 0,35. Um método alternativo para se avaliar a gravidade da EA, que independe de avaliações geométricas, é o índice Doppler de velocidades obtido através da relação entre a velocidade da via de saída do VE e a velocidade transvalvar aórtica (Índice de Velocidade VSVE/Ao). Quando essa relação é próxima de 1, indica obstrução de pequena monta; quando inferior a 0,25, indica uma estenose crítica. A estimativa da área estenótica pode ser feita eventualmente com a planimetria do orifício valvar aórtico pelo ETE. A Tabela VIII resume os critérios de graduação da severidade da EA pelo eco.

Tabela VIII Critérios ecocardiográficos de gravidade da estenose aórtica

Estenose aórtica	Gradiente médio	Área valvar Vel. VSVE/Ao	Índice
Discreta	< 25 mmHg	> 1,0 cm^2	---
Moderada	25 a 50 mmHg	0,76 a 0,99 cm^2	---
Grave	> 50 mmHg	< 0,75 cm^2	< 0,25

Nos casos com disfunção ventricular esquerda manifesta, o eco com dobutamina é útil na diferenciação de uma estenose crítica com cardiomiopatia secundária, de uma estenose não-crítica associada a outra causa de disfunção miocárdica. Na vigência de disfunção ventricular relacionada à EA crítica, o exame pode revelar melhora da função contrátil com aumento dos gradientes, o que pressupõe a existência de reserva miocárdica e perspectiva cirúrgica. Na segunda condição, o exame pode demonstrar melhora do padrão contrátil sem aumento significativo dos gradientes valvares.[69] A ecocardiografia com esforço tem sido proposta para avaliação da repercussão funcional de estenoses moderadas, quando se deseja estudar o comportamento dos gradientes transaórticos e da função ventricular esquerda durante o exercício físico.[1] Pacientes com EA grave e sinais ecocardiográficos de disfunção sistólica progressiva devem ser considerados para indicação cirúrgica.[61]

Aspectos específicos das valvopatias reumáticas serão abordados na Seção 10, Capítulo 4.

Próteses valvares

A avaliação ecocardiográfica das próteses inicia-se com o ETT, complementado com o ETE quando necessário. O eco possibilita a avaliação da estrutura e elementos móveis das próteses mecânicas (disco único ou duplo, bola), bem como da arquitetura das próteses biológicas (folhetos e anel protético rígido, quando presente). Novos substitutos biológicos, incluindo biopróteses *stentless* (sem suporte), valva pulmonar autóloga transposta para a posição aórtica na cirurgia de Ross e homoenxertos criopreservados aórticos, são difíceis de ser distinguidos de valvas nativas, exceto pela linha de sutura ao nível da raiz aórtica. Os princípios utilizados pelo eco para avaliação hemodinâmica não-invasiva das próteses valvares são os mesmos das valvas nativas estenóticas. Em geral, toda prótese é discretamente restritiva, ou seja, tem área efetiva de fluxo menor que a valva nativa. Por essa razão, o fluxo através das próteses é relativamente turbulento e com velocidades discretamente aumentadas, resultando em pequenos gradientes transprotéticos "fisiológicos" ao estudo com Doppler. As áreas protéticas mitrais normais calculadas pelo tempo de meia-pressão (PHT) são maiores que aquelas derivadas da equação de continuidade: variam desde 1,2 cm^2 nas próteses de bola (Star-Edwards) até 4,4 cm^2 nas de duplo disco (St. Jude).[5] As áreas das próteses aórticas normofuncionantes variam entre 1,4 a 3,0 cm^2.[5] Recomenda-se também o cálculo do índice Doppler de velocidade, cujo valor normal para próteses é ? 0,33.[5] Podem ser detectados discretos refluxos transprotéticos centrais, sem representar disfunção da prótese, o que ocorre sobretudo em posição mitral ao ETE. Discretos refluxos paraprotéticos ao ETE são descritos no período pós-operatório recente de próteses, sem significado pa-

tológico. As velocidades e gradientes através das próteses dependem do tipo e tamanho do substituto valvar, da posição anatômica e das condições hemodinâmicas do paciente. Em posição aórtica, o gradiente sistólico pico pode ser inexpressivo nos homoenxertos e biopróteses *stentless* (em média 7 mmHg), discretos nas biopróteses com suporte (em média 12 mmHg) e um pouco maiores nas mecânicas (em média 12 a 28 mmHg).[5] O eco sob esforço pode ser útil para avaliar o comportamento dos gradientes ao exercício.[1]

Na avaliação das próteses é sempre recomendável a realização de estudo ecocardiográfico no pós-operatório recente (três a quatro semanas), a fim de estabelecer parâmetros quantitativos e qualitativos individuais de referência para análises comparativas posteriores.[1] O diagnóstico de disfunção protética baseado em exame isolado pode ser passível de falhas; devem ser levadas em consideração mudanças no padrão hemodinâmico habitual e a condição da função ventricular, por meio de estudos seriados longitudinais. Exemplo disso é a presença de estenose intrínseca da prótese aórtica implantada em anéis valvares pequenos (*prosthetic mismatch*), o que pode levar a falso diagnóstico de disfunção protética quando baseado em um único exame de pós-operatório tardio.[70] Esta situação pode ser sugerida quando a área efetiva de fluxo de uma prótese aórtica for menor que 0,9 cm^2.

Nas próteses estenóticas, pode ser observada restrição do elemento móvel (disco) nas mecânicas, ou espessamento, calcificação e graus variados de limitação de abertura dos folhetos das próteses biológicas. A diferenciação entre trombo e pannus como causa de estenose de próteses mecânicas pode ser difícil mesmo com eco transesofágico (Figura 35). Ao Doppler, observa-se gradiente transprotético proporcional ao grau de obstrução, desde que a função ventricular esquerda seja normal e não haja refluxo significativo associado.

Nas disfunções caracterizadas por regurgitação, o eco permite a diferenciação dos refluxos paraprotéticos dos centrais, auxiliando na determinação da conduta a ser adotada. O ETE por vezes é necessário para esclarecer o mecanismo e o grau de refluxo protético. A ruptura dos folhetos por falência primária do enxerto biológico ou "fratura" do folheto calcificado é causa de refluxo transprotético nas biopróteses, identificável ao eco (Figura 36).

A hiper-refringência das estruturas metálicas das próteses, a formação de sombras acústicas e a dificuldade de caracterização de estruturas anômalas implantadas nos substitutos valvares podem diminuir a acuidade diagnóstica do ETT convencional no diagnóstico de disfunção protética. Nesses casos, especialmente na suspeita de trombos e/ou vegetações,[71] a abordagem por via transesofágica aumenta significativamente a sensibilidade do método.[72] O ETE é particularmente superior ao ETT no diagnóstico de abscessos paraprotéticos aórticos[72] com ou sem deiscência (Figura 37), no

Figura 35. Eco transesofágico (corte transversal) de uma paciente com trombose de prótese mecânica de disco único, em edema agudo de pulmão e ventilação mecânica, cujo eco transtorácico não teve boa definição. O exame em tempo real revelou limitação de mobilidade do disco com ângulo reduzido de abertura (cerca de 20°), associada à intensa geração de contraste ecográfico espontâneo em átrio esquerdo (AE), indicativa de estase nesse nível (VE: ventrículo esquerdo).

Figura 36. Eco transesofágico (corte transversal) de um caso de disfunção de bioprótese mitral por ruptura primária de folheto (seta), que se prolapsa para o interior do átrio esquerdo, produzindo intenso refluxo. Note-se a aposição normal dos dois folhetos restantes.

Figura 37. Caso de disfunção de bioprótese aórtica em vigência de endocardite infecciosa. O ecocardiograma transesofágico (corte longitudinal) revelou abscesso (ou pseudo-aneurisma) perianular protético (asterisco), associado a refluxo (*leak*) paraprotético (AE: átrio esquerdo; AO: aorta).

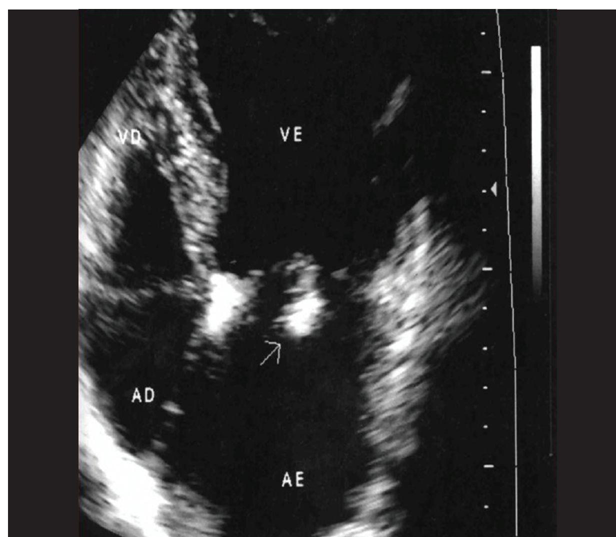


Figura 38. Vegetação endocárdica aderida à face atrial da valva mitral (seta). Imagem apical quatro câmaras de eco transtorácico em paciente com endocardite infecciosa. VE = ventrículo esquerdo; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; AD = átrio direito.

diagnóstico do vazamento paraprotético e na avaliação do refluxo de próteses mecânicas mitrais.

Endocardite infecciosa

O eco constitui um dos elementos essenciais da tríade diagnóstica para endocardite infecciosa, que inclui também quadro clínico e hemocultura. Representa um critério maior nos critérios diagnósticos estabelecidos pela Duke University.[73]

O diagnóstico ecocardiográfico de endocardite infecciosa se baseia na visibilização de estrutura com aspecto algodonoso, freqüentemente móvel, aderida a valva, prótese, cateter ou junto a defeitos congênitos (Figura 38). Além disso, o método pode ser útil na identificação de complicações como abcessos, fístulas, ruturas de valvas ou próteses e conseqüentes disfunções hemodinâmicas (Figura 37). Informações adicionais podem ser obtidas no Capítulo 2 da Seção 12.

Pesquisa de fonte embolígena

A fonte emboligênica cardíaca é responsável por cerca de 30% dos casos de acidente vascular encefálico embólico ou embolia periférica. A identificação da origem do êmbolo constitui-se em procedimento fundamental diante do paciente com quadros vasculares isquêmicos agudos, uma vez que o manuseio desses casos difere substancialmente daqueles com etiologia aterosclerótica trombótica. Entre os pacientes considerados de alto risco cardíaco para a ocorrência de fenômenos cardioembólicos incluem-se os portadores de estenose mitral, fibrilação atrial (reumática ou não), cardiomiopatia dilatada, infarto miocárdico recente, aneurismas ventriculares, próteses valvares, endocardite infecciosa e tumores intracardíacos (mixomas, fibroelastomas), que devem ser abordados inicialmente pelo eco transtorácico.

Nas últimas décadas, o ETE tem dado grande contribuição na identificação de anormalidades cardíacas consideradas causas potenciais de acidentes vasculares embólicos, freqüentemente não diagnosticadas ao eco transtorácico.[74] Estas incluem trombos no átrio esquerdo (especialmente em apêndice atrial esquerdo), anomalias do septo interatrial (forame oval pérvio, comunicação interatrial, aneurisma do septo) e outras entidades, como o contraste ecocardiográfico espontâneo e *strands* na valva mitral. Deve também ser lembrada a participação da aorta torácica como fonte embolígena, por meio das placas ateromatosas protusas e móveis presentes na parede aórtica. Todas essas situações são facilmente reconhecíveis pelo ETE, dada a proximidade da sonda esofágica com as estruturas envolvidas (septo interatrial, apêndice atrial esquerdo, aorta torácica) sem a interposição de tecidos, resultando em imagens de alta definição. Pacientes com acidentes vasculares isquêmicos considerados criptogênicos, em ritmo sinusal, sem alterações evidentes ao ETT e ao ultra-som de carótidas, têm indicação de ETE para avaliação do septo inter-atrial e da aorta torácica.[1]

O forame oval pérvio ou patente tem sido responsabilizado ocasionalmente pela embolia paradoxal, na qual trombos (intracardíacos ou periféricos) vindos pelo átrio direito alcançam o átrio esquerdo através do forame oval, em condições de aumento transitório ou definitivo da pressão atrial direita. Através do ETE, podemos caracterizar a presença da patência do forame, diante de um septo interatrial aparentemente íntegro no qual a presença de um fluxo anômalo através do descolamento parcial da membrana da fossa oval pode ser visibilizado pelo mapeamento de fluxo em cores. Quando o pertuito é pequeno, é necessário o uso combinado de contraste de macrobolhas, obtido pela agitação de solução salina a 0,9% aerada, injetada em veia periférica seguida de manobra de Valsalva para provocar aumento da pressão atrial direita, e assim documentar a passagem imediata de contraste através do forame (Figura 39).[75] Essa situação deve ser diferenciada do aparecimento tardio (quatro batimentos após o surgimento de contraste nas cavidades direitas) de macrobolhas esparsas no átrio esquerdo, que pode ocorrer em indivíduos normais com algum grau de *shunt* pulmonar fisiológico.

O aneurisma do septo interatrial consiste de uma membrana da fossa oval redundante e hiperdinâmica, que pode raramente ser sede de processo tromboembólico principalmente quando multiperfurado ou associado ao forame oval patente.[76]

O contraste ecocardiográfico espontâneo caracteriza-se ao ETE por uma nuvem tênue de ecos com movimentação lenta, circular ou espiralada. Sua presença é indicativa de estase sangüínea, potencialmente trombogênica. Associa-se freqüentemente à fibrilação atrial e apresenta graus variáveis de intensidade, na dependência da concomitância de estenose mitral, dilatação atrial esquerda ou disfunção ventricular esquerda significativa. Em grau intenso, o contraste assume aspecto denso e gelatinoso (a exemplo da Figura 34), como substrato precursor de trombos.[77] É, em geral, mais pronunciado no apêndice atrial esquerdo que por ser uma estrutura em fundo de saco tem menores velocidades de fluxo, razão pela qual é o local preferencial para formação de trombos. O contraste espontâneo pode ser visibilizado com maior freqüência nas cavida-

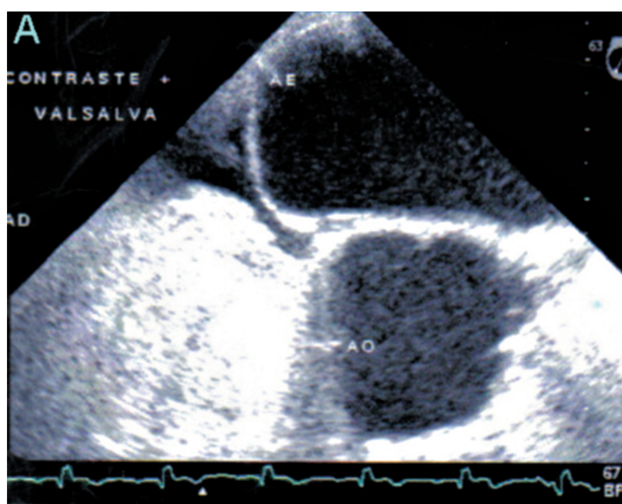


Figura 39. Forame oval patente identificado pelo uso de contraste de macrobolhas e manobra de Valsalva ao eco transesofágico (corte transversal alto). A: observa-se o átrio direito repleto de microbolhas intensamente brilhantes, separado do átrio esquerdo pela membrana da fossa oval. B: logo após (dois batimentos), surgem microbolhas no átrio esquerdo que ultrapassaram precocemente o forame patente.

Figura 40. Imagem de pequeno trombo (setas) móvel no interior do apêndice atrial esquerdo (AAE), com cerca de 1 cm de diâmetro, detectado exclusivamente pelo eco transesofágico (corte transversal alto).

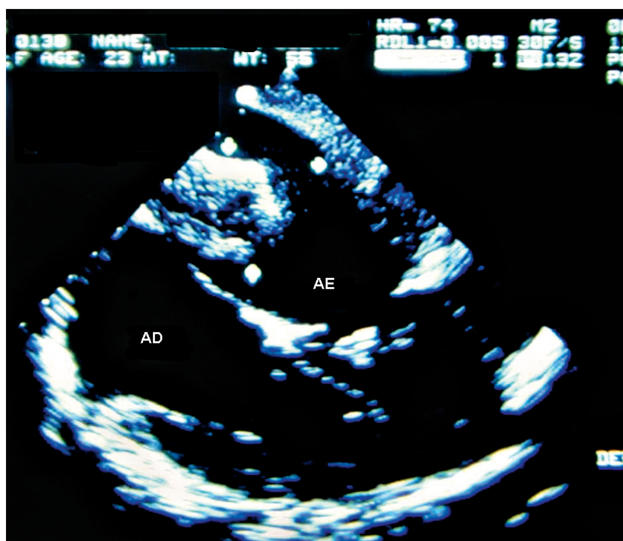


Figura 41. Imagem de extenso trombo aderido às paredes do átrio esquerdo (AE), obtida por eco transesofágico (corte transversal) em paciente jovem com valvopatia mitral e fibrilação atrial. Essa massa havia passado despercebida ao exame transtorácico.

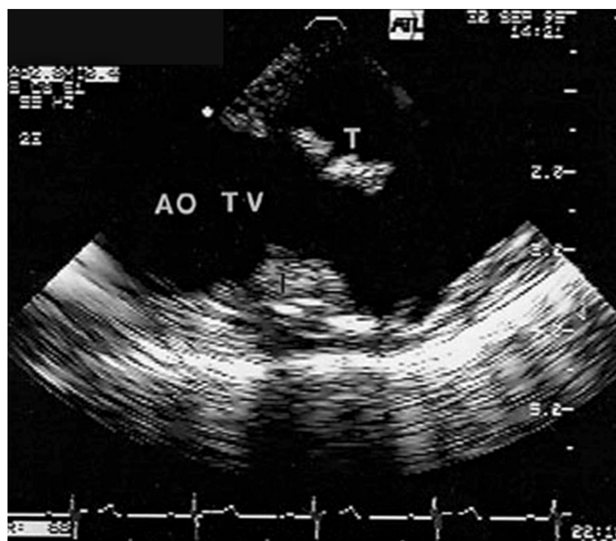


Figura 42. Placa aterosclerótica complexa identificada ao eco transesofágico, no nível da aorta transversa (AO TV), com superfície irregular, projetando-se para a luz do vaso, associada a trombo móvel (T) em seu interior.

des atriais, mas também pode ocorrer nos ventrículos em presença de disfunção grave e baixo débito, e por vezes na aorta associado à dilatação e ateromatose do vaso. Em geral, não sofre modificações em seu aspecto pelo uso de anticoagulantes, apesar de esses medicamentos reduzirem a freqüência de fenômenos embólicos em vigência de fibrilação atrial.

Trombos no apêndice atrial esquerdo são em geral inacessíveis ao exame transtorácico, necessitando de ETE para seu reconhecimento (Figura 40). Trombos recentes no interior da cavidade atrial esquerda por vezes podem passar despercebidos ao ETT, somente identificados ao ETE (Figura 41). Os trombos localizados nas cavidades ventriculares, sobretudo na região apical, são bem caracterizados ao ETT, e não necessitam do ETE quando a janela transtorácica é adequada.

Strands constituem minúsculas estruturas filamentares fibrilares que podem surgir na superfície de próteses valvares ou mesmo de valvas nativas, aos quais tem sido atribuído suposto potencial embolígeno. Deve-se lembrar de que, particularmente na presença de prótese valvar, o ETE é superior ao ETT na identificação de *strands*, trombos ou vegetações como fonte de êmbolos.

A aorta é o local mais comum de aterosclerose, superando as artérias carótidas e cerebrais. O risco de embolia progride à medida que aumentam as dimensões da placa ateromatosa, sendo maior naquelas com mais de 4 mm de espessura, proeminentes na luz do vaso ("protusas"), sobretudo quando complicadas pela presença de ulcerações e trombose local, predispondo ao aparecimento de componentes móveis em sua superfície (*debris*), que podem constituir fonte de êmbolos (placas grau IV) (Figura 42).[78]

Uso da ecocardiografia na fibrilação atrial

O ETT é bastante útil na avaliação de cardiopatia subjacente que pode facilitar o aparecimento de fibrilação atrial (FA) e a formação de trombos intracavitários. O ETE, por outro lado, tem contribuído para melhor compreensão dos mecanismos responsáveis pelos fenômenos tromboembólicos durante a FA, aumentando a capacidade de identificação de trombos atriais, auxiliando na seleção de pacientes para cardioversão ou para uso de anticoagulação, além de fornecer informações prognósticas a respeito da FA. O ETE tem sensibilidade (96%) muito superior ao eco transtorácico (33% a 60%) na detecção de trombos no átrio esquerdo, sobretudo em seu apêndice (AAE), sendo considerado o método de eleição para este fim (Figuras 39 e 40). Trombos em AAE estão presentes em cerca de 12% a 27% (média = 14%) dos pacientes com FA > 48 horas de duração, particularmente na ausência de anticoagulação oral eficaz. O contraste ecográfico espontâneo é um marcador de estase sangüínea, geralmente associado à FA e facilmente identificado ao ETE. Constitui importante fator tromboembolígeno, por ser considerado precursor da formação de trombos.[79] A estratificação de risco embólico na FA inclui elementos do ETT (tamanho do átrio esquerdo, disfunção ou hipertrofia

ventricular esquerda, valvopatia mitral) e do ETE (trombo em AE/AAE, sobretudo quando recente e móvel, com tamanho > 1,5 cm e contraste espontâneo denso e "gelatinoso").[80] A disfunção do AAE caracterizada ao ETE, em vigência de FA, é uma causa potencial de embolia. Essa disfunção mecânica se acentua no período imediato pós-cardioversão (*atrial stunning*), independentemente do método utilizado para restauração do ritmo sinusal, com possibilidade de formação de trombo "de novo", contribuindo para possíveis eventos embólicos nesse período.[81] O ETE é útil na orientação terapêutica da FA > 48 horas de duração, auxiliando na escolha da melhor estratégia para cardioversão, quer seja na anticoagulação breve com heparina (endovenosa ou subcutânea) após exclusão de trombo em AE/AAE (adequada para pacientes com FA recente, com menos de três semanas, que necessitem de cardioversão precoce) quer seja na anticoagulação prolongada convencional com anticoagulação oral por três semanas prévias, *ambas* seguidas por anticoagulação oral por quatro semanas após a reversão a ritmo sinusal.[82] É necessário enfatizar que a ausência de trombos no AE e AAE ao ETE não autoriza a realização de cardioversão sem regime adequado de anticoagulação (endovenosa, subcutânea ou oral).[83] Parece que variáveis ecocardiográficas obtidas pelo ETE após a cardioversão da FA têm maior valor prognóstico do que aquelas avaliadas antes do procedimento para prever o sucesso de reversão ou de manutenção tardia do ritmo sinusal.[84]

Massas e tumores cardíacos

A ecocardiografia é fundamental na pesquisa de massas e tumores cardíacos primários ou secundários (metastáticos). Os trombos representam a maior parte das massas intracardíacas e podem ocorrer em qualquer câmara. Quando o trombo não se associa à cardiopatia estrutural, pode ter se originado das veias dos membros inferiores, das veias cavas ou mais raramente relacionado à trombofilia.

A forma mais comum de tumor cardíaco primário é representada pelo mixoma, de natureza benigna. Apresenta aspecto peculiar ao eco como uma massa globosa, de grandes dimensões, com textura "gelatinosa", pedunculada, geralmente aderida à face atrial esquerda do septo interatrial no nível da fossa oval, podendo se projetar para o orifício mitral. O diagnóstico diferencial se faz com trombo, associado à estenose mitral e fibrilação atrial. Em presença de massa infiltrando a parede posterior do átrio esquerdo, ou permeando veia pulmonar, deve ser suspeitado de tumor maligno extracardíaco (sarcoma/linfoma, melanoma/carcinoma). Mixomas podem ocorrer menos freqüentemente no átrio direito, quando deve ser feito o diagnóstico com tumores malignos do tipo sarcoma, principalmente se fortemente aderido à parede atrial. Trombos cilíndricos ou tumores extracardíacos (hipernefroma) podem permear a veia cava inferior e ocupar a cavidade atrial direita, com relativa mobilidade e devem ser distinguidos de mixoma de átrio direito. O papiloma (fibroelastoma) é outro tumor primário benigno, menos freqüente, de menor proporção (< 1 cm), aderido a estruturas valvares (cordas mitrais ou folhetos valvares) e deve ser diferenciado de vegetações ou trombos, ou, mais raramente, de pequenas metástases intracavitárias implantadas no endotélio ventricular.[61] O rabdomioma ocorre em crianças, geralmente com múltiplas massas, intra ou extramurais. Fibromas intramurais podem ocorrer. Em geral, as formas mais comuns de envolvimento tumoral maligno são extracavitárias, constituídas por metástases pericárdicas (carcinoma de mama, pulmão, esôfago) que podem evoluir para derrame e até mesmo tamponamento cardíaco. Linfomas mediastinais podem infiltrar as paredes cardíacas e causar processo restritivo.

Hipertensão e tromboembolismo pulmonares

A hipertensão arterial pulmonar (HP) pode ser diagnosticada facilmente em presença de refluxo tricúspide, estimando-se os níveis de pressão sistólica da artéria pulmonar (Figura 43). A magnitude do refluxo

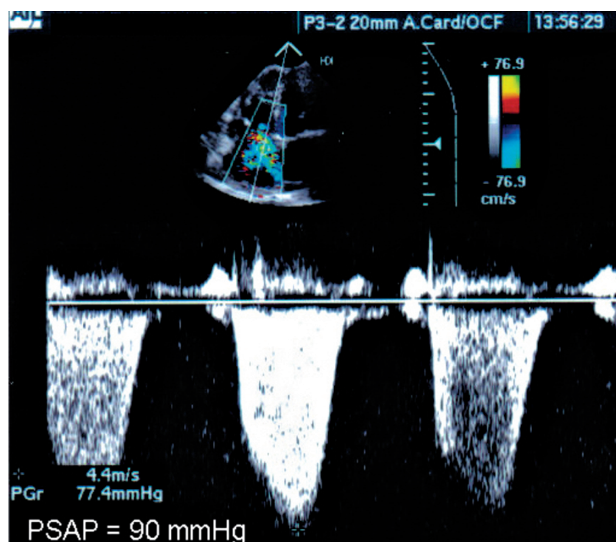


Figura 43. Eco transtorácico de um caso de hipertensão pulmonar primária. Observe na imagem superior (corte apical de quatro câmaras) a presença de refluxo tricúspide ao mapeamento de fluxo em cores. Abaixo, curva espectral de Doppler contínuo demonstrando gradiente sistólico entre ventrículo e átrio direitos de 77 mmHg. Acrescentando-se o valor presumido de 13 mmHg de pressão atrial direita, obtém-se a pressão sistólica do ventrículo direito, por conseguinte, da artéria pulmonar, estimada em torno de 90 mmHg.

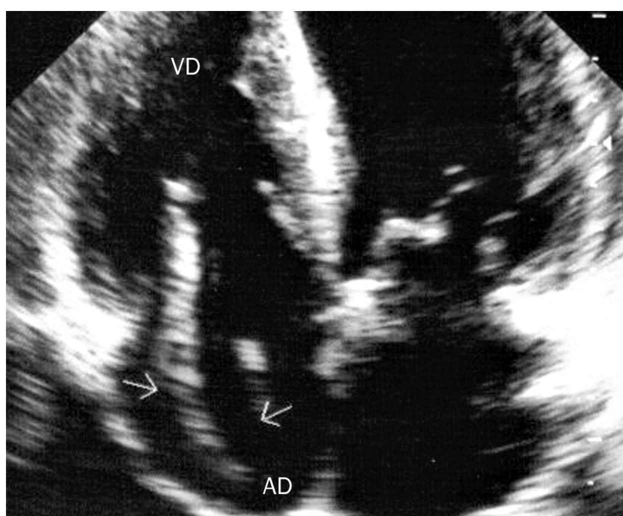


Figura 44. Imagem de extenso trombo filamentar móvel (setas) no interior do átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD) originário da veia cava inferior, ultrapassando o anel tricúspide, em um paciente com tromboembolismo pulmonar (corte apical de quatro câmaras).

Figura 45. Eco transesofágico (corte longitudinal) demonstrando trombo fixo (TR) preenchendo parcialmente a luz da veia cava superior (VCS), próximo à sua desembocadura no átrio direito (AD), em paciente com cateter de longa permanência para tratamento de neoplasia (AE: átrio esquerdo).

depende do grau de HP e da função ventricular direita, que pode estar deprimida nos casos avançados.

Independentemente da causa de hipertensão pulmonar, nos casos graves há aumento das cavidades cardíacas direitas com retificação ou até inversão da curvatura do septo interventricular, com concavidade dirigida para o ventrículo direito. Pode haver pletora da veia cava inferior, indicativa de aumento da pressão atrial direita. Nos casos de HP com instalação aguda, deve ser suspeitada a presença de tromboembolismo pulmonar. Tromboembolismos de pequena monta (envolvimento menor que 25% da árvore arterial pulmonar) podem não provocar alterações ecocardiográficas. Entretanto, na embolia pulmonar maciça (30% a 40% de obstrução vascular), com choque cardiogênico, há disfunção ventricular direita grave e HP ao eco, que podem orientar para o tratamento fibrinolítico.[5] No paciente hemodinamicamente instável, sem diagnóstico definido, o ETE pode ser realizado à beira do leito, podendo evidenciar trombos na artéria pulmonar e porção proximal de seus ramos, e afastar dissecção da aorta. Eventualmente, o ETT e o ETE podem surpreender trombos altamente móveis nas cavidades direitas (Figura 44), por vezes emergindo da veia cava inferior ou mais raramente, ultrapassando o forame oval patente. Outras vezes, trombos podem se originar da extremidade de cateteres de longa permanência, ao nível da desembocadura da veia cava superior (Figura 45).

Nos casos de hipertensão pulmonar crônica, excluídas as causas pulmonares (DPOC, etc.), por vezes é necessário o ETE para melhor avaliar defeitos do septo interatrial, sobretudo em adultos.

Doenças do pericárdio

O ecocardiograma é a ferramenta diagnóstica de escolha para identificar o derrame pericárdico e avaliar sua repercussão hemodinâmica. O derrame deve ser

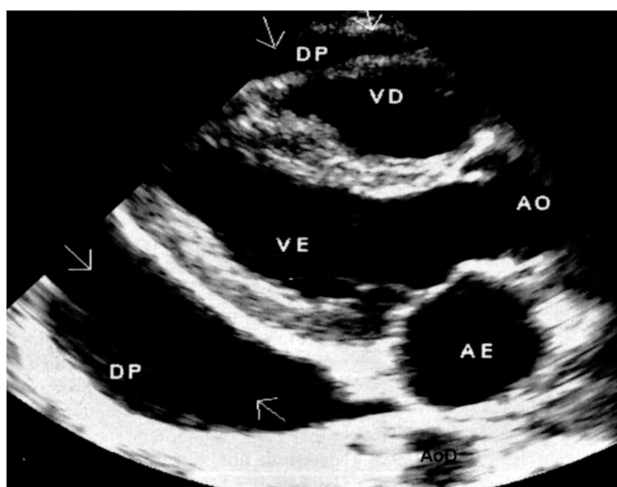


Figura 46. Eco transtorácico (imagem paraesternal longitudinal) demonstrando derrame pericárdico (DP) anterior e posterior de grau moderado a grave (VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AO: aorta ascendente; AoD: aorta descendente).

pesquisado em diversas janelas, para detectar coleções loculadas ou septadas, comuns em pós-operatório de cirurgia cardíaca (hematoma pericárdico). Pode ser graduado em leve, moderado ou volumoso, quando envolve todas as paredes do coração (Figura 46).

As conseqüências hemodinâmicas vão depender não só do volume, mas sobretudo da velocidade de instalação do derrame. Assim, derrames pequenos e moderados de rápida evolução, como nos hemopericárdios traumáticos, iatrogênicos (durante cateterismo), por ruptura de parede livre no infarto agudo do miocárdio ou na dissecção aórtica proximal, podem causar tamponamento cardíaco e colapso circulatório. Por outro lado, derrames grandes, de instalação insidiosa, podem ser bem tolerados.

Em derrames de evolução mais lenta, podem ser apreciados sinais progressivos de restrição pericárdica ao eco: colapso diastólico tardio do átrio direito, colapso diastólico precoce do ventrículo direito, exagero das reduções inspiratórias das velocidades de fluxo das valvas mitral/aórtica, com acentuação recíproca inspiratória das velocidades de fluxo tricúspide/pulmonar e pletora da veia cava inferior (dilatação com redução ou abolição do colapso inspiratório) conseqüente ao aumento das pressões em câmaras direitas.[85]

O derrame pleural esquerdo volumoso pode ser visibilizado pelo ecocardiograma atrás do coração e ser confundido com derrame pericárdico. No entanto, geralmente o diagnóstico diferencial é fácil já que o derrame pleural se distribui por trás da aorta descendente, enquanto o derrame pericádico se insinua entre o coração e a aorta descendente. Alguns pacientes têm gordura pericárdica exuberante e podem ter seu diagnóstico diferencial com derrame pericárdico dificultado, já que a gordura e o líquido apresentam ecotextura semelhante. Embora a gordura pericárdica se localize predominantemente na região anterior do coração e o derrame seja predominantemente posterior, algumas vezes pode ser necessário outro exame por imagem, como a tomografia, para auxiliar no diagnóstico.

A pericardite constritiva produz sinais ecocardiográficos que, além do espessamento ou calcificação pericárdica, expressam a condição hemodinâmica restritiva. Embora nem sempre as alterações anatômicas do pericárdio sejam evidentes ao eco, devemos suspeitar de pericardite constritiva diante de um caso com franca pletora da veia cava inferior (dilatação com ausência ou atenuação do colapso inspiratório), cavidades ventriculares normais e acentuação das variações respiratórias fásicas dos fluxos valvares do coração direito e sua recíproca no coração esquerdo, à semelhança do tamponamento pericárdico.

O diagnóstico diferencial principal se faz com miocardiopatia restritiva, situação que o Doppler tecidual pode demonstrar velocidades normais de deslocamento dos anéis atrioventriculares na pericardite constritiva.[86] Outras situações podem provocar, algumas vezes, as mesmas alterações respiratórias dos fluxos valvares presentes na pericardite constritiva ou no tamponamento cardíaco: tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, infarto do ventrículo direito e derrame pleural hipertensivo.

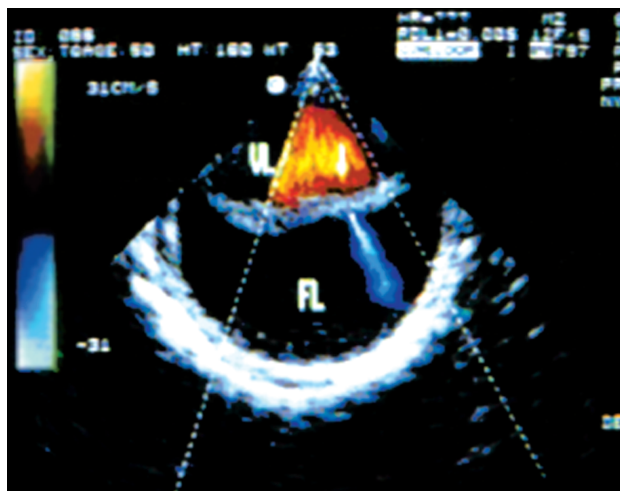


Figura 47. Imagem transversal da aorta descendente de um caso de dissecção aórtica do tipo A, obtida por eco transesofágico. Observam-se verdadeira (VL) e falsa (FL) luzes, separadas pela membrana dissecante (*flapping* da íntima). O jato em azul caracterizado ao mapeamento de fluxo em cores corresponde a pequeno orifício comunicante distal, que não foi reconhecido pelo exame bidimensional por não haver descontinuidade aparente.

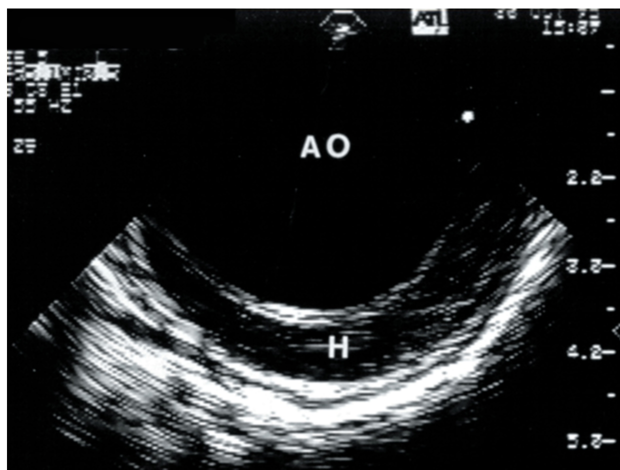


Figura 48. Caso de hematoma intramural (H) diagnosticado pelo eco transesofágico. Observa-se corte transversal da aorta descendente, com imagem típica de lua em quarto crescente, preenchida por trombos e separada da luz verdadeira pela camada íntima de superfície uniforme. Não havia comunicações entre os dois compartimentos.

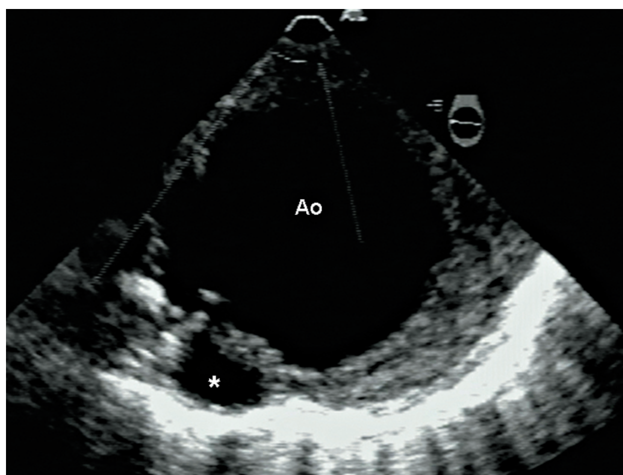


Figura 49. Úlcera aterosclerótica penetrante em direção à adventícia (asterisco), identificada por meio do eco transesofágico, no início da aorta descendente. Há trombos parietais laminares fixos, com superfície levemente irregular e sem membrana, o que os diferencia do hematoma intramural.

Doenças da aorta

A abordagem transesofágica da aorta torácica pelo ETE tem auxiliado no esclarecimento das dores torácicas súbitas potencialmente graves ocasionadas por doenças da aorta ("síndromes aórticas agudas"), que incluem a dissecção aórtica (Figura 47) e suas variantes (hematoma intramural e úlcera aterosclerótica penetrante: respectivamente Figuras 48 e 49)[87] e a expansão dos aneurismas verdadeiros crônicos ateroscleróticos.

O ETE também tem sido útil na caracterização da aterotrombose complicada por placas complexas, ulceradas, recobertas por "debris" móveis emboligênicos, classificadas como grau IV (Figura 42). Em relação aos demais métodos diagnósticos por imagem, o ETE se diferencia pela sua portabilidade, sendo particularmente útil no paciente crítico de UTI, que necessita de rapidez na definição diagnóstica diante de uma suspeita de síndrome aórtica aguda. Além disso, o ETE se destaca dos outros métodos durante procedimentos terapêuticos intervencionistas na sala de hemodinâmica[88] e no centro cirúrgico.

Mais detalhes sobre o papel do ETE nas diversas doenças da aorta estão descritos na Seção 15, Capítulo 2.

Monitorização de procedimentos intervencionistas

O eco tem sido útil em procedimentos invasivos como punção pericárdica diagnóstica ou terapêutica por via apical,[29] além do uso em biópsia endocárdica do ventrículo direito ou de massas nas cavidades direitas.[5] O ETE tem contribuído em uma série de procedimentos intervencionistas, como na orientação da punção transeptal durante valvotomia mitral percutânea, realização de septostomia com balão (Rashkind) ou na instalação de dispositivos oclusivos de defeitos septais atriais, principalmente quando a exposição à radiação deve ser evitada, como na gravidez. O método pode facilitar ou monitorizar o posicionamento de cateteres em estudos eletrofisiológicos e na ablação de veias pulmonares, um campo em desenvolvimento para o uso do ultra-som intracardíaco. O ETE também pode ser útil no implante de endopróteses aórticas para tratamento das dissecções aórticas e suas variantes.[88]

Peculiaridades ecocardiográficas de subgrupos especiais

Os idosos apresentam tipicamente um desalinhamento da porção basal do septo interventricular (septo "sigmóide"), por vezes acompanhado de discreto aumento local da espessura miocárdica, sem repercussão hemodinâmica. Nessa faixa etária, é comum a presença de sinais de processo esclerodegenerativo próprio da idade, como fibrocalcificação focal dos folhetos ou anéis valvares mitral/aórtico, com discreto refluxo associado. Pode haver discreto aumento do calibre da raiz aórtica ou do átrio esquerdo. Sinais indiretos de leve disfunção diastólica (padrão de alteração de relaxamento) são descritos com freqüência.

Grávidas normais apresentam características ecocardiográficas do remodelamento cardíaco fisiológico e reversível que ocorre nesse processo de adaptação cardiovascular: discretos aumentos das câmaras cardíacas (sobretudo das direitas) sem ultrapassar os valores normais da população não-gravídica. Além disso, são freqüentes refluxos fisiológicos multivalvares valvares (mitral, tricúspide e pulmonar) particularmente nas etapas mais tardias da gestação.[89] Não há dilatação da raiz aórtica e em geral não se observa refluxo aórtico. Os índices de função sistólica e diastólica permanecem em valores normais.

O condicionamento físico sustentado em indivíduos normais, submetidos a exercícios dinâmicos (corrida, ciclismo) periódicos, pode induzir discreto aumento das cavidades ventriculares, com hipertrofia ventricular esquerda "fisiológica" e desempenho sistólico preservado, como parte do espectro de características do chamado "coração de atleta". O Doppler tecidual e seus derivados (*strain, strain rate*), podem auxiliar na diferenciação com a hipertrofia patológica. No coração de atleta, também são mais freqüentes os refluxos multivalvares fisiológicos.

Cardiopatias congênitas

O estudo ecocardiográfico da anatomia cardíaca nas cardiopatias congênitas envolve a *análise segmentar seqüencial*[90,91] que se constitui na avaliação sistemática dos segmentos cardíacos. Isso é particularmente importante nas cardiopatias complexas, nas quais estruturas cardíacas podem estar ausentes ou mal posicionadas. São necessárias informações sobre a presença, a posição e as conexões de cada segmento: átrios, ventrículos e grandes artérias. Os itens a serem conferidos e a seqüência pela qual essa análise deve ser realizada são: 1º) *situs* atrial e posição do coração no tórax; 2º) identificação dos ventrículos; 3º) definição da conexão atrioventricular; 4º) identificação das grandes artérias; 5º) estabelecimento da conexão ventrículo-arterial.

1º) *Situs* atrial, *situs solitus* (normal): átrio morfologicamente direito (AD) posicionado à direita e o átrio morfologicamente esquerdo (AE) à esquerda. No *situs inversus* a situação é oposta. No *situs ambiguos* ambos os átrios são morfologicamente direitos (isomerismo direito) ou esquerdos (isomerismo esquerdo). Na prática, são utilizadas as posições relativas da aorta abdominal, veia cava inferior e coluna vertebral para definir o *situs*. No *situs solitus* a aorta abdominal está à esquerda da coluna vertebral e a veia cava inferior à direita. No *situs inversus*, a posição é inversa. No isomerismo direito os vasos estão muito próximos e podem estar posicionados à direita, à esquerda ou à frente da coluna vertebral, com a veia cava geralmente posicionada anteriormente à aorta. No isomerismo esquerdo há interrupção da veia cava inferior, estando as veias hepáticas drenando diretamente no AD. A veia ázigos ou hemiázigos nesses casos encontra-se dilatada e localizada posteriormente à aorta e lateralmente à coluna. Quanto à posição do coração do tórax, independentemente do *situs*, pode-se encontrar a levocardia (normal): coração localizado no hemitórax esquerdo, mesocardia: coração na posição mediana e dextrocardia: localizado no hemitórax direito. É importante também definir a posição do ápex cardíaco, que pode ser à esquerda, à direita ou para o centro.

2º) *Identificação e localização dos ventrículos*: define-se como ventrículo a câmara que está conectada a mais de 50% do anel de uma valva atrioventricular (AV). O ventrículo morfologicamente esquerdo (VE) tem formato elipsoidal e trabeculado discreto. A valva AV conectada a ele é a mitral: bicúspide, com continuidade fibrosa com a valva aórtica e com dois músculos papilares inseridos na parede livre. O ventrículo morfologicamente direito (VD) tem formato triangular, trabeculado grosseiro e banda moderadora; está conectado à valva tricúspide que apresenta inserção mais apical em relação à mitral e tem músculos papilares múltiplos inseridos no septo interventricular, além da parede livre e ápex. Quanto à posição dos ventrículos, pode ser: a) normal: VE à esquerda e posterior ao VD; b) inversa: VE à direita e o VD à esquerda, posicionados lado a lado (exemplo: transposição corrigida das grandes artérias); c) superior-inferior: VD em posição superior e VE em posição inferior, com septo interventricular horizontalizado; d) cruzada (criss-cross): VE e VD com eixos longitudinais cruzados.

3º) *Definição da conexão atrioventricular*:

1. Conexão atrioventricular biventricular:

a) Concordante (normal): AD conecta-se ao VD; AE conecta-se ao VE.

b) Discordante: AD conecta-se ao VE; AE conecta-se ao VD.

c) Ambígua: átrios isoméricos conectados a ventrículos separados.

2. Conexão atrioventricular univentricular:

a) Dupla via de entrada: os dois átrios e as duas valvas AV conectam-se ao mesmo ventrículo (esquerdo, direito ou indeterminado).

b) Ausência de uma das conexões: existe atresia de uma valva AV (mitral ou tricúspide).

c) Via de entrada comum (valva AV única).

3. Conexão atrioventricular ambígua: ocorre no isomerismo.

4º) *Identificação das grandes artérias*: normalmente, a artéria pulmonar bifurca-se precocemente e tem trajeto ântero-posterior, localizada anterior e à esquerda da valva aórtica. A aorta apresenta trajeto ínfero-superior e dá origem às artérias coronárias.

5º) *Conexão ventrículo-arterial*:

1. Conexão concordante (normal): VD conectado à artéria pulmonar e VE à aorta.

2. Conexão discordante: VD conectado à aorta e VE conectado à artéria pulmonar (exemplo: transposição das grandes artérias).

3. Dupla conexão: um dos ventrículos está conectado a uma grande artéria e a mais de 50% da outra.

4. Conexão única: a conexão entre ventrículos e grandes artérias é feita através de:

a) Valva e tronco arterial comuns (tronco arterioso).

b) Atresia de uma das valvas semilunares (tronco pulmonar único, com atresia aórtica ou tronco aórtico único com atresia pulmonar).

Concomitantemente à análise minuciosa da arquitetura segmentar do coração, devem ser avaliados: integridade dos septos interventricular e interatrial; drenagem venosa sistêmica e pulmonar; dimensões das câmaras cardíacas e das grandes artérias; desempenho sistólico dos ventrículos; morfologia das valvas AV e semilunares; origem e calibre das artérias coronárias.

Com o uso associado do estudo com Doppler espectral (pulsado e contínuo) e mapeamento de fluxo em cores, é possível a caracterização e avaliação da gravidade de *shunts* (comunicação interatrial, comunicação interventricular, janela aortopulmonar, persistência do canal arterial), de estenoses valvares, subvalvares e supravalvares e de refluxos valvares. Além disso, nas cardiopatias que cursam com hiperfluxo pulmonar, é

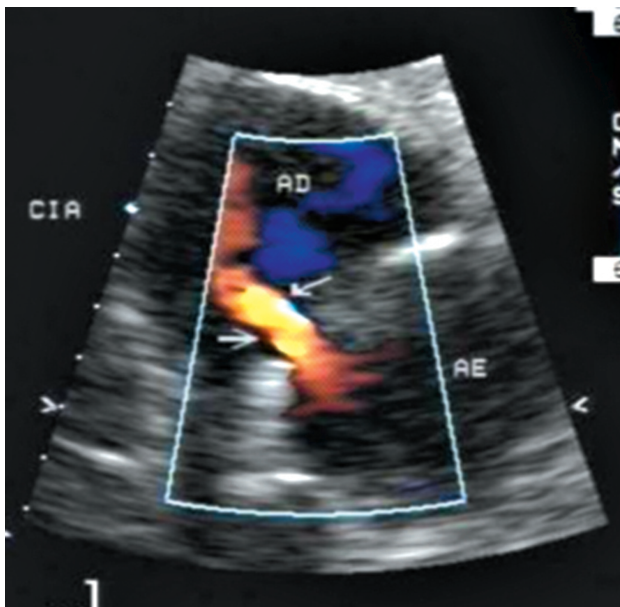


Figura 50 Comunicação interatrial (CIA) do tipo defeito da fossa oval em criança submetida a eco transtorácico. A via subcostal caracterizou a presença de fluxo anômalo através do defeito, direcionado do átrio esquerdo (AE) para o direito (AD).

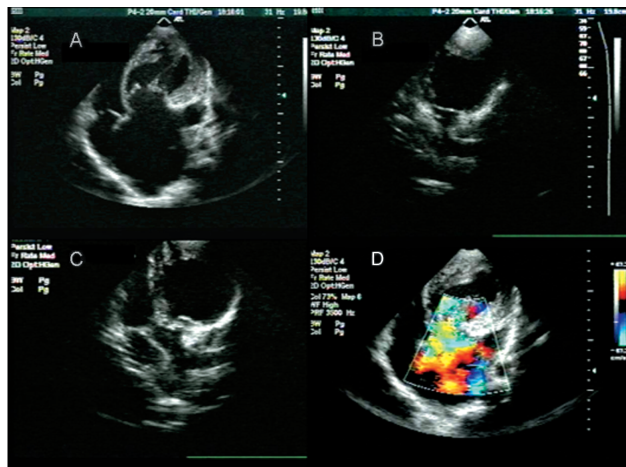


Figura 52. Transposição corrigida das grandes artérias. A: nota-se a discordância atrioventricular (átrio esquerdo conectado com ventrículo morfologicamente direito e átrio direito com ventrículo morfologicamente esquerdo) com dilatação importante do átrio esquerdo e do ventrículo morfologicamente direito. B e C: demonstram a discordância ventrículo-arterial, ou seja, a aorta conectada ao ventrículo morfologicamente direito e a pulmonar ao ventrículo morfologicamente esquerdo. D: refluxo tricúspide devido à sobrecarga pressórica do ventrículo direito submetido à pressão sistêmica.

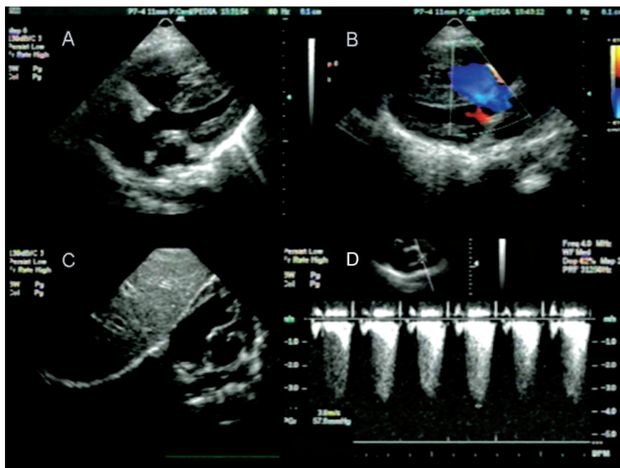


Figura 51. Tetralogia de Fallot. A: corte subcostal quatro câmaras, demonstrando comunicação interventricular subaórtica, cavalgamento da aorta no septo ventricular em cerca de 50% e hipertrofia do ventrículo direito. B: corte paraesternal longitudinal com mapeamento de fluxo em cores demonstrando fluxo direcionado do ventrículo direito para a aorta. C: corte subcostal transversal mostrando estreitamento do infundíbulo pulmonar, espessamento valvar e discreta redução do calibre do tronco pulmonar. D: curva de Doppler pulsátil através da via de saída do ventrículo direito e valva pulmonar, com velocidade aumentada estimando gradiente sistólico máximo em 57 mmHg.

possível a determinação dos níveis de pressão arterial em território pulmonar.

As Figuras 50, 51 e 52 apresentam exames de algumas cardiopatias congênitas em crianças.

Ecocardiograma fetal

Algumas peculiaridades da circulação fetal devem ser consideradas. O sangue oxigenado oriundo da veia umbelical atinge o átrio direito, onde é direcionado através do forame oval às câmaras esquerdas e aorta ascendente. O sangue fetal que retorna da veia cava superior e um pouco da veia cava inferior chega às câmaras direitas e ao tronco pulmonar, e diante da alta resistência vascular pulmonar é direcionado preferencialmente para a aorta descendente através do canal arterial. A importância do estudo do forame oval pelo eco fetal reside na possibilidade de restrição prematura durante a vida fetal,[92] caracterizada ao eco por velocidade aumentada ao nível do forame, além dilatação das câmaras direitas, incompetência tricúspide, dilatação do tronco pulmonar e do canal arterial. Os achados no coração esquerdo variam desde redução dos seus diâmetros até síndrome hipoplásica. O canal arterial conecta a artéria pulmonar à aorta. O fluxo através do canal é unidirecional, contínuo, com um pico sistólico dominante. A avaliação do

canal arterial é importante durante terapia tocolítica, que pode provocar vasoconstrição no ducto arterioso por ação no metabolismo das prostaglandinas. A constrição prematura do canal aumenta a pressão pulmonar levando a sobrecarga do ventrículo direito, disfunção da valva tricúspide e até mesmo hidropisia fetal.[93] O diagnóstico do fechamento precoce do canal arterial é possível pelo estudo com Doppler, que evidencia elevação das velocidades sistólica e diastólica do fluxo do canal, reversíveis com a interrupção do tocolítico.

Os batimentos cardíacos fetais podem ser visibilizados pelo ultra-som já na oitava semana de gestação, mas uma análise estrutural adequada geralmente só é possível a partir da 18ª semana. Para se determinar a anatomia e as conexões cardíacas, são necessários quatro cortes do coração: quatro câmaras, longitudinal do ventrículo esquerdo, arco do canal arterial ou ductal e arco aórtico. As velocidades do fluxo mitral e tricúspide ao Doppler espectral são semelhantes, predominando a onda atrial e não variam significativamente com o evoluir da gestação. As velocidades de fluxo nas grandes artérias são semelhantes e aumentam durante a gestação.

Desordens fugazes no ritmo cardíaco fetal são freqüentemente observadas no pré-natal. Porém, somente as arritmias persistentes (frequência ventricular > 180 bpm, < 100 bpm, ou irregular) estão associadas a aumento da mortalidade fetal e perinatal. Ao eco, o diagnóstico preciso do ritmo cardíaco fetal pode ser determinado pela avaliação simultânea das contrações atrial e ventricular, através do modo-M, Doppler pulsátil e Doppler tecidual. O exame pode diagnosticar taqui e bradicardias sinusais, pausas atriais, contrações prematuras atriais e ventriculares, taquicardia supraventricular, *flutter* e fibrilação atriais, taquicardia ventricular e bloqueio atrioventricular total.

O espectro de má-formações cardíacas que podem ser detectadas intra-útero é diferente daquele encontrado na vida pós-natal. Por causa da circulação fetal, alguns dos defeitos mais comuns da vida pós-natal dificilmente são detectados na fase fetal, como a comunicação interatrial e a persistência do canal arterial. Outros defeitos são diagnosticados com dificuldade, como comunicação interventricular pequena e isolada e coarctação discreta da aorta. Dessa maneira, o eco fetal apresenta melhor precisão diagnóstica nas anomalias cardíacas mais complexas. Pelas características da circulação fetal, cardiopatias associadas à insuficiência cardíaca ou cianose, por vezes até incompatíveis com a vida, podem ser bem tolerados na vida intra-uterina, permitindo muitas vezes um desenvolvimento adequado do concepto. Dessa maneira, a repercussão hemodinâmica da anomalia cardíaca pode ocorrer somente após o nascimento.

Os focos cardíacos hiperecogênicos, também conhecidos como *golf ball* (Figura 53), são pequenas estruturas puntiformes ocasionalmente visibilizadas no interior dos ventrículos (particularmente VE), sem associação com anormalidades estruturais cardíacas, sem causar repercussão hemodinâmica e com regressão espontânea durante a gestação.[94]

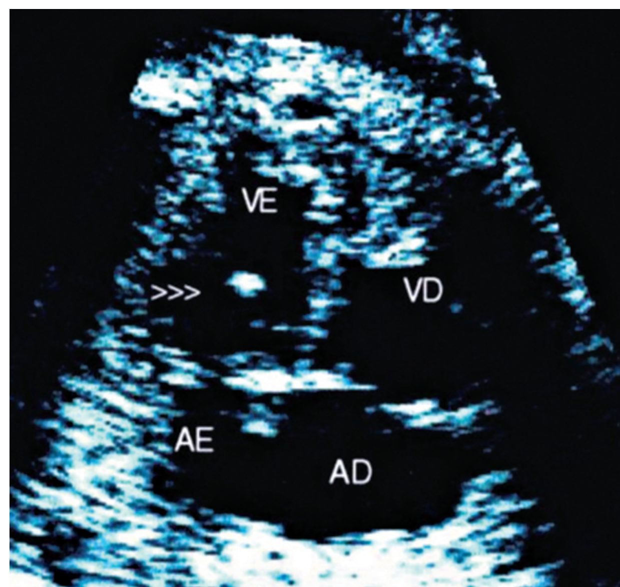


Figura 53. Ecocardiograma fetal demonstrando, no corte quatro câmaras, uma imagem compatível com *golf ball* (seta) (AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo).

A qualidade do exame pode ser limitada pela mobilidade fetal (tanto a hipo quanto a hipermobilidade), pela posição do concepto, pela ossificação das costelas e dos corpos vertebrais ao termo da gestação, além da obesidade materna, edema fetal grave, polidrâmnio e oligoâmnio.

As principais indicações do eco fetal incluem: história familiar de cardiopatia congênita, fetos com má-formações extracardíacas ou com alto risco de síndromes cromossômicas (idade materna avançada, translucência nucal aumentada no primeiro trimestre), presença de alterações do ritmo cardíaco fetal, retardo do crescimento intra-uterino, hidropsia fetal não-imune, e fatores maternos (diabete; lúpus eritematoso sistêmico ou outras colagenoses; uso de drogas potencialmente teratogênicas como anticonvulsivantes, lítio, álcool, contraceptivos orais; infecções maternas como rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose; uso de indometacina, aspirina, antiinflamatórios e outros medicamentos que agem no metabolismo das prostaglandinas; história de perdas fetais anteriores).

Resumo

O ecocardiograma representa um instrumento diagnóstico indispensável para o clínico proce-

der a avaliação cardiológica não-invasiva de modo abrangente e objetivo no paciente com doença cardíaca estabelecida ou suspeita. Diversos aspectos morfológicos, funcionais e hemodinâmicos podem ser obtidos pelo exame e adicionados aos dados da história clínica e do eletrocardiograma, para uma abordagem diagnóstica mais racional em praticamente todas as cardiopatias, auxiliando na orientação terapêutica, na estratificação de risco e na avaliação prognóstica em uma série de situações clínicas. Foi discutido, de forma geral, o papel do ecocardiograma, em suas diversas modalidades, nas principais doenças cardíacas.

Bibliografia

1. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, et al. Diretriz para indicação e utilização do ecocardiograma na prática clínica. Arq Bras Cardiol 2004; 82:11-34.
2. Andrade JL, Leal SM, Campos Filho O, et al. Contrast echocardiography during cardiac catheterization in patients with congenital heart disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 29:117-21.
3. Moises VA, Mesquita CB, Campos Filho O, et al. Importance of intraoperative transesophageal echocardiography during coronary artery surgery without cardiopulmonary bypass. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11:1139-44.
4. Campos Filho O. Ecocardiografia transesofágica: indicações e impacto clínico. Arq Bras Cardiol 1995; 383-89.
5. Otto CM. The Practice of Clinical Echocardiography, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1977; 2002.
6. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358-67.
7. Mathias Jr W, Arruda AL, Andrade JL, et al. Encocardial border detection during dobutamine infusion using contrast echocardiography. Echocardiography 2002; 19:109-14.
8. Eichhorn EJ, Grayburn PA, Mayer JD, et al. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiogram predicts improvement in ejection fraction with betablockers in patients with heart failure. Circulation 2003; 108:233-41.
9. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:167-84.
10. Pai RG, Bansal RC, Shah PM, et al. Doppler-derived rate of left ventricular pressure rise: its correlation with the postoperative left ventricular function in mitral regurgitation. Circulation 1990; 82:514-20.
11. Kolias TJ, Aaronson KD, Armstrong WF, et al. Doppler-derived dP/dt and –dP/dt predict survival in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1594-99.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-63.
13. Cerqueira MG, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council of Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105:539-42.
14. Nishimura RA and Tajik J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30:8-18
15. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, et al. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. J Am Coll Cardiol 1990; 15:1288-94.
16. Nass PJ, Cinar C, Garcia MJ, et al. Impaired relaxation pattern is associated with decreased exercise tolerance in the elderly. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:544A.
17. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol 1998; 32:865-75.
18. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1527-33.
19. Modena MG, Muia N,Sgura FA, et al. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long term follow-up study. Clin Cardiol 1997; 20:553-60.
20. Silva CES, Ferreira LDC, Peixoto LB, Gil MA, et al. Estudo das velocidades de contração e relaxamento do miocárdio pela ecocardiografia com Doppler tecidual. Nova alternativa na avaliação da função ventricular segmentar. Arq Bras Cardiol 2002; 78:200-05.
21. Fraser AG, Payne N, Madler CF et al B. Feasibility and reproducibility of off-line tissue Doppler measurement of regional myocardial function during dobutamine stress echocardiography. Eur J Echocardiography 2003; 4:43-53.
22. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. Am J Cardiol 1996; 77:979-84.
23. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, et al. Clinical applications of strain rate imaging. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:1334-42.
24. Barbosa MM, Nunes Mdo C, Ribeiro AL, Barral MM, Rocha MO. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. Eur J Echocardiogr. 2007 8(3):204-12. .
25. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol 1995; 26:357-66.
26. Doin FL, Borges MR, Campos Filho O, et al. Effect of central hypothyroidism on Doppler-derived myocardial performance index. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:622-29.
27. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 82:1071-76.
28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57:450-57.
29. Oh J, Seward JB, Tajik JA. Ecocardiografia. Cínica Mayo. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1997; 251.
30. Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1994; 24:132-39.
31. Bax JJ, Ansalone B, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronizatrion therapy: ready for routine clinical use? a critical appraisal. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1-9.
32. Acquatella H, Schiller NB. Echocardiographic recognition of Chagas's disease and endomyocardial fibrosis. J Am Soc Echocardiogr 1988; 1:60-68.
33. Ortiz J, Pereira-Barretto AC, Matsumoto AY, et al. Segmental contractility changes in the undetermined form of Chagas' disease: echocardiographic study. Arq Bras Cardiol 1987; 49:217-20.
34. Pazin-Filho A, Schmidt A, Maciel BC, et al. Ultrassonic tissue characterization for patients with Chagas' disease. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:262-68.
35. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, et al. Diastolic function in

Chaga´s disease: an echo and tissue Doppler imaging study. Eur J Echocardiogr 2004; 5:182-88.
36. Andrade JL, Ferreira RL, Nobre KN, et al. Avaliação Dopplerecocardiográfica na miocardiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol ESP 1997; 5:611-16.
37. Campos FO, Gil MA, Lima Filho EB, et al. Miocardiopatia restritiva: características ecocardiográficas. Rev Soc Cardiol ESP 1997; 5:617-25.
38. Campos FO, Fischer H, Moises VA, et al. Rupture of chordae tendinae complicating mitral regurgitation in left-sided endomyocardial fibrosis: diagnosis by transesophageal echocardiography. Echocardiography 2004; 3:289-90.
39. Ornato JP. Chest pain emergency centers: improving acute myocardial infartion care. Clin Cardiol 1999; 22:IV3-9.
40. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for unstable angina and and non–ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:970-1062.
41. Muscholl MW, Oswald M, Mayer C, et al. Prognostic value of 2D echocardiography in patients presenting with acute chest pain and non-diagnostic ECG for ST-elevation myocardial infarction. Intern J Cardiol 2002; 84:217-25.
42. Sitges M, Paré C, Azqueta M, et al. Feasibility and prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early in unstable angina. Eur Heart J 2000; 21:1063-71.
43. Filardi PP, Pace L, Prastaro M, et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. Circulation 1995; 91:2556-63.
44. Stamm RB, Gibson RS, Bishop HL, et al. Echocardiography detection of infarct-localized asynergy and remote asynergy during acute myocardial infarction: correlation with the extent of angiographic coronary disease. Circulation 1983; 67:233-39.
45. Nishimura RA, Reeder GS, Miller AM, et al. Prognostic value of predischarge two-dimensional echocardiogram after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 53:429-35.
46. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1990; 15:790-96.
47. Marcovitz PR, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1992; 69:1269-73.
48. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Long-term prognosis value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1713 patients with known or suspected coronary artery disease. Circulation 1999; 99:757-62.
49. Marwick TH. Application of stress echocardiography to the evaluation of non-coronary heart disease. Eur J Echocardiogr 2000; 1:22-31.
50. Mathias Jr W, Arruda AM, Santos FC, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4033 consecutive studies. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:785.
51. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction: time to test for routine clinical us? Heart 1999; 81:2-5.
52. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, et al. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiography windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. J Am Coll Cardiol 1997; 29:791-97.
53. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:331-42.
54. Tsutsui JM, Mathias W Jr, Frimm CC. Coronary blood reserve response to left anterior descending coronary artery stenting and its value in predicting coronary reestenosis. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:469-78.
55. Arruda AM, Pellika PA, Mahoney J, et al. Transthoracic Doppler echocardiographic comparison of left internal mammary grafts to left descending coronary artery without undergrafted right internal mammary artery, by dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 2000; 86:919-21.
56. Maciel BC, Simpson IP, Valdez-Cruz LM, et al. Color flow Doppler mapping studies of "physiologic" pulmonary and tricuspid regurgitation: evidence for true regurgitation as opposed to a valve closing volume. J Am Soc Echocardiogr 1991; 4:589-97.
57. Maciel BC, Moises VA, Shandas S, et al. Effects of pressure and volume of the receiving chamber on the spatial distribution of regurgitant jets as imaged by color Doppler flow imaging: an in vitro study. Circulation 1991; 83:605-13.
58. Schmidt A, Pazin-Filho A, Almeida-Filho OC, Maciel BC, et al. Effects of blood flow viscosity in proximal flow convergence calculation of regurgitant flow rate and jet dimensions as evaluated by color Doppler flow mapping: an in vitro study. J Am Soc Echoardiogr 2001; 14:569-79.
59. Newman BG. The deflection of plane jets by adjacent boundaries – Coanda effect. In Lachmann GV, ed. Boundary Layer Control Principles and Application. New York: Pergamon Press, 1961.
60. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, et al. A new method for quantification of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. Circulation 1991; 84:1481-89.
61. Braunwald E. Valvular heart disease. In Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., s.d.: 1643-723.
62. Assef JE, Piegas LS, Pontes Jr SC, et al. Doppler echocardiographic variables and the type of surgery to be performed in rheumatic mitral valve regurgitation. Arq Bras Cardiol 2004; 83:64-70.
63. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, et al. Evaluation of aortic insufficiency by color Doppler flow mapping. J Am Coll Cardio 1987; 9:952-60.
64. Zoghbi WA, Sarano ME, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:777-802.
65. Abascal VM, Wilkins GT, Block PC, et al. Echocardiographic evaluation of mitral valve structure and function in patients followed at least 6 months after percutaneous balloon mitral valvotomy. J Am Coll Cardiol 1988; 12:606-15.
66. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. Circulation 1979; 60:1096-113.
67. Fawzy ME, Mercer EN, Dunn B, et al. Doppler echocardiography in the evaluation of tricuspide stenosis. Eur Heart J 1989; 10:985-90.
68. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. Circulation 1985; 72:810-17.
69. DeFilippi CR, Willet DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol 1995; 75:191-94.
70. Kizner CF, Campos Filho O, Buffolo E, et al. Doppler echocardiographic evaluation of the hemodynamic performance of the Lillehey-Kaster and Medtronic Hall in aortic position. Arq Bras Cardiol 1993; 61:265-72.
71. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1991; 18:391-97.
72. Daniel WG, Mugge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. Am J Cardiol 1993; 71:210-15.
73. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. Am J Med 1994; 96:200-09.

74. Tatani SB, Fukujima MM, Lima JAC, et al. Impacto clínico da ecocardiografia transesofágica em pacientes com acidente vascular cerebral sem evidência clínica de fonte emboligênica cardíaca. Arq Bras Cardiol 2001; 76:453-57.
75. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. Ann Intern Med 199; 117:461-65.
76. Lucas C, Goullard L, Marchan M, et al. Higher prevalence of atrial septal aneurysms in patients with ischemic stroke of unknown cause. Acta Neurol Scand 1994; 89:210-13.
77. Brilley DP, Giraud GD, Beamer NB, et al. Spontaneous echo contrast and hemorheologic abnormalities in cerebrovascular disease. Stroke 1994; 1564-69.
78. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. High risk for vascular events in patients with protunding aortic atheroma: a prospective study. J Am Coll Cardiol 1994; 23:1085-90.
79. Leung DY, Black IW, Lin LJ, et al. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1994; 24:755-62.
80. Leung DY, Davidson PM, Cranney GB, et al. Thromboembolic risk of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiography. Am J Cardiol 1997; 79:626-29.
81. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF, et al. Transesophageal echocardiography evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1996; 78:435-39.
82. Klein AL, Grim RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2001; 344:1411-20.
83. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicentric study. Circulation 1994; 81:2509-13.
84. Campos Filho O. Utilização do ecocardiograma transesofágico no manuseio clínico de pacientes com fibrilação atrial. In Moreira DAR. Fibrilação atrial. Lemos Editorial, 2003; 211-28 .
85. Andrade JL, Campos Filho O. Avaliação das miocardiopatias e pericardiopatias pela Doppler-ecocardiografia. Rev Soc Cardiol ESP 1992; 6:18-28.
86. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment by Doppler tissue imaging. J Am Coll Cardiol 1996; 27:108-14.
87. Campos Filho O. Papel da ecocardiografia transesofágica na dissecção aórtica e suas variantes. Rev Soc Cardiol ESP 2001; 6:1060-73.
88. Fischer CH, Campos Filho O, Fonseca JH. Uso da ecocardiografia transesofágica para implante de endoprótese aórtica. Arq Bras Cardiol 2001; 77:1-8.
89. Campos Filho O, Andrade JL, Bocanegra J, et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study. Int J Cardiol 1993; 40:265-72.
90. Van Praagh R. Terminology of congenital heart disease. Glossary and commentary. Circulation 1977; 56:139-47.
91. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, et al. Sequencial segmental analysis of congenital heart disease. Pediatr Cardiol 1984; 5:281-9.
92. Chobot V, Hornberger LK, Ansert SH, et al. Prenatal detection of restrictive foramen ovale. J Am Soc Echocardiogr 1990; 3:15-19.
93. Huhta JC, Cohen AW, Wood DC. Premature constriction of the ductus arteriosus. J Am Soc Echocardiogr 1990; 3:30-4.
94. Presumo F, Presti F, Mavrides E, et al. Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase the risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:126-30.
95. Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, et al. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:610-16.
96. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43(3):393-401.
97. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N Engl J Med 2005;352:875-83.
98. Pinheiro AC, Mancuso FJ, Hemerly DF et al. Diagnostic value of color flow mapping and Doppler echocardiography in the quantification of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:1141-8.
99. Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):e1-148.
100. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines for the management of valvular heart disease. The task force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:230-268.

Capítulo 5

Medicina Nuclear Aplicada à Cardiologia

Carlos Alberto Buchpiguel
José Cláudio Meneghetti

Os estudos de medicina nuclear são fundamentalmente fisiológicos e refletem o estado funcional e metabólico da função cardíaca. O estresse físico ou farmacológico detecta regiões com menor reserva miocárdica disponível, comparando as imagens com as de repouso.

Estima-se um perfil de gravidade e extensão da área acometida, permitindo o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes. A avaliação funcional pela cintilografia pode demonstrar se determinada estenose coronária promove desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio em condições fisiológicas variadas. Em pacientes com doença coronária crônica e disfunção do ventrículo esquerdo, a revascularização pode melhorar a função ventricular e os sintomas e alterar a história natural da doença. A fisiopatologia que sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica (hibernação) é baseada no restabelecimento do fluxo sangüíneo para o músculo cardíaco. Entende-se por viabilidade miocárdica casos em que o estado do miocárdio é potencialmente reversível, com preservação da integridade da membrana celular e da atividade metabólica que mantém a função celular, mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição. A cardiologia nuclear tem papel crítico na constatação da viabilidade miocárdica, atuando como auxílio fundamental para o clínico no manuseio de paciente com cardiomiopatia isquêmica.

Perfusão Miocárdica: Princípios e Radiofármacos

Pontos-chave

- Os estudos com medicina nuclear são fisiológicos e retratam o aspecto funcional e metabólico da função cardíaca. Quando a resistência não é crítica, o fluxo é regulado pelas arteríolas que são os vasos de reserva primária da circulação coronária.
- A cardiologia nuclear utiliza estresse físico ou medicamentoso para diagnosticar regiões nas quais há menor reserva miocárdica disponível, comparando essas imagens com as de repouso, traçando um perfil da gravidade e extensão da área acometida, permitindo o diagnóstico e o prognóstico desses pacientes.
- Em nosso mercado atual dispomos de Tálio-201, ^{99m}Tc-Sestamibi e ^{99m}Tc-Tetrofosmin, embora existam outros disponíveis ou em estudo.
- Do ponto de vista clínico, imagens obtidas após exercício ou teste medicamentoso mostram resultados semelhantes.
- O teste de esforço em associação com a cintilografia de perfusão miocárdica tem como objetivos diagnóstico; avaliação da gravidade e do risco; e prognóstico de pacientes com suspeita de doença arterial coronária.

Introdução

No Brasil, a cardiologia nuclear tem sido atualizada de forma paralela aos grandes centros internacionais. Atualmente, dispomos de tomógrafos com emissão de pósitrons que permitem exames metabólicos capazes de detectar a viabilidade miocárdica, considerados padrão de referência na área. A metodologia radioisotópica cresceu com novos traçadores, novas modalidades de estresse, novas aplicações e novos avanços tecnológicos nos aparelhos de aquisição e nos de processamento de imagens. Esses avanços trouxeram crescimento à experiência mundial, proporcionando excelente custo/efetividade nas diversas situações diagnósticas agudas e crônicas, nas seleções cirúrgicas e na identificação da

reversibilidade da disfunção do ventrículo esquerdo. Nosso objetivo neste capítulo é trazer esclarecimentos acerca dessas novidades e proporcionar uma atualização a todos os envolvidos com a cardiologia nuclear e os que a utilizam na prática clínica.[1]

Princípios

Os estudos com medicina nuclear são fisiológicos e retratam o aspecto funcional e metabólico da função cardíaca. Podemos entender os princípios que são a base dessa metodologia de forma muito simples. A perfusão miocárdica ou o fluxo sangüíneo arterial chega pelas grandes artérias coronárias, o que observamos quando fazemos uma cinecoronarioangiografia cardíaca contrastada. Esses vasos epicárdicos funcionam como condutores e oferecem pouca resistência mesmo durante o estímulo máximo do fluxo sangüíneo arterial.

O controle do fluxo arterial tem sido estudado de forma intensa, mas, apesar dos esforços, os fatores reguladores críticos ainda não são totalmente conhecidos. Sabemos que a perfusão miocárdica depende do controle da resistência dos vasos coronários em indivíduos normais e dos portadores de doença obstrutiva desses vasos. Os pacientes com lesão obstrutiva crítica, e, portanto, predominante na produção de resistência, apresentam a regulação no local do segmento estenótico em razão do estresse transversal produzido pelo aumento da velocidade do fluxo sangüíneo laminar e da parede do vaso, que libera metabólitos como o ácido nítrico, um potente vasodilatador. Quando a resistência não é crítica, o fluxo é regulado pelas arteríolas, que são os vasos de reserva primária da circulação coronária.[2]

O fluxo sangüíneo coronário é influenciado por forças mecânicas em razão da ação direta sobre o calibre da obstrução e indireta sobre o tono vasomotor. Como os vasos cursam dentro do músculo cardíaco, a dinâmica do fluxo é afetada pelas forças mecânicas da contração e relaxação do ciclo cardíaco. Essa ação produz o padrão característico dos fluxos arterial e venoso na perfusão do miocárdio.[2,3]

Do ponto de vista da medicina nuclear e das ferramentas que possuímos, acabamos por resumir e simplificar essa ação. Entretanto, sabemos que a compreensão desses mecanismos em seres humanos passa necessariamente pelos estudos não-invasivos, como a metodologia radioisotópica. Assim, de uma forma simplificada, vemos que a regulação da resistência se dá entre as arteríolas com < 150 micras de diâmetro. Quando submetidas a algum tipo de estresse, essas arteríolas se dilatam, sua resistência diminui e o fluxo sangüíneo aumenta proporcionalmente, demonstrando a reserva regional. Um radiofármaco específico para refletir a perfusão miocárdica seria distribuído e captado pelos miócitos de forma homogênea e proporcional ao fluxo sangüíneo regional. Quando existe algum acometimento vascular anterior, com alteração e ou fibrose celular, há uma diminuição proporcional dessa captação na região. Quando há lesão obstrutiva crítica em uma ou mais das artérias principais, essa reserva já está desencadeada conforme a necessidade e a possibilidade de exercê-la.[3,4]

Apesar da existência de lesão crítica, um estudo cintilográfico realizado nas condições basais pode mostrar perfusão miocárdica normal. A cardiologia nuclear utiliza estresse físico ou medicamentoso para diagnosticar regiões nas quais há menor reserva miocárdica disponível, comparando essas imagens com as de repouso, traçando um perfil da gravidade e da extensão da área acometida, permitindo o diagnóstico e o prognóstico desses pacientes. Com esses dados, o clínico ajusta o melhor tratamento possível ao paciente.[5-7]

Radiofármacos

As anormalidades da perfusão miocárdica são detectadas quando provocamos um estresse físico ou medicamentoso que determinam diferentes fluxos regionais entre artérias com e sem obstruções. Essas diferenças são dependentes da capacidade dos traçadores em refletir as mudanças de fluxo arterial causadas pelos agentes estressores.[8] Um agente ideal deve ter máxima extração celular e necessita que essa extração aumente proporcionalmente ao fluxo sangüíneo, que a energia seja adequada ao cristal da câmara e que a meia-vida não seja longa. Além dessas qualidades, temos que entender a biocinética de cada produto.[8] A captação ou acúmulo do radiofármaco tem um influxo celular, ativo ou passivo, que depende da integridade da membrana e pode ter ou não um clareamento do interior da célula que é dependente do fluxo sangüíneo regional. Quando vamos realizar um exame temos que, além dos dados clínicos e antropométricos, levar em conta a biodistribuição do radiofármaco, as condições de se obter o exame, em quanto tempo será realizado, que dados serão avaliados e quais são nossos objetivos.[9,10] Em nosso mercado atual dispomos de Tálio-201, ^{99m}Tc-Sestamibi e ^{99m}Tc-Tetrofosmin, embora existam outros disponíveis ou em estudo. Nenhum desses produtos atende a todos os quesitos aqui comentados. Na seqüência temos a Tabela I, com os principais radiotraçadores e suas principais características.

Observando a Tabela I com os radiofármacos mais utilizados, vemos que o ^{99m}Tc-Teboroxime tem a maior extração pelo miocárdio, seguido do cloreto de Tálio-201. Os outros traçadores têm extração bem menor e entram em platô conforme o fluxo sangüíneo aumenta, independentemente do tipo de estresse ser físico ou medicamentoso.[8]

O marcador ^{99m}Tc-Teboroxime, agente lipofílico neutro, com mecanismo de captação desconhecido, tem excelentes qualidades relativas a taxa de extração que se mantém paralela ao aumento de fluxo sangüí-

Tabela I. Itens a serem avaliados na coleta da história clínica de palpitação

	Tálio-201	^{99m}Tc-Sestamibi	^{99m}Tc-Teboroxime	^{99m}Tc-Tetrofosmin	Furifosmin
Classificação	Elemento	Isonitrila	Ácido borônico	Difosfina	Misto
Carga	Cátion	Cátion	Neutro	Cátion	Cátion
Captação	Ativa	Passiva	Passiva	Passiva	Passiva
Extração	85%	40%	90%	54%	85%
Redistribuição	Sim	Negligível	Sim	Negligível	Negligível
Tempo para imagem	1 min	15-60 min	1 min	5-15 min	5-15 min
Coração/fígado-60 min	2,6	0,3 a 0,6	–	1,4	1,0 a 1,6
T1/2 sangüíneo	5 min	2,2 min	< 2 min	< 5 min	1,8 min
T1/2 físico	73 h	6 h	6 h	6 h	6 h
Energia	69-83 Kev	140 Kev	140 Kev	140 Kev	140 Kev
Clareamento	Renal	Hepático	Hepático	Hepático	Hepático/renal
Dose equivalente	16 mSv/ 74 MBq	11 mSv/ 1.100 MBq	18 mSv/ 1.100 MBq	8 mSv/ 1.100 MBq	9 mSv/ 1.100 MBq

neo; porém, um T1/2 miocárdico tão rápido que dificulta sua prática clínica. Dois terços do material captado deixam o miocárdio em até 4 minutos e as imagens devem ser obtidas em até 6 minutos pós-dose. O clareamento muito rápido de um traçador implica metodologias mais complicadas e/ou aparelhos especiais que permitam rápida aquisição de imagens de qualidade.[8,11]

O Tálio-201 demonstra taxa de extração semelhante ao aumento do fluxo sangüíneo até três vezes em relação ao fluxo basal, a partir do qual exibe discreto aumento e comportamento com padrão tipo platô; portanto, uma taxa de aumento inferior ao fluxo estabelecido por um exercício máximo ou aos testes medicamentosos. A biodistribuição inicial é semelhante ao potássio, porém ao entrar na célula, mostra comportamento distinto. Entra nas células de forma ativa e dependente da bomba de Na+/K+ ATPase, redistribui-se ao longo do tempo na dependência do fluxo sangüíneo regional.[8] O T1/2 sangüíneo de 5 minutos mostra que inicialmente o influxo é maior que a saída do radiofármaco dos miócitos. Aos 10 minutos, ele inicia sua redistribuição conforme o fluxo regional. Dessa forma, considerando que o exame demora cerca de 5 minutos para iniciar e que a aquisição é de 15 a 30 minutos, as imagens obtidas refletem a distribuição e o início da redistribuição do material. Sua meia-vida física de 73 horas e sua distribuição biológica não permitem doses > 111 MBq para um paciente adulto. Sua baixa energia de 69 a 83 Kev, abaixo da ideal para os cristais utilizados, permite artefatos provocados por atenuação de mamas densas ou pelo diafragma.[8]

Do ponto de vista clínico e com especialistas na área, esses problemas não interferem de forma importante. Novos programas de computador diminuíram os problemas

Tabela II. Aquisição tomográfica usando Tálio-201

Estresse		Redistribuição/repouso
Dose	111 MBq de Tálio-201	Considerar reinjeção
Posição	Supina	Supina
Posição opcional	Prona	Prona
Intervalos pós-estresse	10-15 min	4 h
Janela de energia	30% simétrica 70 Kev 20% simétrica 167 Kev	30% simétrica 20% simétrica 167 Kev
Colimador	Baixa energia/PG	Baixa energia/PG
Órbita 180°	45 OAD - 45 OPE	45 OAD - 45 OPE
Tipo de órbita	Circular	Circular
Tipo de órbita opcional	Não-circular	Não-circular
Tipo de aquisição	Contínua	Contínua
Tipo de aquisição opcional	Passo a passo	Passo a passo
Projeções	32	32
Matriz	64 × 64	64 × 64
Tempo/projeção	40 s	40 s

de atenuação e os resultados clínicos são muito bons do ponto de vista diagnóstico e prognóstico. São 25 anos de experiência com esse radiofármaco, e inúmeros seguimentos com todos os tipos de população foram realizados demonstrando alta sensibilidade e especificidade no estudo da perfusão miocárdica relativa ao valor preditivo negativo, diagnóstico, avaliação de risco, seleção para cirurgia, prognóstico e viabilidade miocárdica.[1,2,8]

O ^{99m}Tc-Sestamibi é uma isonitrila, traçador marcado com Tecnécio-99m mais utilizado na atualidade. As características físicas do radioisótopo, meia-vida de 6 horas e energia de 140 Kev, são extremamente apropriadas para a administração de doses que permitem uma boa estatística de contagens, baixa exposição à radiação, sensibilidade dos cristais boa e suficiente para a fabricação de bons colimadores. Independentemente dos canais de Na+ e K+ , esse agente lipofílico entra na célula por mecanismo passivo através do sarcolema, liga-se às mitocôndrias e praticamente não existe redistribuição dentro da meia-vida física do radioisótopo.[12,13,14] O frasco de ^{99m}Tc-Sestamibi fica à disposição 24 horas/dia e os estudos podem ser realizados a qualquer momento, mesmo com doses administradas a distância, porque não há redistribuição significativa. Do ponto de vista químico e de biodistribuição, ele tem vantagens e desvantagens. Sua extração miocárdica não é alta e também não acompanha proporcionalmente o aumento do fluxo sangüíneo coronário provocado por estresse físico ou medicamentoso. Acompanha o aumento de fluxo até duas vezes a situação basal entrando em platô, apesar do exercício e dos vasodilatadores provocarem aumento de três a cinco vezes quando realizados nas condições ideais.[8,12]

Considerando que a análise das imagens é baseada na comparação da concentração regional e relativa do material, teoricamente, a limitação do platô em duas vezes o fluxo basal dificultaria a detecção de lesões arteriais de médio grau. Dessa forma, poderíamos não diagnosticar alterações de fluxo insuficientes para causar fisiologicamente o fenômeno da isquemia.

Temos ainda a possibilidade de utilizar dois traçadores ao mesmo tempo, como Tálio-201 e ^{99m}Tc-Sestamibi. O Tálio-201 é injetado em repouso e, após a aquisição da cintilografia basal, faz-se a injeção do ^{99m}Tc-Sestamibi no pico de ação do estresse. Essa técnica apresenta duas vantagens: abrevia o tempo de exame e permite o estudo da viabilidade nos pacientes com infarto prévio e ou disfunção ventricular.[13]

O Tetrofosmin apresenta as mesmas vantagens físicas proporcionadas pela marcação com o Tecnécio-99m. É uma fosfina, complexo lipofílico, que entra de forma passiva no músculo cardíaco e apresenta menos de 5% de concentração plasmática após 10 minutos da injeção. Imagens podem ser adquiridas 5 a 10 minutos pós-dose, porque o clareamento hepático e pulmonar é rápido. Embora tenha uma extração nas condições basais pouco maior que o ^{99m}Tc-Sestamibi, o platô de entrada celular é ainda menor, atingindo apenas aumento de fluxo de 1,7 vez o valor inicial. Se o platô ocorre antes que o ^{99m}Tc-Sestamibi, é provável que seja ainda menos sensível na detecção de lesões subcríticas.[10,15-17]

Apesar das diferenças entre os marcadores de perfusão miocárdica, inúmeros estudos clínicos em diversas populações não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre os diversos agentes.[18] Do ponto de vista clínico, imagens obtidas após exercício ou teste medicamentoso mostram resultados semelhantes e todos os agentes são apropriados para a análise da perfusão miocárdica e da insuficiência coronária. É de particular importância que os estudos normais apresentam taxas muito baixas de eventos cardíacos. Estudos mais acurados para lesões intermediárias poderiam eventualmente ressaltar alguma vantagem para os agentes que

Tabela III. Aquisição tomográfica usando ^{99m}Tc-Sestamibi

	Repouso	Exercício
Dose - protocolo 1 dia	296 – 370 MBq	925 – 1.110 MBq
Dose - protocolo 2 dias	925 – 1.110 MBq	925 – 1.110 MBq
Posição	Supina	Supina
Posição opcional	Prona	Prona
Intervalo após injeção	1-2 h	15 min-1 h
Janela de energia	20% simétrica	20% simétrica
Colimador	Baixa energia-AR	Baixa energia-AR
Órbita 180º	45 OAD - 45 OPE	45 OAD - 45 OPE
Tipo de órbita	Circular	Circular
Tipo de órbita opcional	Não-circular	Não-circular
Tipo de aquisição	Contínua	Contínua
Tipo de aquisição opcional	Passo a passo	Passo a passo
Projeções	32 - 64	32 - 64
Matriz	64 × 64	64 × 64
Tempo/projeção	25 s	20 s

apresentam melhor paralelismo com o aumento de fluxo ao longo do estresse.[18]

Outros radiofármacos são utilizados para o estudo da perfusão miocárdica, com destaque para a amônia - $^{13}NH_3$ e ^{82}Rb – utilizados na tomografia por emissão de pósitrons, que serão tratados em outro capítulo juntamente com outros agentes que representam o metabolismo cardíaco.

Modalidades de estresse

A medicina nuclear cardiovascular utiliza diversas modalidades de testes com o objetivo de provocar aumento do débito coronário e, quando existir, heterogeneidade de fluxo sangüíneo miocárdico. Alguns desses testes também podem ser utilizados para obtermos dados da função ventricular simultaneamente aos da perfusão do músculo cardíaco.[13] O teste mais popular e indicado é o de estresse físico em esteira rolante/bicicleta ergométrica por suas respostas fisiológicas. Entretanto, os testes medicamentosos estão sendo indicados com freqüência ainda crescente pelas limitações que comprometem ou impedem esforço efetivo. Também pelo fato de provas com vasodilatadores provocarem aumento do fluxo coronário superior ao de uma prova física máxima, muitos médicos que já conhecem a capacidade física de seus pacientes indicam o teste medicamentoso.

Estresse físico

O teste de esforço em associação com a cintilografia de perfusão miocárdica tem como objetivos o diagnóstico, a avaliação da gravidade da doença, do risco e o prognóstico de pacientes com suspeita de doença arterial coronária. O teste permite ainda avaliar o risco e o prognóstico de pacientes que sofreram infarto do miocárdio agudo ou remoto. Avalia também se a cirurgia de revascularização deve ser realizada aqueles com disfunção ventricular e verifica se os pacientes com risco moderado/alto podem ser submetidos a cirurgia não-cardíaca.

O paciente deve ser preparado com acesso venoso para a administração do radiofármaco no momento de freqüência máxima atingida pelo exercício. A interrupção do exercício obedece aos critérios clínicos convencionais, porém, por ser um teste associado com imagem cintilográfica, recomenda-se a continuação do exercício por pelo menos 60 segundos, salvo completa impossibilidade, passando-se à fase de recuperação que, no caso do radiofármaco ser o Tálio-201, deve ser feita na mesa de aquisição de imagens.

Esse tipo de estresse é o mais solicitado, em associação com a cintilografia de perfusão miocárdica. O teste de esforço é um procedimento seguro, mas a literatura especializada mostra dados de infarto agudo ou morte com taxas que variam de 1/2.500 a 1/10.000 exames.[9,13,19] Como em outros países, no Brasil é mais comum a realização desse tipo de estresse em esteiras ergométricas que em bicicleta. Esta última, apesar de ser mais barata, menor e silenciosa, exercita principalmente os quadríceps e muitos pacientes não atingem o consumo máximo de oxigênio. A esteira rolante também é mais aceita porque envolve movimentos conhecidos, que não necessitam de treinamento, e costuma gerar exercícios mais efetivos.

O estresse físico deve, no mínimo, ser supervisionado pelo médico. Embora seja considerado um teste seguro, o médico deve selecionar o paciente tendo também em vista que estará associado a um exame de imagem que verifica a distribuição do fluxo coronário regional, devendo estar atento às contra-indicações absolutas e relativas do teste de esforço.

Contra-indicações do teste de esforço

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio < 2 dias.
- Angina instável.
- Arritmias de difícil controle.
- Estenose aórtica grave e sintomática.
- Insuficiência cardíaca sintomática e de difícil controle.
- Embolia pulmonar aguda.
- Miocardite/pericardite.
- Dissecção aórtica aguda.

Relativas

- Lesão crítica de tronco esquerdo.
- Doenças valvares estenóticas.
- Anomalias eletrolíticas.
- Hipertensão arterial grave.
- Taquicardias ou bradicardias.
- Cardiomiopatias hipertróficas.
- Bloqueio atrioventricular de alto grau.

Os protocolos mais utilizados no país são o de Bruce, Ellestad e, em determinados casos, o de Norghton. Alguns serviços admitem outros protocolos ou fazem variações, porém, eles devem deixar claro o tipo de exercício para o médico solicitante. Embora não-obrigatório, é preferível o estudo em doze derivações pelo aumento da sensibilidade e melhor correlação com a imagem. Considerando o teste de esforço em si, as orientações para a realização do exame são as já conhecidas; porém, como esses estudos estão vinculados a uma prova funcional e cintilográfica, a limitação de agentes como os β-bloqueadores fica a critério médico.[20] Pacientes com doença obstrutiva conhecida podem estar na vigência de tratamento clínico. Entretanto, sabemos que será comum esses pacientes não atingirem 85% da freqüência cardíaca máxima preconizada (220 – idade) e a imagem gerada irá representar o estado do paciente em tratamento.

A interpretação do teste deve incluir a capacidade de exercício e as respostas clínica, eletrocardiográfica e hemodinâmica durante a realização do teste. A ocorrência de angina é importante principalmente quando determina a interrupção do teste. As alterações do segmento ST, depressão ou elevação são dados necessários para a correlação clínica do estresse e da imagem cintilográfica.

Teste medicamentoso

As provas de estresse físico apresentam limitações para diversos tipos de pacientes e foram substituídas por outros testes que permitissem, associados à imagenologia, determinar a homogeneidade ou não da perfusão miocárdica. Foi necessário demonstrar que determinados agentes podem ter sensibilidade e especificidade semelhantes à ação que o esforço físico provoca na distribuição dos radiofármacos específicos. Depois de muitos trabalhos e comprovações, podemos resumir os agentes utilizados em duas categorias: medicamentos que promovem a dilatação dos vasos coronários; e medicamentos que promovem a elevação do consumo de oxigênio.[21-23]

Os testes medicamentosos serão normalmente indicados quando houver impedimento na realização de um estresse físico efetivo, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças do sistema musculoesquelético, seqüelas de acidentes vasculares cerebrais, hipertensão arterial grave, arritmias complexas ou causadas pelo esforço, baixa capacidade funcional, estratificação de infarto agudo recente, condições físicas que não permitam a realização de exercício e bloqueio do ramo esquerdo.

Vasodilatadores

A cintilografia de perfusão miocárdica pode ser realizada na vigência do efeito de alguns vasodilatadores da microcirculação coronária, como o dipiridamol e a adenosina. No Brasil, o custo é muito superior para a adenosina, embora, por outros motivos, alguns laboratórios prefiram o uso do dipiridamol. Ambos os agentes apresentam índices diagnósticos e prognósticos semelhantes e não provocam estresse cardíaco.[21-24]

O dipiridamol, com base pirimídica, tem efeito indireto bloqueando o transporte da adenosina para o meio intracelular, assim como seu metabolismo, e, em conseqüência, aumentando sua concentração plasmática, o que causa maior oferta aos receptores A2 da musculatura lisa dos pequenos vasos. Seus efeitos cessam com administração de aminofilina. A dose convencionada é de 0,56 mg/kg em 4 minutos, com ação máxima aos 8 minutos, quando deve ser administrado o radiofármaco. A dose é diluída em 20 a 50 ml de soro fisiológico para facilitar a infusão manual ou através de bomba.

A adenosina, administrada por via venosa, tem o seu efeito direto pela própria infusão que mantém o aumento de sua concentração no plasma. Sua ação é mínima nos vasos epicárdicos e excelente na vasculatura que regula a resistência coronária e a reserva miocárdica. Contrastando com o exercício, causa apenas 5% a 15% de aumento na freqüência cardíaca, discreta queda da pressão arterial e aumento de três a cinco vezes do fluxo arterial de uma coronária normal.[24-27] Seu efeito cessa com a parada da infusão, já que sua meia-vida é da ordem de 2 segundos. A dose convencionada é de 140 µg/kg/min, diluído em soro fisiológico, em que é necessário bomba de infusão, durante 3 a 6 minutos e injeção do radiofámaco entre 2 a 5 minutos dependendo do protocolo escolhido.[25-27]

Ambos os agentes exigem regime especial, quando se pede a abstenção por 24 horas de cafeína – café, chá, chocolate, refrigerantes – e 48 horas quando utilizado algum agente que contenha metilxantinas.[28,29] Contra-indicados para pacientes com história de broncoespasmo.

A ação vasodilatadora ocorre na microcirculação que guarda a reserva regional da artéria epicárdica que conduz o fluxo sangüíneo. Quando a artéria é normal, o fluxo arterial aumenta de três a cinco vezes. Quando há obstrução > 50%, essa reserva atua diminuindo a resistência, mantendo o fluxo normal em condições basais. Quando administramos dipiridamol ou adenosina, o fluxo aumenta conforme a reserva disponível em decorrência da existência da lesão obstrutiva. A imagem qualitativa é interpretada comparando-se a concentração do radiofármaco nas diversas regiões do músculo cardíaco. O fluxo será maior nas regiões em que as artérias forem normais ou com lesões subcríticas, e menor nas regiões em que houver lesão crítica. Em geral, esse teste não causa isquemia, porém, se a lesão for muito grave, pode ocorrer um desvio para as artérias normais, de tal forma a produzir um hipofluxo e uma conseqüente isquemia. Os efeitos colaterais mais freqüentes com uso do dipiridamol são: dor torácica, cefaléia, extra-sístoles ventriculares, hipotensão, náuseas, rubor facial, parestesia, alterações de ST, taquicardia, dispnéia e tonturas. Estudo realizado em 73.806 pacientes, 59 centros e dezenove países mostrou sete mortes cardíacas, treze infartos, seis episódios de taquicardia sustentada e nove de broncoespasmo.[28]

Os efeitos colaterais mais freqüentes com o uso da adenosina são: rubor facial, manifestações respiratórias, dor torácica, cefaléia, bloqueio atrioventricular, alterações de ST e arritmias. Efeito colateral importante é suprimido com a parada da infusão, já que a meia-vida é extremamente curta. Atualmente foi produzida a adenosina A2A, ainda não comercializada, com ação mais específica para a dilatação dos vasos de resistência, diminuindo grande parte dos efeitos colaterais que sofriam ação dos outros receptores.

Inotrópicos/cronotrópicos

Esses fármacos, representados pela dobutamina e ergotamina, produzem aumento do consumo de oxigênio como conseqüência de suas ações inotrópicas e cronotrópicas, que elevam o trabalho cardíaco e, portanto, causam estresse real. São indicados para pacientes que não podem realizar provas com vasodilatadores ou exercício físico efetivo. Portadores de asma brônquica, hipotensão arterial, bloqueio atrioventricular de alto grau, pacientes que ingeriram cafeína ou metilxantina nas últimas 24 horas e estratificação de risco no qual também se inclui a análise da função ventricular. É contra-indicado para pacientes em uso de β-bloqueadores, portadores de arritmias complexas, angina instável, infarto do miocárdio recente, hipertensão arterial severa, insuficiência vascular cerebral e cardiomiopatias hipertróficas graves.

A dobutamina é o medicamento mais utilizado nesse tipo de estresse, e seu mecanismo de ação é dose-dependente. Sua ação progressiva ocorre nos receptores α-1 adrenégicos com estimulação inotrópica, nos receptores α-2 estimulando a vasodilatação periférica e α-1 quando em doses maiores, provocando vasoconstrição periférica e aumento da força contrátil.[30] Em doses de até 20 μg/kg/min, incrementa o débito cardíaco e aumenta o volume sistólico. Em doses superiores, aumenta a freqüência cardíaca e, portanto, o consumo de oxigênio. A meia-vida é de 2 minutos, levando ao desaparecimento dos efeitos em 5 a 10 minutos. Quando a freqüência cardíaca não atinge 85% da preconizada, admite-se o uso concomitante de atropina em doses de 0,25 até 1 mg em 4 minutos. A atropina é contra-indicada em portadores de glaucoma, miastenia grave, uropatias e processos obstrutivos intestinais. Seu antagonista é o metoprolol venoso em doses de 2,5 a 5,0 mg, utilizado principalmente em casos de taquicardias e arritmias com distúrbios hemodinâmicos.[30]

A dobutamina é diluída (250 mg em 250 ml de soro fisiológico) e administrada com bomba de infusão na ordem de 10 μg/kg/min com incrementos progressivos até o máximo de 40 μg/kg/min. Se necessário, e, se não houver contra-indicação, associar com atropina nesta última fase. Os efeitos colaterais mais comuns são: rubor facial, cefaléia, palpitações, dor precordial, alteração de ST, náusea, parestesia e dispnéia. São relativamente bem toleradas, e a interrupção da infusão cessa os efeitos em poucos minutos.

Avanços tecnológicos

Os avanços tecnológicos têm ocorrido de forma fenomenal em todas as áreas da medicina. Áreas que aplicam tecnologia de ponta foram ainda mais beneficiadas porque os computadores evoluíram muito, permitindo melhoras indiretas nos aparelhos que originam os estudos. A medicina nuclear foi uma delas. Nos últimos anos, as mudanças foram intensas tanto na parte computacional como nas câmaras de cintilação.

Os computadores, de uma forma geral, tornaram-se mais rápidos, com aumento de memória e espaço para aquisição de dados mais sofisticados. A interligação interna e externa dos aparelhos facilitou a comunicação e a troca de dados. Os programas puderam avançar, beneficiando a aquisição de dados dinâmicos e de forma tomográfica.[31] A fusão de imagens deixou a fase teórica e tornou-se realidade com aplicações que mudaram de forma significativa as conclusões práticas de uso corrente em medicina. A quantificação das diferentes distribuições de concentração tornou-se mais prática e crível em vários tipos de exames, com destaque para os de cardiologia.[31]

As câmaras de cintilação sofreram intensas mudanças. A maioria dos serviços dispõe hoje de aparelhos tomográficos nos quais os órgãos são analisados em fatias, nas três dimensões, proporcionando cortes de 4 a 6 mm que permitem melhor resolução de contraste e diferenças de concentração de radioatividade entre regiões vizinhas. Esse fato contribuiu de forma significativa na melhora da sensibilidade e especificidade da análise dos estudos miocárdicos. Com freqüência, imagens cardíacas, apresentam contaminações de estruturas vizinhas como o fígado, intestinos e pulmões. As imagens tomográficas, aliadas a cortes e filtros especiais, ajudaram a melhorar a qualidade da interpretação, facilitando-a mesmo para os especialistas em início de carreira.[31-33]

Inicialmente com uma cabeça, as câmaras evoluíram para duas e três cabeças de aquisição, não só para ficarem mais rápidas, visando à praticidade do laboratório, mas também porque se trata de um exame durante o qual os pacientes devem ficar imóveis por menor tempo, o que se revela de suma importância na medicina nuclear. Apesar das correções computacionais de movimentos muito pequenos, diminuir o tempo de aquisição evita um significativo número de exames que tinham que ser repetidos por causa de possíveis artefatos.[34]

Os exames tomográficos do coração passaram a ser adquiridos de forma sincronizada ao ritmo cardíaco por meio do sinal eletrocardiográfico que monitora o paciente. Conhecido na prática como *gated spect*, esse estudo dinâmico causou um avanço de impacto na cardiologia nuclear.[32,33] O estudo tomográfico da perfusão miocárdica passou a incorporar de forma simultânea, em um único exame e na mesma aquisição, os dados da função ventricular esquerda. Voltando aos avanços computacionais, o processamento dessas cintilografias resulta em imagens que, além dos dados de perfusão, incluem a reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo, cortes nos quais reconhecemos as bordas do epicárdio e do endocárdio, analisamos o espessamento sistólico do miocárdio e a motilidade regional das paredes cardíacas. Isso tudo nas dimensões coronal, sagital e axial do coração. Os volumes internos da cavidade ventricular nos são dados em cada fase na qual é dividido o ciclo cardíaco, de maneira a estabelecer uma curva de variação des-

tes. Determinamos os volumes diastólico e sistólico e a fração de ejeção. Esses dados são analisados tanto na situação basal como sob estresse cardíaco. A motilidade e o espessamento miocárdico contam, além da análise qualitativa, com a quantificação dessas funções.[32,35] Também existem programas que correlacionam as áreas de perfusão com as artérias coronárias. Esses avanços incrementaram a interpretação diagnóstica e prognóstica dos exames. Os dados funcionais casados com os de perfusão e em conjunto com os dados clínicos melhoraram muito o entendimento da situação do paciente.

A correção de atenuação e de pequenos artefatos também foi um grande avanço, impedindo a repetição de exames, principalmente em idosos ou portadores de doenças que limitam o posicionamento prolongado dos pacientes.[34] Os artefatos de movimento do paciente, quando pequenos, podem ser corrigidos nas posições vertical e horizontal. A correção de atenuação, pela mama ou diafragma, é realizada por programas especiais ou com fontes de emissão que variam a depender das fábricas.[36-38]

Entre os aparelhos de medicina nuclear, o PET foi especialmente desenhado para obtenção de tomografias de emissão de pósitrons. Esses radioisótopos apresentam meia-vida muito curta, de 2,07 a 110 minutos, têm decaimento especial, com emissão de uma partícula positiva que se aniquila ao encontrar um elétron, emitindo dois fótons de 511 Kev em direções diametralmente opostas de 180º. Atualmente, com uso clínico muito amplo e em plena evolução em várias especialidades da medicina, tornou-se imagem-padrão para o diagnóstico da viabilidade miocárdica. Imagens de perfusão são comparadas com as de metabolismo de glicose por meio do ^{18}FDG, mostrando áreas inativas e hipoperfundidas após infarto do miocárdio. Caso essa área apresente metabolismo de glicose, é incontestável que o músculo está apenas hibernando e se preservando à espera de uma revascularização.[39,40] O PET, contudo, é muito caro, e cidades com menos de 500 mil habitantes não suportam o investimento. Os avanços puderam contornar esse problema em razão dos potentes computadores e das alterações nos tomógrafos de duas cabeças que fazem a aquisição convencional, como os estudos de perfusão miocárdica. Tornaram os SPECT híbridos com capacidade de adquirir imagens tomográficas de emissores de pósitrons.[39,40] A cardiologia nuclear foi beneficiada diretamente por dispor de imagens de perfusão com Tálio-201 ou ^{99m}Tc-Sestamibi e Rubídio-82, que podem ser associadas com cintilografia de metabolismo miocárdico de glicose ^{18}FDG. As grandes cidades dispõem de aparelhos PET dedicados e híbridos.

A fusão de aparelhos PET e SPECT com os CT de vários cortes (16 e 64) permite estudos simultâneos dos aspectos funcionais, metabólicos e anatômicos. A perfusão, o metabolismo de glicose e os ácidos graxos aliados às informações de escore de cálcio, a presença de placas moles e as características anatômicas dos vasos coronários fundiram as informações necessárias à melhor conduta clínica diante dos pacientes com insuficiência coronária.[41]

Resumo

A cintilografia de perfusão miocárdica mostra a distribuição do agente traçador pelo músculo cardíaco. A reserva miocárdica é regida pela microcirculação que regula o fluxo e o débito coronário. O estresse físico ou as provas medicamentosas aumentam o fluxo sangüíneo de três a cinco vezes. Quando existe obstrução parcial da artéria coronária, na medida da necessidade, parte dessa reserva é utilizada para manter o fluxo nas condições basais ou de pouco trabalho cardíaco. A cardiologia nuclear se utiliza desse mecanismo para, por meio de marcadores radioisotópicos injetados na vigência do estresse, mostrar as áreas com desproporção de fluxo sangüíneo. As características e o mecanismo de ação dos marcadores de perfusão miocárdica são críticos para a melhor escolha dentro dos objetivos do estudo.

O Tálio-201 e os agentes marcados com Tecnécio-99m, como o Sestamibi e o Tetrofosmin, apresentam diferentes taxas de extração e características físicas do radioisótopo. Essas diferenças são responsáveis por distintas condições de imagens, embora não estejam refletidas nos resultados dos inúmeros ensaios clínicos realizados. Os diversos tipos de estresse e provas medicamentosas apresentam diferenças e limitações que, conforme o conhecimento clínico, pesam na escolha do melhor teste a ser realizado. Várias são as condições em que não podemos solicitar prova de esforço ou, nas quais, se a solicitarmos, ela não será efetiva.

Estudos com dipiridamol ou adenosina podem substituir o esforço provocando o uso da reserva disponível regionalmente no músculo cardíaco. Quando contra-indicados, ainda resta o uso de inotrópicos e cronotrópicos, como a dobutamina, que podem também demonstrar o grau de reserva regional disponível. Finalmente, discutimos os mais recentes avanços tecnológicos que ocorreram na área da cardiologia nuclear. Analisamos as vantagens do estudo tomográfico simultâneo da perfusão e função do ventrículo esquerdo do ponto de vista prognóstico dessa recente modalidade de exame. O Brasil dispõe atualmente de aparelhos híbridos ou dedicados para a realização de estudos metabólicos, com ênfase aos estudos de viabilidade miocárdica com glicose marcada com Flúor-18 (^{18}FDG) e os estudos simultâneos de PET-CT ou SPECT-CT, nos quais as informações funcionais, metabólicas e anatômicas são disponibilizadas em um só estudo.[41]

Bibliografia

1. Iskandrian AS, Verani MS. Nuclear Cardiac Imaging: principles and applications. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Company, 1996; 242-78:2.
2. Toyota E, Koshida R, Hattan N, Chilian WM. Regulation of the coronary vasomotor tone: what we know and where we need to go. J Nucl Cardiol 2001; 8:599-605.
3. Robert FW. Validation of noninvasive studies for detecting coronary artery disease: beauty versus blood flow. J Nucl Cardiol 1996; 3part2:S1-S9.
4. Gullberg GT, Di Bella EVR, Sinusas AJ. Estimation of coronary flow reserve: can SPECT compete with other modalities? J Nucl Cardiol 2001; 8:620-5.
5. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. J Nucl Med 2000; 41:1935-40.
6. Glover DK, Ruiz M, Yang JY, et al. Myocardial 99mTc tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilatation with either a critical or mild coronary stenosis: comparison with 201Tl and regional myocardial blood flow. Circulation 1997; 96:2332-8.
7. Wackers FJ. Nuclear Cardiology series from ACC. Current Journal Review 2000; 9:3.
8. Heller GV. Tracer selection with different stress modalities based on tracer kinetics. J Nucl Cardiol 1996; 3:S15-S21.
9. Hachamovitch R, Berman D, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patient without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation 1996; 93:905-14.
10. Glover DK, Ruiz M, Edwards NC, et al. Comparison between 201Tl and 99mTc sestamibi uptake during adenosine induced vasodilatation as a function fo coronary stenosis severity. Circulation 1995; 91:813-20.
11. Dahlberg ST, Gilmore MP, Leppo JA. Interaction of technetium 99m-labeled teboroxime with red blood cells reduces the compound's extraction and increases apparent cardiac washout. J Nucl Cardiol 1994; 1:270-9.
12. Diwakar J. Technetium-99m labeled myocardial perfusion imaging agents. Sem Nucl Med 1999; 29:221-36.
13. Hyun IY, Kwan J, Park KS, Lee WH. Reproducibility of Tl-201 and Tc-99m sestamibi gated myocardial perfusion spect measurement of myocardial function. J Nucl Cardiol 2001; 8:182-7.
14. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1455-64.
15. Okada RD, Glover Sinusas AJ, Shi QX, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, Wackers FJ, et al. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. J Nucl Med 1994; 35:664-71.
16. Higley B, Smith FW, Smith T, et al. Technetium-99m-12 bis[bis ethoxyethyl phosphino] ethane: human biodistribuition, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Med 1993; 34:30-8.
17. Jain D, Zaret BL. Technetium 99m tetrofosmin. In Iskandrian AE, Verani MS (Ed) New Developments in Cardiac Nuclear Imaging. Armonk, NY: Futura Publishing, 1998; 29-58.
18. Santos-Ocampo CD, Herman SD, Travin MI, Garber CE, Ahlberg AW, Messinger DE, et al. Comparison of exercise dipyridamole and adenosine by use of technetium 99m sestamibi tomographic imaging. J Nucl Cardiol 1994; 1:57-64.
19. Cerqueira MD. Pharmacologic stress versus maximal-exercise stress for perfusion imaging: which, when, and why? J Nucl Cardiol 1996; 3:S10-S14.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia – Consenso Nacional de Ergometria. Arq Bras Cardiol 1995; 65.
21. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994; 1:94-101.
22. Cwajg E, Mahmariam JJ, Verani MS. Tolerance and diagnostic accuracy of an abraviatte adenosine infusion for myocardial scintigraphy: a randomized, prospective study. J Nucl Cardiol 2001; 8:548-54.
23. Lee J, Chae SC, Lee K, Heo J, Iskandrian AS. Biokinetics of thallium-201 in normal subjects: comparison between adenosine, dipyridamole, dobutamine and exercise. J Nucl Med 1994; 35:664-71.
24. Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agent. J Nucl Cardiol 1996; 3:S22-S26.
25. Orlandi C. Pharmacology of coronary vasodilatation: a brief review. J Nucl Cardiol 1996; 3:S27-S30.
26. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. J Am Coll Cardiol 1994; 23:238-9.
27. Taillefer R, Amyot R, Turpin S, Lambert R, Pilon C, Jarry M. Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium-201 imaging. J Nucl Cardiol 1996; 3:204-11.
28. Lette J, Tatum J, Fraser S, Miller D, Waters D, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol 1995; 2:3-18.
29. Jacobson AF, Cerqueira MD, Raisys V, Shattuc S. Serum caffeine levels after 24 hours of caffeine abstention: observations on clinical patients undergoing nyocardial perfusion imaging with dipyridamole or adenosine. Eur J Nucl Med 1994; 21:23-6.
30. Verani MS. Dobutamine myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1994; 35:737-9.
31. Watson DD. Quantitative SPECT techniques. Sem Nucl Med 1999; 29:192-203.
32. Germano G, Erel J, Lewin H, et al. Automatic quantification of regional myocardial wall motion and thickning from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1360-7.
33. Garcia EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: quo vadis? (where do we go from here?) J Nucl Cardiol 1994; 83-93.
34. DePuey EG. How to detect and avoid myocardial perfusion SPECT artifacts. J Nucl Med 1994; 35:699-702.
35. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med 1995; 36:2138-47.
36. King MA, Tsu BMW, Pan TS. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computer tomographic imaging, part I: impact of attenuation and methods of estimating attenuation maps. J Nucl Cardiol 1995; 2:513-24.
37. King MA, Tsui BMW, Pan TS, Glick SJ, Soares EJ. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging, part 2: attenuation compensation algorithms. J Nucl Cardiol 1996; 3:55-63.
38. Galt RJ, Cullon J, Garcia EV. Attenuation and scatter compensation in myocardial perfusion SPECT. Sem Nucl Med 1999; 29:204-20.
39. Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF. Fluorine-18-deoxiglucose SPECT and coincidence imaging of myocardial viability: clinical and technologic issues. J Nucl Cardiol 2001; 8:75-88.
40. Sandler MP, Videlefsky S, Delbeke D, et al. Evaluation of myiocardial ischemia using a rest metabolism/stress perfusion protocol with 18FDG/99mTc-MIBI and dual isotope simultaneous acquisition SPECT. J Am Coll Cardiol 1995; 26:870-8.
41. Di Carli M, Hachamovitch R. New technology for nonivasive evaluation of coronary artery disease. Circulation 2007; 115:1464-80.

Perfusão Miocárdica: Indicações e Resultados Clínicos

Pontos-chave

- A avaliação funcional através da cintilografia pode comprovar se uma determinada estenose coronária promove um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio nas mais variadas condições fisiológicas, situação que define o conceito de isquemia miocárdica.
- Exercício realizado através da prova ergométrica é uma forma eficaz de se produzir isquemia quando existe a presença de lesões obstrutivas graves nos vasos coronários, e tem sido a forma de estresse preferida por mais de três décadas.
- Quando se observa um padrão de perfusão inocente ou não sugestivo de insuficiência coronária, e detecta-se um déficit contráctil difuso, pode-se sugerir o diagnóstico de cardiomiopatia (dilatada ou isquêmica) e orientar outros testes para confirmar o diagnóstico.

Introdução

Esta parte do capítulo tem por objetivo demonstrar as indicações clínicas do estudo de perfusão miocárdica, destacando os aspectos práticos de sua aplicação e os principais fatores que o diferenciam dos demais métodos de investigação disponíveis.

O fundamento básico da cintilografia de perfusão miocárdica é baseado nos princípios funcionais e fisiológicos que regulam a perfusão e o metabolismo miocárdico. O registro não-invasivo de déficits perfusionais do miocárdio, seja em condições de estresse seja de repouso, permite caracterizar o grau de repercussão funcional de uma determinada obstrução coronária. A avaliação funcional pela cintilografia pode comprovar se uma estenose coronária promove um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio nas mais variadas condições fisiológicas, situação que define o conceito de isquemia miocárdica. Talvez seja tão importante definir a presença de isquemia miocárdica quanto afastar essa condição, quando se pretende elaborar o melhor planejamento terapêutico para o paciente em investigação. Isso poderia levantar uma série de hipóteses, dentre as quais a mais controversa seria a proposição de algoritmos que permitissem selecionar melhor qual o tratamento mais apropriado para a doença anatômica do vaso coronário. A lesão anatômica da artéria coronária caracteriza a presença de doença arterial coronária, e não necessariamente doença isquêmica do miocárdio. Essa constatação permitiria sugerir que, em determinadas situações, o tratamento do paciente, de uma perspectiva conjunta anatômica e funcional, seria a conduta mais racional e adequada. Contudo, a evidência atual disponível na literatura médica confirma que a presença de lesão obstrutiva grave, na maioria das vezes, obriga a indicação de procedimentos de revascularização, sejam eles de natureza percutânea ou cirúrgica. Igualmente reconhece-se que a presença de placas não-obstrutivas, porém com características que predispõem ao rompimento induzido por múltiplos fatores associados (predomínio de gordura, presença de componente inflamatório/infeccioso etc.), não necessariamente mostra anormalidades em exames funcionais de perfusão miocárdica. Mas o porcentual de pacientes portadores de placas gordurosas ("moles") que se apresentam nos serviços de emergência com quadros isquêmicos agudos ainda não foi estabelecido, e apenas reconhece-se que a maioria dos eventos isquêmicos agudos está associada a ruptura de placas ditas instáveis ou vulneráveis.

A identificação de defeitos de perfusão, visíveis apenas em situações de estresse induzido, é uma clara demonstração de um evento isquêmico por meio da cintilografia (Figura 1).

Considera-se como evento isquêmico o defeito perfusional causado por uma determinada obstrução coronária. Contudo, alterações miocárdicas sem obstrução das artérias coronárias podem se traduzir em modificações transitórias da perfusão, refletindo uma situação de desequilíbrio de fluxo que não necessariamente indica isquemia miocárdica. Assim, veremos nesta pequena revisão que a palavra isquemia, sem de-

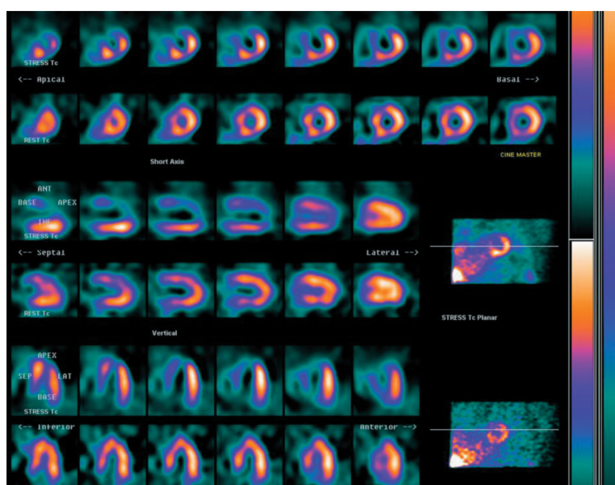


Figura 1. Cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI-Tc99m. Caso 1. Imagens de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-Sestamibi. A coluna superior representa imagens de esforço e a inferior, as imagens de repouso. Observe a presença de defeito perfusional transitório em parede anterior e septal, representativo de isquemia miocárdica no referido território.

terminação direta do metabolismo miocárdico, será salientada e diferenciada em múltiplas situações.

Enquanto na área diagnóstica a presença de um déficit significativo de perfusão implica presença de uma placa obstrutiva do vaso coronário, na área prognóstica a ausência de déficits significativos de perfusão indica má repercussão funcional de uma eventual lesão coronária, apesar da presença de um grau significativo ou não de estenose, da perspectiva anatômica. Isso traz à superfície o conceito de reserva de fluxo vascular, que será abordada mais à frente nesta revisão.

Aplicações clínicas

Diagnóstico

Um dos principais aspectos que permitem destacar a cintilografia miocárdica como um método de valor na avaliação diagnóstica da doença isquêmica do miocárdio é a evidência consistente disponível na literatura especializada nos mais de vinte anos de emprego contínuo dessa metodologia.

De acordo com estatísticas publicadas, nos Estados Unidos, cerca de sessenta milhões de pessoas são portadoras de um ou mais tipos de doença cardiovascular.[1] Isso significa que um em cada quatro indivíduos é portador de doença cardiovascular. Tratando-se especificamente de doença arterial coronária, estima-se que cerca de onze milhões de indivíduos são portadores de doença arterial obstrutiva das artérias coronárias.[1] Isso demonstra a importância e a aplicabilidade de testes não-invasivos que permitam detectar com elevada precisão a presença de doença arterial coronária, e assim orientar estudos cinecoronariográficos em pacientes previamente selecionados.

As mais variadas técnicas de investigação utilizam modalidades de estresse, físico ou medicamentoso, visando promover alterações de fluxo, elétricas ou funcionais, ausentes em condição de repouso, e que possibilitam identificar a etiologia obstrutiva vascular da anormalidade funcional detectada.[2] Normalmente, em condição de esforço isotônico, ou mesmo sob estímulo vasodilatador (dipiridamol ou adenosina), pode-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes.[3,4] Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto obtido primariamente pela cintilografia de perfusão miocárdica.[2] Isso não necessariamente significa que todos os pacientes irão apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para apenas posteriormente mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao eletrocardiograma. Porém, isso demonstra, por meio de modelos experimentais bem desenhados, que alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis de uma obstrução coronária significativa do ponto de vista funcional.[3-4]

A maioria dos trabalhos disponíveis na literatura médica compara os resultados obtidos com o método cintilográfico com aqueles obtidos pelo método cinecoronariográfico, considerado o padrão de referência para detecção da doença arterial coronária. Contudo, a avaliação anatômica não necessariamente reflete a situação funcional, apesar da presença, por vezes, de lesão anatômica obstrutiva "grave". Portanto, os números atuais que refletem a sensibilidade e a especificidade do método funcional retratam mais a capacidade em demonstrar a presença de doença obstrutiva que a capacidade intrínseca de detectar insuficiência coronária de natureza isquêmica. Um outro aspecto que dificulta e torna complexa a análise de resultados, principalmente quando o método é comparado entre diferentes amostras populacionais, é que a eficácia do estudo pode variar profundamente conforme o grau de prevalência de doença arterial coronária na população avaliada. Caso a amostra populacional seja constituída predominantemente por indivíduos com baixo risco de doença arterial coronária, a probabilidade de se obter resultados falso-positivos será muito maior, diminuindo assim a especificidade do estudo. Ao contrário, quando a prevalência de doença arterial for muito elevada, a chance de se obter um estudo falso-negativo é muito maior, e, portanto, pode-se obter uma redução da sensibilidade do método.[5]

Uma lista de fatores pode influenciar o resultado do exame cintilográfico, como características do paciente (variáveis relacionadas ao sexo, peso e massa corporal por artefatos de atenuação etc.), aderência ao preparo e execução da prova de estresse, tipo e característica da lesão coronária, aspectos técnicos relacionados ao tipo de equipamento empregado, qualificação do médico que interpreta os procedimentos, bem como critérios empregados para interpretação. Por exemplo, um paciente que não consegue atingir níveis submáximos de freqüência cardíaca preconizada ao teste de esforço pode não reproduzir situações de desequilíbrio entre oferta e demanda de O_2 miocárdico, e isso pode promover resultado falso-negativo da cintilografia miocárdica. Um outro aspecto não menos importante e que também pode influenciar nos valores de sensibilidade e especificidade é o tipo de agente de perfusão empregado.

Apesar dessas limitações, reconhece-se que os estudos de cardiologia nuclear ainda são de extrema importância clínica, permitindo que muitos pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença coronária ou mesmo com dor torácica a definir possam ser avaliados de forma não-invasiva, antes que sejam direcionados diretamente para estudos cinecoronariográficos.

Qualquer que seja o exame solicitado pelo cardiologista, deve possuir um racional de indicação para otimizar as informações diagnósticas fornecidas pelo teste. Igualmente, deve-se considerar que a adição de um determinado teste diagnóstico deve trazer informações que possibilitam mudar de forma favorável a conduta terapêutica ou mesmo o prognóstico da doença. A grande va-

riabilidade de resultados obtidos com o teste ergométrico limita o seu grau de confiabilidade diagnóstica quando analisado de forma isolada, porém sua elevada disponibilidade e baixo custo colocam-no como método primário de indicação na avaliação da doença arterial coronária. Em uma metanálise feita por Gianrossi et al.,[6] analisando mais de 150 estudos em que se compararam os resultados do ECG de esforço com a cinecoronariografia, observou-se sensibilidade média de 68% (variando de 23% a 100%) e especificidade de 77% (variando de 17% a 100%). Em uma metanálise com seis estudos prospectivos utilizando cintilografia de perfusão miocárdica com Tálio-201, observou-se sensibilidade média de 92% e especificidade (*normalcy rate*) de 84%.[7-9] Em uma série de três estudos empregando tomografia por emissão de fóton simples (SPECT), com o uso de Sestamibi marcado com Tecnécio-99m, observou-se uma sensibilidade média de 90% e especificidade de 93%.[10] Uma das possíveis explicações para justificar uma maior especificidade com o emprego de Sestamibi é o fato de esse fármaco ser marcado com Tecnécio-99m, isótopo que possui características físicas mais apropriadas para uso com câmaras de cintilação, o que acarreta menos artefato de atenuação e melhor qualidade de imagem em comparação àquela obtida com Tálio-201. Porém, não se pode excluir a possibilidade de que diferenças de amostragem populacional tenham contribuído para essa divergência nesses dois trabalhos. Merecem destaque, contudo, as características biológicas e de farmacodinâmica do Tálio-201, que podem em condições específicas compensar a perda de vantagem nas propriedades físicas do elemento.

O exercício realizado por meio de prova ergométrica é uma forma eficaz de se produzir isquemia na presença de lesões obstrutivas graves nos vasos coronários, e tem sido a forma de estimular estresse preferida por mais de três décadas. Contudo, em situações em que o teste pode se mostrar ineficaz (falha em atingir pelo menos 85% da freqüência cardíaca preconizada para a idade do paciente), como em situações de doença vascular periférica, neurológica, muscular, e doença esquelética, condições respiratórias e pulmonares, condicionamento físico e mesmo hipertensão arterial não controlada, recomenda-se que o emprego de agentes de estresse medicamentoso, como o dipiridamol, a adenosina e mesmo a dobutamina. Existe também evidência suficiente que demonstra resultados de eficácia similares ora utilizando agentes farmacológicos ora empregando teste ergométrico. Em um trabalho bem conduzido, a cintilografia de perfusão miocárdica mostrou sensibilidades de 85% e 90% quando empregado dipiridamol e adenosina, respectivamente, e especificidade para detecção de doença arterial coronária de 89% e 90% para ambos os agentes medicamentosos,[11] valores estes muito semelhantes aos obtidos com teste de esforço.

A cintilografia de perfusão tem sido aplicada em várias situações clínicas específicas, principalmente quando o objetivo é diagnosticar a presença de doença arterial coronária. Na avaliação da insuficiência coronária aguda, poderíamos citar a aplicação do método na caracterização da dor torácica de origem a esclarecer. A avaliação de pacientes com dor torácica aguda a esclarecer por meio de métodos cintilográficos baseia-se no princípio de que na vigência de dor torácica de origem cardíaca ocorre normalmente alteração do fluxo sangüíneo coronário, que desencadeia o fenômeno isquêmico. Isso pode ser detectado de forma bastante eficaz por meio da determinação do fluxo coronário ou da perfusão miocárdica no momento da crise de angina. Portanto, deve-se empregar radiofármacos que possibilitem o registro do estado perfusional no momento da dor sem que isso acarrete prejuízos ao tratamento e à condução clínica do paciente.

O emprego do 6-metoxi-isobutil-isonitrila (Sestamibi) marcado com Tecnécio-99m permite que se registre, por meio de imagens, o estado perfusional do paciente horas após o pico da sintomatologia dolorosa e mesmo da entrada do paciente no setor de emergência do hospital. Sendo uma substância extraída da circulação pelas células musculares cardíacas com uma fração de extração na primeira passagem da ordem de 67%, cerca de 100% do porcentual que normalmente se concentra no miocárdio é retirado da circulação sangüínea dentro dos primeiros dois minutos após administração intravenosa do marcador. Portanto, mesmo que se promova medicação do paciente com agentes vasodilatadores ou ainda que se realizem procedimentos de revascularização, uma vez que estes ocorram após injeção intravenosa do Sestamibi, ele será rapidamente clareado da circulação pelo miocárdio e permanecerá retido nele por horas, caracterizando, assim, uma memória funcional que pode ser bastante útil na estratificação de risco de pacientes com eventos coronários agudos. Contudo, é crucial que se administre o radiofármaco no momento da dor, antes que outros fatores possam influenciar o estado perfusional do miocárdio, visando obter dados mais confiáveis quanto ao diagnóstico e aos aspectos prognósticos.

Trabalhos realizados em outros centros têm demonstrado que a sensibilidade do método cai a níveis inaceitáveis quando a injeção do radiofármaco é realizada doze horas após o término da fenomenologia clínica.[12] Em um trabalho prospectivo que avaliou 45 exames realizados em 43 pacientes que deram entrada na unidade de emergência com dor torácica a esclarecer, Gregoire et al. compararam os resultados da cintilografia de perfusão miocárdica com injeção de Sestamibi-Tc99m no momento da dor da entrada no setor de emergência, com aqueles obtidos pelo eletrocardiograma de doze derivações, considerando-se como método padrão a cinecoronariografia realizada dentro de dez dias do episódio doloroso. Considerou-se como indicativo de doença arterial coronária os vasos que apresentassem estenose $\geq$ 50%. Para os estudos de cintilografia, como critério de inclusão obrigatório, consideraram-se válidos apenas aqueles em que a injeção ocorreu no momento da dor, antes que agentes vasodilatadores ou cardioprotetores fossem introduzidos. As ima-

gens cintilográficas foram obtidas apenas quando ocorreu estabilização clínica do quadro. Dos 45 exames obtidos, 26 foram considerados positivos ou indicativos de doença isquêmica miocárdica e 19 foram interpretados como negativos. Quando comparados à angiografia, das 26 cintilografias anormais, 25 mostram obstrução nos vasos coronários (sensibilidade = 96%), e dos dezenove estudos negativos, quatro mostraram doença arterial coronária (especificidade = 79%). O eletrocardiograma de doze derivações mostrou sensibilidade de apenas 35% e especificidade de 68%.[13] A importância de se desenvolver testes não-invasivos que permitam diagnosticar com precisão quadros de angina estável e instável reside no fato de que um número significativo de pacientes com dor torácica aguda que procura serviços de emergência nos Estados Unidos é internado sem necessidade, apresentando estudo cinecoronariográfico normal.[14]

Um papel ainda controverso da cintilografia de perfusão miocárdica é o de diminuir a necessidade de indicação de um exame angiográfico invasivo. Em uma análise de 378 pacientes referidos para realização de cintilografia, eles foram estratificados como de baixo, intermediário e alto risco para a presença de doença coronária isquêmica, com base em dados demográficos e sintomas. Na seqüência, os cardiologistas que tinham referido os respectivos pacientes retornaram um questionário sobre qual seria o novo planejamento diagnóstico e terapêutico baseado nos resultados dos testes nucleares. Observou-se que em todos os subgrupos os testes funcionais reduziram a necessidade de realização de um estudo cinecoronariográfico, sem que ocorresse prejuízo clínico para o paciente.[15]

Avanços no campo da instrumentação, bem como no desenvolvimento de programas sofisticados de análise, têm permitido que dados funcionais mais precisos e não providos anteriormente possam ser disponibilizados. Um dos aspectos de desenvolvimento que trouxeram substancial valor incremental é a possibilidade de se obter dados de função contráctil, global e regional pela aquisição de imagens tomográficas sincronizadas com o eletrocardiograma. Com isso, pode-se obter uma representação das imagens em sístole e diástole, após a soma de vários ciclos cardíacos, aliando em um único estudo dados qualitativos e quantitativos de perfusão e função. Sabe-se que na cascata isquêmica existe uma relativa correspondência entre alterações de perfusão e alterações de contratilidade regional, apesar de que as alterações de perfusão em geral precedem as alterações contráteis. Contudo, a possibilidade de se obter dados funcionais em duas condições distintas, repouso e após estresse, fornece informações adicionais que podem auxiliar no diagnóstico diferencial, na estratificação do risco, possibilitando assim uma redução significativa das taxas de resultados falso-positivos.[16-17] Um estudo inicial mostrou que a taxa de resultados falso-positivos foi reduzida de 14% para 3% com o acréscimo dos dados de função contrátil.[16] Um defeito de perfusão miocárdica representativo de um evento isquêmico normalmente se acompanha de déficit de contratilidade no período pós-estresse imediato. Caso um defeito de perfusão não se acompanhe de um defeito de contratilidade ou de espessamento sistólico, deve-se suspeitar de um artefato para explicar o déficit perfusional encontrado. Porém, quando se observa um padrão de perfusão inocente ou não sugestivo de insuficiência coronária, e detecta-se um déficit contrátil difuso, pode-se sugerir o diagnóstico de cardiomiopatia (dilatada ou isquêmica) e orientar outros testes para confirmar o diagnóstico. O caso da Figura 2 demonstra claramente a vantagem de se obter dados de contratilidade conjuntamente com informações perfusionais.

Outra aplicação reconhecida da cintilografia de perfusão miocárdica é na monitoração do paciente que se submeteu a um procedimento de revascularização percutânea ou cirúrgica. Já foi bem demonstrado na literatura especializada, após uma dilatação por balão ou mesmo após a introdução de um *stent* no vaso coronário, que existe um período no qual a indicação dos estudos funcionais fica sujeita à elevada taxa de resultados positivos, principalmente entre o primeiro e o terceiro mês pós-intervenção. Isso ocorre, pois durante esses primeiros meses existe um processo de adaptação endotelial, que pode cursar com um certo grau de disfunção do endotélio. Esse distúrbio funcional associado a certo grau de hiperplasia intimal pode produzir distúrbios de perfusão sem que eles signifiquem necessa-

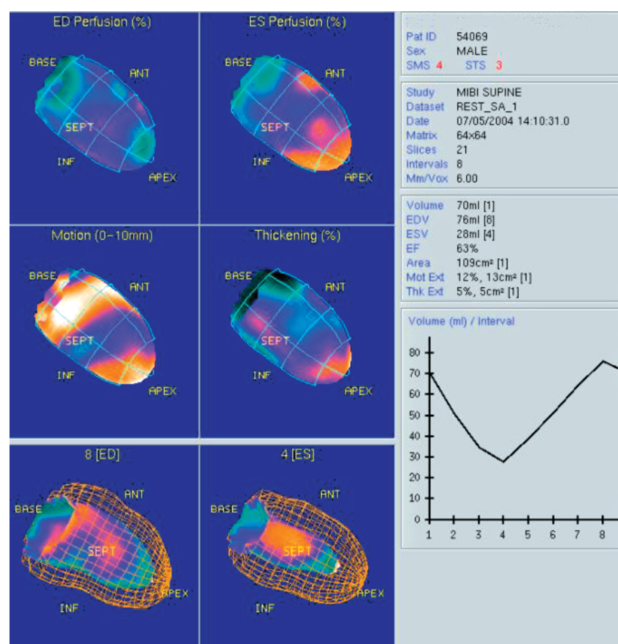


Figura 2. Cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI-Tc99m. Caso 1. Imagens funcionais sincronizadas com ECG. As imagens sincronizadas com ECG em repouso mostram contratilidade normal e valor normal de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

riamente perda de resultado do procedimento. Contudo, reconhece-se que entre três e seis meses, e mesmo em períodos ulteriores, a cintilografia de perfusão miocárdica pode ser um indicador confiável de doença arterial coronária residual ou em progressão, e, portanto, reforçar a indicação de um estudo cinecoronariográfico. Em trabalho relativamente recente, Milavetz et al., analisando 33 pacientes que receberam *stents* e foram reavaliados por cinecoronariografia mostraram sensibilidade da cintilografia em detectar reestenoses da ordem de 95%, especificidade de 73%, valor de predição positivo de 88%, valor de predição negativo de 89%, e acurácia de 88%. Na Figura 3, observam-se os achados da cintilografia de perfusão miocárdica realizada nove meses após a dilatação da artéria coronária direita. O estudo funcional não apenas detectou perda parcial do resultado terapêutico, como também mostrou progressão da doença arterial para outros vasos coronários.

Mesmo após cirurgia de revascularização, não é incomum o aparecimento de sintomas inespecíficos, que podem ser mais bem definidos e esclarecidos por meio da análise de um exame funcional. Caso exista evidência de evento isquêmico promovido por uma modalidade de estresse, justifica-se plenamente o reestudo anatômico dos vasos coronários.

Uma informação única fornecida pela cintilografia é a importância funcional que uma determinada lesão anatômica do vaso coronário exerce sob a perspectiva clínica e prognóstica. Com a possibilidade de implantação de *stents* cada vez mais eficientes, e da indicação de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos ou mesmo de revascularização com o emprego de fatores de crescimento endotelial modelados por terapia genética, torna-se importante caracterizar o grau de repercussão hemodinâmica de cada obstrução coronária, principalmente em situações de envolvimento multiarterial. Pode-se, assim, selecionar o território mais crítico a ser abordado terapeuticamente, sem que seja obrigatório o procedimento de revascularização de territórios sem grande repercussão clínica em termos funcionais; isso é posto principalmente em situações em que os procedimentos de revascularização se revestem de alto risco. O que não se sabe até o presente momento é qual será o futuro da indicação de exames funcionais naqueles pacientes que receberam *stents* recobertos por agentes medicamentosos específicos (rapamicina), que por sua vez têm demonstrado excelentes resultados, com baixíssimas taxas de reestenose. Isso poderia levar a um questionamento da relação custo/efetividade do método funcional, considerando-se a baixa prevalência de reestenose. Mas, certamente, aumentaria a importância da aplicação do método na seleção do vaso mais apropriado para ser tratado. Contudo, trabalhos prospectivos são necessários visando a avaliar realmente o valor da cintilografia de perfusão após aplicação dessas novas formas de terapia de revascularização.

Em resumo, a cintilografia de perfusão miocárdica mostra-se de extremo valor diagnóstico em circunstâncias únicas, que permitem ao cardiologista avaliar o seu paciente sob uma perspectiva peculiar e não necessariamente provida por outros métodos de diagnóstico. Seu valor, entretanto, apenas é reconhecido quando são respeitados alguns aspectos básicos relacionados a pro-

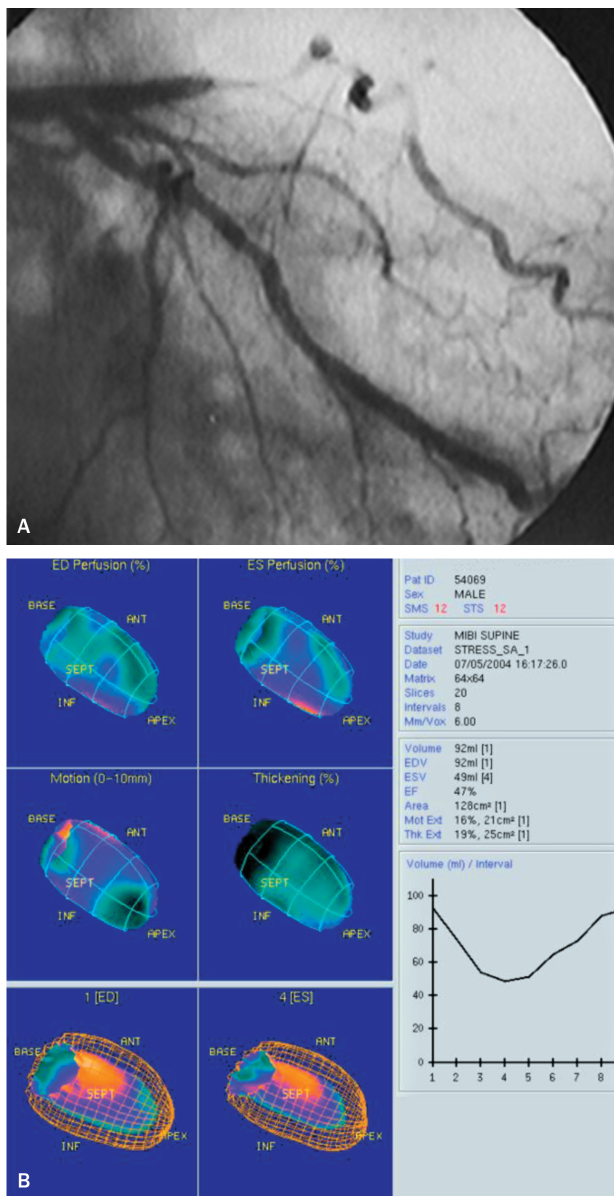


Figura 3. A: progressão da doença arterial coronária com lesão obstrutiva grave e extensa da artéria descendente anterior; B: cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI-Tc99m. Caso 1. Imagens funcionais sincronizadas com ECG. Imagens sincronizadas obtidas imediatamente após esforço. Note aparecimento de déficit contráctil em parede anterior e septal, com queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumento do volume sistólico do ventrículo esquerdo, como manifestações funcionais de isquemia induzida por estresse físico.

babilidade clínica pré-teste de o paciente ser portador de doença arterial coronária.

O grupo de pacientes que melhor se beneficia com a indicação da cintilografia é aquele que apresenta uma probabilidade intermediária de possuir doença arterial coronária. Pacientes com baixa probabilidade não necessitam de uma investigação com estudos funcionais. Por sua vez, os pacientes que já apresentam sinais clínicos fortemente indicativos de doença arterial coronária se beneficiariam mais de uma cinecoronariografia que de qualquer outro método não-invasivo de investigação. A Tabela I mostra os principais indicadores para um estudo cintilográfico de perfusão miocárdica.

Estratificação de risco

Na última década, muita atenção foi dada à capacidade dos métodos de avaliar o risco de um paciente desenvolver eventos coronários futuros, e, assim, estimar o prognóstico deste. Vários ensaios clínicos tentam estabelecer o melhor planejamento terapêutico, considerando não apenas os aspectos diagnósticos, mas também os aspectos prognósticos. Percebe-se que isso é cada vez mais importante à medida que novas alternativas terapêuticas, como agentes estabilizadores de placas estão presentes e disponíveis.

A cintilografia disponibiliza três tipos de indicadores prognósticos: miocárdico, funcional e não-miocárdico. O indicador miocárdico se correlaciona com a extensão e a gravidade dos defeitos perfusionais. Quanto maior a extensão e o número de defeitos e mais acentuado for o defeito de perfusão, maior será o risco de desenvolver eventos coronários futuros. Igualmente, quanto mais acentuado for o componente de transitoriedade de um defeito perfusional, pior o prognóstico do paciente.[19,20] Essa gradação obtida por meio de análises qualitativas e, principalmente, quantitativas torna o método extremamente preciso neste objetivo em particular.

Tabela I. Indicações formais para cintilografia de perfusão miocárdica

Condições
1. Pacientes assintomáticos e com teste ergométrico positivo
2. Pacientes com angina típica ou atípica e com teste ergométrico negativo
3. Pacientes com distúrbios de condução ou com alterações eletrocardiográficas de base que dificultam a interpretação do ECG de esforço
4. Pacientes com distúrbio respiratório, com impossibilidade de realizar teste ergométrico eficaz
5. Pacientes recém-submetidos a procedimentos de revascularização, que apresentem sintomas típicos de isquemia
6. Pacientes assintomáticos, com história familiar significativa
7. Pacientes que apresentam qualquer outro fator que impossibilite a realização de um teste ergométrico eficaz (doença neurológica, deficiência física, insuficiência vascular periférica etc.)

O indicador funcional está intimamente associado à capacidade de o ventrículo esquerdo contrair de forma adequada e proporcional às necessidades metabólicas e de trabalho cardíaco, uma vez que se reconhece que a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um dos fatores de maior poder prognóstico.[21-22] Embora a análise qualitativa permita estimar a capacidade funcional global e regional do ventrículo esquerdo, a análise quantitativa permite uma estimativa mais confiável dessa particularidade funcional. Atualmente, com um simples estudo de perfusão miocárdica, pode-se estimar qualitativa e quantitativamente a capacidade funcional contrátil do ventrículo esquerdo, e esses dados podem ser utilizados para estratificar o risco do paciente em avaliação.

O grau de concentração pulmonar é um dos achados de maior valor prognóstico dentre outros disponíveis na categoria “não-miocárdio”. A captação pulmonar de Tálio-201 na fase de estresse se correlaciona diretamente com um pior prognóstico.[23] Embora essa captação seja preferencialmente visualizada com imagens planas, o mesmo pode ser verificado também com as imagens tomográficas. Embora o Sestamibi mostre, com menor freqüência, captação pulmonar significativa (visto que normalmente e de forma fisiológica pode-se observar certo grau de captação pulmonar), índices quantitativos têm permitido identificar e estratificar pacientes com menor e maior risco de desenvolver eventos cardíacos futuros.[24] Outro achado que se correlaciona com um pior prognóstico é a presença de dilatação ventricular esquerda transitória. Esse achado, na fase de estresse, representa uma dilatação ventricular que ocorre em virtude de um fenômeno isquêmico grave, como mecanismo de compensação e tentativa de manter o volume sistólico em condição de carga de trabalho aumentada. Alguns trabalhos comprovam o valor prognóstico desse achado em pacientes com doença arterial coronária.[25] Contudo, nem todo exame com dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda implica necessariamente em um pior prognóstico. Por isso é que se devem analisar todas as informações conjuntas, e não de forma isolada e independente.

Vários trabalhos têm demonstrado o valor prognóstico e de estratificação da cintilografia de perfusão miocárdica em comparação com os achados clínicos, eletrocardiográficos e mesmo de angiografia. Os estudos funcionais refletem de forma mais acurada o grau de repercussão funcional da doença arterial coronária no miocárdio. O uso da cintilografia na estratificação de risco pode ser observado em pacientes sem doença coronária comprovada, em pacientes com doença

arterial coronária comprovada, após eventos isquêmicos agudos ou infarto agudo do miocárdio, e mesmo em candidatos a cirurgias não-cardíacas de grande porte.

Um estudo realizado com pacientes avaliados nas universidades de Virgínia e Harvard, e acompanhados por período médio de quatro anos, mostrou que a gravidade e a extensão do defeito de perfusão detectado pela cintilografia tinha capacidade prognóstica incremental em comparação à capacidade de estratificação obtida com a avaliação clínica e eletrocardiográfica de esforço ($p < 0,05$). O mesmo estudo mostrou que o acréscimo dos dados de cateterismo não elevou a capacidade prognóstica global da avaliação.[26]

A grande maioria dos trabalhos avalia a capacidade de estratificação em pacientes do sexo masculino. Pancholy et al.[27] avaliaram 212 mulheres com suspeita diagnóstica de doença arterial coronária. Todas elas tinham de ser avaliadas por cinecoronariografia dentro de três meses da investigação, não podiam apresentar revascularização miocárdica ou infarto agudo do miocárdio prévios. Foram também excluídos os pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, dentro dos primeiros três meses da avaliação com cintilografia de perfusão miocárdica com Tálio-201, e aquelas pacientes que apresentavam redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Todas as pacientes foram seguidas por quarenta meses, e avaliou-se a ocorrência de infarto agudo não-fatal e óbito de causa cardíaca. Dentre as múltiplas variáveis analisadas, incluindo-se idade, freqüência cardíaca atingida ao esforço, extensão da doença arterial coronária à angiografia, foram o número, a gravidade e a extensão dos defeitos transitórios os indicadores prognósticos mais potentes dentre todos os demais. Mulheres que apresentaram defeito de perfusão envolvendo > 15% do miocárdio mostraram sobrevida livre de eventos muito menor do que aquelas que apresentaram defeitos perfusionais envolvendo < 15% do miocárdio ($p < 0,0001$). As mulheres que apresentaram defeito de perfusão extenso tiveram taxa de risco de 7% ao ano, em oposição à taxa de 2% ao ano para aquelas que apresentaram defeito perfusional pequeno, e 1% ao ano para as mulheres que não mostram defeito de perfusão à cintilografia.

Em um outro estudo, Machecourt et al.,[28] avaliando 1.926 pacientes investigados com cintilografia de perfusão miocárdica e que não foram submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica dentro dos primeiros três meses, confirmaram novamente o valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com emprego de Tálio-201. Os pacientes foram seguidos por três anos, aqueles com defeito de perfusão miocárdica mostraram taxa de morte por causas cardiovasculares de 1,5% ao ano, enquanto os que possuíam estudo funcional normal apresentaram taxa de eventos futuros de apenas 0,1% ao ano.

Embora vários estudos demonstrem o valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com o emprego do Tálio-201, questiona-se se o Sestamibi-Tc99m ou outros agentes de perfusão mostram o mesmo valor prognóstico. Em um estudo com grande amostra populacional, Berman et al. analisaram os achados em 1.702 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com cintilografia de perfusão miocárdica com Sestamibi-Tc99m, e que foram acompanhados por período de 20 ± 5 meses.[29] Em 1.131 estudos que mostraram resultados normais ou equívocos, observou-se uma taxa de eventos leves de 0,7%/ano (cirurgia ou angioplastia), e graves de apenas 0,2%/ano (infarto não-fatal ou óbito cardiovascular). Nos 571 pacientes que mostram alterações funcionais nítidas à cintilografia, observou-se uma taxa de 7,5%/ano de eventos cardíacos graves, e 7,4% de eventos cardíacos leves. Nessa mesma casuística, mesmo após estratificar os pacientes conforme os resultados dos testes ergométricos, observou-se que a cintilografia de perfusão miocárdica modificou de forma significativa a taxa de risco estimado em todos os subgrupos. Mesmo em pacientes sem doença arterial coronária comprovada observa-se valor prognóstico do método cintilográfico.

Hachamovitch et al.[30] analisaram 2.200 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com técnica de duplo isótopo (perfusão miocárdica com Tálio-201 em repouso e após teste de esforço com injeção de Sestamibi-Tc99m). Os pacientes foram estratificados conforme o Duke Treadmill Score, em risco baixo, intermediário e alto. Com o uso dos dados da cintilografia, mesmo os pacientes previamente classificados como de baixo risco foram transferidos para o grupo de alto risco após análise dos resultados cintilográficos, embora o maior impacto tenha ocorrido nos pacientes previamente categorizados como de risco intermediário.

O valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com Sestamibi-Tc99m também tem sido mostrado em pacientes com angina estável. Em um estudo que avaliou 521 pacientes que se submeteram a teste de esforço máximo e cintilografia de perfusão miocárdica,[31] a taxa de eventos cardíacos foi substancialmente maior no grupo com alterações cintilográficas (7,0%/ano) do que naquele que mostrou padrão de perfusão normal (0,5%/ano) ($p < 0,001$). A taxa de sobrevida livre de eventos foi igualmente muito menor no subgrupo que apresentou defeitos perfusionais mais significativos ($p < 0,002$).

Outro aspecto que deve ser discutido é se a substituição do estresse físico pelo medicamentoso interfere no valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica. Como no caso de uso de dipiridamol ou adenosina, provoca-se fenômenos isquêmicos muito mais por um mecanismo de roubo vascular e hiperemia, ao contrário do teste de esforço e em parte da dobutamina, que provocam uma alteração no trabalho cardíaco e, conseqüentemente, no consumo de O_2, é questionável se o método reproduz o mesmo valor prognóstico

obtido com emprego de teste ergométrico. Um estudo realizado por Heller et al.[32] mostra que o emprego do dipiridamol como agente de estresse não parece comprometer o valor prognóstico da cintilografia. Avaliando 512 pacientes com angina estável, os autores mostraram que a taxa de eventos foi muito maior no grupo de pacientes com defeito perfusional a cintilografia com emprego do dipiridamol (8,6%) em comparação ao grupo que não demonstrou déficits perfusionais (1,4%).

Após um evento isquêmico agudo, seja após angina instável seja após infarto agudo do miocárdio, a ausência de defeitos perfusionais permite sugerir uma sobrevida livre de eventos cardíacos graves. Stratmann et al. realizaram estudos de perfusão miocárdica em 126 pacientes do sexo masculino hospitalizados por quadro de angina instável.[33] No grupo de pacientes que mostrou padrão perfusional normal, a taxa de eventos cardíacos foi de apenas 2%. No grupo com déficits perfusionais, a taxa de eventos cardíacos futuros elevou-se para 14% ($p < 0,05$). Miller et al. avaliaram 31 pacientes hospitalizados por angina instável e 106 pacientes por infarto agudo do miocárdio.[34] Todos os pacientes foram submetidos, após estabilização do quadro isquêmico agudo, à cintilografia de perfusão miocárdica com emprego do dipiridamol como agente de estresse, e observou-se que a presença de defeito perfusional, fixo ou transitório, foi fortemente preditiva de evento cardíaco futuro, como infarto não-fatal e morte cardiovascular ($p < 0,05$). A sobrevida livre de eventos cardíacos foi de 100% para os 27 pacientes sem defeito perfusional à cintilografia, ao contrário da taxa de 30% de eventos para os 110 pacientes que apresentaram déficits perfusionais ao teste funcional ($p < 0,05$). Um outro estudo conduzido por Mamahrian et al. tentou avaliar o poder de estratificação da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes avaliados entre três e cinco dias pós-evento isquêmico agudo.[35] A justificativa desse trabalho deve-se pela dificuldade de se estudar pacientes que se enquadram dentro de um subgrupo de alto risco no período imediato pós-infarto. Cerca de 146 pacientes se submeteram a cintilografia, contudo, 51 foram submetidos a procedimentos de revascularização imediatamente após a realização dos estudos funcionais e anatômicos, e três abandonaram o processo de seguimento ambulatorial. Portanto, dos 92 pacientes restantes, trinta (33%) apresentaram eventos cardíacos no período de 15 ± 4 meses. Os fatores de maior valor de predição para eventos cardíacos futuros foram o tamanho do defeito perfusional ($p < 0,0001$), a extensão absoluta de isquemia ao SPECT ($p < 0,000001$) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p < 0,0001$). Os valores que melhor permitiram discriminar subgrupos em alto e baixo riscos foram: extensão de defeito isquêmico ao SPECT > 10% e fração de ejeção do VE < 40%, e mais de 50% dos pacientes que apresentaram isquemia quantificável inferior a 10% tiveram eventos cardíacos futuros.

Outra indicação da cintilografia de perfusão miocárdica é na estratificação de risco pré-operatório. Um trabalho bem elaborado foi conduzido por Hendel et al. e avaliou o poder de estratificação da cintilografia pré-cirurgia vascular eletiva de grande porte. Foram incluídos 380 homens e 187 mulheres candidatos à cirurgia vascular eletiva, e que se submeteram à avaliação com cintilografia de perfusão miocárdica com emprego de Tálio-201 e dipiridamol.[36] A taxa de eventos perioperatória e de sobrevida livre de eventos foi similar em homens e mulheres. Um estudo funcional positivo esteve associado com um incremento do risco em desenvolver eventos da ordem de 3,9 vezes no sexo masculino e 5,5 vezes no sexo feminino. Uma revisão analisou um conjunto de cinco trabalhos que avaliaram o papel da cintilografia de perfusão miocárdica na estratificação de risco pré-operatório mostrou que ela é bastante sensível e possui um poder de predição negativa bastante elevada, da ordem de 98%.[37] Contudo, se todos os subgrupos de risco, baseados em achados clínicos e de eletrocardiograma, fossem incluídos na análise, seria possível observar uma redução da especificidade e do valor de predição positivo. Portanto, recomenda-se que os estudos funcionais, aqui representados pela cintilografia de perfusão, sejam realizados ou indicados apenas para o subgrupo de pacientes com risco intermediário. Pacientes com baixo risco de doença arterial coronária não devem ser referidos para uma avaliação funcional, e os pacientes de alto risco devem ser referidos diretamente para um estudo cinecoronariográfico visando a determinar a gravidade e a planejar o tratamento mais adequado para o paciente. Portanto, desde que se respeitem os princípios de indicação do teste, observa-se um elevado valor da cintilografia como teste de estratificação de risco pré-operatório. Algumas das indicações para cintilografia de perfusão miocárdica como teste de estratificação de risco pré-operatório são resumidas na Tabela II.

Tabela II. Indicações para estratificação de risco pré-operatório
1. Dor torácica a esclarecer compatível com angina
2. História pregressa de infarto agudo do miocárdio
3. Alteração eletrocardiográfica não justificada
4. Mais de dois fatores de risco intra-operatório
5. Aterosclerose generalizada
6. Diabete melito
7. Cirurgia vascular de alto risco (aneurismectomia)

Perfusão por tomografia por emissão de pósitrons (PET)

Com a crescente disponibilidade da tomografia por emissão de pósitrons em nosso meio bem como em outros países, crescente interesse tem emergido quanto as possíveis vantagens deste tipo de tecnologia na avaliação da doença arterial coronária. Aliado ao fato de permitir a obtenção de imagens com resolução espacial significantemente superior à obtida com técnicas convencionais de tomografia por emissão (SPECT), este tipo de tecnologia sofre menos com artefatos de atenuação e possibilita estimar de forma quantitiativa a reserva de fluxo coronário.

Inicialmente, muitas das aplicações ficavam restritas a centros que possuíam aceleradores de partículas (Ciclotrons) instalados em íntima proximidade com os serviços diagnósticos, pois empregavam marcadores de fluxo sangüíneo miocárdico que exibiam meia-vida física muito curta. Exemplo clássico deste tipo de agente é a amônia (NH_3), marcada no nitrogênio-13, que apresenta uma meia-vida física de apenas 10 minutos. Portanto, após produção pelo ciclotron, o composto tem que ser rapidamente administrado ao paciente, com rápida aquisição das imagens tomográficas de emissão. Esse tipo de composto se concentra no miocárdio em proporção ao fluxo sangüíneo miocárdico e, portanto, medidas da reserva de fluxo coronário podem ser empregadas por meio de modelos de cinética compartimental, caracterizando de forma não-invasiva a fisiologia vascular coronária em várias situações. Índices quantitativos de reserva de fluxo coronário permitem diferenciar indivíduos normais daqueles com obstruções em grau intermediário e com obstrução acentuada dos vasos coronários [38-39]. Nestes trabalhos, observou-se também que a reserva de fluxo, quando medida pela PET, se correlaciona de forma bastante significativa com a área porcentual de estenose e o diâmetro mínimo luminal do vaso coronariano acometido. Contudo, mais interessante é o fato de se detectar reservas de fluxo coronário alteradas em pacientes com doença ateromatosa do vaso coronário, porém sem nível de obstrução significativo detectad à angiografia. Alguns autores defendem que esse é o principal motivo pela qual a PET pode mostrar índices um pouco inferiores de especificidade em comparação aos valores de sensibilidade muito elevados.[40]

Outros marcadores têm despertado crescente interesse clínico, como é o caso do Rubidium-82, que de forma análoga ao potássio se concentra no músculo cardíaco em proporção ao fluxo sangüíneo miocárdico regional. Como vantagens, ele apresenta o fato de ser produzido em sistemas de geradores portáteis ($^{82}Sr/^{82}Rb$), disponíveis comercialmente em outros países, os quais eliminam a dependência de um sistema de produção (ciclotron) instalado ao lado do equipamento de PET dedicado. Alguns trabalhos mais recentes empregando esse tipo de marcador têm demonstrado sensibilidades superiores a 90% e níveis de acurácia diagnóstica próximos de 90%.[41]

Resumo

As principais aplicações clínicas da cintilografia de perfusão miocárdica no diagnóstico de doença arterial coronária são apresentadas de forma crítica e atualizada. Os princípios funcionais que definem uma resposta isquêmica por meio da cintilografia são discutidos, com suas vantagens e limitações.

Uma revisão da literatura especializada é também feita quanto ao papel do método na estratificação de risco de pacientes em situações clínicas específicas. O valor prognóstico do método é discutido nos pacientes sem doença arterial coronária conhecida, nos pacientes com doença arterial conhecida, com e sem angina estável, angina instável e em candidatos à cirurgia vascular ou não-vascular de grande porte.

Bibliografia

1. American Heart Association. Heart and stroke facts:1995 statistical supplement. Dallas: American Heart Association, 1994.
2. Beller GA. Clinical nuclear cardiology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995; 82-136.
3. Holmberg S, Serzysko W, Varnauska E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. Acta Med Scand 1971; 190:465-80.
4. Helas HW, Barnmeyer J, Wink K, et al. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man: I. training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise. Basic Rps Cardiol 1976; 71:658-75.
5. Gibson RS, Watson DD. Clinical applications of myocardial perfusion scintigraphy with thallium-201. Progr Cardiol 1983; 12:67-112.
6. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation 1989; 80:87-98.
7. Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, Cocanougher MK, Roberts R, Verani MS. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1990; 15:318-29.
8. Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. J Nucl Med 1990; 31:1168-79.
9. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, et al. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. J Am Coll Cardiol 1989; 14:1689-99.
10. Beller GA. Clinical nuclear cardiology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995; 82-136.
11. Pennel DJ. Cardiac stress. In: Murray IPC, Ell PJ (eds.). Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999; 1369-86.
12. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, Gagnon D, Arsenault A. Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic, and angiographic findings. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1684-91.
13. Gregoire J, Theroux P. Detection and assessment of unstable angina using myocardial perfusion imaging: comparison between technetium-99m sestamibi SPECT and 12-lead electrocardiogram. Am J Cardiol 1990; 66:42E-46E.

14. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylors R, Fulmer H, Stowers SA. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1016-22.
15. Steingart R, Wessertheil-Smoller S, Tobin JN, Wexler J, Budner N. Nuclear exercise testing and the management of coronary artery disease. J Nucl Med 1991; 32:753-8.
16. DePuey EG, Rozanski A. Gated Tc-99m sestamibi SPECT to characterize fixed defects as infarct or artifact. J Nucl Med 1992; 33:927.
17. Berman DS, Kiat HS, Van Train KF, Germano G, Maddahi J, Friedman JD. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi: comparative analysis of available imaging protocols. J Nucl Med 1994; 35:681-8.
18. Milavetz JJ, Miller TD, Hodge DO, Holmes DR, Gibbons RJ. Accuracy of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with stents in native coronary arteries. A J Cardiol 1998; 82: 857-61.
19. Berman DS, Kiat H, Van Train K, Garcia E, Friedman J, Maddahi J. Technetium 99m sestamibi in assessment of chronic coronary artery disease. Semin Nucl Med 1991; 21:190-212.
20. Brown KA, Altland E, Rowen M. Prognostic value of normal technetium-99m sestamibi cardiac imaging. J Nucl Med 1994; 35:554-57.
21. Zaret BL, Wackers FJT. Nuclear cardiology. N Engl J Med 1993; 329:775-83, 855-63.
22. Zaret BL, Wackers FJT, Soufer R. Nuclear cardiology. In Braunwald E. (ed.) Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 276-311.
23. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, Finkelstein DM, Strauss HW, Boucher CA. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. N Engl J Med 1987; 317:1485-9.
24. Hurwitz GA, Fox SP, Driedger AA, Willems C, Powe JE. Pulmonary uptake of sestamibi on early post-stress images: angiographic relationships, incidence and kinetics. Nucl Med Commun 1993; 14:15-22.
25. Weiss AT, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1987; 9:752-9.
26. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: validation of models based on these tests. Circulation 1992; 85:237-48.
27. Pancholy SB, Fattah AA, Kamal AM, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single-photon emission computed tomographic imaging in women. J Nucl Cardiol 1995; 2:110-16.
28. Machecourt J, Longere P, Fagret D, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect: study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. J Am Coll Cardiol 1994; 23:1096-1106.
29. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1995; 26:639-47.
30. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation 1996; 93:905-14.
31. Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, Chaitman BR, Miller DD. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. Circulation 1994; 89:615-22.
32. Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JI, Santos-Ocampo C, McClellan JR. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1202-8.
33. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1995; 76:236-40.
34. Miller DD, Stratmann HG, Shaw L, et al. Dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography as an independent predictor of cardiac event-free survival after acute ischemic events. J Nucl Cardiol 1996; 194; I:72-82.
35. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1333-40.
36. Hendel RC, Chen MH, L'Italien GJ, et al. Sex differences in perioperative and long-term cardiac event-free survival in vascular surgery patients: an analysis of clinical and scintigraphic variables. Circulation 1995; 91:1044-51.
37. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. N Engl J Med 1995; 333:1750-56.
38. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, Phelps ME, Schelbert HR. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. Circulation 1995; 91:1944-51.
39. Beanlands RS, Muzik O, Melon P, Sutor R, Sawada S, Muller D, Bondie D, Hutchins GD, Schwaiger M. Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1465-75.
40. Schindler TH, Facta AD, Prior JO, Campisi R, Imbushi M, Kreissl MC, Zhang XL, Sayre J, Dahlbom M, Schelbert HR. PET-measured heterogeneity in longitudinal myocardial blood flow in response to sympathetic and pharmacologic stress as a non-invasive probe of epicardial vasomotor dysfunction. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33:1140-9.
41. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 1052-8.

Viabilidade Miocárdica

Pontos-chave

- Miocárdio hibernado caracteriza disfunção ventricular esquerda em repouso por causa da perfusão miocárdica reduzida, mas suficiente para manter a viabilidade do tecido.
- Cerca de um terço dos pacientes portadores de doença arterial coronária e disfunção ventricular apresenta miocárdio hibernado, que pode cursar com disfunção sistólica, diastólica ou ambas.
- O mecanismo de captação miocitária do 201Tl ocorre em paralelo com a captação do K+, ou seja, dependente da integridade da bomba Na+-K+ presente apenas em células vivas.

Introdução

Pacientes com insuficiência coronária crônica e disfunção do ventrículo esquerdo resultam em uma subpopulação na qual a revascularização pode significar importante melhora regional ou global na função ventricular, assim como na melhora dos sintomas e potencial alteração da história natural da doença. A fisiopatologia que sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica, hibernação ou atordoamentos múltiplos que podem coexistir no mesmo paciente é revertida pela intervenção que restabelece o fluxo sangüíneo para o músculo cardíaco.[1,2]

Os casos em que o estado do miocárdio é potencialmente reversível têm em comum a preservação da integridade da membrana celular e suficiente preservação da atividade metabólica, que mantém a função celular mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição.

O prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica continua pobre apesar dos avanços da terapia médica. O tratamento de escolha ainda é o transplante cardíaco, porém ele esbarra nos números de doadores e na imensa demanda pelos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Os portadores de cardiomiopatia dilatada de causa não-isquêmica se apóiam nos medicamentos, mas os de causa isquêmica podem ser encaminhados para uma terapia de revascularização se houver boas condições clínicas para a intervenção. Considerando que não há impedimento para essa conduta, podemos definir pelo estudo de metabolismo de glicose (^{18}FDG) e pelo estudo de perfusão miocárdica (^{82}Rb, $^{13}NH_3$, ^{201}Tl, ^{99m}Tc-Sestamibi/Tetrofosmin) se haverá benefício direto na recuperação do paciente.

Várias investigações têm demonstrado maior benefício da revascularização sobre o tratamento clínico em pacientes com disfunção cardíaca que tiveram angina como início dos sintomas. Diversos são os trabalhos que demonstram resultado no específico subgrupo dos revascularizados, em detrimento dos que receberam apenas terapia medicamentosa. Como a cirurgia oferece sério risco para esse tipo de paciente, é importante determinar previamente se ele será realmente beneficiado com o procedimento. Para tal, é necessário saber se há músculo viável e se sua massa é significativa. Sabemos que a fração de ejeção de repouso é um excelente preditor de sobrevida em pacientes com doença coronária obstrutiva e que áreas hipoperfundidas e hipocontráteis podem ser detectadas por alguns métodos, entre eles a medicina nuclear em cardiologia.

Para melhor entendimento a respeito de viabilidade miocárdica, é necessário compreender a definição de miocárdio hibernado, que caracteriza disfunção ventricular esquerda em repouso por causa da perfusão miocárdica reduzida, mas suficiente para manter a viabilidade do tecido. A redução na contratilidade miocárdica e da demanda metabólica basal funciona como mecanismo protetor, capaz de manter a viabilidade em um tecido hipoperfundido.[2] Há casos em que o fluxo sangüíneo basal pode ser normal, porém isquemias repetidas levam a um estado de hibernação. O miocárdio hibernante é caracterizado por uma persistente disfunção ventricular que melhora quando se elimina a isquemia. Esse mecanismo crônico, denominado *down regulation*, que diminui a função contrátil, é protetor, produz redução na demanda de oxigênio e assegura a sobrevivência dos miócitos.[2,3]

Diferentes graus de alterações histológicas têm sido observados no miocárdio hibernante, variando de uma desdiferenciação (fenótipo fetal) à degeneração celular. A primeira tem sido associada a *stunning* ou atordoamentos repetitivos, enquanto a segunda, com maior extensão de fibrose, tem sido associada a baixo fluxo coronário e maior tempo para recuperação após revascularização. Esses padrões histológicos podem sugerir uma evolução contínua do primeiro para o segundo que termina em formação de fibrose se a revascularização não for realizada. Realmente, muitos estudos têm demonstrado o valor clínico desse diagnóstico precoce na identificação e na revascularização dos segmentos para minimizar fibrose, morbidade e eventos adversos. Beanlands concluiu que em pacientes com disfunção acentuada, a quantidade de fibrose foi um preditor independente na recuperação funcional após a revascularização.[4]

Nos casos em que há viabilidade no músculo investigado, a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) proporciona melhora do desempenho cardíaco, redução de mortalidade, redução de sintomas de insuficiência cardíaca e maior tolerância ao esforço físico.[4,5] Porém, se prolongada, essa hibernação pode acarretar anormalidades estruturais graves até perda irreversível da capacidade contrátil segmentar.

O tempo entre revascularização e retorno à normalidade funcional é variável (horas a meses), e diretamente relacionado à duração da hibernação. A melhora da fração de ejeção de ventrículo esquerdo é diretamente proporcional à massa e ao número de segmentos miocárdicos com disfunção, porém, viáveis. Cerca de um terço dos pacientes portadores de DAC (doença arterial coronária) e disfunção ventricular apresenta miocárdio hibernado, que pode cursar com disfunção sistólica, diastólica ou ambas.[4,5] A apresentação clínica predominante pode não ser angina, mas dispnéia, por elevação da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo.

Existem três categorias metodológicas para investigação de viabilidade miocárdica: pesquisa de função ventricular, imagens de perfusão miocárdica e imagens de metabolismo miocárdico. Basicamente, as técnicas mais amplamente utilizadas são: ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica com Tálio-201, Tecnécio 99m, Sestamibi, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética

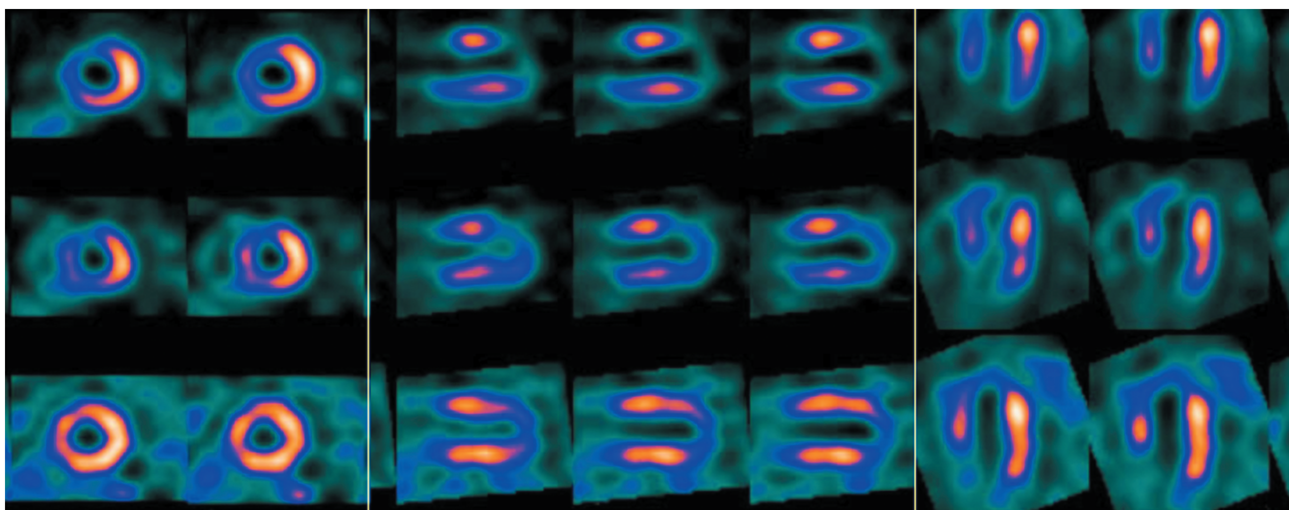


Figura 1. Nos cortes transversais, eixo longo vertical e horizontal observamos de cima para baixo as cintilografias de perfusão miocárdica de estresse, redistribuição e reinjeção. Vemos que na redistribuição não há melhora da perfusão ântero-apical do VE, enquanto a reinjeção evidencia que essa área é totalmente viável e que, portanto, o paciente será beneficiado com a cirurgia.

(RM). A viabilidade miocárdica pode ser detectada pela persistência de perfusão, atividade metabólica ou melhora contrátil após estímulos apropriados em segmentos miocárdicos com disfunção, o que não acontece em áreas de fibrose. Essa investigação também é particularmente importante nos pacientes com disfunção ventricular grave, nos quais se faz a triagem de transplante cardíaco *versus* revascularização miocárdica.[6-9]

Estudo de redistribuição com Tálio-201

A parede da célula miocárdica constitui uma membrana semipermeável que permite, seletivamente, a passagem de determinadas substâncias para o interior e para o exterior da célula. Esta apresenta um mecanismo de bomba Na^+-K^+ que transporta ativamente Na^+ para o extra e K^+ para o intracelular. A energia necessária para esse processo provém da quebra de moléculas de ATP. O mecanismo de captação miocitária do ^{201}Tl ocorre em paralelo com a captação do K^+, ou seja, dependente da integridade da bomba Na^+-K^+ presente apenas em células vivas. Os protocolos em geral utilizados são:

Com estresse (físico ou farmacológico)

Permite a detecção simultânea de isquemia e de viabilidade. Injeta-se o ^{201}Tl no estresse máximo e as imagens obtidas após 10 minutos. Defeitos de perfusão representam isquemia ou fibrose. Imagens de redistribuição (após 4 horas) possibilitam diagnosticar músculo viável representado pelo preenchimento dos defeitos de perfusão, porém, defeitos persistentes após 4 horas não necessariamente representam fibrose. Nesses casos, reinjeção do traçador e obtenção de imagens após 6 a 24 horas esclarecem o diagnóstico.

A captação tardia ocorre por causa da exposição contínua da membrana do miócito a níveis de traçador que recircula pela corrente sangüínea, em razão da elevada meia-vida (aproximadamente 73 horas). Acredita-se que uma concentração suficiente do ^{201}Tl seja necessária para permitir visualização da redistribuição em defeitos perfusionais importantes, o que justifica a reinjeção e a obtenção de imagens após 24 horas.

Em repouso

As imagens são obtidas em dois períodos: 15 minutos após injeção do traçador e redistribuição após 4 a 6 horas. Defeitos de perfusão em repouso, que demonstram subseqüente redistribuição, são indicativos de viabilidade. A fração de extração de primeira passagem é alta (82%) e não é afetada pela redução de pressão de perfusão secundária a lesões epicárdicas. Depois da captação inicial existe um mecanismo contínuo de troca do tálio intra e extracelular dando início ao fenômeno da redistribuição. Redistribuição positiva para uma área antes hipocaptante é sinal de viabilidade miocárdica.[6,7,9]

Estudos demonstraram que o valor preditivo positivo da cintilografia de perfusão miocárdica com Tálio-201 (associado a reinjeção e obtenção de imagens após 24 horas) em relação à melhora funcional após revascularização do miocárdio é de 80% a 87%, e o valor preditivo negativo, de 82% a 100%.

A provável explicação para ausência de melhora funcional em alguns casos cuja viabilidade fora demonstrada é a presença de cicatriz fibrótica subendocárdica, porém, mesmo esses casos se beneficiam da revascularização pela redução da disfunção isquêmica induzida por estresse ou reinfarto.

As limitações dessa técnica consistem em baixa qualidade de imagem em pacientes obesos, artefatos de atenuação que podem ser interpretados como defeitos de perfusão e pouca capacidade de diferenciar entre viabilidade endocárdica e epicárdica.

Estudo com ^{99m}Tc-Sestamibi

Imagens com substâncias marcadas com ^{99m}Tc não apresentam redistribuição significativa após injeção endovenosa em repouso, porém, alguns estudos demonstraram resultados semelhantes ao estudo de redistribuição com ^{201}Tl em termos de sensibilidade e de especificidade. Acredita-se que essa semelhança seja decorrente da alta extração de ^{99m}Tc-Sestamibi ou ^{99m}Tc-Tetrofosmin em regiões de baixo fluxo com miócitos viáveis.

A captação e a retenção desses traçadores são dependentes da integridade tanto da membrana celular quanto da função mitocondrial. Esses agentes se ligam à membrana mitocondrial e deste modo identificam miocárdio hibernado, já que as mitocôndrias não apresentam lesões irreversíveis.

A vantagem do uso desses agentes consiste nos aspectos físicos do Tecnécio e na realização de gated-SPECT, que demonstra espessamento sistólico e função cardíaca. Defeito de perfusão associado a adequado espessamento miocárdico sugere viabilidade.[6,8]

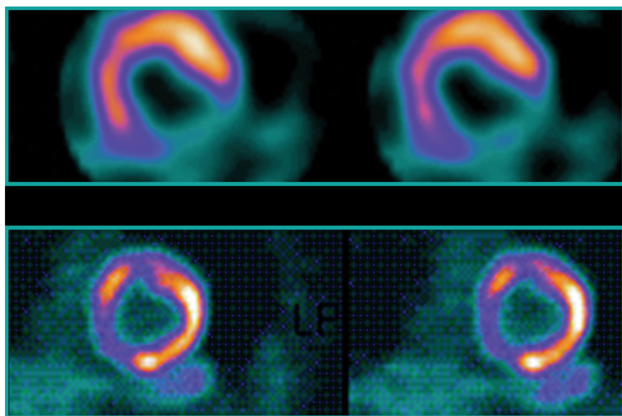


Figura 2. Na parte superior observamos os cortes do eixo longo vertical e eixo curto do ventrículo esquerdo em repouso. Mostram defeitos de perfusão ao Tálio-201 nas paredes inferior e lateral do ventrículo esquerdo. Na parte inferior da figura observamos nos mesmos cortes a distribuição da flúor-desoxiglicose marcada com flúor-18. Vemos metabolismo de glicose em todo o miocárdio mostrando que há viabilidade miocárdica em todo o ventrículo esquerdo.

Os estudos são realizados após estresse e repouso quando se deseja também detectar isquemias em outras áreas além daquela em que a viabilidade foi pesquisada. Quando o estudo se propõe apenas verificar a viabilidade, o protocolo consiste em aquisição de imagens uma hora após injeção de 740 MBq de ^{99m}Tc-Sestamibi em jejum e repouso, adquirido de forma sincronizada ao ECG. O estudo com duplo isótopo, Tálio-201 de repouso e Sestamibi sincronizado ao ECG também é utilizado na detecção de viabilidade e é um exame que pode ser realizado em menor tempo.

Em razão das melhores características físicas do Tecnécio-99m, essas substâncias permitem o benefício adicional do estudo sincronizado que permite a aquisição simultânea da perfusão e da função miocárdica. Esse tipo de aquisição melhorou significativamente a sensibilidade e a acurácia na determinação da viabilidade.[8]

Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

É considerado o exame padrão de referência como método não-invasivo de detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo miocárdico.

A célula miocárdica utiliza o ácido graxo como principal substrato energético quando em jejum, sendo substituído pela glicose após as refeições. Células cronicamente isquêmicas são hipóxicas e, portanto, incapazes de realizar metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, dependem de forma exclusiva da glicólise anaeróbica para manter a viabilidade. Desse modo, miócitos hipoperfundidos apresentam maior fração de extração de glicose. Os traçadores mais usados são ^{82}Rb,$^{13}NH_3$ (perfusão) e ^{18}F-fluordesoxiglicose (FDG) (metabolismo).

Rubídio-82 tem meia-vida de 75 segundos, provida por gerador, e necessita de uma bomba de infusão especial dentro da sala de exames para administração imediata. Seu uso tem se tornado mais difuso e, com isso, os preços estão se adequando para um uso mais amplo. Nitrogênio-13-Amônia possui meia-vida aproximada de 10 minutos. As imagens são obtidas simultaneamente com a injeção do traçador, e o tempo total de aquisição é de cerca de 20 minutos. Entretanto, no Brasil, atualmente os hospitais estão se organizando para possuir seus próprios cíclotrons e, com isso, permitir a utilização de radioisótopos com meia-vida muito curta, como é o caso do nitrogênio. Substituímos os estudos de perfusão por Tálio-201 ou Sestamibi/Tetrofosmin marcados com Tecnécio-99m.

FDG marcado com flúor-18 é transportado ativamente para o interior do miócito em que é fosforilado pela enzima hexocinase, demonstrando metabolismo celular. As imagens são adquiridas após sobrecarga oral e/ou

administração endovenosa de insulina regular, com algumas diferenças metodológicas em pacientes diabéticos.

Por meio dessa técnica, os pacientes que se beneficiam de revascularização consistem naqueles com perfusão e metabolismo preservados ou dissociação entre perfusão e metabolismo (*PET Mismatch*), ou seja, hipoperfusão associada à captação de glicose normal ou elevada. Quando as imagens demonstram redução concordante de perfusão e captação de FDG, significa presença de cicatriz fibrótica, ou seja, dano miocárdico irreversível.[13] O protocolo mais utilizado consiste na obtenção de imagem de perfusão em repouso seguido pela captação de FDG.

Lee et al., em estudo com 137 pacientes portadores de doença arterial coronária e disfunção ventricular, demonstraram taxa livre de eventos cardíacos não fatais em 17 (± 9) meses de 52% *versus* 92% para pacientes com viabilidade miocárdica demonstrada por PET, tratados com método clínico e de revascularização miocárdica, respectivamente.[11] Di Carli et al. demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pelo PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em um ano.[6,7]

Algumas limitações dessa técnica consistem em: cerca de 10% dos pacientes com diabete melito apresentam resultados inconclusivos em razão de déficit de captação do radiotraçador; baixa precisão com imagens obtidas na primeira semana pós-infarto do miocárdio, possivelmente por resposta inflamatória.

Estudos demonstraram valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 48% a 94% e 73% a 96%, respectivamente, para detecção de miocárdio viável, além de sensibilidade de 85% a 90% e especificidade de 75% a 80% como preditor de melhora funcional após revascularização.[4,5,11-15]

Estudos de viabilidade comparativos entre PET e ^{201}Tl SPECT demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos. Em relação ao ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT, a concordância de resultados foi de apenas 42% em estudo de Arrighi et al.[16]

Quando comparado ao ecocardiograma de estresse com dobutamina, o PET demonstrou viabilidade em 97% dos segmentos que apresentaram melhora funcional após infusão de dobutamina, enquanto apenas 29% a 57% dos segmentos viáveis ao PET demonstraram melhora com dobutamina ao ecocardiograma, como relatado por Sawada et al.[17]

Resumo

A cardiologia nuclear no Brasil tem sido atualizada de forma paralela aos grandes centros internacionais. Atualmente, já está disponível a tomografia com emissão de pósitrons que realiza exames metabólicos capazes de detectar a viabilidade miocárdica.

A metodologia radioisotópica desenvolveu-se com novos traçadores, novas modalidades de estresse, novas aplicações, novos avanços tecnológicos nos aparelhos de aquisição e nos processamentos de imagem.

Os estudos com medicina nuclear são fisiológicos e retratam o aspecto funcional e metabólico da função cardíaca.

Bibliografia

1. Kockle FJ, Baiard MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclede imaging- executive summary: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1318-33.
2. Braunwald E, Rutherford J. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium". J Am Coll Cardiol 1986; 8:1467-70.
3. Mari Strauss WH. Detection and characterization of hibernating myocardium- Nucl Med Commun 2002; 23:311-22.
4. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization: The importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. JACC 2002; 40:1735-43.
5. The Multicenter Posinfarction Study Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309:331-6.
6. Di Carli MF, Asgarzadie F, Sherbert et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure syntoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:3436-44.
7. Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS. The art and science of predicting postrevascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. JACC 2002; 40:1744 –7.
8. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, et al. Comparison of rest thallium-201 and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1592-7.
9. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: State of the art and new developments. J Nucl Cardiol 1996; 3:516-37.
10. Perrone-Fillardi P, Chiarello M. The identification of myocardial hibernation in patietes with ischemic heart failure by echocardiography and radionuclide studies. Progr Cardiovasc Dis 2001; 43:419-32.
11. Lavine M, McGill C, Ahlberg A, Heller GV, et al. Functional assessment with eletrocardiographic gated single photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. Am J Cardiol 1999; 83:1-5.
12. Udelson JE, Coleman PS, Metherral J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: Comparison of rest scintigraphy with 201-Tl and 99mTc-seatamibi. Circulation 1994; 89:2552-61.
13. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease with advanced studies with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1992;

20:559-65.
14. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, et al. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. Circulation 1997; 96:793-800.
15. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: Relative efficacy of medical therapy and revascularization. Circulation 1994; 90:2687-94.
16. Arrighi JA, Ng CK, Dey HM, Wackers FJ, Soufer R. Effect of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technetium-99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. Am J Cardiol 1997; 80:1007-13.
17. Sawada S, Bapat A, Vaz D, We Kesler J, Fineberg N, Greene A, Gradus-Pizlo I, Feigenbaum H. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 42:2099-105.

Gálio-67

Pontos-chave

- O Gálio-67 age como um análogo do ferro. Uma vez injetado na circulação sanguínea na forma de citrato, ele se liga aos sítios livres da transferrina.
- O complexo gálio-transferrina circulante se acumula em inflamações devido a alteração do espaço capilar e ao aumento dos espaços endoteliais se fixando às proteínas dos tecidos, lactoferrinas e siderófilos de baixo peso molecular.
- O Gálio-67 por ser um agente marcador de tecido inflamado pode ser utilizado para o diagnóstico de atividade inflamatória no miocárdio.
- A incidência de miocardite e cintilografia com Gálio-67 negativa foi de apenas 1,8% (1/57). Concluiu ainda que a cintilografia seriada pode diminuir sensivelmente o número de biópsias em pacientes com miocardite comprovada.
- Os poucos trabalhos realizados em nosso meio permitem sugerir a cintilografia como um instrumento diagnóstico alternativo para confirmar e principalmente afastar comprometimento inflamatório cardíaco nas fases aguda e crônica da febre reumática.

O Gálio-67 age como um análogo do ferro. Uma vez injetado na circulação sangüínea na forma de citrato, ele se liga aos sítios livres da transferrina. Alguns autores ainda valorizam sua ligação aos leucócitos, mas com certeza é um mecanismo de ação de valor bem menor.[1] O complexo gálio-transferrina circulante se acumula em inflamações devido a alteração do espaço capilar e ao aumento dos espaços endoteliais fixando-se às proteínas dos tecidos, lactoferrinas e siderófilos de baixo peso molecular. Também encontramos linfócitos e macrófagos ligados ao complexo.

Aplicações clínicas

Miocardite

Miocardite é uma doença caracterizada pela presença de inflamação focal ou difusa no miocárdio. Pode ser causada por infecção, estado de hipersensibilidade, radiação, venenos, agentes físicos e drogas.[1,2] As formas clínicas são as miocardites aguda, subaguda e crônica. Enquanto na Europa e nos EUA a causa mais comum é a infecção por vírus, no Brasil há, além das viroses, grande incidência da doença de Chagas e da febre reumática.

Esta doença tem um diagnóstico difícil, porque sua apresentação clínica varia da forma assintomática até os quadros fatais com insuficiência cardíaca de rápida evolução. Em geral, a ICC é a principal manifestação da miocardite, apresentando-se sob a forma de cardiomiopatia dilatada. Pode ser aguda, logo após uma doença viral com grave disfunção ventricular, ou lenta e progressiva, com declínio gradual da função cardíaca.[3,4] Disfunção diastólica ventricular pode ainda ser a única manifestação da miocardite.

A medicina nuclear pode ser útil na avaliação funcional e prognóstica por meio da ventriculografia radioisotópica, que também pode avaliar resultados terapêuticos. Entretanto, esse teste não diferencia a miocardite de uma cardiomiopatia idiopática, cujo tratamento está praticamente restrito aos utilizados em ICC.

A miocardite linfocitária é a mais freqüente e seu padrão histológico está associado a infecções virais das quais o enterovírus Coxsackie B é o agente etiológico mais comum. Acredita-se que 2% a 5% da população que adquire uma infecção viral poderá apresentar algum grau de envolvimento cardíaco.

O Gálio-67, por ser um agente marcador de tecido inflamado, pode ser utilizado para o diagnóstico de atividade inflamatória no miocárdio. Diante da suspeita de miocardite ou cardite de uma forma geral, o Gálio-67 pode ser muito útil não só no diagnóstico como também no acompanhamento terapêutico.

Vários centros, incluindo o InCor-FMUSP, utilizam Gálio-67 no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita de miocardite.[5] O'Connell et al. estudaram 68 pacientes consecutivos com cardiomiopatia dilatada utilizando Gálio-67 e biópsia endomiocárdica (BEM) como padrão de referência.[6] Dos pacientes que tiveram BEM positiva, 87% também tiveram suas cintilografias com Gálio-67 positivas e apenas 14% das BEM negativas ($p < 0,001$). A incidência de miocardite e cintilografia com Gálio-67 negativa foi de apenas 1,8% (1/57). Con-

Quadro 1. Agentes infecciosos causadores de miocardite

Bactérias	*Brucella*, *Clostridium*, estafilococos, estreptococos, gonococos, *Haemophilus*, *Legionella*, meningococos, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, pneumococos, *Salmonella*
Vírus	Adenovírus, arbovírus, coxsackie, citomegalovírus, echovírus, encefalomiocardite, Epstein-Barr, hepatite, HIV, influenza, rubéola, varicela
Fungos	*Actinomyceto*, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococo*, histoplasma, *Nocardia*
Espiroquetas	*Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*
Helmintos	Equinococo, esquitossomos, *Toxocara*
Protozoários	*Entamoeba*, *Leishmania*, *Trypanossoma*, *Toxoplasma*

cluiu ainda que a cintilografia seriada pode diminuir sensivelmente o número de biópsias em pacientes com miocardite comprovada. Conclusão semelhante foi a de Wakafuji et al., em estudo de pacientes com miocardite aguda e BEM, no qual identificou pacientes em atividade inflamatória no miocárdio e eliminou a necessidade de biópsias em série.[7] Camargo et al., do InCor-FMUSP, estudaram 44 pacientes entre dez meses e quinze anos portadores de cardiomiopatia dilatada. Aliado a BEM, comprovaram 87% de sensibilidade e 81% de especificidade. Nesse trabalho, no qual as crianças eram submetidas a imunosupressão, perceberam que a maioria das cintilografias negativas correspondiam a BEM com atividades inflamatórias discretas.[8] Porém, aquelas com atividade moderada ou intensa, nas quais está indicada a imunosupressão, a correlação entre os exames era muito alta.

Cardiomiopatia chagásica

A doença de Chagas, no Brasil, atinge 8 milhões de habitantes em fase de vida socialmente ativa e, portanto, merece estudos especiais com diagnóstico precoce. Embora seja uma doença endêmica na América Latina, no Brasil o porcentual com tropismo cardíaco é muito alto.

A cardiomiopatia chagásica apresenta infiltrado inflamatório difuso em graus variados e, portanto, se comporta como uma miocardite crônica. Bocchi et al. estudaram, no InCor-FMUSP, pacientes chagásicos pareados com portadores de cardiomiopatia idiopática, em graus variados de ICC segundo a NYHA, com ressonância magnética, Gálio-67 e BEM. O processo inflamatório foi diagnosticado pelo Gálio-67 em 80% dos casos.[9] Os pacientes com atividade inflamatória miocárdica são os que em maior grau deverão ter suas atividades sociais diminuídas pela ICC, e são de pior prognóstico.

Sarcoidose

Sarcoidose é uma doença granulomatosa rara, de etiologia desconhecida e que pode afetar qualquer órgão, inclusive o coração. Embora incomum, tem amplo espectro de manifestações clínicas e é potencialmente fatal. Mesmo com os mais modernos avanços nos diagnósticos cardiológicos, sarcoidose cardíaca ainda é de difícil diagnóstico devido a sua progressão subclínica. Mesmo a biópsia endomiocárdica tem baixa sensibilidade (20% a 30%), além de outras patologias não-granulomatosas que são flagradas com freqüência . A incidência de alterações ao ECG é da ordem de 22%, quando comparados a pacientes sadios com as mesmas características antropomórficas (17%; $p < 0,025$).

Pacientes com taquicardia ventricular têm mais positividade à cintilografia com Gálio-67 quando comparados aos sem arritmias (71,4 % x 14,3%). Quando tratados com corticosteróide, 83% normalizaram o estudo.

Cardite reumática

A febre reumática é uma doença auto-imune desencadeada por cepas reumatogênicas do agente bacteriano *Streptococcus* em indivíduos susceptíveis. A cardite constitui o componente mais importante da doença, e a febre reumática é ainda considerada a única causa de doença valvar adquirida. Ela pode ser aguda ou crônica e ocorre em cerca de 30% a 60% dos pacientes, dependendo da freqüência e da intensidade do envolvimento cardíaco durante a fase aguda.[10]

Tem sido identificado um renovado interesse com respeito aos fatores epidemiológicos e fisiopatológicos na febre reumática, sendo descrito número crescente de casos em países desenvolvidos. Por outro lado, a fase aguda da febre reumática continua sendo um problema atual de saúde pública em crianças de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Nestes países, reconhece-se uma evolução mais freqüente para a forma grave de cardite, com maior incidência de ICC e óbito por doença cardiovascular.

Atualmente, a doença é diagnosticada empregando-se os critérios de Jones, nos quais a cardite é descrita como a principal manifestação.[10] Outro fator a ser considerado é que o diagnóstico de cardite constitui fator prognóstico dos mais importantes na fase aguda da febre reumática. Entretanto, testes utilizados na rotina clínica para monitorização de pacientes com febre reumática em fase aguda mostram baixa sensibilidade na detecção da doença cardíaca. Em geral, o diagnóstico é baseado no critério clínico, na maioria das vezes deri-

Tabela I. Correlação entre cintilografia cardíaca com Gálio-67 e biópsia endomiocárdica na fase aguda

	BM positiva	BM negativa	Total
Ga-67 positivo	25	6	31
Ga-67 negativo	0	5	5
Total	25	11	36

BM: biópsia endomiocárdica; Ga-67: cintilografia cardíaca com Gálio-67.

vado dos sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. Achados laboratoriais, eletrocardiográficos e radiográficos são por vezes inespecíficos.

Entre os métodos isotópicos, a cintilografia com citrato de Gálio-67 tem sido empregada no diagnóstico de diversos processos inflamatórios ou infecciosos em atividade, incluindo processos que se caracterizam pelo comprometimento cardíaco primário.[11] Contudo, poucos grupos têm investigado o valor deste método em comparação aos métodos de avaliação utilizados na rotina clínica.

Um trabalho realizado em nosso meio por Soares et al. incluiu pacientes em fase aguda da febre reumática[12] que apresentavam cardite por critério clínico e febre reumática aguda pelo critério de Jones.

Trinta e seis pacientes com febre reumática aguda submeteram-se a cintilografia cardíaca com Gálio-67 e biópsia endomiocárdica (fase I). Destes, nove reportavam como primeiro episódio e 27 com episódio recorrente. As idades variavam entre quatro e vinte anos (10,8 ≠ 4 anos), sendo dezoito do sexo masculino. O diagnóstico clínico de cardite baseou-se nos sintomas e sinais clínicos de ICC (dispnéia, palpitação, edema, cansaço e sopros). Além disso, todos os pacientes apresentavam sorologia confirmatória para a fase aguda incluindo hemograma, taxa de hemossedimentação, proteína C reativa e teste de anti-estreptolisina O. Radiografia de tórax, eletrocardiograma basal e ecocardiograma foram obtidos em todos os pacientes, sendo que a maioria mostrou achados consistentes com o diagnóstico clínico.

Tabela II. Correlação entre cintilografia cardíaca com Gálio-67 e biópsia endomiocárdica na fase crônica

	BM positiva	BM negativa	Total
Ga-67 positivo	1	4	5
Ga-67 negativo	0	14	14
Total	1	18	19

Com o objetivo de realizar avaliação longitudinal, dezenove pacientes foram selecionados de forma aleatória para realizar cintilografia com Gálio-67 de controle em intervalo de tempo que variou de três a dez meses (média = 4,6 meses) após o evento agudo (fase II). Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para caracterizar a ausência de atividade de doença reumática.

A cintilografia com Gálio-67 foi considerada negativa quando não se identificava qualquer grau de captação em projeção cardíaca. O exame foi considerado positivo quando se identificava captação em projeção cardíaca.

Utilizou-se critério semiquantitativo, sendo que grau discreto (+) foi considerado quando a captação cardíaca foi inferior a captação em costelas, moderada (++) quando a captação cardíaca foi maior que nas costelas, e severa (+++) quando a captação cardíaca foi superior à observada em esterno.

Na fase I do estudo foram obtidos de 3 a 4 fragmentos do septo interventricular direito em 30 pacientes, e em seis pacientes as amostras foram obtidas durante o ato operatório. Os achados histológicos foram classificados como: (1) normal ou reação linfo-histiocítica inespecífica = negativo; (2) miocardite linfocítica discreta, caracterizada por infiltrado linfocítico focal, miocitólise com dano miocárdico; (3) cardite reumática ativa, caracterizada pela presença dos nódulos de Aschoff no miocárdio ou na válvula mitral. Classificações 2 ou 3 foram consideradas indicativas de cardite em atividade.

A cintilografia com Gálio-67 foi positiva para processo inflamatório cardíaco ativo em 31 pacientes (86,1%). Destes, dezesseis apresentaram escore discreto de captação (+); treze, escore moderado (++); e dois apenas, escore severo (+++). Cinco pacientes mostraram resultado cintilográfico negativo.

A biópsia endomiocárdica foi negativa em onze pacientes, e positiva em 25. A Tabela I mostra a correlação entre a cintilografia com Gálio-67 e a biópsia endomiocárdica (BM) na fase aguda.

Concordância entre os resultados da cintilografia e da biópsia endomiocárdica foi observada em 84,3% dos pacientes. É importante mencionar que os casos de discordância entre ambos os testes incluiu apenas casos com cintilografia positiva e biópsia negativa. Portanto, não foram identificados resultados falso-negativos com o emprego da cintilografia.

Dezenove pacientes foram examinados novamente com intervalo de três a dez meses após o evento agudo da febre reumática. Como mencionado anteriormente, a ausência de atividade da doença foi determinada por critérios clínicos e laboratoriais. A cintilografia cardíaca com Gálio-67 foi negativa em quatorze pacientes (73,7%) e positiva em cinco pacientes (26,3%), sendo que, destes, quatro apresentaram grau discreto de captação cardíaca (+) e apenas um apresentou grau mode-

rado (++). A biópsia endomiocárdica foi negativa em dezoito pacientes (94,7%) e positiva em apenas um (5,3%). A Tabela II mostra a correlação entre cintilografia e biópsia endomiocárdica na fase crônica da febre reumática.

Concordância entre a cintilografia e a biópsia endomiocárdica foi observada em 79% dos pacientes. Todos os casos considerados negativos à cintilografia foram igualmente negativos à biópsia endomiocárdica.

Os mecanismos de detecção da inflamação cardíaca pela cintilografia e pela biópsia endomiocárdica são diferentes. Esta diferença, associada a erros de amostragem tecidual pela biópsia endomiocárdica, poderia em parte explicar os resultados discordantes obtidos com ambos os métodos. Esta hipótese pode ser sustentada com o seguimento dos pacientes que apresentaram cintilografia com Gálio-67 positiva e biópsia endomiocárdica negativa na fase aguda da febre reumática. Nestes pacientes foi observado que a cintilografia com Gálio-67 se mostrou negativa no seguimento, mostrando, assim, padrão de imagem completamente diferente da fase aguda e demonstrando regressão da atividade inflamatória, enquanto fatores histológicos permaneceram inalterados (negativos em ambas as fases da doença). Por outra perspectiva, esses achados poderiam representar um resultado falso-negativo da análise histológica, seja por erro de amostragem ou por insuficiência de substrato inflamatório que permitisse qualificar como cardite ativa.

Outro aspecto importante a ser considerado é o achado de cintilografia com Gálio-67 positiva na fase crônica da doença (26,3% dos pacientes), apesar das avaliações clínica e laboratorial se mostrarem negativas. Estes achados poderiam sugerir a possibilidade de existir inflamação de pequeno grau sem que haja manifestação clínica ou expressão laboratorial. Contudo, a possibilidade de falso-positivo da cintilografia não pode ser completamente excluída, uma vez que interpretações de graus discretos de comprometimento são subjetivas e sujeitas a erros de avaliação. Nem sempre o limiar de inflamação tecidual correlaciona-se com o limiar de detecção de atividade inflamatória pela cintilografia com Gálio-67. Igualmente, a expansão de *pool* sangüíneo também poderia levar a falsas interpretações da cintilografia com Gálio-67.

Em conclusão, apesar de existir muito pouca evidência na literatura especializada, os poucos trabalhos realizados em nosso meio permitem sugerir a cintilografia como um instrumento diagnóstico alternativo para confirmar e principalmente afastar comprometimento inflamatório cardíaco nas fases aguda e crônica da febre reumática. Do ponto de vista prático, um dos aspectos mais relevantes é o alto valor de predição negativo obtido com a experiência nacional, e isto poderia ser de valia em situações em que existe incongruência entre os achados clínicos e laboratoriais.

Transplante cardíaco

O grande problema do transplante cardíaco permanece sendo a rejeição aguda, apesar do uso da ciclosporina ter abrandado essa questão de forma significativa. Graças a abordagem atual, o transplante cardíaco oferece menos problemas de rejeição e o paciente pode ser melhor controlado.

Inicialmente, a rejeição causa cardite com infiltrado linfomonocitário, edema e agressão nos miócitos. Este quadro é semelhante à miocardite descrita anteriormente, considerando-se que o agente etiológico é a resposta imunológica do paciente.

Após o transplante, no primeiro ano, o paciente sofre uma série de biópsias endomiocárdicas, independentemente de apresentar sintomas de rejeição. Inicialmente eram 25 biópsias durante o primeiro ano. Com o tempo, aumentou-se o intervalo entre as biópsias. Nesta fase, muitas biópsias endomiocárdicas podem ser evitadas por meio da cintilografia miocárdica com citrato de Gálio-67, conforme a descrição de seu mecanismo de ação na presença de "inflamação" causada pela rejeição aguda.

Meneghetti et al. realizaram um trabalho com 46 cintilografias miocárdicas e biópsias endomiocárdicas num grupo de indivíduos submetidos ao transplante cardíaco.[14] Ambos os resultados eram obtidos no mesmo dia, 48 horas após a injeção de citrato de Gálio-67. A captação cardíaca foi classificada em negativa, discreta, moderada e importante de acordo com a concentração do marcador nas costelas. As biópsias tiveram a mesma gradação, exceto pelo acréscimo de rejeição em resolução e reação inespecífica. Não foram encontradas biópsias negativas em cintilografias com captação moderada (precisa de pulsoterapia). Também não foram encontradas biópsias de grau moderado ou importante para rejeição aguda em cintilografias negativas. Os pacientes que necessitaram de pulsoterapia diminuíram o grau de captação de Gálio-67, se correlacionando com processos em resolução. Desde então, o InCor-FMUSP diminuiu de forma importante o número de biópsias no seguimento de pacientes transplantados.

Resumo

O gálio na circulação sangüínea se liga à transferrina e se acumula em inflamações em que há alteração do espaço capilar e aumento dos espaços endoteliais, fixando-se às proteínas dos tecidos, lactoferrinas e siderófilos de baixo peso molecular. Suas aplicações clínicas são miocardite, cardiomiopatia chagásica, sarcoidose, cardite reumática e transplante cardíaco.

Bibliografia

1. Sandler MP, Patton JÁ, Coleman RE, Gottschalk A, Wackers FJ, Hoffer PB. In Diagnostic Nuclear Medicine. 3.ed. vol.2:1493-507.
2. Chuichi K. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Circulation 1999; 99:1091-100.
3. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B, Ni J, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation 1994; 90(1):330-9.
4. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The european study of epidemiology and treatment of cardiac inflammatory diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz 2000; 25(3): 279-85.
5. Alexander C, Oberhausen E. Myocardial scintigraphy. Semin Nucl Med 1995; 25(2): 195-201.
6. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-provem myocarditis. Circulation 1984; 70(1):58-62.
7. Wakafuji S, Kajiya S, Hayakawa M, Goto T, Inoh T. Ga-67 myocardial scintigraphy in patients with acute myocarditis. Jpn Circ J 1987; 51(12):1373-8.
8. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R, et al. Correlation between gallium-67 imaging and endomyocardial biopsy in children with severe dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 1990; 28:293-8.
9. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, Higuchi L, Meneghetti JC, Belotti G, Ramires JA. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy and Gallium-67 cardiac uptake. Echocardiography 1998; 15(3):279-88.
10. Markowitz M. Evolution and critique of changes in the Jones criteria for the diagnosis of rheumatic fever. N Z Med J 1998; 101: 392-94.
11. Calegaro JU, de Carvalho AC, Campos ER, Medeiros M, Gomes E. Gallium-67 in rheumatic fever: preliminary report. Arq Bras Cardiol 1991; 56:487-92.
12. Soares Jr J, Snitcowski R, Assis RVC, et al. Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis and follow-up of rheumatic carditis. World J Nucl Med 2002; 1(S-1): 138-9.
14. Meneghetti JC, Camargo EE, Soares Jr J, et al. Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. J Heart Transplant 1987; 6:171-6.
15. Futamatsu HM, Suzuki JI, Adachi, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. Int J Cardiovasc Imaging 2006; 22(3-4):443-8.
16. Kiuchi S, Teraoka K, Koizume K, Takazawa K, Yamashina A. Usefulness of late gadolinium enhancement combined with MRI and 67-ga scintigraphy in the diagnosis of cardiac sarcoidosis and disease activity evaluation. Int J Cardiovasc Imaging 2007; 23(2):237-41.
17. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10(5):495-510.
18. Bargout R, Kelly RF. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. Int J Cardiol 2004; 97(2):173-82.

Meta-iodo-benzil-guanidina

Ponto-chave

- Por apresentar as características descritas, a MIBG vem sendo utilizada na avaliação "in vivo" do papel do sistema nervoso simpático cardíaco em condições fisiológicas e fisiopatológicas.

As inervações simpática e parassimpática do coração regulam a função miocárdica, a freqüência cardíaca e o fluxo sangüíneo miocárdico em indivíduos normais e em portadores de doença cardíaca. Entre estas destacam-se as síndromes isquêmicas, a insuficiência cardíaca, a morte súbita e o diabete. A meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos em semelhança à norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular.

Vários análogos da guanitidina foram testados para se obter imagens de tumores da linhagem neuro-ectodémica, e um dos melhores foi a meta-iodobenzilguanidina, que apresentava captação mais rápida, baixa radiação de fundo e alta captação pelas células cromafins. Logo se verificou que esse análogo era rapidamente captado pelas terminações nervosas simpáticas cardíacas.

A sua localização no músculo cardíaco é dependente dos mecanismos de recaptação da norepinefrina, com entrada do agente nas vesículas de estocagem nas terminações nervosas pré-sináptica e nas células da medula adrenal. O que reforça essa teoria é a redução da captação quando, de forma prévia, administra-se reserpina, desmetilimipramina ou antidepressivos tricíclicos. Bloqueadores α e β não interferem com sua captação.

A captação da meta-iodobenzilguanidina (MIBG) pelo músculo cardíaco se faz por um mecanismo neuronal de alta afinidade (uptake-1 ou reuptake) e não neuronal de baixa atividade (uptake-2). O fato do efluxo da MIBG do compartimento não-neuronal ser rápido em relação ao neuronal facilita a avaliação da distribuição autonômica cardíaca, podendo ser utilizada enquanto exame clínico. A MIBG não é metabolizada pela MAO nem pela COMT. Sua captação é maior nas áreas de inervação normal e menor nas áreas de denervação anatômica ou funcional. Por apresentar as características descritas, a MIBG vem sendo utilizada na avaliação *in vivo* do papel do sistema nervoso simpático cardíaco em condições fisiológicas e fisiopatológicas. Tais imagens representam a densidade dos receptores e o tônus simpático.

A MIBG pode ser marcada com Iodo-123 e Iodo-131 para efeito de imagens cintilográficas. Quando marcada com Iodo-131, radioisótopo β e γ emissor de média energia, meia-vida de 8 dias, a dose administrada ao paciente deve ser baixa para que ele não seja exposto a uma dosimetria alta. O paciente deve receber iodo frio, na forma de iodeto, para bloquear a tireóide. As imagens são planares e podem ser semiquantificadas quando relacionadas ao pulmão e ao mediastino.

Quando a MIBG é marcada com Iodo-123, emissor γ puro de baixa energia, as doses podem ser maiores, com meia-vida de 13 horas; bloqueia-se também a tireóide e as cintilografias são obtidas na forma tomográfica, com o objetivo de ver a biodistribuição cardíaca e, se necessário, também quantificar de forma relativa.

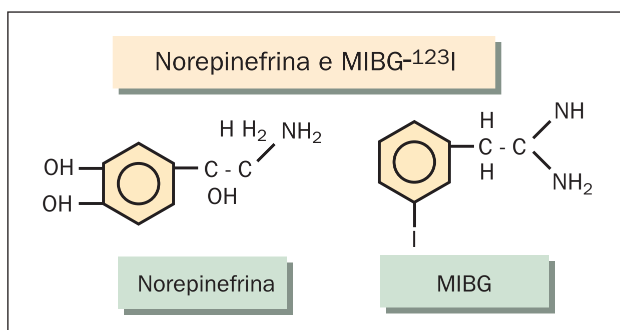


Figura 1. MIBG e norepinefrina.

As imagens tomográficas sofrem atenuação, prejudicando a análise da parede inferior do ventrículo esquerdo. Trabalhos recentes mostram que a correção de atenuação corrige esse problema principalmente com máquinas híbridas SPECT-CT, nas quais a correção é feita por retro projeção filtrada ou interativa com raio X do CT com energia próxima do Iodo-123.

Aplicações clínicas

MIBG na doença cardíaca isquêmica

As fibras simpáticas estão distribuídas da base até o ápice do coração e penetram do epicárdio para o endocárdio paralelo aos vasos coronários. As fibras parassimpáticas são em número muito menor e penetram do endocárdio para a superfície do epicárdio.

Quando há infarto sem onda Q, a denervação corresponde à zona do infarto, enquanto que nos eventos com onda Q a área denervada é maior que a do infarto. A denervação ocorre por necrose das fibras, mas essas também se alteram temporariamente pela isquemia. Na vigência de isquemia, porém, com recuperação da perfusão podemos verificar denervação transitória nessas áreas. Isso significa que os miócitos são menos sensíveis à isquemia que as fibras nervosas. A área denervada é hipersensível à catecolaminas e isso pode explicar o aumento de arritmias nos eventos agudos.

Diabete melito

Pacientes portadores de alteração no teste de tolerância à glicose ainda em estado pré-diabético já mostram alteração na captação de MIBG, que reflete denervação regional ou difusa em estágio já patológico. O grau de anormalidade da inervação simpática cardíaca pode ser correlacionado com graus elevados de citoquinas e pode ser considerado como índice precoce de processo aterosclerótico nesses pacientes.

Quando há presença de diabete melito com neuropatia autonômica, as taxas de morbidade e mortalidade aumentam. Os principais efeitos são hipotensão postural, taquicardia de repouso, alteração na regulação do fluxo sangüíneo miocárdico, disfunção ventricular e isquemia silenciosa. Pacientes com neuropatia autonômica diabética apresentam maiores alterações na cintilografia com MIBG, mesmo na ausência de aterosclerose coronária. Por outro lado, melhora no controle da glicemia resulta em restauração da inervação simpática observada por imagens com MIBG.

Isquemia silenciosa é mais comum em pacientes diabéticos e está associada com morte súbita. Tem sido postulado que pacientes com diabete sofrem interrupção dos sensores aferentes e eferentes das fibras cardíacas nervosas, o que pode levar a perda da percepção da dor. Não foram demonstradas diferenças entre cintilografia de perfusão miocárdica e de MIBG em pacientes com diabete com ou sem isquemia silenciosa.

Insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatia

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva têm evidências de aumento da ativação do sistema nervoso simpático manifestado pelo elevado nível de norepinefrina circulante. Também mostram evidências de alteração da função cardíaca simpática. Uma das formas de medir a função nervosa simpática do coração é avaliar a capacidade dos nervos terminais em captar catecolaminas pelo transportador uptake-1. Essa avaliação pode ser feita de forma não-invasiva com MIBG, medindo a relação da captação cardíaca com a captação do mediastino (C/M). Essa relação declina com a progressão da ICC. Por isso, quanto maior a redução pior o prognóstico. Além disso, essas anormalidades correlacionam com a FEVE, classe funcional (NYHA) e grau de alterações histopatológicas.

A cintilografia cardíaca com MIBG na ICC mostra-se com alterações difusas, diferente da doença isquêmica. O grau de anormalidade da relação C/M mostrou ser um preditor independente de mortalidade e melhor que FEVE, volumes ventriculares e classe funcional.

Na doença de Chagas, há alteração da inervação simpática, que pode ser observada pela cintilografia com MIBG. Parte de pacientes considerados forma indeterminada mostraram hipocaptação inferior e apical. Estudos simultâneos com marcadores de perfusão miocárdica e inervação simpática mostraram defeitos de inervação maiores que os de perfusão, possibilitando que a denervação preceda a fibrose nessa doença.

A terapia de ICC com β-bloqueadores melhora as taxas de morbidade e mortalidade. Durante a terapia, pode ser observado pela cintilografia com MIBG a melhora progressiva do índice C/M. A cintilografia com MIBG mostra melhora na concentração do marcador antes mesmo de melhorar a FEVE, indicando assim o valor prognóstico daqueles que responderão ao tratamento. Taxa de clareamento regional heterogênea nos pacientes tratados com β-bloqueadores é um poderoso

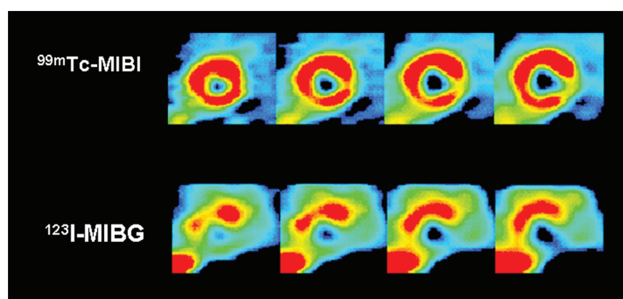


Figura 2. Observa-se no mesmo paciente, portador da doença de Chagas, que a perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-MIBI mostra um pequeno defeito látero-apical enquanto que a inervação autonômica, demonstrada pelo ^{123}I-MIBG, apresenta grande ausência funcional em toda a parede inferior e infero-lateral do ventrículo esquerdo. Esse exame mostra que a denervação precede a fibrose na doença de Chagas.

preditor de importantes eventos cardíacos e que é um bom parâmetro preditivo de efetividade do tratamento de pacientes com ICC.

Na ICC causada por ação tóxica de quimioterápicos, como a família da antraciclina, a alteração da função adrenérgica medida pelo MIBG precede a queda da FEVE, mostrando ser um instrumento sensível para monitorar cardiotoxicidade.

Em estudo de pacientes com ICC que sofreram cirurgia de ressincronização cardíaca foi observado que as melhores respostas quanto à classe funcional e FEVE se relacionavam àqueles com melhor resposta autonômica ao MIBG. Efeitos adversos na evolução, como morte, relacionavam-se aos que tinham relação C/M mais baixa na fase pré-cirúrgica.

Transplante cardíaco

Após o transplante cardíaco, todos os pacientes mostram denervação possível de ser observada pelo MIBG, e que permanece até doze meses após a cirurgia. O processo de reinervação parece começar na parede ântero-lateral do VE. Nessa fase, alguns pacientes voltam a ter angina e variabilidade de freqüência cardíaca, corroborando esses dados. Outro marcador de inervação, a 11 hidroxiefedrina, também mostra maior captação da região irrigada pela artéria descendente anterior. Esse estudos confirmam o importante papel na integridade da regulação do fluxo sangüíneo miocárdico.

Conclusões

Anormalidades na atividade simpática cardíaca contribuem para a progressão de ICC e para a gênese de arritmia. Também parece ter relação com o envelhecimento natural dos indivíduos. O fato é que o sistema nervoso simpático desempenha um importante papel no entendimento da fisiopatologia da falência cardíaca, hipertrofia miocárdica, morte súbita e outras arritmias. Não menos relevante é que o MIBG pode ser importante na avaliação de resultados terapêuticos. Vários são os problemas que envolvem sua produção, além da meia-vida curta do Iodo-123, mas a continuação desses estudos nos fará compreender os mecanismos fisiopatológicos de algumas cardiomiopatias.

Resumo

As inervações simpática e parassimpática do coração regulam a função miocárdica, a freqüência cardíaca e o fluxo sangüíneo miocárdico em indivíduos normais e portadores de doença cardíaca. A meta-iodo-benzil-guanidina é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos em semelhança à norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular. Verificou-se que esse análogo era rapidamente captado pelas terminações nervosas simpáticas cardíacas. As aplicações clínicas da meta-iodo-benzil-guanidina na cardiologia nuclear se resumem a doença cardíaca isquêmica, diabete melito, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e transplante cardíaco.

Bibliografia

1. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. J Nucl Med 1987; 28:1625-36.
2. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzyilguanidine. J Nucl Med 1981; 22:129-32.
3. Patel A, Iskandrian AM. MIBG imaging. JNM 2002; 1:75-94.
4. Langer A, Freeman MR, Josse RG, et al. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1995; 25:610-8.
5. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. Circulation 1998; 78:1008-19.
6. Lotze U, Kober A, Kaepplinger S, et al. Cardiac sympathetic activity as measured by myocardial 123-I-metaiodobenzyilguanidine uptake and heart rate variability in idiophatic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 83:1548-57.
7. Giorgi MCP, Hironaka FH, Ianni B, et al. Myocardial perfusion and sympathetic system in Chagas'heart disease: preliminary data. J Nucl Cardiol 1995; 2(Part 2):S25.
8. Flotats A, Carrio I. Cardiac neurotransmission SPSCT imaging. J Nucl Cardiol 2004; 11:587-602.
9. Kaneko N, Wakabaiashi T, Nakata T, Tsichihashi K, Shimamoto K. Combined assessment of cardiac sympathetic nerve activity and myocardial perfusion can predict lethal cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. J Nucl Cardiol 2007; supl. S-7.

Capítulo 6

Ressonância Magnética Cardíaca

André Schmidt
Carlos Eduardo Rochitte

Pontos-chave

- A ressonância magnética cardíaca tem a capacidade de fornecer detalhamento anatômico e informações acuradas sobre a contratilidade e a viabilidade miocárdica e a caracterização tecidual.
- As principais limitações práticas da RMC são: pacientes com clipes vasculares, marca-passos cardíacos, cardiodesfibrilador implantável, implantes cocleares e estimuladores neurológicos.
- *Stents* intracoronários e próteses valvares artificiais não são contra-indicações. Efeitos colaterais ao contraste (gadolíneo) são raros e reações alérgicas graves são raríssimas (< 1/300.000 exames).
- Nas cardiopatias congênitas, a RMC pode ser utilizada na avaliação pré-operatória e no seguimento tardio, fornecendo detalhamento anatômico e fisiológico ímpar.
- A RMC é de grande valia na avaliação dos vasos da base, de massas cardíacas, das pericardiopatias e das valvulopatias.
- As cardiomiopatias podem ser avaliadas pela RMC com a visualização de suas características peculiares no que se refere a função e geometria das cavidades cardíacas e à caracterização tecidual miocárdica.
- A RMC permite que o paciente com doença arterial coronária seja avaliado de forma completa, com precisa avaliação da função global e segmentar, detecção de regiões com afilamento parietal e avaliação de isquemia e viabilidade.

Introdução

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma modalidade promissora de imageamento por ressonância magnética (IRM) extremamente versátil, recentemente incorporada ao arsenal clínico.[1] Possui a capacidade de fornecer detalhamento anatômico e informações acuradas sobre a contratilidade miocárdica, viabilidade e caracterização tecidual. O objetivo deste capítulo é demonstrar a contribuição da RMC como ferramenta diagnóstica e as mais recentes aplicações clínicas do método.

Princípios físicos da formação da imagem em ressonância magnética

O fenômeno da ressonância magnética resulta da propriedade de certos átomos (^{1}H, ^{14}N, ^{31}P, ^{13}C e ^{23}Na) de, ao serem submetidos a um campo magnético externo, comportarem-se como pequenos imãs alinhando-se ao campo magnético. Esses núcleos giram sobre o próprio eixo de forma angulada o que é chamado precessão. A freqüência deste movimento rotatório ou o número de rotações por segundo (freqüência de Larmour) é específica de cada núcleo e varia de forma linear com a intensidade do campo magnético. Assim, ao entrar em um aparelho de ressonância magnética, os átomos são expostos a um campo magnético e passam a apresentar precessão a uma determinada freqüência. Como o hidrogênio é o átomo mais comumente utilizado em ressonância magnética por conta de sua abundância no corpo humano e conseqüente elevada intensidade de sinal, a menos que seja citado nominalmente, as técnicas descritas neste capítulo referem-se a ele.

A freqüência de rotação do núcleo do hidrogênio é de 63,86 MHz em campo magnético de 1,5 Teslas, isto é, 63,86 milhões de rotações por segundo, portanto na faixa de radiofreqüência. A aplicação de pulsos de energia (pulsos de radiofreqüência - RF) na exata freqüência de Larmour de um dado núcleo fará com que este absorva a energia e desvie sua angulação da posição inicial. A energia absorvida é liberada do núcleo assim que a RF é terminada, voltando o núcleo a sua angulação de

repouso alinhada com o campo magnético. Esta energia liberada tem uma freqüência específica e pode ser captada por antenas ou bobinas de IRM e decodificada utilizando uma formulação matemática conhecida como "transformada de Fourier", gerando uma informação que contém a intensidade do sinal em uma escala de cinza e a localização precisa, o que permite pela coleta de informações de diversos pontos montar uma imagem. Como a intensidade do sinal depende da quantidade de hidrogênio presente em cada tecido, um mapeamento de cada órgão pode ser obtido. De forma simplificada, os pulsos de radiofreqüência podem ser organizados e repetidos de diversas formas e associados a variações de pequenos campos magnéticos gerados pelos gradientes (ver a seguir). Estas composições são chamadas de seqüências de pulso. Vários tipos de seqüência de pulso utilizando variações de RF e gradientes permitem a obtenção de imagens com diferentes tipos de contraste dos tecidos (p. ex., sangue branco ou sangue preto), o que gera melhor caracterização dos tecidos biológicos. O contraste em ressonância magnética é dado pelas propriedades de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2), e estas são inerentes a cada tecido. As seqüências de pulso podem ser ajustadas para que evidenciem as propriedades de T1, T2 ou de densidade de prótons (DP). A localização tridimensional do sinal da RM é obtida com o uso de três outros pequenos campos magnéticos. Estes são chamados gradientes e estão posicionados em posições ortogonais nos eixos X, Y e Z do corpo. A combinação destes gradientes permite a localização das coordenadas de qualquer ponto e também a obtenção de cortes oblíquos em qualquer angulação. Isto auxilia na obtenção de imagens no eixo verdadeiro do coração, que é oblíquo aos eixos ortogonais do corpo humano.

RMC apresenta algumas peculiaridades. Ao contrário da maioiria dos órgãos, o movimento constante do coração acrescenta mais um referencial para ser incorporado ao sistema de localização do sinal obtido. A sincronização com o ECG é mandatória para acrescentar informação temporal ao sinal de RF emitido. Este procedimento faz com que sejam necessários diversos ciclos cardíacos para que se consiga obter a imagem de um plano de corte. Além disso, o indivíduo deve prender a respiração para evitar que esta modifique a posição do coração em virtude da movimentação do diafragma. Desse modo, a RMC é um exame que exige cuidadosa monitoração, mas avanços nas técnicas computacionais e desenvolvimento de procedimentos novos têm reduzido o tempo para a realização de exames e aumentado a qualidade das imagens obtidas.

Em que pese o fato de qualquer plano de corte ser passível de aquisição pelo IRM, utilizam-se cortes semelhantes aos obtidos pela ecocardiografia e alguns que não podem ser realizados de forma adequada com esta última. Os cortes clássicos do coração são os do eixo curto que visam a avaliação do VE e do VD e os do eixo longo do VE (quatro câmaras, o de duas câmaras do VE e os de via de saída do VE), que avaliam VE, VD, câmaras atriais, valvas atrioventriculares e aórtica. Outros cortes específicos ainda podem ser utilizados: duas câmaras do VD, via de entrada e saída saída do VD etc. Os cortes de eixo curto do VE são obtidos habitualmente com oito mm de espessura e dois mm de espaçamento, o que gera uma distância entre o centro de cada corte de dez mm e permite uma varredura completa do coração com em média oito a dez cortes, desde o ápex até a base do VE.

Equipamento de imageamento por ressonância magnética

Os equipamentos de IRM são magnetos supercondutores que produzem um campo magnético uniforme cuja intensidade é expressa em Teslas. Ele permite a manipulação deste campo magnético de modo a surgirem pequenos gradientes nos diversos eixos do aparelho que são os responsáveis pela localização espacial única do sinal em cada ponto do eixo com três coordenadas. Estes aparelhos também possuem bobinas e antenas que geram a energia na forma de radiofreqüência e captam o sinal da energia liberada e mandam para um computador que processa as informações relativas à localização e intensidade da energia liberada, formando uma imagem. Este mesmo computador é necessário para a geração das seqüências de pulsos de RF e ajustes nos gradientes aplicados.

Medidas de segurança para a realização de exames de IRM

A realização de IRM não apresenta riscos conhecidos de teratogenicidade, mas a realização em gestantes em geral é evitada até o segundo trimestre na maioria dos serviços. A relação risco potencial *versus* benefício clínico deve ser analisada em bases individuais. Existem endereços na internet (p. ex., www.mrisafety.com) que contêm informações atualizadas de segurança que podem ser úteis em casos específicos.

No que diz respeito às precauções para a realização de exames cardiovasculares por IRM, as medidas usuais são aplicáveis, mas outros fatos devem ser considerados. Claustrofobia é uma limitação potencial, ocorrendo em 1% a 5% dos exames. O uso de sedação leve ou acompanhamento dentro da sala de exame para tranqüilização, sem alterar a capacidade de colaboração necessária pelo paciente (p. ex., prender a respiração), permite completar os exames na maioria dos casos. A sala de IRM é um local restrito na maioria dos casos e, portanto pouco adequada a atendimento de emergências, algo relativamente freqüente em cardiopatas instáveis do ponto de vista clínico. Portanto, deve ser evitada a realização de exames em casos instáveis, a menos

que extremamente necessário. Como a maioria dos equipamentos de atendimento de emergência não é compatível com o ambiente da sala de IRM, deve ser realizado treinamento para a retirada do paciente do equipamento e seu tranporte para uma sala próxima adequada. A principal limitação prática para a realização de exames de RMC está em pacientes com clipes vasculares inadequados para a exposição a campos megnéticos (com atração metálica ou ferromagnéticos), pelo risco potencial de deslocamento.[2] Portadores de marca-passos cardíacos, cardiodesfibriladores implantáveis, implantes cocleares e estimuladores neurológicos devem evitar realizar o exame em função da possibilidade de ocorrerem disfunções ou surgimento de correntes elétricas inesperadas.

Estudos recentes demonstraram que exames em equipamentos com 1,5 Teslas são possíveis e seguros para portadores de marca-passos mais modernos, ainda que artefatos estejam presentes na imagem, não prejudicando sua interpretação na maioria dos casos.

A presença de *stents* intracoronários não é contraindicação para a realização do exame, assim como próteses valvares artificiais, incluindo as metálicas, com exceção daquelas com estrutura metálica dominante (como as Starr-Edwards fabricadas antes da série 6000, praticamente inexistentes nos dias de hoje).[3] Do mesmo modo, pacientes submetidos a revascularização miocárdica com presença de suturas com fios metálicos no esterno, clips e outros materiais não têm casos relatados de problemas ou complicações ao realizarem IRM.[4]

Finalmente, o uso de contrastes tem aumentado nos exames de RMC, mas como são manufaturados à base de Gadolínio, um metal raro, na forma de quelatos, passam a ser hidrossolúveis e rapidamente excretados pelo rim, sendo que alguma excreção fecal também ocorre. Seu uso em gestantes e lactentes deve ser evitado. Poucos relatos de efeitos colaterais foram relatados. Em sua maioria, pode ocorrer reações leves, como a percepção de um gosto metálico, seguida por cefaléia, naúseas e vômitos, que raramente necessitam qualquer intervenção terapêutica. Reações alérgicas graves são raríssimas (< 1/300.000 exames) e tratadas de modo usual. Recentemente foram relatados casos isolados de fibrose sistêmica nefrogênica associados ao uso de contrastes à base de gadolínio (gadodiamida foi o contraste utilizado em aproximadamente 90% dos casos) em pacientes com função renal gravemente diminuída.[5]

Principais técnicas utilizadas em RMC

Anatomia cardíaca (seqüências *"Black Blood"*): visualização das câmaras cardíacas

Para a avaliação da anatomia cardíaca e de grandes vasos, a seqüência mais utilizada é a de spin-eco rápido com duplo pulso de inversão-recuperação, conhecida como FSE-Double IR, ou somente Double-IR (Figura 1A). Esta é baseada em uma aquisição de *Fast Spin-Echo* (FSE) associada a duplo pulso preparatório de inversão, sendo o primeiro direcionado a todo o tecido (não seletivo) e o segundo direcionado somente ao corte selecionado (seletivo). Ela tem como característica alta resolução espacial e sangue escuro e, por isto, é também conhecida por *Black Blood*, permitindo definição precisa dos bordos endocárdicos (entre sangue e miocárdio). Trata-se de uma seqüência de aquisição segmentada que é realizada em apnéia expiratória final

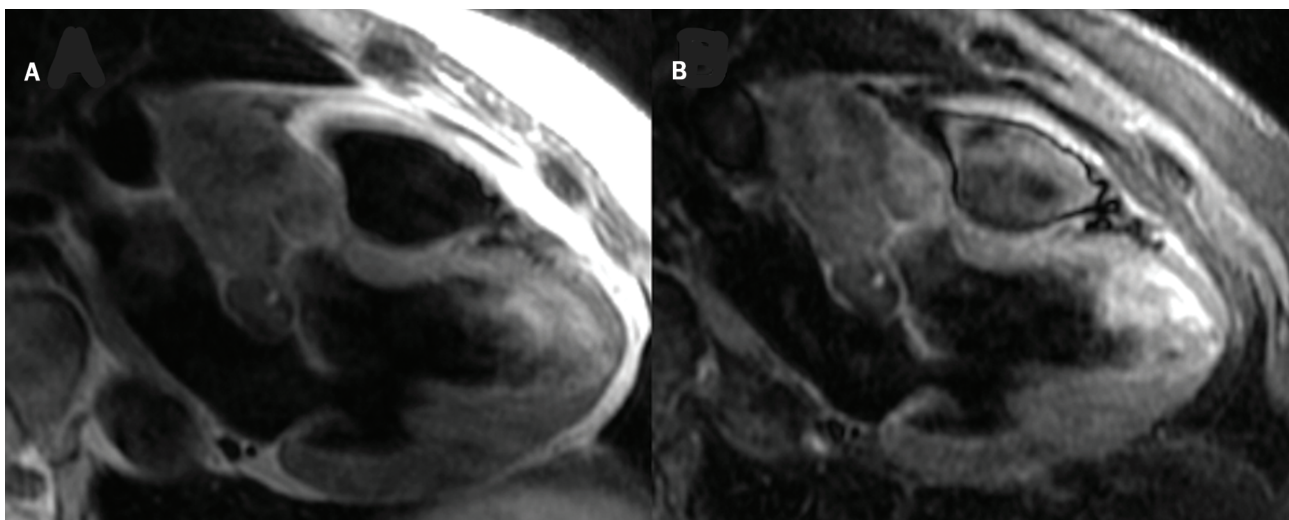


Figura 1. Imagens na via de saída do VE nas seqüências utilizadas para avaliação anatômica pela RMC onde o sangue fica escuro, permitindo excelente definição dos bordos endocárdicos e vasculares. A: FSE-Double IR onde a gordura aparece bem clara na imagem. B: Triple IR onde a gordura tem sua intensidade de sinal reduzida.

e sincronizada ao ECG de forma que os dados são adquiridos na fase mesotelediastólica do ciclo cardíaco, momento de menos movimento do coração durante o ciclo cardíaco. Isto diminui os efeitos dos movimentos respiratórios e os próprios do coração. Acrescentando a esta um terceiro pulso de saturação, pode-se eliminar todo o sinal de tecido adiposo (saturação de gordura) da imagem, o que pode auxiliar no diagnóstico de algumas patologias. Esta última seqüência é conhecida como Triple IR (Figura 1B).

Cine RM (seqüências dinâmicas "Bright Blood"): avaliação da função cardíaca

Para avaliação da função cardíaca, a seqüência mais utilizada recentemente é a de gradiente-eco rápido com aquisição em estado de equilíbrio, que recebe diferentes nomes de acordo com o fabricante do equipamento (Fiesta: GE, True-FISP: Siemens, Balanced-FFE: Philips). Esta técnica permite obter imagens de várias (em geral, 20-40) fases do ciclo cardíaco em um único corte a cada apnéia expiratória sempre sincronizada ao ECG. As imagens de todas as fases vistas em seqüência permitem a visualização e a avaliação do comportamento do coração durante todo seu ciclo, como um filme dinâmico. As características mais marcantes desta técnica são sua ótima resolução temporal e delineamento do endocárdio e epicárdio. Sua imagem também tem como característica o sangue branco, por isto é conhecida como *Bright Blood*. Esta é a técnica com a qual a RMC obtém cobertura completa do coração para o cálculo dos volumes, massa e da fração de ejeção do VE e do VD, pela técnica de Simpson, sem qualquer inferência geométrica ou interpolação (Figura 2).

Ainda na avaliação da função cardíaca, podemos utilizar ainda a técnica de *Tagging Miocárdico*, que consiste em uma seqüência de *Fast Gradient-Echo* com linhas de saturação marcando o miocárdio e que se deformam durante a contração cardíaca, permitindo a quantificação objetiva da contração miocárdica regional (Figuras 3 e 4).

As técnicas de avaliação da função ventricular podem também ser utilizadas durante a infusão de dobutamina, nos moldes da ecocardiografia de estresse com dobutamina, permitindo a detecção de alterações na contratilidade regional, indicativas de isquemia miocárdica e DAC obstrutiva.[6,7]

Ainda dentro do grupo de técnicas de gradiente-eco dinâmico, encontra-se a técnica de contraste de fase (*phase-contrast*) ou mapa de fluxo, que permite a visualização e a quantificação dos fluxos sangüíneos nas cavidades cardíacas, através das valvas e em vasos arteriais e venosos. A técnica basea-se no fato de que núcleos de hidrogênio em movimento ganham fase no seu vetor de magnetização em relação aos prótons estacionários. Este ganho de fase é proporcional a velocidade do fluxo. Semelhante a técnica de Doppler na ecocardiografia, esta técnica permite medir fluxos de forma precisa e quantificar estenoses, regurgitações valvares, *shunts* e

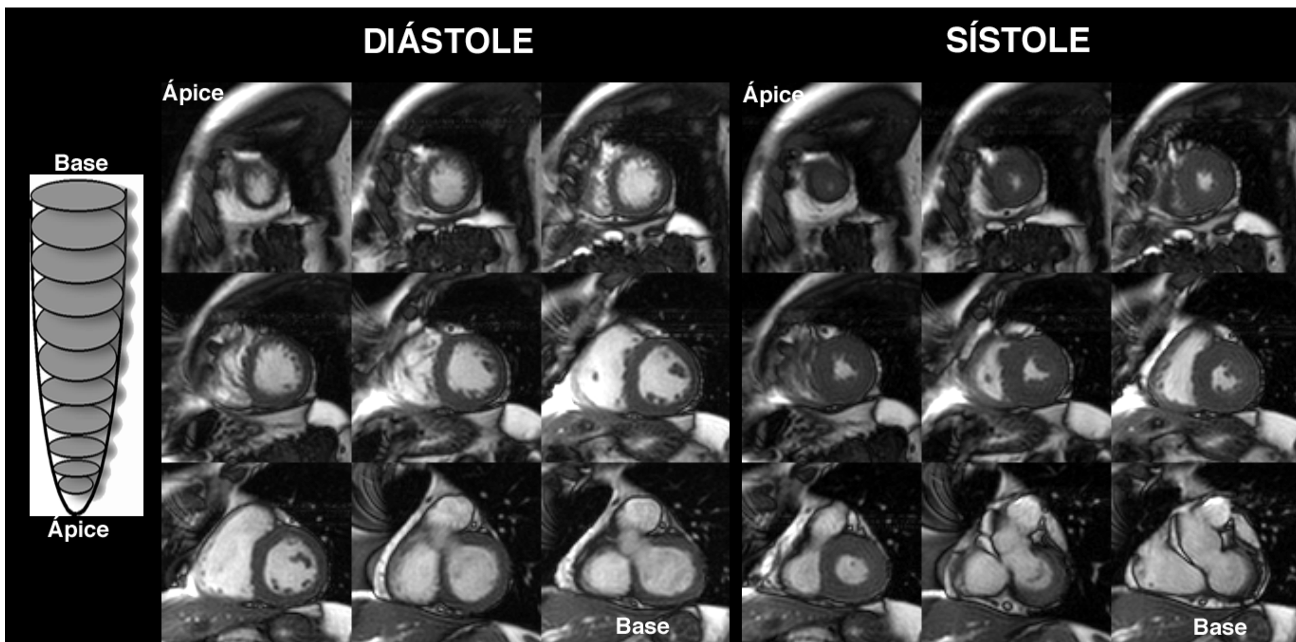


Figura 2. Exemplo de técnica de cine-ressonância, mostrando imagens de eixo curto do ventrículo esquerdo em diástole e sístole. Observe a cobertura completa do ventrículo esquerdo do ápice à base, permitindo o cálculo preciso dos volumes e da fração de ejeção.

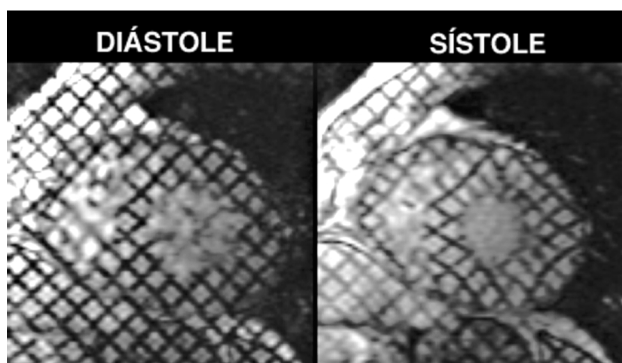


Figura 3. Cine-ressonância com técnica de *tagging*. Observe a deformação das linhas dentro do miocárdio na sístole, indicando a contração segmentar, que pode ser objetivamente medida com *softwares* específicos.

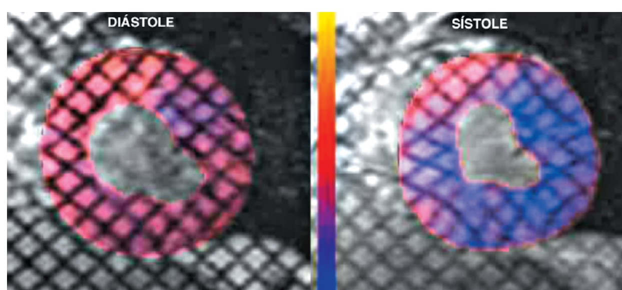


Figura 4. Cine-ressonância com técnica de *tagging* e análise de quantificação do encurtamento circunferencial com mapeamento de cores, usando Findtagsv®. Observe que as maiores deformações das linhas de *tagging* se associam, na sístole, à cor azul, já as áreas com alteração de contração mantêm a cor rosa.

mesmo a função ventricular, sendo assim útil em diversas situações cardiológicas como veremos mais a frente neste capítulo.

Perfusão miocárdica por IRM: detecção de isquemia miocárdica

A visualização da perfusão miocárdica pela RMC é avaliada pela primeira passagem do contraste (gadolínio) pelas cavidades ventriculares e, em seguida, pelo miocárdio. A técnica utilizada se baseia em uma seqüência híbrida de gradiente-eco rápido com leitura eco planar ultra-rápida precedida por um pulso de saturação do sinal tecidual. Com isto podem ser obtidas imagens em múltiplos cortes a cada 1 ou 2 batimentos cardíacos e repetida em várias fases, durante aproximadamente 1 minuto, seguindo-se assim a passagem do contraste. A perfusão miocárdica pode ser realizada em repouso e sob estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina, o que acentua as diferenças de perfusão e é considerado um método adequado e bastante sensível para detecção de isquemia miocárdica (Figura 5).

Realce tardio miocárdico (*Myocardial Delayed Enhancement*): avaliação da viabilidade miocárdica e detecção do infarto

A seqüência de realce tardio foi desenvolvida para a detecção e visualização do infarto miocárdico. Esta técnica é baseada em uma seqüência de gradiente-eco associada a um pré-pulso de inversão recuperação. Entre cinco e vinte minutos após a injeção endovenosa de gadolínio, ocorre uma concentração nas áreas de infarto ou fibrose quando comparado ao miocárdio normal. Partindo-se do princípio de que há a perda da arquitetura celular miocárdica, com rotura da membrana celular do miócito, após a lesão irreversível causada pelo infarto, o gadolínio, que em condições normais permanece somente no espaço extracelular, passa a ter livre passagem ao espaço que era ocupado pelas células (espaço intracelular). Isto causa aumento do volume de distribuição para o gadolínio de 10% (volume extracelular do miocárdio normal) para 100% (volume extracelular da área infartada). Com isto, o contraste permanece por mais tempo nestes locais em relação às áreas de miocárdio

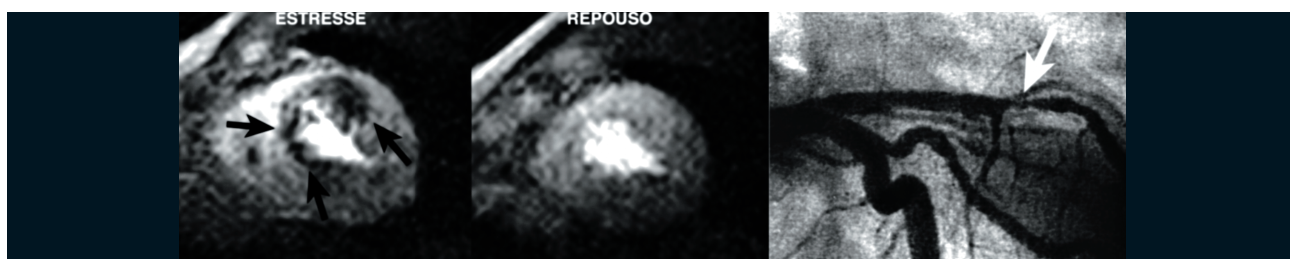


Figura 5. Perfusão miocárdica pela RMC durante estresse com dipiridamol mostrando defeito perfusional em território da artéria descendente anterior – ressonância magnética cardíaca (setas pretas). À direita, confirmação de lesão na artéria descendente anterior (seta branca) pela coronariografia convencional.

normal em que o contraste é lavado rapidamente por falta de espaço para se distribuir (Figura 6).

Utilizando a técnica de Realce Tardio Miocárdico (RTM), ou Myocardial Delayed Enhancement (MDE), em que o miocárdio normal é saturado (seu sinal é anulado nesta seqüência de ressonância, aparecendo preto na imagem), temos condições de visualizar as regiões de hiperintensidade causadas pelo acúmulo de contraste com bastante nitidez após aproximadamente vinte minutos de sua injeção endovenosa. Esta técnica foi validada por vários estudos experimentais e clínicos e mostrou-se bastante sensível e específica para a determinação de tamanho e localização do infarto, sendo comparável ou até superior aos dados fornecidos pelo PET (Positron Emission Tomography). O tempo de inversão (TI), isto é, o tempo entre o pré-pulso de inversão-recuperação e a aquisição de dados, é ajustado para obter sinal próximo ao nulo do miocárdio normal (miocárdio normal escuro). Com isso, áreas infartadas com maior concentração de gadolínio aparecem intensamente brancas, diferenciadas com facilidade do miocárdio normal ao seu redor. A visualização do infarto pode então ser realizada com excelente resolução espacial e reprodutibilidade. As imagens são obtidas na fase mesotelediastólica do ciclo cardíaco, sincronizadas ao ECG e durante pausa expiratória (Figura 7).

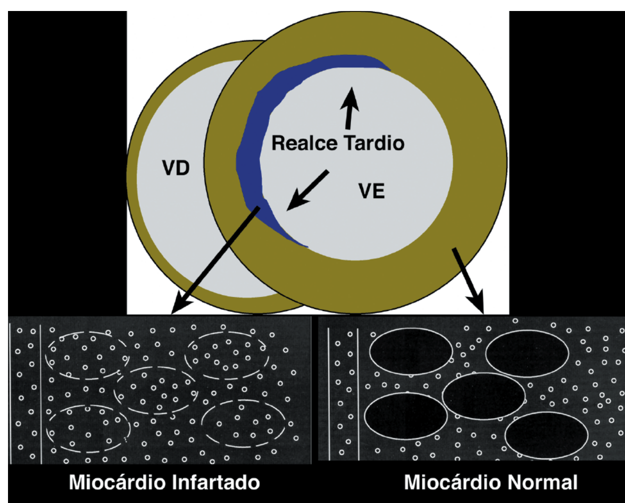


Figura 6. Realce tardio como marcador de integridade da membrana celular. Os pequenos círculos representam o contraste, gadolínio, nas duas representações de miocárdio infartado e normal (parte inferior da figura). No esquema inferior à direita, há pouca distribuição, já que o contraste não penetra nas células íntegras e é rapidamente "lavado" pelo fluxo capilar. No esquema inferior à esquerda, há extensa distribuição do contraste pelo interstício aumentado (perda de integridade da membrana celular, no infarto agudo ou ausência de cardiomiócitos, e apenas poucos fibroblastos e fibras colágenas, no caso de infarto crônico ou cicatriz fibrosa), fazendo que o gadolínio fique "retido" por mais tempo, marcando assim a área não-viável.
VD e VE = ventrículos direito e esquerdo.

Esta seqüência de pulso causou grande impacto na análise da viabilidade miocárdica e detecção do infarto miocárdico na prática clínica. Vários trabalhos na literatura têm sugerido esta técnica como o padrão-ouro para a avaliação da viabilidade miocárdica.

Atualmente, esta técnica tem sido utilizada tanto para detecção de necrose miocárdica (infarto agudo) como fibrose miocárdica (infarto crônico e outras causas geradoras de fibrose miocárdica, como cardiomiopatias, miocardites, valvopatias etc.).

Outras técnicas de caracterização tecidual miocárdica

Assim como o realce tardio caracteriza o tecido miocárdio normal e o com fibrose miocárdica na doença isquêmica e em cardiopatias não isquêmicas, outras técnicas são capazes de caracterizar outras alterações miocárdicas específicas. Entre elas, estão as técnicas de avaliação de edema e depósito de ferro miocárdico.

Recentemente, técnicas de spin-eco com imagens pesadas em T2 (usando tempos de eco de 90 a 140 ms) têm sido usadas para a detecção de edema miocárdico em situações clínicas como miocardite, cardiomiopatias de etiologia a esclarecer ou para diferenciar infarto agudos ou sub-agudos (com edema) dos infartos crônicos (sem edema).[8]

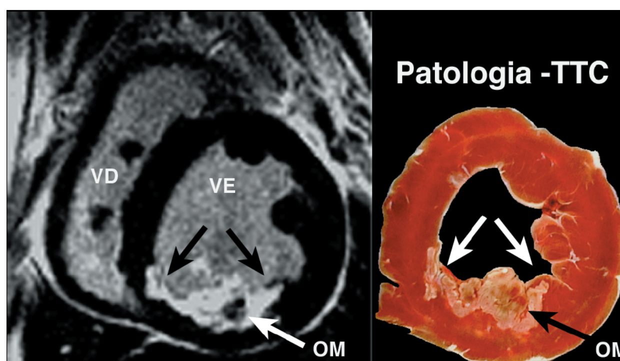


Figura 7. Comparação da imagem da área de infarto pelo realce tardio miocárdico e a histopatologia. À esquerda, zona de realce tardio (setas pretas) e zona de *no-reflow* ou obstrução microvascular (OM). À direita, mesmas zonas demonstradas na histopatologia, utilizando o corante cloreto de trifeniltetrazólio (TTC).
VD e VE = ventrículos direito e esquerdo.
Fonte: Cortesia de Dr. Raymond J. Kim do Duke Cardiovascular Magnetic Ressonance Center – Duke University, Durham, NC – EUA)

Outra técnica que demonstrou ser útil na caracterização tecidual miocárdica foi a de imagem para avaliação do T2* (lê-se: “te dois estrela”). Esta técnica utiliza gradiente-eco com tempos de eco variáveis que permitem o cálculo do T2*, que diminui significativamente em presença de depósito de ferro no miocárdio, em pacientes com hemocromatose primária ou secundária. Assim, a RMC serve como método não-invasivo para avaliação e acompanhamento do depósito de ferro miocárdico.[9]

Aplicações clínicas da ressonância magnética cardíaca

A RMC pode contribuir com informações clinicamente relevantes em quase todas as sub-áreas da cardiologia. As aplicações clínicas abrangem cardiopatias congênitas, pericardiopatias, tumores, valvopatias, cardiomiopatias e especialmente a Doença Arterial Coronária (DAC). As técnicas disponíveis vão desde aquelas já bem estabelecidas na clínica (função ventricular e viabilidade miocárdica) a aquelas de cunho experimental (visualização das artérias coronárias), passando por técnicas consideradas hoje como sólidas alternativas aos métodos estabelecidos (perfusão miocárdica de estresse).

Avaliação das cardiopatias congênitas

A análise das alterações estruturais do coração e dos vasos da base é a essência da aplicação da RMC nas cardiopatias congênitas. Em geral, o exame é realizado de forma seqüencial, de modo a permitir uma completa caracterização da alteração anatômica presente. Seja na avaliação pré-operatória, como no seguimento tardio, pode fornecer não apenas detalhamento anatômico ímpar, mas também informações fisiológicas. As anomalias dos grandes vasos, congênitas ou não, podem ser avaliadas com o uso de cortes anatômicos associados à angiografia contrastada com gadolínio, que permite reconstrução, reformatação e análise tridimensional dos vasos.

A morfologia atrial e ventricular pode ser determinada utilizando as mesmas informações buscadas pela ecocardiografia, como a conexão dos vasos periféricos e a morfologia da estrutura avaliada, a presença de estruturas exclusivas de determinadas cavidades (p. ex., banda moderadora no VD) etc.

A detecção de *shunts* cardíacos e extracardíacos pode ser facilmente obtida com a RMC, bem como suas repercussões hemodinâmicas, notadamente dilatações e hipertrofia de câmaras cardíacas, além de ser possível o cálculo do volume de sangue circulando pela comunicação (com excelente correlação com os dados obtidos em cateterismo cardíaco), o que permite caracterizar gravidade e prognóstico tardio.

Em relação às comunicações interatriais, a sensibilidade e a especificidade são de 97% e 90%, respectivamente.[10,11] Recentemente, a RMC tem sido utilizada para avaliar as dimensões da comunicação interatrial e sua morfologia, com excelente correlação com a ecocardiografia Doppler.[12]

A localização da comunicação interventricular (CIV) é facilmente demonstrada com a RMC, sobretudo quando na posição sub-aórtica, e a direção do fluxo sangüíneo pode ser observada com as técnicas de Cine MR.

Poucos estudos sistemáticos avaliaram a utilização da RMC na avaliação da Persistência do Canal Arterial, mas ele é eventualmente identificado.

O estudo das cardiopatias congênitas complexas é onde a RMC apresenta grande valor diagnóstico e no seguimento tardio, por permitir elevado grau de reprodutibilidade e ser operador independente. A tetralogia de Fallot pode ser caracterizada de forma morfológica em todos os seus componentes, e exames realizados após a correção permitem avaliar defeitos residuais[13-15] ou modificações estruturais que podem ter implicações prognósticas com a dilatação de VD ou baixa fração de ejeção ventricular.

Diversas cardiopatias congênitas complexas têm sido avaliadas por meio da RMC com resultados promissores tanto no diagnóstico primário, quanto no acompanhamento tardio após procedimentos corretivos paliativos ou definitivos.[16-21]

Avaliação do vasos

Anormalidades dos vasos que emergem do coração são passíveis de identificação, e sua repercussão sobre este último é detectada em um mesmo exame. A coarctação da aorta, bem como suas repercussões torácicas (dilatação das artérias intercostais e mamárias) e gravidade, podem ser identificadas e mensuradas pela RMC.[22] Por sua característica de não-invasividade, exames repetidos podem ser realizados para a identificação precoce de formações aneurismáticas e após procedimentos terapêuticos para a detecção de estenose residual e o resultado tardio.[23,24] No caso de portadores da síndrome de Marfan, a RMC quantifica de forma precisa o grau de dilatação da raiz da aorta, algo importante para eventual decisão por uma intervenção cirúrgica, assim como a presença de dissecção.

A definição anatômica das artérias pulmonares pela RMC é o método de escolha em casos em que a ecocardiografia não permite uma adequada avaliação, por permitir caracterizar estenoses ou processos obstrutivos desde o infundíbulo até os ramos secundários.[25,26]

Avaliação de massas cardíacas

A RMC permite que massas cardíacas possam ser analisadas com seqüências específicas para caracteriza-

ção tecidual permitindo, por exemplo, a detecção de gordura (Triple IR e Fat-sat) ou líquidos (aquisição ponderada em T2) (Figura 1). A avaliação da perfusão miocárdica e a detecção de fibrose ou necrose associadas também podem auxiliar na caracterização tecidual e, dessa maneira, auxiliar no planejamento terapêutico. Outra grande vantagem da utilização desta metodologia está no fato de que os pulmões e mediastino também são avaliados, permitindo avaliar a presença de processos invasivos por contigüidade ou metástases. Importante limitação está no fato da RMC ser incapaz de detectar calcificações.

De modo geral, tumores malignos apresentam maior intensidade de sinal que o miocárdico circundante,[27] mas há grande variabilidade e a RMC não pode diferenciar com precisão absoluta os benignos, que correspondem a 75% dos casos,[28] dos malignos. Contudo, algumas características são sugestivas de malignidade: tumores no lado direito do coração, massas infiltrativas e presença de hemopericárdio associado.

Uma massa cardíaca encontrada com freqüência são os trombos intracavitários. Estes são facilmente caracterizáveis porque não apresentam perfusão, diferenciando-os da maioria dos tumores, que são revascularizados, e dos fibromas que são facilmente identificados pela técnica de detecção de fibrose ou realce tardio miocárdico (Figura 8). A utilização de imagens de Cine RM permite situar o trombo subjacente ao miocárdio, não apresentando contratilidade própria.

Figura 8. Demonstração de trombo ventricular pela ressonância magnética cardíaca (seta). Na foto à esquerda, imagem de longo eixo de realce tardio miocárdico, mostrando trombo apical do VE, circundado por tecido fibrótico (branco). Nas fotos à direita, imagens de realce tardio em eixo curto do VE, mostrando trombo aderido à parede septal (painel inferior).
AD e AE = átrios direito e esquerdo.
VD e VE = ventrículos direito e esquerdo.

Avaliação de valvulopatias

A IRM permite uma boa visualização das valvas atrioventriculares e semilunares. A cine RM em estado de equilíbrio (Fiesta) permite avaliação da mobilidade, de alterações morfológicas grosseiras (espessamento e ou calcificações) e da presença de jatos turbulentos indicando estenose ou regurgitação valvar. Pode-se também avaliar os efeitos da maioria das valvopatias nas câmaras cardíacas com a avaliação da massa, volumes, geometria e função ventriculares, podendo oferecer dados importantes sobre o remodelamento ventricular.

Assim como a técnica de Doppler na ecocardiografia, a RM é capaz de fazer medidas de velocidade de fluxo. Com a técnica de contraste de fase ou mapa de fluxo, que permite o cálculo da velocidade máxima e do gradiente estimado pela equação de Bernoulli modificada e cálculos de área valvar.[29,30] A associação a técnica de contraste de fase ou mapa de fluxo à excelente anatomia obtida pela RM permite a medida precisa dos volumes circulantes entre a cavidade ventricular e os vasos durante o ciclo cardíaco. Isto capacita o cálculo dos volumes regurgitantes de forma prática e reprodutível, sendo considerada como indicação classe I pelas diretrizes internacionais e das Diretrizes da SBC.[31] A RMC apresenta limitações na avaliação do aparelho subvalvar mitral e tricúspide, assim como de massas pequenas como vegetações de endocardite infecciosa ou de qualquer estrutura que tenha movimento randômico (não repetitivo com o ciclo cardíaco) e com isto esteja em diferentes posições em ciclos cardíacos sucessivos.

A estenose mitral pode ser facilmente identificada nas imagens de RMC, com a identificação de folhetos espessados e abertura valvar reduzida e com a identificação de um sinal de fluxo iniciando no nível do plano valvar e estendendo-se para a cavidade ventricular esquerda na diástole. Imagens de Cine RM apresentaram boa correlação com a ecocardiografia Doppler na estimativa da área valvar (r= 0,86),[32] extensão do jato (r= 0,77)[33] e gradiente pico (r= 0,89),[34] sendo bem menos operador dependente. A insuficiência mitral é facilmente identificada pela imagem de regurgitação visível nas imagens de Cine RM, com elevada acuracidade mesmo frente à ecocardiografia Doppler com mapeamento de fluxo em cores: 94% de sensibilidade para RMC *versus* 95% de sensibilidade para ecocardiografia; especificidade de 100% para ambas.[35,36] Além disso, apresenta excelente correlação com estimativas de gravidade da regurgitação obtidas com a ecocardiografia Doppler: r = 0,74 para dimensões e 0,71 para a área do jato regurgitante.[37] Para casos avançados, as correlações são superiores a 90%.[38,39] No caso da insuficiência mitral, o cálculo do volume e fração regurgitante por meio da comparação entre os volumes ejetados calculados pela cine RM no VE e pelo técnica de contraste de fase na aorta permitem os resultados mais precisos.

Patologias da valva aórtica apresentam as mesmas possibilidades diagnósticas que as acima referidas. Na estenose aórtica, é possível identificar o número de cúspides e a presença de espessamento dos folhetos. A avaliação da área valvar nas seqüências de Cine MR até boa correlação com os achados dos outors métodos (r=0,75) e os gradientes transvalvares apresentam correlação excelente com os achados da ecocardiografia Doppler (r= 0,96).[40,41] Para a insuficiência aórtica, a avaliação da função ventricular é importante fator na determinação do momento de indicação para correção cirúrgica e, por se tratar de método padrão-ouro, para tanto pode ser indicado em casos em que a janela acústica for inadequada.[42,43] Na insuficiência aórtica, a curva de fluxo da aorta permite o cálculo preciso do volume e fração regurgitante (Figura 9).

As demais valvas cardíacas são passíveis de avaliação semelhante, mas como são menos acometidas por processos patológicos, há menos informação disponível sobre o uso da RMC. A experiência com próteses valvares é limitada e distorções de imagem ocorrem nas proximidades da prótese, especialmente as metálicas, não limitando a realização do exame de modo geral.

Avaliação das pericardiopatias

O exame do pericárdio pela IRM apresenta indicação formal em casos em que a ecocardiografia Doppler apresenta limitações em decorrência de uma janela acústica inadequada e/ou existem alterações localizadas que não podem ser avaliadas de forma adequada, e as estruturas adjacentes podem ser melhor exploradas.

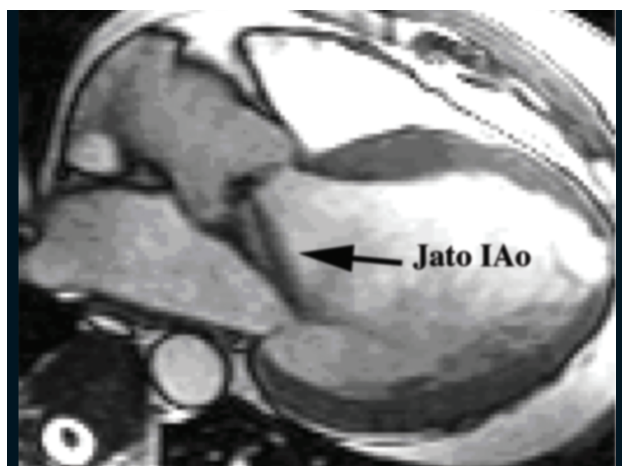
O pericárdio é uma estrutura com baixa intensidade de sinal situada entre o epicárdio e a gordura mediastinal, que apresenta sinais com maior intensidade. Sua espessura normal varia entre 1 e 4 mm. Espessamentos podem decorrer de diversas formas de agressão difusas e mesmo localizadas que podem ser reconhecidas facilmente.[44]

A presença de derrames também é reconhecida com facilidade, mas a intensidade do sinal, em algumas seqüências utilizadas, poderá variar, sendo esta variação utilizada para melhor caracterizar o líquido pericárdico e diferenciá-lo de outros tecidos como a gordura. A intensidade de sinal do líquido pericárdico pode depender do conteúdo de proteína no fluido acumulado.

Cistos pericárdicos apresentam-se como estruturas circulares com bordas regulares e tipicamente situam-se nos ângulos cardiofrênicos, sobretudo direito, e contêm pouca proteína no fluido interno e não apresentam incremento de sinal após injeção de contraste de gadolínio. Como são, em geral, assintomáticos e achados ocasionais de outros exames (Rx de tórax e ecocardiograma), a RMC é bem indicada como método complementar para confirmação diagnóstica.

Pericardites agudas determinam derrames pericárdicos de volume variável e espessamentos pericárdicos (> 4 mm) podem ser identificados, mas em casos com inflamação associada, pode ocorrer reforço de sinal após a injeção de gadolínio.

A pericardite constritiva é outro diagnóstico em que a RMC pode contribuir imensamente ao diferenciar esta condição tratável da cardiomiopatia restritiva. A presença de espessamento pericárdico e sinais clínicos de insuficiência cardíaca sugerem pericardite cons-



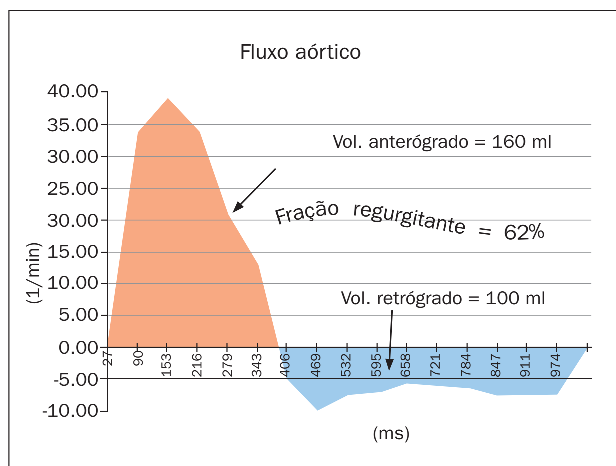


Figura 9. Exemplo de insuficiência aórtica em que o jato regurgitante pode ser visualizado em técnica de SSFP. À direita, quantificação do fluxo aórtico pela técnica de cine com contraste de fase ou mapa de fluxo, que permite a avaliação do fluxo anterógrado e retrógrado e a determinação precisa do fluxo regurgitante.

tritiva. Algumas séries atingiram acurácia de 93% nessa diferenciação com base na espessura do pericárdio acima de 4 mm.[45,46] Além disso, o VE costuma assumir aspecto tubular e o septo interventricular desloca-se para a esquerda (movimento paradoxal do septo), e imagens de Cine MR permitem observar o enchimento ventricular tardio do processo pericárdico em oposição ao enchimento lentificado da cardiomiopatia restritiva sem espessamento pericárdico. No caso de pericardite constritiva, o uso da técnica de cinerressonância com marcadores miocárdicos (*tagging*) pode demonstrar locais de aderência (menor deslizamento das linhas de *tagging*) e áreas de pericárdio fixo e imóvel (linhas de *tagging* não se deformam).

Além disso, a presença de neoplasias metastáticas pode ser sugerida por massas irregulares e com aderências pericárdicas. Hematomas podem ser identificados em pacientes com história clínica sugestiva e alterações na intensidade de sinal conforme a seqüência aplicada, ainda que com o passar do tempo a caracterização fique mais difícil se ocorrer organização de um trombo.[47-49].

Avaliação das cardiomiopatias

As cardiomiopatias em geral avaliadas pela RMC podem ser basicamente divididas em hipertrófica, dilatada, restritiva e displasia arritmogênica do ventrículo direito. As cardiomiopatias podem ser avaliadas pela RMC com a visualização de suas características peculiares no que se refere à função e geometria das cavidades cardíacas e a caracterização tecidual miocárdica. Além disso, a exclusão da presença de cardiopatia isquêmica pode ser obtida, algo que, com freqüência, outros métodos não-invasivos são incapazes de determinar.

Cardiomiopatia hipertrófica

A RM pode ser usada para avaliar a presença, a localização e a extensão das hipertrofias ventriculares esquerdas de forma precisa. Esta última característica tem, inclusive, valor prognóstico.[50] Isto é possível utilizando a cine RM em estado de equilíbrio (Fiesta), que permite ainda avaliar a presença e o grau de obstrução da via de saída do VE e a presença de regurgitação mitral. Mais recentemente, utilizando-se a técnica de realce tardio com gadolínio, pode-se identificar padrões de fibrose na parede ventricular esquerda que estariam relacionados a pior prognóstico no que se refere a arritmias e morte súbita nestes pacientes[51-53] (Figura 10). Além disso, a RMC, por ser um método com alta reprodutibilidade, tem sido utilizada na avaliação pós-ablação alcoólica e cirúrgica,[54,55] pois identifica com precisão o miocárdio afetado nas imagens de realce tardio.

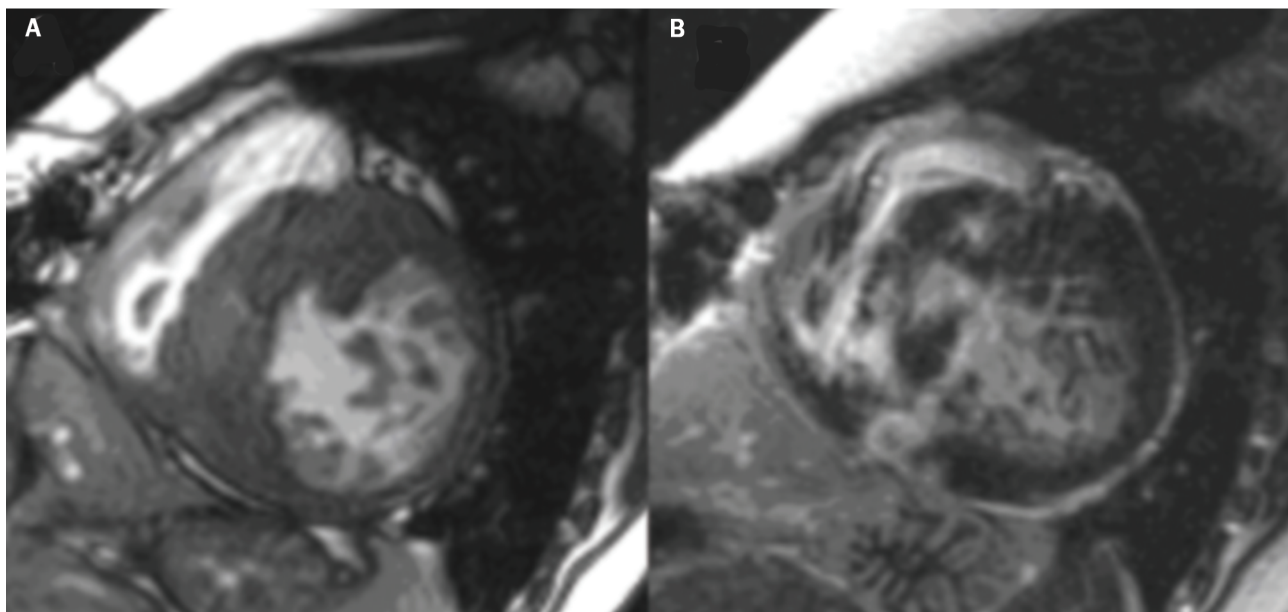


Figura 10. Cardiomiopatia hipertrófica. A: Imagem em eixo curto de seqüência de gradiente-eco que mostra importante hipertrofia septal. B: Seqüência de realce tardio no mesmo plano evidenciando áreas de fibrose (áreas claras no septo entremeadas no tecido normal que fica escuro).

Cardiomiopatia dilatada

A Cine RM, devido as suas características únicas de alta reprodutibilidade e acurácia na aferição da função ventricular esquerda e direita, medida da massa do VE e dos volumes cavitários, é um método de grande valia desde a avaliação inicial à monitorização da terapêutica de pacientes com cardiomiopatia dilatada.[56] Na avaliação inicial, ela é especialmente útil quando há duvida na etiologia da disfunção miocárdica e a possibilidade de cardiomiopatia isquêmica não foi excluída, como mencionado anteriormente. Utilizando-se técnicas de perfusão miocárdica e de detecção de fibrose (realce tardio), é possível determinar a presença de áreas sugestivas de fibrose ou de déficits perfusionais que indiquem a etiologia isquêmica como responsável pela disfunção ventricular. Por outro lado, é possível, com a mesma técnica, determinar padrões sugestivos de etiologia não isquêmica para a fibrose. Patologias como a doença de Chagas[57] e a miopericardite aguda viral[58] (nesta última, em especial nos casos em que há elevação de marcadores de necrose miocárdica) foram descritas como tendo um padrão de fibrose miocárdica heterogênea, difusa, preferencialmente mesocárdica e que não respeita os territórios coronários, algo não detectado por outros métodos de imagem. Especialmente na doença de Chagas, o padrão de fibrose e sua extensão podem estar relacionados com a ocorrência de taquicardia ventricular, algo que pode ter implicações prognósticas.[59]

Cardiomiopatia restritiva

As alterações anatômicas e funcionais do coração causadas pelas cardiomiopatias restritivas podem ser avaliadas por técnicas de cine RM (Figura 2). O achado de aumento dos átrios e veia cava inferior, acompanhado de ventrículos de dimensões e função sistólica normais com pericárdio de espessura normal, é bastante sugestivo de alteração do relaxamento ventricular. Doenças como amiloidose, sarcoidose e hemocromatose, quando apresentam envolvimento miocárdico, podem apresentar alterações nas imagens de RMC particulares a cada uma.

Na amiloidose, o padrão sugestivo seria de espessamento miocárdico dos ventrículos e do septo interatrial (> 6 mm) associado à disfunção ventricular e, mais recentemente, um padrão de realce tardio difuso e heterogêneo, tendo preferência pelo acometimento do subendocárdio de forma difusa.[60,61]

Padrões mais focais de realce tardio miocárdico podem ser encontrados na sarcoidose. A RMC pode demonstrar áreas com ralce tardio e defeitos perfusionais, além da redução da contratilidade, podendo ocorrer ainda aneurismas localizados.[62] Estudo recente demonstrou elevada sensibilidade (100%) e especificidade moderada (78%) da RMC para o diagnóstico desta patologia em casos biopsiados.[63]

A hemocromatose causando depósito de ferro no miocárdio pode apresentar espessamento das paredes dos ventrículos associada ou não a dilatação destes e a diminuição da intensidade do sinal em seqüências que permitem a avaliação do T2*.

Em portadores de endomiocardiofibrose, a RMC evidencia a típica morfologia do ventrículo, o preenchimento apical, as conseqüências da restrição importante ao enchimento dos ventrículos, como dilatação atrial importante. Ainda de forma muito útil o realce tardio permite a identificação de fibrose subendocárdica, trombo e calcificação apical, características típicas desta patologia.[64,65]

Pacientes com distrofia muscular progressiva de Duchenne e Becker podem apresentar cardiomiopatia associada a esta alteração genética ligada ao X. Foi recentemente descrito pela primeira vez que a técnica de realce tardio miocárdico pode detectar áreas de fibrose miocárdica de forma precoce, antes que alterações contráteis regionais do miocárdio sejam detectáveis.[66]

Cardiomiopatia arritmogênica ventricular direita (CAVD)

Também descrita como displasia, consiste na infiltração fibrogordurosa do miocárdio ventricular direito associada aos achados clínicos de arritmia ventricular complexa com origem no ventrículo direito. No início, acreditava-se que o principal papel da RM nesta patologia seria de, por suas características de poder realizar a caracterização tecidual da gordura, identificar as áreas infiltradas com técnicas de supressão deste tecido (Triple IR ou Fat-Sat). Observou-se, porém, que na maioria dos casos de DAVD a infiltração gordurosa é microscópica e que a RM apenas visualiza esta infiltração em áreas em que ela é mais proeminente.[67] No entanto, mesmo infiltrações pequenas geram alterações de contratilidade regional e focal, o que pode ser detectado com precisão pela cine RM. Assim, hoje valorizam-se mais no diagnóstico da DAVD as alterações da contração miocárdica regional ou segmentar, como hipocinesias, acinesias ou até mesmo aneurismas na parede livre do VD associadas ou não a alterações de sua geometria que as áreas de modificação tecidual do miocárdio.[68] O principal diagnóstico diferencial desta patologia é com a taquicardia de via de saída do ventrículo direito, o que faz obrigatória a realização do corte de via de saída do ventrículo direito para visualização da via de saída do VD e de quatro câmaras em múltiplos planos paralelos para cobertura completa do VD e diferenciação entre as duas patologias.

Avaliação da doença arterial coronária (DAC)

A DAC possivelmente é a doença mais estudada com o IRM e onde esta apresenta maior impacto tanto no diagnóstico como na avaliação prognóstica, além de ser onde o método pode avaliar de forma muito eficiente diversos aspectos morfológicos e funcionais.[69] É possível fazer uma avaliação funcional completa do paciente portador de DAC incluindo a avaliação precisa da função global e segmentar biventricular, a presença de regiões de afilamento parietal, a visualização da perfusão de primeira passagem em estresse e repouso e principalmente a avaliação da viabilidade miocárdica com a técnica de realce tardio. No campo experimental, é possível a visualização das artérias coronárias, mas o diagnóstico de estenose coronária necessita ainda de novos desenvolvimentos tecnológicos.

Na análise da função ventricular, a RM tem a vantagem de produzir imagens com alta resolução espacial e temporal em cortes tomográficos e em movimento, o que possibilita a mensuração da fração de ejeção com grande acurácia e reprodutibilidade. Isto pode ser obtido pelo método da área *versus* comprimento adaptado do ecocardiograma ou de uma maneira mais precisa pela regra de Simpson em que são planimetrados os volumes de todos os cortes do eixo curto do ventrículo do ápice a base em sístole e em diástole. Somados a estes volumes determinam-se os volumes sistólico e diastólico dos ventrículos (Figura 2).

A **análise da função segmentar** pode visualizar a diminuição do espessamento sistólico da parede do VE durante o repouso, indicando perda de contratilidade localizada, que apresenta elevada correlação com áreas de fibrose evidenciadas com as técnicas de realce tardio após uso de contraste à base de gadolínio. A vantagem da RMC sobre os outros métodos neste tópico está na sua ótima resolução espacial, que permite um perfeito delineamento do endocárdio e do seu espessamento em todos os segmentos.

A **perfusão miocárdica** de primeira passagem é visualizada pela RMC a partir de múltiplos cortes realizados em seqüência fornecendo uma visão da passagem do contraste (gadolínio) primeiro pelas cavidades ventriculares e em seguida pelo miocárdio.[70] Análise qualitativa permite identificar segmentos hipoperfundidos, e curvas de intensidade-tempo podem ser obtidas com técnicas de processamento de imagem semi-automáticas.

A mais importante aplicação desta técnica de "primeira passagem" é a avaliação da **perfusão em situações de estresse farmacológico**, já que o exercício físico é incompatível com o ambiente de RMC na maioria dos centros. Assim, dipiridamol ou adenosina podem ser administrados com o intuito de determinar se anormalidades na reserva perfusional decorrem da presença de DAC.[71] com o surgimento de áreas hipoperfundidas (intensidade de sinal menor). Um estudo com 104 pacientes apresentou sensibilidade e especificidade da RMC de 90% e 85%, respectivamente, com correlações mais próximas com os achados angiográficos que a medicina nuclear.[72] De modo geral, a sensibilidade varia entre 64% e 92%, e a especificidade, entre 71% e 100%, tornando esta técnica atrativa como forma de avaliação diagnóstica,[73-75] podendo substituir sem perdas a medicina nuclear e a ecocardiografia de estresse.

A utilização da RMC na avaliação de pacientes pós-IAM possibilita, entre outros aspectos, determinar o acometimento da microcirculação. A angiografia coronária não permite avaliar de forma adequada a integridade da microcirculação. A despeito de uma reperfusão mecânica ou química que determine recanalização dos vasos epicárdicos, o fluxo pode permanecer diminuído em função da presença de obstrução da microcirculação por restos do trombo destruído pela reperfusão, edema miocárdico ou lesão endotelial, fenômeno conhecido como *no-reflow*, ou obstrução microvascular. Utilizando a técnica do realce tardio,[76] é possível, nos territórios infartados recentemente, encontrar pontos com marcante heterogeneidade de sinal, refletindo a desorganização estrutural da área infartada. Em um certo percentual de indivíduos reperfundidos é encontrado, notamente na porção subendocárdica, uma região com hipointensidade, que com o passar dos minutos, passa a exibir sinal hiperintenso.[77] Esta hipointensidade precoce de sinal é identificada com maior freqüência em casos com obstrução coronária persistente ou prolongada. Contudo, pode ainda aparecer em até 50% dos casos em que há reperfusão com sucesso. Tal região corresponde a áreas de obstrução microvascular ou *no-reflow*.

Obstrução microvascular em casos reperfundidos é um fenômeno dinâmico e a área pode apresentar incremento no tamanho de até três vezes nas primeiras 48 horas que se seguem ao evento, assim como o tamanho do infarto (avaliado pela área com sinal hiperintenso cresce cerca de 33% neste mesmo período, estabilizando-se a seguir[78]).

A presença de obstrução microvascular na RMC apresenta importantes implicações prognósticas, estando associada a uma maior taxa de eventos cardiovasculares em um período de seguimento de pouco maior que 12 meses.[79] O tamanho do infarto também é um importante preditor de eventos, e quanto maior o infarto, mais provável é a presença de obstrução microvascular, sendo esta um preditor independente e estando associada a remodelamento ventricular adverso.[80]

A avaliação da viabilidade miocárdica é possivelmente uma das mais relevantes contribuições da RMC. A visualização precisa da viabilidade miocárdica pela RMC tem destaque devido a suas características de alta resolução espacial associada à possibilidade de grande contraste entre os tecidos. Uma das primeiras utilizações da RMC para avaliar viabilidade foi com a medida

Tabela I. Relação da transmuralidade do infarto com o potencial de recuperação contrátil de um segmento. Notar que, para todos os graus de disfunção contrátil, há pouca chance de recuperação quando a transmuralidade é maior que 50%. (Baseado em Kim et al.[32])

Extensão da transmuralidade do realce tardio (%)	Melhora da contratilidade (%) em todos os segmentos	Melhora da contratilidade (%) em segmentos com acinesia ou discinesia
0	77,8	100
1 a 25	59,5	82,1
26 a 50	41,8	45
51 a 75	10,4	7,4
76 a 100	1,7	0

da espessura diastólica da parede ventricular. Paredes com menos que 5,5 mm (o que definiria miocárdio não viável) apresentam elevada sensibilidade na predição de recuperação functional após revascularização, mas a especificidade era razoável apenas,[81] sugerindo ser este método um marcador menor da viabilidade.[82]

A viabilidade miocárdica pode ainda ser avaliada durante a estimulação com baixas doses de dobutamina, na qual nos segmentos disfuncionantes a melhora da contratilidade significa presença de viabilidade.[83] Ainda de maneira semi-quantitativa, a função segmentar pode ser mensurada pelo *tagging* miocárdico de forma visual semi-quantitativa ou de forma quantitativa pelas medidas das tensões miocárdicas (*strains*) com *software* específico (Figuras 3 e 4).[84]

Devido à ótima resolução espacial da RMC, é possível também determinar o tamanho e a extensão transmural do infarto. O tamanho do infarto avaliado pela dimensão da área de intensidade de sinal elevada apresenta elevada correlação com o achado anatomopatológico com alguma superestimação (8% a15%), em função de características inerentes ao método de IRM. A extensão transmural pode indicar o potencial de recuperação contrátil de uma determinada região infartada (Tabela I). Foi demonstrado que segmentos miocárdicos com mais de 50% da sua área sem viabilidade têm baixa probabilidade de recuperação contrátil tanto após a revascularização (miocárdio hibernado) como após o infarto agudo do miocárdio (miocárdio atordoado)[85] (Tabela I e Figura 11).

Recentemente, a caracterização tecidual da área infartada foi utilizada para a predição de inducibilidade de arritmias potenciamente letais[86] e na identificação retrospectiva de grupo de pacientes com maior número de eventos fatais.[87]

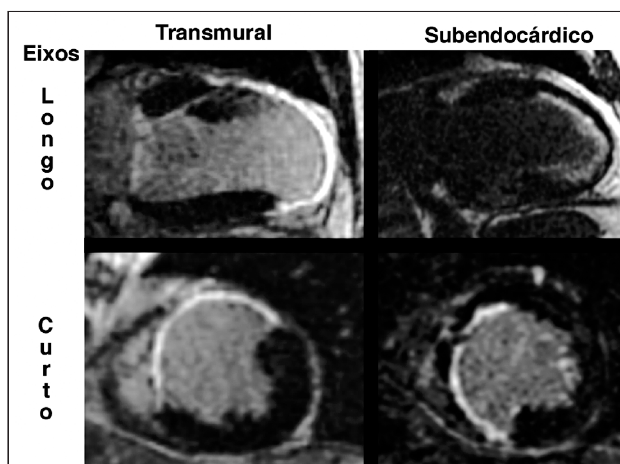


Figura 11. Transmuralidade do infarto pelo realce tardio. Na coluna à esquerda, realce tardio de padrão transmural (branco), indicando perda de viabilidade em paredes anterior e ântero-septal. O restante do miocárdio é viável (preto). À direita, realce tardio de padrão subendocárdico (branco) acometendo menos de 50% da transmuralidade em paredes anterior e ântero-septal, indicando potencial de recuperação contrátil nessas áreas.

Resumo

O presente capítulo apresenta a ressonância magnética cardíaca e suas aplicações atuais e potenciais no estudo das diversas patologias cardíacas. São descritas as várias seqüências e sua utilidade, ressaltando os benefícios adicionais em relação aos métodos existentes. Em especial, são discutidas as aplicações na doença arterial coronária e cardiomiopatias.

Bibliografia

1. Lund TE. fcMRI-mapping functional connectivity or correlating cardiac-induced noise? Magn Reson Med 2001;46:628-9.
2. Fenchel M, Helber U, Kramer U, et al. Detection of regional myocardial perfusion deficit using rest and stress perfusion MRI: a feasibility study. AJR Am J Roentgenol 2005;185:627-35.
3. Edwards MB, Taylor KM, Shellock FG. Prosthetic heart valves: evaluation of magnetic field interactions, heating, and artifacts at 1.5 T. J Magn Reson Imaging 2000;12:363-9.
4. Shellock FG, Kanal E. Guidelines and recommendations for MR imaging safety and patient management. III. Questionnaire for screening patients before MR procedures. The SMRI Safety Committee. J Magn Reson Imaging 1994;4:749-51.
5. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. Eur Radiol 2006;16:2619-21.
6. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. Circulation 1999;99:763-70.
7. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. Circulation 1999;100:1697-702.
8. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. Radiology 2005;237:75-82.
9. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001;22:2171-9.
10. Diethelm L, Dery R, Lipton MJ, et al. Atrial-level shunts: sensitivity and specificity of MR in diagnosis. Radiology 1987;162:181-6.
11. Kersting-Sommerhoff BA, Diethelm L, Teitel DF, et al. Magnetic resonance imaging of congenital heart disease: sensitivity and specificity using receiver operating characteristic curve analysis. Am Heart J 1989;118:155-61.
12. Durongpisitkul K, Tang NL, Soongswang J, et al. Predictors of successful transcatheter closure of atrial septal defect by cardiac magnetic resonance imaging. Pediatr Cardiol 2004;25:124-30.
13. Norton KI, Tong C, Glass RB, et al. Cardiac MR imaging assessment following tetralogy of fallot repair. Radiographics 2006;26:197-211.
14. Chowdhury UK, Pradeep KK, Patel CD, et al. Noninvasive assessment of repaired tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging and dynamic radionuclide studies. Ann Thorac Surg 2006;81:1436-42.
15. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, et al. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2004;43:1068-74.
16. Rebergen SA, Ottenkamp J, Doornbos J, et al. Postoperative pulmonary flow dynamics after Fontan surgery: assessment with nuclear magnetic resonance velocity mapping. J Am Coll Cardiol 1993;21:123-31.
17. Fogel MA, Donofrio MT, Ramaciotti C, et al. Magnetic resonance and echocardiographic imaging of pulmonary artery size throughout stages of Fontan reconstruction. Circulation 1994;90:2927-36.
18. Fogel MA. Is routine cardiac catheterization necessary in the management of patients with single ventricles across staged Fontan reconstruction? No! Pediatr Cardiol 2005;26:154-8.
19. Duro AC, Villa JA, Rienzu MA, et al. Criss-cross heart with discordant atrioventricular connection and arterial ventricle. Rev Esp Cardiol 2000;53:1121.
20. Sampson C, Kilner PJ, Hirsch R, et al. Venoatrial pathways after the Mustard operation for transposition of the great arteries: anatomic and functional MR imaging. Radiology 1994;193:211-7.
21. Ward CJ, Mullins CE, Nihill MR, et al. Use of intravascular stents in systemic venous and systemic venous baffle obstructions. Short-term follow-up results. Circulation 1995;91:2948-54.
22. Nielsen JC, Powell AJ, Gauvreau K, et al. Magnetic resonance imaging predictors of coarctation severity. Circulation 2005;111:622-8.
23. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, et al. Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. Circulation 2005;111:3453-6.
24. Vriend JW, Mulder BJ. Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. Int J Cardiol 2005;101:399-406.
25. Bouchard A, Higgins CB, Byrd BF, III et al. Magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 1985;56:938-42.
26. Boxt LM. MR imaging of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. Magn Reson Imaging Clin N Am 1996;4:307-25.
27. Niwa K, Tashima K, Terai M, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of cardiac tumors in children. Am Heart J 1989;118:424-5.
28. Luna A, Ribes R, Caro P, et al. Evaluation of cardiac tumors with magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2005;15:1446-55.
29. Ohnishi S, Fukui S, Kusuoka H, et al. Assessment of valvular regurgitation using cine magnetic resonance imaging coupled with phase compensation technique: comparison with Doppler color flow mapping. Angiology 1992;43:913-24.
30. Globits S, Higgins CB. Assessment of valvular heart disease by magnetic resonance imaging. Am Heart J 1995;129:369-81.
31. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, et al. Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol 2006;87:e60-100.
32. Casolo GC, Zampa V, Rega L, et al. Evaluation of mitral stenosis by cine magnetic resonance imaging. Am Heart J 1992;123:1252-60.
33. Mitchell L, Jenkins JP, Watson Y, et al. Diagnosis and assessment of mitral and aortic valve disease by cine-flow magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 1989;12:181-97.
34. Heidenreich PA, Steffens J, Fujita N, et al. Evaluation of mitral stenosis with velocity-encoded cine-magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 1995;75:365-9.
35. Wagner S, Auffermann W, Buser P, et al. Diagnostic accuracy and estimation of the severity of valvular regurgitation from the signal void on cine magnetic resonance images. Am Heart J 1989;118:760-7.
36. Aurigemma G, Reichek N, Schiebler M, et al. Evaluation of mitral regurgitation by cine magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 1990;66:621-5.
37. Glogar D, Globits S, Neuhold A, et al. Assessment of mitral regurgitation by magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 1989;7:611-7.
38. Westenberg JJ, Danilouchkine MG, Doornbos J, et al. Accurate and reproducible mitral valvular blood flow measurement with three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson 2004;6:767-76.
39. Westenberg JJ, Doornbos J, Versteegh MI, et al. Accurate quantitation of regurgitant volume with MRI in patients selected for mitral valve repair. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:462-6.
40. Sondergaard L, Hildebrandt P, Lindvig K, et al. Valve area and cardiac output in aortic stenosis: quantification by magnetic resonance velocity mapping. Am Heart J 1993;126:1156-64.
41. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. Circulation 2003;108:2236-43.

42. Pflugfelder PW, Landzberg JS, Cassidy MM, et al. Comparison of cine MR imaging with Doppler echocardiography for the evaluation of aortic regurgitation. AJR Am J Roentgenol 1989;152:729-35.
43. Sondergaard L, Lindvig K, Hildebrandt P, et al. Quantification of aortic regurgitation by magnetic resonance velocity mapping. Am Heart J 1993;125:1081-90.
44. Sechtem U, Tscholakoff D, Higgins CB. MRI of the abnormal pericardium. AJR Am J Roentgenol 1986;147:245-52.
45. Masui T, Finck S, Higgins CB. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: evaluation with MR imaging. Radiology 1992;182:369-73.
46. Srichai MB, Axel L. Magnetic resonance imaging in the management of pericardial disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2005;7:449-57.
47. Seelos KC, Funari M, Chang JM, et al. Magnetic resonance imaging in acute and subacute mediastinal bleeding. Am Heart J 1992;123:1269-72.
48. Vilacosta I, Gomez J, Dominguez J, et al. Massive pericardiac hematoma with severe constrictive pathophysiologic complications after insertion of an epicardial pacemaker. Am Heart J 1995;130:1298-300.
49. Meleca MJ, Hoit BD. Previously unrecognized intrapericardial hematoma leading to refractory abdominal ascites. Chest 1995;108:1747-8.
50. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. Am J Cardiol 1981;48:418-28.
51. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;43:2260-4.
52. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol 2007;60:15-23.
53. Kim RJ, Judd RM. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? J Am Coll Cardiol 2003;41:1568-72.
54. Wu KC, Heldman AW, Brinker JA, et al. Microvascular obstruction after nonsurgical septal reduction for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2001;104:1868.
55. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. Am J Card Imaging 1996;10:1-13.
56. Macedo R, Schmidt A, Rochitte CE, et al. MRI to assess arrhythmia and cardiomyopathies. J Magn Reson Imaging 2006;24:1197-206.
57. Kalil FR, de Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J 1995;113:880-3.
58. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. Circulation 1998;97:1802-9.
59. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol 2005;46:1553-8.
60. Sueyoshi E, Sakamoto I, Okimoto T, et al. Cardiac amyloidosis: typical imaging findings and diffuse myocardial damage demonstrated by delayed contrast-enhanced MRI. Cardiovasc Intervent Radiol 2006;29:710-12.
61. vanden Driesen RI, Slaughter RE, Strugnell WE. MR findings in cardiac amyloidosis. AJR Am J Roentgenol 2006;186:1682-5.
62. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. AJR Am J Roentgenol 2005;185:110-5.
63. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol 2005;45:1683-90.
64. Salanitri GC. Endomyocardial fibrosis and intracardiac thrombus occurring in idiopathic hypereosinophilic syndrome. AJR Am J Roentgenol 2005;184:1432-3.
65. Syed IS, Martinez MW, Feng DL, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of eosinophilic endomyocardial disease. Int J Cardiol 2007.
66. Silva MC, Meira ZM, Gurgel GJ, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 2007;49:1874-9.
67. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, et al. MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. Cardiology 2003;99:153-62.
68. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:98-103.
69. Poon M, Fuster V, Fayad Z. Cardiac magnetic resonance imaging: a "one-stop-shop" evaluation of myocardial dysfunction. Curr Opin Cardiol 2002;17:663-70.
70. Schaefer S, van Tyen R, Saloner D. Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium-enhanced snapshot MR imaging in humans. Work in progress. Radiology 1992;185:795-801.
71. Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, et al. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1999;33:1386-94.
72. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. Radiology 2003;229:209-16.
73. Lauerma K, Virtanen KS, Sipila LM, et al. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. Circulation 1997;96:2859-67.
74. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Echo-planar magnetic resonance myocardial perfusion imaging: parametric map analysis and comparison with thallium SPECT. J Magn Reson Imaging 2001;13:192-200.
75. Fenchel M, Helber U, Kramer U, et al. Detection of regional myocardial perfusion deficit using rest and stress perfusion MRI: a feasibility study. AJR Am J Roentgenol 2005;185:627-35.
76. Lim HE, Yong HS, Shin SH, et al. Early assessment of myocardial contractility by contrast-enhanced magnetic resonance (ceMRI) imaging after revascularization in acute myocardial infarction (AMI). Korean J Intern Med 2004;19:213-9.
77. Lima JA, Judd RM, Bazille A, et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. Circulation 1995;92:1117-25.
78. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. Circulation 1998;98:1006-14.
79. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998;97:765-72.
80. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, et al. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. Circulation 2002;106:1083-9.
81. La Noce A, Stoelben S, Scheffler K, et al. B22956/1, a new intravascular contrast agent for MRI: first administration to humans–preliminary results. Acad Radiol 2002;9 Suppl 2:S404-S406.

82. McNamara MT, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarcts in man. AJR Am J Roentgenol 1986;146:315-20.
83. Dendale P, Franken PR, van der Wall EE, et al. Wall thickening at rest and contractile reserve early after myocardial infarction: correlation with myocardial perfusion and metabolism. Coron Artery Dis 1997;8:259-64.
84. Bree D, Wollmuth JR, Cupps BP, et al. Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 2006;114:I33-I36.
85. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000;343:1445-53.
86. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 2007;115:2006-14.
87. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. Circulation 2006;114:32-9.

Capítulo 7

Tomografia Computadorizada

Ibraim Masciarelli Pinto
Walther Y. Ishikawa
Roberto Sasdelli Neto

Pontos-chave

- Dois tipos básicos de imagem são usados em ressonância cardíaca. As imagens do tipo sangue ausente, nas quais as cavidades preenchidas por sangue não mostram sinal, manifestando-se com uma imagem escura, são consideradas ideais para o estudo da anatomia cardíaca. As aquisições gradiente-eco ou de sangue brilhante mostram a presença de tecidos e fluidos em movimento, sendo, portanto, úteis para a realização de imagens cinéticas (cinerressonância) e angiográficas.
- Uma das possíveis contra-indicações à utilização do meio de contraste paramagnético é a possibilidade de fibrose sistêmica nefrogênica.
- Há consenso de que não podem realizar exames de ressonância magnética pacientes que apresentam alguns tipos de implantes metálicos cerebrais, como os clips utilizados para tratamento de aneurismas intracranianos, os portadores de marca-passo definitivo ou de fios de marca-passo temporário.
- As características da ressonância magnética permitem que ela seja utilizada para a exploração de todo o sistema cardiovascular, fornecendo dados anatômicos e funcionais.
- Um papel de destaque da tomografia e da ressonância nos pacientes com suspeita de cardiopatias congênitas é justamente naquelas situações em que pode haver dificuldade de análise adequada pela Doppler-ecocardiografia, notoriamente na análise de estruturas vasculares extracardíacas, como estenoses periféricas de artérias pulmonares, anéis vasculares, anomalias de drenagem venosa, dentre outros.
- O comprometimento do pericárdio representa um desafio diagnóstico. A ressonância foi proposta como uma forma de análise dessa estrutura por apresentar uma excelente resolução espacial que permite a adequada identificação dos folhetos pericárdicos.
- A despeito da elevada qualidade conseguida com a análise da função dos dois ventrículos, é na análise da contratilidade ventricular direita que a ressonância mostra nítida superioridade em relação às outras metodologias.
- Embora exiba ótimos resultados em quase todas as doenças do músculo cardíaco, a ressonância mostra resultados particularmente interessantes em algumas situações. Dentre elas, merece destaque especial a análise da cardiomiopatia hipertrófica.
- Há crescente interesse na contribuição que a ressonância pode oferecer para o diagnóstico da displasia arritmogênica do ventrículo direito.
- Tumores cardíacos constituem um outro campo no qual a ressonância vem mostrando bons resultados.

Tomografia computadorizada cardiovascular

Princípios básicos

Até alguns anos atrás, a contribuição da tomografia computadorizada para o esclarecimento diagnóstico cardiovascular era restrita à avaliação não-invasiva dos grandes vasos, com utilidade limitada para a análise cardíaca. Esse cenário, porém, mudou com a introdução da tomografia ultra-rápida, para a análise não-invasiva da coronariopatia.[37-43] Nesse exame, os raios X são formados a partir do bombardeamento do tubo gerador por um feixe de elétrons. Assim, como não há nenhum elemento mecânico envolvido, a radiação é pro-

duzida e emitida em grande velocidade, dando a essa técnica a resolução temporal de 100 ms. Esse tipo de exame constrói imagens cardíacas a partir do acoplamento prospectivo entre os raios X e a onda R do eletrocardiograma.[37-43] Além disso, esse tipo de avaliação pode ser complementado com a injeção de meio de contraste iodado, dando origem à angiotomografia.[37-43] Todavia, existem algumas características da tomografia ultra-rápida por emissão de feixe de elétrons que impõem limitações importantes, como a relação sinal-ruído pouco favorável e a resolução espacial menor do que a dos métodos tomográficos convencionais.[34,44-48]

Em 1999, houve, contudo, o surgimento de nova e revolucionária perspectiva, com a introdução da tomografia computadorizada por múltiplos detectores. Esse é um sistema de tomografia helicoidal no qual o tubo gerador de raios X situa-se sobre um braço mecânico que gira sobre a região de interesse do corpo do paciente com uma alta velocidade, tempo de rotação que atinge atualmente 330 ms. A radiação emitida pelo tubo incide sobre múltiplas fileiras de detectores, localizados em posição diametralmente oposta à do gerador. Como os equipamentos mais utilizados possuem cerca de 64 fileiras de elementos detectores de radiação, pode-se compor até 180 imagens por segundo, situando-se a resolução temporal em cerca de 125 ms e a espessura dos cortes em menos de 1 mm.

Com esta elevada resolução temporal, a aquisição das imagens e o registro do eletrocardiograma do paciente podem ser feitos de modo paralelo, e o pareamento das informações com o registro da atividade elétrica do coração acontece de forma retrospectiva. Dessa forma, a imagem cardíaca pode ser gerada em qualquer momento do ciclo cardíaco (embora a resolução do método permita uma análise fidedigna da anatomia coronária somente no final de sístole e no final de diástole), além de informações cinéticas sobre a função contrátil global e regional cardíaca, ou movimentação valvar. Esta versatilidade permite que, mesmo diante de casos de taquicardia sinusal, de variações da freqüência cardíaca durante a realização do exame ou, ainda, frente a outras arritmias, possam ser feitas diversas reconstruções, até que a maior parte dos segmentos da árvore arterial coronária tenha sido revelada.[34,46,49-52]

O exame compreende a obtenção de imagens sem injeção de contraste, para melhor localização do coração no interior do tórax e para a quantificação do cálcio quando se tratar de pesquisa de doença das artérias coronárias. Em seguida, são obtidos registros concomitantes à injeção de 70-100 ml de contraste iodado por via endovenosa, paralelamente ao registro da atividade eletrocardiográfica, conforme discutido anteriormente.[34,46,49-52] A duração do exame não ultrapassa os 15 minutos e o tempo de exposição aos raios X não costuma ser maior que 70 segundos, período no qual ele possibilita a exploração de grandes extensões do sistema cardiovascular (Figura 1).[34,46,49-52]

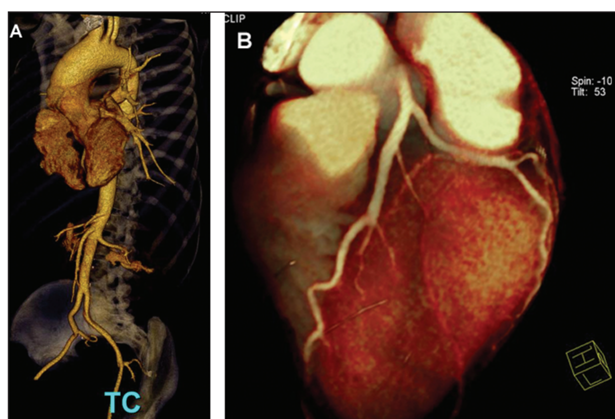


Figura 1. A tomografia computadorizada por múltiplos detectores permite a realização de imagem com grandes velocidades. Com isso, pode-se obter a imagem de toda a aorta (A) em apenas 30 segundos. Por outro lado, a elevada taxa de obtenção de dados faculta a qualidade da imagem de estruturas com elevada complexidade de movimento, como o coração (B).

As contra-indicações ao exame incluem as relacionadas à exposição aos raios X, como gestação, e também as relacionadas ao contraste iodado.[34,46,49-53] Existem relatos iniciais de tentativas da utilização de contrastes paramagnéticos em exames tomográficos, mas esse procedimento ainda carece de confirmação em maiores estudos.[54]

Aplicações clínicas

O campo de aplicação da ressonância magnética e da tomografia computadorizada nas doenças cardiovasculares vem aumentando de forma expressiva e nas próximas seções pretendemos discutir de modo sucinto as principais contribuições relativas a cada um desses exames.

Cardiopatias congênitas

Apesar da Doppler-ecocardiografia permanecer como o exame de escolha para a primeira abordagem do paciente com suspeita de más-formações congênitas do coração, a elevada resolução espacial e a grande definição anatômica da ressonância e da tomografia fazem delas boas opções para o seu estudo, particularmente complementando informações que não puderam ser obtidas de forma satisfatória pela ecografia. Higgins et al. relataram resultados satisfatórios no diagnóstico de cardiopatias congênitas, quando compararam os achados deste com os da Doppler-ecocardiografia.[55-57] Em nosso meio, Lugo et al. demonstraram a capacidade do exame de determinar a presença e o tipo de defeito existente. Avaliando

um grupo de vinte pacientes, os autores diagnosticaram corretamente a presença de comunicações interventriculares, interatriais, defeitos da origem dos vasos da base e do trajeto destes. Nesse relato inicial a ressonância exibiu um índice de acerto equivalente ao da Doppler-ecocardiografia e do cateterismo cardíaco.[58]

Um papel de destaque da tomografia e da ressonância nestes pacientes é justamente naquelas situações em que pode haver dificuldade de análise adequada pela Doppler-ecocardiografia, notoriamente na análise de estruturas vasculares extracardíacas, como estenoses periféricas de artérias pulmonares, anéis vasculares, anomalias de drenagem venosa, dentre outros. As doenças da aorta são muito bem avaliadas por estes métodos, assunto extensivamente discutido em outra seção deste livro. Vale apenas lembrar que tanto a ressonância magnética como a tomografia computadorizada apresentam excelentes resultados nessa situação, facultando a análise do vaso em toda sua extensão, inclusive em regiões inacessíveis pela ecografia. Resultados semelhantes têm sido obtidos com a investigação de casos de persistência do canal arterial, nos quais tanto a tomografia quanto a ressonância têm possibilitado identificar o defeito, estimar a sua gravidade e planejar o tratamento mais adequado (Figuras 2 e 3).[58-61]

Lugo et al.[58] descreveram ainda uma nova aplicação para o exame, usando-o para estimar o fluxo de sangue (*shunt*) através de comunicações entre as câmaras cardíacas. A base para esse processo reside na determinação do volume ejetado pelos dois ventrículos. Esses valores são conseguidos após a planimetria direta das cavidades ventriculares, definindo-se os volumes ao final da diástole e sístole e o volume ejetado como a diferença entre eles. Em condições normais o ventrículo direito e o esquerdo têm volumes ejetados semelhantes. Pacientes com comunicações entre câmaras cardíacas mostram diferenças na ejeção dos dois ventrículos. Esses achados relacionaram-se aos do cateterismo invasivo (oximetria), sendo proporcionais à intensidade do *shunt* determinado por este último. Essa aplicação prática pode dar à ressonância um papel interessante não apenas no diagnóstico, mas, principalmente, no acompanhamento ambulatorial desse subgrupo de cardiopatas (Figura 4).[58]

A ressonância magnética tem mostrado resultados de excelência também no acompanhamento tardio de pacientes já submetidos a cirurgia para o tratamento de defeitos congênitos do coração.[6,58-61] Em nosso meio, temos utilizado com sucesso o exame para a avaliação de pacientes na fase tardia após a cirurgia de Jatene e temos sido capazes de avaliar efetivamente a função ventricular direita e esquerda, além da qualidade do fluxo pelas artérias pulmonares e pela aorta torácica. Em muitas situações, esse exame tem sido suficiente para a avaliação completa desses casos, indicando inclusive a necessidade de reintervenção (Figura 5).[6,58]

Recente painel de peritos europeus[57] considerou como classe I de indicação de investigação por ressonância magnética as seguintes condições: avaliação inicial de cardiopatias congênitas em adultos, quantificação não-invasiva de fistulização para cálculo do índice Qp/Qs, análise de alterações do *situs* associadas a anomalias complexas, alterações do retorno venoso sistêmico ou pulmonar (Figura 6), determinação da função ventricular diante de defeitos septais, avaliação de pacientes com defeitos septais supracristais ou associados a anomalias complexas, insuficiência pulmonar valvar,

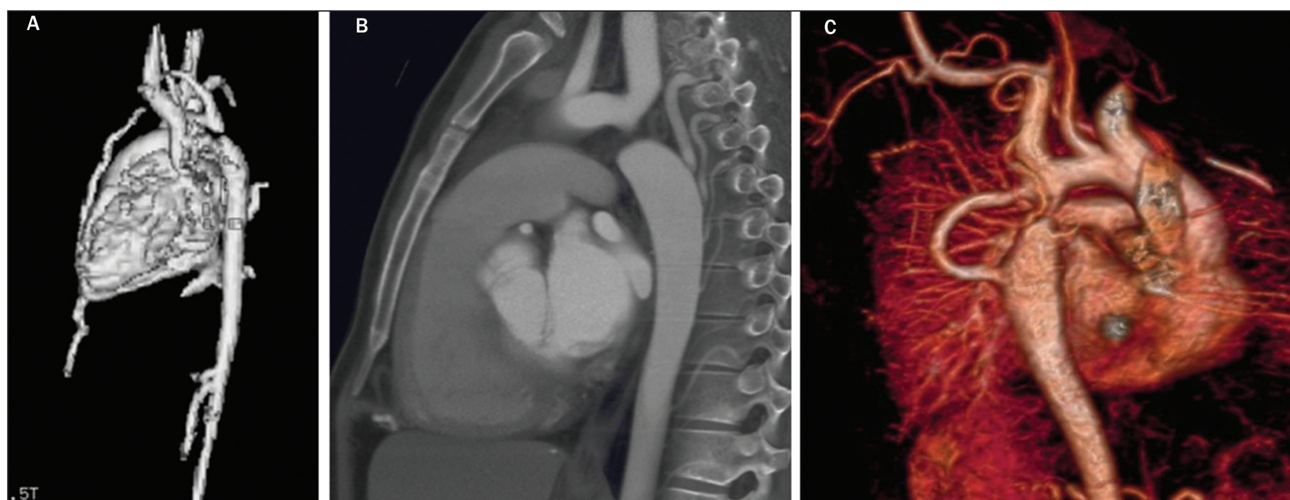


Figura 2. A ressonância magnética (A) e a tomografia computadorizada (B) são métodos eficazes para estudar a aorta e identificar defeitos como a coarctação. Além do defeito principal, as imagens também revelam a existência de circulação colateral. Em C, exibe-se um caso de coarctação da aorta acompanhada de circulação colateral pouco habitual e pequeno canal arterial em uma reconstrução tridimensional de ressonância magnética.

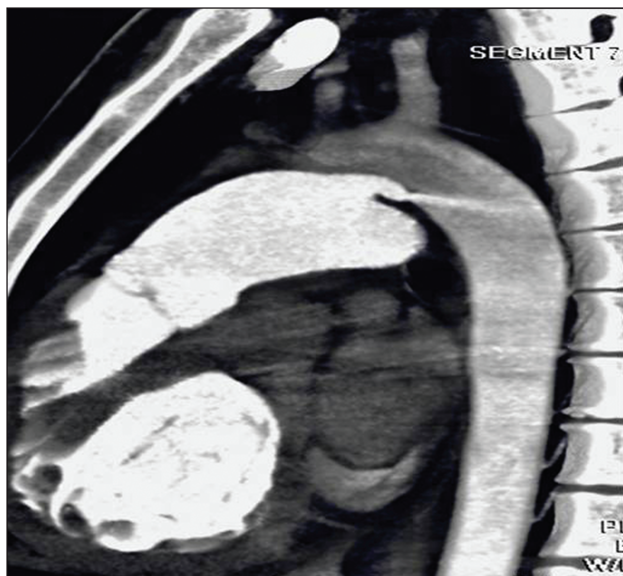


Figura 3. A despeito dos bons resultados obtidos com a ressonância magnética, a tomografia computadorizada tem sido cada vez mais empregada para o estudo de canais arteriais, como neste exemplo, em que se observa a passagem de contraste da artéria pulmonar para a aorta, traduzindo o desvio de sangue decorrente deste defeito.

estenose supra-aórtica, coarctação da aorta, aneurismas do seio de Valsalva, anéis vasculares, origem anômala

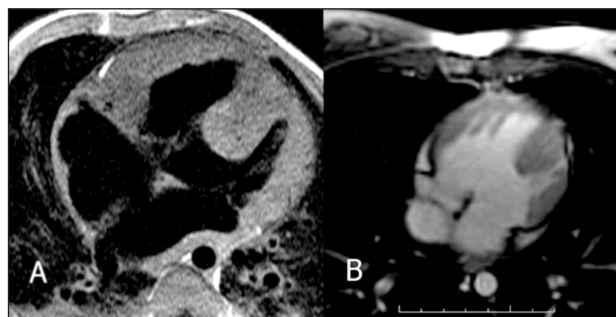


Figura 4. A ressonância magnética pode explorar adequadamente as cardiopatias congênitas. Nestes quadros vemos imagem do tipo sangue-ausente que demonstra a presença de defeito do septo interatrial e do septo interventricular (A). Em B, observa-se grande comunicação interventricular em uma seqüência de cinerressonância.

das coronárias, janela aortopulmonar, atresia e estenose pulmonar, além de colaterais sistêmico-pulmonares.[57] Por ter sido recentemente introduzida na prática clínica, ainda não há painel semelhante para a tomografia computadorizada.

Pericardiopatias

O comprometimento do pericárdio representa um desafio diagnóstico. A ressonância foi proposta como uma forma de análise dessa estrutura por apresentar uma excelente resolução espacial que permite a ade-

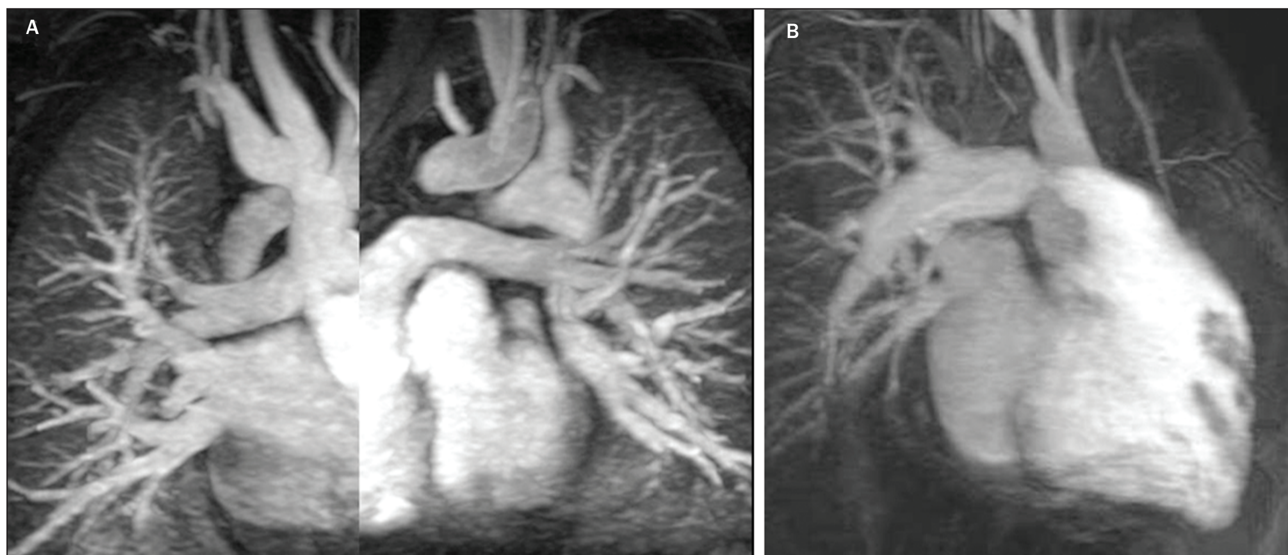


Figura 5. A ressonância magnética permite a ampla exploração do território da artéria pulmonar em toda a sua extensão. Neste caso, vemos o resultado tardio de dois pacientes submetidos à cirurgia de Jatene. Em A, encontram-se as imagens do resultado tardio de um paciente que apresentou evolução favorável. Em B, temos as imagens de um caso que evoluiu com estenose na artéria pulmonar esquerda, que foi posteriormente reparada com o implante de endoprótese.

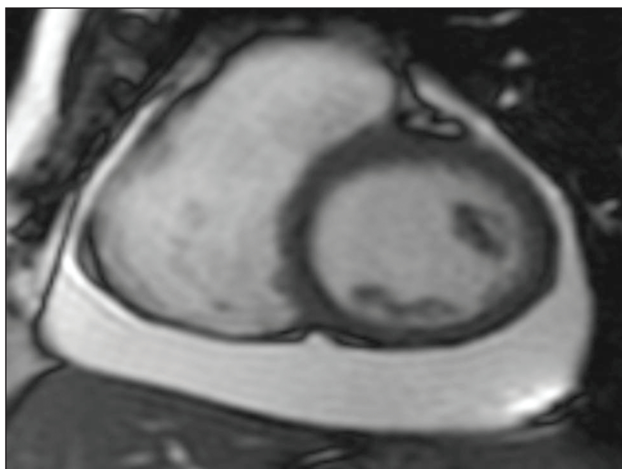


Figura 6. A ressonância magnética faculta a identificação de diferentes anormalidades do pericárdio. Neste exemplo, observa-se o aumento da espessura pericárdica, acompanhado de volumoso derrame que provoca diminuição da função diastólica do coração.

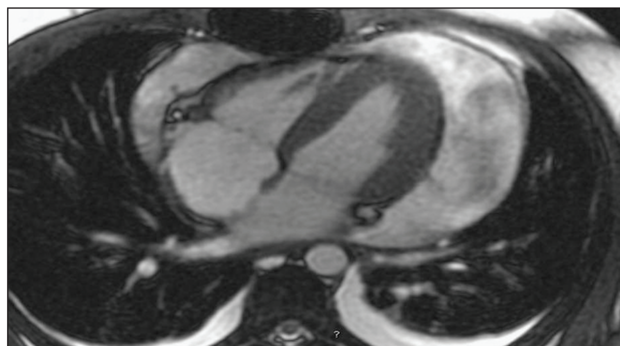


Figura 7. Imagem de paciente com história de tumor maligno de pulmão no qual se observa heterogeneidade da intensidade de sinal do líquido pericárdico, além de aumento da espessura daquela membrana e presença de hemopericárdio, o qual foi confirmado pelo exame do líquido.

quada identificação dos folhetos pericárdicos. Algumas técnicas especiais de aquisição permitem reduzir a intensidade do sinal da gordura torácica e poderiam aprimorar a visibilização do pericárdio. Além disso, esse exame permite adquirir imagens em qualquer plano, e poderia identificar anormalidades localizadas em somente alguns pontos do pericárdio, não visíveis em outros exames. Esse método mostra o mesmo potencial teórico para a avaliação de derrames pericárdicos, e foi aventada até mesmo a possibilidade de o exame diferenciar a natureza do derrame.[62-64]

Trabalhos internacionais já haviam confirmado algumas dessas aplicações.[62-64] Em nosso meio, estudamos quarenta pacientes com suspeita de pericardiopatias por ressonância, Doppler-ecocardiografia e pelo cateterismo. A ressonância magnética comprovou pericardite em trinta, demonstrando que doze portavam pericardite aguda (com espessamento pericárdico de 3 mm), oito, pericardite subaguda (espessamento de 4 mm), e dez, pericardite crônica (espessamento de 6 mm). Derrame pericárdico foi identificado em dezesseis pacientes (média de 250 ml), sendo considerado grave em nove deles, que foram drenados cirurgicamente. A cirurgia confirmou os achados diagnósticos em todos, inclusive revelando a presença de sangue em quatro deles. Após o tratamento, o exame foi repetido e mostrou alívio dos sinais, com redução do espessamento do pericárdio e do volume de líquido pericárdico. O eco não identificou pericardite em quatro casos (dois comprovados pela cirurgia) e foi menos preciso na determinação do volume e da natureza do derrame pericárdico (Figura 6).[6]

Outra característica interessante da ressonância magnética, já relatada em estudos anteriores, é a propriedade do exame de inferir qual é a natureza do material que compõe o derrame pericárdico, quando ele se encontra presente. Isso é particularmente válido em casos de hemopericárdio (Figura 7).[6,62,63]

A tomografia computadorizada por múltiplos detectores, por sua vez, começa a ocupar papel de destaque nessa área. A experiência internacional ainda é limitada, mas os resultados iniciais sugerem que esse exame logra demonstrar efetivamente a presença de espessamento e derrame pericárdico, sendo o método de escolha para a detecção de calcificações, além de cursar com sinais indiretos que podem sugerir a existência de tamponamento.[62,65-68] Cherian et al. chamam a atenção para a eficácia dessa metodologia diante da suspeita de pericardite tuberculosa, não somente pela sensibilidade em detectar calcificações nos folhetos, mas em especial pelo fato de o exame permitir a exploração de todo o tórax, o que pode ter implicações diagnósticas nesse caso.[66] Axel[62] e, em especial, Boxt,[65] por outro lado, lembram que a tomografia e a ressonância magnética apresentam sensibilidades distintas para muitos dos achados relacionados às diferentes pericardiopatias, o que permitiria que fossem propostos como formas complementares de avaliação das doenças do pericárdio. Ambos concordam, ainda, que essas seriam as melhores formas de avaliar essas entidades nosológicas.[62,65] A experiência do HCor ainda é preliminar nesse tipo de situação, mas os resultados iniciais são animadores (Figura 8).

Função ventricular e cardiomiopatias

Desde o início de sua aplicação clínica, a ressonância magnética vem sendo apontada como uma forma de excelência para a avaliação da função ventricular e

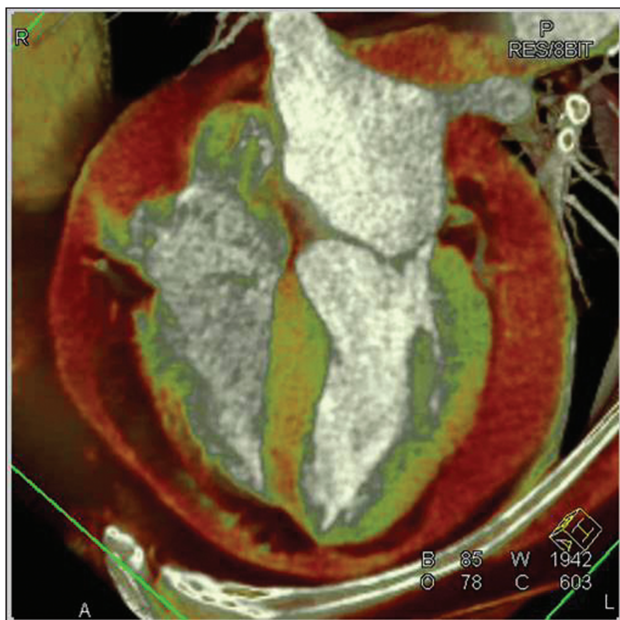


Figura 8. A tomografia computadorizada também é útil para o estudo do pericárdio. Ela demonstra com grande precisão a existência de defeitos, além de apontar a relação do pericárdio com as demais estruturas mediastinais. Neste exemplo, nota-se também a existência de aumento da espessura pericárdica.

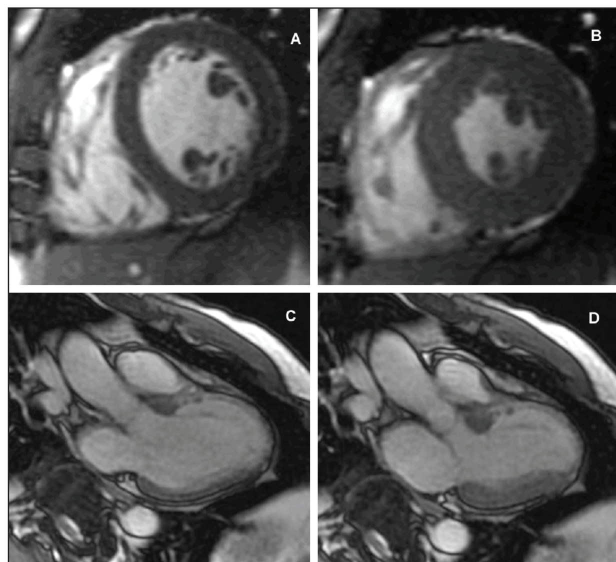


Figura 9. A análise da função ventricular esquerda sempre foi um dos pontos fortes da ressonância magnética. Ela possibilita a visualização de diferentes partes do coração, em planos distintos, ao longo do ciclo cardíaco. Neste exemplo vemos imagens no eixo curto ao final de diástole (A) e de sístole (B) de um coração normal. Também podemos notar seqüências obtidas no eixo longo, duas câmaras, ao final de diástole (C) e de sístole (D) de paciente que apresentou infarto de parede anterior. Nestas últimas imagens pode-se evidenciar a presença de área discinética no ápice do ventrículo esquerdo.

muitos autores afirmam que ela é o padrão de referência para esse fim.[7,60,62,63,69-71] Isso decorre do fato de que a determinação da contração ventricular pela ressonância não apresenta dependência da janela acústica, da morfologia das câmaras cardíacas e o exame mostra excelente reprodutibilidade intra e interobservadores.[57] Além disso, ela faculta a obtenção de imagens em todas as projeções que objetivam a reprodução das paredes do ventrículo esquerdo (Figura 9).

A despeito da elevada qualidade conseguida com a análise da função dos dois ventrículos, é na análise da contratilidade ventricular direita que a ressonância mostra nítida superioridade em relação às outras metodologias, característica particularmente útil no caso das cardiopatias congênitas.[57,70-72] Além disso, há pouco mais de cinco anos, houve grande benefício para o estudo da função ventricular com a introdução de técnicas de quantificação dos tempos do enchimento e do relaxamento ventricular.[57,70-72] Elas tornaram possível avaliar como ocorre a acomodação do volume do retorno venoso no interior das câmaras cardíacas, que definem a mecânica da fase de diástole.[57,70-73]

Os resultados obtidos com a avaliação da função ventricular aliados à grande resolução anatômica da ressonância despertaram seu uso para a avaliação das cardiomiopatias.[23,57] Em nosso meio, Kalil et al.[74] mostraram a sensibilidade da metodologia em diferenciar tecidos distintos no interior do coração, ao diagnosticar corretamente endomiocardiofibrose em dezesseis pacientes. Abizaid et al. reproduziram esses bons resultados, identificando áreas de alteração tecidual representadas por modificações nas imagens ponderadas em T2[75] e quantificaram as alterações de volume e função dos ventrículos em casos de cardiomiopatias restritivas, dilatadas e isquêmicas, identificando inclusive um caso de deposição de ferro no miocárdio em um paciente com talassemia (Figura 10).

Outros autores confirmaram o bom desempenho da ressonância na avaliação das cardiomiopatias. McCrohon[76] utilizou esse exame para avaliar noventa pacientes com disfunção e dilatação ventricular e conseguiu separar os casos de cardiomiopatia idiopática dos casos de cardiopatia isquêmica. Desai et al.[18] também mostraram bons resultados para avaliar pacientes com cardiomiopatia restritiva, enquanto Prasad et al.[77] afirmam que a ressonância magnética fornece todas as informações necessárias para estabelecer o prognóstico e analisar o impacto terapêutico sobre os diferentes pacientes. Bello et al.,[78] por sua vez, tiveram sucesso na identificação dos pacientes que apresentariam melhor resposta ao tratamento com β-bloqueadores, estudando 45 pacientes com insuficiência cardíaca, nos quais eles injetaram meio de contraste paramagnético. Os autores notaram

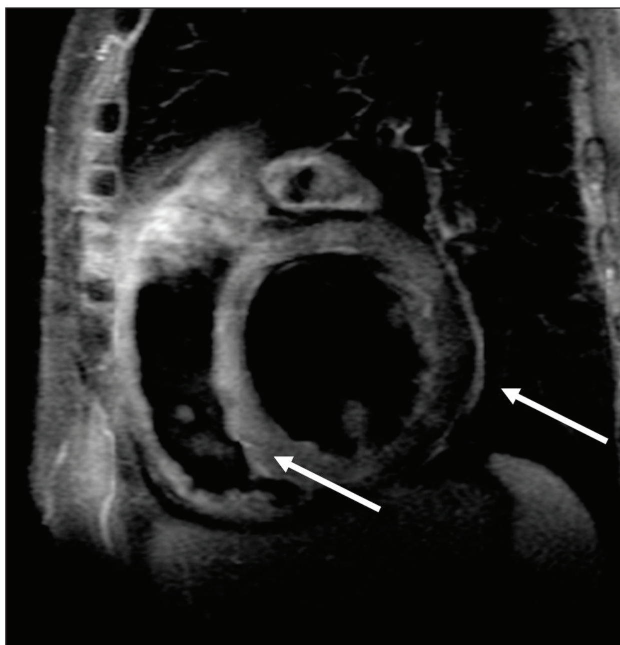


Figura 10. Além da análise pormenorizada da função ventricular, a ressonância magnética pode ser útil para o estudo das cardiomiopatias por apontar defeitos especificamente relacionados a certas doenças. Neste exemplo é possível identificar as diferentes intensidades de sinal do septo interventricular (mais claro) e da parede posterior (mais escuro) de paciente portador de talassemia que apresentava disfunção ventricular decorrente da deposição de ferro em vários segmentos do miocárdio.

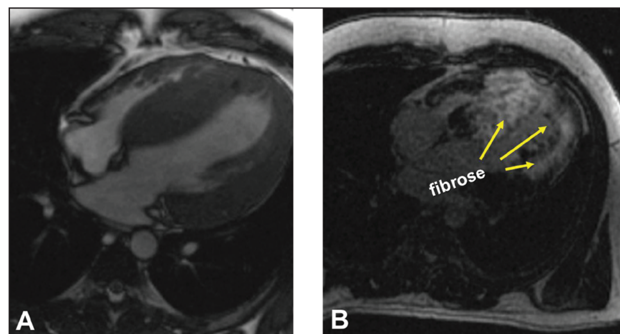


Figura 11. Outra situação na qual a ressonância pode ter grande relevância é no estudo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Nesta figura vemos imagens de cinerressonância (A) revelando acentuada hipertrofia ventricular esquerda, que, na imagem obtida tardiamente após a injeção do meio de contraste iodado (B), mostra acentuada quantidade de fibrose. Este achado tem sido útil na diferenciação entre cardiomiopatia hipertrófica e hipertrofia fisiológica do atleta.

que, ao final do período de acompanhamento, houve resposta à medicação apenas nos casos em que havia impregnação por esse material em áreas diminutas do miocárdio.[78]

Embora exiba ótimos resultados em quase todas as doenças do músculo cardíaco, a ressonância mostra resultados particularmente interessantes em algumas situações. Dentre elas, merece destaque especial a análise da cardiomiopatia hipertrófica. A ressonância magnética permite a quantificação da espessura miocárdica em todas as paredes do coração, da massa miocárdica, dos volumes e da fração de ejeção dos dois ventrículos. Além disso, Moon et al.[79] analisaram 53 pacientes com esse diagnóstico e determinaram que, quando existia hiperintensidade de sinal após a injeção de contraste paramagnético, o que aconteceu em 42 (79%) de seus casos, havia também pior prognóstico, com evolução para cardiomiopatia dilatada. Achados semelhantes foram reproduzidos em nosso serviço (Figura 11). Já Moon et al. demonstraram a elevada sensibilidade da ressonância para definir a existência de hipertrofia,[80] encontrando hipertrofia restrita ao ápice ventricular em dez pacientes que apresentavam ondas T invertidas na parede ântero-lateral ao eletrocardiograma e que tinham exames Doppler-ecocardiográficos negativos.

Outro subgrupo no qual a ressonância vem apresentando excelente desempenho é no diagnóstico de miocardites. Mahrholdt et al.[81] avaliaram 32 pacientes com esse diagnóstico, comparando os resultados da ressonância associada à injeção de meio de contraste paramagnético com os achados da biópsia. Eles documentaram íntima correlação entre as duas formas de análise e concluíram que a ressonância pode ser a forma de escolha para a realização desse diagnóstico.

Finalmente, há crescente interesse na contribuição que a ressonância pode oferecer para o diagnóstico da displasia arritmogênica do ventrículo direito. A despeito de alguma controvérsia inicial, o exame parece ser capaz de fornecer as informações necessárias para o diagnóstico, dentre as quais se encontram a alteração global da contratilidade ventricular direita, a presença de hipocinesias localizadas naquela cavidade, além da existência de sinais de degeneração miocárdica, com evidências sugestivas de degeneração fibrótica ou, principalmente, gordurosa (Figura 12).[20,57,70] Outras alterações, tais como as cardiomiopatias infiltrativas e o miocárdio não-compactado, podem ser facilmente diagnosticadas pela ressonância magnética.

Alguns autores têm proposto que a tomografia computadorizada, com o uso dos equipamentos de 16 fileiras de detectores e, mais recentemente, com o advento das máquinas equipadas com 64 grupos de elementos de detecção, poderia avaliar a função ventricular e também realizar explorações adequadas de pacientes com suspeita clínica de cardiomiopatias.[82-85]

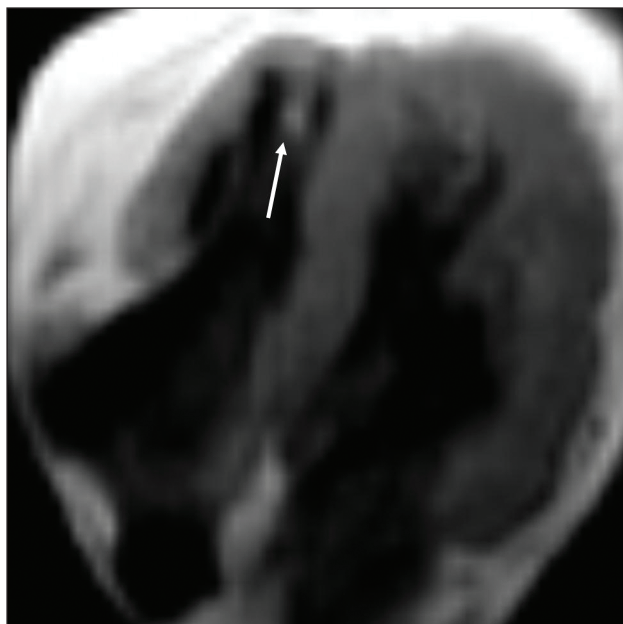


Figura 12. A elevada resolução de contraste da ressonância magnética possibilita identificar anormalidades teciduais e estruturais em vários segmentos do coração. Neste caso temos a imagem de um paciente de 27 anos, com arritmia ventricular complexa, grave, além de alterações sugestivas de displasia arritmogênica do ventrículo direito no eletrocardiograma de alta resolução. A seta aponta para infiltração de tecido gorduroso num músculo papilar da valva tricúspide.

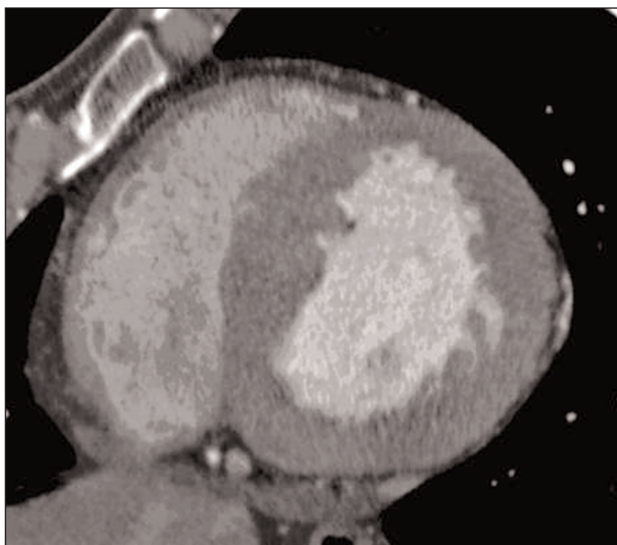


Figura 13. Especialmente após o advento dos sistemas de 64 detectores, a tomografia computadorizada passou a ser utilizada também para a análise do ventrículo esquerdo. Este exemplo mostra a reconstrução em eixo curto, ao final de diástole, de paciente com cardiomiopatia hipertrófica, assimétrica, sem obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo.

A experiência mundial ainda é limitada e, embora a variante de múltiplos detectores possa diagnosticar algumas alterações, como a cardiomiopatia hipertrófica (Figura 13), ainda há a necessidade de realizar estudos comparativos desta tecnologia com a ressonância magnética antes que conclusões definitivas possam ser traçadas.

Tumores e massas intracavitárias

Tumores cardíacos constituem um outro campo no qual a ressonância vem mostrando bons resultados. Higgins et al.[2] mostraram, no início da aplicação cardiovascular da ressonância, a superioridade do método em relação à ecocardiogafia, à tomografia computadorizada e ao cateterismo. Nosso laboratório aplicou o exame em 25 pacientes com suspeita de tumor cardíaco. Em doze casos foi sugerida a presença de trombo atrial (direito em cinco, esquerdo em sete), em dois, lipomas, em cinco mixomas, e em um, rabdomioma. Também foi possível identificar casos de tumores pericárdicos que incluíam a presença de linfomas.[6,75] A cirurgia confirmou o achado de todos os casos de tumores e de oito casos de trombo. Entretanto, em nove pacientes com suspeita de tumores ou trombos atriais pela ecocardiografia, a ressonância não conseguiu identificar a massa intracardíaca.[6]

A tomografia computadorizada mostra grande propriedade em revelar a presença de trombos nas cavidades atriais e ventriculares. Existem relatos sugerindo também que esse exame possa ser clinicamente útil, mas ainda faltam trabalhos comparativos para determinar qual é a sua contribuição relativa (Figuras 14 e 15).[65]

Valvopatias

Os excelentes resultados mostrados pela Doppler-ecocardiografia na avaliação das valvopatias, associados à maior complexidade envolvida na realização da ressonância magnética, fazem que esse seja um exame de exceção nesses casos, embora possa fornecer dados úteis, tanto no diagnóstico de estenoses como no de insuficiências. Aquisições dinâmicas paralelas e perpendiculares ao plano valvar revelam os jatos que denunciam a presença do defeito orovalvar e possibilitam a estimativa da gravidade deles.[18,33,57,86-89] Além disso, a excelência desse método de propedêutica armada na avaliação da função ventricular permite que, com o uso das imagens em cinerressonância, seja avaliado com exatidão o impacto desses defeitos. A opinião do grupo de peritos europeus é que as únicas indicações do tipo I para a ressonância magnética nas valvopatias compreendem a determinação da massa e função ventricular e para quantificar volumes de regurgitações.[57]

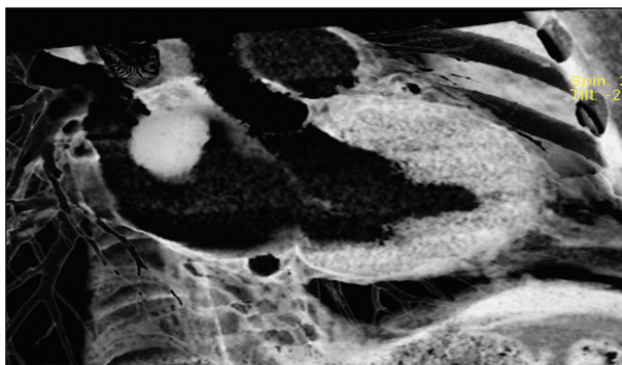


Figura 14. O diagnóstico diferencial entre massas e tumores também é útil para revelar a natureza de massas intracardíacas. Neste exemplo, com reconstrução tridimensional, nota-se a presença de massa aderida ao teto do átrio esquerdo, cuja localização e morfologia sugerem mixoma atrial.

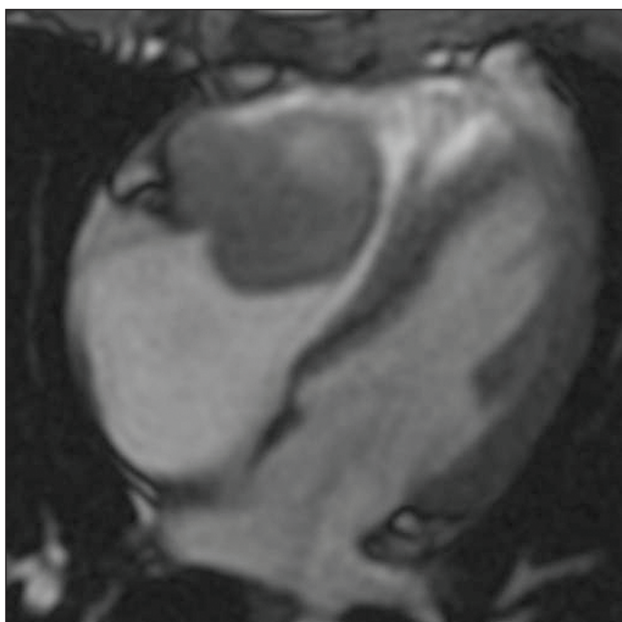


Figura 15. A despeito das qualidades da tomografia para a avaliação de massas intracardíacas, a melhor resolução de contraste da ressonância faz com que esta seja a opção diagnóstica preferencial em diferentes situações. Neste exemplo há massa aderida à parede do átrio direito, com morfologia e localização compatíveis com alguns tumores cardíacos, tais como o mixoma. Porém, há nítida heterogeneidade de sinal no interior da massa, o que levantou a suspeita de que se tratava de tumor acompanhado de hemorragia interna. A biópsia que se seguiu à ressecção cirúrgica da massa revelou um angiossarcoma de átrio direito com hemorragia no seu interior.

Apesar de ainda se tratar de um método incipiente, a tomografia computadorizada por múltiplos detectores já parece ter alguma contribuição no caso da avaliação de valvopatias, especialmente a estenose aórtica. Além de permitir ótima visibilização da estruturas valvares (Figura 16), há relatos[90-92] de que há íntima associação entre o grau de calcificação presente no plano valvar aórtico e o grau de obstrução representado pelo defeito orovalvar. Isso faz com que o exame seja considerado para o acompanhamento não-invasivo em pacientes idosos que apresentem dificuldade para a realização da Doppler-ecocardiografia.[90-92]

Aortopatias

A avaliação por ressonância magnética e por tomografia computadorizada da aorta é objeto de outro capítulo deste livro e não será abordada nesta seção. É importante lembrar, porém, que ambas as metodologias realizam excelentes reproduções de todos os demais territórios arteriais, permitindo a visibilização dos segmentos de interesse, a identificação de estenoses e a avaliação da placa obstrutiva (Figuras 17 e 18). Tais resultados foram comprovados em experiências nacionais[6,26] e internacionais,[57,60,65] que lembram ainda que podem existir imprecisões quando da análise das

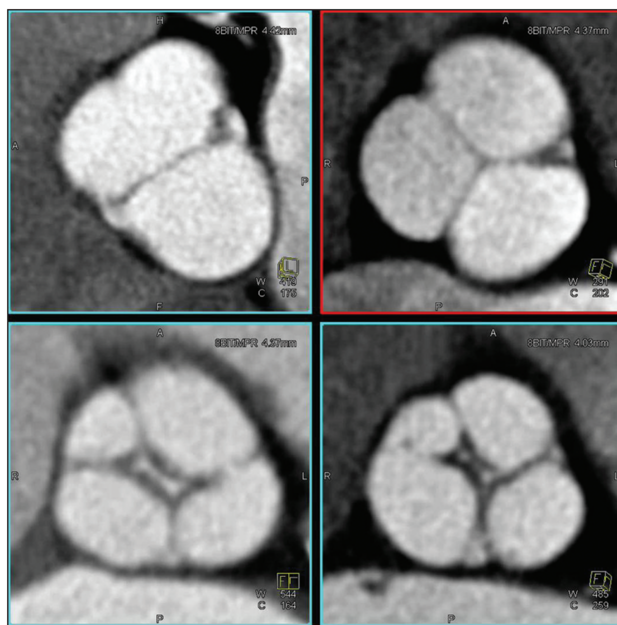


Figura 16. Embora seja um método ainda em investigação para a abordagem das valvopatias, a tomografia computadorizada faculta a reconstrução e a análise da valva aórtica, demonstrando suas diferentes morfologias (reconstrução e montagem: Dr. Walther Y. Ishikawa).

artérias renais, especialmente com o uso da ressonância.[57] O painel dos peritos europeus que avaliou as diferentes aplicações desse método afirma que a angiografia digital invasiva pode ser o exame de escolha para a quantificação de estenoses nas artérias renais, mas que a angiorressonância pode ser útil especialmente no planejamento e na seleção de pacientes doadores renais, por facultar melhor visibilização das veias renais.[57] O painel do Grupo de Estudos em Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada do Aparelho Cardiovascular da SBC recentemente classificou ambos os métodos como classe I para a avaliação das diversas patologias da aorta acessíveis pelos métodos de imagem angiográfica não-invasivos (diretrizes em CD-ROM anexo).

Recentemente, a ressonância magnética passou a ser utilizada para acompanhar a progressão da doença aterotrombótica de modo não-invasivo. Sua grande capacidade de documentar a presença de alterações patológicas teciduais se alia à definição suficiente para explorar de modo adequado a parede das grandes artérias, o que parece refletir a gravidade dessa anormalidade.[57,93,94] Isso oferece a oportunidade de monitorizar indivíduos que apresentam perfil de risco para o desenvolvimento de doença aterotrombótica e de intervir farmacologicamente de modo vigoroso, mesmo antes da existência de manifestações clínicas.[57,93,94] Caso pesquisas adicionais confirmem essa contribuição da ressonância, seu papel como forma de investigação diagnóstica cardiovascular poderá sofrer importante modificação, que, por sua vez, poderá trazer informações extremamente relevantes para a prevenção das manifestações clínicas dessa alteração.

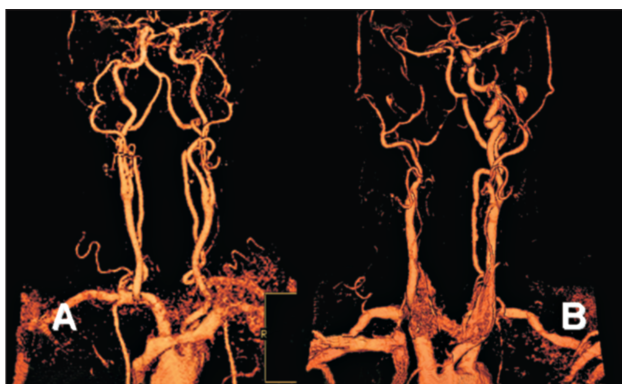


Figura 17. A propriedade da angiorressonância magnética de reproduzir a anatomia de diferentes territórios arteriais pode ser útil no caso de pacientes com suspeita de doença carotídea. Esta figura mostra exemplos de um indivíduo normal (A) e de um caso de oclusão da artéria carótida interna direita (B). Em ambos os casos, pode-se avaliar toda a circulação cervical e intracraniana, desde o arco aórtico.

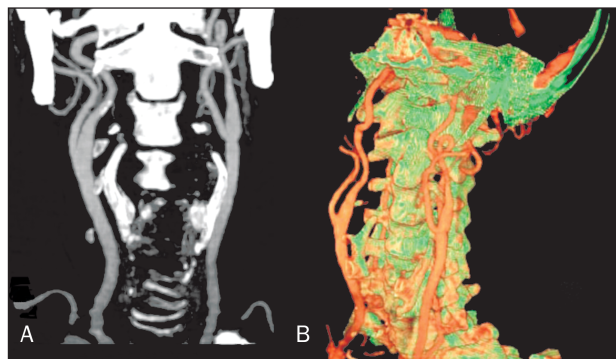


Figura 18. Da mesma forma que a ressonância, a tomografia faculta a exploração do território arterial cervical e intracraniano, com boa qualidade, permitindo diversos tipos de pós-processamento de modo a facilitar a interpretação dos dados, tanto em graus de cinza (A) como em cores (B). A escolha entre os métodos recai, na maior parte das vezes, nas características do paciente estudado, como a presença de alergia ao iodo, claustrofobia, existência de marca-passo, dentre outras.

Doença arterial coronária

Esse tema também é abordado em outro capítulo deste livro, mas a relevância do tema justifica uma breve discussão do assunto também nesta seção.

As características da formação de imagem pela ressonância magnética com grande resolução espacial e com resolução temporal e de contraste satisfatórias despertaram o interesse do seu uso na investigação diagnóstica de pacientes com insuficiência coronária. Com o advento dos progressos tecnológicos que caracterizaram a última década, foram desenvolvidas algumas abordagens delineadas para realizar o diagnóstico não-invasivo da insuficiência coronária por meio desse exame.

As opções mais habitualmente empregadas consistem na realização de imageamento cardíaco em repouso e seguido de estresse medicamentoso.[57,95-99] Os parâmetros observados podem ser as alterações induzidas na contratilidade global e regional no ventrículo esquerdo ou as modificações na perfusão miocárdica.[57,95-99] Dados da literatura médica demonstram que a resposta do miocárdio à injeção de dobutamina identifica grupos de risco, permite o diagnóstico de insuficiência coronária, com acurácia igual ou superior à Doppler-ecocardiografia com estresse, e deve ser considerada uma alternativa àquele exame, em pacientes que não podem ser submetidos a ele.[57,95-99] A real contribuição clínica desse exame, porém, ainda não é completamente conhecida.[57]

A avaliação da perfusão miocárdica pela ressonância é feita com a associação de injeção dinâmica de meio de contraste paramagnético e de dipiridamol por via endovenosa, com registro das imagens em tempo

real. Nova aquisição é feita com o paciente em repouso e compara-se (por meio de programas específicos) a qualidade da opacificação em cada uma das paredes do coração.[57,95-99] Essa abordagem não ganhou plena maturidade para a aplicação clínica, e pesquisas ainda são desenvolvidas para aperfeiçoar a contribuição da ressonância na análise da perfusão miocárdica, a despeito de trabalhos com resultados favoráveis, especialmente quando se utilizam protocolos combinados, que investigam tanto as modificações da perfusão como da contratilidade ventricular.[57,100]

A grande capacidade da ressonância magnética em realizar angiografia não-invasiva de diferentes territórios estimulou as tentativas de reproduzir de modo incruento as artérias coronárias. Os resultados mais favoráveis foram descritos por Kim et al.,[101] que examinaram 109 pacientes imediatamente antes da realização da angiografia convencional, e que conseguiram interpretar 84% das porções proximais e médias, observando obstruções em 83% delas, sem o conhecimento prévio dos achados da angiografia invasiva. Os autores concluíram que a angiorressonância magnética mostrava boa sensibilidade e especificidade para o estudo daqueles segmentos coronários.[101] Fica, entretanto, claro, a partir do mesmo trabalho, que a eficiência desse exame é menor nos trechos mais distais e que a presença das endopróteses coronárias, embora não seja uma contra-indicação para a realização do exame, impede a adequada visibilização das coronárias.[57,101] Isso porque a estrutura metálica provoca artefato de sinal, que limita de forma acentuada a análise dos segmentos onde ela se encontra.[57,101]

A grande aplicação da ressonância no campo das doenças coronárias é na identificação da viabilidade miocárdica.[57] Trabalhos experimentais e clínicos já comprovaram a propriedade desse exame de apontar áreas de necrose, diferenciando-as de regiões isquêmicas. O metal paramagnético atinge as regiões necrosadas mais tardiamente, mas nelas são retidas por mais tempo.[57,102,103] Kim et al.[102,103] demonstraram a utilidade clínica desse exame. Em um estudo elegante, que considerou dados experimentais e clínicos, esses autores demonstraram que a ressonância magnética com o uso de contrastes paramagnéticos identifica áreas de necrose, servindo como marcador prognóstico.

Essa técnica é hoje utilizada em todo o mundo com grande sucesso. No HCor, avaliamos noventa pacientes com infarto agudo do miocárdio e observamos que foi possível demonstrar a existência de necrose, estimando a extensão da área comprometida e encontrando associação entre a totalidade do miocárdio afetado e o prognóstico dos pacientes, ao final de cinco anos de evolução. Resultados semelhantes foram obtidos em 120 pacientes com insuficiência coronária crônica e disfunção ventricular esquerda grave. Também nesse subgrupo a ressonância identificou os pacientes de maior gravidade, mostrou a presença, a localização e a extensão da necrose, quando presente, que se associou a maior número de eventos coronários, especialmente morte e insuficiência cardíaca ao final do período de evolução (cinco anos), nos dois subgrupos (Figura 19).

A melhor opção não-invasiva para o diagnóstico de insuficiência coronária e para a visibilização das artérias coronárias é representada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores.[34]

As tentativas iniciais com o uso de tomógrafos para avaliar as artérias coronárias de modo não-invasivo ocorreram com o uso da tomografia por emissão de feixe de elétrons.[44,104-111] A aplicação clínica dessa tecnologia foi útil em especial para demonstrar que elevados índices de cálcio na árvore coronária associam-se a maior número de eventos tardios.[44,104-111] Resultados iniciais satisfatórios foram conseguidos também na realização da angiotomografia das artérias coronárias, mas limitações técnicas inerentes a esse exame limitam sua aplicação clínica prática.[34]

Nova oportunidade surgiu com a introdução da tomografia computadorizada por múltiplos detectores na prática clínica em 1999.[34,112-114] Várias experiências internacionais, como a do grupo de Becker[115,116] e aquelas relatadas por Achenbach[48,117,118] e por Nieman et al.[46] relataram capacidade de visibilizar extensos segmentos das artérias coronárias. Esses grupos também afirmaram que não existiam artefatos induzidos pela presença de curvaturas na árvore arterial coronária e que esse exame possibilitava também estudar os portadores de endopróteses nas artérias coronárias, embora resultados mais favoráveis tenham sido conseguidos apenas quando os *stents* apresentaram diâmetro > 3,5 mm.

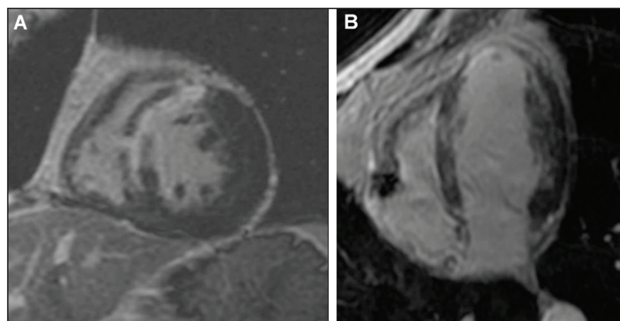


Figura 19. Uma das grandes aplicações da ressonância magnética é na identificação de necrose e viabilidade miocárdica após eventos isquêmicos. Há grande afinidade do meio de contraste paramagnético por tecidos que apresentam necrose ou fibrose isquêmica. Neste exemplo, nota-se a elevada intensidade de sinal na fase tardia após a injeção deste material nas paredes anterior e apical do ventrículo esquerdo, tanto em imagem reconstruída no eixo curto (A), como em reconstrução em quatro câmaras (B), que apontam a presença de infarto anterior.

Nesses trabalhos, o tempo de exame não superou 20 minutos de duração, não houve nenhum tipo de complicação e a visibilização dos vasos estudados, bem como a identificação das obstruções, foi feita com igual sucesso tanto em artérias coronárias como em pontes de veia safena.[45,46,48,116,118,119]

A experiência do HCor nessa área conta hoje com mais de seis mil angiotomografias coronárias, e, destas, 3.500 foram realizadas em tomógrafo de 16 fileiras de detectores. Com a introdução desse avanço tecnológico, nossos resultados mostraram poder preditivo positivo de 88%, poder preditivo negativo de 96%, com sensibilidade de 92% e especificidade de 87%. O índice de acerto foi maior nos casos de pontes de veia safena ou de artérias torácicas, e havia maior chance de erro quando o paciente não mantinha apnéia durante o período de aquisição das imagens, se houvesse arritmia cardíaca, nos casos de intensa calcificação que interessasse a pelo menos 270º da circunferência da artéria e, ainda, frente a endopróteses coronárias com diâmetro de no máximo 3 mm (Figuras 20-24).

Outro aspecto interessante aconteceu na avaliação de pacientes com suspeita de síndromes instáveis. Ao compararmos 150 pacientes com síndromes coronárias agudas com outros 150 que apresentavam quadro de angina estável, observamos que a tomografia identificou maior quantidade de placas não calcificadas, maior incidência de remodelamento positivo, maior quantidade de acidentes de placa e menor coeficiente de atenuação radiológica em pacientes com síndromes agudas. Esse achado, associado ao fato de que a tomografia computadorizada por múltiplos detectores identificou marcadores de eventos coronários tardios até mesmo em pacientes assintomáticos (índice de cálcio coronário, escore de placas lípidicas e extensão da doença coronária), aponta para um grande potencial de uso clínico dessa tecnologia, na

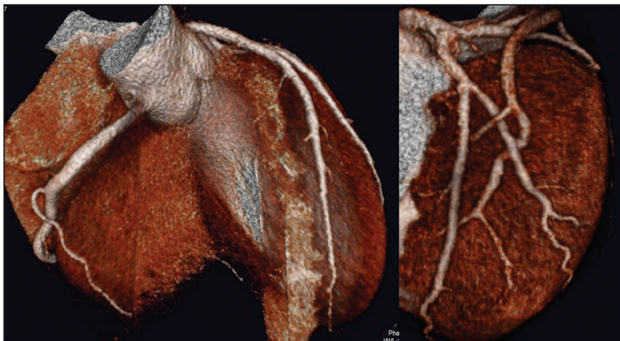


Figura 20. A angiotomografia, em decorrência de sua elevada velocidade de registro de imagens e da sua adequada resolução espacial, representa hoje a melhor opção não-invasiva para a análise da anatomia das artérias coronárias que, como este exemplo demonstra, pode ser revelada em toda a sua extensão.

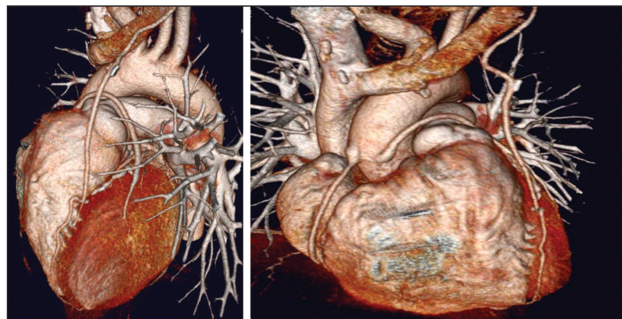


Figura 21. Uma das aplicações clínicas consagradas da angiotomografia das artérias coronárias é a avaliação de resultados imediatos e tardios de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Este exemplo deixa claro que é possível identificar a presença de fluxo nos enxertos e analisar a existência ou não de obstruções nestes vasos, em toda a sua extensão. Devido ao maior tamanho e à menor mobilidade destes vasos em relação às artérias coronárias, seu imageamento tem expressivo sucesso.

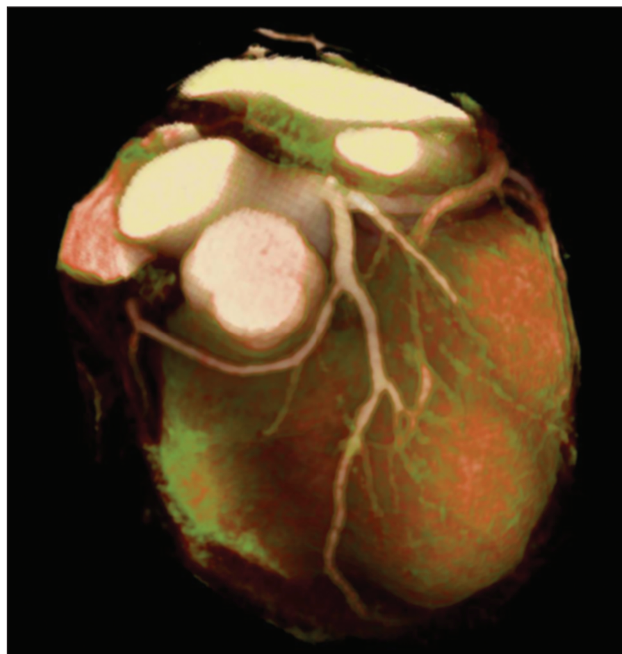


Figura 22. Um dos maiores usos clínicos da tomografia computadorizada se encontra na análise de casos com suspeita de origem anômala das artérias coronárias, diagnóstico que pode ser feito com facilidade a partir da realização de imagens por este método, como demonstrado nesta figura.

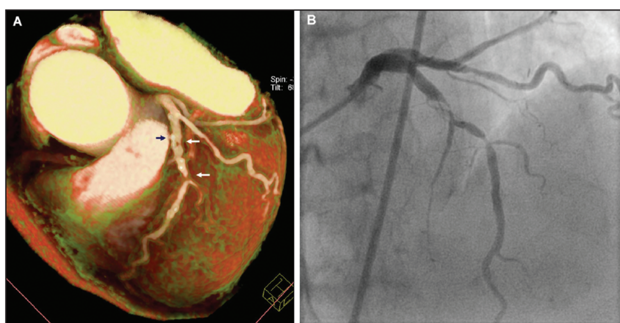


Figura 23. Angiotomografia de paciente com antecedentes familiares de doença coronária e hipercolesterolemia, assintomático. O exame revelou elevado índice de calcificação arterial, acompanhado de imagem de redução da luz (A – setas brancas). No local mais proximal havia material calcificado e não calcificado (A – seta preta) compondo a placa, cuja gravidade foi confirmada pela angiografia invasiva (B).

avaliação da doença coronária. Deve ser lembrado, também, que a tomografia ainda pode apresentar imprecisões na exata quantificação do grau de obstrução da luz arterial, e que todos esses resultados podem sofrer progressos expressivos com a introdução de avanços tecnológicos que modifiquem o número de fileiras de detectores e o tempo de ciclo do arco onde se localizam o tubo de raios X e o elemento de detecção.

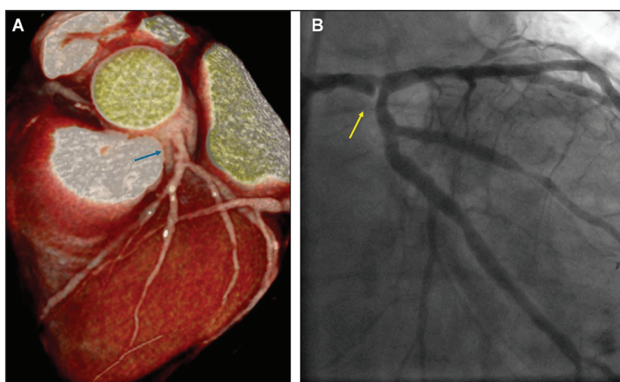


Figura 24. A rapidez e facilidade de execução fazem que a angiotomografia seja uma opção interessante no caso de pacientes com dor torácica de origem incerta. Este exemplo retrata o caso de um paciente de 52 anos com dor torácica atípica e sem alterações eletrocardiográficas, no qual a angiotomografia apresentou imagem de obstrução grave, ulcerada, no tronco da coronária esquerda (A). Esta imagem foi confirmada pela cinecoronariografia e o paciente foi submetido à revascularização cirúrgica do miocárdio (B).

Resumo

A ressonância magnética é um método de imagem baseado na interação de energia magnética com o núcleo dos átomos de hidrogênio no corpo humano. A tomografia computadorizada é um método de imagem baseado na interação dos raios-X com as estruturas a serem avaliadas. Ambos são capazes de fornecer informações anatômicas de todo o sistema cardiovascular, sendo que a ressonância magnética fornece ainda informações funcionais.

Bibliografia

1. Herfkens RJ, Higgins CB, Hricak H, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: normal and pathologic findings. Radiology 1983; 147:749-59.
2. Higgins CB, Botvinick EH, Lanzer P, et al. Cardiovascular imaging with nuclear magnetic resonance. Cardiol Clin 1983; 1:527-39.
3. Blackwell GG, Pohost GM. The usefulness of cardiovascular magnetic resonance imaging. Curr Probl Cardiol 1994; 19:117-75.
4. Ganz W, Serafini A, Lerner D, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging goes beyond anatomy. Crit Rev Diagn Imaging 1995; 36:479-503.
5. Gaudio C. 1984-1999 – fifteen years of cardiovascular magnetic resonance imaging: state of the art and future strategies. G Ital Cardiol 1999; 29:1239-45.
6. Pinto IMF, Pavanello R, Egito E, Sousa A, Sousa JE, Souza LCB. Princípios, indicações e limitações da ressonância magnética na avaliação da doença cardiovascular. Rev Soc Cardiol ESP 1992; 6:63-70.
7. Higgins CB, Kaufman L, Crooks LE. Magnetic resonance imaging of the cardiovascular system. Am Heart J 1985; 109:136-52.
8. Pennell D. Cardiovascular magnetic resonance. Heart 2001; 85:581-9.
9. Pettigrew RI, Cecil MP. Basic cardiovascular magnetic resonance imaging techniques. Coron Artery Dis 1993; 4:318-27.
10. Boxt LM. MR imaging of congenital heart disease. Magn Reson Imaging Clin N Am 1996; 4:327-59.
11. McNamara MT, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 1984; 2:167-83.
12. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG. Basic principles of magnetic resonance imaging. Progress in Cardiovascular Disease 1992; 42:149-56.
13. bdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. Circulation 2004; 109:2411-6.
14. Takahashi N, Inoue T, Oka T, et al. Diagnostic use of T2-weighted inversion-recovery magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes compared with 99mTc-Pyrophosphate, 123I-BMIPP and 201TlCl single photon emission computed tomography. Circ J 2004; 68:1023-9.
15. Siripornpitak S, Higgins CB. MRI of primary malignant cardiovascular tumors. J Comput Assist Tomogr 1997; 21:462-6.
16. Soulen RL, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of the cardiovascular system. Magn Reson Annu 1985; 27-43.
17. Darty SN, O'Neal J, Wesley-Farrington D, Davis AD, Link KM, Hundley G. Cardiovascular magnetic resonance imaging. Prog Cardiovasc Nurs 2004; 19:60-7.

18. Desai MY, Lima JA, Bluemke DA. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current applications and future directions. Methods Enzymol 2004; 386:122-48.
19. Gatehouse PD, Firmin DN. The cardiovascular magnetic resonance machine: hardware and software requirements. Herz 2000; 25:317-30.
20. Pohost GM. Cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2002; 4:xi-xii.
21. Szolar DH, Sakuma H, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance flow and velocity measurements. J Magn Reson Imaging 1996; 6:78-89.
22. Krombach GA, Higgins CB, Gunther RW, Kuhne T, Saeed M. MR contrast media for cardiovascular imaging. Rofo 2002; 174:819-29.
23. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance: twenty-first century solutions in cardiology. Clin Med 2003; 3:273-8.
24. Schalla S, Higgins CB, Saeed M. Contrast agents for cardiovascular magnetic resonance imaging. Current status and future directions. Drugs R D 2002; 3:285-302.
25. Schneider G, Ahlhelm F, Seidel R, et al. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. Top Magn Reson Imaging 2003; 14:386-402.
26. Pinto I, Ishikawa W, Barretto R, et al. Avaliação dos aneurismas e dissecções da aorta pela ressonância magnética e pela tomografia computadorizada. Rev Soc Cardiol ESP 2001; 11:104-10.
27. Bunce NH, Moon JC, Bellenger NG, et al. Improved cine cardiovascular magnetic resonance using Clariscan (NC100150 injection). J Cardiovasc Magn Reson 2001; 3:303-10.
28. Cardiovascular magnetic resonance imaging–state of the art 1988. Proceedings of a symposium held at the North American Society of Cardiac Radiology annual meeting. 1988. Abstracts. Cardiovasc Intervent Radiol 1989; 12:213-25.
29. Peshock RM. Clinical cardiovascular magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 1990; 66:41F-44F.
30. Abstracts from the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 3rd Annual Scientific Sessions. Atlanta, Georgia, USA. 2000. J Cardiovasc Magn Reson 1999; 1:307-96.
31. Guidelines for credentialing in cardiovascular magnetic resonance (CMR). Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Clinical Practice Committee. J Cardiovasc Magn Reson 2000; 2:233-4.
32. Abstracts from the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 4th annual scientific sessions. Atlanta, Georgia, USA. 2001. J Cardiovasc Magn Reson 2001; 3:61-156.
33. Pinto I, Pavanello R, Egito E, et al. Diagnóstico e avaliação de valvopatias pela ressonância nuclear magnética. Rev Soc Cardiol ESP 1993; 3:78-83.
34. Pinto IMF. Comparação da tomografia computadorizada por múltiplos detectores com a angiografia quantitativa e o ultrassom intracoronário na avaliação tardia das endopróteses coronárias com sirolimus. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
35. Carotti L, Higgins CB. The role of MR imaging in the evaluation of acquired cardiovascular disease. Radiol Med (Torino) 1996; 91:677-86.
36. Pohost GM, Biederman RW, Doyle M. Cardiovascular magnetic resonance imaging and spectroscopy in the new millennium. Curr Probl Cardiol 2000; 25:525-620.
37. Kosling S, Hoffmann U, Lieberenz S, et al. First experiences with electron beam computed tomography of the heart: comparison with heart catheterization and echocardiographic findings. Rofo 1995; 163:111-8.
38. Wong ND, Detrano RC, Abrahamson D, Tobis JM, Gardin JM. Coronary artery screening by electron beam computed tomography. Facts, controversy, and future. Circulation 1995; 92:632-6.
39. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. Mayo Clin Proc 1996; 71:369-77.
40. Shields JP, Mielke CH, Jr., Watson P, Viren F. Comparison of 10, 20, and 40 level electron beam computed tomography studies for coronary calcium. Am J Card Imaging 1996; 10:235-8.
41. Becker A, Becker C, Knez A, et al. Functional imaging of the heart with electron-beam computed tomography. Radiologe 1998; 38:1021-8.
42. Lipton MJ, Higgins CB, Boyd DP. Computed tomography of the heart: evaluation of anatomy and function. J Am Coll Cardiol 1985; 5:55S-69S.
43. Mousseaux E, Gaux JC. Ultrafast computed tomography of the heart. Curr Opin Radiol 1992; 4:34-40.
44. de Feyter PJ, Nieman K, Van OP, Oudkerk M. Non-invasive coronary artery imaging with electron beam computed tomography and magnetic resonance imaging. Heart 2000; 84:442-8.
45. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. Circulation 2001; 103:2535-8.
46. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. Lancet 2001; 357:599-603.
47. Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Usefulness of multislice computed tomography for detecting obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89:913-8.
48. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2004; 43:842-7.
49. Knez A, Becker CR, Leber A, et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. Am J Cardiol 2001; 88:1191-4.
50. Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation 2003; 107:664-6.
51. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology by multi-slice computed tomography: a promising new technology for risk stratification of patients with coronary artery disease. Heart 2001; 85:576-8.
52. Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. Heart 2002; 88:470-4.
53. Confino-Cohen R, Goldberg A. Safe administration of contrast media: what do physicians know. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93:166-70.
54. Wicky S, Greenfield S, Fan CM, et al. Aortoiliac gadolinium-enhanced CT angiography: improved results with a 16-detector row scanner compared with a four-row detector scanner. J Vasc Interv Radiol 2004; 15:947-54.
55. Higgins CB, Byrd BF, III, Farmer DW, Osaki L, Silverman NH, Cheitlin MD. Magnetic resonance imaging in patients with congenital heart disease. Circulation 1984; 70:851-60.
56. Higgins CB, Caputo GR. Role of MR imaging in acquired and congenital cardiovascular disease. AJR Am J Roentgenol 1993; 161:13-22.
57. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J 2004; 25:1940-65.
58. Lugo A, Pinto IMF, Pavanello R, et al. Segurança e eficácia da avaliação de cardiopatias congênitas pela ressonância magnética. Arq Bras Cardiol 1993; 61:II-49.
59. Baron MG, Book WM. Congenital heart disease in the adult: 2004. Radiol Clin North Am 2004; 42:675-90.
60. Boxt LM, Rozenshtein A. MR imaging of congenital heart disease. Magn Reson Imaging Clin N Am 2003; 11:27-48.
61. Boxt LM. Magnetic resonance and computed tomographic evaluation of congenital heart disease. J Magn Reson Imaging 2004; 19:827-47.
62. Axel L. Assessment of pericardial disease by magnetic resonance

and computed tomography. J Magn Reson Imaging 2004; 19:816-26.
63. Lima JA, Desai MY. Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1164-71.
64. Rienmuller R, Groll R, Lipton MJ. CT and MR imaging of pericardial disease. Radiol Clin North Am 2004; 42:587-601.
65. Boxt LM, Lipton MJ, Kwong RY, Rybicki F, Clouse ME. Computed tomography for assessment of cardiac chambers, valves, myocardium and pericardium. Cardiol Clin 2004; 21:561-85.
66. Cherian G, Uthaman B, Salama A, Habashy AG, Khan NA, Cherian JM. Tuberculous pericardial effusion: features, tamponade, and computed tomography. Angiology 2004; 55:431-40.
67. Cademartiri F, Nieman K, Mollet N, Alfieri O, de Feyter PJ, Krestin GP. Images in cardiovascular medicine. Sixteen-row multislice computed tomography of tuberculous pericardial abscess. Ital Heart J 2003; 4:575-6.
68. Yama N, Hyodoh H, Koito K, et al. Pericardial hemorrhage secondary during computed tomography scanning for aortic dissecting aneurysm. Am J Emerg Med 2003; 21:512-3.
69. Bellenger NG, Marcus NJ, Davies C, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ. Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography. J Heart Lung Transplant 2000; 19:444-52.
70. Pohost GM, Hung L, Doyle M. Clinical use of cardiovascular magnetic resonance. Circulation 2003; 108:647-53.
71. Rathi VK, Biederman RW. Imaging of ventricular function by cardiovascular magnetic resonance. Curr Cardiol Rep 2004; 6:55-61.
72. Rebergen SA, Niezen RA, Helbing WA, van der Wall EE, de RA. Cine gradient-echo MR imaging and MR velocity mapping in the evaluation of congenital heart disease. Radiographics 1996; 16:467-81.
73. Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ, van der Wall EE, de RA. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. Am Heart J 2002; 144:198-205.
74. Kalil R, Pillegi F, Rosemberg L, et al. Ressonância magnética na determinação da reperfusão coronariana no infarto do miocárdio. Rev Soc Cardiol ESP 1992; 2:41-5.
75. Abizaid A, Pinto IMF, Pavanello R, et al. Avaliação funcional das miocardiopatias pela ressonância magnética. Arq Bras Cardiol 1993; 61: II-127.
76. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation 2003; 108:54-9.
77. Prasad SK, Kotwinski P, Assomul R. The role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of patients with heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2:53-9.
78. Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing betablocker therapy. Circulation 2003; 108:1945-53.
79. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2260-4.
80. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart 2004; 90:645-9.
81. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. Eur Heart J 2002; 23:602-19.
82. Funabashi N, Yoshida K, Komuro I. Thinned myocardial fibrosis with thrombus in the dilated form of hypertrophic cardiomyopathy demonstrated by multislice computed tomography. Heart 2003; 89:858.
83. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, et al. Noninvasive evaluation of the coronary arteries with multislice computed tomography in hypertensive patients. Hypertension 2005; 45:227-32.
84. Cademartiri F, Nieman K, Mollet N, et al. Non-invasive 16-row spiral multislice computed tomography coronary angiography after one year of experience. Ital Heart J Suppl 2003; 4:587-93.
85. Juergens KU, Maintz D, Grude M, et al. Multi-detector row computed tomography of the heart: does a multi-segment reconstruction algorithm improve left ventricular volume measurements? Eur Radiol 2005; 15:111-7.
86. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, et al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. Heart 2004; 90:893-901.
87. Sievers B, Brandts B, Franken U, Trappe HJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging demonstrates mitral valve endocarditis. Am J Med 2003; 115:681-2.
88. Sievers B, Tintrup K, Franken U, Kickuth R, Trappe HJ. Cardiovascular magnetic resonance of bioprosthetic mitral valve. Heart Vessels 2002; 17:86-8.
89. Pinto I, Pavanello R, Abib MHFA, et al. Avaliação da ressonância magnética como método de exploração de valvopatas. Arq Bras Cardiol 1993; 61: II- 145.
90. Aviram G, Sharony R, Kramer A, et al. Modification of surgical planning based on cardiac multidetector computed tomography in reoperative heart surgery. Ann Thorac Surg 2005; 79:589-95.
91. Itani Y, Watanabe S, Masuda Y. Aortic calcification detected in a mass chest screening program using a mobile helical computed tomography unit. Relationship to risk factors and coronary artery disease. Circ J 2004; 68:538-41.
92. Walsh CR, Larson MG, Kupka MJ, et al. Association of aortic valve calcium detected by electron beam computed tomography with echocardiographic aortic valve disease and with calcium deposits in the coronary arteries and thoracic aorta. Am J Cardiol 2004; 93:421-5.
93. Mohiaddin RH, Burman ED, Prasad SK, et al. Glagov remodeling of the atherosclerotic aorta demonstrated by cardiovascular magnetic resonance: the CORDA asymptomatic subject plaque assessment research (CASPAR) project. J Cardiovasc Magn Reson 2004; 6:517-25.
94. Varghese A, Ellington M, Yang GZ, Pennell DJ. The role of cardiovascular magnetic resonance in the non-invasive imaging of the atherosclerotic plaque. Int J Cardiovasc Imaging 2003; 19:433-5.
95. Senior R, Lepper W, Pasquet A, et al. Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with 99mTc single-photon emission computed tomography. Am Heart J 2004; 147:1100-5.
96. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. Eur Heart J 2004; 25:1230-6.
97. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, et al. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography: comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2004; 43:257-64.
98. Karasawa K, Miyashita M, Taniguchi K, et al. Detection of myocardial contractile reserve by low-dose dobutamine quantitative gated single-photon emission computed tomography in patients with Kawasaki disease and severe coronary artery lesions. Am J Cardiol 2003; 92:865-8.
99. Nagel E, Lorenz C, Baer F, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. J Cardiovasc Magn Reson 2001; 3:267-81.
100. Pons LG, Carreras F, Leta R, Pujadas S, Garcia PJ. Assessment of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance:

comparison with coronary angiography. Rev Esp Cardiol 2004; 57:388-95.

101. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. N Engl J Med 2001; 345:1863-9.
102. Kim RJ, Manning WJ. Viability assessment by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance: will low-dose dobutamine dull the shine? Circulation 2004; 109:2476-9.
103. Kim RJ, Davi SF, Fieno BS, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999; 100:1992-2002.
104. Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy PF, III, Edwards WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. Am J Cardiol 1994; 73:1169-73.
105. Kaufmann RB, Peyser PA, Sheedy PF, Rumberger JA, Schwartz RS. Quantification of coronary artery calcium by electron beam computed tomography for determination of severity of angiographic coronary artery disease in younger patients. J Am Coll Cardiol 1995; 25:626-32.
106. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? Am J Cardiol 1996; 78:1220-3.
107. Schmermund A, Haude M, Baumgart D, et al. Non-invasive assessment of coronary Palmaz-Schatz stents by contrast enhanced electron beam computed tomography. Eur Heart J 1996; 17:1546-53.
108. Budoff MJ, Gillespie R, Georgiou D, et al. Comparison of exercise electron beam computed tomography and sestamibi in the evaluation of coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 81:682-7.
109. Baer FM, Erdmann E. Electron beam computed tomography (EBCT)–a milestone for the diagnosis of coronary heart disease? Dtsch Med Wochenschr 1998; 123:1399-401.
110. Knollmann FD, Pasic M, Zurbrugg HR, et al. Electron-beam computed tomography in heart surgery. Radiologe 1998; 38:1045-53.
111. Bielak LF, Klee GG, Sheedy PF, Turner ST, Schwartz RS, Peyser PA. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:2167-71.
112. Knez A, Becker C, Ohnesorge B, Haberl R, Reiser M, Steinbeck G. Noninvasive detection of coronary artery stenosis by multislice helical computed tomography. Circulation 2000; 101:E221-E222.
113. Schoepf UJ, Becker CR, Obuchowski NA, et al. Multi-slice computed tomography as a screening tool for colon cancer, lung cancer and coronary artery disease. Eur Radiol 2001; 11:1975-85.
114. Knez A, Becker C, Becker A, et al. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. Int J Cardiovasc Imaging 2002; 18:295-303.
115. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, et al. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. Eur Radiol 2000; 10:629-35.
116. Becker CR. Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multidetector-row computed tomography. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2:721-7.
117. Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, Muschiol G, Daniel WG, Moshage W. Contrast enhanced electron beam computed tomography to analyse the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction. Heart 2000; 84:489-93.
118. Achenbach S. Detection of coronary stenoses by multidetector computed tomography: it's all about resolution. J Am Coll Cardiol 2004; 43:840-1.
119. Achenbach S, Ropers D, Regenfus M, et al. Noninvasive coronary angiography by magnetic resonance imaging, electron-beam computed tomography, and multislice computed tomography. A J Cardiol 2001; 88:70E-73E.
120. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBolt PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet 2000 Sep 16;356(9234):1000-1.

Capítulo 8

Cinecoronariografia, Cateterismo Cardíaco Direito e Esquerdo: Metodologia e Indicações

Fausto Feres
Edmilson Yano Ishii
J. Ribamar Costa Jr.

Pontos-chave

- O cateterismo das câmaras cardíacas constitui uma modalidade invasiva, complementar, de detecção e quantificação de patologias cardíacas; serve ainda para avaliar a resposta do indivíduo a uma determinada terapêutica proposta.
- O passo inicial para a realização deste procedimento consiste em obter uma via de acesso, venosa (cateterismo direito) ou arterial (cateterismo esquerdo). A obtenção desta via pode ser feita por punção ou dissecção da estrutura vascular a ser cateterizada, e constitui etapa crucial na realização do mesmo, uma vez que complicações no acesso vascular podem comprometer a realização do procedimento e colocar em risco a segurança do paciente.
- Por meio do cateterismo das câmaras cardíacas, deve-se aferir suas pressões e dosar a saturação de oxigênio nos vários segmentos analisados, permitindo diagnosticar e quantificar defeitos valvulares, más-formações congênitas e alterações no débito cardíaco e realizar biópsias diagnósticas.
- A cinecoronariografia permite avaliar a árvore coronária, identificando e quantificando as estenoses que porventura sejam identificadas.
- A despeito das modalidades de imagem menos invasivas que vêm se desenvolvendo sobremaneira na última década, a cinecoronariografia ainda ocupa papel central no estudo da doença aterosclerótica coronária, sendo por esta razão considerada padrão de referência em tal situação.

Introdução

Tanto o cateterismo cardíaco (direito e esquerdo) quanto a cinecoronariografia constituem modalidades diagnósticas invasivas utilizadas com o propósito de identificar a presença de doença cardíaca e quantificar sua gravidade, facilitando a tomada de decisão terapêutica por parte do cardiologista.

Neste capítulo revisaremos os princípios básicos que regem estas modalidades diagnósticas, bem como as principais indicações e contra-indicações para sua utilização.

Cateterismo cardíaco direito e esquerdo

Histórico

O primeiro relato de cateterização cardíaca remonta de 1840, tendo sido realizada de forma experimental em animais. A primeira descrição da colocação de um cateter no interior de um ser humano com vida foi feita em 1929, por Werner Forssmann. Não por acaso, foi o próprio Forssmann o primeiro indivíduo submetido a este procedimento invasivo. Com o auxílio de uma enfermeira, o então jovem residente de radiologia introduziu, através de sua veia antecubital, uma sonda vesical que chegou até seu átrio direito. A seguir o Dr. Forssmann subiu dois lances de escada, e por meio de uma radiografia simples de tórax, documentou aquele procedimento pioneiro.

A despeito do sucesso inicial, os experimentos do jovem médico não foram valorizados pela comunidade médica da época e a sua técnica permaneceu por anos no esquecimento. Somente a partir da década de 1940, por meio dos bem documentados ensaios clínicos conduzidos por Cournand e Richards, a técnica de cateterização das câmaras cardíacas voltou a ser praticada de forma sistemática, objetivando a melhor compreensão

da função cardíaca de indivíduos hígidos e de portadores de afecções cardiovasculares.

É importante ressaltar que em seus primórdios, esta modalidade diagnóstica apresentava riscos não desprezíveis. A evolução da técnica e o sensível aprimoramento do material utilizado fizeram com que a morbidade e a mortalidade deste procedimento atingisse níveis mínimos na atualidade,[1-4] atribuindo ao método papel central da detecção de moléstias cardiovasculares.[5,6]

Vias de acesso para cateterização cardíaca

Desde sua descrição em 1953, por Seldinger, a punção percutânea tornou-se a via preferencial para cateterização cardíaca, permitindo a rápida troca dos diferentes cateteres empregados no procedimento.

Para realização do cateterismo direito e esquerdo, necessita-se em primeiro lugar obter acesso venoso e arterial, respectivamente. A escolha do sítio de punção (radial, femoral, braquial etc.) depende basicamente da familiaridade do operador e das facilidades/limitações dos diversos laboratórios de hemodinâmica. A seguir, discutiremos as principais vias de acesso percutâneo de forma breve.

Via femoral

É talvez o acesso mais utilizado em todo mundo dada a rápida curva de aprendizagem, relativamente baixa taxa de complicações e possibilidade de lidar com instrumentais mais calibrosos (≥ 7F).

Após anestesia local com xilocaína a 2%, realiza-se, com uso da técnica de Seldinger (Figura 1), punção na região localizada 3 a 4 cm abaixo do ligamento inguinal, que se estende da crista ilíaca ântero-superior até a sínfise púbica (Figura 2). É importante ter em mente que a artéria femoral localiza-se mais externamente em relação à veia, fato que junto com a palpação do pulso arterial deve guiar a punção da estrutura vascular desejada.

Uma vez puncionada a veia e/ou artéria, o introdutor é posicionado, e através dele são passados os cateteres utilizados durante o exame. Terminado o procedimento, realiza-se hemostase compressiva no sítio da punção, em média por cinco a dez minutos no caso de punção venosa e vinte a trinta minutos após punção arterial. Após a retirada do introdutor, o paciente ainda necessita permanecer em repouso no leito por algumas horas, a depender do calibre do instrumental utilizado.

Via radial

Embora seja provavelmente a via de acesso mais segura, com complicações infreqüentes e em geral de pouca gravidade,[7-9] este acesso requer certa curva de aprendizagem[10] e o calibre da artéria radial limita o tamanho do instrumental a ser utilizado (em geral, utiliza-se material de 5 a 6 F, podendo chegar até 7 a 8 F em casos de exceção).

A punção da artéria radial deve ser preferencialmente executada após um teste de Allen com resultado positivo. Entretanto, na atualidade, alguns experientes operadores têm reportado taxas de oclusão desta artéria muito baixas após o procedimento, ra-

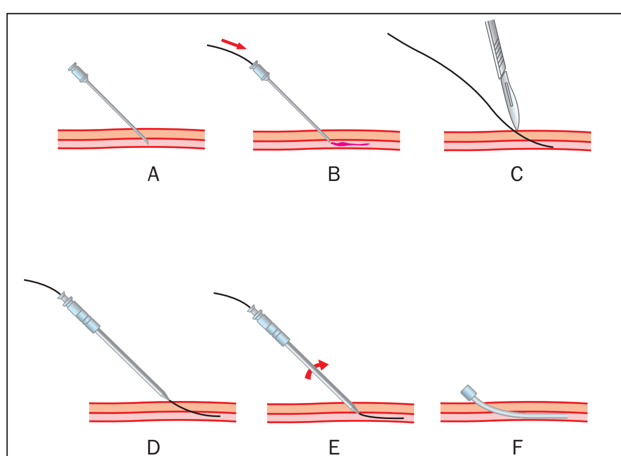


Figura 1. Técnica de punção de Seldinger. O vaso é puncionado em um ângulo de 30° a 40° (painel A). O fio-guia J avança através da agulha (painel B). A agulha é retirada (painel C). O introdutor é posicionado com leve movimento de rotação (painéis D e E). A bainha do introdutor é retirada (painel F).

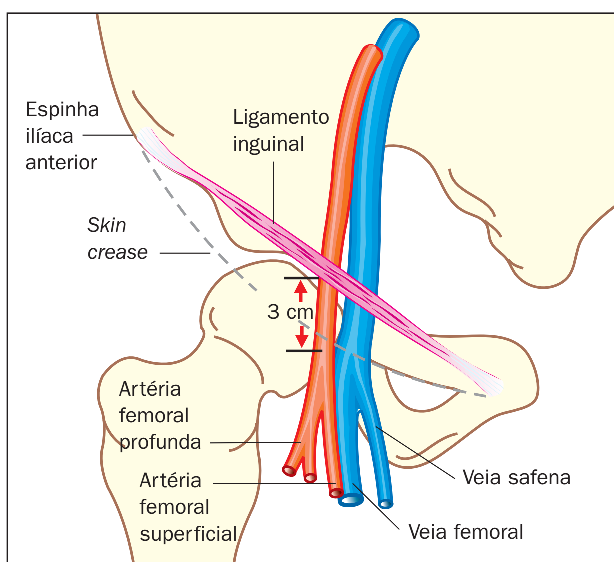


Figura 2. Pontos anatômicos de referência para a realização da punção femoral.

zão pela qual não contra-indicam a via em caso de teste negativo.

Outra grande vantagem deste acesso está no fato de permitir ao paciente imediata deambulação, uma vez findo o procedimento.

Via braquial

O acesso por esta via pode ser obtido por dissecção da arterial e/ou veia braquial (corte feito 1 cm acima da prega braquial) ou por punção, "às cegas", usando a mesma técnica descrita para a via femoral. Embora a primeira vista esta última abordagem pareça mais prática, em nosso serviço desaconselhamos tal procedimento dada a gravidade das possíveis complicações (síndrome compartimental, fasceíte necrotizante etc.). Quando utilizada a via braquial, optamos por colocação de um introdutor na artéria após a dissecção e exposição.

Técnicas de realização e indicações do cateterismo cardíaco direito

Na rotina do cateterismo direito deve-se aferir pressões e dosar a saturação de oxigênio na veia cava, átrio e ventrículo direito, artéria pulmonar, e quando necessário, posicionar o cateter no capilar pulmonar, a fim de verificar a pressão naquela posição e dosar CO.

Com estas medidas básicas, pode-se determinar a presença e quantificar a severidade de estenose tricúspide e pulmonar, quantificar a magnitude da hipertensão pulmonar e calcular a resistência vascular pulmonar. Por meio da obtenção da saturação de O_2 nas diversas câmaras cardíacas, pode-se determinar a presença e a repercussão de comunicações intracardíacas (CIA, CIV, forame oval patente).

Embora não realizada de rotina, a injeção de contraste durante o cateterismo pode auxiliar no diagnóstico de anomalias e na avaliação de refluxo valvar nas cavidades direitas.

Quando realizado com cateteres que possuem sensor térmico na extremidade, como por exemplo, o de Swan-Ganz, é possível medir a saturação de CO pelo método de termodiluição.

Por fim, na pesquisa da etiologia de algumas moléstias, pode-se utilizar deste procedimento para realizar biópsia das diversas estruturas cardiovasculares. A Tabela I contempla as principais indicações para a realização do cateterismo esquerdo e cinecoronariografia.

Tabela I. Indicações para cateterismo direito

Tabela I. Indicações para cateterismo direito
Conhecimento ou suspeita de: – doença valvular – anomalia congênita – doença cardíaca restritiva ou constritiva – hipertensão pulmonar – tamponamento cardíaco
Na presença de insuficiência cardíaca: – descompensada – de etiologia indefinida
Nos casos de infarto agudo do miocárdio com: – hipotensão – congestão pulmonar – complicação mecânica
Na presença de insuficiência cardíaca direita de etiologia desconhecida

Técnicas de realização e indicações do cateterismo cardíaco esquerdo

Por meio desta modalidade diagnóstica é possível acessar a função da válvula mitral e aórtica, bem como a pressão e função ventricular esquerda, determinar a resistência vascular sistêmica e definir a anatomia coronária do paciente (cinecoronariografia).

Em geral, o cateterismo esquerdo é realizado por meio do avanço, via retrógrada, de um cateter através da valvular aórtica. Em raras circunstâncias (por exemplo, frente a estenoses aórticas severas, presença de prótese metálica em posição aórtica etc.), a punção transseptal pode ser realizada para garantir acesso ao ventrículo esquerdo, por via anterógrada através da válvula mitral.

Durante o cateterismo direito e esquerdo, as pressões das câmaras são, em geral, aferidas diretamente em seu interior. A exceção é o átrio esquerdo, que, em geral, tem sua pressão obtida de maneira indireta, pela aferição da pressão do capilar pulmonar. Os casos que requerem aferição direta da pressão atrial esquerda podem ser realizados por punção transseptal.

Em pacientes com valvulopatias, a cateterização cardíaca fornece dados confirmatórios e complementares aos fornecidos pela ecocardiografia não-invasiva e estudos nucleares, auxiliando na quantificação da gravidade da lesão valvular, na identificação de doença coronária associada, na quantificação das conseqüências hemodinâmicas das lesões valvulares (por exemplo, a hipertensão pulmonar) e ocasionalmente guiando na adequação da terapêutica farmacológica e auxiliando na programação do tratamento terapêutico cirúrgico.

Rotineiramente, o cateterismo esquerdo se acompanha do estudo das coronárias (cinecoronariografia), procedimento que abordaremos com mais detalhes adiante neste capítulo.

Controvérsias e perspectivas futuras

Embora em alguns centros o cateterismo das câmaras direitas seja praticado de rotina com todas as cine-

coronariografias, há controvérsias sobre a segurança e validade de sua realização sem precisa indicação.[11] Por outro lado, quando bem indicado, os resultados deste exame podem influenciar a decisão terapêutica em 35% a 50% dos casos.[12] O mesmo princípio se aplica à indicação do cateterismo esquerdo.

Embora as modalidades de imagem menos invasivas, como a ecocardiografia, a tomografia e a ressonância de coração, tenham experimentado notável progresso na última década, o cateterismo de câmaras cardíacas continuará exercendo papel central no diagnóstico e estratificação das diversas afecções cardiovasculares. Com o aprimoramento técnico e, sobretudo dos materiais utilizados, as complicações tendem a diminuir cada vez mais, fortalecendo o aspecto de segurança do procedimento.

Cinecoronariografia

Histórico

A primeira descrição de uma coronariografia data de 1945, tendo sido realizada por Radner, de forma não-seletiva (injeção de contraste na raiz da aorta). Somente em 1958, Mason Sones, trabalhando na Cleveland Clinic, realizou a primeira opacificação coronária seletiva *in vivo*.[13] Posteriormente, com o desenvolvimento dos cateteres pré-moldados por Judkins e Amplatzer, houve notável facilitação e difusão do método, que hoje é considerado padrão de referência para avaliação de doença aterosclerótica coronária e contra o qual têm sido cotejados os outros métodos de avaliação de risco.[5,6]

Indicações para realização da cinecoronariografia

Esta modalidade diagnóstica está recomendada quando for clinicamente importante definir a presença ou a gravidade de uma lesão coronária suspeita que não pode ser avaliada de forma adequada por técnicas não-invasivas, devendo ser considerada um exame complementar para uso em combinação com a história clínica, o exame físico e com outros exames não-invasivos em cardiologia.

Por não ser um exame isento de complicações e pelo seu caráter invasivo, a sua indicação deve obedecer a critérios precisos. A Tabela II contempla as recomendações da Força Tarefa do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana de Cardiologia para a realização de uma cinecoronariografia.

A única contra-indicação absoluta para a realização deste exame reside na recusa por parte do paciente ou de seus familiares quando este estiver incapacitado, para autorizar a execução do procedimento. As

Tabela II. Indicações para a realização de cinecoronariografia

Classe	Indicações
I	Angina instável/síndrome coronária aguda refratária a medicação e/ou em pacientes de intermediário/alto risco
	Suspeita de angina de Prinzmetal
	Como plano para proceder com ATC primária por IAM com elevação do segmento ST
	Choque cardiogênico devido a IAM
	Isquemia recorrente após IAM com elevação do segmento ST
	Dor torácica persistente após fibrinólise
	Teste de estresse anormal após fibrinólise
	Angina classe III ou IV (CCS) com resposta inadequada a terapia medicamentosa
	Teste de estresse anormal com características de alto risco
	Morte cardíaca súbita ou arritmia ventricular sem causa óbvia
	Falência cardíaca congestiva com angina ou isquemia
	Paciente que requer cirurgia de válvula cardíaca ou reparo de defeito congênito, com angina
	Suspeita de trombose do *stent*
	Angina recorrente dentro de nove meses da ATC
	Antes do reparo de complicação mecânica do IAM
	Cirurgia vascular planejada com angina ou teste de estresse positivo
II	Angina instável/SCA controlada com terapia medicamentosa
	IAM com elevação aguda do segmento ST após fibrinólise quando parece não ter ocorrido reperfusão, para realizar com ATC de resgate
	Angina classe III ou IV (CCS) angina que melhora para classe I ou II (CCS) com terapia medicamentosa
	Teste de estresse anormal sem características de alto risco
	Piora da isquemia em teste não-invasivo
	Angina classe I ou II que é intolerante ou não-responsiva a medicação
	Angiografia precoce após transplante cardíaco
	IAM perioperatório
III	Paciente recusa revascularização
	Paciente não candidato à revascularização pela gravidade de suas comorbidades
	Dentro de 24h de fibrinólise sem evidência de isquemia
	Triagem de pacientes assintomáticos

SCA: síndrome coronária aguda; CCS: Canadian Cardiovascular Society; IAM: infarto agudo do miocárdio; ATC: angioplastia transluminal coronária. Adaptado de Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1756-824.

Tabela III. Contra-indicações (relativas) à cinecoronariografia
Acidente vascular cerebral (< 1 mês)
Insuficiência renal progressiva
Sangramento gastrointestinal ativo
Febre
Anemia intensa
Desequilíbrios eletrolíticos graves
Vigência de infecção
Intoxicação digitálica
Hipertensão arterial sistêmica grave, não controlada
Curta expectativa de vida, devido a doenças avançadas ou terminais (como câncer), pulmonares, hepáticas ou renais
Doenças sistêmicas ou psicológicas com prognóstico duvidoso ou comportamento imprevisível, causando risco à cateterização
Idade fisiológica avançada (não cronológica)
Recusa pelo paciente de tratamento definitivo, como angioplastia coronária, cirurgia de revascularização miocárdica ou troca valvar
Condições hemodinâmicas instáveis ou logística hospitalar inadequada
Reações intensas a contrastes radiológicos; essas reações anafilactóides ao contraste podem, na maioria dos casos, serem controladas com segurança por pré-medicação com corticosteróides e anti-histamínicos.

Modificado das diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Angiography). Circulation 1987; 76:4-suppl 963A-977A.

demais contra-indicações podem ser consideradas relativas e são baseadas nas relações entre a necessidade, o risco e o benefício potencial a ser obtido. A Tabela III lista as principais contra-indicações relativas a este exame.

Técnica de realização da cinecoronariografia

Conforme previamente discutido, várias opções de acesso vascular se fazem disponíveis na atualidade, desde modalidades que envolvem dissecção arterial até as técnicas mais contemporâneas de punção vascular.

Uma vez obtido acesso arterial, os cateteres são avançados e seletivamente posicionados nos óstios coronários esquerdo e direito e, por fim, no interior da cavidade ventricular esquerda.

Cabe ressaltar que embora alguns serviços ainda se utilizem de cateteres de Sones para a realização de cinecoronariografia, há algumas décadas o uso de cateteres pré-moldados (Judkins, Amplatzer etc.) tornou-se a opção preferencial da maioria dos serviços, visto que tais cateteres possibilitam a execução mais rápida e segura deste procedimento, como menor curva de aprendizado e utilização de material de mais baixo perfil. Não é infreqüente na atualidade serviços realizarem cinecoronariografia de rotina com cateteres de 5F ou mesmo 4F de diâmetro.

A execução de uma boa cinecoronariografia requer alguns pré-requisitos essenciais, a saber:

a. Conhecimento profundo da anatomia cardíaca normal – entender a disposição espacial das coronárias, os aspectos de dominância e os territórios irrigados por cada uma destas artérias é fundamental para quem vai realizar o exame. Somente o domínio da condição normal permitirá ao operador reconhecer a presença de anomalias e saber identificá-las. Na população em geral, a ocorrência de anomalia coronária é baixa (≅ 1%),[14] podendo chegar a até 10% em pacientes com cardiopatias congênitas. Dentre as anomalias coronárias, as mais freqüentes são as relacionadas com a origem da artéria (87%), seguidas das fístulas (13%).

b. Conhecimento das diversas projeções coronárias – a cinecoronariografia deve avaliar as lesões coronárias da forma mais completa possível. Por seu freqüente caráter excêntrico, é necessária a avaliação de uma obstrução coronária em pelo menos duas projeções ortogonais. De forma a tornar o exame mais objetivo e com menos variação entre operadores, existem algumas projeções que já estão consagradas, devendo ser realizadas de forma rotineira durante o exame. Porém, dada a variabilidade anatômica da população, muitas vezes tais projeções necessitam ser modificadas ou complementadas com outras que não fazem parte da seqüência rotineira de uma cinecoronariografia. Foge ao escopo desta publicação detalhar as diversas incidências que compõem uma completa avaliação coronária.

c. Conhecimento das possíveis complicações decorrentes do exame e treinamento adequado para tratá-las – o notável progresso da técnica de cateterização, sobretudo do material utilizado para o exame, fez com que a ocorrência de complicações mais sérias durante o procedimento fosse sensivelmente reduzida, e de certa forma, “banalizou” a cinecoronariografia. É necessário ter em mente que, embora esporádicas, complicações tipo dissecção/perfuração coronária, problemas no sítio de punção (hematoma retroperitoneal, formação de pseudo-aneurismas etc.), arritmias complexas, edema agudo de pulmão e outras[15-18] podem ocorrer, devendo estar o operador e o serviço preparados para tratá-las. A melhor forma de se precaver durante o procedimento é conhecendo as populações (Tabela IV) e as situações (Tabela V) de maior risco para ocorrência de complicações.

Os tipos de complicação, sua incidência e as opções de tratamento constituem objetivo de outro capítulo deste livro.

Perspectivas futuras

Mediante evoluções tecnológicas constantes, a cinecoronariografia vem sendo paulatinamente aperfei-

Tabela IV. Grupos de risco para cinecoronariografia

	Taxa de mortalidade (%)
Mortalidade geral	0,14%
Mortalidade relacionada à idade	
< 1 ano	1,75%
> 60 anos	0,25%
Extensão da doença arterial coronária	
Uniarterial	0,03%
Triarterial	0,16%
Acometimento do tronco da coronária esquerda	0,86%
Insuficiência cardíaca	
NYHA classe funcional I ou II	0,02%
NYHA classe funcional III	0,12%
NYHA classe funcional IV	0,67%

Modificado da força tarefa do ACC/AHA Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization: Guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. J Am Coll Cardio 1991; 84:2213-47.

Tabela V. Situações especiais que requerem maior atenção ao indicar cinecoronariografia

Pacientes ambulatoriais de alto risco para complicações durante cinecoronariografia
- Doença arterial coronária
- Angina instável ou em progressão
- Infarto agudo do miocárdio recente (< 7 dias)
- Edema pulmonar secundário a isquemia miocárdica
- Alto risco para doença de tronco de coronária esquerda por testes não-invasivos
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Classe funcional III ou IV (de acordo com a classificação da NYHA)
- Severa insuficiência cardíaca
- Doença valvular cardíaca
- Suspeita de severa estenose aórtica
- Suspeita de severa insuficiência aórtica (pressão de pulso 80 mmHg)
- Cardiopatia congênita
- Suspeita de severa hipertensão pulmonar
- Severa insuficiência cardíaca direita
Pacientes que requerem prolongada monitorização após cateterismo cardíaco e podem não ser adequados para procedimento ambulatorial
- Severa doença arterial vascular periférica
- Debilidade geral, confusão mental ou caquexia
- Necessidade de anticoagulação contínua ou diátese hemorrágica
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada
- Controle irregular do diabete melito
- Acidente vascular cerebral recente (< 1 mês)
- Insuficiência renal (creatinina 2 mg/dl)

çoada em detalhes valiosos, que a capacitam a prover o cardiologista de informações anatômicas em tempo real, digitalizadas, quantificadas de forma objetiva, e de resultados funcionais complementares, também dotados de significado prognóstico, e sob riscos muito diminutos de complicações.[19,20] Sua interpretação, a partir de imagens com resolução espacial e temporal de excepcional qualidade, é universalmente reconhecida como objetiva, e apresenta reduzida variabilidade entre os operadores.[21]

Resumo

Em seus quase oitenta anos de existência, o cateterismo das câmaras cardíacas experimentou significante evolução tanto do ponto de vista técnico quanto no que se refere ao equipamento utilizado para sua realização. Este exame, aliado ao estudo das coronárias (cinecoronariografia), passou a exercer papel central na Cardiologia, auxiliando na compreensão da fisiologia cardíaca dos indivíduos hígidos e, sobretudo, facilitando a detecção e a quantificação de alterações cardiovasculares, e, com isso, guiando o cardiologista na tomada de decisão clínica.

Bibliografia

1. Wyman RM, Safian RD, Portway V, et al. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. J Am Coll Cardiol 1988; 12:1400-6.
2. Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 28:219-20.
3. Kennedy JW, the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography. Symposium on catheterization complications. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1982; 8:5-11.
4. Gersh BJ, Kronmal RA, Frye RL, et al. Coronary arteriography and coronary artery bypass surgery: morbidity and mortality in patients ages 65 years or older. Circulation 1983; 67:483-91.
5. Moise A. Theroux P, Tacymans Y, et al. Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 54:659-67.
6. Kaul S, Lilly DR, Gascho JA, et al. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. Circulation 1988; 77:745-58.
7. Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, et al. Comparison of access-related bleeding complications in women versus men undergoing percutaneous coronary catheterization using the radial versus femoral artery. Am J Cardiol 2007; 100(10):1604.
8. Gilchrist IC, Moyer CD, Gascho JA. Transradial right and left heart catheterizations: a comparison to traditional femoral approach. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 67(4):585-8.
9. Cox N, Resnic FS, Popma JJ, et al. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese

patients. Am J Cardiol 2004; 94(9):1174-7.
10. Goldemberg SL, Renslo R, Sinow R, French WJ. Learning curve in the use of radial artery as vascular access in the performance of percutaneous coronary angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 81 (6):770-2.
11. Shanes JG, Stein MA, Dierenfeldt BJ, et al. The value of routine right heart catheterization in patients undergoing coronary arteriography. Am Heart J 1987; 113:1261-3.
12. Coles NA, Hibberd M, Russell M, et al. Potential impact of pulmonary artery catheter placement on short-term management decisions in the medical intensive care unit. Am Heart J 1993; 126:815-9.
13. Fye WB. American cardiology: the history of a specialty and its college. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996.
14. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagn 1990; 21:28-40.
15. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG, et al. Complications of coronary arteriography from the collaborative study of coronary artery surgery (CASS). Circulation 1979; 59:1105. PUBMED Abstract.
16. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary arteriography 1984-1987: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Results and complications. Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17:5. PUBMED Abstract.
17. Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization. Analysis of 8517 patients. Am J Cardiol 1990; 65:1481. PUBMED Abstract.
18. Laskey W, Boyle J, Johnson LW and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions: Multivariable model for prediction of risk of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 30:185. PUBMED Abstract.
19. Brawnwald E. Deaths related to cardiac catheterization. Circulation 1968; 37 (suppl III): III-17-26.
20. Wyman RM, Safian RD, Portway V, et al. Current Complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. J Am Coll Cardiol 1988; 12:1400-6.
21. Sanz G, Castner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: A prospective clinical angiographic study. N Engl J Med 1982; 306:1065-70.

Capítulo 9

Incidência, Profilaxia e Tratamento das Complicações da Cinecoronariografia e do Cateterismo Cardíaco Esquerdo e Direito

Fábio Sândoli de Brito Jr.
Valter Correia Lima
Marco Aurélio de Magalhães Pereira

Pontos-chave

- Por tratar-se de um procedimento invasivo, o cateterismo cardíaco pode precipitar algumas complicações; entretanto, o aprimoramento da técnica, dos dispositivos e dos cuidados periprocedimento permitiram uma drástica redução das taxas de complicações.
- As complicações mais graves do cateterismo cardíaco são raras: morte (0,1%), infarto agudo do miocárdio (0,05%) e acidente vascular encefálico (0,1%).
- A morte decorrente do cateterismo cardíaco é muito rara, com redução progressiva nas últimas décadas. Na década de 1960, essa taxa era de 1%, reduzindo para 0,08% no registro americano de 1990.
- Os grupos com maior risco de morte são: idosos, com insuficiência cardíaca classe funcional IV ou com fração de ejeção inferior a 30%, lesão grave de tronco de coronária esquerda e outras comorbidades, como diabete melito e insuficiência renal crônica.
- As complicações vasculares e a nefropatia por contraste são as complicações mais comuns.
- A nefropatia por contraste ocorre em aproximadamente 5% dos casos. A hidratação adequada, o emprego de contraste de baixa osmolaridade e a redução do volume de contraste utilizado são medidas preventivas de eficácia comprovada.

Introdução

O cateterismo cardíaco diagnóstico é um procedimento invasivo em que se utilizam cateteres para estudo pressórico e angiográfico. De acordo com a indicação clínica, este exame pode ser composto do estudo hemodinâmico e angiográfico das câmaras cardíacas direitas, artéria pulmonar e ramos pulmonares (cateterismo direito), das câmaras cardíacas esquerdas e aorta (cateterismo esquerdo) e da coronariografia. Por tratar-se de um procedimento invasivo, é inevitável que existam complicações. No entanto, a evolução da técnica e dos dispositivos e a melhora dos cuidados do paciente antes e após o exame tornaram esse procedimento seguro, com taxa de complicações maiores inferior a 0,5% (Tabela I e Figura 1). É importante destacar, também, que os principais determinantes de complicações relacionadas ao cateterismo são clínicos e não técnicos, e que a implementação de medidas preventivas é fundamental para diminuir sua ocorrência.

As principais complicações do cateterismo cardíaco que discutiremos neste capítulo são:

- Óbito
- Infarto
- Complicações embólicas
- Complicações vasculares
- Perfuração de câmaras cardíacas e ruptura de vasos pulmonares
- Arritmias
- Reações alérgicas ao meio de contraste
- Insuficiência renal aguda

Óbito

A morte decorrente do cateterismo cardíaco diagnóstico é, atualmente, uma complicação extremamente rara. Em comparação com a mortalidade de 1% relatada na década de 1960,[1] notou-se redução progressiva da ocorrência desta complicação ao longo dos anos (Figura 1). No registro americano realizado entre 1979 e 1981, a mortalidade foi 0,14%. No registro de 1984 a 1987, foi 0,1% e no registro de 1990, atingiu 0,08%.[2-4] Diversos grupos de maior risco foram identificados:[5,6]

Tabela I. Incidência estimada das principais complicações do cateterismo cardíaco

Complicações maiores	
Morte	0,1%
Infarto	0,05%
Acidente vascular encefálico	0,1%
Outras complicações	
Complicações vasculares	0,5-2%
Alergia ao contraste	1,0%
Perfuração cardíaca	< 0,1%
Ateroembolia	< 0,1%
Nefropatia induzida pelo contraste	5%
Arritmias complexas	0,1-0,4%

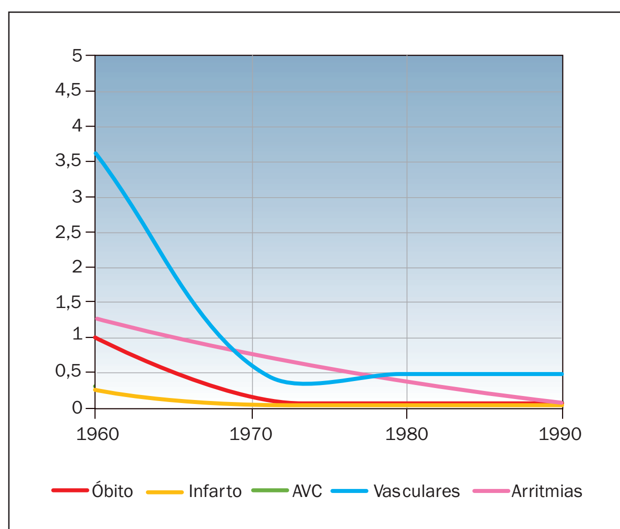


Figura 1. Evolução temporal da ocorrência de complicações após cateterismo cardíaco.

- Idade avançada. Nos idosos, as comorbidades clínicas freqüentes, a ateromatose mais avançada e a tortuosidade das artérias, com necessidade de maior manipulação dos cateteres, explicam a maior incidência de complicações nesta população. O adequado preparo do paciente e a realização do exame por operadores experientes são importantes medidas preventivas.
- Insuficiência cardíaca classe funcional IV (NYHA) e/ou disfunção acentuada do ventrículo esquerdo (fração de ejeção inferior a 30%). Estes pacientes apresentam mortalidade sete a dez vezes maior durante o cateterismo em comparação com indivíduos com função ventricular preservada.[3] Esforços no sentido de compensar clinicamente esses pacientes antes da realização do exame são recomendados. Algumas medidas preventivas podem ser adotadas durante o exame. A utilização de contraste de baixa osmolaridade, que produz menor depressão da função ventricular, e a não realização da ventriculografia quando houver elevação excessiva (> 30 mmHg) da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo são alguns exemplos.
- Lesão acentuada de tronco de coronária esquerda. A mortalidade destes pacientes é vinte vezes maior em comparação a pacientes com doença coronária uniarterial.[4] Nesta situação, a cateterização deve ser cuidadosa e realizada por um operador experiente. Atenção especial à curva de pressão (ventricularização ou amortecimento) e à obtenção do mínimo de projeções necessárias para esclarecimento diagnóstico pode minimizar o risco de complicações.
- Pacientes com doença valvar, diabete melito, doença vascular periférica ou cerebrovascular, doença pulmonar crônica e doença renal crônica também apresentam maior mortalidade após o cateterismo cardíaco diagnóstico. A mortalidade é especialmente elevada em pacientes que apresentam deterioração da função renal após o exame, sobretudo quando há necessidade de diálise. Por esse motivo, nestas populações de maior risco, justifica-se empregar medidas para atenuar a nefrotoxicidade induzida pelo contraste, que serão discutidas posteriormente neste capítulo.

Infarto agudo do miocárdio

Durante o cateterismo diagnóstico, a isquemia miocárdica transitória é relativamente comum. Entretanto, infarto agudo do miocárdio é raro, com incidência atual aproximada de 0,05%.[2,4] Os mecanismos podem ser relacionados ao paciente e à técnica. Fatores relacionados ao paciente são: síndromes coronárias sem elevação do segmento ST recente, diabete e doença coronária multiarterial,[3] enquanto que injeção de ar ou trombo, dissecção coronária iatrogênica e espasmo de coronária relacionam-se com a técnica (Figuras 2 e 3). Particularmente, procedimentos diagnósticos demasiadamente prolongados são mais suscetíveis a formação de trombo nos cateteres e no introdutor, que podem ocasionar fenômenos embólicos e, como conseqüência, infarto do miocárdio. Essa situação é mais freqüente em idosos, pela tortuosidade das artérias e em revascularizados, pela necessidade de estudar os enxertos. A atenção rigorosa aos aspectos técnicos da cateterização, as medidas para prevenir a ocorrência de complicações embólicas, que serão discutidas a seguir neste capítulo, e o emprego dos antiplaquetários em síndromes coronárias agudas são medidas preventivas fortemente recomendadas contra a ocorrência do infarto após o cateterismo diagnóstico.

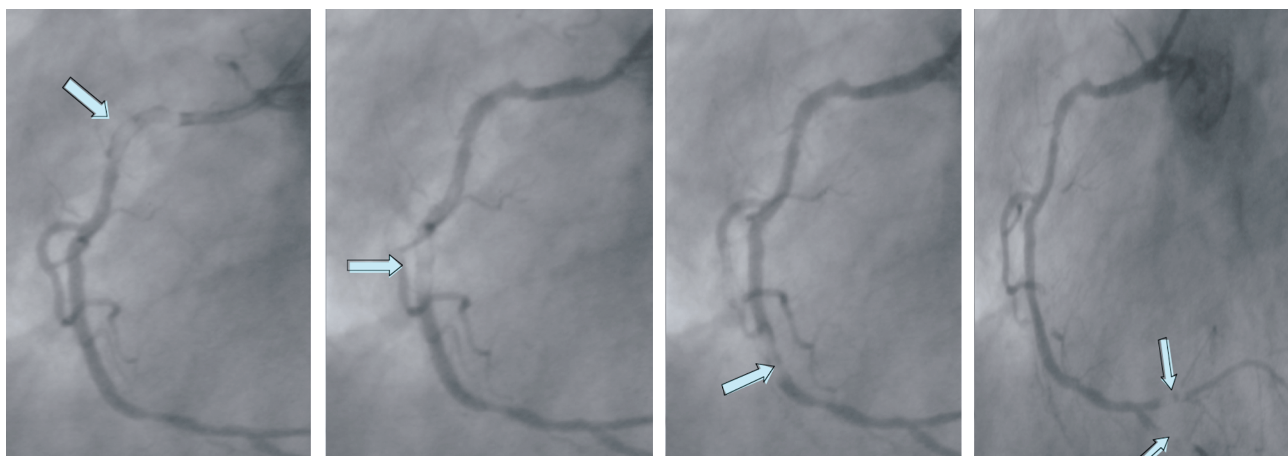


Figura 2. Injeção de ar na artéria coronária direita. Notam-se bolhas de ar (setas) percorrendo o trajeto da coronária direita, produzindo obstrução em seu leito distal.

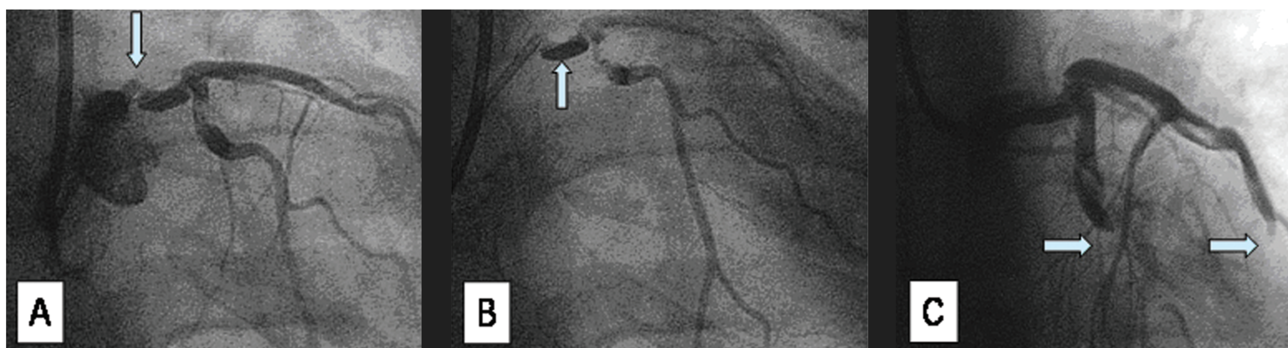


Figura 3. Dissecção iatrogênica de tronco de coronária esquerda causando infarto e óbito. Em A, cateterização não-coaxial do tronco da coronária esquerda, causando dissecção e retenção de contraste na falsa luz (B). Em C, nota-se extensão da dissecção, comprometendo e ocluindo as artérias descendente anterior e circunflexa (setas).

- Complicações tromboembólicas. As complicações tromboembólicas ocorrem em decorrência da manipulação de vasos com acentuada doença aterosclerótica, por desprendimento de fragmentos na circulação, pela formação e liberação de trombo nos cateteres e introdutores vasculares ou até pelo deslocamento de trombo do ventrículo esquerdo. A manifestação clínica dependerá do território envolvido, podendo acometer a circulação cerebral, periférica, renal, mesentérica e coronária, como discutido no tópico anterior. As medidas preventivas incluem a realização do exame com a menor manipulação possível de cateteres e guias e a lavagem freqüente de cateteres e introdutores vasculares com solução salina heparinizada.

Acidente vascular encefálico isquêmico

O acidente vascular encefálico isquêmico é uma complicação rara, incidindo em aproximadamente 0,07% a 0,1% dos cateterismos.[2,3,7] Entretanto, é uma das complicações mais graves e temidas do exame, pois pode causar seqüelas motoras e sensoriais definitivas, além de determinar mortalidade hospitalar elevada, de até 32%.[7] Esta complicação é facilmente diagnosticada durante o procedimento, quando ocorrem manifestações hemisféricas. No entanto, em algumas situações menos exuberantes, nas quais o paciente apresenta sintomas sensoriais e visuais discretos, deve-se atentar para o diagnóstico. Quando o acometimento é grande, o tratamento intervencionista parece ser o mais apropriado, já que a fibrinólise local pode reduzir a extensão do território isquêmico (Figura 4). Nessa situação, é imprescindível descartar que a causa do déficit neurológico seja um acidente vascular cerebral hemorrágico, complicação que ocorre com mais freqüência em pacientes anticoagulados ou nos que receberam agentes trombolíticos.

Uma medida preventiva adicional, além das já discutidas, deve ser empregada em pacientes com estenose valvar aórtica. Neles, deve-se evitar o cruzamento re-

trógrado da valva aórtica para avaliação de gradientes pressóricos e realização da ventriculografia esquerda, pois a incidência de embolização cerebral sintomática e assintomática é elevada com esse tipo de manipulação. O ecocardiograma, na maioria dos casos, pode fornecer as informações necessárias para o planejamento terapêutico destes pacientes.[8-10]

Ateroembolia

A ateroembolia decorre com mais freqüência da pulverização de pequenos fragmentos do ateroma, compostos por cristais de colesterol, devido à manipulação de cateteres em artérias com ateromatose extensa (Figura 5).[12] Esses fragmentos ocluem vasos terminais da retina, rim, pele e cérebro. A síndrome da embolia de colesterol, como é conhecida, caracteriza-se pela presença de *livedo reticularis*, insuficiência renal aguda e febre. Podem ocorrer, em alguns casos, somente embolias vasculares periféricas (cutâneas) como na síndrome do artelho azul (Figura 5).[13] A incidência destas síndromes em registros retrospectivos varia de 0,03% a 0,9%, o que ocorre de acordo com a complexidade dos casos.[14] O diagnóstico é clínico, e a fundoscopia direta com a visibilização de cristais de colesterol, a hipocomplementenemia sérica e a eosinofilúria são elementos característicos. O tratamento desta complicação é apenas o de suporte. Esta complicação pode ser evitada com a manipulação cuidadosa de cateteres sobre o guia, tanto no momento da introdução quanto na retirada ou troca de cateteres, reduzindo o contato do cateter com a parede da aorta (Figura 6).

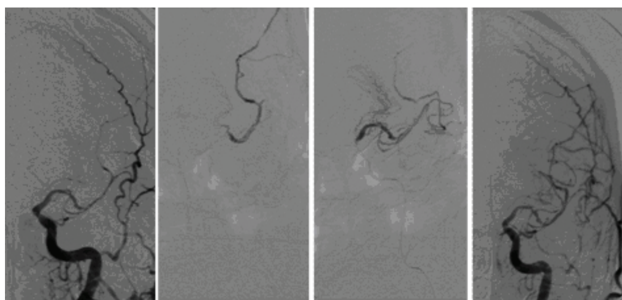


Figura 4. Acidente vascular encefálico isquêmico por oclusão embólica da artéria cerebral média durante o cateterismo de paciente com revascularização miocárdica prévia. O paciente foi tratado, com sucesso, por infusão seletiva de r-tpa.

Figura 5. Aorta com acentuado grau de ateromatose, favorecendo a ocorrência de fenômenos ateroembólicos durante o cateterismo (A) e síndrome de embolização de colesterol (B).

Complicações vasculares no local de acesso

As complicações vasculares após o cateterismo cardíaco diagnóstico são relativamente freqüentes e ocorrem em aproximadamente 0,5% a 2% dos casos. Decorrem de sangramento que se manifesta como hemorragia ou formação de hematoma, podendo evoluir com extensão retroperitoneal, formar pseudoaneurismas ou fístulas arteriovenosas. Essas complicações ocorrem, em geral, por problemas na punção arterial ou, ao final do exame, na hemostasia após a retirada do introdutor arterial. Os fatores de risco relacionados às complicações vasculares após o cateterismo são: sexo feminino, presença de doença vascular periférica, idade avançada e uso de medicações anticoagulantes.

A punção arterial deve ser realizada com a técnica correta, preferencialmente sem a transfixação do vaso ou

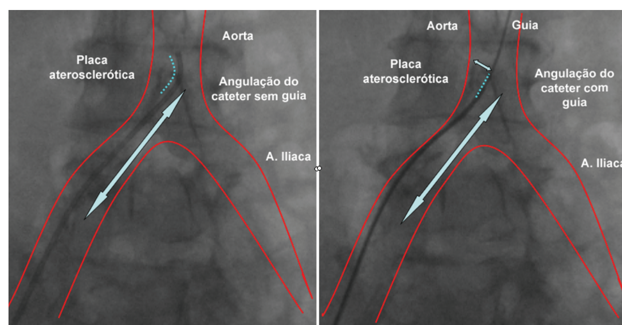


Figura 6. Representação esquemática da importância da manipulação dos cateteres com o fio-guia (*over the wire*) em paciente com doença aorto-ilíaca. Na primeira situação, nota-se a angulação do cateter sem o fio-guia. Na segunda situação, a retirada do cateter com o fio-guia é mais segura, pois existe modificação da angulação do cateter e distanciamento da parede da aorta.

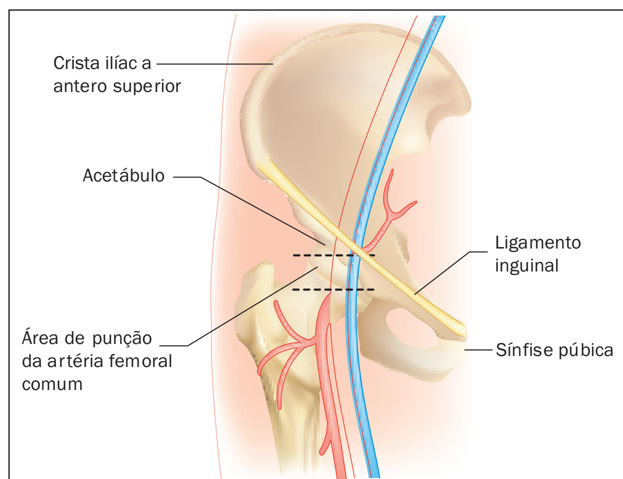


Figura 7. Referências anatômicas para a punção da artéria femoral comum.

punção inadvertida da veia femoral. O local mais adequado para a punção é a artéria femoral comum, num segmento que se estende por 2 a 3 cm abaixo do ligamento inguinal (Figura 7). Punção acima deste local apresenta maior risco de hematoma retroperitoneal, enquanto que punções mais baixas, na bifurcação da artéria femoral, associam-se com mais freqüência a pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas. A hemostasia após a retirada do introdutor vascular pode ser realizada por compressão manual, compressão mecânica e por dispositivos hemostáticos. Em geral, não há grandes diferenças na incidência de complicações quando são comparadas as três formas de hemostasia. O tempo de compressão manual adequado, em geral, varia de quinze a trinta minutos, mas esse tempo deve ser prolongado até que se obtenha uma hemostasia perfeita.[15] Em pacientes que usam anticoagulantes orais, deve-se, preferencialmente, suspender a medicação e realizar o exame apenas quando o RNI for inferior a 1,7.

Outras complicações no sítio de acesso vascular são a trombose com isquemia periférica e a infecção. Esta última deve ser prevenida com a utilização correta de técnicas de anti-sepsia.

Hematoma

A formação de hematoma no local de acesso é relativamente comum. A reabsorção ocorre em uma a duas semanas. Entretanto, grandes hematomas (> 5 a 10 cm) podem ocasionar compressão do nervo femoral, determinando sinais e sintomas neurológicos, que habitualmente levam semanas a meses para a resolução.[16] Podem ocorrer também trombose venosa profunda, por compressão e limitação do retorno venoso, anemia com necessidade de transfusão sangüínea e prolongamento do tempo de internação. Em geral, não há indicação para o tratamento cirúrgico de hematomas.

Hemorragia retroperitoneal

A hemorragia retroperitoneal decorre da punção alta da artéria femoral (acima do ligamento inguinal), em geral com transfixação da parede posterior do vaso. Pode ocorrer, também, por lesões ou perfurações arteriais produzidas por cateteres ou fios-guias. Os sinais clínicos mais freqüentes são hipotensão arterial e dor lombar ipsilateral, podendo não existir sangramento externo. Anemia é freqüente, pois há extravasamento de grande quantidade de sangue para o retroperitôneo, até que exista a contensão da hemorragia. O diagnóstico é facilmente obtido com tomografia computadorizada do abdome e pelve (Figura 8). Em geral, o tratamento é clínico, com medidas de suporte, transfusão de hemoderivados, reversão da anticoagulação, tratamento de distúrbios de coagulação e observação em unidade de terapia intensiva. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa devem ser imediatamente suspensos e, nessa situação, pode ser fundamental a transfusão de plaquetas. Em algumas situações, intervenções como o implante de *stents* revestidos (*stent graft*) no local do extravasamento podem ser a única opção.

Pseudoaneurisma da artéria femoral

O pseudoaneurisma ocorre quando existe extravasamento de sangue pelo local da punção arterial, que fica contido pelas estruturas adjacentes, formando, junto com o hematoma, a parede do pseudoaneurisma. O fluxo sangüíneo no seu interior é mantido por uma comunicação com a artéria, podendo ocasionar expansão e até ruptura. A incidência desta complicação após o cateterismo cardíaco diagnóstico varia de 0,5% a 2%,[17-19] e a maioria dos casos manifesta-se até o terceiro dia após o cateterismo.[20] A presença de hematoma, dor e sopro local são os sinais clínicos encontrados com mais freqüência. A confirmação é feita pelo ultra-som com Doppler, que permite o estudo do colo e das dimensões do pseudoaneurisma, fundamentais para a definição da estratégia terapêutica. Pseudoaneurismas pequenos (< 2 cm) devem ser acompanhados de forma seriada por ultra-som Doppler,[21] pois, na maioria dos casos, têm resolução espontânea. Ao contrário, a presença de pseudoaneurismas maiores (> 2 cm) ou multilobulados requer tratamento. A compressão guiada por ultra-som, embora se trate de uma alternativa terapêutica eficaz, é bastante desconfortável para o paciente e deve ser

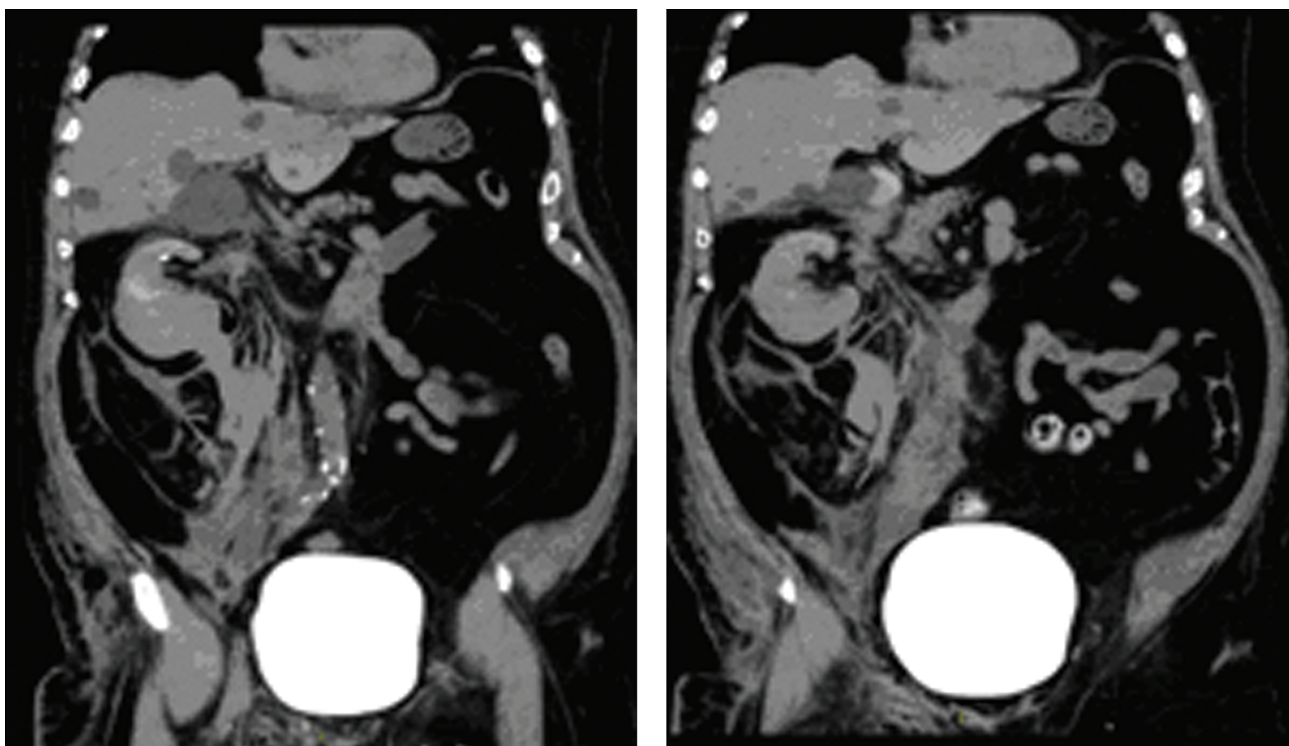


Figura 8. Hemorragia retroperitoneal detectada por tomografia de abdome e pelve.

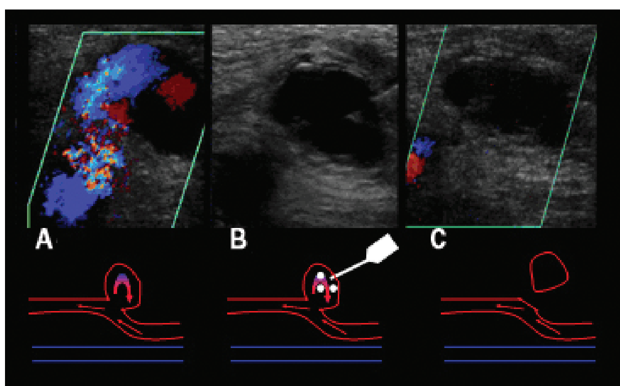


Figura 9. Demonstração ao ultra-som e representação esquemática do pseudoaneurisma femoral e do tratamento com injeção de trombina. A: fluxo bidirecional comunicando o pseudoaneurisma com a luz arterial; B: injeção de trombina; C: fechamento da comunicação e trombose do pseudoaneurisma.

realizada com sedação. A injeção de trombina guiada pelo ultra-som (Figura 9) é, atualmente, a técnica mais utilizada neste contexto, pela simplicidade, rapidez e eficácia, com taxas de sucesso acima de 95%.[22,23] Quando essas técnicas falham ou, por algum motivo não podem ser empregadas, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.

Fístula arteriovenosa

As fístulas arteriovenosas são raras após o cateterismo cardíaco e sua detecção pode ocorrer de forma mais tardia.[24] Caracteristicamente, observa-se hematoma e sopro contínuo no local de punção. Após um ano, cerca de um terço das fístulas fecha de maneira espontânea.[25] A tendência das demais é aumentar de modo progressivo. O tratamento é, na maioria das vezes, cirúrgico.

Isquemia arterial periférica (não embólica)

Em geral, a isquemia periférica não embólica ocorre por trombose, espasmo ou estenose causada pela sutura da artéria no sítio de acesso. É uma complicação rara da punção da artéria femoral, mas pode ocorrer principalmente em pacientes com doença vascular periférica, devido à ruptura ou dissecção de uma placa de ateroma, com trombose associada. As técnicas de acesso pelo membro superior (punção radial e punção ou dissecção braquial) envolvem vasos de menor calibre e, portanto, são mais suscetíveis à ocorrência de compli-

cações locais. Por isso, recomenda-se, sempre, a heparinização do coto vascular distal. Os sintomas de parestesia ou alteração de perfusão no membro devem ser avaliados rapidamente. A avaliação da anastomose do arco palmar superficial por meio da técnica de Allen é recomendada nos casos da técnica radial, pois há 5% a 19% de chance de oclusão de artéria radial após o procedimento.[11] O tratamento destas complicações é, em geral, baseado em tromboembolectomia.

- Perfurações de câmaras cardíacas e ruptura de vasos pulmonares. A perfuração de câmaras cardíacas durante o cateterismo diagnóstico em adultos é rara, com incidência menor que 0,1%. Mais comumente, decorre da manipulação com cateteres rígidos nas câmaras direitas. O local mais comum de perfuração é o ventrículo direito, sobretudo em mulheres idosas, seguido pelo átrio direito, átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. A manifestação clínica mais freqüente é a hipotensão arterial, bradicardia, decorrentes de estímulo vagal pela presença de sangue no espaço pericárdico. Pode haver, também, dor torácica. Na maioria das vezes, esta complicação é autolimitada e não requer tratamento. A monitorização com ecocardiograma seriado é recomendável. Nos casos em que existe tamponamento ou comprometimento hemodinâmico, a pericardiocentese, em geral, é suficiente para a resolução do quadro, mas, raramente, pode ser necessário o reparo cirúrgico.[26] Outra complicação descrita do cateterismo direito é a ruptura de capilares pulmonares por insuflação excessiva do balão durante a obtenção da "pressão de encunhamento", causando hemoptise intensa. Esta situação grave é particularmente encontrada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar acentuada (pressão sistólica de artéria pulmonar > 60 mmHg). O tratamento envolve intubação orotraqueal, ventilação com pressão positiva e decúbito ipsilateral. Em alguns casos, pode-se conseguir a hemostasia por meio da insuflação do balão dos cateteres fluxo-dirigidos no local do sangramento, enquanto planeja-se a broncoscopia ou a cirurgia.
- Arritmias. As arritmias cardíacas são freqüentes durante o cateterismo cardíaco e, em geral, não têm nenhuma importância clínica. Podem ocorrer bradiarritmias e taquiarritmias. As mais prevalentes são as extra-sístoles atriais e ventriculares, decorrentes da manipulação de cateteres no interior das câmaras cardíacas. No entanto, arritmias complexas, com instabilidade hemodinâmica, também podem ocorrer. Por conseguinte, a monitorização do ritmo cardíaco durante o procedimento diagnóstico é mandatória. A incidência de taqui ou bradiarritmias graves relacionadas ao cateterismo diagnóstico é descrita em torno de 0,1% a 0,4%.[27]

Bradiarritmias

As bradiarritmias podem ocorrer em conseqüência a uma reação vagal intensa, durante a punção arterial ou até mesmo após o final do exame, durante a retirada do introdutor vascular. Também são relativamente freqüentes após injeção seletiva prolongada de contraste na artéria coronária direita, sobretudo com meios de contraste hiperosmolares. Não têm significado clínico. No entanto, pacientes com distúrbios de condução prévios (bloqueios de ramo) podem evoluir com distúrbio de condução mais acentuado e até bloqueio atrioventricular total. Durante o estudo das câmaras direitas em pacientes portadores de bloqueio de ramo esquerdo, deve-se ter atenção durante a manipulação dos cateteres, pois o contato com a via de saída do ventrículo direito pode determinar o bloqueio completo também do ramo direito e, conseqüentemente, bloqueio atrioventricular total e até assistolia. Nestes casos, justifica-se o implante profilático do marca-passo provisório.

Taquiarritmias

As taquiarritmias atriais mais comuns são o *flutter* e a fibrilação atrial, que ocorrem com mais freqüência por manipulação de cateteres no interior do átrio durante o cateterismo direito em pacientes com doença valvular ou cardiomiopatia dilatada. Nos casos em que houver instabilidade hemodinâmica, o tratamento imediato por cardioversão elétrica sincronizada é o mais indicado. Nos demais, a cardioversão química é uma alternativa eficaz. As taquiarritmias ventriculares sustentadas decorrem, na maioria das vezes, de injeções seletivas prolongadas na coronária direita ou em um de seus pequenos ramos. Pode ocorrer também pela manipulação de cateteres no interior das cavidades ventriculares. A cardioversão elétrica ou desfibrilação devem ser imediatas.

Reações alérgicas

Três possibilidades de alergias devem ser consideradas durante o cateterismo diagnóstico: alergia ao anestésico local, ao meio de contraste iodado e à protamina.

Reação alérgica à lidocaína

A reação alérgica à lidocaína é rara e pode ser suspeitada apenas por história pregressa de alergia a esta

substância. Nestes casos, o uso de agentes sem conservantes como a bupivacaína ou a mepivacaína são alternativas seguras.

Reação alérgica ao contraste iodado

A alergia ao meio de contraste é a mais freqüente durante o cateterismo e ocorre em até 1% dos pacientes.[2-4,6] História de fenômenos alérgicos prévios em exames com meio de contraste, alergia a penicilina, atopia e asma aumentam o risco desta complicação e, nestes casos, deve-se empregar o esquema profilático de dessensibilização e, preferencialmente, contraste não iônico (Quadro 1). As reações alérgicas ao contraste iodado podem ser classificadas de acordo com o mecanismo imunológico em: reações anafilactóides, nas quais há degranulação dos basófilos e mastócitos desencadeada pela ativação de complemento, com liberação de substâncias como histamina e reações anafiláticas, mediadas por imunoglobulina E. As manifestações clínicas variam de intensidade, sendo que pode ocorrer broncoespasmo, urticária, angioedema e, nos casos mais graves, hipotensão e choque. O tratamento depende da gravidade da reação. Nos casos de manifestações cutâneas como urticária, angioedema e *rash* eritematoso, a administração de corticoesteróides e de bloqueadores H1 e H2 pode ser suficiente para a reversão do quadro. As manifestações mais graves como hipotensão, choque e broncoespasmo requerem tratamento mais agressivo. Neles, preconiza-se a administração de adrenalina intravenosa até a estabilização do quadro (Quadro 1).

Quadro 1. Esquema medicamentoso para profilaxia e tratamento de reações alérgicas ao contraste

Profilaxia de reações alérgicas ao contraste
Prednisona 50 mg 12 horas, 6 horas e 2 horas antes do exame
Fexofenadina 60 mg 2 horas antes do exame
Ranitidina 150 mg 2 horas antes do exame
Em caso de exame de urgência (pacientes que não receberam a profilaxia), administrar antes do procedimento: – Hidrocortisona 200 mg IV – Difenidramina 50 mg IV
Tratamento de reações alérgicas ao contraste
Reações cutâneas – Difenidramina 25-50 mg IV – Terapia adicional (casos refratários): – Epinefrina (1:1.000) 0,3 ml SC. Até 1 ml em intervalos de 15 minutos – Ranitidina 50 mg IV
Broncoespasmo/edema de laringe – Reações discretas: salbutamol 2 puffs. – Reações moderadas: epinefrina (1:1.000) 0,3 ml SC de 15/15 min até 1 ml. – Reações graves e edema de laringe/glote: – Epinefrina 10 μg em *bolus* seguido por infusão de 1-4 μg/min. – Difenidramina 50 mg IV – Hidrocortisona 200-400 mg IV – Ranitidina 50 mg IV.
Hipotensão e choque – Reposição volêmica (1-3 litros de solução fisiológica na primeira hora) – Epinefrina 10 μg em *bolus* seguido por infusão de 1 a 4 μg/min – Difenidramina 50-100 mg IV – Hidrocortisona 400 mg IV – Ranitidina 50 mg IV – Terapia adicional (casos refratários): dopamina 10-15 μg/kg/min ou noradrenalina

Reação alérgica à protamina

O sulfato de protamina é derivado de ovas de salmão e é utilizado para a rápida reversão do efeito anticoagulante da heparina. A incidência de reação alérgica à protamina varia de 0,13% a 4%[28] e pode ser desencadeada por interação antígeno-anticorpo ou pela ativação do sistema complemento. As manifestações clínicas são dor lombar, *rash* cutâneo, hipotensão, choque e vasoconstrição arterial pulmonar.[29] Algumas situações são associadas com mais freqüência à presença de anticorpos e, portanto, mais propensas a alergia: pacientes em uso de insulina NPH, vasectomizados, antecedente de alergia a peixe e exposição prévia à protamina. Deve-se, se possível, evitar seu uso em pacientes com hipertensão pulmonar grave e naqueles com instabilidade hemodinâmica. O tratamento consiste de implementação de medidas de suporte clínico.

Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda após o cateterismo cardíaco ocorre pela exposição ao meio de contraste radiológico iodado (nefropatia induzida por contraste), ateroembolia renal, instabilidade hemodinâmica com hipotensão prolongada ou a combinação entre esses fatores. Nesta sessão, a nefropatia induzida pelo contraste será discutida de forma exclusiva.

Aproximadamente 5% dos pacientes submetidos à angiografia cardíaca apresentam elevação transitória da creatinina, sendo a nefropatia induzida por contraste a terceira maior causa de insuficiência renal adquirida intra-hospitalar.[30] Define-se nefropatia induzida por contraste como a elevação de pelo menos 25% nos níveis séricos de creatinina em relação à condição basal ou a elevação absoluta maior que 0,5 mg/dl. A insuficiência renal aguda é do tipo não oligúrica e o pico da creatinina sérica ocorre nas primeiras 48 a 96 horas, com retorno aos níveis basais, em geral, até o décimo dia.[31,32] A quase totalidade dos casos que desenvolve in-

suficiência renal aguda significativa ou dialítica já apresenta elevação nos níveis de creatinina nas primeiras 24 horas após a administração de contraste. A fisiopatologia da nefropatia induzida por contaste é baseada na necrose tubular aguda desencadeada por: (1) vasoconstrição renal, mediada por alterações na produção do óxido nítrico, resultando em hipoxemia medular e (2) efeito citotóxico direto do meio de contraste na célula tubular. Os principais fatores de risco são a nefropatia crônica e a presença de diabete. Nestas condições, a incidência de nefropatia por contraste pode atingir 40%.[33] Hipovolemia, insuficiência cardíaca e mieloma múltiplo são alguns outros fatores de risco.

A nefropatia induzida por contraste prolonga a internação hospitalar e está associada a grande aumento da mortalidade precoce e tardia (1,1% a 7,1%). Cerca de 1% dos pacientes que desenvolvem esta complicação evoluem com necessidade de suporte dialítico e, neles, a mortalidade hospitalar é muito mais elevada, atingindo 36%.[32] Não há terapêutica específica e, portanto, a implementação de medidas preventivas é extremamente importante. Várias dessas medidas foram testadas.[34-43] A hidratação, a redução do volume de contraste e o emprego de contraste de baixa osmolaridade têm eficácia comprovada para a prevenção da nefropatia induzida pelo contraste. A hidratação com bicarbonato de sódio (alcalinização) parece ser ainda mais eficaz que a solução salina isotônica, porém estudos adicionais são necessários para que conclusões definitivas a esse respeito possam ser emitidas (Quadro 2).[41-43]

Outra medida profilática eficaz é a hemofiltração.[38] Entretanto, limitações importantes deste método, como a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e o alto custo, dificultam a sua aplicação na prática clínica diária. A n-acetilcisteína, por outro lado, têm sido amplamente utilizada para prevenir a nefropatia por contraste, pois não tem efeitos colaterais e seu custo é baixíssimo. Tem propriedades antioxidantes e vasodilatadoras, minimizando a vasoconstrição renal e a geração de radicais livres (Quadro 2). Entretanto, há dúvida sobre sua eficácia e os resultados de estudos clínicos são controversos.[35-37]

Quadro 2. Medidas habituais para profilaxia da nefropatia induzida por contraste

1. Hidratação: solução fisiológica (0,9%): 1 ml/kg/h, 6 a 12 horas antes e após o exame ou Bicarbonato de sódio (154 mEq/l): 3 ml/kg, 1 hora antes, e 1 ml/kg/h, por 6 horas após o exame
2. N-acetilcisteína: 600 mg 2 vezes ao dia, 24 horas antes e após o exame (há controvérsia sobre sua eficácia)
3. Contraste de baixa osmolaridade (menor volume possível)

Resumo

O aprimoramento da técnica e dos dispositivos permitiu a drástica redução das taxas de complicações relacionadas ao cateterismo cardíaco, mesmo com a inclusão de pacientes progressivamente mais graves. Entretanto, complicações sérias podem ocorrer durante e após o exame, justificando o pleno esclarecimento de pacientes e familiares a esse respeito. As complicações maiores (óbito, infarto e acidente vascular encefálico) ocorrem em menos de 0,5% dos casos. Entretanto, outras complicações, como a nefropatia induzida por contraste e as complicações vasculares, são mais freqüentes. Deve-se ter em mente que os principais determinantes e fatores de risco de complicações relacionadas ao cateterismo são clínicos e não técnicos e que, portanto, o conhecimento e a implementação de medidas preventivas pelos cardiologistas clínico e intervencionista têm importância vital para diminuir sua ocorrência. O cateterismo cardíaco deve ser sempre realizado por profissionais adequadamente treinados e os casos de maior risco selecionados para os mais experientes, sempre em instituições preparadas para dar suporte e tratamento adequados ao paciente.

Bibliografia

1. Braunwald E, Gorlin R, McIntosh HD, Ross RS, Rudolph AM, Swan HJ. Cooperative study on cardiac catheterization. Introduction. Circulation 1968; 37(5 Suppl):III1-4.
2. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1982; 8(1):5-11.
3. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17(1):5-10.
4. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr., et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 24(2):75-83.
5. Lozner EC, Johnson LW, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. II. An analysis of 218 deaths related to coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17(1):11-4.
6. Laskey W, Boyle J, Johnson LW. Multivariable model for prediction of risk of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 30(3):185-90.
7. Segal AZ, Abernethy WB, Palacios IF, BeLue R, Rordorf G. Stroke as a complication of cardiac catheterization: risk factors and clinical features. Neurology 2001; 56(7):975-7.
8. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis:

a prospective, randomised study. Lancet 2003; 361(9365):1241-6.
9. Busing KA, Schulte-Sasse C, Fluchter S, Suselbeck T, Haase KK, Neff W, et al. Cerebral infarction: incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization – prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. Radiology 2005; 235(1):177-83.
10. Lund C, Nes RB, Ugelstad TP, Due-Tonnessen P, Andersen R, Hol PK, et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. Eur Heart J 2005; 26(13):1269-75.
11. Greenwood MJ, Della-Siega AJ, Fretz EB, Kinloch D, Klinke P, Mildenberger R, et al. Vascular communications of the hand in patients being considered for transradial coronary angiography: is the Allen's test accurate? J Am Coll Cardiol 2005; 46(11):2013-7.
12. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1000 cases. J Am Coll Cardiol 1998; 32(7):1861-5.
13. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. J Am Coll Cardiol 2003; 42(2):211-6.
14. Bashore TM, Gehrig T. Cholesterol emboli after invasive cardiac procedures. J Am Coll Cardiol 2003; 42(2):217-8.
15. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Ahmadi A, Hulsmann M, Koppensteiner R, Larch E, et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography. Radiology 1995; 195(2): 463-6.
16. Butler R, Webster MW. Meralgia paresthetica: an unusual complication of cardiac catheterization via the femoral artery. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 56(1):69-71.
17. Kresowik TF, Khoury MD, Miller BV, Winniford MD, Shamma AR, Sharp WJ, et al. A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Vasc Surg 1991; 13(2):328-33; discussion 33-5.
18. Messina LM, Brothers TE, Wakefield TW, Zelenock GB, Lindenauer SM, Greenfield LJ, et al. Clinical characteristics and surgical management of vascular complications in patients undergoing cardiac catheterization: interventional versus diagnostic procedures. J Vasc Surg 1991; 13(5):593-600.
19. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Campbell A, Chuang YC, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. Circulation 1993; 88(4 Pt 1):1569-78.
20. Krueger K, Zaehringer M, Strohe D, Stuetzer H, Boecker J, Lackner K. Postcatheterization pseudoaneurysm: results of US-guided percutaneous thrombin injection in 240 patients. Radiology 2005; 236(3):1104-10.
21. Kent KC, McArdle CR, Kennedy B, Baim DS, Anninos E, Skillman JJ. A prospective study of the clinical outcome of femoral pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas induced by arterial puncture. J Vasc Surg 1993; 17(1):125-31; discussion 31-3.
22. Morgan R, Belli AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. J Vasc Interv Radiol 2003; 14(6):697-710.
23. Paulson EK, Sheafor DH, Kliewer MA, Nelson RC, Eisenberg LB, Sebastian MW, et al. Treatment of iatrogenic femoral arterial pseudoaneurysms: comparison of US-guided thrombin injection with compression repair. Radiology 2000; 215(2):403-8.
24. Smith SM, Galland RB. Late presentation of femoral artery complications following percutaneous cannulation for cardiac angiography or angioplasty. J Cardiovasc Surg (Torino). 1992; 33(4):437-9.
25. Kelm M, Perings SM, Jax T, Lauer T, Schoebel FC, Heintzen MP, et al. Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: implications for risk stratification and treatment. J Am Coll Cardiol 2002; 40(2):291-7.
26. Tsang TS, Freeman WK, Barnes ME, Reeder GS, Packer DL, Seward JB. Rescue echocardiographically guided pericardiocentesis for cardiac perforation complicating catheter-based procedures. The Mayo Clinic experience. J Am Coll Cardiol 1998; 32(5):1345-50.
27. Arrowood JA, Mullan DF, Kline RA, Engel TR, Kowey PR. Ventricular fibrillation during coronary angiography: the precatheterization QT interval. J Electrocardiol 1987; 20(3):255-9.
28. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, Goldberg LR, Strom BL. Adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risks and predictors of under-reporting. J Clin Epidemiol 1998; 51(1):1-10.
29. Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, Messier RH, Kakkis ED, Stafford-Smith M. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 2005; 102(2):308-14.
30. Tommaso CL. Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 31(4):316-21.
31. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. Am J Kidney Dis 1994; 24(4):713-27.
32. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103(5):368-75.
33. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med 1989; 320(3):143-9.
34. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002; 162(3):329-36.
35. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. Am J Med 2004; 117(12):938-47.
36. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. Am Heart J 2006; 151(1):140-5.
37. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J Am Soc Nephrol 2004; 15(2):407-10.
38. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med 2003; 349(14):1333-40.
39. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165(10):1087-93.
40. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290(17):2284-91.
41. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation 2007; 115(10):1211-7.
42. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(19):2328-34.
43. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cozar R, Mendez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. J Am Coll Cardiol 2007; 49(12):1283-8.

Capítulo 10

Estudo Eletrofisiológico

Cristiano de Oliveira Dietrich
Stevie Jorge Horbach
Angelo Amato Vincenzo de Paola

Pontos-chave

- O estudo eletrofisiológico é um procedimento invasivo útil na investigação das arritmias cardíacas.
- É usado como ferramenta diagnóstica para sintomas não esclarecidos pelos métodos não-invasivos.
- Útil na estratificação de morte súbita em síndromes clínicas específicas.
- Orienta o diagnóstico específico de taquiarritmias ou bradiarritmias, auxiliando na escolha da melhor alternativa terapêutica.
- Os mecanismos das arritmias podem ser definidos pelo procedimento do estudo eletrofisiológico.
- Avanços na tecnologia acrescentaram novas ferramentas auxiliares ao estudo eletrofisiológico.

Introdução

A era atual da eletrofisiologia cardíaca clínica iniciou no final da década de 1960 com a introdução crescente dos laboratórios de eletrofisiologia. As técnicas diagnósticas por cateter foram primeiramente descritas por Sherlag et al. a partir do registro do potencial do feixe de His.[1] A partir daí, houve significativa evolução tecnológica, sendo delineadas as técnicas empregadas na atualidade para elucidação do mecanismo, diagnóstico e terapêutica das arritmias cardíacas.

Neste capítulo, serão abordados de forma prática os componentes necessários para realização do procedimento diagnóstico e, em seguida, as suas indicações clínicas. A utilidade terapêutica por meio da ablação por cateter será discutida posteriormente em outros capítulos deste livro.

Laboratório de eletrofisiologia

O procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar em sala equipada com os seguintes componentes: aparelhagem de hemodinâmica disponível; polígrafo de eletrofisiologia com canais de superfície (ECG de doze derivações) e intracavitários (eletrogramas); gerador de radiofreqüência; estimulador cardíaco com capacidade de ofertar estímulos elétricos básicos e, no mínimo, três extra-estímulos; marca-passo cardíaco temporário; cardioversor-desfibrilador externo; e equipamento de ressuscitação cardiopulmonar. O estudo eletrofisiológico é conduzido por profissionais capacitados e com conhecimento em eletrofisiologia cardíaca.[2-4]

Descrição do procedimento

O paciente deve ser submetido ao estudo em jejum de no mínimo 6 horas e submetido à observação contínua do ECG de superfície, da oximetria de pulso e de pressão arterial não-invasiva ou invasiva. Após assepsia das regiões inguinal direita e/ou esquerda e cervical direita, são realizadas as punções vasculares sob anestesia local pela técnica de Seldinger. Para o estudo eletrofisiológico diagnóstico (EEF), são realizadas com mais freqüência duas a três punções venosas: femoral direita e jugular interna direita. Pelas punções, são alocados os cateteres diagnósticos que são, então, posicionados para registro dos eletrogramas do feixe de His, seio coronário e átrio ou ventrículo direitos. A abordagem das cavidades esquerdas raramente é necessária para estudos somente diagnósticos. Primeiramente, são efetuadas as medidas basais seguidas pela análise das características eletrofisiológicas por meio dos protocolos de estimulação elétrica atrial e ventricular e sob ação farmacológica, como isoproterenol, atropina, adenosina e/ou procainamida. A estimulação elétrica pode ser realizada com decrementos progressivos do ciclo

ou pela introdução de um a três extra-estímulos. Por esses protocolos, são determinadas a função do nó sinusal; a condução atrioventricular, intraventricular e ventrículo-atrial; a refratariedade atrial, ventricular e do sistema de condução, e a indução de taquiarritmias. Após o término do exame, os cateteres e os introdutores são retirados e a hemostasia local é realizada por compressão manual. Repouso absoluto de 4 a 6 horas é recomendado. As complicações são raras para o exame diagnóstico, com taxa de 0,5% a 1%, sendo principalmente relacionadas com danos vasculares ou fenômenos tromboembólicos.[2-4]

Indicações para realização do estudo eletrofisiológico diagnóstico

O EEF tem muita utilidade na prática clínica, tanto para investigação de sintomas não-esclarecidos, como para avaliação de taquiarritmias documentadas ou estratificação de morte súbita. Estas indicações serão resumidas nos próximos parágrafos, baseando-se principalmente nas recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e nos *guidelines* das sociedades européia e norte-americana de cardiologia.[3,5-8]

Palpitações

A palpitação é um sintoma freqüente, podendo estar relacionada, tanto com bradiarritmias, quanto taquiarritmias. A avaliação não-invasiva ou a documentação eletrocardiográfica da arritmia muitas vezes é suficiente para efetuar o diagnóstico e a correlação da arritmia com a sintomatologia. O estudo eletrofisiológico pode ser indicado nos casos em que não houve esclarecimento do sintoma pela investigação não-invasiva. Na Tabela I, estão as recomendações para o EEF.

Tabela I. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico diagnóstico para avaliação de palpitações não-esclarecidas

1.	Palpitação recorrente, com início e término súbito, refratária a tratamento clínico e não-esclarecida pela avaliação não-invasiva (grau A, N2)[3]
2.	Palpitação taquicárdica associada com síncope não-esclarecida pela avaliação não-invasiva (grau A, N2)[3]
3.	Palpitação taquicárdica sem documentação eletrocardiográfica (grau B2, N4)[3]

Síncope

A investigação diagnóstica da síncope em pacientes sem doença cardíaca estrutural é realizada pelos métodos não-invasivos, especialmente as técnicas de monitorização eletrocardiográfica e o teste de inclinação. Nesse cenário clínico, a acurácia diagnóstica do EEF é baixa. No entanto, para pacientes com história de infarto do miocárdio prévio, o EEF pode ser útil para definição diagnóstica nos casos em que o episódio sincopal não está relacionado com evento isquêmico agudo. O estudo eletrofisiológico também é recomendado para a investigação de síncope associada com taquicardia supraventricular e síndrome de Wolff-Parkinson-White pela possibilidade de terapia curativa pela ablação por cateter. A síncope de etiologia cardíaca está relacionada com uma mortalidade de até 30%, necessitando, portanto, de rigorosa investigação e tratamento. As recomendações estão sumarizadas na Tabela II.

Tabela II. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico diagnóstico para avaliação de síncope inexplicada

1.	Síncope em paciente com doença arterial coronária após avaliação de isquemia negativa (classe I)[5]
2.	Síncope em paciente com história de infarto do miocárdio prévia em que se suspeita de taquicardia ventricular (classe I)[8]
3.	Síncope inexplicada em paciente com cardiopatia estrutural ou fração de ejeção reduzida (classe I)[8]
4.	Síncope com avaliação não-invasiva inconclusiva, existindo a suspeita de bradiarritmia ou taquiarritmia como causa (classe IIa)[8]
5.	Pacientes sem cardiopatia estrutural, com síncope recorrente, após investigação não-invasiva (grau B1, N3)[3]
6.	Síncope associada a síndrome de Wolff-Parkinson-White (classe I)[7]

Bradiarritmias

Nas bradiarritmias, a avaliação não-invasiva pelo eletrocardiograma, Holter de 24 horas e teste ergométrico, e a avaliação da resposta cronotrópica com uso de fármacos como atropina ou isoproterenol, associada ao quadro clínico do paciente, são suficientes na maioria dos casos para se determinar a conduta.

Disfunção do nó sinusal

O estudo eletrofisiológico invasivo é restrito para os pacientes nos quais não se consegue documentação eletrocardiográfica dos sintomas ou quando as alterações sugestivas de disfunção sinusal não se correlacionam com os sintomas do paciente. As indicações para EEF nessa situação, descritas na diretriz da SBC, seguem na Tabela III.

Tabela III. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico diagnóstico na disfunção sinusal

1. Pacientes sintomáticos com suspeita de disfunção do nó sinusal após investigação não-invasiva inconclusiva (grau B2, N4)[3]
2. Bradicardia sinusal, sem documentação dos eventos durante avaliação não-invasiva, e suspeita de taquiarritmias como causa dos sintomas (grau B2, N4)[3]

Distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular

A obtenção do registro do eletrograma do feixe de His aumentou a compreensão da fisiopatologia e do prognóstico dos bloqueios atrioventriculares. Dessa forma, a ocorrência de bloqueio da condução atrioventricular acima do feixe de His está relacionada ao bloqueio de segundo grau do tipo I (Mobitz I ou Wenckebach) e a bom prognóstico, ao passo que o bloqueio da condução intra ou infra-hissiano correlaciona-se com o bloqueio de segundo grau do tipo II (Mobitz II) e a evolução para bloqueio atrioventricular total ocorre na maioria das vezes. Os estudos não-invasivos são suficientes para caracterizar o bloqueio atrioventricular, determinar o prognóstico e a conduta em cada situação.

A presença de bloqueio de ramo no eletrocardiograma é comum e funciona como marcador de algum grau de lentificação da condução do impulso elétrico pelo sistema His-Purkinje. Em geral, a evolução para bloqueio atrioventricular total é lenta e precedida por graus menores de bloqueio, ocasionando sintomas que alertem para a progressão da doença. A incidência anual da progressão para BAV varia na dependência da presença de sintomas, sendo de 0,6% a 0,8% para assintomáticos e de 5% a 11% nos pacientes com síncope.[6]

A indicação de EEF fica limitada às seguintes situações (Tabela IV):

Tabela IV. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico nos distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular

1. Bloqueio atrioventricular (BAV) de II e III graus, com marca-passo implantado normofuncionante, nos quais persistam os sintomas e com suspeita de que outra arritmia seja a causa dos sintomas (grau A, N2)[3]
2. BAV de I grau sintomático, com distúrbio na condução intraventricular, em que se suspeita de lesão no sistema His-Purkinje (grau B1, N2)[3]
3. BAV de II grau assintomático, com distúrbio na condução intraventricular (grau B2, N3)[3]
4. Pacientes com bloqueio bifascicular ou trifascicular associados a síncope, nos quais não se tenha documentação de bloqueio atrioventricular como causa desta e não se tenha excluído taquicardia ventricular como responsável pelo evento[6,8]

Taquiarritmias

O registro eletrocardiográfico do episódio de taquicardia sintomática é fundamental para orientar o EEF. O eletrocardiograma de superfície é, em geral, suficiente para a diferenciação ou restrição das arritmias possíveis, para que posteriormente se faça o diagnóstico diferencial no EEF. Quando associada ao Holter de 24 horas, a análise do início e término pode também ser de grande utilidade. A necessidade de diagnóstico diferencial invasivo pode ocorrer, por exemplo, entre taquicardias atriais e por reentrada nodal atípica ou mediadas por via acessória de condução lenta, ou entre taquicardias ventriculares e supraventriculares conduzidas por via acessória ou bloqueios de ramo. Além disso, o EEF proporciona oportunidade de mapeamento e ablação por cateter da arritmia, resultando muitas vezes na cura do paciente. As indicações para EEF nas taquiarritmias seguem na Tabela V.

Tabela V. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico nas taquiarritmias[3]

1. Crises de taquicardia supraventricular freqüentes ou hemodinamicamente mal toleradas, que não respondem ao tratamento ou que o paciente prefira ser submetido ao tratamento não-farmacológico (grau A, N2)
2. Pré-excitação ventricular em pacientes sintomáticos que serão submetidos à ablação cirúrgica ou por cateter (grau A, N2)
3. Pré-excitação ventricular em pacientes assintomáticos, com atividades de alto risco (grau B1, N4)
4. Taquicardia com QRS largo na qual o mecanismo ou a origem da arritmia estão mal definidos por métodos não-invasivos, visando principalmente a terapêutica adequada (grau A, N4)
5. Taquicardia com QRS largo, mesmo que o mecanismo e/ou a origem da arritmia estejam bem definidos por métodos não-invasivos, para melhor definição da terapêutica não-farmacológica (grau A, N4)
6. Taquicardias supraventiculares com condução aberrante ou pré-excitadas claramente definidas por métodos não-invasivos, nas quais se considera a opção de terapia não-medicamentosa (grau A, N4)

Avaliação de morte súbita

O EEF é utilizado para documentar a indução de taquicardia ventricular, guiar ablação, avaliar o efeito de agentes, avaliar os riscos de taquicardia ventricular recorrente e morte súbita, avaliar a perda de consciência em pacientes selecionados com arritmias suspeitas de serem a causa do evento e acessar indicações para terapia com cardioversor-desfibrilador implantável.

Para a avaliação de arritmias ventriculares, a estimulação ventricular é realizada com ciclo basal de 600 a 400 ms e até três extra-estímulos no ápice e via de saída de VD, com energia duas vezes superior ao limiar

diastólico, com e sem infusão de isoproterenol. A prematuridade do extra-estímulo é aumentada até atingir o período refratário ventricular ou a indução de taquicardia ventricular sustentada. Seqüências de ciclo longo-curto também podem ser testadas.

É recomendado nas situações mostradas na Tabela VI.

Nos pacientes com miocardiopatia dilatada, o EEF tem papel menor na avaliação e no manejo da taquicardia ventricular. Isto está relacionado à baixa indução, reprodutibilidade e o valor preditivo da taquicardia ventricular induzida.

O EEF não apresenta utilidade nos pacientes com síndrome do QT longo para estratificação de risco.

Não há evidência convincente que o EEF tenha papel importante na identificação de pacientes com alto risco de morte súbita na miocardiopatia hipertrófica.

Tabela VI. Recomendações para realização do estudo eletrofisiológico na avaliação de morte súbita

1.	Avaliação diagnóstica de pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, com sintomas sugestivos de taquiarritmias ventriculares, incluindo palpitações, pré-síncope e síncope (classe I)[8]
2.	Paciente assintomático com síndrome de Brugada tipo I espontâneo (classe IIa) ou induzido por droga (classe IIb), com história familiar de morte súbita[11]
3.	Paciente com síndrome de Brugada sintomático, para avaliação de arritmia supraventricular[1]
4.	Estratificação de risco de pacientes portadores de síndrome de Brugada assintomáticos e sem história familiar maligna, ou seja, síncope e morte súbita (grau B2, N4)[3]

Novas ferramentas para auxílio do estudo eletrofisiológico

Nos últimos anos, grandes avanços ocorreram nas tecnologias para procedimentos diagnósticos na cardiologia. No campo da eletrofisiologia cardíaca, podemos enumerar os métodos de mapeamento eletroanatômico (MEA) e de ecocardiografia intracardíaca (EIC). Esses exames são auxiliares ao procedimento eletrofisiológico convencional, sendo principalmente úteis durante a terapia percutânea de arritmias complexas, como a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular associada com doença cardíaca estrutural.

Basicamente, os sistemas de MEA permitem a construção virtual da câmara cardíaca envolvida na gênese do distúrbio do ritmo. Os mapas de ativação, propagação e voltagem permitem a elucidação do mecanismo da arritmia, contribuindo, sobretudo, para a diferenciação entre taquicardias focais ou por reentrada (Figura 1). Já a EIC contribui com infor-

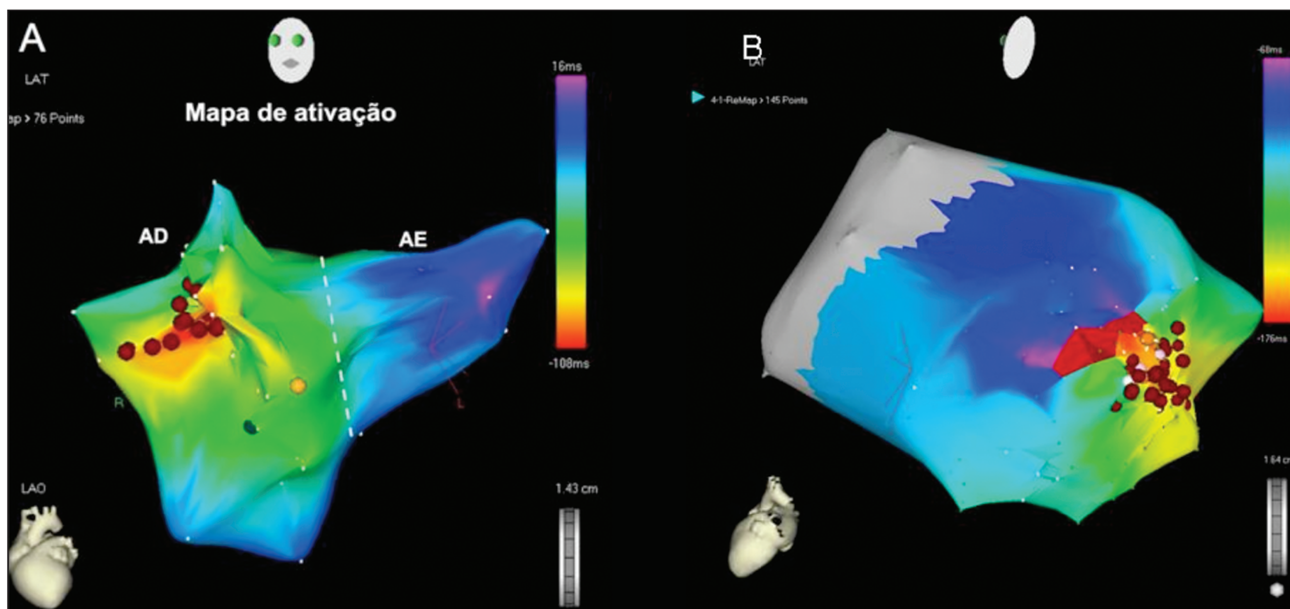


Figura 1. Mapeamento eletroanatômico demonstrando dois mecanismos diferentes das taquiarritmias. Em A, um mecanismo focal com a ativação mais precoce (inicial) representada pela cor vermelha e tardia (final), pela púrpura. Já em B, uma taquicardia ventricular por reentrada utilizando uma cicatriz epicárdica é demonstrada. A reentrada é caracterizada por um circuito em que a frente de onda encontra-se num ponto crítico – representado pelo encontro do vermelho (ativação precoce) com o púrpuro (ativação tardia).

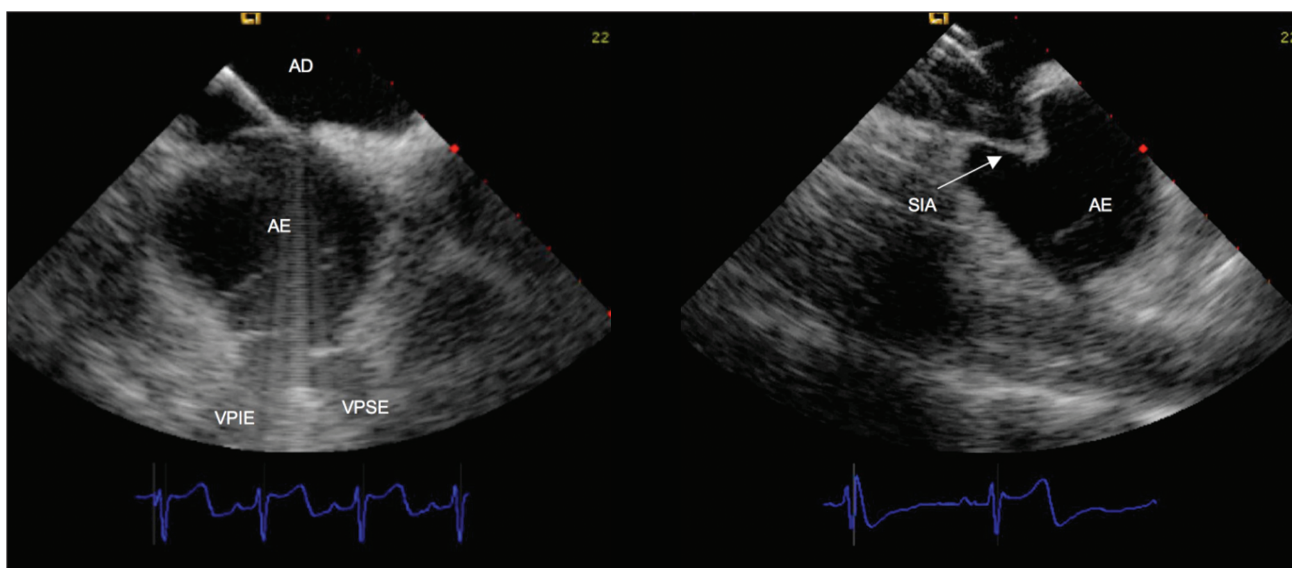


Figura 2. Imagens do ecocardiograma intracardíaco com demonstração da anatomia do átrio esquerdo (AE) e das veias pulmonares esquerdas (superior = VPSE e inferior = VPIE). Na imagem da direita, há demonstração da punção transeptal (SIA = septo interatrial, fossa oval), observando-se a formação de uma tenda no septo.

mações sobre anatomia das câmaras cardíacas por meio das técnicas ecocardiográficas usuais. Além disso, auxilia na realização da punção transeptal e monitorização de potenciais complicações durante a ablação por cateter (Figura 2).

Resumo

O estudo eletrofisiológico invasivo possibilitou a compreensão do mecanismo das bradiarritmias e das taquiarritmias clínicas e racionalizou suas terapêuticas. Sua utilização propedêutica é importante na investigação dos fenômenos clínicos secundários a uma alteração do ritmo cardíaco, na estratificação de risco de morte súbita e quando a definição exata de uma taqui ou bradiarritmia é necessária para a terapêutica correta.

Bibliografia

1. Scherlag BJ, et al. Catheter technique for recording His bundle activity in man. **Circulation** 1969; 39:13-8.
2. Josephson ME. Electrophysiologic investigation: technical aspects. In: **Clinical cardiac electrophysiology, techniques and interpretations.** 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002; 1-18.
3. Cruz F, Scannavaca MI, Rassi S, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. **Arq Bras Cardiol** 2002; 79:7-50.
4. Tracy CM, Akhtar M, Packer D, et al. ACC/AHA Update of the clinical competence statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion. **J Am Coll Cardiol** 2006; 48:1503-17.
5. Strickberger, et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. **J Am Coll Cardiol** 2006; 47:473-84.
6. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, et al. ESC Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. **Europace** 2007; 9:959-98.
7. Blomström-Lundqvist, Scheinman, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. **J Am Coll Cardiol** 2003; 42:1493-531.
8. Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. **Circulation** 2006; 114:e385-e484.
9. Zipes DP, et al. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 4th ed. Philadelphia: **Saunders**, 2004.
10. Ellenbogen K, et al. Clinical cardiac pacing, defibrillation and resynchronization therapy. 3th ed. Philadelphia: **Saunders**, 2007.
11. Antzelevitch C, et al. Brugada syndrome. Report of the Second Consensus Conference. **Circulation** 2005; 111:659-70.

Capítulo 11

Ultra-som Intracoronário e Mensuração da Reserva de Fluxo Coronário (FFR)

J. Ribamar Costa Jr.
Andrea Abizaid
Alexandre Abizaid

Pontos-chave

- O ultra-som intracoronário baseia-se na análise morfológica/quantitativa do ateroma e utiliza-se do princípio da reflexão da onda sonora para formação de suas imagens.
- É possível caracterizar três diferentes tipos de placa ateromatosa ao ultra-som: lipídica, fibrosa e calcificada.
- Áreas luminais < 4,0 mm^2 associadas a acúmulo de placa > 70% em artérias epicárdicas maiores (terço proximal e médio da artéria descendente anterior, circunflexa e coronária direita) em geral representam estenoses significativas no leito coronário. Para avaliação de tronco de coronária esquerda, a área luminal dita crítica situa-se entre 5,5 e 6,0 mm^2.
- A reserva de fluxo coronária (FFR) utiliza-se da diferença de pressão através da estenose coronária durante a hiperemia máxima para determinar, de forma fisiológica (reproduz o esforço), a significância da obstrução no leito arterial.
- Lesões coronárias com valores de FFR < 0,75 são consideradas causadoras de isquemia no território avaliado.
- A presença de múltiplas estenoses no mesmo vaso dificulta a identificação da lesão causadora de isquemia e reduz a acurácia do método.
- FFR > 0,90 em geral se associa com bom prognóstico após a intervenção percutânea coronária.

Introdução

Tradicionalmente, a angiografia coronária quantitativa constitui-se na primeira modalidade de imagem utilizada com o propósito de avaliar a doença aterosclerótica coronária.[1,2]

Entretanto, logo foi compreendido que a aterosclerose não é uma doença da luz vascular e que a angiografia, por se tratar de uma representação bidimensional da silhueta do lúmen vascular, apresenta notória limitação na quantificação da extensão e distribuição do processo aterosclerótico, sobretudo na avaliação de sua progressão ao longo do tempo.[3]

Nas últimas décadas, vários métodos invasivos e não-invasivos foram desenvolvidos com o propósito de favorecer o diagnóstico mais preciso da doença coronária e, com isso, garantir um tratamento mais propício. Entre as modalidades emergentes de diagnóstico em cardiologia intervencionista, duas merecem destaque especial: o ultra-som intracoronário (USIC) e a medida de reserva de fluxo coronário (RFF). Embora acessem a doença coronária de perspectivas diferentes (análise morfológica *versus* avaliação funcional do ateroma), estas duas modalidades de igual maneira têm seu uso consagrado para avaliação de ateromas de gravidade intermediária à angiografia. Além disso, ambos os métodos têm sido utilizados para guiar e otimizar os resultados dos procedimentos percutâneos.

Neste capítulo, será feita a análise pormenorizada destas duas modalidades de avaliação da doença coronária, inicialmente detalhando seus princípios básicos e forma de realização e, por fim, dando especial ênfase à suas aplicações na sala de cateterismo.

Ultra-som intracoronário

O ultra-som intracoronário (USIC) constitui-se em uma modalidade tomográfica de imagem que possibilita caracterizar com bastante acurácia, *in vivo*, a parede vascular normal e as placas ateroscleróticas. Desde sua introdução na prática clínica, em 1989, por Yock et al., esta modalidade de imagem passou a representar

uma importante ferramenta da cardiologia intervencionista, auxiliando a melhor compreensão da doença arterial coronária.[4,5] Na atualidade, sua aplicabilidade estende-se desde a pesquisa clínica até a prática intervencionista diária, auxiliando na decisão de intervir e também guiando o procedimento percutâneo a fim de otimizar seu resultado. A seguir, detalharemos a técnica de obtenção de imagem com USIC, a interpretação das imagens e as indicações desta modalidade de imagem na prática clínica.

Tipos de cateter e técnica de obtenção da imagem

São dois os tipos básicos de cateter de USIC disponíveis comercialmente: o sólido e o mecânico (Figura 1).

No cateter sólido há 64 transdutores dispostos radialmente em sua ponta, cada um contendo um cristal de cerâmica em seu interior. Esses transdutores têm sua rotação e acionamento controlados de forma eletrônica. No cateter mecânico há um único transdutor na ponta de um cabo flexível que gira 360º. Esse transdutor único possui um cristal de cerâmica capaz de produzir até 1.800 revoluções por minuto para gerar a imagem (trinta imagens por segundo).

O sinal do ultra-som é produzido pelo estímulo elétrico do cristal de cerâmica localizado no interior do transdutor. Uma vez estimulado, este cristal se expande e contrai gerando uma onda ultra-sonográfica que é emitida em direção ao tecido a ser analisado. Parte desta onda é refletida de volta ao transdutor e convertida em imagem (Figura 2). As diferentes amplitudes de reflexão da onda ultra-sonográfica permitem a distinção

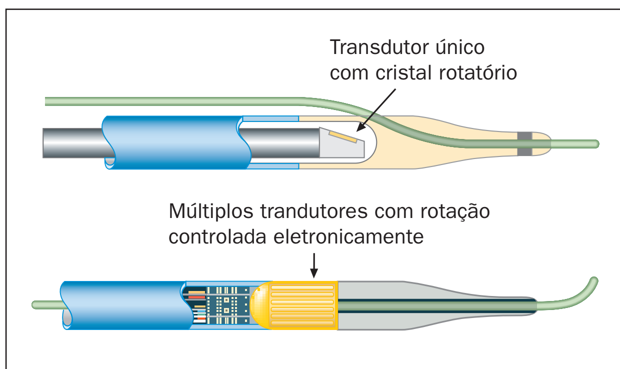


Figura 1. Ilustração esquemática dos dois tipos básicos de cateteres de USIC disponíveis em nosso meio: acima, o cateter mecânico com seu transdutor único contendo um cristal de cerâmica capaz de realizar 1.800 rotações por minuto para gerar sinal de ultra-som. Abaixo, o cateter sólido (ou eletrônico) com seus 64 transdutores dispostos em círculo, cada um contendo um cristal de cerâmica em seu interior e tendo seu acionamento eletronicamente controlado.

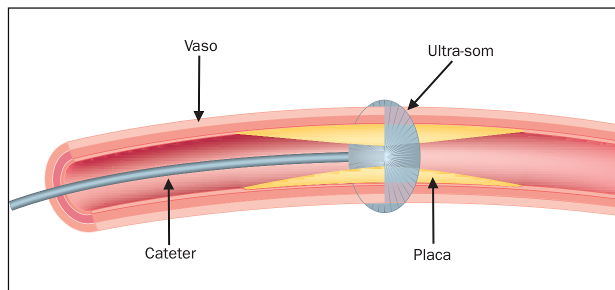


Figura 2. Exemplo de como é gerada a imagem do USIC: uma vez posicionado ao nível da placa aterosclerótica a ser avaliada, o cateter é acionado e o cristal de cerâmica, após receber estímulo elétrico, converte essa energia em onda de ultra-som que é emitida em todas as direções ao ateroma (raio de 360º) e então refletida para formação da imagem monocromática através das diferentes amplitudes.

em escalas de cinza (monocromática) dos diferentes componentes da artéria e do ateroma.

Os cateteres hoje disponíveis para uso intracoronário têm sua freqüência variando entre 20 a 40 MHz, e são capazes de obter uma resolução axial de 120 a 150 µm. A resolução lateral em média é de 250 µm para vasos epicárdicos maiores (terço proximal e médio da artéria descendente anterior, circunflexa esquerda e coronária direita). Quanto a seu calibre, os cateteres variam de 2.6 a 2.9 French (≅ 1,0 mm), sendo compatíveis com cateteres-guias de 6 French (embora os novos cateteres-guias de 5 French, com luz interna ampliada, também já possibilitem a execução do exame com USIC). Na atualidade, temos disponíveis no Brasil comercialmente um cateter sólido de 20 MHz (EagleEye®, *Volcano Therapeutics*) e um cateter mecânico de 40 MHZ (Atlantis SR Pro®, *Boston Scientific Corporation*). Aguarda-se a liberação para uso clínico do cateter mecânico de 45 MHz desenvolvido pela *Volcano Therapeutics* e já disponível nos Estados Unidos.

O estudo com USIC deve ser realizado após injeção endovenosa de heparina (100 U/kg) e administração intracoronária de nitroglicerina (0,1 a 0,2 mg). Em seguida, o cateter de USIC é avançado até aproximadamente 10 mm distal do segmento que se deseja avaliar e inicia-se a aquisição contínua das imagens.

Embora possa ser realizado o recuo manual do cateter, a utilização de dispositivos de tração automática (*pullback*) permite não só quantificar a extensão das lesões como também realizar reconstruções e análises tridimensionais (volumétricas) do segmento avaliado. Em geral, o recuo automático é realizado a velocidade constante de 0,5 ou 1,0 mm/s. Os exames de ultra-som são arquivados em fitas de vídeo de alta resolução ou preferencialmente em mídias digitais (CD ou DVD), permitindo análise posterior *off-line* em laboratórios

especializados. A técnica de recuo manual deve ser reservada para avaliação de lesões aorto-ostiais ou quando se deseja concentrar a análise em um ponto específico da coronária.

Interpretação da imagem

Em geral, o USIC permite a visualização e a caracterização das três camadas arteriais em coronárias não-doentes (Figura 3):[6,7] íntima, que é basicamente composta de células endoteliais, células musculares lisas e matriz extracelular, com espessura variando entre 150 e 200 µm e separada da camada média pela membrana elástica interna; média, que é composta essencialmente por células musculares lisas, elastina e colágeno, com espessura de aproximadamente 100 a 350 µm e delimitada pela membrana elástica externa, e; adventícia, composta basicamente de tecido fibroso, com espessura variando de 300 a 500 µm e delimitada externamente pela gordura epicárdica. Uma diferença na impedância acústica dos componentes de cada camada permite a identificação destas camadas na maioria dos pacientes. Enquanto a adventícia e a íntima são mais ecorrefletoras ao ultra-som, a camada média, por seu predominante conteúdo muscular, é tipicamente ecoluscente ao USIC. O uso de transdutores de mais baixa freqüência (< 20 MHz), espessura da íntima < 160 µm e elevado conteúdo de colágeno da média por vezes leva a visualização de apenas duas camadas (30% a 50% dos casos).

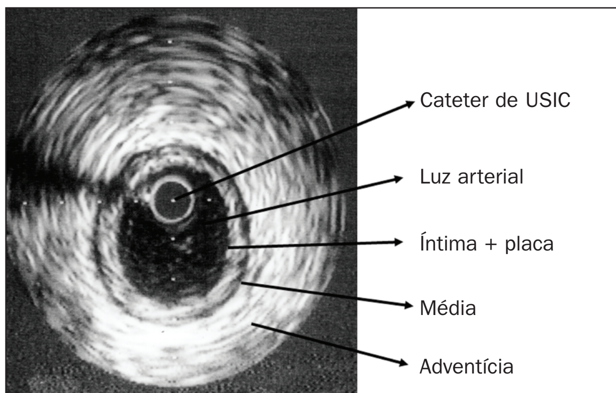


Figura 3. Imagem de secção de coronária humana obtida com uso de USIC. Nota-se com satisfatória nitidez as camadas vasculares presentes na artéria coronária bem como o ateroma. Para detalhes, consultar o texto.

Em artérias doentes, a distinção entre as camadas componentes da parede vascular torna-se mais difícil. Dependendo da composição celular predominante do ateroma, três tipos de placas podem ser identificados ao USIC: lipídica, com aspecto heterogêneo, sendo em geral sonoluscente (brilha menos que a adventícia) (Figura 4A); fibrótica, com aspecto mais homogêneo e ecodensa ao USIC (tanto ou mais ecorreflexiva que a camada adventícia) (Figura 4B), e; calcificada, identificada pelo seu brilho excessivo (hiper-reflexiva das ondas ultra-sonográficas) e pela presença de sombra acústica e, às vezes, por reverberação (Figura 4C). Das três variedades de placa, a calcificada é a que se identifica com mais acurácia ao USIC.[8] É importante notar que estudos comparativos entre angiografia coronária e USIC demonstraram clara superioridade deste último em identificar e caracterizar o cálcio presente na pare-

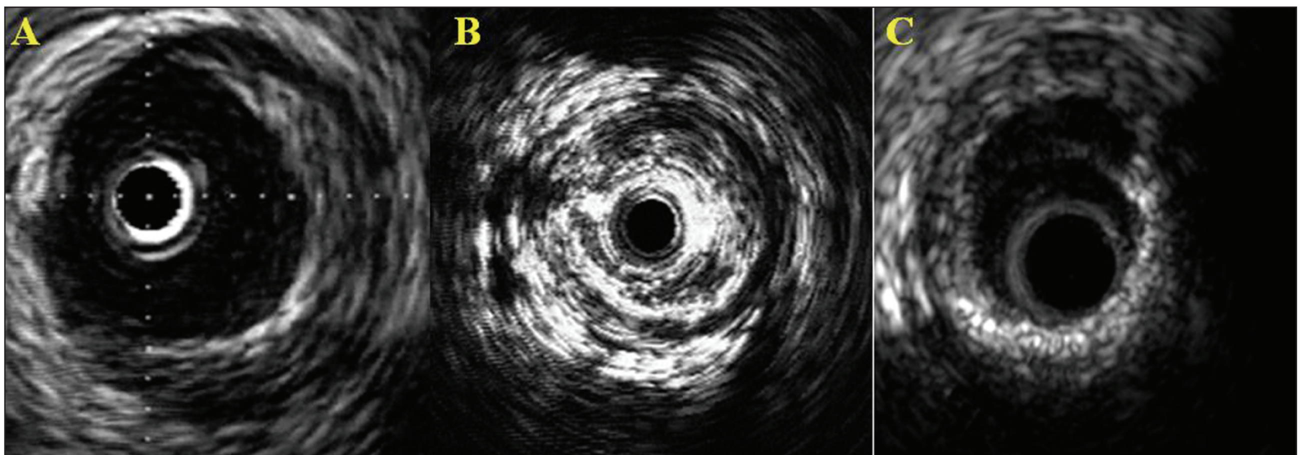


Figura 4. Exemplo dos três tipos básicos de ateroma visualizados ao USIC: (A) placa lipídica, caracteristicamente sonoluscente (menos reflexiva que a adventícia ao seu redor); (B) placa fibrótica, com seu aspecto hiper-reflexivo, produzindo imagem ecodensa (semelhante à adventícia), porém sem sombra acústica, e; (3) placa calcificada, com seu característico brilho excessivo (em geral, superior à adventícia) associado à presença de sombra acústica gerada pelo bloqueio imposto pelo bloco compacto de cálcio à penetração das ondas ultra-sonográficas.

de da artéria coronária.[9] Entretanto, a grande maioria dos ateromas tem composição mista, estando presente simultaneamente em mais de um dos elementos descritos. Nestes casos, a acurácia do USIC reduz-se sobremaneira.

Estudos comparativos entre angiografia coronária e USIC demonstraram ser este último bem mais sensível na detecção da doença aterosclerótica, mesmo em sua fase mais incipiente. Menos de 7% de segmentos ditos "normais" à angiografia realmente o são ao USIC, e a extensão do acometimento vascular pelo processo aterosclerótico é, de forma considerável, superior quando apreciado à ultra-sonografia.[10]

A correlação espacial entre o ateroma identificado ao USIC e sua localização à angiografia coronária é realizada por meio do uso de estruturas de referências facilmente identificadas por ambos os métodos, como a presença de ramos laterais, óstio coronário etc.

Uma importante contribuição do USIC na caracterização do ateroma é a possibilidade de se determinar *in vivo* a presença de remodelamento arterial.[11] Descrito inicialmente em 1987, por Glagov et al.,[12] a partir de estudos em cadáveres humanos, o remodelamento positivo, também chamado de expansivo ou adaptativo, representa a tentativa inicial do vaso de preservar as dimensões de sua luz acomodando o ateroma e prevenindo a isquemia na fase inicial da doença coronária (Figura 5). Em média, o vaso consegue "expandir-se" em até 40% antes que o ateroma comece a obstruir o lúmen vascular. A presença do remodelamento vascular positivo, em geral, não é bem caracterizada à angiografia coronária, levando placas ateroscleróticas muitas vezes bastante significativas a assumirem um aspecto "inocente" ao luminograma bidimensional. Define-se remodelamento vascular positivo pelo aumento da membrana elástica externa na área da lesão em relação ao segmento de referência. Alguns estudos demonstraram sua mais freqüente correlação com placas instáveis de pacientes com síndrome coronária aguda.

Há ainda outro tipo de remodelamento, que embora seja menos freqüente, não é menos importante para a compreensão dos diferentes mecanismos da doença aterosclerótica coronária. Denomina-se remodelamento negativo a diminuição ou retração da membrana elástica externa no local do ateroma quando comparado ao segmento de referência. Sua presença parece se relacionar mais aos quadros coronários estáveis, sendo mais freqüentes em pacientes diabéticos tipo I, em lesões ostiais e após tratamento percutâneo com uso exclusivo de cateter-balão.[13]

A identificação e a caracterização de trombos, placas rotas/ulceradas, dissecções, embora possíveis de serem feitas ao USIC, são bastante imprecisas.

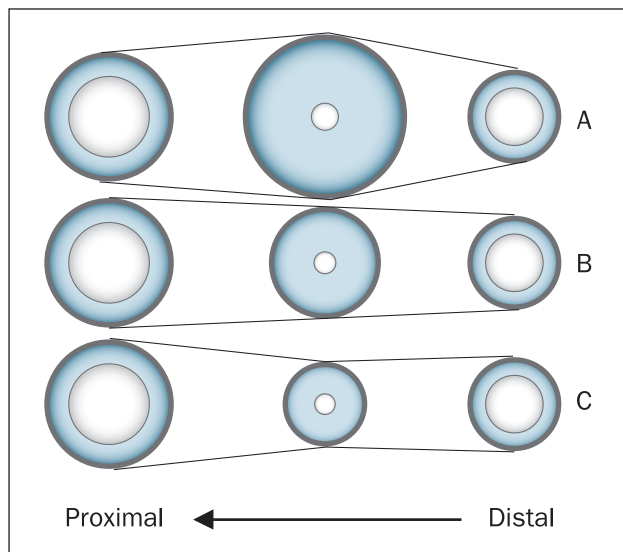


Figura 5. Esquema ilustrativo dos diferentes tipos de remodelamento vascular passíveis de ocorrer no leito arterial coronário: (A) remodelamento positivo ou expansivo, quando a área do vaso no local do ateroma é superior à área do vaso no seguimento de referência proximal; (B) resposta normal do vaso, com aumento progressivo da sua área da porção distal para proximal, e; (C) remodelamento negativo, quando a área vascular no local do ateroma é inferior à área do vaso no seguimento de referência distal.

Principais medidas quantitativas coronárias

Do ponto de vista prático, três segmentos devem ser avaliados de forma quantitativa durante exame com USIC: os segmentos de referência proximal e distal e local de estenose mais crítica da lesão. Por segmento de referência, entende-se que seja a área de aspecto mais normal situada nos 10 mm imediatamente proximal e distal às bordas da lesão coronária. A presença de lesão é definida como o acúmulo de placa aterosclerótica quando comparado com segmento de referência pré-definido. A lesão é dita estenótica quando pelo menos 50% da área luminal está comprometida pelo ateroma.

De acordo com o consenso do Colégio Americano de Cardiologia publicado em 2001,[14] as principais medidas obtidas com USIC são:

- Diâmetro de referência: representa a média aritmética dos maiores diâmetros dos segmentos de referência distal e proximal, sendo expresso em mm. Para obtenção do maior diâmetro deve-se traçar uma reta passando pelo centro do lúmen.
- Área luminal da referência: representa a média aritmética das áreas das referências proximal e distal, sendo expressa em mm^2.
  Cabe lembrar que em algumas situações especiais, como lesões ostiais e bifurcações, não se

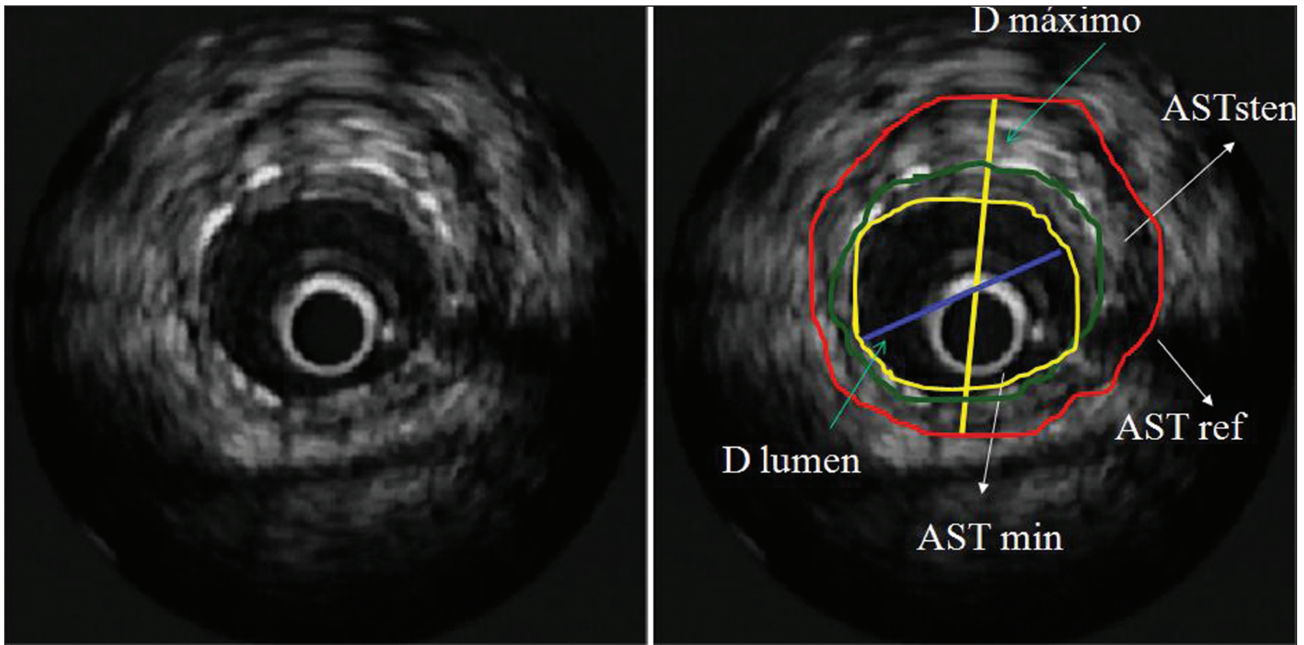


Figura 6. Imagem ilustrativa de corte seccional ao ultra-som intracoronário demonstrando as diferentes medidas possíveis de serem obtidas. À direita observa-se em vermelho o contorno correspondente à área da membrana elástica externa, em verde a área do *stent* e em amarelo a área do lúmen vascular. Observam-se ainda dois diâmetros, um em amarelo, correspondendo ao diâmetro máximo do vaso, e um em azul, representando o maior diâmetro no interior do *stent*. É importante notar que esses diâmetros devem sempre ser desenhados passando pelo centro do vaso e não do cateter. Para mais detalhes, consultar o texto.

dispõem de ambas as referências para calcular a média, devendo ser utilizado o segmento disponível para análise (distal ou proximal).

- Área da membrana elástica externa (MEE): representa a área obtida a partir do delineamento da transição entre a camada média e adventícia, sendo seu valor expresso em mm^2 (Figura 6).
- Área mínima da luz (AML): representa a área obtida a partir do delineamento da transição entre o lúmen e a camada íntima, sendo seu valor também expresso em mm^2 (Figura 6).
- Área da placa + média (P+M): representa a área compreendida entre a membrana elástica externa e o lúmen vascular. Seu valor é expresso em mm^2 e é obtido indiretamente a partir da fórmula: **P+M = MEE – AML.**
- Porcentagem do vaso ocupado pela placa (% placa ou *plaque burden*): obtido indiretamente a partir da fórmula: **% placa** = P+M/MEE.
- Área de estenose do lúmen (AEL): muito confundida com o porcentual do vaso ocupado pelo ateroma. É expressa em mm^2 e calculada a partir da fórmula: **AEL = (área luminal da referência – área mínima da luz)/área luminal da referência.**
- Área do *stent*: área delimitada pelo contorno do *stent*. Expressa em mm^2.
- Expansão do *stent*: obtida através da divisão da menor área no interior do *stent* pelo diâmetro de referência proximal, distal ou médio do segmento tratado.
- Remodelamento vascular (Figura 5): conforme já descrito, este termo refere-se às alterações nas dimensões vasculares secundárias a presença do ateroma. Representa a razão entre a área da membrana elástica externa no sítio máximo da lesão pela área da membrana elástica do segmento de referência (proximal, distal ou média aritmética entre eles). A classificação em remodelamento positivo ou negativo é arbitrária e varia com a metodologia adotada. A classificação mais adotada na prática é a proposta em 1996 por Nishioka et al., segundo a qual o remodelamento é positivo ou expansivo quando a área da membrana elástica no local da lesão é maior que a área da membrana elástica externa no seguimento de referência proximal.[15] Ao contrário, o remodelamento negativo ocorre quando a área da membrana elástica no local da lesão é menor que a área da membrana elástica externa no seguimento de referência distal.

Aplicações clínicas do USIC

Pré-intervenção

O USIC pode ser utilizado antes da intervenção percutânea a fim de avaliar a gravidade da lesão e auxi-

liar na decisão de intervir ou não, bem como na escolha do instrumental a ser utilizado (p. ex., necessidade de pré-dilatação, diâmetro e comprimento do *stent* a ser implantado etc.). A seguir, algumas dessas situações serão descritas.

- Avaliação da gravidade de estenoses coronárias: mesmo com todo o aprimoramento dos equipamentos de cinecoronariografia e a utilização de múltiplas projeções, não é infreqüente o cardiologista se deparar com lesões ateroscleróticas ditas intermediárias ou "duvidosas". Lesões ambíguas à angiografia incluem: (1) lesões de gravidade intermediária (50% a 70%); (2) lesões aneurismáticas; (3) estenoses situadas em óstios; (4) placa aterosclerótica envolvendo ramo lateral de bifurcações; (5) vasos tortuosos; (6) doença no tronco da coronária esquerda; (7) áreas focais de espasmo documentado angiograficamente; (8) placas rotas; e (9) lesões com alteração do fluxo coronário. Ainda que freqüentemente empregado para auxiliar a esclarecer as situações descritas, cabe ressaltar que o USIC não fornece informações sobre a fisiologia coronária, restringindo-se à análise morfológica do ateroma. Estudos *in vivo* com USIC demonstraram que lesões com área luminal < 4,0 mm^2 em vasos epicárdicos maiores (> 3,0 mm, excluindo-se tronco de coronária esquerda), correlacionam-se com isquemia em testes funcionais e, portanto, são passíveis de intervenção percutânea ou cirúrgica. Por outro lado, lesões coronárias com área > 4,0 mm^2 ao USIC se associam a baixa taxa de eventos cardíacos maiores no seguimento clínico tardio, podendo a intervenção percutânea ser preterida em favor do tratamento medicamentoso.[16] Na avaliação do tronco de coronária esquerda, o valor da área luminal no ponto crítico de obstrução, que determinaria a necessidade ou não de intervenção, situa-se entre 5,5 e 6,0 mm^2.[17,18]
- Extensão da lesão: é possível mensurar, com boa acurácia, a extensão do ateroma a ser abordado, definindo como limites seus segmentos de referência proximal e distal. Para tal, é mandatória a utilização de dispositivos automáticos de tração do cateter. A literatura disponível demonstra que há uma discrepância entre as medidas obtidas com USIC quando comparadas a angiografia coronária no que tange a quantificação da extensão da placa aterosclerótica.[19] Além disso, conforme demonstrado por Tanaka et al., pode haver discrepância entre as extensões aferidas com diferentes dispositivos de tração automática dos dois sistemas de USIC comercialmente disponíveis.[20]
- Morfologia da placa: a detecção dos componentes do ateroma com uso do USIC tradicional (monocromático) é passível de ser realizada, porém, com exceção do cálcio, a caracterização dos demais componentes é bastante imprecisa. Entretanto, utilizando-se critérios indiretos validados em estudos clínicos *in vivo*, podemos definir características de instabilidade de ateroma ao USIC. Entre os critérios reconhecidos como característicos de placas instáveis, é possível identificar ao USIC: (1) presença de remodelamento arterial positivo; (2) presença de placas rotas ou ulceradas; (3) micro depósitos de cálcio profundo, ou seja, sem contato direto com lúmen vascular e; (4) estenose superiores a 90%.[21,22] Em alguns casos, ainda pode-se identificar presença de trombo intra-luminal, lagos lipídicos etc.

Por outro lado, a ausência de remodelamento arterial ou o remodelamento arterial negativo associado à presença de extensa quantidade de cálcio superficial compactamente agrupado caracterizaria a placa estável.

Como guia para intervenções percutâneas

O USIC pode ser utilizado tanto para otimizar os resultados da intervenção percutânea, garantindo melhor expansão e aposição do *stent* implantado, como também para detectar complicações decorrentes do procedimento, como dissecções nas bordas da prótese metálica, presença de material residual (trombo etc.) no interior do *stent* etc. Em um estudo clássico, Stone et al. demonstraram que, quando guiados por USIC, havia um supra dimensionamento do balão utilizado em média de 0,5 mm e, em conseqüência, a lesão residual ao final do procedimento era significantemente reduzida (18% *versus* 30%, p < 0,05).[23]

Embora o uso rotineiro do USIC tenha benefícios questionáveis nos resultados de longo prazo após angioplastia coronária com implante de *stents* não-farmacológicos, estudos multicêntricos clássicos com esta modalidade de imagem, como o MUSIC (Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries),[24] CRUISE (Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion),[25] OPTICUS (Optimal Coronary Ultrasound Trial)[26] e RESIST (Restenose after IVUS-guided Stenting)[27] foram fundamentais para definir quais seriam os critérios ótimos para implante destas endopróteses coronárias, e como conseguinte, como diminuir a probabilidade de complicações do tipo trombose/reestenose. Entre estes critérios destacam-se dois:

- Expansão ótima do *stent*: critério quantitativo segundo o qual a área mínima no interior do *stent* implantado deve atingir pelo menos 80% da média das áreas luminais dos segmentos de referência proximal e distal ou uma área absoluta superior a 7,5 mm^2.
- Aposição completa das hastes dos *stents*: critério qualitativo segundo o qual todas as hastes dos *stents* devem estar apostas à parede vascular ou ao ateroma.

Cabe ressaltar que na fase atual da intervenção percutânea, com uso cada vez mais difundido dos *stents* farmacológicos, novos critérios de implante ótimo es-

tão em desenvolvimento. Este assunto será abordado com mais detalhes adiante neste capítulo.

Outra importante contribuição do USIC à cardiologia intervencionista diz respeito à compreensão dos mecanismos de reestenose após o tratamento percutâneo de lesões coronárias. Graças a estudos seriados com esta modalidade de imagem, sabe-se hoje que o remodelamento arterial negativo e a retração elástica aguda constituem as principais razões do fracasso das intervenções percutâneas exclusivamente com cateter-balão.[28] Por outro lado, a introdução dos *stents* metálicos praticamente aboliu estes dois mecanismos de reestenose. O USIC demonstrou que o resultado obtido ao final do procedimento é o principal preditor de sucesso da intervenção com *stent*, e a resposta endotelial exacerbada, na forma de proliferação neointimal excessiva, constitui-se no principal mecanismo de reestenose neste cenário da intervenção percutânea.[29]

Por fim, na abordagem de lesões reestenóticas, o USIC parece fundamental como forma de identificar a expansão inadequada do *stent* no procedimento inicial e precisar a extensão da hiperplasia e as dimensões do vaso tratado a fim de propiciar escolha de instrumental mais adequado para nova intervenção.

Ultra-som na era dos *stents* farmacológicos

Conforme mencionado no tópico anterior, o USIC desempenhou papel fundamental na compreensão do modo como atuam os *stents* não-farmacológicos e as razões dos insucessos desta endoprótese. Na fase atual, em que grande quantidade de novas plataformas, polímeros e fármacos anti-proliferativos estão sendo testados, o USIC passou a desempenhar papel crucial na comparação da eficácia destes novos sistemas para tratamento percutâneo da doença aterosclerótica coronária. Porém, no que se refere aos dois mais antigos *stents* farmacológicos disponíveis para uso comercial no Brasil, o revestido com Sirolimus (Cypher®, Cordis - Johnson & Johnson) e o revestido com Paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific Corporation), já se dispõe de informações ultra-sonográficas mais detalhadas que permitem compreender um pouco mais sobre seu modo de atuação e a razão dos insucessos. Devido a maior disponibilidade de dados científicos publicados, nesta seção serão analisados somente estes dois sistemas.

Inicialmente, no que tange a proliferação neointimal, desde os estudos iniciais com Cypher®, já ficou demonstrado o potente efeito anti-proliferativo do Sirolimus. O estudo RAVEL (Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization) demonstrou, ao fim de seis meses, um percentual médio de obstrução de 1 ± 3% no interior de *stents* eluídos em Sirolimus comparado com 29 ± 20% no grupo controle tratado com *stent* não farmacológico do tipo Bx-Velocity® (p < 0,001).[30] Mesmo em pacientes diabéticos, tidos como "calcanhar-de-Aquiles" da intervenção percutânea, estes novos *stents* demonstraram clara superioridade em inibir a proliferação neointimal (0,82 ± 1,38% *versus* 30,2 ± 22,9% para o grupo controle, p = 0,008).[31] Independente do aumento do grau de complexidade das lesões, o potente efeito deste *stent* farmacológico ficou patente no estudo SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in Coronary Lesions), no qual ao fim de nove meses, observou-se uma redução de 33,4% para 3,4% no volume de hiperplasia neointimal no interior destes *stents* (p < 0,001).[32] Ao contrário dos *stents* não-farmacológicos, em que a maior concentração de tecido neointimal ocorre no centro da endoprótese, este estudo demonstrou uma tendência a maior formação de tecido neointimal nas bordas do *stent* Cypher®.[33] Outra interessante característica observada após emprego de *stents* eluídos em Sirolimus foi que, ao contrário dos *stents* não-farmacológicos que apresentam pico de formação de hiperplasia intimal aos seis meses do procedimento e a partir daí a quantidade deste tecido tende a estabilizar ou até mesmo discretamente diminuir, em um estudo conduzido em nossa instituição com 14 pacientes submetidos a USIC seriado, observou-se percentual de hiperplasia de 2,2% ao fim de um ano do procedimento, com aumento para 3,3% aos dois anos e 5,7% ao fim de quatro anos.[34-36]

Os estudos com o *stent* revestido com Paclitaxel demonstraram resultados iniciais também bastante estimulantes. No estudo TAXUS-II, ao fim de seis meses, observou-se um volume de obstrução no interior do *stent* de 7,8 ± 9,9% (*versus* 20,5 ± 16,7% para o grupo controle tratado com *stent* não-farmacológico, p < 0,0001).[37] Aumentando a complexidade das lesões, mantiveram-se os bons resultados conforme demonstrado no estudo TAXUS-IV, em que, ao fim de nove meses, o percentual de obstrução no interior do *stent* com fármaco foi de 12,2 ± 12,4% contra 29,4 ± 14,0% para o grupo controle sem fármaco (p < 0,0001).[38] Em ambos os estudos, o padrão de distribuição do tecido neointimal no interior do *stent* foi praticamente homogênio, sem predomínio de tecido hiperplásico nas extremidades ou centro da endoprótese.[39] Por fim, no estudo TAXUS-V, o mais complexo da série randomizada com Paclitaxel, o percentual de obstrução do *stent* farmacológico foi de 13,2 ± 12,0% comparado com 31,8 ± 15,1% do grupo controle sem fármaco (p < 0,0001).[40] Embora haja escassez de dados de USIC de longo prazo (> 1 ano) com *stent* Taxus, uma publicação recente mostrou que entre os pacientes do estudo TAXUS-II que foram submetidos a reestudo ultra-sonográfico, ao fim de dois anos (apenas 32% da população inicial) houve um aumento da hiperplasia intimal após o primeiro ano de tratamento (de 0,64 ± 0,81 mm^2 para 0,94 ± 0,76 mm^2 [p = 0,01], entre os que receberam a formulação de liberação lenta, e de 0,66 ± 0,83 mm^2 para 1,06 ± 0,9 mm^2 [p = 0,009], para os que receberam a formulação de liberação moderada).[41]

Outra importante contribuição do USIC é no que diz respeito à compreensão dos mecanismos que podem levar a falência do procedimento percutâneo, manifesta mais especificamente pela reestenose e trombose da endoprótese com fármaco.

Em sub-análise do estudo FIM, Sonoda et al. demonstraram que uma área do *stent* Cypher® pós-procedimento ≤ 5,0 mm² se correlacionou com 90% das reestenoses observadas naquela população.[42] Em outro estudo com 550 pacientes (670 artérias tratadas), Hong et al. observaram que a área do *stent* Cypher® ≤ 5,5 mm² e extensão da endoprótese > 40 mm constituíam fortes preditores ultra-sonográficos de reestenose angiográfica.[43] Takebayashi et al., analisando 33 *stents* Cypher® que evoluíram com reestenose ou trombose, demonstraram que em 67% dos casos, a área final no interior do *stent* era ≤ 5,0 mm².[44] Um dado preocupante demonstrado por Costa Jr. et al. é que 25% dos *stents* farmacológicos implantados em casos não selecionados ("mundo real") não atingem ao USIC a área mínima de 5,0 mm², a despeito do resultado satisfatório à angiografia coronária.[45] Esse percentual pode se elevar ainda mais quando analisamos lesões mais complexas. Costa et al., estudando com USIC lesões em bifurcações tratadas com a técnica de *crush*, demonstraram que em 82% dos casos a área final na origem do ramo lateral tratado com *stent* Cypher® era ≤ 5,0 mm².[46] O uso da técnica de pré-dilatação com uso de cateteres-balões convencionais não parece otimizar os resultados agudos do procedimento, conforme demonstrado por Costa Jr. et al. Em análise com USIC de 299 pacientes tratados com Cypher® e Taxus® implantados diretamente (n = 145) ou com pré-dilatação (n = 154), não houve implemento significante na área final mínima no interior do *stent*, independente da modalidade de implante adotada.[47]

O USIC também pode ser utilizado para avaliar a resposta vascular ao implante de *stents* com fármacos. Análises tardias de pacientes que receberam *stents* Cypher® ou Taxus® demonstram a ocorrência em alguns deles de remodelamento vascular positivo no local tratado, levando ao surgimento de má-aposição tardia dos *stents*. A incidência deste fenômeno varia bastante entre as diversas séries reportadas. Sua ocorrência após uso do *stent* Cypher® tem sido descrita entre 5,1% e 13,2% e entre 5,4% e 8,7% após uso de Taxus®.[48-51] Embora a maioria dos estudos não demonstre implicação clínica deste achado no seguimento de um ano, duas publicações recentes demonstram que a ocorrência de má-aposição adquirida de forma tardia pode se correlacionar com trombose muito tardia (após um ano) de *stents* Cypher® e Taxus®. Em estudo com treze pacientes com trombose tardia (> 1 ano) de *stent* Cypher® ou Taxus®, Cook et al. identificaram a presença de má-aposição tardia em 77% deles.[52] Em estudo conduzido por nosso grupo, Siqueira et al., analisando com USIC 195 pacientes tratados com estes dois tipos de *stents* farmacológicos e acompanhados clinicamente por até cinco anos, demonstraram presença de má-aposição tardia em dez pacientes, sendo que destes, dois apresentaram trombose bastante tardia das endopróteses, evoluindo com infarto agudo do miocárdio após o primeiro ano da intervenção.[49]

No que se refere à má-aposição aguda, ou seja, aquela já observada ao final do procedimento, sabe-se que sua ocorrência está mais associada a fatores técnicos relacionados ao procedimento (presença de lesão calcificada, sub-expansão da endoprótese etc.). Até o presente, não há evidência científica que aponte para um risco maior de eventos clínicos entre os pacientes nos quais a má-aposição aguda é evidenciada.[49,53]

Uso clínico do ultra-som intracoronário na prática contemporânea

Embora não represente uma indicação formal, acredita-se que alguns subgrupos de doentes e lesões beneficiar-se-iam do uso sistemático do USIC para guiar a intervenção percutânea (Tabela I). Sempre que há alto risco para trombose ou reestenose do *stent* ou quando a falência do procedimento percutâneo põe em risco a vida do paciente (p. ex., angioplastia de tronco de coronária esquerda não-protegida), recomenda-se o uso desta modalidade de imagem a fim de otimizar a expansão do *stent* implantado e o resultado final da intervenção percutânea.

Limitações do ultra-som intracoronário

Uma série de fatores tem limitado o uso rotineiro do USIC na prática intervencionista, sendo os que mais se sobressaem o elevado custo do cateter, a demora em

Tabela I. Indicações do USIC para guiar intervenções coronárias percutâneas

Pacientes considerados de alto risco para trombose/reestenose
1. Insuficiência renal
2. Pacientes que não possam manter terapia antiplaquetária dupla pelo mínimo de tempo preconizado
3. Diabete melito
4. Disfunção ventricular esquerda grave
Lesões consideradas de alto risco para trombose/reestenose
1. Tronco de coronária esquerda
2. Bifurcações
3. Lesões ostiais
4. Vasos finos
5. Lesões longas
6. Tratamento de reestenose de *stents* farmacológicos ou não

preparar o equipamento, a curva de aprendizado necessária para adequada interpretação das imagens, especialmente em centros com menor volume de procedimentos e, sobretudo, a falta de evidências clínicas mais robustas de que o seu uso sistemático poderia melhorar os resultados tardios das intervenções percutâneas.

No que se refere às limitações do equipamento hoje disponível, ressalta-se a incapacidade dos atuais cateteres em ultrapassarem diâmetros luminais inferiores a 1,0 mm. Ainda, os transdutores atuais têm uma resolução máxima variando entre 120 e 150 μm, o que impossibilita a visualização das chamadas placas vulneráveis, com destaque para o fibroateroma de capa fina, ou seja, aquela placa rica em conteúdo lipídico separado do lúmen por uma capa fibrosa de espessura ≤ 60 μm. Esta limitação pode em breve ser superada com o uso do ultra-som com radiofreqüência (Histologia Virtual®, Volcano Therapeutics), porém, estudos neste sentido ainda estão em andamento. Novas modalidades de imagem, como a tomografia óptica por coerência, podem auxiliar na detecção das placas vulneráveis, graças a sua superior resolução axial (10 a 50 μm).

Ainda assim, o USIC continua desempenhando um papel central não só na tomada de decisão clínica, mas também como importante ferramenta de pesquisa, sendo hoje fundamental para comparação da eficácia de novos dispositivos terapêuticos em cardiologia intervencionista.

Reserva de fluxo fracionada

Desde o trabalho pioneiro de Gould et al., publicado em 1982, estabeleceu-se a relação entre a resistência de fluxo sangüíneo coronário e o grau de obstrução do conduto, compreendendo-se a fisiologia coronária e desenvolvendo-se métodos para sua avaliação.[54] Entre estes aparatos invasivos, cita-se os transdutores de pressão e de Doppler montados em fios-guias de 0,014 polegada de diâmetro, desenvolvidos para auxiliar o cardiologista na tomada de decisão frente a lesões consideradas intermediárias ou moderadas à angiografia coronária.[54]

Ao contrário do ultra-som intracoronário que permite uma análise morfológica da placa aterosclerótica, a medida da reserva de fluxo fracionada (RFF) avalia a resposta fisiológica da coronária frente à presença da estenose epicárdica.

Nos próximos parágrafos, será discutida a influência das estenoses coronárias no fluxo sangüíneo coronário, os princípios básicos da mensuração da RFF e suas principais aplicações clínicas.

Fatores que influenciam a dinâmica do fluxo coronário

Existe direta correlação entre grau de estenose e resistência ao fluxo coronário. A resistência ao fluxo modifica-se exponencialmente com a alteração na área luminal da artéria e linearmente com o comprimento da lesão. Outros fatores que também podem interferir nesta dinâmica são a rigidez e a distensibilidade das artérias coronárias, forma do orifício de entrada e saída da estenose e alterações dinâmicas no grau de obstrução da luz vascular como resultado da alteração na agregação plaquetária e formação de trombos.

De acordo com princípios físicos de dinâmica de fluidos, sempre que um líquido atravessa um obstáculo (estenose), há uma perda de pressão (energia), que pode ser mensurada pela fórmula simplificada de Bernoulli: $\mathbf{\Delta P = (1{,}8 \times Q/d_{est}^4) + (6{,}1 \times Q^2/ d_{est}^4)}$, em que **ΔP** representa a queda de pressão ao ultrapassar a estenose, medida em mmHg, **Q** representa o fluxo sangüíneo através da estenose, expresso em mm/s, e $\mathbf{d_{est}}$ corresponde ao diâmetro mínimo da estenose no lúmen coronário, expresso em mm.

Essa fórmula deixa claro que o elemento determinante da queda de pressão através da estenose mais importante é o diâmetro luminal mínimo da estenose ($\mathbf{d_{est}}$), sendo a queda no gradiente pressórico inversamente proporcional à quarta potência do $\mathbf{d_{est}}$. Portanto, a menor modificação neste diâmetro pode levar a significantes alterações hemodinâmicas.

Por outro lado, o comprimento da lesão tem impacto apenas modesto na fisiologia coronária. Porém, diante de lesões bastante extensas (> 20 mm), a ocorrência de fluxo turbulento pode levar a perda de pressão através da estenose, produzindo alterações hemodinâmicas do fluxo coronário.

A repercussão hemodinâmica do grau de estenose coronário também varia em função de quanto a resistência ao fluxo pode ser compensada pela dilatação da micro-circulação distal a estenose. Sabe-se que o fluxo coronário em um indivíduo em repouso permanece constante até que haja uma obstrução superior a 85% a 90%. Por outro lado, ao esforço, estenoses coronárias de 45% a 60% já podem levar a uma redução da resposta hiperêmica máxima da micro-circulação a jusante da obstrução. O organismo, porém, tende a aumentar o fluxo coronário durante a atividade física (exercício) como forma de compensar a presença desta estenose. Tal mecanismo compensatório é abolido quando a estenose coronária é > 90%.

Princípios básicos da medida de reserva de fluxo fracionada

O conceito de RFF é definido como o fluxo máximo de sangue para o território miocárdico irrigado por determinada artéria coronária dividido pelo fluxo máximo considerado "normal" para o mesmo território.[55]

Esse conceito pode ser definido matematicamente pela expressão: **(Pd-Ra)/(Pa-Ra)**, em que **Pd** representa

a pressão distal à estenose coronária, **Pa** corresponde a pressão na aorta e **Ra** representa a pressão no átrio direito. Considerando que na maioria dos indivíduos a pressão do átrio direito é próxima a zero e, portanto, desprezível do ponto de vista prático, a equação pode ser simplificada da seguinte forma: **Pd/Pa**.

Por não ser influenciada por oscilações na pressão arterial e na freqüência cardíaca e ainda levar em conta o suprimento de circulação colateral, esse método tem ganhado espaço nas salas de hemodinâmica como forma de aferir a gravidade de estenoses no leito arterial coronário.

Para se realizar a medida de RFF, é necessário administrar heparina endovenosa pré-procedimento, na dose de 100 U/kg. A seguir, posiciona-se o cateter-guia (no mínimo 6 French) no óstio da coronária a ser avaliada. O fio-guia de 0,014" para medida de pressão é conectado a sua interface, zerado e introduzido por meio do cateter-guia até a posição em que o sensor fica próximo a extremidade distal do cateter-guia. Nesta posição, equaliza-se a pressão da aorta com a pressão da ponta do fio-guia, que então é avançado através da estenose e posicionado na porção distal da coronária. A próxima etapa consiste em se obter hiperemia máxima por meio de administração de medicação vasodilatora (ver adiante). Uma vez atingido o estado de hiperemia máximo, o guia é lentamente recuado da porção distal para proximal e a RFF é calculada como a razão da pressão média intracoronária distal (aferida na ponta do fio-guia) dividida pela pressão arterial média, ao nível do óstio coronário (aferida pelo cateter-guia) (Figura 7).

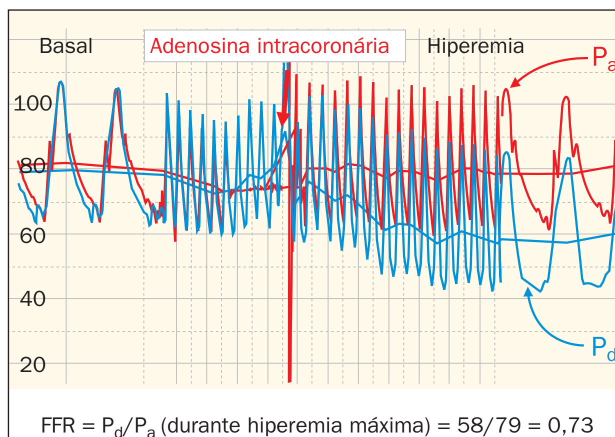


Figura 7. Exemplo de um procedimento de mensuração de RFF. À esquerda, observa-se a sobreposição das curvas de pressão na aorta (em vermelho) e no transdutor (em azul) localizado na ponta do fio 0,014" posicionado distal à lesão avaliada. Após injeção de adenosina intracoronária, nota-se nítida separação das curvas, evidenciando o gradiente através da estenose coronária. Após utilizada a fórmula matemática para a determinação da RFF, obtêm-se o valor final máximo de 0,73, compatível com isquemia significativa no leito coronário.

Indução da hiperemia máxima

Existem vários fármacos capazes de induzir hiperemia máxima em coronárias humanas. Na prática, por simplicidade e segurança, a adenosina tornou-se de longe o mais utilizado. Seu pico de ação ocorre em média 10' após sua administração e seu efeito dissipa-se 30' após suspensão de sua administração.

Entretanto, a forma de administrar a adenosina e sua dose ideal ainda são motivo de discussão e pesquisa. Quando administrada de forma endovenosa contínua, a adenosina na dose de 140 a 160 µg/kg/min parece ser efetiva em produzir máxima hiperemia.[56] Quando injetada diretamente intracoronária, a dose de 15 a 20 µg para coronária direita e 18 a 24 µg para coronária esquerda tem demonstrado ser eficiente para se obter máxima hiperemia na maioria dos pacientes.[57] Porém, estudos mais recentes, com doses de 42 µg para ambas as coronárias, demonstraram não apenas segurança da dose, como, em alguns casos, obtenção de menores valores de FFR.[58] Uma importante ressalva é a de não utilizar cateteres-guia com orifícios laterais (*side holes*) ao se utilizar adenosina intracoronária.

Outro agente de uso bastante difundido na Europa para produzir hiperemia máxima é a papaverina (dose de 10 mg para coronária direita e 15 mg para coronária esquerda), porém, a associação, ainda que rara, deste fármaco com arritmias ventriculares e *torsade de pointes* tornou seu uso em nosso meio menos freqüente.[59-61] Outros fármacos utilizados com menos freqüência são dipiridamol, dobutamina e nitroprussinato (todos na forma endovenosa).

Tipos de fio-guia para medição de RFF

Existem comercialmente disponíveis dois tipos de fio-guia para registro da RFF:

- Fio-guia com transmissão de fluxo: embora tenha sido o primeiro desenvolvido com este propósito, hoje praticamente já não é utilizado. O único fabricante a disponibilizá-lo é a *Scimed Informer*.
- Fio-guia com manômetro micro sensor: existem disponíveis comercialmente duas variedades de cordas-guias com micro sensor em sua extremidade. Ambas têm 0,014" de diâmetro e o sensor se localiza a 3 cm da extremidade distal (Figura 8). Estes fios são disponibilizados pela *Radi Medical Systems* (Pressure wire®) e pela *Volcano Therapeutics* (Wavewire®). Representam a modalidade de corda-guia mais utilizada em todo o mundo para aferição de RFF.

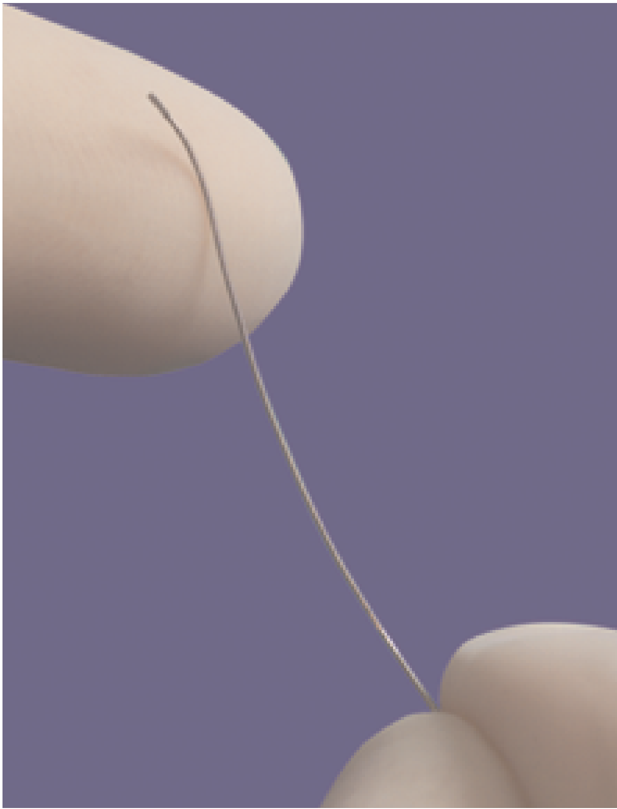


Figura 8. Fio-guia com manômetro micro-sensor, variedade de fio 0,014" mais utilizada no presente para realizar medidas de RFF. Na ponta do fio-guia observa-se presença do transdutor para aferição da pressão distal à estenose coronária.

Aplicações clínicas da RFF

Avaliação de estenose única em coronária nativa (excetuando-se tronco de coronária esquerda)

Em um estudo clássico publicado por Pijls et al., em 1996, 45 pacientes portadores de doença coronária estável e função ventricular esquerda preservada foram avaliados, de forma não-invasiva, para detecção de isquemia de três maneiras: (1) teste de esforço com esteira; (2) cintilografia com Tálio-201, e; (3) ecocardiograma com estresse farmacológico (dobutamina endovenosa). A seguir, foram conduzidos ao laboratório de hemodinâmica e avaliados para mensuração de RFF. Observou-se que para valores de RFF < 0,75 (21 pacientes), foi demonstrada isquemia miocárdica inconteste em pelo menos um dos testes não-invasivos. Ainda, 21 dos 24 pacientes que apresentaram RFF > 0,75 tiveram todos os três testes não-invasivos negativos para isquemia miocárdica e nenhuma intervenção foi necessária nestes pacientes nos 14 meses seguintes em que foram clinicamente acompanhados.[62] Portanto, na avaliação de estenoses coronárias únicas em vasos epicárdicos, a RFF apresentaria uma especificidade de 100% do método neste cenário, com sensibilidade de 88% e acurácia de 93%.

Corroborando os achados de Pijls, Bech et al. publicaram, em 1999, o resultado do estudo DEFER (Deferal of PTCA Versus Performance of PTCA), avaliando 325 pacientes portadores de lesões coronárias ditas intermediárias.[63] De acordo com o protocolo deste estudo, pacientes com RFF < 0,75 (n = 44) eram submetidos à angioplastia. Pacientes com RFF > 0,75 eram randomizados para tratamento clínico (n = 91) ou para intervenção percutânea (n = 90). Os pacientes foram seguidos por um período de um a dois anos. Como resultado, não se observou diferença na evolução clínica de longo prazo entre pacientes tratados de forma percutânea ou clínica quando a RFF era > 0,75. Portanto, estabeleceu-se este valor como de referência para adiar a intervenção percutânea.

Avaliação de estenose em tronco de coronária esquerda

Adiar a intervenção (cirúrgica ou percutânea) em paciente com estenose crítica localizada em tronco de coronária esquerda pode custar a vida do indivíduo. Por outro lado, operar pacientes com lesões não-obstrutivas de tronco de coronária esquerda, além de acrescentar risco cirúrgico desnecessário, não melhora sintomatologia nem prognóstico clínico destes pacientes. Neste sentido, Bech et al. avaliaram 54 pacientes com lesões em tronco de coronária esquerda estimadas à angiografia entre 40% a 60%.[64] Foram referidos para cirurgia apenas pacientes com RFF < 0,75, sendo toda a população seguida por mais de dois anos. Ao final do seguimento clínico não houve diferença na incidência de eventos cardíacos maiores entre o grupo com RFF < 0,75 (e, portanto revascularizado cirurgicamente) e o grupo com RFF > 0,75 (mantido clinicamente). Portanto, também neste grupo de doentes, o valor de corte de 0,75 mostrou ser sensível para determinar melhor conduta a ser tomada.

Mais recentemente, Jasti et al., analisando com RFF e USIC 55 pacientes com lesões ambíguas em tronco de coronária esquerda demonstraram de forma bastante elegante que um valor < 0,75 à RFF se correlaciona com área luminal ao USIC ≤ 5,9 mm^2 e que ambos os métodos são excelentes em predizer necessidade de intervenção coronária.[18]

Avaliação de lesões longas e doença difusa

Na presença de doença difusa, uma estenose distal pode reduzir de maneira artificial o gradiente pressórico da estenose proximal, gerando uma superestimação da lesão proximal. O contrário ocorrerá com a lesão distal. Ainda, é preciso ter em mente que a RFF mensu-

rada a jusante da lesão mais distal não representa o somatório dos gradientes de pressão ao longo das diversas estenoses.[65] Em teoria, é possível corrigir e ajustar a medida de RFF para cada estenose uma vez que se tenha medido o capilar pulmonar. Porém, a falta de estudos mais conclusivos frente a esta situação nos leva a não recomendar o uso deste método na presença de múltiplas estenoses ou lesões difusas, exceto com o propósito de descartar presença de obstruções causadoras de isquemia.

RFF no infarto agudo do miocárdio e em síndromes coronárias agudas

No contexto do infarto agudo do miocárdio (IAM), prevalecem as alterações da microcirculação. A obstrução arterial não é resultado exclusivo de embolização de trombos, *debris* de placas e agregados plaquetários, mas também resulta da inflamação endotelial e vasoconstrição. Neste contexto, a resistência aumentada da microcirculação pode diminuir o gradiente pressórico através da lesão, levando a uma análise imprecisa da gravidade da estenose. As alterações na microcirculação na vigência do IAM se estendem a todos os territórios arteriais e não somente na área irrigada pela artéria infartada.[66] Portanto, a análise da RFF em estenoses localizadas em artérias não-culpadas na fase aguda de IAM também não possui valor prático. Recomenda-se um prazo mínimo de seis dias para realizar a aferição da RFF. Ainda assim, é preciso não esquecer que as alterações da microcirculação serão inversamente proporcionais à área de músculo viável. Nesse contexto, o valor de referência para RFF continua sendo 0,75, porém, com sensibilidade e especificidade diminuídas em relação a avaliação de miocárdio não-infartado.[67,68]

No que se refere às síndromes coronárias sem supradesnível do segmento ST, poucos dados estão disponíveis. Porém, estudos utilizando o valor de corte de > 0,75 para adiar a intervenção demonstraram este método ser seguro e eficiente também no cenário das síndromes coronárias agudas.[69,70]

Alterações no fluxo coronário após implante de *stents*

Estudos *in vivo* demonstraram que RFF > 0,9 após implante de *stent* coronário está associada a melhor prognóstico tardio após intervenções coronárias percutâneas.[71]

Três são as causas mais comuns de alteração de RFF após intervenção percutânea:

- Presença de lesão residual secundária à expansão inadequada do *stent*. Pós-dilatação com cateter-balão deve restaurar a RFF.
- Presença de doença coronária difusa acometendo todo segmento epicárdico da coronária.
- Por fim, existem casos descritos de hiperemia reativa após restabelecimento do fluxo coronário normal.[72] Não está definido se tal hiperemia é superior à obtida com o uso de fármacos, mas sabe-se que ela pode ser exacerbada pela administração destes.

Conclusão

A mensuração da reserva de fluxo coronário tem se tornado cada vez mais popular em laboratórios de hemodinâmica em todo mundo como uma conseqüência direta da facilidade e segurança para sua realização. Entretanto, não se deve esquecer de suas limitações. Embora o valor de corte de 0,75 seja bastante robusto e amplamente validado de forma clínica, o operador jamais deve se esquecer que outras condições clínicas e anatômicas são passíveis de influenciar a avaliação final. Também é importante realizar todas as etapas do procedimento de mensuração de RFF de maneira meticulosa, não desprezando pequenos detalhes (por exemplo, calibração do cateter, uso de cateteres-guias sem orifícios laterais etc.) que possam levar a errônea interpretação dos resultados obtidos.

Resumo

O progresso recente da cardiologia intervencionista acompanhou-se de substancial avanço das modalidades invasivas de caracterização do ateroma. Cada vez mais, pacientes e lesões complexas, outrora abordados exclusivamente de forma cirúrgica, estão sendo tratados por meio de procedimentos percutâneos com implante de *stents*. Neste cenário, a tomada de decisão sobre a necessidade de intervir, assim como o acompanhamento da intervenção a fim de aperfeiçoar seus resultados, se faz mais necessária. Para tal, tanto o ultra-som intracoronário como a medida da reserva fracionada de fluxo coronário têm sido empregados. Embora se alicercem em princípios completamente distintos (avaliação anatômica *versus* fisiológica do ateroma), estas duas modalidades de avaliação da doença aterosclerótica coronária foram bastante utilizadas na última década, havendo ampla variedade de estudos clínicos que suportam seu uso nos diversos cenários da prática intervencionista atual, desde a avaliação das placas ateromatosas ditas moderadas ou intermediárias até a definição do implante ótimo do *stent* intracoronário, conforme analisado neste capítulo.

Bibliografia

1. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. J Am Coll Cardiol 1995; 26(5):1133-9.
2. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsch DM, et al. MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Ann Intern Med 1993; 119(10):969-76.
3. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation 1995; 92(8):2333-42.
4. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2(4):296-304.
5. Yock PG, Linker DT, White NW, et al. Yock PG, Linker DT, White NW, Rowe MH, Selmon MR, Robertson GC, Hinohara T, Simpson JB. Int J Card Imaging 1989; 4(2-4):117-25.
6. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. Circulation 1991; 84(3):1087-99.
7. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. J Am Coll Cardiol 1990; 16(1):145-54.
8. Mintz GS, Douek P, Pichard AD, et al. Target lesion calcification in coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1992; 20(5):1149-55.
9. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 1996; 27(4):832-8.
10. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. J Am Coll Cardiol 1995; 25(7):1479-85.
11. Hermiller JB, Tenaglia AN, Kisslo KB, et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. Am J Cardiol 1993; 71(8):665-8.
12. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316(22):1371-5.
13. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. Circulation 1997; 95(7):1791-8.
14. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2001; 37(5):1478-92.
15. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 1996; 27(7):1571-6.
16. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. Circulation 1999; 100(3):256-61.
17. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. J Am Coll Cardiol 1999; 34(3):707-15.
18. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. Circulation 2004; 110(18):2831-6.
19. Fuessl RT, Mintz GS, Pichard AD, et al. In vivo validation of intravascular ultrasound length measurements using a motorized transducer pullback system. Am J Cardiol 1996; 77(12):1115-8.
20. Tanaka K, Carlier SG, Mintz GS, et al. The accuracy of length measurements using different intravascular ultrasound motorized transducer pullback systems. Int J Cardiovasc Imaging 2007. [Epub ahead of print]
21. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation 2003; 108(14):1664-72.
22. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. Circulation 2003; 108(15):1772-8.
23. Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. Circulation 1997; 95(8):2044-52.
24. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). Eur Heart J 1998; 19(8):1214-23.
25. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the can routine ultrasound influence stent expansion (CRUISE) study. Circulation 2000; 102(5):523-30.
26. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, et al. OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). Circulation 2001; 104(12):1343-9.
27. Schiele F, Meneveau N, Vuillemenot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies – with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting. J Am Coll Cardiol 1998; 32(2):320-8.
28. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94(1):35-43.
29. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94(6):1247-54.
30. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAndomized study with the sirolimus-eluting VElocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. Circulation 2002; 106(7):798-803.
31. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, et al. Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. Eur Heart J 2004; 25(2):107-12.
32. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349(14):1315-23.
33. Morino Y, Ako J, Sonoda S, et al. Neointimal distribution within sirolimus-eluting stents: a 3-D IVUS interim analysis from the SIRIUS trial. Circulation 2002; 106:II391. [Abstract]
34. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001; 104(17):2007-11.
35. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. Circulation 2003; 107(3):381-3.

36. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. Circulation 2005; 111(18):2326-9.
37. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003; 108(7):788-94.
38. Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. J Am Coll Cardiol 2005; 45(8):1201-5.
39. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. TAXUS II Study Group. Chronic arterial responses to polymer-controlled paclitaxel-eluting stents: comparison with bare metal stents by serial intravascular ultrasound analyses: data from the randomized TAXUS-II trial. Circulation 2004; 109(2):196-200.
40. Weissman NJ, Ellis SG, Grube E, et al. Effect of the polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Express stent on vascular tissue responses: a volumetric intravascular ultrasound integrated analysis from the TAXUS IV, V, and VI trials. Eur Heart J 2007; 28(13):1574-82.
41. Lasave LI, Abizaid AA, Costa Jr JR, et al. Late vascular response at the edges of sirolimus analogous-eluting stents in diabetic patients: An intravascular ultrasound study. Catheter Cardiovasc Interv 2007. [Epub ahead of print]
42. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. SIRIUS Investigators. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43(11):1959-63.
43. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. Eur Heart J 2006; 27(11):1305-10.
44. Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. Am J Cardiol 2005; 95(4):498-502.
45. Costa Jr JR, Mintz GS, Carlier SG, et al. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. Am Heart J 2007; 153(2):297-303.
46. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique: an intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46(4):599-605.
47. Costa Jr JR, Mintz GS, Carlier SG, et al. Nonrandomized comparison of coronary stenting under intravascular ultrasound guidance of direct stenting without predilation versus conventional predilation with a semi-compliant balloon versus predilation with a new scoring balloon. Am J Cardiol. *In press.*
48. Ako J, Morino Y, Honda Y, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46(6):1002-5.
49. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. Eur Heart J 2007; 28(11):1304-9.
50. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. Circulation 2006; 113(3):414-9.
51. Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. J Am Coll Cardiol 2005; 45(8):1201-5.
52. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. Circulation 2007; 115(18):2426-34.
53. Kimura M, Mintz GS, Carlier S, et al. Outcome after acute incomplete sirolimus-eluting stent apposition as assessed by serial intravascular ultrasound. Outcome after acute incomplete sirolimus-eluting stent apposition as assessed by serial intravascular ultrasound.
54. Gould KL, Kelley KO. Physiological significance of coronary flow velocity and changing stenosis geometry during coronary vasodilation in awake dogs. Circ Res 1982; 50(5):695-704.
55. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993; 87(4):1354-67.
56. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. Circulation 2003; 107(14):1877-83.
57. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. Circulation 1990; 82(5):1595-606.
58. Lopez-Palop R, Saura D, Pinar E, et al. Adequate intracoronary adenosine doses to achieve maximum hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: a dose response study. Heart 2004; 90(1):95-6.
59. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. Circulation 1986; 73(3):444-51.
60. Wilson RF, White CW. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. Am J Cardiol 1988; 62(17):1301-2.
61. van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, van Gelder B, Bech JW, Pijls NH. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. Cathet Cardiovasc Diagn 1996; 39(2):120-5.
62. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med 1996; 334(26):1703-8.
63. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. Circulation 1999; 99(7):883-8.
64. Bech GJ, Droste H, Pijls NH, et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. Heart 2001; 86(5):547-52.
65. De Bruyne B, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. Circulation 2000; 101(15):1840-7.
66. Kyriakides ZS, Antoniadis A, Kolettis TM, Kremastinos DT. Coronary flow reserve in the contralateral artery increases after successful coronary angioplasty in patients with spontaneously visible collateral vessels. Heart 1998; 80(5):493-8.
67. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2001; 104(2):157-62.
68. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, et al. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 92(6):699-702.
69. Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, et al. Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularization based on fractional flow reserve assessment. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 68(4):544-8.
70. Hernández García MJ, Alonso-Briales JH, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez Bailón I, de Teresa Galván E. Clinical management of patients with coronary syndromes and negative fractional flow reserve findings. J Interv Cardiol 2001; 14(5):505-9.
71. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Fractional Flow Reserve (FFR) Post-Stent Registry Investigators. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. Circulation 2002; 105(25):2950-4.
72. Komaru T, Kanatsuka H, Shirato K. Coronary microcirculation: physiology and pharmacology. Pharmacol Ther 2000; 86(3):217-61.

Hipócrates, como imaginado por um artista bizantino do século XIV, tornou-se o mais famoso nome da antiga Medicina Grega e era associado a uma expressiva coleção de textos chamada "Corpus Hippocraticum". Do Museu Grego (c. 1342) 2194, f. 10v., Bibliothèque Nationale, Paris. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 6

FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Editores Setoriais

MARCELO CHIARA BERTOLAMI

DIKRAN ARMAGANIJAN

Introdução

Muito se tem evoluído com novos procedimentos diagnósticos e terapêuticos das complicações da aterosclerose. No entanto, ela permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade nos países ocidentais. Esse cenário deverá piorar ainda mais nos próximos anos, particularmente nos países em desenvolvimento como o Brasil. Diante disso, fica claro que, paralelamente a essa evolução tecnológica, deve-se investir na prevenção da aterosclerose e de suas complicações. Para que a prevenção possa ser eficaz, os fatores de risco que levam à aterosclerose precisam ser bem conhecidos, uma vez que é por meio do combate a eles que se realiza a prevenção.

Nesta seção são discutidas, por autores de renomada experiência em suas respectivas áreas, particularidades dos fatores de risco mais importantes. Assim, aspectos relevantes sobre obesidade e sobrepeso, sedentarismo e benefícios da atividade física, tabagismo, hipertensão arterial, síndrome metabólica, diabetes e dislipidemias são abordados de forma clara e prática, trazendo informações importantes para o dia-a-dia do cardiologista. Complementam esta seção os capítulos sobre novos fatores de risco, distúrbios respiratórios do sono e doenças imunológicas inflamatórias, que valorizam novos aspectos importantes no entendimento da gênese e da evolução dos processos ateroscleróticos.

As informações contidas nesta seção auxiliarão sobremaneira a capacitação e o aprimoramento dos cardiologistas em seu eterno combate contra esse problema de saúde pública que é a aterosclerose.

Marcelo Chiara Bertolami
Dikran Armaganijan
Editores Setoriais

Capítulo 1

Obesidade e Sobrepeso

José Ernesto dos Santos

Pontos-chave

- A obesidade favorece o acúmulo de gordura corporal, especialmente abdominal, provocando resistência à insulina, hipertensão, diabete, hiperlipemia e doença arterial coronária.
- A circunferência abdominal é de valor muito útil na definição de risco cardiovascular.
- A perda de peso deve ser encarada e discutida como uma maneira de reduzir a morbidade e a mortalidade.
- O exercício físico tem efeitos importantes no tratamento do obeso.
- Medicamentos que modificam a ingestão de alimentos podem ser utilizados por períodos curtos, devendo-se monitorar a pressão arterial e sintomas associados a seu uso.

Definição e diagnóstico

Obesidade é definida como o excesso de peso atribuído ao aumento de gordura corporal. Diversos estudos mostraram que o acúmulo de gordura corporal, especialmente abdominal, se associa à resistência à insulina, hipertensão, diabete, hiperlipemia e doença arterial coronária (DAC).[1] Sob esse aspecto, devemos entender a importância médica da obesidade. Na maioria dos casos, a obesidade se desenvolve sem que uma doença primária seja identificada e infreqüentemente é devida a causa secundária, como a doença de Cushing. Independentemente disso, o exame clínico detalhado do paciente obeso é sempre necessário, pois baseado nele é que se pode planejar tratamentos específicos.

Pode-se entender a obesidade como um sinal ou um sintoma causado pelo desequilíbrio entre a ingestão e o gasto calórico, ou seja, uma adaptação metabólica a um desequilíbrio energético. Não se sabe a causa desse desequilíbrio, especialmente porque ele não é um fenômeno agudo. Embora nos últimos anos grandes avanços tenham sido feitos, o entendimento da etiologia desse desequilíbrio energético permanece sem resposta. A interação entre genes (que regulam fatores relacionados a ingestão de alimentos, de genes que regulam a expressão de fatores envolvidos no gasto calórico) e fatores ambientais (psicossociais e culturais) parece ser a hipótese bastante provável.

Considerando-se que as curvas de distribuição de peso na população são contínuas, não distinguindo obesos de não-obesos, pode-se concluir que as definições de obesidade são arbitrárias. Esse conceito é importantíssimo para o diagnóstico e para a classificação das obesidades por categorias. Embora para pesquisa, técnicas como a determinação da composição corporal com densitometria (peso imerso em água), plicômetros (medidas de pregas cutâneas) ou o emprego de isótopos radiativos para medida da composição corporal tenham acurácia indiscutível, a simples medida do peso, da altura, da circunferência abdominal e de quadril oferece parâmetros clínicos razoáveis para o planejamento de condutas clínicas, a avaliação da evolução do tratamento e, especialmente, para a definição de risco das doenças associadas à obesidade, em especial as doenças cardiovasculares.

A relação do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros) denominada índice de massa corporal (IMC) é muito útil em clínica, constituindo-se no parâmetro mais utilizado para o diagnóstico e classificação da obesidade. Diversos estudos, entre eles os de Masmon et al.[2] e Calle et al.,[3] observaram boa correlação entre o risco de mortalidade por todas as causas, inclusive cardiovascular, e IMC. Utilizando esse índice, define-se como desejável a variação de 18,5 a 24,9 kg/m^2; como excesso de peso, os índices de 25 a 29,9 kg/m^2; e como obesidade, índices maiores que 30

kg/m^2. Pela gravidade define-se como obeso mórbido ou grave aquele paciente que tiver IMC maior que 40 kg/m^2.

Pela associação com o desenvolvimento de hipertensão arterial, hiperlipemia e diabete melito do tipo II, a circunferência abdominal (CA) também é um valor muito útil na definição de risco e na avaliação da evolução de pacientes em tratamento. Assim, são considerados alterados valores de CA maiores que 102 cm para homens ou 88 cm para mulheres. Esses valores são também utilizados no diagnóstico de síndrome metabólica.

Prevalência

O aumento da prevalência do excesso de peso e de obesidade tem sido relatado em grande parte dos países. No Brasil, diversos estudos relatam, desde os anos 1980,[4] a magnitude do problema. Dados do Ministério da Saúde apontam para a prevalência de 32% para sobrepeso e 8% para obesidade. A mulher tem prevalência ligeiramente maior (12,7%).[5] Recentemente, estudo conduzido pelo IBGE[6] confirmou essas observações isoladas de que o excesso de peso e a obesidade têm prevalência significativa no Brasil.

Obesidade e doença cardiovascular

No estudo de Framingham, a obesidade está associada ao aumento da prevalência de doença arterial coronária (DAC) (angina e morte por infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva e, em mulheres, com acidente vascular cerebral. No Nurses Health Study[7] observou-se tendência a maior mortalidade por DAC com o aumento do peso. A mortalidade não aumenta significativamente até o IMC 27 kg/m^2. Outros estudos apontam aumento do risco de diabete, hipertensão e cálculos biliares em mulheres obesas, quando comparadas com grupos não-obesos. No Brasil, o estudo AFIRMAR,[8] conduzido em 51 cidades, observou que a obesidade central, definida como a relação cintura/quadril maior ou igual a 0,94, apresentou forte correlação com o IAM. Não é claro, no entanto, se a obesidade por sua associação com diabete, hipertensão e hiperlipemia é direta ou indiretamente causa de doença arterial coronária. A hipótese da ação indireta tem fortes indicadores.

As alterações de lipemia observadas com muita freqüência em obesos são bastante aterogênicas. O padrão mais freqüente são as elevações dos níveis de lipoproteínas de densidade baixa (LDL), elevação dos níveis de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e redução nos níveis de lipoproteínas de densidade alta (HDL). Especialmente pela sua aterogenicidade, as LDL densas e pequenas estão presentes em grandes proporções.[9] A hiperprodução de VLDL por aumento do fornecimento de ácidos graxos livres ao fígado, como integrante do quadro de obesidade, parece ser a causa principal. Essa hiperprodução tem relação direta com os níveis de insulina e com a porcentagem de gordura corporal. A verdadeira função da insulina nesse processo não está ainda totalmente esclarecida. A obesidade central também tem papel importante na definição de risco e no desenvolvimento do perfil lipídico aterogênico observado na obesidade. A associação de obesidade central com resistência a insulina foi inicialmente denominada síndrome X, e posteriormente, síndrome de resistência a insulina; atualmente denomina-se síndrome metabólica. Os critérios para o seu diagnóstico são apresentados na Tabela I.[10,11] Cada um desses sinais por si só representa fator de risco para DAC; quando associados, constituem um grupo de sinais que faz aumentar consideravelmente a morbidade e a mortalidade por doença isquêmica miocárdica. A síndrome metabólica tem relação significativa com resistência a insulina, intolerância a glicose, hiperlipemia e expressão de estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos, intimamente associados à patogênese da aterosclerose.

A associação de obesidade com hipertensão arterial sistêmica está muito bem documentada.[12] Ela é linear, existe mesmo para indivíduos ainda não-obesos (IMC < 30 kg/m^2) e varia de intensidade entre grupos raciais e étnicos. No estudo de Framingham foi estimado que 75% e 65% dos casos de hipertensão em mulheres e homens, respectivamente, eram diretamente atribuíveis a excesso de peso e obesidade. Diversos estudos sugerem que a hipertensão está associada à adiposidade abdominal. Indivíduos obesos com grande quantidade de gordura abdominal constituem um grupo com maior risco de DAC.[12,13]

Diversos fatores envolvidos na patogenia da hipertensão das obesidades são conhecidos. Está bem documentado o aumento do volume plasmático e da resistência periférica, associado ao aumento do débito cardíaco e dos níveis de noradrenalina, tanto basal como estimulado.[14] Existem poucas informações disponíveis sobre a distribuição relativa do fluxo sangüíneo em obesos hipertensos; contudo, sabemos que parte do aumento do débito cardíaco é utilizada para perfusão do excesso de massa adiposa, pois um terço ou metade do débito cardíaco em repouso é absorvido pela massa adiposa.[15] A gordura abdominal está associada a alterações dos ajustes hemodinâmicos. Obesos com excesso de gordura abdominal apresentam menor débito cardíaco e maior resistência periférica quando comparados com não-obesos ou obesos sem gordura abdominal. Os mecanismos pelos quais essas mudanças ocorrem são, em parte, ainda obscuros. A ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-aldosterona parece ter papel central na retenção de sódio e elevação da pressão arterial sistêmica. Tanto a gordura visceral como os focos ectópicos de gordura têm papel importante na ativação desses sistemas e nas lesões produzidas nos ór-

Tabela I. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica

CLÍNICA	NCEP III mais de três critérios	OMS hiperinsulinemia, resistência a insulina e mais de dois critérios abaixo
Alteração na regulação da glicemia e resistência a insulina	glicemia de jejum > 110 mg/dl	Diabete tipo II ou glicemia > 110 mg/dl ou intolerância a glicose.
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres	Relação CA CQ > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres ou IMC > 30 kg/m^2
Hipertrigliceridemia	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
Hipoalfalipoproteinemia	< 40 mg/dl homem < 50 mg/dl mulher	< 35 mg/dl homem < 39 mg/dl mulher
Hipertensão	> 130/85 mmHg	> 140 mmHg
Microalbuminúria	Não considerada	> 20 µg/min ou relação albumina/creatinina > 30 mg/g

NCEP III = National Cholesterol, Education Program Adult Treatment-Panel III; OMS = Organização Mundial da Saúde.

gãos-alvo. A leptina é um dos candidatos importantes a causador da ativação do sistema simpático.

As elevações de níveis de pressão arterial nos indivíduos obesos associam-se a lesões importantes nos órgãos-alvo, como coração, vasculatura e rins. No coração, tanto a disfunção diastólica, caracterizada por redução do enchimento dinâmico e do relaxamento, como a disfunção sistólica, com hipertrofias concêntrica ou excêntricas, podem ser observadas. Ocorre maior prejuízo ao grau de hipertrofia ventricular quando obesidade e hipertensão coexistem, e esse fato pode ser observado em maior risco de insuficiência cardíaca congestiva. Os mecanismos responsáveis pela disfunção do músculo cardíaco do obeso são, em parte, conhecidos, porém, sabe-se que existem aliterações estruturais e funcionais provocadas pelo excesso de tecido adiposo. Deposição de material lipídico intramiocelular é documentada em obesidade humana e experimental, excesso de volume e de pressão é fator importante no remodelamento do ventrículo esquerdo, alteração do estímulo β-adrenérgico e alteração de metabolismo de cálcio são alguns dos mecanismos descritos.[16]

O conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos sugere ser fundamental a redução do peso para o controle da hipertensão, da hiperlipemia e do diabete do paciente obeso.

Tratamento

Dietético

A perda de peso, em vez de ser apresentada ao paciente como uma medida cosmética, deve ser encarada e discutida como uma maneira de reduzir a morbidade e a mortalidade. Deve visar à identificação e à tentativa de mudar os componentes do estilo de vida (forma, horários, intervalo entre as refeições, seqüência de ingestão de alimentos, composição dos alimentos e atividade física) que contribuem para o aumento e a manutenção do excesso de peso. Esses componentes devem incluir a redução da ingestão energética e o aumento da atividade física. Existe aparente relação dose-resposta entre o grau de perda de peso e a redução da pressão arterial e lípides sangüíneos, que é independente da ingestão de sódio. Perdas modestas de 5% a 10% são associadas a reduções clínicas significativas da pressão arterial, da glicemia e da hiperlipemia.[17]

A influência da composição da dieta para a perda de peso é bastante discutível. A composição ideal de dieta para a perda e manutenção do peso é ainda desconhecida. Sabe-se, no entanto, que dietas drasticamente alteradas nas proporções de nutrientes podem ser perigosas e não são mais efetivas a médio e longo prazos na manutenção da perda de peso. Dietas com composições mínimas nas quantidades de proteína, carboidratos, gorduras minerais, vitaminas e fibras, de acordo com as especificações para idade e sexo, são mais efetivas a médio e longo prazos. Existem algumas evidências de que dietas com baixos teores de gorduras podem acelerar a perda de peso. Não existe, contudo, documentação científica para a eficácia e a eficiência de dietas com baixo ou nenhum teor de carboidratos.

O exercício físico tem dois efeitos importantes no tratamento do obeso e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas: aumenta o gasto calórico e melhora a adesão à dietoterapia. Programas desenvolvidos para perda de peso devem incluir, depois de avaliação cardiovascular, orientação específica para aumento de atividade física.

Embora os distúrbios psicológicos não estejam presentes em todos os obesos, as mudanças comportamentais baseadas nas circunstâncias nas quais as pessoas tendem a ingerir mais alimentos e em particular o entendimento da maneira de comer dessa pessoa são fundamentais no planejamento do tratamento dietético para a perda de peso.[16] Existem poucas informações sobre o benefício a longo prazo da perda de peso sobre as complicações cardiovasculares, em especial hipertensão e hiperlipemia.

Muitos obesos são capazes de perder peso substancial, porém usualmente ganham em pouco tempo significativas quantidades de peso. Existem evidências de que, com os programas atuais para o tratamento de obesos, dois terços dos pacientes que perdem peso voltam a ganhar o mesmo peso em um ano, e que quase todos ganham o mesmo peso em cinco anos.

Farmacoterapia

Os medicamentos utilizados para perda de peso do obeso pertencem a dois grupos (Tabela II):

a) medicamentos que diminuem a fome ou modificam a saciedade, promovendo a redução na ingestão de alimentos;

b) medicamentos que reduzem a digestão e a absorção de nutrientes.

Um terceiro grupo, os que aumentam o gasto energético, incluindo a epinefrina, não são disponíveis ou aprovados no Brasil.

Medicações que modificam a ingestão de alimentos

São medicamentos que aumentam a disponibilidade de neurotransmissores, principalmente noradrenalina, adrenalina, serotonina e dopamina, ou combinação desses neurotransmissores no sistema nervoso central. Os agentes noradrenérgicos são disponíveis no Brasil há anos. Incluem o fentermine e a dietilpropiona. As anfetaminas são de há muito não recomendadas para o tratamento da obesidade, em especial pelo risco de abuso. Esses medicamentos são aprovados pelo FDA dos Estados Unidos para o uso por poucas semanas (e em geral, até doze semanas). Pouquíssimos estudos prolongaram seu período de pesquisa por seis meses. Esses demonstram que, apesar do aumento do índice de perda de peso, quando comparados com placebo, eles apresentam efeitos adversos importantes, como insônia, boca seca, constipação intestinal, euforia, palpitações e hipertensão. O uso de fenfluramina associada a fentermine foi creditado ao desenvolvimento de doença valvar cardíaca. A fenilpropanolamina foi recentemente retirada do mercado americano por sua associação com acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos.[18]

Os agentes serotoninérgicos são aqueles que aumentam a liberação de serotonina, inibem sua recaptação, ou ambos. Os primeiros medicamentos com esse perfil foram a fenfluramina e a dexfenfluramina. Estes foram retirados do mercado por associarem-se a doença valvar cardíaca. Sua eficácia parece ser similar aos agentes noradrenérgicos. Inibidores específicos da recaptação de serotonina, como a fluoxicetina, também são utilizados como supressores do apetite. São indicados em situações clínicas que envolvem não só obesidade, como também depressão e compulsão alimentar. Observou-se que ela tem efeito na perda de peso na dose de 60 mg/dia. A sertralina também é utilizada nesses quadros que envolvem compulsão alimentar.[19]

A sibutramina, um inibidor da recaptação tanto da serotonina como da noradrenalina, e que também inibe a recaptação de dopamina, é utilizada na redução da ingestão alimentar. Ingerida na dose de 5 a 15 mg/dia, ela não induz a liberação de serotonina e não está associada a doença valvar cardíaca. Nos estudos disponíveis, ingerida por seis meses, em associação com dieta hipocalórica, induz a perda de 5% a 8% do peso inicial. Não existem estudos por períodos mais longos.

O Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance[20] seguiu 605 obesos adultos europeus que recebiam 10 mg de sibutramina por dezoito meses. Após perda de 5% do peso inicial, eles foram divididos

Tabela II. Medicamentos utilizados no tratamento da obesidade

Nome genérico	Mecanismo de ação	Dose mg/dia	Contra-indicações
Fentermine	Noradrenérgico	19-38	Hipertensão, doença cardiovascular isquêmica, hipertireoidismo, glaucoma, estados de agitação e de abuso de drogas.
Mazindol	Noradrenérgico	15-35	Os mesmos que fentermine.
Dietilpropiona	Noradrenérgico	25-75	Os mesmos que fentermine.
Sibutramina	Serotoninérgico	5-15	Hipertensão, insuficiência renal, disfunção hepática, glaucoma, DAC, insuficiência cardíaca, acidente isquêmico encefálico.
Orlistat	Inibidor de lipase pancreática	360	Síndrome de má absorção.

em dois grupos que continuaram por dezoito meses a receber sibutramina ou placebo. A perda de peso foi significativamente maior no grupo que recebeu sibutramina. O acompanhamento dos dois grupos por dois anos pós-intervenção mostrou que ambos ganharam peso; 25% dos que receberam sibutramina mantiveram perda de peso por todo o período de estudo. No final do estudo, a dose de sibutramina foi aumentada para 20 mg/dia, a maior dose aprovada então nos Estados Unidos: 86% dos indivíduos não ganharam peso. Os efeitos adversos da sibutramina incluem elevação da pressão arterial e pulso. Boca seca, cefaléia, insônia e constipação intestinal também foram relatadas.

Os medicamentos de ambos os grupos podem ser utilizados por períodos curtos; contudo, é fundamental que se proceda monitoramento cuidadoso da pressão arterial e dos sinais e sintomas associados ao seu uso. Deve-se ter em mente que a freqüência e a intensidade dos efeitos colaterais relacionados ao uso desses grupos de medicamentos são muito variadas.

Medicamentos que reduzem a absorção de nutrientes

Somente um medicamento com esse mecanismo de ação tem sua utilização aprovada: o orlistat. Seu mecanismo de ação é ligar-se à lipase pancreática no lúmen intestinal e prevenir a digestão de triglicerídeos a ácidos graxos e glicerol ou monoglicerídeos. O uso de 120 mg/dia de orlistat diminui em cerca de 30% a absorção de gordura, reduzindo, portanto, a oferta de gordura e calorias para os tecidos corporais. O uso de orlistat por um ano aumenta em cerca de 4% a perda de peso, quando comparado com placebo. Existem relatos de que o orlistat retarda a recuperação do peso após a interrupção do medicamento. Em estudos em longo prazo, orlistat tem efeito discreto na redução dos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol.[21] Seus efeitos colaterais incluem flatulência, urgência fecal, esteatorréia, incontinência fecal e redução na absorção de vitaminas lipossolúveis. Os malefícios desse último efeito adverso pode ser minimizado com a suplementação de multivitaminas pelo menos duas horas antes ou depois da ingestão do medicamento.

Medicamentos do futuro

O conhecimento cada vez maior dos mecanismos envolvidos no controle da fome e da saciedade e o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular vêm oferecendo subsídios importantes para o desenvolvimento de moléculas que estão sendo testadas, em diferentes fases, para o tratamento de obesos. Entre esses medicamentos, podem ser citados os seguintes grupos:[22]

1) Medicamentos que atuam em neurotransmissores ou canais de íons neuronais (bupropiona), inibidores de recaptação de noradrenalina, agonistas de receptores da 5-hidroxitriptamina, antagonistas de dopamina, antagonistas de receptores canabinóides (CB-1), anticonvulsivantes (topiramato e zonisamida);

2) Medicamentos que atuam sobre a leptinainsulina e SNC análogos da leptina ou em seus receptores, antagonistas do neuropeptídeo Y, análogos do hormônio estimulante de melanócitos (aMSH); promotores da promielocortina; receptores da melanocortina (MC4) etc.;

3) Medicamentos que atuam no sistema neural-gastrointestinal: agentes que aumentam a atividade da colecistocinina e da proteína YY3-36, que aumentam a atividade do GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), que reduzem a atividade da grelina e da amilina (pramilinita);

4) Medicamentos que aumentam o gasto metabólico basal agonista e estimulador de receptores β3: análogos de proteínas acopladoras, agonistas de hormônio tireoidiano etc.

Cirurgia

Os obesos com índice de massa corporal maior que 40 kg/m^2 apresentam altíssimos riscos de doenças cardiovasculares, cânceres, alterações respiratórias graves etc. Embora tenham sucesso na perda de peso quando adotam hábitos alimentares adequados e programas específicos de aumento de atividade física, suas adesões a esses tratamentos são muito pequenas e com muita freqüência. Em alguns serviços especializados, 85% dos pacientes voltam a ganhar o peso perdido em curto período de tempo.

Vários procedimentos cirúrgicos vêm sendo aplicados com o intuito de melhorar a perspectiva de vida desses pacientes. Nos últimos dez anos, tem se tornado popular a gastroplastia reducional e a aplicação de balões gástricos. Esse procedimento terapêutico deve ser utilizado em obesos mórbidos ou obesos com IMC > 35 kg/m^2, que apresentam complicações clínicas graves e de difícil controle. Além disso, é fundamental que o procedimento seja realizado em hospitais que tenham equipes multiprofissionais especializadas para avaliação e seguimento dos pacientes. A psicologia tem um papel fundamental nesse grupo, pois ela diagnostica quadros de compulsão alimentar e outras doenças psiquiátricas que contra-indicam ou retardam a cirurgia.

A evolução ponderal dos obesos mórbidos submetidos a gastroplastia reducional é muito favorável. Em média, esses pacientes perdem 50% de seu peso inicial em oito ou doze meses pós-cirurgia. A análise das complicações associadas a obesidade também oferece um quadro favorável, pois em poucos meses a hipertensão, o diabete e as hiperlipemias tendem a ser controlados com doses menores de medicamentos específicos ou sem medicamentos. Por serem procedimentos que impedem a ingestão de alimentos e alguns deles promoverem má absorção de nutrientes, é fundamental o se-

guimento clínico-nutricional desses pacientes, que com muita freqüência desenvolvem anemia e deficiências nutricionais. As complicações desses procedimentos a longo prazo são ainda pouco conhecidas.

Resumo

A obesidade é definida como o excesso de peso atribuído ao aumento de gordura corporal, principalmente no abdome, que é acompanhado de resistência à insulina, hipertensão arterial, diabete, hiperlipidemia e doença arterial coronária.

A perda de peso deve ser aconselhada ao paciente, constituindo uma maneira de reduzir a morbidade e a mortalidade. A aplicação de dietas ou outros procedimentos para redução de peso deve ser calçada em documentações científicas que comprovem sua utilidade e a racionalidade de seu uso.

Bibliografia

1. Tremblay A, Doucet E. Obesity: a disease or a biological adaptation. Obesity Reviews 2000; 1:27-35.
2. Masmon JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 1995; 333:677-85.
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodrigues C, Heath Jr CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999; 341:1097-105.
4. Arteaga H, Dos Santos JE, Dutra de Oliveira JE. Obesity among schoolchildren of different socioeconomic levels in a developing country. Int J Obes 1982; 6:291-7.
5. Ministério da Saúde. Disponível em: http://www.datasus.org.br
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em http://www.ibge.gov.br
7. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the nurses' health study. Diabetes Care 2003; 26:1752-8.
8. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil AFIRMAR Study Investigators. Am Heart J 2003; 146:331-8.
9. Betteridge D. LDL heterogeneity: implications for atherogenicity in insulin resistance and NIDDM. Diabetology 1997; 26:3153-9.
10. National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults. Bethesda, MD: Ntl Inst Health; 2001.
11. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation Part I: definition diagnosis and classification of diabetes. WHO Bull 1999.
12. Aneja A, El Atat F, McFarlane SI, Sowwers JR. Hipertension and Obesity. Rec Prog Horm Res 2004; 59:169-205.
13. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome : a clinical and molecular perspective. Ann Rev Med 2005; 56:45-52.
14. Scaglione R, Gangazza A, Corrao S, Parrinello G, Merlino G, Dichiara MA, Arnone S, D'Aubert MD, Licata G. Central obesity and hypertension: pathophisiology role of renal haemodynamics and function. Int J Obes Relat Metabol Disord 1995; 19:403-9.
15. Davy KP, Hall JA. Obesity and hypertension: two epidemics or one. Am J Physol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286:803-13.
16. Masserli FH, Christie B, Carvalho JG de, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslisnski GR, Frolish ED. Obesity and essential hipertension. Hemodinamics, intravascular volume sodium excretion, and plasma renin activity. Arch Intern Med 1981; 141:81-5.
17. Wadden TA, Foster GD. Behavior treatment of obesity. Med Clin North Am 2000; 8:441-61.
18. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. N Engl J Med 1997; 337: 396-407.
19. Yanovski SZ, Yanovski JS. Obesity. N Engl J Med 2002; 346:591-602.
20. James WP, Astrup A, Funer N. Effect of sibutramine on weight maintance after weight loss: a randomized trial. Lancet 2000; 356:2119-25.
21. Hill JO, Hauptman J, Handerson JW. Orlistat: a new lipase inhibitor for weight maintenance after conventional dieting. Am J Clin Nutr 1999; 69:1108-16.
22. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic tratment targets. Obes Res 2004; 12:1197-211.

Capítulo 2

Sedentarismo e Benefícios da Atividade Física

Luciana Diniz Nagem Janot de Matos
Ivani Credidio Trombetta
Carlos Eduardo Negrão

Pontos-chave

- No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelam que 80,8% dos adultos são sedentários. Em São Paulo, esses índices alcançam 70% da população adulta.
- O sedentarismo é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estudos populacionais mostram uma relação inversa entre o nível de capacidade física e a morbidade e mortalidade cardiovascular.
- A prática regular de atividade física, além de eliminar o sedentarismo, auxilia no controle dos principais fatores de risco de doenças cardiovasculares.
- Significativos benefícios à saúde podem ser obtidos com atividade física moderada, se possível, em todos os dias da semana, como 30 minutos de caminhada rápida ou 15 minutos de corrida.
- Resultados ainda mais expressivos na condição de saúde podem ser atingidos com exercícios moderados e prolongados, com duração de 30 a 60 minutos.

Introdução

O desenvolvimento tecnológico e a urbanização das sociedades têm desencadeado uma série de modificações nos hábitos de vida do ser humano. E, sem dúvida, a redução da atividade física, que vem ocorrendo cada vez mais precocemente, atingindo até mesmo a infância, é uma das principais conseqüências dessas mudanças.

Por definição, pode-se considerar como atividade física qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético, como caminhar, lavar roupa, subir escadas, entre outros; e como sedentarismo, um estado muito reduzido de atividade física, em que o movimento corporal é mínimo. Esse estado, com um nível de atividade física diminuído, pode comprometer até mesmo a manutenção de uma boa condição de saúde.

Nos Estados Unidos, acredita-se que entre 54% e 60% dos adultos não sejam ativos o suficiente para desencadear benefícios à saúde, e 25% sejam sedentários.[1,2] No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) revelam que 80,8% dos adultos são sedentários. Em São Paulo, esses índices alcançam 70% da população adulta, sendo mais prevalente do que o fumo (38%), a hipertensão arterial (22%) e a obesidade (18%).[3]

Esses dados tornam-se extremamente relevantes e preocupantes quando sabemos que o sedentarismo é um fator de risco que independe do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estudos populacionais mostram uma relação inversa entre o nível de capacidade física e a morbidade e mortalidade cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco associados.[4,5] Diante dessas evidências, e sendo o sedentarismo um fator de risco modificável, a prática regular de exercícios físicos deve ser sempre recomendada pelos profissionais da área de saúde.

Considerados uma subcategoria da atividade física, os exercícios físicos compreendem movimentos corporais estruturados e programados, cujos objetivos principais são alcançar e manter uma boa condição física. Com a realização de exercícios físicos regulares, além de se eliminar o sedentarismo, é possível modificar outros fatores de risco associados a doenças cardiovasculares, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabete melito e, é claro, melhorar o estado psicológico e social do indivíduo.

Nossa proposta é enfocar o impacto do exercício físico em alguns dos fatores de risco de doenças cardio-

vasculares e na doença arterial coronária (DAC), bem como apresentar uma orientação quanto aos cuidados e princípios que norteiam um programa de exercício físico, objetivando a melhora da condição de saúde.

Efeitos do exercício na hipertensão arterial

A indicação de exercícios físicos como tratamento não-medicamentoso inicial da hipertensão arterial fundamenta-se na relação direta entre o nível de capacidade física e os níveis de pressão arterial. Estudo longitudinal com 14.998 alunos da Universidade de Harvard[6] demonstrou que a prevalência de hipertensão é inversamente relacionada à atividade física realizada. Um outro estudo longitudinal[5] mostrou que o risco relativo de se tornar hipertenso é extremamente maior em pessoas com baixa capacidade física, quando comparado ao risco daqueles com alta capacidade física. E o mais importante é o fato dessa associação manter-se após o controle de variáveis como idade, índice de massa corporal e nível de pressão arterial inicial. Estudos epidemiológicos evidenciam ainda um risco de 60% a 70% maior para o desenvolvimento de hipertensão arterial em sedentários do que em indivíduos ativos.[7] Além disso, sabe-se que o efeito hipotensor do exercício é alcançado após uma única sessão de exercício físico aeróbico,[8] e ao longo de um programa de treinamento físico[8-11] dando ao exercício um caráter agudo e crônico (Figura 1). Esse benefício do exercício sobre a hipertensão arterial é de tal magnitude que pode levar à diminuição das doses de medicamentos anti-hipertensivos ou mesmo a sua suspensão.

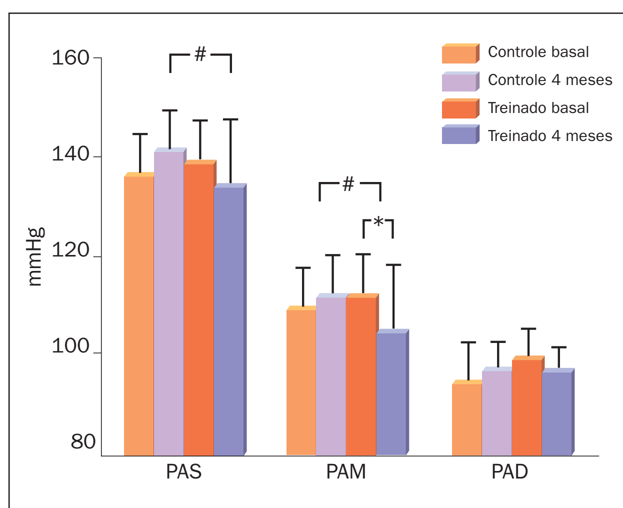


Figura 1. Efeito de quatro meses de treinamento físico em pacientes hipertensos. Note que a pressão arterial é reduzida somente nos pacientes submetidos a treinamento físico. PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica.

Uma metanálise mais recente, no entanto, mostrou que o benefício do exercício físico ocorre em apenas 75% dos pacientes hipertensos,[9] e que a magnitude de redução pressórica apresenta certa variação. Enquanto Halbert et al.[10] acharam redução de 4,7 mmHg na pressão arterial sistólica e 3,1 mmHg na pressão arterial diastólica, em pacientes submetidos a treinamento aeróbico; Hagberg et al.[9] observaram redução de 11 mmHg e 8 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, em pacientes submetidos a treinamento físico aeróbico. Mais recentemente, Whelton et al.,[11] analisando 54 estudos controlados, verificaram redução média bem mais modesta na pressão sistólica (3,7 mmHg) e diastólica (2,6 mmHg), nos indivíduos estudados.

Fatores a serem considerados para explicar tanta diferença nos achados desses estudos são etnia, idade e gênero dos indivíduos avaliados. Segundo Whelton et al.,[11] indivíduos de etnia negra apresentam as maiores reduções na pressão arterial sistólica (–11 mmHg), enquanto indivíduos de etnia asiática demonstram as maiores reduções de pressão diastólica (–6,6 mmHg), quando comparados àqueles indivíduos de etnia branca (pressão sistólica –3,4 mmHg e pressão diastólica –2,6 mmHg). Com relação à idade, os indivíduos de meia-idade parecem ser os que mais se beneficiam do efeito do exercício físico,[7] não havendo diferenças significativas relacionadas ao gênero.

Outro fator de extrema importância a ser considerado na efetividade do treinamento físico sobre redução da pressão arterial é a intensidade do exercício prescrito. Estudo realizado em nosso laboratório[12] mostrou que doze semanas de treinamento físico de baixa intensidade (55% do VO_2 pico) diminui expressivamente os níveis pressóricos, em ratos geneticamente hipertensos. Entretanto, exercícios de alta intensidade (85% VO_2 pico) mostraram ter pouco efeito sobre a pressão arterial nesses animais. No homem, tem sido sugerido que uma intensidade de exercício entre 50% e 70% do consumo de oxigênio de pico é a mais efetiva para reduzir pressão arterial.[7]

Os mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor do treinamento físico têm sido objeto de muita discussão e investigação. No homem, a tendência é de que a redução da pressão arterial esteja relacionada à diminuição da resistência vascular periférica, em conseqüência de uma diminuição na atividade nervosa simpática, demonstrada pela redução dos níveis de noradrenalina plasmática, *spillover* de noradrenalina e atividade nervosa simpática periférica.[13] Mais recentemente, estudo do nosso grupo mostrou que a redução da pressão arterial tem relação com a melhora do controle barorreflexo arterial (Figura 2).[14]

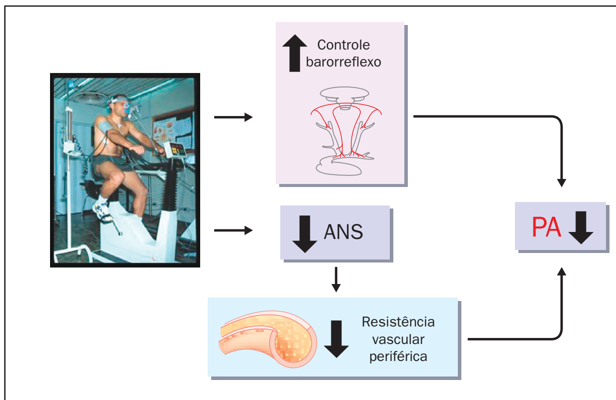


Figura 2. Mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor do treinamento físico. PA: pressão arterial; ANS: atividade nervosa simpática.

Efeitos do exercício na dislipidemia

Está devidamente documentado que tanto o aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-colesterol) e triglicérides, como a diminuição nas concentrações do lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-colesterol) são preditores independentes de doença arterial coronária.[15] Sabe-se ainda que o exercício físico regular pode alterar, sobremaneira, os níveis de lípides plasmáticos. Esses fatos fizeram com que o exercício físico regular fosse incluído como uma opção terapêutica não-medicamentosa no tratamento das dislipidemias pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).[15]

Entre as principais modificações provocadas pelo exercício físico regular em pessoas com concentração normal de lípides e lipoproteínas e, principalmente, em pacientes com dislipidemias, podem ser citadas: 1) diminuição na concentração plasmática de triglicérides; 2) aumento na concentração plasmática de HDL-colesterol; e 3) aumento na atividade das enzimas lipoproteína lipase (LPL), lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) e proteína de transferência do colesterol éster (CETP), envolvidas no metabolismo das lipoproteínas.

Estudos transversais e longitudinais envolvendo treinamento físico indicam que a concentração plasmática de triglicérides é usualmente, mas nem sempre, diminuída em pessoas que praticam exercício físico regular.[16,17] Grande redução na concentração de triglicérides após o treinamento físico é freqüentemente descrita em pessoas previamente inativas, com alta concentração de triglicérides.[17] Em indivíduos com baixa concentração inicial de triglicérides, a sua redução após treinamento físico é modesta.

O efeito protetor do exercício na dislipidemia tem sido parcialmente atribuído a um aumento na concentração do HDL-colesterol[18] (Figura 3), principalmente o HDL_2, que é induzido pela prática de exercício físico regular. O efeito do exercício na concentração do HDL-colesterol é o mais pronunciado no metabolismo das lipoproteínas. Os mecanismos responsáveis pelo efeito do exercício físico na concentração do HDL-colesterol são diversos. Os lípides, principalmente o colesterol não-esterificado e os fosfolípides, são transferidos para o HDL-colesterol durante o catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, que se eleva pela ativação da LPL.

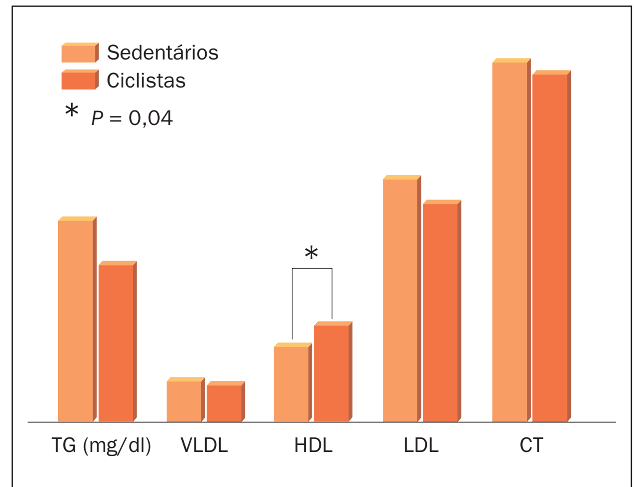


Figura 3. Modificações no perfil metabólico decorrentes do treinamento físico. Note o importante aumento no HDL-colesterol de ciclistas.

A maior parte dos estudos tem mostrado modificações benéficas nos níveis e composição química das frações do HDL-colesterol e suas subfrações, o HDL_2-colesterol, principal subfração antiaterogênica, e o HDL_3-colesterol, após um programa de exercícios aeróbicos com diferentes intensidades, durações e freqüências, realizados por indivíduos de várias faixas etárias e níveis de aptidão cardiorrespiratória. O aumento do HDL-colesterol parece ser dose dependente, isto é, dependente do gasto calórico durante o exercício.[17] Wood et al.[18] relataram que foi necessário um programa de treinamento físico de doze semanas para aumentar o HDL-colesterol, enquanto programas de treinamento físico com duração de dez semanas ou menos não foram suficientes para provocar tais alterações.[19] O aumento do HDL-colesterol parece variar entre 4% e 15% com o treinamento físico.

Com relação ao efeito do treinamento físico sobre o colesterol total, alguns estudos mostram que o exercício físico provoca pouca alteração na concentração do colesterol plasmático.[17] Tem sido sugerido que uma redução nos níveis de colesterol total plasmático é alcançada somente se o treinamento físico for acompanhado de

redução no peso corporal, gordura corporal e/ou de gordura na dieta. Além disso, diferentes tipos de treinamento podem ter diferentes efeitos nas lipoproteínas e na atividade das enzimas lipolíticas. Por exemplo, exercícios moderados e de longa duração parecem ser os mais efetivos para reduzir os níveis de colesterol total. E a realização do exercício algumas horas antes da refeição atenua a lipemia pós-prandial. Um dos mecanismos plausíveis para essa alteração lipídica é o aumento na atividade da LPL no músculo esquelético após uma sessão prolongada e/ou vigorosa de exercício.

A concentração plasmática de LDL-colesterol diminui após o treinamento aeróbico, embora essa alteração não tenha sido encontrada em todos os estudos. Entretanto, quando associado a uma dieta balanceada, o efeito do exercício sobre esse componente lipídico torna-se muito mais efetivo, podendo haver uma redução de 7,6% na concentração de LDL-colesterol para cada 10% de perda no peso corporal.

A partícula de LDL-colesterol tem sido dividida em esferas de diferentes densidades, com cada uma delas apresentando um grau de risco para a doença arterial coronária. A concentração da mais densa partícula de LDL-colesterol (oxidada) tem se mostrado a mais aterogênica. Halle et al.,[20] em estudo com modelo de investigação transversal para avaliar homens hipercolesterolêmicos (colesterol > 240 mg/dl) fisicamente ativos e inativos, observaram diminuição nos níveis de triglicérides e LDL-colesterol com o aumento no nível de atividade física. Além disso, esses autores verificaram, mediante análise de regressão multivariada, que a quantidade da partícula pequena de LDL-colesterol presente estava relacionada com o consumo de oxigênio de pico e não com o índice de massa corporal. Mais recentemente, verificamos que o exercício físico regular aumenta a velocidade de remoção do LDL-colesterol da circulação, sugerindo que esse é mais um mecanismo de proteção da circulação provocado pelo exercício.[21]

Por fim, quanto às apolipoproteínas de baixo peso molecular, que também estão associadas à doença isquêmica do coração, algumas investigações têm mostrado aumento na concentração de (apo)A-I após um período de treinamento físico,[20] embora esses resultados ainda sejam controversos.

Efeitos do exercício na obesidade

A obesidade é considerada fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Além disso, ela está fortemente relacionada à prevalência de diabete tipo 2, hipertensão e dislipidemia, entre outras doenças.

O exercício físico regular tem efeitos favoráveis sobre as comorbidades da obesidade, particularmente naquelas relacionadas às doenças cardiovasculares e ao diabete tipo 2.[46] Alguns estudos têm mostrado que os níveis de mortalidade são menores em indivíduos com sobrepeso ou obesos ativos do que em indivíduos com sobrepeso ou obesos sedentários.[22]

Um importante efeito do treinamento físico está relacionado ao balanço energético negativo. Além disso, o exercício físico leva a adaptações metabólicas que contribuem para o controle do peso corporal, aumentando o metabolismo de repouso e a oxidação de lípides e glicose.[23] Um outro benefício desencadeado pelo treinamento físico em indivíduos obesos diz respeito ao aumento da sensibilidade à insulina,[24] favorecendo com isso o tratamento da síndrome metabólica encontrada muitas vezes associada à obesidade.

Além desses aspectos metabólicos, o exercício físico regular atua no sistema cardiovascular, contribuindo para o controle das fisiopatologias associadas à obesidade, como a hipertensão. Nesse sentido, tem sido demonstrado que a prática regular de exercícios físicos reduz os níveis pressóricos em indivíduos hipertensos[23,24] e, também, em indivíduos normotensos com sobrepeso.[25]

A obesidade, particularmente aquela caracterizada por um acúmulo de gordura abdominal, está fortemente relacionada às dislipidemias.[26] Esse tipo de obesidade visceral relaciona-se diretamente com os distúrbios metabólicos. Os indivíduos obesos geralmente apresentam um perfil lipídico desfavorável, isto é, hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol e alta concentração de partículas pequenas e densas de LDL-colesterol, com grande poder aterogênico. Um dos benefícios obtidos com a prática regular de exercícios é a melhora no perfil lipídico, que ocorre a partir de um aumento na atividade da enzima LPL, presente no músculo esquelético,[26] conforme relatado anteriormente, neste capítulo. Esse efeito ocorre, principalmente, após exercícios prolongados e intensidade moderada, situação caracterizada pelo aumento da utilização de gordura como fonte energética.[27] Programas de exercício físico com um gasto energético de 1.200 a 2.200 kcal por semana são suficientes para exercer um efeito crônico nos níveis de lípides séricos, principalmente no que se refere ao aumento do HDL-colesterol e à diminuição dos triglicérides.[18,28] O exercício físico, quando associado a uma dieta balanceada, tem efeitos ainda mais evidentes sobre o perfil lipídico.[18,28]

Um programa de exercícios para um paciente obeso deve ser parte de um programa de controle de peso que inclua orientação nutricional em dieta hipocalórica individualizada. Mais que isso, uma dieta hipocalórica e de quantidade baixa de gorduras, associada ao exercício físico regular, constitui a base do tratamento não-medicamentoso para o controle das comorbidades associadas a sobrepeso e obesidade, com conseqüente diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares.[29]

Efeitos do exercício no diabete melito tipo 2

O treinamento físico melhora consideravelmente o estado glicêmico, representando uma importante con-

duta no tratamento do diabete melito tipo 2. Estudo recente[29] mostrou que a prática regular de exercício físico está associada à redução no peso corporal e à maior sensibilidade à insulina. Mesmo uma única sessão de exercício físico aumenta a sensibilidade à insulina e a captação de glicose dependente de insulina. Porém, mais importante que isso é o fato de que a sensibilidade à insulina continua elevada por até 48 horas após a realização do exercício. Em pacientes diabéticos, esse aumento na captação de glicose resulta na melhora do controle glicêmico.

O exercício aeróbico é o tipo de exercício de escolha para melhorar o estado glicêmico. Esse efeito da prática regular de exercício físico aeróbico sobre a sensibilidade à insulina tem sido demonstrado independentemente da correção do peso corporal ou índice de massa corporal, sugerindo, portanto, a sua desvinculação com a alteração no peso corporal. Além disso, sabe-se que a melhora na sensibilidade à insulina ocorre em indivíduos magros saudáveis,[30] obesos e diabéticos do tipo 2, durante uma sobrecarga oral ou intravenosa de glicose, ou mesmo durante o clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico.[30]

Estudos em que se compararam os resultados obtidos por uma dieta hipocalórica isolada com os resultados obtidos por um programa de treinamento físico, ou dieta hipocalórica associada ao treinamento físico mostraram que o treinamento físico potencializa o efeito da dieta hipocalórica isoladamente na tolerância à glicose e sensibilidade à ação da insulina[29] (Tabela I).

Os mecanismos responsáveis pelo efeito do treinamento físico na ação da insulina e na captação de glicose ainda não estão totalmente esclarecidos. Entretanto, parece haver unanimidade em relação a três mecanismos. Primeiro, o treinamento físico aumenta o fluxo sangüíneo muscular, o que facilita a ação da insulina e a captação de glicose.[30] Segundo, o treinamento físico aumenta a agregação da insulina ao seu receptor, em conseqüência de um maior número de receptores[30] e uma maior concentração de transportadores de glicose (GLUT4) na membrana celular,[30] o que melhora a captação de glicose. Terceiro, o treinamento físico potencializa o metabolismo não-oxidativo da glicose, a partir do aumento da atividade da enzima glicogênio sintase,[31] o que aumenta a captação de glicose.

Efeitos do exercício físico e doença arterial coronária

Na última década, o exercício físico passou a ser recomendado como intervenção primária e secundária na prevenção de DAC. Essa conduta se deve ao papel do exercício na melhora da capacidade física e da sintomatologia coronária, no aumento da perfusão miocárdica e, principalmente, na redução da morbidade e da mortalidade nos indivíduos acometidos por DAC.

Os mecanismos propostos e aceitos para os benefícios do exercício físico na DAC são: 1) aumento da circulação arterial, 2) melhora da função endotelial, 3) regressão da aterosclerose coronária, 4) aumento da circulação colateral e 5) formação de novos vasos (vasculogênese). A seguir, são abordados cada um desses efeitos.

Alterações na circulação arterial

Os efeitos do treinamento físico na morfologia da artéria coronária podem ser divididos em três fases distintas. A primeira fase está relacionada com os efeitos mais agudos do exercício. Nela, em resposta ao exercício físico praticado regularmente, ocorre o aumento do diâmetro da artéria e dos vasos de resistência com diâ-

Tabela I. Resistência à insulina estimada pelo HOMA e áreas totais sobre as curvas de glicose e insulina durante teste de tolerância oral de glicose, em mulheres obesas submetidas à dieta hipocalórica isolada ou associada a treinamento físico

	Dieta		**Dieta e treinamento**	
HOMA (score)	3,7 ± 0,5	2,2 ± 0,2*	2,7 ± 0,3	1,6 ± 0,1*
ATSCg (mg/dl/120 min)	17.364 ± 619	15.158 ± 575*	15.247 ± 566	13.585 ± 598
ATSCi (µUI/ml/120 min)	11.211 ± 1450	7.833 ± 1.000	10.506 ± 1.489	5.923 ± 711*
ATSCg/ ATSCi	1,99 ± 0,25	2,44 ± 0,29	1,85 ± 0,16	2,77 ± 0,21*

Valores são média ± erro padrão. HOMA: homeostasis model assessment; ATSCg: área total sobre a curva de glicose; ATSCi: área total sobre a curva de insulina.
* vs. pré-intervenção, $P < 0,05$ (Trombetta IC, et al.[29] modificado).

metro > 100 mm, e, em conseqüência, do *shear stress*, da pressão pulsátil e da tensão de parede. O resultado dessa adaptação vascular é um aumento de fluxo sangüíneo na circulação coronária. Essa adaptação parece estar relacionada ao aumento de óxido nítrico decorrente de um aumento na expressão da óxido nítrico-sintase (eNOS). A segunda fase, descrita como transitória, é marcada por proliferação e crescimento de capilares, adaptações que tendem a ocorrer após dias ou semanas de treinamento físico. Na terceira fase, mais tardia, dá-se o verdadeiro remodelamento vascular, isto é, a porção distal final dos capilares inicia o crescimento arteriolar, provocando aumento da área de seção transversal de resistência vascular.

Alterações endoteliais

Sabe-se que o aumento do *shear stress* nos vasos sangüíneos pode aumentar a produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, o fluxo sangüíneo vascular. Esse mecanismo de vasodilatação, dependente do endotélio, tem sido apontado como uma das principais adaptações vasculares provocadas pelo treinamento físico.

Em indivíduos saudáveis, a acetilcolina desencadeia um processo de vasodilatação por meio da produção de óxido nítrico no endotélio vascular. No entanto, em pacientes coronários, a acetilcolina, paradoxalmente, provoca vasoconstrição, o que tem sido interpretado como uma disfunção endotelial. Em seu estudo, Hambrecht et al.[32] demonstraram que em um período de quatro semanas de treinamento físico a vasoconstrição induzida por acetilcolina diminui em 54% e a velocidade de pico de fluxo sangüíneo passa de 78% para 142%. Esses autores verificaram também uma correlação direta entre a velocidade do fluxo sangüíneo e a duração diária do treinamento físico. Os resultados, sem dúvida, reforçam a idéia de que o treinamento físico reverte, ao menos em parte, a disfunção endotelial existente nesses pacientes.

Na tentativa de explicar a melhora na função endotelial provocada pelo exercício físico, Griffin et al.,[33] estudando animais de experimentação, verificaram que o exercício físico aumenta a expressão de óxido nítrico-sintase de endotélio (eNOS) com conseqüente aumento da produção de óxido nítrico. Além disso, o exercício físico altera o equilíbrio de forças entre a velocidade de produção e a velocidade de degradação do óxido nítrico. Sabe-se que a disponibilidade de óxido nítrico é proporcional à velocidade de sua degradação, e que radicais livres encontrados nos tecidos podem reagir com o óxido nítrico, produzindo uma molécula que possui pouca ação vasodilatadora (peroxinitrito). Para compensar a formação dessas espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, diminuir a degradação de óxido nítrico, o exercício físico aumenta a atividade da superóxido-dismutase (SOD), enzima antioxidativa, nas células musculares lisas presentes no vaso sangüíneo. Esse benefício do exercício tem sido consistentemente demonstrado em animais e em humanos após o treinamento físico, nos quais a expressão da superóxido-dismutase se apresenta significativamente aumentada e a degradação de óxido nítrico, significativamente reduzida.

Mais recentemente, observou-se que o exercício físico também é capaz de bloquear a vasoconstrição mediada pela angiotensina II, além de reduzir sua ativação pela NADPH-oxidase, implicando em menor formação de radicais livres. Com esses achados, é possível afirmar que o treinamento físico interrompe um processo pré-clínico de aterogênese e mimetiza os efeitos dos bloqueadores de AT1.

Em conjunto, esses estudos evidenciam o importante papel do exercício físico na melhora da função endotelial em pacientes com DAC, a partir do aumento da produção de óxido nítrico e da diminuição da sua degradação por espécies reativas de oxigênio.

Regressão de lesões ateroscleróticas

O impacto do exercício físico nas lesões ateroscleróticas tem sido objeto de muitas investigações e controvérsias. Estudos realizados nos últimos anos sugerem fortemente que o treinamento físico associado à dieta com baixo teor de gordura podem alterar a lesão aterosclerótica em humanos. O Lifestyle Heart Trial[34] mostrou que três horas semanais de exercício físico provocam redução de 3,1% na estenose da artéria coronária, enquanto no grupo controle, sem exercício, houve progressão de 11,8% na estenose. O Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIPT),[35] que consistia em dieta com baixo teor de gordura, medicação para redução de lípides e exercício físico, provocou redução de 0,045 mm por ano na estenose da artéria coronária, enquanto no grupo controle houve redução de apenas 0,024 mm anuais. Em uma das mais convincentes contribuições, Niebauer et al.[36] mostraram que pacientes com lesão na artéria coronária submetidos a exercício físico e dieta pobre em gordura por um período de seis anos apresentaram redução significativa nos níveis de colesterol e triglicérides e menor progressão nas lesões coronárias que o grupo controle. Nesse estudo, ficou demonstrado também que os pacientes submetidos a um volume de treinamento físico equivalente a quatro horas por semana, em intensidade moderada (1.784 ± 384 kcal/semana), apresentaram regressão até das lesões ateroscleróticas.

Esses estudos, portanto, são importantes evidências de que o treinamento físico associado à dieta com baixo teor de gordura representa, no mínimo, uma alternativa importante para o tratamento de pacientes com lesão da artéria coronária.

Formação de colaterais

Estudos em animais dão sustentação para o conceito de que o exercício físico regular provoca formação de vasos colaterais;[35] no entanto, esses resultados ainda são controversos em humanos portadores de DAC. Enquanto Belardinelli et al.[37] reportaram um aumento de vasos colaterais em subgrupo de pacientes com cardiomiopatia isquêmica após oito semanas de treinamento físico, no Heidelberg Regression Study, envolvendo pacientes com lesões estenóticas, nenhuma formação evidente de colateral foi observada por meio de angiografia, após um ano de treinamento físico.[36] É evidente que não se pode deixar de apontar a limitação e a baixa sensibilidade da angiografia para detecção de pequenos vasos colaterais, que podem ser recrutados apenas no pico do exercício e que, além disso, diferenças entre populações estudadas (angina estável com lesão estenótica *versus* pacientes pós-infarto com vasos completamente obstruídos e disfunção ventricular) podem explicar as divergências entre os diferentes estudos a favor e contra a formação de vasos colaterais na estenose coronária.

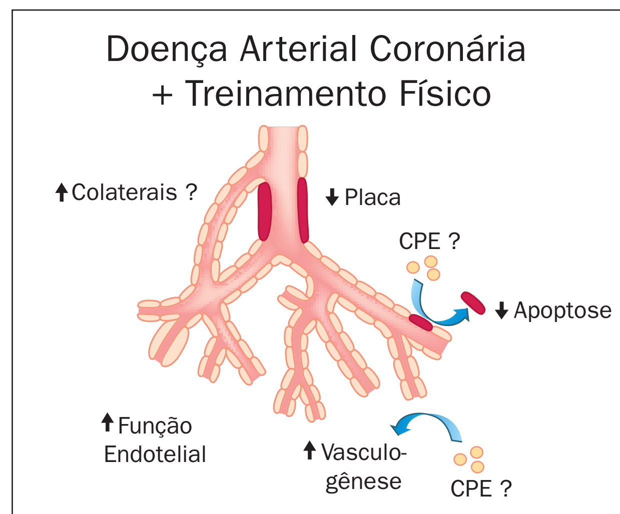


Figura 4. Mecanismos envolvidos na melhora de perfusão miocárdica após exercício físico regular. CPE: células progenitoras endoteliais.
Adaptada de Link A, Erbs S, Hambrecht R. Progress in cardiovascular diseases 2006; 48(4):270-84.

Vasculogênese

Até o momento, pouco se conhece sobre os efeitos do exercício físico na liberação e na função das células progenitoras endoteliais no paciente com DAC. No entanto, um estudo realizado em pacientes com DAC que foram submetidos a uma única sessão de exercício sugere que o exercício físico aumenta significativamente as células progenitoras endoteliais circulantes por um período de até 48 horas. Os estudos envolvendo o efeito crônico do exercício físico são mais contraditórios. Laufs et al.[38] descreveram recentemente um aumento das células progenitoras endoteliais na circulação de ratos com DAC submetidos a treinamento físico. Em humanos, o treinamento físico, apesar de aumentar a expressão da eNOS e a produção de óxido nítrico, não provocou alteração no número de células progenitoras endoteliais na circulação.[39]

Além da incerteza quanto ao aumento de células progenitoras endoteliais, não se sabe ao certo se essas células migram para o local em que precisam provocar o reparo vascular. Portanto, embora promissora, a idéia de que o treinamento físico estimula a produção de células progenitoras endoteliais e se elas migram para o local de lesão ainda necessita de comprovações.

Na Figura 4 estão resumidos os dados sobre os efeitos do treinamento físico na DAC, envolvendo aumento inicial na área de seção transversal do vaso coronário e, possivelmente, aumento de vasos colaterais, seguido de aumento dos vasos capilares que, mais tardiamente, dão origem ao crescimento de arteríolas. Em nível endotelial, o exercício físico provoca aumento na expressão de eNOS e atividade de SOD que, em conjunto, aumentam a biodisponibilidade de óxido nítrico. É possível ainda que o treinamento físico estimule a produção de células progenitoras endoteliais na medula óssea e, com isso, estimule também o reparo de lesões endoteliais.

Prescrição de exercício físico

Preocupados com a dimensão que o sedentarismo vem alcançando, tornando-se um problema de saúde pública, e com o objetivo de melhorar a condição de saúde da população, as recentes recomendações do American College Sports of Medicine[40] e do U.S. Surgeon General[2] reforçam a necessidade de que profissionais ligados à área de saúde evidenciem os benefícios alcançados por um hábito de vida mais ativo e incentivem a prática regular de atividade física. Nesse sentido aconselha-se a prática de atividade física, se possível todos os dias da semana, em intensidade moderada, como 30 minutos de caminhada rápida, 15 minutos de corrida, ou mesmo a própria mudança nos hábitos do dia-a-dia, suficientes para acumular 30 minutos de atividades físicas, tais como, subir escadas, passear com o cachorro, lavar o carro, que podem ser realizadas de forma contínua ou acumulada (até três sessões de 10 minutos).

Embora essa conduta resulte em benefícios significativos para a melhoria da saúde populacional, benefícios mais efetivos são alcançados com atividade física mais intensa e programada. Pessoas que realizam exercícios físicos programados de forma individualizada, mais intensos e mais prolongados, acabam alcançando resultados mais efetivos na melhoria da condição de saúde.

Entretanto, quando falamos de exercícios mais vigorosos ou duradouros devemos ter em mente quatro itens fundamentais para uma adequada prescrição de exercício: o tipo de exercício a ser realizado, a freqüência semanal com que essa atividade deve ser realizada, a duração da sessão e a intensidade do exercício. Além disso, é fundamental uma avaliação clínica e cardiológica em esforço para se conhecer o funcionamento cardiovascular e a capacidade física do praticante. Essa conduta será, aliás, de grande valia para prescrever e programar a intensidade e a duração do exercício físico.[40]

A seguir, serão expostos os quatro itens fundamentais de uma prescrição de exercício, baseada nas recomendações do American College Sports of Medicine[40] e na experiência da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (Quadro 1).

Tipo de exercício: os exercícios aeróbicos são os que trazem melhores benefícios para o sistema cardiovascular e controle dos fatores de risco de doenças cardiovasculares. Esses exercícios caracterizam-se por movimentos cíclicos que envolvem grandes grupos musculares, como caminhada, corrida, natação, ciclismo, dança, hidroginástica, entre outros. Deve-se, entretanto, considerar que, para os indivíduos obesos, os exercícios de alto impacto não são recomendados para evitar lesões. Além disso, é preciso lembrar que as atividades na água alteram o funcionamento cardiovascular durante o esforço, especialmente da pressão arterial, que é de grande importância nos pacientes hipertensos. Esse tipo de atividade aquática também altera a resposta de freqüência cardíaca, dificultando o controle da intensidade de treinamento pela freqüência cardíaca.

Freqüência do exercício: uma freqüência de três a cinco sessões por semana é recomendada para que sejam alcançados os efeitos mais expressivos no sistema cardiovascular. Nos casos de pacientes obesos e hipertensos, esse número pode ser estendido para seis ou sete sessões por semana.

Duração do exercício: o exercício físico deve ser sempre de longa duração. Exercícios de curta duração, ou seja, inferiores a 15 minutos, não chegam a provocar as adaptações cardiovasculares desejadas, e os muito longos, acima de 60 minutos, podem desencadear lesões articulares e sobrecargas cardiovasculares desnecessárias para o alcance de uma boa condição de saúde. Portanto, o ideal é que a duração fique em torno de 30 a 60 minutos, lembrando sempre que ela deve aumentar gradativamente, de acordo com a melhora da capacidade física do indivíduo.

Intensidade do exercício: o ponto que mais gera dúvidas em relação à prescrição de exercícios é a intensidade. Intensidades moderadas devem ser as preferidas. Elas têm se mostrado altamente eficientes para controlar os fatores de risco de doenças cardiovasculares. Além disso, elas diminuem sobremaneira o risco de eventos cardiovasculares durante o exercício. A forma mais adequada para controlar a intensidade do exercício é a medição da freqüência cardíaca durante a realização do exercício físico. A freqüência cardíaca deve estar sempre dentro de uma faixa de treinamento preestabelecida. A freqüência de treino deve ser estabelecida pela fórmula de Karvonen (Quadro 1). Entretanto, o ideal é a determinação da intensidade de treinamento físico baseada na demanda metabólica. Nesse caso, é imprescindível a realização de um teste cardiopulmonar em esforço, também conhecido por ergoespirometria (Quadro 1).

Quadro 1. Formas para prescrição de treinamento físico

Recomendações de atividade física para a população
Realização de pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada de forma contínua ou acumulada, na maioria dos dias da semana, incluindo mudanças no cotidiano. Por exemplo, subir escada, usar menos o carro para a sua locomoção, ou mesmo tornar suas atividades de lazer mais ativas
Forma simplificada de controle: conseguir falar durante o exercício
Recomendação de exercício físico individualizado
Tipo: exercício aeróbico como caminhada, ciclismo, corrida, natação, entre outros
Freqüência: 3-5 vezes por semana
Duração: 30-60 minutos contínuos
Intensidade: 50%-70% da FC de reserva para iniciantes e 60%-80% da FC de reserva para condicionados (baseados em teste ergométrico), ou limiar anaeróbico para iniciantes, e entre o limiar anaeróbico e o ponto de compensação respiratória para os mais condicionados (baseados em ergoespirometria)
Forma de controle: FC calculada (fórmula de Karvonen) ou FC correspondente entre o limiar anaeróbico e o ponto de compensação respiratória
Para cálculo da FC de reserva usar a seguinte fórmula FCtreino = (FCmáxima – FCrepouso) X % da FCreserva recomendada + FCrepouso FCreserva = FCmáxima – FCrepouso FCmáxima = FC medida no teste ergométrico ou calculada por 220 – idade FCrepouso = FC medida após 5 minutos de repouso deitado
Exercícios resistidos: exercícios de resistência muscular localizada, de baixa a moderada intensidade (40% a 60% da contração voluntária máxima) com uma a três séries de 8-15 repetições, devendo ser realizados em associação com os exercícios aeróbicos. Para indivíduos hipertensos controlados e cardiopatas recomenda-se apenas uma série de 40% a 60% da contração voluntária máxima, com 8-15 repetições

É importante ressaltar alguns pontos quando falamos da intensidade do exercício e do uso de fórmulas para a obtenção da freqüência de treinamento. O ideal para a prescrição da freqüência cardíaca de treino é sempre a realização de um teste ergométrico máximo. Considerando-se que a fórmula 220 – idade para a determinação da freqüência cardíaca máxima foi elabora-

da para adultos, erros acentuados podem ocorrer quando ela é utilizada para crianças, adolescentes e idosos. Portanto, o recomendável é utilizar a freqüência cardíaca máxima obtida no teste ergométrico em detrimento da freqüência cardíaca máxima calculada pela idade. Outro fator a ser considerado é o uso de medicações, que não deverão ser interrompidas para a realização do teste, principalmente as que interferem na freqüência cardíaca. Especialmente nesses casos, o emprego da ergoespirometria é altamente recomendável. Pacientes com insuficiência coronária que apresentam isquemia miocárdica (teste positivo) deverão ter sua freqüência cardíaca máxima estabelecida de acordo com o momento em que ocorrer a isquemia miocárdica. E, nesse caso, a prescrição de treinamento deve levar em consideração a resposta isquêmica durante o teste.

Resumo

Um baixo nível de atividade física, definido por sedentarismo, tem sido identificado como um fator altamente prevalente nas sociedades modernas e, lamentavelmente, um fator de risco que independe de doenças cardiovasculares. Em razão de sua relação com a hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabete tipo 2 e, conseqüentemente, com a morbidade e mortalidade cardiovascular, o sedentarismo deve ser tratado como um problema de saúde pública.

A prática regular de atividade física, além de eliminar o sedentarismo, auxilia no controle dos principais fatores de risco de doenças cardiovasculares. Com o objetivo de abranger a maior parte da população, recentes recomendações de órgãos especializados reforçam a necessidade de que os profissionais da área de saúde evidenciem os benefícios alcançados com essa prática. Ou seja, é necessário salientar que significativos benefícios à saúde podem ser obtidos com atividade física moderada, se possível, em todos os dias da semana, como 30 minutos de caminhada rápida, 15 minutos de corrida, ou incentivar mudança de hábitos no dia-a-dia das pessoas. Resultados ainda mais expressivos na condição de saúde podem ser atingidos pela prática de exercícios físicos programados e individualizados. Nesse sentido, exercícios moderados e prolongados, com duração de 30 a 60 minutos, representam a grande arma para a obtenção de uma boa condição de saúde.

Bibliografia

1. US Surgeon General. Surgeon General's report on physical activity and health. JAMA 1996; 276:522.
2. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2000: midcourse review and 1995 revisions. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1995.
3. Rego RA, Berardo FAN, Rodrigues SSR, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). Rev Saúde Pública 1990; 24:277-85.
4. Blair SN, Goodyear NN, Gibsons LW, et al. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men. JAMA, 1984; 2252:487-90.
5. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Eng J Med 2002; 346:793-801.
6. Paffenbarger RS, Thorbe MC, Wing AL. Chronic disease in former college students, VIII: characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. Am J Epidemiol 1968; 88:25-32.
7. Lee LM, Hsich S, Paffenbarger RS. Exercise intensity and longevity in men: The Harvard Alumni Health Study. JAMA 1995; 273:1179-84.
8. Lesniak KT, Dubbert PM. Exercise and hypertension. Curr Opin Cardiol 2001; 16:356-59.
9. Rondon MUPB, Alves MJNN, Braga AMFW, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2002; 39:676-82.
10. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. Sports Med 2000; 30:193-206.
11. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trails of 4 weeks or longer. J Hum Hypertens 1997; 11:641-49.
12. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002; 136:493-503.
13. Veras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, et al. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol: Heart Circ Physiol 1997; 273:H2627-31.
14. Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, et al. Effect of exercise training on RSNA, barorreflex control, and blood pressure responsiveness. Am J Physiol: Reg Comp Physiol 1993; 265:365-70.
15. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. Hypertension 2007; 49(6):1298-306.
16. NCEP Expert Panel. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
17. Lethonen A, Viikari J. Serum triglycerides and cholesterol and serum high-density lipoprotein cholesterol in highly physically active men. Acta Med Scand 1978; 204:111-14.
18. Wood PD, Stefaneck ML, Williams PT, et al. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 326:461-6.
19. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, et al. Lipids, lipoproteins and exercise. J Cardiopulm Rehabil 2002; 22:385-398.
20. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. Association of physical fitness with LDL and HDL subfraction in young healthy men. Int J Sports Med 1999, 20:464-69.

21. Vinagre GG, Ficker ES, Finazzo C, Alves MJ, Angelis KD, Irigoven MC, Negrão CE, Maranhao RC. Enhanced healthy men. J Appl Physiol 2007; jul 12 (in press).
22. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all cause and cardiovascular disease mortality in men. Am J Clin Nutr 1999; 69:373-80.
23. Crampes F, Beauville M, Riviere D, et al. Effect of physical training in human on the response of isolated fat cells to epinephrine. J Appl Physiol 1986; 61:25-29.
24. Bloomgarden ZT. Insulin resistance, exercise, and obesity. Diabetes Care 1999; 20:517-22.
25. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, et al. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. JAMA 1999; 281:335-40.
26. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. Obes Res 1988; 6:8S-17S.
27. Horowitz JF. Regulation of lipid mobilization and oxidation during exercise in obesity. Exerc Sport Sci. Rev 2001; 29:42-46.
28. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. N Engl J Med 1988; 319:1173-79.
29. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MUPB, et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285:H974-H82.
30. Hardin DS, Azzarelli B, Edwards J, et al. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT4 in skeletal muscles. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:2437-46.
31. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med 1996; 335:3157-62.
32. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation 2004; 109:1371-8.
33. Griffin KL, Woodman CR, Price EM, et al. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. Circulation 2001; 104:1393-8.
34. Ornish D, Scherwitz LW, Bilings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA 1998; 280:2001-7.
35. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1992; 86:1-11.
36. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, et al. Impact of intensive physical exercise and low fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76:771-5.
37. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 1998; 97:553-61.
38. Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation 2004; 109:220-6.
39. Sandri M, Adams V, Gielen S, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. Circulation 2005; 111:3391-9.
40. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Capítulo 3

Tabagismo e Doença Cardiovascular

Jaqueline Scholz Issa
Patricia da Silveira Lages Tokunaga

Pontos-chave

- O aumento na concentração de dopamina modula o funcionamento do cérebro, e quando há diminuição dessa substância, induzida pela privação de nicotina, imediatamente sintomas da síndrome de abstinência são desencadeados.
- O tabagismo passou a ser reconhecido como doença a partir do final do século passado. Em 1997, a OMS a classificou no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas.
- Aproximadamente uma em cada cinco mortes por doenças cardiovasculares (DCV) são ocasionadas pelo tabagismo. O cigarro isolado dobra a possibilidade de doença cardiovascular e, em associação com a alteração do colesterol ou à hipertensão arterial, multiplica esse risco por quatro. O risco torna-se oito vezes maior quando os três fatores estão juntos.
- O tabagismo é o maior fator de risco cardiovascular isolado e modificável na população mundial.
- A evolução socioeconômica e cultural das mulheres ocidentais neste século é surpreendente, como também é a incorporação de hábitos e a exposição a fatores anteriormente exclusivos ao sexo masculino. O tabagismo é o maior fator de risco para IM nas mulheres.
- O uso de anticoncepcionais hormonais em fumantes potencializa os efeitos trombogênicos, e o risco de doença arterial aterosclerótica chega a ser 39 vezes superior.
- O vasoespasmo coronário está fortemente associado ao tabagismo.
- O risco de morte súbita em fumantes é dez vezes maior do que em não-fumantes e chega a ser desproporcionalmente superior ao risco de IM, que é de 3,6 vezes, em população masculina na faixa etária de 45 a 75 anos.
- O tabagismo está associado à aceleração do processo aterosclerótico na aorta abdominal e à doença vascular oclusiva nas suas bifurcações.
- O fumo aumenta o risco de doença cardiovascular no diabético de três para onze vezes.
- Esta doença aumenta os riscos de complicações no intra e no pós-operatório, como alterações pulmonares, problemas cardiovasculares, dificuldade de cicatrização, resultado do comprometimento da oxigenação e da função imunológica.
- Existem consideráveis evidências que a exposição ambiental à fumaça do cigarro causa efeito adverso ao sistema cardiovascular.
- Os mecanismos de danos cardiovasculares relacionados ao tabagismo são diversos e muitas vezes sinérgicos.

Introdução

Que fumar seja prazeroso, quase nenhum fumante duvida. A ação psicoativa da nicotina, substância do tabaco que determina dependência,[1] provoca: aumento da memória e da atenção favorecendo o aprendizado; aumento da sensação de conforto e bem-estar, diminuindo a ansiedade e a raiva; aumento da sensação de saciedade após alimentação; desencadeia o comportamento de reforço e recompensa, ou seja, faz com que o fumante queira novamente repetir a experiência confortável. Esses efeitos cerebrais aparecem, em média, sete segundos após a tragada do cigarro e são explicados por mudanças nas concentrações dos neurormônios cerebrais induzidas pela nicotina. A liberação de dopamina no sistema mesolímbico é responsável pelo comportamento de recompensa ou gratificação.[2]

O aumento na concentração de dopamina modula o funcionamento do cérebro, e quando há diminuição dessa substância, induzida pela privação de nicotina, imediatamente sintomas da síndrome de abstinência são desencadeados. Todas essas ações dificultam sobremaneira a cessação do tabagismo. Quanto maior a suscetibilidade do indivíduo à dependência da nicotina, maior será a dificuldade em abandoná-la. Com o avanço das técnicas de biologia molecular, os aspectos hereditários do tabagismo começam a ser desvendados. Este tem sido associado a vários polimorfismos genéticos, independente dos fatores ambientais.[3] Estudos em gêmeos[4] mostram que existe comportamento concordante em relação ao tabagismo em percentual significativamente maior em monozigóticos do que em dizigóticos. Alguns autores quantificaram essa concordância e compararam a influência ambiental e individual, concluindo que o componente hereditário pode ser responsável por 60 a 70% da manifestação desse caráter.[5] Estão sendo estudados genes receptores, transportadores e de metabolização da dopamina, sendo o polimorfismo DRD2[6] o mais relacionado à dependência da nicotina. Estes fumantes teriam predisposição à depressão e a nicotina seria utilizada para manter o equilíbrio emocional. Algo semelhante ocorreria com os polimorfismos genéticos ligados à serotonina. Os polimorfismos envolvidos no metabolismo da nicotina (CYP2A6)[7] determinariam o ritmo de cada fumante, isto é, as pessoas que metabolizam mais rapidamente a nicotina necessitam mais precocemente fumar outro cigarro. Em fumantes com doença de Parkinson,[8] transtorno de atenção,[9] esquizofrenia[10] e depressão,[11] a dificuldade pode ser ainda maior, pois esses pacientes fumam para atenuar os sintomas dessas doenças. Essas ações psicoativas, adequadas ao estilo de vida contemporâneo e aliadas a interesses econômicos, deflagraram uma epidemia mundial de consumo e transformaram o tabagismo no maior fator de risco evitável de morte.[12]

Demonstrando o quanto o tabagismo se associa de forma definitiva com mortalidade, o estudo prospectivo com 34.439 médicos ingleses,[13] acompanhados de 1951 até 2001, revelou que, em média, os fumantes morrem dez anos mais jovens que os não fumantes (Figura 1).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que anualmente ocorram quatro milhões de mortes associadas ao tabagismo – cerca de duzentos mil dessas mortes ocorrem no Brasil. Se o consumo mundial de tabaco não for reduzido, em 2020 serão dez milhões de mortes anuais.[14]

Das 4.720 substâncias já identificadas na combustão do tabaco, algumas constituem fator de risco para 56 doenças no ser humano, algumas de alta letalidade e outras com grande potencial incapacitante.[15]

Em 1989, a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição[16] do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicou que a prevalência do tabagismo no Brasil era de 30% da população adulta, perfazendo um

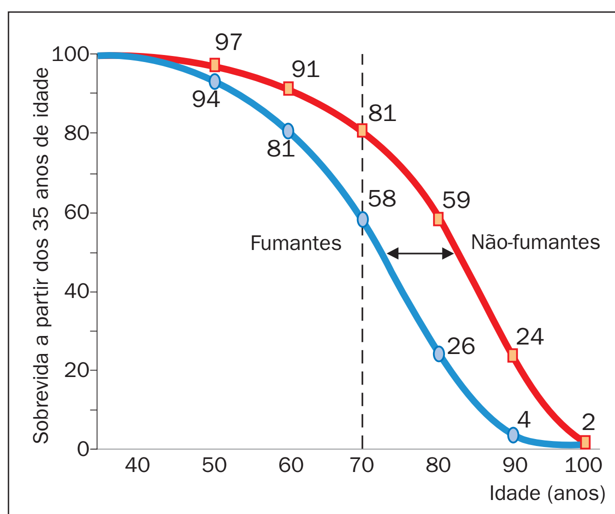


Figura 1. Curva de sobrevida dos médicos ingleses, fumantes e não fumantes após os 35 anos de idade, com porcentagem de sobrevida em cada década.
Doll R, Peto R, Boreham J, et al. BMJ 2004; 328: 1519-28.

total de trinta milhões de fumantes, sendo dezoito milhões de homens e doze milhões de mulheres. O Ministério da Saúde realizou inquérito domiciliar no período de 2002 e 2003, entrevistando 23.457 indivíduos, com idade superior a quatorze anos, em quinze capitais e no Distrito Federal.[17] Os questionários incluíram questões sobre características sociodemográficas dos moradores, comportamento, quantidade e tempo de uso do tabaco, o tipo de cigarro/fumo usado, opiniões e atitudes em relação ao consumo, exposição à fumaça de cigarros e tentativas de cessação. Os resultados revelaram que a prevalência variou de 12,9% a 25,2% nas cidades estudadas (Figura 2).

Esses dados sugerem que nos últimos quinze anos houve expressiva redução do consumo de tabaco no Brasil. O inquérito revelou também que a maior concentração de fumantes está entre pessoas com menor escolaridade (menos de oito anos de estudo).

Essa redução no porcentual de fumantes brasileiros está relacionada a ações de caráter legislativo, educativo e assistencial adotadas pelo Brasil,[18] que nos colocam em posição de vanguarda no combate e controle do tabagismo no mundo.

Dentre as mais de quarenta doenças associadas ao tabagismo, a doença cardiovascular se destaca como maior causa de morbidade e mortalidade entre os fumantes.[19]

Doença cardiovascular e tabagismo

O tabagismo passou a ser reconhecido como doença a partir do final do século passado. Em 1997, a OMS

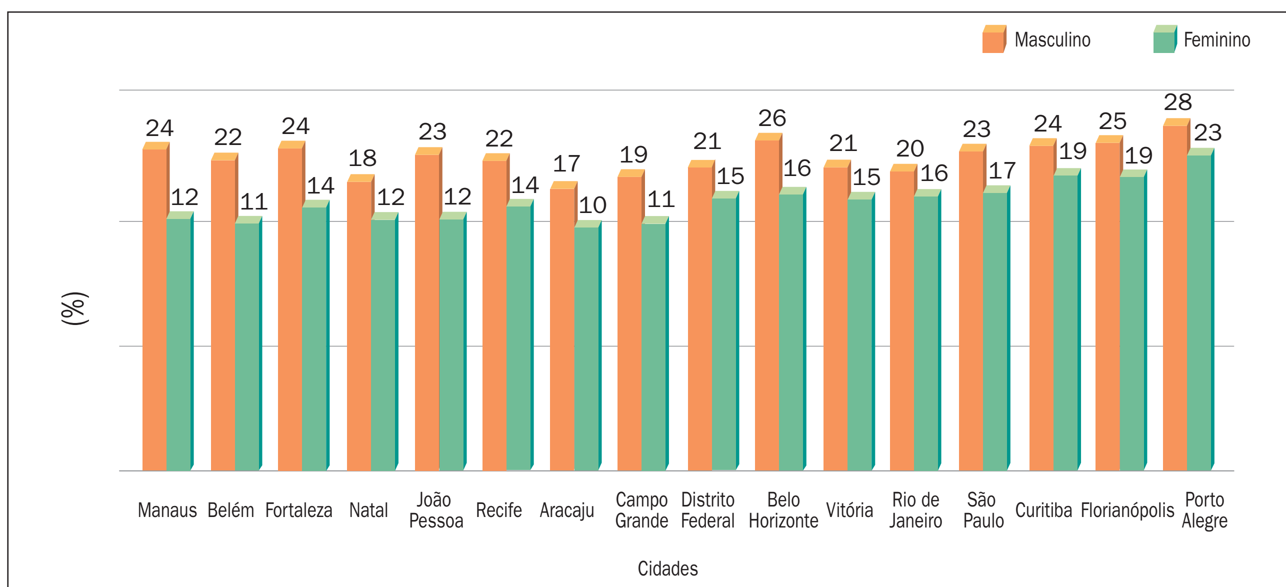


Figura 2. Prevalência do tabagismo em 15 capitais e no Distrito Federal: Brasil, 2002 e 2003.
Ministério da Saúde – Inquérito domiciliar.

a classificou no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas, na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).[20]

Aproximadamente uma em cada cinco mortes por doenças cardiovasculares (DCV) são ocasionadas pelo tabagismo. O cigarro isolado dobra a possibilidade de doença cardiovascular e, em associação com a alteração do colesterol ou à hipertensão arterial, multiplica esse risco por quatro. O risco torna-se oito vezes maior quando os três fatores estão juntos.[21]

O tabagismo é o maior fator de risco cardiovascular isolado e modificável na população mundial. É responsável por mais de um terço de todos os óbitos por infarto do miocárdio (IM), com maior incidência na faixa etária de quarenta a sessenta anos. Em média, o IM ocorre com dez anos de antecedência nos fumantes[22] em relação aos não-fumantes. A mortalidade hospitalar é menor no grupo de infartados fumantes, fato conhecido como "paradoxo do fumo", e justificado por diferenças relativas à idade, menor freqüência de comorbidades clínicas e menor número de lesões coronárias com obstrução da luz, identificadas pela cinecoronariografia, entre os fumantes.[23] O processo trombótico habitualmente é o desencadeante do episódio isquêmico agudo nos fumantes, e está intimamente relacionado à lesão endotelial. Davis et al. demonstraram que fumar 2 cigarros aumenta mais que duas vezes o dano nas células endoteliais[24] e este não é modificado com a administração de Aspirina e Rutosides, derivado semi-sintético do Rutin, encontrado naturalmente nos flavonóides. Além disso, alguns trabalhos mostram que o tabagismo pode aumentar a resistência à Aspirina®.[25]

A evolução socioeconômica e cultural das mulheres ocidentais neste século é surpreendente, como também é a incorporação de hábitos e a exposição a fatores anteriormente exclusivos ao sexo masculino. Dentre esses fatores, lamenta-se o aumento da prevalência do tabagismo entre as mulheres. Os relatos de efeitos específicos do tabagismo sobre a saúde da mulher são recentes e evidenciam sua ação potencialmente lesiva, conferindo maior risco de exposição para as mulheres do que para os homens. Sem hesitação, é possível atribuir ao cigarro, independentemente de outros fatores, a responsabilidade pelo aumento na incidência da doença arterial aterosclerótica nas mulheres antes da menopausa.

O tabagismo é o maior fator de risco para IM nas mulheres. Um estudo com 11.843 homens e mulheres, na faixa etária de 25 a 52 anos, residentes na Noruega, revelou que as mulheres que fumavam mais que vinte cigarros por dia tinham seis vezes mais chances de ter infarto agudo do miocárdio quando comparadas às não-fumantes. Nos homens fumantes, o risco aumentou três vezes em relação aos não-fumantes.[26]

O uso de anticoncepcionais hormonais em fumantes potencializa os efeitos trombogênicos, e o risco de doença arterial aterosclerótica[27] chega a ser 39 vezes superior.

A menor incidência de eventos isquêmicos nas mulheres antes da menopausa é determinada pelos efeitos cardioprotetores dos estrógenos. Nas mulheres fumantes, é significativamente maior a ocorrência de menopausa precoce e, conseqüentemente, antecipa-se o risco do aparecimento da doença cardiovascular. Em investigação com 32 mil mulheres de 43 a cinqüenta anos de idade, houve maior prevalência da menopausa entre as fumantes.[28]

O vasoespasmo coronário está fortemente associado ao tabagismo,[29] e pode determinar infarto agudo e morte súbita em fumantes, embora sua ocorrência seja menos freqüente que a ruptura da placa endotelial, como determinante do evento. O tabagismo está associado a espasmos coronários em mulheres na pré-menopausa. Em estudo de caso-controle, foram comparadas 21 mulheres portadoras de angina vasoespástica com 59 mulheres de mesma faixa etária, assintomáticas e sadias.[30] O tabagismo esteve presente em 62% das mulheres com espasmos e somente em 17,5% das mulheres assintomáticas e sadias.

O risco de morte súbita em fumantes é dez vezes maior do que em não-fumantes e chega a ser desproporcionalmente superior ao risco de IM, que é de 3,6 vezes, em população masculina na faixa etária de 45 a 75 anos.[31] De todos os fatores de risco para doença arterial aterosclerótica, o tabagismo é o fator preditivo de morte súbita mais fortemente relacionado, por aumentar a adesividade plaquetária, liberar catecolaminas, causando trombose aguda, promovendo arritmias[32] e a nicotina altera a condutância nas células miocárdicas.[33]

O tabagismo está associado à aceleração do processo aterosclerótico na aorta abdominal e à doença vascular oclusiva nas suas bifurcações.[34] O risco de aneurisma abdominal chega a ser cinco vezes maior em fumantes pesados em comparação com não-fumantes. Nas mulheres, assim como nos homens, diminui a tolerância a caminhadas, inclusive no plano horizontal.[35]

O risco de acidente vascular cerebral (AVC) também é aumentado nos fumantes, e guarda relação com maior consumo de cigarros. O Estudo da Saúde das Enfermeiras Americanas mostrou risco 2,58 vezes maior de acidente vascular cerebral nas fumantes em comparação com as não-fumantes; abrangendo o acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, foi tanto maior quanto maior o número de cigarros consumidos.[36] O uso de anticoncepcional em fumantes aumenta em até 22 vezes o risco de AVC.

Na insuficiência cardíaca, um estudo com 6.704 pacientes com fração de ejeção ventricular abaixo de 35% revelou mortalidade e morbidade significativamente aumentadas nos fumantes em comparação a ex-fumantes e aos que nunca fumaram, após 41 meses de seguimento. Os pesquisadores[37] concluíram que, tão importante quanto prescrever inibidores da enzima conversora e β-bloqueadores a essa população, é necessário que ela abandone o fumo.

Existe uma curva dose/resposta entre consumo de cigarro e risco cardiovascular.[38] O risco de morte é o dobro em fumantes e chega a ser quadruplicado em fumantes pesados (> 20 cigarros/dia). O consumo de cigarros com teores reduzidos de nicotina e alcatrão não confere redução do risco cardiovascular,[39] bem como não existe consumo seguro desse produto, mesmo em quantidades reduzidas como ≤ 5 cigarros/dia. Comprovando esses achados, cita-se a investigação de Godtfredsen et al.[40] sobre mudança no hábito de fumar e mortalidade em 19.732 indivíduos. Esse estudo longitudinal com seguimento de dezesseis anos demonstrou que entre os indivíduos que haviam parado de fumar houve redução do risco de mortalidade, e entre aqueles que somente reduziram o consumo de tabaco não houve redução da mortalidade.

O fumo aumenta o risco de doença cardiovascular no diabético de três para onze vezes.[41] Além de dificultar o controle da doença por aumentar o nível glicêmico, diminui a ação da insulina e aumenta o risco das complicações crônicas do diabete melito tipos 1 e 2, como a insuficiência vascular e a lesão renal.[42] Existe uma relação proporcional entre a quantidade de cigarros fumados ao dia e o risco de desenvolver diabete, chegando a aumentar 45% o risco em homens e 75% em mulheres se o consumo for maior que 40 cigarros em 24 horas.[43]

Tabagismo e complicações cirúrgicas

Esta doença aumenta os riscos de complicações no intra e no pós-operatório, como alterações pulmonares (atelectasia, pneumonia, tosse, laringoespasmo, tempo prolongado de intubação orotraqueal), problemas cardiovasculares (existe uma forte correlação entre o monóxido de carbono expirado com depressão do segmento ST durante anestesia), dificuldade de cicatrização, resultado do comprometimento da oxigenação (o cianeto compromete a respiração celular) e da função imunológica.[44]

O tempo necessário para se alcançar os benefícios da cessação é desconhecido. Sabe-se que quanto mais cedo, melhor, mas a parada em qualquer momento antes da cirurgia é benéfica.[45] Os sintomas respiratórios que ocorrem nas primeiras semanas (como tosse e aumento de secreção) não aumentam o risco de complicações. A síndrome de abstinência não deve ser encarada como prejudicial, pois estudos revelam que tabagistas e não tabagistas têm as mesmas taxas de estresse psicológico no perioperatório.[46] Pode-se usar a terapia de reposição de nicotina para pacientes mais dependentes sem aumentar o risco cardiovascular.[47]

Exposição passiva

Existem evidências consideráveis de que a exposição ambiental à fumaça do cigarro causa efeito adverso ao sistema cardiovascular.[48]

A avaliação em conjunto de estudos epidemiológicos sobre exposição passiva indica 20% de excesso de risco para doença aterosclerótica coronária (DAC) em não-fumantes expostos.[49] Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de DAC em fumantes passivos são provavelmente semelhantes aos dos fumantes ativos.

Tabagismo na patogênese das doenças cardiovasculares

Os mecanismos de danos cardiovasculares relacionados ao tabagismo são diversos e muitas vezes sinérgicos, destacando-se:

1) Alteração das propriedades elétricas: redução do tempo de condução A-V[50] e aumento da amplitude e duração do potencial de ação, facilitando a reentrada e a fibrilação ventricular no pós-infarto.[51]
2) Efeito pró-coagulante relacionado ao aumento do fibrinogênio, aumento do título do fator de Von Willebrand[52] e do fator de expressão tecidual (glicoproteína que inicia cascata extrínsica de coagulação), ativação de antitrombina III, libera ativador de plasminogênio tecidual,[53] maior agregação plaquetária associada a integrinas de superficie GP IIb/IIIa, maior ativação plaquetária, ativa os fatores IX e X, diminui níveis de proteína C e prostaciclina, causa imediata constrição das artérias coronárias e aumento de hemácias;
3) Alterações metabólicas: os tabagistas são relativamente hiperinsulinêmicos, e este é um marcador de resistência insulínica. Uma metanálise de 54 estudos com significância estatística observou aumento médio de 3% nas concentrações plasmáticas do colesterol total, dos triglicérides (9%), do VLDL-colesterol (VLDL-c = 10%) e do LDL-colesterol (LDL-c = 1,5%); assim como redução nas concentrações da HDL-colesterol (HDL-c = quase 6%) e da Apo-AI (4%). Não foram observadas alterações nas concentrações da Lp(a).[54] Mesmo com perfil lipídico de jejum normal, o tabagista pode apresentar notáveis disfunções do metabolismo lipídico. Brischettto et al.[55] mostraram que a nicotina aumentaria a liberação de adrenalina, que estimularia a lipólise no tecido adiposo, levando ao aumento dos ácidos graxos livres circulantes, usado para síntese da VLDL. Esta lipoproteína é proporcionalmente mais rica em triglicérides do que em colesterol, e isto justifica o aumento na concentração plasmática de triglicérides do que na de colesterol. A VLDL é posteriormente catabolizada no endotélio dando origem à LDL.[55] O aumento dos níveis de VLDL fornece substrato para a CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein, proteína que desvia o colesterol da via anti-aterogênica da HDL para a via pró-aterogênica da VLDL e da LDL),[56] a qual transfere o colesterol da HDL para estas, em troca de triglicérides. Isto justifica a redução no HDL-c observada em tabagistas.
4) Aumento da homocisteína plasmática.[52]
5) Espessamento endotelial e formação de placas: a nicotina e seus metabólitos estimulam a proliferação de células musculares lisas causando hiperplasia da camada íntima por meio do fator de crescimento básico do fibroblasto e do fator de crescimento transformador. Uma proteína (P53), supressora de tumor, estaria por si só relacionada à proliferação de fibras musculares lisas, potencializando sua interação com o tabagismo.[52] Domingos et al.[57] estudaram dois polimorfismos genéticos do óxido nítrico sintetase (T-786C e E298D) em 715 pacientes afro-brasileiros e caucasiano-descendentes submetidos à cineangiocoronariografia. A freqüência da mutação 786C estava aumentada nas doenças arteriais coronarianas (DAC) com lesões significativas (> 50%) em tabagistas, mostrando que interação entre 786C e tabagismo foi fator preditor independente de DAC (p = 0,003). A mutação 298 também está aumentada nestes tabagistas, mas não estatisticamente significativo.

Em estudo usando técnica de angiografia e pletismografia, avaliaram-se tabagistas sem doença coronária. Estes tiveram uma redução significativa da vasodilatação dependente de endotélio comparados ao grupo-controle de não-tabagistas. Esta associação foi dose-dependente e potencialmente reversível.[58]

Adicionalmente a essas ações nefastas do tabagismo no sistema cardiovascular,[59] acrescenta-se ainda ação antiestrogênica[60] nas mulheres. Existe maior metabolização hepática de estrógeno, proporcional ao consumo de cigarros, e também, redução na produção de estrógenos pelos ovários. Essa condição é reversível com a interrupção do consumo de tabaco.

A possibilidade de utilizar marcadores bioquímicos na avaliação dos danos cardiovasculares provocados pelo tabagismo e, conseqüentemente, utilizá-los como indicadores de risco de ocorrência de evento cardiovascular parece ser promissora. Pesquisas com isoprostane (iPs) indicam que ele pode ser utilizado como marcador de estresse oxidativo em fumantes.[61] A interrupção do tabagismo determina redução imediata na concentração dessa substância.[62]

Os níveis séricos de vitaminas D e E estão reduzidos. Considerando a possibilidade de muitos fumantes não interromperem o tabagismo, pesquisadores buscam ações que potencialmente possam reduzir risco de exposição, e entre essas medidas estão estudos com suplementação de vitaminas C e E. Raitakari et al.[63] observaram efeito benéfico a curto prazo na função endotelial de fumantes com a suplementação de vitamina C. Reilly et al.[64] não obtiveram reversão do estresse oxidativo com a suplementação de vitamina E em fumantes.

Considerando os conhecimentos atuais, podemos concluir que o meio mais eficaz de reduzir o risco cardiovascular do tabagismo é possibilitar aos fumantes que parem de fumar.

Intervenção sobre o tabagismo

Benefícios

Em prevenção primária, os indivíduos que interrompem o tabagismo reduzem em 50% o risco de eventos coronários até o segundo ano após a interrupção. Após esse período, o declínio passa a ser gradual, e em até quinze anos, o risco de eventos se iguala ao dos não-fumantes.[65] Nas mulheres, a interrupção do tabagismo está associada à redução de 50% a 70% do risco cardiovascular após dois anos de interrupção do tabagismo.[66]

Em prevenção secundária, a interrupção do tabagismo reduz em mais de 35% a morbidade e a mortalidade por doenças cardiovasculares.[67] Inúmeras investigações avaliaram o impacto da interrupção do tabagismo pós-infarto do miocárdio, como a metanálise realizada por Wilson et al.,[68] que reuniu doze estudos de coorte, com 5.878 pacientes de seis países com seguimento de dois a dez anos. Os dados revelaram que a razão de chance de morte por IM foi de 0,54 (0,46-0,62 com intervalo de confiança de 95%) nos fumantes que pararam de fumar após o IM. A redução do risco relativo de morte/IM por interrupção do tabagismo variou de 15% a 61% entre os estudos.

Nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, observa-se redução significativa de episódios de angina, IM e reintervenção cirúrgica em seis anos de observação.[69] Esse estudo verificou também os mesmos benefícios de redução na morbidade e mortalidade em seguimento tardio, por quinze anos, de 415 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com a interrupção do tabagismo.[70]

Custo-efetividade

A intervenção sobre o tabagismo foi considerada pela American College of Cardiology[71] estratégia classe 1, ou seja, existem evidências epidemiológicas e estudos clínicos que comprovam que a relação é altamente custo-efetiva, tanto na prevenção primária quanto na secundária. A intervenção usualmente é de curto prazo, portanto de baixo custo. Os programas de tratamento custam menos que a manutenção do tabagismo. Os ganhos na expectativa de vida são grandes, e tanto maiores quanto mais cedo o indivíduo parar de fumar. De acordo com o estudo dos médicos ingleses,[13] os que param de fumar aos sessenta, cinqüenta, quarenta, ou trinta anos ganham respectivamente, três, seis, nove ou dez anos na expectativa de vida; ou seja, os que param de fumar aos trinta anos reduzem praticamente em 100% esse risco.

A comparação com outras estratégias de prevenção de doenças cardiovasculares, especificamente do IM, demonstram melhor relação custo-efetividade no tratamento do tabagismo (Figura 3).

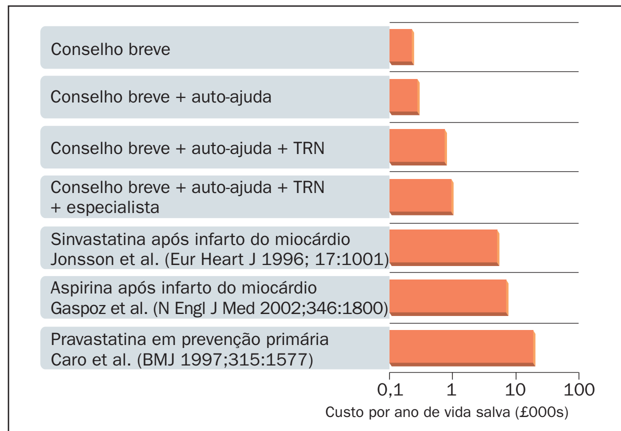


Figura 3. Custo-efetividade da intervenção sobre o tabagismo comparada com rotinas estratégicas para prevenção de infarto do miocárdio (custo por ano de vida salva em 1.000 libras).
Parrot S. Godfrey C. BMJ 2004; 328: 947-9.

Os custos variam de acordo com a intensidade da intervenção e uso de medicamentos, com gasto de US$ 1.000 a US$ 4.500 para cada QALY (Quality Adjusted Life Year) poupado.[72]

Estratégias de tratamento do tabagismo

Apesar do vasto conhecimento dos danos que o tabagismo causa à saúde, o que leva o tabagista a se expor deliberadamente aos riscos é a dependência da nicotina. A ação psicoativa da nicotina aparece em média sete segundos após a tragada e é explicada por mudanças nas concentrações de neurotransmissores cerebrais induzidas pela nicotina. A nicotina atua no sistema mesolímbico, especificamente nos receptores nicotínicos $\alpha4\beta2$ de acetilcolina.[73] Esses receptores têm como ligante natural a acetilcolina, mas a nicotina também tem capacidade de ativá-los, deflagrando potencial de ação que promove a liberação de dopamina nas fendas pós-sinápticas. Este neurotransmissor atua no sistema de recompensa cerebral e determina sensações agradáveis e prazerosas. A nicotina desencadeia o fenômeno de *up-regulation* dos receptores, ou seja, efeito tolerância. Há necessidade de doses crescentes da droga para obtenção do mesmo resultado, o que perpetua e aumenta o consumo do tabaco (Figura 4).

O aumento da concentração de dopamina modula o funcionamento do cérebro e quando existe diminuição desta substância, induzida pela privação da nicotina, imediatamente sintomas da síndrome de abstinência são desencadeados. Todas essas ações dificultam sobremaneira a cessação do tabagismo.[74]

Podemos caracterizar o tabagismo como doença crônica, recorrente, caracterizada pela presença de sintomas

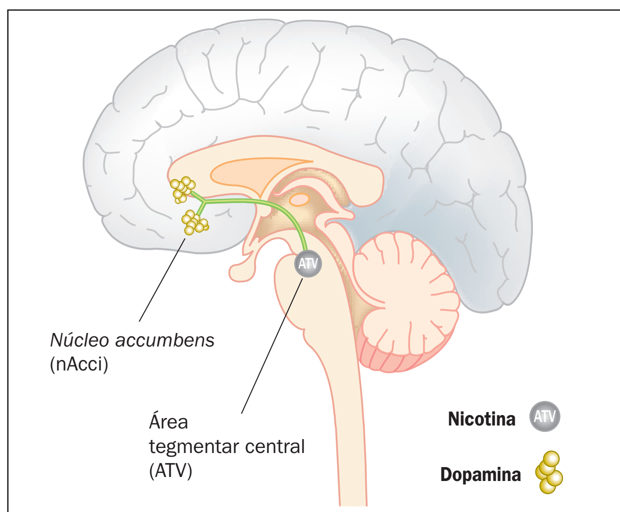


Figura 4. Ciclo da dependência.

desagradáveis quando interrompida (reforço negativo) e sensações prazerosas quando utilizada (reforço positivo).

Quanto maior a dependência da nicotina, mais intensos serão os sintomas da síndrome de abstinência. Os sintomas mais intensos são percebidos até a 4ª semana, mas alguns podem perdurar por mais tempo (Figura 5).

Um dos instrumentos mais utilizados e validados para avaliação da dependência da nicotina é o escore de Fagerström.[75] Consiste em seis perguntas e o valor da escala pode variar de 0 a 10 pontos (ver Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação da dependência de nicotina (adaptação do questionário de tolerância de Fagerström)

1. Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro do dia?

( ) Nos primeiros 5 minutos	3
( ) De 6 a 30 minutos	2
( ) De 31 a 60 minutos	1
( ) Mais de 60 minutos	0

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas etc.?

( ) Sim	1
( ) Não	0

3. Qual cigarro do dia lhe traz mais satisfação?

( ) O primeiro	1
( ) Outros	0

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

( ) 10 ou menos	0
( ) 11-20	1
( ) 21-30	2
( ) 31	3

5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã?

( ) Sim	1
( ) Não	0

Você fuma mesmo quando está doente, acamado?

( ) Sim	1
( ) Não	0

ESCALA DE DEPENDÊNCIA:

0–2	muito baixa
3–4	baixa
5	**média**
6–7	elevada
8–10	muito elevada

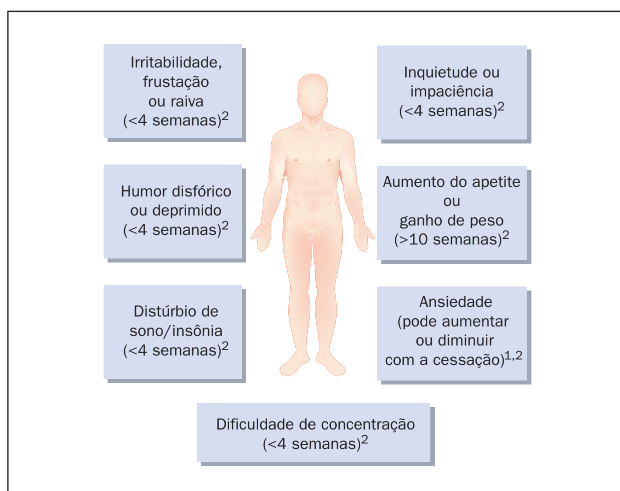


Figura 5. Síndrome de abstinência à nicotina: sinais e sintomas e tempo médio de duração.

1 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV-TR. Washington, DC: APA; 2006. Disponível em: http://psychiatryonline.com.

2 West RW, et al. Fast Facts: Smoking Cessation. Oxford, Reino Unido: Health Press Limited, 2004.

Tratamento do tabagismo

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde realizou, no ano de 2001, o Consenso de Abordagem e Tratamento do Tabagismo,[76] e desde então esta publicação não sofreu modificações. O fato é que, com a ampliação do arsenal terapêutico para tratamento do tabagismo e, conseqüentemente, a experiência clínica com novos medicamentos certamente haverá mudanças nos paradigmas do tratamento do tabagismo, que possivelmente culminarão com a realização de um novo consenso de tratamento do tabagismo no Brasil.

De qualquer forma, alguns conceitos importantes do Consenso de 2001[76] estão expostos a seguir:

O início de qualquer estratégia terapêutica em relação ao tabagismo deverá ser precedido pelo diagnóstico correto. O profissional deverá perguntar se o paciente fuma e se a resposta for positiva, poderá realizar a abordagem mínima ou realizar abordagem intensiva, que freqüentemente inclui o suporte farmacológico.

A abordagem mínima consiste em breve atenção durante a rotina de atendimento do profissional de saúde, com a intenção de captar o desejo do paciente em deixar de fumar, ou estimulá-lo por meio de educação em saúde. Esta técnica permite a obtenção de resultados positivos entre 10% e 13% de cessação em 1 ano. A disseminação desta técnica pode produzir resultados expressivos e, com baixo custo, é uma estratégia com eficácia populacional comprovada.

A abordagem intensiva ou específica consiste em assistência estruturada realizada por profissionais capacitados e envolvidos com tratamento de fumantes. Este tipo de abordagem permite obtenção de resultados entre 30% e 35% de cessação em 1 ano. Esta abordagem individualiza o tratamento.

O modelo de intervenção sobre o tabagismo consiste na combinação de medicamentos para tratar sintomas de abstinência e treinamento de habilidades para enfrentar situações de risco de recaída e a prática de estratégias de enfrentamento. A abordagem consiste em:

- Perguntar: Você fuma? Há quanto tempo?
- Avaliar: Quantos cigarros por dia? Já parou de fumar? Teve sintomas de abstinência?
- Qual o motivo da recaída? O que acha de tentar de novo? Tem vontade de parar nos próximos 30 dias?
- Aconselhar: Reiterar o quanto é importante e benéfico ao paciente deixar de fumar.
- Oferecer suporte e apoio sempre. Motivar e incentivar os pacientes resistentes. Motivar o paciente a mudar de idéia sobre continuar fumando.
- Preparar: Questionar se o paciente pode marcar uma data para parar de fumar próxima. Prescrever suporte farmacológico sempre que indicado.
- Acompanhar: O seguimento deve ser por 1 ano (52 semanas). O intervalo entre as consultas deve ser semanal nas primeiras quatro semanas, quinzenal, mensal, trimestral até completar um ano. A duração mínima das consultas deve ser de 15 minutos.

Os critérios para utilização de medicamento para tratamento do tabagismo de acordo com o Consenso Brasileiro de Abordagem e Tratamento do Fumante de 2001 são:

1. Fumantes pesados: 20 cigarros ou mais por dia.
2. Fumantes que fumam o primeiro cigarro em até 30 minutos após acordar.
3. Fumantes com escore de Fagerström igual ou superior a 5.
4. Tentativas anteriores fracassadas.

O tratamento farmacológico recomendado pelo Consenso Brasileiro de 2001 considera como medicamentos de primeira linha no Brasil:

- Terapia de reposição de nicotina através da goma de mascar de nicotina e dos adesivos transdérmicos de nicotina.
- Utilização da bupropiona.

Todos os pacientes em uso de medicamento antitabaco são orientados a permanecer em acompanhamento com reavaliações de seguimento. Atenção especial deve ser dada às seguintes situações:

- monitorar os pacientes hipertensos e/ou cardiopatas em uso de qualquer forma de Terapia de Reposição de Nicotina (goma de mascar ou adesivo);
- monitorar a pressão arterial em pacientes em uso de terapia combinada (goma de mascar e/ou adesivo de nicotina e/ou bupropiona).

O critério para seleção dos medicamentos é realizado preferencialmente pelo fato de não haver contra-indicações específicas para cada tipo de apresentação. O relato de uso anterior de algum desses medicamentos deve ser considerado.

Com o surgimento de novos medicamentos estes conceitos, certamente, deverão ser revistos.

Medicamentos para tratamento do tabagismo

Vareniclina

Novo medicamento para o tratamento do tabagismo aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration – EUA) e pelo Ministério da Saúde do Brasil no ano de 2006. Trata-se de uma nova classe terapêutica, com mecanismo de ação distinto dos medicamentos existentes. Atua como agonista parcial[77] do receptor nicotínico ·4,2 (Figura 6), ou seja, bloqueia competitivamente o efeito prazeroso da nicotina (ação antagonista) e promove efeitos nicotínicos de menor intensidade (efeito agonista parcial). Esta medicação foi testada isoladamente, e todas as publicações a seu respeito comprovaram a eficácia da medicação nessa condição. Quando comparada a placebo e a bupropiona mostrou ser mais eficaz na cessação do tabagismo (Figura 7).[78,79] Até o momento não existem dados que permitam comprovar a eficácia e a segurança da vareniclina em conjunto com reposição de nicotina e/ou com a bupropiona.

A recomendação é que a vareniclina seja utilizada por doze semanas, mas existem evidências indicando que a taxa de cessação tardia (24ª e 52ª semana) possa ser otimizada se a medicação for mantida por mais doze semanas adicionais, ou seja, manutenção do tratamento por 6 meses (Figura 8).[80]

A dose recomendada é 0,5 mg ao dia por 3 dias, seguidos de 0,5 mg duas vezes ao dia até o 7º dia. No 8º dia iniciar 1 mg duas vezes ao dia até o final do tratamento.

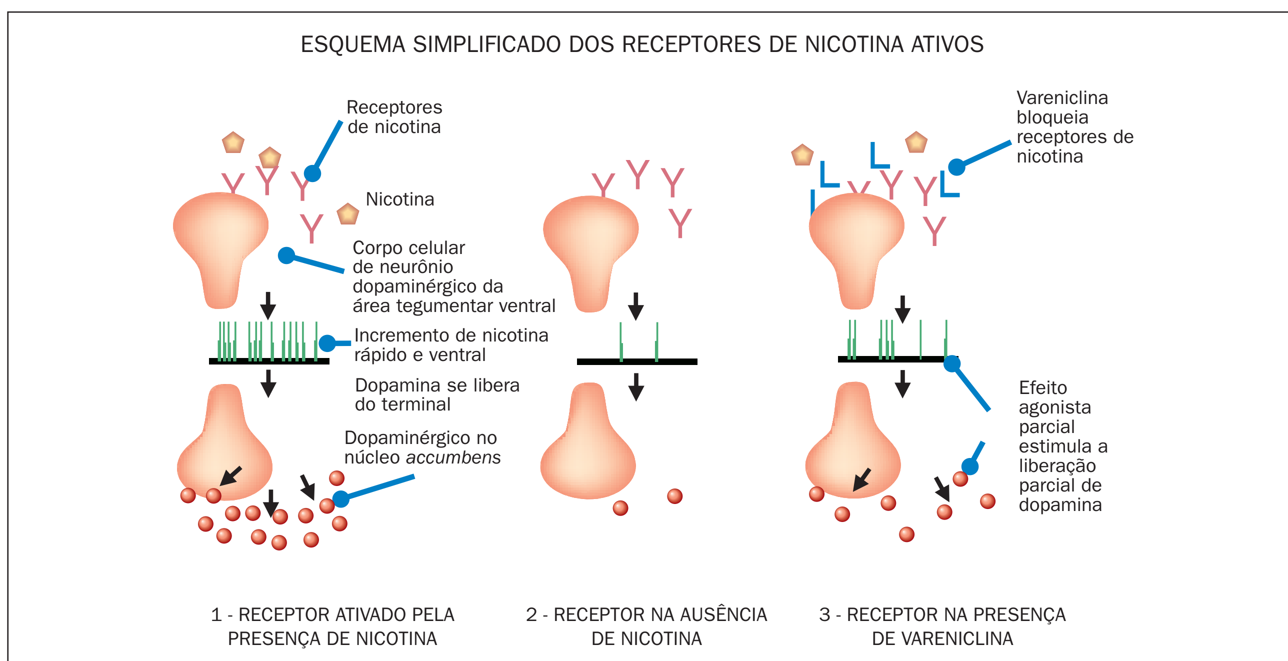


Figura 6. Mecanismo de ação da vareniclina nos receptores nicotínicos cerebrais.
Modificado de: Foukls J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract 2006; 60(5): 571-6.

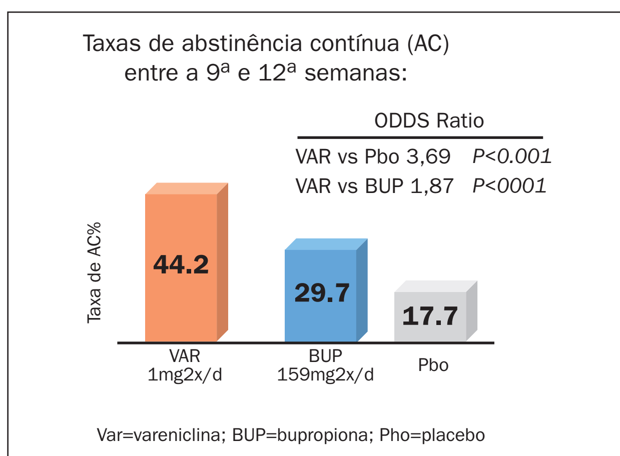


Figura 7. Taxa de abstinência na 12ª semana: comparação entre os grupos vareniclina, bupropiona e placebo.

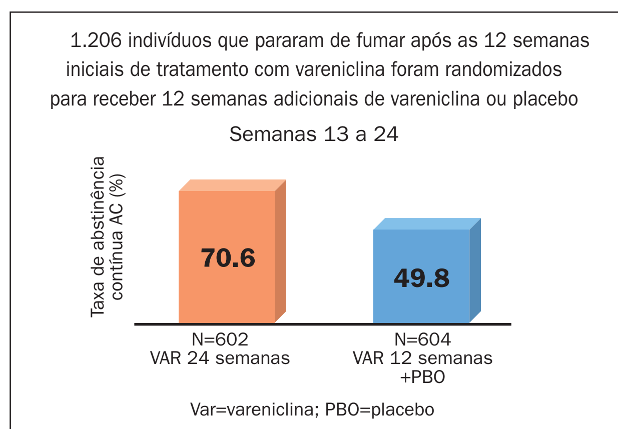


Figura 8. Taxa de abstinência contínua na 24ª semana: comparação entre o grupo que recebeu vareniclina por 24 semanas e o grupo placebo.

Efeitos adversos

O efeito colateral mais observado com uso desta substância é a náusea (30% dos pacientes). Este efeito é minimizado ingerindo-se a medicação após as refeições e com um copo de água. Menos de 3% dos pacientes suspendem a medicação por este efeito. Outro efeito referido em menor proporção são sonhos anormais (lembrança dos sonhos e conteúdo real). Raramente existe necessidade de suspensão da medicação por esta razão.

Contra-indicação

Gestação e mulheres em período de amamentação. Ajuste de dose em paciente com insuficiência renal grave.

Reposição de nicotina

Os medicamentos nicotínicos disponíveis no Brasil são: adesivos (apresentação de 21, 14 e 7 mg de nicotina) e goma de mascar (2 e 4 mg de nicotina – sa-

bor natural ou menta). Esses medicamentos devem ser prescritos de forma que a concentração a ser utilizada seja semelhante à quantidade de nicotina consumida pelo fumante. Um cigarro contém em média 1 mg de nicotina. Portanto, um fumante de vinte cigarros deve iniciar o tratamento com adesivos de 21 mg. A redução da dose de apresentação dos adesivos deve ser lenta e progressiva em intervalos de quatro a seis semanas. Os adesivos de nicotina devem ser aplicados sobre a pele limpa, e de preferência na região superior do tórax, no peito e nas costas, bem como nos braços, na região lateral externa e interna. Os locais de aplicação devem ser alternados diariamente. Os adesivos devem ser colocados pela manhã e substituídos na manhã seguinte.

A goma de mascar de nicotina pode ser prescrita isoladamente ou em conjunto com adesivos e/ou com a bupropiona. O objetivo é utilizá-la como elemento de auxílio em momentos de fissura (desejo incontrolável de fumar), ou quando o paciente sente sintomas mais intensos de abstinência (falta de concentração, irritabilidade, fome intensa, ansiedade etc.).

A associação de adesivos e/ou da bupropiona com as gomas proporciona o consumo médio diário de quatro a seis unidades nas primeiras semanas, com redução espontânea e progressiva até a décima segunda semana.

Pacientes que fumam menos de 10 cigarros/dia podem utilizar as gomas como forma isolada de tratamento. Nessa condição, o paciente é orientado a utilizá-la em substituição aos cigarros, sempre que perceber desejo intenso de fumar. A redução na quantidade ingerida ocorre naturalmente no transcorrer de oito a doze semanas.

Após o término das doze semanas de tratamento, recomenda-se que os pacientes mantenham a goma de nicotina sempre à disposição, mesmo que já não a estejam mais utilizando rotineiramente. Essa medicação pode prevenir recaída no período de seguimento de 52 semanas do início do tratamento. As condições relacionadas às recaídas em que as gomas podem ser úteis são: festa com consumo de álcool, situações de estresse agudo, como assalto, doença na família, perda de ente querido, entre outras.

Para que a goma tenha bom resultado é fundamental orientar o paciente quanto ao seu uso correto, que inclui colocá-la na boca, mastigá-la entre os dentes molares e deixá-la descansando entre a gengiva e a bochecha até que o gosto da nicotina desapareça, permitindo então que se mastigue novamente até que ela se transforme em goma de mascar convencional. O paciente deve mastigá-la por 30 minutos, para que toda a nicotina seja absorvida. É conveniente evitar consumir substâncias ácidas até 15 minutos antes de seu consumo e, se possível, recomendamos que se beba um pouco de água para retirada de resíduos alimentares que possam atrapalhar na absorção da pastilha. Pacientes com gastrite e úlcera não devem utilizar esse produto.

O tratamento nicotínico (adesivos e/ou gomas) requer a interrupção imediata do cigarro ao ser iniciado. Isso se faz necessário pelo risco de intoxicação por nicotina. Os sintomas mais comuns são: náusea, enjôo, taquicardia e crise hipertensiva. Ressaltamos também que o objetivo do tratamento é fazer com que o paciente pare de fumar, e não que fume menos.

O tratamento nicotínico é seguro e eficaz,[81] respeitando-se as contra-indicações de cada forma de apresentação, e pode ser utilizado em pacientes com doença cardiovascular estável.[82]

Efeitos adversos

Adesivos de nicotina: prurido e vermelhidão no local de colocação dos adesivos. O rodízio no local de aplicação é aconselhável para contornar esse problema. Alguns pacientes podem desencadear reações alérgicas à cola do adesivo, sendo necessária à suspensão do medicamento.

Goma de nicotina: dor epigástrica, náusea, dor na articulação temporomandibular. A mastigação de forma lenta é indicada para evitar esses problemas.

Excesso de nicotina: pode determinar sintomas como enjôo, náusea, taquicardia, crise de hipertensão arterial. Esses sintomas podem ser ocasionados pelo uso de doses excessivas de reposição de nicotina ou pelo uso concomitante de cigarros e adesivos.

Contra-indicações

Adesivos de nicotina: doenças dermatológicas que impeçam aplicação do adesivo, período de 15 dias após episódio de infarto agudo do miocárdio, gestação e amamentação.

Goma de nicotina: incapacidade de mascar, úlcera péptica ativa, período de 15 dias após infarto agudo do miocárdio.

Bupropiona

É um antidepressivo cujo efeito em fumantes é a redução dos sintomas de abstinência e diminuição do desejo de fumar. Essas ações foram observadas como pára-efeito durante protocolos de investigação para tratamento de depressão nos pacientes fumantes. Estudos realizados em população de tabagistas comprovaram eficácia desta medicação em comparação com placebo e com reposição de nicotina.[83]

A dose recomendada é 150 mg ao dia por 3 dias, seguida de 150 mg duas vezes ao dia até o final do tratamento. A interrupção total do tabagismo deve ocorrer entre o 8º e o 10º dia do tratamento. Orienta-se a suspensão do consumo de bebidas alcoólicas durante o uso da medicação pelo risco de redução do limiar convulsivo proporcionado pela possível interação da droga com o álcool. A manutenção da medicação por período

superior a doze semanas reduz as taxas de recaída ao final de 52 semanas.[84]

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais habitualmente referidos são: boca seca, insônia (sono entrecortado) e constipação intestinal. A insônia, na maioria dos casos, regride até a 4ª semana do uso. Outros efeitos referidos em menor proporção são: dor epigástrica; tontura; tremores e taquicardia. A maioria dos efeitos não requer a suspensão do tratamento, muitas vezes ajuste da dose é suficiente para contornar o problema.

A associação de bupropiona com reposição de nicotina, principalmente adesivos, pode elevar a pressão arterial; por esta razão, deve-se avaliar a pressão arterial em todas as consultas.

Contra-indicações

Absolutas: risco de convulsão (antecedente de convulsão, epilepsia, convulsão febril na infância, anormalidades conhecidas no eletroencefalograma); alcoolismo; uso de IMAO; uso de Wellbutrin®; doença cerebrovascular; tumor no sistema nervoso central, traumatismo craniano.

Relativa: gestação e amamentação.

Apresentações

Vareniclina – Comprimidos de 0,5 e 1 mg de tartarato de vareniclina. Nome comercial: Champix®.

Adesivos de nicotina – Comprimidos de 21 mg, 14 mg e 7 mg. Nome comercial: Niquitin®. Embalagens com 7 unidades.

Goma de nicotina – Comprimidos de 4 mg e 2 mg; sabor natural e menta. Nome comercial: Nicorette®. Embalagens com 30 unidades.

Bupropiona – Comprimidos de 150 mg de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada. Nomes comerciais: Zyban®, Wellbutrin®, Zetron®, Bup®, Cloridrato de bupropiona (genérco). Embalagens com 60 e 30 comprimidos.

Medicamentos em estudo

Methoxsalen® (Nicogem) – Atua através da inibição da enzima que codifica o gene CYP2A6,[85] cujos portadores apresentam metabolismo rápido da nicotina inalada, conseqüentemente tornando-os mais vulneráveis à dependência da nicotina.

Vacina antitabaco (Nic-Vax e Tanic) – Atuam estimulando a produção de anticorpos contra a nicotina, proporcionando a formação de complexo antígeno anticorpo, impedindo a passagem da nicotina para o cérebro.[86]

Experiência Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (InCor/HC-FMUSP)

O InCor é um dos pioneiros no tratamento ambulatorial farmacológico do tabagismo em pacientes com risco potencial para doenças cardiovasculares ou portadores dela. O primeiro grupo tratado foi de 100 pacientes[87] que faziam seguimento ambulatorial da unidade do InCor localizada no bairro de Moema, São Paulo (Unidade Divino Salvador), no período de 1994 a 1996. O tratamento realizado utilizou o suporte da relação médico-paciente e a reposição de nicotina transdérmica com adesivos de nicotina. O grupo de pacientes foi composto principalmente por pacientes em prevenção primária da doença arterial coronária (DAC), sendo na sua maioria portadores de hipertensão arterial e/ou dislipidemia. Somente 8% dos pacientes eram portadores de DAC. A condição socioeconômica deste grupo era elevada para os padrões nacionais; todos os pacientes possuíam plano de saúde. A taxa de sucesso foi de 50% no sexo masculino e de 32% no sexo feminino após 52 semanas de seguimento. A obtenção de taxa de sucesso superior no sexo masculino foi um uma constatação importante e posteriormente outros pesquisadores também relataram menor eficácia da terapia nicotínica em mulheres quando comparadas aos homens.[88] De qualquer forma, essa modalidade terapêutica é superior ao placebo e deve ser considerada nas pacientes que apresentam contra-indicação ou intolerância à bupropiona e/ou à vareniclina.

No período de 2000 a 2002, o Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do InCor tratou 100 pacientes cardiopatas com bupropiona.[89] A maioria desses pacientes eram portadores de DAC. A taxa de sucesso foi de 50% ao final de 12 semanas, e de 25% ao final de 52 semanas de seguimento. Neste estudo constatou-se maior adesão ao tratamento no sexo feminino e conseqüentemente obtenção de taxa de sucesso superior à obtida no sexo masculino. Entre os motivos de maior adesão estavam: menor consumo de bebida alcoólica entre as mulheres deste grupo e maior estado de ansiedade pré-tratamento. Muitas pacientes relataram diminuição da ansiedade com uso da bupropiona.

Todas essas experiências adquiridas no InCor determinaram adoção de estratégias de abordagem distintas em função do gênero. Prescrevemos preferencialmente reposição de nicotina para pacientes do sexo masculino e bupropiona no sexo feminino. Associamos a estas medicações a goma de nicotina como estratégia de ação em momentos de “fissura” ou situações de risco para recaída. Avaliamos esta dinâmica de tratamen-

to em 465 pacientes tabagistas no período de 2002 a 2004,[90] sendo 264 mulheres (57%) e 201 homens (43%); com idade média de 49,39 (±10,82); 1,57 diagnósticos (±1,16) e hábito tabágico de 23,12 cigarros/dia (±10,74). A taxa de sucesso foi de 46% (215) na 12ª semana e 34% (160) na 52ª semana de seguimento. Entre os motivos de recaída estão: ansiedade nas primeiras 12 semanas de tratamento, descuido (uso voluntário do cigarro durante abstinência) entre a 12ª e 24ª semana e auto nível de estresse depois da 24ª semana. A vontade de fumar e a ansiedade diminuem com o tempo, enquanto humor deprimido e alto nível de estresse tornam-se motivos mais relevantes de recaída tardia (Figura 9).Os pacientes deste grupo foram avaliados em relação à percepção da condição clínica[91] na 52ª semana de seguimento em comparação com a condição que tinham no início do tratamento. Eles respondiam se estavam clinicamente piores, inalterados ou melhores. Entre os que pararam de fumar, 71% referiram estar clinicamente melhores, 18% inalterados, 5% piores e 6% não souberam avaliar. Entre os pacientes que fracassaram em parar de fumar, 19% referiram estar melhores, 59% iguais, 20% piores e 2% não souberam avaliar sua condição clínica (Figura 10).

A experiência do Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do InCor com uso da vareniclina tem sido promissora e esperamos que esta nova droga venha otimizar as taxas de sucesso obtidas por este programa.

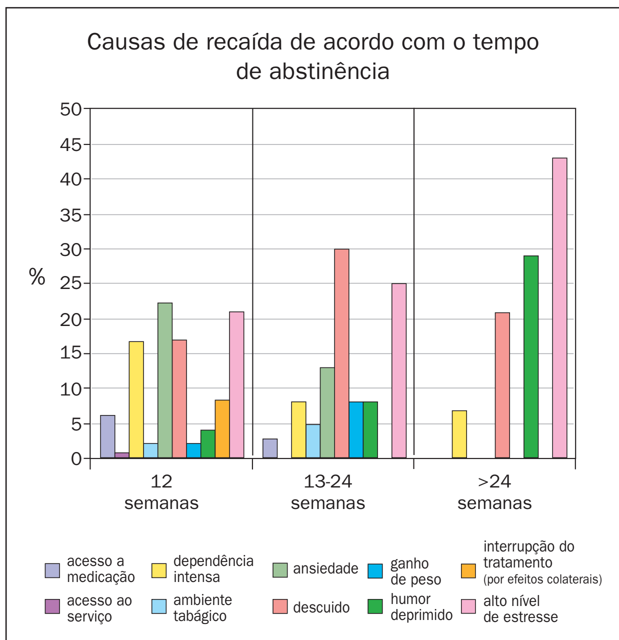


Figura 9. Avaliação das causas de recaída de 465 pacientes submetidos ao Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do InCor (HC-FMUSP) no período de 2002 a 2004.

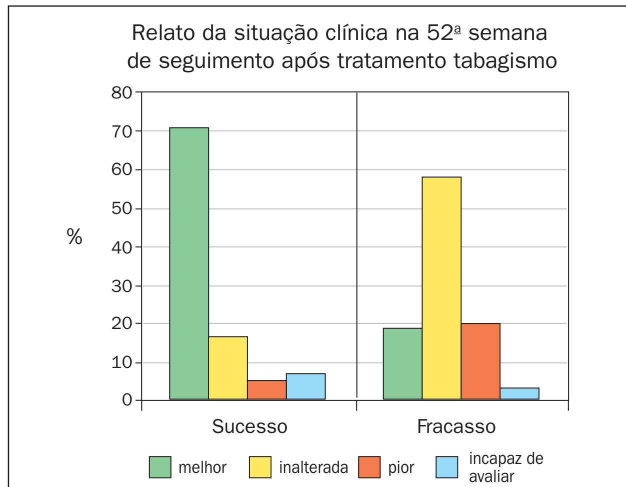


Figura 10. Comparação da situação clínica entre os pacientes que pararam de fumar (sucesso) e os que não pararam de fumar (fracasso). Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do InCor (HC-FMUSP) no período de 2002 a 2004.

Conclusão

Torna-se obrigatória por parte dos profissionais de saúde a luta incessante no tratamento do tabagismo. É necessário disseminar o conceito de que o tabagismo é uma dependência, e como tal deve ser tratada. O fumante é um paciente crônico, que precisa entender sua doença [92] para que possa procurar por auxílio médico para deixar de fumar.

Resumo

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde o maior fator de risco evitável de morte.

A doença cardiovascular se associa de forma definitiva com o tabagismo, sendo responsável pelo maior número de óbitos entre as doenças tabaco-relacionadas. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos eventos cardiovasculares nos fumantes envolvem ações deletérias sobre a parede dos vasos sangüíneos, sobre o sistema de coagulação e os lípides. Entre as estratégias de redução de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular destaca-se a interrupção do tabagismo, com a melhor relação custo-efetividade. A redução de eventos chega a ser de 50% em um período de até 2 anos após interrupção do fumo.

Por essa razão é que os cardiologistas devem tratar o tabagismo com técnica e medicamentos adequados, permitindo que os pacientes superem a dependência de nicotina, situação que dificulta sobremaneira o abandono do vício.

Bibliografia

1. The health consequences of smoking: nicotine addiction; a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1988.
2. Jarvis MJ. Why people smoke. BMJ 2004;328:277-9.
3. Chatkin JM. A influência da genética na dependência tabágica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. J Bras Pneumol 2006; 32: 573-9.
4. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, et al. Genetic influence on smoking – a study of male twins. N Engl J Med 1992; 327:829-33.
5. Hall W, Maden P, Lynskey M. The genetics of tobacco use: methods, findings and policy implications. Tob Control 2002; 11: 119-24.
6. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in Bupropion Clinical Trial. Health Phychol 2003; 22 : 541-8.
7. Messina ES, Tyndale RF, Seller EM, et al. A major Role for CYP2A6 in Nicotine C-oxidation by Human Lives Microsomes. J Pharmacol Exper Thep 1997;282:1608-14.
8. Bannon MJ, Granneman JG, Kapatos G. The dopamine transporter. In: Bloom FE, Lupfer DJ. Psychopharmacology: the 4th generation of progress. New York: Raven Press, 1995; 179-188.
9. Seeman P. Dopamine receptors. In: Bloom FE, Lupfer DJ. Psycopharmacology: the 4th generation of progress. New York: Raven Press, 1995; 295-302.
10. Increased levels of the nicotine metabolic cotinnine in schizophrenic smokers compared to others smokers. Biol Psychiatry 1997; 42:1-5.
11. Gilbert DG, Gilbert BO. Personality, psycopathology, and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. Behav Genet 1995; 25:133-47.
12. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1989.
13. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519-28.
14. Monitoring tobacco consumption. In: Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneve: World Health Organization; 1998. Chapter 7; 69-75.
15. Ruffino NA, Sborgia RC. Tabagismo, saúde e educação. J Bras Pneumol 2005; 31: 371-2.
16. Ministério da Saúde. Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 1989.
17. Ministério da Saúde. Inquérito Domiciliar sobre o Comportamento de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-Transmissíves. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
18. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária do Câncer. Bases para implantação de um programa de controle de tabagismo. 2ª ed. Rio de Janeiro: MS/Inca/Comprev; 1996; 69.
19. US Departament of Health and Human Services. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. Washington, DC. US Department of Health and Human Services, 1983; Chapter 8.
20. OMS. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão – (CID – 10). São Paulo: Edusp, 1997.
21. Hughis GH, Hymowitz N, Ockene JK, et al. The multiple risk factor intervantion trial (MRFIT) II. The development of the protocol. Prev Med 1981;10 :402-25.
22. Weiner P, Waizman J, Weiner M, et al. Smoking and first acute myocardial infarction: age, mortality and smoking cessation rate. Israel Med Assoc J 2000; 2:446-9.
23. Barbash GI, Reiner JS, Granges CB, et al. Smoking and acute myocardial infarction survival. Circulation 1993; 87:1427-8.
24. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. Effects of tabacco and non tabacco cigarette smoking on endotelium and platelets. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1985; 37: 529-33.
25. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. A trial of dipiridamole and aspirin in the prevention of smoking – induced changes in platelets and endotelium in men with coronary arterial disease. American Journal of Cardiology 1989; 63:1450-4.
26. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12- year follow-up of the Finnmark study. Circulation 1996; 93:450-56.
27. US Departament of Health and Human Services. The heath consequences of smoking for humans. A report of the Surgeon General. US Departament of Health and Human Services, 1989.
28. Hartz AJ, Kelber S, Borkowf H, et al. The association of smoking with clinical indicators of altered sex steroids: a study of 50.145 women. Public Health Rep 1987; 102:254-9.
29. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. Circulation 1993; 87: 76-9.
30. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, et al. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. Circulation 1992; 85:905-9.
31. Kannel WB, Thomas HE. Sudden coronary death: the Framingham study. Ann NY Acad Sci 1982; 382:3-10.
32. Burke AP, Frab A, Malcon GT, et al. Coronary risk factores and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. New England Journal of Medicine 1997; 336: 1276-82.
33. Wang H, Shi H, Zhang L, et al. Nicotine is a potent blocher of ,the cardiac A- type K (+) channels and native transcent out ward current. Circulation 2000; 102: 1165-71.
34. Relation of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A primary report from the Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) Research Group. JAMA 1990; 264:3018-24.
35. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, et al. Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. Am J Epidemiol 1993; 137:559-68.
36. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. N Engl J Med 1988; 318:937-48.
37. Suskin N, Shet T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbitdity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1677-82.
38. Freund KM, Bellanger AJ, D'Agostino RB, et al. The health risks of smoking. The Framinghan Study: 34 years follow-up. Ann Epidemiol 1993; 3:417-24.
39. Parish S, Collins R, Peto R. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14.000 cases and 32.000 controls in the United Kingdom. Br Med J 1995; 311:471-7.
40. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, et al. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19.732 mem and women from the Copenhagen Centre for prospective population studies. Am J Epidemiol 2002; 156:994-1001.
41. Petersen S, Rayner M, Wolstenholme J. Coronary heart disease statistics. Diabetes Supplement 2001 – Statistics summary. British Heart Fundation, 2001.
42. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. Diabetes Care 1999;22:1887-9.
43. Will JC, Galuska DA, Ford ES, et al. Cigarrette and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. Int J Epidemiol 2001; 30: 540-6.
44. Werner DO. Tobacco dependence in surgical patients. Curr Opin Anesthesiol 2007;20: 279-83.
45. Warner DO. Helping surgical patients quit smoking: Why, when and how. Anesth Analg 2005; 101: 481-7.
46. Theadom A, Cropley M. Effects of preperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. Tob Control 2006; 15:352-8.

47. Lee AH, Afessa B. The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2007; 35:1617-21.
48. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. Circulation 1997; 95:2374.
49. Steenland K, Thun M, Lally C, et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. Circulation 1996; 94:622-8.
50. Bekheit S, Fletcher E. The effects of smoking on myocardial conduction in the human heart. Am Heart J 1976; 91: 712-20.
51. Yashima M, Ohara T, Caio JM, et al. Nicotine increase ventricular vulnerability to fibrillation on heart with healed myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: 2124-33.
52. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Influence of smoking on predictors of vascular disease. Angiology 2003; 54: 507-30.
53. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C,et al. Endothelial dysfunction,impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. Circulation 1999;99:1411–5.
54. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. BMJ 1989;298:784-8.
55. Brischetto CS, Connor WE, Conner SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected familias: Enhacement of hyperlipidemia and depression of higth – density lipoprotein. Am J Cardiol 1983; 52:675-80.
56. Dullaart RP, Groener JE, Dikkeschei BD, et al. Elevated colesteryl ester transfer protein activity in IDDM men who smoke. Possible factor for unfavorable lipoprotein profile. Diabetes Care 1991;14:338-41.
57. Domingos SR, Lorenza O, Donofrio, et al. Smoking-dependent and haplotype – specific effects of endotelial nitric oxide synthase gene polimorphisms on angiographically assessed coronary artery disease in Caucasian and African-Brazilians. Atherosclerosis 2007; 193: 135-41.
58. Calermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium – dependent arterial dilatation in healthy young adults. New England Journal of Medicine 1996; 334: 150-4.
59. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. Am Heart J 1988; 115: 263-7.
60. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. Am J Obstet 1990; 162: 502-14.
61. Toberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. Free Radic Biol Med 2000; 28:505-513.
62. Audoly LP, Rocca B, Fabre JE et al. Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF (2 alpha)-III and iPE (2)-III are mediated via the thromboxane A (2) receptor in vivo. Circulation 2000; 101:2833-40.
63. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, et al. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1616-21.
64. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, et al. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarrette smokers. Circulation 1996; 94:19-25.
65. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health, 1990.
66. Rosemberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. N Engl J Med 1990; 322:213-17.
67. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associates with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 290:86-97.
68. Wilson K, Gibson N, Willan A, et al. Effect of smoking cessation and mortality after Myocardial infarction. Arch Intern Med 2000; 160:939-44.
69. Hermanson B, Omenn G, Kronmal R, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. N Eng J Med 1988; 319:1365-9.
70. Voors AA, Brussel BL, Plokker T, et al. Smoking and cardiac events after venous coronary bypass surgery. Circulation 1996; 93:42-7.
71. 27th Bethesd Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of preventive cardiology service. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1039-47.
72. Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, et al. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the Agency for Health Care Policy and Research guideline for smoking cessation. JAMA 1997; 278: 1759-66.
73. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of alpha 4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. Science 2004; 306:1029-32.
74. Jarvis MJ. Why people smoke. BMJ 2004; 328:277-9.
75. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questinnaire. J Behav Med 1989; 12:159-82.
76. Abordagem e tratamento do fumante – Consenso Brasileiro sobre Tabagismo. Ministério da Saúde, INCA. Rio de Janeiro: INCA, 2001; 38.
77. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. JAMA 2006; 296: 94-5.
78. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 56-63.
79. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 47-55.
80. Tonstad S, Tønnesen P. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296: 64-71.
81. Benowitz NL. Nicotine safety and toxicity. New York: Oxford University Press, 1998.
82. Cupples ME, McNight A. Randomized controlled trial of health promotion in general practice for patients at high cardiovascular risk. BMJ 1994; 309: 993-6.
83. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Eng J Med 1999; 340:685-91.
84. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2001;135: 423-33.
85. Berrettini W, Lerman C. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of nicotine dependence. Am J Psychiatry 2005; 162:1441-51.
86. www.nabi.com/pipeline/pipeline.php
87. Issa JS, Forti N, Giannini SD, et al. Intervenção sobre tabagismo realizado por cardiologista em rotina ambulatorial. Arq Bras Cardiol 1998; 70: 271-4.
88. Perkins KA. Smoking cessation in women. Special considerations. CNS Drugs 2001; 15: 391-411.
89. Issa JS, Perez GH, Diament J, et al. Efetividade da bupropiona no tratamento de pacientes tabagistas com doença cardiovascular. Arq Bras Cardiol 2007; 88(4): 434-40.
90. Issa JS, Zavattieri AG. Does the reason to relapse into smoking changes with time, during smoking cessation treatment? The 13th World Conference on Tobacco or Health, July 12-15, 2006, Washington DC.
91. Issa JS, Zavattieri AG. Tobacco Cessation: How does it affect patient's perception of his own clinical situation? The 13th World Conference on Tobacco or Health, July 12-15, 2006, Washington DC.
92. Issa JS. Deixar de fumar – Ficou mais fácil. São Paulo: MG Editores, 2007.

Capítulo 4

Hipertensão Arterial como Fator de Risco

Rui Manoel dos Santos Povoa
Bráulio Luna Filho

Pontos-chave

- A pressão arterial elevada preenche critérios como um fator de risco etiológico para doença cerebrovasculares.
- Metanálise de estudos observacionais prospectivos livres de doença arterial coronária demonstrou que elevação da pressão arterial diastólica aumentava em cinco vezes o risco dessa doença.
- O estudo INTERHEART demonstrou que a hipertensão arterial esteve associada significativamente com infarto do miocárdio.
- Diversos estudos epidemiológicos mostraram a redução da morbidade e da mortalidade por doenças cardiocerebrovasculares com redução dos níveis pressóricos.

Aspectos epidemiológicos

O termo “fator de risco” se refere a uma exposição que influencia a possibilidade de desenvolver uma determinada doença. Uma associação epidemiológica entre fator de risco proposto e doença deve seguir alguns critérios:[1,2] 1) a exposição ao fator de risco precede o início da doença; 2) a existência de forte associação entre exposição e incidência da doença; 3) a associação entre exposição e doença é dose-dependente; 4) a exposição é consistentemente preditiva da doença nas diversas populações; 5) a associação é independente de outros fatores de risco; 6) a associação é biologicamente e patologicamente plausível, e é suportada por experimentos em animais e em investigações clínicas.[3]

A pressão arterial elevada claramente preenche todos estes critérios e é aceita como um fator de risco etiológico para as doenças cardiocerebrovasculares.

A associação entre hipertensão arterial (HA), incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial coronária foi investigada em diversos estudos populacionais. A companhia de seguros norte-americana Metropolitan Life Insurance Company, em análise epidemiológica entre os anos de 1935 a 1954 em 26 companhias de seguros, evidenciou o efeito da HA em reduzir a expectativa de vida tanto de homens quanto de mulheres portadores de HA.[4]

O estudo longitudinal de Framingham, iniciado em 1948 em uma pequena comunidade dos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a prevalência, a incidência e a morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares, contribuiu sobremaneira para esclarecer diversos aspectos da HA. O conhecimento epidemiológico decorrente foi fundamental em originar estratégias preventivas e de tratamentos de diversas alterações vasculares. Esse estudo também foi o primeiro a descrever a importância da associação da HA, da hipercolesterolemia, da intolerância à glicose e do tabagismo na gênese das doenças vasculares.[5] Definitivamente, convenceu a comunidade científica de que a pressão arterial elevada era um importante gerador de dano vascular.

O primeiro ensaio clínico controlado da associação entre HA e doença cardiovascular foi realizado pelo grupo de estudo do Veterans Administration. Nesse estudo, foram avaliados 143 homens com pressão arterial (PA) diastólica entre 115 e 129 mmHg, randomizados e controlados com placebo. Receberam tratamento ativo com hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina, necessário para reduzir a PA em 73 homens. Os demais foram observados com placebo. No grupo tratado houve redução acentuada de AVC e da insuficiência cardíaca. A HA acelerada, comum na época, não foi observada no grupo tratado, porém a doença arterial coronária foi praticamente semelhante nos dois grupos. Evidentemente, o pequeno número de pacientes e o curto tempo de seguimento desse estudo influenciaram na não-detecção da redução da doença arterial coronária.[6]

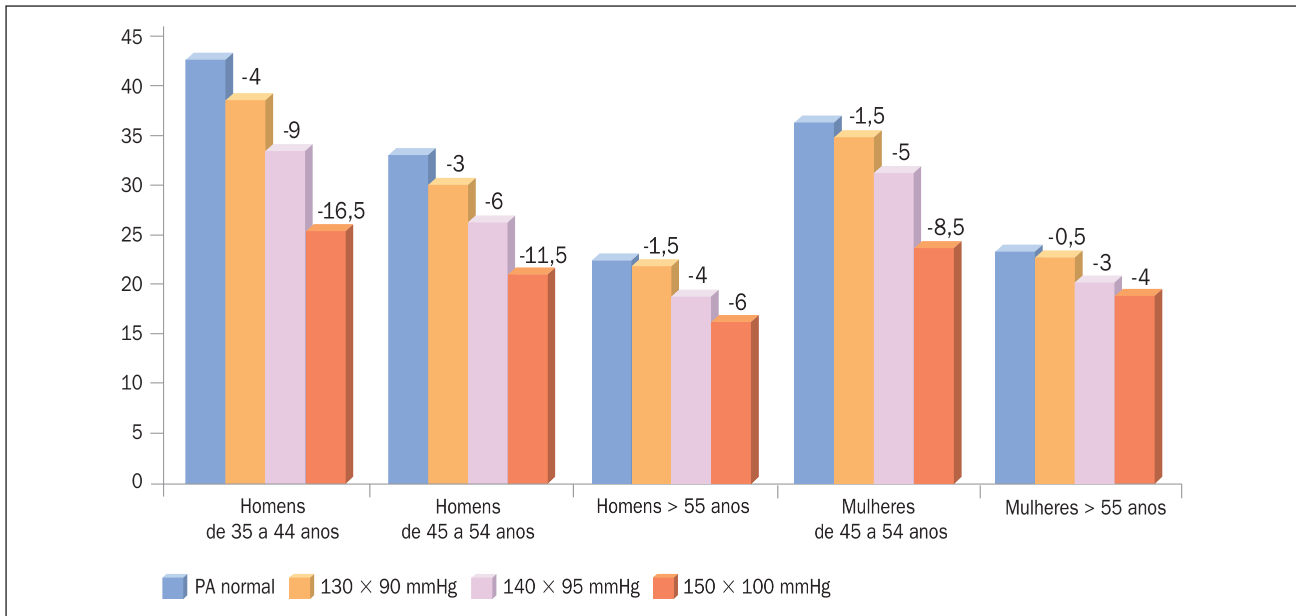


Figura 1. Expectativa de vida em anos, segundo a faixa etária, de acordo com os níveis pressóricos. (Figura adaptada de Luna RL. Hipertensão arterial. Rio de Janeiro: Medsi, 1989.[4])

Incidência anual de mortalidade

Doença coronária

Claudicação intermitente

AVC

ICC

Mulher Homem

Normal HA limítrofe HA

Figura 2. Incidência anual da mortalidade cardiovascular por 10 mil habitantes de acordo com os níveis pressóricos (Framingham - seguimento de 26 anos[6]).

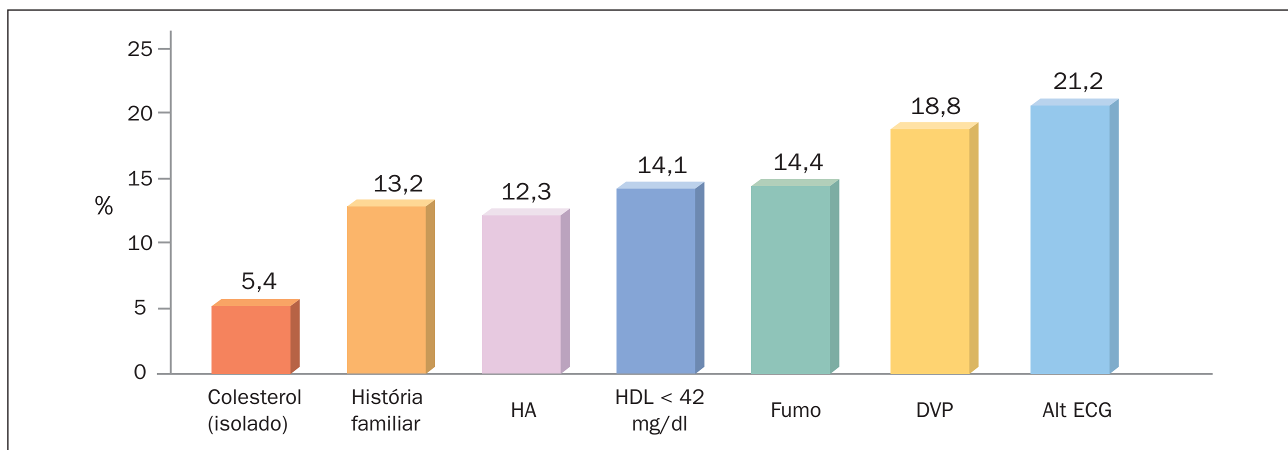


Figura 3. Incidência de eventos cardiovasculares em relação a diversos fatores de risco. Observa-se a relevância da hipertensão arterial. DVP: doença vascular periférica (estudo WOSCOPS: Lancet 1996; 348:1339-42). HA: hipertensão arterial; DVP: doença vascular periférica.

O estudo WOSCOPS, de prevenção primária para doenças cardiovasculares em pacientes tratados para hipercolesterolemia, revelou uma incidência elevada de evento coronário em pacientes hipertensos em uma evolução de cinco anos.[7]

Na Tabela I encontram-se dados de nove estudos avaliando o impacto da HA nos diversos eventos cardiovasculares.[8]

A metanálise desses nove estudos observacionais prospectivos em pacientes inicialmente livres de doença arterial coronária demonstrou que, em indivíduos com PA diastólica entre 73 e 78 mmHg, já existia o risco de mortalidade por doença arterial coronária, e este risco aumentava cinco vezes se a PA diastólica estivesse entre 73 e 105 mmHg.[9] Revisão sistemática da literatura recente (Prospective Studies Collaboration), que avaliou 61 estudos tipo coorte envolvendo mais de um milhão de indivíduos, também confirmou a hipótese de que a PA elevada era um importante fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. Além disso, evidenciou que os riscos de morbidade e mortalidade associados à HA eram contínuos, existindo inclusive para valores considerados normais de PA, e que o valor definitivo para a HA (≥ 140/90 mmHg) não representava uma divisão entre a presença ou a ausência de risco, mas o ponto em que a incidência de eventos cardiocerebrovasculares se acentuava.[10,11]

Em outro estudo envolvendo cerca de 400 mil indivíduos da Ásia e da Oceania, também se confirmaram

Tabela I. Estudos populacionais, seguimento e número de eventos em nove estudos prospectivos observacionais

					Número de Eventos			
					AVC		DAC	
Estudo	Nº de pacientes	Variação da Idade	% de homens	Tempo de seguimento (anos)	Fatal	Não-fatal	Fatal	Não-fatal
MRFIT	350.977	35-57	100	6	230	–	2.124	–
Chicago Heart Association	22.777	35-64	52	12	81	–	545	–
Whitechall	16.372	40-64	100	10	78	–	557	–
Puerto Rico	8.158	45-64	100	6	–	–	82	158
Honolulu	7.317	45-68	100	12	80	164	151	223
LRC Prevalence	4.674	25-84	65	9	–	–	65	–
Framingham	4.641	40-69	44	6	22	80	116	215
Westem Electric	2.025	40-59	100	25	46	–	341	–
People's Gas	1.402	49-59	100	25	62	–	279	–
Todos os estudos	418.343	25-84	96	10	599	244	4.260	596

AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária.

os resultados do Prospective Studies Collaboration, mostrando a relevância da HA para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares nessas populações.[12]

Particularmente nos pacientes hipertensos, estabeleceu-se uma relação de causalidade entre os níveis elevados da pressão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) que, nesse contexto, tem sido interpretada como evidência de uma lesão de órgão-alvo.[13] Além disso, a presença da HVE nos pacientes hipertensos está relacionada com um aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular e geral.[5,14,15]

Antes dessas avaliações epidemiológicas, a HVE era considerada um fenômeno compensatório em resposta ao aumento da sobrecarga cardíaca. A HA desponta como a mais prevalente das condições geradoras dessa manifestação.[16,17]

Estudos epidemiológicos demonstraram que quanto mais elevada a PA, maior o risco de AVC e de doença coronária. Indivíduos com PA diastólica de 105 mmHg apresentaram risco relativo dez vezes maior para AVC e cinco vezes maior para doença coronária, comparados àqueles com PA diastólica de 76 mmHg. No estudo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), em que foram avaliados 361.662 indivíduos com idades variando entre 35 e 57 anos, por um período de 11,6 anos, houve uma associação significativa e graduada entre a PA sistólica e a diastólica. Nesse estudo, o nível de PA sistólica com menor taxa de óbitos apresentava nível inferior a 120 mmHg. Do total de óbitos por doença coronária, 49% encontravam-se com a PA sistólica acima do ideal. A PA sistólica estava maior que 160 mmHg em cerca de 24% dos óbitos por doença coronária.[17]

A PA sistólica contribui de maneira mais significativa no desenvolvimento de risco das manifestações cardíacas e cerebrovasculares. É indubitavelmente o componente pressórico mais importante na gênese dos AVC isquêmicos e transitórios.[16,17]

Embora não existam estudos brasileiros com grande número de pacientes, há evidências de que a PA elevada em nossa população representa um importante fator de risco. Nesse sentido, o estudo AFIRMAR avaliou a associação entre a HA e o risco cardiovascular na população brasileira. Esse estudo tipo caso-controle envolvendo 1.279 pacientes encontrou associação estatisticamente significativa entre a HA e o infarto do miocárdio (*odds ratio* = 2,09 com IC de 95% entre 1,64 e 2,49). Com base nesse estudo, conclui-se que, para uma prevalência estimada de 25% de hipertensos, a HA é responsável por 21% dos infartos agudos do miocárdio.[18]

O estudo INTERHEART também avaliou a HA como fator de risco cardiovascular e incluiu diversos países da América do Sul, da Ásia, da África, da Europa, da Austrália e da Nova Zelândia. Era um estudo tipo caso-controle com 11.119 pacientes com história de primeiro infarto do miocárdio, e 13.648 controles, alocados conforme idade e sexo em 52 países. A HA esteve associada significativamente com o infarto do miocárdio.[16] Verificou-se que o risco cardiovascular imposto pela HA era semelhante ao de diabete melito e tabagismo, além de também ser acumulativo.

Tabela II. Doença arterial coronária em relação à pressão arterial diastólica, em homens e mulheres, com idade de 35-74 anos. Incidência/1.000. Seguimento de trinta anos do estudo de Framingham[17]

Pressão arterial diastólica mmHg	N	Incidência anual/1.000
< 74	16.174	26
75-84	18.091	23
85-94	14.659	28
95-104	6.419	48
105-160	2.824	64

Os riscos de mortalidade cardiovascular estão claramente associados com os níveis pressóricos. MacMahon et al.,[10] em metanálise de sete estudos, verificaram uma associação linear entre o aumento da PA e o risco de acidente vascular cerebral. A mesma associação foi também verificada em relação aos eventos coronários (Tabela II).

Importância da redução dos níveis pressóricos

Diversos estudos epidemiológicos envolvendo o tratamento da HA mostraram a redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiocerebrovasculares com a redução dos níveis pressóricos. Em revisão de dezessete ensaios clínicos randomizados, observou-se inclusive que pequenas reduções de 5-6 mmHg para a PA diastólica e de 10-12 mmHg para a PA sistólica associavam-se à diminuição de 38% do risco de AVC e de 16% do risco de doença coronária.[10]

Vários estudos, aliás, não envolviam intervenção medicamentosa, mas apenas mudança de estilo de vida. O ensaio clínico controlado e randomizado TONE (Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly), por exemplo, objetivou a redução da ingestão de sódio, a redução do peso ou ambos em 875 pacientes, acompanhados por até 36 meses. O aparecimento de evento cardiovascular foi reduzido em 31% com a redução do sódio e em 30% com a redução do peso. Quando houve decréscimo concomitante do peso e da ingestão do sódio, a redução dos eventos cardiovasculares foi ainda maior, de cerca de 53%.[21]

O risco de eventos cardiovasculares correlacionados à PA sistólica aumenta com a idade. Essa afirmação está de acordo com vários estudos conduzidos em pacientes idosos. O estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) envolveu 4.736 pacientes com idade acima de sessenta anos e com HA sistólica isola-

da. Foi utilizada a clortalidona na abordagem inicial e no passo seguinte, quando necessário, atenolol ou reserpina. A meta era uma redução da PA em 20 mmHg, tendo como objetivo primário a prevenção de AVC fatal e não-fatal, e como objetivo secundário, a redução das doenças arteriais e cardiovasculares. Em um seguimento de 4,5 anos, observou-se um decréscimo com o tratamento ativo de AVC de 36%, infarto agudo do miocárdio não-fatal de 27% e de todos os eventos cardiovasculares de 32%.[22]

O Syst-EUR (Systolic Hypertension in Europe) e o Syst-China (Systolic Hypertension in China) são dois estudos muito parecidos no desenho, que utilizaram a nitrendipina de 10 a 20 mg. No Syst-EUR, a medicação utilizada no passo seguinte foi o enalapril e a hidroclorotiazida, enquanto no Syst-China, foi o captopril e a hidroclorotiazida. Em ambos os estudos observou-se redução das complicações cardiovasculares.[23,24] Em uma metanálise desses três estudos, a conclusão foi que o tratamento ativo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 17%, a mortalidade cardiovascular em 25%, o AVC em 37% e o infarto do miocárdio em 25%.[25]

O estudo MRC (Medical Research Council) contou com 4.379 pacientes randomizados para a utilização de diurético (hidroclorotiazida + amiloride), β-bloqueador (atenolol) ou placebo. Como resultado, o grupo diurético apresentou 31% menos complicações cerebrovasculares.[26]

O ensaio STOP-Hypertension foi realizado com 1.627 pacientes, sendo que o diurético ou o β-bloqueador reduziu significativamente os acidentes vasculares cerebrais em 47%, todos os eventos de doença cardiovascular e mortes em 43% e a insuficiência cardíaca em 51%.[27]

O estudo ALHATT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) avaliou 33.357 pacientes hipertensos de alto risco (idade média de 67 anos, 35% negros, 36% diabéticos, 22% fumantes, 3% com hipertrofia cardíaca). Os pacientes foram randomizados para clortalidona, anlodipina e lisinopril. Com tratamento ativo, as três medicações reduziram igualmente a morbidade e mortalidade por doença coronária fatal e não-fatal.[28]

Os mecanismos pelos quais a HA reduz a sobrevida desses pacientes têm diversos aspectos, sendo a maioria deles relacionada às alterações arteriais. O acometimento arterial pode ser a formação dos pseudo-aneurismas de Charcot-Bouchard, que podem se romper levando a um quadro de hemorragia cerebral ou mais comumente evoluírem para a trombose levando a micro-infartos cerebrais. Além disso, o acometimento arterial pode levar ao desenvolvimento de HA maligna com evolução para necrose fibrinóide arteriolar. Além da participação nos processos degenerativos vasculares e como seqüência mais catastrófica, a dissecção aórtica, temos o processo universal e multifatorial da formação do ateroma, no qual a hipertensão arterial tem um papel fundamental.[29]

Participação da hipertensão na formação da aterosclerose

São múltiplos os mecanismos envolvidos na formação da aterosclerose, havendo uma interação entre todos esses fatores de risco, mas, seguramente, o endotélio é o ator principal nesse mecanismo complexo. Além da posição estratégica na parede do vaso, recebe e decodifica os sinais hemodinâmicos e humorais, funcionando como efetor de respostas adaptativas vasculares. Produz também fatores vasoconstritores e vasodilatadores que desempenham um importante papel na resposta vascular.[29] De forma ampla, regula a proliferação de monócitos, o tônus vascular, o estado inflamatório, o metabolismo lipídico local, o crescimento e a migração celular, e a integração com a matriz extracelular.[29,30]

As anormalidades na função do endotélio vascular são as principais responsáveis pela patogênese da aterosclerose nos indivíduos com hipertensão arterial e anormalidades lipídicas e glicêmicas.[31,32]

Essa disfunção endotelial ocasiona uma espécie de quebra das junções intercelulares e alteração das sínteses protéicas, promovendo ativação dos monócitos e leucócitos, induzindo-os a migrar para o interior do vaso, passando à camada celular do endotélio.[33,34] Nos pacientes hipertensos há aumento da concentração de angiotensina II, um potente vasoconstritor, que além de produzir hipertensão, provoca aumento da musculatura lisa, contribuindo assim para a aterogênese.[35] A angiotensina II liga-se a receptores específicos da musculatura lisa resultando na ativação da fosfolipase C, que provoca aumento do cálcio intracelular e resulta em constrição da musculatura lisa, aumento da síntese protéica e hipertrofia vascular. Todo esse processo incrementa a atividade da lipooxigenase da musculatura lisa, contribuindo para o processo inflamatório e a oxidação da LDL.[36]

A hipertensão arterial também tem ação pró-inflamatória, aumentando a formação de peróxido de hidrogênio e radicais livres, como o ânion superóxido no plasma. Essas substâncias reduzem a formação do óxido nítrico pelo endotélio e aumentam a adesão leucocitária.

Resumo

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardíacas e cerebrovasculares. Ela está relacionada com 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% das mortes por doença coronária. A hipertensão arterial e suas complicações também são responsáveis por elevado número de internações. Diante desse cenário, são fundamentais medidas que reduzam esse impacto. Por con-

seguinte, tornam-se imperiosos o aumento do conhecimento da população sobre o diagnóstico precoce e o controle adequado dos níveis pressóricos. Nesse diapasão, o tratamento medicamentoso ou não-medicamentoso desempenha um papel crucial, visto que pequenos decréscimos nos níveis de pressão sistólica e diastólica apresentam resultados expressivos na redução de acidente vascular cerebral e dos eventos coronários.

Bibliografia

1. Kannel WB, Dowber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease: Six-year follow-up experience. Ann Intern Med 1961; 55:33-9.
2. Lloyd-Jones DM, Greenland P. Blood pressure and the risks of cardiovascular disease and stroke. In: Lip GYH, Hall JE. Comprehensive hypertension. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007; 51-62.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58:295-9.
4. Luna RL. Hipertensão arterial. Rio de Janeiro: Medsi, 1989.
5. Kannel WB, Doyle JT, Ostfield AM, Jenkins CD, Kuller L, Podell RN, Stamler J. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases. Circulation 1984; 70:157A-205A.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. I; Results in patients with diastolic blood pressure averanging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967; 202:1028.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trial. Lancet 1996; 348:1339-342.
8. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. In: Paul O. (Ed) Epidemiology and Control of Hypertension. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1975; 553.
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I: Prolonged differences in blood pressure: Prospective observastional studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335:765-74.
10. MacMahon S. Blood pressure and the risks of cardiovascular disease. In: Swales JD. (Ed) Textbook of Hypertension. Oxford: Blackwell, 1994; 46-57.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration Age-specifc relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospectivee studies. Lancet 2002; 360:1903-13.
12. Lawes CM, Rodgers A, Bennett V, et al. For The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Blood Pressure and Cardiovascular Disease in The Asia pacific Region. J Hypertens 2003; 21:707-16.
13. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of evidence in 1994. Trends Vasc Med 1994; 4:265-71.
14. Devereaux RB, Pickering TG, Alderman MH, Chien S, Borer JS, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in hipertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. Hypertension 1987; 9:II53-60.
15. Dunn FG, McLenachan J, Isles CG, et al. Left ventricular hypertrophy andmortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. J Hypertension 1990; 8:775-82.
16. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2. Short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335:827-38.
17. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. Arch Intern Med 1993; 153:598-615.
18. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, et al. For the AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J 2003; 146:331-8.
19. Rosengren A, Hawken S, Öunpuu S, et al. For the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004; 364:953-62.
20. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow up in the Framingham study. Circulation 1987; 75:65-73.
21. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. For the TONE Collaborative Research Group: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA 1998; 279:839-46.
22. SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757-64.
24. Wang JG, Staessen JA,Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med 2000; 160:211-20.
25. Staessen JA, Wang JG, Thijs L, et al. Overview of the outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 1999; 13:859-63.
26. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304:405-12.
27. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) Lancet 1991; 338:1281-5.
28. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-Converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heat Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288:2981-97.
29. Irigoyen MC, Lacchini S, DeAngelis K, et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 1:20-45.
30. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic diseasefrom lipids to vascular biology. Atherosclerosis 1999; 147:S3-S10.
31. Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelial vasodilatador function? Vasc Med 1996; 1:195-206.
32. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impaired endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. J Clin Invest 1991; 87:1643-8.
33. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. Diabetes 1995; 44:721-6.
34. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factorbeta I expression determines growth response to angiotensin II. J Clin Invest 1992; 90:456-1.
35. Lacy F, O´Connor DT, Schmid-Schönbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. J Hypertens 1998; 16:291-303.
36. Epstein FH. Atherosclerosis – a inflammatory disease. NEJM 1999; 340:115-26.

Capítulo 5

Síndrome Metabólica e Diabete Tipo 2

Fernando Flexa Ribeiro Filho
Maria Teresa Zanella

Pontos-chave

- Há uma epidemia, em todo o mundo ocidental, de doenças metabólicas como diabete melito, obesidade e dislipidemia, que se inter-relacionam, formando um espectro de anormalidades que favorem a instalação e o desenvolvimento acelerado do processo aterosclerótico, principal causa de morbidade e mortalidade dos dias atuais.
- A resistência à insulina é a alteração fisiopatológica que interliga as doenças características da síndrome metabólica. A resistência à insulina é capaz de alterar a atividade da lipase lipoprotéica, provocando dislipidemia; atua aumentando o tônus adrenérgico e a retenção renal de sódio, elevando os níveis pressóricos; e, quando associada à falência relativa da capacidade pancreática em manter a hiperinsulinemia compensatória, instala-se o diabete melito tipo 2.
- Independentemente do critério diagnóstico utilizado, uma vez caracterizado portador da síndrome metabólica, o paciente deve realizar avaliação criteriosa na tentativa de se quantificar o risco cardiovascular, bem como investigar alterações em geral assintomáticas que acompanham a síndrome metabólica; assim, a avaliação desses indivíduos deve englobar dados clínicos e exames subsidiários especializados.
- A avaliação do paciente com síndrome metabólica deve ser abrangente, englobando as diversas anormalidades que compõem a síndrome na tentativa de quantificar o risco cardiovascular desses pacientes e, assim, definir estratégias de tratamento com o objetivo de reduzir a probabilidade deste indivíduo apresentar um desfecho cardiovascular.
- Considerando que a obesidade abdominal é o principal fator determinante da síndrome metabólica, a redução do peso é essencial para a redução do risco cardiovascular e prevenção do diabete tipo 2 na grande maioria dos pacientes. As ferramentas terapêuticas para controle de peso incluem intervenção na dieta, atividade física regular, mudança de hábitos, farmacoterapia e ainda a cirurgia bariátrica.

Introdução

O homem, nos primórdios da sua existência e durante muitos séculos, necessitava da caça e do extrativismo vegetal para sua subsistência; assim, seu organismo sofreu adaptações essenciais para sua sobrevivência, dentre elas a capacidade de estocar energia, fundamental diante da escassez de alimentos a que nossos ancestrais eram submetidos. Desse modo, seu sistema digestório e todo o controle metabólico foi submetido a modificações capazes de torná-lo adaptado ao meio ambiente hostil em que vivia.[1]

Outra grave ameaça ao ser humano durante muitos séculos foram as doenças infecciosas, capazes de extinguir populações na história da humanidade desde os tempos remotos; assim, uma melhor resposta imunológica às agressões infecciosas também fez parte da seleção natural da espécie humana.[1]

Com o passar dos tempos, revoluções aconteceram, facilitando em diversos aspectos a vida humana na Terra. Nos dias atuais, ao contrário da escassez, há fartura de alimentos e a atividade física intensa, representada pela caça na era pré-histórica, deu lugar ao sedentarismo devido à urbanização. Além disso, o processamento dos alimentos tornou o processo de metabolização e armazenamento de nutrientes ingeridos altamente eficaz. Assim, diante da situação em que temos um ser humano geneticamente preparado para armazenar ener-

gia vivendo em um ambiente, em que esse estoque de nutrientes não se faz mais necessário, vemos o surgimento de novas epidemias relacionadas ao estilo de vida moderno, como a obesidade, o diabete melito tipo 2 e a síndrome de resistência à insulina.[1]

Pesquisas recentes têm demonstrado cada vez mais uma estreita relação entre as doenças metabólicas e a presença de atividade inflamatória subclínica, que participa do processo aterosclerótico relacionado à doença cardiovascular. Se lançarmos mão da evolução das espécies, vamos observar que a *Drosophila* apresenta seu tecido adiposo em conjunto com o sistema linfo-hematopoiético em um único órgão, fato que nos leva a crer que esses dois tecidos apresentam a mesma origem filogenética. Observações comprovam a inter-relação entre o tecido adiposo e o sistema imune. Corroborando isso, indivíduos desnutridos são mais suscetíveis a infecções; a leptina, hormônio sintetizado pelo tecido adiposo, é utilizada como um marcador prognóstico nos casos de sepse, tendo sido demonstrado que pacientes com maiores níveis de leptina apresentam melhor evolução em casos de sepse grave; modelos animais de obesidade são mais resistentes às infecções, ao passo que modelos experimentais de sepse evidenciam grave resistência à insulina induzida por citocinas.[1,2]

Desse modo, concluímos que o processo de seleção natural a que o ser humano foi submetido em sua evolução propiciou, nos dias atuais, indivíduos com predisposição ao acúmulo de nutrientes e com atividade inflamatória mais exacerbada em relação a seus ancestrais, fato que deixou de ser uma vantagem evolutiva, para se tornar o substrato de doenças metabólicas e cardiovasculares, identificadas entre as principais causas de morbidade e mortalidade na atualidade.

Epidemiologia

Ford et al.,[3] no período de 1988 a 1994, estimaram que 22% da população dos Estados Unidos apresentam a síndrome metabólica, ou seja, aproximadamente 47 milhões de pacientes, ou um em cada cinco americanos. A incidência aumenta progressivamente com a idade, sendo de 6,7% em indivíduos com até 30 anos, chegando a mais de 40% entre pacientes com mais de 60 anos.[3] Notam-se também diferenças na incidência entre as raças, sendo mais prevalente entre americanos com ascendência mexicana do que entre os com ascendência africana.[3] Na verdade, trata-se de uma epidemia prevista, visto que desde a década de 1960 observa-se um aumento progressivo na prevalência de obesidade e diabete melito, doenças associadas à resistência à insulina, base da síndrome metabólica.[4,5]

Segundo levantamentos epidemiológicos, a prevalência de obesidade nos Estados Unidos foi de 12,8%, em 1960, para 22,5% em 1990. Em 2000, estimou-se que cem milhões de americanos apresentavam sobrepeso ou obesidade, havendo um aumento na prevalência de 57% desde 1991. No período de trinta anos (1961 a 1991), a prevalência de obesidade duplicou entre as crianças americanas e, sabendo que adolescentes obesos têm apenas 25% de chance de apresentar peso normal na idade adulta, a perspectiva é de que a epidemia de obesidade alcance proporções ainda mais alarmantes na população americana. Dentre as causas passíveis de prevenção, a obesidade é a segunda causa de morte nos Estados Unidos, responsável por um custo de 68 bilhões de dólares, aproximadamente sete vezes mais que todo o orçamento destinado ao ministério da saúde brasileiro no ano de 2004.[4,6] A mesma tendência de aumento de prevalência da obesidade é também observada na Europa e no Brasil.[7,8]

A incidência de diabete melito está fortemente associada à obesidade e vem crescendo paralelamente nas últimas décadas. Entre 1990 e 1998, a prevalência do diabete melito tipo 2 cresceu 33% na população americana. Considerando indivíduos entre 30 e 40 anos, o aumento da prevalência foi de 70%. Atualmente, existem cerca de dezesseis milhões de diabéticos nos Estados Unidos, havendo em torno de oitocentos mil novos casos diagnosticados a cada ano, e o custo estimado com pacientes diabéticos foi de 98 bilhões de dólares em 1997.[5,6] No Brasil, dados do final da década de 1980 estimam uma prevalência de 7,6%, sendo que, desses, quase a metade desconhece o diagnóstico.[9] Com base nos dados atuais, alguns autores projetam que até 2025 haverá mais de 250 milhões de pacientes diabéticos em todo o mundo, e tal crescimento será em razão, principalmente, do crescimento da prevalência em países em desenvolvimento, que vêm passando pela mesma transição nutricional nas últimas décadas, com a maior urbanização das sociedades.[10,11]

Nesse panorama, vemos uma epidemia, em todo o mundo ocidental, de doenças metabólicas, como diabete melito, obesidade, dislipidemia, que se inter-relacionam, formando um espectro de anormalidades que favorem a instalação e o desenvolvimento acelerado do processo aterosclerótico, principal causa de morbidade e mortalidade dos dias atuais.

Fisiopatologia

Reaven, em 1988, descreveu a síndrome X como um conjunto de alterações metabólicas e hemodinâmicas associadas a um alto risco cardiovascular, e que apresentava como elo a resistência à insulina.[12] Nos anos seguintes, diversos autores propuseram outras denominações, como síndrome plurimetabólica, síndrome de resistência à insulina, até ser reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como síndrome metabólica. Sua fisiopatologia, no entanto, é motivo de controvérsias.[13-15]

Atualmente, acredita-se que diversos eventos estejam associados na gênese da síndrome metabólica que

contribuiriam de alguma forma para a instalação das alterações características, não havendo, portanto, um fator central responsável pelas anormalidades encontradas nesses pacientes. No entanto, existem fatores-chave, tais como predisposição genética, obesidade visceral, resistência à insulina e outros fatores.

Estudos recentes sugerem uma influência genética significativa e complexa nos componentes individuais da síndrome metabólica. A hipótese do *thrifty genotype* implica a seleção de genes relacionados à síndrome metabólica que se manifestariam em um ambiente urbano, com fartura alimentar e estilo de vida sedentário.[1,16] Diversos autores vêm demonstrando a presença de resistência à insulina em crianças e adultos jovens, filhos de pacientes hipertensos, diabéticos e/ou dislipidêmicos, quando comparados a indivíduos da mesma faixa etária sem antecedentes familiares; assim, esses indivíduos apresentariam um estado hiperinsulinêmico, geneticamente determinado, que seria agravado por um ambiente desfavorável, originando as alterações metabólicas relacionadas à síndrome metabólica.[17-20] Bouchard et al. identificaram um gene que pode estar associado à obesidade abdominal e, conseqüentemente, à resistência à insulina.[21] Entretanto, a identificação de um perfil genético associado ao risco de desenvolvimento da síndrome metabólica e/ou da doença aterosclerótica permanece sendo um dos maiores desafios da pesquisa humana.[16]

Nos Estados Unidos, a epidemia de obesidade é considerada a principal responsável pelo aumento de prevalência da síndrome metabólica.[6,22] A obesidade, *per se*, contribui para o aparecimento de hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia; além disso, pacientes obesos, em quaisquer níveis, apresentam resistência à insulina, tanto hepática, que reflete o estado de jejum, quanto periférica, caracterizada por menor captação de glicose pelo tecido muscular e adiposo.[8,23] No entanto, mais importante na gênese das alterações metabólicas associadas à obesidade do que o excesso total de peso, é a distribuição corporal da gordura.[24] Vague, já em 1956, descreveu a associação da distribuição andróide de gordura corporal com alterações metabólicas e hemodinâmicas; Egger também descreveu que o risco cardiovascular aumenta mais em razão da distribuição corporal da gordura que em relação ao peso corporal total; a importância da obesidade centrípeta também é comprovada em populações nipo-brasileiras, que apresentam níveis baixos de índice de massa corporal (IMC), embora, com adiposidade central e alta prevalência da síndrome metabólica e seus componentes.[25-28]

O tecido adiposo é considerado, atualmente, um órgão endócrino pela diversidade de substâncias secretadas que podem exercer suas ações em outros órgãos ou sistemas, ou localmente, de maneira parácrina.[29] Um grande número de substâncias é sintetizado pelo tecido adiposo, entre elas: leptina, citoquinas inflamatórias, como interleucinas, fator de necrose tumoral, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), ácidos graxos livres, adiponectina, entre tantas outras.[29] Uma das teorias propostas para explicar a relação da gordura visceral com a resistência à insulina propõe que o influxo de ácidos graxos liberados pela adiposidade intra-abdominal na circulação portal seria responsável pela maior síntese de triglicérides, pelo aumento da neoglicogênese hepática e conseqüente hiperinsulinemia compensatória, e posterior resistência à insulina; devendo ser uma, mas certamente não a única, das vias que relacionam a gordura visceral com a resistência à insulina.[30] Nota-se também que pacientes com síndrome metabólica apresentam acúmulo intramuscular de lípides, o que compromete a captação de glicose pelos músculos.[31] Além da ação das substâncias secretadas pelo adipócito sobre a sensibilidade à insulina, observa-se também a influência sobre vasos, controle do apetite e dos níveis pressóricos, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular característico da síndrome metabólica.[32,33] Vale destacar que o tecido adiposo visceral apresenta diferenças biológicas em relação ao tecido adiposo subcutâneo, tais como maior sensibilidade à ação lipolítica das catecolaminas, menor afinidade do receptor de insulina, maior número de receptores de glicocorticóides, que conferem ao tecido adiposo intra-abdominal características mais deletérias do ponto de vista metabólico.[34]

A resistência à insulina pode ser definida como uma condição, genética ou adquirida, em que ocorre menor utilização da glicose pelos tecidos em resposta ao estímulo insulínico; em compensação, ocorre a hiperinsulinemia na tentativa de se estabilizar os níveis glicêmicos.[13] Desde a descrição de Reaven, a resistência à insulina é a alteração fisiopatológica que interliga as doenças características da síndrome metabólica.[12] Assim, a resistência à insulina é capaz de alterar a atividade da lipase lipoprotéica, provocando dislipidemia; atuar aumentando o tônus adrenérgico e a retenção renal de sódio, elevando os níveis pressóricos; e, quando associada à falência relativa da capacidade pancreática em manter a hiperinsulinemia compensatória, instala-se o diabete melito tipo 2. Desse modo, sabe-se que de 50% a 75% dos pacientes hipertensos, e em torno de 90% dos diabéticos tipo 2 são resistentes à insulina;[14] inversamente, pacientes com diagnóstico da síndrome metabólica apresentam risco relativo de diabete melito seis vezes superior a indivíduos sem os componentes da síndrome metabólica.[6,16]

Atualmente, diversos aspectos novos vêm sendo propostos na fisiopatologia da síndrome metabólica e, sem dúvida, o papel das substâncias inflamatórias se destaca. Inflamação e infecção são comuns em estados de resistência à insulina, e a gordura visceral associa-se a um estado inflamatório subclínico, sugerindo uma ligação entre a obesidade e a resistência à insulina. O tecido adiposo secreta inúmeras substâncias, como fator de necrose tumoral α (TNF-α) e interleucinas, leptina

e adiponectina, com atividade imunomodulatória, chamadas adipocitoquinas, capazes de provocar dano endotelial e contribuir para o processo aterosclerótico.[35] Diversos autores vêm demonstrando a presença de atividade inflamatória subclínica em pacientes diabéticos e com síndrome metabólica, e, portanto, com maior risco cardiovascular.[36,37] Estudos recentes identificaram nítida interferência de citocinas, como IL-6 e TNF-α, na via intracelular de sinalização de insulina, induzindo estados de resistência à insulina, além do comprometimento da síntese endotelial de óxido nítrico, essencial para a vasodilatação, ligando, desse modo, esses marcadores inflamatórios à síndrome metabólica e à doença cardiovascular.[35-37]

Outros aspectos têm sido aventados na gênese da síndrome metabólica como a participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o papel da leptina e alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.[8,38,39] No entanto, é prudente advertir que se trata de uma complexa inter-relação de fatores, como ilustrado na Figura 1, que se apresentam por meio de alterações clínicas relevantes, como obesidade abdominal, aumento dos níveis pressóricos, resistência à insulina, perfil lipídico aterogênico e a presença de um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, que contribuem para a doença aterosclerótica.

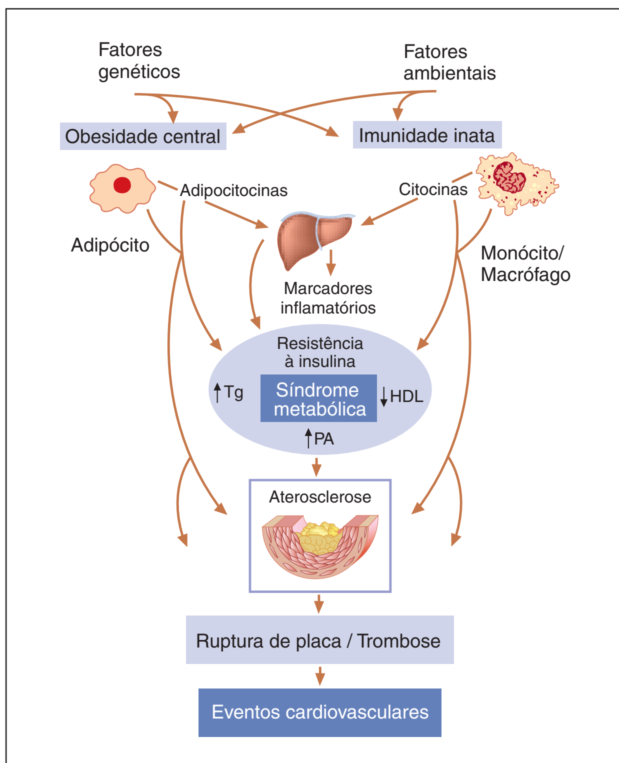


Figura 1. Fisiopatologia da síndrome metabólica: complexa inter-relação de fatores.

Diagnóstico

Inicialmente, Reaven descreveu a hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose como integrantes da síndrome X, associadas entre si pela resistência à insulina e como importantes fatores para a doença aterosclerótica.[12] Posteriormente, diversas outras alterações foram agregadas à síndrome metabólica como demonstrado na Tabela I.[13] Ainda hoje, contudo, não há um consenso quanto à definição da síndrome metabólica. Assim, diversos autores vêm propondo critérios diagnósticos que visam identificar os pacientes com síndrome metabólica.

Nessa linha, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs,[15] em 1999, o diagnóstico da síndrome metabólica em pacientes resistentes à insulina (diabéticos tipo 2, com intolerância à glicose – glicemia aos 120 minutos após sobrecarga oral de glicose > 140 mg/dl – ou, com índice Homeostasis Model Assessment (HOMA) de resistência à insulina no maior quartil da população de referência) que apresentassem, ainda, pelo menos duas das seguintes características:

- Hipertensão arterial: pressão arterial superior a 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva;
- Dislipidemia: triglicerídeos > 150 mg/dl ou HDL colesterol < 35 mg/dl, em homens, e < 40 mg/dl, em mulheres;
- Obesidade visceral (abdominal ou global, central ou centrípeta): IMC > 30 kg/m^2 ou razão cintura-quadril > 0,90, em homens e > 0,85, em mulheres;
- Microalbuminúria: excreção urinária de albumina > 20 mg/min ou razão albumina-creatinina urinárias > 30 mg/g.

Em 2001, o National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Program Panel III (NCEP/ATPIII)[39] sugeriu uma nova definição para a síndrome metabólica, baseada na presença de pelo menos três das seguintes alterações:

- Obesidade abdominal: circunferência da cintura > 102 cm, em homens, e 88 cm, em mulheres;
- Triglicérides > 150 mg/dl;
- HDL-colesterol < 40 mg/dl, em homens, e < 50 mg/dl, em mulheres;
- Pressão arterial > 130/80 mmHg;
- Glicemia de jejum > 110 mg/dl.

Vale notar que a definição do NCEP utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais simples e mais rigorosos que os da OMS, com o objetivo de tornar o diagnóstico mais fácil na prática clínica. No entanto, o NCEP não considera os valores de glicemia após sobrecarga, seguindo a orientação da American Diabetes Association (ADA) – enfatizando apenas a glicemia de jejum –

Tabela I. Outros componentes relacionados à síndrome metabólica não contemplados pelos critérios do NCEP ATP III: hiperuricemia, microalbuminúria, hiperandrogenismo

Componente da síndrome metabólica	Avaliação clínica	Avaliação laboratorial	Critério NCEP ATP III
Obesidade	Circunferência da cintura IMC	Bioimpedanciometria Composição corporal por DEXA Tomografia computadorizada Dosagem de leptina, adiponectina	Circunferência da cintura
Resistência à insulina	Glicemia de jejum Teste oral de tolerância à glicose	Dosagem de insulina Índices HOMA/QUICKI *Clamp* hiperinsulinêmico	Glicemia de jejum
Hipertensão arterial	PA sistólica e diastólica MAPA	Reatividade vascular Angiotensina II Endotelina	PA sistólica e diastólica
Dislipidemia	TG, VLDL HDL LDL pequena e densa	Atividade da enzima transferidora de proteínas Avaliação lipídica pós-prandial *Turnover* lipoprotéico	TG HDL
Inflamação subclínica	Leucograma Proteína C-reativa	Amilóide A IL-6, TNF-α, IL-10 Moléculas de adesão: ICAM-1, VCAM	Não avaliado
Atividade pró-trombótica		PAI-1, dímero-D Fibrinogênio	Não avaliado
Estresse oxidativo		LDL oxidado	Não avaliado

que recentemente publicou nova classificação, reduzindo o valor de normalidade para a glicemia de jejum:[41]

- Glicemia normal: 70 a 99 mg/dl;
- Glicemia de jejum alterada: 100 a 125 mg/dl;
- Diabete melito: $\geq$ 126 mg/dl;

Todavia, estudos epidemiológicos, como o DECODE,[41] reforçam o valor da intolerância à glicose após sobrecarga oral como fator de risco independente para doença cardiovascular, mesmo com níveis normais da glicemia de jejum. Levantamento de mais de 600 pacientes hipertensos, sem diagnóstico prévio de diabete, acompanhados na Clínica de Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo, encontrou 16% de pacientes que, apesar de apresentarem glicemia de jejum < 100 mg/dl, demonstravam algum grau de intolerância a glicose após sobrecarga (> 140 mg/dl aos 120 minutos) e, portanto, seriam subdiagnosticados quanto ao estado de tolerância à glicose se fossem considerados apenas os valores de jejum.

Lemieux et al.[42] sugerem a utilização da "cintura hipertrigliceridêmica" para o diagnóstico de pacientes com resistência à insulina e alto risco cardiovascular; assim, o estudo propôs que homens com circunferência da cintura > 90 cm e triglicerídeos > 180 mg/dl seriam indivíduos com maior morbidade e mortalidade para doença coronária. Alguns autores aventam a inclusão da proteína C-reativa (PCR) como critério diagnóstico da síndrome metabólica, como um sinalizador da atividade inflamatória presente nesses pacientes.[16]

Independentemente do critério diagnóstico utilizado, uma vez caracterizado portador da síndrome metabólica, o paciente deve realizar avaliação criteriosa na tentativa de se quantificar o risco cardiovascular, bem como investigar alterações, em geral, assintomáticas que acompanham a síndrome metabólica; assim, a avaliação desses indivíduos deve englobar dados clínicos e exames subsidiários especializados.

O exame clínico é de extrema importância na avaliação do paciente com resistência à insulina, visto que as doenças associadas são, em sua maioria, assintomáticas. A anamnese deve enfatizar questões como história familiar de obesidade, diabete, hipertensão e doença cardiovascular, em razão do componente genético da síndrome metabólica; dados sobre o tempo de existência das doenças conhecidas são importantes, visto que, por exemplo, o tempo de obesidade se correlaciona à incidência do diabete, além da maior probabilidade da existência de lesões em órgãos-alvo quanto maior o tempo de doença. Hábitos pessoais, como etilismo, tabagismo, padrão alimentar e atividade física, uma vez que estão associados à obesidade e aumento do risco cardiovascular. Sintomas como poliúria, polidpsia, dispnéia, precordialgia e parestesias devem ser investigados. Em mulheres, o questionamento sobre os ciclos

menstruais é importante, pois a síndrome dos ovários policísticos, caracterizada por irregularidade menstrual, está associada à resistência à insulina.[1,8,16]

O exame físico minucioso é capaz de detectar alterações discretas relacionadas à resistência à insulina. Além do exame físico geral, a avaliação antropométrica é primordial nesses pacientes, e além de peso e altura, capazes de diagnosticar a obesidade, deve-se dar ênfase à avaliação da distribuição corporal da gordura; assim, a medida da circunferência da cintura, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, e do quadril no nível do trocânter maior são fundamentais para o diagnóstico da obesidade abdominal. A medida da pressão arterial merece especial atenção no exame desses pacientes, visto que obesos apresentam com mais freqüência a hipertensão do avental branco, além do que, o uso de manguito inapropriado pode elevar os níveis pressóricos erroneamente. Outros aspectos devem ser observados durante o exame do paciente com síndrome metabólica, como a presença de *Acantose nigricans*, hepatomegalia e alterações osteoarticulares, pois tratam-se de sinais de alterações comumente relacionadas à resistência à insulina.[6,8,16,44]

Os exames subsidiários a serem solicitados devem ser criteriosos e capazes de avaliar de modo global o risco cardiovascular do paciente. A avaliação bioquímica deve considerar as alterações incluídas na síndrome metabólica. Desse modo, a avaliação inicial deve englobar a determinação do perfil glicolipídico, com dosagem de glicemia de jejum, colesterol total e frações de triglicerídeos, ácido úrico, função renal, enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina e γ-GT) e microalbuminúria.

A glicemia de jejum, se > 100 mg/dl, após confirmação, já é indicativa de alteração do estado de tolerância à glicose. No entanto, estando dentro dos valores normais, não deve ser descartada a possibilidade de intolerância à glicose; assim, em pacientes com sinais clínicos de resistência à insulina e/ou doenças associadas a maior risco de diabete, como hipertensão arterial e obesidade, a glicemia, após sobrecarga oral de glicose, é capaz de definir o real estado de tolerância à glicose. A dosagem de insulina, no jejum, permite o cálculo do índice HOMA, porém ainda não se dispõem de valores de referência definidos para as populações. O perfil lipídico característico da síndrome metabólica, em virtude do aumento de ácidos graxos livres disponíveis na circulação portal, é a presença de hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol. O LDL-colesterol, apesar de, na maioria dos pacientes, estar dentro da faixa de normalidade, é composto por partículas menores e mais densas, e, portanto, mais aterogênicas; nesses pacientes, a determinação da apoliproteína B, quando disponível, pode dar informações das características das partículas do LDL-colesterol.[1,6,16,43,44]

A hiperuricemia atualmente está incluída no espectro da síndrome metabólica por estar diretamente relacionada à obesidade e à resistência à insulina. Estudos epidemiológicos identificaram a hiperuricemia como fator de risco cardiovascular independente, sendo a avaliação do ácido úrico importante na quantificação do risco global do paciente. Além do impacto sobre a doença cardiovascular, a hiperuricemia também está associada ao comprometimento da função renal. Além disso, outras anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, como o diabete e a hipertensão arterial, presentes na síndrome metabólica, interferem na função renal. Portanto, a avaliação renal por meio da creatinina sérica se faz necessária, inclusive para monitorização posterior à introdução da terapêutica que também pode influenciar na função renal.[1,8,45]

A esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) é freqüente em pacientes obesos, estando associada inclusive à cirrose focal; recentemente, a EHNA vem sendo associada à resistência à insulina pela sobrecarga de ácidos graxos no fígado.[46] Desse modo, a avaliação hepática é útil nos indivíduos com síndrome metabólica, visto que muitas medicações utilizadas no tratamento, como Metformina, Tiazolinedionas e Estatinas, podem causar hepatotoxicidade; daí a a avaliação prévia e a monitorização periódica das enzimas hepáticas por meio das transaminases, fosfatase alcalina e γ-GT.

A excreção urinária de albumina foi consagrada como marcador precoce da lesão renal decorrente do diabete. Diversos estudos, contudo, têm proposto um papel muito mais amplo para a microalbuminúria. Estudos demonstram que pacientes diabéticos com microalbuminúria apresentam maiores níveis pressóricos e maior prevalência de doença coronária quando comparados a diabéticos com excreção protéica normal.[47,48] Na mesma linha, observou-se que pacientes hipertensos com microalbuminúria apresentam risco cardiovascular muito superior aos pacientes que não apresentam microalbuminúria.[49,50] Portanto, a avaliação da microalbuminúria representa um sinal da disfunção endotelial associada à síndrome metabólica, e, por conseguinte, um sensor precoce do risco cardiovascular; desse modo, faz parte do espectro da resistência à insulina, segundo a OMS.[15,16]

A investigação cardiológica na avaliação inicial do paciente com síndrome metabólica é importante para determinação de alterações subjacentes, uma vez que esses pacientes deverão ser encorajados à prática de atividades físicas. A ADA recomenda que pacientes diabéticos tipo 2 realizem, rotineiramente, teste ergométrico e/ou cintilografia miocárdica como *screening* para a doença coronária, visto que a prevalência de insuficiência coronária é muito elevada e, muitas vezes, assintomática por causa da neuropatia que acomete esses pacientes.[51] O ecocardiograma é um método útil na avaliação do paciente com síndrome metabólica, pois a hipertensão arterial, a obesidade e a resistência à insulina são fatores relacionados à hipertrofia de ventrículo esquerdo e disfunção diastólica, e, quando as comorbidades se asso-

ciam, o impacto sobre a massa cardíaca é mais acentuado, conforme demonstrado por Zanella et al.[81]

A distribuição corporal da gordura é fundamental na quantificação do risco cardiovascular na síndrome metabólica. Diversos autores já comprovaram a relação da adiposidade abdominal com fatores de risco e a morbidade e mortalidade cardiovascular, estando intimamente envolvida com a resistência à insulina.[53]

A tomografia computadorizada é o padrão de referência para determinação da gordura visceral; no entanto, seu alto custo e o uso de radiação dificultam sua utilização na prática clínica. Métodos alternativos vêm sendo propostos para avaliação da adiposidade intra-abdominal. Dentre eles, a antropometria é sem dúvida a mais difundida no meio clínico, devendo fazer parte do exame clínico de todos os pacientes com a síndrome metabólica; a circunferência da cintura, pela simplicidade, é, dentre os métodos antropométricos, o mais aplicado para avaliação da obesidade central, apresentando boa correlação, em estudos clínicos, com os componentes da síndrome metabólica e com a doença cardiovascular.[54,55] Esse método, no entanto, não é capaz de diferenciar a gordura visceral da subcutânea da região abdominal, além de apresentar uma variabilidade intra e inter-examinador que comprometem sua eficácia no seguimento individual desses pacientes. Armellini et al.,[55] em 1990, propuseram a utilização da ultra-sonografia como alternativa à tomografia computadorizada na quantificação da adiposidade abdominal; trata-se de um método inócuo, de boa reprodutibilidade, de baixo custo e de simples execução.[55] Ribeiro-Filho et al. confirmaram a eficácia da ultra-sonografia na avaliação da obesidade centrípeta, sendo o método capaz de identificar individualmente os componentes visceral e subcutâneo da gordura abdominal. Esses mesmos autores propuseram, para pacientes obesas, o valor de 6,9 cm, como ponto de corte para o diagnóstico de obesidade visceral e, portanto, associado a maior risco cardiovascular.[56] Leite et al.[57] sugerem o valor de 7 cm, para mulheres e 8 cm para homens como valores de corte para aumento do risco cardiovascular. Outros métodos, como a ressonância nuclear magnética e a DEXA, também são utilizados para avaliação da distribuição corporal de gordura, embora igualmente apresentem limitações para sua aplicação rotineira.[54]

A proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório secretado pelo fígado em resposta ao estímulo de citoquinas, é considerado um preditor independente de doença cardiovascular. Apesar de ainda não ser considerada um critério diagnóstico formal para a síndrome metabólica, sua avaliação é importante na determinação do risco cardiovascular global, visto que recente estudo identificou que pacientes com síndrome metabólica e níveis mais elevados de PCR apresentam maior prevalência de doença coronária.[59,60]

Outros fatores de risco cardiovascular não tradicionais vêm compondo o espectro da síndrome metabólica; assim, marcadores do estado pró-trombótico, como o PAI-1 e o fibrinogênio, e do estresse oxidativo, como LDL oxidado, quando disponíveis, devem ser avaliados.[16]

Está bem definido que doenças que compõem a síndrome metabólica, como obesidade, hipertensão arterial e diabete melito, estão, individualmente, associadas a um elevado risco cardiovascular; no entanto, a coexistência dessas doenças na síndrome metabólica eleva ainda mais esse risco.[16] A própria síndrome metabólica, *per se*, é um fator de risco para o desenvolvimento do diabete tipo 2. Estudo recente demonstrou que 86% dos pacientes diabéticos apresentam o diagnóstico da síndrome metabólica.[22]

A avaliação do paciente com síndrome metabólica deve ser abrangente, englobando as diversas anormalidades que compõem a síndrome na tentativa de quantificar o risco cardiovascular desses pacientes e, assim, definir estratégias de tratamento que visem reduzir a probabilidade de esse indivíduo apresentar um desfecho cardiovascular.

Tratamento

Considerando que a obesidade abdominal é o principal fator determinante da síndrome metabólica, a redução do peso é essencial para a redução do risco cardiovascular e prevenção do diabete tipo 2 na grande maioria dos pacientes. As ferramentas terapêuticas para controle de peso incluem intervenção na dieta, atividade física regular, mudança de hábitos, farmacoterapia, e ainda a cirurgia bariátrica. Além disso, o uso de medicamentos que aumentam a sensibilidade à insulina e a escolha de anti-hipertensivos que não prejudiquem a ação da insulina podem reduzir a resistência à insulina ou pelo menos impedir que ela se agrave. O abandono do hábito de fumar pode também contribuir para melhora da sensibilidade à insulina e é essencial para redução do risco cardiovascular.

Princípios da terapia de obesidade

Intervenção na dieta – Pessoas com sobrepeso (IMC de 25-29 kg/m^2) com dois ou mais fatores de risco cardiovasculares e aquelas com obesidade classe I (IMC de 30-34) devem reduzir a ingestão calórica em 500 kcal/dia. Esse déficit de energia resultará em uma perda aproximada de 0,5 kg por semana e cerca de 10% do peso inicial após seis meses. Pessoas com obesidade classe II (IMC de 35-39) ou III (IMC acima de 40) devem direcionar o tratamento para déficits calóricos mais agressivos (500-1.000 kcal/dia), para conseguir perder cerca de 500 g a 1 kg por semana e atingir cerca de 10% de perda de peso em um período de seis meses.

Atividade física – A atividade física isolada não é um método eficaz para perda de peso. Contudo, o au-

mento da atividade física facilita o controle do peso a longo prazo e melhora a saúde geral do organismo. O volume de atividade física necessária para manter o peso ideal é considerável: aproximadamente 60-90 minutos por dia de atividade de intensidade moderada (p. ex., caminhada rápida) ou 30-45 minutos por dia de atividade vigorosa (p. ex., corrida a pé ou de bicicleta). Por isso, os pacientes devem ser orientados a aumentar o nível de atividade física lentamente com o tempo, até atingirem o objetivo proposto. Os exercícios aeróbicos ainda apresentam benefícios adicionais (p. ex., condicionamento cardiopulmonar) que independem da perda ponderal. Um condicionamento físico maior, determinado pelo consumo máximo de oxigênio durante a atividade física, está associado a um risco menor de desenvolvimento de diabete e de morte por doença cardiovascular.

Mudanças de hábito – A terapia comportamental deve fazer parte de todo programa de perda de peso para que o paciente identifique e vença suas barreiras psicológicas para perder peso. Os clínicos podem incorporar os princípios da terapia comportamental em sua prática clínica da seguinte forma: 1) ajudando os pacientes a desenvolver metas realistas; 2) estabelecendo um plano adequado de tratamento para atingir metas pequenas e complementares em termos de dieta e atividade física; 3) incentivando o automonitoramento (fazendo registros diários dos alimentos ingeridos e das atividades físicas praticadas); 4) ajudando os pacientes a solucionar problemas que dificultam sua perda de peso; e 5) programando visitas de acompanhamento regulares com a equipe de tratamento para registrar o peso da pessoa, analisar os registros de alimentação e oferecer mais apoio e incentivo.

Nem sempre é fácil para os médicos oferecer uma boa terapia comportamental a pacientes obesos, especialmente em razão das limitações de tempo e capacitação. Portanto, deve-se contar com a ajuda de profissionais locais capacitados, como psicólogos, conselheiros e nutricionistas, além de programas de tratamento de auto-ajuda comerciais ou desenvolvidos em hospitais contra a obesidade. A terapia comportamental em grupo, quando disponível, deve ser considerada para pacientes que não foram capazes de perder peso por meio de técnicas de tratamento menos agressivas.

Tratamento farmacológico da obesidade

Objetivos da terapia – Pacientes com IMC de 27-29,9 kg/m^2 e comorbidades, e aqueles com IMC 30 kg/m^2 são candidatos em potencial a serem submetidos à farmacoterapia. Todos os pacientes que recebem farmacoterapia para obesidade também devem esforçar-se para alterar seus hábitos alimentares e de exercícios físicos, pois dados de estudos tanto randomizados como não randomizados mostram que um tratamento farmacoterápico isolado não é tão eficaz quanto a farmacoterapia associada à terapia de mudança de hábitos. Sendo a obesidade uma doença crônica, o tratamento farmacológico não deve ser utilizado como um tratamento de curta duração, pois os pacientes tendem a recuperar o peso perdido após a suspensão dos medicamentos. Uma extensa revisão sobre a terapia medicamentosa na obesidade foi feita por Bray e Greenway.[65]

Os agentes medicamentosos que inibem a ingestão alimentar dividem-se em dois grupos: catecolaminérgicos e serotoninérgicos.

Catecolaminérgicos – Conhecidos como anorexígenos, atuam centralmente mediante liberação de noradrenalina dos grânulos sinápticos, que causa a diminuição do apetite. Incluem-se nesse grupo a anfepramona, o femproporex e o mazindol, encontrados no mercado brasileiro.

Os agentes catecolaminérgicos são rapidamente absorvidos após administração oral e a concentração máxima no plasma pode ser verificada dentro de uma a duas horas. São medicamentos que apresentam meia-vida curta e são metabolizados a produtos inativos no fígado. Pelo potencial de causar dependência, esses agentes devem ser utilizados por períodos curtos que não ultrapassem doze semanas.

Os efeitos colaterais dos agentes catecolaminérgicos incluem insônia, boca seca, astenia, obstipação intestinal, tremores, tontura, ansiedade, irritabilidade e depressão. O aumento da atividade simpática conseqüente ao uso dos catecolaminérgicos pode causar elevação da pressão arterial. Assim, esses medicamentos são contra-indicados para pacientes hipertensos, com história de doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca ou antecedentes de acidente vascular cerebral.

Serotoninérgicos – Também conhecidos como sacietógenos, esses são medicamentos que reduzem a recaptação de serotonina e induzem à sensação de saciedade. Fazem parte desse grupo a sibutramina e alguns agentes antidepressivos, como a fluoxetina, a sertralina e a bupropiona.

A sibutramina atua inibindo a recaptação de serotonina, influenciando o controle da ingestão calórica via aumento da saciedade. Por inibir também a recaptação de noradrenalina, além de reduzir a ingestão alimentar, a sibutramina também estimula a termogênese em animais de experimentação. Entretanto, não está comprovado que o mesmo efeito ocorre em humanos.

Em vários estudos multicêntricos, com duração mínima de 1 ano, o uso da sibutramina, quando comparado ao uso do placebo, associou-se à maior perda de peso.[66,67] Nas doses recomendadas (10 a 15 mg), a sibutramina geralmente é bem tolerada e seu uso não impõe riscos clínicos relevantes, podendo assim ser utilizada no longo prazo. Entretanto, por ser um inibidor da recaptação de noradrenalina e aumentar a atividade

simpática, a sibutramina pode provocar elevação da pressão arterial e da freqüência cardíaca. Em ensaios clínicos nos quais a sibutramina foi utilizada, foram observadas elevações de 1 a 3 mmHg da pressão arterial sistólica e diastólica. Embora nos ensaios clínicos em que foram estudados pacientes hipertensos também tivessem sido observadas elevações da pressão arterial, em pacientes hipertensos tratados as alterações pressóricas não se mostraram significativas.[67] Os níveis de pressão arterial, entretanto, devem ser monitorados periodicamente nos pacientes em tratamento.

A dose habitual de sibutramina é de 10 a 20 mg por dia, a qual deve ser ingerida antes do café da manhã. Os resultados quanto à perda de peso já podem ser observados após um período de quatro semanas. A perda de peso inicial com a sibutramina prediz a resposta ao longo prazo. Pacientes que perdem mais de dois quilos nas primeiras quatro semanas são mais propensos a perder mais que 10% do peso inicial em doze meses.

Por não haver dados quanto aos resultados em determinados subgrupos de pacientes, principalmente no que diz respeito à segurança, recomenda-se não utilizar sibutramina nas seguintes circunstâncias: em crianças e adolescentes, em idosos com mais de 65 anos, na gravidez e lactação, em mulheres em idade procriativa que não estejam utilizando métodos contraceptivos, em pacientes com doenças cardíacas ou coronárias, em concomitância com inibidores de monoaminoxidase ou com qualquer outro agente de ação central para redução de peso.

Efeitos colaterais causados pelo uso da sibutramina podem incluir secura na boca, dor de cabeça, obstipação intestinal, palpitações e náuseas, sendo estes, entretanto, de pouca importância clínica e em geral transitórios. É importante ressaltar também que o agente é metabolizado no fígado pelo sistema enzimático do citocromo 450 (isoenzima CYP3A4) e pode interferir com o metabolismo da eritromicina e do cetoconazol.

Os demais agentes serotoninérgicos, tais como fluoxetina, sertralina e bupropiona, têm sido também utilizados como auxiliares no tratamento da obesidade. Reduzem os sintomas de ansiedade e depressão, freqüentes em pacientes obesos. Aumento da saciedade e redução de peso são verificados com o uso desses agentes, mas esses efeitos nem sempre são duradouros. No caso da fluoxetina, tais efeitos vão se reduzindo e praticamente inexistem após seis meses de tratamento.

Inibidores da absorção de gordura – Outro medicamento útil no tratamento da obesidade é o orlistat.[68] Esse medicamento tem mecanismo de ação único, não sendo absorvido pelo organismo. Atua na inibição da lipase, enzima responsável pela digestão da gordura ingerida, impedindo a sua absorção no intestino delgado. Cerca de 30% da gordura ingerida é eliminada nas fezes. Em vários estudos multicêntricos com duração mínima de 2 anos, o uso do orlistat, comparado ao uso do placebo, foi associado à maior perda de peso. Em pacientes diabéticos, o uso do orlistat resultou não só em maior perda de peso, mas também em melhora do controle glicêmico e do perfil de lípides do plasma, com redução dos níveis de LDL-colesterol e triglicérides.[69] Em pacientes portadores de intolerância à glicose, o uso do orlistat, associado a um programa de exercícios físicos e dieta hipocalórica, mostrou-se mais eficiente que o placebo na prevenção do diabete tipo 2.[70] Os efeitos colaterais observados relacionam-se à menor absorção da gordura. Podem ocorrer, entretanto, efeitos colaterais, como aumento do número de evacuações com episódio de urgências, eliminação de gotículas de gordura nas fezes, esteatorréia e flatos com eliminação de material gorduroso. A gravidade dos sintomas é proporcional à quantidade de gordura ingerida. Assim, recomenda-se que a dieta durante o uso do orlistat não contenha mais de 30% de gordura. O paciente com orientação se adapta e os sintomas são reduzidos. Existem também relatos de que o aumento de fibras na dieta reduz os efeitos indesejáveis do orlistat. Em virtude de tais efeitos colaterais, o orlistat está contra-indicado para pacientes com doenças do colo e hemorróidas. Por falta de dados quanto à segurança e por diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis, o uso do orlistat não é recomendado para crianças, gestantes e durante a fase de lactação.

A posologia é de 120 mg, três vezes ao dia, antes ou durante as refeições, e sua ação pode ser observada se ingerido até uma hora após o consumo de um alimento. O tratamento com orlistat se mostra útil particularmente na manutenção do peso perdido, o que dificilmente se consegue apenas com a orientação dietética.

Cirurgia bariátrica – O tratamento cirúrgico é a abordagem mais eficaz para obter perda ponderal no longo prazo. Pacientes com obesidade classe III (IMC 40 kg/m^2), ou aqueles com obesidade classe II (IMC 35,0-39,9 kg/m^2) e uma ou mais complicações médicas associadas à obesidade (p. ex., hipertensão, diabete melito tipo 2, insuficiência cardíaca ou apnéia do sono) podem ser indicados para cirurgia bariátrica, caso não sejam capazes de alcançar ou manter a perda ponderal com o tratamento convencional, possuam riscos cirúrgicos aceitáveis e sejam capazes de realizar um acompanhamento adequado a longo prazo.

Prevenção do diabete tipo 2

Dieta e exercícios – A perda de peso, se mantida, resulta em melhora da sensibilidade à insulina e previne a progressão de uma condição de intolerância à glicose para o diabete tipo 2, como demonstrado em dois importantes estudos: o Finnish Diabetes Prevention Study[61] e no Diabetes Prevention Program.[62]

No Finnish Diabetes Prevention Study, 522 pacientes com intolerância à glicose (idade média de 55 e IMC médio de 33,2 kg/m^2) foram subdivididos e incluídos

em dois subgrupos: um grupo-controle e um grupo submetido a um programa de redução de peso e exercícios. A média de perda de peso ao final de dois anos se mostrou maior no grupo que sofreu a intervenção do que no grupo controle (3,5 kg *versus* 0,8 kg). Ao término de quatro anos, observou-se também incidência cumulativa de diabete menor no grupo que sofreu intervenção do que no grupo-controle (11% *versus* 23%). No Diabetes Prevention Program, os resultados foram semelhantes. Nesse estudo, 3.234 indivíduos obesos com média do IMC de 34 kg/m^2 e idade entre 25 e 85 anos (média de 51 anos) com alto risco para o desenvolvimento de diabete por apresentarem níveis de glicemia em jejum entre 96 e 125 mg/dl e duas horas após sobrecarga de glicose entre 140 e 199 mg/dl, foram aleatoriamente incluídos em três grupos. Um grupo foi submetido a mudanças de estilo de vida objetivando uma perda de peso de 7%, por meio de uma dieta com baixo teor de gordura e de um programa de atividade física que consistia na realização de 150 minutos de exercício por semana. O segundo grupo recebeu um tratamento com metformina (850 mg duas vezes ao dia) e informações sobre dieta e exercícios físicos, enquanto o grupo-controle recebeu apenas as informações sobre dieta e exercícios físicos. O grupo submetido ao programa de dieta e exercícios perdeu em média 6,8 kg no primeiro ano, e essa perda foi mantida até o fim do estudo. Após um período médio de três anos, verificou-se uma incidência de diabete de 14% nesse grupo, menor do que a observada no grupo metformina (22%) e no grupo-controle (29%).

Abandono do tabagismo – Algumas evidências sustentam a hipótese de que o hábito de fumar aumenta o risco de diabete tipo 2.[63] O risco relativo de desenvolver diabete em indivíduos que fumam de 20 a 25 cigarros ao dia tem variado de 1,4 a 3,3 quando a comparação é feita com não-fumantes. Embora uma relação causal entre tabagismo e maior risco de diabete não tenha sido definitivamente estabelecida, essa possibilidade não é improvável, uma vez que o tabagismo pode reduzir a sensibilidade à insulina e piorar a tolerância à glicose.[64]

Tratamento medicamentoso

Metformina – A terapia com metformina reduz a resistência à insulina em pacientes diabéticos,[71] e se mostra eficiente para reduzir o risco de diabete tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose. Isso pode ser demonstrado no estudo Diabetes Prevention Program já descrito,[62] no qual a metformina, comparada ao placebo, reduziu a taxa de progressão para o diabete 2 em um período médio de seguimento de três anos (22% *versus* 29%). Um segundo estudo prospectivo com um ano de duração, que comparou a metformina ao placebo, incluiu 324 homens com obesidade abdominal e outras alterações características da síndrome metabólica (resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão). Embora não tivessem sido observadas alterações nos níveis de pressão arterial e nos níveis de HDL-colesterol ou triglicérides, os homens tratados com metformina apresentaram ao final do estudo, comparados aos tratados com placebo, maior perda de peso e níveis mais baixos da glicemia de jejum.[72]

Tiazolidinedionas – As tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) aumentam a utilização de glicose pelo músculo, diminuem a produção hepática de glicose e aumentam a secreção de insulina, pelo menos nos pacientes que apresentam intolerância à glicose.[73] A eficácia das tiazolidinedionas para a prevenção do diabete tipo 2 foi demonstrada no estudo TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes), no qual 266 mulheres, que haviam previamente apresentado diabete gestacional, foram aleatoriamente destinadas a receber troglitazona (400 mg/dia) ou placebo por um período médio de trinta meses. A incidência anual de diabete de 5,4% no grupo troglitazona foi significativamente menor do que aquela de 12,1% observada no grupo ($p < 0,01$).[74] Estudos semelhantes estão em andamento com a rosiglitasona e a pioglitasona.

Inibidores α-glucosidase – A acarbose, um inibidor α-glicosidase, pode ser também eficaz na prevenção do diabete tipo 2. No ensaio clínico STOP-NIDDM, 1.429 pacientes com intolerância à glicose foram aleatoriamente destinados a receber acarbose (100 mg três vezes ao dia) ou placebo por um período médio de 3,3 anos. A terapia com acarbose resultou em um risco de diabete significativamente menor, se comparado à terapia com placebo (risco relativo 0,75, IC 95% 0,63 a 0,90).[75] Nesse mesmo estudo, a acarbose mostrou-se capaz de reduzir o risco de doença cardiovascular e hipertensão em pacientes com intolerância à glicose. Em pacientes hipertensos, a utilização da acarbose associou-se à melhora da resistência à insulina.[76]

Medicação anti-hipertensiva – Assim como ocorre em outras formas de hipertensão, o aumento da pressão arterial na síndrome metabólica associa-se às alterações na natriurese pressórica.[77] Ela constitui um mecanismo de defesa contra a elevação dos níveis da pressão arterial que resulta em maior excreção renal de sódio quando os níveis pressóricos se elevam, permitindo que a pressão arterial retorne ao normal. Em indivíduos obesos, níveis mais elevados da pressão arterial são necessários para induzir o mesmo grau de natriurese que se observa em indivíduos não-obesos. Nos indivíduos obesos, a natriurese pressórica deficiente decorre inicialmente do aumento da reabsorção renal de sódio, uma vez que a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão na realidade aumentados.[78] O aumento da reabsorção de sódio que ocorre com o ganho de peso tem sido atribuído a alguns mecanismos conhecidos: 1) resistência à insulina e hiperinsulinemia; 2) aumento da atividade simpática renal; 3) ativa-

ção do sistema renina angiotensina; 4) redução dos níveis circulantes do fator natriurético atrial; e 5) alterações de forças físicas intra-renais.

Recomenda-se que o tratamento da hipertensão arterial em indivíduos com doença cardiovascular ou diabete tenha como objetivo atingir níveis da pressão arterial inferiores a 135/80 mmHg e 130/80 mmHg, respectivamente. Os níveis da pressão arterial a ser atingidos na síndrome metabólica ainda não foram definidos, mas nos parece razoável tentar atingir os níveis que foram estabelecidos para pacientes diabéticos, ou seja, inferiores a 130/80 mmHg. Uma vez que a maior reabsorção renal de sódio é um dos principais mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial em indivíduos obesos, torna-se difícil atingir os níveis pressóricos recomendados sem a utilização de diuréticos. Entretanto, o emprego desses agentes diuréticos tem sido associado a alterações metabólicas. Como demonstrado no estudo ALLHAT,[79] que comparou em 33.357 pacientes os efeitos da clortalidona, amlodipina ou lisinopril no tratamento da hipertensão arterial, o uso da clortalidona (12,5 a 25 mg/dia) associou-se à maior incidência de hipocalemia e diabete tipo 2. Como tivemos oportunidade de observar, a redução nos níveis séricos de potássio durante o uso da clortalidona leva à piora da sensibilidade à insulina e à intolerância à glicose.[80,81] Esse mecanismo provavelmente esteve envolvido na maior incidência de diabete tipo 2 que se observou no grupo em uso da clortalidona do estudo ALLHAT. Assim, o uso de baixas doses de diuréticos é recomendado para se evitar a piora da tolerância à glicose em pacientes diabéticos. A associação com agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode também reduzir a depleção de potássio induzida por diuréticos e a conseqüente piora da resistência à insulina.

Além dos diuréticos, o uso de β-bloqueadores tem sido também associado à piora da resistência à insulina em indivíduos com obesidade abdominal,[82] e à maior incidência de diabete tipo 2.[83] Assim, seu uso deveria ser restrito a condições nas quais o bloqueio β-adrenérgico se faz realmente necessário, tais como: correção de taquicardias ou determinadas arritmias, prevenção secundária de infarto do miocárdio, insuficiência coronária e para redução da pressão arterial nos casos menos responsivos a outros anti-hipertensivos.

Ao contrário dos diuréticos e β-bloqueadores, o uso de inibidores da enzima conversora ou de antagonistas da angiotensina II tem se associado à menor incidência de diabete tipo 2. O uso dessas duas classes de anti-hipertensivos oferece uma série de vantagens que provavelmente refletem o envolvimento da angiotensina II na deterioração da função renal[84] e no desenvolvimento da aterosclerose. No estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), o uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina II, o ramipril, resultou em menor incidência de diabete tipo 2.[85,86] Entre os 5.720 pacientes não-diabéticos incluídos nesse estudo, 267 desenvolveram diabete no decorrer de 4,5 anos de acompanhamento. Observou-se no grupo em uso do ramipril, comparado ao grupo placebo, um número significativamente menor de casos de diabete (3,6 *versus* 5,4%; risco relativo 0,7). Benefícios semelhantes foram conseguidos com o uso de um antagonista dos receptores AT1 da angiotensina II, o losartan, em pacientes hipertensos,[87] e com enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca.[88] Os mecanismos pelos quais se previne o desenvolvimento do diabete tipo 2 não foram totalmente esclarecidos. Um dos possíveis mecanismos é o aumento da sensibilidade à insulina que, no caso do uso de inibidores da ECA, pode decorrer, pelo menos em parte, da maior disponibilidade de bradicinina.[89] Outro possível mecanismo dependeria do aumento do fluxo sangüíneo para o pâncreas.[90] Esse mecanismo pode estar envolvido na maior liberação de insulina que se verifica após a sobrecarga de glicose em pacientes hipertensos em uso de enalapril.[91] Um terceiro mecanismo envolve o aumento da sensibilidade à insulina e o aumento da captação de glicose pela musculatura esquelética, demonstrado experimentalmente em camundongos.[92] Nesse estudo, foi demonstrado que o bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II estimula a cascata de sinalização da insulina que culmina com a movimentação do GLUT 4 para membrana plasmática, favorecendo assim a captação de glicose pela célula muscular.

Rimonabanto – A descoberta do sistema endocanabinóide (SEC), a partir da década de 1980, vem adicionando novos conceitos sobre o balanço energético e o peso corporal. Até o momento, o SEC é formado por receptores pertencentes à superfamília dos receptores de membrana ligados à proteína G e por dois ligantes endógenos conhecidos (anandamida e 2-aracdonoil glicerol – 2-AG).[93] Há dois tipos de receptores endocanabinóides: CB1, localizado no sistema nervoso central e perifericamente, no tecido adiposo, no trato gastrointestinal, nas adrenais, nos gânglios simpáticos, no coração, nos pulmões e no fígado; e CB2, que se localiza preferencialmente nas células do sistema imunológico.[93] A estimulação dos receptores CB1 promove aumento da ingestão calórica, fato que vem sendo utilizado com fins terapêuticos para anorexia e náuseas relacionadas a neoplasias e quimioterapia. De fato, a concentração de receptores CB1 no hipotálamo sugere que o SEC tenha um papel importante na regulação do apetite.[93-95] Perifericamente, a presença dos receptores CB1 no fígado e no tecido adiposo parece estar relacionada à resistência à insulina, favorecendo, na presença de estímulos, a deposição ectópica de gordura, como no caso da esteatose hepática, e a lipogênese.[94,95]

O rimonabanto é o primeiro antagonista específico do receptor CB1 e seus efeitos sobre o peso corporal, assim como sobre as alterações metabólicas características da síndrome metabólica, vêm sendo avaliados em

estudos clínicos denominados RIO (*rimonabant in obesity/overweight*). Nesses estudos, foram avaliados mais de 6.600 pacientes em todo o mundo com obesidade e/ou sobrepeso associado a comorbidades como dislipidemia e diabete.[94,95] No RIO-Europe, foram avaliados 1.507 pacientes, e entre os 920 (61%) que concluíram o estudo, 67% eram do grupo do rimonabanto 20 mg e alcançaram perda de peso > 5% do peso inicial contra 30% dos pacientes do grupo placebo. Ainda com relação à perda de peso, o grupo rimonabanto apresentou uma média de 6,6±7,2 kg, enquanto no grupo placebo a perda foi de 1,8±6,4 kg.[96] O estudo RIO-Lipids incluiu 1.036 pacientes com excesso de peso e dislipidemia, sendo que 54% apresentavam diagnóstico de síndrome metabólica, segundo os critérios do NCEP-ATPIII. Após um ano, o grupo de pacientes que recebeu 20 mg de rimonabanto apresentou redução da circunferência da cintura e dos níveis de proteína C reativa, além de aumento dos níveis de HDL colesterol em relação ao grupo placebo. No final do estudo, a prevalência de síndrome metabólica foi de 26% no grupo do rimonabanto, e de 41% no grupo placebo.[97] Para pacientes diabéticos, foi desenvolvido o RIO-Diabetes, em que o grupo de pacientes que recebeu o agente ativo apresentou melhor controle glicêmico em relação ao grupo placebo.[98] Análises mais detalhadas desses estudos sugerem que o bloqueio do receptor CB1 apresente efeitos benéficos sobre o perfil metabólico, independentemente da perda de peso, tornando-se um novo alvo terapêutico em pacientes com a síndrome.[94,95] No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais pode vir a ser limitante ao uso amplo do agente. Entre os eventos adversos mais comuns, destacam-se náuseas, tontura e diarréia. Os efeitos mais preocupantes, no entanto, decorrem do bloqueio do receptor CB1 no sistema nervoso central, manifestando-se em quadros de ansiedade e depressão, com relatos de tentativas de suicídio, o que exige a avaliação cautelosa dos pacientes candidatos a seu uso.[94,95]

Terapia com estrogênios – O estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[99] foi um ensaio clínico de prevenção secundária em mulheres pós-menopausa com doença coronária estabelecida, no qual os efeitos da terapia combinada com estrógeno e progestagênio (0,625 mg de estrógeno conjugado e 2,5 mg de medroxiprogesterona) foram comparados aos de um placebo na recorrência de eventos coronários. Nas 2.029 mulheres inicialmente normoglicêmicas ou com intolerância à glicose acompanhadas por um período médio de 4,1 anos, observou-se uma elevação nos níveis glicêmicos no grupo placebo mas não no grupo em terapia ativa, e a incidência de diabete tipo 2 foi também menor no grupo em uso de estrógeno e progestagênio do que no grupo placebo, (6,2% *versus* 9,5%). Resultados semelhantes foram observados no estudo Women's Health Initiative,[100] no qual, em um período médio de acompanhamento de 5,6 anos, a incidência de diabete tipo 2 no grupo em uso combinado de estrógeno e progestagênio foi menor do que no grupo placebo (3,5% *versus* 4,2%). Assim, a terapia de reposição hormonal em mulheres pode reduzir os riscos de diabete tipo 2.

Resumo

Grandes desafios permanecem no estudo da síndrome metabólica na prática clínica com o objetivo de identificar populações com alto risco cardiovascular. Esses desafios incluem: aprimoramento da definição da síndrome metabólica, para melhor caracterização da resistência à insulina e integração de marcadores inflamatórios; determinação da utilidade do diagnóstico da síndrome metabólica, independentemente dos componentes individuais, na predição de risco de desenvolvimento de diabete e eventos cardiovasculares; identificação de subgrupos de pacientes com síndrome metabólica que estão associados a maior risco cardiovascular e, portanto, são candidatos a intervenções mais agressivas. Outros aspectos devem ser motivo de pesquisas em relação à síndrome metabólica, tais como: análise dos estados pós-prandiais relativos a perfis glicêmico, lipídico e de adipocitocinas; investigação de genes relacionados à síndrome metabólica, independentemente dos seus componentes individualmente; utilização da síndrome metabólica como *end point* em estudos epidemiológicos; e pesquisas clínicas avaliando o impacto da combinação de intervenções terapêuticas na morbidade e mortalidade de pacientes com a síndrome metabólica. Em resumo, muitas evidências sugerem que a síndrome metabólica trata-se de mais do que a simples somatória de doenças; porém, estamos apenas no início do entendimento dessas bases fisiopatológicas e das suas implicações terapêuticas.

Bibliografia

1. Hansen BC, Saye JA, Wennogle LP. The metabolic syndrome X: convergence of insulin resistance, glucose intolerance, hypertension, obesity, and dyslipidemias – searching for the underlying defects. Ann N Y Acad Sci 1999; 892:336.
2. Nunes AL, Carvalheira JB, Carvalho CR, Brenelli SL, Saad MJ. Tissue-especific regulation of early steps in insulin action in septic rats. Life Sci 2001; 69:2103-12.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356-9.

4. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. JAMA 1999; 282:1519-22.
5. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in US: 1990-1998. Diabetes Care 2000; 23:1278-83.
6. Virgin SE, Schmitke JA. Metabolic Syndrome. AAOHN J 2003; 51:28-37.
7. Mondini L, Monteiro CA. Relevância epidemiológica da desnutrição e da obesidade em distintas classes sociais: métodos de estudo e aplicação à população brasileira. Rev Bras Epidemiol 1998; 1:28-39.
8. Björntorp P (ed.). International Textbook of Obesity. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2001; 546.
9. Ministério da Saúde. Informe de atenção básica n° 6. 2001. http:// portal.saude.gov.br/saude/arquivos/pdf/psfinfo6.pdf
10. Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J Diabetes Complications 1997; 11:60-8.
11. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-31.
12. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-607.
13. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. Can J Cardiol 2000; 16:779-89.
14. Garber AJ. The metabolic syndrome. Med Clin North Am 2004; 88:837-46.
15. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Departament of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization, 1999.
16. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation 2003; 108:1546-51.
17. Vlasakova Z, Pelikanova T, Karasova L, Skibova J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. Metabolism 2004; 53:469-75.
18. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. Diabetes 2003; 52:2160-7.
19. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS; Bogalusa Heart Study. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. Metabolism 2003; 52:443-50.
20. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between young parents and their offspring: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis 1999; 145:197-205.
21. Bouchard C, Rice T, Lemieux S, Despres JP, Perusse L, Rao DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. Int J Obes 1996; 20:420-7.
22. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. Circulation 2003; 108:1541-5.
23. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consulation on obesity, World Health Organization, 1997.
24. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endoc Rev 2000; 21:697-738.
25. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric acid calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4:20-34.
26. Egger G. The case for using waist to hip ratio measurements in routine medical checks. Med J Aust 1992; 156:280-5.
27. Matsunaga Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. Diabetes Metab Rev 1997; 13:3-13.
28. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine paracrine organ. Int J Obes 1998; 22:1145-58.
29. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: S5-9.
30. Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, Gasbarrini G. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. Metabolism 2000; 49:220-4.
31. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. Diabetes 2004; 53:2735-40.
32. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araujo EP, Guimaraes RB, Telles MM, Torsoni M, Gontijo JA, Velloso LA, Saad MJ. Selective impairment of insulin signaling in the hypothalamus of obese Zucker rats. Diabetologia 2003; 46:1629-40.
33. Montague CT, O'Rahily S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes 2000; 49:883-8.
34. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2792-800.
35. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation 2004; 109:II2-10.
36. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108:414-9.
37. All JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and consequence of obesity hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25:58-64.
38. Haffner SM, Mykkanen L, Rainwater DL, Karhapaa P, Laakso M. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? Obes Res 1999; 7:164-9.
39. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
40. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27:S5-S10.
41. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. Lancet 1999; 354:617-21.
42. Lemieux I, Pascot A, Couillard C. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B, small dense LDL) in men? Circulation 2000; 102:179-84.
43. Grundy SM, Brewer Jr B, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004; 109:433-8.
44. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283:2404-10.
45. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001; 50:1844-50.
46. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care 1994; 17:1247-51.
47. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. Stroke 1996; 27:2033-9.

48. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetes Care 1996; 19:305-12.
49. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. Am J Kidney Dis 1999; 34:973-95.
50. American Diabetes Association. Position Statetments. Diabetes Care 2004; Supplement 1.
51. Ribeiro Filho FSF, Rosa EC, Faria AN, Lerário DDG, Ferreira SRG, Kohlmann O, Zanella M-T. Obesidade, hipertensão arterial e suas influências sobre a massa e função do ventrículo esquerdo Arq Bras Endocrinol Metab 2000; 44:64-71.
52. Jensen MD. Health Consequences of fat distribution. Horm Res 1997; 48:S88-S92.
53. Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurements of visceral fat: a pratical guide. Int J Obes 1993; 17:187-96.
54. Han TS, Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. BMJ 1995; 311:1401-5.
55. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribuition of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. J Clin Ultrasound 1990; 18:563-7.
56. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Two-hour insulin determination improves the ability of abdominal fat measurement to identify risk for the metabolic syndrome. Diabetes Care 2003; 16:1725-30.
57. Leite CC, Wajchenberg BL, Radominski R, Matsuda D, Cerri GG, Halpern A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. Metabolism 2002; 51:1034-40.
58. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. Am Heart J 2004; 148:S19-26.
59. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108:414-9.
60. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52:1210-4.
61. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes melito by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344:1343-50.
62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403.
63. Manson JE, Ajani UA, Liu S, et al. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. Am J Med 2000; 109:538-42.
64. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. Diabetes Care 1996; 19:112-8.
65. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocr Rev 1999; 20:805-75.
66. Lean ME. Sibutramine: a review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21 Suppl 1:S30-6.
67. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kohlmann N, Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. Arq Bras Cardiol 2002; 78:172-80.
68. Rössner S, Sjöström L, Noack R, et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. Obes Res 2000; 8:49-61.
69. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003; 5:180-8.
70. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27:155-61.
71. Uehara MH, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Diabetes Obes Metab 2001 Oct; 3:319-25.
72. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. Diabetes Care 1996; 19:920-6.
73. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. J Clin Invest 1997; 100:530-7.
74. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes 2002; 51:2796-803.
75. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359:2072-7.
76. Rosenbaum P, Peres RB, Zanella MT, Ferreira SR. Improved glycemic control by acarbose therapy in hypertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters. Braz J Med Biol Res 2002; 35:877-84.
77. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003; 41:625-633.
78. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003; 41:625- 633.
79. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-97.
80. Plavinik FL, Rodrigues CI, Zanella MT, Ribeiro AB. Hypokalemia, glucose intolerance, and hyperinsulinemia during diuretic therapy. Hypertension 1992; 19:II26-9.
81. Zanella MT, Baptista M, Costa CH, Kohlmann NE, Kohlmann Junior O, Ribeiro AB. Comparative effects of captopril and chlorthalidone on glucose tolerance and insulin levels essential hypertensives. Arq Bras Cardiol 1996; 67:47-52.
82. Cadaval RAM, Plavnik FL, Kohlmann NE, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Zanella MT. An open comparative study of the effects of amlodipine and propranolol on insulin sensitivity in hypertensive patients with android obesity. Eur J Clin Res 1996; 8:289-98.
83. Bell DSH, Gress TW, Brancati FL, Sowers JR, Bakris GL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 343:580-581.
84. Zanella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. Clin Ther 2002; 24:1019-34.
85. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-53.
86. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001; 286:1882-5.
87. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
88. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure:

insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 2003; 107:1291-6.
89. Kohlmann O Jr, Neves FAR, Ginoza M, Tavares A, Cesareti ML, Zanella MT, Ribeiro AB, Gavras I, Gavras H. Role of bradykinin in insulin sensitivity and blood pressure regulation during hyperinsulinemia. Hypertension 1995; 25:1003-1007.
90. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. Diabetologia 1998; 41:127-33.
91. Neves FA, Mezzomo NF, Kohlmann NE, Kohlmann Junior O, Zanella MT, Ribeiro AB. Glucose tolerance test and insulin secretion in patients with essential hypertension. Effect of enalapril. Arq Bras Cardiol 1994; 62:1-5.
92. Shiuchi T, Iwai M, Li H-S, Wu L, Min L-J, Li J-M, Okumura M, Cui T-X, Horiuchi M. Angiotensin II Type-1 Receptor Blocker Valsartan Enhances Insulin Sensitivity in Skeletal Muscles of Diabetic Mice. Hypertension 1, 2004; 43:1003-1010.
93. Di Marzo V, Bifulco M, Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Disc 2004; 3:771-84.
94. Godoy-Matos AF, Guedes EP, Souza LL, Valério CM. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50:390-9.
95. Jensen MD. Potential role of new therapies in modifying cardiovascular risk in overweight patients with metabolic risk factors. Obesity 2006; 14(Suppl):143S-9S.
96. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabonoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe Study. Lancet 2005; 365:1389-97.
97. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. RIO-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353:2121-34.
98. Scheen AJ. Rimonabant in patients with type 2 diabetes: results from the RIO-Diabetes Trial. In 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, 2005.
99. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138:1.
100. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia 2004; 47:1175-87.

Capítulo 6

Dislipidemias: Diagnóstico e Tratamento

Maria Cristina de Oliveira Izar
Nelson Kasinski
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Pontos-chave

- As dislipidemias podem ser classificadas em hipercolesterolemia isolada (LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl), hipertrigliceridemia isolada (triglicérides ≥ 150 mg/dl), mista (LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl e triglicérides ≥ 150 mg/dl) e redução do HDL-C (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou associada com aumento do colesterol e/ou de triglicérides.
- Os sinais clínicos de dislipidemias ocorrem nas formas graves e caracterizam-se por xantomas tuberosos tendíneos, arco corneal e xantelasmas nas hipercolesterolemias graves; xantomas eruptivos nas hipertrigliceridemias; xantomas estriados palmares na disbetalipoproteinemia; alterações retinianas nas hipertrigliceridemias; xantomas planares nas hipoalfalipoproteinemias; deposições lipídicas em órgãos linfóides, como na doença de Tangier; e opacificações de córnea, como no *Fish Eye Disease*.
- A partir dos 10 anos de idade toda criança deve ter uma determinação do colesterol total (CT) por meio de exame de sangue capilar da polpa digital. As crianças que apresentarem CT > 150 mg/dl e < 170 mg/dl deverão ter seus pais orientados em relação a medidas de mudança de estilo de vida, devendo ter este exame repetido anualmente; as crianças com CT ≥ 170 mg/dl deverão ser submetidas à análise completa de lípides, após jejum de 12 horas.
- Em adultos, o escore de risco de Framingham (ERF), adaptado pelo ATP III, deve ser utilizado para estimar a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica.
- O primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas de doença aterosclerótica ou de seus equivalentes, como a presença de diabete melito tipos 1 e 2. Para aqueles indivíduos sem doença aterosclerótica clínica ou equivalentes, é possível, a partir do ERF, estratificar os pacientes nas faixas de baixo risco (probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), risco médio ou intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) e alto risco (probabilidade maior que 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos).
- A avaliação clínica do risco de eventos coronários com base no escore de Framingham apresenta falha de detecção nos indivíduos de baixo e médio risco, nos quais ocorre a maioria dos eventos, na avaliação do risco cardiovascular de curto prazo, e subestima o risco nos jovens e nas mulheres, sendo propostos agravantes que levam o indivíduo a uma categoria de risco imediatamente superior. São considerados fatores agravantes história familiar de DAC prematura, síndrome metabólica, hipertrofia ventricular esquerda, micro ou macroalbuminúria, insuficiência renal crônica, elevação da PCRus e exames complementares detectando aterosclerose subclínica.
- As metas de LDL-colesterol na presença de aterosclerose significativa são < 70 mg/dl, sendo esta meta opcional para os diabéticos. Medidas

higieno-dietéticas devem ser incentivadas a todos os pacientes com dislipidemias, e representam importante estratégia a ser estimulada sobretudo como política populacional. As medidas devem ser abrangentes, incluindo intervenção dietoterápica, abandono do tabagismo e prática de exercícios físicos, além do controle global dos fatores de risco. A terapia com fármacos, em nosso meio, é efetuada com seis classes principais de agentes com diferentes mecanismos de ação: estatinas, inibidores de absorção de colesterol, seqüestrantes de ácidos biliares, derivados do ácido fíbrico, ácido nicotínico e ácidos graxos ômega-3. Os mais recentes estudos clínicos randomizados controlados por placebo evidenciaram o benefício do tratamento da hipercolesterolemia com estatinas na redução de desfechos cardiovasculares em diversas situações clínicas.

Classificação das dislipidemias

As dislipidemias são classificadas de acordo com a fração lipídica que se encontra alterada, sendo assim chamada de hipercolesterolemia isolada (LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl), hipertrigliceridemia isolada (triglicérides ≥ 150 mg/dl), mista (LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl e triglicérides ≥ 150 mg/dl) e redução do HDL-C (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou associada com aumento do colesterol e/ou de triglicérides.[1]

A classificação de Fredrickson, muito usada no passado, baseia-se no perfil de migração eletroforética das lipoproteínas,[1] sendo atualmente indicada apenas para diferenciar a disbetalipoproteinemia, ou hiperlipidemia remanescente, na qual se consegue identificar a faixa β larga, correspondente às lipoproteínas de densidade intermediária (IDL).

As dislipidemias têm uma base multifatorial tanto genética como ambiental, sendo muitas vezes difícil separar os componentes implicados na sua manifestação. Quanto à etiologia, as dislipidemias podem ainda ser classificadas em primárias ou secundárias, estas decorrentes de distúrbios metabólicos tireoideanos, hepáticos, renais, entre outros, ou ainda, do uso de certos fármacos, como β-bloqueadores, diuréticos, corticosteróides etc. Com o advento dos algoritmos para estratificação do risco cardiovascular, a classificação quanto à prevenção primária ou secundária tem sido menos utilizada em detrimento do cálculo do risco absoluto, com base nos dados obtidos no estudo de Framingham e publicados nas recomendações do National Cholesterol Education Panel (NCEP – ATP III).[1,2]

Sinais clínicos de dislipidemias

As formas graves de dislipidemia podem ser acompanhadas de sinais clínicos característicos, tais como presença de xantomas tuberosos tendíneos, arco corneal e xantelasmas nas hipercolesterolemias (especialmente a hipercolesterolemia familiar); xantomas eruptivos nas hipertrigliceridemias; xantomas estriados palmares na disbetalipoproteinemia; alterações retinianas nas hipertrigliceridemias; xantomas planares nas hipoalfalipoproteinemias; deposições lipídicas em órgãos linfóides, como na doença de Tangier; e opacificações de córnea, como no *Fish Eye Disease* (Figuras 1 a 4).

Evidências clínicas da associação entre dislipidemias e doença aterosclerótica

Estudos observacionais demonstraram forte associação entre dislipidemias e doença arterial coronária (DAC),[3,4] embora a maioria dos eventos coronários tenha ocorrido em indivíduos com níveis de colesterol comparáveis aos da população sadia. Já o tratamento com estatinas pode reduzir, com segurança, a incidência, em 5 anos, de eventos coronários maiores, da re-

Figura 1. Xantomas tendíneos em portador de hipercolesterolemia familiar.

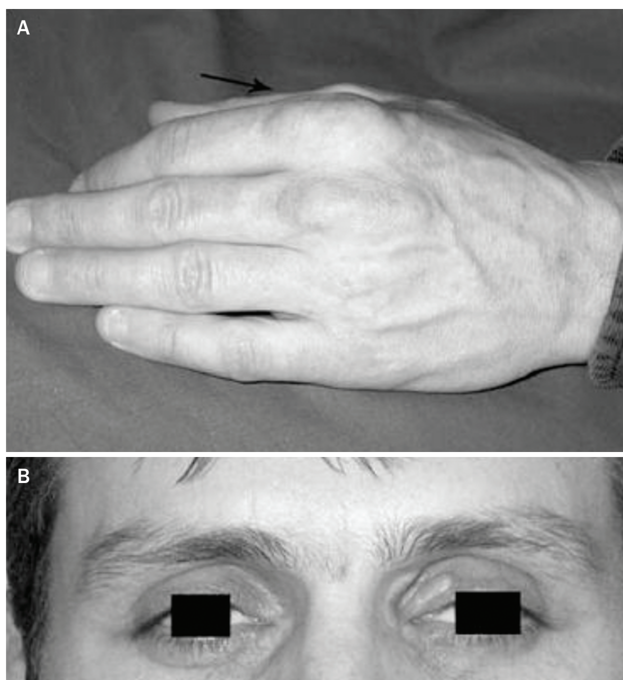


Figura 2. Xantomas tendíneos (A) e xantelasmas (B) em portador de hipercolesterolemia familiar.

Figura 3. Xantomas eruptivos em portador de hipertrigliceridemia grave.

vascularização do miocárdio e do acidente vascular cerebral em um quinto por milimol/l de redução do LDL-colesterol, independente dos níveis lipídicos basais ou de outras características clínicas presentes.[5] Os benefícios, que foram significantes já no primeiro ano, aumentaram nos anos subseqüentes e associaram-se à redução absoluta alcançada para o LDL-colesterol, reforçando a necessidade de se considerar o tratamen-

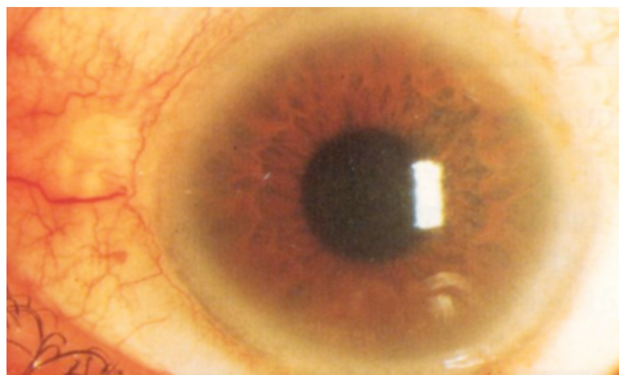


Figura 4. Opacificação de córnea no *Fish-Eye-Disease*.

to prolongado com estatinas, com reduções significativas de LDL-colesterol, em todos os pacientes sob risco de eventos cardiovasculares maiores. Por outro lado, o aumento nos níveis de HDL-colesterol acompanhou-se de menor ocorrência de eventos cardiovasculares na prevenção secundária da DAC, enquanto seus níveis reduzidos foram associados ao infarto do miocárdio, especialmente entre idosos.[6,7] Efeitos pleiotrópicos das estatinas, tais como melhora na função endotelial, redução no estresse oxidativo e diminuição no risco trombótico e em marcadores de inflamação, além de mobilização de células progenitoras endoteliais, estão entre os mecanismos propostos para a estabilização de placas ateromatosas e pela redução de desfechos clínicos com o uso de hipolipemiantes, como as estatinas, agentes que, ao reduzirem a síntese de colesterol endógeno, também diminuem a formação de isoprenóides, substâncias relacionadas à menor formação de óxido nítrico e à maior expressão de fatores pró-coagulantes e inflamatórios.[8-12] O uso desses fármacos também propiciou a redução da progressão e mesmo regressão do volume do ateroma coronário em estudos utilizando altas doses de estatinas.[13,14]

Estratificação do risco coronário

Como um evento coronário agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em metade dos pacientes que a apresentam, a identificação dos indivíduos assintomáticos mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva e a adequada definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de doença aterosclerótica é resultante do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores. Assim, homens e mulheres a partir dos 20 anos de idade devem ter seu perfil lipídico determinado (colesterol total, frações e triglicerídeos). Para crianças e adolescentes, a determinação dos lipídeos deve ser realizada a partir dos

10 anos de forma rotineira, ou em qualquer idade se existirem fatores de risco ou manifestações de dislipidemia, ou mesmo quando os antecedentes familiares são desconhecidos.[15] Com objetivos didáticos, este capítulo é dividido em Parte I – Dislipidemias na Infância e Adolescência, Parte II – Dislipidemias no Adulto e Situações Especiais e Parte III – Segurança com o Uso de Hipolipemiantes.

A coleta de sangue deve ser realizada com jejum alimentar de 12 a 14 horas para a determinação do perfil lipídico completo (colesterol total, HDL-C e triglicérides, sendo o LDL-colesterol estimado quando os triglicérides forem inferiores a 400 mg/dl).[1] Os eventos cardiovasculares agudos, assim como infecções graves e cirurgias de médio e grande porte, podem reduzir os valores basais de colesterol. Contudo, mesmo na presença de infarto agudo do miocárdio, os valores lipídicos obtidos nas primeiras 24 horas podem ser valorizados.[1]

Parte I – Dislipidemias na Infância e Adolescência

A aterosclerose tem início na infância e progride na dependência da exposição aos fatores de risco ao longo da vida. As estratégias recomendadas na infância e adolescência, segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, são dirigidas a todas as crianças a partir dos dois anos de idade e visam prevenir a instalação dos fatores de risco com medidas de promoção à saúde incluindo alimentação saudável, prática de exercícios físicos, combate ao tabagismo e ao sedentarismo e promoção do bem-estar físico e mental. Essas medidas devem ter grande alcance com a participação da família da criança, da escola e da comunidade.

A partir dos 10 anos de idade toda criança deve ter uma determinação do colesterol total (CT) por meio de exame em sangue capilar da polpa digital.

As crianças que apresentarem CT > 150 mg/dl e < 170 mg/dl deverão ter seus pais orientados em relação a medidas de mudança de estilo de vida, devendo repetir este exame anualmente; as crianças com CT ≥ 170 mg/dl deverão ser submetidas à análise completa de lípides, após jejum de 12 horas. O algoritmo a seguir (Figura 5) auxilia na avaliação do perfil lipídico nas crianças e adolescentes.[15]

Sabemos que crianças cujos pais apresentam hipercolesterolemia têm uma possibilidade maior de também apresentarem esta dislipidemia. De acordo com a I Diretriz,[15] a análise do perfil lipídico deve ser feita em crianças que:

- tenham pais ou avós com história de aterosclerose em idade inferior a 55 anos;
- tenham pais com CT ≥ 240 mg/dl;
- apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial, obesidade, tabagismo ou dieta rica em gorduras saturadas e/ou ácidos graxos trans;
- utilizem fármacos ou sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (SIDA, hipotireoidismo etc.);
- possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites).

Os valores de referência propostos para os lípides séricos na infância e adolescência estão descritos na Tabela I.

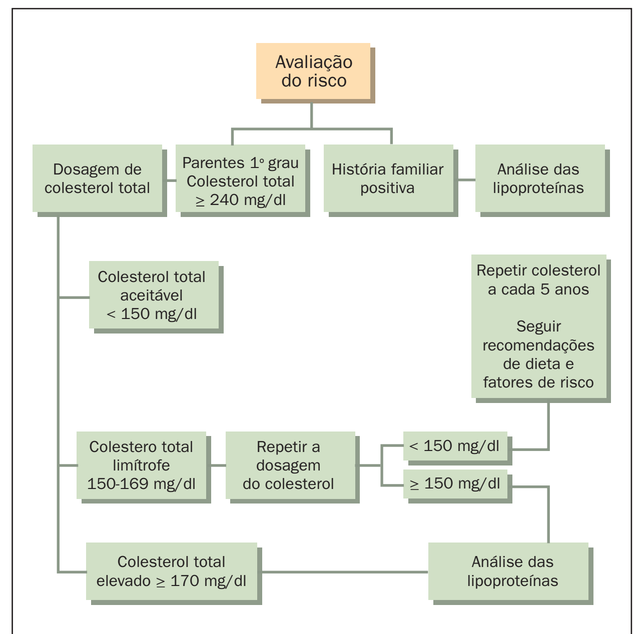


Figura 5. Algoritmo para avaliação do perfil lipídico na infância e na adolescência.

Tabela I. Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos

Lípides	Desejáveis (mg/dl)	Limítrofes (mg/dl)	Aumentados (mg/dl)
CT	< 150	150-169	≥ 170
LDL-colesterol	< 100	100-129	≥ 130
HDL-colesterol	≥ 45	–	–
TG	< 100	100-129	≥ 130

Tratamento das dislipidemias na infância e adolescência

Em 2002, a American Heart Association sugeriu um algoritmo para tratamento das dislipidemias de acordo com o risco individual e perfil lipídico obtido[16] (apresentado na Figura 6). De acordo com esse algoritmo, todas as crianças com LDL-colesterol ≥ 130 mg/dl devem ser acompanhadas. A primeira opção deve ser a dieta com baixos teores em gordura saturada e colesterol. As recomendações para o uso de fármacos são reservadas de forma exclusiva para as crianças com idade > 10 anos que apresentam níveis de LDL-colesterol persistentemente elevados, a despeito da orientação nutricional. Os valores de referência do LDL-colesterol para a intervenção com hipolipemiantes dependem dos fatores de risco presentes, da história familiar e da magnitude da elevação do LDL-colesterol.[15,16]

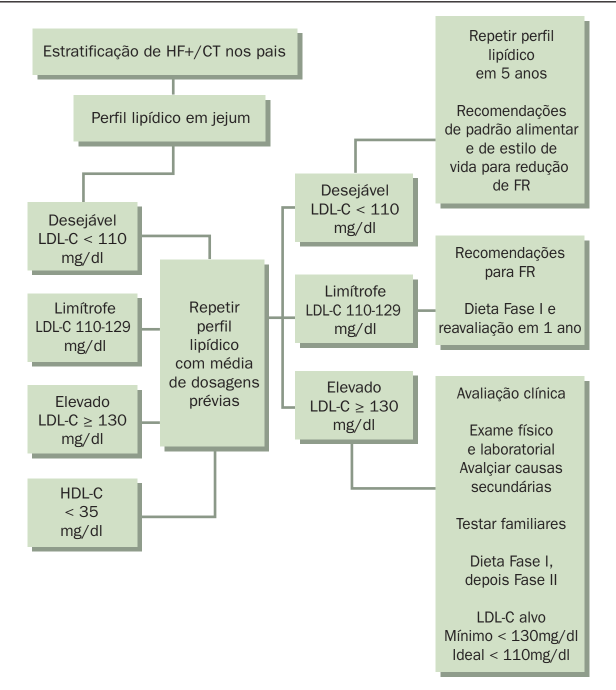


Figura 6. Algoritmo para tratamento das dislipidemias em crianças e adolescentes. HF+: história familiar positiva; FR: fator de risco.

Tratamento medicamentoso na infância e adolescência

O tratamento farmacológico tem sido indicado preferencialmente para as situações de maior risco e na falha das modificações do estilo de vida para se atingir o nível ideal de LDL-colesterol, de acordo com a história familiar e fatores de risco presentes. A Tabela II apresenta os pontos de corte para a utilização de fármacos hipolipemiantes em crianças.[15]

As classes de fármacos, indicações e respectivas doses aprovadas para uso em crianças e adolescentes são apresentadas a seguir.

Seqüestrantes de ácidos biliares (resinas)

A colestiramina é aprovada para uso em crianças; diminui a absorção intestinal de ácidos biliares e aumenta a expressão de receptores hepáticos para a LDL, determinando a redução do colesterol sérico. As reduções no LDL-colesterol são relativamente modestas, ao redor de 19% em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar após o uso de colestiramina (8 g/dia). Em doses maiores, aumentam a incidência de efeitos adversos gastrointestinais e não promovem incremento na redução do colesterol, devido a mecanismos compensatórios, como o aumento da síntese de colesterol hepático. Podem aumentar os triglicérides (maior síntese de VLDL) e diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis e de ácido fólico.[17] Uma nova resina (colesevelam)[18] apresenta melhor tolerabilidade, mas ainda não está disponível em nosso meio.

Estatinas

Faltam estudos de longo prazo para a avaliação de desfechos clínicos e segurança, mas estudos com lovastatina, sinvastatina, pravastatina e atorvastatina mostraram reduções expressivas do LDL-colesterol, além de boa tolerabilidade. Todos estes fármacos têm sido usados nos EUA e os dois últimos já possuem indicação para uso no Brasil, especialmente em crianças com idade > 10 anos, inclusive para as meninas após a menarca. São contra-indicados durante a gestação, e as adolescentes e mulheres em idade fértil não devem fazer uso de estatinas sem uma contracepção adequada, pois

Tabela II. Valores de referência para tratamento farmacológico hipolipemiante em crianças com idade ≥ 10 anos, conforme a condição clínica

LDL-colesterol (mg/dl)	Condição clínica
> 190	Dislipidemia de base genética
> 160	História familiar de DAC prematura ou dois ou mais fatores de risco (HDL-colesterol < 35 mg/dl, fumo, hipertensão arterial, obesidade, diabete)

seu uso pode estar associado com más-formações, em especial do sistema nervoso central. As doses empregadas variam conforme o nível basal de LDL-colesterol e, nas formas mais graves de hipercolesterolemia familiar, tem sido sugerida a associação de estatina com resina e, mais recentemente, com ezetimiba. As estatinas podem induzir ao aumento discreto e transitório das enzimas hepáticas e miosite, sendo recomendada a monitoração das enzimas hepáticas (ALT e/ou AST) e da creatinofosfoquinase (CK), sobretudo na presença de sintomas musculares.[19,20]

Ezetimiba

A ezetimiba é um inibidor específico da absorção de colesterol. Empregado na dose de 10 mg/dia, não apresenta o sintoma de desconforto gastrointestinal observado com as resinas. Há preferência de seu uso ser associado com estatina, pela vantagem de duplo mecanismo redutor do colesterol, estando aprovado para uso em crianças com idade > 10 anos nos EUA, para hipercolesterolemia grave.[21] Na hipercolesterolemia familiar homozigótica, a associação estatina/ezetimiba foi bem tolerada e promoveu importante redução adicional de 20% no LDL-colesterol.[22] A associação de estatina/ezetimiba foi estudada na hipercolesterolemia autossômica recessiva, com normalização do LDL-colesterol, regressão de xantomas e eliminação da necessidade da aférese de LDL.[19,20]

A ezetimiba é o principal fármaco para o tratamento da sitosterolemia, rara alteração do gene ABCG5/G8, que determina hiperabsorção de esteróis da dieta, marcada elevação plasmática e tecidual de sitosterol e dos níveis plasmáticos de campesterol, associando-se ao desenvolvimento de aterosclerose prematura.[23]

Fibratos e ácido nicotínico

O uso de fibratos em crianças e adolescentes foi descrito em pequenos estudos, observando-se reduções moderadas de colesterol total e LDL-colesterol com boa tolerabilidade. Seu uso nessa faixa etária ainda aguarda maior experiência. O ácido nicotínico não tem sido recomendado para crianças e adolescentes, devido ao potencial para efeitos adversos e ausência de dados relativos à sua tolerabilidade nessa faixa etária.[15,19,20]

Nutracêuticos e suplementos alimentares

Os ácidos graxos ômega-3 podem contribuir para redução na trigliceridemia, e os estanóis de plantas e a proteína da soja podem promover reduções discretas no LDL-colesterol quando associados a uma dieta restritiva. Os estanóis e os fitosteróis são contra-indicados na presença de sitosterolemia.[15,19,20]

Parte II – Dislipidemias no Adulto e Situações Especiais

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nas sociedades industrializadas, e fatores de risco bem caracterizados contribuem para o risco cardiovascular. A integração desses fatores de risco usando as estimativas de risco absoluto de eventos cardiovasculares em 10 anos pelo escore de Framingham tem sido utilizada para orientar a terapêutica. A avaliação do risco global é particularmente importante no manuseio dos lípides, já que os níveis de LDL-colesterol (LDL-C) alvo são determinados pela categoria de risco.

O escore de risco de Framingham (ERF), adaptado pelo ATP III,[2] deve ser utilizado para estimar a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. A extrapolação do risco absoluto estimado varia nas populações em que é empregado, e mesmo assim o ERF é capaz de selecionar os indivíduos de maior e menor risco.

O primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas de doença aterosclerótica ou de seus equivalentes, como a presença de diabete melito tipos 1 e 2 (Tabela III). Para aqueles indivíduos sem doença aterosclerótica clínica ou equivalentes, é possível, a partir do ERF, estratificar os pacientes nas faixas de risco baixo (probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), que são em geral indivíduos com até um fator de risco; risco médio ou intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), geralmente indivíduos com até dois fatores de risco para a aterosclerose; e risco alto (probabilidade maior que 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) (Tabela IV).

Tabela III. Doença aterosclerótica clínica ou equivalente de alto risco de evento coronário
Infarto do miocárdio ou síndrome coronária aguda prévia
Revascularização miocárdica
Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório
Doença aneurismática de aorta abdominal
Doença arterial periférica ou claudicação intermitente
Insuficiência cardíaca congestiva (etiologia isquêmica)
Angina de peito
Estenose carotídea $\geq$ 50%
Estenose de artéria renal
Diabete melito tipos 1 e 2

Excesso de peso, obesidade abdominal e síndrome metabólica

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região abdominal, obesidade denominada do tipo central ou androgênica, está associado a um maior risco de doença aterosclerótica. Em geral, esses indivíduos apresentam condições associadas com a síndrome metabólica, como dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-C baixo, LDL de padrão B, lipemia pós-prandial exacerbada), resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão arterial, estado pró-trombótico e pró-inflamatório. Portadores dessa síndrome apresentam risco elevado de aterosclerose em decorrência da associação de fatores de risco. A medida da circunferência abdominal permite identificar portadores de obesidade androgênica. A circunferência abdominal é uma medida apresentada como um marcador de risco para alterações metabólicas de maneira independente do índice de massa corpórea. A IV Diretriz sobre Prevenção de Dislipidemia adotou os critérios da Federação Internacional de Diabete (IDF) para síndrome metabólica (Tabela V). Os escores de Framingham devem ser utilizados da mesma maneira em portadores de síndrome metabólica que não apresentem aterosclerose clínica ou seus equivalentes.[1]

Tabela IV. Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres

HOMENS						MULHERES					
Idade	**Pontos**					**Idade**	**Pontos**				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				
Colesterol	**idade**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade (anos)**	**Colesterol**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade (anos)**
Total, mg/dl	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dl	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	11	8	5	3	1	≥ 280	13	10	7	4	2
Fumo	**idade**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade (anos)**	**Fumo**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade**	**idade (anos)**
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1
HDL-colesterol (mg/dl)				**Pontos**		**HDL-colesterol (mg/dl)**				**Pontos**	
≥ 60				-1		≥ 60				-1	
50-59				0		50-59				0	
40-49				1		40-49				1	
< 40				2		< 40				2	
PA (sistólica, mmHg)			**não tratada**		**tratada**	**PA (sistólica, mmHg)**			**não tratada**		**tratada**
< 120			0		0	< 120			0		0
120-129			0		1	120-129			1		3
130-139			1		2	130-139			2		4
140-159			1		2	140-159			3		5
≥ 160			2		3	≥ 160			4		6

(continua)

Tabela IV. Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (*continuação*)

HOMENS		MULHERES	
Total de pontos	**Risco absoluto em 10 anos (%)**	**Total de pontos**	**Risco absoluto em 10 anos (%)**
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30		

Adaptado do NCEP III, **JAMA** 2001.[2]

Tabela V. Critérios de síndrome metabólica de acordo com a Federação Internacional de Diabete (2005)

Critério	Nível de definição
Obesidade abdominal*	
Homens	
Brancos de origem européia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Brancas de origem européia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
HDL-C: Homens	< 40 mg/dl
Mulheres	< 50 mg/dl
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg ou tratamento de HAS
Triglicérides	≥ 150 mg/dl
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dl

*Condição essencial

A avaliação clínica do risco de eventos coronários com base no escore de Framingham apresenta falha de detecção nos indivíduos de baixo e médio risco, nos quais ocorre a maioria dos eventos, na avaliação do risco cardiovascular de curto prazo, e subestima o risco nos jovens e nas mulheres, sendo propostos agravantes que levam o indivíduo a uma categoria de risco imediatamente superior (Tabela VI). A utilização de novos marcadores bioquímicos e/ou exames de imagem para detecção da aterosclerose subclínica não é preconizada como ferramenta de rotina na estratificação de risco, mas pode ser incorporada de forma individualizada, sobretudo em indivíduos que apresentem história familiar de doença aterosclerótica precoce ou que sejam considerados como de risco intermediário segundo os ERF.[1]

Tabela VI. Agravantes de risco

História familiar de DAC prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
Síndrome metabólica
Microalbuminúria (30-300 µg/min) ou macroalbuminúria (> 300 µg/min)
Hipertrofia ventricular esquerda
Insuficiência renal crônica (creatinina ≥ 1,5 mg/dl ou *clearance* de creatinina calculado < 60 ml/min)
Proteína C-reativa de alta sensibilidade > 3 mg/l na ausência de etiologia não-aterosclerótica
Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica: • Estenose/espessamento de carótida máximo > 1 mm • Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo • Índice tornozelo braquial < 0,9

Feitas estas considerações, portadores de hipercolesterolemia isolada devem ser tratados com base em metas para valores do LDL-C de acordo com a categoria de risco encontrada. As categorias de risco e as metas terapêuticas propostas são apresentadas na Tabela VII.

Tratamento não-medicamentoso

Medidas higieno-dietéticas devem ser incentivadas a todos os pacientes com dislipidemias, e representam importante estratégia a ser estimulada sobretudo como política populacional. As medidas devem ser abrangentes incluindo intervenção dietoterápica, abandono do tabagismo e prática de exercícios físicos, além do controle global dos fatores de risco. As medidas terapêuticas iniciais e o período de acompanhamento são apresentados na Tabela VIII. A intervenção nutricional adotada pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia é a do NCEP-ATP III (Tabela IX), sendo que o plano alimentar deverá contemplar questões culturais, regionais, sociais e econômicas, devendo ser agradável ao paladar e visualmente atraente. O paciente deverá receber ainda orientações quanto à seleção, quantidades, técnicas de preparo e substituições dos alimentos.[1]

A redução nos níveis de LDL-colesterol obtida oscila entre 12% e 16%, contudo, pode reduzir de maneira substancial os níveis plasmáticos de triglicerídeos, especialmente quando maior restrição de gorduras e carboidratos simples é empregada. Ao lado da restrição de gordura saturada (< 7%) e colesterol (< 200 mg/dia), deve ser mantida oferta calórica com gorduras ao redor de 25% a 35% do conteúdo calórico total com aumento na oferta da gordura mono (até 20%) e poliinsaturada (até 10%) (Tabela IX). Além disso, benefícios como suplementação de fibras e alimentos funcionais podem auxiliar na redução do colesterol plasmático. O álcool deve ser evitado nos pacientes hipertrigliceridêmicos.

A prática regular de exercícios físicos aeróbicos aumenta o HDL-C, e a sensibilidade à insulina reduz a pressão arterial e contribui na adequação do peso corporal, além de reduzir os triglicerídeos. A interrupção do tabagismo promove aumento nos níveis de HDL-C, além dos benefícios sobre a trombose e os eventos coronários.[1] Ácidos graxos *trans*- devem ser evitados ou consumidos em pequena quantidade, pois podem ele-

Tabela VII. Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes[a]

Risco em 10 anos		Meta terapêutica (mg/dl)	
		LDL-colesterol*	não HDL-colesterol[1]
Baixo risco	< 10%	< 160	< 190
Risco intermediário	10% e 20%	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos	> 20%	< 100 (opcional < 70)	< 130 (opcional < 100)
Aterosclerose significativa	> 20%	< 70	< 100
	HDL-C	TG	
Homens	≥ 40	<150	
Mulheres	≥ 50	<150	
Diabéticos	≥ 50	<150	

*Estimado pela equação de Friedewald
Na impossibilidade de atingir as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível.
[1]Não-HDL-C = colesterol total – HDL-C. Deve ser utilizado sempre que os triglicérides forem superiores a 200 mg/dl.
[a]Utilizar os agravantes de risco descritos na Tabela VI.

Tabela VIII. Medidas terapêuticas iniciais e período de reavaliação

Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco médio	MEV	3 meses
Alto risco	MEV + tratamento medicamentoso	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento medicamentoso	Individualizada

MEV = mudanças no estilo de vida.

Tabela IX. Recomendações dietéticas para o tratamento das hipercolesterolemias

Nutrientes	Ingestão recomendada
Gordura total	25%-35% do total das calorias
Ácidos graxos saturados	< 7% das calorias totais
Ácidos graxos poliinsaturados	≤ 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados	≤ 20% das calorias totais
Carboidratos	50%-60% das calorias totais
Proteínas	Aproximadamente 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Fibras	20-30 g/dia
Calorias	Ajustado ao peso desejável

var os níveis de LDL-colesterol além de reduzir o HDL-C. Carboidratos devem ser principalmente derivados de alimentos que contenham carboidratos complexos, sobretudo frutas, grãos e vegetais. Recomenda-se ainda atividade física pelo menos moderada (contribuindo com gasto energético de 200 kcal/dia).

Apesar de existirem estudos clínicos que fundamentam o tratamento da hipercolesterolemia desde a década de 1970, com uso de agentes como colestiramina[24] e ácido nicotínico,[25] os mais recentes estudos clínicos randomizados controlados por placebo evidenciaram o benefício do tratamento da hipercolesterolemia com estatinas na redução de desfechos cardiovasculares em indivíduos em prevenção primária e secundária da doença cardiovascular,[26-30] nos idosos,[7] nos hipertensos,[31,32] em pacientes de alto risco[33] e nas síndromes coronárias agudas.[34] Existem evidências de que terapias que promovem reduções lipídicas mais agressivas trazem maiores benefícios quando comparadas às terapêuticas-padrão, que incluem doses habituais de estatinas, não apenas na doença arterial coronária aguda, mas também nas suas formas crônicas e estáveis[35,36] e após revascularização percutânea.[37] Com essas evidências, é muito freqüente o tratamento atual da hipercolesterolemia isolada ter indicação de abordagem medicamentosa, sendo a primeira escolha o emprego dos inibidores da HMG-CoA redutase, que são as estatinas, conforme dados de metanálise.[38]

O tratamento hipolipemiante medicamentoso deve ser mantido de forma contínua, em conjunto com as mudanças no estilo de vida, visando à obtenção das metas lipídicas recomendadas.[1]

Antes de considerar a terapêutica medicamentosa, devem ser excluídas causas secundárias de dislipidemias que possam ser tratadas, como hipotireoidismo e diabete mal controlados, doenças renais, hepáticas e uso de certos fármacos. No diabete melito, a dislipidemia pode ser secundária; no entanto, tratamento hipolipemiante, especialmente com as estatinas, tem sua indicação nestes pacientes na redução de desfechos cardiovasculares. O uso de diuréticos em alta dose ou de β-bloqueadores poderá agravar a dislipidemia, embora as alterações lipídicas induzidas por esses agentes sejam de pequena magnitude e por vezes temporárias.[1]

Tratamento medicamentoso

A terapia com fármacos, em nosso meio, é efetuada com seis classes principais de agentes com diferentes mecanismos de ação: estatinas, inibidores de absorção de colesterol, seqüestrantes de ácidos biliares (resinas), derivados do ácido fíbrico (fibratos), ácido nicotínico e os ácidos graxos ômega-3.

Estatinas

Nos últimos anos, as estatinas surgiram como a mais importante e promissora classe de hipolipemiantes. Por meio da inibição da HMG-CoA redutase, esses fármacos restringem uma etapa limitante na síntese de colesterol, que leva a um *upregulation* dos receptores de LDL na membrana celular e, conseqüentemente, a uma redução nas LDL aterogênicas.[39] Além disso, podem também diminuir a produção endógena do VLDL, reduzindo os níveis de triglicerídeos e apolipoproteína B. São os agentes mais potentes para o tratamento da hipercolesterolemia e podem ser empregados na dislipidemia mista quando a elevação dos triglicerídeos for apenas moderada.[1] A escolha do fármaco e dose deve levar em conta o risco calculado do paciente e as metas de LDL-colesterol. A Tabela X apresenta as estatinas disponíveis no mercado nacional, suas apresentações e potência na redução do LDL-colesterol, além de ações sobre as demais frações lipídicas. Deve-se iniciar um tratamento com estatinas visando o alcance das metas, ou pelo menos uma redução de 30% a 40% dos valores de LDL-colesterol. Em pacientes de alto risco e naqueles com aterosclerose manifesta nos quais as metas são mais rigorosas, deve-se reduzir em pelo menos 50% os níveis de LDL-colesterol, caso não se obtenha o alcance das metas. As estatinas disponíveis no mercado promovem reduções de LDL-colesterol de até 55% a 60% em monoterapia, permitindo,

Tabela X. Estatinas disponíveis, doses recomendadas e redução da porcentagem média de LDL-colesterol alcançada

Fármaco	Doses recomendadas	Redução de LDL-colesterol com base em estudos randomizados
Lovastatina	10-80 mg	21%-41%
Sinvastatina	20-80 mg	27%-42%
Pravastatina	20-40 mg	20%-33%
Fluvastatina	20-80 mg	15%-37%
Atorvastatina	10-80 mg	37%-55%
Rosuvastatina	10-40 mg	43%-55%

quando usadas em doses adequadas, o controle da dislipidemia e o alcance de metas na maioria dos pacientes.[1] Entretanto, em pacientes de alto risco com níveis elevados de colesterol, ou nas dislipidemias graves, como na hipercolesterolemia familiar, associações de fármacos podem ser necessárias.[40-42] A revisão sistemática dos ensaios clínicos com estatinas mostrou que, nas doses utilizadas, há redução de colesterol total de 17% a 35% e de LDL-colesterol de 24% a 49%.[43]

A ocorrência de rabdomiólise foi descrita de forma muito rara, em geral associada com agentes que modificam suas características farmacocinéticas, como o uso concomitante de imunossupressores, antifúngicos, macrolídeos, fibratos, ácido nicotínico, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de protease, inibidores da transcriptase reversa e outros fármacos que possam interferir na metabolização hepática no microssomo. A segurança no manuseio farmacológico das dislipidemias é um aspecto de importância crucial. Uma revisão do New Drug Applications (NDA) e do US Food and Drug Administration (FDA) Website[44] foi realizada para todas as estatinas, avaliando-se a incidência de eventos adversos dessa classe de fármacos e dando suporte aos benefícios das estatinas em relação aos possíveis riscos associados ao tratamento, incluindo efeitos associados ao fígado, músculos e rins. Embora possam ocorrer elevações das transaminases hepáticas de maneira dose-dependente, uma correlação definitiva entre a terapia com estatinas e hepatotoxicidade não foi confirmada pelos dados do NDA. Miopatia induzida por estatinas é um evento relativamente raro (1 em 1.000 pacientes), e a rabdomiólise é ainda mais rara (1 em 10.000 pacientes). A cerivastatina, fármaco retirado do mercado, foi a primeira a apresentar uma clara relação dose-resposta com miopatia e um limiar a partir do qual a miotoxicidade aumentava significantemente. Uma revisão sistemática de estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados, notificações voluntárias às autoridades regulatórias americanas e dados publicados de eventos adversos mostrou que para as estatinas, exceto para a cerivastatina, a incidência de rabdomiólise foi de 3,4 (1,6 a 6,5) por 100.000 indivíduos tratados/ano, uma estimativa que tem base também em dados de vinte ensaios clínicos randomizados.[46] Rabdomiólise fatal ocorreu em 10% dos pacientes. Proteinúria é um efeito de classe, dose-dependente e transitório, cujo mecanismo deve-se a um efeito farmacológico no túbulo renal proximal. Não há clara evidência de nefrotoxicidade com estatinas, pois não há declínio da função renal ou na filtração glomerular documentados. Assim, as estatinas atualmente disponíveis possuem uma relação risco-benefício favorável com respeito aos rins, músculos e fígado.[44,45]

Inibidores da absorção intestinal de colesterol

Ezetimiba é o primeiro fármaco de uma nova classe de inibidores seletivos da absorção do colesterol, podendo representar uma nova opção no tratamento medicamentoso das dislipidemias.[46,47] A ezetimiba pertence a uma classe denominada *azetedinonas*, identificadas como parte de uma série de compostos que atuam no intestino com ação específica no bloqueio da absorção do colesterol intestinal. O alvo terapêutico desse fármaco é uma proteína que atua no transporte intestinal do colesterol, denominada NPC1L1, que é homóloga à proteína causadora da doença de Niemann-Pick C.[48] A proteína NPC1L1 é expressa apenas em células das vilosidades intestinais do intestino delgado, onde atua na absorção de colesterol intestinal.

A biotransformação da ezetimiba ocorre via conjugação com ácido glicurônico, e o glicuronato de ezetimiba é aparentemente mais ativo no bloqueio da absorção intestinal do colesterol. A ezetimiba e seu metabólito glicuronato são absorvidos no intestino via circulação êntero-hepática, recirculam e são excretados por via hepatobiliar. Não há evidências de acúmulo de ezetimiba em nenhum órgão, nem de efeitos biológicos diretos, exceto no intestino, sendo considerados fármacos não sistêmicos. A meia-vida estimada da ezetimiba é de 22 horas, sendo administrada uma vez ao dia, podendo ser tomada à noite, antes de dormir. A ezetimiba bloqueia a absorção intestinal de colesterol em mais de 50% tanto em animais como em humanos, sem efeitos sobre a absorção dos triglicérides da dieta, vitaminas lipossolúveis ou de outros fármacos. Embora esse composto bloqueie a absorção intestinal de colesterol e au-

mente a excreção de esteróis neutros, é descrito em animais um aumento compensatório da síntese hepática de colesterol devido à maior excreção biliar.[46,47]

Em estudos em humanos, a biodisponibilidade e a farmacocinética de outros fármacos comumente utilizados não foram afetadas pela co-administração da ezetimiba, já que esta não interage ou é metabolizada pela via do citocromo P450. A co-administração de fármacos que sofrem glicuronidação pode resultar na maior exposição à ezetimiba, como descrito para a ciclosporina. Cerca de 10% a 15% da ezetimiba são excretados na urina e o restante nas fezes.[46,47]

Em modelos experimentais de aterosclerose utilizando camundongos deficientes em Apo E, a ezetimiba promoveu uma significante redução de placas ateroscleróticas em aortas, em comparação aos animais controle. No entanto, não existem até o momento estudos em humanos que demonstrem seus benefícios na aterosclerose.[47]

A ezetimiba é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) americano tanto em monoterapia como em combinação com as estatinas. Em monoterapia, reduz os níveis de LDL-colesterol em cerca de 18%, além de promover aumento de HDL-colesterol e redução de triglicérides de menor magnitude. É mais efetiva nos indivíduos hiperabsorvedores de colesterol que nos hipoabsorvedores, que também são os mais e menos responsivos às dietas, respectivamente. Um indivíduo normal absorve cerca de 55% do colesterol ingerido. A redução do *pool* de colesterol absorvido (o oriundo da dieta e o secretado pelo sistema hepatobiliar) resulta em diminuição do *pool* de colesterol para o fígado, o que resulta no aumento da expressão (*upregulation*) dos receptores de LDL e conseqüente diminuição de seus níveis séricos.[49,50]

Em nosso meio, a ezetimiba está aprovada para o tratamento da hipercolesterolemia isolada, ou combinada. Nas crianças com formas graves de hipercolesterolemia, o seu uso é recomendado a partir dos 10 anos de idade.[15]

Em estudos controlados por placebo, a combinação de ezetimiba 10 mg e uma dose inicial de qualquer uma das estatinas resultou em redução de LDL-colesterol equivalente à obtida com a dose máxima da estatina isolada. A base para esse efeito sinergístico parece ser a maior remoção (*clearance)* das partículas de LDL pelo fígado. Esse efeito é observado com sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina e rosuvastatina, e acrescenta de 21% a 23% à redução do LDL-colesterol obtida com a estatina isolada, sem os potenciais, embora raros, efeitos adversos relacionados às altas doses das estatinas.[22,51] Embora a associação da ezetimiba às estatinas promova efeitos pleiotrópicos, tais como redução da proteína C reativa e melhora da função endotelial, a ezetimiba isolada não mostrou tais efeitos pleiotrópicos quando estudada comparativamente.[52]

A ezetimiba é segura e efetiva em homens, mulheres e idosos, tanto em monoterapia quanto combinada, sendo uma opção complementar para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto em adultos como em população pediátrica.[53-56]

A ezetimiba foi aprovada pelo FDA também para o tratamento da sitosterolemia, uma rara doença genética em que os esteróis de plantas e de moluscos se acumulam em indivíduos portadores desse distúrbio, levando a um quadro clínico com apresentação semelhante à hipercolesterolemia familiar. O indivíduo afetado não tem a capacidade de prevenir o acúmulo de fitosteróis, que normalmente têm sua concentração baixa ou indetectável no plasma, graças a um mecanismo de efluxo desses compostos, dependente do sistema de transportadores ABC G5/G8. Na rara deficiência desses transportadores, causa da sitosterolemia, a ezetimiba 10 mg/dia promoveu uma queda progressiva nos níveis plasmáticos muito elevados dos fitosteróis. A ezetimiba também reduz a fitosterolemia em indivíduos normais. Poucos estudos propuseram que os fitosteróis plasmáticos possam ser marcadores do risco cardiovascular. Não existem evidências, até o momento, de benefícios da redução na fitosterolemia na aterosclerose, mas esse pode ser um aspecto interessante desse fármaco, além da redução do colesterol.[57]

Seqüestrantes de ácidos biliares

As resinas de troca iônica (apenas a colestiramina está disponível no mercado nacional) são fármacos não-absorvíveis que interagem com os sais biliares e colesterol, o que diminui sua absorção êntero-hepática. Em conseqüência, ocorre maior excreção fecal de ácidos biliares e a sua oferta ao fígado diminui, o que induz maior atividade da enzima 7α-hidroxilase e aumento da transformação de colesterol em ácidos biliares. Adicionalmente, a diminuição do colesterol intracelular resulta no aumento da expressão de receptores B-E nos hepatócitos e na maior atividade da HMG-CoA redutase, com aumento da síntese hepática de colesterol. O efeito final é o resultado do balanço entre a aceleração da síntese do colesterol e de seu catabolismo (pelo bloqueio da via êntero-hepática de reabsorção de ácidos biliares e colesterol). Em decorrência da maior aceleração dessa via metabólica, há maior síntese hepática de VLDL, o que explicaria o eventual aumento discreto da trigliceridemia nesses pacientes.[58] Pode ocorrer maior síntese de apolipoproteína A1 e discreta elevação do HDL-colesterol. A colestiramina, nas doses 16 a 24 g/dia, reduz o LDL-colesterol (15%-30%) e no estudo Lipid Research Clinics diminuiu o risco de infarto do miocárdio em 19%.[59]

São recomendadas para o tratamento da hipercolesterolemia familiar em crianças e mulheres em idade fértil sem controle contraceptivo e em gestantes. Outras indicações incluem formas graves de hipercolesterolemia, em associação com estatinas. Em nosso meio, apenas a colestiramina está disponível, na forma de grânulos, em envelopes contendo 4 g. Deve ser ingerida diluída em líquidos. A posologia inicial é de 4 a 8 g em duas tomadas diárias,

podendo-se atingir até 24 g/dia. Acima de 16 g/dia o fármaco é mal tolerado, principalmente em idosos. Para melhorar o paladar aconselha-se dissolver o conteúdo do envelope em suco de fruta e ingerir a solução junto às refeições, de modo fracionado. A apresentação na forma *light* pode melhorar sua tolerância, mas contém 16,8 mg de fenilalanina por dose de 5 g, o que restringe seu uso em portadores de fenilcetonúria. Com interrupção do uso da resina a colesterolemia retorna aos valores basais, uma vez que o ciclo êntero-hepático é restabelecido.[58]

A colestiramina é indicada em casos de hipercolesterolemia discreta ou moderada, conseqüente a causas ambientais ou genéticas (caráter heterozigótico). Pode ser administrada a pacientes de qualquer idade, ressalvando que os idosos a toleram com maior dificuldade devido aos efeitos colaterais. Entretanto, é o único fármaco permitido para crianças antes dos 10 anos de idade e que apresentam hipercolesterolemia resistente às medidas de restrição alimentar.

Ácido nicotínico

Possui ações muito favoráveis no perfil lipídico, com redução da síntese de VLDL e da apolipoproteína B, aumento da HDL-C e, ainda, redução do LDL-colesterol. Alguns estudos também sugerem diminuição nos níveis da Lp (a). O ácido nicotínico diminui o LDL-colesterol em 5% a 25%, aumenta o HDL-C em 15% a 35% e diminui os TG em 20% a 50%. Nos hepatócitos, o ácido nicotínico reduz a mobilização intracelular de ácidos graxos, reduzindo, por conseqüência, a síntese e o acoplamento dos triglicérides à apo B-100.[60] Como resultado, as lipoproteínas com apo B-100, VLDL e LDL, não constituídas de forma adequada, são degradadas antes de sua liberação para o plasma. Em outras palavras, o ácido nicotínico aumenta a degradação intracelular hepática das lipoproteínas VLDL e LDL, reduzindo assim a concentração plasmática do LDL-colesterol e VLDL-C. Naturalmente, este mesmo efeito contribui para a redução dos níveis plasmáticos de triglicérides.

Novos mecanismos de ação da niacina foram propostos, como a inibição direta e seletiva da diacilglicerol aciltransferase 2 hepática, mas não da diacilglicerol aciltransferase 1, inibindo a síntese hepática de triglicérides e a secreção de VLDL. Recentemente, a identificação e a caracterização de um receptor de membrana para o ácido nicotínico, o HM74, explica a inibição aguda da lipólise em adipócitos pela niacina, mas seu papel na redução dos triglicérides ainda é incerto. A niacina tem propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e parece ativar fatores de transcrição nucleares, como os PPAR γ,[61] além de promover benefícios na aterosclerose independentes da redução lipídica.

Atualmente, o ácido nicotínico é considerado como o agente que possui o mais intenso efeito de elevar o HDL-C, podendo atingir uma elevação de 48% em associação com fibratos. Nos últimos anos, foi obtida uma preparação de liberação intermediária que propiciou importante atenuação tanto do rubor facial como da hepatotoxicidade. Este medicamento deve ser administrado na dose inicial de 250 ou 500 mg, à noite, sendo os aumentos graduais a cada quatro semanas, sempre de 250 mg, até se atingir a dose de 1.000 a 2.000 mg. O rubor facial (relacionado ao aumento de prostaglandinas), efeito colateral mais freqüente, pode ser minimizado pela ingestão prévia de 100 mg de ácido acetilsalicílico uma hora antes de sua administração. O ácido nicotínico pode ser associado com outros hipolipemiantes, como as estatinas, sendo capaz de propiciar importante melhora global do perfil lipídico. Nesta dose, o ácido nicotínico parece atenuar o risco de desfechos clínicos, especialmente em pacientes portadores de síndrome metabólica, sem causar elevação de glicemia ou hemoglobina glicada de importância clínica. No estudo de prevenção secundária Coronary Drug Project, houve diminuição de 27% nos eventos coronários.[62]

Fibratos

São agentes indicados, principalmente, no tratamento das hipertrigliceridemias endógenas, da disbetalipoproteinemia, e de algumas das hiperlipidemias mistas (IIb e hiperlipidemia familiar combinada) quando os níveis de LDL-C forem superiores a 500 mg/dl.[1,2] Mais recentemente, demonstrou-se a validade do uso de fibrato em pacientes com níveis baixos de HDL-C (< 40 mg/dl), mesmo com níveis considerados normais de colesterol total ou LDL-C,[63] para pacientes em prevenção secundária da DAC, e especialmente em pacientes com diabete melito ou síndrome metabólica.[64,65] Esses agentes estimulam o receptor nuclear PPAR-α (*peroxisome proliferator activated receptor*), determinando múltiplas ações no metabolismo lipídico, como aumento da expressão de apo AI e AII, redução de apo CIII, aumento da lipase lipoprotéica, entre outras ações. Dessa forma, aumentam a depuração de lipoproteínas ricas em triglicérides e favorecem o transporte reverso do colesterol, observando-se redução de VLDL-C e aumento do HDL-C.[63] Os principais fibratos disponíveis no mercado nacional estão listados na Tabela XI.

Tabela XI. Fibratos disponíveis no mercado nacional

Medicamento	Dose (mg)
Bezafibrato	400-600
Bezafibrato retard	400
Ciprofibrato	100
Etofibrato	500
Fenofibrato	250
Fenofibrato micronizado	200
Genfibrozila	600-1.200
Genfibrozila retard	900

Ácidos graxos ômega-3

Estes ácidos graxos poliinsaturados diminuem a produção de VLDL, reduzindo de forma predominante os níveis de triglicerídeos, e também modificam o metabolismo das prostaglandinas, levando a formação de produtos com ação antiinflamatória e de menor potencial pró-trombótico. Além disso, melhoram a função endotelial e possuem ação antiarrítmica. Os ácidos graxos ômega-3 obtidos a partir do óleo de peixe (ácidos eicosapentaenóico e docosa-hexaenóico) existem em cápsulas contendo 30% de seu conteúdo destes ácidos graxos. Dessa forma, a principal limitação ao seu uso em nosso meio é a necessidade de grande número de cápsulas para a obtenção do efeito redutor de triglicerídeos, sendo em geral empregado em associação a outro fármaco, como o fibrato em hipertrigliceridemias graves, ou ainda, em associação a estatina em dislipidemia mista. Recentemente, foram sugeridos benefícios dos ácidos graxos ômega-3 na prevenção secundária da doença arterial coronária. Apresentado na forma de cápsulas com 1.000 mg de óleo de peixe, a dose recomendada é de pelo menos 3 g por dia.[66]

Situações especiais

Pacientes portadores de formas graves de hipercolesterolemias ou de hipertrigliceridemias de causa genética devem ser encaminhados a centros de referência em lipídeos. Tratamentos com base em orientação nutricional especializada, associações de fármacos e, em alguns casos, de LDL-aférese, terapia gênica ou transplante hepático são as opções de terapia para estas formas mais graves de dislipidemias.[67-79] A Tabela XII sumariza as formas genéticas das dislipidemias.

Outras situações como as doenças renais, Aids, idosos, mulheres em idade fértil, gestação, menopausa, transplantados e dislipidemias graves requerem abordagens específicas, que são sumarizadas nas Tabelas XIII a XXII.[1]

Pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) apresentam dislipidemia mista possivelmente associada à maior resistência insulínica. Quando passam a utilizar inibidores de protease ou da transcriptase reversa, desenvolvem hiperlipidemia importante, em geral mista. Nessa situação, a terapia de escolha é o uso de fibrato (especialmente o fenofibrato) e de estatinas (principalmente a pravastatina), pois além de efetivos, esses agentes não compartilham o sistema microssômico CYP 3A4 para sua biotransformação, diferentemente de algumas estatinas e dos agentes utilizados na terapia específica desta síndrome. Muitos pacientes podem necessitar da associação de fármacos (estatina e fibrato), sendo postulado que novas estatinas de última geração (rosuvastatina) e o inibidor da absorção do colesterol (ezetimiba) possam auxiliar no melhor controle dessa dislipidemia.[80]

Parte III – Segurança no Tratamento com Hipolipemiantes

Com o objetivo de esclarecer aspectos relativos à segurança das estatinas, a National Lipid Association (NLA), dos Estados Unidos, formou uma força-tarefa para avaliar os dados disponíveis sobre os efeitos das estatinas nos músculos, rins, fígado e cérebro.[81]

Com relação aos potenciais efeitos musculares, deve-se ter em mente as seguintes definições: a mialgia caracteriza-se por dor, fadiga muscular ou ainda câimbras, na ausência de elevações de creatinoquinase (CK). Nessa situação, é necessária uma redução da dose e eventualmente até a administração da estatina em apenas alguns dias da semana, em geral combinada com um inibidor da absorção de colesterol, de forma a atingir os níveis-alvo de LDL-colesterol, embora com alguma perda de efeitos pleiotrópicos pela falta do uso diário da estatina. A miopatia é definida como qualquer doença dos músculos, e, na miosite, além dos sintomas musculares, existe elevação dos níveis de CK. A rabdomiólise é definida na presença de sintomas musculares com marcante elevação de CK, em geral acima de dez vezes o limite superior da normalidade, ou acima de 10.000 U/l, com concomitante elevação da creatinina, presença de urina escura e mioglobinúria, podendo levar à morte por alterações secundárias à insuficiência renal. A incidência de miotoxicidade se eleva com o aumento da dose das estatinas. O uso simultâneo de certos fármacos, como fibratos, eritromicina, itraconazol, e imunossupressores, como ciclosporina, pode aumentar os níveis sangüíneos das estatinas e também a probabilidade de miopatia. Mais de 33% das mortes por rabdomiólise, que levaram à retirada da cerivastatina do mercado, ocorreram quando aquele fármaco foi associado à genfibrozila. Excluindo-se a cerivastatina, as taxas de rabdomiólise são baixas e comparáveis às observadas com as demais estatinas (atorvastatina, pravastatina e sinvastatina), com uma incidência de 0,44 casos por 10.000 pacientes tratados ao ano. Considerando-se o grande risco de doenças cardiovasculares – só nos Estados Unidos 700.000 indivíduos terão um evento cardiovascular em 2007 e cerca de 500.000 um evento recorrente; além disso, uma em cada cinco mortes, em 2002, foi por doença arterial coronária –, o potencial das estatinas em proteger pacientes da doença aterosclerótica parece, de longe, mais importante que os riscos dos eventos adversos mais graves.[81]

A elevação de CK > dez vezes o limite superior da normalidade (LSN) é preocupante, embora somente traduza relevância clínica quando acompanhada de alteração da função renal. Há pacientes esportistas e maratonistas que podem exibir elevações apreciáveis das enzimas musculares sem nenhum prejuízo da função renal. As elevações discretas a moderadas de CK não parecem constituir contra-indicação ao uso de estatinas se não houver aumento concomitante da creatini-

Tabela XII. Principais formas genéticas de dislipidemias

Fenótipo lipídico	Alteração genética	Mutação	Herança	Freqüência	Manifestação na infância	Sinais clínicos	Aterosclerose
LDL ↑↑↑	HF	Receptor LDL	Co-dominante	1:500 a 1:1.000.000	+	Xantomas tendinosos, xantelasmas, arco corneal precoces	+++ a ++++
	Def. familiar APO B-100	APO B Arg 3500 Gln	Dominante	1:700	+		++
	Peptídeo sinal da APO B-100	Peptídeo sinal APO B	Polimorfismos	> 1%	+		++
	Autossômica dominante	Mutações PCSK9	Dominante	0,2%-34%	+		+++
	Autossômica recessiva	Proteína adaptadora ARH	Recessiva	Rara	+		+++
	Sitosterolemia	ABC G5/G8	Recessiva	Rara	+		+++
	Def. 7a-hidroxilase	CYP 7 A1		Rara	+		+++
LDL ↑ ou ↑↑	Poligênica	?	Múltiplos genes	1:100 ou 5:100	+	–	+
	–	APO E4	Co-dominante	Até 5% do ΔCT	Variável	–	+ quando for ↑↑
VLDL e/ou LDL ↑↑ (TG e/ou CT ↑↑)	Hiperlipidemia familiar combinada	APO AI-CIII-AIV? LPL?	Dominante	0,5-1:100	+	–	++
VLDL e TG ↑ ou ↑↑	Hipertrigliceri-demia familiar	Vários	Dominante/ recessivo/não-mendeliana	1:300	+	–	–
VLDL ↑ e HDL ↓, LDL B, CT e TG N ou ↑	Resistência insulínica	?	?	Freqüente	+	Hipertensão, obesidade, alterações metabólicas	++
IDL ↑↑↑ (CT e TG ↑↑)	Disbetalipopro-teinemia (tipo III)	APO E (E2E2) + LPL? APO CIII?	Co-dominante/ não-mendeliana	Freq. E2 = 1:100 (lipemia = 1:5.000)	+	Xantoma estriado palmar	++
Qm ↑↑↑ (TG ↑↑↑)	Hiperquilo-micronemia	APO CII ↓↓ ou LPL ↓↓	Recessivo/ co-dominante	1:1.000.000	+	Pancreatite + xantomas eruptivos Lipemia *retinalis*	+
HDL ↓↓↓	*Fish eye disease*	LCAT	Co-dominante?	Raro	+	Opacificação de córnea Doença renal	+ ou –?
HDL ↓↓↓	Defic. familiar LCAT	LCAT	Co-dominante?	Raro	+	Opacificação de córnea Doença renal	+ ou –?
HDL ↓↓	–	APO A1 MILANO/CIII	Polimorfismos	> 1%	+	–	Em geral não
HDL ↓↓↓	Tangier	ABCA1	Recessivo	Muito raro	+	Infiltração linfóide	+
HDL ↓↓↓	Hipoalfalipopro-teinemia familiar	?	Dominante	Raro	+	Infiltração linfóide	+
LP(a) ↑ ou ↑↑	–	Apo(a) polimórfica	Co-dominante	?	Variável	–	+ ou ?

CT: colesterol total; TG: triglicérides; IDL: colesterol de densidade intermediária; LDL: colesterol de densidade baixa; VLDL: colesterol de densidade muito baixa; HDL: colesterol de densidade alta.
* Em algumas famílias.
Tabela adaptada de Arq Bras Cardiol 2001.

Tabela XIII. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nas doenças renais
Clearance calculado < 60 ml/min
> 90% hipercolesterolemia
HDL-C < 35, TG > 200 e Lp (a) elevada em 60%
Agravante de risco, elevando o indivíduo a uma categoria imediatamente superior
Preferir as estatinas que tenham eliminação por via hepática
Fibratos ou associações contra-indicadas se: creatinina > 1,5 mg/dl ou *clearance* de creatinina calculado < 60 ml/min

Tabela XIV. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia na SIDA
SIDA e inibidores de protease
Na SIDA há redução de HDL-colesterol e discreta elevação de triglicérides
Em uso de HAART: níveis de triglicérides notavelmente elevados, aumento expressivo de colesterol total e de LDL-colesterol plasmáticos e redução de HDL-colesterol
Distúrbios metabólicos: resistência à insulina
Associação com DAC

Tabela XV. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia na SIDA
Cada uma destas opções apresenta vantagens e limitações, e a necessidade de manutenção da supressão viral deve ser balanceada com a necessidade de tratamento da dislipidemia
Agentes anti-retrovirais são metabolizados pelo CYP P450 3A4
Preferir estatinas que atuem em sítios de metabolização hepática diferente dos IP, como a pravastatina
Atorvastatina: uso com cautela (baixa dose) e existem dados favoráveis, porém limitados com a rosuvastatina até o presente
Sinvastatina: contra-indicada em uso de HAART

Tabela XVI. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nas síndromes coronárias agudas
Diminuição do LDL-C, HDL-C e aumento dos triglicérides
Perfil lipídico nas 24 horas
As estatinas estão indicadas imediatamente para os indivíduos com síndromes coronárias agudas. A meta ou o valor desejável de LDL-colesterol deve ser < 70 mg/dl, independendo do valor inicial
O LDL-C deverá ser reavaliado de maneira individual após o evento agudo e seguidas as recomendações gerais para prevenção secundária

Tabela XVII. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nos idosos
Idosos (> 70 anos)
Causas secundárias de dislipidemias, principalmente hipotireoidismo, diabete melito e insuficiência renal crônica
Os estudos de prevenção secundária com estatinas mostram alta eficácia entre os idosos, indicando que devem ser seguidas as mesmas recomendações dadas a indivíduos mais jovens
Na prevenção primária, os dados disponíveis ainda são limitados, devendo avaliar os casos de forma individual

Tabela XVIII. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nas mulheres no período climatérico pós-menopausal
Devem ser seguidas orientação dietética e adoção de estilo de vida saudável, incluindo controle de peso, atividade física e interrupção do tabagismo
Não há indicação na utilização de terapêutica de reposição hormonal (TRH) com a finalidade de prevenir eventos clínicos decorrentes da aterosclerose
Mulheres em utilização de TRH que apresentam evento cardiovascular devem interromper a TRH
TRH para tratamento de sintomas na peri-menopausa é aceita somente para mulheres com baixo risco cardiovascular
As estatinas diminuem a morbidade e a mortalidade em mulheres portadoras de aterosclerose e após a menopausa, sendo os medicamentos de escolha para a prevenção de eventos clínicos

Tabela XIX. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nas mulheres em idade fértil/gestação
Mulheres dislipidêmicas em idade fértil e sem contracepção adequada devem seguir orientação dietética e adoção de estilo de vida saudável incluindo controle de peso, atividade física e interrupção do tabagismo
Os fibratos devem ser considerados em casos de hipertrigliceridemia muito grave (TG > 1.000 mg/dl), como parte de análise de risco/benefício para gestantes (pela alta mortalidade da mãe e do feto pela pancreatite aguda durante a gravidez). As estatinas devem ser contra-indicadas para mulheres em idade fértil que desejam engravidar

Tabela XX. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia nos transplantados
A presença de dislipidemia após transplante cardíaco (TC) está associada a maior incidência de doença vascular do enxerto. Por outro lado, o uso de estatinas pode reduzir a progressão da vasculopatia independentemente da diminuição do colesterol, e também parece reduzir a incidência de rejeição
O uso de estatinas está indicado nos pacientes submetidos ao TC. Deve-se monitorar o risco de toxicidade muscular devido à interação das estatinas com a ciclosporina

Tabela XXI. Aspectos especiais no tratamento das dislipidemias graves

Os portadores de formas graves de dislipidemia e que apresentam pequena ou mesmo nenhuma resposta a modificações do estilo de vida associadas ao uso de hipolipemiantes em doses habituais devem ser encaminhados a centro de referência. Esse tratamento exige monitorização laboratorial intensiva e seguimento clínico mais freqüente em virtude da maior incidência de eventos adversos. Em centros de referência, doses muito elevadas, associação de medicamentos e medidas alternativas podem ser adotadas (aféreses, anastomose ileal parcial, transplante de fígado e terapêutica genética).

Tabela XXII. Aspectos especiais no tratamento da dislipidemia no perioperatório

Para todos os pacientes que já teriam indicação do uso de estatinas para controle de sua dislipidemia de forma independente ao contexto perioperatório, a medicação deve ser mantida ou então iniciada, independentemente da natureza do procedimento proposto e o uso das estatinas em função da intervenção cirúrgica não deve ser interrompido
Para pacientes coronariopatas ou com fatores de risco para DAC, independentemente do nível do colesterol, no perioperatório de intervenções vasculares.

na. Entretanto, para elevações mais expressivas, com CK > 7 vezes o LSN, deve-se monitorar e reduzir a dose ou suspender a medicação, especialmente quando se reconhece uma situação clínica nova, como uma recente associação de medicamentos de potencial interação farmacocinética. Deve-se ter em conta que existem muitas outras condições clínicas que levam à rabdomiólise e que não são dependentes de estatinas ou de outros hipolipemiantes, como os quadros sépticos, imobilizações, alterações vasculares, entre outras.[81]

A combinação de fármacos hipolipemiantes é prática aceita em hipercolesterolemias graves, distúrbios lipídicos mistos e de difícil controle e em pacientes que requerem terapias mais agressivas para o alcance de metas. Estudos clínicos demonstraram que a combinação de estatinas e ácidos graxos ômega-3, estatinas e seqüestrantes de ácidos biliares, estatinas e ezetimiba, ou mesmo estatinas e ácido nicotínico, não mostrou aumento na incidência de efeitos tóxicos musculares. Entretanto, algumas associações, como a de uma estatina com um fibrato, podem acarretar maior risco de toxicidade muscular, o que ocorreu com a cerivastatina e a genfibrozila. Esta sofre glicuronização, o que interfere no metabolismo das estatinas, e essa interferência parece ser maior com a cerivastatina.[81]

Após a retirada do mercado da cerivastatina, devido à ocorrência de casos fatais de rabdomiólise, considerável atenção foi dada aos hipolipemiantes, sobretudo da classe das estatinas. Felizmente, a experiência com todas as demais estatinas aprovadas para comercialização foi bastante distinta da ocorrida com a cerivastatina, e hoje o risco de ocorrência de um caso fatal de rabdomiólise nos EUA é de apenas 0,15 por milhão de pacientes tratados, considerando-se o registro de todos os casos ocorridos naquele país desde o início da comercialização das estatinas ainda no fim da década de 1980 até o momento e de todas as estatinas disponíveis. Verificou-se que a maior potência das estatinas na redução do LDL-colesterol não determina maior ocorrência de efeitos musculares, mas as doses mais elevadas de cada estatina de maneira uniforme acrescentam pequeno risco de aumento em sua ocorrência.[81]

As estatinas e o bloqueio da HMG-CoA redutase impedem a produção de pirofosfato de farnesila (FPP), um intermediário na produção de ubiquinona, ou coenzima Q10, um esteróide isoprenóide que participa do transporte de elétrons durante a fosforilação oxidativa que ocorre nas mitocôndrias de mamíferos. Os níveis séricos de ubiquinona se reduzem durante o tratamento com estatinas, pois a ubiquinona é transportada na partícula LDL. Não existe correlação entre os níveis séricos e musculares de ubiquinona, sugerindo mecanismos regulatórios distintos de ubiquinona nos músculos e no sangue. Não está claro, no entanto, se os níveis intramusculares reduzidos de ubiquinona são causados pela perda do volume mitocondrial, ou se aqueles são a causa da disfunção mitocondrial.[81]

Assim, o risco de efeitos musculares graves, e nisso também se incluem as neuropatias e outros eventos adversos com as estatinas, é muito raro, e os especialistas também não consideram necessária a monitorização das enzimas musculares para pacientes assintomáticos ou que não pertençam aos subgrupos de risco, listados na Tabela XXIII.[81]

Tabela XXIII. Subgrupos de pacientes com maior potencial para eventos adversos

Idosos
Pequena estatura
Hipotireoidismo
Mulheres
Terapia imunossupressora concomitante
Terapia anti-retroviral concomitante
Uso de antibióticos (especialmente macrolídeos)
Uso de antifúngicos sistêmicos
Outros medicamentos com potencial de interações farmacocinéticas
Insuficiência renal crônica
Hepatopatia
Hipolipemiantes associados

De modo geral, o risco de toxicidade relacionado ao uso dos inibidores da HMG-CoA redutase aumenta de forma significativa com a adição de fármacos com potencial interação farmacocinética. O mecanismo para a maioria das interações envolve o sistema do citocromo P450, com o qual muitos fármacos podem interagir. É difícil predizer a probabilidade de interação de fármacos em um determinado indivíduo, pois existem particularidades na sensibilidade individual a aumentos dos níveis das estatinas. A sinvastatina e a lovastatina são particularmente sensíveis aos efeitos inibitórios de outros fármacos no citocromo P450 (CYP3A4). O metabolismo da atorvastatina é menos afetado pela inibição dessa isoenzima. Relatos de caso, pesquisas pós-comercialização das estatinas e dados de ensaios clínicos demonstram os efeitos dos inibidores do CYP3A4 nos níveis das estatinas. Além disso, a genfibrozila, por inibir a excreção biliar e a glicuronização das estatinas, quando administrada concomitantemente à rosuvastatina, lovastatina e sinvastatina, aumenta o risco de miopatia e de rabdomiólise.[81]

Até recentemente as estatinas não eram indicadas se os valores de transaminases (ALT/AST) fossem superiores a três vezes o limite superior da normalidade. De acordo com o comitê de especialistas em hepatologia do National Lipid Association (NLA), as estatinas podem ser usadas nessas situações, pois apresentam baixo risco de potenciais efeitos adversos hepáticos. As elevações de enzimas hepáticas podem ocorrer em um pequeno porcentual de pacientes sob terapia com estatinas, não havendo evidências de que esses fármacos possam provocar efeitos tóxicos graves para o fígado. Com base na análise dos especialistas do NLA, as estatinas atualmente disponíveis possuem um bom perfil de tolerabilidade com baixo potencial de eventos adversos sérios. De fato, embora seja recomendada a obtenção de valores basais de enzimas hepáticas (especialmente ALT) antes da introdução de hipolipemiantes, bem como o monitoramento dos efeitos da terapia hipolipemiante sobre as mesmas, a experiência acumulada ao longo de anos de terapia com estatinas tem fornecido a base para novas orientações. Assim, na ausência de sintomas ou de antecedentes prévios de hepatopatia, alguns especialistas não indicam o monitoramento rotineiro das enzimas hepáticas. Devido à incerteza da relevância clínica das elevações leves e moderadas de enzimas hepáticas em pacientes tratados com estatinas, e também porque o teste laboratorial não é preditivo de hepatotoxicidade futura, tem-se sugerido seu uso independentemente de uma monitorização tão rigorosa, exceto em pacientes que usam medicações concomitantes de potencial interação farmacocinética, naqueles com comorbidades ou sob risco. Nos demais, as dosagens rotineiras devem ser reconsideradas, pois as evidências sugerem que os testes laboratoriais podem não ser tão necessários.[81]

Além disso, embora não seja recomendado o seu uso na presença de ALT acima de três vezes o limite superior da normalidade (LSN), esses mesmos especialistas não consideram uma real contra-indicação a prescrição de estatinas para quem essa classe de medicamentos esteja indicada. A justificativa é de que não há evidência de que esses medicamentos provoquem hepatopatias graves ou que esses pequenos aumentos das enzimas possam ocasionar doença hepática de relevância clínica. Tem-se sugerido que as elevações das enzimas hepáticas com as estatinas possam ocorrer com maior freqüência com o emprego de altas doses desses fármacos. No entanto, a metanálise de 13 estudos com 49.275 participantes demonstrou que doses baixas e moderadas de pravastatina, lovastatina e sinvastatina não se associaram a aumento significativo de enzimas hepáticas quando comparado com placebo. As evidências sugerem que o aumento de transaminases com o uso de estatinas esteja mais relacionado à estatina em si, em suas maiores doses, e com o nível sangüíneo da estatina, o que também se associa às interações farmacológicas. As estatinas podem ser prescritas a pacientes com esteatose hepática não-alcoólica e etilistas em grau leve a moderado (1 a 2 doses por dia), e não são contra-indicadas em hepatopatias crônicas e na cirrose compensada. Em pacientes que usam anticoagulantes orais e apresentam elevação de transaminases devido ao uso concomitante de estatinas, não há evidência de que estas afetem a resposta à terapia anticoagulante. Sendo assim, não se recomenda modificação na dose da estatina.[81]

Existem poucos relatos isolados de pacientes que apresentaram hepatite colestática, hepatite autoimune e cirrose. Em uma avaliação de 23.000 pacientes tratados com estatinas que tiveram ALT testada, observou-se uma incidência de 0,3% de elevações enzimáticas > dez vezes o limite superior da normalidade, sendo que em apenas um quarto dos pacientes atribuíram-se aquelas alterações ao uso de estatinas. A quase totalidade desses pacientes utilizava associações de fármacos com potencial interação com estatinas, e os restantes apresentavam comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, diabete ou ambos. Essas alterações são em geral reversíveis com a suspensão do fármaco, e até podem desaparecer com a continuidade do tratamento.[81]

Entretanto, quando uma doença hepática é diagnosticada em um paciente que recebe estatina, deve-se proceder a uma avaliação médica sistemática e completa para tentar estabelecer uma etiologia. Se uma relação causal com a terapia com estatina não puder ser excluída, não se recomenda a reintrodução do tratamento, e outras estratégias hipolipemiantes devem ser consideradas. Na presença de disfunção hepática significativa, como quando existe hepatomegalia, icterícia, elevação de bilirrubina direta e alterações do tempo de protrombina, o uso de estatinas deve ser descontinuado.[81]

Em outras condições, como na insuficiência renal, a dislipidemia pode e deve ser tratada, mas nessa situação devem ser preferidos os fármacos de eliminação hepática (a maioria das estatinas) ou a utilização de resinas.

De acordo com o painel de nefrologistas do NLA americano, as estatinas não causam falência renal aguda nem insuficiência renal na ausência de rabdomiólise ou miopatia grave. As estatinas não afetam a filtração glomerular, não provocam hematúria e podem ser usadas em pacientes portadores de doença renal crônica, ou mesmo naqueles em hemodiálise. Estudos em pacientes portadores de doença renal crônica com o objetivo de avaliar a redução de eventos cardiovasculares e a menor progressão da doença renal são necessários. Recentemente, evidenciou-se que o tratamento com estatinas promovia proteinúria tubular. Este é um efeito de classe que não havia sido reconhecido anteriormente; ele é transitório, não progride para insuficiência renal e seu mecanismo parece ser decorrente de um efeito farmacológico na função do túbulo renal proximal, que é dose-dependente e reversível com a redução da dose.[81]

De acordo com o painel de neurologistas do NLA, os dados de eventos adversos não suportam uma associação entre o uso de estatinas e a ocorrência de neuropatia periférica ou de distúrbios cognitivos. Alguns relatos de caso em que esses eventos ocorreram sugerem mais uma reação idiossincrásica. Além disso, as definições desses eventos são em geral imprecisas, o que requer melhor padronização. Nas depressões e nos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, dados de estudos clínicos não corroboram a associação do uso de estatinas com o maior risco desses eventos, devendo o uso das estatinas ser avaliado no contexto global.[81]

Ezetimiba

De modo geral, não foram descritos eventos adversos significativos com o uso da ezetimiba, mas foi descrito um caso de angioedema e dois de miopatia com elevações discretas de creatina quinase (< quatro vezes o limite superior da normalidade), sendo que todos esses eventos foram revertidos com a descontinuidade do fármaco.[53] O perfil de efeitos adversos, tanto em monoterapia como em combinação com estatinas, é bastante favorável e, em estudos clínicos controlados, não houve relato de eventos adversos significativos.

Ácido nicotínico

Os efeitos adversos associados ao uso do ácido nicotínico nas preparações mais antigas (de liberação imediata) são freqüentes, provocando rubor facial, prurido, eritema, arritmias, dores abdominais e náuseas. Além disso, são descritas elevações de aminotransferases, da uricemia e hiperglicemia e, mais raramente, formas graves de hepatites (especialmente com as preparações de liberação prolongada). Com as preparações de liberação intermediária, o rubor facial observado pode ser reduzido com o uso noturno do fármaco precedido pela administração de ácido acetilsalicílico uma hora antes da niacina, com menor risco de hepatotoxicidade.[1]

Fibratos

São em geral bem tolerados, mas podem produzir dores musculares, miosite e, o que é raro, rabdomiólise. Além de aumento nas aminotransferases hepáticas e na creatinofosfoquinase, mais raramente estes agentes podem provocar leucopenia. Podem ainda potencializar a ação de anticoagulantes. Como no caso das estatinas, os efeitos adversos tendem a ocorrer nas primeiras semanas de tratamento e desaparecem com a suspensão ou redução da posologia.

Resinas

Os principais efeitos colaterais da colestiramina relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal. São observados obstipação intestinal, náuseas, meteorismo e dores abdominais. De forma rara, pode ocorrer obstrução intestinal e acidose hiperclorêmica em idosos e crianças, respectivamente. Esses fármacos também podem reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e de ácido fólico, e de outros agentes como digital, tiroxina, anticoagulantes, fibratos e probucol. Assim, qualquer medicamento deve ser ingerido uma hora antes ou quatro horas depois da administração de colestiramina. Com o uso prolongado, pode ocorrer hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K, prevenida ou revertida pela administração oral ou parenteral dessa vitamina. Suplementação de vitaminas em crianças, ou eventualmente em adultos, é aconselhável. Entre os efeitos bioquímicos, citam-se discreto aumento dos triglicérides e eventual elevação das atividades de fosfatase alcalina e aminotransferases (ALT e AST). Seu uso deve ser evitado se houver hipertrigliceridemia.[58]

Resumo

O conhecimento da abordagem diagnóstica e terapêutica das dislipidemias é de fundamental importância não apenas para o cardiologista, visto que as dislipidemias são achados freqüentes, em sua forma isolada ou associada a outros distúrbios metabólicos (tireoideanos, hepáticos, renais ou associados ao diabete melito), em conseqüência do emprego de medicamentos como diuréticos, β-bloqueadores, imunossupressores, antirretrovirais, corticosteróides e ainda nas formas genéticas.

As dislipidemias podem ter sua expressão fenotípica na infância, ou mais tardiamente, desencadeadas pelo estilo de vida inapropriado, sobretudo o sedentarismo, a dieta inadequada, a resistência à insulina e outros fatores relacionados ao estilo de vida. Podem ou não apresentar sinais

clínicos característicos e associar-se a complicações como doença aterosclerótica ou pancreatite. A abordagem desses pacientes deve visar mudanças do estilo de vida e o emprego de tratamento medicamentoso, por tempo prolongado, em geral ao longo da vida. As indicações para o uso de fármacos hipolipemiantes e as metas a serem atingidas estão bem definidas por diretrizes.

O uso de hipolipemiantes requer o conhecimento de suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, perfil de segurança e eventos adversos, interações com outros fármacos e presença de comorbidades.

A clara associação entre os fatores de risco e a aterosclerose norteou a elaboração de algoritmos para a estratificação do risco cardiovascular, e os ensaios clínicos randomizados forneceram a base de evidências para a utilização dos hipolipemiantes na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular e em muitas outras situações clínicas, de acordo com as estimativas de risco. Situações especiais, tais como transplantados, idosos, portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e outras condições em que a aterosclerose seja uma condição comumente associada, devem ter seu risco avaliado de maneira semelhante, e o tratamento instituído levando-se em conta o risco/benefício do tratamento e os fármacos mais adequados para cada situação.

Bibliografia

1. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007; 88(Supl 1):1-18.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
3. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992; 152: 56-64.
4. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366: 1267-78.
6. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1585-91.
7. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (Prosper): a randomised controlled trial. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet 2002; 360: 1623-30.
8. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 729-36.
9. Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress. Circulation 2004; 109: II34-41.
10. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. Clin Lab 2002; 48: 287-96.
11. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. Autoimmun Rev 2003; 2: 332-8.
12. Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. Curr Atheroscler Rep 2003; 5: 372-8.
13. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071-80.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295: 1556-65.
15. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq Bras Cardiol 2005;85:(Supl VI): 1-36.
16. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberg J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002;106: 143-60.
17. Packard CJ, Shepherd J. The hepatobiliary axis and lipoprotein metabolism: effects of bile acid sequestrants and ileal bypass surgery. J Lipid Res 1982; 23: 1081-98.
18. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 779-90.
19. Tonstad S. Role of lipid-lowering pharmacotherapy in children. Paediatr Drugs 2000;2:11-22.
20. Tonstad S. A rational approach to treating hypercholesterolaemia in children. Weighing the risks and benefits. Drug Saf 1997;16: 330-41.
21. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballantyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;94: 795-7.
22. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002; 105: 2469-75.
23. Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. Gastroenterology 2006;130:1853-7.
24. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64.
25. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1051-9.
26. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279: 1615-22.
27. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333: 1301-7.

28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 3441383-9.
29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335: 10001-9.
30. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention o cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339: 1349-57.
31. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet 2003;361: 1149-58.
32. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288: 2998-3007.
33. Heart Protection Study Collarative Group.MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360: 7-22.
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352: 1425-35.
36. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294:2437-45. Erratum in: JAMA 2005; 294: 3092.
37. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. JAMA 2002;287: 3215-22.
38. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau C, Rumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004;57: 640-51.
39. Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine—LDL—cholesterol lowering and beyond. Swiss Med Wkly 2006;136: 41-9.
40. Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173: 55-68.
41. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Ezetimibe Study Group.Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. Am Heart J 2004;148: 447-55.
42. Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. Am Heart J 2005;149: 234-9.
43. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. BMC Fam Pract 2003;4: 18.
44. Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. Am J Cardiol 2006;97(8A): 44C-51C.
45. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97(8A): 52C-60C.
46. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:157-63.
47. Lipka LJ. Ezetimibe: a first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. Cardiovasc Drug Rev. 2003;21:293-312.
48. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004;303:1201-4.
49. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos 2002;30:430-7.
50. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J. 2003;24:729-41.
51. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. Int J Clin Pract 2004;58:746-55.
52. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. Circulation 2005;111:2356-63.
53. Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Can J Cardiol 2006;22:141-4.
54. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials Clin Ther 2006;28:849-59.
55. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. Curr Med Res Opin 2006;22:511-28.
56. Farnier M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. Int J Cardiol 2005;102:327-32.
57. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. Cardiovasc Drug Rev 2002;20:255-70.
58. Gianini SD, Forti N, Diament J. Hipolipemiantes I. Ação predominante na hipercolesterolemia. In: Batlouni M, Ramires JAF (ed.). Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 513-34.
59. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64.
60. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular apo B degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1051-9.
61. Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin therapy in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2004;15:659-65.

62. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231: 360-81.
63. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. Drugs Today 2006;42:39-64.
64. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
65. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet. 2001;357:905-10.
66. Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. Clin Ther 2007;29:763-77.
67. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, et al. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. Lancet 1995;345:811-6.
68. Gordon BR, Saal SD. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. Curr Opin Lipidol 1996;7:381.
69. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig ThM, Heinz G, Jansen M, Hörl WH, et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2000;151:493-9.
70. Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. Artif. Organs 2002;26:133-9.
71. Hudgins LC, Gordon BR, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. LDL apheresis: an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia. Cardiovasc Drug Rec 2002;20:271-80.
72. Barter PJ. Coronary plaque regression: role of low density lipoprotein-apheresis. J Am Coll Cardiol 2002;40:228-30.
73. Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis 2003;167:1-13.
74. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF, Waksmonski CA, Lees RS. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. Am J Cardiol 2000;86:1160, A10.
75. Campos CT, Matts JP, Fitch LL, Speech JC, Long JM, Buchwald H. Lipid results of partial ileal bypass in patients with heterozygous, type II-A hyperlipoproteinemia. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Surgery 1990;108:601-10.
76. Issa JS, Garrido A Jr, Giannini SD, Forti N, Diament J, Pinotti HW. Clinical outcome of patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease undergoing partial ileal bypass surgery. Arq Bras Cardiol 2000;75:49-58.
77. Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M, Murcia J, Diaz-Gonzalez M, Camarena C, et al. Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. J Pediatr Surg 2000;35:630-3.
78. Alkofer BJ, Chiche L, Khayat A, Deshayes JP, Lepage A, Saloux E, et al. Liver transplant combined with heart transplant in severe heterozygous hypercholesterolemia: report of the first case and review of the literature. Transplant Proc 2005;37:2250-2.
79. Broedl UC, Rader DJ. Gene therapy for lipoprotein disorders. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1029-38.
80. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and treatment of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of the America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003;37:613-27.
81. Statins, cardiovascular disease and drug safety. Am J Cardiol 2006;97(Suppl):3C-97C.

Capítulo 7

Novos Fatores de Risco

Raul D. Santos
Lilton R. C. Martinez

Pontos-chave

- A proteína C-reativa, além de marcadora do processo inflamatório, pode exercer efeitos pró-aterogênicos.
- Existe evidência de que o uso da proteína C-reativa auxilia na identificação da recorrência de eventos clínicos em portadores de aterosclerose clínica.
- Não existe, no momento, recomendação rotineira para determinação e tratamento da homocisteína para prevenção da aterosclerose.
- Não foi demonstrado até hoje que a diminuição dos níveis de lipoproteína(a) reduz a incidência de eventos coronários.
- Não existem justificativas para implementação das anolisoproteínas na prática clínica.

A doença arterial coronária (DAC) tem papel indiscutível na morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Como é de conhecimento há décadas, o risco dessa afecção ocorrer está associado a fatores predisponentes, todos abordados anteriormente. Mais recentemente, uma série de estudos tem correlacionado outros marcadores ao risco elevado de DAC.[1-3] Entretanto, muitos deles não são independentes dos fatores de risco clássicos, acrescentando pouco ou nada ao risco que esses fatores possam predizer.

Marcadores séricos da inflamação na prática clínica

O fibrinogênio, a ferritina e a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR) são marcadores de inflamação que foram associados à DAC em muitos estudos.[2,4,5] Entretanto, nem todos os estudos mostraram associação independente entre a ferritina e o risco de DAC.[2] Outros marcadores de inflamação, incluindo citocinas como interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), moléculas de adesão como molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e CD40, porém, apresentam dificuldades para seu uso devido à sua curta meia-vida como marcadores e às variações circadianas.[2,4] Há evidência que também a contagem de leucócitos teria um maior risco de eventos cardiovasculares.[6] Contudo, valores de corte ainda necessitam ser estabelecidos para a utilização desse simples marcador inflamatório na prática clínica.

Proteína C-reativa (PCR) de alta sensibilidade: estudos epidemiológicos prospectivos na predição de eventos clínicos

A PCR, proteína de resposta imune inativa da família pentraxina, classicamente é produzida pelo fígado; contudo, evidências recentes indicam que ela pode ser produzida pelas células musculares lisas em artérias coronárias humanas, expressas principalmente em vasos com doença aterosclerótica.[7-9] Recentemente, foi relatado que o nível do RNA mensageiro da PCR na placa aterosclerótica era respectivamente sete a dez vezes superior aos níveis encontrados no fígado ou nas artérias normais.[10] Vários estímulos pró-inflamatórios induzem a produção de um mensageiro (IL-6) que estimula o fígado à produção de proteínas de fase aguda, incluindo PCR e a substância amilóide do soro A (SAA).[4] O aumento dos níveis plasmáticos da PCR e SAA indica uma mudança maior na regulação desses genes na resposta à inflamação.

Dados recentes sugerem que, além de marcadora do processo inflamatório, a PCR também exerceria efeitos pró-aterogênicos. Foi demonstrado que a PCR pode influenciar vários mecanismos ligados à aterosclerose,

dentre eles, aumentando as expressões locais de moléculas de adesão na superfície do endotélio,[11] proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1),[11,12] endotelina-1[13] e do ativador da inibição do plasminogênio (PAI-1);[14] aumentando indução do fator tecidual em monócitos[15] e a captação da LDL-colesterol (LDL-C) pelos macrófagos.[16] Além disso, a PCR reduz a bioatividade endotelial do óxido nítrico,[17-19] que é um importante fator protetor do endotélio contra a aterosclerose.

Atualmente, as concentrações da PCR associadas ao risco de aterosclerose são detectadas por um método mais sensível que o utilizado em processos reumáticos, denominado proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR).[1] Mais de vinte estudos epidemiológicos prospectivos demonstraram que a PCR prediz, de forma independente, o risco de eventos cardiovasculares.[20] Seis estudos de coorte confirmaram que a avaliação da PCR adiciona informação prognóstica aos escores de risco de Framingham, e oito estudos de coorte demonstraram seu valor aditivo prognóstico em portadores da síndrome metabólica para se identificar o risco de doença vascular e diabete melito. Desses, os mais importantes serão descritos a seguir.

No Women's Health Study (WHS)[30] foram acompanhadas 27.939 mulheres sem doença cardíaca prévia por um período de oito anos, e foi demonstrado que 77% dos eventos coronários ocorreram com valores de LDL-C < 160 mg/dl. Mais ainda, 46% dos eventos ocorreram com valores de LDL-C < 130 mg/dl, sendo notado nesse grupo que a presença da PCR aumentada esteve associada a um risco relativo duas vezes maior de eventos. Analisando o seguimento por oito anos do Physicians' Health Study (PHS)[22] e do WHS[30] observou-se que após o ajuste para fatores de risco tradicionais, para cada quartil de aumento da PCR, o risco de futuros eventos cardiovasculares aumentou em 26% (IC 95%: 11%-44%) nos homens, e em 33% (IC 95%: 13%-56%) nas mulheres. O PHS mostrou um risco até três vezes superior para pacientes no quartil mais elevado de PCR quando comparado ao quartil inferior.

Na presença de síndrome metabólica, a análise da PCR trouxe resultados adicionais ao LDL-C na predição do risco, com correlação positiva não só com os componentes da síndrome (elevação de triglicérides, hipertensão arterial, obesidade, HDL-C baixo e glicemia elevada), como também correlação com a insulina de jejum, micro-albuminúria e fibrinólise diminuída. Dentre as mulheres participantes do WHS, 14.719 foram categorizadas em quatro grupos: PCR normal e sem síndrome metabólica, só PCR alta, só síndrome metabólica e com PCR alterada e síndrome metabólica. Encontrou-se, após ajuste para a idade, risco relativo de eventos de 1,0, 1,5, 2,3 e 4,0, respectivamente, portanto quatro vezes maior nos pacientes com PCR elevada e síndrome metabólica.[22]

Além disso, quanto maior o número de componentes da síndrome metabólica maior a correlação com os valores mais elevados de PCR. Foi encontrada também correlação positiva entre PCR elevada e risco avaliado pelo escore de Framingham, LDL-C e com a razão colesterol total /HDL-C.[2,4] Entretanto, é importante enfatizar que essa correlação, apesar de existir, é pobre, fato que mostraria um papel adicional da PCR, além daquele indicado pelo conjunto dos fatores de risco na avaliação do processo aterosclerótico.

Dados recentes sugerem uma ligação entre hipertensão arterial sistêmica e inflamação vascular mediada pela angiotensina II, que ativa o fator nuclear kappa B.[23] Esse fato leva a um aumento da expressão da IL-6 com posterior acúmulo de linfócitos T na parede arterial.[24] No WHS, níveis elevados de PCR (> 3 mg/l) e de pressão arterial (> 160/90 mmHg) indicaram um risco de eventos cardiovasculares oito vezes maior que no grupo com PCR baixa e pressão normal (RR 8,1; IC 95%; 4,4-15,5).[25] Ridker et al. demonstraram de forma prospectiva que, para uma mesma faixa de risco de doença coronária, isto é, entre 10% e 20% em dez anos de acordo com o escore de Framingham, aqueles pacientes com PCR elevada (> 3,0 mg/l) têm uma chance 2,5-3 vezes maior de desenvolver um evento cardiovascular que aqueles com PCR baixa (< 1,0 mg/l).[22,26] O mesmo é válido para pacientes com níveis de LDL-L de 130 mg/dl com PCR > 3 mg/l. Embora a determinação da PCR-as seja preconizada como ferramenta auxiliar na estratificação do risco, dados recentes têm colocado em dúvida seu papel na prática clínica. Estudo da Islândia demonstra um valor preditivo menor que dos estudos anteriores (1,5 vezes *versus* 2-3 vezes).[27] Recentemente, Wang et al.,[31] examinando a população no estudo Framingham Offspring, avaliaram o papel de 10 biomarcadores como preditores de um primeiro evento cardiovascular ou de mortalidade, em 3.209 participantes, com idade média de 59 anos. Após um seguimento médio de cerca de 8 anos, observaram 169 eventos e 207 óbitos. Indivíduos com biomarcadores como peptídeo natriurético tipo-B (BNP), PCRs, relação creatinina-albumina urinária, homocisteína e nível de renina plasmática em seu mais alto quintil apresentavam elevado risco de morte (RR = 4,08, p < 001) e eventos cardiovasculares (RR = 1,84, p = 0,02). Contudo, estes marcadores acrescentaram pouco aos fatores de risco convencionais na habilidade de classificação de risco. Estes dados sugerem a limitação do uso destes marcadores.

Em resposta ao estudo acima, Paul Ridker criticou o papel da estatística C utilizada na análise dos dados, além disso, mostra que 25% dos pacientes seriam reclassificados em seu risco de doença coronária baseados nos níveis de PCR-as.[32] O papel da PCR-as na avaliação do risco ainda aguarda respostas definitivas de estudos como o JUPITER.[33]

Além da utilização da PCR na predição do primeiro evento coronário, existe evidência de que o seu uso auxilia na identificação da recorrência de eventos clínicos em portadores de aterosclerose clínica. Estudos em

portadores tanto de angina estável como após as síndromes coronárias agudas e também naqueles que irão ser submetidos a procedimentos de revascularização por cateter mostram que um nível elevado de PCR indica um pior prognóstico.[28,29] Nesses estudos houve um maior risco de infarto do miocárdio recorrente independentemente dos valores das troponinas cardíacas, além de um maior risco de reestenose após angioplastia coronária.[29] Diferentemente dos indivíduos sem diagnóstico clínico de DAC, nas síndromes coronárias agudas foram considerados valores bem mais altos da PCR, ou seja, > 10 mg/l em vez de > 3 mg/l.[28,29]

Recomendações do CDC e da AHA para uso da PCR na prevenção de eventos cardiovasculares, e posteriores às III Diretrizes Brasileiras

Segundo o Center for Disease Control e a American Heart Association, a determinação da PCR para avaliação do risco de eventos coronários pode ser útil em pacientes de risco intermediário de DAC calculado pelos escores de Framingham (10%-20% em dez anos).[30] Essa recomendação recebeu classificação II A com nível de evidência B; ou seja, ela pode ser útil, embora ainda faltem evidências definitivas para seu uso na estratificação de risco. Da mesma maneira, a avaliação da PCR em portadores de DAC crônica ou aguda pode ser útil para detectar indivíduos com pior prognóstico (classificação II A com nível de evidência B). Em ambos os casos ainda não há consenso se as medidas terapêuticas devam ser baseadas nos valores de PCR, daí a dúvida em indicar a solicitação indiscriminada. A persistência de valores de PCR > 10 mg/l em indivíduos assintomáticos pode ser indicativa de uma doença sistêmica subclínica não-cardiovascular (classificação II A com nível de evidência B). Já o emprego desse fator de risco na população em geral para *screening* de risco cardiológico é considerado classe III, nível de evidência C, ou seja, o procedimento não deve ser realizado segundo opinião de consenso. São considerados de alto risco relativo aqueles indivíduos com PCR > 3,0 mg/l quando comparados àqueles com PCR < 1,0 mg/l.

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia propõe que a PCR-as elevada seja utilizada como agravante de risco. Indivíduos com PCR-as superior a 3,0 mg/l podem ser classificados em uma categoria de risco acima daquela estimada isoladamente pelo escore de Framingham.[34]

Há evidência de que mulheres em reposição hormonal com estrógenos apresentam maiores níveis de PCR, o que pode ser, em parte, responsável pelo maior risco de eventos trombóticos associados com reposição hormonal, como observado em estudos randomizados como o WHI.[35]

Do ponto de vista preventivo, o que seria possível fazer diante de um indivíduo com níveis elevados de PCR? Sem dúvida alguma, devemos orientá-lo para modificar eventuais fatores de risco presentes como tabagismo, obesidade abdominal e dislipidemia. Embora as estatinas diminuam os valores da PCR, elas ainda não são indicadas com esse fim. Contudo, para indivíduos com risco intermediário e PCR > 3 mg/l, indicamos estatinas para diminuir o LDL-C para < 100 mg/dl, além da indicação de ácido acetilsalicílico em dose baixa. É esse tipo de avaliação que está sendo conduzido no estudo clínico JUPITER, que avalia o uso de rosuvastatina na prevenção primária de indivíduos com PCR elevada e LDL-C < 130 mg/dl.[36]

Homocisteína

A homocisteína (HCY) é um aminoácido sulfidrílico formado durante o metabolismo da metionina. Seus níveis no plasma podem ser influenciados pelas concentrações de folato, vitaminas B_6 e B_{12}, ou pela atividade de várias enzimas.[37] A HCY pode contribuir para a aterogênese por efeito citotóxico direto sobre o endotélio. Acredita-se que a agressão ao endotélio seja um dos mecanismos pelos quais a HCY leva à lesão vascular,[38] diminuindo a função de dilatação da microcirculação coronária, alterando a ativação de plaquetas, a síntese de colágeno e aumentando a produção de IL-6 nos monócitos, além de efeitos na regulação das moléculas de adesão vascular. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que a HCY é um potente indutor da inflamação,[38,39] e que a dosagem da HCY pós-prandial se mostrou mais sensível em detectar alterações no metabolismo desse aminoácido.[40] Woo et al.[40] estudaram a dilatação dependente de endotélio em dezessete indivíduos com níveis elevados de HCY e sem outros fatores de risco para DAC. Esses achados demonstram que a hiper-homocisteinemia leva à disfunção endotelial, sinal precoce do processo aterosclerótico, e que a correção da hiper-homocisteinemia com ácido fólico é capaz de reverter tal efeito.

De modo associado, a ativação de fatores da coagulação V e XIII induzidos pela HCY pode contribuir para a trombose, pois esse aminoácido diminuiu a expressão de trombomodulina.[41] A hiper-homocisteinemia familiar grave é resultado da deficiência homozigótica de cistationina β sintetase (CBS), cujo gene é herdado de modo autossômico recessivo, com uma incidência estimada de 1 em cada 335 mil nascimentos. A hiper-homocisteinemia é uma doença associada a antecedentes familiares de doença coronária. Em autópsias de pacientes homozigóticos revelou-se uma alta incidência (70%) de tromboses arteriais e venosas.[42]

Fatores como sexo masculino, tabagismo, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, climatério, hipercolesterolemia, deficiência de folato e vitamina B_6, sedentarismo, além de causas genéticas, insuficiência

renal e neoplasias, podem elevar os níveis de HCY.

Dados do estudo de Framingham *offspring* em 1820, pacientes com idade variando de 28 a 82 anos mostram correlação inversa entre HCY e ácido fólico, e correlação menos significativa com vitamina B_{12}.[43] Os homens apresentaram níveis mais elevados de HCY que as mulheres, diferença demonstrada pela maior síntese de creatinina e devida à maior massa muscular em homens e aos hormônios femininos na mulher.[39-41] Em 32.826 mulheres do Nurses' Health Study, seguidas por oito anos, ocorreram 237 eventos coronários e o risco relativo entre o primeiro e o último quartil de HCY foi de 1,66 (IC 95%;1,05-2,64). Dessa forma, níveis de HCY > 14,4 μmol/l associaram-se a um aumento de 66% no risco.[39] Uma metanálise de trinta estudos observacionais indica que níveis de HCY cerca de 25% abaixo dos valores usuais (aproximadamente 3 μmol/l) associam-se, respectivamente, à diminuição de 11% e 19% no risco de doença coronária e cerebrovascular.[44] Entretanto, o estudo WHO demonstra que após ajuste para a PCR e razão CT/HDL-C não é observada a correlação da HCY com risco cardiovascular. Dessa forma, aparentemente o risco atribuído pela HCY a aterosclerose parece ser modesto quando comparado ao de outros fatores de risco. Em recente estudo, a reposição de ácido fólico 0,5 mg/dia, num seguimento de dois anos em 593 pacientes com doença coronária estabelecida, não mostrou ser capaz de reduzir eventos clínicos, apesar da queda de 18% nos níveis de HCY.[45] Da mesma forma, em um estudo prospectivo, denominado VITATOPS,[46] em mais de 3.600 indivíduos portadores de doença cerebrovascular não se demonstrou, após dois anos, que a diminuição dos níveis de HCY com ácido fólico e vitaminas B_6 e B_{12} reduziria o risco de eventos cardiovasculares.[47] Mais recentemente, o estudo NORVIT[48] mostrou resultados similares da suplementação de ácido fólico e vitaminas B_6 e B_{12} em 3.749 participantes que haviam sofrido IAM. Embora tenha ocorrido diminuição média de 27% dos níveis de homocisteína, o tratamento não foi associado a benefício em desfecho clínico (RR = 1,14; 95% IC, 0,98 a 1,32, p = 0,09) após 40 meses de seguimento. Em vez disso, o grupo no qual os pacientes receberam ácido fólico e vitaminas B_{12} e B_6 apresentou uma tendência de aumento de risco (RR = 1,22; 95% IC, 1,00 a 1,50, p = 0,05). Considerando-se as evidências, não existe no momento recomendação rotineira para determinação e tratamento da HCY com vitaminas para a prevenção da aterosclerose.[47]

Lipoproteína(a)

A lipoproteína(a) [Lp(a)] é uma lipoproteína rica em colesterol semelhante à LDL-C; entretanto, ela apresenta uma apolipoproteína adicional [apo(a)] ligada à apolipoproteína B-100 por intermédio de ligações dissulfeto.[50,51] A Apo(a) apresenta homologia estrutural com o plasminogênio, tendo sido demonstrado em estudos experimentais que ela compete com ele por sítios de ligação, conseqüentemente inibindo a fibrinólise.[52] A função fisiológica da Lp(a) ainda é desconhecida; entretanto, especula-se que essa lipoproteína participe do processo de reparação das feridas no organismo.[53] A Lp(a) é sintetizada no fígado, e cerca de 90% de seus níveis plasmáticos são determinados pela variabilidade genética no loco da Apo(a).[54] A heterogeneidade da Lp(a), que ocorre por causa do tamanho da isoforma da Apo(a), traz dificuldades e diferenças em suas técnicas de dosagem. A Apo(a), uma das apolipoproteínas da Lp(a), é altamente homóloga ao plasminogênio.

Nos caucasianos, a distribuição da Lp(a) é assimétrica, e 75% dos indivíduos têm Lp(a) < 30 mg/dl. Indivíduos negros apresentam níveis de Lp(a) cerca de três vezes mais altos que os brancos.[55] Uma das características da Lp(a) é o seu comportamento de proteína de fase aguda, e seus níveis se encontram elevados após cirurgias de grande porte, infarto do miocárdio e angina instável.[56,57] Níveis elevados de Lp(a) também foram descritos após a menopausa[58] em portadores de insuficiência renal crônica,[59] lúpus eritematoso sistêmico,[60] tromboangeíte obliterante,[61] hipotireoidismo,[62] síndrome nefrótica[63] e em portadores de hipertensão arterial pulmonar secundária a cardiopatias congênitas.[64]

O interesse no estudo da Lp(a) vem de sua associação com a aterosclerose em indivíduos caucasianos.[55,59] No entanto, veremos a seguir que o papel da Lp(a) como fator de risco isolado para essa doença é assunto de controvérsia na literatura médica. A Lp(a) estaria envolvida no processo aterosclerótico não somente por ser uma análoga da LDL-C, mas também por poder predispor à trombose, por causa do efeito antifibrinolítico (pró-trombótico) pela sua similaridade com o plasminogênio, propiciando a Lp(a) a interferir na lise dos trombos de fibrina.[62,66] Essa lipoproteína seria um elo entre dois sistemas que estão intimamente relacionados com o processo aterosclerótico: o de coagulação e o de transporte de lípides.[52] A relação da Lp(a) com a aterosclerose foi inicialmente detectada em estudos retrospectivos e de coorte.[59] Níveis elevados (> 30-40 mg/dl dependendo do ensaio utilizado) relacionaram-se a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, obstrução de enxertos de veia de safena e reestenose após angioplastia coronária em homens e mulheres < 60 anos de idade.[67] Existem divergências nos resultados dos estudos prospectivos quanto a essa lipoproteína ser um fator de risco isolado para a aterosclerose.

Estudos como o da Suécia,[68] o Lipid Research Clinics,[69] o estudo de Framingham,[70] e o Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S)[71] correlacionam prospectivamente níveis elevados de Lp(a) com risco de eventos coronários em homens e mulheres. No estudo 4S houve correlação de níveis elevados da Lp(a) com a mortalidade de coronária. Porém, nem o Estudo de Helsinki[72] nem o Physician's Health Study[73] concluíram que a Lp(a) seria fator de risco para desenvolvimento da aterosclerose.

Uma outra possibilidade é que a Lp(a) não seja um fator de risco isolado, mas sim um fator potencializador de níveis elevados do LDL-C. O Estudo Cardiovascular de Quebec[74] não mostrou que a Lp(a) é um fator de risco independente, mas sim uma potencializadora de níveis levemente elevados do colesterol total, LDL-C e Apo B. Além disso, nesse estudo, níveis elevados de Lp(a) antagonizaram os efeitos benéficos de níveis elevados do HDL-C. Uma das populações na qual a Lp(a) tem sido mais estudada é a de indivíduos que desenvolveram doença coronária precocemente. O Family Heart Study[75] comparou indivíduos de ambos os sexos com controles sadios contra os que desenvolveram doença coronária precoce e constatou que níveis de Lp(a) > 50 mg/dl associados a índices de colesterol total/HDL-C > 5,8 indicaram um risco de 8-9,6 vezes de desenvolvimento de doença coronária. Os fatores de risco não-lipídicos multiplicaram o risco atribuído à Lp(a).

Levando em consideração muitos desses aspectos negativos dos estudos citados, Danesh et al.,[76] ao avaliar 27 estudos prospectivos em 5.436 pacientes em um seguimento médio de dez anos, encontraram em indivíduos no tercil superior dos valores de distribuição da Lp(a) um risco relativo de desenvolvimento de DAC correspondente a 1,6 (IC 95% 1,4-1,8) vez o de indivíduos no tercil inferior. Apesar de diferenças entre técnicas de armazenamento e determinação da Lp(a), não houve heterogeneidade entre os resultados de dezoito estudos populacionais e de nove estudos em pacientes com doenças prévias. Os autores concluíram que existe uma clara associação entre a Lp(a) e a doença coronária, mas novos estudos ainda são necessários para demonstrar o quanto essa relação é causal.

Em populações de homens idosos, níveis elevados de Lp(a) foram um fator independente como preditivo de acidente vascular cerebral e morte por causa cardíaca, com risco de 3,00 (1,59-5,65) e 2,54 (1,59-4,08), respectivamente; esse fato, porém, não foi observado no sexo feminino.[77]

Recentemente, Suk Danik et al. avaliaram prospectivamente 27.791 mulheres por um período de dez anos com um ensaio laboratorial que avalia as concentrações de Lp(a) independentemente do tipo de isoforma presente desta lipoproteína.[78] Os autores concluíram que, após ajuste para outras variáveis, mulheres com Lp(a) superior ou igual a 90º percentil de distribuição (≥ 65 mg/dl) tiveram 1,66 vezes mais chance de desenvolver evento cardiovascular (95% IC, 1,38-1,99, p < 0,001) do que as mulheres no menor quintil (≤ 3,4 mg/dl). Contudo, os autores afirmaram que a determinação rotineira da Lp(a) na estratificação do risco cardiovascular em mulheres não deve ser realizada, pois esta não acrescentou valor ao modelo estatístico de concordância (estatística C) com valores das curvas ROC respectivamente de 0,80 e 0,79, incluindo-se ou não a Lp(a).[78]

Infelizmente, embora tenhamos estudado a Lp(a) em diversas situações clínicas, não existe uma padronização dos níveis dessa lipoproteína para a população brasileira.[60,64,67,79] Nas pesquisas desenvolvidas no Instituto do Coração adotamos os valores > 30 mg/dl como patogênicos. Na prevenção primária, a determinação da Lp(a) poderia ser útil, no entendimento do processo aterosclerótico, para se avaliar o risco de indivíduos com história de doença coronária precoce na família ou com diagnóstico de dislipidemias, associadas ou não a outros fatores de risco. Níveis elevados de Lp(a), na vigência de razão colesterol total/HDL-C elevada (> 5,8), podem ser um marcador de risco elevado de doença coronária. Entretanto, até hoje não foi demonstrado que a diminuição dos níveis de Lp(a) reduz a incidência de eventos coronários. Dessa forma, não há indicação baseada na literatura atual para tratar níveis elevados dessa lipoproteína.

Em relação ao tratamento para reduzir a Lp(a), uma vez diagnosticada em um indivíduo de alto risco para eventos coronários, ou seja, aquele que apresenta Lp(a) > 30 mg/dl associado a LDL-C elevado e/ou HDL-C baixo, uma alternativa seria reduzir intensivamente os demais fatores de risco. Maher et al.[80] mostraram que a diminuição do LDL-C > 10% praticamente aboliu o risco de progressão da aterosclerose e de eventos clínicos atribuídos aos níveis elevados de Lp(a) em pacientes de prevenção secundária. Mesmo com esse dado, são necessários estudos prospectivos para demonstrar que a diminuição dos níveis de Lp(a) reduz os eventos clínicos relacionados com a aterosclerose, antes de se propor condutas e até a dosagem de rotina da Lp(a), o que não é indicado na prática clínica diária.

Apolipoproteínas

Cada partícula aterogênica [VLDL, IDL, LDL e Lp(a)] contém uma partícula de apolipoproteína B (apo B-100 ou apo-B), e 90% da apo-B plasmática encontra-se na fração LDL.[81] A determinação da apo-B seria vantajosa em relação à dosagem do LDL-c por ser uma medida direta, e por não necessitar de jejum. Além disso, mostra-se acurada mesmo em pessoas com triglicérides > 400 mg/dl. Existem controvérsias na literatura se a determinação da apo-B seria superior à dosagem do LDL-c como ferramenta para a avaliação do risco de doença cardiovascular. Classicamente, o estudo cardiovascular de Quebec mostrou uma forte associação da apo-B elevada no plasma com LDL-c normal ou baixo com partículas de LDL pequenas e densas e com risco elevado de doença cardiovascular.[82]

A apolipoproteína A-I (apo A-I) é o principal componente apoprotéico das HDL, produzida no fígado e intestino e seu gene encontra-se localizado no braço longo do cromossomo 11.[83] Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que concentrações plasmáticas menores da apo A-I e maiores de apo-B correlacionam-se com a incidência e a patogênese da DAC.[84-86] Alguns sugerem que a razão apo-B/A-I seria superior à razão

LDL-c/HDL-c como marcadora de risco de DAC. Desses, os mais importantes são o AMORIS,[84] Northwick Park,[85] e o INTERHEART.[86]

No estudo AMORIS (The Apolipoprotein: Related Mortality Risk Study) foram avaliados 175.553 suecos, com uma média de 48 anos de idade por cerca de 10 anos. Neste estudo, a razão apo-B/A-I foi superior à LDL-C/HDL-C como marcadora do risco de doença coronária tanto para homens como para mulheres.[84] Contudo, uma das fraquezas desse estudo foi a extrapolação dos valores de LDL-C por uma fórmula desenvolvida pelos autores.

No Workers on Northwick Park Heart Study, 69.030 homens e 57.168 mulheres foram seguidos por 98 meses, sendo observados 1.843 eventos de DAC e também que a apo-B seria superior ao LDL-C, o que reforçou a relação apo-B/apo A-I como preditora independente do risco de DAC.[85] Já uma sub-análise do estudo AFCAPS /TexCAPS mostrou que os valores de apo-B em pacientes recebendo estatina foram superiores aos do LDL-C em indicar indivíduos sob risco de eventos cardiovasculares em uso de lovastatina.[87] A vantagem teórica da dosagem da apo-B sobre o LDL-C seria além da melhor técnica laboratorial o fato de que a apo-B expressa não apenas LDL mas também outras lipoproteínas aterogênicas como VLDL, remanescentes e Lp(a). Além disso, a elevação das concentrações de apo-B quando o LDL-C é normal ou baixo indicaria a presença de partículas de LDL pequena e densa. Embora o ensaio da apo A-I seja bem padronizado e o mesmo possa ser realizado fora do jejum, não existe demonstração que este seja vantajoso em relação à determinação do HDL-C, já que diferentemente do LDL-C o primeiro é uma medida muito menos sujeita a erros técnicos.

Relação apo-B/apo A-I e risco de doença cardiovascular

O estudo AMORIS[84] seguiu 175.553 suecos por cerca de 5,5 anos e demonstrou que a relação apo-B/apo A-I foi melhor preditora de risco de infarto do miocárdio fatal em homens e mulheres do que a razão LDL-C/HDL-C. Contudo, as principais limitações deste estudo foram que na maior parte dos indivíduos as concentrações de LDL-C foram calculadas pelos autores por uma fórmula que considerou os valores de colesterol total, apo A-I e os triglicérides e não pela fórmula de Friedwald ou por métodos homogêneos. Além disso, os resultados não foram ajustados por fatores de risco como tabagismo ou hipertensão.

No estudo INTERHEART, no qual foi observado o impacto de múltiplos fatores de risco no primeiro episódio de infarto do miocárdio, foram avaliados 1.237 casos de IAM e 1.888 controles pareados por sexo e idade. A relação apolipoproteína B/A-I foi um dos principais marcadores de risco de infarto com um *odds ratio* de 4,73 (IC 99%, 3,93-5,69) comparando-se o decil superior com o inferior desta razão. Contudo, a grande limitação do INTERHEART é o fato do mesmo ser um estudo transversal e não prospectivo, fato que limita seus achados.[86]

Recentemente, Ingelsson et al.[88] avaliaram 3.322 participantes do estudo Framingham Offspring de forma prospectiva por 15 anos. Nesse estudo o poder preditor para a razão apo-B/apo A-I, como preditora de eventos CV, foi comparável com aquela obtida das relações dos lípides tradicionais, não oferecendo utilidade adicional sobre a relação colesterol total/HDL-C ou LDL-C/HDL-C. Estes resultados não corroboram na medida da relação apo-B/apo A-I na prática clínica, quando a simples medida do colesterol e HDL-c estão disponíveis. Um outro fato a ser considerado é que ainda não existe um escore global de risco que incorpore as apolipoproteínas numa escala de risco global como a de Framingham ou o EUROSCORE.

Em conclusão, embora a metodologia de determinação das apolipoproteínas seja mais prática e mais fidedigna do que a determinação do LDL-C, ainda não existem justificativas para a implementação das apolipoproteínas na prática clínica.

Fatores relacionados à hemostasia

Ao lado dos fatores de risco clássicos e dos novos marcadores aqui já avaliados, existem também os correspondentes ao sistema da coagulação sangüínea, mais relacionados à deflagração do evento agudo que a marcadores de futuros eventos, embora alguns apresentem essa característica. A dificuldade em estudar isoladamente as variáveis que envolvem o evento coronário, somada às condições clínicas dos indivíduos, meio ambiente, estilo de vida, alimentação e medicamentos eventualmente utilizados, dificulta a avaliação hemostática não só pela complexa fisiologia envolvida, mas também pela interação multifatorial dos sistemas. Assim, a hemostasia microvascular pode ser ativada por algum dos muitos mecanismos envolvidos na interação de vasos, plaquetas, sistema de coagulação, de anticoagulação e fibrinólise, sendo expressa pela formação de um coágulo em uma artéria comprometida. Dessa forma, o evento central do processo hemostático é a geração de trombina através da via do fator tecidual.[89] A inapropriada geração de trombina pode levar à oclusão vascular com conseqüente infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar ou trombose venosa.[89]

Considerando a complexidade do envolvimento desses mecanismos no evento vascular, antes de iniciarmos propriamente a descrição desses fatores, é interessante recordarmos aspectos atuais da coagulação, cujos conceitos se modificaram nos últimos anos.

Fisiologia da hemostasia

A hemostasia pode ser definida como a permanência do fluxo sangüíneo em estado líquido nos vasos que formam um circuito livre de obstruções, o qual mantém o sangue. Os vasos são compostos de células endoteliais e subendoteliais na membrana basal da camada íntima, camadas de músculo liso e sua matriz celular na camada média. Essas camadas são envolvidas por fibroblastos e matriz extracelular na camada adventícia. O endotélio vascular, quando íntegro, é uma superfície não ativadora da coagulação e não induz a adesividade ou agregação plaquetária. As principais funções das plaquetas são a sua adesão à parede do vaso sangüíneo lesado, sua agregação para formação do tampão plaquetário e a promoção de agregados de fibrina para a formação do coágulo de fibrina.

No início dos anos 1960, foi proposto que as reações da coagulação que levavam à ocorrência da hemostasia eram seqüenciais, na qual um fator da coagulação, quando ativado, era capaz de ativar subseqüentemente outro fator da coagulação, estabelecendo um mecanismo proposto como cascata da coagulação. O fator XII era ativado por uma superfície, como o colágeno, levando à ativação do XIIa, o qual era capaz de ativar o fator XI para XIa, seqüencialmente, até a conversão de protrombina em trombina. Posteriormente, o conceito foi modificado quando foi descoberto que os fatores de coagulação considerados enzimas eram, na verdade, co-fatores. Por exemplo, o fator VIII foi estabelecido como um co-fator do fator IX e o fator V como um co-fator do fator X. Dessa forma, aceitou-se um conceito de vias extrínseca e intrínseca, com sistema intrínseco composto de fatores circulantes e a via extrínseca com o fator tecidual.

Na verdade, esse fator extrínseco agiria como um receptor do fator VII. Esse conceito estabelecia que o fator X poderia ativar ambas as vias, embora essa ativação não fosse realizada independentemente uma da outra.[90] Desde então, várias publicações demonstraram que a dinâmica do sistema de coagulação é iniciada pelo complexo fator tecidual e o fator VII, que ativam os fator IX e X, sugerindo-se que a divisão de vias extrínseca e intrínseca não mais se aplica.[90]

Contrapondo-se ao sistema de coagulação, o sistema fibrinolítico é o mecanismo de dissolução do coágulo de fibrina. Sua atividade é regulada pelos ativadores e inibidores do plasminogênio, que são proteínas plasmáticas produzidas no fígado.

Fatores de risco

Estatísticas apontam que aproximadamente 30% das mortes ocorridas nos Estados Unidos da América decorrem de doenças cardíacas. A maioria dessas mortes é resultado de um complexo de patologias que são progressivamente desenvolvidas durante anos. Numerosas causas clínicas e fatores etiológicos hereditários ou adquiridos podem influenciar múltiplos mecanismos no desencadear da enfermidade aterotrombótica, causando a morte.[91]

O problema de saúde pública gerado pela doença coronária é muito familiar para o clínico e para as comunidades de pesquisa, ainda que necessite de um esforço conjunto multidisciplinar e multiprofissional para que se obtenha progresso na prevenção da enfermidade.

Fatores de risco genéticos ou adquiridos

Pesquisas em relação à descoberta de fatores da coagulação sangüínea, genéticos ou adquiridos, como fatores de risco cardiovascular que levam a doença aterotrombótica, têm recebido influência direta da prática clínica, a partir das tentativas de reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas. Fatores genéticos são freqüentemente citados como responsáveis diretos ou indiretos de risco de evento coronário, e alguns autores citam-nos como principal causa do infarto agudo do miocárdio e de morte súbitas. O diagnóstico geralmente requer estruturas laboratoriais de elevada complexidade, inclusive em biologia molecular. A suspeita clínica, porém, é de fundamental importância, pois condições familiares podem auxiliar na busca de condições geneticamente relacionadas. Alguns fatores têm sido recentemente relacionados com as enfermidades coronárias, e assim citaremos os que apresentam maior evidência.

É sabido que a doença coronária aterotrombótica pode levar à morte súbita. Entre os fatores relatados como preditores, as plaquetas estão intimamente ligadas a esses eventos. Receptores de glicoproteínas (GP) plaquetários, principalmente o complexo GP (Ib-IX-V), têm fundamental importância no início da formação do trombo intracoronário pelo papel que desenvolvem na adesão entre as plaquetas e destas ao colágeno durante o desenvolvimento da trombose coronária.[92] Estudos revelam que indivíduos acometidos de morte súbita, decorrente de trombose coronária, eram carreadores de polimorfismos genéticos nos alelos HPA-2 Met e VNTR dos receptores glicoprotéicos Ibα. A associação desses alelos com lesões coronárias extensas e estenoses graves, em vasos de jovens vítimas de morte súbita, é provavelmente o resultado do incremento da adesão plaquetária e das alterações da placa na lesão coronária culpada em um evento. Ademais, estudos sugerem que o fator von Willebrand (FVW) e o inibidor do ativador tecidual do plasminogênio (PAI-1) podem ser associados a síndromes coronárias agudas. Estudo realizado em 153 pacientes acometidos de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST demonstrou que o incremento agudo dos níveis de FVW e do PAI-1 nas primeiras 24 horas do evento apresentava associação com morte ou falência cardíaca. O aumento dos níveis de PAI-1 também é um

importante fator preditivo independente de morte na avaliação aos trinta dias de infarto agudo do miocárdio.[93]

O fator von Willebrand é uma proteína multimérica de fase aguda. Ela é estocada em células endoteliais e nas plaquetas e pode ser rapidamente liberada em locais de injúria no sítio de lesão endotelial. O FVW apresenta fundamental importância no mecanismo de adesão e agregação plaquetária.[93]

O PAI-1 neutraliza o ativador tecidual do plasminogênio (TPA), por inibição efetiva da fibrinólise, impedindo o início da lise do coágulo, sendo liberado pela ativação das plaquetas e células endoteliais. Quando se consegue a efetiva reperfusão das artérias culpadas por eventos agudos coronários, além de se limitar a área de infarto, reduzir a inflamação e ativação neuroormonal relacionada com a contínua necrose miocárdica também proporcionará a redução da liberação do PAI-1 e do FVW, tanto a partir da ativação plaquetária quanto de células endoteliais.[93]

A inibição da ativação do plasminogênio tem sido reportada como devida à ação da apoliproteína Apo(a), que resulta na interação da Apo(a) com o complexo ternário do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), plasminogênio e fibrina, resultando em competição de moléculas de Apo(a) e do plasminogênio, nos locais de ligações com a fibrina. Espécies de Lp(a), que contêm pequenas isoformas de Apo(a), ligam-se mais avidamente à fibrina e são inibidores mais eficazes do ativador do plasminogênio. Recentes estudos mostraram forte evidência de que a Lp(a), isolada ou em sinergismo com outro fator trombótico, aumenta significativamente o risco de tromboembolismo venoso, osteonecrose, acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto do miocárdio.[94] Desta forma, a Lp(a) atenua a fibrinólise por inibir a ativação de plasminogênio, influindo diretamente na coagulação e bloqueando a fibrinólise.

Outros marcadores suspeitos

Recentes estudos tentam investigar o papel da hipercoagulabilidade como a chave para se entender como certas condições elevam o risco cardiovascular, caso dos pacientes portadores de apnéia do sono de origem obstrutiva. Há um estudo que avaliou anormalidades da função plaquetária, interferência na atenuação do sistema fibrinolítico, eritrocitose causada pela hipoxemia e disfunção endotelial.[95] Esse aumento dos marcadores da hemostasia pode ocorrer devido à recorrência de apnéias durante o sono, levando a abruptos incrementos na freqüência cardíaca que também predispõem à ruptura de placas. A hipoxemia também induz a disfunção endotelial, o que faz que tais pacientes preencham os requisitos da tríade de Virchow para formação de uma trombose. Supõe-se que o aumento da incidência de acidente vascular cerebral isquêmico e doença coronária nesses pacientes portadores de apnéia do sono chega a uma razão de chance de até 23 vezes, se comparado com a população normal.

Em outro estudo, realizado em 111 pacientes com doença coronária, quando comparados ao mesmo número de indivíduos sadios para se avaliar fatores de risco e grau de gravidade do evento coronário relacionando o número de artérias comprometidas, verificou-se que os pacientes acometidos de doença coronária apresentavam incremento dos níveis do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), componente essencial na angiogênese e seu receptor (Flt-1).[96] Os autores descrevem ainda que observaram aumento significativo da atividade do FVW e do fator tecidual (FT). Na enfermidade aterosclerótica, o incremento plasmático da concentração de FT é verificado em pacientes com doença isquêmica cardíaca (nas anginas instável e estável, e em pacientes com história prévia de infarto do miocárdio). Os autores, contudo, não verificaram diferenças significativas de acordo com a gravidade da doença coronária e em relação ao número de artérias comprometidas.[96]

Mutações genéticas como o fator V Leiden e a variante da protrombina 20210A são condições com evidência estatística que predispõem a trombose venosa; porém, a contribuição delas para o risco de trombose arterial é pouco evidente. Vários estudos apontam que o risco de infarto do miocárdio é aumentado em indivíduos jovens que fumam, e esse risco eleva-se na presença de alterações genéticas.[97]

O fator V Leiden também aumenta o efeito protrombótico dos anticoncepcionais orais, com um risco sinérgico de trombose venosa 35 vezes maior, quando comparado a não-usuárias, não-fumantes e mulheres sem fator V Leiden.[97] Há evidência de que os anticoncepcionais orais aumentam o risco de infarto do miocárdio em duas a cinco vezes, e que esse risco pode ser reduzido por abstinência do fumo e controle da pressão arterial, antes da prescrição de anticonceptivos orais. Em outro estudo caso-controle populacional, foi verificado que a relação do fator V Leiden e da protrombina 20210A não se associa com o primeiro infarto do miocárdio em mulheres < 50 anos, a não ser em mulheres fumantes. Além disso, e como esperado, esse risco aumenta na presença de hipertensão, diabete melito ou hipercolesterolemia e uso de anticoncepcional oral.

Entre mulheres muito jovens, < 35 anos, a presença do fator V Leiden dobra o risco de infarto do miocárdio. Usuárias de baixas doses de anticoncepcionais orais tiveram um risco duas vezes mais elevado, comparando-se com o das não-usuárias que não eram afetadas pela presença de uma mutação protrombótica. A combinação de uma mutação genética da coagulação, fumo e anticoncepcionais orais aumenta em 34 vezes o risco de uma paciente sofrer um infarto do miocárdio.

Em outro estudo caso-controle italiano, multicêntrico, envolvendo 1.210 pacientes < 45 anos, que sobreviveram ao primeiro infarto do miocárdio e que foram

submetidos a cineangiocoronariografia, avaliaram-se nove polimorfismos de genes envolvidos com os distúrbios da coagulação: fibrinogênio G455A, fator V Leiden, protrombina mutante, fator VII G10976A, fator XIII G185T, inibidor tecidual do plasminogênio 4G/5G, metilenotetra-hidrofolato redutase C677T e glicoproteínas plaquetárias G Ib-C807T e G IIIa-C1565T. Demonstrou-se que essas alterações genéticas não estão relacionadas ao incremento de infarto do miocárdio em jovens.[98] Resultados semelhantes foram verificados em 168 indivíduos aparentemente saudáveis e que tiveram morte súbita por trombose coronária. Demonstrou-se que as duas mutações genéticas mais comuns (fator V Leiden e protrombina mutante) não foram associadas com incremento de suscetibilidade, e os fatores de risco mais freqüentes nesse grupo foram o fumo, a hipertensão arterial e o diabete.[98] Assim, não se sugere a solicitação de pesquisa de protrombina mutante para avaliação laboratorial de risco trombótico coronário, pois ela nada acrescenta na investigação diagnóstica.[100]

Resumo

O uso racional dos novos fatores ou marcadores de risco, entre eles proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR), homocisteína (HCY) e lipoproteína(a) [Lp(a)], baseia-se no fato de que 77% dos eventos cardiovasculares futuros ocorrem em pacientes com LDL-C < 160 mg/dl, e também que 20% dos eventos coronários ocorrem na ausência de fatores de risco maiores. Assim, o uso desses marcadores, se indicarem o risco de forma independente, diminuiria o hiato de detecção originado da determinação dos fatores de risco clássicos. A realização da dosagem da PCR-as em pacientes de risco intermediário (10%-20% de risco de doença arterial coronária em dez anos), segundo a tabela de risco de Framingham, pode ser útil na evolução e terapia, sendo classificada de acordo com American College of Cardiology/American Heart Association como classe II A e nível de evidência B. Nesses casos, seria possível propor um tratamento similar àquele empregado em indivíduos de alto risco, ou seja: LDL-C < 100 mg/dl e uso de aspirina profilática. Contudo, dados concretos aguardam os resultados do estudo JUPITER.

A utilização da Lp(a) ainda não apresenta consenso na literatura médica de que ela seja fator de risco independente, e menos ainda de que a diminuição de sua concentração previna o aparecimento e a evolução da aterosclerose. Entretanto, níveis elevados Lp(a) (> 30 mg/dl e > 65 mg/dL com as novas metodologias) na presença de níveis elevados do colesterol total e LDL-C podem indicar um risco aumentado de eventos. Em relação à Lp(a), a sugestão é que se diminua o LDL-C para < 100 mg/dl em indivíduos caucasianos com história precoce de doença arterial coronária na família, e níveis > 30 mg/dl de Lp(a). Já a HCY tem papel discreto como fator de risco cardiovascular e seu tratamento, pelo menos com a suplementação de folato, não se mostrou eficaz em reduzir a doença cardiovascular. De outro modo, os fatores de risco da cadeia de coagulação e fibrinólise parecem ter mais um papel associado aos gatilhos da complicação da placa aterosclerótica. Contudo, sua determinação de rotina ainda não é recomendada.

Bibliografia

1. Santos RD, Fonseca FH, Gianinni SD, et al. III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2001; 77:1-48.
2. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive protein: clinical importance. Curr Probl Cardiol 2004; 29:439-93.
3. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. Thromb Haemost 2001; 86:366-73.
4. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med 2004; 116:9-16S.
5. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109:2818-2825.
6. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease Implications for Risk Assessment. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1945-56.
7. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk theory versus practice. Circulation 1999; 100:1148-50.
8. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation 2003; 108:1930-2.
9. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. Circulation 2003; 108:1428-31.
10. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol 2001; 158:1039-51.
11. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000; 102:2165-8.
12. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. Circulation 2001; 103:2531-4.
13. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002; 105:1890-6.
14. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation 2003; 107:398-404.
15. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-

reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. Circulation 2000; 101:1785-91.
16. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. Circulation 2001; 103:1194-7.
17. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation 2002; 105:1890-6.
18. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002; 106:1439-41.
19. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002; 106:913-9.
20. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. WHS. N Eng J Med 2002; 347:1557-65.
21. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342:836-43.
22. Ridker PM, Julie E. Buring, Nancy R. Cook, Nader Rifai. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14.719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391-97.
23. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. Circulation 1999; 100:1223-9.
24. Blake GJ, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation 2003; 108:2993-9.
25. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. Am Heart J 2004; 148:S19-26.
26. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulation markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350: 1387-97.
27. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1460-5.
28. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. Circulation 2001; 104:992-7.
29. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. AHA/CDC Scientific Statement. Circulation 2003; 107:499-511.
30. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289:2673-84.
31. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med 2006; 355(25):2631-9
32. Ridker PM, Cook NR. Biomarkers for Prediction of Cardiovascular Events. N Engl J Med 2007; 356(14):1472-3; author reply 1474-5.
33. Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. Am J Cardiol. 2007;99(5):718-25.
34. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2007;88(1):2-19.
35. Ridker PM. JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. Circulation 2003; 108:2292-7.
36. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. Med J Aust 2004; 181:314-8.
37. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, et al. Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. Eur J Clin Invest 1995; 3:176-81.
38. Shai I, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. Atherosclerosis 2004; 177:375-81.
39. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. Med J Aust 2004; 181: 314-8.
40. Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. Circulation 1997; 96:2542-4.
41. Genest JJ, McNamara JR, Upson B, et al. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991; 11:1129-36.
42. Russo GT, Friso S, Jacques PF, et al. Age and gender affect the relation between methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and fasting plasma homocysteine concentrations in the Framingham Offspring Study Cohort. J Nutr 2003; 133:3416-21.
43. Clarke R, Collins R, Lewington S, et al. Homocysteine Studies Collaboration Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-analysis. JAMA 2002; 288:2015-22.
44. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes (goes study). J Am Coll Cardiol 2003; 41:2105-13.
45. Toole JF, Malinow R, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) Trial. JAMA 2004; 291:565-75.
46. Dusitanond P, Eikelboom JW, Hankey GJ, et al. Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial. Stroke 2005;36(1):144-6.
47. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. VITATOPS Trial Study Group. Cerebrovasc Dis 2002; 13:120-6.
48. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006; 354(15):1578-88.
49. Utterman G, Scriver CL, et al. Lipoprotein(a). In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: Mc Graw-Hill, 1995: 1887-912.
50. Gaw A, Hobbs HH. Molecular genetics of lipoprotein(a): New pieces to the puzzle. Curr Op Lipidol 1994; 5:149-55.
51. Scott J. Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? Nature 1989; 341:22-3.
52. Yanno Y, Shimokawa K, Okada Y, et al. Immunolocalization of lipoprotein (a) in wounded tissues. J Histochem Cytochem 1997; 45:559-68.
53. Bowerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, et al. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% in the variation of plasma lipoprotein(a) concentrations. J Clin Invest 1992; 90:52-60.
54. Guyton JR, Dahlen GH, Patsch W, et al. Relationship of plasma lipoprotein (a) Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. Arteriosclerosis 1985; 5:265-72.
55. Maeda S, Abe A, Seishima M, et al. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. Atherosclerosis 1989; 78:145-50.
56. Oshima S, Uchida K, Yasu T, et al. Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable angina pectoris. Arterioscl and Thromb 1991; 11:1772-77.
57. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. Circulation 1993; 87:1135-41.

58. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein(a). Lp(a) excess and coronary heart disease. Arch Intern Med 1997; 157:1170-6.
59. Borba EF, Santos RD, Bonfa E, et al. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erithematosus. J Rheumatol 1994; 21:220-3.
60. Takami S, Kubo M, Yamashita S, et al. High levels of serum lipoprotein(a) in patients with ischemic heart disease with normal coronary angiogram and thromboangiitis obliterans. Atherosclerosis 1995; 112:253-60.
61. Becerra A, Bellido D, Luengo A, et al. Lipoprotein(a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. Clin Nutr 1999; 18:319-22.
62. Doucet C, Mooser V, Gonbert S, et al. Lipoprotein(a) in the nephritic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. J Am Soc Nephrol 2000; 11:507-13.
63. Santos RD, Foronda A, Ramires JAF, Maranhão RC. Lipoprotein(a) levels in pulmonary arterial hypertension. Cardiol Young 2001; 11:25-29.
64. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1828-33.
65. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. Clin Biochem 2004; 37:333-43.
66. Seed M. Lipoprotein (a) - its role in cardiovascular disease. In: Betteridge, DJ (Ed) Lipids Current Prespectives. London: Martin Dunitz, 1996. vol 1, Lipids and Lipoproteins.
67. Rosengren A, Wilhelmsem L, Eriksson E, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a prospective case-control study in general population sample of middle-aged men. BMJ 1990; 301:1248-51.
68. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Janner J, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial. JAMA 1994; 271:999-1003.
69. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of Lp(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. Circulation 1994; 90:1688-95.
70. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet 1997; 52:254-61.
71. Jauhiaenen M, Koskinem P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. Atherosclerosis 1991; 89:59-67.
72. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction. JAMA 1993; 270:2195-99.
73. Cantin B, Gangnon F, Moorjani S, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for ischemic heart disease? J Am Coll Cardiol 1998; 31:519-25.
74. Hopkins PN, Hunt SC, Schreiner PJ, et al. Lipoprotein (a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease: results from the NHLBI Family Heart Study. Atherosclerosis 1998; 141:333-45.
75. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000; 102:1082-85.
76. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly; Cardiovascular Health Study Investigators. N Engl J Med 2003; 349:2108-15.
77. Maranhao RC, Vinagre CG, Arie S, et al. Lipoprotein (a) in subjects with or without coronary artery disease: relation to clinical history and risk factors. Braz J Med Biol Res 1995; 28:439-46.
78. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. JAMA 2006;296:1363-70.
79. Souza DR, Maranhao RC, Varella-Garcia M, et al. Postprandial levels of lipoprotein(a) in subjects with or without coronary artery disease. Int J Cardiol 1996; 53:94-96.
80. Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA 1995; 274:1771-74.
81. Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. Am J Cardiol 2002; 90(8A):48i-54i
82. Lamarche B, Tchernof A, Dagenais GR, et al. Small, dense LDL particles and the risk of ischemic heart disease. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1997; 95: 69-75.
83. Brewer HB Jr, Fairwell T, LaRue A, et al. The amino acid sequence of human APOA-I, an apolipoprotein isolated from high density lipoproteins. Biochem Biophys Res Commun. 1978; 80(3):623-30.
84. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001; 358(9298):2026-33.
85. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med. 2004; 42(12):1355-63.
86. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation. 2007; 115(9):1067-74.
87. Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design & rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol. 1997;80(3):287-93.
88. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA 2007; 298(7):776-85.
89. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The Dynamics of Thrombin Formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:17-25.
90. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. Anesthesiology 2004; 100:722-30.
91. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, Spooner PM. Genomics in Sudden Cardiac Death. Circulation Research 2004; 94:712-23.
92. Mikkelson J, Perola M, Penttilã A, Karhunen PJ. Platelet glycoprotein Ibα HPA-2 Met/VNTR B haplotype as a genetic predictor of myocardial infarction and sudden cardiac death. Circulation 2001; 104:876-80.
93. Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. Circulation 2003; 108:391-94.
94. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. Curr Opin Lipidol 2003; 14:361-66.
95. Guardiola JJ, Fletcher EC, Alhariri H, Hasan N. Hipercoagulability in obstructive sleep apnea. Clin Pulm Med 2001; 8:238-41.
96. Chung NA, Lydakis C, Belgore F, et al. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. Heart 2003; 89:1411-15.
97. Tanis BC, Bloemenkamp DGM, Van Den Bosch MAAJ, et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. British J Haematol 2003; 122:471-8.
98. Mannucci PM, et al (Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group). No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. Circulation 2003; 107:1117-22.
99. Reiner AP, Rosendaal F, Reitsma PH. et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and risk of sudden coronary death in apparently healthy persons. Am J Cardiol 2002; 90:66-8.
100. Mangoni-Durante E, Davies GJ, Ahmed N, et al. The prothrombin G20210A polymorphism in patients with myocardial infarction. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2002; 13:603-8.

Capítulo 8

Distúrbios Respiratórios do Sono e Risco Cardiovascular

Sônia Maria Guimaraes Pereira Togeiro
Luciano F. Drager
Geraldo Lorenzi-Filho

Pontos-chave

- A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) acomete 4% dos homens e 2% das mulheres em uma população geral. No entanto, a prevalência de SAOS em pacientes com doença cardiovascular é alarmante.
- Fatores de risco para a SAOS incluem: sexo masculino, obesidade, aumento da circunferência cervical, anormalidades esqueléticas faciais (retro e micrognatia), abuso do álcool e hereditariedade. A polissonografia é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico.
- Sonolência diurna, alterações cognitivas com importante repercussão na qualidade de vida também tem sido atribuídas a SAOS.
- Estudos recentes sugerem que a SAOS contribui de forma independente para o aumento da morbidade e mortalidade de origem cardiovascular, incluindo arritmias, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.
- Os mecanismos envolvidos na maior morbidade e mortalidade cardiovascular associada à SAOS incluem aumento da atividade simpática, disfunção endotelial, inflamação, aumento de espécies reativas de oxigênio e resistência à insulina.
- A SAOS foi recentemente reconhecida como uma causa secundária de hipertensão arterial sistêmica.
- O tratamento de escolha para a SAOS moderada a grave consiste na aplicação da pressão positiva de vias aéreas superiores (*continuous positive airway pressure – CPAP*). O benefício do CPAP não está limitado apenas à supressão dos eventos respiratórios, mas também na diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular.
- Entre os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, porém estável, a respiração de Cheyne-Stokes associada à apnéia central está presente em cerca de 30% dos pacientes. A apnéia central é conseqüência da insuficiência cardíaca mas, uma vez presente, contribui para o aumento da atividade simpática e a mortalidade.

Introdução

Os distúrbios respiratórios do sono constituem um grupo heterogêneo de condições clínicas que alteram a estrutura normal do sono, influenciando diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Recentemente, estudos têm demonstrado que dois dos principais distúrbios do sono contribuem sobremaneira para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular: a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e a apnéia central. Embora ambos os distúrbios do sono se caracterizem pela repetição de obstruções parciais (hipopnéias) ou completas (apnéias) durante o sono com conseqüente hipoxemia e fragmentação do sono, eles apresentam etiopatogenias distintas. Na SAOS há obstrução da via aérea superior e persistência dos movimentos toracoabdominais. Na forma central não há oclusão da via aérea superior e sim ausência do estímulo neural da respiração observando-se, então, eventos respiratórios sem movimentos toracoabdominais. Particularmente, a respiração de Cheyne-Stookes associada à apnéia central é uma forma de respiração periódica na qual apnéias e hipopnéias se alternam com períodos de hiperpnéias que apresentam um padrão crescendo e decrescendo de volume corrente. Em cardiologia, o grande interesse deste padrão respiratório está em sua ocorrência na insuficiência cardíaca grave com impacto sobre a mortalidade.[1,2]

No presente capítulo, discutiremos o impacto destes dois importantes distúrbios do sono enfocando o benefício cardiovascular do tratamento.

Epidemiologia e fatores de risco

Estudos epidemiológicos mostram que a SAOS acomete 4% dos homens e 2% das mulheres em uma população geral.[3] Os fatores de risco para a SAOS incluem: sexo masculino, obesidade, anormalidades estruturais de vias aéreas superiores, alterações esqueléticas faciais (retro e micrognatia), abuso do uso do álcool e história familiar da SAOS. No entanto, a prevalência de SAOS em pacientes com doenças cardiovasculares é alarmante,[4] e em pacientes coronários a prevalência é de 30%;[5] em pacientes portadores de fibrilação atrial, a SAOS está presente em cerca de 50%, e na insuficiência cardíaca as estatísticas variam de 12% a 53%. Particularmente na hipertensão arterial sistêmica, estudos mostram uma prevalência de SAOS em 35% dos hipertensos, chegando a 70% em casos de hipertensão arterial refratária.[6]

A apnéia central associada à respiração de Cheyne-Stokes está presente em 25% a 33% dos pacientes com insuficiência cardíaca dependendo do critério utilizado para o diagnóstico da apnéia central.[7]

Do exposto, apesar de serem situações clínicas comuns na cardiologia, a SAOS e a apnéia central são ainda muito pouco valorizadas e conseqüentemente subdiagnosticadas pelos cardiologistas.

Diagnóstico e classificação

O médico deve pesquisar ativamente por sintomas sugestivos destes distúrbios do sono, tais como sonolência diurna excessiva, roncos freqüentes, pausas respiratórias observadas por familiares, perda da memória, dificuldade de concentração, perda da libido. Quando da suspeita clínica, a polissonografia noturna deve ser sempre indicada por ser o método de escolha para o diagnóstico. Tal exame consiste na monitorização simultânea do eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e freqüência cardíaca. A polissonografia noturna permite não só a avaliação do tempo e estrutura do sono, mas também diagnosticar e diferenciar os distúrbios respiratórios do sono (Figuras 1A e 1B).

Segundo uma força tarefa da Academia Americana dos Distúrbios do Sono,[8] foram estabelecidos os critérios diagnósticos (Quadro 1) e de gravidade da SAOS (Tabela I) baseando-se em achados clínicos e polissonográficos. Para o diagnóstico da apnéia central, consideramos o mesmo critério de número de eventos respiratórios e de gravidade utilizados para a SAOS, porém adotando-se os critérios que os definam como centrais.

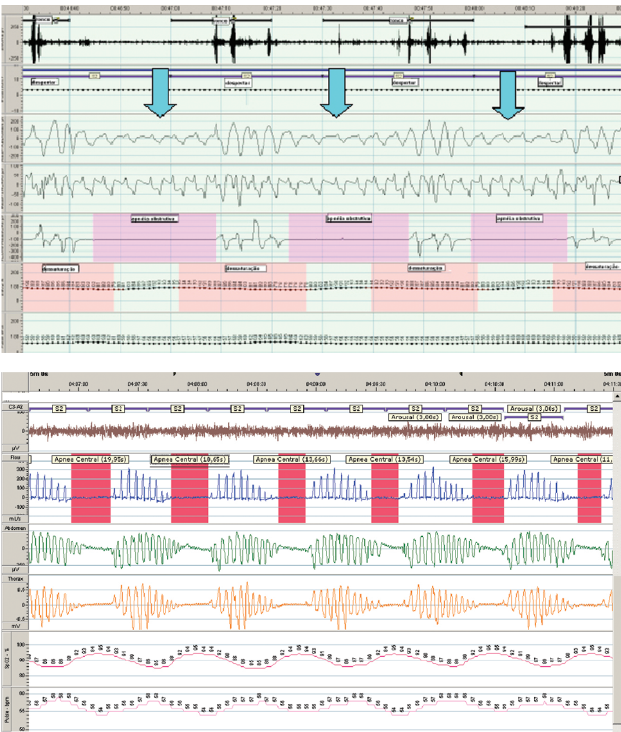


Figura 1. A: Apnéia obstrutiva do sono: traçado de registro polissonográfico com apnéias obstrutivas (canal fluxo) associadas à dessaturação da oxi-hemoglobina (canal oximetria) e microdespertares (canal EEG). B: Apnéia central do sono: traçado polissonográfico com apnéias centrais: ausência de fluxo respiratório (*canal flow*) e dos movimentos torácicos e abdominais (canais: abdome, tórax) com dessaturação da oxi-hemoglobina (canal SpO_2) e alterações da freqüência cardíaca (canal pulso).

Quadro 1. Critérios diagnósticos para SAOS

Critérios clínicos
1. Sonolência diurna excessiva não explicada por outra doença
2. Dois ou mais dos seguintes sintomas não explicados por outros fatores: ronco freqüente, engasgos ou despertares recorrentes durante o sono, sono não reparador, cansaço diário, diminuição da concentração
Critério polissonográfico
3. Polissonografia mostrando cinco ou mais eventos respiratórios/hora de sono (= IAH *)

* IAH: Índice de apnéia e hipopnéia por hora sono

Tabela I. Gravidade da SAOS

	SAOS leve	SAOS moderada	SAOS grave
IAH*	5-14,9 eventos/hora	15-30 eventos/hora	> 30 eventos/hora

IAH: Índice de apnéia e hipopnéia por hora sono

Mecanismos fisiopatológicos agudos da apnéia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular (Figura 2A)

As apnéias e hipopnéias obstrutivas desencadeiam uma série de respostas mecânicas, hemodinâmicas, químicas, neurais e inflamatórias com conseqüências cardiovasculares significantes.[9] Esforços respiratórios ineficazes contra uma faringe ocluída causam abrupta redução na pressão intratorácica. Isto promove o aumento da pressão transmural do ventrículo esquerdo, que é dado pela diferença entre a pressão intracardíaca e a pressão intratorácica, com conseqüente aumento da pós-carga. Por outro lado, o retorno venoso também é aumentado, resultando na distensão do ventrículo direito e deslocamento do septo interventricular para a esquerda. Este último compromete o enchimento ventricular habitual, gerando diminuição da pré-carga. Portanto, a combinação da redução da pré-carga e o aumento da pós-carga atuam de forma conjunta para a redução do volume de ejeção do ventrículo esquerdo. Além disso, as apnéias e hipopnéias levam a microdespertares que restabelecem a ventilação, sendo demonstrado que o aumento do esforço respiratório, mas não a hipoxemia e a hipercapnia, está envolvido neste mecanismo. Os quimiorreceptores do corpo carotídeo sensíveis a hipoxemia e a hipercapnia interagem com as barorreceptores. Como conseqüência da hipoxemia, da hipercapnia e também dos microdespertares, ocorre aumento da atividade simpática resultando em vasoconstrição arterial periférica e aumento da PAS. Tais alterações da atividade do sistema nervoso autônomo também podem afetar o ritmo cardíaco e levar à ocorrência de arritmias. A arritmia mais comum é a braditaquicardia. Durante a apnéia, há aumento do tônus vagal com redução da freqüência cardíaca; ao se reassumir a ventilação, há aumento do tônus simpático e da freqüência cardíaca.

Fisiopatologia da apnéia central (Figura 2B)

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca e apnéia central hiperventilam cronicamente pela estimulação de receptores pulmonares em decorrência da congestão pulmonar. A apnéia central inicia-se durante o sono quando a hiperventilação promove redução na $PaCo_2$. Quando a $PaCo_2$ diminui abaixo do limiar de estimulação da respiração no centro respiratório, ocorre cessação transitória do estímulo para os músculos respiratórios, gerando a apnéia central. A apnéia persiste até a $PaCo_2$ elevar-se e atingir o limiar necessário para o estímulo ventilatório, refazendo o ciclo.

Mecanismos fisiopatológicos crônicos da apnéia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular

As causas que predispõem a um aumento do risco cardiovascular nos distúrbios do sono são multifatoriais. Conforme veremos, muitos destes mecanismos não são estanques, mas se correlacionam para a progressão da doença cardiovascular. O mais interessante e ainda pouco compreendido fenômeno é a perpetuação destes processos no período de vigília, não limitando, portanto a ação dos distúrbios do sono apenas ao referido período.

Atividade simpática

A atividade simpática aumentada exerce um papel central nos distúrbios do sono. Os mecanismos envolvidos no aumento do tônus simpático na SAOS não estão bem estabelecidos, mas aparentemente estão ligados à ativação do quimiorreflexo, que é o mecanismo dominante na regulação da resposta ventilatória e circulatória às mudanças do conteúdo arterial de oxigênio (O_2) e gás carbônico (CO_2).[10] Os quimiorreceptores periféricos, localizados nos corpos carotídeos, respondem primariamente à hipóxia, e os quimiorreceptores centrais, localizados na superfície ventral da medula, respondem primariamente à hipercapnia. A ativação quimiorreflexa leva ao aumento da atividade simpática, freqüência cardíaca, pressão arterial e volume minuto.

Os pacientes com SAOS têm aumento dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas.[11] Somers et al. demonstraram por medidas contínuas no nervo fibular (microneurografia) aumento da atividade simpática ao longo da apnéia, com um pico ao final da apnéia, e diminuição quando a ventilação é restabelecida.[12] A atividade simpática no nervo fibular não está aumentada somente durante o sono, mas também durante o dia, sugerindo uma persistência das alterações no quimio e no barorreflexo. Além disso, o tratamento da SAOS com pressão positiva contínua em vias aéreas superiores (CPAP, do inglês *Continuous Positive Airway Pressure*) durante a noite correlacionaram-se com diminuição significativa da atividade simpática determinada por dosagens plasmática e urinária de norepinefrina bem como em nervo fibular.[13] Esta alteração no sistema nervoso autônomo contribui para a diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca e o aumento da variabilidade da pressão arterial.

Disfunção endotelial

Diversos estudos na literatura demonstraram por meio de técnicas invasivas e não invasivas de que há disfunção endotelial em pacientes com SAOS sem outras comorbidades,[14,15] sendo que esta disfunção tem correlação com a gravidade da SAOS. Embora não se conheçam os mecanismos exatos envolvidos na disfunção endotelial promovida pela SAOS, sabe-se que há participação de espécies reativas de oxigênio e da inflamação.[16] Estes fenômenos promovem menor biodisponibilidade de óxido nítrico, paralelamente a uma maior produção de substâncias vasoconstritoras. De fato, ní-

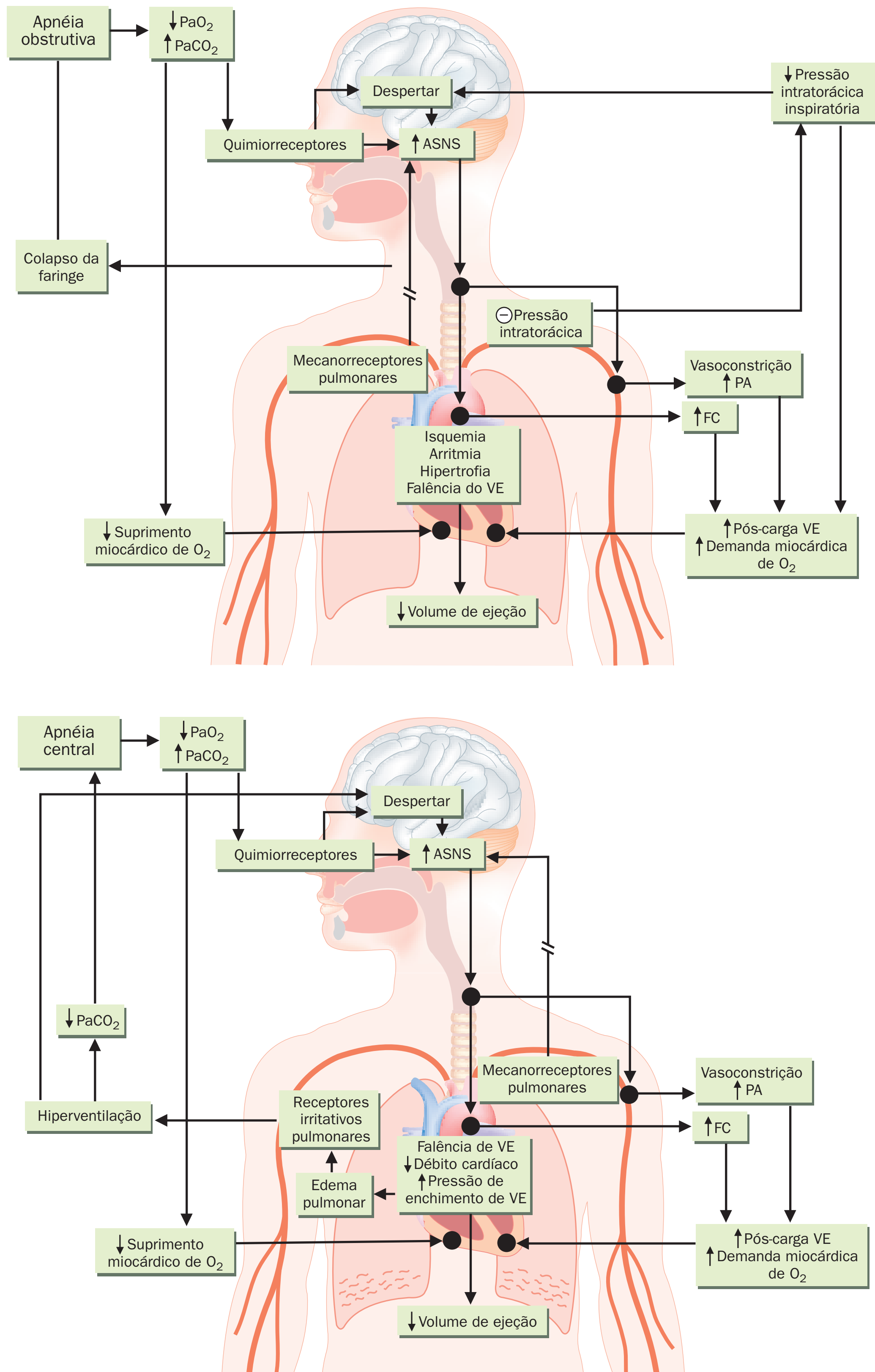


Figura 2. Conseqüências agudas da apnéia do sono obstrutiva (A) e conseqüências agudas da apnéia do sono central (B).

veis aumentados de endotelina, vasoconstritor de ação prolongada, têm sido detectados em portadores de SAOS com diminuição significante após uso do CPAP.[17] Os níveis plasmáticos da endotelina-1 têm se correlacionado com as alterações da pressão arterial sistólica e da saturação da oxi-hemoglobina.[17] Em contraste, o óxido nítrico, cuja ação vasodilatora é bem conhecida, encontra-se reduzido em portadores de SAOS[18] e aumentado com o uso do CPAP.[19]

A disfunção endotelial tem sido implicada na patogênese da aterosclerose.[20] A lesão endotelial promove, além da vasoconstrição, proliferação celular anormal e hipercoagubilidade que podem contribuir para o surgimento e a progressão da aterosclerose.

Inflamação

A SAOS está associada com um aumento na produção de marcadores inflamatórios, destacamente a proteína C reativa,[21] bem como no aumento da expressão de moléculas de adesão endoteliais (ICAM-1, VCAM-1)[22] e interleucinas (destacadamente a IL-6).[23] Apesar dos mecanismos precisos ainda não serem totalmente conhecidos, acredita-se que a hipóxia intermitente desencadeie a produção de uma cascata inflamatória, que por sua vez contribui para o surgimento e a progressão da aterosclerose.

Estresse oxidativo

Diversos estudos demonstraram aumento de marcadores do estresse oxidativo e que o tratamento com o CPAP promove redução significante destes marcadores.[24] Mais recentemente, um estudo demonstrou que o uso de anti-oxidantes em pacientes com SAOS revertia a disfunção endotelial, sugerindo que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio seja um importante mecanismo envolvido na disfunção endotelial verificada nestes pacientes.[25] A hipóxia intermitente associada ao aumento na produção de radicais livres de oxigênio e a lesão por reperfusão da parede vascular concorrem para precipitar ou acelerar a formação de placas ateroscleróticas e proliferação da musculatura vascular.

Resistência à insulina

A interação da SAOS sobre a glicemia e a insulina não são ainda muitos claros, já que existe forte influência da obesidade como fator de confusão sobre os parâmetros metabólicos. No entanto, estudos recentes têm demonstrado uma relação independente entre a resistência à insulina e a SAOS.[26-28] O estudo de Ip et al.,[27] que incluiu 14 pacientes com SAOS e 12 controles (pareados para idade e peso), demonstrou que a insulina e a glicemia eram mais elevadas nos pacientes com SAOS do que nos controles. A medida do HOMA (*homeostasis model assessment for insulin resistance*), parâmetro que avalia a resistência periférica a insulina, também se encontrava mais elevada na SAOS. Entre os fatores que concorriam para a resistência à insulina, a obesidade foi o maior determinante; no entanto, o índice de apnéia e hipopnéia (IAH) e a saturação mínima também foram fatores independentes para a resistência à insulina. O estudo inicial de Punjabi et al.[28] também corroborou estes achados, sendo que a intolerância a glicose se correlacionava com intensidade da dessaturação de O_2. Além disto, estes autores também encontraram que quanto maior o IAH pior era a resistência à insulina. Resultados semelhantes foram confirmados no Sleep Heart Health Study.[29]

Desta forma, estes dados sugerem que a SAOS pode levar ao desenvolvimento ou agravamento do diabete melito tipo 2.

Complicações cardiovasculares da SAOS

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Conforme já discutido, a relação entre a SAOS e a HAS se deve, em grande parte, ao fato de a SAOS servir como um modelo de ativação simpática persistente, com diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiperresponsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e água que podem contribuir para a elevação da pressão arterial.

Atualmente, há dados suficientes na literatura para considerar a SAOS como uma causa secundária de HAS.[30] Muitas correlações iniciais vieram de estudos epidemiológicos, inicialmente com desenho do tipo caso-controle, e posteriormente com a realização de coortes prospectivas com seguimento prolongado dos pacientes com SAOS. Em um destes estudos, 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de Wisconsin responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Realizou-se análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para doença cardiovascular como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presente no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, mostrou-se uma associação causal entre presença de SAOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento, que foi independente de outros fatores de risco.[31] Além disso, os autores observaram uma relação dose-resposta entre o IAH e o risco de aparecimento da hipertensão arterial (Figura 3). Dados desta coorte detectaram aumento de três vezes no risco de hipertensão durante o seguimento de 4 anos independente de outras doenças. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos.[32,33]

Pacientes com SAOS apresentam repetitivos aumentos da pressão arterial associados aos episódios de apnéia e, com freqüência, são considerados como *non-*

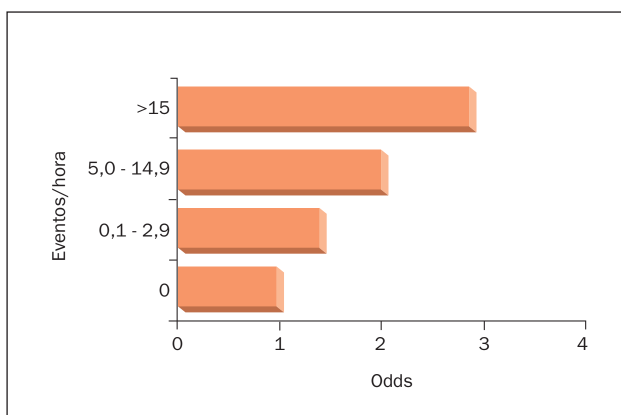


Figura 3. Efeito dose-resposta do IAH sobre a razão de chances (odds) de aparecimento de HAS no seguimento de 4 a 8 anos de pacientes com SAOS, sem outras doenças associadas. Modificado de: Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342:1378-84.

dippers, em decorrência de não haver queda apropriada da pressão arterial durante a noite. Este padrão é considerado de risco aumentado para o surgimento de doença cardiovascular.

Outro ponto importante é que a maioria dos pacientes hipertensos com SAOS não tratada tem níveis pressóricos elevados, a despeito do uso de muitos agentes anti-hipertensivos. Desta forma, em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento, a SAOS pode se constituir em uma das principais causas de ausência de resposta ao tratamento anti-hipertensivo.[6] Conforme será visto adiante, o tratamento específico da SAOS tem impacto significante na redução da pressão arterial.

Hipertensão pulmonar

Evidências recentes sugerem que SAOS é uma causa secundária de hipertensão pulmonar, independente de qualquer outro fator de risco (incluindo a obesidade e a doença pulmonar obstrutiva crônica). Estima-se que a prevalência de hipertensão pulmonar em pacientes com SAOS varie de 15% a 70% dependendo do critério utilizado para o diagnóstico e do critério de exclusão adotado.[34] Em geral, a hipertensão pulmonar é leve embora haja formas graves que resultam em *cor pulmonale* (característica da síndrome de Pickwickian). Particularmente em situações de hipertensão pulmonar grave, deve-se investigar a presença de doença pulmonar crônica associada.

Embora não haja consenso, há dados sugerindo que quanto maior é o IAH, maior é a pressão arterial pulmonar.[35] A importância clínica destes achados é que a presença de hipertensão pulmonar aumenta a pós-carga do ventrículo direito promovendo o aumento do consumo miocárdico de oxigênio.

Os mecanismos que estão envolvidos na elevação da pressão pulmonar são vários e incluem a hipoxemia, hipercapnia, alterações na pressão intratorácica, disfunção endotelial e remodelamento vascular (hipertensão pulmonar pré-capilar), bem como a hipertrofia ventricular esquerda e a disfunção diastólica (hipertensão pulmonar pós-capilar). A persistência de muitas destas alterações durante a vigília ajudam a explicar a manutenção da hipertensão pulmonar a despeito da ausência de hipoxemia.

Arritmias

A maioria das arritmias ocorre em pacientes com SAOS moderada a grave. A arritmia mais observada em pacientes com SAOS consiste na variação cíclica da freqüência cardíaca. Esta arritmia é caracterizada por bradicardia progressiva durante o período de apnéia com subseqüente taquicardia durante o período de retorno da respiração. Em geral, a bradicardia começa com o início da apnéia com uma intensidade proporcional ao grau de hipoxemia e reflete uma mudança no tônus autonômico. Evidências mostram que cerca de 80% das bradicardias associadas à apnéia acontecem durante o sono REM, mostrando a vulnerabilidade do coração às influências autonômicas durante esta fase do sono. O mecanismo de taquicardia pós-apnéia é provavelmente causado pela combinação do microdespertar e pela inibição do vago pelo reflexo de insuflação pulmonar que resulta em aumento da freqüência cardíaca, diminuição da resistência vascular periférica e broncodilatação. A taquicardia não é sustentada provavelmente por retorno da influência parassimpática assim que a respiração retorna.[36]

As ectopias ventriculares têm sido relatadas de forma muito mais freqüente em pacientes com SAOS do que em pessoas sem esta condição clínica,[37] embora a incidência de taquicardia ventricular não sustentada seja semelhante à da população geral. Em pacientes portadores de cardiodesfibrilador implantável para a reversão de arritmias malignas, o número de choques realizados não foi estatisticamente semelhante ao observado em pacientes com SAOS, apnéia central e em pacientes sem estas condições.[38] Também é infreqüente a presença de potenciais tardios ventriculares, um fator de risco para o surgimento de arritmias malignas. Outras arritmias que têm sido relacionadas com a SAOS incluem a pausa sinusal e o bloqueio atrioventricular de 2º grau, Mobitz II.[39]

Evidências consistentes sugerem que pacientes com SAOS desenvolvem mais fibrilação atrial do que pessoas sem SAOS, independente de qualquer outro fator de risco, incluindo a obesidade.[40] Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pela maior ocorrência de fibrilação atrial, destaca-se a evidência de remodelamento atrial promovido pela SAOS. Pacientes com SAOS, mesmo na ausência de hipertensão arterial, apresentam

aumento no tamanho atrial, conhecido fator que aumenta a predisposição para a ocorrência de arritmias.[41]

Aterosclerose, doença coronária e acidente vascular cerebral

Há interesse crescente na literatura da possível relação entre a SAOS, a aterosclerose, a doença coronária e o acidente vascular cerebral. Recentemente têm sido descrito na literatura que pacientes com SAOS apresentam aceleração no processo de aterosclerose. Em uma destas evidências, Drager et al.[42] descreveram de forma pioneira a ocorrência de sinais precoces de aterosclerose (aumento da rigidez arterial, aumento da espessura íntima-média da carótida e do diâmetro da carótida) em pacientes aparentemente saudáveis com SAOS grave, isto é, que não apresentavam fatores de risco como hipertensão arterial, diabete e tabagismo. Além disto, houve correlação entre a gravidade dos marcadores de aterosclerose com a gravidade da SAOS.

No que diz respeito à doença coronária, até o momento as evidências são relativamente escassas e baseadas em uma relação de associação e não de uma relação causal. Estima-se que a prevalência de doença coronária nos pacientes com SAOS esteja em torno de 25%, sendo esta porcentagem mais alta nos pacientes com SAOS moderada e grave.[43] Já a prevalência da SAOS em pacientes com doença coronária é estimada em 30%.[44,45] A importância do reconhecimento da SAOS é respaldada por evidências sugerindo que a SAOS pode contribuir tanto para a progressão da doença coronária, quanto para a instabilização de uma doença coronária estabelecida. Neste sentido, estudos com registros simultâneos da polissonografia e do eletrocardiograma demonstraram a ocorrência de episódios de isquemia noturna em pacientes com SAOS, sendo mais comum durante o sono REM, fase em que os eventos respiratórios são mais comuns.[46] De forma interessante, o tratamento com o CPAP promoveu redução dos eventos isquêmicos noturnos.

Outro dado interessante é o que refere à carga aterosclerótica coronária. Em um estudo, o escore de Gensini, indicador da gravidade da aterosclerose coronária, foi maior em apnéicos com eventos de dessaturação > 5 eventos/hora de sono (evento de dessaturação: queda na Sat. O_2 > 3% com duração de no mínimo 10 seg.) do que nos não dessaturadores.[47] Outro estudo que avaliou a relação entre a SAOS e a doença coronária foi o Sleep Heart Health Study,[48] que revelou que a razão de chance para o desenvolvimento de insuficiência coronária foi de 1,27 naqueles indivíduos com IAH > 11 eventos/hora, sugerindo ser a SAOS um fator independente para a doença coronária.

Com relação ao acidente vascular cerebral (AVC), estudos têm sugerido que a SAOS está associada a ocorrência de AVC e morte, sendo que a prevalência desta síndrome no AVC pode chegar a 60%[49,50] em comparação com 2% a 4% na população de meia idade. No entanto, poucos estudos avaliaram o papel da SAOS como fator de risco independente para estes desfechos após ajustar para outros fatores de risco. Yaggi et al.,[51] num estudo observacional de coorte incluindo 1.022 pacientes, dos quais 68% apresentavam SAOS, sendo o IAH > 5, e 32% eram os controles com IAH < 5 eventos/hora. A apnéia do sono foi independentemente associada à AVC e morte (OR: 2,24) após ajustar para os fatores confundidores (idade, sexo, raça, IMC, diabete melito, hiperlipidemia, fibrilação atrial e HAS.

SAOS e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

A relação entre SAOS e ICC começou a ser despertada pelo achado de importantes estudos epidemiológicos. No Sleep Heart Study, estudo que envolveu mais de 6.000 homens e mulheres, foi evidenciado que a presença da SAOS aumentou em 2,38 vezes a probabilidade de um indivíduo ter ICC, independente de outros fatores de risco.[52] Um estudo recente mostrou que a presença da SAOS em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida está associada com um aumento da mortalidade no seguimento médio de 3 anos.[53] Como já visto, o substrato fisiopatológico para o estabelecimento desta relação baseia-se no impacto da ativação simpática persistente em detrimento da inibição vagal do sistema cardiovascular em geral, bem como os efeitos deletérios do aumento da sobrecarga e da hipóxia sobre o miocárdio. Neste sentido, as conseqüências da ativação crônica do sistema simpático incluem a necrose do miócito, apoptose, *down regulation* e dessenbilização do receptor b-adrenérgico, arritmogênese e aumento das taxas de mortalidade.[54] Estímulo nos nervos simpáticos do território renal promove a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como a retenção de sódio e líquido. O comprometimento do barorreflexo e do controle da freqüência cardíaca são achados adicionais que cooperam para o aumento do risco de morte súbita nestes pacientes.[55] Em contraste com o que acontece em pacientes com ICC isolada, a presença conjunta da SAOS coopera para amplificar os distúrbios do controle cardiovascular também durante o sono. Portanto, torna-se uma combinação altamente desfavorável para gerar piora da função ventricular, surgimento de arritmias e, por conseqüência, piora da sobrevida.[56]

SAOS e morte súbita

O risco de eventos cardiovasculares na população geral é significativamente maior nas primeiras horas da manhã após o despertar (em geral, entre as 6 horas da manhã e o meio-dia). Existem muitas explicações para justificar este padrão. O aumento dos eventos durante a manhã pode ser explicado em parte por mudanças no comportamento da atividade simpática, alterações circadianas do barorreflexo, aumento da coagubilidade e de anormalidades eletrofisiológicas. Recentes evidên-

cias mostraram que o padrão circadiano de eventos cardiovasculares na SAOS é diferente da população em geral. Neste sentido, Gami et al.[57] avaliaram 112 pacientes com SAOS que tiveram quadro de morte súbita de origem cardíaca. Diferente da população em geral, estes autores observaram que pacientes com SAOS morrem mais no período da meia-noite às 6 horas da manhã do que no período da manhã. Além disto, estes autores observaram que quanto mais grave a SAOS, maior a chance de o indivíduo ter morte súbita de madrugada do que em relação aos outros períodos. Estes dados sugerem que os eventos respiratórios durante a noite podem desencadear a ocorrência de doenças cardiovasculares, tais como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral em pacientes suscetíveis.

Tratamento

Medidas gerais

A perda ponderal é absolutamente desejável, entretanto, não está bem estabelecida qual a redução de peso necessária para reverter o quadro. Alguns estudos referem que modestas perdas de peso podem ser suficientes para a melhora significativa SAOS.[58] Neste sentido, Peppard et al. mostraram que 10% de perda de peso promove redução de 26% no IAH.[59]

Evitar o decúbito supino durante o sono e, se for o caso, o tratamento das endocrinopatias associadas (hipotireoidismo, acromegalia) pode ter benefícios. Dentre todos os medicamentos que foram utilizados no passado para o tratamento da SAOS, nenhum destes se mostrou claramente eficaz.

Pressão positiva contínua em vias aéreas superiores

O grande impacto do tratamento da SAOS está na pressão positiva de vias aéreas superiores, reservado para os casos de doença moderada e grave, frente às evidências do seu benefício sobre os sintomas e as complicações cardiovasculares.

Diferentes aparelhos de pressão positiva em vias aéreas superiores estão disponíveis no mercado, entretanto o nome CPAP ficou consagrado pelo seu uso rotineiro, além de ser esta a modalidade de pressão positiva referida na maioria dos estudos. Por meio de máscara nasal ou oronasal, este aparelho gera pressão positiva constante durante a inspiração e a expiração, atuando como um *splint* pneumático nas vias aéreas superiores (Figura 5).

O CPAP deve ser usado todas as noites após ter sido estabelecida a melhor pressão terapêutica, idealmente obtida com a polissonografia para a sua titulação pressórica. Em geral, observa-se uma remissão da sonolência, das alterações cognitivas e melhora na qualidade de vida com o uso do CPAP pela normalização dos eventos respiratórios anormais, da saturação da oxi-hemoglobina e da estrutura do sono.[60,61] Como veremos a seguir, o CPAP promove também evidentes benefícios sobre as complicações cardiovasculares.

Efeito do CPAP nas complicações cardiovasculares

HAS

Becker et al.[62] estudaram 60 pacientes com SAOS moderada e grave, randomizando para receberem CPAP efetivo ou subterapêutico (com pressão ineficaz para corrigir a obstrução das vias aéreas durante o sono). Observou-se que a pressão arterial média reduziu tanto no período diurno quanto noturno em cerca de 10 mmHg com o tratamento efetivo do CPAP, fato este não observado no grupo CPAP subterapêutico (p=0,01; Figura 6). Apesar deste valor não parecer significativo, uma queda de cerca de 10 mmHg na pressão

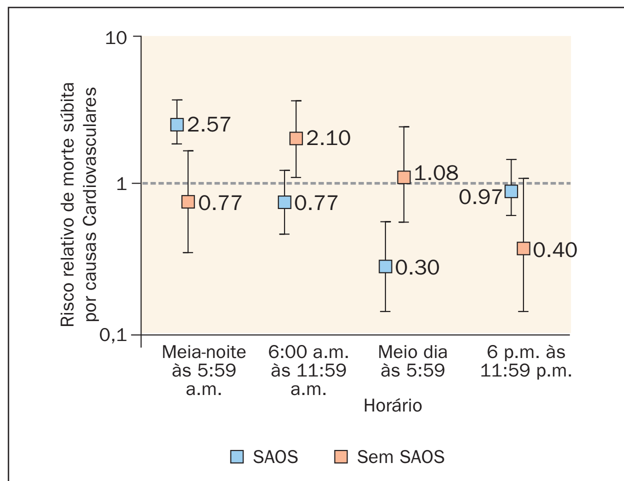


Figura 4. Risco relativo de morte súbita por causas cardiovasculares em pacientes com e sem SAOS.

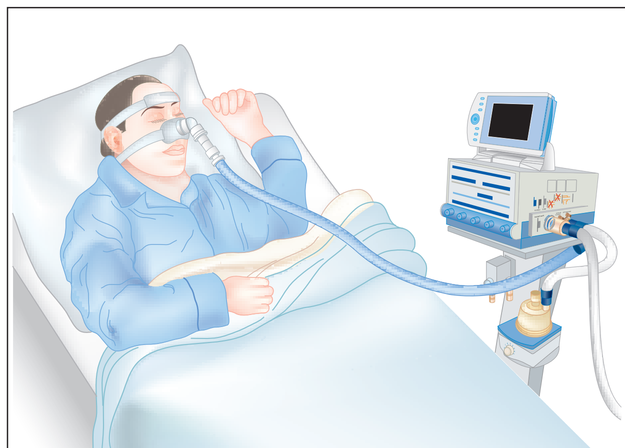


Figura 5. Paciente em uso de CPAP nasal.

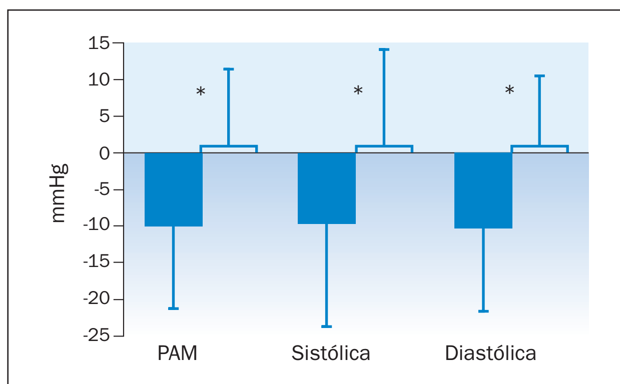


Figura 6. Mudanças na pressão arterial média (PAM), pressão sistólica e diastólica com tratamento com CPAP (barras preenchidas) ou com o CPAP subterapêutico (barras abertas).

Modificado de: Becker HF et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107(1):68-73.

arterial média pode promover uma redução significante de eventos coronários e cerebrovasculares. Dados semelhantes foram obtidos em outros estudos.[63]

Hipertensão pulmonar

Embora diversos estudos já tenham sugerido que o tratamento da SAOS com a traqueostomia[64] ou o uso do CPAP[65] promova redução da hipertensão pulmonar, somente recentemente estudos randomizados confirmaram de forma mais robusta estes dados. Neste sentido, Arias et al.[35] estudaram 23 pacientes com SAOS sem outras comorbidades randomizando para usarem o CPAP efetivo ou o sham-CPAP (funciona como um placebo, já que utiliza uma pressão insuficiente para a abertura das vias aéreas superiores). Os autores observaram uma redução significante na pressão pulmonar no grupo que usou o CPAP (28,9 ± 8,6 para 24,0 ± 5,8 mmHg; $P < 0,0001$), fato este não observado no grupo placebo.

Resistência a insulina e diabete melito

Quanto ao efeito do CPAP sobre o metabolismo da glicose, merece destaque o estudo de Babu et al.[66] Estes autores detectaram redução nos níveis da glicemia pós-prandial e da hemoglobina glicosilada, sugerindo ser o CPAP útil adjuvante no manejo de paciente com diabete melito e SAOS. Entretanto, estudos adicionais se fazem necessários para confirmar estes resultados.

Harsch et al. demonstraram que o uso do CPAP promove a melhora dos parâmetros de resistência à insulina já com apenas dois dias de uso da pressão positiva, mantendo-se após 3 meses.[67] Este efeito foi maior nos indivíduos não-obesos do que nos obesos. Esta melhora no padrão de resistência à insulina pode refletir a diminuição da atividade simpática observada com o uso do CPAP.

Aterosclerose

Até o momento, um único estudo avaliou o efeito do CPAP sobre a reversão de marcadores de aterosclerose.[68] Neste estudo, pacientes com SAOS grave sem outras comorbidades (incluindo tabagismo, hipertensão arterial e diabete) foram randomizados para receberem o CPAP por 4 meses ou permanecerem sem tratamento pelo mesmo período (grupo controle). Pacientes randomizados para o CPAP apresentaram redução significante de marcadores precoces de aterosclerose, incluindo a espessura íntima-média da carótida e da rigidez arterial. Nenhuma alteração ocorreu no grupo controle, da mesma forma que nenhuma alteração foi observada no índice de massa corpórea e nos níveis de colesterol. De forma interessante, as alterações dos marcadores de aterosclerose se correlacionaram com uma melhora dos marcadores inflamatórios e da atividade simpática. A importância deste estudo, embora tenha envolvido pequeno número de pacientes, foi a de demonstrar o papel da SAOS como um fator de risco independente para a aterosclerose. Isto fornece subsídios fisiopatológicos para justificar a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular associada com o tratamento com o CPAP.

Doença coronária

O reconhecimento precoce e o tratamento da SAOS podem ser benéficos em termos de prevenção de eventos coronários. Em uma análise retrospectiva com seguimento de sete anos, foi encontrada uma redução no risco relativo de doença coronária aguda nos pacientes que foram tratados efetivamente com o CPAP.[69] Por outro lado, em um grupo de pacientes com doença coronária estabelecida seguidos por cinco anos, a mortalidade foi mais alta no subgrupo de pacientes com SAOS.[70] Se por um lado não há evidências sugerindo que as medicações utilizadas na doença coronária possam piorar a gravidade da SAOS, a utilização de nitrato não parece reduzir o número de episódios isquêmicos associados com a apnéia.[71]

Fibrilação atrial

Em um estudo randomizado, foi observado que o tratamento com o CPAP promoveu redução da recorrência da fibrilação atrial no seguimento de 1 ano em pacientes com fibrilação atrial que foram devidamente revertidos no pronto-atendimento.[72]

Insuficiência cardíaca

Em um estudo, pacientes com SAOS e ICC que foram randomizados para receberem CPAP, observou-se redução significativa da freqüência cardíaca diária, na pressão arterial sistólica e no aumento da fração de ejeção ventricular após 1 mês de tratamento, independente do tratamento medicamentoso para ICC. Em contraste, no grupo que foi randomizado como grupo controle, tal benefício não foi observado.[73] Há evidências de que a melhora na função ventricular promovida pelo CPAP está relacionada com uma redução no metabolismo oxidativo do miocárdio.[74]

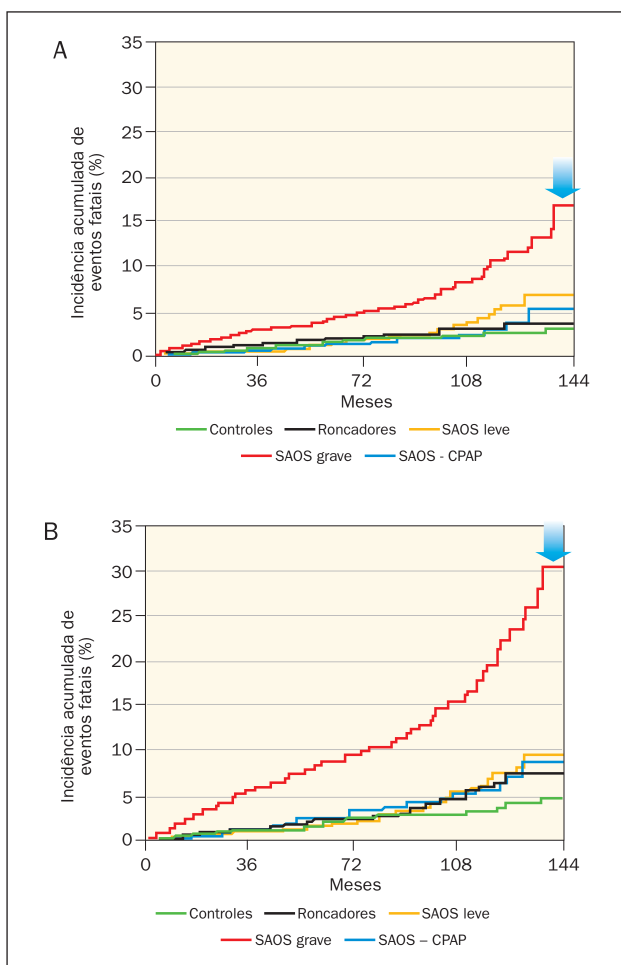


Figura 7. Incidência acumulada de eventos cardiovasculares fatais (A) e não fatais (B) em pessoas saudáveis, roncadores (sem SAOS), SAOS leve, SAOS grave e em pacientes com SAOS grave tratados com o CPAP.
Modificado de: Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365(9464):1046-53.

Morbidade e mortalidade cardiovascular

O estudo mais representativo desta área foi um estudo observacional com seguimento de 10 anos mostrando que o tratamento com o CPAP promoveu redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em relação ao grupo de pacientes com SAOS que permaneceram sem tratamento.[75]

Limitações do CPAP

Apesar das inúmeras evidências dos benefícios do tratamento com aparelhos de pressão positiva, sua adesão compromete sua eficácia terapêutica em longo prazo. Define-se adesão o uso regular de pelo menos 5 horas/noite; cerca de 50% dos pacientes obtém este padrão de uso.

Concorrem para o uso regular do CPAP: a gravidade da doença, os programas de educação, o tratamento dos efeitos colaterais e o uso de umidificador aquecido acoplado ao aparelho. Os efeitos adversos são, em geral, mínimos, mas freqüentes (80% dos casos) e estão relacionados ao uso da máscara (lesões de pele) e ao nível pressórico do aparelho (sintomas nasofaríngeos, aerofagia), podendo ser adequadamente abordados e raramente levam a interrupção do tratamento.

Efeitos adversos graves do CPAP são raríssimos e descritos como relatos de casos, a saber o pneumoencéfalo e o pneumomediastino. É provável que tais complicações tenham ocorrido na presença de fístula liquórica e bolhas enfisematosas. Quanto os sintomas nasais são importantes e se agravam com a pressão positiva, assim é fundamental que se avalie a necessidade da correção cirúrgica (septoplastia, turbinectomia) para otimizar este tratamento. Os programas educacionais e o tratamento dos efeitos adversos devem ser feitos no início deste tratamento (primeiro mês) e por profissionais experientes. Recomenda-se avaliar o paciente com 15 a 30 dias, aos 3 meses e, posteriormente, a cada 6 a 12 meses, dependendo do caso.

Outros tratamentos

Aparelhos intra-orais e cirurgias

No que se refere ao tratamento com aparelhos orais e ao tratamento cirúrgico (exceto para a traqueostomia), faltam evidências de seus benefícios sobre o sistema cardiovascular.

Diferentes aparelhos orais estão disponíveis no mercado e com mecanismos de ação diferentes sobre a via aérea superior, seja aumentando o espaço posterior da via aérea superior pelo avanço da posição lingual (anteriorizando a mandíbula ou retendo a língua) seja levantando o palato. Sua indicação se faz para os casos

de ronco primário e SAOS de leve intensidade e excepcionalmente nos casos de grau moderado a grave quando da não adaptação ao CPAP nasal. Comparado com o CPAP, é menos eficaz, entretanto melhor tolerado. Como já referido, faltam evidências quanto ao benefício dos aparelhos intra-orais sobre as complicações cardiovasculares, sendo que somente dois estudos estão disponíveis na literatura avaliando seus efeitos sobre a pressão arterial sistólica: Gotsopoulos et al.[76] detectaram redução da pressão arterial em apnéicos tratados com aparelho intra-oral por quatro semanas observando-se queda de 3 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica diurna quando comparado com o controle.

Dentre as cirurgias propostas para o tratamento da SAOS, a traqueostomia é o único procedimento cirúrgico com eficácia assegurada, devendo ser indicada nos casos graves e com urgência terapêutica em que não foi possível a opção de uso do CPAP. Tem benefícios sobre as complicações cardiovasculares, tais como na redução da arritmia e da pressão arterial em pacientes hipertensos, bem como sobre a melhora das trocas gasosas pulmonares.[77] Em adultos, os demais procedimentos cirúrgicos, como a uvulopatolofaringoplastia, o avançamento do geni-hiodeo e as glossectomias, apresentam resultados controvertidos, cuja eficácia tem sido avaliada com pouco rigor. Na prática clínica na vigência de obstrução nasal importante, as cirurgias nasais deverão ser indicadas com o propósito de viabilizar o uso do CPAP nasal ou dos aparelhos orais, no entanto, não têm efeito curativo sobre a SAOS. Quando da presença de obstrução nasal significativa, há necessidade do uso de máscaras faciais acopladas ao CPAP mais desconfortáveis e concorrendo para a menor adesão ao uso da pressão positiva.

Já em crianças, há evidências dos benefícios da amigdalectomia e adenoidectomia no tratamento da SAOS, considerando que nestes casos há hipertrofia destes tecidos. Como as complicações cardiovasculares da SAOS em crianças são menos estudadas, faltam estudos avaliando o impacto destes procedimentos a longo prazo no sistema cardiovascular.

Em conclusão, na vigência de complicações cardiovasculares da SAOS, nenhum procedimento cirúrgico das vias aéreas superiores (exceto para as traqueostomia) nem os aparelhos intra-orais deverão ser indicados.

ICC e apnéia central

O tratamento deve ser direcionado para os fatores que possam estar associados com os eventos respiratórios. A presença da apnéia central deve alertar o médico para a necessidade de otimização do tratamento da insuficiência cardíaca com vasodilatadores, diuréticos, b-bloqueadores etc. Nos pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam indicação de uso de marcapasso com ressincronização cardíaca, a melhora da função ventricular por esta forma de tratamento também está associada com a melhora da apnéia central.[78] Nos casos em que houver indicação, o transplante cardíaco promove resolução da apnéia central.[79]

A teofilina pode ser usada,[80] por ser um estimulador da respiração ao competir no sistema nervoso central com a adenosina, um conhecido depressor respiratório. Outro efeito atribuído à teofilina é o seu efeito inotrópico positivo. A dose recomendada é de 3,3 mg/kg duas vezes ao dia. A acetazolamida é uma outra opção por estimular o centro respiratório ao produzir uma acidose metabólica. A dose recomendada é de 3,5 mg/kg 1 hora antes de deitar. Oxigênio em doses baixas (entre 2 e 3 l/min) pode ser útil ao prevenir a hiperventilação e corrigir a hipoxemia.[81]

O CPAP deve ser usado se as medidas acima descritas não forem suficientes para a supressão dos eventos respiratórios. Outra opção terapêutica consiste no uso do *bilevel positive airway pressure* (BIPAP). Embora esta última modalidade terapêutica seja bastante utilizada, ela não mostrou benefícios claros em relação ao uso do CPAP, além de ter um custo mais elevado. Recentemente, foi introduzida a servoventilação adaptativa, que consiste em um suporte ventilatório variável que se adapta dependendo da fase respiratória, sendo maior nos períodos de apnéia e menor nos períodos de hiperventilação. Aparentemente, este modo de ventilação é promissor ao oferecer melhor conforto para o paciente, melhora da arquitetura do sono e melhor supressão dos eventos respiratórios do que o CPAP e o BIPAP. Entretanto, novos estudos são ainda necessários para a compreensão do real papel desta forma de tratamento.

O impacto do CPAP na apnéia central foi testado no CANPAP trial.[82] Neste estudo multicêntrico, pacientes com insuficiência cardíaca com tratamento otimizado (incluindo o uso de ,-bloqueadores) e apnéia central foram randomizados para usarem o CPAP ou permanecerem sem tratamento. Após o seguimento médio de 2 anos, não houve diferenças entre os grupos com relação à sobrevida. No entanto, verificou-se que boa parte dos pacientes não apresentou supressão dos eventos respiratórios durante o sono. Em uma recente sub-análise deste estudo,[83] pacientes que usaram o CPAP com supressão dos eventos respiratórios apresentaram maior sobrevida do que os pacientes que não trataram e os pacientes que não obtiveram a supressão dos eventos respiratórios com o CPAP, mostrando a importância do tratamento efetivo dos eventos respiratórios do tipo centrais.

Considerações finais

As evidências atuais sugerem de forma clara que os distúrbios do sono contribuem de forma independente para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovas-

cular e que o tratamento pode trazer benefícios a curto e a longo prazo. Conforme exposto, apesar de serem situações clínicas comuns – especialmente em pacientes cardiopatas –, a SAOS e a apnéia central são ainda muito pouco valorizadas e conseqüentemente subdiagnosticadas pelos cardiologistas. Portanto, dentre as perspectivas futuras desta importante área da Medicina estão a necessidade de maior divulgação do conhecimento com conseqüente aumento da suspeita clínica e tratamento adequado, visando a redução do risco cardiovascular.

Resumo

Os distúrbios respiratórios do sono, particularmente a SAOS, constituem atualmente um problema de saúde pública não só pela sua prevalência, mas também pelas repercussões na qualidade de vida e conseqüências cardiovasculares. No entanto, seu diagnóstico é com freqüência subestimado e por vezes interpretado como decorrente da progressão da idade. Há evidências claras de que a SAOS exerce repercussões importantes sobre diversos sistemas, e aqui se destaca o cardiovascular. Atualmente, a SAOS é considerada uma causa secundária de HAS. Participa também ativamente no surgimento e/ou no agravamento de outras doenças como aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e acidente vascular cerebral. Inúmeras evidências demonstram que o tratamento da SAOS com o CPAP é efetivo em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular.

Com relação à apnéia central, as evidências sugerem que ela, além de refletir a gravidade da ICC, também sugira ser um marcador prognóstico independente de mortalidade.[84]

Bibliografia

1. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(12):1300-8.
2. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999;99(11):1435-40.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328(17):1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(9):1217-39.
5. Bhama JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Heart Surg Forum 2006;9(6):E813-7.
6. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens 2001;19(12):2271-7.
7. Sin DD, Fitzegard F, Paker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1101-6.
8. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999;22(5):667-89.
9. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107(12):1671-8.
10. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Dyken M, Phillips B, Somers V. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 1998;97:943-5.
11. Eisenberg E, Zimlichman R, Lavie P. Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. N Engl J Med 1990;322:932-3.
12. Somers V, Dyken M, Mark A, Abboud F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993;328:303-7.
13. Somers V, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.
14. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000;102(21):2607-10.
15. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(3):354-60.
16. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2007;3(4):409-15.
17. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999;17(1):61-6.
18. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. Thorax 2000;55(12):1046-51.
19. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6):2166-71.
20. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(2):168-75.
21. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2002;105(21):2462-4.
22. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1999;87(1):10-4.
23. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, Redline S. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. Arch Intern Med 2006;166(16):1725-31.
24. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003;7(1):35-51.
25. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, Schulz R. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(8):897-901.
26. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev 2005;9(3):211-24.
27. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resis-

tance. Am J Respir Crit Care Med 2002;165 (5):670-6.
28. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(5):677-82.
29. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004;160(6): 521-30.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-52.
31. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342(19):1378-84.
32. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ 2000; 320(7233):479-82.
33. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000;283(14):1829-36.
34. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. Thorax 2000;55(11):934-9.
35. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. Eur Heart J 2006;27(9):1106-13.
36. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. Heart 2004;90(3):347-52.
37. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. Chest 2000;118(3): 591-5.
38. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, Peter JH, Maisch B. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. Am J Cardiol 2000;86(6):688-92, A9.
39. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983;52(5):490-4.
40. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2007; 49(5):565-71.
41. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. Chest 2007;131:1379-86.
42. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(5):613-8.
43. Maekawa M, Shiomi T, Usui K, Sasanabe R, Kobayashi T. Prevalence of ischemic heart disease among patients with sleep apnea syndrome. Psychiatry Clin Neurosci 1998;52(2):219-20.
44. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336(8710):261-4.
45. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. Cardiology 1999;92(2):79-84.
46. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. J Am Coll Cardiol 1999;34(6):1744-9.
47. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. Chest 2003;124(3):936-41.
48. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. Cardiology 1999;92(2):79-84.
49. Shepertycky MR, Al-Barrak M, Kryger MH. Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome. 1. Effect of treatment on cardiovascular morbidity. Sleep Biol Rhythms 2003;1(1):15-28.
50. Kryger MH. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome. In: Fabiani M, editor. Surgery for snoring and obstructive sleep apnea syndrome. The Hague, The Netherlands: Kugler Publications; 2003. p. 47-61.
51. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005;353(19):2034-41.
52. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(1):19-25.
53. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;49(15):1625-31.
54. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A):72A-84A.
55. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ; ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarcton. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. Circulation 2001;103(16):2072-7.
56. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;49(15):1625-31.
57. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2005;352(12):1206-14.
58. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. Sleep 1996; 19(2): 104-15.
59. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000;284(23):3015-21.
60. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuos positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 343:572-5.
61. Wright J, Jonhs R., Watt I, Melville A, Sheldon T. Health Effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuos positive airway pressure. A systematic review of the research evidence. BMJ 1997;314: 851-60.
62. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:68-73.
63. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. Lancet 2001;359:204-10.
64. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, Dement WC. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-inducing apnea. Ann Intern Med 1978;89 (4):454-8.
65. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S,

Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. Respiration 2001;68(6):566-72.
66. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Arch Intern Med 2005;165(4):447-52
67. Harsch IA, Pour Schahin S, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. CPAP treatment rapidly improves Insulin Sensitivity in Patients with OSAS. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(2):156-62.
68. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of CPAP on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 2007;176 (7): 706-12.
69. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(2):159-65.
70. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(1):81-6.
71. Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. Chest 1997;111(2):387-93.
72. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. Circulation 2003 May 27;107(20):2589-94.
73. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2003;348(13):1233-41.
74. Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, Haddad H, Johnson CB, deKemp RA, Garrard L, Chen L, Williams K, DaSilva JN, Beanlands RS. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol 2007;49(4):450-8.
75. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365 (9464):1046-53.
76. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. Sleep 2004;27(5):934-41.
77. Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Feinberg I, Goldring RM. Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A reevaluation of the Pickwickian Syndrome. Chest 1986; 89:627-35.
78. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;44(1):68-71.
79. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. Chest 2003;124(5):1675-81.
80. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. N Engl J Med 1996;335(8):562-7.
81. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(2):234-7.
82. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. N Engl J Med 2005;353(19):2025-33.
83. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; for the CANPAP Investigators. Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure. A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation 2007;115:3173-80.
84. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49 (20):2028-34.

Capítulo 9

Doenças Imunológicas Inflamatórias e Risco Cardiovascular

Marcelo Chiara Bertolami
André Arpad Faludi
Dikran Armaganijan

Pontos-chave

- O desenvolvimento da aterosclerose envolve fatores genéticos, bem como outros fatores de risco adquiridos e modificáveis, incluindo tabagismo, dislipidemias, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Além disso, ficou claro que o sistema imunológico está envolvido na patogênese da aterosclerose.
- As **doenças auto-imunes** associam-se a taxas mais altas de morbidade e mortalidade cardiovasculares, particularmente secundárias à aterosclerose acelerada.
- Indivíduos portadores de lúpus têm prevalência de doença arterial coronária (DAC) que varia de 6% a 10%, sendo o risco de desenvolvimento de DAC quatro a oito vezes maior do que na população normal. Além disso, a ocorrência de infarto do miocárdio fatal é descrita em 3% a 25% dos indivíduos com LES.
- Vários tipos de envolvimento cardíaco podem ocorrer na artrite reumatóide. Entretanto, a doença isquêmica secundária à aterosclerose parece representar a maior causa de morte cardiovascular nessas populações.
- A artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome antifosfolípide apresentam risco aumentado de DAC. São caracterizadas também por aumento da prevalência dos fatores de risco e da extensão da aterosclerose subclínica. Entretanto, outros fatores dependentes da atividade da doença, da inflamação e das intervenções terapêuticas também são implicados na alta prevalência de aterosclerose e de suas complicações nessas doenças.

Introdução

A aterosclerose é a causa subjacente mais comum das doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, principais causas de morte em países ocidentais. Trata-se de um processo multifatorial que tem início na infância, mas que em geral se manifesta mais tarde na vida. O desenvolvimento da aterosclerose envolve fatores genéticos, bem como outros fatores de risco adquiridos e modificáveis, incluindo tabagismo, dislipidemias, hipertensão arterial e *diabete melito*. Além disso, ficou claro que o sistema imunológico está envolvido na patogênese da aterosclerose.[1] Ela tem sido cada vez mais considerada um processo inflamatório do sistema vascular mediado pelo sistema imunológico. A presença de macrófagos e linfócitos ativados nas placas ateroscleróticas suporta esse conceito.[2] A inflamação pode agravar a aterosclerose por vários mecanismos secundários à auto-imunidade, doenças infecciosas e a outras modificações pró-aterogênicas que ocorrem durante o estado inflamatório.

As doenças auto-imunes associam-se a taxas mais altas de morbidade e mortalidade cardiovasculares, particularmente secundárias à aterosclerose acelerada. Esse fenômeno pode ser atribuído aos fatores de risco tradicionais e ao uso de medicamentos como os corticosteróides, mas também pode ser resultado de outros mecanismos auto-imunes e inflamatórios agravados pelas doenças auto-imunes. Muitas destas apresentam aumento da prevalência das doenças cardiovasculares, bem como achados de aterosclerose subclínica avançada, que pode preceder o aparecimento de doença clínica e, portanto, ser alvo de identificação precoce e terapia preventiva.

Células do sistema imunológico podem ser encontradas nas placas ateroscleróticas, o que sugere que elas tenham papel no processo aterosclerótico. Sua migração

e ativação nas placas podem ser secundárias a vários estímulos, inclusive a agentes infecciosos.[3] Nas doenças auto-imunes, os componentes celulares nas placas ateroscleróticas secretam várias citocinas, incluindo muitas interleucinas, bem como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Existem muitas linhas celulares específicas reagindo com antígenos celulares específicos que podem modular a aterosclerose, agravando-a ou diminuindo sua extensão (pró-aterogênicos ou antiaterogênicos), por exemplo: resposta celular imune dirigida de forma específica contra as proteínas de choque (HSP), lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxLDL) e β_2-glicoproteína (β_2GPI), sugerindo envolvimento direto dessas moléculas na aterosclerose.[1]

Vários auto-anticorpos associam-se com a aterosclerose e suas manifestações em humanos. Animais são ótimos modelos para o estudo dos efeitos desses auto-anticorpos na aterosclerose. Assim, observou-se, por exemplo, em diferentes modelos animais, que anticorpos anticardiolipina, antiβ2GPI e anti-oxLDL estão aumentados em animais que desenvolveram aterosclerose em comparação a controles sem aterosclerose.[4]

Neste capítulo, é discutido o papel do sistema imunológico no desenvolvimento da aterosclerose, com foco nas doenças inflamatórias auto-imunes, muitas delas caracterizadas por aumento do risco de aterosclerose.

Envolvimento do sistema imunológico na aterosclerose

A aterosclerose é um processo patológico que afeta as paredes arteriais. É caracterizada pelo acúmulo de partículas lipídicas e células do sistema imunológico em regiões subendoteliais, levando ou não ao estreitamento do lúmen arterial e eventualmente ocorrendo ruptura da placa, com trombose sobreposta. Muitos componentes do sistema imunológico estão envolvidos no processo patológico subjacente ao desenvolvimento da aterosclerose: macrófagos que evoluem para células espumosas, células T, auto-anticorpos, auto-antígenos que são componentes das paredes arteriais, partículas de colesterol e citocinas que são secretadas pelas células no interior das placas ateroscleróticas, incluindo interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, interferon-γ e PDGF.[5] A resposta inflamatória sistêmica que caracteriza o processo aterosclerótico também envolve reagentes de fase aguda, tais como amilóide sérico A, fibrinogênio e proteína C reativa; aumento dos níveis desta última tem sido apontado como fator de risco independente para doença cardiovascular.[6]

Imunidade celular

O envolvimento de componentes celulares do sistema imunológico na aterosclerose tem sido mostrado por estudos que utilizaram vários modelos da doença em camundongos. Assim, a importância das células T foi enfatizada em estudo no qual a depleção das células T $CD4^+$ e T $CD8^+$ reduziu a formação de estrias gordurosas.[7] Além do provável efeito pró-aterogênico dos linfócitos em geral, estudos mostraram que linfócitos auto-reativos específicos são importantes.[8] Várias doenças auto-imunes são caracterizadas por condições mediadas por células tipo T HELPER 1 (T_H1) ou por células tipo T HELPER 2 (T_H2). Um estudo em camundongos sugeriu que as respostas auto-imunes associadas à aterosclerose mediadas pelos T_H1 sejam deletérias.[9]

Imunidade humoral

O reconhecimento de que os anticorpos anti-LDL oxidada têm papel na aterogênese foi levantado por vários estudos. Entretanto, ainda são necessárias mais investigações para completo entendimento do impacto clínico desses anticorpos.[10]

As proteínas de choque térmico (HSP) abrangem uma família de proteínas altamente conservadas em várias espécies, de bactérias até humanos. Estudos têm evidenciado que indivíduos portadores de aterosclerose apresentam níveis significativamente mais altos de anticorpos anti-HSP do que controles.[11] Além disso, George et al. mostraram que tanto a resposta imune celular como humoral estão envolvidas na promoção da aterogênese.[12]

Anticorpos antifosfolípide estão presentes em pacientes portadores da síndrome antifosfolípide, que é uma doença caracterizada por trombose vascular recorrente e abortamentos. Acredita-se que os anticorpos anticardiolipina, que são os mais prevalentes na síndrome antifosfolípide, tenham atividade pró-coagulante e pró-aterogênica.[10]

Aterosclerose em doenças inflamatórias auto-imunes

Até recentemente, a atividade e a gravidade inerentes ao processo de base eram as maiores causas de morte em portadores de doenças auto-imunes. Entretanto, com o desenvolvimento de melhores terapias, a longevidade desses pacientes aumentou e as seqüelas de longo prazo dessas doenças, tais como o excesso de aterosclerose e a doença arterial coronária, têm se tornado cada vez mais aparentes.[4]

A seguir, são descritos as principais doenças inflamatórias auto-imunes e o risco cardiovascular envolvido.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo de etiologia desco-

nhecida decorrente de alterações no sistema imunológico. Acomete de forma predominante mulheres em idade reprodutiva (9 mulheres para 1 homem), população comumente livre de doença aterosclerótica. Pode afetar qualquer órgão do corpo, em especial a pele, as articulações, o sangue e os rins. No que diz respeito ao aparelho cardiovascular, o lúpus pode causar pericardite com derrame pericárdico e mais raramente miocardite. Indivíduos portadores de lúpus têm prevalência de doença arterial coronária (DAC) que varia de 6% a 10%,[13] sendo o risco de desenvolvimento de DAC quatro a oito vezes maior do que na população normal. Além disso, a ocorrência de infarto do miocárdio fatal é descrita em 3% a 25% dos indivíduos com LES.[14] Autópsias realizadas em portadores de LES encontraram lesões ateroscleróticas significativas em mais de 50% dos pacientes, independentemente da causa *mortis*.[15] Além disso, há fortes evidências epidemiológicas e clínicas de que esses pacientes apresentam maior prevalência de diabete.[16]

Portanto, a aterosclerose pode ser uma complicação precoce no curso do lúpus eritematoso. Numerosos fatores predisponentes podem explicar esta ocorrência. Foi descrito nos portadores de LES maior número de fatores de risco cardiovasculares clássicos do que na população geral (hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabete, obesidade, fumo e sedentarismo).[16] Além disso, a interação desses fatores de risco com a própria doença e seu tratamento contribui para a elevada prevalência de aterosclerose. Todavia, vale ressaltar que a aterosclerose que acompanha o LES não pode ser atribuída apenas à maior prevalência desses fatores de risco. Um dos maiores preditores de aterosclerose nessa população é o uso da corticoterapia em altas doses e por período prolongado e a longa duração da doença.[17] Somam-se ainda novos fatores de risco que poderiam contribuir no desenvolvimento da doença aterosclerótica no LES.

Dentre eles destacam-se:

- marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, IL-6);
- moléculas de adesão;
- fatores imunológicos (aCL, anti -β_2GPI, anti-oxLDL e Ac anti-HSP);
- fatores de coagulação (fibrinogênio, PAI-1 e homocisteína);
- modificações lipídicas (lipoproteína(a) e redução de HDL-c).

Svenungsson,[18] estudando as artérias carótidas de 26 portadores de LES com doença cardiovascular (DCV) preexistente, 26 lúpicos sem DCV preexistente (grupo controle) e 26 indivíduos normais, encontrou placas em 65% dos portadores de LES com DCV, em 38% do grupo controle e em 11% da população normal (Figura 1). A presença de osteoporose, anticoagulante lúpico, altas doses cumulativas de esteróides, hipertrigliceridemia, aumento da α-1-anti-tripsina, LDL oxidada, lipoproteína (a), homocisteína e níveis baixos de HDL-colesterol foi associada mais comumente com a ocorrência da DCV. Roman et al.,[19] pelo ultra-som das artérias carótidas em estudo caso-controle de 197 pacientes com LES e 197 pacientes no grupo controle, descreveram o achado de placas em 37% dos indiví-

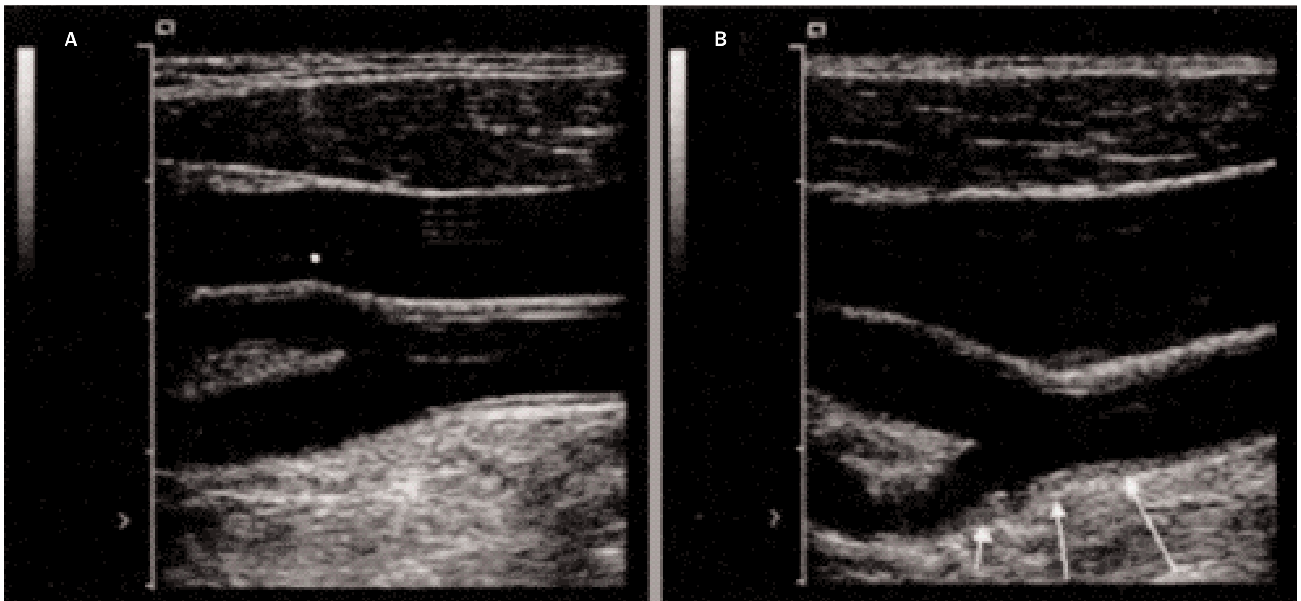


Figura 1. Espessura da camada íntima-média (EIM) da artéria carótida comum em indivíduo normal (A) comparado com aumento da EIM com placa aterosclerótica hiperecogênica (B) em portador de LES (seta).

duos com LES e em somente 15% na população normal. Também foi descrita maior extensão de calcificação coronária pela coronariotomografia em portadores de LES do que indivíduos normais.[20]

Artrite reumatóide

Portadores de artrite reumatóide têm redução da expectativa de vida, com taxas de mortalidade variando de 0,87 a 3,0.[21] A doença cardiovascular representa a maior causa de morte tanto em coortes clínicas ou baseadas em comunidades de populações portadoras de artrite reumatóide.[21,22] Ademais, há evidências mostrando que mecanismos que determinam aumento da mortalidade cardiovascular estão presentes de modo muito precoce na história natural da doença.[22] Diversos tipos de envolvimento cardíaco podem ocorrer na artrite reumatóide. Entretanto, a doença isquêmica secundária à aterosclerose parece representar a maior causa de morte cardiovascular nessas populações.[21,23] O fumo é fator de risco para o desenvolvimento da artrite reumatóide e tem relação dose dependente tanto com a gravidade da doença quanto com a produção do fator reumatóide.[24] Entretanto, diferentes estudos falharam em identificar o fumo como preditor da mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de soropositividade para artrite reumatóide e poliartrite inflamatória.[25] O tratamento da artrite reumatóide e o estilo de vida dos pacientes podem favorecer a inatividade física, a hipertensão, o diabete e a obesidade, mas não há clara evidência de que esses fatores estejam implicados na aterosclerose acelerada da artrite reumatóide.[21,23] O metotrexate, largamente utilizado no tratamento da artrite reumatóide, aumenta os níveis de homocisteína, novo fator de risco para doença cardiovascular na população geral, potencialmente modificável.[26] A suplementação concomitante com folato durante o tratamento com metotrexate previne o aumento da homocisteína e, sobretudo, reduz a mortalidade cardiovascular em portadores de artrite reumatóide.[26]

Dados sobre dislipidemia na artrite reumatóide são conflitantes, e os achados mais convincentes (diminuição do HDL-colesterol e aumento das LDL pequenas e densas) parecem ser secundários à inflamação crônica ao invés de dependerem de alteração metabólica primária presente na artrite reumatóide.[21]

A artrite reumatóide por si só parece representar significante fator de risco para aterosclerose precoce e desenvolvimento de doença cardiovascular.[25] Nesse sentido, várias investigações epidemiológicas, clínicas e laboratoriais sugeriram que inflamação crônica e desregulagem imunológica, que caracterizam a artrite reumatóide, têm papel fundamental na aceleração da aterosclerose.[21-23] Como as articulações na artrite reumatóide, as placas ateroscleróticas são caracterizadas por aumento da expressão de moléculas de adesão e pela abundância de células secretoras de citocinas pró-inflamatórias atraídas pelo endotélio ativado e quimocinas. É provável que a liberação de vários tipos de mediadores capazes de quebrar o colágeno, como as metaloproteinases, desempenhe papel fundamental na desestabilização das placas ateroscleróticas, bem como na erosão das cartilagens e ossos nas articulações dos portadores de artrite reumatóide.[4] De acordo com essas observações, é possível que a inflamação crônica sistêmica que caracteriza a artrite reumatóide possa ser o gatilho para as ocorrências precoces que aceleram o desenvolvimento da aterosclerose difusa. Foi demonstrado que o excesso de mortalidade cardiovascular ocorre de forma prevalente em portadores de artrite reumatóide com doença mais difusa, com envolvimento pulmonar e vasculite, que apresentam marcadores de inflamação sistêmica.[27] Embora isto suporte o envolvimento da vasculite reumatóide na promoção da aterosclerose, há várias linhas de evidência sugerindo que a disfunção, em vez do fenótipo portador da vasculite difusa, seja o achado principal que leva à disfunção endotelial precoce na artrite reumatóide. Anormalidades funcionais do endotélio foram descritas em diferentes coortes de portadores de artrite reumatóide, independentemente da idade, da duração da doença, do grau de sua atividade ou soropositividade.[28,29] Embora diferentes fatores possam alterar a homeostase do endotélio, dados suportam a visão de que a função endotelial anormal na artrite reumatóide esteja essencialmente ligada à inflamação. Em recente avaliação de jovens portadores de artrite reumatóide com baixa atividade da doença, a disfunção endotelial, determinada pela vasodilatação fluxo mediada da artéria braquial, associou-se independentemente ao LDL-colesterol e aos níveis médios da proteína C reativa.[4] A disfunção endotelial persistente predispõe ao dano orgânico da parede arterial, que, em estágio pré-clínico, antes da doença manifesta, pode ser detectado pela medida da espessura íntima/média das carótidas pelo ultra-som. Muitos investigadores forneceram evidências de aumento da espessura íntima/média das carótidas em portadores de artrite reumatóide.[30-32] Este achado, que pode ser explicado pelo tratamento com corticosteróide, parece essencialmente associado aos marcadores de inflamação sistêmica e à duração da doença, enfatizando a importância da artrite reumatóide como fator de risco para a aterosclerose.

Entre os fatores imunológicos partilhados pelos processos patogênicos da aterosclerose e da artrite reumatóide, um grupo particular de células T $CD4^+$ em que falta a expressão superficial de CD28 ($CD4^+CD28^-$) tem causado preocupação recentemente. É provável que a expansão dessas células T $CD4^+CD28^-$ seja estimulada por auto-antígenos endoteliais, sendo encontradas em número aumentado no sangue periférico de pacientes com angina instável e em subgrupo de portadores de artrite reumatóide.[32] Além disso, elas infiltram as placas ateroscleróticas e promovem efeitos pró-inflamatórios e de dano aos tecidos que promovem lesão vascular. O pa-

pel dessas células no desenvolvimento inicial da aterosclerose na artrite reumatóide foi confirmado em estudo que mostrou que portadores da doença que apresentam população expandida de células T $CD4^{+}CD28^{-}$ têm maior grau de disfunção endotelial e maior espessura íntima/média de carótidas do que pacientes com níveis normais dessas células.[30] Ademais, foi descrito recentemente que o gene transativador MHC II está associado a diferentes expressões de moléculas do complexo de histocompatibilidade e à maior suscetibilidade à artrite reumatóide e ao infarto do miocárdio.[33]

Síndrome antifosfolípide

Como já referido, a síndrome antifosfolípide é um estado pró-trombótico caracterizado por tromboses arteriais e venosas recorrentes, abortamentos repetidos e presença de anticorpos antifosfolípide circulantes. A trombofilia pode estar associada à aterosclerose prematura, e foi sugerido que a aterosclerose acelerada seja ocorrência clínica da síndrome antifosfolípide. Este processo patológico pode ser mediado pelas atividades pró-inflamatórias e pró-coagulantes diretas que os anticorpos antifosfolípide exercem sobre as células endoteliais, ou, de forma indireta, por meio dos mecanismos inflamatórios imunes que foram implicados na trombose decorrente de auto-anticorpos.[34,35] Em 1993, Vaarala et al.[36] forneceram a primeira evidência de que os anticorpos antifosfolípide estariam envolvidos na aterosclerose. Esse estudo também sugeriu que alguns anticorpos antifosfolípide fossem capazes de reagir cruzadamente com a oxLDL no lúpus eritematoso sistêmico. As incidências de hipercolesterolemia, diabete, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial e sedentarismo na síndrome antifosfolípide parecem ser semelhantes às da população geral.[35] Assim, a patogênese da aterosclerose acelerada na síndrome pode ser resultante da interação entre fatores de risco tradicionais e não tradicionais.

Aterosclerose prematura das extremidades, como primeiro sintoma da síndrome antifosfolípide, foi reportada.[37]

Demonstrou-se, também, que a trombose venosa ocorre com mais freqüência em indivíduos com anticoagulante lúpico do que naqueles com anticorpos antifosfolípide IgG ou IgM, enquanto trombose de artérias coronárias, carótidas e periféricas ocorreram com mais freqüência em pacientes que apresentam anticorpos antifosfolípide IgG ou IgM. Esses achados suportam o papel dos anticorpos antifosfolípide na iniciação e na progressão da aterosclerose arterial.[38]

Os estudos têm mostrado, também, que o acidente vascular cerebral isquêmico ocorre mais freqüentemente em portadores da síndrome antifosfolípide do que em controles.[39]

Há possibilidade de diversos mecanismos associarem a síndrome antifosfolípide à aterosclerose prematura: aumento do processo oxidativo; redução da atividade da paroxonase, importante enzima antioxidante da HDL; presença de anticorpos antifosfolípide e anticardiolipina, entre outros.[4]

Quanto às estratégias de tratamento contra a aterosclerose na síndrome antifosfolípide, encontram-se:

- tratamento agressivo dos fatores de risco tradicionais, incluindo hipercolesterolemia, diabete, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial;
- terapia antiplaquetária e anticoagulante visando evitar trombose recorrente;
- uso do ácido fólico, vitaminas do complexo B, agentes redutores da colesterolemia (preferivelmente estatinas) e hidroxicloroquina também devem ser considerados.

Embora esses agentes possam modificar a aterosclerose na síndrome antifosfolípide, não existe nenhuma evidência clara para suportar esta visão.

Esclerose sistêmica (ES)

Doença multissistêmica do tecido conjuntivo que acomete a microcirculação e também a macrocirculação, podendo ocasionar oclusão do vaso.[40,41] Os sintomas podem ser decorrentes da disfunção vascular, da inflamação e da fibrose progressiva que culmina com a oclusão vascular. De maneira geral, todos os órgãos podem ser acometidos, em particular a pele, os vasos sangüíneos, os pulmões, o trato gastrointestinal e o coração. No início, a associação desta doença com a aterosclerose foi identificada em pacientes que sofreram amputação de membros por doença macrovascular periférica.[42] Matucci et al.[41] analisaram, por meio de biópsia da artéria ulnar, portadores de ES sem fatores de risco cardiovascular. Foi encontrado somente estreitamento vascular (espessamento intimal importante com destruição da lâmina elástica interna e infiltração linfocítica transmural) sem a presença de placas ateroscleróticas. Estudos com Doppler das artérias dos membros, do abdome e do pescoço demonstraram que a artéria primariamente acometida pela estenose é a ulnar. Um estudo angiográfico[41] demonstra que a ES provoca aumento da rigidez da artéria radial e dos membros inferiores. O acometimento das carótidas ocorre com maior freqüência que na população geral (64% *versus* 35%).

A patogênese da ES é complexa e não totalmente elucidada (Figura 2). Fatores ambientais e genéticos podem contribuir, podendo desencadear vasculopatia, inflamação e ativação do sistema auto-imune e formação ou desenvolvimento de excesso de tecido conjuntivo (fibrose).

Vasculite primária sistêmica (VPS)

Trata-se de doença sistêmica imune que acomete os vasos sangüíneos caracterizada por inflamação e necro-

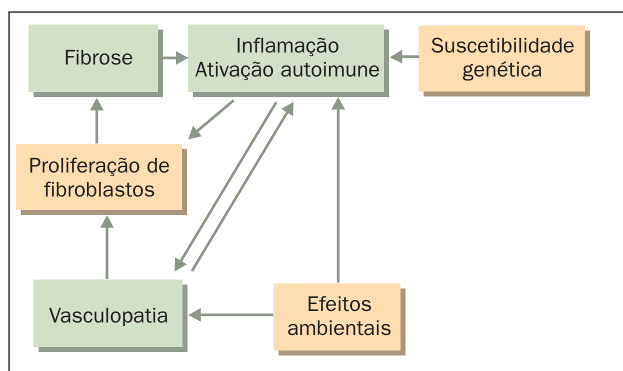


Figura 2. Fisiopatologia da vasculopatia na ES.

se agredindo regiões específicas do leito vascular, podendo assim favorecer o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. De modo similar à doença aterosclerótica, a VPS acomete inicialmente a camada íntima dos vasos. Em ambas as situações, o dano e a ativação das células endoteliais podem ocorrer por variados estímulos entre os quais infecções virais e bacterianas, toxinas, fumo, hiperlipidemia, hiperglicemia, dentre outros, como também resultado de resposta imune.[43]

Foi demonstrada piora da função endotelial avaliada pelo ultra-som da artéria braquial em portadores da granulomatose de Wegener (GW), lesão típica da VPS envolvendo pequenos vasos.[44] Leeuw et al.[45] compararam a espessura íntima-média (EIM) da artéria carótida em 29 pacientes portadores de GW e 26 controles normais. A EIM foi significativamente maior no grupo GW, apesar de não terem sido evidenciadas diferenças nos fatores de risco clássicos e nos marcadores de ativação endotelial (trombomodulina, moléculas de adesão e fator de Willebrand) entre os dois grupos. Todavia, o achado de aumento da proteína C-reativa, da matriz de metaloproteinase - 3 e 9 e do inibidor tecidual da metaloproteinase-1 nos portadores de GW reforça o conceito de aumento da atividade inflamatória e da resposta exagerada no remodelamento vascular na gênese da aterosclerose nesta entidade. Assim, a vasculite poderia ser o gatilho ou até mesmo o favorecedor da reação inflamatória e imunológica associada à aterogênese nesta entidade clínica. Estudos experimentais sugerem fortemente que um aumento da expressão de auto-antígenos, entre os quais o HSP 60/65 na célula endotelial ativada, desempenhe papel fundamental na resposta imune, e consideram-se a presença de anticorpos anti-HSP60 um fator de risco independente de aterosclerose coronária e carotídea.[46] Além disso, a vasculite pode ser acompanhada de ativação de células endoteliais e de aumento da oxidação das partículas de LDL circulantes e, em conseqüência, maior acúmulo de oxLDL nas regiões subendoteliais, aumentando, dessa maneira, a formação das células espumosas, lesão inicial do processo aterosclerótico. Na doença de Behçet, por exemplo, a ativação das células endoteliais e o aumento da oxidação das LDL, associados à produção de anticorpos anti-ox LDL conforme descritos na VPS e em outras doenças reumáticas, correlacionaram-se com infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, progressão da aterosclerose coronária e reestenose pós-angioplastia coronária.[47]

Síndrome de Sjögren (SS)

Esta síndrome é uma doença auto-imune caracterizada pela formação de auto-anticorpos e infiltração de células linfo-plasmocitárias no tecido glandular exócrino. Afeta sobretudo as glândulas lacrimais e salivares, desencadeando a xeroftalmia (olhos secos) e a xerostomia (boca seca). Menos comumente pode afetar o pâncreas, as glândulas sudoríparas e as glândulas mucosas do trato respiratório, uro-genital e gastrointestinal.[48] A SS pode ser uma doença primária das glândulas exócrinas ou secundária, isto é, vir acompanhada de outras doenças auto-imunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica progressiva, esclerodermia, entre outras.

O envolvimento do coração nestes pacientes é bastante raro. Em recente revisão, Manoussakis et al. [49] não encontraram caso de DCV em pacientes portadores da forma primária ou secundária da SS. Entretanto, alguns poucos casos de acidente vascular cerebral têm sido descritos, todos atribuídos a vasculites e não propriamente ao desenvolvimento de processo aterosclerótico.[50] Foi descrita, nos pacientes portadores da forma primária da SS, a hipertrigliceridemia decorrente da menor freqüência de auto-anticorpos para lipase lipoprotéica em comparação a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatóide e indivíduos normais.[51] Todavia, não existem dados até o momento de que esta condição se associe a aumento da incidência de aterosclerose.

Considerações terapêuticas

Algumas formas de tratamento podem ter influência tanto sobre as manifestações articulares como vasculares das doenças inflamatórias auto-imunes.

Dieta mediterrânea

Os benefícios da dieta mediterrânea foram demonstrados na prevenção primária em pacientes com alto risco para doença coronária, bem como na prevenção secundária.[52,53] Discute-se se os benefícios dependem apenas do efeito da dieta ou de todo um estilo de vida mais saudável encontrado na região. Os benefícios

cardiovasculares dessa dieta podem ser dependentes de inúmeras causas. Ela influencia vários fatores de risco reconhecidos, incluindo hipertensão arterial, dislipidemia, hiperhomocisteinemia e resistência à insulina. A aderência a essa dieta também está associada a melhoras nos marcadores de inflamação sistêmica como PCR e IL-6.[54,55] Esses dados podem ser de particular relevância para portadores de artrite reumatóide em face do relato de que a dieta mediterrânea também tem certa eficácia clínica na supressão da atividade da doença reumatóide.[56] Ainda resta ser demonstrado se essa intervenção tem efeitos específicos sobre a aterosclerose acelerada da artrite reumatóide.

Medicamentos anti-reumáticos convencionais

Na artrite reumatóide, os marcadores circulatórios de atividade inflamatória têm correlação com a presença da doença vascular, sugerindo que a supressão da inflamação possa prover melhoras com a terapêutica.[57] Dados sobre a associação da PCR com o risco cardiovascular sugerem que mesmo mínima doença inflamatória residual é capaz de conferir significante aumento de risco de morbidade por aterosclerose. O efetivo controle da artrite reumatóide com uso dos anti-reumáticos está associado a melhoras da PCR[58] e também do perfil lipídico.[59] Dados epidemiológicos indicam que a mortalidade por infarto agudo do miocárdio em portadores de artrite reumatóide declinou ao longo do tempo à medida que o emprego de metotrexate aumentou.[60] No LES, dados de Roman et al. [19] sugerem que o uso da ciclofosfamida esteja associado de forma independente com redução de placas ateroscleróticas avaliadas pelo ultra-som, indicando que o controle mais intensivo da atividade da doença pode prevenir a aterosclerose. Além disso, a hidroxicloroquina tem apresentado resultados favoráveis sobre o perfil lipídico[61,62] e o efeito anticoagulante.[63] Este último pode ser de particular relevância na síndrome antifosfolípide.

Bloqueio do TNF-α

O TNF-α tem papel central no controle da cascata inflamatória e tem sido implicado como mediador de disfunção endotelial, instabilidade vascular e progressão da aterosclerose.[64] Essas observações levantaram a possibilidade de que a terapia anti-TNF-α poderia melhorar não somente as manifestações articulares como também a disfunção vascular associada à artrite inflamatória. Nesse sentido, o tratamento com um desses produtos, o infliximab, mostrou-se capaz de melhorar a vasodilatação mediada por fluxo[65,66] e o perfil lipídico.[67] Entretanto, os estudos mostraram a possibilidade de pior evolução com o uso desses medicamentos em portadores de insuficiência cardíaca.[68] São necessários mais estudos para avaliar se os potenciais benefícios desses produtos são traduzidos por menores índices de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Corticosteróides

Os estudos são controversos, mas em geral sugerem que pelo menos a terapia com doses altas de corticosteróides possa levar à aceleração da aterosclerose em portadores de doenças reumáticas inflamatórias por meio de seus efeitos adversos sobre os fatores de risco tradicionais, como hipertensão arterial, dislipidemia e, em particular, a resistência à insulina.[69] Sugere-se que sejam empregadas as menores doses possíveis desses medicamentos, como, por exemplo, prednisolona < 7,5 mg ao dia, a não ser que doses maiores sejam necessárias para evitar danos a órgãos vitais.[57]

Aspirina e antiinflamatórios não hormonais

Estudos de prevenção primária e secundária na população geral demonstraram que doses baixas de aspirina® reduzem o risco de eventos cardiovasculares (sobretudo infarto do miocárdio) em aproximadamente 25%.[70] Entretanto, o uso regular de aspirina está associado a sangramentos gastrointestinais e AVC hemorrágico. Em portadores de artrite reumatóide, o risco de morte por sangramentos gastrointestinais é cinco vezes maior do que em controles, o que é atribuído ao uso de antiinflamatórios não hormonais e/ou corticosteróides.[71] Sugere-se que esses pacientes somente recebam aspirina em baixas doses, para prevenção cardiovascular se apresentarem alto risco do aparecimento de eventos (escore de risco de Framingham > 20%, diabete ou aterosclerose significativa).[57] Quanto aos antiinflamatórios não hormonais, os dados que mostram aumento do risco cardiovascular com seu emprego em longo prazo[72] levam à sugestão de que devem ser empregados apenas em casos selecionados, sob supervisão médica e, se possível, por tempo limitado. A associação de aspirina com antiinflamatórios não hormonais deve ser feita com cuidado, evitando aqueles que possam interferir na ação antiplaquetária da aspirina, como, por exemplo, o ibuprofeno. Devem ser usados pelo menor tempo possível, e o emprego simultâneo de um inibidor da bomba de prótons deve ser considerado.[57]

Estatinas

Paralelamente à sua importante capacidade de atuar sobre o perfil lipídico levando à significativa diminuição do risco de eventos e mortes cardiovasculares, as estatinas têm sido apontadas, também, como possuidoras de outros efeitos (efeitos pleiotrópicos),

que poderiam auxiliar no tratamento de muitas outras doenças. Entretanto, esses dados ainda carecem de maiores investigações, e o uso das estatinas em portadores de doenças inflamatórias auto-imunes deve seguir as recomendações para a população geral. Vários estudos sugerem ação antiinflamatória desses produtos, o que abre importante espaço para sua aplicação terapêutica em doenças inflamatórias auto-imunes, com o intuito de melhora da doença de base, além da diminuição do risco cardiovascular.[73-75]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)

O emprego desses agentes tem eficácia comprovada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da hipertensão arterial e na doença renal.[76] Além disso, há indícios de que seu uso pode retardar a progressão da aterosclerose em animais e em humanos.[76] A capacidade desses produtos diminuirem a atividade inflamatória pode ser benéfica para portadores de doenças inflamatórias auto-imunes. Entretanto, são necessários estudos clínicos controlados com poder adequado para elucidar se esses agentes apresentam eficácia na melhoria tanto dos problemas articulares como dos vasculares dessas doenças.[57]

Óleo de peixe

Os ácidos graxos poliinsaturados, como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA), são encontrados em grandes quantidades em alguns peixes, particularmente de águas frias. O benefício de seu uso regular na prevenção cardiovascular foi levantado por vários estudos, o que traz a recomendação para a prevenção secundária da doença coronária.[77] Paralelamente a seus efeitos sobre os fatores de risco cardiovasculares, como melhora do perfil lipídico e redução da pressão arterial, levam à diminuição de arritmias ventriculares e apresentam, também, efeitos antiinflamatórios.[77] Poucos estudos analisaram seus potenciais benefícios em portadores de artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico. Diante disso, são necessárias mais análises de seu papel na doença vascular associada às doenças inflamatórias auto-imunes.[57]

Resumo

A aterosclerose é mais intensa e precoce em várias doenças inflamatórias auto-imunes. A artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome antifosfolípide apresentam risco aumentado de doença arterial coronária. São caracterizadas também por aumento da prevalência dos fatores de risco e da extensão da aterosclerose subclínica. Entretanto, outros fatores dependentes da atividade da doença, da inflamação e das intervenções terapêuticas também são implicados na alta prevalência de aterosclerose e de suas complicações nessas doenças. Especificamente na síndrome antifosfolípide, ocorre também estado pró-trombótico, caracterizado pela trombose de qualquer vaso. Em alguns portadores dessas doenças inflamatórias auto-imunes, a aterosclerose prematura pode ser detectada ainda em estágios pré-clínicos. Os profissionais de saúde devem tentar minimizar a presença de fatores de risco convencionais em seus pacientes e devem considerá-los como pertencentes ao grupo de alto risco de desenvolvimento de complicações coronárias (risco absoluto de morte coronária ou infarto do miocárdio maior que 20% em 10 anos), aplicando-lhes, portanto, as metas recomendadas pelas diretrizes.[78] Na esclerose sistêmica e na vasculite sistêmica primária, embora ocorra alta prevalência de doença macrovascular, ainda há poucos dados que embasem aumento da aterosclerose nessas situações. Além disso, na síndrome de Sjögren ainda não existem dados evidenciando aumento da aterosclerose. Mais pesquisas são necessárias para determinar se essas doenças inflamatórias auto-imunes também são associadas à aterosclerose acelerada e a suas manifestações.

Bibliografia

1. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol 2001 June;22(6):293-5.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999 January 14;340(2):115-26.
3. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. Circulation 2002 July 9;106(2):184-90.
4. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005 November 22;112(21):3337-47.
5. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. Trends Immunol 2005 October;26(10):550-6.
6. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004 April 1;350(14):1387-97.
7. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. Am J Pathol 1996 August;149(2):675-85.
8. George J, Harats D, Gilburd B et al. Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Circulation 2000 October 10;102(15):1822-7.

9. Laurat E, Poirier B, Tupin E et al. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation 2001 July 10;104(2): 197-202.
10. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. Nat Clin Pract Rheumatol 2006 February;2(2):99-106.
11. Xu Q, Willeit J, Marosi M et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. Lancet 1993 January 30;341(8840):255-9.
12. George J, Afek A, Gilburd B, Shoenfeld Y, Harats D. Cellular and humoral immune responses to heat shock protein 65 are both involved in promoting fatty-streak formation in LDL-receptor deficient mice. J Am Coll Cardiol 2001 September;38(3):900-5.
13. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 1992 November;93(5):513-9.
14. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. Arthritis Rheum 1982 June;25(6):612-7.
15. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. Am J Med 1975 February;58(2):243-64.
16. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. Medicine (Baltimore) 1992 September;71(5):291-302.
17. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol 1997 March 1;145(5):408-15.
18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Circulation 2001 October 16;104(16):1887-93.
19. Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003 December 18;349(25):2399-406.
20. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003 December 18;349(25):2407-15.
21. Van DS, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002 April;46(4):862-73.
22. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003 March 11;107(9):1303-7.
23. Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 2003 March 29;361(9363):1068-9.
24. Shovman O, Shoenfeld Y. [Smoking, sex hormones and rheumatoid arthritis: update and developments]. Harefuah 2000 June 1;138(11):949-51.
25. del R, I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001 December;44(12):2737-45.
26. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. J Rheumatol 2004 December;31(12):2374-81.
27. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005 March;52(3):722-32.
28. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002 June;46(6):1489-97.
29. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Makimattila S, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 October 1;22(10):1637-41.
30. del R, I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. Arthritis Rheum 2003 July;48(7):1833-40.
31. Gerli R, Schillaci G, Giordano A et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerosis damage in rheumatoid arthritis patients. Circulation 2004 June 8;109(22):2744-8.
32. Zal B, Kaski JC, Arno G et al. Heat-shock protein 60-reactive CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004 March 16;109(10):1230-5.
33. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. Nat Genet 2005 May;37(5):486-94.
34. Shoenfeld Y, Harats D, George J. Atherosclerosis and the antiphospholipid syndrome: a link unravelled? Lupus 1998;7 Suppl 2:S140-S143.
35. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 2003 August;25(1):79-88.
36. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. Lancet 1993 April 10;341(8850):923-5.
37. Spronk PE, Overbosch EH, Schut NH. Severe atherosclerotic changes, including aortic occlusion, associated with hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 2001 July;60(7):699-701.
38. Soltesz P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. Lupus 2003;12(4): 302-7.
39. Staub HL, Norman GL, Crowther T et al. Antibodies to the atherosclerotic plaque components beta2-glycoprotein I and heat-shock proteins as risk factors for acute cerebral ischemia. Arq Neuropsiquiatr 2003 September;61(3B):757-63.
40. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. Rheum Dis Clin North Am 1996 November;22(4):675-94.
41. Matucci Cerinic M, Grenbaum E, Fiori G, Shoenfeld Y. Macrovascular disease in systemic sclerosis. 241. Baltimore, Md: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. Systemic Sclerosis. Furst D and Clements P. Ref Type: Generic
42. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2003 April;32(5):285-95.
43. Qiao JH, Castellani LW, Fishbein MC, Lusis AJ. Immune-complex-mediated vasculitis increases coronary artery lipid accumulation in autoimmune-prone MRL mice. Arterioscler Thromb 1993 June;13(6):932-43.
44. Wick G, Romen M, Amberger A et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. FASEB J 1997 November;11(13):1199-207.
45. de LK, Sanders JS, Stegeman C, Smit A, Kallenberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis 2005 May;64(5):753-9.
46. Wick G MGXQ. The autoimmune pathogenesis of atherosclerosis: an evolutionary-Darwinian concept. Shoenfeld Y HDWG, editor. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science BV, 2001. Atherosclerosis and Autoimmunity. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
47. Swets BP, Brouwer DA, Tervaert JW. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. Clin Exp Immunol 2001 April;124(1):163-7.
48. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL et al. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. Ann Intern Med 1980 February;92(2 Pt 1):212-26.

49. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2004 March;50(3):882-91.
50. Bragoni M, Di P, V, Priori R, Valesini G, Lenzi GL. Sjogren's syndrome presenting as ischemic stroke. Stroke 1994 November;25 (11):2276-9.
51. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2002 November;46(11): 2957-63.
52. de LM, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994 June 11;343(8911):1454-9.
53. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. Lancet 2002 November 9;360(9344):1455-61.
54. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA 2004 September 22;292(12):1440-6.
55. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J Am Coll Cardiol 2004 July 7;44(1):152-8.
56. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003 March;62(3):208-14.
57. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? Rheumatology (Oxford) 2005 December;44(12):1473-82.
58. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. Arthritis Res 2002;4(6):R12.
59. Park YB, Choi HK, Kim MY et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Am J Med 2002 August 15;113(3):188-93.
60. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2004 September 28;110(13):1774-9.
61. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997 June;56(6):374-7.
62. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. Am J Med 1990 September;89(3):322-6.
63. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. Circulation 1997 December 16;96(12):4380-4.
64. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000 May 9;101(18):2149-53.
65. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002 October 22;106(17):2184-7.
66. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. Circulation 2004 April 13;109(14):1718-23.
67. Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005 February;64(2):303-5.
68. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003 July 1;107(25):3133-40.
69. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004 May;31(5):867-74.
70. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002 January 15;136(2):161-72.
71. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003 October;17(5):729-52.
72. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. BMC Musculoskelet Disord 2007;8:73.
73. Soubrier M, Roux C. Statins in rheumatology. Joint Bone Spine 2006 March;73(2):159-68.
74. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. Clin Exp Rheumatol 2007 January;25(1):102-11.
75. Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. J Rheumatol 2007 May;34(5):964-8.
76. Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. Curr Pharm Des 2007;13(13):1335-45.
77. Jacobson TA. Beyond lipids: the role of omega-3 fatty acids from fish oil in the prevention of coronary heart disease. Curr Atheroscler Rep 2007 August;9(2):145-53.
78. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol 2007 April;88 Suppl 1:2-19.

Homem ferido sendo colocado na biga para ser removido do campo de batalha. Detalhe de urna etrusca que também representa o perito em Medicina, Aquiles, cuidando de Patroclus. Museo Archeologico, Florença. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 7

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Editores Setoriais

EDUARDO MOACYR KRIEGER

DANTE MARCELO ARTIGAS GIORGI

Introdução

Seguramente, a hipertensão arterial é um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil, devido ao grande número de pessoas acometidas, à morbidade e à mortalidade ligadas à doença e às implicações socioeconômicas para o seu tratamento e controle.

A epidemiologia mostra em destaque dados brasileiros recentes de prevalência, mortalidade e morbidade relacionados à hipertensão arterial.

A hipertensão arterial é doença multifatorial e os diversos sistemas de controle da pressão arterial são abordados em seus aspectos fisiológicos e fisiopatológicos (Capítulo 2).

A avaliação clínico-laboratorial do hipertenso é de grande importância para a determinação do risco cardiovascular global do paciente, com implicações na decisão e nas condutas terapêuticas aplicadas a cada caso.

O tratamento tem discutido os seus fundamentos e os principais aspectos da sua abordagem não-medicamentosa e medicamentosa. Os preceitos básicos do tratamento anti-hipertensivo devem ser seguidos para se obter o controle da pressão arterial no longo prazo.

As urgências e emergências hipertensivas são apresentadas em uma revisão atualizada da sua abordagem clínica.

Devem-se destacar os aspectos relacionados às formas secundárias da hipertensão arterial, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o tratamento específico de cada uma das formas de hipertensão secundária.

A presença de hipertensão arterial em crianças, adolescentes e durante a gravidez é discutida em profundidade face às peculiaridades dessas subpopulações quanto ao manejo dos pacientes.

Destaca-se, enfim, a cardiopatia hipertensiva e seus diferentes aspectos.

Cada aspecto relacionado à hipertensão arterial foi abordado por especialistas com grande experiência no campo, o que certamente valoriza o conteúdo e facilita a compreensão.

Eduardo Moacyr Krieger
Dante Marcelo Artigas Giorgi
Editores Setoriais

Capítulo 1

Epidemiologia da Hipertensão Arterial no Brasil

Paulo Andrade Lotufo

Pontos-chave

- A hipertensão arterial é fator de risco com força de determinação maior da mortalidade cerebrovascular, pincipalmente a hemorragia cerebral, superior à de outros fatores de risco cardiovascular, como o tabagismo, dislipidemia e diabete.
- Apesar da queda das taxas de mortalidade por doença cerebrovascular ser considerável em duas décadas, as taxas ainda são elevadas, mostrando o impacto da hipertensão arterial na população.
- As mulheres têm a pressão arterial medida mais do que os homens, e há uma relação direta entre idade e verificação da pressão aterial.
- A hipertensão arterial auto-aferida foi mais freqüente naqueles com instrução menor que a do curso fundamental, em comparação àqueles que completaram o ensino fundamental e outros níveis mais elevados.
- A epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil apresenta aspectos peculiares e conincidentes com outros países com impacto importante no perfil de mortalidade, como desigualdade social na distribuição do risco de morte, no acesso ao diagnóstico de hipertensão arterial e na propoção de indivíduos com pressão arterial elevada.

Introdução

Os estudos epidemiológicos sobre hipertensão arterial no Brasil foram realizados durante quase três décadas em várias cidades, com o objetivo de determinar sua prevalência. Embora todos os inquéritos tenham sido realizados dentro de normas epidemiológicas aceitáveis, os critérios de faixa etária estudada, tamanho de manguito, número de medidas, bem como a definição operacional foram diferentes nesses estudos, dificultando comparações.[1]

A inexistência de estudo de base populacional com representatividade nacional para hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular não poderá ser considerada obstáculo para se compreender o impacto da pressão arterial elevada na população brasileira, porque há outros bancos de dados que poderão mostrar sua relevância na nossa sociedade, como os dados de mortalidade e os inquéritos de morbidade.

Mortalidade cerebrovascular: persistindo com taxas elevadas

Um dos melhores meios de verificar a importância da pressão arterial elevada em uma população é quantificar e comparar a mortalidade por doença cerebrovascular na população, porque a hipertensão arterial é um fator de risco com força de determinação maior dessa – principalmente a hemorragia cerebral – superior à de outros fatores de risco cardiovascular como o tabagismo, dislipidemia e diabete. Em um estudo sobre causas múltiplas de óbito, realizado em São Paulo nos anos 1980, mostrou-se que em dois terços das mortes por doença cerebrovascular havia menção também à hipertensão arterial; contrariamente, só em 25% das mortes por doença coronária essa associação foi observada.[2]

No Brasil, a doença cerebrovascular representa a principal causa de mortalidade (Tabela I). Em 2002, conforme dados de mortalidade mais recentes, considerando todas as causas de morte, a doença cerebrovascular foi a primeira causa responsável por 86.831 mortes, e a doença coronária a segunda causa, por 81.298 mortes. Esse padrão foi mais evidente entre mulheres (42.671 para doença cerebrovascular e 34.517 para doença coronária) do que entre homens, e foi observado principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

Tabela I. Número de óbitos (e proporção em porcentagem) pelos agrupamentos do capítulo Doenças do Aparelho Circulatório no ano de 2002 no Brasil

Causa	Homens	Mulheres	Total
Doenças cerebrovasculares	44.160 (32)	42.671 (34)	86.831 (33)
Doença coronária	46.781 (34)	34.517 (27)	81.298 (31)
Cardiomiopatias	28.545 (21)	28.800 (22)	57.345 (21)
Doenças hipertensivas	11.745 (8)	13.605 (11)	25.350 (10)
Demais doenças cardiovasculares	5.965 (4)	4.559 (4)	10.524 (4)
Aterosclerose	870 (1)	1.225 (1)	2.095 (1)
Doença reumática cardíaca	633 (0)	1.066 (1)	1.699 (0)
Total	138.699 (100)	126.443 (100)	265.142 (100)

Fonte: DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2004.

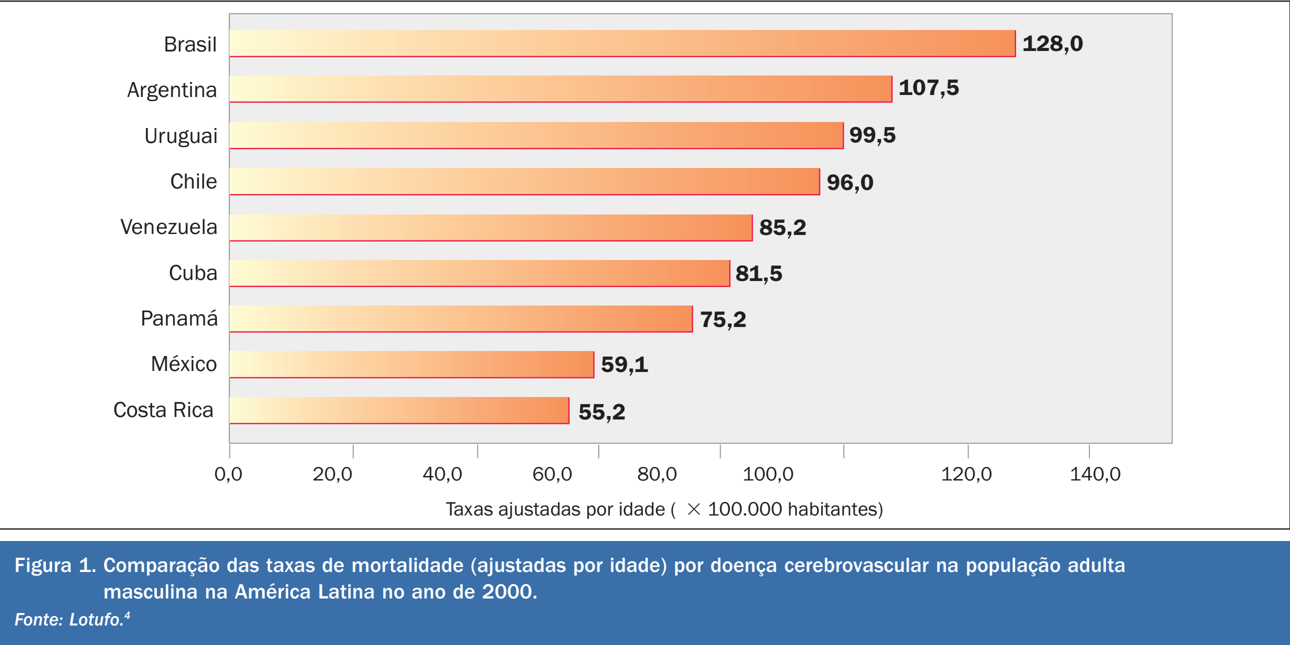


Figura 1. Comparação das taxas de mortalidade (ajustadas por idade) por doença cerebrovascular na população adulta masculina na América Latina no ano de 2000.
Fonte: Lotufo.[4]

A comparação das taxas brasileiras de mortalidade com a de outros países mostra que o risco de morte por doença cerebrovascular é maior entre homens (Figura 1) e mulheres (Figura 2) residentes no Brasil em comparação a países europeus[3] e a outros países da América Latina com estatísticas de mortalidade equivalentes às brasileiras.[4] Ou seja, apesar de a queda das taxas de mortalidade por doença cerebrovascular ser considerável em duas décadas, as taxas ainda são elevadas, mostrando o impacto da hipertensão arterial na população.[3]

A distribuição espacial da mortalidade por doença cerebrovascular no país permite compreender que há uma associação inversa da mortalidade com a renda familiar. Na Tabela II pode-se observar a associação inversa entre a razão dos óbitos por "doença cerebrovascular"/"demais doenças cardiovasculares" e renda *per capita* nos estados brasileiros, de forma significativa entre as mulheres (Paulo A. Lotufo, dados inéditos). Na Tabela III pode-se observar que a razão masculino/feminino dos óbitos por doença cerebrovascular é maior nos Estados com menor renda *per capita* (Paulo A. Lotufo, dados inéditos). A Tabela IV revela que na cidade de São Paulo foi possível mostrar que o risco de morte por doença cerebral é o dobro nos distritos com maior exclusão social em relação àqueles com menor exclusão.[5]

A distribuição dos subtipos de doença cerebrovascular na cidade de São Paulo revela que ainda há um importante componente decorrente da hemorragia cerebral cuja associação é mais direta com a hipertensão do

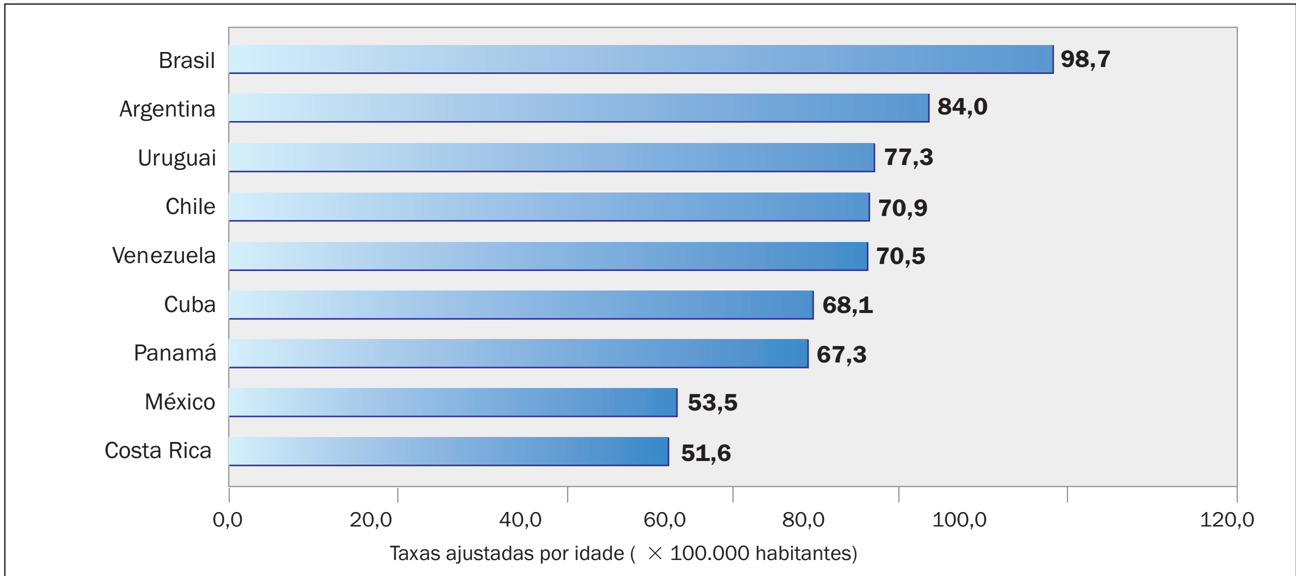


Figura 2. Comparação das taxas de mortalidade (ajustadas por idade) por doença cerebrovascular na população adulta feminina na América Latina no ano de 2000.
Fonte: Lotufo.[4]

Tabela II. Correlação de Spearman da razão de mortes por "doença cerebrovascular" e "outras doenças cardiovasculares" com a renda *per capita* nos 26 Estados da Federação, 2001

Faixa etária	Correlação de Spearman	*P*
15-24		
Homens	0,253	0,204
Mulheres	0,223	0,264
25-34		
Homens	0,127	0,528
Mulheres	-0,201	0,314
35-44		
Homens	-0,365	0,061
Mulheres	-0,676	0,000
45-54		
Homens	-0,358	0,067
Mulheres	-0,217	0,276
55-64		
Homens	-0,533	0,004
Mulheres	-0,412	0,033
65-74		
Homens	-0,564	0,002
Mulheres	0,553	0,003
15-74		
Homens	-0,474	0,012
Mulheres	-0,581	0,001
≥ 75		
Homens	-0,346	0,077
Mulheres	-0,479	0,011
15 +		
Homens	-0,514	0,006
Mulheres	-0,146	0,468

Paulo A. Lotufo, dados inéditos.
Fonte dos dados primários DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, 2004.

Tabela III. Correlação de Spearman da razão masculino/feminino de mortes por doença cerebrovascular com a renda per capita nos 26 Estados da Federação, 2001

Faixa etária	Correlação de Spearman	*P*
15-24	0,212	0,289
25-34	-0,164	0,413
35-44	-0,513	0,006
45-54	-0,269	0,175
55-64	-0,273	0,168
65-74	-0,388	0,046
15-74	-0,465	0,015
≥ 75	0,100	0,621
15 +	0,290	0,142

Paulo A. Lotufo, dados inéditos.
Fonte dos dados primários DATASUS/SVS/Ministério da Saúde, 2004.

que com o infarto cerebral, que também é influenciado pelos outros fatores de risco cardiovascular.[6] O importante diferencial de gênero na distribuição espacial com determinante social da mortalidade cerebrovascular pode ser mais bem compreendido em estudos de autópsia, nos quais os casos por hemorragia cerebral foram mais freqüentes em homens do que em mulheres.[7]

Inquérito populacional: avaliando acesso e diagnóstico referido

O Instituto Nacional do Câncer realizou em 2002-2003 o "Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de

Tabela IV. Razões de chance (com intervalo de confiança 95%) da mortalidade por doença cerebrovascular entre bairros de São Paulo de acordo com quartis do índice de exclusão social

	Quartis de exclusão social			
	Menor	**Intermediário menor**	**Intermediário maior**	**Maior**
Homens	1,00	1,48	1,62	2,00
	referência	1,42-1,55	1,55-1,72	1,89-2,16
Mulheres	1,00	1,40	1,70	2,20
	referência	1,35-1,46	1,62-1,82	2,05-2,41

Fonte: Lofuto.[5]

Tabela V. Taxas de mortalidade (100.000 habitantes) por subtipo de doença cerebrovascular na cidade de São Paulo, 1997-2003

Homens	**30-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**TOTAL**
Doença cerebrovascular não-especificada (I64)	1,2	6,9	28,8	89,2	235,8	30,5
Hemorragia intracerebral (I61)	5,1	19,2	40,8	58,0	84,7	25,7
Infarto cerebral (I63)	1,3	5,2	18,8	52,4	122,5	17,9
Efeitos tardios da doença cerebrovascular (I69)	0,2	1,5	7,7	34,8	106,5	11,6
Hemorragia subaracnóide (I60)	2,5	6,7	10,8	11,8	9,9	6,6
Outras doenças cerebrovasculares (I67)	0,2	0,7	2,0	4,1	10,3	1,7
Outras hemorragias não associadas a trauma (I62)	0,2	0,3	0,7	1,0	4,8	0,7
Mulheres	**30-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**	**TOTAL**
Doença cerebrovascular não-especificada (I64)	1,0	5,6	15,5	50,0	151,5	21,9
Hemorragia intracerebral (I61)	3,8	13,1	23,0	32,0	56,6	17,2
Infarto cerebral (I63)	1,1	3,3	8,5	25,4	83,4	12,1
Hemorragia subaracnóide (I60)	4,3	11,4	14,4	14,5	17,2	10,3
Efeitos tardios da doença cerebrovascular (I69)	0,2	0,7	2,9	13,4	59,2	6,8
Outras doenças cerebrovasculares (I67)	0,5	1,3	2,5	4,0	7,5	2,0
Outras hemorragias não associadas a trauma (I62)	0,0	0,1	0,3	0,6	1,2	0,2

Fonte: Lotufo e Bensenor.[6]

Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-transmissíveis", cuja publicação encontra-se no endereço eletrônico do Ministério da Saúde.[8] O objetivo do inquérito foi "estimar a magnitude da exposição a comportamentos e fatores de risco para doenças e agravos não-transmissíveis, do acesso a exames de detecção precoce de câncer de mama e colo do útero e de agravos selecionados (morbidade referida)". Entre as quais se encontrava a informação sobre medida recente de pressão arterial e diagnóstico referido de pressão arterial. A metodologia empregada foi uma amostra de indivíduos ≥ 15 anos de idade, residentes em capitais escolhidas (Manaus, Belém, Fortaleza, Natal, João Pessoa, Recife, Aracaju, Vitória, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, São Paulo, Curitiba, Florianópolis, Porto Alegre, Campo Grande) e no Distrito Federal. A amostragem foi em dois estágios de seleção (setores censitários e domicílios) e todos os moradores ≥ 15 anos, dos domicílios participantes, foram entrevistados. O total de participantes foi de 23.457, correspondente a 90% dos elegíveis. As informações sobre pressão arterial foram analisadas somente para os participantes maiores de 25 anos.

Na Figura 3 apresenta-se a proporção de participantes que tiveram a pressão arterial medida nos últimos dois anos desde a entrevista. O valor considerado ideal no documento Healthy People 2010 seria de que "95% dos entrevistados pudessem informar se a sua pressão arterial nos últimos anos seria normal ou elevada".[9] Em nenhuma cidade a proporção de entrevistados igualou ou superou essa meta; no entanto, em Vitória, Campo Grande, Curitiba e Porto Alegre, os valores obtidos foram superiores a 90%. Nas duas cidades do Norte do país, por sua vez, os valores foram bem menores, e nas cidades nordestinas a proporção de informantes positivos alcançou somente 88% em Recife. Houve uma nítida diferença em todas as cidades na qualidade da informação por gênero e por nível de escolaridade. Mulheres e participantes com escolaridade superior ao do

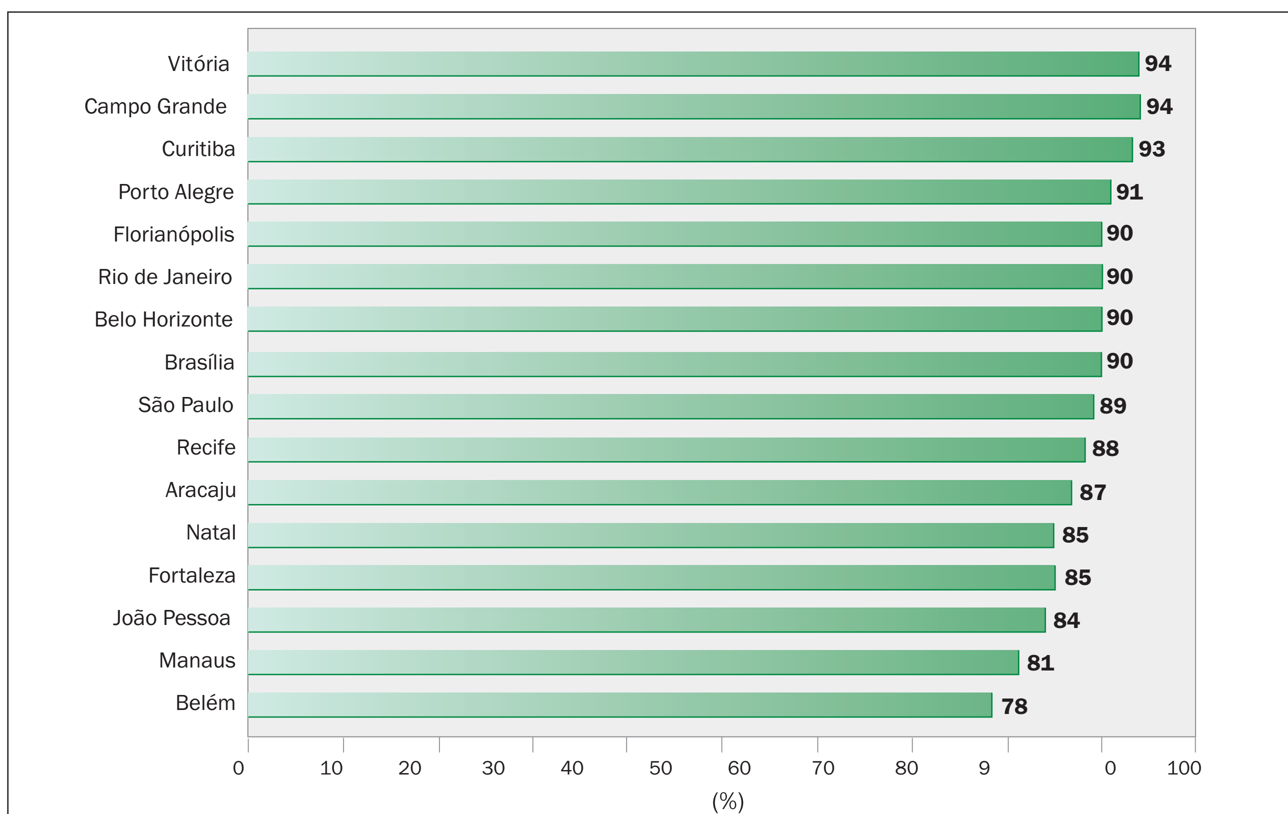


Figura 3. Proporção de indivíduos (em porcentagem) ≥ 25 anos que mediram a pressão arterial nos últimos dois anos em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003.

curso fundamental informaram com freqüência maior terem medido a pressão arterial.

Outro estudo de base populacional denominado "A saúde dos adultos na Região Metropolitana de Belo Horizonte", realizado no ano de 2003 com 13.701 participantes, fazia a mesma pergunta aos participantes.[10] Na Figura 4 pode-se verificar que mulheres têm a pressão arterial medida mais do que os homens, e que há uma relação direta entre idade e verificação da pressão arterial. No estudo da região metropolitana de Belo Horizonte, o valor global foi 88% contra 90% na população da capital mineira. Nos Estados Unidos, em 1998, o valor de pessoas > 20 anos com pressão arterial medida nos últimos dois anos foi de 90%.

A validade da informação auto-referida da pressão arterial medida nos últimos anos para determinar a prevalência de pressão arterial foi estudada em amostra populacional da cidade de Bambuí (MG), com idade superior a dezoito anos, após três medidas de pressão arterial. A sensibilidade e a especificidade dessa pergunta foram 72,1% e 86,4%, respectivamente. A prevalência estimada pela pergunta foi de 27,2% (intervalo de confiança 95% 24,4-30,1), próxima da prevalência real (critério pressão sistólica igual ou superior a 140 mmHg ou diastólica igual ou superior a 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo) de 23,3% (intervalo de confiança 95% 20,7-26,1%). A acurácia da resposta à pergunta foi maior entre as mulheres, participantes nas quinta e sexta décadas, entre aqueles que realizaram consulta médica nos últimos dois anos e nos participantes com sobrepeso.[11]

No estudo nas quinze capitais mais o Distrito Federal a informação também foi diferenciada por sexo (mulheres com maior informação do que homens) e nível de escolaridade (maior acesso à medição naqueles com escolaridade superior ao ensino fundamental).

Na Figura 5 apresenta-se os valores de freqüência auto-referida de hipertensão para ambos os sexos. Nas cidades com mais de 90% de participantes com pressão arterial medida nos últimos dois anos, a proporção de hipertensos foi maior no Rio de Janeiro e Porto Alegre, talvez pela maior proporção de idosos, visto que esses dados não foram ajustados por idade. Nas demais com boa proporção de participantes com medição, a freqüência foi muito semelhante (26%), e naquelas cidades com menor acesso à medida da pressão arterial a proporção de hipertensos foi menor (23%).

As Figuras 6 e 7 mostram os valores obtidos em cada sexo. Em todos os locais, a freqüência maior ocorreu en-

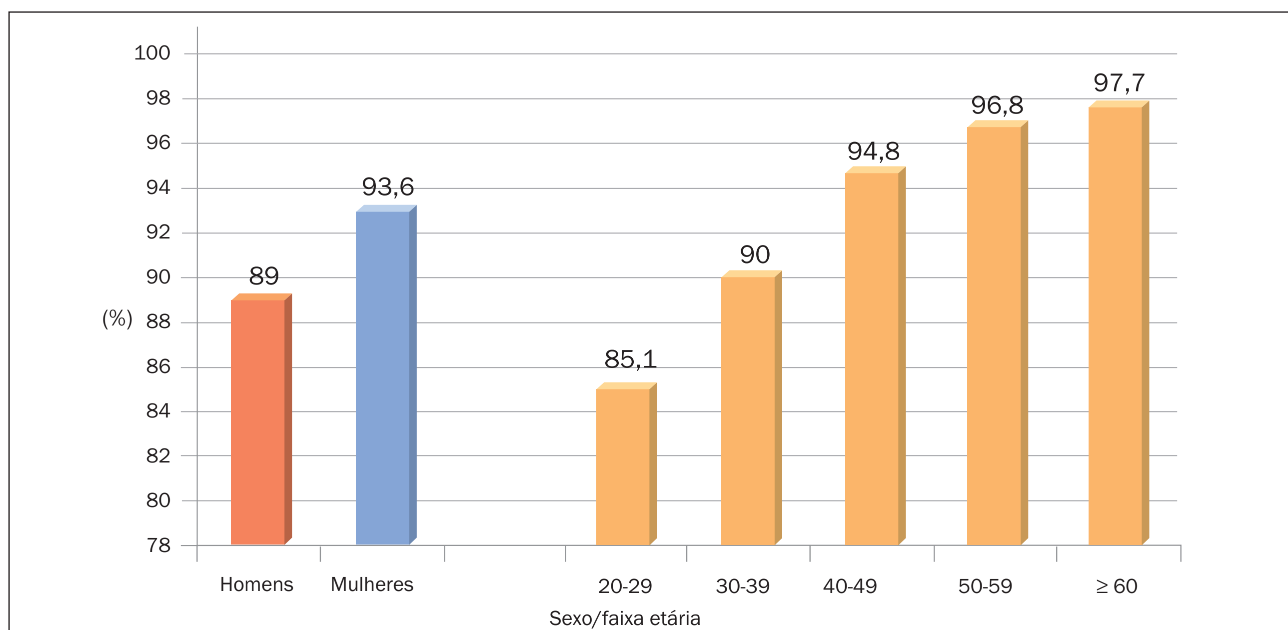


Figura 4. Proporção de indivíduos (em porcentagem) ≥ 25 anos que mediram a pressão arterial nos dois últimos anos na região metropolitana de Belo Horizonte por sexo e faixa etária, 2003.

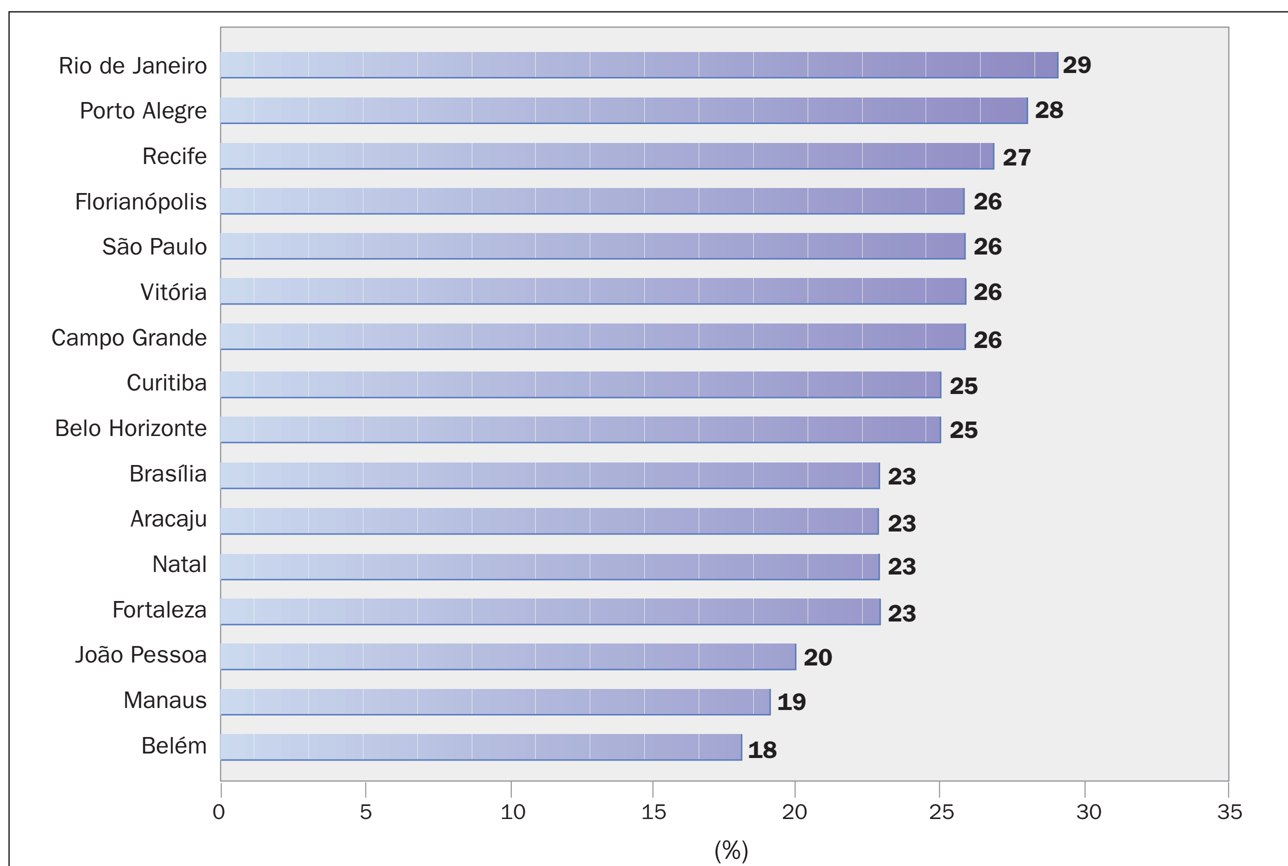


Figura 5. Proporção de indivíduos (em porcentagem) com diagnóstico de hipertensão arterial na população ≥ 25 anos em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.
Fonte: Instituto Nacional do Câncer.[8]

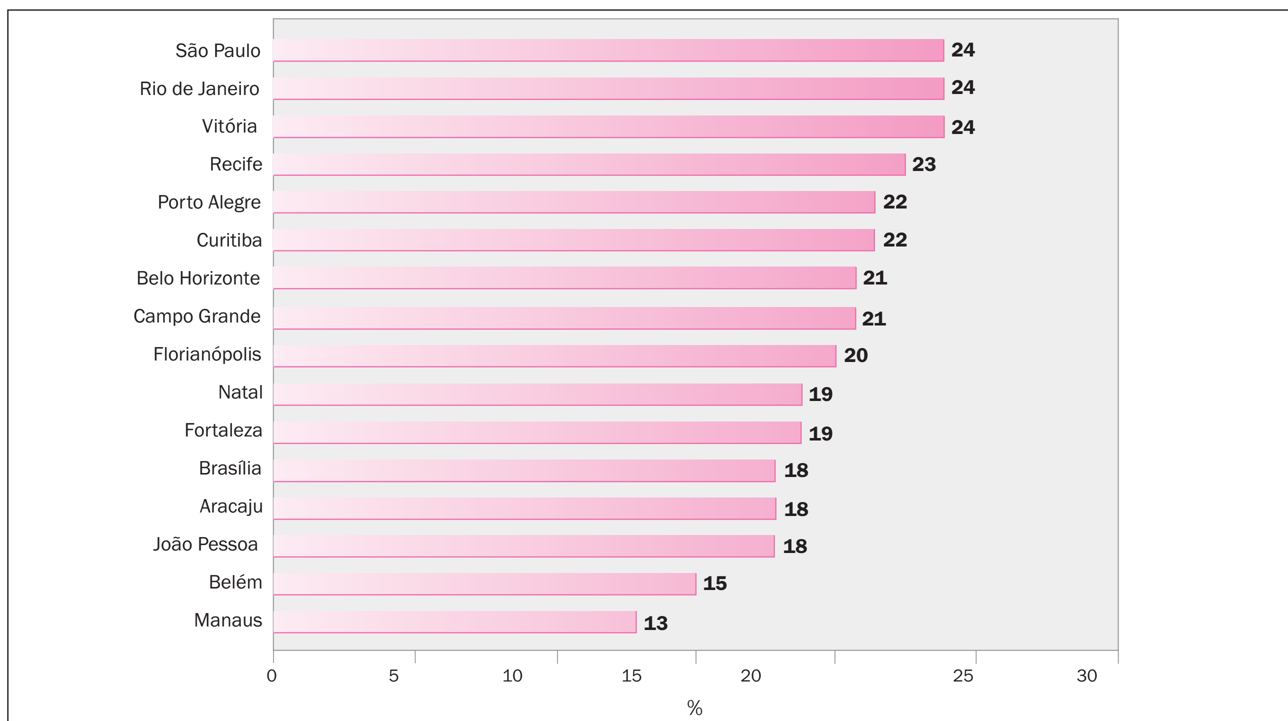


Figura 6. Proporção de indivíduos (em porcentagem) com diagnóstico referido de hipertensão arterial na população masculina ≥ 25 anos em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.
***Fonte: Instituto Nacional do Câncer.*[8]**

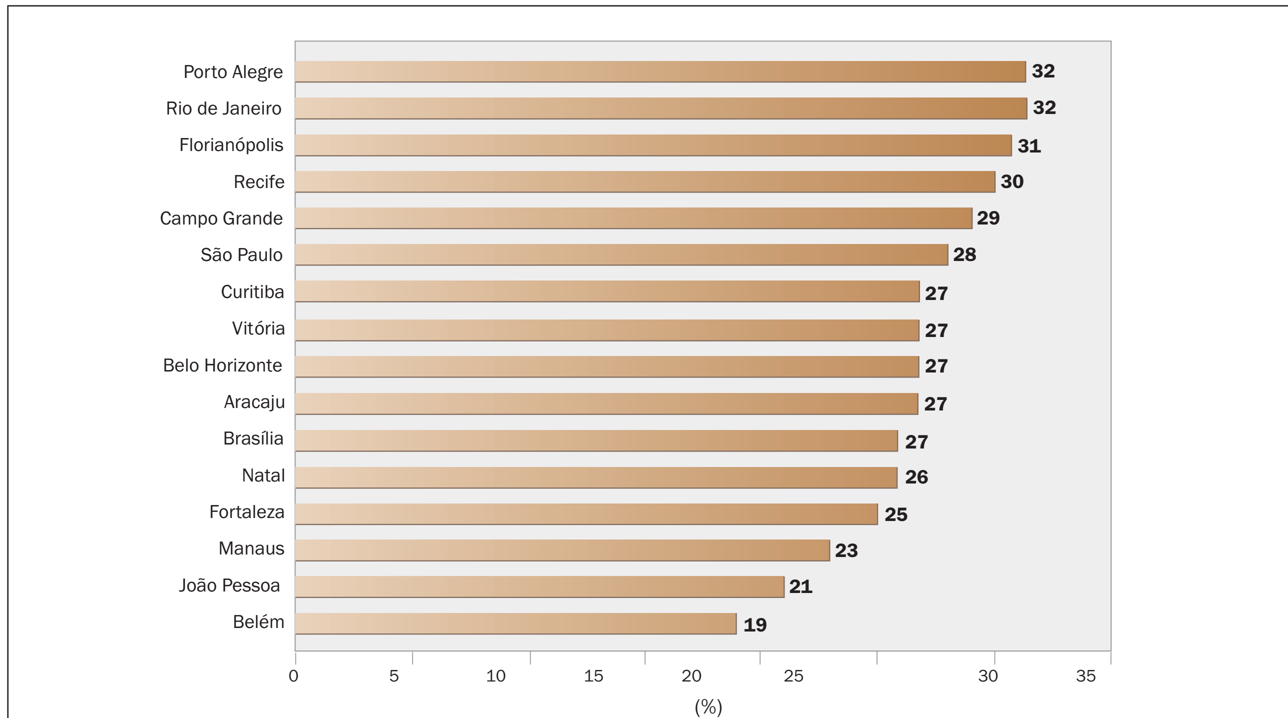


Figura 7. Proporção de indivíduos (em porcentagem) com diagnóstico medido de hipertensão arterial na população feminina ≥ 25 anos ou mais em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.
***Fonte: Instituto Nacional do Câncer.*[8]**

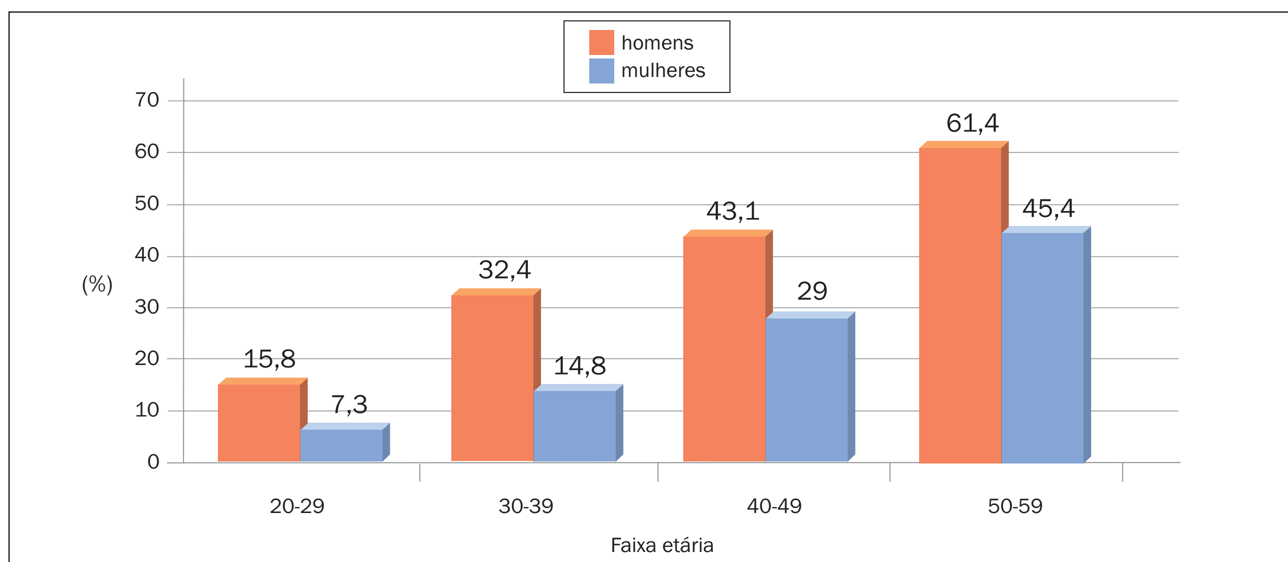


Figura 8. Prevalência de hipertensão arterial na cidade de São Paulo, 2001-2002 (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg).

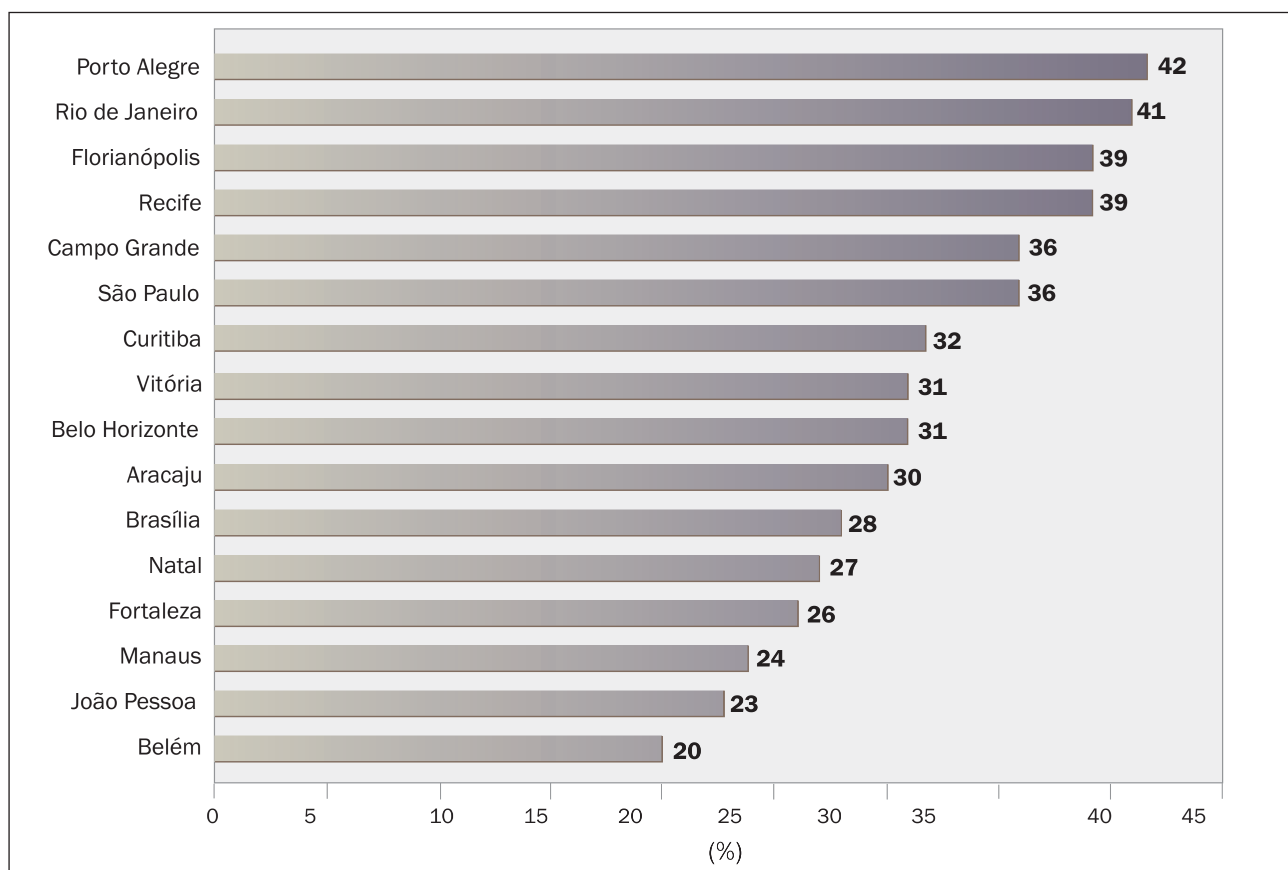


Figura 9. Proporção de hipertensão diagnosticada de indivíduos (em porcentagem) ≥ 25 anos com escolaridade inferior ao curso fundamental completo em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.

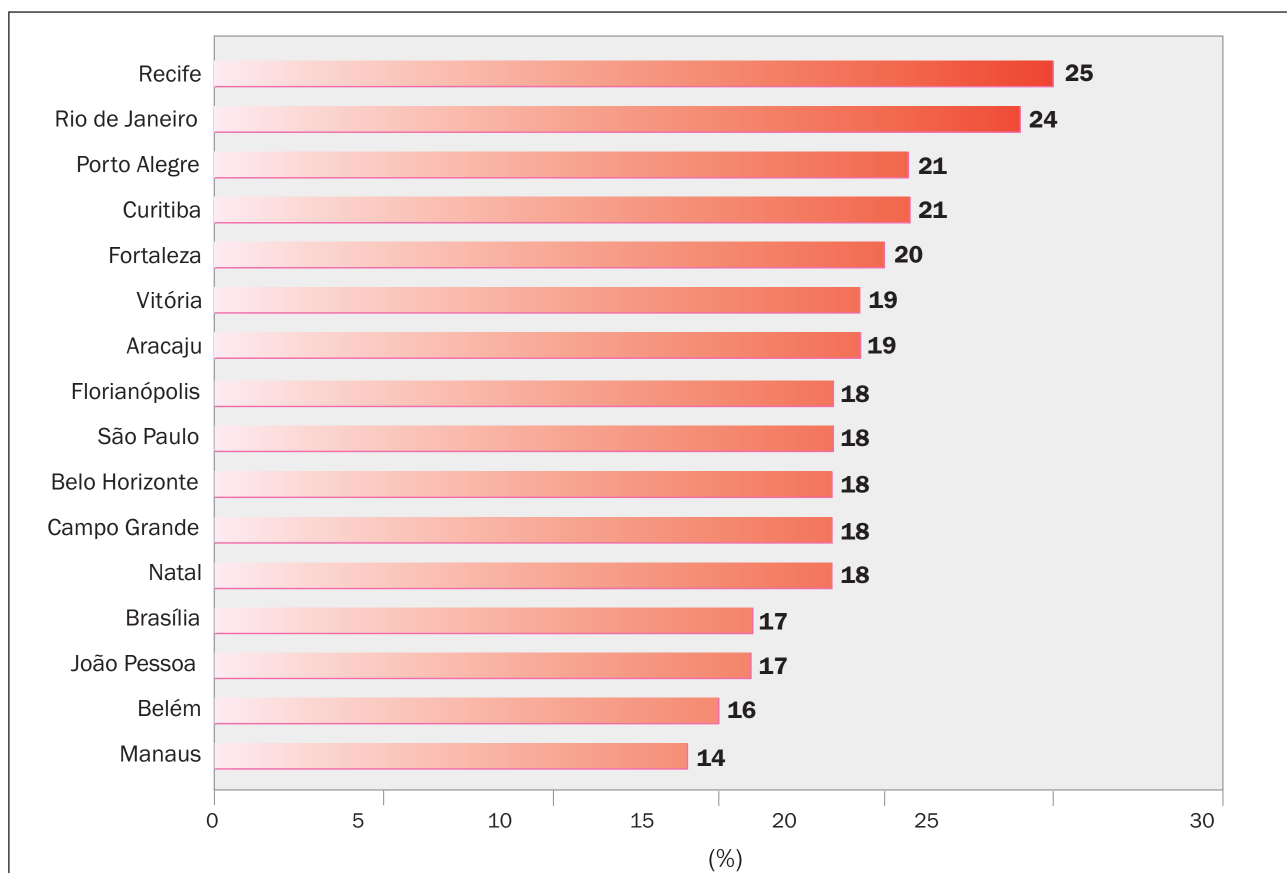


Figura 10. Proporção de hipertensão diagnosticada (em porcentagem) em indivíduos ≥ 25 anos com escolaridade superior ao curso fundamental completo em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.
Fonte: Instituto Nacional do Câncer.[8]

tre as mulheres, o que pode representar um artefato em razão da proporção maior de mulheres com pressão arterial aferida nos dois últimos anos e pelo não ajustamento por idade. A diferença por sexo, que merecerá melhor verificação em outros estudos, apresentou situação inversa no estudo de São Paulo, onde a pressão arterial foi verificada em pesquisa domiciliar (Figura 8).

O aspecto mais importante do inquérito das quinze capitais mais o Distrito Federal foi mostrar que a hipertensão arterial auto-referida foi mais freqüente naqueles com instrução menor que a do curso fundamental (Figura 9), em comparação àqueles que completaram o ensino fundamental e outros níveis mais elevados (Figura 10). Apesar de os dados não terem sidos ajustados pela idade houve um viés de classificação diferencial: a informação era menos freqüente entre aqueles com menor escolaridade, o que permite especular que a diferença existente, ou a relação entre esses dois subconjuntos da população, seja ainda maior (Figura 11). Os valores relativos de hipertensão auto-referida em cidades com acesso a medida da pressão arterial nos últimos dois anos superior a 90% foram próximos a dois, exatamente a relação existente na análise geoprocessada da mortalidade por doença cerebrovascular na capital paulista.[5]

Resumo

A epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil apresenta aspectos peculiares e coincidentes com outros países com impacto importante no perfil de mortalidade, tais como desigualdade social na distribuição do risco de morte, no acesso ao diagnóstico de hipertensão arterial e na proporção de indivíduos com pressão arterial elevada.

O melhor indicador do impacto da hipertensão arterial na população são as taxas de doença cerebrovascular, a proporção de mortes por acidente vascular cerebral em relação às demais doenças cardiovasculares, como a doença coronária e insuficiência cardíaca.

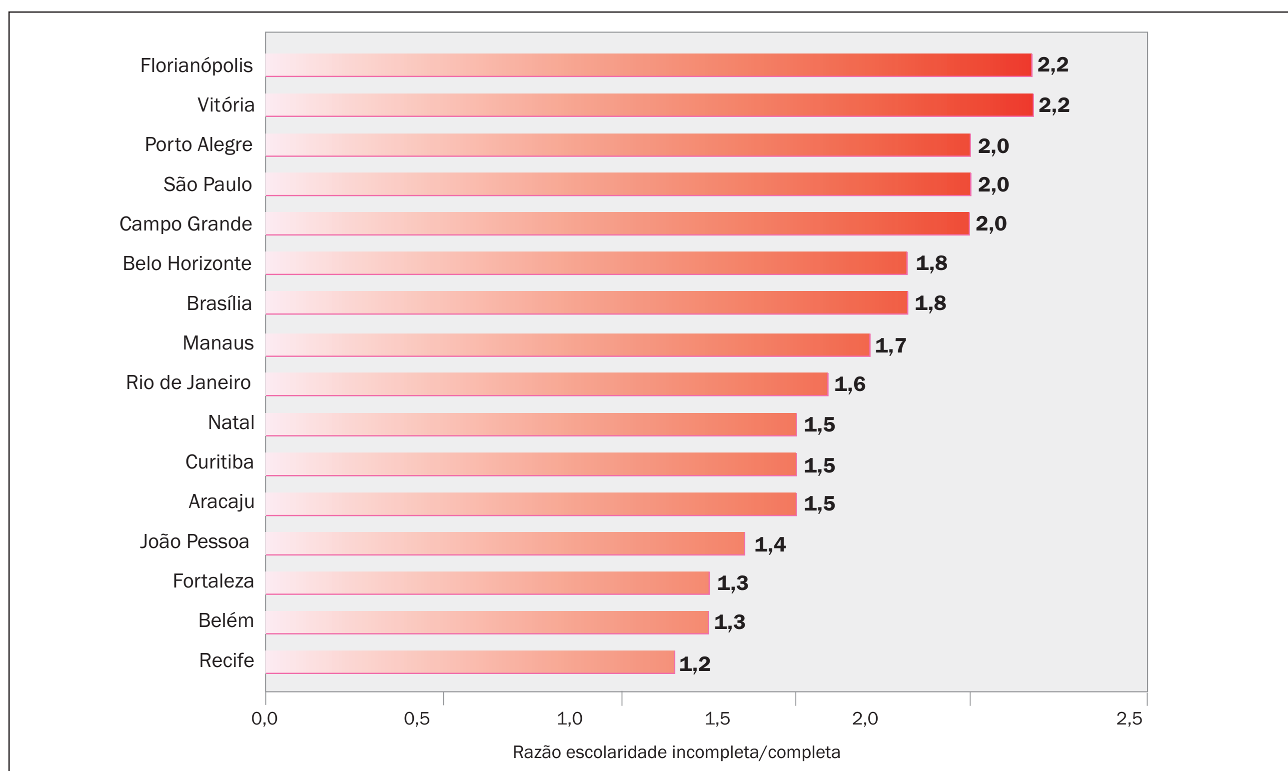


Figura 11. **Razão de hipertensão diagnosticada entre indivíduos com escolaridade menor do que o fundamental e aqueles com nível fundamental ou superior em população ≥ 25 anos em 15 capitais e no Distrito Federal em 2002-2003. Dados não ajustados por idade.**
Fonte: Instituto Nacional do Câncer.[8]

No Brasil, as taxas de mortalidade por doença cerebrovascular são das mais elevadas para homens e mulheres, quando comparadas às de outros países da América Latina. A distribuição das mortes cerebrovasculares em relação às demais mortes cardiovasculares apresenta relação inversa com a renda *per capita*.

O acesso à determinação da pressão arterial também apresenta diferencial importante, sendo mais comum nas capitais do Sul e do Sudeste, em relação ao Norte, entre as mulheres, e naqueles com instrução formal acima do ensino fundamental. Embora os valores obtidos no conjunto de quinze capitais mais o Distrito Federal se aproximem dos 90% de indivíduos com a pressão arterial medida nos últimos dois anos.

A mesma distribuição ocorreu na avaliação do diagnóstico de pressão arterial, que apresentou a mesma forma de distribuição com proporção sempre maior naqueles em situação social desfavorável identificada pela educação formal.

Bibliografia

1. Lessa I. Estudos brasileiros sobre a epidemiologia da hipertensão arterial: análise crítica dos estudos de prevalência. Informe Epidemiológico do SUS. Fundação Nacional de Saúde 1993; 3:59-75.
2. Rezende EM, Sampaio IBS, Ishitani LH. Causas múltiplas de morte por doenças crônico-degenerativas: uma análise multidimensional. Cad Saúde Pública 2004; 20:1223-31.
3. Lotufo, PA. Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. Revista Brasileira de Hipertensão 2000; 4:387-90.
4. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. Sao Paulo Med J 2005; 123:3-4.
5. Lotufo PA, Bensenor IM. Social Exclusion and Stroke Mortality. Stroke 2005; *in press.*
6. Lotufo PA, Bensenor IM. Stroke mortality in São Paulo (1997-2003). Arq Neuropsiquiatr 2004; 62:1008-11.
7. Aikawa V, Bambirra AP, Seoane L, Bensenor IM, Lotufo PA. Higher burden of Hemorrhagic Stroke among women. NeuroEpidemiology 2005; 24 *in press.*
8. Instituto Nacional do Câncer. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-transmissíveis. Ministério da Saúde, 2003, Brasília.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human. Services. Healthy People 2010. Review, 2003. http://www.healthypeople.gov
10. Lima-Costa MF. A saúde dos adultos na região metropolitana de Belo Horizonte: um estudo epidemiológico de base populacional. Belo Horizonte: NESPE-FIOCRUZ/UFMG; 2004:132.

11. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Firmo J. Validity of self-reported hypertension and its determinants (the Bambuí study). Rev Saúde Pública 2004; 38:1-5.
12. Coutinho AP, Ribeiro ABR, Perez-Neuman AI, et al. Pesquisa: fatores de risco para doenças crônicas. Divisão de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis–CVE-SES/SP. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/dcnt_menu.htm
13. Rego RA, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, SP (Brasil): metodologia e resultados preliminares. Rev Saúde Pública 1990; 24:277-85.

Capítulo 2

Fisiopatologia da Hipertensão Arterial

Maria Cláudia Irigoyen
Silvia Lacchini
Kátia De Angelis
Alexandre da Costa Pereira
José Eduardo Krieger
Eduardo Moacyr Krieger

Pontos-chave

- A perfusão tecidual adequada é garantida pela manutenção da pressão sangüínea em níveis adequados, esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades.
- Débito cardíaco elevado, mesmo quando responsável pela iniciação da hipertensão, não parece se manter, uma vez que o achado hemodinâmico típico na hipertensão já estabelecida é o aumento da resistência periférica.
- As arteríolas são os vasos que, em razão de suas características estruturais e funcionais, têm a capacidade de regular com maior eficiência a resistência periférica, pela facilidade de variar o calibre, momento a momento e de forma permanente, na hipertensão.
- Os pressorreceptores arteriais são o mais importante mecanismo de controle reflexo da pressão arterial momento a momento.
- O sistema renina-angiotensina é um importante regulador fisiológico de volume, balanço eletrolítico e pressão arterial.
- A maioria das complicações cardiovasculares está relacionada a alterações na estrutura e na função vascular, incluindo a disfunção endotelial, que pode contribuir para o aumento da resistência periférica e complicações vasculares.

Introdução

A perfusão tecidual adequada é garantida pela manutenção da força motriz da circulação – a pressão sangüínea – em níveis adequados, esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades. Modificações importantes de fluxo ocorrem em diferentes quadros comportamentais assumidos pelo indivíduo nas 24 horas; as modificações, no entanto, não causam grandes alterações dos níveis pressóricos por causa da interação de complexos mecanismos que mantêm a pressão dentro de uma faixa relativamente estreita de variação.

A pressão, definida como força/unidade de área, é uma entidade física. A pressão arterial (PA), portanto, depende de fatores físicos, como o volume sangüíneo e a capacitância da circulação, sendo resultante da combinação instantânea entre o volume minuto cardíaco (ou débito cardíaco = freqüência cardíaca x volume sistólico) e a resistência periférica. Cada um desses determinantes primários da PA é, por sua vez, determinado por uma série de fatores.[1-3] A manutenção (componente tônico), bem como a variação momento a momento da PA (componente fásico) dependem de mecanismos complexos e redundantes que determinam ajustes apropriados da freqüência e contratilidade cardíacas, do estado contrátil dos vasos de resistência e de capacitância e da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos.

O débito cardíaco elevado, mesmo que responsável pela iniciação da hipertensão, não parece se manter, uma vez que o achado hemodinâmico típico na hipertensão já estabelecida é o aumento da resistência periférica. Quando se examina a queda da pressão (gasto energético) ao longo da circulação, verifica-se que cerca de 50% ocorre ao nível das arteríolas, que se constituem, portanto, no local mais relevante da resistência e onde ocorre a principal regulação. De fato, as arteríolas são os vasos que, em razão de suas características estruturais (musculatura lisa bem desenvolvida) e funcionais (rica inervação, endotélio etc.), têm a capacidade de regular com maior eficiência a resistência periférica pela facilidade de variar o calibre (vasoconstrição e vasodilatação), não só momento a momento, como também de forma permanente na hipertensão. Portanto, quando se fala de aumento da resistência periférica na hipertensão, na verdade está-se dizendo que há diminuição no calibre das arteríolas nos diferentes territórios vasculares.

São duas as possibilidades de haver diminuição no calibre das arteríolas: alterações funcionais, que promovem uma vasoconstrição ativa, e/ou alterações estruturais, que reduzem a luz do vaso (hipertrofia e/ou remodelamento vascular). Na verdade, os dados atuais indicam que nas fases iniciais da hipertensão predominam os fatores funcionais na elevação da resistência periférica, e que na hipertensão crônica há uma interação de grau variado dos fatores estruturais e funcionais.

O conceito de reatividade vascular ou capacidade do vaso contrair/relaxar é amplo, e envolve múltiplos e complexos fatores. Inicialmente, deve ser considerada a maquinária contrátil do músculo liso vascular responsável, em última análise, pela contração, e que tem inúmeros fatores que interferem, desde o estímulo que atua na membrana até a contração propriamente dita. Essa cadeia tem mecanismos reguladores que podem estar alterados na hipertensão, facilitando e potencializando a contração vascular. Deve-se levar em conta também que o músculo liso das arteríolas se organiza em unidade única, com inervação simpática individual, ou unidade múltipla, com fibra única para o conjunto. O importante é que, independentemente da inervação, o músculo liso vascular tem a propriedade de automatismo; isto é, tem zonas que iniciam a despolarização que irá se irradiar para as fibras vizinhas determinando a contração. São verdadeiros marca-passos responsáveis por manter o tônus basal das arteríolas, independentemente da inervação e de outros fatores que colaboram para manter o calibre das arteríolas permanentemente semicontraído (tônus fisiológico).

Deve ser destacado que um dos mecanismos para aumento da freqüência dos marca-passos e, conseqüentemente, de vasoconstrição, é a distensão da musculatura lisa. Esse mecanismo, descrito originalmente por Bayliss, é muito importante para manter o fluxo normal em territórios que sofrem variações bruscas da pressão arterial (mecanismo de auto-regulação). A distensão provocada pela elevação da pressão (aumento do débito cardíaco, p. ex.) estimula a musculatura das arteríolas, que se contraem elevando a resistência e normalizando o fluxo sangüíneo para o território. Esse mecanismo pode ser importante na transformação de uma hipertensão que começa com o aumento do débito cardíaco, mas que, provocando a auto-regulação (distensão das arteríolas), determina vasoconstrição, que então será responsável pela hipertensão, retornando o débito cardíaco para os valores normais.

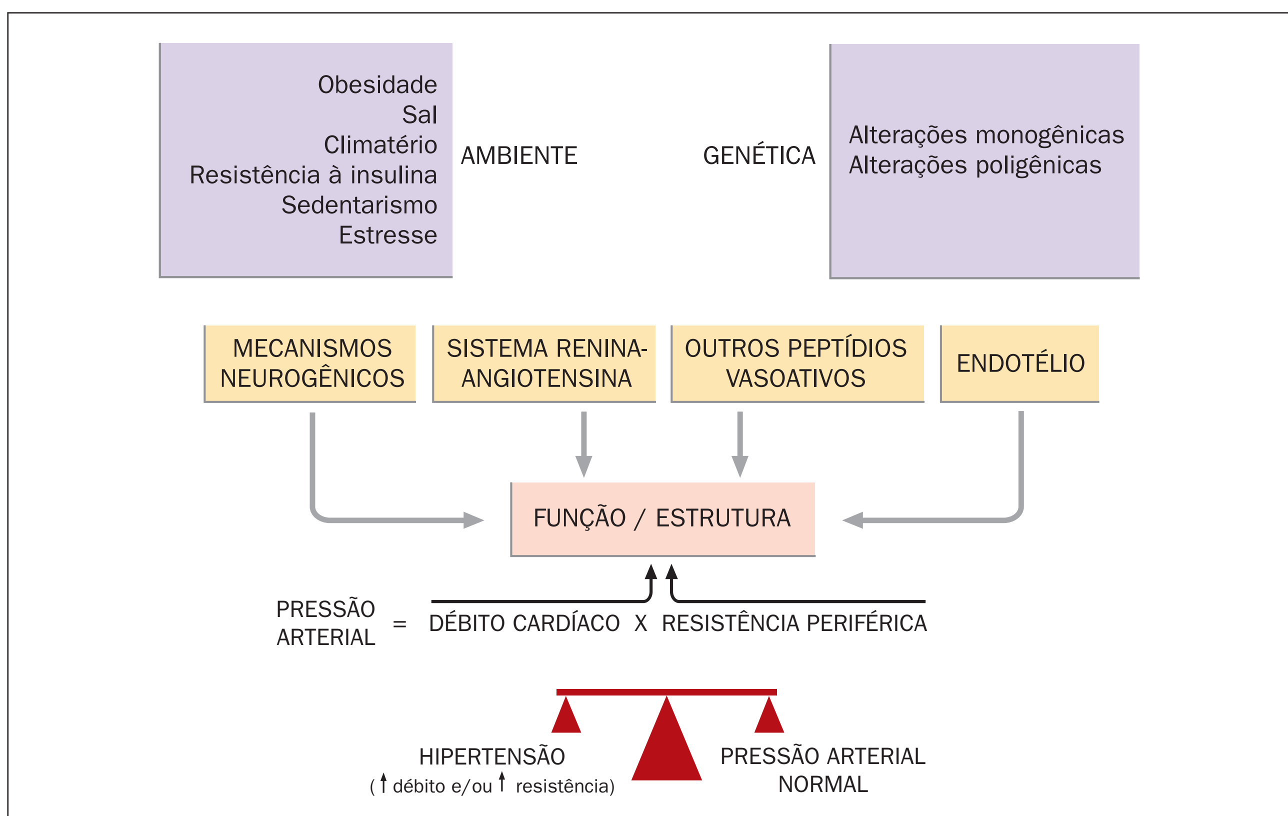


Figura 1. Representação esquemática da interação entre fatores determinantes da hipertensão. A relação entre fatores ambientais e alterações genéticas determina o padrão de funcionamento de mecanismos responsáveis pela regulação da pressão arterial. Estes mecanismos levam a adaptações funcionais e estruturais cardiovasculares modificando, em última análise, a equação que define a pressão arterial. O balanço entre estes fatores representa a diferença entre a pressão arterial normal e alterada.

O mecanismo de auto-regulação do fluxo e que poderia desempenhar papel importante na hipertensão que se inicia por aumento do débito cardíaco depende, também, de um outro fator que tem sido bem estudado: o fator metabólico. De fato, o excesso de fluxo determina uma elevação da concentração de O_2 e uma queda na concentração de CO_2 que provocariam a vasoconstrição das arteríolas, contrário ao que ocorre na vasodilatação provocada pela queda de fluxo ou aumento de demanda metabólica. Em condições fisiológicas de aumento local do metabolismo, além das alterações no O_2 e CO_2 já mencionadas, ocorre, também, a formação de substâncias vasodilatadoras, como a adenosina, que participam da vasodilatação que acontece na hiperemia ativa (aumento do metabolismo) ou na hiperemia reativa (suspensão temporária do fluxo).

Em síntese, as arteríolas têm um tônus próprio intrínseco originado de seu próprio automatismo. Superpõe-se a ele a conhecida influência neurogênica (simpático) que colabora para manter o tônus fisiológico variando de território para território a importância da influência simpática. Mais recentemente, foi demonstrado que para determinar o tônus fisiológico há também estímulos vasodilatadores permanentes derivados do endotélio e que têm uma ação oposta à do simpático. Portanto, o tônus normal fisiológico é determinado pela soma algébrica de fatores constritores e dilatadores, que interagem com o tônus intrínseco próprio da musculatura lisa das arteríolas. Conseqüentemente, o aumento da resistência periférica na hipertensão pode depender do desequilíbrio entre esses fatores que têm ações opostas, além, naturalmente, do próprio fator estrutural no qual a musculatura lisa vascular pode estar hipertrofiada e com resposta alterada.

Na hipertensão estabelecida, portanto, existem alterações em praticamente todos esses controladores, sendo difícil definir quais os que tiveram papel preponderante no desencadeamento e mesmo na manutenção de valores elevados de PA. A Figura 1 esquematiza essa idéia, representando a complexidade das interações observadas entre fatores ambientais e genéticos sobre mecanismos de controle cardiovascular na determinação da hipertensão. Embora seja improvável que todos esses fatores estejam alterados ao mesmo tempo num dado paciente, arranjos múltiplos podem ser encontrados, uma vez que o marcador hemodinâmico da hipertensão primária é o aumento persistente da resistência vascular periférica, o qual pode ser determinado por alteração dos fatores estruturais e/ou funcionais. Dessa forma, os mecanismos que promovem desequilíbrio entre os fatores pressores e depressores e induzem alteração do calibre das arteríolas merecem especial atenção. Eles atuam basicamente na contração da musculatura que regula a luz do vaso ou na espessura da musculatura, ocupando maior ou menor parte do lúmen, ou em ambos.[1,3]

Mecanismos neurogênicos

Aspectos funcionais no controle do tônus vascular – Sistema nervoso simpático

A variação do tônus vascular depende de diferentes fatores funcionais, dentre os quais se destaca a atividade simpática gerada centralmente e modulada por aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras ou vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas células das musculaturas lisas ou endoteliais. Um considerável número de evidências dá suporte ao aumento da atividade simpática precocemente na hipertensão.[3-5] Sabe-se que pelos menos três grandes arcos reflexos estão envolvidos na modulação da atividade simpática: os barorreceptores arteriais (alta pressão), os receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e os quimiorreceptores arteriais.

Pressorreceptores arteriais

Os pressorreceptores arteriais são o mais importante mecanismo de controle reflexo da PA, momento a momento. A deformação da parede dos vasos induzida por aumentos da PA gera potenciais de ação que são conduzidos ao núcleo do trato solitário (NTS) no sistema nervoso central. A partir daí, são produzidas respostas de aumento da atividade vagal e queda da freqüência cardíaca, bem como de redução da atividade simpática para o coração e os vasos, contribuindo para a bradicardia, reduzindo a contratilidade cardíaca e a resistência vascular periférica e aumentando a capacitância venosa. Na hipertensão sustentada, esses mecanorreceptores sofrem adaptação, deslocando sua faixa de funcionamento para os novos níveis de PA, o que normalmente é acompanhado de redução da sua sensibilidade.[6] Isso determina que, para uma igual variação da PA, os hipertensos tenham uma menor quantidade de informações e, conseqüentemente, uma deficiência na regulação reflexa da PA. A menor sensibilidade dos barorreceptores é provavelmente o maior determinante do aumento da variabilidade da PA[7,8] em indivíduos hipertensos, e de forma indireta associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo.[8] A disfunção barorreflexa tem sido demonstrada em várias doenças cardiovasculares[9] e na hipertensão clínica e experimental.[7,10] Evidências de que jovens normotensos, filhos de hipertensos, apresentam aumento da PA, dos níveis séricos de catecolaminas e redução da resposta barorreflexa da freqüência cardíaca, quando comparados a jovens filhos de normotensos,[11] apontam para o envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da hipertensão arterial. Além disso, indicam que a predisposição genética para a hipertensão pode cursar com a redução da sensibilidade desse importante mecanismo de controle reflexo momento a momento.

O controle reflexo da circulação comandado pelos barorreceptores tem sido reconhecido também como um importante preditor de risco após evento cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da freqüência cardíaca na mortalidade cardíaca pós-infarto do miocárdio, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares.[9]

Dessa forma, intervenções visando melhorar a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da PA e da freqüência cardíaca têm sido vistas como novas estratégias no manejo das doenças cardiovasculares.[12]

Receptores cardiopulmonares

Três grupos de receptores são ativados por mudanças na pressão das câmaras cardíacas.[1,13] O *primeiro grupo*, localizado nas junções veno-atriais, é ativado por enchimento e contração atriais. A distensão mecânica dessas regiões provoca aumento da freqüência cardíaca pela elevação da atividade simpática para o nodo sinoatrial, sem alterar a atividade das fibras eferentes vagais para o coração ou das fibras simpáticas para o miocárdio. O aumento da freqüência cardíaca ajuda a manter o volume cardíaco relativamente constante durante aumentos no retorno venoso. Além disso, a distensão mecânica do átrio causa vasodilatação da vasculatura muscular esquelética e aumento no débito urinário de água pelo rim. A diurese é determinada por inibição da secreção do hormônio antidiurético pela neuro-hipófise e pela redução da atividade simpática renal.

O segundo grupo de receptores cardiopulmonares, cujas aferências não-mielinizadas trafegam pelo vago, comporta-se, quando ativado, como os mecanorreceptores carotídeos e aórticos, reduzindo a atividade simpática e aumentando a atividade do vago para o coração. A modulação na atividade simpática comandada por esses receptores é especialmente importante na regulação da resistência vascular renal. Em algumas situações, os aferentes vagais não-mielinizados podem reforçar (na hemorragia) ou se opor (insuficiência cardíaca) à ação dos mecanorreceptores arteriais.[13]

O terceiro grupo de aferentes cardiopulmonares trafega junto aos aferentes cardíacos simpáticos até a medula espinal. São aferentes mielinizados e não-mielinizados (a maioria), e são ativados por estímulos mecânicos ou por substâncias produzidas/liberadas no próprio miocárdio. Sua importância funcional não está totalmente esclarecida, mas parecem ser ativados por estímulos químicos gerados em áreas isquêmicas do miocárdio, quando também ocorre sensação dolorosa (dor anginosa).

Os reflexos cardiopulmonares podem ser testados experimentalmente pela injeção endovenosa de substâncias químicas (reflexo de Bezold-Jarisch) como a serotonina, provocando bradicardia e hipotensão, ou pela expansão do volume plasmático, aumentando o retorno venoso e a pressão de enchimento atrial e ventricular,[14] provocando inibição reflexa da atividade simpática (bradicardia e vasodilatação). Quando a expansão do volume plasmático com aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo não modifica a resposta da atividade simpática renal (diferentemente da inibição observada em indivíduos normais) estamos diante de uma disfunção no balanço entre a ingestão e a excreção de sódio e água, modificando a resposta natriurética e diurética, como ocorre no estado diabético.[15]

Para se modular em humanos o volume intratorácico (e estimular os receptores cardiopulmonares), utilizam-se manobras como as da câmara de vácuo (câmara de pressão negativa): aplicam-se diferentes graus de pressão negativa nos membros inferiores, com o objetivo de diminuir o retorno venoso e, conseqüentemente, o enchimento cardíaco. Não sendo possível estimular grupos isolados de receptores (atriais, ventriculares), as respostas reflexas obtidas resultam da interação simultânea de todos os receptores cardiopulmonares.[16] O menor enchimento das câmaras cardíacas diminui a atividade dos receptores cardiopulmonares, determinando aumento da atividade simpática periférica (quantificada pela dosagem de catecolaminas séricas ou pelo registro da atividade do nervo peroneiro) e aumento da resistência vascular no território muscular (avaliada pela pletismografia do antebraço). O efeito da desativação do simpático renal pode ser quantificado pela diminuição da renina e da vasopressina na circulação, associada à diminuição da taxa de filtração glomerular durante estímulos mais prolongados. O reflexo cardiopulmonar pode estar deprimido na hipertrofia ventricular esquerda (com ou sem disfunção sistólica associada) decorrente da hipertensão arterial,[17] bem como em outras cardiopatias (chagásica) com função ventricular preservada.[18]

Quimiorreceptores arteriais

As trocas gasosas nos pulmões e a excreção de ácidos e bases pelos rins são responsáveis pela manutenção de níveis adequados dos valores de PO_2 (pressão parcial de oxigênio) e PCO_2 (pressão parcial de gás carbônico) e pH (concentração de íons hidrogênio). Aumentos ou quedas de PO_2, PCO_2 e/ou pH provocam respostas homeostáticas para corrigir essas variações a partir da sensibilidade dos quimiorreceptores arteriais, estruturas localizadas estrategicamente no circuito arterial (corpúsculos aórticos e carotídeos). A estimulação dos quimiorreceptores provoca o aumento da amplitude e da freqüência respiratória. O aumento resultante na ventilação é ajustado precisamente de maneira a restaurar os gases sangüíneos e o pH aos seus valores normais. O aumento da ventilação também ativa os mecanorreceptores pulmonares, causando mudanças circulatórias reflexas que parcialmente se sobre-

põem às mudanças devidas à estimulação dos quimiorreceptores isoladamente. Portanto, para se avaliar a resposta cardiovascular primária à estimulação dos quimiorreceptores, tanto a freqüência como o volume pulmonar devem ser controlados. Quando isso é feito, a PA aumenta por constrição dos vasos de resistência nos músculos esqueléticos e nos leitos esplâncnico e renal, determinada por ativação simpática. Em indivíduos normais, ambos, hipercapnia e hipóxia, agindo através do quimiorreflexo, provocam aumento na atividade simpática aos vasos da musculatura esquelética que é potenciada durante a apnéia, quando a influência inibitória da ventilação sobre o simpático é eliminada.[19,20] Como conseqüência da ativação simpática, a PA aumenta. Essas respostas pressoras e de ativação simpática são particularmente evidentes em pacientes com apnéias obstrutivas de sono, quando os eventos apnéicos podem persistir por até um minuto com dessaturação do oxigênio para valores tão baixos como 40%. Existem evidências de que esses mecanismos que são ativados pelas apnéias noturnas poderiam persistir na vigília e contribuir para a hipertensão e elevada atividade simpática. Estudos antigos mostraram que durante normóxia, a ativação tônica do quimiorreflexo levava ao aumento da atividade simpática e da PA.[21] Reforçando essa idéia, a remoção dos quimiorreceptores carotídeos determinou hipotensão, também associada com diminuição do tônus simpático periférico, no rato.[22] Na desnervação sino-aórtica do rato a remoção dos quimiorreceptores pode ser um fator para contrabalançar a elevação da atividade simpática provocada pela desnervação dos barorreceptores.[23]

Sistema nervoso simpático: papel na gênese e na manutenção da hipertensão

A atividade simpática modulada por diferentes aferências e substâncias parece ser um dos fatores funcionais mais importantes, não só na gênese, como na manutenção da hipertensão. O sistema nervoso simpático também contribui para a hipertrofia da parede vascular influenciando, conseqüentemente, os fatores estruturais.

Embora não estejam definitivamente comprovadas, inúmeras evidências apontam para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial.[24] Usando diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático, como: efeito mais intenso de agentes simpatolíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de pressão arterial; níveis elevados de noradrenalina plasmática e da sua liberação regional (*spillover*); aumento da atividade simpática com registro direto (microneuronografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de pressão arterial durante infusão).[25] Em jovens normotensos filhos de hipertensos, encontramos níveis mais elevados de PA, catecolaminas séricas mais elevadas, maior atividade simpática periférica e maiores aumentos de PA em testes fisiológicos e farmacológicos.[11,26,27] Os dados sugerem que o simpático está associado à gênese da hipertensão arterial e que o aumento do tônus simpático pode ter um determinante genético.

Apesar das fortes evidências demonstradas aqui, em animais de experimentação não se conseguiu demonstrar que a hiperatividade simpática isolada seja capaz de provocar hipertensão crônica.[23] Como a hipertensão arterial é multifatorial, a atividade simpática aumentada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão arterial. Conforme postulado classicamente por Folkow, deve ser lembrado que uma atividade simpática aparentemente normal para as arteríolas hipertrofiadas de hipertensos pode estar produzindo vasoconstrição exagerada pelo simples fato da hipertrofia reduzir a luz do vaso e amplificar os efeitos constritores. As catecolaminas, além de aumentarem o tônus dos vasos de resistência nas fases iniciais da hipertensão, seriam também estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos, os quais manteriam a hipertensão por estimular a hipertrofia vascular.[28]

A ligação entre o estresse emocional e a hipertensão arterial e o papel do estresse na gênese da hipertensão arterial vêm sendo alvo de grande interesse na literatura. Evidências de que a adrenalina liberada de forma intermitente poderia provocar vasoconstrição neurogênica sustentada e hipertensão, pela ação em receptores pré-sinápticos facilitando a liberação de noradrenalina, reforçam essa possibilidade.[29,30] Observações clínicas sugerem que indivíduos hipertensos ou com predisposição genética para a hipertensão respondem de forma mais acentuada ao estresse.[31] De outro modo, em indivíduos que vivem ou trabalham em situações estressantes (como os controladores de aeroportos), a prevalência da hipertensão pode ser até cinco vezes maior do que nos outros.[31] As dificuldades em se atribuir ao estresse um papel mais definido na gênese da hiperatividade simpática associada à hipertensão arterial está na observação de existirem num mesmo indivíduo outros fatores de risco associados (dieta, nível econômico, sedentarismo e hábitos sociais).[30,31]

Independentemente de seu papel na patogênese da hipertensão, o aumento da atividade do simpático está associado ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acometem os pacientes durante as primeiras horas da manhã. Nesse período, associado à fase do pré-despertar[14,32] e também ao ato de se levantar após uma noite em decúbito,[33] ocorre um aumento da atividade α-simpática (substituindo a queda da atividade durante o sono), estabelecendo o nível de atividade existente na vigília. Como conseqüência, há vasoconstrição arterial e a pressão arterial se eleva de forma abrupta. Esse aumento é parcialmente responsável pela

maior ocorrência de morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio nas primeiras horas da manhã.

Mecanismos hormonais

Além das rápidas respostas neurais, os diferentes receptores cardiovasculares modulam também a liberação de vários hormônios que participam na manutenção dos valores basais da PA. Durante quedas sustentadas da PA, por exemplo, ocorre maior liberação de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal, maior liberação de vasopressina pela neuro-hipófise e aumento dos níveis plasmáticos de renina. Esses sistemas hormonais prolongam por minutos ou até mesmo horas as respostas cardiovasculares comandadas pelos diferentes receptores. Entre eles, um dos mais amplamente estudados é o sistema renina-angiotensina.

Sistema renina-angiotensina

O **sistema renina-angiotensina** (SRA) é um importante regulador fisiológico de volume, balanço eletrolítico e pressão arterial. A importância do rim na hipertensão surgiu com os experimentos pioneiros, realizados por Robert Tigerstedt e Peter Bergman em 1898, demonstrando que o extrato renal possuía uma substância, a renina, capaz de elevar a pressão arterial.[34,35] O papel do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da hipertensão foi demonstrado com os experimentos clássicos de Goldblatt, mostrando que a constrição das artérias renais de cães provoca hipertensão sustentada[36] e com a descoberta feita de forma independente por Braun-Menendez et al. na Argentina e Page et al. nos Estados Unidos, em 1939. Mais recentemente, ao lado do SRA endócrino, foi verificado existir também o SRA na maioria dos tecidos. A definição clássica do SRA o considera um sistema endócrino, com os componentes da cascata enzimática produzidos em locais bem definidos e tendo como seu peptídeo efetor a angiotensina II, que exerce suas ações em órgãos-alvo distantes do local de produção.[37]

Componentes do sistema

A rápida expansão das técnicas de biologia molecular permitiu a clonagem e o seqüenciamento dos componentes do SRA,[38] mostrando a ampla distribuição tecidual de seus componentes. Por isso, diferentemente da visão endócrina clássica, hoje fala-se em sistemas renina-angiotensina teciduais, com funções parácrinas e autócrinas,[39] descrevendo todos ou quase todos os seus componentes em tecidos como o coração,[40] os vasos[41,42] e o rim.[43]

A renina é uma enzima proteolítica sintetizada como pré-renina, que é clivada em pró-renina, e posteriormente em renina ativa, a qual é armazenada e liberada imediatamente após estímulo. Quando é liberada na circulação, a renina cliva o angiotensinogênio, formando a angiotensina I. Esta, por sua vez, é clivada pela enzima de conversão da angiotensina I (ECA), localizada nas células endoteliais, produzindo a angiotensina II, considerada o hormônio biologicamente ativo.[44,45]

Receptores

Há décadas a angiotensina II é estudada, e acreditava-se que seu efeito fosse mediado por um único receptor, mas no final dos anos de 1980 estudos com antagonistas específicos identificaram os subtipos AT_1 e AT_2.[46] Até o início da década de 1990, as ações da angiotensina II eram atribuídas ao receptor AT_1, sendo as funções do AT_2 pouco conhecidas.[47] Mas em 1992, Sasamura et al.[48] clonaram e caracterizaram duas isoformas do AT_1: AT_{1A} e AT_{1B}. Hoje sabe-se que existem vários tipos de receptor AT, que estão envolvidos em ações específicas da angiotensina II ou das outras angiotensinas. Recentemente, foi demonstrado que os receptores AT_{1A} têm papel essencial no desenvolvimento da hipertensão 2, rins 1, clipe de Goldblatt.[49] Além disso, sabe-se hoje que as ações dos receptores AT_2 funcionalmente se opõem às ações dos receptores AT_1,[50] podendo a própria angiotensina II agir simultaneamente sobre ambos os receptores, de modo a permitir uma modulação de seus efeitos.[51]

Ação das angiotensinas

Estudos recentes têm ampliado nosso conhecimento sobre eventos celulares mediados pela angiotensina II, sugerindo que seu papel biológico é tão amplo que vai do intracelular ao tecido ou ao sistema.[52] Na Tabela I estão resumidas as principais ações da angiotensina II.

Apesar de a angiotensina II ser a substância ativa mais importante do SRA, outras angiotensinas produzidas têm ações específicas e, entre as mais bem caracterizadas até o momento, incluem-se as angiotensinas III e IV e a angiotensina (1-7).[58] Todas essas angiotensinas podem ser produzidas a partir do mesmo precursor, o angiotensinogênio, por ação da renina e outras reações enzimáticas. Entre estas, a angiotensina (1-7) tem sido a mais estudada, geralmente apresentando efeitos opostos aos da angiotensina II, levando à vasodilatação mediada por óxido nítrico,[59,60] potenciando o efeito hipotensor da bradicinina,[61] facilitando o reflexo pressorreceptor[62] e participando do efeito antitrombótico de agentes como captopril e losartan.[63]

Propriedades inflamatórias da angiotensina II

Além das funções já caracterizadas, a angiotensina II vem sendo considerada uma citocina multifuncional com propriedades não-hemodinâmicas, entre as quais a de fator de crescimento, de citocina pró-fibrinogênica e

Tabela I. As principais ações da angiotensina II podem ser resumidas em efeitos hemodinâmicos e efeitos não-hemodinâmicos[38, 53-57]

Efeitos hemodinâmicos	Efeitos não-hemodinâmicos
1. Estimula a reabsorção de sódio	1. Promove apoptose
2. Estimula a secreção de aldosterona	2. Aumenta a produção de radicais de oxigênio
3. Estimula a liberação de hormônio antidiurético	3. Induz a produção de citocinas e quimiocinas
4. Promove vasoconstrição	4. Promove proteinúria
5. Aumenta o tônus simpático	5. Tem efeito sobre o metabolismo
6. Estimula a sede	6. Tem efeito pró-trombótico
7. Facilita a liberação de noradrenalina e reduz sua recaptação	7. Estimula a síntese de colágeno e reduz sua degradação
8. Potencializa a liberação de catecolaminas pela adrenal	8. Promove proliferação e hipertrofia nos vasos e no coração
9. Reduz o ganho do reflexo pressorreceptor	

pró-inflamatória,[57] e modulador da resposta imunológica, como a quimiotaxia, a proliferação e a diferenciação de monócitos em macrófagos.[56] A angiotensina II pode atuar como citocina pró-inflamatória no vaso, microambiente normalmente afetado pelo SRA. É importante ressaltar aqui que pacientes hipertensos apresentam aumento de moléculas de adesão no soro e em células inflamatórias,[56] fato que deve estar diretamente associado às ações da própria angiotensina II.

As propriedades pró-inflamatórias da angiotensina II vêm recebendo mais atenção nos últimos anos, e as vias envolvidas nesse processo estão sendo mapeadas. Recentemente, determinou-se que a angiotensina II estimula a produção de espécies ativas de oxigênio,[64] que podem servir como sinal para a produção de fatores como o NF-KB, largamente associado à inflamação.[65] Alguns estudos têm confirmado essa hipótese, na qual a estimulação de receptores AT_1 pela angiotensina II leva ao aumento de NF-KB[66] e de outros fatores pró-inflamatórios.[67] Sabe-se também que a angiotensina II atua no processo de lesão vascular, aumentando a biossíntese de colesterol por macrófagos pela ativação de receptores AT_1.[68] Além disso, a produção de angiotensina II encontra-se aumentada na placa de ateroma, na aorta aterosclerótica e na restenose após angioplastia ou implante de *stent*, bem como o antagonismo dos receptores AT_1 reduz a disfunção endotelial e o espessamento da íntima em vasos ateroscleróticos.[69-71]

Outros hormônios vasoativos

Sistema cinina-calicreína

O papel fisiológico do sistema cinina-calicreína (SCC) é mais relevante quando se analisam influências hemodinâmicas a longo prazo, o que pode ser demonstrado em experimentos *in vivo*. O uso de modelos farmacológicos e genéticos permitiu elucidar muitas das interações hoje reconhecidas entre o sistema cinina-calicreína, o sistema renina-angiotensina e a cascata de coagulação, entre outros. Por exemplo, a ECA não só cliva a angiotensina I, mas também outros peptídeos, como a bradicinina,[72] e a localização em vários órgãos sugere a sua participação não só na síntese local de angiotensina II, como na inativação de cininas, modificando a hemodinâmica local.[73]

A importância do SCC na hipertensão foi evidenciada em animais geneticamente modificados que não produzem o receptor B(2) da bradicinina. Esses animais mostraram-se um excelente modelo de estudo exatamente por não apresentarem resposta à bradicinina pela falta do receptor. Em conseqüência, apresentam alterações estruturais que vão desde hipertrofia cardíaca e dilatação das câmaras cardíacas[74] a aumento na permeabilidade vascular, aumentando a suscetibilidade a angioedema.[75] Também apresentam alterações funcionais relacionadas ao aumento da pressão diastólica final, à reação exacerbada à angiotensina II,[74] ao aumento da sensibilidade ao sal e aumento da pressão arterial basal.[76]

Os achados sobre a importância do SCC levaram, portanto, à formulação da hipótese de que a redução da eficácia das cininas pode estar envolvida na patogênese da hipertensão primária e secundária. Embora os fatores de risco para a hipertensão sejam herdados de forma poligênica, a atividade da cinina renal pode ter impacto significativo na regulação da pressão arterial e no balanço de água e sódio. A idéia de que o SCC tem papel importante na patologia da hipertensão é bastante antiga, já que em 1934 Elliot e Nuzum demonstraram uma redução da atividade da calicreína na urina de pacientes hipertensos. Esses resultados foram confirmados por outros estudos realizados tanto em humanos como em ratos hipertensos, associando a redução da excreção de calicreína renal com o aumento da PA, antes mesmo das manifestações clínicas da hipertensão.[76]

Mesmo assim, essas associações epidemiológicas devem ser vistas com certa restrição, já que não se pode indicar um efeito causal da redução da calicreína no desenvolvimento da hipertensão.

Vasopressina

A vasopressina (VP) ou hormônio antidiurético é um hormônio sintetizado por neurônios magnocelulares hipotalâmicos e liberado para o plasma pela neuro-hipófise diante de aumentos da osmolaridade plasmática (osmorreceptores, localizados centralmente) ou da hipotensão hipovolêmica (mecanorreceptores arteriais e/ou atriais, sensíveis a quedas da pressão arterial e/ou à redução da pré-carga e da volemia).[3] Esses mecanismos respondem pelos efeitos da VP na retenção hídrica (mediada por receptores V_2 nos túbulos renais) e na vasoconstrição arterial/arteriolar (mediada por receptores V_1), que determinam elevação da pressão arterial e são conhecidos de longa data. Além disso, a VP circulante, agindo em receptores presentes em áreas desprovidas de barreira hematoencefálica (órgãos circunventriculares), pode aumentar o ganho do reflexo pressorreceptor, além de facilitar outros mecanismos centrais "não-reflexos".[77] Sendo sintetizada também por neurônios parvocelulares do hipotálamo, que se projetam diretamente a áreas bulbares e da medula espinal, envolvidas na integração do controle cardiovascular,[78] a VP parece atuar via outro mecanismo central não-reflexo. Essas projeções vasopressinérgicas são parte integrante de uma alça suprabulbar de modulação do reflexo pressorreceptor capazes de induzir a inibição funcional do simpático durante elevações transitórias da pressão arterial e facilitando a manifestação de respostas simpáticas durante o exercício dinâmico.[79]

Considerando que a VP é o próprio hormônio antidiurético responsável pela retenção hídrica e regulação da volemia e um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos, fica difícil explicar a ausência de efeitos pressores em doses fisiológicas e descartar sua participação na hipertensão. Deve-se, no entanto, observar que os principais argumentos levantados contra sua participação na hipertensão: 1) ausência de elevação dos níveis plasmáticos de VP e/ou falta de correlação entre VP plasmática e pressão arterial, 2) inalteração da pressão durante infusão de VP exógena ou do bloqueio de seus níveis endógenos, 3) elevada concentração endógena de VP na síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético sem correspondente alteração da pressão,[80] bem como a necessidade de doses dez vezes maiores que a dos níveis circulantes para alterar a pressão basal do normotenso, apenas levavam em conta os níveis plasmáticos da VP, sem considerar seus efeitos centrais que ocorrem concomitantemente. Evidências recentes acumuladas de estudos experimentais e com humanos sugerem que, embora os efeitos renais da VP se façam apenas no sentido de corrigir o estado hipovolêmico e de restaurar a normovolemia, a vasoconstrição generalizada mediada pela VP com aumento da resistência periférica não se traduz em elevação proporcional da pressão arterial, uma vez que é mascarada pela intensa redução do débito cardíaco, subseqüente a aumento do ganho do reflexo pressorreceptor cardíaco mediada centralmente (VP plasmática agindo via receptores em órgãos circunventriculares, ou da própria ação neuromodulatória das projeções vasopressinérgicas centrais). Além disso, os efeitos do sistema vasopressinérgico central em potencializar o simpático sugerem fortemente a participação da VP na hipertensão, uma vez que o envolvimento do simpático na elevação crônica da pressão arterial tem sido extensivamente demonstrado. Pesquisas futuras voltadas ao entendimento da complexidade de processos fisiopatológicos centrais e periféricos certamente virão esclarecer a participação da VP na instalação de diferentes modelos de hipertensão, bem como seu envolvimento nos diferentes mecanismos de regulação cardiovascular.

Disfunção endotelial

Desde a descrição feita por Malpighi, o endotélio era considerado apenas uma camada de células inerte que separava o tecido vascular do sangue. O reconhecimento definitivo da importância do endotélio na regulação cardiovascular ocorreu somente em 1980, quando Furchgott descreveu a produção de um fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Contudo, somente no final da mesma década demonstrou-se que o EDRF seria o óxido nítrico (NO) e que este era produzido a partir da L-arginina.[81]

As células endoteliais estão em posição estratégica na parede do vaso, recebendo sinais hemodinâmicos e humorais e funcionando como efetores de respostas adaptativas locais.[82] Estas são reconhecidamente importantes sintetizadoras de fatores vasoconstritores e vasodilatadores e desempenham papel preponderante na regulação da resposta vascular. De maneira ampla, estas regulam a proliferação de monócitos,[83] o tônus vascular,[84] o estado inflamatório e o metabolismo lipídico local,[85] o crescimento e a migração celular, e a integração com a matriz extracelular[86] por meio de mecanismos mediados por receptores. Além disso, o endotélio produz proteínas de adesão e pode funcionar como iniciador crítico para a resposta inflamatória, mediando a passagem de células inflamatórias.[87]

Endotélio e hipertensão

A maioria das complicações cardiovasculares está relacionada a alterações na estrutura e função vascular, e nesse contexto situa-se a disfunção endotelial,[82] que pode contribuir para o aumento da resistência periférica e complicações vasculares.[88]

Geralmente, pacientes hipertensos têm disfunção endotelial, apresentando não só redução da dilatação, como um efeito paradoxal, contraindo as artérias coronárias em resposta à acetilcolina,[88] e aumentando os níveis plasmáticos de marcadores como o fator de von Willebrand e a E-selectina solúvel.[89,90] As células endoteliais vasculares participam da regulação cardiovascular produzindo uma variedade de substâncias com potente ação vasoativa, especificamente a molécula vasodilatadora óxido nítrico e o peptídeo vasoconstritor endotelina, que serão descritos a seguir.

Fatores vasodilatadores

A descoberta do endotélio como regulador cardiovascular confunde-se com a história do óxido nítrico. Como foi mencionado anteriormente, o endotélio somente passou a receber o *status* que lhe é conferido hoje quando se descobriu o que era o EDRF, bem como as vias pelas quais este é produzido.

Os mecanismos que levam à disfunção endotelial diferem entre os modelos de hipertensão, mas existe uma linha de pensamento que coloca os fatores vasodilatadores, especialmente o NO, como mecanismos tônicos que se opõem ao tônus vasoconstritor mediado pela atividade simpática. Esse mecanismo de vasodilatação ativa, proposto por Salvador Moncada na década de 1990, é corroborado pelas pesquisas demonstrando a presença de terminações nervosas nitrérgicas, conhecidas por inervações (NANC) não-adrenérgicas, não-colinérgicas também demonstradas na mesma década.[91]

Considerando-se que o papel do endotélio como vasodilatador é basicamente mediado pelo óxido nítrico, foi sugerido que os hipertensos teriam uma baixa produção desse vasodilatador. Contudo, ratos espontaneamente hipertensos não só não apresentavam baixa produção de NO, como esta era maior que a de animais normotensos.[92] A partir desses dados, considerou-se a possibilidade de que o balanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores estivesse inclinado para um dos lados e a produção de NO estaria ineficiente. Por exemplo, verificou-se que esses mesmos ratos e ratos com alta produção de renina apresentavam níveis elevados de prostaglandina H_2, que bloqueia o efeito do NO sobre o vaso e a adesão plaquetária.[88] Por sua vez, modelos animais tanto experimentais como genéticos (camundongos *knockout*) evidenciam a importância da produção de óxido nítrico para a manutenção da pressão arterial em níveis adequados, em que o bloqueio da enzima[93] ou da expressão gênica induz hipertensão[94] e a expressão aumentada gera hipotensão.[95]

Assim, tanto em humanos como em modelos animais pode-se imaginar que nem sempre a produção reduzida de NO é preponderante para o desenvolvimento ou manutenção da hipertensão, mas a interação entre vários fatores irá alterar a biodisponibilidade de óxido nítrico e com isso determinar a elevação da pressão arterial. Hoje, existem várias evidências nesse sentido, entre as quais a de que a hipertensão sal-sensível no rato provavelmente é determinada pela redução da disponibilidade de NO.[96,97] Por isso, hoje se estuda os mecanismos que levam à alteração dessa biodisponibilidade de vasodilatadores.

A modulação da função endotelial é uma opção terapêutica interessante, no momento em que minimiza algumas implicações importantes da hipertensão. Vários estudos mostraram o desenvolvimento da disfunção endotelial como conseqüência da hipertensão, o que veio a se contrapor à hipótese de que a disfunção seria causa desta. Contudo, estudos com normotensos filhos de hipertensos mostrou haver uma disfunção endotelial prévia ao início da hipertensão.[98] Além disso, a terapia anti-hipertensiva clinicamente efetiva parece restaurar a produção deficiente de óxido nítrico, mas não parece restaurar a vasodilatação dependente do endotélio ou a resposta vascular a agonistas endoteliais. Tal fato indica que em certas circunstâncias essa disfunção é primária e irreversível, uma vez que o processo está estabelecido.[39]

Fatores vasoconstritores

A endotelina é um potente vasoconstritor produzido, isolado inicialmente no endotélio, mas sabe-se hoje que pode ser sintetizada em diversos tecidos. Nos vasos, é sintetizada pelo endotélio e pelas células musculares lisas, quando estimuladas por hipóxia, baixo estresse de cisalhamento, trombina, angiotensina II, vasopressina, norepinefrina e bradicinina, entre outros.[99]

Os níveis plasmáticos de endotelina são normais na maioria dos pacientes hipertensos, exceto naqueles com insuficiência renal e aterosclerose. Contudo, esses valores plasmáticos não necessariamente refletem os níveis locais nos tecidos. Em modelos experimentais, a endotelina é capaz de produzir hipertensão sal-sensível,[88,100] ativar o sistema renina-angiotensina[39] e induzir fibrose renal,[101] além de aumentar a atividade de metaloproteinases e mediadores inflamatórios.[102]

Estresse oxidativo

O conceito de biodisponibilidade do óxido nítrico vem tomando a cada dia mais importância. A diminuição do NO disponível é encontrada em várias formas de lesão vascular e a redução do NO *per se* ou de seu efeito vasodilatador são fatos comuns na disfunção endotelial devida à hipertensão, [103] à hipercolesterolemia[104] e ao diabete.[105] A vasodilatação NO-dependente ocorrerá em função da quantidade de NO realmente disponível, e isso depende ou de aumento na produção de NO ou da redução de sua degradação.

As espécies ativas de oxigênio (EAO), principalmente o ânion superóxido (O_2^-), participam do processo de disfunção endotelial.[106] O NO é retirado pela reação com o O_2^-, produzindo a molécula peroxinitrito, altamente

deletéria, que reduz os efeitos vasodilatador, antiproliferativo, antiinflamatório e antiaterogênico do óxido nítrico.[107] Essa idéia é reforçada quando se determina uma superexpressão de superóxido dismutase *in vivo*, retirando o O_2^- e revertendo a disfunção endotelial.[108]

O ânion superóxido parece estar relacionado à hipertensão sal-sensível, mais especificamente com a modulação de NaCl. Na hipertensão sal-sensível, a sobrecarga de sal levaria ao aumento da produção de EAO no vaso, fato que levaria à disfunção endotelial associada.[109] Recentemente, demonstrou-se que o O_2^- endógeno pode funcionar como regulador fisiológico do transporte tubular de NaCl, no momento em que interfere com a função do NO.[110] Além disso, o NO produzido na alça de Henle funciona como fator parácrino na mácula densa e inibe o *feedback* tubuloglomerular,[111] mas em contrapartida, o O_2^- produzido localmente retira o NO, revertendo seu efeito.[112] Além disso, o aumento de O_2^- na medula renal influi no controle em longo prazo do fluxo medular, e uma eventual disfunção no tamponamento do O_2^- produzido na região pode levar à hipertensão crônica.[113] Dessa forma, o ânion superóxido produzido endogenamente pode agir como fator importante em condições patológicas associadas a aumento de estresse oxidativo e redução da função endotelial.

Fatores ambientais

Ingestão de sódio

Os primeiros comentários a respeito dos efeitos do sal sobre a função circulatória foram encontrados em antigos manuscritos chineses, mas nos países ocidentais as relações entre sal e pressão arterial somente foram reconhecidas a partir do século XX.[114] Existem diversos autores apontando para o papel preponderante da ingesta de sal na determinação da elevação da pressão arterial,[115] mas a comparação entre diferentes populações sob vários graus de ingestão de sódio na dieta se deve aos inúmeros fatores potencialmente relacionados aos níveis de PA e ao sódio, como a própria heterogeneidade populacional.[116]

Um recente estudo populacional realizado na Finlândia sugere que a ingestão de sal é um importante preditor de mortalidade e risco coronário, independentemente de outros fatores, incluindo a pressão arterial.[117] Por sua vez, a associação entre aumentos da pressão arterial e o excesso de sódio na dieta podem ter interferência relacionada à idade ou outros fatores,[118,119] o que é confirmado pelo estudo INTERSALT.[120] Tais contradições justificam por que são encontradas pessoas hipertensas ou normotensas com índices altos ou baixos de sal na dieta.

Sensibilidade ao sal

Os indivíduos chamados de sal-sensíveis apresentam predisposição maior ao desenvolvimento de hipertensão devido à ingestão salina, e cerca de 30% a 60% dos pacientes com hipertensão essencial são sal-sensíveis.[121] Contudo, ainda hoje há vários problemas e erros metodológicos para a avaliação da sensibilidade ao sal em humanos. [100,119,122]

Os modelos estudados em animais trazem informações importantes sobre o papel do sal na dieta, uma vez que permitem isolar diversas variáveis. Existem vários modelos genéticos[123,124] ou experimentais[125,126] de hipertensão em ratos que apresentam sensibilidade aumentada ao sódio. Porém, os estudos confrontam-se com a variabilidade entre si, especialmente o tempo de sobrecarga ou depleção de sal, o modelo utilizado, a concentração de sal e a forma de administração. Grande parte dos estudos com sobrecarga salina em ratos normotensos mostra que não ocorre alteração da PA, mas podem ocorrer outras alterações fisiológicas, tais como o aumento da variabilidade da pressão arterial,[127] aumento na atividade da NO sintase endotelial da aorta[128] e aumento do estresse oxidativo em microvasos.[109] Muitos modelos experimentais de hipertensão mostram grandes aumentos na PA em resposta a aumentos na ingesta de sódio, e essa sensibilidade aumentada é também verificada em estados de excesso de mineralocorticóides, angiotensina II ou catecolaminas.[129]

Modulação do sódio

O grupo de Guyton, entre as décadas de 1960 e 1970, mostrou o papel do rim na regulação da PA por longos períodos, descrevendo o conceito de natriurese pressórica, quando aumentaria a excreção renal de sódio em resposta à elevação da pressão, e que a incapacidade desse aumento levaria à hipertensão. O desenvolvimento da hipertensão determinado pelo sal se deve inicialmente à retenção de sódio e conseqüente acúmulo de volume, elevando o débito cardíaco.[130] Modelos usando infusão de angiotensina II em cães concomitante à sobrecarga salina mostram que a hipertensão desenvolve-se primariamente por retenção de água,[131] com conseqüente expansão do volume sangüíneo, aumentando o débito cardíaco que gradualmente vai sendo substituído pela elevação da resistência periférica.[132]

Além disso, tem-se relacionado a produção de NO com variações da concentração corporal de sódio, sugerindo-se uma relação entre a atividade da NO sintase e a capacidade renal de excretar excessos de NaCl,[133] e tal produção não ocorre em ratos Dahl-sal sensíveis, dificultando a excreção de sódio.[134] Outros estudos, contudo, sugerem um papel importante da endotelina no início da hipertensão sal-sensível.[100]

Climatério

Os efeitos decorrentes do climatério na PA são difíceis de serem avaliados, já que sofrem influências de diversos fatores, tais como envelhecimento, índice de

massa corpórea, classe social e tabagismo.[135] No entanto, estudos demonstraram que a PA é mais elevada em homens do que em mulheres até a faixa etária de sessenta anos.[136,137] Após essa fase, a PA (particularmente a sistólica) aumenta nas mulheres e a hipertensão torna-se mais prevalente,[136] ou pelo menos igualmente prevalente em homens e mulheres, sugerindo que os hormônios ovarianos podem ser responsáveis pela PA mais baixa em mulheres pré-climatério e a sua falta pelo aumento da PA em mulheres menopausadas.[138]

Considerando-se os prejuízos decorrentes da deficiência de hormônios sexuais, muito se tem estudado nesta última década a respeito dos benefícios da terapia de reposição hormonal em mulheres. Vários ensaios clínicos demonstraram que a terapêutica de reposição hormonal após a menopausa associa-se a uma redução de eventos coronários de 30% a 50%.[139-142] No entanto, um estudo do grupo Women's Health Initiative Investigators revelou que os riscos do uso de estrógeno combinado a progesterona em mulheres saudáveis no climatério excedem os benefícios, sugerindo que tal intervenção não deve ser iniciada ou continuada para a prevenção primária de doenças cardiovasculares.[143] Os resultados obtidos até o presente momento são discrepantes quanto aos efeitos da reposição hormonal na PA, havendo estudos que demonstraram aumento,[144] manutenção[145,146] ou redução da PA[147] após esse tratamento. Essas diferentes respostas dependem basicamente de três fatores: 1) o tipo de reposição estrogênica; 2) a dose de estrógenos; e 3) como a PA é monitorada. Nesse aspecto, preparações com estrogênios contraceptivos (diferentes do estradiol natural) tendem a aumentar a PA; estrógenos eqüinos conjugados aparentemente tem um pequeno efeito nos níveis pressóricos, e o estradiol tende a reduzir a PA. O efeito hipotensor do estradiol tem sido mais observado quando se utiliza a monitorização ambulatorial da PA por 24 horas.[148] Quanto à dose, existem dados experimentais na literatura mostrando que baixas doses de estrógeno têm efeitos benéficos sobre o tônus autonômico e os reflexos cardiovasculares.[149]

Em uma revisão, Dubey et al.[148] concluem que o estradiol tem as seguintes ações: vasodilatadora mediada pelo endotélio; antioxidante; redutora dos níveis de LDL-colesterol; cardioprotetora (redução do remodelamento cardíaco e da deposição de matriz extracelular, diminuição da razão miócito cardíaco/fibroblasto cardíaco), o que pode atenuar os danos cardíacos induzidos pela hipertensão; protetora no tecido renal, por meio de múltiplos mecanismos que protegem os rins da lesão (redução do remodelamento glomerular e das arteríolas renais e redução da glomerulose); no sistema nervoso simpático, reduzindo o tônus simpático basal e aumentando o ganho do barorreflexo, mecanismos que reforçam a ação anti-hipertensora do estradiol. Além disso, Proudler et al.[150] demonstraram que a reposição hormonal reduziu em 20% a atividade da ECA após seis meses de tratamento. Todavia, em razão da alta complexidade do mecanismo de controle da PA, muitos estudos adicionais devem ser realizados para um melhor entendimento do papel dos hormônios sexuais, particularmente das ações diretas e indiretas dos estrogênios em diferentes etapas da regulação da PA, na hipertensão e em doenças cardiovasculares.

Obesidade e resistência à insulina

A resistência à insulina é o fator-chave na patogênese do diabete do tipo 2 e é um co-fator no desenvolvimento da hipertensão, da dislipidemia e da aterosclerose. As causas da resistência à insulina incluem fatores como obesidade, sedentarismo e, possivelmente, fatores genéticos.[151,152] A associação entre obesidade e hipertensão é conhecida desde o início de 1900, porém até os dias de hoje os mecanismos exatos pelos quais a obesidade causa hipertensão não foram perfeitamente esclarecidos.

Estudos transversais e prospectivos evidenciaram que a obesidade está associada a níveis pressóricos mais elevados, e que o ganho de peso que acompanha o envelhecimento é um importante preditor para o desenvolvimento de hipertensão.[153-155] De fato, trabalhos demonstram que a redução de peso corporal está freqüentemente associada à redução dos níveis pressóricos,[156,157] confirmando a importância da obesidade na fisiopatologia da hipertensão. Além disso, a obesidade é a alteração fisiológica mais comum na síndrome metabólica (plurimetabólica, de X, quarteto mórbido etc.), que inclui também hipertensão arterial, dislipidemia e alterações no metabolismo da glicose, sendo a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina um possível mecanismo fisiopatológico para explicar a presença de hipertensão nessa situação.[158]

Em uma revisão, Rocchini, analisando vários estudos experimentais e clínicos, conclui que a hipertensão em obesos está associada à retenção de fluidos.[159] Entre os fatores que podem alterar as curvas de função renal em indivíduos obesos estão a resistência à insulina, as alterações estruturais renais, as alterações na estrutura e função vascular, a ativação do SRAA, a ativação do SNS e as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A resistência à insulina pode resultar em retenção crônica de sódio, já que a insulina promove reabsorção de sódio no túbulo renal, estimula o SNS e facilita a responsividade adrenal à angiotensina II na secreção de aldosterona.[160,161] Além disso, a insulina em indivíduos normais promove vasodilatação; todavia, em indivíduos com resistência à insulina a resposta endotelial de vasodilatação mediada pela insulina apresenta-se atenuada.[162] As alterações estruturais renais em obesos consistem em acúmulo de gordura nos rins, o que acaba por induzir compressão e aumento da pressão hidrostática nesse tecido, levando ao aumento da fração de reabsorção tubular.[163]

É importante salientar ainda que o aumento do tecido adiposo *per se* pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão, já que os adipócitos são capazes de

produzir angiotensinogênio,[164] catepsinas D e G (envolvidas na síntese de angiotensina II),[165] inibidor do ativador do plasminogênio 1 (fator pró-trombótico),[166] fator de necrose tumoral (marcador de risco cardiovascular elevado)[167] e leptina (estimulador do SNS).[168] Além disso, estudos recentes vêm demonstrando a associação do polimorfismo do gene da ECA,[169,170] da eNOS,[171] da leptina,[172] do receptor β(3)-adrenérgico,[173] entre outros como fatores determinantes da síndrome metabólica.

Sedentarismo

O sedentarismo parece ser um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular nas sociedades modernas (Seção 4, Capítulo 2). No Estado de São Paulo, é mais prevalente (69%) do que o fumo (38%), a hipertensão (22%), a obesidade (18%) e o alcoolismo (8%).[174] A American Heart Association, na tentativa de reduzir os riscos para doenças cardiovasculares, publicou um documento que fornece estratégias para mudança no estilo de vida das crianças, sendo o aumento da atividade física diária e a alimentação saudável as principais metas propostas pela comunidade científica nesse consenso.[175] Estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de desenvolver hipertensão é 60% a 70% maior em indivíduos sedentários do que naqueles que praticam atividades físicas regulares.[176] Além disso, as constantes evidências dos benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não-farmacológica importante na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial, bem como em diferentes situações associadas como a insuficiência cardíaca, o diabete, a resistência à insulina e a obesidade.[157,175,177-179]

Uma única sessão de exercício aeróbio induz redução dos níveis pressóricos no período pós-exercício tanto em humanos como em animais de experimentação hipertensos, podendo essa diminuição perdurar por até 22 horas. Overton et al.[181] demonstraram ainda que o efeito hipotensor induzido pelo exercício é maior após uma sessão de 40 minutos em relação a uma sessão de 20 minutos. Essa redução da PA foi associada à redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica ou a redução somente do volume sistólico no período pós-exercício.[180,181]

De forma semelhante, o treinamento físico, caracterizado pela realização de um programa de exercícios regulares, promove redução dos níveis pressóricos no período pós-exercício, mas com a vantagem que hipertensos treinados apresentam menor PA durante a realização da atividade física, e o mais importante, redução nos níveis da PA no período de repouso. Todavia, esses estudos demonstraram que o treinamento físico deve ser realizado em intensidade de baixa à moderada (50% VO_2 pico), já que tais benefícios não foram observados após treinamento realizado em alta intensidade (85% VO_2 pico).[182]

É importante enfatizar que a redução dos níveis pressóricos de indivíduos hipertensos não é um achado universal,[193] sugerindo que existem populações mais ou menos responsivas ao exercício físico. Estudos em modelos experimentais de hipertensão e de diabete vêm demonstrando que o treinamento físico pode não reduzir a PA de repouso, mas pode induzir normalização da resistência periférica à insulina, queda da PA no período pós-exercício (1 hora) e melhora nas disfunções cardiovasculares e autonômicas associadas a essas patologias.[184-186] Nesse aspecto, o estudo dos múltiplos genes envolvidos nessas doenças, bem como seus polimorfismos contribuirão em muito para a compreensão das respostas ao exercício. Corroborando essa idéia, existem evidências de que indivíduos hipertensos idosos portadores do genótipo da ECA II apresentam maior redução na resistência periférica à insulina do que portadores dos genótipos DD ou DI após seis meses de treinamento físico.[169]

Os mecanismos envolvidos na queda da PA em indivíduos hipertensos parecem estar relacionados com fatores hemodinâmicos, neurais e humorais. Humanos hipertensos e ratos hipertensos treinados apresentam redução da PA de repouso associada à diminuição da atividade simpática periférica e/ou do débito cardíaco.[178,182,187] Nesse aspecto, a normalização do exacerbado tônus simpático cardíaco estaria associada à bradicardia de repouso e, conseqüentemente, à redução do débito cardíaco, observada em ratos hipertensos treinados.[182,188] Alguns estudos em humanos vêm demonstrando alterações de fatores humorais associadas à redução da PA; entre eles, a produção de substâncias vasoativas como o peptídeo natriurético atrial.[189] A redução da noradrenalina plasmática em hipertensos treinados indica diminuição da atividade nervosa simpática nesses indivíduos,[190] porém os achados precisam ser mais bem investigados e correlacionados com as alterações neurais pós-treinamento em presença de hipertensão arterial. Além disso, o treinamento físico melhora a sensibilidade dos pressorreceptores em humanos e animais normotensos e hipertensos (nos quais normalmente está deprimida), o que foi associado a modificações no componente aferente do barorreflexo.[191,192]

Cabe salientar ainda que o comportamento da PA durante e após o exercício depende do componente predominante da atividade física ser estático ou dinâmico. Dessa forma, indivíduos hipertensos treinados, especialmente por meio de exercícios predominantemente aeróbios e dinâmicos, tendem a apresentar uma redução nos níveis basais de PA. No entanto, os efeitos do uso de exercícios resistidos (ou de força), mesmo que de baixa intensidade, para redução da PA em indivíduos hipertensos não foram comprovados.[193,194]

Apesar dos estudos demonstrarem os benefícios da atividade física aeróbia na hipertensão, seja pela redução dos níveis tensionais seja pela indiscutível redução dos fatores de risco associados, como a obesidade e a

resistência à insulina, ainda resta compreender melhor os mecanismos envolvidos e as razões pelas quais observa-se uma variabilidade de resultados na população. De momento, parece consenso que é fundamental que se respeitem as habilidades e condições fisiológicas individuais do paciente hipertenso, prescrevendo-se exercícios predominantemente dinâmicos e aeróbios, com duração e intensidade adequadas[195] para que se atinjam os benefícios cardiovasculares desejados.

Fatores genéticos

A pressão arterial de um indivíduo ou população é um traço quantitativo altamente variável. Em estudos populacionais a distribuição da PA se assemelha a uma distribuição normal, sendo levemente desviada para a direita. Ainda, existe uma correlação positiva entre os níveis de PA de um indivíduo e a incidência de doenças cardiovasculares, renais e mortalidade, mesmo que esse indivíduo tenha sua PA na faixa dita de normalidade. Uma vez que não existe um nível preciso a partir do qual os valores de PA passam a aumentar o risco cardiovascular, a conceituação de hipertensão arterial é arbitrária e definida operacionalmente por razões práticas para avaliação de risco e tratamento de um indivíduo.

Dessa maneira, o JNC VI (Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Pressure) define e classifica hipertensão em adultos com base na média entre duas medidas de PA sistólica e diastólica em pelo menos três visitas ao médico. Com a utilização dessa definição, estima-se que aproximadamente 20% da população mundial sejam classificados como hipertensos;[196] isto é, PA acima de 140 mmHg.

Aparece assim a primeira dificuldade: como utilizar uma definição operacional, não necessariamente vinculada a alterações fisiopatológicas específicas para a determinação destas mesmas alterações? Além disso, a despeito de a prevalência de hipertensão arterial ser aproximadamente constante nas mais diferentes populações humanas, a freqüência dessa condição varia dependendo de uma série de fatores, como idade, etnia, padrões geográficos, sexo ou *status* socioeconômico. Novamente aqui aparece um novo obstáculo a esse estudo, trazendo à tona o problema da validade externa de cada um desses estudos; isto é, que indivíduos hipertensos de uma população podem não possuir um mesmo conjunto de alterações do que hipertensos de outra população, ainda que a média pressórica de ambos os grupos seja exatamente igual. Daí, a hipertensão arterial pode ser considerada uma doença complexa, multifatorial, na qual diferentes pacientes podem apresentar diferentes fatores causais para o traço, podendo estes ser tanto ambientais quanto genéticos.[197] Como então dissecar um traço tão complexo, delimitando de maneira específica cada um desses componentes?

Fatores etiológicos para hipertensão arterial: definindo a equação

Vários fatores implicados no aumento da pressão arterial já foram claramente identificados anteriormente: obesidade, resistência à insulina, consumo aumentado de álcool, consumo aumentado de sal (pelo menos em indivíduos sal-sensíveis), idade, sedentarismo, estresse, baixo consumo de potássio e cálcio, entre outros.[198] O reconhecimento desses fatores de risco pode levar a um diagnóstico mais precoce, instalação de medidas de prevenção não-farmacológicas, ou o melhor tratamento quando da condição já instalada.

Postula-se, também, que variações genéticas podem contribuir na determinação dos níveis de pressão arterial de um indivíduo, não apenas pela herdabilidade elevada da pressão arterial definida como um fenótipo ou pelo caráter quantitativo de sua distribuição populacional, mas principalmente pelo grande impulso que trabalhos envolvendo modelos animais de hipertensão, estes sim, geneticamente determinando o desenvolvimento de hipertensão. Não se deve subestimar, ainda, a contribuição dos fatores genéticos na própria definição dos outros fatores de risco, ditos ambientais, como diabete, obesidade ou mesmo consumo de álcool. Outros aspectos importantes que devem ser considerados nesse complexo modelo são as possíveis interações, aditivas ou mesmo sinérgicas, entre fatores de risco ditos ambientais, com fatores de risco geneticamente determinados.[199] É justamente a elucidação de quais são as variáveis genéticas importantes nessa enorme equação que pode ajudar a melhorar o diagnóstico e o tratamento dos pacientes. Dessa maneira, identificar que a hipertensão de um indivíduo se deve sobremaneira à presença de resistência à insulina, obesidade, idade e à interação destas condições com outros tantos fatores de risco genéticos pode ser muito mais importante no futuro para o manejo clínico de um paciente do que conceituá-lo unicamente como hipertenso essencial.

Herdando níveis de pressão arterial

A identificação de variantes gênicas (alelos) que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão é ainda complicada pelo fato de ser a hipertensão arterial como fenótipo o resultado de uma série de outros fenótipos intermediários. Ou seja, a hipertensão arterial de um indivíduo nada mais é do que o resultado final do sistema de homeostase de uma série de sistemas fisiológicos operantes no momento da medida de PA. Por isso, é de fundamental importância a capacidade de dissecar um fenótipo complexo, desmembrando-o em sucessivos fenótipos mais simples (e muitas vezes mais específicos) no intuito de, operacionalmente, melhor definir as variáveis atuantes nos chamados fenótipos intermediários.[200,201] Assim, conforme discutido na primeira parte desta revisão, o estudo dos determinantes

dos vários sistemas fisiológicos relacionados à homeostase pressórica toma proporções cada vez mais relevantes. Portanto, o estudo do sistema nervoso autônomo, de hormônios vasopressores/vasodilatadores, da estrutura e função cardíaca e dos vasos, da função renal, da homeostase de líquidos, entre outros, poderia auxiliar na definição dos determinantes gênicos do fenótipo inicial, mais complexo, como é a pressão arterial.

Quais são as evidências de que realmente existam determinantes genéticos para a pressão arterial? Diversos estudos familiares demonstraram a agregação familiar da hipertensão arterial, tanto entre irmãos, quanto entre pais e filhos.[202] Existe uma associação mais importante entre os níveis pressóricos de irmãos biológicos, comparados ao de irmãos adotivos. Ainda, estudos com gêmeos mostram uma concordância maior entre gêmeos monozigóticos do que com gêmeos dizigóticos, outra evidência de que os níveis de pressão arterial são, em parte, geneticamente determinados. Aplica-se aqui a mesma observação antes realizada; isto é, que os estudos podem subestimar a colaboração de fatores genéticos uma vez que os padrões comportamentais como a obesidade ou o uso excessivo de álcool também podem ser modulados por fatores genéticos.

Outra evidência para a existência de fatores genéticos determinando os níveis de pressão arterial de um indivíduo foi o desenvolvimento de uma série de modelos animais para hipertensão arterial. Entre elas, classicamente se destacam os modelos animais obtidos em ratos, como o SHR, o SHR-SP ou o Dahl, em que as características ligadas à hipertensão arterial são geneticamente determinadas.[203] Importantes avanços no entendimento da fisiopatologia e dos determinantes dos níveis pressóricos foram obtidos em estudos de localização e isolamento gênico nesses modelos animais.[204]

A maior evidência de que variantes genéticas podem influenciar os níveis pressóricos de um indivíduo advém, entretanto, do estudo de famílias que apresentam segregação clássica (nos padrões mendelianos) dos valores de pressão arterial. Uma série de mutações em diferentes genes que integram o sistema de homeostase de sal e água já foi caracterizada em famílias com formas monogênicas de hipertensão arterial (isto é, famílias que apresentavam padrão de herança mendeliano para o valor de pressão arterial de seus membros).[205]

Definindo os determinantes moleculares na hipertensão: aspectos metodológicos

Tradicionalmente, a identificação de genes relacionados às doenças vem sendo realizada em modelos de análise genéticos descritos já no início da década de 1950, mas que tiveram crescimento exponencial de seus usos e aplicações com o advento do Projeto Genoma Humano. A identificação de um gene causador de determinada doença passa, fundamentalmente, por uma de duas abordagens distintas: a localização pela clonagem posicional, na qual um gene mutante causador de uma doença é identificado a partir de sua posição no genoma, ou pela inferência obtida pela associação com uma doença em estudos associativos, nos quais genes candidatos a causadores da doença são testados em diferentes estudos em busca de uma associação positiva. A seguir, de forma resumida serão descritas as principais características e usos desses dois tipos de estudos.

Doenças monogênicas e estudos de ligação

Quando estudamos uma doença que segue os padrões de herança genética descritos por Mendel, dizemos que a doença é mendeliana quanto à sua herança genética. Ainda, denominamos doenças monogênicas aquelas que são causadas por apenas um gene mutante. As doenças mendelianas, por serem monogênicas, podem ter seu padrão de herança definido pela análise do heredograma de família afetadas, ou por meio do estudo de várias famílias em estudos de segregação. Uma vez definido o tipo de herança genética (autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X), o pesquisador pode utilizar métodos de pesquisa mais específicos na busca do gene causador dessa doença. Esses métodos, denominados paramétricos, são exemplificados pelos estudos da ligação.

O fenômeno de ligação genética deriva do fato de que genes coexistem num mesmo cromossomo. Em humanos, existem 22 pares de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais. Durante a meiose, os dois cromossomos de um par segregam, de forma que apenas um cromossomo de cada par é transmitido para um gameta. Os vários cromossomos segregam de forma independente, assim, os alelos localizados em diferentes cromossomos também segregam de forma independente. Isso significa que dois traços definidos por alelos em diferentes cromossomos serão herdados de forma independente numa família. Da mesma maneira, dois traços definidos por alelos que estejam localizados num mesmo cromossomo podem não ser herdados independentemente um do outro e sim, serem transmitidos juntos ao gameta. Teoricamente, poderíamos supor que dois alelos no mesmo cromossomo sempre seriam transmitidos juntos aos gametas, uma vez que estão no mesmo cromossomo. Contudo, na disjunção meiótica os cromossomos não permanecem intactos: *crossing-over*, ou recombinação gênica ocorre entre cromossomos homólogos de um mesmo par. Quando um evento de recombinação ocorre entre dois *loci* genômicos situados contiguamente num mesmo cromossomo, eles serão segregados de maneira independente, como se estivessem em cromossomos diferentes. A freqüência com que eventos de recombinação ocorrem entre dois *loci* depende fundamentalmente da distância cromossômica que separa os dois *loci*: quanto maior a distância, maior a chance de que ocorra recombinação entre ambos. Assim, para dois *loci* próximos,

eventos de recombinação serão raros, para dois *loci* distantes num cromossomo, praticamente uma certeza. Denominamos, ainda, fração de recombinação a proporção de todos os gametas que tiveram recombinação genética entre dois *loci* de interesse. Dessa maneira, se dispusermos de um número grande de *loci* no genoma, para os quais conheçamos a exata localização, poderemos, no contexto de uma família, estudar a fração de recombinação entre esses *loci* conhecidos (marcadores genéticos) com relação ao *locus* em que se encontra o gene mutante causador da doença, ou traço, que pretendemos estudar. É a esse estudo que denominamos ligação (se a fração de recombinação entre um marcador genético e o *locus* da doença for pequena, ambos devem estar próximos [ligados quanto à segregação] no genoma e a clonagem posicional deste passa a ser possível).

De maneira simplificada, em estudos de ligação procuramos estudar o padrão de segregação do gene mutante, e sua conseqüente identificação, mediante a construção de densos "mapas" genéticos de cada membro da família. Após a construção desses mapas, procuramos por determinada região deles que estejam segregando junto com a doença estudada. Em outras palavras, procuramos por uma região que esteja presente apenas nos indivíduos afetados dessa família e ausente nos não-afetados. É nessa região cromossômica que o gene mutante causador da doença deverá se localizar.

Num segundo momento, procede-se ao estudo detalhado da região identificada em busca da identificação precisa do gene mutado (clonagem posicional).

Estudos de ligação apesar de descritos e propostos já nos anos 1950 tiveram seu uso historicamente limitado pela falta de marcadores genômicos definidos. Eram limitados a marcadores essencialmente fenotípicos como sexo e polimorfismos protéicos. Essas limitações foram recentemente superadas com a descrição de um grande número (milhares) de marcadores genéticos, tarefa especialmente facilitada pelo Projeto Genoma Humano. Durante os últimos anos, esses marcadores foram utilizados com grande sucesso em estudos de ligação de um grande número de doenças mendelianas. Em cardiologia não foi diferente: as formas familiares de cardiomiopatias hipertrófica e dilatada, doenças cardíacas congênitas, síndrome de Marfan e as arritmias congênitas foram definidas geneticamente com o uso de estudos de ligação.

Algumas limitações, contudo, existem quanto ao uso desse tipo de estudo. Em primeiro lugar, é necessário que se conheça o tipo de herança envolvido; são geralmente necessárias grandes famílias afetadas pela doença (o que nem sempre é possível por causa da raridade e alta mortalidade encontrada em muitas dessas); fenômenos como a penetrância reduzida, a heterogeneidade genética ou a variabilidade na expressão clínica de determinado defeito podem também reduzir a aplicabilidade dos métodos. Ainda assim, uma vez superados esses problemas, estudos de ligação são o desenho de estudo de escolha na abordagem genética de doenças monogênicas.[206]

Formas mendelianas de hipertensão: o canal epitelial de sódio e a síndrome de Liddle como modelo

Em 1963, Liddle et al. descreveram uma síndrome autossômica dominante associada a hipertensão moderada a grave, hipocalemia, alcalose metabólica e níveis plasmáticos suprimidos de renina e aldosterona. A correção tanto da hipertensão, quanto da hipocalemia pelo uso de amiloride sugeria que um dos potenciais candidatos a causador da síndrome de Liddle, como passou a ser conhecida, era o canal epitelial de sódio (CENa) renal. Em 1994, Shimkets et al. foram os primeiros a descrever mutações na região carboxi terminal da subunidade β do CENa associadas à síndrome de Liddle.

Pela regulação via aldosterona e vasopressina, o CENa localizado no néfron distal é um dos determinantes primários da absorção renal desse íon. O canal composto por três subunidades é membro da superfamília de genes dos canais epiteliais de sódio, que inclui mais de vinte proteínas homólogas. As proteínas dessa superfamília compartilham uma estrutura característica: dois domínios transmembrana interligados por uma alça extracelular e com domínios carboxi e amino terminais localizados no intracelular. A alça extracelular é o local de acoplamento do agente amiloride e a região carboxi terminal um *hot spot* para mutações que alteram a função do canal em humanos. No néfron distal, o CENa é uma proteína heterotetrâmica, composta por três diferentes subunidades homólogas: duas subunidades α, separadas por uma subunidade β e outra γ, sendo todas necessárias para o funcionamento normal da proteína.

Análises de outras famílias já identificaram mutações em seqüências ricas em prolina das porções carboxi terminais das subunidades β e γ. Estudos de mutagênese permitiram analisar algumas dessas mutações e mostrar que estas levam a proteínas constitutivamente ativadas. Ainda, várias evidências sugerem que mutações causadoras da síndrome de Liddle levam tanto à expressão de um número maior de canais de sódio quanto a um aumento da probabilidade de abertura. Dois mecanismos são propostos para explicar esse fenômeno. Mutações em regiões ricas em prolina nas subunidades β e γ, mas não α, podem levar a uma diminuição da endocitose destas proteínas, aumentando assim suas meias-vidas. Ainda, a regulação da meia-vida dessas proteínas parece estar ligada a ubiquitinação de porções carboxi terminais das subunidades α e γ do CENa. Esse processo depende da ação de ubiquitina, que se liga a uma outra proteína, NEDD4. Embora mutações em NEDD4 ainda não tenham sido descritas como personagens de desbalanços da homeostase pressórica, alterações em CENa no sítio de ação desta enzima parecem contribuir para o fenótipo de aumento de meia-vida observado na síndrome de Liddle.

A síndrome de Liddle pode ser tratada pela restrição salina e o uso de amiloride (um diurético inibidor

seletivo deste canal de sódio). Estudos com pacientes portadores dessa síndrome podem trazer maiores esclarecimentos para o fenômeno da hipertensão sal-sensível, assim como definir formas terapêuticas ainda mais específicas para essa e outras formas de hipertensão arterial.[207,208]

Hipertensão arterial essencial como doença complexa: interações gene-ambiente e estudos de associação

A epidemiologia genética tem se tornado progressivamente mais importante no estudo dos determinantes moleculares das doenças complexas. Denominam-se doenças complexas aquelas que têm sua gênese e desenvolvimento dependente de uma série de diferentes fatores genéticos e ambientais. Assim, diferentemente das doenças monogênicas descritas anteriormente, as doenças complexas são causadas por um grande número de alelos gênicos e por diferentes interações desses alelos com influências ambientais. O conceito da interação gene-ambiente torna-se central nesses tipos de estudo e no acesso das causas dessas doenças em populações humanas.

Uma série de diferentes estudos vem sendo proposta e utilizada nesse sentido. Uma vez que a preocupação central desses estudos não é localizar a mutação causadora da doença nem estudar seu padrão de herança, e sim procurar melhor entender a etiologia e a patofisiologia dessas doenças pela quantificação do risco de indivíduos em uma população, modelos de análise não-paramétrica vêm sendo preferencialmente utilizados. Esses modelos, diferentemente dos estudos paramétricos (por exemplo, estudos de ligação), não pressupõem o conhecimento do tipo de herança genética da doença *a priori* sendo, assim, ideais para o estudo de doenças como diabete, hipertensão e aterosclerose que, apesar de se agregarem em famílias, não têm um modelo de segregação facilmente determinável. Outra vantagem do uso de modelos não-paramétricos na análise de dados é que estes oferecem ao pesquisador uma maior sensibilidade para a identificação de alelos que aumentem apenas moderadamente o risco relativo de um indivíduo ao desenvolvimento de uma patologia. Uma vez que se acredita serem as doenças complexas causadas por um número grande de alelos deletérios que, individualmente, confeririam um risco pouco aumentado ao indivíduo portador destes, o estudo dessas doenças pelos estudos paramétricos provavelmente não identificaria estes alelos como de risco.

Estudos epidemiológicos clássicos no contexto das interações gene-ambiente

Se entendermos as interações gene-ambiente como o controle genético da sensibilidade de um indivíduo às exposições ambientais, e fatores genéticos como uma das características de seus portadores, então essas interações poderiam ser analisadas por estudos epidemiológicos clássicos como estudos de coorte e caso-controle.

Em um estudo tipo caso-controle, os marcadores genéticos postulados a participar em algum aspecto da doença estudada e os fatores ambientais supostamente relevantes são estudados individualmente como preditores independentes de doença, assim como de maneira conjunta. Nos estudos de coorte, as exposições ambientais e os fatores de risco genéticos são mensurados para todos os indivíduos no início do estudo e depois durante avaliações subseqüentes.

Apesar de os estudos terem se tornado bastante populares, principalmente por serem já de uso corrente nas investigações de epidemiologia clínica, bastante sensíveis e permitirem a análise de vários diferentes tipos de exposição e interações gênicas com o desenvolvimento de determinada patologia, eles apresentam alguns problemas metodológicos que têm diminuído o interesse dos pesquisadores pelo seu uso. Dentre eles se destacam: a difícil escolha de controles (as freqüências dos diferentes marcadores estudados são altamente dependentes do grupo étnico e da estrutura populacional estudada); erros na quantificação da exposição ambiental (inerente a todos os tipos de estudos epidemiológicos, quando do estudo das interações gene-ambiente esse tipo de erro pode produzir grandes erros na estimação das interações estudadas, uma vez que estas são dependentes do valor total da exposição, assim como dos valores relativos ao tempo de exposição e período da exposição, por exemplo, intra-útero); erro na classificação genotípica (enquanto não se definirem todas as variantes funcionais de um gene numa população, pode se estar pesquisando as variantes funcionais "erradas"; ou seja, aquelas que não conferem risco, apesar do gene em questão ser envolvido na gênese da patologia); tamanho das amostras (muitas vezes, grandes amostras são necessárias para determinados tipos de estudo, principalmente quando os alelos estudados são pouco freqüentes e o tipo de exposição também é pouco freqüente ou apenas moderado).[206]

Estudos epidemiológicos não-tradicionais

Dúvidas quanto à escolha do melhor grupo-controle para estudos do tipo caso-controle levaram ao desenvolvimento de uma série de abordagens não-tradicionais nos estudos de associação genética. Destacam-se três diferentes abordagens que permitem contornar os problemas de variação populacional e étnica quanto aos marcadores genéticos utilizados: estudos que somente utilizam casos; estudos do tipo caso-familiar e estudos do tipo caso-irmão (sib-pair).

Em estudos que se utilizam apenas de casos, não existe um grupo-controle e a pesquisa parte do princípio de que o genótipo de um indivíduo e sua exposição ambiental são variáveis independentes. Várias limitações existem neste tipo de desenho: (1) a escolha dos casos é ainda sujeita aos vieses usuais dessa escolha como em estudos

caso-controle; (2) a assumpção de que as exposições são independentes do genótipo não são válidas para todos os genes; (3) esse tipo de desenho não permite ao investigador avaliar os efeitos ou da exposição, ou do genótipo, de forma independente; (4) assim como em estudos do tipo caso-controle, a associação encontrada pode ser apenas por desequilíbrio de ligação (no qual o alelo estudado não é o "causador" da associação e sim apenas "próximo" geneticamente do alelo realmente importante).

Em estudos que utilizam casos e familiares, estes últimos são utilizados como grupo-controle na procura de marcadores genéticos que poderiam estar associados a aumento do risco para o desenvolvimento da doença. O método requer o conhecimento das informações genotípicas dos pais dos indivíduos-caso. Em sua forma mais simples, esse tipo de teste compara os alelos transmitidos de indivíduos afetados com os alelos não transmitidos. Os alelos não transmitidos formam um grupo de alelos-controle. A análise é conduzida de forma condicional aos genótipos dos pais, com cada "trio" familiar sendo considerado uma unidade à parte. Uma das limitações desse método é de que o grupo-"controle" pode não ser representativo da população em risco para a doença estudada, especialmente quando alguns dos genótipos estudados podem interferir com a capacidade reprodutora. Ainda, a necessidade de estudar os pais dos indivíduos-caso pode se constituir em grande empecilho para o uso deste método, especialmente quando se estudam doenças crônicas, mais prevalentes numa faixa etária mais avançada.

O terceiro tipo de método epidemiológico não tradicional é o de caso-irmão. Neste tipo de análise o investigador determina se cada unidade caso-irmão compartilha 0, 1 ou 2 alelos em um *locus* de interesse. A segregação mendeliana ocorre de forma aleatória e a chance de que dois irmãos compartilhem 0, 1 ou 2 alelos é, respectivamente, de 25%, 50% e 25%. Desvios dessa distribuição falam a favor de que existe uma ligação entre os alelos estudados e a doença. Diferente dos desenhos previamente discutidos, esse modelo testa para a existência de ligação, ou seja, adiciona ao modelo de análise associativa o fator segregação, ponto central dos estudos em genética.

Uma série de variantes aos modelos propostos vem sendo desenvolvida. Uma maior capacidade técnica para a geração de dados genotípicos, associada a um maior poder estatístico advindo de novos algoritmos e modelos matemáticos prometem revolucionar a área do estudo das doenças complexas e auxiliar não apenas em seu entendimento, mas também tratamento e prevenção.[209,210]

Determinantes moleculares da hipertensão arterial essencial ou primária

Em que pesem os vários avanços na caracterização molecular de diversas formas monogênicas de hipertensão, as alterações genéticas responsáveis pelo componente herdado dos níveis de pressão arterial nos casos de hipertensão essencial são ainda desconhecidas. Estudos em famílias sugerem que uma série de fenótipos intermediários podem estar diretamente relacionados com hipertensão, como alto contra-transporte sódio-lítio, baixa excreção urinária de calicreínas, altas concentrações plasmáticas de insulina, alto índice de massa corpórea, entre outros. Jeunemaitre et al. foram os primeiros a reportar uma associação de um polimorfismo gênico com hipertensão arterial numa população humana. Esse polimorfismo se encontra no gene do angiotensinogênio e é a substituição de uma timina por uma citosina na posição 704 do gene. Essa alteração gênica leva a uma alteração de aminoácido na proteína, caracterizada pela substituição de uma metionina por uma treonina na posição 235. A presença dessa alteração se associa com uma maior concentração plasmática de angiotensinogênio. Essa variante parece se encontrar em desequilíbrio de ligação com outra alteração, essa segunda presente na região promotora do gene. Estudos com o promotor do gene sugerem que a presença dessa segunda alteração muda a taxa basal de transcrição do gene, podendo, assim, justificar o achado de níveis plasmáticos mais altos de angiotensinogênio nas pessoas portadoras da variante.[211]

Muitos estudos já foram publicados desde então sobre a associação desse polimorfismo e hipertensão arterial em diversas populações humanas, apresentando resultados bastante discordantes.[212-214] Primeiramente, esse polimorfismo parece explicar apenas uma pequena fração da variação de PA (aproximadamente 6%). Ainda, as concentrações plasmáticas de angiotensinogênio, apesar de maiores em pessoas com o polimorfismo, claramente se sobrepõem às de pessoas normais. Dessa forma, ainda não existe consenso sobre qual o papel dessa variante na determinação dos níveis de PA em humanos.

O caso do angiotensinogênio expõe algumas das principais dificuldades na definição dos determinantes genéticos primários da pressão arterial. Uma série de polimorfismos e mutações em outros genes como da enzima conversora de angiotensina I, receptores β-adrenérgicos, α-aduccina, subunidades de proteína G, fator atrial natriurético e receptor de insulina já foram também associados ao desenvolvimento de pressão arterial, mas subseqüentemente não confirmados em outros estudos. Espera-se que abordagens mais robustas de delineamento metodológico, assim como a utilização de uma maior capacidade de geração de dados possam ajudar a vencer alguns desses novos desafios.[215]

Tratamento da hipertensão arterial: moldando a terapêutica ao paciente

O objetivo do tratamento anti-hipertensivo é o de reduzir o risco cardiovascular de um indivíduo e, assim, as taxas de morbidade e mortalidade. Em um pa-

ciente, a decisão de iniciar tratamento é determinada por uma série de fatores, como a magnitude da elevação da PA, o acometimento de órgãos-alvo e a presença de outros fatores de risco cardiovascular. Nos últimos anos ocorreu uma série de alterações nos paradigmas desse tratamento. Essas mudanças foram refletidas em consensos recentes como o JNC VI e o Guideline da OMS-Sociedade Internacional de Hipertensão. Nestes, sensíveis alterações puderam ser percebidas: (1) os critérios para início de tratamento não dependem apenas do nível de PA, mas, como já citado, do risco cardiovascular total do indivíduo em questão; (2) um tratamento mais agressivo é recomendado para alguns pacientes em particular, como diabéticos ou pacientes com insuficiência renal crônica; (3) houve uma melhor definição da importância da abordagem múltipla de vários fatores de risco em simultâneo. Todas essas alterações remetem, no entanto, a uma mudança mais importante, também enfatizada em ambos os consensos: a busca pela individualização no tratamento.[216]

Nesse sentido, a identificação dos fatores ambientais e genéticos responsáveis pela elevação na PA e pelo acometimento de órgãos-alvo ou morte por eventos cardiovasculares em um indivíduo pode levar à definição de formas farmacológicas e não-farmacológicas de prevenção, tratamento e até mesmo cura mais específica da hipertensão.

Atualmente, por exemplo, existem evidências de que alterações no estilo de vida como diminuição de peso, menor consumo de álcool ou aumento no consumo de potássio e cálcio podem levar a reduções significativas nos níveis de PA. No entanto, essas alterações são particularmente mais eficientes em alguns indivíduos. Já se identificam indivíduos com maior ou menor resposta à determinada modalidade terapêutica anti-hipertensiva.[217] A identificação precisa de quais indivíduos irão responder a qual tipo de intervenção se configura no cerne deste novo paradigma.

Farmacogenética e hipertensão

Quais os fatores que podem determinar o risco individual de desenvolvimento de uma reação adversa, um efeito colateral ou a falha terapêutica de uma medicação?

Fatores já citados para explicar a resposta individual de um indivíduo à determinada modalidade terapêutica são as interações entre diferentes agentes, a idade do paciente, outras doenças associadas (hipertensão + diabete, hipertensão + osteoporose, hipertensão + dislipidemia, por exemplo) e o estilo de vida do paciente (tabagismo ou etilismo, por exemplo). No entanto, ainda mais importante na determinação individual da resposta são fatores herdados capazes de alterar a cinética e a dinâmica de uma série de agentes.[218] Assim, variações genéticas em genes responsáveis por enzimas metabolizadoras de agentes, receptores de agentes e proteínas transportadoras de agentes já foram associadas com a variabilidade individual na resposta ou toxicidade a agentes. Se variações gênicas existem em determinada população numa freqüência maior do que 1%, essas variações são denominadas polimorfismos gênicos. Polimorfismos gênicos podem explicar por que determinado indivíduo é mais suscetível a uma pior resposta ou ao desenvolvimento de uma reação adversa à determinado agente.

As primeiras descrições de reações adversas a agentes relacionados a variantes de enzimas metabolizadoras datam da década de 1950. Curiosamente, a identificação genética de uma dessas enzimas (uma das enzimas participantes do sistema metabolizador do citocromo P450 – CYP2D6) foi auxiliada pelo estudo de pacientes que apresentavam hipotensão ortostática com o uso do agente anti-hipertensivo debrisoquina. Atualmente, um grande número de variantes gênicas em enzimas metabolizadoras, receptores e transportadores já foram descritos e vêm sendo estudados como determinantes da resposta à terapia anti-hipertensiva.[219]

São exemplos, nesse sentido, variantes gênicas no gene da α-aduccina, associadas à resposta a diuréticos tiazídicos; o polimorfismo D/I do gene da enzima conversora de angiotensina I, associado à resposta à terapêutica com inibidores da mesma enzima; variantes da enzima do citocromo P450 CYP2C9 e um efeito anti-hipertensivo menor do losartan e variações no gene da N-acetiltransferase e o desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico secundário ao uso de hidralazina. Esses e novos exemplos certamente irão se beneficiar de esforços conjuntos na geração de novos dados genéticos em larga escala e do desenvolvimento de novas abordagens matemáticas e computacionais que vêm sendo desenvolvidas. Ressalte-se, no entanto, que esses estudos devem ser alvo das mesmas críticas antes colocadas ao estudo dos determinantes primários da pressão arterial e ainda necessitam reprodução em estudos de maior dimensão.

Ainda assim, espera-se que num futuro não muito distante algoritmos para o diagnóstico e o traçado de um perfil de resposta terapêutica mais específicos poderão estar disponíveis a clínicos e pacientes, e que com isso tanto a morbidade quanto a mortalidade causada pela hipertensão arterial poderão ser minimizadas por modalidades não apenas terapêuticas, mas preventivas mais específicas e custo-efetivas.

Resumo

A hipertensão arterial é uma doença poligênica que resulta de anormalidades dos mecanismos de controle da pressão arterial. O conhecimento acumulado em várias décadas mostra que um grande número de substâncias biologicamente ativas interage com diferentes sistemas fisiológicos de manei-

ra complexa e com redundância. Isso garante a regulação do sistema cardiovascular, sendo a hipertensão arterial explicada como uma disfunção desses sistemas. O modelo mostrou-se consistente também com o desenvolvimento de inúmeros agentes que são usados com sucesso em pacientes hipertensos, agindo na inibição de sistemas que aumentam a pressão arterial e/ou potencializando aqueles que reduzem a pressão arterial diretamente, causando vasodilatação ou favorecendo a perda de sal e água do organismo. Ainda que o modelo tenha pautado as estratégias desenvolvidas para tratar pacientes hipertensos, ele é, até o momento, bastante limitado para prever quem irá desenvolver a doença, ou para determinar suscetibilidade de órgãos-alvo ou mesmo a resposta individual às diferentes classes de fármacos disponíveis. Mais recentemente, com o advento das técnicas de biologia molecular, o modelo foi refinado incorporando inúmeras vias celulares envolvidas com os diferentes sistemas de controle da pressão arterial, mas ainda mostra-se insuficiente para oferecer critérios objetivos para desenvolvimento de uma medicina preditiva como desejável. Há, no entanto, grande expectativa de que o melhor entendimento do genoma humano e de outras espécies possa contribuir para fechar a lacuna existente no conhecimento das bases moleculares da hipertensão arterial, bem como de outras doenças complexas. Neste capítulo discutem-se as evidências que permitiram formular o paradigma atual, bem como as estratégias em desenvolvimento para identificar os fatores responsáveis pela gênese da hipertensão arterial. Seu melhor conhecimento possibilitará o desenvolvimento de estratégias para individualização do risco e tratamento de pacientes hipertensos.

Bibliografia

1. Michelini L. Regulação neuro-humoral da pressão arterial. In Ayres MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 473-88.
2. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenisis. In Kapklan NM. Clinical Hypertension. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 41-99.
3. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? RSCESP 2003; 13: 20-45.
4. DeQuattro V, Feng M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16s64-9.
5. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. Rev Bras Hipertensão 2001; 8:55-62.
6. Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. Int Rev Physiol 1982; 26:119-46.
7. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. Braz J Med Biol Res 1998; 31:1213-20.
8. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. J Hypertens 1988; 6:525-35.
9. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Lancet 1998; 351:478-84.
10. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of circulation in experimental and human hypertension. In Zanchetti A, Mancia G. Handbook of hypertension, pathophisiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1997:568-601.
11. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, Filho B, Consolim-Colombo FM, Giorgi DM, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. Hypertension 1997; 30:629-31.
12. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G, Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. Circulation 2002; 106: 945-9.
13. Shepperd JT, Vanhoutte PM. The human cardiovascular system. Facts and concepts. New York: Raven Press, 1979.
14. Shepperd JT. Increased systemic vascular resistance and prymary hypertension: the expanding complex. J Hypertens 1990; 8:S15-S27.
15. Oliveira VL, Moreira ED, Farah VD, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Irigoyen MC. Cardiopulmonary reflex impairment in experimental diabetes in rats. Hypertension 1999; 34:813-7.
16. Mancia G, Grassi G, Ferrari A, Zanchetti A. Reflex cardiovascular regulation in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7:S152-9.
17. Otto ME, Consolim-Colombo FM, Rodrigues Sobrinho CR, Krieger EM. Pressure and time dependence of the cardiopulmonary reflex response in patients with hypertensive cardiomyopathy. Braz J Med Biol Res 2004; 37:1615-22.
18. Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF, Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GM, Mady C, Krieger EM. Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. Hypertension 2000; 36:1035-9.
19. Somers VK, Zavala DC, Marck AL, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. J Appl Physiol 1989; 67:2101-6.
20. Somers VK, Zavala DC, Marck AL, Abboud FM. Influences of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerves responses to hypoxia in normal humans. J Appl Physiol 1989; 67:2095-100.
21. Przybylski J, Trzebske A, Czyzewski T, Jodkowski J. Responses to hyperoxia, hypoxia, hypercapnia, and almitrine in spontaneously hypertensive rats. Bull Eur Physiopathol Respir 1982; 18:145-54.
22. Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. Braz J Med Biol Res 1991; 24:219-22.
23. Franchini KG, Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. In Ganten D. Handbook of hypertension. Experimental and genetic models. Amsterdam: Elsevier Publis. Hers Company; 1993:119-46.
24. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2:265-73.
25. Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. J Hypertens Suppl 1993; 11:S13-9.
26. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. Braz J Med Biol Res 2000; 33:51-4.
27. Esler M. The sympathetic nervous system and cathecolamine release and plasma clearence in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In Laragh JH, Brenner BM. Hyper-

tension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1995.
28. Yu S-M, Tsai S-Y, Guh J-H, et al. Mechanism of catecholamine-induceed proliferation of vascular smooth muscle cells. Circulation 1996; 94:547-54.
29. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. Hypertension 1992; 19:1-18.
30. Henry JP, Liu J, Meehan WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (Ed) Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis and management. New York: Raven Press; 1995; 905-21.
31. Pickering TG. Psychological stress and hypertension. Clinical and experimental evidences. In Swalles JD. Textbook of Hypertension. UK: Blackwell Science; 1994:640-54.
32. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha- sympathetic vasoconstrictor activity. N Engl J Med 1991; 325:986-90.
33. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993; 328:303-7.
34. Inagami T. A memorial to Robert Tiegerstedt - the centennial of renin discovery. Hypertension 1998; 32:953-7.
35. Phillips MI, Schimidt-Ott KM. The discovery of renin 100 years ago. NIPS 1999; 14:271-4.
36. Oliveira EM, Irigoyen MC, Krieger JE. Genética e hipertensão. Hiperativo 1997; 4:214-20.
37. Dzau VJ, Pratt RE. Renin angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In The heart and cardiovascular system. New York: Raven Press; 1986:1631-62.
38. Dzau VJ, Krieger JE, Hutchinson H. Molecular mechanisms in hypertension. In Haber E. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American Inc, 1995; 225-42.
39. Beevers DG, Lip GH, O'Brien E. ABC of hypertension – the pathophysiology of hypertension. BMJ 2001; 322:912-6.
40. Danser AHJ, Saris JJ, Schuijt MP, Van Kats JP. Is there a local renin-angiotensin system in the heart? Cardiovasc Res 1999; 44:252-65.
41. Samani NJ, Swales JD. Molecular biology of the vascular renin-angiotensin system. Blood Vessels 1991; 28:210-6.
42. Kobayashi H, Takei Y. Tissue distribution of the RAS. In Kobayashi H, Takei Y. The renin-angiotensin system – comparative aspects. Berlin: Springer-Verlag; 1996:42-52.
43. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, Lalouel JM. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. Hypertension 1999; 34:265-74.
44. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin system. J Clin Invest 1987; 79:1-6.
45. Tamura K, Umemura S, Fukamizu A, Ishii M, Murakami K. Recent advances in the study of renin and angiotensinogen genes: from molecules to the whole body. Hypertens Res 1995; 18:7-18.
46. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. Hypertension 2000; 35:155-63.
47. Ardaillou R. Angiotensin II receptors. J Am Soc Nephrol 1999; 10:S30-S9.
48. Sasamura H, Hein L, Krieger JE, Pratt RE, Kobilka BK, Dzau VJ. Cloning, characterization, and expression of two angiotensin receptor (AT-1) isoforms from the mouse genome. Biochem Biophys Res Commun 1992; 185:253-9.
49. Cervenka L, Horácek V, Vanecková I, Hubácek JA, Oliverio MI, Coffman TM, Navar LG. Essential role of AT_{1A} receptor in the development of 2K1C hypertension. Hypertension 2002; 40:735-41.
50. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. Hypertension 2000; 239:316-22.
51. Arima S, Ito S. New insights into actions of the renin-angiotensin system in the kidney: concentrating on the Ang II receptors and the newly described Ang-(1-7) and its receptor. Semin Nephrol 2001; 21:535-43.
52. Taubman MB. Angiotensin II – a vasoactive hormone with ever-increasing biological roles. Circ Research 2003; 92:9-11.
53. Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. Am J Cardiol 1987; 59:59A-65A.
54. Morgan L, Pipkin FB, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. Int J Biochem Cell Biol 1996; 28:1211-22.
55. Gibbons GH. The pathophysiology of hypertension – the importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. Am J Hypertension 1998; 11:177S-81S.
56. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Esteban V, Suzuki Y, Mezzano S, Plaza JJ, Egido J. Role of the renin-angiotensin system in vascular diseases – expanding the field. Hypertension 2001; 38:1382-7.
57. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. Nephron Physiology 2003; 93:p3-p13.
58. Santos RA. Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. Regul Pept 2000; 91:45-62.
59. Pörsti I, Bara AT, Busse R, Hecker M. Release of nitric oxide by angiotensin-(1-7) from porcine coronary endothelium: implications for a novel angiotensin receptor. Br J Pharmacol 1994; 111:652-4.
60. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. Hypertension 1996; 27:523-8.
61. Lima CV, Paula RD, Resende FL, Khosla MC, Santos RA. Potentiation of the hypotensive effect of bradykinin by short-term infusion of angiotensin-(1-7) in normotensive and hypertensive rats. Hypertension 1997; 30:542-8.
62. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Pressor and reflex sensitivity is altered in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin-(1-7). Hypertension 1995; 26:1138-44.
63. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Pawlak D, Buczko W. Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7). Hypertension 2002; 40:774-9.
64. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR, Griendling KK. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H2O2 in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. Hypertension 1998; 32:488-95.
65. Sem CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. FASEB-J 1996; 10:709-20.
66. Theuer J, Dechend R, Muller DN, Park J-K, Fiebeler A, Barta P, Ganten D, Haller H, Dietz R, Luft FC. Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. BMC Cardiov Disord 2002; 2:3-14.
67. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, Egido J. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. Kidney Int 2002; 62:S12-S22.
68. Keidar S, Attias J, Heinrich R, Coleman R, Aviram M. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. Atherosclerosis 1999; 146:249-57.
69. Ohishi M, Ueda M, Rakugi H, Naruko T, Kojima A, Okamura A, Higaki J, Ogihara T. Enhanced expression of angiotensin-converting enzyme is associated with progression of coronary atherosclerosis in humans. J Hypertens 1997; 15:1295-302.
70. Nicholls MG, Robertson JIS. The renin-angiotensin system in the year 2000. J Hum Hypertension 2000; 14:649-66.
71. Ribichini F, Pugno F, Ferrero V, Bussolati G, Melissano G, Chiesa R, Di Mario C, Colombo A. Angiotensin-converting enzyme tissue activity in the diffuse in-stent restenotic plaque. Circulation 2000; 101:e33-e35.
72. Erdos EG, Skidgel RA. The angiotensin I-converting enzyme. Lab Invest 1987; 56:345-8.

73. Alhenc-Gelas F, Baussant T, Hubert C, Soubrier F, Corvol P. The angiotensin converting enzyme in the kidney. J Hypertens 1989; 7:S9-S14.
74. Yang X-P, Liu YH, Mehta D, Cavasin MA, Shesely E, Xu J, Liu F, Carretero OA. Diminished cardioprotective response to inhibition of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in B(2) kinin receptor gene knockout mice. Circ Res 2001; 88:1072-9.
75. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE. 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. J Clin Invest 2002; 109:1057-63.
76. Dendorfer A, Wolfrum S, Dominiak P. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. Jpn J Pharmacol 1999; 79:403-26.
77. Cowley Jr. AW. Vasopressin and cardiovascular regulation. In Guyton AC e Hall JE. Cardiovascular Physiology IV, Internat. Rev Physiol 1982; 26:189-242.
78. Sawchenko PE, Swanson LW. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. J Comp Neurol 1982; 205:260-72.
79. Michelini LC, Morris M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular response to the exercise. Ann N Y Acad Sci 1999; 897:198-211.
80. Gavras I, Gavras H. Role of vasopressin in hypertensive disorders. In: Laragh JH, Brenner BM. Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis and Management. New York, Raven; 1995; 789-800.
81. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43:109-42.
82. Irigoyen MC, Oliveira AR, D'Ávila KAL, Fiorino P, Dall'Ago P, Lacchini S. Alterações funcionais do sistema cardiovascular durante o envelhecimento. In: Jeckel-Neto EA, da Cruz IB. Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento II. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000; 337-70.
83. Pakala R, Benedict CR. Endothelial cells regulate the proliferation of monocytes in vitro. Atherosclerosis 1999; 147:25-32.
84. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. Pharmacol Rev 1997; 49:137-42.
85. Gimbrone MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. Am J Pathol 1999; 155:1-5.
86. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease – from lipids to vascular biology. Atherosclerosis 1999; 147:S3-S10.
87. Gibbons GH, Dzau VJ. Mechanisms of disease: the emerging concept of vascular remodeling. New Engl J Med 1994; 330:1431-8.
88. Lüscher TF, Noll G. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth. In: Lüscher TF. The endothelium in cardiovascular disease. Berlin: Springer-Verlag, 995; 1-25.
89. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30:325-33.
90. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993; 7:107-11.
91. Toda N. Regulation of blood pressure by nitroxidergic nerve. J Diab and Its Complications 1995; 4:200-2.
92. Nava E, Noll G, Luscher TF. Increased activity of constitutive nitric oxide synthase in cardiac endothelium in spontaneous hypertension. Circulation 1995; 91:2310-3.
93. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. Hypertension 1998; 32:958-64.
94. Mashimo H, Goyal RK. Lessons from gentically engineered animal models IV. Nitric oxide synthase gene knockout mice. Am J Physiol 1999; 277:G745-G750.
95. Ohashi Y, Kawashima S, Hirata K-I, Yamashita T, Ishida T, Inoue N, Sakoda T, Kurihara H, Yazaki Y, Yokoyama M. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenis mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. J Clin Invest 1998; 102:2061-71.
96. Chen PY, Sanders PW. L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. J Clin Invest 1991; 88:1559-67.
97. Ni Z, Oveisi F, Vaziri ND. Nitric oxide synthase isotype expression in salt-sensitive and salt-resistant dahl rats. Hypertension 1999; 34:552-7.
98. McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD, Hadden DR, Bell PM, McCance DR. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. Clin Sci (Lond) 1999; 97:141-7.
99. Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. Am J Hypertens 2001; 14:83S-89S.
100. Elijovick F, Laffer CL. Participation of renal and circulating endothelin in salt-sensitive essential hypertension. J Hum Hypertension 2002; 16:459-67.
101. Boffa J-J, Tharaux P-L, Dussaule J-C, Chatziantoniou C. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. Hypertension 2001; 37:490-6.
102. Ammarguellat FZ, Gannon PO, Amiri F, Schiffrin EL. Fibrosis, matrix metalloproteinases, and inflammation in the heart of DOCA-salt hypertensive rats: role of ET_A receptors. Hypertension 2002; 39:679-84.
103. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990; 323:22-7.
104. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest 1990; 86:228-34.
105. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 1992; 90:2548-54.
106. Bouloumie A, Bauersachs J, Linz W, Scholkens BA, Wiemer G, Fleming I, Busse R. Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. Hypertension 1997; 30:934-41.
107. Miller FJ Jr, Gutterman DD, Rios CD, Heistad DD, Davidson BL. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. Circ Res 1998; 82:1298-305.
108. Fennell JP, Brosnan MJ, Frater AJ, Hamilton CA, Alexander MY, Nicklin SA, Heistad DD, Baker AH, Dominiczak AF. Adenovirus-mediated overexpression of extracellular superoxide dismutase improves endothelial dysfunction in a rat model of hypertension. Gene Ther 2002; 9:110-7.
109. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. Am J Physiol 2000; 279:H7-H14.
110. Ortiz PA, Garvin JL. Interaction of O2- and NO in the thick ascending limb. Hypertension 2002; 39:591-6.
111. Wang H, Carretero AO, Garvin JL. Nitric oxide produced by THAL nitric oxide synthase inhibits TGF. Hypertension 2002; 39:662-6.
112. Ren YL, Carretero AO, Garvin JL. Mechanism by which superoxide potentiates tibiloglomerular feedback. Hypertension 2002; 39:624-8.
113. Makino A, Skelton MM, Zou A-P, Roman RJ, Cowley Jr. AW. Increased renal medullary oxidative stress protuces hypertension. Hypertension 2002; 39:667-72.
114. Swales JD, Sever OS, Peart SS. Atlante dell'ipertensione arteriosa. Milano: McGraw-Hill libri Italia;1992.
115. De Wardener HE, MacGregor GA. Armful effects of dietary salt in addition to hypertension. J Hum Hypertension 2002; 16:213-23.
116. Grobee DE. Electrolyte intake and human hypertension. A: sodium and potassium. In: Swales JD. Textbook of Hypertension. Oxford: Blackwell Sci. Public.; 1994; 539-50.

117. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. The Lancet 2001; 357:848-51.
118. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. Hypertension 1991; 18:67-71.
119. Beevers DG. Salt and cardiovascular disease: not just hypertension [commentary]. J Hum Hypertension 2001; 15:749-50.
120. Hanneman RL. INTERSALT: hypertension rise with age revisited. BMJ 1996; 12:1283-4.
121. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension – renal and cardiovascular implications. Hypertension 1994; 23:531-50.
122. De la Sierra A, Giner V, Bragulat E, Coca A. Lack of correlation between two methods for the assessment of salt sensitivity in essential hypertension. J Hum Hypertension 2002; 16:255-60.
123. Kurtz TW, Lezin EM, Pravenec M. Genetic models of hypertension – A: Development of hypertension strains. In: Swales JD. Textbook of Hypertension Oxford: Blackwell Sci. Public., 1994; 141-6.
124. Rapp JP. Genetic models of hypertension – F: Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. In: Swales JD. Textbook of Hypertension. Oxford: Blackwell Sci Public., 1994; 465-8.
125. Thurston H. Experimental models of hypertension. A: Goldblatt, coarctation and Page experimental models of renovascular hypertension. In Swales JD. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Sci Public.,1994; 477-93.
126. Kenyon CJ, Morton JJ. Experimental models of hypertension – B: Experimental steroid-induced hypertension. In Swales JD. Textbook of Hypertension. Oxford: Blackwell Sci. Public, 1994; 494-99.
127. Lacchini S, Ferlin EL, Moraes RS, Ribeiro JP, Irigoyen MC. Contribution of nitric oxide to arterial pressure and heart rate variability in rats submitted to high-sodium intake. Hypertension 2001; 38:326-31.
128. Lacchini S, Fiorino P, Irigoyen MC. Arterial pressure regulation in normotensive aged rats: Effect of NaCl chronic treatment. J Hypertension 1997; 15:S40.
129. Cowley Jr. AW. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Reviews 1992; 72:231-300.
130. Coleman TG, Guyton AC. Hypertension caused by salt loading in the dog – III. Onset transient of cardiac output and other circulatory variables. Circ Res 1969; 25:153-60.
131. Krieger JE, Cowley Jr. AW. Prevention of salt angiotensin II hypertension by servo control of body water. Am J Physiol 1990; 258:H994-H1003.
132. Krieger JE, Roman RJ, Cowley Jr. AW. Hemodynamics and blood volume in angiotensin II salt-dependent hypertension in dogs. Am J Physiol 1989; 257:H1402-H1412.
133. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat – role of endogenous nitric oxide. J Clin Invest 1993; 91:642-50.
134. Hu L, Manning Jr. RD. Role of nitric oxide in regulation of long-tern pressure-natriuresis relationship in dahl rats. Am J Physiol 1995; 268:H2375-H2383.
135. Manhem K. Cardiovascular risk in postmenopausal women: what is know and what is unknow. In: Safar M, Stimpel M, Zanchetti A. Hypertension in postmenopausal women; Berlin: Springer-Verlag; 1994; 3-13.
136. Stamler J, Stamler R, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) Program, 1973-1975. J Am Med Assoc 1976; 235:2299-306.
137. August P, Oparil S. Hypertension in women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1862-6.
138. Staessen JA, Ginnochio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997; 11:507-14.
139. Thompson SG, Meade TW, Greenberg G. The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. J Epidemiol Community Health 1989; 43:173-8.
140. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodrigues LA, Perz-Gutthann S, Duque-Oliart. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101:2572-8.
141. Stampfer MJ, Colditz GA, Willwt WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten year follow-up from the nurses Health Study. N Engl J Med 1991; 325:756-62.
142. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JA, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997; 336:1769-75.
143. Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-33.
144. Utian WH. Effects of postmenopausal estrogen therapy on diastolic blood pressure and body weight. Maturitas 1978; 1-3.
145. Pripp U, Hall G, Csemiczky G, et al. A randomized trial on effects of hormone replacement therapy on ambulatory blood presure and lipoprotein levels in women with coronary artery disease. J Hypertens 1999; 17:1379-86.
146. Pepi Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. J Am Med Assoc 1995; 3:199-208.
147. Elias NA, Meshkinpour H, Valenta LJ. Attenuation of hipertension by conjugated estrogens. Nephron 1992; 30:89-92.
148. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. Cardiovasc Res 2002; 53:688-708.
149. Saleh TM, Saleh MC, Connell BJ. Estrogen blocks the cardiovascular and autonomic changes following vagal stimulation in ovariectomized rats. Auton Neurosci 2001; 12;88:25-35.
150. Proudler AJ, Hasib Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin- converting-enzyme activity in postmenopausal women. Lancet 1995; 346:89-90.
151. Stumvoll M, Haring H. Insulin resistance and insulin sensitizers. Horm Res 2001; 55:3-13.
152. Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Barreto-Filho JAS. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica? Rev Bras Hipertens 2002; 9:174-84.
153. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up participants in the Framingham Herats Study. Circulation 1983; 96:968-77.
154. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Engl J Med 1998; 338:1-7.
155. Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. Prog Cardiovasc Dis 1999; 42:39-58.
156. MacMahon S, MacDonald G. Treatment of high blood pressure in overweight patients. Nephron 1987; 47:8-12.
157. Gordon NF, Scott CB, Levine BD. Comparison of single versus multiple lifestyle interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? Am J Cardiol 1997; 79:763-7
158. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Eng J Med 1996; 334:374-81.
159. Rocchini AP. Obesity Hypertension. American Journal of Hypertension 2002; 15:50s-52s.
160. Defronzo RA, Cooke CR, Andres R, Fabona GR, Davis PJ. The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55:845-55.
161. Rocchini AP, Moorehead C, Deremer S, Goodfriendtl, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. Hypertension 1990; 15:861-6.
162. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H. Insulin mediated skeletal

muscle vasodilation contributed to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. J Clin Invest 1995; 96:786-92.
163. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25:58-6.
164. Frederich JR RC, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. Hypertension 1992; 19:339-44.
165. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3925-9.
166. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activetor inhibitor from adipocyets. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. Circulation 1996; 93:106-10.
167. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamisligil GS, Loskutoff DT. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. Proc Natl acad Sci USA 1999; 96:6902-7.
168. Flier JS. Clinical Review: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. J Clin Endocrinal Metab 1998; 83:1407-13.
169. Dengel DR, Brown MD, Ferrell RE, Reynolds TH IV, Supiano MA. Exercise-induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. Physiol Genomics 2002; 11:73-80.
170. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 Word Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002; 25:1002-8.
171. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Ellsworth DL, Boerwinkle E, Berenson GS. Combined effects of endothelial nitric oxide synthase gene Polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure and familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertension 2001; 14:1046-52.
172. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawaguchi Y, Ohishi M, Katsuya T, Higaki J, Shimamoto K, Ogihara T. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2909-12.
173. Strazzullo P, Iacone R, Siane A, Cappuccio FP, Russo O, Barba G, Barbato A, D'Elia L, Trevisan M, Farinaro E. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. J Hypertens 2001; 19:399-406.
174. Rego RA, Berardo FAN, Rodrigues SSR, et al. Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil). Rev Saúde Pub 1990; 24:277-85.
175. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002; 106:143-60.
176. Haapanen N, Milunpalo S, Vuori L, et al. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. Int J Epidemiol 1997; 26:739-47.
177. Wallberg H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Sports Medicine 1988; 25:25-35.
178. Jennings G, Nelson L, Dewar E, Korner P, Esler M, Laufer E. Antihypertensive and hemodynamic effects of one year's regular exercise. J Hypertension 1986; 4:S659-61.
179. Tipton CM. Exercise training and hypertension, an update. Exercise and Sport Science Review 1991; 4:447-505.
180. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2002; 39:676-82.
181. Overton JM, Joyner MJ, Tipton CM. Reductions in blood pressure after exercise by hypertensive rats. J Appl Physiol 1988; 64:748-52.
182. Veras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, et al. Low-intensity exercise traning decreases Cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1997; 273:H2627-31.
183. Fuchs FD, Moreira WD, Ribeiro JP. Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento da hipertensão arterial: avaliação por ensaios clínicos randomizados. Rev Bras de Hipertensão 2001; 4:91-3.
184. De Angelis KLD, Gadonski G, Fang J, Dall'Ago P, Albuquerque VL, Peixoto LRA, Fernandes TG, Irigoyen MC. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. Hypertension 1999; 34:768-72.
185. De Angelis K, Ogawa T, Gimenes R, Farah VMA, Krieger EM, Irigoyen MC. Systemic and regional effects of exercise training in L-NAME-induced hypertensive rats. Hypertension 2001; 37:61.
186. De Angelis KLD, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LRA, Gadonski G, Lacchini S, Fernandes TG, Irigoyen MC. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. Braz J Med Biol Res 2000; 33:635-41.
187. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, et al. Effect of exercise training in 60-to-69-years-old persons with essential hypertension. Am J Cardiol 1989; 64:348-53.
188. Gava NS, Véras-Sliva AS, Negrão, CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac b-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1995; 26:1129-33.
189. Kinoshita A, Koga M, Matsusaki M, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K. Changes of dopamine and atrial natriuretic factor by mild exercise for hypertensives. Clin Exp Hypertens 1991; 13:1275-90
190. Komiyamay, Kimuray, Nishimura N, et al. Depressor effect by exercise are accompanied by reduced circulating ouabain like immunoreactivity and normalization of nitric oxide synthesis. Clin Exp Hyper 1997; 19:363-72.
191. Brum PC, da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. Hypertension 2000; 36:1018-22.
192. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. J Auton Nerv System 2000; 81:16-24.
193. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. Sport Med 2000; 30:193-206.
194. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta – analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000; 35:838-43.
195. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. Cardiol Clin 2001; 19:507-16.
196. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Asch Intern Med 1997; 157:2413-46.
197. Dzau VJ, Krieger JE, Hutchinson H. Molecular mechanisms in hypertension. In: Haber E (ed.). Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995; 225-41.
198. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part I: Definition and etiology. Circulation 2000; 101:329-35.
199. Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. Lancet 1994; 344:169-71.
200. Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, et al. Renin-Angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. Hypertension 2000; 35:512-7.
201. Gratze G, Fortin J, Labugger R, Binder A, Kotanko P, et al. Beta adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist induced vasodilation in young adult caucasians. Hypertension 1999; 33:1425-30.
202. Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Castelli WP,

Mcnamara PM. Blood pressure agregation in families. Am J Epidemiol 1979; 110:304-12.
203. Warden CH, Fisler JS. Integrated methods to solve the biological basis of common diseases. Methods: a companion to methods in enzymology 1997; 13:347-57.
204. Jacob HJ, Krieger JE, Dzau VJ, Lander ES. Genetic dissection of hypertension in experimental animal models. In Mockrin SC. Molecular genetics and gene therapy of cardiovascular diseases. New York; 1996; 293-319.
205. Cusi D, Bianchi G. A primer on the genetics of hypertension. Kidney International 1998; 54:328-42.
206. Pereira AC, Krieger JE. Diabete e aterosclerose: até onde a genética molecular pode nos levar? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 5:1025-32.
207. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 1996; 272:676-80.
208. Gabers DL, Dubois SK. The molecular basis of hypertension. Annu. Rev Biochem 1999; 68:127-55.
209. Risch N. Evolving methods in genetic epidemiology. II. Genetic linkage from an epidemiologic perspective. Epidemiol Rev 1997; 19:24-32.
210. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science 1994; 265:2037-48.
211. Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. Endocr Rev 1997; 18:662-77.
212. Brand E, Chatelain N, Keavney B, Caulfield M, Citterio L, Connell J, Grobbee D, Schmidt S, Schunkert H, Schuster H, Sharma AM, Soubrier F. Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study. Hypertension 1998; 31:725-9.
213. Vasku A, Soucek M, Znojil V, Rihacek I, Tschoplova S, Strelcova L, Cidl K, Blazkova M, Hajek D, Holla L, Vacha J. Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension. Kidney Int 1998; 53:1479-82.
214. Kiema TR, Kauma H, Rantala AO, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Variation at the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensinogen gene loci in relation to blood pressure. Hypertension 1996; 28:1070-5.
215. Krieger JE. New contributions to clinical hypertension from molecular biology. Curr Opin Cardiology 1998; 13:312-8.
216. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part II: Treatment. Circulation 2000; 101:446-53.
217. He J, Whelton PK. Selection of initial antihypertensive drug therapy. Lancet 2000; 356:1942-3.
218. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286:487-91.
219. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000; 356:1667-71.

Capítulo 3

Avaliação do Paciente Hipertenso

Fernanda M. Consolin Colombo
Frida Liane Plavnik

Pontos-chave

- Todo paciente hipertenso deve inicialmente passar por uma avaliação completa que tem como principais objetivos: definir a intensidade da hipertensão, identificar a presença de lesões em órgãos-alvo, determinar a presença ou não de fatores de risco cardiovascular e buscar indícios de uma causa secundária para a hipertensão.
- Essa avaliação define a estratificação de risco final do paciente que pode ser considerado como "sem risco adicional", "baixo risco", "risco médio", "risco alto" e "risco muito alto".
- Essa estratificação de risco individual tem impacto direto nas metas de pressão arterial a serem obtidas com o tratamento, ou seja, quanto maior o risco, mais rigoroso deve ser o controle e mais baixos os alvos de PA.
- Idealmente o paciente hipertenso deve ter no seu exame inicial: valor de pressão aferida em posição deitada, sentada e ortostática, medida nos 4 membros, pulsos arteriais periféricos checados, ausculta de sopro carotídeo e abdominal, pesquisa de massas abdominais, fundoscopia e índice tornozelo-braquial.
- Foram acrescentadas nas últimas diretrizes marcadores mais precoces de lesão de órgão-alvo, como microalbuminúria, parâmetros ecocardiográficos como remodelamento ventricular, função sistólica e diastólica, espessura íntimo-medial de carótida, rigidez arterial e função endotelial.
- A rotina laboratorial inicial deve englobar ECG, glicemia de jejum, colesterol total e frações, potássio e creatinina e urina I. Investigação complementar deve ser realizada dependendo da avaliação inicial e do resultado de exames.

Introdução

A avaliação inicial do paciente hipertenso tem como principais objetivos: a) definir a intensidade da hipertensão e identificar a presença de lesões em órgãos-alvo; b) determinar a presença ou não de outros fatores de risco cardiovascular; e c) buscar indícios de uma causa secundária para o desenvolvimento da hipertensão.

Os dados obtidos são fundamentais na estratificação do risco cardiovascular global do paciente, para a elaboração da estratégia terapêutica a ser implementada e para a programação do acompanhamento do paciente hipertenso.

Na abordagem inicial, as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006),[1] bem como as diretrizes internacionais mais recentes, recomendam uma história detalhada, um exame clínico completo, alguns exames laboratoriais e um eletrocardiograma para a avaliação diagnóstica. A realização cuidadosa de todas essas etapas fornece os elementos que permitem a caracterização do hipertenso nos níveis de avaliação anteriormente descritos.

Estabelecendo o diagnóstico de hipertensão arterial

Conceitualmente, a hipertensão arterial pode ser definida como um aumento dos níveis pressóricos acima do recomendado para uma determinada faixa etária e condição clínica. Os níveis estabelecidos encontram respaldo científico em grandes estudos epidemiológicos que correlacionam valores de pressão arterial e risco de morbidade e de mortalidade cardiovascular.[3-4] Para indivíduos acima de dezoito anos de idade, a hipertensão arterial sistêmica é diagnosticada com o achado de medida da pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg obtida em consultório. Para o seu diagnóstico, deverão

ser realizadas no mínimo duas medidas da pressão arterial, com intervalo de um a dois minutos entre elas. Dependendo da situação clínica, quando ocorre a detecção de um valor elevado (≥ 140/90 mmHg), recomenda-se repetir a medida da pressão arterial em pelo menos duas ou mais visitas.

Medida da pressão arterial

Apesar de muito praticada, a medida da pressão arterial é freqüentemente realizada de forma inadequada. Devido à grande importância de se utilizar a técnica correta em qualquer avaliação, as orientações para a realização da medida de pressão arterial no consultório estão detalhadas no Capítulo 2 da Seção 4. Outros métodos de avaliação da pressão arterial (monitorização ambulatorial, medidas residenciais) foram incorporados ao diagnóstico da hipertensão arterial e também estão abordados em outras sessões.

Classificação da hipertensão arterial

As V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial classificam os níveis de pressão arterial conforme a Tabela I.

Como veremos, a decisão terapêutica em relação ao paciente hipertenso deve ser baseada não apenas nos níveis pressóricos, mas também na presença de lesões em órgãos-alvo e de outros fatores de risco cardiovascular.

Dados obtidos na anamnese e no exame físico

Na anamnese, a descrição detalhada de sinais e sintomas cardiovasculares e gerais, atuais e pregressos, fornecerá dados sobre a presença ou não de lesões decorrentes da hipertensão arterial nos órgãos-alvo, assim como fornecerá indícios de uma possível hipertensão arterial de etiologia secundária. Por exemplo, queixas de cansaço e sonolência diurnas, associadas à presença de ronco e/ou paradas respiratórias durante o sono, podem sugerir a presença da síndrome da apnéia do sono; essa síndrome tem alta prevalência em pacientes hipertensos (ao redor de 30%) e pode ser responsável pela dificuldade em se atingir um controle adequado da pressão, devendo portanto ser investigada por meio da polissonografia quando a história for sugestiva. Outros dados pertencentes à história médica do paciente que podem indicar outras formas secundárias de hipertensão referem-se ao relato de uma piora súbita dos níveis pressóricos, controlados anteriormente com menor dose ou número de medicação, ou episódios de taquicardia, sudorese e tremores, que podem sugerir síndrome do pânico, feocromocitoma, ou ainda disfunção tireoidiana. Queixas de fraqueza muscular e câibras podem indicar hiperaldosteronismo.

É fundamental que se pergunte sobre os antecedentes pessoais do paciente: hábitos como fumar e ingerir bebidas alcoólicas; doenças concomitantes como dislipidemias e diabete melito; uso de medicamentos como contraceptivos orais, descongestionantes nasais, antiinflamatórios não-esteroidais de uso crônico, entre outros, como mostra a Tabela II. A presença de tais substâncias deve ser anotada e, se possível, orientações direcionadas podem ser iniciadas. Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares em parentes de primeiro grau (nos homens antes dos 55 anos, e nas mulheres antes dos 65 anos) devem ser registrados. Esses dados irão contribuir no cálculo do risco cardiovascular.

No exame físico deverão constar peso e estatura de todos os indivíduos, de modo que se possa calcular o índice de massa corporal (IMC). Outras medidas recomendadas são a mensuração da circunferência da cintura e do quadril, pois a relação cintura–quadril tem se mostrado um importante indicador de risco cardiovascular. Caso isso não seja possível, a medida da cintura isolada já é um bom indicador. Esses casos são considerados obesidade visceral e, portanto, de maior risco cardiovascular os valores de circunferência acima de 88 cm para mulheres e 102 cm para homens.

O exame do sistema vascular periférico deve ser minucioso no paciente hipertenso, pela incidência de doença aterosclerótica nesse grupo de pacientes. Além da aferição da pressão arterial nos quatro membros, como descrito, a palpação de todos os pulsos arteriais, bem como a ausculta das carótidas devem ser realizadas com rigor. No exame do abdome, a busca por massa pulsátil (aneurismas abdominais) e a detecção de sopros (aneurismas abdominais, estenose de artérias renais) devem ser realizadas.

A forma menos dispendiosa e não-invasiva para se inferir a presença de doença arterial periférica é a medida do índice tornozelo-braquial (ITB). O ITB pode

Tabela I. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório, conforme as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006)

Classificação da pressão arterial	Pressão arterial sistólica	Pressão arterial diastólica
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Tabela II. Fármacos e drogas que podem induzir hipertensão

Classes	Efeito sobre os níveis pressóricos	Ação sugerida
Imunossupressores		
• Ciclosporina, tacrolimus, glicocorticóide	• Intenso	Inibidor da ECA e antagonista do canal de cálcio Avaliar nível sérico
Antiinflamatórios não-esteroidais		
• Inibidores da cicloxigenase 1 e 2	• Eventual, mas muito relevante com o uso contínuo	Observar função renal e informar efeitos adversos
Anorexígenos/sacietógeno		
• Anfepramona	• Intenso	Suspensão/redução da dose
• Sibutramina	• Moderado	Avaliar redução da PA com perda de peso
• Vasoconstritores	• Variável, mas transitório	Usar por tempo determinado
Hormônios		
• Eritropoetina		Avaliar hematócrito e dose
• Anticoncepcionais orais	• Variável	Avaliar a substituição do método
• Terapia de reposição estrogênica		Avaliar riscos e custo-benefício
• Hormônio de crescimento		Suspensão
Antidepressivos		
• Inibidores da monoaminoxidase	• Intenso	Abordar como crise adrenérgica
• Tricíclicos	• Variável	
Drogas ilícitas e álcool		
• Anfetaminas, cocaína e derivados	• Efeito agudo intenso	Abordar como crise adrenérgica
• Álcool	• Variável	Tratamento não-medicamentoso

ser realizado no consultório e é capaz de predizer de forma acurada a intensidade da doença arterial periférica e o risco de futuros eventos cardíacos. Com um equipamento de Doppler (5-10 MHz) manual, as curvas de volume de pulso devem ser medidas nos dois braços e nas artérias tibial posterior e dorsal do pé, dos membros inferiores. A pressão arterial deve ser avaliada em diversos segmentos: braços, antebraço, coxas, pernas e tornozelos.

Para o cálculo do ITB são utilizados os valores de pressão arterial do braço e do tornozelo.

- ITB direito = pressão tornozelo direito/pressão braço direito.
- ITB esquerdo = pressão tornozelo esquerdo/pressão braço esquerdo.

Para a interpretação do ITB, pode-se utilizar a seguinte classificação:

- valores acima de 0,9 – normal;
- valores entre 0,71-0,90 – obstrução leve;
- valores entre 0,41-0,70 – obstrução moderada;
- valores entre 0,00-0,40 – obstrução grave.

Sempre que possível, o exame de fundo do olho, ou fundoscopia, deve ser realizado. A retina é o único tecido no organismo no qual os vasos sangüíneos podem ser observados diretamente; portanto, o exame de fundo de olho promove a oportunidade de avaliar os efeitos da hipertensão no leito vascular.

A circulação retiniana é composta pela artéria e veia centrais da retina e suas ramificações. A artéria central, juntamente com seus quatro ramos principais, representa as "artérias"; seus ramos menores são denominados "arteríolas". Alterações na circulação retiniana são as lesões vasculares mais comuns relacionadas à hipertensão arterial. Existem várias classificações da retinopatia hipertensiva, e dentre elas a mais conhecida é a de Keith, Wagner and Barker (1939). A retinopatia hipertensiva é um "contínuo", e os tipos de lesão podem ser vistos em várias combinações.

De forma resumida, podemos caracterizar as principais alterações como:

Retinopatia leve: as primeiras alterações detectáveis são os estreitamentos das artérias e das arteríolas (por vasoespasmo). A razão normal entre o diâmetro das artérias/veias da retina é 2:3. Quando ocorrem mudanças na parede dos vasos retinianos relacionadas à hipertensão arterial, estas representam alterações relacionadas à arteriolosclerose (espessamento da parede, que representa à histopatologia remodelamento vascular com aumento da quantidade de colágeno do vaso). A arteriolosclerose pode levar ao aumento do reflexo de luz da parede do vaso (aumento do reflexo dorsal) e a uma menor largura da coluna de sangue na luz do vaso. Com a progressão dessas lesões o reflexo dos vasos muda de cor (marrom-avermelhado), levando ao aspecto de "fios de cobre" e, com a evolução, ao aspecto de "fios de prata". Por sua vez, a presença de aterosclerose nos vasos da retina é detectada somente quando um êmbolo de colesterol

se aloja na artéria central da retina ou de seus ramos maiores. Uma alteração adicional produzida nos vasos da retina decorrente da hipertensão e arteriolosclerose são os denominados "cruzamentos arteriovenosos patológicos": nos pontos de cruzamento, as artérias espessadas e com maior pressão comprimem a parede das veias. A complicação mais séria dessa alteração é a oclusão venoss (Figuras 1 e 2).

Retinopatia moderada: em estágios mais avançados da hipertensão várias lesões retinianas podem ser detectadas (estágio exsudativo). O fluxo reduzido de sangue produzido por esclerose ou necrose fibrinóide das pequenas arteríolas da retina pode levar a áreas de infarto. As áreas infartadas se manifestam como pequenas áreas esbranquiçadas de bordas não nítidas, denominadas "exsudatos algodonosos" ou, de forma imprecisa mas difundida, como "exsudatos moles". A retinopatia hipertensiva pode levar à quebra da barreira hematorretiniana (região de estreito contato entre células endoteliais dos vasos e células da retina, que dificulta a passagem de moléculas entre os tecidos), levando a hemorragias intra-retinianas em "chama de vela". A excessiva pressão transmural pode levar à formação de microaneurismas (nos capilares) e macroaneurismas (nas artérias). Ainda pode ocorrer extravasamento de plasma dos capilares para a mácula, resultando em edema macular com diminuição da visão e extravasamento de lípides, que adquire a forma de depósitos radiais, como uma estrela, a estrela macular (Figura 3).

Grave/maligna: alterações moderadas associadas à lesão hipertensiva no nervo óptico: edema do disco ou "edema de papila". Acredita-se que o mecanismo da lesão dependa da combinação de vários fatores: a presença de isquemia causada por alterações vasculares e o au-

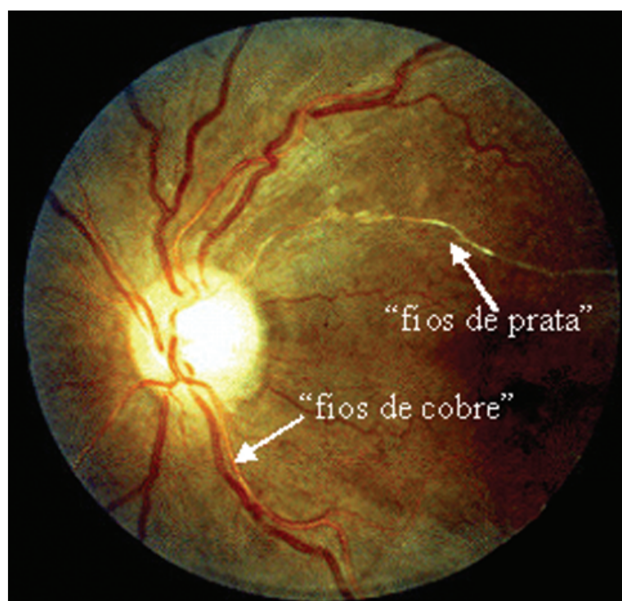


Figura 1. Fundoscopia: a fibrose intimal e subintimal à luz vascular dão à reflexão vermelha das colunas de sangue a aparência brilhante: reflexão de luz com coloração marrom-avermelhada ("fios de cobre") e prateada ("fios de prata").

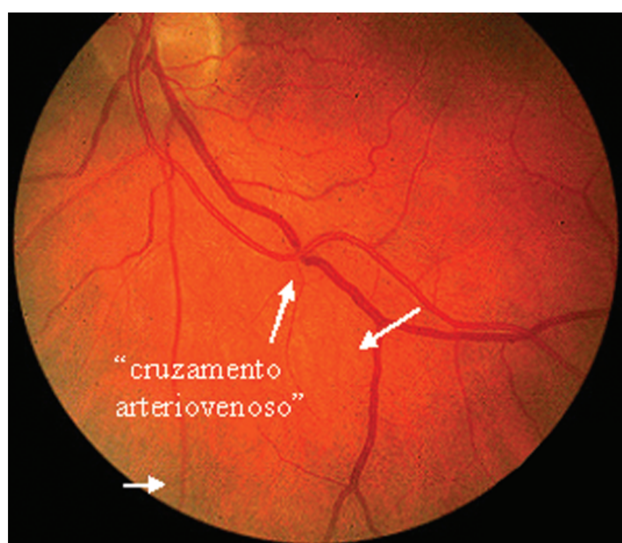


Figura 2. Fundoscopia: o endurecimento da parede das arteríolas pode comprimir a superfície das veias ("cruzamentos arteriovenosos patológicos").

Figura 3. Fundoscopia: o disco óptico elevado, com contornos não nítidos ("edema de papila") e superfície recoberta de exsudatos "algodonosos" e hemorragias em "chama de vela" indicam quadro de hipertensão arterial grave.

mento da pressão intra-ocular e/ou da pressão intracraniana diminuem o fluxo axoplasmático nas fibras nervosas, causando o edema hipertensivo do nervo óptico. A presença do edema de papila classificava o paciente como portador de hipertensão maligna (Figura 3).

Estudos recentes demonstram que a presença de alguns desses sinais (hemorragia retiniana, microaneurismas, exsudatos algodonosos) são preditores de acidente vascular cerebral, independentemente dos valores de pressão arterial e da presença de outros fatores de risco. Além disso, estudos descreveram associação entre essas alterações com menor função cognitiva, e achados à ressonância de encéfalo de lesões em substância branca e atrofia cerebral. Pacientes com essas lesões devem ser rigorosamente monitorizados, e intervenções intensas devem ser instituídas. A presença de edema de papila se relaciona a altas taxas de mortalidade e caracteriza uma situação de emergência, na qual o paciente deve ser internado e o tratamento instituído imediatamente.

Indicadores da presença de causa secundária de hipertensão arterial e presença de lesão em órgãos-alvo

A hipertensão arterial pode ser classificada de acordo com a sua etiologia. Cerca de 95% dos pacientes hipertensos são considerados portadores de "hipertensão primária", antigamente chamada "hipertensão essencial", nos quais se acredita que vários mecanismos corroboram para o surgimento dos níveis elevados de pressão arterial (fatores ambientais e genéticos). Os outros 5% de pacientes hipertensos, nos quais a hipertensão pode ser decorrente de uma causa detectável e bem estabelecida, são ditos portadores de hipertensão secundária.

Durante a avaliação do paciente hipertenso, alguns achados da anamnese e do exame físico servem como indícios de que causas secundárias podem estar presentes. Nesses casos, uma abordagem direcionada e criteriosa permite um correto diagnóstico, evitando os desnecessários e dispendiosos exames de investigação de hipertensão secundária em indivíduos em que a probabilidade de hipertensão secundária é mínima.

Indícios de hipertensão secundária

- Início de hipertensão antes dos trinta anos de idade.
- Início de hipertensão após os cinqüenta anos de idade com níveis já moderados/graves.
- Presença de palpitações, sudorese e cefaléia de aparecimento em crises (feocromocitoma).
- Fraqueza muscular e câibras (hiperaldosteronismo primário).
- Uso de fármacos e drogas que podem elevar a pressão arterial (Tabela II).
- Diminuição ou ausência de pulsos em membros inferiores (coarctação da aorta).
- Fácies ou biotipo de doenças que cursam com hipertensão: doença renal, hipertireoidismo, acromegalia, síndrome de Cushing.
- Presença de sopros holossistólicos com componente diastólico periumbilical e/ou assimetria de pulsos periféricos (hipertensão renovascular).

Além disso, pode-se já determinar se há lesão em órgãos-alvo, isto é, lesões decorrentes diretamente das alterações provocadas pela hipertensão no coração, nos vasos e nos rins. Assim, podem-se detectar achados de:

- Hipertrofia do ventrículo esquerdo, angina do peito ou infarto agudo do miocárdio prévio, revascularização do miocárdio prévia, insuficiência cardíaca.
- Ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral, alterações cognitivas.
- Nefropatia.
- Doença vascular arterial de extremidades (periférica) ou das carótidas.
- Retinopatia hipertensiva.

Nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão acrescentou-se que para pacientes que apresentam 3 ou mais fatores de risco cardiovascular deve-se considerar marcadores mais precoces de lesão de órgãos-alvo, como:

- Microalbuminúria (índice albumina/creatinina em amostra isolada de urina).
- Parâmetros ecocardiográficos: remodelação ventricular, função sistólica e diastólica.
- Espessura do complexo íntima-médio da carótida (ultra-som vascular).
- Rigidez arterial.
- Função endotelial.

Sugestão de rotina de seguimento do paciente hipertenso

O intervalo para o seguimento dos pacientes pode variar conforme a gravidade da hipertensão e da presença ou não de lesão em órgãos-alvo. Na Tabela III são sugeridos intervalos médios entre as consultas.

Tabela III. Sugestão de intervalo entre as consultas de seguimento para os pacientes

Pressão arterial inicial		
Sistólica	Diastólica	Seguimento
< 130	< 85	Reavaliar em 1 ano
130-139	85-89	Reavaliar em 6 meses
140-159	90-99	Confirmar em 6 meses
160-179	100-109	Confirmar em 1 mês
≥ 180	≥ 110	Reavaliar em 1 semana

* Considerar intervenção de acordo com a situação clínica do paciente (fatores de risco maiores, comorbidades e danos de órgão-alvo).

Avaliação em populações especiais

Idosos

1. Atentar para a chamada pseudo-hipertensão, em que a rigidez arterial proporcionada pela aterosclerose impede o colapso da artéria quando é realizada a insuflação do manguito, resultando na necessidade de pressões maiores para sua oclusão superior ao que realmente se esperaria dentro dos vasos. Nesses casos, uma terapia agressiva pode levar a uma hipotensão iatrogênica. Em casos de suspeita de pseudo-hipertensão, pode-se confirmar o diagnóstico pela comparação da medida obtida pelo manguito com a medida intra-arterial.
2. Hipotensão postural ou pós-prandial, observada em 20% a 30% dos idosos. Usualmente reflete a perda progressiva do barorreflexo com a idade. É recomendável que a medida da pressão arterial na posição supina seja realizada em todos os pacientes com mais de 65 anos.

Avaliação laboratorial do hipertenso

A avaliação laboratorial do paciente hipertenso visa determinar a presença de lesões em órgãos-alvo e a manifestação de outros fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia e diabete melito associados à hipertensão arterial. Um segundo objetivo dessa avaliação é o rastreamento de possíveis causas secundárias para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Assim, podemos dividir a avaliação em três grupos:

1. Avaliação inicial;
2. Avaliação complementar cardiovascular; e
3. Avaliação complementar bioquímica.

Avaliação inicial

A avaliação inicial deve ser solicitada para todo paciente hipertenso na primeira consulta e pelo menos anualmente para os pacientes em acompanhamento ambulatorial. O Quadro 1 mostra quais são os parâmetros a serem analisados na rotina, de acordo com a mais recente diretriz brasileira.

Para que possamos entender o papel de cada um desses parâmetros, cabe uma pequena argumentação quanto à importância de suas determinações.

Quadro 1. Avaliação inicial de rotina para o paciente hipertenso, de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Análise de urina
Potássio plasmático
Creatinina plasmática*
Glicemia de jejum
Colesterol total, HDL, triglicérides plasmáticos**
Ácido úrico plasmático
Eletrocardiograma convencional

* Calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) pela fórmula de Cockroft-Gault.
** LDL-c é calculado pela fórmula: LDL-c – HDL-c – triglicérides/5 (quando a dosagem de triglicérides for abaixo de 400 mg/dl).

Eletrocardiograma (ECG)

Apesar de bem estabelecido que o ECG não permite a detecção precoce da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a permanência desse exame nas diferentes diretrizes deve-se à facilidade de sua execução e disponibilidade na maioria dos hospitais e centros de saúde. Por meio desse exame é possível observar alterações compatíveis com isquemia, defeitos de condução e arritmias. Ao longo do tempo, alguns índices foram criados para se avaliar a presença de HVE pelo ECG, entre eles Sokolow-Lyon, Romhilt-Estes, Framingham, Cornell modificado e presença do padrão *strain*. Todos esses índices mostram, na verdade, uma sensibilidade baixa para detecção precoce de HVE; entretanto, alguns desses índices, como Sokolow-Lyon e Cornell modificado, têm sido usados em estudos clínicos prospectivos de longa duração, em um grande número de pacientes, e indicam um risco cardiovascular aumentado quando presentes ou positivos.

Glicemia

A determinação do nível da glicemia nos pacientes hipertensos é de fundamental importância, pois, como descrito exaustivamente na literatura médica, a coexistência de diabete melito (DM) e hipertensão em um mesmo indivíduo faz com que ele esteja exposto a um risco mais elevado para doenças cardiovasculares, como doença coronária, doenças aterotrombóticas, doença vascular periférica, e mesmo evolução para doença renal terminal com necessidade de diálise. Entretanto, é importante lembrar que nos estágios iniciais é uma doença assintomática e pode permanecer subdiagnosticada durante muitos anos.

A realização desse teste já na primeira avaliação permite o diagnóstico de diabete melito ou a determinação de uma glicemia de jejum alterada ou normal, sendo um exame de fácil execução, boa disponibilidade e baixo custo. De acordo com a última revisão da classificação e critérios diagnósticos de diabete melito da Associação Americana de Diabetes (ADA), ficou estabelecido que níveis de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) são compatíveis com diabete melito tipo 2. Para a determinação da glicemia são necessárias 8 horas de jejum, isto é, abstenção de ingestão calórica durante as 8 horas que precedem o exame de sangue. A

modificação nesse critério de corte deve-se ao aumento na prevalência de incidência de retinopatia diabética a partir desse valor. Assim, a glicemia de jejum normal foi definida como inferior a 100 mg/dl (6,1 mmol/l). Pacientes com níveis de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) são considerados portadores de glicemia de jejum alterada.

Na vigência de uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl é indicado um outro exame para determinação dos níveis de glicemia (re-teste), já com o intuito de estabelecer o diagnóstico de diabete melito. Embora não façam parte da avaliação inicial, e apenas com o intuito de complementar a informação referente ao diagnóstico de DM, cabe ressaltar que indivíduos não-diabéticos com glicemia de jejum ≥ 100 e < 126 mg/dl são considerados, como dito anteriormente, portadores de glicemia alterada, mas aqueles nos quais os valores da glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose (teste oral de tolerância a glicose) forem ≥ 140 mg/dl mas inferiores a 200 mg/dl são definidos como tendo intolerância a glicose. A medida casual da glicemia, como feita habitualmente nas campanhas de saúde, se ≥ 200 mg/dl com sintomas de diabete é considerada diagnóstica da doença. Nesse caso, é imperativo um novo teste em condições apropriadas, em jejum, para a confirmação. A Tabela IV apresenta os critérios para diagnóstico de diabete de acordo com a ADA.

Na avaliação inicial, a dosagem de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) não é recomendada, visto que esse é um bom parâmetro para o monitoramento da glicemia, mas não para rastreamento ou diagnóstico do DM.[7]

Colesterol total

O colesterol total é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares; quanto mais elevado o nível de colesterol total, maior o risco de eventos cardiovasculares. Assim, à semelhança da glicemia, esse exame deve fazer parte da investigação laboratorial inicial em hipertensos. Entretanto, a determinação isolada dos níveis de colesterol total, isto é, sem a determinação de suas frações HDL-colesterol (HDL-c) e LDL-colesterol (LDL-c), pode, na verdade, estar subestimando a população de pacientes que precisa de uma abordagem mais rígida, visto que tanto níveis elevados de LDL-c quanto níveis baixos de HDL-c são fatores de risco para doença cardiovascular. Assim, as diretrizes atuais sugerem a determinação das frações HDL-c e LDL-c, dada sua relevância no tratamento a ser instituído, seja por meio de medidas de modificação de estilo de vida, seja pela necessidade de tratamento medicamentoso.

Tabela IV. Critérios para o diagnóstico de diabete

Normoglicemia	GJA ou IG	Diabete
GJ < 100 mg/dl	GJ ≥ 100 e < 126 mg/dl (GJA)	GJ ≥ 126 mg/dl
Glicemia 2 h < 140 mg/dl (TOTG)	Glicemia 2 h ≥ 140 e < 200 mg/dl (IG)	Glicemia 2 h ≥ 200 mg/dl Sintomas de diabete e glicemia casual ≥ 200 mg/dl

GJA = glicemia de jejum alterada; IG = intolerância à glicose; GJ = glicemia de jejum; TOTG = teste oral de tolerância à glicose.

HDL e LDL-colesterol

Dada a crescente importância imputada às frações do colesterol, pela associação com o risco cardiovascular, as diferentes diretrizes incluíram em sua avaliação inicial a determinação dessas variáveis. Devemos lembrar que a avaliação dessas frações ajuda a compor o risco cardiovascular do paciente e, portanto, indica qual será a melhor abordagem terapêutica a ser instituída. A partir dos resultados de estudos clínicos prospectivos em dislipidemia, o ATP III do Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) emitiu uma diretriz revisada para o controle do colesterol modificando a classificação de risco dos pacientes. Por ser esse tema objeto de outro capítulo deste livro, não entraremos em detalhes.[8]

Triglicérides

A determinação dos níveis de triglicérides (TG) atualmente faz parte das principais diretrizes em hipertensão, isso porque níveis elevados de TG são um indicador de maior risco da doença vascular aterosclerótica. Além disso, os TG se associam com alterações concomitantes no metabolismo do HDL-c e LDL-c, e com o acúmulo das lipoproteínas remanescentes. Uma metanálise de estudos observacionais mostra que a simples medida dos TGs no plasma em homens foi capaz de predizer um aumento de 33% nos eventos vasculares para cada aumento de 100 mg/dl na concentração plasmática. Outro dado interessante é que os níveis de TGs variam muito mais ao longo do dia que os níveis de colesterol; assim, essas mesmas correlações com eventos cardiovasculares podem ser subestimadas, o que, em última análise, só vem reforçar a importância da determinação desse parâmetro laboratorial.

Creatinina sérica

A determinação da creatinina sérica, apesar de superestimar a filtração glomerular, é um bom parâmetro na avaliação de rotina. Apenas com o propósito de revisão, cabe ressaltar que o ritmo de filtração glomerular (RFG) começa a declinar a partir da terceira ou quarta década de vida, e ao redor da sexta década cai 1 a 2 ml/min por ano. Devemos lembrar, ainda, que os

níveis de creatinina dependem da massa muscular e, assim, pacientes idosos podem apresentar o mesmo nível de creatinina sérica, porém o RFG é menor do que o de indivíduos mais jovens com o mesmo nível de creatinina sérica. Além disso, o decaimento do RFG sofre interferência do nível pressórico, podendo haver um declínio mais rápido da função renal quanto mais elevado for o nível pressórico, especialmente o sistólico. De acordo com o JNC-7, e referendado nas V Diretrizes Brasileiras, deve-se realizar sempre que possível o cálculo do RFG estimado a partir de algoritmos que incluem ajustes para sexo, idade e raça. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) pela fórmula de Cockroft-Gault é:

TFGE (ml/min) = [140 – idade] x peso (kg) /
creatinina plasmática (mg/dl) x 72 para homens;
multiplicar o resultado por 0,85 para as mulheres

A função glomerular é considerada normal quando encontra-se acima de 90 ml/min; considera-se disfunção renal leve valores entre 60-90 ml/min; disfunção renal moderada entre 30-60 ml/min; e disfunção renal grave inferior a 30 ml/min.

Potássio sérico

A determinação do potássio sérico é parte da avaliação mínima, pois valores espontâneos próximos do limite inferior da normalidade ou mesmo abaixo desses valores podem sugerir excesso de aldosterona, seja ela de etiologia primária ou secundária. Assim, a detecção de níveis mais baixos pode ser um forte indicativo de investigação para uma das causas de hipertensão arterial secundária (aldosteronismo primário) mais freqüentemente descritas, e que vem sendo amplamente discutida na literatura médica nos últimos anos. Um dado relevante é que pacientes em uso de doses inadequadas de diuréticos e com ingestão insuficiente de alimentos ricos em potássio podem cursar com níveis mais baixos de potássio, aumentando tanto os efeitos adversos quanto interferindo no controle metabólico, visto que a hipocalemia está envolvida no aumento da resistência à insulina por meio de uma inibição direta da liberação de insulina pelas células beta ou por diminuição da sensibilidade periférica à insulina.

A presença de níveis elevados de potássio pode orientar na escolha da terapia anti-hipertensiva, especialmente em pacientes nos quais há indício de insuficiência renal crônica.

Exame de urina

As alterações encontradas no exame de urina podem denotar, por meio do sedimento urinário, a presença de infecção, doença renal parenquimatosa, ou sinais de diabete melito. Quando houver proteinúria na amostra isolada de urina, há então indicação para coleta de urina nas 24 horas, de modo a se determinar o nível de perda de proteínas nesse período. Algumas diretrizes, entretanto, sugerem a utilização de fitas (*dipstick*), e apenas caso elas mostrem alterações é que se deve proceder à análise do sedimento. Em nosso meio, entretanto, a realização da análise de urina com sedimento é prática comum; portanto, recomenda-se esse teste e não a utilização do *dipstick*, que acaba encarecendo o exame.

Ácido úrico

A presença de níveis elevados de ácido úrico é considerada um marcador de risco independente para doença cardiovascular para alguns autores e está presente em aproximadamente 25% dos pacientes hipertensos não-tratados, por isso já se encontra na avaliação inicial dos pacientes, de acordo com as últimas diretrizes brasileiras.

Os níveis de ácido úrico variam consideravelmente, dependendo dos fatores que levam à sua maior geração, como dieta rica em proteínas, consumo de álcool, defeitos no metabolismo das purinas ou excreção diminuída. A hiperuricemia pode resultar de uma redução no ritmo de filtração glomerular que aumenta o nível de ácido úrico sérico, ou por absorção tubular aumentada. Após a filtração, o ácido úrico sofre reabsorção e secreção no túbulo proximal. Essa condição (hiperuricemia) é freqüentemente encontrada em pacientes com síndrome metabólica porque a insulina estimula a reabsorção de sódio e urato no túbulo proximal. É possível encontrar também níveis elevados de ácido úrico em pacientes em uso de diuréticos tiazídicos, e o mecanismo é semelhante ao causado pela insulina.[9]

Hemoglobina/hematócrito

Embora na população geral de hipertensos a presença de anemia possa advir de diferentes condições, especialmente de erros de alimentação, em nossa população, a determinação dos níveis de hemoglobina e/ou hematócrito não faz parte da rotina mínima, de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Porém, tanto as diretrizes da OMS-ISH quanto o JNC-7 sugerem a determinação desses parâmetros. Um dado importante a ser lembrado é que pacientes com insuficiência renal crônica normalmente cursam com anemia normocítica/normocrômica decorrente da deficiência de eritropoetina, podendo ainda apresentar leve hemólise. Já a anemia hemolítica microangiopática é vista em alguns casos de glomerulonefrite e na hipertensão maligna.

Cálcio

Embora a determinação desse parâmetro na rotina mínima seja recomendada apenas no JNC-7, sabe-se

que a hipertensão arterial está presente em até 60% dos casos de hiperparatireoidismo primário, enquanto o uso de tiazídicos pode causar discreta hipercalcemia. Entretanto, do ponto de vista populacional, sua determinação é indicada nos casos mais específicos e não deve fazer parte da rotina laboratorial mínima.

Excreção urinária de albumina ou microalbuminúria (razão albumina/creatinina)

A microalbuminúria tem sido associada a outros fatores de risco cardiovascular e se mostra um indicador de alteração vascular generalizada, não limitada ao glomérulo, sendo, portanto, relevante não só nos pacientes diabéticos como também nos hipertensos de modo geral. Diferente do que ocorre com os pacientes diabéticos, ainda não existe um limite de corte consensual para pacientes hipertensos; assim, sua determinação também é indicada para pacientes diabéticos e portadores de doença renal, nos quais essa determinação deve ser feita anualmente. Recomenda-se que a determinação seja feita em amostra isolada de urina, por sua facilidade na obtenção, e se define microalbuminúria como valores para a razão albumina/creatinina (RAC) entre 30 e 200 mg albumina/creatinina.

Avaliação complementar cardiovascular

A avaliação complementar voltada para o sistema cardiovascular visa ao detalhamento do envolvimento ou comprometimento cardíaco por meio de ecocardiograma bidimensional, radiografia de tórax e teste de esforço em pacientes com doença coronária.

Uma grande dúvida com relação ao ecocardiograma é a sua inserção na rotina mínima; entretanto, alguns dados práticos inviabilizam o uso do ecocardiograma, como custo, disponibilidade do exame em centros mais distantes e habilitação de pessoal para realização do exame.

A alteração característica da HVE conseqüente à hipertensão arterial é a hipertrofia concêntrica, com contratilidade normal ou aumentada, espessura relativa da parede aumentada. Cerca de 30% dos pacientes hipertensos em estágio 1 e 2 apresentam alteração de relaxamento do ventrículo esquerdo, enquanto 2/3 dos pacientes em estágio 3 apresentam alteração de relaxamento de VE, que é um sinal de disfunção diastólica (Quadro 2).

Uma condição bastante freqüente em pacientes hipertensos, obesos, e pouco investigada é a síndrome da apnéia do sono, que leva à hipertensão resistente e que tem associação com eventos cardiovasculares. Assim, o questionamento durante a anamnese e a realização da polissonografia pode ajudar na elucidação desse diagnóstico e, conseqüentemente, permite otimização da terapêutica e redução nos eventos cardiovasculares.[10]

Quadro 2. Avaliação complementar para o paciente hipertenso, de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Pacientes hipertensos e diabéticos, hipertensos com síndrome metabólica e hipertensos com 3 ou mais fatores de risco: recomenda-se pesquisa de microalbuminúria em amostra isolada de urina
Normal < 30 mg/g ou < 2,5 mg/mmol
Microalbuminúria: 30 a 300 mg/g ou 2,5 a 25 mg/mmol
Pacientes com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl: recomenda-se determinar a glicemia duas horas após sobrecarga oral de glicose (75 g)
Em hipertensos estágio 1 e 2 sem hipertrofia ventricular esquerda ao ECG, mas com 3 ou mais fatores de risco, considerar o emprego do ecocardiograma para detecção de hipertrofia ventricular esquerda
Para hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca considerar a utilização do ecocardiograma para avaliação da função sistólica e diastólica

Avaliação complementar bioquímica

Como a avaliação da hipertensão secundária será objeto de discussão mais detalhada nesta seção, cabe-nos apenas citar que, diante de uma história clínica e de alterações laboratoriais indicativas de hipertensão arterial de etiologia secundária, caberá a investigação específica. Assim, diante de níveis baixos de potássio, excluídos o uso de diuréticos, abuso de laxantes, diarréia ou vômitos, um dos testes a serem realizados é a dosagem da atividade plasmática de renina (APR) e aldosterona para determinação da razão aldosterona/APR (se ≥ 20); aldosterona ≥ 15 ng/dl será indicativa de aldosteronismo primário. Nos casos em que houver suspeita de feocromocitoma, a determinação das metanefrinas urinárias em 24 horas também auxiliará no diagnóstico.

Resumo

Após a realização de uma anamnese detalhada, voltada especialmente ao histórico dos antecedentes pessoais e familiares, para os fatores de risco cardiovasculares, o exame físico deve ser seguido pela determinação da circunferência da cintura, peso e estatura para cálculo do IMC e, na seqüência, deve-se proceder à medida dos níveis pressóricos, utilizando-se metodologia e equipamentos apropriados. Além disso, durante o exame físico devem se buscar indícios que sugiram uma causa secundária à hipertensão arterial (como sopro abdominal, diferença de pressão arterial entre braços e pernas, presença de sopro carotídeo).

A avaliação laboratorial mínima a ser realizada na avaliação inicial consiste de um ECG, exame

de urina com determinação do sedimento urinário e testes sangüíneos para determinação dos níveis de glicemia, creatinina, potássio, ácido úrico e perfil lipídico, isto é, determinação do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides. O cálculo da taxa estimada de filtração glomerular deve ser realizada sempre que possível.

Em pacientes portadores de doença renal e diabete melito, recomenda-se a determinação anual da taxa de excreção urinária de albumina. Recomendações para pesquisa de doença aterosclerótica subclínica podem ser feitas a pacientes de alto risco cardiovascular global.

A periodicidade dos exames em pacientes hipertensos deve ser anual, se não houver alteração significativa, e a critério médico, quando alguns desses parâmetros estiverem fora da normalidade. As avaliações complementares deverão ser direcionadas aos achados e também a critério médico.

Bibliografia

1. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006. Disponível em: www.sbh.org.br/novo/arquivos/imprensa.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC VII). JAMA 2003; 289:2560-72.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure. Lancet 1990; 335:765-74.
4. Neaton JD, Wntworth D, Sherwin R, et al. Comparison of 10 year coronary and cerebrovascular disease mortality rates by hypertensive status for black and non-black men screened in the Multiple Risk Fator Intervention Trial (MRFIT). [Abstract]. Circulation 1989; 80:II300.
5. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N E J Med 2004; 351:2310-7.
6. 2003 European Society of Hypertension of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee J of Hypertens 2003; 21:1011-53.
7. Screening for Type 2 Diabetes – American Diabetes Association. Diabetes Care 2004; 27:S11-S14.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227-39.
9. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41:1183-90.
10. Drager LF, Ladeira RT, Brandao-Neto RA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension. Arq Bras Cardiol 2002; 78:531-6.

Capítulo 4

Tratamento da Hipertensão Arterial: Fundamentos e Objetivos

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Heno Ferreira Lopes

Pontos-chave

- A morte por acidente vascular encefálico e a morte por doença isquêmica do coração aumentam progressivamente e de maneira linear conforme o aumento da pressão arterial, a partir de níveis de 115 mmHg para a pressão arterial sistólica e de 75 mmHg para a diastólica.
- A pressão de pulso é um dos índices da distensibilidade arterial, havendo associação entre a diminuição da distensibilidade arterial e a presença de lesões cardiovasculares.
- O nível de pressão arterial está relacionado com a intensidade das lesões vasculares observadas na hipertensão arterial: tecidos perfundidos com menores pressões estão protegidos, enquanto aqueles com pressões maiores apresentam lesões importantes.
- Para atingir as metas propostas pelas diferentes diretrizes para tratamento da hipertensão arterial, a abordagem deve consistir em mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso apropriado.
- Com a utilização das diretrizes, reduziu-se a mortalidade por acidente vascular encefálico em quase 80% e a mortalidade por infarto do miocárdio em mais de 60%, para a população norte-americana.

Aspectos históricos do tratamento da hipertensão arterial

Como constatado pela dissecação de antigas múmias, a hipertensão arterial tem sido um problema de saúde desde o antigo Egito. A primeira medida da pressão arterial foi feita experimentalmente no ano de 1733 pelo biólogo e reverendo Stephen Hales, que introduziu um tubo de vidro na carótida de um cavalo e observou a altura da coluna de sangue no tubo e a oscilação do pulso.[1] A medida clínica da pressão arterial com o uso de manômetro teve início no ano de 1896, quando Scipione Riva-Rocci descreveu o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, observando o desaparecimento da oscilação de pulso à insuflação do manguito e seu reaparecimento à desinsuflação, e definindo a pressão arterial sistólica.[2]

Em 1905, Korotkoff[3] descreveu os sons obtidos na ausculta do pulso braquial durante a desinsuflação do manguito. Do ponto de vista histórico, pode-se dizer que nos anos de 1930 havia muitos conceitos errados a respeito da hipertensão arterial e o seu tratamento. Em 1931, Hay[4] escreveu uma frase clássica: "O grande perigo para um homem com a pressão alta está na sua descoberta, porque então algum tolo certamente vai tentar reduzi-la". O conceito errado de que a hipertensão é "essencial" quando o indivíduo atinge a média da idade persistiu durante a década de 1940. Naquela época, pensava-se que o aumento da pressão arterial era "essencial" para vencer a resistência dos vasos (envelhecidos e duros) e manter o fluxo de sangue adequado nos órgãos.

Nesse sentido, vale a pena mencionar um fato histórico: o presidente dos Estados Unidos, Franklin Delano Roosevelt (1882-1945), foi um caso real de história natural da hipertensão arterial não-tratada, com desfecho clínico de morte. No seu último ano de vida, ele sofria de extrema letargia e dispnéia durante pequenos esforços. Naquela época, os diagnósticos eram de "hipertensão essencial" com pressão arterial de 230/150 mmHg, bronquite, alergia e gripes recorrentes. O único tratamento prescrito pelo seu médico era massagens, dieta com baixo teor de sal e gordura e fenobarbital. Ele desenvolveu hipertrofia de ventrículo esquerdo, múltiplos infartos lacunares, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. Roosevelt finalmente morreu aos 63 anos, com hemorragia cerebral aguda.[5] Embora o presidente tenha morrido em decorrência das complicações da hipertensão arterial em abril de 1945, naquela época já existiam

agentes anti-hipertensivos como os diuréticos mercuriais orgânicos como o mersalyl,[6] usado desde 1924.

Do ponto de vista do surgimento dos agentes anti-hipertensivos, vale a pena salientar que em 1936 já existia o tiocianato (sulfocianeto, rodanato), que era empregado como hipotensor.[7] No início dos anos de 1940, a reserpina já era considerada agente eficaz no tratamento da hipertensão arterial.[8] Apesar da eficácia dos agentes anti-hipertensivos existentes no início da década de 1940, a idéia que predominava era a de que não se devia reduzir a pressão arterial, principalmente em pessoas de meia-idade e nos idosos. Um fato histórico importante em relação ao tratamento da hipertensão ocorreu no ano de 1944, quando Walter Kempner instituiu a dieta especial de arroz e frutas para tratar a hipertensão maligna, obtendo sucesso com redução da mortalidade nessa população.[9]

Em uma seqüência cronológica, os alcalóides do veratrum[10] surgiram em meados da década de 1940, e a hidralazina[11] foi introduzida como hipotensor no início dos anos 1950. Entretanto, um grande avanço no tratamento da hipertensão ocorreu em meados dos anos 1950, quando foram sintetizados os diuréticos do grupo da tiazida, sendo representados pelo precursor dessa família, a benzotiadiazida.[12] O uso desse grupo de medicamentos no tratamento da hipertensão expandiu a partir de 1958. Em meados para o fim da década de 1950 e no início da década de 1960, surgiram vários fármacos anti-hipertensivos, incluindo novos diuréticos com diferentes mecanismos de ação, guanetidina, bretílio e metildopa. Nesse período, foram publicados vários trabalhos observacionais utilizando os diferentes agentes anti-hipertensivos disponíveis no mercado, inclusive já usava-se a combinação dos diferentes fármacos.[13-18]

Um fato curioso do ponto de vista histórico é que, embora os primeiros agentes anti-hipertensivos tenham sido desenvolvidos nas décadas de 1930 e 1940, o primeiro estudo controlado, comparativo com placebo, para demonstrar a eficácia e a tolerabilidade desses agentes foi desenvolvido a partir do início dos anos 1960. O Veterans Administration (VA) foi o primeiro de muitos outros estudos randomizados, duplo-cegos e controlados. Participaram desse estudo pacientes com hipertensão arterial grave (PAD entre 115 e 129 mmHg) e os resultados mostraram que o tratamento anti-hipertensivo reduziu o risco de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, desenvolvimento de hipertensão maligna e insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo.[19]

A partir do nítido benefício da terapêutica da hipertensão obtido no estudo VA envolvendo pacientes com hipertensão estágio III (ou hipertensão grave), foram desenvolvidos inúmeros estudos para avaliar a eficácia terapêutica anti-hipertensiva em pacientes com pressão arterial diastólica com níveis cada vez menores, entre 90 e 114 mmHg, com a demonstração de benefício também para esse grupo de pacientes. O benefício foi mais nítido para a prevenção de acidentes vasculares encefálicos do que para a prevenção de doença coronária aguda.[20]

Um grande avanço na terapêutica da hipertensão ocorreu a partir das décadas de 1960 e 1970, quando foram desenvolvidos novos fármacos anti-hipertensivos eficazes e com melhor tolerabilidade. Nessa nova linha de medicamentos, merece destaque o grupo dos β-bloqueadores. O primeiro estudo[21] que mostrou a eficácia do propranolol no tratamento da hipertensão surgiu em 1964. A partir daí, novos β-bloqueadores foram desenvolvidos e passaram a ser utilizados largamente na clínica. No início da década de 1970, houve a descoberta de peptídeos do veneno de uma víbora brasileira (*Bothrops jararaca*) capazes de inibir a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que marcou o início do uso do bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) na terapêutica da hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.[22] Alguns anos mais tarde, foi sintetizado o captopril, primeiro de uma série de anti-hipertensivos desse grupo.[23]

O bloqueio do SRAA, com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, alterou significativamente a evolução da insuficiência cardíaca e da nefropatia, associadas ou não à hipertensão arterial. Na década de 1980, os bloqueadores dos canais de cálcio passaram a ser usados para o tratamento da hipertensão arterial, apesar de, desde 1962, já haver demonstração do mecanismo hipotensor desse grupo de fármacos.[24] Na última década do século XX, os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II de uso oral passaram a estar disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial. O primeiro da série foi o losartan,[25] e posteriormente surgiram vários outros. Essa classe de fármacos, bloqueando o SRAA, já mostrou evidências clínicas de efeitos benéficos no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia diabética e no remodelamento miocárdico pós-infarto do miocárdio, semelhante ao observado com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Também na década de 1990, foi introduzida no mercado uma outra classe de anti-hipertensivos, os bloqueadores dos receptores centrais imidazolínicos.[26] Dentre esses, merecem destaque a moxonidina[27] e a rilmenidina.[28] Por último, vale destacar os novos agentes que estão sendo investigados nessa década. Os inibidores de renina (aliskiren, remikiren e zankiren) são anti-hipertensivos em investigação que prometem muito no tratamento da hipertensão, não só por inibir a produção de angiotensina I e II, mas também por prevenir o aumento da renina que ocorre após o uso de inibidores da enzima de conversão e bloqueadores do receptor de angiotensina II.

Do ponto de vista histórico, os benefícios do tratamento dos pacientes com hipertensão leve e moderada estão bem estabelecidos.[29] Na atualidade, dispomos de várias classes de fármacos efetivos e bem tolerados. A grande maioria dos estudos atuais está voltada para a avaliação dos benefícios específicos dos subgrupos de agentes, principalmente em relação à reversão de lesão dos órgãos-alvo e à melhora de comorbidades freqüentemente associadas com a hipertensão arterial.

Fundamentos para o tratamento

Relação dos níveis de pressão arterial com doença cardiovascular

Está bem estabelecido que, nas populações ocidentais e orientais, o acidente vascular cerebral, a doença arterial coronária e outras doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, apresentam múltiplos fatores determinantes. Dados recentes, derivados de estudos prospectivos com mais de 1 milhão de indivíduos, indicam que a morte por acidente vascular encefálico e a morte por doença isquêmica do coração aumentam progressivamente e de maneira linear conforme o aumento da pressão arterial, a partir de níveis de 115 mmHg para a pressão arterial sistólica e de 75 mmHg para a pressão arterial diastólica.[30] Dessa forma, para pessoas com idade superior a quarenta anos, observa-se que, a cada elevação da pressão sistólica em 20 mmHg e/ou elevação da pressão diastólica em 10 mmHg, a mortalidade tanto por acidente vascular encefálico quanto por doença isquêmica do coração aumenta em duas vezes.

O risco de acidente vascular encefálico tanto hemorrágico quanto isquêmico tem relação positiva com os níveis de pressão arterial sistêmica.[31,32] Entretanto, a associação é mais forte para a ocorrência de hemorragia cerebral.[31] Observa-se, em pacientes de meia-idade, que uma redução mantida de 5 mmHg na pressão arterial diastólica está associada com redução do risco de acidente vascular encefálico de 35% a 40%. Além disso, não foi observado um limite de redução da pressão arterial a partir do qual o risco de AVE deixe de diminuir.[33]

Os níveis de pressão arterial também estão relacionados positivamente com os riscos de morte por doença coronária ou de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio.[32] A grandeza dessa associação é da ordem de dois terços da que é observada para a ocorrência de acidente vascular encefálico e é observada mesmo em pacientes normotensos.

Os riscos de recorrência de eventos cerebrovasculares e coronários também mostram associações positivas e contínuas com os níveis de pressão arterial sistêmica.[34-38]

Em relação ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, sabe-se que pacientes com história clínica de hipertensão arterial têm seis vezes mais risco de desenvolvê-la do que os indivíduos sem história de hipertensão.[39]

A hipertensão arterial é, também, a principal causa de insuficiência renal crônica dialítica no Brasil. É conhecido que cada redução de 5 mmHg na pressão arterial diastólica está associada a uma redução no risco de insuficiência renal crônica terminal de cerca de 25%.[40]

Além das pressões arteriais sistólica e diastólica, a pressão de pulso está associada a diversas doenças cardiovasculares.[41,42] A pressão de pulso é um dos índices da distensibilidade arterial, havendo associação entre a diminuição da distensibilidade arterial e a presença de lesões cardiovasculares. Entretanto, existe controvérsia se a predição de risco observada com a pressão de pulso é independente dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica.[43-46]

Natureza progressiva da hipertensão arterial

Estudos observacionais[47,48] publicados nas décadas de 1960 a 1970 sustentam o conceito de que a hipertensão não-tratada leva a aumento da pressão arterial futura. Assim, quanto maior for a pressão arterial, tanto maior será o aumento observado da pressão. Pode-se, contudo, prevenir a elevação da pressão arterial fazendo-se o seu controle. Esse fato tem embasamento nos resultados de cinco grandes estudos clínicos de tratamento da hipertensão arterial controlados com placebo: enquanto 10% a 17% dos pacientes em uso de placebo evoluem para níveis mais elevados de pressão arterial, menos de 1% dos pacientes em tratamento ativo pioram os níveis de pressão arterial.[19,20,49-52]

Relação entre pressão arterial e lesão vascular

O nível de pressão arterial está relacionado com a intensidade das lesões vasculares observadas na hipertensão arterial: tecidos perfundidos com menores pressões estão protegidos, enquanto os com pressões maiores apresentam lesões importantes. Na doença vascular renal unilateral, o rim com estenose arterial fica exposto a uma pressão inferior à do rim contralateral. Nesse modelo, há o desenvolvimento de nefrosclerose no rim sem estenose arterial que pode ser de tal intensidade que a hipertensão arterial só pode ser curada com correção da estenose e a remoção do rim não-estenótico.[53] Na coarctação de aorta, os vasos situados acima da coarctação, expostos ao regime de alta pressão, desenvolvem aterosclerose clínica, enquanto as alterações vasculares não ocorrem nas artérias com menor pressão, situadas após a coarctação.[54] Na circulação pulmonar, que apresenta habitualmente níveis baixos de pressão, observa-se com freqüência o aparecimento de esclerose arterial e necrose arteriolar quando pacientes portadores de estenose mitral ou de determinadas doenças congênitas desenvolvem hipertensão pulmonar.[55]

Assim como em humanos, em modelos experimentais em animais a hipertensão arterial acelera ou piora o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, e isso pode ser prevenido pelo tratamento dos animais com o uso de agentes anti-hipertensivos.[56-58]

Evidência de estudos clínicos randomizados de tratamento medicamentoso

A última parte da evidência de que existe benefício do tratamento da hipertensão arterial é a mais impor-

tante. Desde a década de 1950, com o advento dos anti-hipertensivos de uso oral, a proteção observada com o tratamento da hipertensão arterial vem sendo demonstrada para níveis de pressão arterial progressivamente menores. Inicialmente, o benefício foi demonstrado para pacientes com pressão diastólica superior a 140 mmHg e, recentemente, até para níveis de pressão arterial inferiores a 90 mmHg para pacientes que apresentem alto risco de eventos cardiovasculares (por exemplo, pacientes com diabete melito ou com acidente vascular encefálico recorrente).

Estudos em hipertensão maligna

Os benefícios do tratamento da hipertensão maligna, tendo em vista a sua evolução curta e fatal, com mortalidade de 80% a 90% em um ano, quando não tratada,[59] foram facilmente demonstrados em diversos estudos. Atualmente, a sobrevida dos pacientes com hipertensão maligna, tratados adequadamente, pode atingir 80% em cinco anos.[60-63] Houve redução imediata das mortes por insuficiência renal aguda, acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos e insuficiência cardíaca congestiva.[63]

Estudos em hipertensão arterial estágios II e III

Demonstrar que o tratamento medicamentoso era útil em hipertensos primários não-malignos foi mais trabalhoso. O primeiro estudo controlado, com pequeno número de pacientes, mostrou uma redução importante nas complicações cardiovasculares, no período de dois a seis anos, para 26 pacientes hipertensos efetivamente tratados, quando comparados a 31 hipertensos mantidos sem tratamento.[64]

O primeiro estudo[19] que comprovou a proteção do tratamento medicamentoso da hipertensão arterial primária foi o VA Cooperative Study (1967), que avaliou o efeito do tratamento com hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina em 73 homens hipertensos, com pressão diastólica entre 115 e 129 mmHg, comparando com a evolução de setenta homens hipertensos em uso de placebo. Após apenas dezoito meses de acompanhamento, o estudo foi interrompido pelo benefício óbvio observado (Tabela I).

Nessa mesma ocasião, um outro grupo de 380 homens hipertensos com pressão diastólica entre 90 e 114 mmHg também foi alocado aleatoriamente para o uso de placebo ou de tratamento ativo.[20] Houve necessidade de um tempo maior (média de 3,3 anos) para mostrar, estatisticamente, a vantagem do tratamento ativo nesse tipo de hipertensão. As complicações da hipertensão arterial ocorreram em 29% dos pacientes do grupo placebo e em 12% do grupo tratado. O total de mortes foi de dezenove pacientes no grupo placebo e de oito no grupo em tratamento ativo da hipertensão arterial. Uma análise mais detalhada do estudo mostrou que a diferença na morbidade foi muito importante para os indivíduos com pressão diastólica entre 105 e 114 mmHg, e apenas sugestiva de benefício para o grupo de pacientes com diastólica entre 90 e 104 mmHg.[65]

Tabela I. VA Cooperative Study: morbidade e mortalidade em pacientes com pressão arterial diastólica entre 115 e 129 mmHg[19]

	Placebo	Tratamento anti-hipertensivo
Número de pacientes	70	73
Mortes	4	0
Complicações		
Hipertensão acelerada	12	0
Acidente vascular encefálico	4	1
Doença arterial coronária	2	0
Insuficiência cardíaca congestiva	2	0
Insuficiência renal	2	0
Falha do tratamento	1	1

Estudos em hipertensão estágio I

Os resultados promissores dos estudos do Veterans Administration levaram à realização de estudos controlados de tratamento da hipertensão arterial, observando os seus benefícios em pacientes com diferentes estágios de gravidade da doença.[66] Recentemente, houve a publicação de uma metanálise[67] que reuniu os resultados de 27 estudos randomizados para tratamento de hipertensos realizados nos últimos 35 anos. Essa metanálise,[67] com 136.124 pacientes, documentou claramente que, além da redução da mortalidade cardiovascular, que está diretamente relacionada com o grau de redução da pressão arterial, há redução da morbidade por acidente vascular encefálico e também por infarto do miocárdio.

A redução de acidente vascular encefálico foi demonstrada inclusive para pacientes com mais de oitenta anos.[68] Nos seis estudos que incluíram 1.670 pacientes octagenários, metade deles tratados com diuréticos tiazídicos e com dihidropiridínicos, houve 36% de redução em acidente vascular encefálico e 39% de redução de eventos coronários. Além disso, a incidência de demência, com o tratamento com dihidropiridínico, reduziu-se em 55% no período de oito anos de acompanhamento em um dos estudos realizados em octagenários.[69]

Objetivos do tratamento anti-hipertensivo: meta da pressão arterial

O objetivo primeiro do tratamento anti-hipertensivo é diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. Entretanto, quando o clínico decide a necessidade de tratamento, ele deve considerar um objetivo de nível de pressão a ser atingido. Inicialmente, muitos médicos

assumiram que os efeitos da redução da pressão arterial mantinham relação linear com a diminuição do risco cardiovascular, justificando a expressão *"the lower, the better"* [quanto menor, melhor]. Contudo, dados de grandes estudos indicaram uma maior redução do risco quando a pressão arterial é reduzida do estágio III para o estágio I, havendo alteração da inclinação da curva para reduções de pressão para níveis considerados normais.

Mais recentemente, foram publicadas evidências sugerindo que a relação risco-pressão arterial possa ser em "Curva em J", com redução do risco até determinado valor de pressão, abaixo do qual o risco cardiovascular torne a aumentar.[70] A "Curva em J" parece existir para pacientes com doença coronária crônica quando a pressão diastólica diminui para níveis abaixo de 85 mmHg, e para acidente vascular encefálico quando, em pacientes com hipertensão sistólica isolada, a pressão diastólica é reduzida para abaixo de 65 mmHg. O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment)[71] foi organizado para tentar demonstrar a existência ou não da "Curva em J". No estudo HOT, cerca de 19 mil pacientes, com pressão arterial inicial média de 170/105 mmHg, foram alocados de maneira aleatória para receber o tratamento necessário para atingir três diferentes níveis de pressões diastólicas: 90, 85 e 80 mmHg. A pressão diastólica foi reduzida significativamente nos três grupos, mas ao final do estudo, apenas 4 mmHg separou cada um deles com objetivo de 90 mmHg e 80 mmHg, o que impossibilitou a demonstração da existência ou não da "curva em J". Apesar disso, no subgrupo de pacientes diabéticos houve redução de 51% nos eventos cardiovasculares para os pacientes alocados no grupo com objetivo de 80 mmHg, quando comparado àqueles com objetivo de 90 mmHg.

Uma outra evidência da existência da "Curva em J" está baseada nos dados de sete estudos clínicos randomizados incluindo cerca de 40 mil pacientes tratados com anti-hipertensivos ou com placebo.[72] Demonstrou-se a existência de "Curva em J" entre as pressões sistólica e diastólica e a mortalidade cardiovascular, mas ela ocorreu tanto no grupo tratado com hipotensores quanto no grupo placebo, concluindo-se que o risco de eventos observados com os menores níveis de pressão não foram relacionados ao tratamento anti-hipertensivo e dependeriam de condições piores de saúde dos pacientes que apresentaram essa relação. Certamente, piores condições de saúde podem levar à diminuição da pressão arterial e aumentar o risco de morte. Entretanto, o tratamento excessivo com anti-hipertensivos pode aumentar a morbidade e a mortalidade cardiovasculares, conforme foi demonstrado em pacientes idosos, com hipertensão sistólica isolada. No estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), demonstrou-se aumento do risco de morte e de acidente vascular encefálico com a redução da pressão diastólica a níveis abaixo de 65 mmHg.[73]

O maior problema na prática clínica, todavia, não é o tratamento excessivo, mas o subtratamento. Mesmo em estudos clínicos controlados, nos quais o controle da pressão arterial é maximizado, normalmente a pressão arterial sistólica permanece em níveis superiores a 140 mmHg, mesmo que a diastólica fique em níveis abaixo de 90 mmHg. Além disso, pacientes hipertensos com estrito controle da pressão arterial (abaixo de 128/80 mmHg) mantêm uma massa de ventrículo esquerdo maior que a observada em pessoas normotensas,[74] demonstrando que, mesmo com a otimização do tratamento, as lesões de órgãos-alvo dificilmente regridem para a normalidade.

Dessa forma, o objetivo ideal da terapia anti-hipertensiva, na maior parte dos pacientes com hipertensão sistólica e diastólica que não apresentem alto risco cardiovascular, é uma pressão arterial inferior a 140/90 mmHg. O maior benefício é, provavelmente, obtido com a redução da pressão diastólica a níveis de 80 a 85 mmHg. Em pacientes idosos, com hipertensão sistólica isolada, o objetivo deve ser de uma pressão arterial sistólica entre 140 e 145 mmHg, que foi o nível atingido nos estudos clínicos controlados que mostraram o benefício do tratamento. Nesse grupo de pacientes, os cuidados devem ser redobrados para evitar a redução da pressão diastólica em níveis inferiores a 65 mmHg.[73]

O tratamento mais agressivo, para atingir pressão diastólica inferior ou igual a 80 mmHg, pode ser altamente desejável em determinados grupos de pacientes. Assim, pacientes de raça negra têm maior risco de desenvolver complicações hipertensivas e lesão renal progressiva do que os pacientes de raça branca com níveis de pressão arterial diastólica entre 85 e 90 mmHg.

Para pacientes diabéticos tipo 2, o estudo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)[75] mostrou que quanto menor for a pressão sistólica (para níveis tão baixos quanto 110 mmHg), tanto menor será o risco de complicações macro e microvasculares relacionadas ao diabete. Além disso, o estudo HOT[71] mostrou redução na incidência de eventos cardiovasculares para os pacientes diabéticos que atingiram níveis de pressão arterial inferiores a 130/85 mmHg.

Pacientes com doença renal crônica progressiva, com proteinúria superior a 1 g/24 horas, reduzem a velocidade de perda da função renal com a redução da pressão arterial abaixo de 125/75 mmHg.[76] Entretanto, o estudo AASK (African American Study of Kidney Disease)[76] não mostrou diferença na evolução da função renal entre o grupo que atingiu 128/78 mmHg e o grupo com pressão de 141/85 mmHg.

Apesar das dificuldades em atingir os níveis apropriados de pressão arterial com o tratamento, o bom controle pode ser atingido na maioria dos pacientes se eles receberem medicação anti-hipertensiva suficiente e de maneira progressiva. O controle é ampliado com o acesso irrestrito ao sistema de saúde e com a manutenção de contato freqüente com o mesmo médico. Para atingir as metas propostas pelas diferentes diretrizes[77-80] para tratamento da hipertensão arterial, a abordagem deve consistir na mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso apropriado.

Resumo

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica, primária ou secundária desenvolveu-se intensamente durante a segunda metade do século XX, baseado na conscientização do risco advindo da doença, de sua redução com o tratamento e com o desenvolvimento de fármacos anti-hipertensivos de uso mais simples e com menores efeitos colaterais indesejáveis. Assim, no final da década de 1940 e início da década de 1950, com o uso de dieta de arroz e de bloqueadores simpáticos ganglionares, chegamos atualmente a dispor de fármacos de uso oral altamente eficientes em reduzir a pressão e com poucos efeitos colaterais. Essa evolução permitiu que o conhecimento na área de hipertensão avançasse rapidamente, com estudos clínicos randomizados mostrando os benefícios do controle da pressão arterial sobre a diminuição da morbidade e mortalidade cardiovasculares para pacientes portadores de hipertensão arterial maligna até para níveis de pressão arterial diastólica superiores a 90 mmHg.

A aplicação desse conhecimento na abordagem da hipertensão arterial de forma sistemática, em saúde pública, implicou a definição arbitrária de níveis de pressão a partir do qual os pacientes devem ser tratados, bem como nos níveis de pressão que devam ser atingidos com o tratamento. Os resultados dos estudos clínicos randomizados mostram a otimização da redução do risco com o tratamento da pressão diastólica para níveis entre 80 e 85 mmHg na maior parte dos pacientes. Para alguns grupos de pacientes são desejáveis níveis menores ainda de pressão arterial a serem atingidos (abaixo de 80 mmHg) para obter a melhor proteção cardiovascular. Apesar das dificuldades em atingir os níveis apropriados de pressão arterial com o tratamento, o bom controle pode ser atingido na maioria dos pacientes se eles receberem medicação anti-hipertensiva suficiente e de maneira progressiva.

O controle é ampliado com o acesso irrestrito ao sistema de saúde e com a manutenção de contato freqüente com o mesmo médico. Para atingir as metas propostas pelas diferentes diretrizes para tratamento da hipertensão arterial, a abordagem deve consistir na mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso apropriado. Com a utilização dessas diretrizes, reduziu-se a mortalidade por acidente vascular encefálico em quase 80% e a mortalidade por infarto do miocárdio em mais de 60%, para a população norte-americana.

Bibliografia

1. Marey E. Recherches sur l'état de la circulation d'après les caractères du pouls, fournis par un noveau sphygmographe. Gazette Hebdomadaire de Médècine et Cirurgie 1860; TomeVII.
2. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazzetta Medica di Torino 1896; 50:981-96.
3. Parati G, Pomidossi G. La misurazione della pressione arteriosa - Dai primi tentativi al monitoraggio dinamico. Milano: Farmitalia Carlo Erba; 1988.
4. Hay A. British Medical Association lecture on the significance of a raised blood pressure. BMJ 1931; 2:43-47.
5. Moser M. Myths, misconceptions and heroics, the story of the treatment of hypertension from the 1930's. Le Jacq Communications, Inc.; 1997.
6. Mudge GH, Goodman LS, Gilman A (ed.). Diuréticos e outras substâncias empregadas na mobilização do líquido de edema. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973.
7. Barker MH. The blood cyanates in the treatment of hypertension. JAMA 1936; 106:762-7.
8. Bhatia BB. On the use of rauwolfia reserpina in high blood pressure. J Ind Med Assoc 1942; 11:262-5.
9. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Am J Med 1948; 4:545-77.
10. Freis ED, Stanton JR, Culbertson JW, et al. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. I. Veratrum viride. J Clin Invest 1949; 28:353-68.
11. Freis ED, Rose JC, Higgins TF, et al. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. IV. 1-hydrazinophthalazine. Circulation 1953; 8:199.
12. Beyer KH. The mechanism of chlorotiazide. Ann N Y Acad Sci 1958; 71:363-79.
13. Verel D, Stenttiford NH, Rahman F, Saynor R. A clinical trial of frusemide. Lancet. 1964; 13:1088-9.
14. Bricaud H, Dallocchio M, Sautron J, Broustet P. A new hypotensive drug: guanethidine. Its association with the hydralazines. Presse Med 1961; 69:2683-5.
15. Frohlich ED, Freis ED. Clinical trial of guanethidine, a new type of antihypertensive agent. Med Ann Dist Columbia 1959; 28:419-22.
16. Dollery CT, Emslie-Smith D, Milne MD. Clinical and pharmacological studies with guanethidine in the treatment of hypertension. Lancet 1960; 2:381-7.
17. Greenstein S. Severe essential hypertension treated by guanethidine sulfate with hydrochlorthiazide. J Albert Einstein Med Cent 1961; 9:198-205.
18. Kirkendall WM, Wilson WR. Pharmacodynamics and clinical use of guanethidine, bretylium and methyldopa. Am J Cardiol 1962; 9:107-15.
19. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967; 202:1028-34.
20. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970; 213:1143-52.
21. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. Br Med J 1964; 2:724-7.
22. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. Biochemistry 1971; 10:4033-9.
23. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science 1977; 196:441-4.

24. Heidland VA, Klütsch K. Öbek A. Myogenbedingte vasodilatation bei nierenishämie. Münch Méd Wochenschr 1962; 35:1636-7.
25. Siegl PKS. Discovery of losartan, the first specific non-peptide angiotensin II receptor antagonist. J Hypertens 1993; 11:19-22.
26. Schäfer SG, Christen MO, Ernsberger PR. The second generation of centrally acting drugs: moxonidine. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20:vii-viii.
27. Ollivier JP, Christen MO, Schäfer SG. Moxonidine: a second generation of centrally acting drugs. Na appraisal of clinical experience. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20:31-6.
28. Laurent S, Safar M. Rilmenidine: a novel approach to first-line treatment of hypertension. Am J Hypertens 1992; 5:99S-105S.
29. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. New Engl J Med 2001; 345:1291-7.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002; 360:1903-13.
31. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in Eastern Asia. Lancet 1998; 352:1801-7.
32. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335:765-74.
33. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 45,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346:1647-53.
34. Rodgers A, Neal B, MacMahon S. The effects of blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: an overview of randomised controlled trials. Neurol Rev Int 1997; 2:12-15.
35. Flack J, Neaton J, Grimm R, et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995; 92:2437-45.
36. Neal B, Clark T, MacMahon S, et al. Blood pressure and the risk of recurrent vascular disease [abstract]. Am J Hypertens 1998; 11:25A.
37. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993; 24:1844-9.
38. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987; I:581-3.
39. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1972; 287:781-7.
40. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334:13-18.
41. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997; 30:1410-15.
42. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. Hypertension 1994; 23:395-401.
43. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. Hypertension 1998; 32:156-61.
44. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. Hypertension 1998; 32:570-4.
45. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries. J Hypertens 1996; 14:545-5.
46. Giannattasio C, Failla M, Mangoni AA, et al. Evaluation of arterial compliance in humans. Clin Exp Hypertens 1996; 18:347-62.
47. Oberman A, Lane NE, Harlan WR, et al. Trends in systolic blood pressure in the thousand aviator cohort over a twenty-four-year period. Circulation 1967; 36:812-22.
48. Miall WE, Chin S. Blood pressure and ageing: results of a 15-17 year follow-up study in South Wales. Clin Sci Mol Med 1972; 45:23-33.
49. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. Circ Res 1977; 40:98-105.
50. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980; 1:1261-7.
51. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. Am J Med 1980; 69:725-32.
52. Medical Research Council. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291:97-104.
53. Thal AP, Grage TB, Vernier RL. Function of the contralateral kidney in renal hypertension due to renal artery stenosis. Circulation 1963; 27:36-43.
54. Hollander W, Madoff I, Paddock J, Kirkpatrick B. Aggravation of atherosclerosis by hypertension in a subhuman primate model with coarctation of the aorta. Circ Res 1976; 38:631-72.
55. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonar vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958; 18:533-47.
56. Masson GMC, McCormack LJ, Dustan HP, Corcoran AC. Hypertensive vascular disease as a consequence of increased arterial pressure. Quantitative study in rats with hydralazine-treated renal hypertension. Am J Pathol 1958; 34:817-32.
57. Chobanian AV. 1988 Corcoran Lecture: adaptative and maladaptative responses of the arterial wall to hypertension. Hypertension 1990; 15:666-74.
58. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Hope S. Trandolapril inhibits atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. Hypertension 1992; 20:473-7.
59. Dustan HP, Schneckloth RE, Corcoram AC, Page IH. The effectiveness of long-term treatment of malignant hypertension. Circulation 1958; 18:644-51.
60. Clough CG, Beevers DG, Beevers M. The susrvival of malignant hypertension in blacks, whites and Asians in Britain. J Hum Hypertens 1990; 4:94-6.
61. Kawazoe N, Eto T, Abe I, et al. Long term prognosis of malignant hypertension: difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis. Clin Nephrol 1988; 29:53-7.
62. Sugiyama K, Sesoko S. Clinical implications of the presence of papilledema in patients with hypertensive retinopathy. Curr Ther Res 1992; 51:694-703.
63. Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HG. Accelerated hypertension – patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. Q J Med 1993; 86:485-93.
64. Hamilton M, Thompson EM, Wisniewski TKM. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet 1964; 1:235-8.
65. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic blood pressure, and prior cardiovascular disease; further analysis of side effects. Circulation 1972; 45:991-1004.
66. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. In Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 237-338.
67. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. Lancet 2001; 358:1305-15.
68. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 1999; 353:793-6.
69. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162:2046-52.
70. Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? Arch Intern Med 2001; 161:1480-2.
71. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351:1755-62.
72. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new

insights from a meta-analysis of individual-patient data. Ann Intern Med 2002; 136:438-48.

73. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1999; 159:2004-9.
74. Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. Hypertension 2002; 39:744-9.
75. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). BMJ 2000; 321:412.
76. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. JAMA 2002; 288:2421-31.
77. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42:1206-52.
78. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.
79. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of fourth working party of the British society of Hypertension, 2004-BHS IV. Journal of Human Hypertension 2004; 18:139-85.
80. Mion D, Machado CA, Gomes MAM, et al. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2004; 82:1-14.

Capítulo 5

Tratamento Não-medicamentoso da Hipertensão Arterial

Celso Amodeo
Flávio Antonio de Oliveira Borelli
Márcio Gonçalves de Sousa
Oswaldo Passarelli Jr.

Pontos-chave

- Aspectos evolutivos dos diferentes fatores de risco de acordo com as modificações comportamentais das pessoas ao longo dos anos.
- Efeitos do sal sobre a pressão arterial e posicionamento na orientação para redução do seu consumo.
- Impacto da redução de peso e da prática de atividade física regular sobre a pressão arterial.
- Estresse como fator de resistência no controle da pressão arterial.
- Impacto da dieta DASH sobre o controle da pressão arterial.

Introdução

Estudos da Organização Mundial de Saúde mostram que as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo. Análise prospectiva demonstra que em 2020 elas continuarão a ser a primeira causa. Em muitas regiões, está havendo uma transição epidemiológica caracterizada pela mudança na prevalência de determinadas doenças. Conforme as doenças infectocontagiosas estão diminuindo as complicações cardiovasculares vêm aumentando de forma assustadora. Associado a esse fato, observa-se ainda em muitas partes uma migração populacional das áreas rurais para regiões urbanas com maior concentração populacional. Tais aspectos condicionam aumentos no nível de estresse, no consumo de tabaco, álcool e sedentarismo. Essas modificações no estilo de vida das pessoas, associadas a hábitos alimentares inadequados, levaram a um custo metabólico caracterizado por maior prevalência da associação entre hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e diabete ou tolerância a glicose diminuída.[1]

Outro dado importante é que a estimativa de crescimento da população mundial mostra que a população dos países desenvolvidos tende a decrescer e a dos países em desenvolvimento tende a crescer, com uma perspectiva de aumento dessas entidades clínicas associadas a um estilo de vida não adequado nas populações mais carentes.

O estilo de vida, portanto, faz parte da avaliação clínica da população em geral, especialmente da população de hipertensos, que, freqüentemente, se apresenta com associação de outros fatores de risco.

Várias medidas não-medicamentosas devem ser implementadas na população hipertensa, algumas no sentido restritivo e outras no sentido de implementação (Quadro 1). Entre essas medidas, existem cinco que apresentam comprovada potência hipotensora (Quadro 2). As outras medidas não estão diretamente relacionadas com a redução da pressão arterial, mas sim com uma importante diminuição do risco cardiovascular.

Quadro 1. Medidas eficazes na redução da pressão arterial
Restrição da ingestão de sal.
Combate à obesidade.
Aumento da atividade física.
Diminuição do estresse.
Implementação da dieta DASH.
Restrição da ingestão de gorduras saturadas.
Restrição da ingestão de álcool.
Eliminação do tabagismo.

Quadro 2. Cinco medidas que comprovadamente apresentam potência hipotensora[2]

Modificações	Redução aproximada (sistólica)
Perda de peso	5-20 mmHg
Dieta DASH	8-14 mmHg
Redução da ingestão de sódio	2-8 mmHg
Atividade física	4-9 mmHg
Restrição da ingestão de álcool	2-4 mmHg

Sal e hipertensão arterial

A restrição do consumo de sal apresenta vários benefícios para o bem-estar das pessoas. Dentre eles destacam-se:

1. Diminuição da pressão arterial.
2. Diminuição das complicações cardiovasculares ao longo da vida.
3. Poucas modificações da pressão arterial com o envelhecimento.
4. Diminuição da hipertrofia ventricular esquerda.
5. Algumas evidências de efeitos benéficos em pacientes com asma e/ou osteoporose.

Diante do fato de a restrição de sal poder ativar o sistema renina-angiotensina e sendo isso um fator de aumento do risco cardiovascular, principalmente em homens, existe certa controvérsia em relação ao efeito benéfico das dietas com baixo teor de sódio. Entretanto, está bem estabelecido que dietas muito restritas em sal alteram o perfil lipídico desfavoravelmente e podem, também, acelerar a perda de função renal em pacientes com doença renal crônica. Essas grandes restrições de sal são aquelas que correspondem a uma excreção urinária de sódio abaixo de 40 mEq nas 24 horas. Diante disso, as várias diretrizes de hipertensão arterial recomendam que o consumo de sal seja de 4 a 6 g por dia, valores que corresponderão a uma excreção urinária de sódio de aproximadamente 100 mEq nas 24 horas. Existem várias evidências epidemiológicas, experimentais, observacionais e intervencionistas a favor desses níveis de restrição de sal.[3]

Populações que consomem pouco sal têm menor prevalência de hipertensão e a pressão arterial não se eleva com a idade.[4-7] As evidências experimentais do efeito hipotensor da dieta hipossódica existem em número muito elevado. Alguns exemplos são o estudo clássico de Dahl et al.,[8] o estudo de Denton et al. [9] em chipanzés, e o estudo conhecido como TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly).[10] Idosos hipertensos do estudo TONE tiveram as medicações anti-hipertensivas suspensas, e os pacientes foram divididos em quatro grupos: 1) redução no consumo de sal; 2) redução de peso corpóreo; 3) ambos os tratamentos; e 4) grupo controle. Os pacientes foram acompanhados durante trinta meses. O grupo tratado com dieta hipossódica reduziu em 50% o retorno a níveis de hipertensão, quando comparado ao grupo controle.

Os estudos observacionais mostram uma associação direta entre a intensidade do consumo de sal e a pressão arterial.[11,12] Law et al.[12] observaram que o efeito anti-hipertensivo máximo da dieta hipossódica somente foi atingido após oito semanas. Outros estudos que não demonstraram efeitos da restrição de sal sobre a pressão arterial submeteram os indivíduos a um período de tratamento menor do que oito semanas.[13,14] Entretanto, o tempo necessário de restrição salina para se observar efeitos na pressão arterial ainda é muito controverso. Em estudos experimentais que analisam a sensibilidade ao sal em humanos e animais, o tempo de dieta hipossódica tem sido de uma a duas semanas.[15] O número de estudos nessa área é muito grande. Uma metanálise desses estudos mostrou que a pressão arterial varia em razão direta com o consumo de sal, tanto em normotensos como em hipertensos.[16]

Como prescrever a dieta hipossódica

Diante de algumas evidências de que dietas muito restritas em sal podem provocar efeitos colaterais indesejáveis para o sistema cardiovascular, as recomendações atuais de adição de sal nos alimentos são aquelas que preconizam uma dieta com 4 a 6 gramas de sal por dia em hipertensos sem lesões importantes de órgão-alvo (que necessitariam uma maior restrição salina em razão dos problemas de excreção de sódio).

O maior componente de sal dos alimentos não está na quantidade adicionada no preparo e sim no sal que vem dentro dos produtos processados e industrializados. Portanto, para se atingir as quantidades de sal recomendadas, deve-se ter muita moderação no consumo dos seguintes tipos de produtos:

1. Queijos em geral (exceto queijo tipo ricota ou os que trazem escrito no rótulo a frase “sem sal”).
2. Alimentos salgados enlatados ou em vidros.
3. Embutidos e compactados (tipo salame, presunto, mortadela etc.).
4. Adicionar sal durante o preparo dos alimentos na quantidade suficiente para dar sabor.
5. Não adicionar sal à comida na mesa.

Obesidade

A obesidade está sendo considerada a grande epidemia do século XXI. A prevalência da obesidade vem aumentando no mundo todo em razão do sedentarismo e

da alta ingestão de calorias, inclusive em crianças. Estima-se que em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e a Inglaterra, dois terços da população apresentam sobrepeso e/ou obesidade. A relação entre obesidade e hipertensão é conhecida desde o início do século XX; a sua ligação com a incidência de doenças cardiovasculares foi estabelecida em 1983, quando foram publicados os resultados dos estudos de Framinghan,[17] nos quais, em um acompanhamento de 26 anos, houve uma correlação entre o grau de obesidade e a incidência de doenças cardiovasculares, especialmente em mulheres, revelando-se um fator de risco independente.

Estudos observacionais mostraram que o ganho de peso se associa à elevação pressórica. Estudos clínicos revelaram que a redução de peso se associa à diminuição pressórica na maior parte dos pacientes hipertensos, e os estudos epidemiológicos sugerem que aproximadamente 75% do risco para hipertensão se atribui ao excesso de peso.[18] A perda de peso, além de ser um dos mecanismos mais eficazes para a redução pressórica, também aumenta a resposta pressórica à restrição de sódio e aos medicamentos hipotensores. A obesidade também tem relação com maior incidência de apnéia do sono, sendo esta um fator agravante para a elevação pressórica e causa de refratariedade do tratamento farmacológico.

O estudo clínico Diet, Exercise, and Weight Loss Intervension Trial (DEW-IT)[19] demonstrou que uma intervenção do estilo de vida, em pacientes hipertensos com excesso de peso, pode reduzir significativamente a pressão arterial, ajudando o controle pressórico de pacientes hipertensos em uso de fármacos hipotensores. Nesse estudo, houve uma redução da pressão arterial média, nas 24 horas, de 9,5 mmHg da pressão arterial sistólica e de 5,3 mmHg na pressão arterial diastólica, redução pressórica esta equivalente à monoterapia. A combinação de dois ou mais fatores de mudança do estilo de vida mostrou, nesse estudo, que a ação na redução da pressão arterial é precoce e deve durar o tempo em que houver a manutenção do programa.

O estudo INTERHEART[20] revelou que a obesidade se correlacionou com o risco de doença coronária aguda, havendo uma correlação fraca com o índice de massa corporal (IMC), e uma correlação mais forte com a obesidade abdominal.

Em uma metanálise de 25 estudos clínicos randomizados, no qual se verificou a influência da perda de peso na pressão arterial, houve uma redução de 1,05 mmHg na pressão sistólica e de 0,92 mmHg na pressão diastólica para cada redução de um quilograma.[21] O benefício foi maior nos pacientes que estavam em uso de fármacos hipotensores, quando comparados com os que não estavam fazendo uso de medicação hipotensora; a redução pressórica ocorreu em todos os subgrupos, independentemente de raça, sexo e idade.

O ganho de peso é um dos principais determinantes para a elevação pressórica com a idade. O excesso de adiposidade persistente contribui não só para a elevação pressórica, como também dificulta a eficácia do tratamento farmacológico, sendo uma das causas de um controle pressórico não adequado. A obesidade também se relaciona com o aumento da massa ventricular esquerda, condição esta considerada um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular. Estima-se que dois terços dos pacientes obesos e hipertensos tenham hipertrofia ventricular esquerda.

A obesidade visceral tem maior associação com o risco cardiovascular. Todo paciente hipertenso com excesso de peso deve ser incluído em um programa de redução de peso; diminuições de 5% a 10% já se associam a quedas pressóricas. A meta para um paciente hipertenso com excesso de peso é atingir um índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m^2, e uma circunferência abdominal inferior a 94 cm, nos homens, e inferior a 80 cm, nas mulheres.

As diretrizes para o tratamento da obesidade realçam como fundamental a necessidade de uma redução da ingestão de calorias, associada ao aumento da atividade física. Dietas extremamente restritas em calorias são raramente eficazes na perda de peso a longo prazo; o preconizado é a redução moderada de calorias. A quantidade prescrita deverá ser relacionada ao grau de atividade física do paciente. Os alimentos recomendados são os de baixo teor em gorduras saturadas, que contenham baixa quantidade de carboidratos simples e complexos. Deve ser estimulada a ingestão controlada de frutas, vegetais e cereais diariamente. Uma meta realística é aquela que propõe uma redução de peso ao redor de 5% a 7% em um período de seis a doze meses.[22]

Exercício físico

O sedentarismo compromete cerca de 50% a 80% da população mundial e é considerado, hoje, um fator de risco modificável pelas diretrizes americanas de hipertensão, embora desde 1992 a American Heart Association tenha relacionado o sedentarismo ao aumento da morbidade e da mortalidade por doenças cardiovasculares. Dessa maneira, a detecção do sedentarismo deve fazer parte da avaliação da população hipertensa, e combatê-lo é uma das medidas recomendadas para a diminuição do risco cardiovascular. Estima-se que indivíduos sedentários tenham um risco aumentado de desenvolver hipertensão entre 20% e 50%.[23] A atividade física regular promove uma redução na pressão arterial, fato este que é independente da redução de peso. Entretanto, mesmo o exercício agudo prolongado promove uma queda pressórica no período pós-exercício.[24]

O exercício físico regular, além de reduzir a pressão arterial, diminui também a incidência da doença coronária, dos acidentes vasculares encefálicos e da mortalidade geral.[25] O estudo de Framinghan constatou que quanto maior for a atividade física, menor será a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.

No estudo INTERHEART,[20] verificou-se que a atividade física regular foi um dos fatores principais de associação com maior proteção do risco cardiovascular para a doença coronária aguda.

Em uma metanálise envolvendo 54 estudos clínicos[26] para verificação do efeito do exercício aeróbico na pressão arterial, encontrou-se uma redução pressórica de 3,84 mmHg na pressão arterial sistólica e de 2,72 mmHg na pressão arterial diastólica, independentemente da redução de peso. A redução pressórica foi maior nos indivíduos hipertensos, quando comparados com os não-hipertensos, tendo havido redução da pressão arterial com várias formas de exercício. Embora a redução pressórica tenha sido discreta, estima-se que ela diminua, significativamente, a incidência de doenças cardiovasculares. Na análise dos subgrupos, verificou-se uma redução pressórica sistólica maior em indivíduos de raça negra e da pressão arterial diastólica maior nos indivíduos asiáticos.

A atividade física regular em não-hipertensos é uma medida de prevenção primária da hipertensão arterial, sendo também indicada por esse motivo especialmente naqueles indivíduos tidos como pré-hipertensos pela classificação americana (pressão normal e limítrofe nas classificações brasileira e européia de pressão arterial). Atividade física também tem maior indicação naqueles indivíduos com antecedentes familiares de hipertensão, sendo igualmente fundamental na população com sobrepeso/obesidade. É também descrita uma melhora no perfil lipídico e uma sensação de bem-estar físico nas pessoas que têm uma atividade física regular.

A atividade física pode ser dividida em aeróbica e anaeróbica. Embora ambas se associem a uma diminuição da pressão arterial, o recomendado é que a atividade física seja predominantemente aeróbica. Devemos sempre submeter os pacientes hipertensos, que desejem participar de um programa de atividade física regular, a uma avaliação clínica prévia.

O Colégio Americano de Medicina Desportiva divide a atividade física aeróbica em:

Baixa intensidade

30% a 49% da VO_2máx ou 35% a 59% da FC máxima.

Moderada intensidade

50% a 74% da VO_2máx ou 60% a 79% da FC máxima.

Alta intensidade

Maiores que 74% da VO_2máx ou maiores que 79% da FC máxima.

Em todo programa de atividade física regular, deve-se levar em conta a duração, a freqüência e a intensidade do exercício físico. A freqüência recomendada é de, no mínimo, três vezes por semana, embora o ideal é que seja diária; a intensidade preconizada é que seja moderada (60% a 79% da freqüência cardíaca máxima), com duração de 30 a 60 minutos, embora mesmo uma atividade física leve (35% a 59% da freqüência cardíaca máxima) se associe a uma redução pressórica estimada em 4 a 8 mmHg.

Todos os pacientes hipertensos devem ser orientados a participar de um programa de atividade física regular, a qual deve ser individualizada conforme a sua condição física. Devem ser levadas em conta a presença de lesões em órgãos-alvo e a pressão arterial não-controlada. O uso de fármacos hipotensores não impede a realização de um programa de atividade física regular, porém os pacientes hipertensos que têm seus níveis pressóricos não-controlados devem ser orientados a iniciar com atividade física de leve intensidade, com aumentos progressivos de acordo com o melhor controle pressórico ao longo do programa de treinamento. A atividade física deve ser individualizada, e, para que haja uma boa adesão por parte do paciente, deve haver motivação, estando essa associada ao prazer por parte de quem o executa. É fundamental que a atividade física seja contínua e incorporada ao hábito de vida do paciente hipertenso.

Em um programa de atividade aeróbica, que tem como objetivo a melhora funcional, bem como a diminuição dos níveis pressóricos, o programa deve seguir três etapas:

Aquecimento

Duração de 10 a 15 minutos, compreendendo alongamento global e caminhadas.

Fase de exercício, condicionamento ou fase aeróbica

Duração de 30 a 50 minutos; é a fase em que se deve atingir a carga e/ou FC prescrita, obtidas por um teste de esforço, intensidade essa ao redor de 60% a 79% da FC máxima, ou 50% a 70% de VO_2máx.

A posição do Colégio Americano de Medicina Desportiva defende que o treinamento com exercícios de intensidade ligeiramente menores parece reduzir a pressão arterial na mesma intensidade que os exercícios de intensidade mais elevada.

Fase de relaxamento, recuperação ou desaquecimento

Duração de 5 a 10 minutos; nessa fase, devem ser realizadas caminhadas lentas e exercícios respiratórios, devendo-se repetir os alongamentos da fase de aquecimento.

A monitorização dos sinais vitais (FC, PA, FR), bem como a vigilância quanto aos sintomas de intolerância ao esforço (cansaço extremo, dispnéia, tontura, náusea, palpitação, angina) são de grande importância durante todo o programa de atividade física.

Existem muitos pacientes que participam de programas de atividade física não-supervisionados, entre

os quais a caminhada é a mais simples. Nesses casos, deve-se orientar os descondicionados para que comecem com períodos de 15 a 20 minutos diários ou três vezes por semana, atingindo uma FC que seja superior em 25 a 30 bpm da FC de repouso.

Existem pacientes que não têm tempo ou condição física para a realização de uma atividade física regular de maneira continuada; assim, verificou-se que a realização de uma atividade física regular de uma forma acumulada tem a mesma resposta cardíaca e a mesma resposta na diminuição da pressão arterial,[27] sendo possível optar entre uma atividade física continuada de no mínimo 30 minutos e uma acumulada dividida em três períodos de 10 minutos nas 24 horas.

Os exercícios de resistência em pacientes hipertensos foram contra-indicados durante muito tempo, pela teoria de que fazem aumentar muito a pressão arterial sistólica. Apesar de ainda controversos, recentes estudos têm demonstrado que, em pacientes que apresentam respostas normais da pressão arterial no teste de esforço, esse tipo de exercício também pode ser incluído no programa. Porém, a carga de trabalho deve ser supervisionada por especialistas na área e nunca deve ser a única forma de treinamento dentro de um programa de atividade física regular.

Estresse e dieta DASH

Entre as várias possibilidades de tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial, o combate ao estresse e a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial) são hoje aceitos como importantes medidas não-farmacológicas no controle da hipertensão arterial. Mesmo com a grande dificuldade em se comprovar cientificamente que o combate às situações de estresse traz um melhor controle nos níveis de pressão arterial, essa modificação no estilo de vida deverá ser implementada, pois alguns dados, posteriormente descritos, parecem indicar os benefícios para essa atitude. Já em relação à dieta DASH, temos comprovação clara e inequívoca quanto à sua eficácia na redução da pressão arterial.

Há muito se evidencia nítida relação entre as situações de estresse e a hipertensão arterial; boa parte dos hipertensos, aliás, faz dessa relação o principal motivo dos seus níveis elevados de pressão arterial. Alguns estudos epidemiológicos[28,29] descreveram esse fato nas situações de guerra, catástrofes, desemprego, com o tipo de emprego e situações ambientais como viver em área de muita pobreza e/ou insegurança. O que dificulta a valorização do combate ao estresse no tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial é a dificuldade em avaliá-lo, pois está fortemente relacionado ao grau de importância de quem o analisa. É fato que por predisposição genética tanto em ratos como em humanos o estresse psicológico é capaz de promover modificações nos níveis de pressão arterial.[28-30] Assim sendo, parece seguro que medidas antiestresse devam ser implementadas, mesmo com escassa comprovação científica.[31-36]

A análise de alimentos e nutrientes feita isoladamente mostra evidências fortes para o uso de frutas e vegetais; outra possibilidade seria uma maior ingestão de potássio, cálcio, óleos vegetais e de peixe, além do aumento de proteínas vegetais.[37-40]

Achados epidemiológicos mostram que várias possíveis mudanças nos hábitos alimentares podem reduzir a pressão arterial, porém o que parece ter maior força para atingir esse objetivo é a manutenção de um padrão alimentar (perfil de consumo de alimentos feito por um indivíduo em um período de tempo), como o proposto pela dieta DASH.[41]

O estudo DASH foi multicêntrico, prospectivo e randomizado, que comparou o efeito de três padrões de dieta sobre a pressão arterial. O primeiro era composto por uma dieta rica em frutas, vegetais, cereais, produtos de laticínio pobre em gordura, peixe, frango e quantidades reduzidas de gorduras totais saturadas e colesterol, além de quantidades elevadas de minerais e fibras. O segundo era composto por uma dieta rica em vegetais e frutas, cujos efeitos sobre a pressão arterial são conhecidos. O terceiro e último padrão de dieta foi feito da composição nutricional típica do padrão americano. Todas as dietas tinham o mesmo conteúdo de sódio (3 g/dia) e a necessidade calórica oferecida variava conforme a necessidade de cada participante para que houvesse uma manutenção do peso. Todos os participantes receberam a dieta e fizeram obrigatoriamente uma refeição em seu Centro de Estudo e a outra fora deste.

A população estudada após a fase de randomização foi de 459 sujeitos do estudo, entre homens e mulheres; a idade média era de 44 anos; a pressão sistólica < 160 mmHg e a diastólica entre 80 e 95 mmHg (população classificada como estágio 1, normal alto, ou normal); 60% dessa população era composta de indivíduos de raça negra, grupo cujo risco cardiovascular relacionado à hipertensão arterial é maior.

O desfecho primário foi a redução da pressão arterial diastólica em repouso; o secundário foi a redução da pressão arterial sistólica e de ambas medidas pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).

O grupo que fez uso do primeiro padrão de dieta (DASH) mostrou significativa redução nos dois componentes da pressão arterial (5,5 mmHg na sistólica e 3,0 mmHg na diastólica em condição de repouso e 4,5 mmHg na sistólica e 2,7 mmHg na diastólica, quando verificado pela MAPA). Esses achados foram semelhantes em homens e mulheres, mas com diminuição mais expressiva nos indivíduos de raça negra.

O grupo que fez uso da dieta rica em frutas e verduras reduziu 2,8 mmHg para a sistólica e 1,1 mmHg para a diastólica na condição de repouso. Pela MAPA houve uma redução de 3,1 e 2,1 mmHg nas pressões sistólicas e diastólicas, respectivamente.

As dietas foram mais efetivas na população de hipertensos do que naqueles com classificação normal e normal alto. Para a combinação dieta DASH, a redução da pressão arterial nos hipertensos (29% da população do estudo) foi de 11,4 mmHg na sistólica e de 5,5 mmHg na diastólica; na população cuja dieta era composta por vegetais e frutas, as reduções da pressão arterial sistólica e da diastólica foram de 7,2 mmHg e 2,8 mmHg, respectivamente. Esses achados mostram de maneira inequívoca que a dieta DASH é capaz de reduzir a pressão arterial em hipertensos estágio 1 igualmente ao que se consegue com monoterapia, com a vantagem da não-exposição aos efeitos adversos que os fármacos anti-hipertensivos podem provocar.

Por fim, vale lembrar o estudo DASH-SODIUM, um estudo adicional ao DASH TRIAL[42] que, além de confirmar os achados do estudo original, demonstrou que a redução da ingestão de sódio era capaz de reduzir a pressão arterial média em 7,1 mmHg em normotensos e em 11,5 mmHg em hipertensos. Vale lembrar que para esse estudo foram usados três níveis de ingestão de sódio, a saber: 150 mmol/dia, 100 mmol/dia e 50 mmol/dia; os melhores resultados foram obtidos com a menor ingestão de sódio. Entretanto, fica uma ressalva, já mencionada neste capítulo, de que dietas muito restritas em sal, embora possam reduzir a pressão arterial, também produzem uma modificação desfavorável no perfil lipídico e um aumento na velocidade de perda de função renal em pacientes com insuficiência renal crônica.

Álcool

Historicamente, a associação entre álcool e hipertensão data de 1915, quando se verificou uma prevalência aumentada desta última entre soldados franceses que ingeriam dois litros de vinho por dia.[43] Desde então, verificou-se a publicação de inúmeras evidências epidemiológicas de uma relação linear entre consumo de álcool, pressão arterial e prevalência de hipertensão entre as populações.[44-46] Dados do estudo NHANES,[47] de 18.162 adultos, no qual se correlacionou a ingesta de álcool e a prevalência de hipertensão, concluíram que esta foi menor entre os consumidores leves infreqüentes ou regulares, e maior entre os infreqüentes pesados e regulares moderados e pesados. Acrescente-se ao fato que essa associação persiste, mesmo após os ajustes de importantes fatores de confusão, como idade, raça, sexo, índice de massa corpórea, tabagismo, atividade física e ingestão de sódio e potássio. A avaliação desses estudos demonstra também que não importa o tipo de bebida, e sim a quantidade de álcool ingerido.[48]

A graduação da ingestão alcoólica é feita pelo National Center of Health Statistics da seguinte forma:

- *Abstinência total:* menos que doze doses em toda a vida.
- *Abstinência parcial*: menos que doze doses no último ano, porém mais que doze doses em toda a vida.
- *Consumidor infreqüente*: até duas vezes na semana.
  Leve: uma a duas doses por dia;
  Moderado: três a quatro doses por dia;
  Pesado: cinco ou mais doses por dia.
- *Consumidor regular*: bebe mais que duas vezes por semana.
  Leve: uma a duas doses por dia;
  Moderado: três a quatro doses por dia;
  Pesado: cinco ou mais doses por dia.

A prevalência de hipertensão secundária ao consumo de álcool varia de 5% a 11%, em estudos com diferentes populações, e suscita a idéia de uma causa potencialmente tratável de hipertensão, devendo ser meta na abordagem a todo paciente hipertenso.

Fisiopatologicamente, resultados conflitantes dos efeitos agudos e crônicos do álcool sobre a pressão arterial dificultam o mecanismo real dessa interferência.

A ativação do sistema nervoso simpático e a alteração do tono vascular provavelmente mediado por alterações no transporte de cálcio e sódio têm sido as prováveis hipóteses envolvidas para explicar essa associação.[49] No que se refere a sexo, não existem diferenças no padrão de associação, ambos seguindo um padrão de "Curva em J". O estudo de Thadhani et al.[50] sobre consumo de álcool e risco de hipertensão, realizado em 70.891 mulheres jovens por oito anos de seguimento, mostrou que, assim como em homens,[51] abstêmias e consumidoras de menos de 0,25 dose/dia tiveram um Odds Ratio (OR) de 0,96 (95% intervalo de confiança [CI], 0,89-1,03); consumidoras de 0,25 a 0,5 dose tiveram OR 0,86 (95% CI, 0,75-0,98); 0,51 a 1,0 dose OR 0,92 (95% CI, 0,82-1,04); 1,01 a 1,5 doses OR 1,00 (95% CI, 0,80-1,24); 1,5 a 2 doses OR 1,20 (95% CI, 0,92-1,58), e mais de duas doses OR 1,31 (95% CI, 1,02-1,68), concluindo que o consumo de mais de 1,5 dose (leia-se uma dose padrão igual a 12 g de etanol) tem risco evidente aumentado para hipertensão arterial.

O estudo Kaiser Permanente,[48] realizado em 66.510 pessoas, demonstrou que os níveis pressóricos se elevam nas três raças (branca, negra e amarela), a partir de duas doses/dia, exceto no grupo dos negros, no qual essa elevação deu-se a partir de três a cinco doses/dia. Em todos os grupos, o aumento da pressão sistólica foi significativamente maior. E esse aumento foi mais significativo na raça negra, com prevalência de 50% no grupo que consumia três ou mais doses/dia. Devemos mencionar também o estudo ARIC[52] (Atherosclerosis Risk in Communities study), que avaliou a associação entre diferentes raças (branca e negra) e sexo com risco de hipertensão. Foram seguidos 8.334 indivíduos, em uma coorte, ao longo de seis anos. Houve um risco aumentado de hipertensão no grupo que consumiu mais de 210 g de etanol por sema-

na, e os grupos tiveram os seguintes resultados de razão de proporção (95% de intervalo de confiança): homens brancos 1,2 (0,85-1,67), mulheres brancas 2,02 (1,08-3,79) e homens negros 2,31 (1,11-4,86). No consumo moderado de etanol (1 a 209 g/semana) apenas o grupo de homens negros apresentou maior risco de hipertensão com razão de proporção de 1,71 (1,11-2,64).

Comentando sobre exposição ao álcool, estudos realizados em alcoólicos demonstraram correlação positiva da pressão diastólica com tempo de exposição, marcadamente entre negros, deixando clara uma maior suscetibilidade de risco cardiovascular e toxicidade nessa raça.[53] Salientemos ainda que a abstinência no grupo de alcoólicos demonstrou uma redução significativa da pressão arterial com clínica relevância, devendo ser recomendada como prioridade para hipertensos e consumidores *pesados* de álcool.[54]

Estudos epidemiológicos[55,56] prospectivos têm demonstrado que pessoas consumidoras de baixas a moderadas quantidades de álcool têm um risco reduzido para doença coronária, acidente vascular encefálico e todas as causas de mortalidade, quando comparadas a abstêmios e consumidores de grandes quantidades, com resultados de "Curvas em J" e "U" nos diferentes grupos e desfechos. Por exemplo, o risco de AVC isquêmico tem padrão em J, com indivíduos consumidores *pesados* com maior risco comparado aos consumidores leves a moderados e abstêmios com maiores riscos em relação aos consumidores leves a moderados.[57] Para AVC hemorrágico, o padrão da curva é em U, com risco mais evidente em abstêmios e consumidores *pesados*.

Uma metanálise[58] demonstrou que com uma redução de 67% no consumo de álcool reduziu-se a pressão sistólica em 3,31 mmHg e a diastólica em 2,04 mmHg. Devemos lembrar que estudos observacionais de prevenção primária demonstraram que pequenas reduções pressóricas como 2 mmHg na diastólica resultaram em 17% de redução na prevalência de hipertensão, 6% no risco de doença coronária, e 15% no risco de AVC e ataque isquêmico transitório.[59]

Uma última contribuição de caráter extremamente prático foi descrita por Stranges et al.,[60] que confirmou o conhecido risco de hipertensão associado à ingestão recente de duas ou mais doses de etanol/dia, que é maior que o dobro comparado a abstêmios. E, mais do que isso, demonstrou uma forte relação independente de risco para álcool ingerido fora das refeições; os 12% dos consumidores que fizeram uso fora das refeições tiveram 64% maior de risco de hipertensão.

Conclui-se, assim, que o impacto sobre a ingestão alcoólica tem importante valor isolado e em associação às outras mudanças de hábitos de vida, e nos coloca o dever de abordarmos ativamente os indivíduos que ingerem altas quantidades de álcool e orientarmos,[31] para que a limitem em 30 g de etanol por dia, que equivale a 720 ml de cerveja, 240 ml de vinho e 60 ml de bebida destilada (para mulheres deve-se recomendar o uso de no máximo 50% das doses preconizadas para os homens). Indivíduos que não respeitam essa restrição devem ser orientados a parar com o uso. Indivíduos abstêmios não devem ser estimulados ao uso, pois devemos levar em consideração o risco da dependência química.

Tabagismo

A primeira constatação dos efeitos nocivos do cigarro à saúde foi descrita em meados da década de 1950, traduzida por altas taxas de câncer pulmonar na Inglaterra.[61] Essa descoberta estimulou inúmeras pesquisas dos efeitos do tabagismo em doenças pulmonares e outras doenças. Um estudo prospectivo em médicos ingleses que se iniciou em 1951 e se estendeu por cinqüenta anos deu origem a oito publicações na área. As primeiras confirmando que o cigarro estava associado à mortalidade por inúmeras doenças, e a última, publicada em junho de 2004,[62] demonstrando que a longevidade tem melhorado rapidamente para não-tabagistas, mas não para quem continuou o hábito de fumar; a cessação do hábito aos cinqüenta anos diminuiu o risco pela metade, e a cessação aos trinta anos evitou o risco quase que por completo; na média, os tabagistas morreram dez anos antes dos não-tabagistas e a interrupção aos sessenta, cinqüenta, quarenta ou trinta anos de idade promove um ganho de expectativa de vida cerca de três, seis, nove ou dez anos, respectivamente.

A cessação do hábito de fumar é, provavelmente, a mais poderosa mudança do estilo de vida isolada para a prevenção de doenças não-cardiovasculares e cardiovasculares, incluindo AVC e doença coronária.[63] Estima-se que aproximadamente um terço dos indivíduos adultos do mundo seja fumante.[64] Das mortes atribuídas ao fumo, 36% foram provocadas por doenças cardiovasculares, 28% por câncer de pulmão, 15% por DPOC, 8% por neoplasias diversas e 13% atribuídas a outras condições. Além disso, a exposição passiva ao cigarro aumenta o risco em 30% para doença coronária, comparado com 80% nos tabagistas ativos.[65]

As evidências da associação tabagismo e doenças cardiovasculares estão claramente presentes e já bem estabelecidas, apesar de seus mecanismos ainda não estarem bem elucidados.[66] Para demonstrar tal impacto, lembramos do recém-publicado estudo INTERHEART,[20] que avaliou o peso de cada fator de risco isolado e em associação, globalmente e em cada região estudada (52 países), homens e mulheres, jovens e idosos, verificando os novos casos de infarto comparados com o grupo controle. Verificou-se que o segundo maior preditor de risco foi o tabagismo. Fumar um a cinco cigarros/dia resultou num aumento do risco relativo de 38%, enquanto acima de quarenta cigarros/dia, o risco é multiplicado por 9,16. Uma redução no hábito de fumar foi correlacionada com uma marcada redução do risco.

O fumo causa um aumento agudo da pressão arterial e da freqüência cardíaca, provavelmente mediado pela nicotina que age como um agonista adrenérgico, promovendo a liberação local e sistêmica de catecolaminas (dopamina, norepinefrina, vasopressina).[67,68] Esses neurotransmissores estão associados com sensações gratificantes e de prazer. A liberação de acetilcolina em outras áreas do SNC parece estar associada com a melhora no desempenho físico, realização de tarefas e memória. A liberação de endorfinas seria responsável pelas sensações de relaxamento, redução da ansiedade e tensão. Todos esses efeitos de recompensa favorecem um desejo aumentado de readministração do agente, gerando a dependência. Paradoxalmente, alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado que os níveis pressóricos entre os tabagistas são os mesmos ou até menores que indivíduos não-tabagistas.[69,70]

Primatesta et al.[71] recentemente demonstraram, por meio de um grande estudo epidemiológico, não haver diferença independente consistente nos valores pressóricos entre tabagistas e não-tabagistas, provavelmente explicados pelas complexas inter-relações metabólicas entre tabagismo, álcool e obesidade. Assim como verificado por Niskanen et al.,[72] que estudaram a correlação entre inflamação, obesidade e tabagismo, demonstrando que a hipertensão é precedida de inflamação, independente do fumo e de outros aspectos da síndrome metabólica, porém a redução do hábito de fumar não reduziu o risco de hipertensão e gerou um aumento do ganho de peso, interferindo, assim, nessa redução de risco.

A cessação do hábito de fumar traz benefícios a qualquer tempo ou idade. Mesmo pessoas com mais de 65 anos que interromperam o hábito mostraram uma mortalidade inferior à daquelas que mantiveram o vício após cinco anos de seguimento.[73] Indivíduos fumantes sem coronariopatia manifesta que cessam o hábito mostram rápida redução do risco para infarto do miocárdio e igualam esse risco após cinco anos de abstinência.[74] Tabagistas coronariopatas que interrompem o hábito também têm efeitos benéficos traduzidos por uma redução de 40% nos óbitos por causas cardíacas após um infarto[75] e menores taxas de reestenose após angioplastia.[76]

Finalmente, alguns dados de prevalência do tabagismo no Brasil, recentemente levantados pelo INCA em maio de 2004,[77] revelam uma diminuição no consumo de tabaco entre os brasileiros nos últimos quinze anos. Em 1989, a média de prevalência era de 29%, e atualmente esse índice é de 20%, conforme o inquérito feito pelo Ministério da Saúde, um número ainda alto, apesar da tendência de queda. A maior prevalência de uso regular de cigarros foi encontrada em Porto Alegre (25,2%), seguida de Curitiba (21,5%), Belo Horizonte (20,4%) e São Paulo (19,9%). As menores taxas de tabagismo são observadas em Aracaju (12,9%), Campo Grande (14,5%) e Natal (14,7%).

Conhecer o perfil do fumante é alicerce básico para traçarmos a melhor abordagem do seu tratamento. Assim, dados coletados em dezesseis capitais brasileiras entre 2002 e 2003 pelo Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional do Câncer (Inca) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), apresentam o perfil do consumo de tabaco entre adultos e jovens. Cerca de 24 mil pessoas foram entrevistadas. O consumo de tabaco concentra-se nas capitais de regiões mais industrializadas e atinge, principalmente, a população de menor escolaridade e renda. Famílias com orçamento mensal menor ou igual a R$ 400,00 gastam quase cinco vezes mais da renda familiar com tabaco do que as famílias com renda acima de R$ 6.000,00.

A prevalência de tabagismo continua maior entre os homens em todas as capitais pesquisadas, mas o índice de mulheres fumantes apresenta tendência de maior crescimento. Em média, a razão de prevalência entre homens/mulheres nas regiões Norte e Nordeste foi de 2 para 1. Essa diferença cai significativamente nas regiões Sudeste e Sul, onde essa razão se aproxima de 1 para 1.

A faixa etária mais comum para se iniciar o vício de fumar é entre dez e dezenove anos, porque o adolescente está em fase de transição e sente-se estressado e inseguro. Comparado aos escolares que não fumam, os fumantes relatam uma maior proporção de pais que fumam, e essa diferença é significativa. Esse achado é consistente com outros estudos semelhantes e mostra como, mesmo que involuntariamente, adultos fumantes podem estimular seus filhos a fumar. Observa-se uma proporção elevada de jovens que experimentaram fumar cigarros. A proporção de quem experimentou pelo menos um cigarro na vida variou de 33,7%, em Vitória, a 53,3%, em Fortaleza. Para os jovens, considera-se fumante atual aquele que fumou pelo menos um dia nos últimos trinta dias. Essa é a definição adotada pelo Center for Disease Prevention and Control (CDC) dos Estados Unidos e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Dentro dessa classificação, a prevalência de fumantes seria de 10% a 22%. Entre estes, 11,5% a 35,3% seriam classificados como fumantes regulares segundo definição da OMS, ou seja, que passaram da experimentação a um estado de possível dependência (ter fumado cem ou mais cigarros na vida e ainda continuar fumando). Enquanto os jovens que experimentam devem ser alvo de medidas preventivas, os fumantes regulares devem ser objeto de medidas direcionadas à cessação.

É possível, ainda, observar que o tabagismo foi maior entre os grupos com menor escolaridade (menos de oito anos de estudo), quando comparado com os de maior escolaridade (oito anos ou mais de estudo) em todas as cidades estudadas. Se considerarmos que a escolaridade é uma forma indireta para avaliarmos a renda/classe social dos indivíduos, há mais fumantes no grupo de baixa renda do que no grupo com rendas mais altas.

O tratamento, basicamente, associa-se ao atendimento multidisciplinar e inclui avaliação do perfil do fumante, detecção de situações de prováveis recaídas, técnicas alternativas de relaxamento para controle da

ansiedade, como atividade física e terapia ocupacional, abordagem cognitivo-comportamental individual ou em grupo, controle do ganho de peso com orientação nutricional e dietética e, quando necessária, introdução de medicação a base de nicotina (adesivos ou gomas) associada ou não a bupropiona. São realizados acompanhamentos da evolução do paciente e a preparação para alta e prevenção de recaída. Taxas de abandono do hábito de fumar com a terapia cognitivo-comportamental isolada giram em torno de 30%.[78] Estudo comparativo entre as diversas associações medicamentosas[79] verificou taxas de abstinência de 15,6% para o grupo placebo, 16,4% para adesivo de nicotina, 30,3% para bupropiona isolada, e 35,5% para a associação de adesivo e bupropiona. Acrescentem-se, ainda, programas de prevenção primária em escolas e instituições para que evitemos o primeiro contato do adolescente ao cigarro, assim como orientação familiar.

Saliente-se as orientações da Agência Americana na abordagem ao tabagista,[80] haja vista que o médico tem se ausentado de sua responsabilidade para com os fumantes, provavelmente pelo fato de demonstrarem desconforto no diálogo sobre a necessidade da interrupção do hábito de fumar. Foi bem demonstrado que o impacto nessa cessação está diretamente relacionado ao tempo usado em orientações e técnicas para deixar o hábito. Acreditamos que uma abordagem mais severa sobre os malefícios do cigarro nos diferentes órgãos num diálogo aberto com o paciente possa chocar de alguma forma e aumentar as taxas de sucesso na abstenção ao hábito associada à possibilidade de suporte medicamentoso e da equipe multidisciplinar.

Quadro 3. Recomendações para o abandono do vício de fumar

- Marque uma data para o abandono, ideal dentro de duas semanas.
- Avise familiares, amigos e colegas de trabalho para ganhar apoio.
- Retire o cigarro de casa e dos ambientes que freqüenta.
- Preveja as dificuldades para melhor enfrentá-las.
- Abstinência total é essencial.
- Beber álcool está fortemente associado com recaídas.
- A presença de outros fumantes dificulta o abandono.

Resumo

As mudanças do estilo de vida são recomendações que devem ser feitas a todas as pessoas, independentemente de sexo, raça, idade e presença de morbidades. Essas mudanças podem prevenir ou retardar a instalação da hipertensão, tendo uma grande indicação para a população pré-hipertensa, pois se estima que esta seja equivalente em números à população hipertensa. Pacientes já hipertensos podem trazer isoladamente seus níveis pressóricos elevados para as metas pressóricas preconizadas. As populações que mais se beneficiam com as mudanças do estilo de vida são as de alto risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial. Dentre as predisposições para hipertensão arterial destacam-se:[81]

- Pressão arterial normal alta.
- História familiar de hipertensão.
- Raça negra.
- Sobrepeso/obesidade.
- Vida sedentária.
- Excesso da ingestão de sal.
- Excesso da ingestão de álcool.
- Ingestão insuficiente de potássio.

Nos pacientes que necessitam utilizar fármacos hipotensores, a mudança do estilo de vida é fundamental para aumentar a eficácia medicamentosa, sendo a sua não-utilização uma causa de refratariedade ao tratamento farmacológico.

Da mesma maneira que no tratamento farmacológico, um dos maiores desafios atuais é o da adesão às mudanças do estilo de vida, já que, apesar dos avanços no conhecimento da hipertensão arterial e do arsenal terapêutico disponível, as metas pressóricas ideais associadas ao menor risco cardiovascular são atingidas em índices muito baixos em todo o mundo, fazendo com que apenas parte do benefício seja atingida.

Há dificuldades para a implementação de mudanças de estilo de vida, pois isso consome tempo, contraria hábitos de vida, exige esforço e persistência, embora seja custo-efetivo. A relação médico-paciente é fundamental para a implementação dessas mudanças. Dentro do contexto atual da assistência médica, elas são pouco abordadas pelos médicos, havendo dados de pesquisa que revelam que 50% dos médicos não abordam o tema dieta ou atividade física com o paciente e 25% não perguntam se o paciente fuma,[82] existindo muitos médicos que preferem iniciar o tratamento farmacológico antes de insistir sobre essas importantes mudanças. Daí a necessidade de uma equipe multiprofissional para a sua implementação.

Finalizando, existe uma dificuldade da adesão em todas as mudanças do estilo de vida, havendo sempre por parte dos pacientes uma maior facilidade para uma medida em relação a outras. Ao contrário do tratamento farmacológico, no qual, ao associarmos fármacos diferentes, obtemos um efeito aditivo, no caso das mudanças do estilo de vida não

encontramos uma relação linear entre a associação das mudanças e uma resposta da pressão arterial, talvez pelo fato de que muitos dos mecanismos hipotensores das mudanças do estilo de vida atuam por um mesmo mecanismo fisiológico.[83]

O sucesso no tratamento da hipertensão arterial depende fundamentalmente do grau de comprometimento que tanto o médico quanto o paciente apresentam em relação à doença. Um relacionamento adequado próximo do médico e da equipe de saúde multiprofissional, quando presente, aumenta bastante aderência em longo prazo do tratamento medicamentoso e não-medicamentoso da hipertensão arterial.

Bibliografia

1. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part 1: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104:2746-53.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Program Coordinating Committee. JAMA 2003; 289:2560-72.
3. Kaplan NM. Evidence in favor of moderate dietary sodium reduction. Am J Hypertens 2000; 13 8-13.
4. Denton D. Can hypertension be prevented? J Human Hypertens 1997; 11:563-9.
5. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ 1988; 297:319-28.
6. Page LB, Vandevert DE, Nader K, et al. Blood pressure of Qash qai pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet and body form. Am J Clin Nutr 1981; 34:527-38.
7. Poulter N, Khaw KT, Hopwood BEC, et al. The Kenyan Luo migration study: observation in the initiation of a rise in blood pressure. BMJ 1990; 300:967-72.
8. Dahl LK, Knudsen KD, Iwai J. Genetic influence of the kidney in hypertension-prone rats. Circ Res 1970; 2:227.
9. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure in chipanzees. Nat Med 1995; 1:1009.
10. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. JAMA 1998; 250:370-3.
11. Elliott P. Observational studies of salt and blood pressure. Hypertension 1991; 17:13-18.
12. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how does dietary salt reduction lower blood pressure? I. Analysis of observational data among populations. BMJ 1991; 302:811-15.
13. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, Fineberg NS, Christian JC, Daugherty SA, et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factor in physiological responses. Hypertension 1991; 17:102-8.
14. Dichtchekenian V, Gisiger S, Quental I, Santos SRCJ, Marcondes M, Heimann JC. Higher salt consumption, digoxin-like factor, and nifedipine response are associated with salt sensitivity in essential hypertension. Am J Hypertens 1992; 5:707-12.
15. Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. Hypertension 1991; 17:61-8.
16. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. Am J Clin Nutr 1997; 65:643S-651S.
17. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framinghan Study. Circulation 1983; 67:968-77.
18. Consenso Latino-Americano sobre Hipertensão Arterial. J Hypertens 2001; 6:83-110.
19. Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D, Wasan SK, Appel LJ. Results of the diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). Hypertension 2002; 40:612-8.
20. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Mc Quen M, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.
21. Neter EN, StamBe, Kok FJ, Grobee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003; 42:878-84.
22. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman JI, Kahn RA, et al. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 2004; 109:551-6.
23. Whelton PK, He Jiang, Appel L, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary Prevention of Hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-8.
24. Negrão CE, Urbana M, Rondon B. Exercice, hypertension and baroreflex control of the blood pressure. Rev Bras Hipertens 2001; 8:89-95.
25. Calhoun DA, Grassi G. Weight gain and hypertension: the chicken-egg question revised. Journal of Hypertension 2004; 22:1869-71.
26. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002; 136:493-503.
27. Debusk R, et al. Training effects of long versus short bouts of exercise in healthy subjects. Am J Med 1990; 65:1010-3.
28. Shapiro AP. Psychological factors in hypertension: an overview. Am Heart J 1988; 116:632-7.
29. Pickering TG. Occupational stress and blood pressure in physicians. Am J Hypertens 1994; 7:483-4.
30. Zimmerman RS, Frohlich ED. Stress and Hypertension. J Hypertens 1990; 8:S103-7.
31. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Soc Bras de Cardiologia, Soc Bras de Nefrologia, 2002; 40.
32. Joint National Committee: the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289:2560-72.
33. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-83.
34. Chockalingam A, Abbot D, Bass M, Battista R, Cameron R, de Champlain J, et al. Recomendations of the Canadian Consensus Conference of Nonpharmacological Approaches to the Management of High Blood Pressure. Canadian Med Ass J 1990; 142:1397-409.
35. Anderson S, Hill MN, Kurtz TW. Educational Program on Nonpharmacologic Management of Hypertension. The National Kidney Foundation 1992; 1:1-50.
36. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The Effects of Nonpharmacologic Interventions on Blood Pressure of Persons With High Normal Levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. JAMA 1992; 267:1231-20.

37. Morris MC, Sacks FM. Dietary fats and blood pressure. In Swales JD. (Ed). Textbook of Hypertension. Oxford, UK: Blackwell; 1994:605-18.
38. Morris MC, Sacks FM, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. Circulation 1993; 88:523-33.
39. Obarzanek E, Velletri PA, Cutler JA. Dietary protein and blood pressure. JAMA 1996; 275:1598-603.
40. Sacks FM, Kass EH. Low blod pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. Am J Clin Nutr 1988; 48:795-800.
41. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997; 336:1117-24.
42. Sacks FM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344:3-10.
43. Lian C. L'alcoholisme, cause d´hypertension arterielle. Bull Acad Nath Med 1915; 74:525-8.
44. Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. Addiction Biol 1997; 2:159–70.
45. Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids and uric acid. Arch Intern Med 1983; 143:1366-74.
46. Klarsky AL. Alcohol and hypertesion. Clin Chim Acta 1996; 246:91-105.
47. Alcohol use and cardiovascular diseases preventive services. J Cardiovascular Risk 2003; 10:221-5.
48. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanent Study. Circulation 1986; 73:628-36.
49. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. Lancet 1984; 1:119-22.
50. Thadhani R, Camargo CA, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. Arch Intern Med 2002; 162:569-74.
51. Malinski MK, Sesso HD, Jimenez FL, Buring JE, Gaziano M. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. Arch Intern Med 2004; 164:623-8.
52. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension 2001; 37:1242-50.
53. York JL, Hirsch JA. Residual pressor effects of chronic alcohol in detoxified alcoholics. Hypertension 1996; 28:133-8.
54. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure. Hypertension 1999; 33:653-7.
55. Goldfinger TM. Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. Cardiol Clin 2003; 21:449-57.
56. Bradley KA, Donovan DM, Larson EB. How much is too much? Advising patients about safe levels of alcohol consumption. Arch Intern Med 1993; 153:2734-40.
57. Leppala JM, Paunio M, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. Circulation 1999; 100:1209-14.
58. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2001; 38:1112-7.
59. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med 1995; 155:701-9.
60. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. Hypertension 2004; 44:1-7.
61. Doll R. Tobacco: a medical history. J Urban Health 1999; 76:289-313.
62. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male british doctors. BMJ doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE (published 22 june 2004).
63. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the manegement of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.
64. Sarna L. Prevention: Tobacco control and cancer nursing. Cancer Nurs 1999; 22:21-8.
65. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997; 315:973-80.
66. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1731-7.
67. Benowitz NL. Cigarette smoking and nicotine addiction. Med Clin North Am 1992; 76:415-38.
68. Domino EF. Tobacco smoke and nicotine neuropsychopharmacology: some future research directions. Neuropsychopharmacology 1998; 18:456-68.
69. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. Acta Med Scand 1975; 198:291–8.
70. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. Am Heart J 1974; 87:558-64.
71. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure. Evidence from the health survey for England. Hypertension 2001; 37:187-93.
72. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Punnonen K, Valkonen V, Fuentes R, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. Hypertension 2004; 44:1-7.
73. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. Med Clin North Am 1992; 76:399-414.
74. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Eng J Med 1985; 313:1511-4.
75. Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T 3rd. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease: report from the CASS registry. JAMA 1986; 255:1023-7.
76. Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG. Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after coronary angioplasty. Am J Cardiol 1988; 61:260-3.
77. Prevalência de tabagismo no Brasil. Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro. Maio de 2004.
78. Schwartz JL. Methods of smoking cessation. Med Clin North Am 1992; 76:451-76.
79. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Eng J Med 1999; 340:685-91.
80. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation. Clinical Practice Guideline N.18. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 96-0692. April, 1996.
81. Franco V, Oparil S, Carretero O. Review: clinical cardiology frontiers. Hypertensive Therapy. Part II Circulation 2004; 109:3081-3088. Calhoun DA, Grassi G. Weight gain and hypertension: the chicken-egg question revised. J Hypertens 2004; 22:1869-71.
82. Nawaz H. Few Physicians Discuss Common Modifiable Health Factors With Patients. Prev Med 2000; 31:652-7.
83. Pickering TG. Lifestyle modification and blood pressure control. JAMA 2003; 289:2131-2.

Capítulo 6

Tratamento Medicamentoso da Hipertensão Arterial

Osvaldo Kohlmann Jr.
Artur Beltrame Ribeiro

Pontos-chave

- O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis de pressão e de outros fatores agravantes.
- A decisão terapêutica e a escolha do esquema anti-hipertensivo devem basear-se na estratificação do risco cardiovascular do paciente e não somente nos valores da pressão arterial.
- É necessária e benéfica uma intensa redução da pressão arterial, sendo que sempre que o paciente tolerar devemos procurar alcançar níveis da pressão arterial considerados ótimos, isto é, menores que 120/80 mmHg.
- Diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina podem ser apropriados para o controle da pressão arterial em monoterapia para pacientes portadores de hipertensão arterial estágio 1 classificados como tendo risco cardiovascular baixo e moderado.
- Os β-bloqueadores constituem primeira opção apenas na hipertensão arterial associada à doença coronária ou às arritmias cardíacas de alta freqüência e para a prevenção secundária do infarto do miocárdio.
- Nos pacientes hipertensos estágio 1 estratificados como de risco cardiovascular alto e muito alto e nos portadores de hipertensão arterial estágios 2 e 3 está indicado iniciar o tratamento com a combinação de dois fármacos anti-hipertensivos, uma vez que com a monoterapia a chance de alcance das metas estabelecidas é remota.

Introdução

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis de pressão e de outros fatores agravantes.[1,2] Assim, os agentes anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento do paciente hipertenso devem permitir não somente a redução dos níveis tensionais, mas também a redução da taxa de eventos mórbidos cardiovasculares fatais e não-fatais.

Em relação à pressão arterial, o tratamento medicamentoso visa reduzir os seus níveis para valores iguais ou inferiores às metas estabelecidas pelas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de acordo com a classificação do risco cardiovascular do paciente.[3] Assim, para pacientes classificados como de risco cardiovascular baixo e moderado a pressão arterial deverá ser reduzida para, no mínimo, 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica, respeitando-se as características individuais, a comorbidade e a qualidade de vida dos pacientes. Já para pacientes classificados como de alto e muito alto risco cardiovascular a pressão arterial deverá ser reduzida para no mínimo 130/85 mmHg e 130/80 mmHg, respectivamente. Se o paciente também for nefropata com proteinúria superior a 1 grama/litro, preconiza-se reduzir a pressão arterial para valores iguais ou inferiores a 120/75 mmHg.[3-5]

Preceitos e princípios gerais do tratamento medicamentoso

Inicialmente, para o tratamento da hipertensão arterial devemos considerar alguns preceitos listados no Quadro 1. Depois de decidido o tratamento medica-

mentoso, devem-se observar os princípios relacionados no Quadro 2.

Escolha do medicamento anti-hipertensivo

Os medicamentos anti-hipertensivos de uso corrente podem ser divididos em seis classes, apresentadas no Quadro 3.

Diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina podem ser apropriados para o controle da pressão arterial em monoterapia para pacientes portadores de hipertensão arterial estágio 1 classificados como tendo risco cardiovascular baixo e moderado que não responderam às medidas não-medicamentosas empregadas isoladamente.[3-5] Convém, entretanto, salientar que a monoterapia inicial é eficaz em apenas 30% a 40% dos pacientes e, portanto, boa parte dos hipertensos, mesmo entre aqueles com hipertensão arterial estágio 1, necessitará do uso combinado de anti-hipertensivos para a obtenção do adequado controle pressórico.[6,7] Além disso, pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular necessitam atingir meta de controle da pressão arterial inferior a 130/85 mmHg e 130/80 mmHg, respectivamente, em período de tempo inferior a seis meses[7] e, portanto, mesmo apresentando hipertensão arterial estágio 1, deve-se considerar o uso combinado de anti-hipertensivos como terapêutica inicial desses pacientes. Além disso, em decorrência dos resultados de metanálises atuais[8,9] que apontam para um efeito subótimo dos β-bloqueadores no que concerne à redução da morbidade e mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, as diretrizes atuais sugerem que o emprego desta classe de anti-hipertensivos seja reservado para situações clínicas com indicação compulsória destes fármacos, tais como na prevenção secundária de infarto do miocárdio, coronariopatia sintomática e arritmias cardíacas de freqüência alta.[3,5]

Já para pacientes em estágios 2 e 3, as diretrizes nacional e internacional de tratamento da hipertensão arterial[3-5] preconizam o uso de associações de fármacos anti-hipertensivos como terapia inicial. A escolha da combinação de medicamentos anti-hipertensivos deverá ser pautada pelos preceitos e princípios gerais do tratamento anti-hipertensivo descritos anteriormente.

Além do controle da pressão arterial já mencionado, os anti-hipertensivos também devem ser capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares dos hipertensos. Essa capacidade foi demonstrada por meio de estudos de desfecho para diuréticos, inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos receptores AT_1 da angiotensina II[6,7,10-19] e em menor intensidade para os β-bloqueadores.[8,9] As Tabelas I e II apresentam os fármacos anti-hipertensivos e as combinações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil.

Quadro 1. Preceitos para o tratamento da hipertensão arterial

A decisão terapêutica e a escolha do esquema anti-hipertensivo devem basear-se na estratificação do risco cardiovascular do paciente e não somente nos valores da pressão arterial.

É necessária e benéfica uma intensa redução da pressão arterial, e sempre que o paciente tolerar devemos procurar alcançar níveis da pressão arterial considerados como ótimos, isto é, menores que 120/80 mmHg.

Em pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular e em nefropatas, a redução eficaz da pressão arterial atingindo a meta em espaço de tempo relativamente curto (6 meses) é benéfica para o prognóstico.

Na escolha do hipotensor deve-se levar em conta seus efeitos metabólicos, especialmente no metabolismo glicídico.

A adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo crônico é imprescindível para a obtenção dos benefícios cardiovasculares e renais.

Quadro 2. Princípios gerais do tratamento medicamentoso

O medicamento deve ser eficaz por via oral.

Deve ser bem tolerado.

Deve permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária.

O tratamento deve ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas em monoterapia ou em combinações conforme a indicação para cada situação clínica (estratificação do risco cardiovascular; ver Figura 1), podendo ser aumentadas gradativamente. Lembrar que quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos.

O medicamento não deve ser obtido através de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bio-equivalência e/ou de interação química dos compostos.

O medicamento deve ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das combinações em uso.

Instruir o paciente sobre a doença, a necessidade do tratamento contínuo, os eventos adversos dos medicamentos prescritos, a planificação do tratamento e os objetivos terapêuticos.

Quadro 3. Classes de anti-hipertensivos para uso clínico

Diuréticos
Inibidores adrenérgicos
- Ação central – agonistas α-2-centrais
- β-bloqueadores
- α-1-bloqueadores

Bloqueadores dos canais de cálcio
Inibidores da ECA
Bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II
Vasodilatadores diretos

Tabela I. Anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Diuréticos			
Tiazídicos			
— Clortalidona	6,25	25	1
— Hidroclorotiazida	6,25	25	1
— Indapamida	2,5	5	1
— Indapamida SR*	1,5	5	1
Alça			
— Bumetamida	0,5	**	1-2
— Furosemida	20	**	1-2
— Piretanida	6	12	1
Poupadores de potássio			
— Amilorida***	2,5	10	1
— Espironolactona	50	200	1-2
— Triantereno***	50	100	1
Inibidores adrenérgicos			
Ação central			
— Alfametildopa	500	1.500	2-3
— Clonidina	0,2	0,6	2-3
— Guanabenzo	4	12	2-3
— Moxonidina	0,2	0,6	1
— Rilmenidina	1	2	1
— Reserpina***	0,1	0,25	1-2
β-bloqueadores			
— Atenolol	25	100	1-2
— Bisoprolol	2,5	10	1-2
— Metoprolol e Metoprolol (ZOK)*	50	200	1-2
— Nadolol	40	120	1
— Propranolol	40	240	2-3
— Propranolol (LA)*	80	160	1-2
— Pindolol	10	40	2
α-bloqueadores			
— Doxazosina	1	16	1
— Prazosina	1	20	2-3
— Prazosina XL*	4	8	1
— Terazosina	1	20	1-2
α-bloqueadores e β-bloqueadores			
— Carvedilol	12,5	150	1-2
Bloqueadores dos canais de cálcio			
Fenilalquilaminas			
— Verapamil Retard*	120	480	1-2
Benzotiazepinas			
— Diltiazem AP, SR ou CD*	180	480	1-2
Diidropiridinas			
— Anlodipino	2,5	10	1
— Felodipino	5	20	1-2
— Isradipino	2,5	20	2
— Lacidipino	2	8	1
— Nifedipino Oros*	30	60	1
— Nifedipino Retard*	20	60	2
— Nisoldipino	5	40	1-2
— Nitrendipino	10	40	2-3
— Lercarnidipino	10	30	1
— Manidipino	10	20	1

(Continua)

Tabela I. Anti-hipertensivos disponíveis no Brasil *(Continuação)*

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Inibidores da enzima conversora da angiotensina			
Benazepril	5	20	1
Captopril	25	150	2–3
Cilazapril	2,5	5	1
Delapril	15	30	1–2
Enalapril	5	40	1–2
Fosinopril	10	20	1
Lisinopril	5	20	1
Perindopril	4	8	1
Quinapril	10	20	1
Ramipril	2,5	10	1
Trandolapril	2	4	1
Bloqueadores do receptor AT_1			
Candesartana	8	32	1
Irbesartana	150	300	1
Losartana	25	100	1
Olmesartana	20	40	1
Telmisartana	40	160	1
Valsartana	80	320	1
Vasodilatadores diretos			
Hidralazina	50	150	2-3
Minoxidil	2,5	80	2-3

* Retard, SR, ZOK, Oros, XL, LA, AP, SR e CD: Formas farmacêuticas de liberação prolongada ou controlada.
** Dose máxima variável de acordo com a indicação médica.
*** Medicamentos comercializados apenas em associações a outros anti-hipertensivos.

A seguir, serão feitas considerações a respeito de cada classe de anti-hipertensivo.

Diuréticos

O mecanismo anti-hipertensivo dos diuréticos está relacionado, em uma primeira fase, à depleção de volume, e, a seguir, à redução da resistência vascular periférica decorrente de diversos mecanismos.[20]

Os diuréticos são eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada a eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.[10-12,16,17] Como anti-hipertensivos, dá-se preferência aos diuréticos tiazídicos e similares em baixas doses. Diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada a insuficiências renal e cardíaca.

Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequena potência diurética, mas, quando associados a tiazídicos e diuréticos de alça, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia. O uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes com redução de função renal pode acarretar hiperpotassemia.

Vários eventos adversos clínicos e metabólicos contendo o uso de diuréticos são relatados na literatura médica. Entre os eventos adversos clínicos destacam-se cefaléia, tonturas, fadiga, fraqueza, mal-estar, cãibras musculares e disfunção sexual.[21-23] Já entre os efeitos indesejáveis metabólicos, ressalta-se fundamentalmente a hipopotassemia, por vezes acompanhada de hipomagnesemia (que pode induzir arritmias ventriculares) e a hiperuricemia.[24-26] É, ainda, relevante o fato de os diuréticos poderem provocar resistência à insulina, intolerância a glicose[26-31] e aumentarem o risco de desenvolvimento de novos casos de diabete.[27,30,31] Podem também promover aumento dos níveis séricos de colesterol total e dos triglicérides, e redução do HDL-colesterol em geral dependente[26] da dose e provavelmente em decorrência dos efeitos sobre o metabolismo da glicose. O emprego de baixas doses diminui a possibilidade desses efeitos adversos.

Vale a pena ainda ressaltar que os diuréticos podem acarretar, dependendo da dose utilizada, diminuição da função renal como conseqüência da depleção de volume, especialmente em pacientes já com diminuição da filtração glomerular. É particularmente importante considerar esta alteração em pacientes idosos que pelo simples envelhecimento já apresentam filtração glomerular diminuída (depuração de creatinina ao redor de 60-80 ml/min), embora ainda não suficiente para causar aumento dos níveis séricos de creatinina. Nestes pacientes, o uso de diuréticos tiazídicos em doses supe-

Tabela II. Associações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Associações	Posologias (mg)
Diurético + Diurético	
Clortalidona + Amilorida	25 + 5
	50 + 5
Espironolactona + Hidroclorotiazida	50 + 50
Furosemida + Amilorida	40 + 10
Furosemida + Espironolactona	20 + 100
Furosemida + Triantereno	40 + 50
Hidroclorotiazida + Amilorida	25 + 2,5
	50 + 5
Hidroclorotiazida + Triantereno	50 + 50
Inibidor adrenérgico + Diurético	
Ação central + Diurético	
α-metildopa + Hidroclorotiazida	250 + 25
	250 + 15
Reserpina + Clortalidona	0,25 + 50
Reserpina + Dihidralazina + Hidroclorotiazida	0,1 + 10 + 10
β-bloqueador + Diuréticos	
Atenolol + Clortalidona	25 + 12,5
	50 + 12,5
	100 + 25
Bisoprolol + Hidroclorotiazida	2,5 + 6,25
	5 + 6,25
	10 + 6,25
Metoprolol + Hidroclorotiazida	50 + 25
	100 + 12,5
	100 + 25
Metoprolol ZOK* + Hidroclorotiazida	100 + 12,5
Pindolol + Clopamida	10 + 5
Propranolol + Hidroclorotiazida	40 + 25
	80 + 25
Bloqueadores do receptor AT_1 + Diurético	
Candesartana + Hidroclorotiazida	8 + 12,5
	16 + 12,5
Ibersartana + Hidroclorotiazida	150 + 12,5
	300 + 12,5
Losartana + Hidroclorotiazida	50 + 12,5
	100 + 25
Olmersartana + Hidroclorotiazida	20 + 12,5
	40 + 12,5
	40 + 25
Telmisartana + Hidroclorotiazida	40 + 12,5
	80 + 12,5
Valsartana + Hidroclorotiazida	80 + 12,5
	160 + 12,5
	160 + 25
Inibidores da ECA + Diuréticos	
Benazepril + Hidroclorotiazida	5 + 6,25
	10 + 12,5
Captopril + Hidroclorotiazida	50 + 25
Cilazapril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5
Enalapril + Hidroclorotiazida	10 + 25
	20 + 12,5
Fosinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5
Lisinopril + Hidroclorotiazida	10 + 12,5
	20 + 12,5
Perindopril + Indapamida	4 + 1,5
Ramipril + Hidroclorotiazida	5 + 12,5

(Continua)

Tabela II. Associações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil *(Continuação)*

Associações	Posologias (mg)
Bloqueadores dos canais de cálcio + β-bloqueador	
Nifedipino + Atenolol	10 + 25
	20 + 50
Anlodipino + Atenolol	5 + 25
	5 + 50
Bloqueadores dos canais de cálcio + Inibidores da ECA	
Anlodipino + Benazepril	2,5 + 10
	5 + 10
	5 + 20
Anlodipino + Enalapril	2,5 + 10
	5 + 10
	5 + 20
Anlodipino + Ramipril	2,5 + 5
	5 + 5
	10 + 5
Manidipino + Delapril	10 + 30
Bloqueadores dos canais de cálcio + Bloqueadores do receptor AT_1	
Anlodipino + Losartana	2,5 + 50
	5 + 100
Anlodipino + Valsartana	5 + 80
	5 + 160

riores a 12,5 mg/dia tem sido associado a maior risco de disfunção renal, que se torna ainda mais evidente quando o diurético é utilizado em associação com outro fármaco que pode diminuir a filtração glomerular, como os β-bloqueadores.

Inibidores adrenérgicos

Ação central

Atuam estimulando os receptores α-2-adrenérgicos pré-sinápticos (α-metildopa, clonidina e guanabenzo) e/ou os receptores imidazolidínicos (moxonidina, rilmenidina) no sistema nervoso central, reduzindo o tônus simpático. A eficácia anti-hipertensiva desse grupo de medicamentos como monoterapia é, em geral, discreta. Essas drogas podem ser úteis em associação com medicamentos de outras classes terapêuticas, particularmente quando existem evidências de hiperatividade simpática. A experiência favorável para o binômio materno-fetal recomenda a α-metildopa como medicamento de escolha para tratamento da hipertensa grávida.

Entre os efeitos indesejáveis, destacam-se aqueles decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual, sendo a freqüência um pouco menor com os inibidores

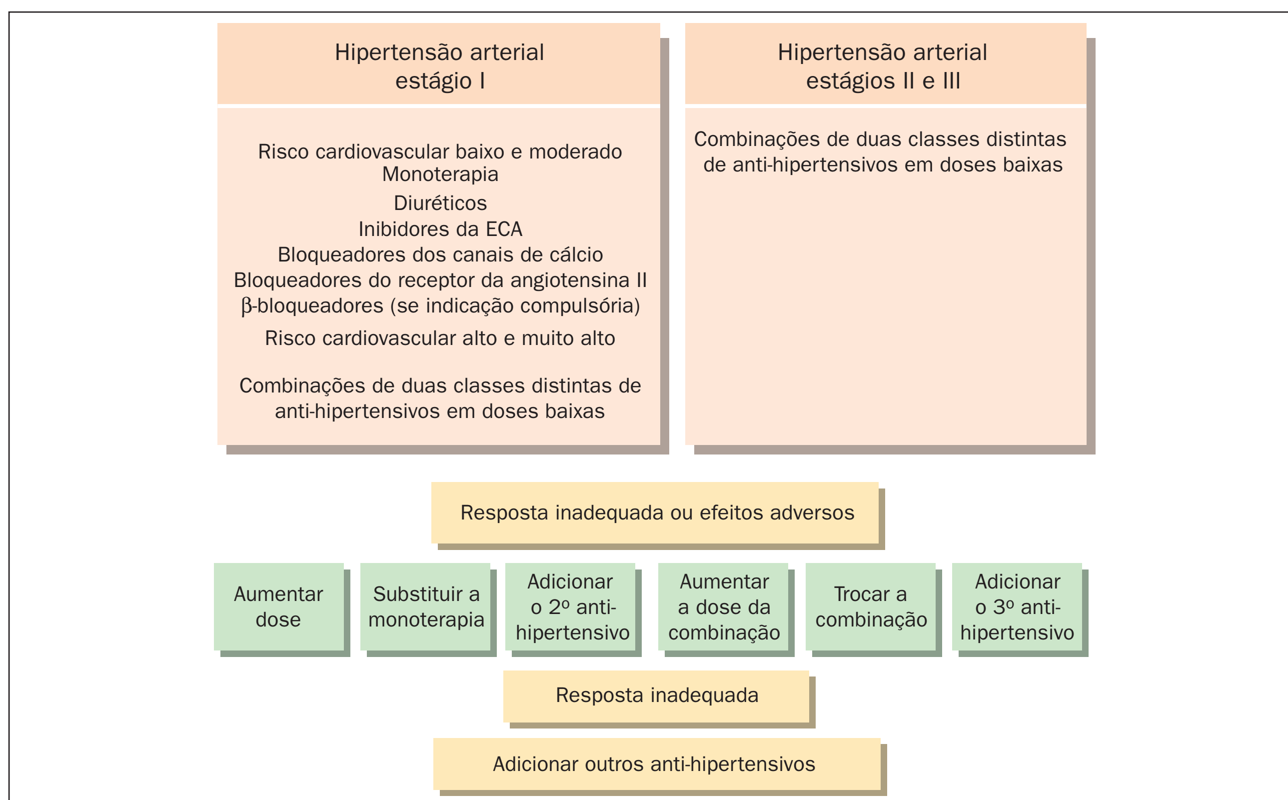


Figura 1. Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial.

de receptor imidazolidínicos. Especificamente com a α-metildopa, podem ocorrer ainda, com pequena freqüência, galactorréia, anemia hemolítica e lesão hepática. A α-metildopa é contra-indicada na presença de disfunção hepática. No caso da clonidina, destaca-se a hipertensão rebote, quando da suspensão brusca da medicação.

α-1-bloqueadores

Apresentam baixa eficácia como monoterapia, devendo ser utilizados em associação com outros anti-hipertensivos. Podem induzir o aparecimento de tolerância farmacológica, que obriga o uso de doses crescentes. Têm a vantagem de propiciar melhora do metabolismo lipídico (discreta) e da urodinâmica (sintomas) de pacientes com hipertrofia prostática. Os efeitos indesejáveis mais comuns são: hipotensão postural (mais evidente com a primeira dose), palpitação e, eventualmente, astenia. No estudo ALLHAT, a comparação de um α-bloqueador, a doxazosina, com o diurético clortalidona, resultou em maior ocorrência de eventos cardiovasculares, especialmente a insuficiência cardíaca congestiva, no grupo que usou a doxazosina,[32] reforçando assim a idéia de que α-1-bloqueadores não são drogas de primeira linha para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica.

β-bloqueadores

O mecanismo anti-hipertensivo, complexo, envolve diminuição do débito cardíaco (ação inicial), redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Os β-bloqueadores são eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido também comprovada sua eficácia na redução da morbidade e mortalidade no pós-infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca.[3-5,10] Eles constituem a primeira opção na hipertensão arterial associada à doença coronária, ou às arritmias cardíacas de alta freqüência e para a prevenção secundária do infarto do miocárdio. Entretanto, a eficiência de redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso tem sido questionada por metanálises recentes[8,9] especialmente no tocante ao acidente vascular cerebral e em pacientes idosos. Assim, as diretrizes atuais questionam o emprego do β-bloqueador como primeira linha para o hipertenso, reservando o seu uso preferencial para as situações já citadas.[3,5] Os β-bloqueadores também apresentam efeitos adjuvantes, sendo úteis no tratamento de pacientes com enxaqueca. Entre as reações indesejáveis dos β-bloqueadores destacam-se: broncoespasmo, bradicardia excessiva (inferior a 50 bpm), distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesa-

delos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Do ponto de vista metabólico, podem diminuir a sensibilidade à insulina, acarretando intolerância a glicose, diabete melito,[27,33-35] hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol. O impacto sobre o perfil lipídico é relacionado à dose e à seletividade do β-bloqueador, sendo menos intenso com o uso de pequenas doses e com os β-bloqueadores cardiosseletivos. β-bloqueadores de última geração, tais como carvedilol e nebivolol (este último ainda não disponível no mercado brasileiro), parecem ser desprovidos dos efeitos metabólicos adversos. A suspensão brusca dos β-bloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, especialmente em hipertensos que apresentavam previamente ao tratamento cifras pressóricas muito elevadas. Os β-bloqueadores são formalmente contra-indicados em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença vascular de extremidades.

Vasodilatadores diretos

Os medicamentos desse grupo, como a hidralazina e o minoxidil, atuam diretamente sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com conseqüente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. Em conseqüência da vasodilatação arterial direta, eles promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contra-indica seu uso como monoterapia, devendo ser associados a diuréticos e/ou simpatolíticos.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A ação anti-hipertensiva dos bloqueadores dos canais de cálcio decorre da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares. Promovem vasodilatação predominantemente arterial. Não obstante o mecanismo final comum, esse grupo de anti-hipertensivos é dividido em três subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas, benzodiazepinas e diidropiridinas.

São medicamentos anti-hipertensivos eficazes e compravadamente reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.[3-7,11,15,16] Quando comparados a outros anti-hipertensivos, acarretam menor redução nas taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca.[15,16]

No tratamento da hipertensão arterial, deve-se dar preferência ao uso dos bloqueadores dos canais de cálcio com longa duração de ação (intrínseca ou por formulação galênica), não sendo recomendada a utilização de bloqueadores de curta duracão de ação.

Os efeitos adversos desse grupo incluem cefaléia, tontura, rubor facial (mais freqüentes com diidropiridínicos com curta duração de ação) e edema periférico e são dose-dependentes. Mais raramente, podem induzir hipertrofia gengival. Os diidropiridínicos de curta duração de ação acarretam importante estimulação simpática reflexa, deletéria ao sistema cardiovascular. Verapamil e diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. Obstipação intestinal é um efeito indesejável observado principalmente com verapamil.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

O mecanismo de ação dessas substâncias é fundamentalmente dependente da inibição da enzima conversora, bloqueando, assim, a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. Existem, no entanto, evidências de que outros fatores (bradicinina, prostaglandinas) possam estar envolvidos no mecanismo de ação dessas substâncias. Elas são eficazes no tratamento da hipertensão, reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares de pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca, com infarto agudo do miocárdio, especialmente aqueles com baixa fração de ejeção, de pacientes de alto risco para a doença aterosclerótica, e são úteis na prevenção secundária do acidente vascular cerebral.[11-16] Quando administrados em longo prazo, os inibidores da ECA retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética e de outras etiologias.

Entre os efeitos indesejáveis, destacam-se tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, edema angioneurótico). Em indivíduos com insuficiência renal crônica, podem induzir hiperpotassemia. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou com rim único, podem promover redução da filtração glomerular com aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina.

Seu uso em pacientes com função renal reduzida pode ser acompanhado de aumento dos níveis séricos de creatinina. Entretanto, em longo prazo, prepondera o efeito nefroprotetor dessas drogas.

Em associação com diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio, a ação anti-hipertensiva dos inibidores da ECA é magnificada.

Seu uso é contra-indicado na gravidez. Em adolescentes e mulheres jovens em idade fértil, seu emprego deve ser cauteloso.

Bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II

Esses medicamentos antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT_1. Eles são eficazes no tratamento do paciente hi-

pertenso e benéficos para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e isquemia miocárdica. Em pacientes hipertensos com hipertrofia de ventrículo esquerdo tanto de baixo (sem lesão vascular) quanto de alto risco (diabete/lesão vascular), estudo de desfecho com losartana em pacientes hipertensos com hipertrofia de ventrículo esquerdo demonstrou que esse agente proporciona redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares superior à observada com o tratamento com o β-bloqueador atenolol e, em especial, na incidência do acidente vascular cerebral. Recentemente, um estudo com candesartana demonstrou que esses agentes podem ser úteis no tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. Além disso, os bloqueadores do receptor AT_1 são reconhecidamente nefro e cardioprotetores no paciente diabético tipo 2 com nefropatia estabelecida e incipiente.[7,15,16,18,19,36-42] Além disso, em estudo de desfecho com candesartana, losartana e valsartana, observou-se que o tratamento com esses agentes se acompanhou de menor incidência de novos casos de diabete, sugerindo a possibilidade de prevenção do estabelecimento do diabete melito tipo 2.[7,27,31,34,42] A eficácia anti-hipertensiva dos bloqueadores do receptor da angiotensina II também é magnificada pela associação com diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio.

Apresentam excelente perfil de tolerabilidade, e os raros efeitos colaterais relatados são tontura e, menos freqüentemente, reação de hipersensibilidade cutânea (*rash*). As precauções para seu uso são semelhantes às descritas para os inibidores da ECA.

O esquema terapêutico indicado para cada paciente deve como premissa ser suficiente para que se alcance o objetivo primário do tratamento medicamentoso, isto é, reduzir os níveis de pressão para valores iguais ou inferiores às metas estabelecidas pelas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de acordo com a classificação do risco cardiovascular desse paciente. Portanto, a escolha do esquema terapêutico é orientada pela meta da pressão arterial a ser alcançada.

Diferentes ensaios clínicos e metanálises recentes têm demonstrado que na média os anti-hipertensivos usados em monoterapia e na sua dose habitual promovem uma redução da pressão sistólica entre 10 e 15 mmHg e da diastólica entre 5 e 8 mmHg.[43] Aumentos da dose do anti-hipertensivo em monoterapia em geral promovem um ganho adicional ao redor de 20% na redução da pressão arterial, atingindo deste modo reduções da pressão sistólica entre 12 e 18 mmHg e da diastólica entre 6 e 10 mmHg.[43] Assim, atualmente sugere-se que se o valor da pressão sistólica for superior a 20 mmHg e/ou da diastólica for superior a 10 mmHg da meta indicada para o paciente de acordo com a sua estratificação do risco cardiovascular, que já se inicie o tratamento medicamentoso com uma combinação de dois anti-hipertensivos, uma vez que é remota a chance de um esquema anti-hipertensivo em monoterapia permitir que se alcance a meta de redução da pressão arterial indicada para este paciente.[5] Assim, discutiremos as possíveis estratégias terapêuticas dividindo os pacientes em estágio 1 com risco cardiovascular baixo e moderado, estágio 1 com risco cardiovascular alto e muito alto, e estágios 2 e 3 em conjunto.

Hipertensão arterial estágio 1 com risco cardiovascular baixo e moderado

Com base nas últimas diretrizes para tratamento da hipertensão arterial, pacientes hipertensos estágio 1 e com risco cardiovascular estratificado como baixo a moderado e portanto com meta de redução da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg poderão iniciar o tratamento medicamentoso com fármacos em monoterapia. Os medicamentos preferenciais para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial são diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II.[3-5] O tratamento medicamentoso deve ser individualizado e a escolha inicial do medicamento, como monoterapia, deve basear-se no mecanismo fisiopatogênico predominante, nas características individuais, nas doenças associadas, nas condições socioeconômicas e na capacidade de o(s) medicamento(s) influir(em) sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. Com base nos resultado de metanálises recentes que apontam que os β-bloqueadores apresentam menor capacidade de proteção cardiovascular que os demais anti-hipertensivos,[8,9] estes fármacos não são mais considerados como de primeira linha para o tratamento anti-hipertensivo em monoterapia e são reservados para uso em situações compulsórias, tais como em pacientes com infarto prévio do miocárdio, coronariopatia clinicamente manifesta, arritmias cardíacas de alta freqüência.

A dose do medicamento como monoterapia pode ser ajustada até que se consiga redução da pressão arterial a um nível considerado satisfatório para cada paciente, inferior a no mínimo 140/90 mmHg. Estudo recente de metanálise que avaliou cerca 354 ensaios clínicos com anti-hipertensivos em cerca de 40 mil pacientes hipertensos indica que o aumento da dose de um fármaco em monoterapia aumenta em cerca de 20% a redução dos níveis tensionais, ao passo que a combinação do fármaco inicial com um outro medicamento de classe diferente, ambos em meias doses, proporciona um aumento de cerca de 56% na redução dos níveis tensionais.[43] Mais ainda, nesse estudo observou-se que, como esperado, quanto maior a dose, maior a incidência de efeitos adversos especialmente para duas classes de anti-hipertensivos: os diuréticos e os bloqueadores dos canais de cálcio. Diferentemente, a opção pela combinação de dois fármacos em meias doses proporcionou melhor perfil de tolerabilidade com redução da incidência de eventos adversos.[43] Desse modo, a estratégia de combinação de fármacos em meias doses é mais promissora para o alcance da meta de con-

trole da pressão arterial e proporciona melhor perfil de tolerabilidade, favorecendo, desse modo, a adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo crônico.

Quando não ocorrer efeito na dose máxima preconizada, ou se surgirem efeitos indesejáveis, pode-se optar pela substituição do fármaco em monoterapia ou pela combinação de dois ou mais medicamentos. Lembrar que a opção pela substituição do medicamento anti-hipertensivo mantendo a monoterapia não garante que o segundo medicamento escolhido proporcione o adequado controle da pressão arterial, sendo talvez necessárias novas substituições de medicamentos, o que pode retardar o alcance da meta de redução da pressão arterial, mantendo assim o paciente sob risco cardiovascular, ao mesmo tempo em que a constante necessidade de ajustes de doses/troca de medicações pode influenciar negativamente a adesão do paciente ao tratamento.

Hipertensão arterial estágio 1 com risco cardiovascular alto e muito alto

Nos pacientes estratificados como de risco cardiovascular alto e muito alto, a meta é reduzir a pressão para níveis inferiores a 130/85 mmHg (risco alto) ou 130/80 mmHg (risco muito alto). Se o paciente for nefropata com proteinúria superior a 1 g/24 horas, a meta será ainda mais intensa (< 120/75 mmHg). Portanto, mesmo sendo os níveis tensionais classificados como hipertensão arterial estágio 1, já se indica iniciar o tratamento destes pacientes com a combinação de dois fármacos anti-hipertensivos, uma vez que com a monoterapia a chance de alcance das metas estabelecidas é remota. Mais ainda aprendemos através de grandes estudos de desfecho, segundo os quais para pacientes de alto e muito alto risco devemos alcançar a meta da pressão arterial num espaço de tempo relativamente curto (ao redor de seis meses),[7] o que proporciona benefício adicional na redução do risco de eventos cardiovasculares. O emprego de combinações de anti-hipertensivos em baixas doses como estratégia terapêutica inicial é de alta valia para a consecução desse objetivo.[43]

Hipertensão arterial estágios 2 e 3

Segundo evidências de estudos recentes, em cerca de 2/3 ou mais dos pacientes com estágio 2 e praticamente a totalidade daqueles com estágio 3 a monoterapia não foi suficiente para que se atingisse a meta de redução pressórica. Com base nisso e diante da constatação da necessidade de obtenção de controle mais rigoroso das cifras pressóricas, uma vez que a imensa maioria destes pacientes apresenta risco cardiovascular alto e muito alto e portanto com metas de redução da pressão arterial para níveis inferiores a 130/85 mmHg e 130/80 mmHg respectivamente, preconiza-se terapêutica combinada de dois medicamentos anti-hipertensivos, como primeira medida medicamentosa, para estes pacientes. A escolha da combinação deve ser pautada pelos mesmos preceitos já citados para o tratamento do estágio 1. À semelhança do já comentado para pacientes em estágio 1 de alto e muito alto risco cardiovascular, também para pacientes em estágios 2 e 3 é fundamental o alcance da meta de controle da pressão arterial em período de tempo relativamente curto (ao redor de seis meses)[7] para amplificar a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Como já mencionado, o esquema terapêutico instituído para todos os pacientes hipertensos deve procurar conservar a qualidade de vida do paciente, resultando em melhor adesão às recomendações médicas.[44-46] Além disto, existem evidências de que, para o paciente hipertenso com pressão arterial controlada, a associação em baixas doses de ácido acetilsalicílico diminui a ocorrência de complicações cardiovasculares, desde que não haja contra-indicação para seu uso.[6] E, finalmente, a hipertensão arterial encontra-se com freqüência associada a vários fatores de risco cardiovascular, como obesidade, dislipidemias e diferentes graus de distúrbio no metabolismo da glicose, constituintes da síndrome metabólica.[47,48] Desse modo, tornam-se importantes o tratamento e o combate dos fatores de risco associados integrados ao tratamento anti-hipertensivo, visando à máxima redução do risco cardiovascular do paciente hipertenso.[34]

Combinação de medicamentos anti-hipertensivos

As combinações de anti-hipertensivos, visando aumentar a eficácia anti-hipertensiva, devem seguir uma lógica, obedecendo-se à premissa de não se combinar medicamentos com mecanismos de ação similares, à exceção da combinação de diuréticos tiazídicos e de alça com poupadores de potássio. A combinação de medicamentos pode ser feita pelo emprego de fármacos em separado ou de combinações em doses fixas.

As seguintes combinações de classes distintas de anti-hipertensivos são atualmente reconhecidas como eficazes: diuréticos e β-bloqueadores, diuréticos e inibidores adrenérgicos centrais, diuréticos e inibidores da ECA, diuréticos e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II. Dentre estas, as mais freqüentemente utilizadas são aquelas que combinam um diurético com um inibidor da ECA (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), ou um bloqueador dos canais de cálcio combinado também com IECA ou BRA.

Essas combinações também estão disponíveis no mercado em doses fixas. Seu emprego pode ser útil por

simplificar o esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados e facilitando, assim, a adesão ao tratamento.[44-46]

As combinações de um diurético com um β-bloqueador e mesmo de um bloqueador dos canais de cálcio com β-bloqueador devem ser reservadas para situações em que existam indicações compulsórias para o uso de um β-bloqueador, pois como já foi discutido, este último apresenta um efeito considerado apenas como sub-ótimo para a proteção cardiovascular, além de potencialmente promover efeitos deletérios no metabolismo glicídico e lipídico, especialmente quando associado ao diurético. Assim, combinações de um β-bloqueador e um diurético devem ser evitadas sempre que possível em pacientes com distúrbios metabólicos, por exemplo no paciente com síndrome metabólica.

Para os casos de hipertensão resistentes à dupla terapia, pode-se prescrever terapia com três ou mais medicamentos. Nessa situação, o uso de diuréticos é fundamental.

Interação medicamentosa

A possibilidade de interação medicamentosa merece especial atenção nos casos de doença crônica como a hipertensão arterial, para a qual está indicado tratamento com medicamentos de uso contínuo e, muitas vezes, combinações de anti-hipertensivos. Além disso, com freqüência o paciente hipertenso necessita também de outros medicamentos de uso contínuo, para tratamento de doenças associadas e/ou complicações do próprio quadro hipertensivo. Dessa maneira, é importante que o médico conheça as principais interações entre anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que poderão vir a ser prescritos para o paciente hipertenso. É importante salientar que a preocupação da classe médica e dos órgãos governamentais que gerenciam a saúde pública para com o conhecimento da interação entre medicamentos é relativamente recente. Assim, para os anti-hipertensivos lançados mais recentemente, essa possibilida-

Tabela III. Anti-hipertensivos: interações medicamentosas

Anti-hipertensivo	Medicamentos	Efeitos
Diuréticos		
Tiazídicos e de alça	Digitálicos	Intoxicação digitálica por hipopotassemia
	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides	Antagonizam o efeito diurético
	Hipoglicemiantes orais	Efeito diminuído pelos tiazídicos
	Lítio	Aumento dos níveis séricos do lítio
Poupadores de potássio	Suplementos de potássio e inibidores da ECA	Hiperpotassemia
Inibidores adrenérgicos		
Ação central	Antidepressivos tricíclicos	Redução do efeito anti-hipertensivo
β-bloqueadores	Insulina e hipoglicemiantes orais	Redução dos sinais de hipoglicemia e bloqueio da mobilização de glicose
	Amiodarona, quinidina	Bradicardia
	Cimetidina	Reduz a depuração hepática de propranolol e metoprolol
	Cocaína	Potencializa os efeitos da cocaína
	Vasoconstritores nasais	Facilita o aumento da pressão pelos vasoconstritores nasais
	Diltiazem, verapamil	Bradicardia, depressão sinusal e atrioventricular
	Dipiridamol	Bradicardia
	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides	Antagonizam o efeito hipotensor
	Diltiazem, verapamil, β-bloqueadores e medicamentos de ação central	Hipotensão
Inibidores da ECA	Suplementos e diuréticos poupadores de potássio	Hiperpotassemia
	Ciclosporina	Aumento dos níveis de ciclosporina
	Antiinflamatórios esteróides e não-esteróides	Antagonizam o efeito hipotensor
	Lítio	Diminuição da depuração do lítio
	Antiácidos	Reduzem a biodisponibilidade do captopril
Bloqueadores dos canais de cálcio	Digoxina	Verapamil e diltiazem aumentam os níveis de digoxina
	Bloqueadores de H_2	Aumentam os níveis dos bloqueadores dos canais de cálcio
	Ciclosporina	Aumento do nível de ciclosporina, à exceção de amlodipina e felodipina
	Teofilina, prazosina	Níveis aumentados com verapamil
	Moxonidina	Hipotensão
Bloqueadores do receptor AT_1	Moxonidina	Hipotensão com losartana

de tem sido avaliada de forma sistemática, o que nem sempre ocorre com os medicamentos mais antigos. A Tabela III apresenta, de forma sintética, as principais interações medicamentosas dos anti-hipertensivos disponíveis no mercado brasileiro.

Complicações hipertensivas agudas

O encontro de níveis tensionais elevados acompanhados de sintomas caracteriza uma complicação hipertensiva aguda e requer adequada avaliação clínica, que inclui exame físico detalhado e fundoscopia.

As complicações hipertensivas agudas podem ser divididas em urgência e emergência hipertensivas. Nas urgências hipertensivas, os aumentos da pressão arterial, por mais elevados que sejam, não estão associados a quadros clínicos agudos, como obnubilação, vômitos, dispnéia etc.; e, portanto, não apresentam risco imediato à vida ou de dano agudo a órgãos-alvo (exemplos: hipertensão acelerada e hipertensão perioperatória). Nessa situação, o controle da pressão arterial deve ser feito em até 24 horas. Inicialmente, a pressão arterial deve ser monitorizada por 30 min. Caso permaneça nos mesmos níveis, preconiza-se a administração, por via oral, de um dos seguintes medicamentos: diurético, inibidor da ECA, bloqueador dos canais de cálcio, clonidina ou β-bloqueador se indicação compulsória.

Embora a administração sublingual de nifedipina de ação rápida tenha sido amplamente utilizada para esse fim, foram descritos efeitos colaterais graves com esse uso. A dificuldade de controlar o ritmo e o grau de redução da pressão arterial, que, se intensa, pode ocasionar acidentes vasculares, bem como o risco de importante estimulação simpática secundária e a existência de alternativas eficazes e mais bem toleradas torna o uso desse agente (nifedipina de curta duração de ação) não recomendável nessa situação.

As emergências hipertensivas são situações clínicas que demandam uma redução mais rápida da cifra pressórica, em período inferior a uma hora.

Um tipo de emergência hipertensiva é a crise hipertensiva propriamente dita. Essa entidade clínica resulta de uma elevação abrupta da pressão arterial com quebra da auto-regulação do fluxo cerebral e evidências de lesão vascular, resultando em quadro clínico de encefalopatia hipertensiva, lesões hemorrágicas dos vasos da retina e papiledema (hipertensão maligna). Habitualmente, esse quadro é visto com cifras muito elevadas em pacientes com hipertensão arterial sistêmica crônica, ou com cifras mais modestamente elevadas em pacientes com processo hipertensivo mais recente, como eclâmpsia, glomerulonefrites agudas, uso de drogas (cocaína), entre outras.

Um outro tipo de emergência hipertensiva é a presença de níveis tensionais elevados acompanhados de sinais que indicam lesões em órgãos-alvo em progressão, como acidente vascular encefálico, edema agudo de pulmão, síndromes isquêmicas miocárdicas agudas (infarto do miocárdio, crises repetidas de angina etc.) e dissecção aguda da aorta. É importante observar que, em algumas dessas condições, as cifras pressóricas não

Tabela IV. Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas

Medicamentos	Dose	Ação		Efeitos adversos e precauções	Indicações
		Início	Duração		
Nitroprussiato de sódio	0,25-10 μg/Kg/min EV	Imediato	1-2 min	Náuseas, vômitos, intoxicação por cianeto. Cuidado na insuficiência renal e hepática e na pressão intracraniana alta. Hipotensão grave	Maioria das emergências hipertensivas
Nitroglicerina	5-100 μg/min EV	2-5 min	3-5 min	Cefaléia, taquicardia, taquifilaxia, *flushing*, meta-hemoglobinemia	Insuficiência coronária
Hidralazina	10-20 mg EV ou 10-40 mg IM 6/6 h	10-30 min	3-12 h	Taquicardia, cefaléia, vômitos. Piora da angina e do infarto. Cuidado com pressão intracraniana elevada	Eclâmpsia
Metoprolol	5 mg EV (repetir 10/10 min se necessário) até 20 mg	5-10 min	3-4 h	Bradicardia, bloqueio atrioventricular avançado, insuficiência cardíaca, broncoespasmo	Insuficiência coronária Aneurisma dissecante de aorta
Furosemida	20-60 mg (repetir após 30 min)	2-5 min	30-60 min	Hipopotassemia	Insuficiência ventricular esquerda Situações de hipervolemia

necessitam estar muito elevadas, nem terem aumentado abruptamente.

Nesses casos, há risco iminente de morte ou de lesão orgânica irreversível, e os pacientes devem ser hospitalizados e submetidos a tratamento com vasodilatadores de uso intravenoso, como nitroprussiato de sódio, hidralazina, diazóxido e nitroglicerina (ver Tabela IV para medicações e doses preconizadas). Depois de obtida a redução imediata dos níveis da pressão, deve-se iniciar a terapia anti-hipertensiva de manutenção e interromper a medicação parenteral.

A hidralazina tem contra-indicação nos casos de síndromes isquêmicas miocárdicas agudas e de dissecção aguda de aorta, por induzir ativação simpática (com taquicardia e aumento da pressão de pulso). Nessas situações, indica-se o uso de β-bloqueadores e nitroglicerina. Na fase aguda do acidente vascular encefálico, a redução dos níveis tensionais deve ser gradativa e cuidadosa, evitando-se reduções bruscas e excessivas. Estudo recente de desfecho com um bloqueador do receptor AT_1 da angiotensina I, a candesartana em comparação ao placebo demonstrou que o início de terapêutica com esse agente em sobreviventes ainda na fase aguda do acidente vascular cerebral, mantendo-se o tratamento por até 12 meses, reduziu substancialmente o risco de morte e complicações cardiovasculares.[25,26]

É importante ressaltar que é comum a existência de situações de estresse psicológico agudo e síndrome do pânico associadas à presença de níveis de pressão elevados, mas que não caracterizam complicação hipertensiva aguda. Nessa situação, recomenda-se o tratamento agudo do estresse psicológico. A hipertensão arterial deverá ser tratada em ambulatório.

Resumo

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais e de outros fatores agravantes. Assim, os agentes anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento do paciente hipertenso devem permitir não somente a redução dos níveis tensionais, mas também a redução da taxa de eventos mórbidos cardiovasculares fatais e não-fatais. O tratamento medicamentoso visa reduzir os níveis de pressão para valores inferiores às metas estabelecidas de acordo com a estratificação do risco cardiovascular do paciente, isto é: para valores no mínimo inferiores a 140/90 mmHg se o risco cardiovascular for considerado de baixo a moderado; 130/85 mmHg para pacientes com risco cardiovascular alto e 130/80 mmHg para aqueles estratificados como de risco cardiovascular muito alto, respeitando-se as características individuais, a comorbidade e a qualidade de vida dos pacientes. Se o paciente for nefropata com proteinúria superior a 1 g/24 horas, a meta da pressão arterial será ainda mais baixa, isto é, 120/75 mmHg.

Alguns preceitos devem ser observados quando do tratamento do paciente hipertenso como: a) a decisão terapêutica e a escolha do hipotensor devem basear-se na estratificação do risco cardiovascular do paciente e não somente no nível da pressão arterial; b) é necessária e benéfica uma intensa redução da pressão arterial; c) em pacientes de alto risco, uma rápida e eficaz redução da pressão arterial (em 6 meses) modifica o prognóstico; d) a escolha do hipotensor deve levar em conta seus efeitos na síndrome metabólica; e) a adesão do paciente ao tratamento é imprescindível para a obtenção dos benefícios.

Estão disponíveis seis classes de anti-hipertensivos: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II. Qualquer grupo de medicamentos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, pode ser apropriado para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial em pacientes portadores de hipertensão arterial estágio 1 com risco cardiovascular baixo a moderado que não responderam às medidas não-medicamentosas. Convém salientar que os β-bloqueadores devem ser reservados para pacientes com indicação compulsória deste fármaco. Para pacientes com hipertensão arterial estágio 1 mas com risco cardiovascular alto e muito alto e que portanto necessitam de redução mais intensa das cifras tensionais, já está indicado o uso combinado de anti-hipertensivos como primeira medida medicamentosa. Já para pacientes com estágios 2 e 3, as diretrizes nacional e internacionais de tratamento da hipertensão arterial preconizam o uso de associações de medicamentos anti-hipertensivos como terapia inicial.

As seguintes combinações de classes distintas de anti-hipertensivos reconhecidas como eficazes são as mais freqüentemente utilizadas: diuréticos e inibidores da ECA, diuréticos e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II. Essas combinações também estão disponíveis no mercado em doses fixas. Seu emprego pode ser útil por simplificar o esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados, e, desse modo, facilitando a adesão ao tratamento. Em decorrência da consta-

tação de que os β-bloqueadores proporcionam menor proteção cardiovascular ao paciente hipertenso e também pelo potencial de efeitos metabólicos adversos, as combinações de β-bloqueador com bloqueador de canal de cálcio e especialmente de β-bloqueador com diurético têm indicação restrita para as situações de uso compulsório do β-bloqueador, devendo sempre que possível ser evitadas no paciente com distúrbios metabólicos.

O esquema terapêutico instituído para todos os pacientes hipertensos deve procurar conservar a qualidade de vida do paciente, resultando em melhor adesão às recomendações médicas. Além disso, existem evidências de que, para o paciente hipertenso com pressão arterial controlada, a associação em baixas doses de ácido acetilsalicílico diminui a ocorrência de complicações cardiovasculares, desde que não haja contra-indicação para seu uso. Finalmente, com freqüência, a hipertensão arterial encontra-se associada a vários fatores de risco cardiovascular, como obesidade, dislipidemias e diferentes graus de distúrbio no metabolismo da glicose, constituintes da síndrome metabólica. Desse modo, tornam-se importantes o tratamento e o combate dos fatores de risco associados ao tratamento anti-hipertensivo, visando à máxima redução do risco cardiovascular do paciente hipertenso.

Bibliografia

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA 1996; 275:1571.
2. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. Rev. Bras Hipertens 2006; 13(4): 256-312.
4. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure-JNC 7. Hypertension 2003; 42:1206-52.
5. Mancia G, DeBacker G, Dominiczak A, et al. Guidelines for management of arterial hypertension. The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, et al. on behalf of HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
7. Julius S, Kejdelsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE radomized trial. Lancet 2004; 363:2022-31.
8. Calberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-9.
9. Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O. Should , blocker remain a first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005:366:1545-53.
10. Psaty BM, Smith NS, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first line agents: a systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277:739-45.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 228:2981-97.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared on conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension. The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611-6.
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin converting enzyme, ramipril on cardiovascular events on high risk patients. N Engl J Med 2000; 342:145-53.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based-blood pressure-lowering regimem among 6,105 individuals with previous stroke or ischaemic attack. Lancet 2001; 35:1033-41.
15. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE-Inhbitors, calcium antagonists and others blood-pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomized trials. Blood pressure-lowering treatment trialists collaboration. Lancet 2000; 356:1955-64.
16. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 march 2003. J Hypertens 2003; 21:1055-76.
17. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin –converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N E J Med 2003; 348:583-92.
18. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
19. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:1004-10.
20. Giorgi DMA. Diuréticos. In: Batlouni M, Ramires JAF, ed. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu, 1999, cap 8, p. 117-43.
21. Report of Medical Research Council Working Party of Mild to Moderate Hypertension. Adverse reaction to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet 1981; 2: 539-43.
22. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. Arch Intern Med 1991; 151:2402-8.
23. Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationship of Quality of Life measures to long-term lifestyle and drug treatment in TOMHS Study. Arch Intern Med 1997; 157:638-48.
24. Seldin DW. Diuretic-induced potassium loss. In: Andreucci, ed. Recent advances in diuretic therapy. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982, p. 9-20.
25. Materson BJ. Diuretics, potassium and ventricular ectopy. Am J Hypertens 1997; 10(5-Pt 2): 68S-72S.
26. Wicox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. Semin Nephrol 1999;19(6): 557-68.
27. Plavnik FL, Kohlmann Jr O. Agentes antihipertensivos e efeitos sobre o metabolismo da glicose. Hipertensão 2005, 8(3): 110-3.
28. Plavnik FL, Rodrigues CIS, Ribeiro AB, Zanella MT. Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during di-

uretic therapy. Hypertension 1992; 19(2), suppl II (II-26-II29).
29. Zanella MT, Batista M, Costa CHRM, Kohlmann NEB, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Captopril compared to clorthalidone in the treatment of essential hypertension: effects upon glucose tolerance and serum insulin levels. Arq Bras Cardiol 1996; 67: 47-52.
30. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance in new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004; 43:963-9.
31. Dunder K, Bind L, Zethelius B, et al. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as predictor of myocardial infarction: a population-based cohort study. BMJ 2003; 326:681-5.
32. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. The Antihypertensive anda Lipid-LoweringTreatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-75.
33. Cadaval RAM, Plavnik FL, Kohlmann NEB, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB, Zanella MT. A comparative study of the effects of amlodipine and propranolol on insulin sensitivity in hypertensive patients with android obesity. Eur J Clin Research 1996; 8:289-98.
34. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regime of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
35. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003; 21:1563-74.
36. Schrader J, Rothemeyer M, Luders S, Kollmann K. Hypertension and stroke: rationale behind the ACCESS trial. Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors. Basic Res Cardiol 1998; 93:69-78.
37. Schrader J, Luders S, Kulschewsky A, et al. The ACESS Study, Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. Stroke 2003; 34: 1699-703.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Eng J Med 2001; 345:851-60.
39. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861-9.
40. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:870-8.
41. Trenkwalker P. Potential for antihypertensive treatment with an AT(1)-receptor blocker to reduce dementia in the elderly. J Hum Hypertens 2002;16:S71.
42. Pfeffer MA, Swedberg B, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall Program. Lancet 2003, 362 (9386): 759-66.
43. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. Brit Med J 2003; 326:1427-34.
44. Basile JN. Combination agents as a means of improving adherence and other aspects of the sixth Joint National Committee Report. South Med J 2000; 93:534-6.
45. Dusing R, Weisser B, Mengenden T, Vetter H. Changes in antihypertensive therapy – the role of adverse effects and compliance. Blood Press 1998; 7: 313-5.
46. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23(8): 1296-310.
47. Weber MA, Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. Am J Med 1991; 91:4S-10S.
48. Reaven GM, Lithel H, Landsberg GL. Mechanism of disease hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympatho adrenal system. N Engl J Med 1996; 334:374-82.

Capítulo 7

Emergências Hipertensivas

Marcello Simaro Barduco
Vitor Sergio Kawabata

Pontos-chave

- A hipertensão arterial sistêmica é doença de alta prevalência em todo o mundo ocidental.
- A elevação dos níveis de pressão arterial costuma ser assintomática.
- Estima-se que até 2% dos atendimentos realizados em serviços de emergência sejam decorrentes de alterações da pressão arterial.
- Nas crises hipertensivas, existe risco de desenvolvimento de complicação clínica associada ao aumento abrupto dos níveis pressóricos.
- O manejo clínico das crises hipertensivas vai depender primordialmente do tipo de manifestação que a elevação da pressão arterial está causando no indivíduo.
- As emergências hipertensivas são classificadas em emergências neurológicas (acidente vascular cerebral e encefalopatia hipertensiva), emergências cardiovasculares (insuficiência coronária aguda, infarto agudo do miocárdio, dissecção aguda da aorta e edema agudo de pulmão), emergências com acometimento renal, crise simpática, pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica é doença de alta prevalência em todo o mundo ocidental, incluindo o Brasil (cerca de 30% da população com mais de vinte anos). A elevação dos níveis de pressão arterial costuma ser assintomática, principalmente se ocorre de forma insidiosa, levando a alterações fisiopatológicas adaptativas. Quando, por algum motivo, essa elevação adquire um ritmo abrupto, chegando a suplantar as alterações de forma aguda, surgem alguns sintomas relacionados à desadaptação dos órgãos suscetíveis (chamados órgãos-alvo), que passam a apresentar sofrimento e risco de estabelecimento de lesões definitivas. Isso caracteriza as emergências hipertensivas.

Estima-se que até 2% dos atendimentos realizados em serviços de emergência são decorrentes de alterações da pressão arterial. Fatores como a alta incidência da hipertensão arterial controlada na população de forma inadequada, incluindo os portadores que ignoram a sua condição e os programas de conscientização do risco que a elevação da pressão arterial oferece a seu portador, motivam os pacientes que surpreendem alguma elevação a procurarem ajuda imediata. Outro dado interessante acerca das emergências hipertensivas é que até 27% das emergências médicas se relacionam de alguma forma com a elevação pressórica e 51% dos pacientes internados em serviços de terapia intensiva utilizam pelo menos uma droga hipotensora durante o seu manejo clínico.

Convencionou-se utilizar o termo crise hipertensiva para as elevações inadequadas da pressão arterial, em geral acima de 200 mmHg (alguns autores consideram 180 mmHg) para a pressão sistólica e 110 mmHg para a pressão diastólica. Vale destacar que a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em seu IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, assim como diversas diretrizes internacionais, não se comprometem em estabelecer o valor de corte da pressão arterial para a definição do conceito de crise hipertensiva. De certa forma, é compreensível esse cuidado, já que indivíduos sem antecedentes antigos de hipertensão têm mecanismos adaptativos menos estabelecidos, sendo, portanto, mais suscetíveis a elevações relativamente menores que indivíduos hipertensos de longa data, que tiveram a possibilidade de desenvolver alterações fisiopatológicas que os tornam mais resistentes a elevações pressóricas. É importante comentar que, exatamente por causa dessas adaptações, pacientes hipertensos de longa data são

mais sensíveis a reduções vigorosas da pressão arterial. Portanto, a indicação de atuar na redução da pressão arterial deve ser bastante criteriosa. Não é incomum pacientes procurarem os serviços de emergência relatando sintomas inespecíficos que são relacionados à elevação da pressão arterial. Cabe ao socorrista ter julgamento clínico adequado para não cair na tentação de indicar hipotensores sem a certeza de sua relação causal com o sintoma. É importante a lembrança de que devemos ter como foco do atendimento o paciente como um todo e não a alteração que o mesmo apresenta em determinado momento (no caso, a elevação da pressão arterial).

Para que essas decisões sejam as mais adequadas possíveis, as elevações inadequadas da pressão arterial são, de forma didática, divididas em classificação que passaremos a descrever a seguir.

Epidemiologia

Antes do aparecimento dos anti-hipertensivos, cerca de 7% dos hipertensos apresentavam uma emergência hipertensiva. Ainda hoje, cerca de 1% a 2% dos hipertensos são acometidos, com incidência crescente, apesar de todos os fármacos desenvolvidos nos últimos quarenta anos. A distribuição na população segue a da hipertensão essencial, sendo maior nos idosos, nos negros, e duas vezes mais freqüente em homens que em mulheres.

A mortalidade das emergências hipertensivas em um ano é de 79% se não tratadas, com sobrevida média de 10,5 meses. Esse dado nos dá a dimensão da gravidade da doença.

Classificação

As elevações inadequadas da pressão arterial são divididas inicialmente em duas classes, chamadas crises hipertensivas, quando existe risco de desenvolvimento de alguma complicação clínica associada ao aumento abrupto dos níveis pressóricos, e pseudocrises hipertensivas, quando apesar de se presenciar elevações significativas da pressão arterial, associadas ou não a sintomas relatados pelo paciente, não se pode estabelecer relação causal entre a hipertensão e a manifestação do desconforto.

Essa segunda classe de elevação da pressão arterial, a das pseudocrises, é extremamente comum no ambiente das salas de emergência. A procura de determinado indivíduo por serviço de pronto-atendimento por apresentar cefaléia ou tonturas, decidindo medir sua pressão arterial, surpreendendo-a em níveis elevados, é diariamente vista neste tipo de serviço. A terapia por sintomáticos, na maioria das vezes, é suficiente e a mais indicada no tratamento desses indivíduos. Conforme já citado, as adaptações que os hipertensos crônicos desenvolvem com o tempo os tornam muito sensíveis ao uso de hipotensores potentes, podendo induzir a iatrogenia. É interessante destacar que a relação entre esses sintomas gerais (cefaléia e tontura) como secundários à elevação da pressão arterial, bastante divulgada entre médicos e leigos, não pode ser confirmada em diversos trabalhos que analisaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e o aparecimento das queixas. Causas comuns do desenvolvimento dessas pseudocrises são a interrupção inadequada do uso da medicação hipotensora pelos seus usuários, a utilização de drogas que tenham em sua fórmula vasoconstritores e o estresse emocional.

Em relação às crises hipertensivas, define-se que essa situação é resultante da elevação abrupta e intensa da pressão arterial que representa ameaça à vida ou estabelecimento de lesão definitiva em órgão-alvo. Dentro dessa definição, são ainda separadas duas situações distintas: as emergências e as urgências hipertensivas. Apesar da similaridade das palavras, são entendidas como emergências aquelas situações em que o indivíduo apresenta risco imediato de morte ou de lesão definitiva em órgão-alvo, necessitando de intervenção médica imediata e intensiva. Já as urgências são consideradas aquelas condições em que o indivíduo apresenta elevação pressórica intensa que, apesar de não levar a risco imediato de morte, caso seja dispensada de cuidados médicos poderá comprometer alterações clínicas associadas, como insuficiência coronária ou cardíaca. A atuação sobre o controle pressórico deve ser realizada, porém, de forma menos intensiva, podendo-se estabelecer esse controle em até 24 horas. Alguns autores não reconhecem esta subclassificação das crises hipertensivas, considerando que as urgências são, na verdade, pseudocrises hipertensivas. Eles se baseiam em um estudo clássico, realizado na década de 1960, conhecido como VAS Study, em que pacientes portadores de urgência hipertensiva tratados com placebo não tiveram evolução pior que aqueles tratados com hipotensores em relação a eventos cardiovasculares ou mortalidade.

A Tabela I mostra a classificação das elevações inadequadas da pressão arterial e as principais apresentações relacionadas a elas.

Fisiopatologia das emergências hipertensivas

O motivo pelo qual, em determinado momento, a pressão arterial passa a se elevar de forma abrupta e inadequada não é conhecido, excetuando-se aquelas situações em que está claro o mecanismo que leva à hipertensão, como a retenção hídrica na glomerulonefrite aguda ou o excesso de catecolaminas no abuso de drogas ou no feocromocitoma.

Cerca de metade dos doentes tem controle inadequado da hipertensão ou não aderiu ao tratamento. Já

Tabela I. Classificação da elevação aguda da pressão arterial

Tipo de crise	Apresentação clínica	Tratamento
Emergência hipertensiva	Neurológica: encefalopatia hipertensiva, AVC isquêmico/hemorrágico, hemorragia subaracnóide Cardiovasculares: dissecção aguda de aorta, infarto agudo do miocárdio, edema agudo dos pulmões, pós-operatório de cirurgia cardíaca Renais: glomerulonefrite aguda, crises renais em portadores de doenças do tecido conjuntivo, pós-operatório de transplante renal Hipertensão arterial sistêmica: hipertensão acelerada/maligna Excesso de catecolaminas: feocromocitoma, abuso de cocaína ou fenilefrina, rebote por suspensão de anti-hipertensivos Obstétricas: pré-eclâmpsia, eclâmpsia Patologias cirúrgicas: pós-operatório de cirurgia vascular ou de grande porte, pré-operatório de cirurgia de emergência, queimadura extensa, epistaxe volumosa	Início imediato, preferência por drogas hipotensoras endovenosas passíveis de titulação, visando redução rápida dos níveis pressóricos
Urgência hipertensiva	Elevação importante da pressão arterial em portadores de patologias de risco (insuficiência coronária crônica estável, cardiomiopatia dilatada, insuficiência renal não-dialítica)	Início imediato, possibilidade de uso de drogas por via oral, controle pressórico aceitável em até 24 horas
Pseudocrise hipertensiva	A elevação pressórica, apesar de intensa, não está relacionada a risco de morte, desenvolvimento de disfunção permanente em órgão-alvo ou descompensação clínica	Priorizar o tratamento dos sintomas que motivaram a vinda do paciente ao serviço de emergência

em relação ao mecanismo de desenvolvimento de lesões nos órgãos-alvo, acredita-se que o extravasamento de líquido para o interstício tenha responsabilidade. Os órgãos mais afetados pela hipertensão arterial têm como característica própria a capacidade de auto-regulação de seu fluxo sangüíneo. Variações significativas da medida da pressão arterial não afetam o fluxo local de cérebro, coração e rins pela ação coordenada da musculatura das meta-arteríolas presentes nesses órgãos, que mantêm o fluxo sangüíneo estável para sua perfusão (Figura 1). Ocorre que, em determinados níveis de pressão arterial, existe o esgotamento desse mecanismo protetor e o fluxo local passa a ser excessivo. Dessa forma, acontece o extravasamento de filtrado e edema, prejudicando as funções adequadas do órgão em questão.

Ainda como mecanismo de estabelecimento de lesão de órgão-alvo, a disfunção endotelial resultante da elevação abrupta da pressão arterial seria a responsável pela produção preferencial de tromboxano e endotelina, substâncias vasoconstritoras e que aumentam a adesividade plaquetária, em detrimento da produção de prostaciclinas e óxido nítrico, potentes vasodilatadores. Esse desbalanço local leva a isquemia e lesões definitivas nos órgãos em questão. As hemorragias decorrentes da ruptura da camada endotelial, com conseqüente formação de fibrina perivascular, são surpreendidas no exame de fundo de olho como exsudatos hemorrágicos. Na verdade, essa alteração pode ocorrer em qualquer órgão, sugerindo-se como mais um dos mecanismos de determinação das lesões definitivas dos órgãos-alvo.

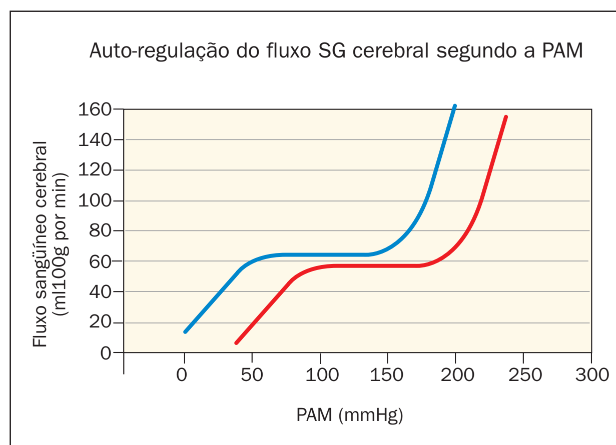


Figura 1. A auto-regulação do fluxo sangüíneo cerebral é controlada por mecanismos vasculares que o mantêm estável em uma grande faixa de variações da pressão arterial média (PAM). Existe tendência ao deslocamento da curva de auto-regulação para a direita nos pacientes hipertensos crônicos (curva vermelha).

Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica completa e minuciosa é uma das mais importantes ferramentas para que não se cometam os erros mais comuns no tratamento das elevações abruptas da pressão arterial. A hipervalorização do quadro, além de levar ao risco de se utilizar recursos mais intensivos que os necessários, expondo o paciente à possibilidade de hipotensão grave, desvia recursos e aumenta os custos de forma inadequada. Deve-se sempre ter em mente que pacientes hipertensos crônicos têm como característica o volume intravascular depletado, seja pelos mecanismos adaptativos de natriurese pressórica, seja pelo uso crônico de diuréticos. Esses pacientes suportam menos drogas hipotensoras, sejam vasodilatadores ou diuréticos. Portanto, a avaliação da condição hidroeletrolítica desses é essencial para que não ocorram complicações no tratamento. Da mesma forma, a timidez no uso de recursos durante o tratamento de condições mais graves por se subestimar a situação clínica do paciente pode expô-lo a risco de morte.

A história clínica deve ser completa, focando inclusive antecedentes mórbidos do paciente, uso de medicações de rotina e das eventuais que possam ter sido consumidas recentemente, abuso de drogas ilícitas e, em especial, as condições cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Os sintomas que motivaram o paciente a procurar o serviço de emergência devem ser explorados de forma adequada, sobretudo quando incluírem queixas de dor torácica, dispnéia ou alterações neurológicas. A Tabela II descreve os sintomas encontrados com mais freqüência em pacientes com crise hipertensiva.

Tabela II. Freqüência dos sinais e sintomas associados a crises hipertensivas (Martin et al., 2004)

Sinais e sintomas	Porcentagem de crise hipertensiva (n = 273)
Cefaléia	44,3
Tonturas	29,3
Dispnéia	16,5
Déficit neurológico	15,7
Dor precordial	11,0
Vômitos	13,9
Parestesias	8,4
Arritmias	7,7
Síncope	2,9
Sonolência	2,5
Coma	0,7
Epistaxe	0,7
Outros	38,0

O exame físico deve se preocupar não apenas com uma medida única da pressão arterial em um dos membros, mas também avaliar o pulso e a pressão arterial nos quatro membros, procurando um diferencial entre as medidas. A ausculta cardíaca deve ser realizada de maneira criteriosa, em local silencioso, de preferência, já que devem ser procurados sopros cardíacos, principalmente relacionados a disfunções da valva aórtica. Da mesma forma, a avaliação pulmonar pela ausculta deve ser realizada, na procura de evidências de congestão pulmonar. Cabe também a pesquisa de sopros na região do abdome, que podem sugerir a presença de estenoses em aorta ou artérias renais. Apesar de não ser comum como primeira manifestação de hipertensão secundária, a emergência hipertensiva pode estar relacionada a doenças renovasculares. O estado neurológico deve ser avaliado de maneira adequada, na tentativa de se valorizar corretamente queixas como parestesias, cefaléia e tonturas, freqüentes nessas condições. Testes de consciência, orientação, sensibilidade e motricidade devem ser realizados. A avaliação do fundo de olho é obrigatória, sobretudo para pacientes que tenham queixas neurológicas e renais.

Com base nos dados encontrados na avaliação clínica inicial, a solicitação de exames complementares pode ser necessária para confirmação diagnóstica. A análise da função renal, dos eletrólitos, do hematócrito e da glicemia pode dar pistas em relação ao comprometimento renal prévio ou ao agravamento dessa condição. O eletrocardiograma está indicado para se definir a presença de cardiopatia prévia, adaptação por meio de hipertrofia miocárdica e isquemia cardíaca atual, e serve também, em alguns casos, como critério de avaliação da efetividade do tratamento, principalmente quando existe insuficiência coronária associada. Cabe também a dosagem de marcadores de necrose miocárdica seriada (CKMB, CPK e troponina). A radiografia de tórax tem suas principais indicações na avaliação da dor torácica e da dispnéia associada a hipertensão arterial grave, para avaliação das alterações de mediastino (dilatação da aorta) e da congestão pulmonar. A tomografia de tórax e o ecocardiograma transesofágico são excelentes métodos para o diagnóstico do comprometimento da aorta. A tomografia computadorizada de crânio ajuda na definição da causa de possível comprometimento neurológico, se esse é secundário a hemorragias intracranianas, infarto cerebral ou edema.

De forma lógica, a indicação de um ou outro exame deverá obedecer a critérios clínicos baseados na avaliação inicial, e deve servir para confirmar ou afastar alguma suspeita diagnóstica. Não se pode aceitar que todos esses exames complementares sejam pedidos de maneira indiscriminada para todos os pacientes que procurem o serviço de emergência por causa de elevações intensas na pressão arterial. A Tabela III cita os exames solicitados com mais freqüência e suas indicações.

Tabela III. Exames complementares utilizados na avaliação das crises hipertensivas

Exame	Indicação
Laboratório clínico	Avaliação da função renal, estado hidroeletrolítico, presença de doença prévia que comprometa o tratamento (insuficiência renal crônica, diabete melito etc.)
Eletrocardiograma	Avaliação de cardiopatia prévia, isquemia miocárdica associada à elevação da pressão arterial, hipertrofia miocárdica secundária à hipertensão arterial sistêmica
Marcadores de necrose miocárdica	Avaliação de comprometimento isquêmico do miocárdio
Radiografia de tórax	Avaliação do mediastino (dilatação da aorta por dissecção aguda) e de congestão pulmonar
Tomografia do tórax com contraste	Avaliação da aorta (suspeita de dissecção aguda da aorta)
Ecocardiografia transesofágica	Avaliação da aorta (suspeita de dissecção aguda de aorta) e de disfunção segmentar miocárdica (insuficiência coronária)
Tomografia de crânio sem contraste	Avaliação de sangramentos intracranianos, infarto cerebral prévio e edema cerebral

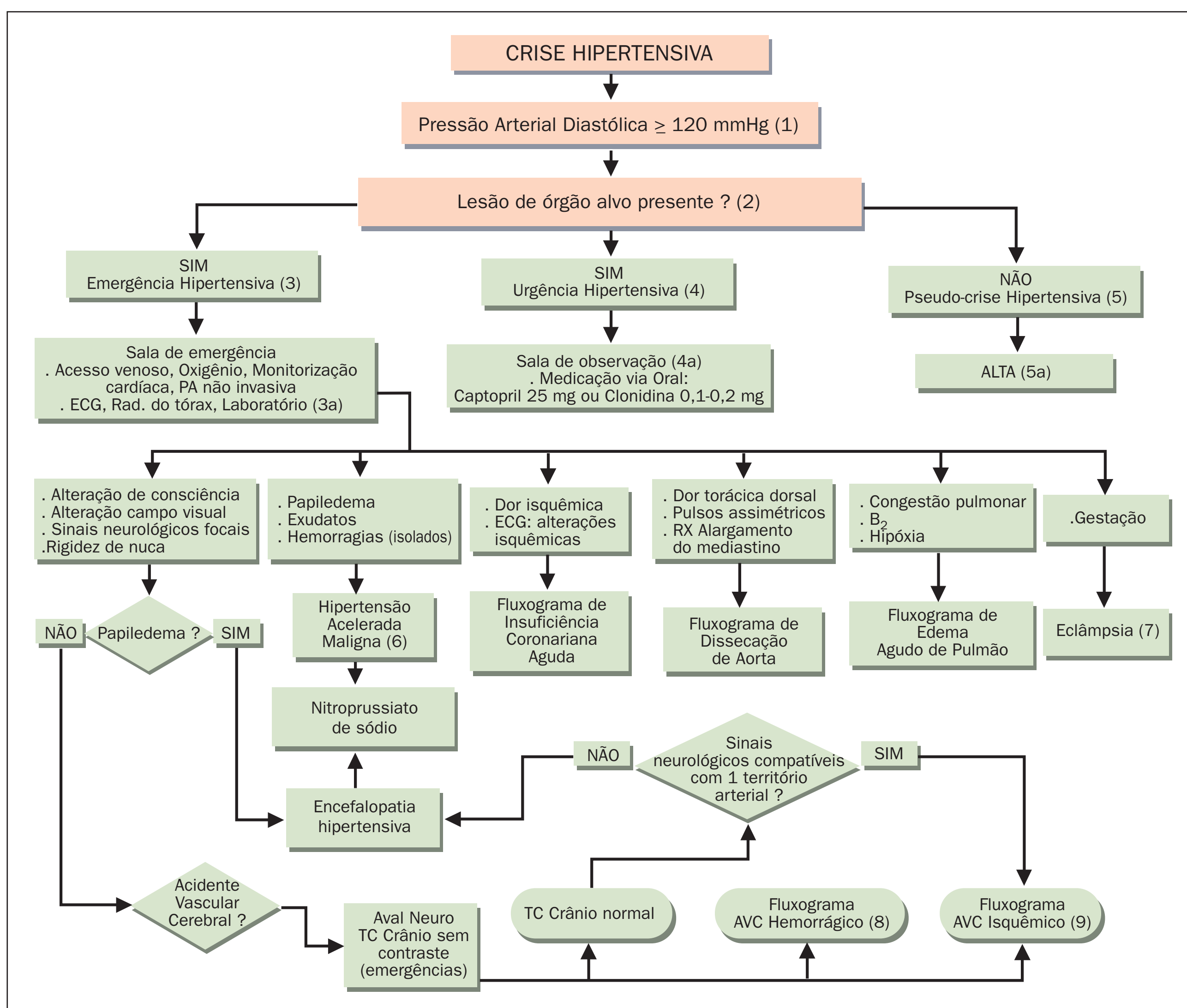


Figura 2. Fluxograma do atendimento das crises hipertensivas.

Manejo clínico

O manejo clínico das crises hipertensivas vai depender primordialmente do tipo de manifestação que a elevação da pressão arterial está causando no indivíduo. É natural entender que a indicação de drogas e o controle clínico e laboratorial devem ser adequados a cada condição clínica específica. A Figura 2 define um esquema de tratamento adequado baseado em fluxograma de atendimento.

Exatamente pelas características específicas do tratamento de cada uma das apresentações consideradas emergências hipertensivas, passaremos a discutir individualmente sua abordagem.

Emergências hipertensivas

Emergências neurológicas

Acidente vascular cerebral (AVC)

A hipertensão arterial é uma das condições que aumentam o risco de desenvolvimento de AVC de forma significativa. No momento da isquemia cerebral, a pressão arterial se eleva de forma a aumentar o fluxo sangüíneo cerebral, na tentativa de melhorar a perfusão local e diminuir a repercussão da falta de nutrientes. Cerca de 80% dos pacientes portadores de AVC isquêmico agudo têm, na chegada ao hospital, elevação significativa da pressão arterial. Esse estado tende a reverter nos dias subseqüentes à internação, sendo que apenas 30% dos pacientes manterão níveis elevados da pressão arterial após dez dias do evento. Na verdade, a elevação da pressão arterial nessa situação garante um fluxo mínimo de sangue, o que pode manter viável parte da zona chamada de penumbra. Dessa forma, a redução da pressão arterial por meio de drogas hipotensoras pode causar extensão da isquemia para essa área, ampliando a região do infarto cerebral. Não existem evidências conclusivas de que a atuação na pressão arterial no intuito de trazê-la a níveis normais seja adequada para esses casos. Existem autores que até questionam se não seria necessário elevar os níveis pressóricos, visando aumentar a perfusão da área infartada. Alguns desses estudos utilizaram volume e drogas vasoativas para elevar a pressão arterial média para 130 a 140 mmHg, mantendo a pressão sistólica abaixo de 200 mmHg, com melhora neurológica em 20% a 40% dos pacientes. Aceita-se, atualmente, a intervenção no sentido de reduzir a pressão arterial apenas nos casos de AVC isquêmico em que os níveis de pressão sistólica atinjam 220 e 120 mmHg para a pressão diastólica. A exceção se refere à intenção de se utilizar trombolíticos, quando obrigatoriamente a pressão arterial não pode exceder 185 x 110 mmHg, e naquelas situações em que o AVC ocorra de modo concomitante a complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio ou dissecção aguda de aorta. Nessas situações, o que determinará o nível ótimo a ser atingido será a doença cardiovascular.

O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou de antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina tem sido descrito como importante na prevenção secundária de eventos cardiovasculares ou novos eventos cerebrovasculares, com redução de mortalidade nos doze meses subseqüentes. Ao que parece, seu efeito protetor independe da sua ação como hipotensor, já que não existem diferenças significativas entre grupos tratados com essas drogas no que diz respeito aos níveis da pressão arterial. Os estudos Progress e Access apóiam a indicação do uso precoce dessas classes de hipotensores já na fase aguda do AVC.

Em resumo, a decisão de se atuar no controle da pressão arterial nos portadores de AVC isquêmico agudo deve ser bastante ponderada, basear-se nas condições clínicas do momento do paciente e na intenção da utilização de agentes trombolíticos para seu tratamento. Os *guidelines* da American Heart Association preconizam o uso de labetalol ou nicardipina. No Brasil, a opção pelo nitroprussiato de sódio parece ser a mais sensata, uma vez que tem início de ação rápida e pode ser titulado até a dose ideal. Deve-se procurar atingir redução de no máximo 25% dos níveis iniciais da pressão arterial (não permitir jamais que a pressão diastólica fique abaixo de 110 mmHg se for iniciada medicação hipotensora) e manter atenção em relação a alterações do padrão neurológico, já que seu uso determinará a perda do mecanismo de controle do fluxo sangüíneo cerebral. A utilização de antagonistas dos receptores da AT1 e dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina parece apresentar benefícios na prevenção secundária e deve ser considerada no tratamento de manutenção desses casos.

Nos casos de AVC hemorrágico, com freqüência ocorre uma hipertensão reflexa pela hipertensão intracraniana. Os níveis elevados de pressão arterial são necessários para manter a perfusão do sistema nervoso central. Não há evidência de que níveis elevados de pressão arterial aumentem o risco de extensão do acometimento neurológico. Até recentemente, acreditava-se que a redução dos níveis pressóricos para valores abaixo de 185 x 110 mmHg era sempre indicada, na intenção de diminuir esse risco de novos sangramentos. Hoje se sabe que reduções abruptas no nível de pressão arterial nas primeiras 24 horas são fatores preditivos independentes de mortalidade nesses pacientes. O controle da pressão arterial é recomendado apenas em níveis pressóricos superiores a 200 mmHg de pressão sistólica e 110 mmHg de pressão diastólica, ou pressão arterial média maior que 130 mmHg. No exterior, a nicardipina é o fármaco de escolha. No Brasil, a utilização cuidadosa de nitroprussiato de sódio é a alternativa mais adequada para esses casos.

Encefalopatia hipertensiva

A encefalopatia hipertensiva ocorre por causa do esgotamento do mecanismo de controle do fluxo sangüíneo cerebral nos casos de elevação abrupta da pressão arterial. Fica, portanto, fácil entender porque os pacientes mais suscetíveis a essa situação são os indivíduos jovens e aqueles que não têm história antiga de hipertensão, já que o deslocamento da curva-controle de fluxo sangüíneo cerebral ainda não se desenvolveu nesses indivíduos. Essa condição é vista com mais freqüência em situações de hipertensão secundária à glomerulonefrite aguda ou na pré-eclâmpsia e na eclâmpsia. Sua apresentação clínica clássica inclui a presença de sintomas relacionados a hipertensão intracraniana, como cefaléia, vômitos em jato, rebaixamento do nível de consciência e até convulsões em paciente que apresentem níveis de pressão arterial acentuadamente elevados. A presença de borramento da papila retiniana ao exame de fundo de olho é importante para o diagnóstico. A presença de outras alterações na fundoscopia, como presença de exsudatos, pode sugerir hipertensão acelerada. Uma vez determinado o diagnóstico de encefalopatia hipertensiva, deve-se iniciar imediatamente a utilização de anti-hipertensivos para a doença, não se esquecendo de, uma vez controlada a situação, procurar investigar uma causa para a elevação aguda da pressão (glomerulonefrite aguda, doença renovascular, hipertensão associada a uso de anticoncepcionais, entre outras). Um diagnóstico diferencial importante dessa condição é o abuso de drogas ilícitas de ação central (por exemplo, cocaína). História clínica, presença de taquicardia associada, alterações das pupilas e sinais de venopunção recente podem ajudar no diagnóstico diferencial.

A droga de eleição para o tratamento dessa condição é o nitroprussiato de sódio endovenoso, em infusão contínua. A redução da pressão arterial a ser atingida deve chegar a 25% dos valores iniciais. Deve-se evitar a todo custo o uso de drogas sedativas de ação central para pacientes portadores de emergências hipertensivas com acometimento do sistema nervoso central. Nos casos relacionados a gestação (eclâmpsia), está indicada a hidralazina endovenosa. Todos esses casos devem ser mantidos em unidades de terapia intensiva, com monitorização contínua da pressão arterial e cardíaca, fluxo urinário e avaliações freqüentes do *status* neurológico. Se ocorrerem convulsões, estão indicados os benzodiazepínicos, a fenitoína e os barbitúricos. No exterior, as drogas de escolha são a nicardipina, o labetalol e o fenoldopam.

Emergências cardiovasculares

Insuficiência coronária aguda e infarto agudo do miocárdio

A pressão arterial elevada nas situações de isquemia aguda do miocárdio, com ou sem infarto, deve ser considerada emergência por causa da possibilidade de agravamento da condição pelo aumento do consumo de oxigênio pela musculatura cardíaca. Dessa forma, a redução dos níveis pressóricos deve ser considerada prioridade, e a utilização de medicamentos que tenham ação associada arteriodilatadora e venodilatadora parece ser ideal, uma vez que diminui o risco do desenvolvimento de taquicardia reflexa. Por esse motivo, o uso da nitroglicerina endovenosa em infusão contínua destaca-se como escolha. Da mesma forma, visando a redução da pressão e a diminuição do consumo de oxigênio pela redução da freqüência cardíaca, os β-bloqueadores endovenosos estão indicados. Os mais utilizados em nosso meio são o metoprolol (ampolas de 5 mg) e o propranolol (ampolas de 1 mg), que devem ser administrados por via endovenosa lentamente, podendo-se repetir a infusão por até três vezes, enquanto não se atingir o objetivo estabelecido para pressão arterial e freqüência cardíaca. O esmolol em infusão contínua de 50 a 300 μg/kg/min, com dose de ataque de 0,5 a 1,9 mg/kg/min, é uma excelente alternativa de β-bloqueador. Outra medida medicamentosa que não pode ser esquecida é a utilização de sedativos da dor, como a morfina. A diminuição do desconforto e da ansiedade, associada a venodilatação por ação direta da droga, traz redução da pressão arterial e conseqüente diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Deve-se lembrar sempre que a trombólise, se indicada, só pode ser realizada quando o paciente estiver minimamente controlado em relação à pressão arterial, ou seja, é aconselhável que esse procedimento não seja realizado em pacientes extremamente hipertensos pelo risco de sangramento intracraniano.

Dissecção aguda da aorta

A dissecção aguda da aorta é considerada a apresentação mais grave de todas as emergências hipertensivas por causa de sua alta mortalidade. É muito raro que essa doença se apresente sem hipertensão arterial grave e aguda. A delaminação da camada íntima para dentro da luz por causa da necrose médio-cística da aorta é responsável por diversos sintomas (Figura 3). O mais associado a essa condição é a dor torácica lancinante, com freqüência descrita como "em rasgar", irradiada para o dorso. A presença de sopro cardíaco de insuficiência aórtica sugere o acometimento da porção ascendente da aorta e da válvula. Dependendo do grau de disfunção imposto à válvula, podemos ter diferentes níveis de manifestação de insuficiência cardíaca aguda. Como a dissecção tende a avançar, pode acometer a origem de ramos importantes da aorta, como coronárias, carótidas, mesentéricas e renais, causando manifestações diferentes dependendo do ramo acometido. Em casos mais complicados, a dissecção pode atingir a origem do pericárdio, inundando de sangue o saco pericárdico e levando a tamponamento cardíaco.

O tratamento específico dessa condição leva em conta a origem da delaminação, as complicações decorrentes do acometimento valvar e dos ramos da aorta, sendo comum a necessidade de correção cirúrgica nesses casos. Em relação ao manejo da hipertensão, é essencial que os níveis de pressão arterial sejam reduzidos com rapidez e mantidos baixos, uma vez que a tensão exercida pelo sangue bombeado nas paredes da aorta é um dos determinantes mais importantes da evolução da dissecção. O uso de vasodilatadores diretos potentes, como o nitroprussiato de sódio, é indicado. A taquicardia reflexa que pode ocorrer deve ser prevenida previamente com a infusão de β-bloqueadores, até que se atinjam níveis seguros de freqüência cardíaca. Essa associação costuma ser eficiente. A manutenção de níveis extremamente baixos de pressão arterial (100 mmHg de pressão sistólica) pode ser ideal, com a cautela de se observar se a hipotensão não agrava a isquemia produzida por essa doença em outros órgãos. Pela característica de bloqueador adrenérgico α e β, o labetalol é o fármaco de escolha no exterior. A utilização de sedativos potentes, como a morfina, também é indicada.

Edema agudo de pulmão

A elevação abrupta da pressão arterial causa aumento súbito e intenso da pós-carga ventricular, causando insuficiência cardíaca aguda e conseqüente congestão pulmonar. Essa condição é muito mais freqüente naqueles pacientes que já são portadores de disfunção miocárdica importante e naqueles que sofrem de insuficiência renal crônica. Hipertensos crônicos e coronariopatas que possam apresentar insuficiência cardíaca diastólica também são suscetíveis a essa situação. O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos de dispnéia intensa associada a crepitação pulmonar, taquipnéia, ortopnéia e, eventualmente, estase jugular. A ausculta cardíaca pode revelar sopros cardíacos antigos, sobretudo de insuficiência mitral, presença de terceira bulha e galope. O paciente pode se apresentar cianótico, pálido e sudoréico, mostrando grande ativação adrenérgica. Exames complementares que devem ser considerados são o eletrocardiograma, que pode revelar sinais de cardiopatia prévia, a radiografia de tórax, para avaliação do nível da congestão pulmonar, a dosagem de eletrólitos e de uréia e creatinina para determinação do estado renal do paciente. A monitorização cardíaca associada à da pressão arterial e da saturação de oxigênio deve ser imediatamente disponibilizada, assim como a complementação de oxigênio. Drogas mais comumente utilizadas com sucesso nessas condições são os diuréticos de alça, a nitroglicerina endovenosa e a morfina, que causarão aumento da capacidade do território venoso, diminuindo a congestão pulmonar, o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. A utilização de dispositivos de pressão positiva no tratamento do edema agudo de pulmão é adequada em quaisquer situações. Nos pacientes portadores de insuficiência renal grave que não respondam a diuréticos de forma adequada, pode-se considerar o uso de nitroprussiato de sódio, mantendo-se atenção especial aos sinais de intoxicação por tiocianato, até que esteja disponível a realização de ultrafiltração.

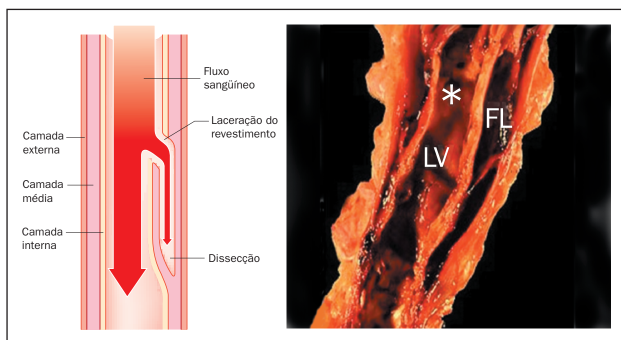


Figura 3. Esquema didático do mecanismo de dissecção de aorta, mostrando a laceração da camada íntima e a formação da falsa luz pela necrose mediocística da íntima (esquerda). Foto de estudo anatomopatológico de dissecção de aorta, mostrando a luz verdadeira (LV) e a falsa luz (FL) (direita).

Emergências com acometimento renal

A hipertensão arterial é extremamente comum em pacientes portadores de insuficiência renal, e, com freqüência, causa agravamento dessa condição. Os pacientes renais crônicos devem ser considerados grupo de risco para o desenvolvimento de emergências hipertensivas por causa da hipervolemia que é encontrada habitualmente nesse grupo. Pacientes que apresentem antecedente de diabete melito há mais de dez anos têm maior risco de serem portadores de insuficiência renal crônica. O tratamento nessa condição deve incluir vasodilatadores diretos, como a hidralazina e diuréticos de alça. Quando não houver efetividade, pode-se considerar o uso de nitroprussiato de sódio até que se consiga realizar diálise. No exterior, as drogas de escolha são a nicardipina e o fenoldopam.

A hipertensão arterial acelerada ou maligna tem como principal órgão-alvo o rim. Os níveis continuamente altos da pressão arterial (muitas vezes acima de 140 mmHg de pressão diastólica) levam a necrose vascular fibrinóide, arterosclerose hiperplásica e, por fim, nefroesclerose. Além disso, a natriurese pressórica induzida pelos altos valores da pressão arterial causam ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando a lesão endotelial e isquemia local. Portanto, a função renal tende a ser comprometida com rapidez nessa condição. A presença de papiledema ou de exsudatos ao exame de fundo de olho são marcadores im-

portantes da doença (Figura 4). Ainda são comuns estreitamentos arteriolares, engurgitamento venoso e hemorragias. Existe relação marcadamente definida com tabagismo. As manifestações clínicas mais freqüentes dessa doença são cefaléia, confusão mental, vômitos, oligúria, sinais de uremia, entre outros. As alterações laboratoriais encontradas são a elevação dos níveis de uréia, proteinúria, hematúria, hipocalemia e hiponatremia, além de anemia microangiopática. O eletrocardiograma pode mostrar sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas, padrão de *strain* e, em alguns casos, infarto antigo. O tratamento deve ser iniciado com o paciente internado, com drogas vasodilatadoras diretas, porém não obrigatoriamente endovenosas. O prognóstico desses pacientes pode ser bastante reservado se não for instituído tratamento eficaz (sobrevida de apenas 10% a 20% em um ano). Esta situação melhora intensamente com o controle adequado da pressão arterial (sobrevida de até 80% no mesmo período). Um dos marcadores prognósticos mais importantes dessa doença é a creatinina sérica. Quando seu valor está abaixo de 1,5 mg/dl, a sobrevida em cinco anos é estimada em 96%. Quando seu valor ultrapassa esse nível, a sobrevida cai para 65% no mesmo período.

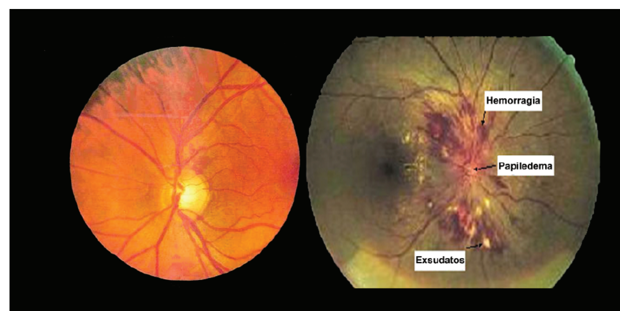


Figura 4. Fundo de olho normal (à esquerda) e de portador de hipertensão arterial sistêmica maligna, com presença de papiledema, exsudatos e hemorragia (à direita).

Crise simpática

O abuso de cocaína, o uso de drogas simpatomiméticas, a suspensão abrupta da medicação hipotensora (sobretudo β-bloqueadores e clonidina) e, mais raramente, o feocromocitoma são exemplos de emergências hipertensivas associadas à elevação dos níveis circulantes de substâncias adrenérgicas. Os achados mais comuns dessas condições, além da elevação da pressão arterial, são a taquicardia, a sudorese, a cefaléia, o rubor facial, entre outros. O tratamento específico pode incluir nicardipina, fenoldopam, verapamil ou fentolamina, associados com benzodiazepínicos. Outra alternativa é o uso de β-bloqueadores que diminuirão a resposta dos receptores às substâncias simpatomiméticas circulantes, com exceção ao abuso de cocaína. A utilização de β-bloqueadores exclusivos libera a ação direta da droga sobre os β-receptores, causando taquicardia intensa e possível comprometimento isquêmico miocárdico.

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A elevação da pressão arterial em pacientes gestantes sem antecedentes de hipertensão a partir da vigésima semana pode se relacionar com o desenvolvimento dessas doenças. O achado de proteinúria no exame de urina (3 g em 24 horas) e o de edema periférico são comuns. Os níveis pressóricos admitidos como valorizáveis nessas condições são de 140 × 90 mmHg. É mais freqüente em primigestas e, quando não tratadas de forma adequada, podem evoluir para acometimento do sistema nervoso central com desenvolvimento de confusão mental, convulsões e coma. O tratamento da doença hipertensiva específica da gestação previne essa evolução catastrófica. Poucos são os agentes hipotensores que podem ser utilizados sem restrições durante a gestação. A alfametildopa costuma ser utilizada como medicamento inicial. Todos os outros medicamentos não estão isentos de efeitos deletérios sobre o feto. De toda forma, podem ainda ser utilizados com cautela os bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina), os β-bloqueadores (de preferência o pindolol, que tem atividade β-adrenérgica seletiva) e os diuréticos tiazídicos. Estão contra-indicados os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores AT1.

Quando nos deparamos com condições de extrema gravidade, uma opção de tratamento, considerada extremamente drástica, é a interrupção da gestação. Essa decisão deve ser analisada em conjunto pelo clínico e pelo obstetra e costuma ser deixada para o último caso. O tratamento medicamentoso da hipertensão na eclâmpsia inclui a hidralazina 5 mg endovenosa, administrada em pequenos *bolus* a cada vinte minutos até o controle da hipertensão. A nicardipina e o labetalol têm menos efeitos adversos e são mais tituláveis. Pode-se também utilizar o verapamil 20 mg diluído em soro glicosado 5% contínuo. Nos casos de desenvolvimento de hiper-reatividade neurológica, utiliza-se de forma associada o sulfato de magnésio endovenoso.

Urgências hipertensivas

O tratamento da elevação da pressão arterial em salas de emergência deve ser realizado apenas nas situações em que essa alteração trouxer risco de morte ou de desenvolvimento de lesão irreversível em órgãos-alvo. Cabe também a intervenção nos níveis pressóricos se esses não representarem risco imediato, mas se mostrarem como potencialmente deletérios a algumas condições prévias do paciente, como insuficiência cardíaca,

insuficiência coronária ou insuficiência renal. Nessas situações, o manejo da alteração pressórica deve ser realizado com drogas por via oral, e a diminuição da pressão arterial pode ser realizada de forma mais lenta. Cabe comentar que a utilização de drogas por via sublingual não tem comprovação científica quanto a sua segurança, com exceção dos nitratos sublinguais.

Toda vez que se administrar uma droga hipotensora a um determinado paciente, deve-se ter em mente o potencial efeito deletério que pode se seguir, pela queda inadequada dos níveis pressóricos. Portanto, a decisão de se prescrever uma droga hipotensora a um indivíduo que procura o serviço de emergência por elevação de sua pressão arterial deve ser muito bem ponderada. Muitas vezes, não é fácil convencer o paciente de que não deve receber qualquer hipotensor naquele momento porque ele não apresenta sinais de risco. Contudo, a opção por medicar um paciente para tratar a sua pressão arterial no pronto-atendimento não é adequada. Muitos desses pacientes são hipertensos crônicos, possuem volume intravascular depletado e a ação de diuréticos ou vasodilatadores poderá trazer hipotensão sintomática e risco de complicações como AVC isquêmico e infarto agudo do miocárdio. É importante destacar que o uso da nifedipina sublingual, que foi extremamente difundido no meio médico há alguns anos como tratamento de eleição de urgências hipertensivas, por ser de fácil administração e de efeito rápido e seguro, mostrou-se deletério em diversos estudos que o avaliaram. Não apresenta ação mais rápida que outros vasodilatadores, não é melhor absorvida que pela via oral e não se mostra segura, estando associada a diversos casos de complicações graves relacionadas a hipotensão, como AVC e insuficiência renal aguda. Desta forma, esse meio de utilização da droga deve ser proscrito do arsenal terapêutico.

Medicamentos para o manejo das crises hipertensivas

É bastante lógico que, com a existência de drogas que tenham efeitos hemodinâmicos diferentes, possamos escolher qual é aquela que melhor se apresenta para o tratamento de uma manifestação específica das crises hipertensivas. A escolha de qual substância será utilizada deve, portanto, basear-se na origem do problema e no mecanismo pelo qual a elevação pressórica leva àquela condição clínica.

No exterior, a disponibilidade de fármacos mais modernos e seguros como nicardipina, labetalol, fenoldopam e, em breve, clevidipina torna mais fácil o manuseio desses doentes. No Brasil, temos que nos adaptar aos fármacos disponíveis em nosso meio.

Na maioria das situações classificadas como emergências hipertensivas, a opção pelo nitroprussiato de sódio é segura e deve ser utilizada. Esse vasodilatador tem ação direta sobre a musculatura lisa de ambos os territórios vasculares (arterial e venoso), início de ação rápido e meia-vida extremamente curta, o que o torna o hipotensor ideal em diversas situações que requerem controle preciso da pressão arterial. Suas principais contra-indicações estão relacionadas ao fenômeno de roubo de fluxo que pode induzir nos casos de insuficiência coronária e ao acúmulo do metabólito tiocianato, tóxico, que se concentra principalmente em pacientes portadores de comprometimento da função renal. As manifestações mais comuns de toxicidade pelo nitroprussiato de sódio são hipotensão, náusea, vômito, confusão mental e convulsão.

Os β-bloqueadores são drogas que têm espaço no tratamento de determinadas condições relacionadas às emergências hipertensivas, principalmente nas síndromes coronárias agudas e nos casos de dissecção aguda de aorta. Com seu efeito cronotrópico e inotrópico negativo, essa classe de drogas garante menor consumo de oxigênio pelo miocárdio isquêmico e diminui a tensão na parede da aorta, reduzindo a área do miocárdio sob risco de infarto e a progressão da delaminação da aorta. As principais contra-indicações ao seu uso se relacionam com broncoespasmos em pacientes portadores de doenças pulmonares e descompensação de cardiomiopatas dilatadas. A insuficiência vascular periférica também pode ser agravada com o uso desses medicamentos. São drogas que têm o potencial de causar bloqueios do sistema de condução do estímulo cardíaco, culminando com o bloqueio atrioventricular total.

Os diuréticos de alça têm indicação no tratamento de condições que cursem com aumento evidente da volemia, como o edema agudo de pulmão e as emergências hipertensivas relacionadas à disfunção renal. Os efeitos colaterais dessas drogas são relacionados à depleção de volume e à hipocalemia, devendo ser evitados nessas condições.

Outras drogas, como o captopril e a clonidina, têm indicações específicas, principalmente no tratamento das urgências hipertensivas. Suas características e as de outros hipotensores são descritas nas Tabelas IV e V.

Resumo

O manejo clínico das emergências hipertensivas necessita, antes de mais nada, do bom senso do socorrista. A correta avaliação da situação em que se encontra o paciente e do risco ao qual ele se encontra exposto devido à elevação da pressão arterial é que vão determinar a necessidade de intervenção com hipotensores. Existe uma tendência bastante forte de se preocupar demais com os níveis pressóricos e se esquecer dos riscos que a prescrição de anti-hipertensivos pode trazer. O termo crise hipertensiva é por demais utilizado nas salas

Tabela IV. Principais drogas utilizadas no tratamento de crises hipertensivas

Fármaco	Classe	Início de ação	Dose	Via	Principais indicações	Efeitos adversos
Furosemida	Diurético	5-15 minutos	20-40 mg (para IRC podem ser usadas doses maiores)	EV	Edema agudo de pulmão	Depleção de volume, hipocalemia
Nitroprussiato	Vasodilatação	Imediato	0,25 a 10 μg/kg/min	EV	Encefalopatia hipertensiva, dissecção da aorta	Náusea, vômito, convulsões
Nitroglicerina	Vasodilatação	2-5 minutos	5 a 100 μg/min	EV	Insuficiência coronária	Cefaléia, vômitos
Hidralazina	Vasodilatação	10-20 minutos	10-20 mg a cada 20 minutos	EV	Eclâmpsia	Taquicardia reflexa
Enalaprilato	IECA	10-15 minutos	1,25-2,5 mg a cada 6 horas	EV	Insuficiência ventricular esquerda	Piora da função renal
Captopril	IECA	15 minutos	6,25-50 mg	VO	Insuficiência ventricular esquerda	Piora da função renal
Clonidina	β-agonista central	30 minutos-2 horas	0,2 mg inicial, repetir 0,1 mg/h até 0,8 mg	VO	Urgências hipertensivas	Sonolência, rebote com suspensão abrupta
Nifedipina	Bloqueio de canais de cálcio	10-15 minutos	10 mg	VO	Urgências hipertensivas	Taquicardia, hipotensão
Propranolol	β-bloqueador	5-10 minutos	1 mg, repetir até três vezes	EV	Insuficiência coronária, dissecção da aorta	Bradicardia, bloqueio atrioventricular total, broncoespasmo
Metoprolol	β-bloqueador	5-10 minutos	5 mg, repetir até três vezes	EV	Insuficiência coronária, dissecção da aorta	Bradicardia, bloqueio atrioventricular total, broncoespasmo
Esmolol	β-bloqueador	60 segundos	*Bolus*: 0,5-1,0 mg/kg Manutenção: 50-300 μg/kg/min		Insuficiência coronária, dissecção da aorta	Bradicardia, bloqueio atrioventricular total, broncoespasmo, náusea, *flushing*, dor no local da infusão

EV: endovenosa; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; VO: via oral.

Tabela V. Principais drogas utilizadas no tratamento de crises hipertensivas não-disponíveis no Brasil

Fármaco	Classe	Início de ação	Dose	Via	Principais indicações	Efeitos adversos
Fenoldopam	Bloqueadores do receptor de dopamina	5 minutos	0,1 μg/kg/min Adicionais de 0,05-1,0 μg/kg/min até 1,6 μg/kg/min	EV	Acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, encefalopatia, insuficiência renal	Náusea, cefaléia, *flushing*
Nicardipina	Bloqueadores dos canais de cálcio	5-15 minutos	5 mg/h Aumento de 2,5 mg/h a cada 5 minutos até 15 mg/h	EV	Todas, exceto insuficiência coronária	Cefaléia, tontura, náusea, *flushing*, edema, taquicardia
Fentolamina	β-bloqueador	5 minutos	*Bolus* 1-5 mg até 15 mg	EV	Crise simpática	*Flushing*, tontura, náusea, taquicardia
Labetalol	β-bloqueador	2-5 minutos	*Bolus* 20 mg Bolus repetidos 20-80 mg Infusão: 2 mg/min. Máximo: 300 mg em 24 horas	EV	Todas, exceto edema agudo de pulmão, disfunção sistólica e insuficiência renal	Bradicardia, bloqueio atrioventricular total, broncoespasmo, hipotensão, tontura, náuseas, parestesias

EV: endovenosa.

de emergência e as condutas decorrentes podem ser deletérias. Devemos estar sempre atentos a um dos princípios da medicina que determina, antes de tudo, não prejudicar. A maior parte dos pacientes que procuram os serviços de pronto-atendimento tem condições de ser orientada apenas a procurar tratamento ambulatorial, não sendo necessárias intervenções medicamentosas, que em última análise estarão trazendo um novo risco, inexistente até então, que é a hipotensão sintomática com hipoperfusão cerebral e renal.

Bibliografia

1. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises. Chest 2007;131:1949-62.
2. Slama M, Modeliar SS. Hypertension in the intensive care unit. Curr Opin Cardiol 2006;21:279-87.
3. Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM. Acute hypertensive emergencies in pregnancy. Crit Care Med 2005; 33:S307-12.
4. Constantinine E, Linakis J. The assessment and management of hypertensive emergencies and urgencies in children. Pediatr Emerg Care 2005; 21:391-6.
5. IV Diretriz Brasileira de Hipertensão. Ver Bras Hipertens 2002; 4:359-408.
6. Zampaglione B, Pascale C, et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996; 27:144-7.
7. Kruszewski P, Bieniaszewski L, et al. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with blood pressure elevation. J Hypertens 2000; 18:437-44.
8. Nobre F, Lemos D, Miranda MCC, et al. Correlations between symptoms reported in activity diaries and blood pressure (BP) variations found by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Am J Hypertens 2003: 1657A.
9. Veterans' Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967; 202:1028-34.
10. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. A systematic review of the literature. J Gen Intern Med 2002; 17:937-45.
11. Braunwald E, Zipes DP Libby P, et al. Systemic hypertension: therapy. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. W.B. Saunders Company, 2005.
12. Nobre F, Geleilete TJM, Coelho EB. Urgências e emergências hipertensivas. In: Nobre F, Serrano Jr CV. Tratado de cardiologia – SOCESP. Barueri: Manole, 2005.
13. Olmos RD, Martins HS. Hipertensão arterial sistêmica: abordagem inicial. In: Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências clínicas – abordagem prática. Barueri: Manole, 2005.
14. Barduco MS. Emergências hipertensivas. In: Schettino G, Cardoso LF, Mattar Júnior J, Torggler Filho F. Paciente crítico – diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2006.

Capítulo 8

Hipertensão Secundária

Luiz Aparecido Bortolotto
José Nery Praxedes

Pontos-chave

- A prevalência de hipertensão secundária na população adulta em geral é de aproximadamente de 5 a 10%.
- As doenças parenquimatosas renais primárias são consideradas a primeira causa de hipertensão secundária, sendo responsável por cerca de 3-4% dos casos de hipertensão em adultos.
- O principal mecanismo da hipertensão nas doenças renais está relacionado com a perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, sendo, portanto, volume-dependente.
- A insuficiência renal crônica é um fator independente de risco cardiovascular que cresce progressivamente com a perda da função renal, sendo a mortalidade de pacientes em hemodiálise crônica, em cerca de 60% relacionada a causas cardiovasculares.
- A fisiopatologia da hipertensão renovascular está centralizada na ativação do sistema renina-angiotensina, na retenção de sódio e volume e na interação destes dois mecanismos com outros sistemas pressores.
- Deve-se indicar tratamento intervencionista para correção da estenose da artéria renal nas seguintes condições: hipertensão refratária ao tratamento clínico incluindo 3 classes terapêuticas (uma delas diurético), insuficiência cardíaca congestiva por miocardiopatia hipertensiva, edema pulmonar agudo de repetição e insuficiência renal progressiva.
- O melhor exame para o diagnóstico de feocromocitoma é a dosagem de metanefrina plasmática livre, que tem melhor sensibilidade e especificidade que outras análises de catecolaminas plasmáticas ou urinárias.

Este capítulo aborda as principais causas identificáveis de hipertensão arterial, as quais devem ser pesquisadas sobretudo no paciente com hipertensão arterial resistente e naqueles pacientes que apresentam características clínicas sugestivas da presença da causa secundária. Dentre as causas, destacaremos as mais prevalentes e que apresentam maior importância para o clínico, em especial o cardiologista na sua prática diária, como a nefropatia primária, a hipertensão renovascular, o hiperaldosteronismo primário e a síndrome de apnéia obstrutiva do sono.

Introdução

Hipertensão arterial secundária é uma forma de hipertensão arterial potencialmente curável, dependendo de detecção precoce e abordagem específica, que possam determinar resultados antes dos efeitos mórbidos da hipertensão prolongada. As causas e os métodos de detecção são diferentes; entretanto, uma estratégia comum na seqüência da investigação, a partir da suspeita clínica até a comprovação diagnóstica e o tratamento, pode otimizar a detecção, o diagnóstico e o tratamento com menor custo e maior benefício.

A prevalência de hipertensão secundária na população adulta, em geral, é de aproximadamente de 5% a 10%. Entretanto, algumas formas têm se mostrado mais prevalentes, nos últimos anos, em grupos populacionais específicos, merecendo destaque a doença renovascular por aterosclerose em decorrência de maior longevidade e envelhecimento da população, e o hiperaldosteronismo primário pela mudança de paradigmas de rastreamento. Em termos individuais, detectar e tratar hipertensão secundária significa livrar-se de uma perspectiva de vida de permanente controle medicamentoso e não-medicamentoso e da convivência com os riscos e as conseqüências mórbidas da hipertensão. Em termos populacionais, levando em conta a alta pre-

valência da hipertensão arterial na população em geral, esses percentuais podem significar um contingente de alguns milhões de pacientes, parte dos quais pode ser resgatada das filas dos centros de atendimento primário e secundário, nos quais demandam o custo médico e social das complicações e dos efeitos incapacitantes da hipertensão sistêmica.

Detectar e tratar hipertensão secundária são algumas das tarefas médicas que mais requerem entrosamento e colaboração entre diferentes disciplinas e serviços de uma instituição. É, portanto, uma tarefa multidisciplinar que requer a participação de clínicos gerais, de profissionais de atendimento primário, de especialistas clínicos, especialistas em métodos diagnósticos, de intervencionistas e de cirurgiões. A detecção precoce pode determinar o resultado do tratamento e exige de todo médico que lida com pacientes hipertensos buscar permanentemente indícios de hipertensão secundária: ter em mente, indagar, examinar, destacar e investigar, em cada paciente, as evidências que possam indicar um possível portador.

Diagnosticar hipertensão arterial não é tarefa difícil. Difícil é encontrar a parcela de hipertensos secundários camuflados entre os hipertensos essenciais dos quais não se distinguem facilmente. Muitos serão triados e poucos detectados. Portanto, a triagem da hipertensão secundária deve ser conduzida visando a reduzir trabalho e custos, iniciando-se com anamnese e exame físico direcionados e minuciosos, seguidos de uma avaliação diagnóstica mínima, de baixo custo, mas que possa incorporar e ampliar a investigação dos indícios clínicos. Podem ser selecionados, para investigação específica, aqueles com maior probabilidade, escolhendo-se testes disponíveis com maior sensibilidade e especificidade para cada situação, com maior probabilidade de acerto e que possam resultar no diagnóstico correto e no tratamento mais adequado.[1]

Neste capítulo abordaremos algumas das principais formas de hipertensão secundária.

Hipertensão e doenças renais

Conceito

Hipertensão e função renal estão intimamente relacionadas, podendo a hipertensão ser tanto a causa como a conseqüência de uma doença renal. Hipertensão arterial, nas formas maligna ou acelerada, sabidamente pode determinar um quadro grave de lesão renal, de natureza microvascular caracterizada por proliferação miointimal ou necrose fibrinóide, a *nefroesclerose maligna* que pode levar, com grande freqüência, em pouco tempo, se não tratada, a um quadro de insuficiência renal crônica terminal (IRCT). A hipertensão arterial crônica, não-maligna, pode também determinar um quadro de lesão renal, igualmente de natureza microvascular, caracterizado por arteriosclerose hialina, porém de evolução lenta e menos agressiva, conhecida como *nefroesclerose benigna*, mas que pode levar a insuficiência renal crônica terminal.[2-5] Embora em incidência porcentualmente reduzida, as formas maligna e benigna de nefroesclerose em conjunto denominadas *nefroesclerose hipertensiva*, dada a alta prevalência de hipertensão arterial na população geral, determinam, em números absolutos, um importante contingente de portadores de disfunção renal, identificado em nosso meio como a segunda causa, após a nefropatia diabética, de pacientes iniciando hemodiálise, anualmente, conforme dados do Ministério da Saúde (DATASUS).

As doenças parenquimatosas renais primárias, por sua vez, são consideradas a primeira causa de hipertensão secundária, sendo responsáveis por cerca de 3% a 4% dos casos de hipertensão em adultos. Elas incluem glomerulopatias primárias e secundárias, doença renal policística, nefropatia do refluxo, nefropatias tubulointersticiais etc.[2,6]

Doença renal crônica: definição e classificação

Doença renal crônica (DRC) define-se por lesão renal, em período igual ou superior a três meses, caracterizada por alterações estruturais ou funcionais dos rins, com ou sem redução da taxa de filtração glomerular (RFG), manifestadas por alterações patológicas ou indícios de lesão renal em exames de sangue, de urina ou de imagens.

Insuficiência renal crônica (IRC) apresenta ritmo de filtração glomerular (RFG) < 60 ml/min/1,73 m^2, por três meses ou mais com ou sem lesão renal.

Independentemente da causa, a IRC é classificada em estágios com base no nível do RFG (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação da insuficiência renal crônica

Estágio	RFG ml/min/1,73 m^2	Definição
1	≥ 90	Lesão renal com RFG normal ou aumentado
2	60 – 89	Lesão renal com redução leve do RFG
3	30 – 59	Redução moderada do RFG
4	15 – 29	Redução severa do RFG
5	< 15 ou diálise	Falência renal

RFG: Ritmo de filtração glomerular

Prevalência

A hipertensão arterial está presente na maioria das doenças renais; entretanto, sua prevalência é variável entre as diferentes formas de doença renal conforme mos-

tra a Tabela I. Sabe-se que essa prevalência de hipertensão, determinada por ocasião da detecção da doença renal, aumenta progressivamente à medida que a função renal vai deteriorando, de tal forma que na fase terminal ou dialítica de insuficiência renal crônica a quase totalidade dos nefropatas é de hipertensos. Em algumas formas de doenças renais, como nas glomerulopatias, a hipertensão arterial, além de um dado clínico de suspeita diagnóstica, é também um marcador de atividade e evolução, tendo, portanto, um caráter prognóstico.[2,6]

Tabela I. Prevalência de hipertensão arterial nas nefropatias crônicas

Doença	Hipertensão (%)
Glomerulopatias	
Glomeruloesclerose segmentar e focal	75-80
Glomerulonefrite membranoproliferativa	65-70
Nefropatia diabética	65-70
Glomerulonefrite membranosa	40-50
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	35-40
Nefropatia por IgA	30
Lesões mínimas	20-30
Doença renal policística	60
Nefrite intersticial crônica	35

Fisiopatologia

O principal mecanismo da hipertensão nas doenças renais está relacionado com a perda progressiva da capacidade renal de excretar sódio, sendo, portanto, volume-dependente. Entretanto, vários outros mecanismos podem estar envolvidos. A síntese renal de substâncias vasoativas estaria desequilibrada pela maior produção de vasoconstritores, como renina-angiotensina, e diminuição de vasodilatadores, como prostaglandinas, calcicreínas e lípides neutros da medula renal. A elevada sensibilidade a sal e o aumento da resistência periférica podem estar relacionados a níveis elevados do fator digoxina-símile endógeno, inibidor da sódio/potássio-ATPase, desencadeados pela retenção volêmica. Alterações na função endotelial podem envolver a síntese do óxido nítrico prejudicada pelo acúmulo de inibidores naturais da NO sintase, derivados metilados da L-arginina (dimetil e monometil-arginina assimétrica – ADMA e AMMA), que normalmente são eliminados pelos rins. Embora controversas, existem evidências de que a endotelina possa também ter participação na hipertensão secundária a nefropatias.[2,6]

Diagnóstico

A investigação diagnóstica deve procurar indicadores renais e sistêmicos. Exame de urina (bioquímica e sedimento), proteinúria quantitativa, avaliação da função renal (creatinina sérica ou depuração – *clearance* – da creatinina endógena) e imagens renais (ultra-sonografia, urografia excretora ou cintilografia renal) podem determinar a natureza da doença e o grau de comprometimento da função renal. Eventualmente, métodos adicionais, como microalbuminúria, uretrocistografia miccional, tomografia ou biópsia renal podem ser necessários.

A combinação desses exames é importante, tendo como base o exame de urina e a medida da função renal do hipertenso provável nefropata.

A ultra-sonografia é superior à urografia excretora, pois, mesmo em estágios avançados de insuficiência renal, tem condições de fazer avaliações estruturais do rim, como suas dimensões e espessura do córtex, sua definição e ecogenicidade, sem a utilização de contrastes nefrotóxicos. Pode também avaliar o potencial de recuperação da doença renal, além de detectar cistos, cálculos, tumores, hidronefrose e assimetrias com a mesma eficiência. A uretrocistografia miccional pode diagnosticar um refluxo vesicoureteral.

Alguns exames sorológicos específicos, como a pesquisa de auto-anticorpos, sorologia para certos agentes infecciosos e virais, hemoglobina glicada, eletroforese de proteínas séricas ou imunoeletroforese, permitem avançar na etiologia ou identificar doenças sistêmicas com comprometimento renal, como diabete, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípide, mieloma, doenças de cadeias leves, hepatites B e C, AIDS etc. A pesquisa de anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) é de grande sensibilidade no diagnóstico das vasculites necrosantes pauci-imunes como a granulomatose de Wegener, doença de Chung-Strauss e na forma microscópica da poliarterite nodosa. Em mulheres jovens com antecedentes de fenômenos embólicos ou perdas fetais repetidas, a pesquisa de anticoagulante lúpico e anticardiolipina tem grande precisão na identificação da síndrome antifosfolípide.[7] Nos diabéticos, principalmente no tipo I, a dosagem da microalbuminúria é um excelente marcador do aparecimento da nefropatia que, com grande freqüência, se acompanha de hipertensão arterial. A biópsia renal é fundamental em muitos casos para definir o diagnóstico e orientar o tratamento.[2,6]

A detecção precoce da lesão renal é muito importante já que pequenas elevações da creatinina sérica podem significar perda significativa da função renal, e o tratamento pode estabilizar ou retardar a evolução da maioria das doenças renais. Nesse aspecto a determinação do *clearance* de creatinina, ou sua estimativa por meio de fórmulas é mais precisa do que a simples dosagem da creatinina sérica.[2]

Tratamento

Independentemente do fato de a hipertensão causar doença renal ou vice-versa, está bem determinado hoje que a hipertensão é o principal fator para a progressão

da doença renal e para o agravamento progressivo da insuficiência renal crônica. Sabe-se, porém, que insuficiência renal crônica é um fator independente de risco cardiovascular, que cresce progressivamente com a perda da função renal, sendo a mortalidade de pacientes em hemodiálise crônica em cerca de 60% relacionada a causas cardiovasculares. Mesmo pacientes em estágios mais precoces de IRC têm risco aumentado, pois podem associar os riscos "tradicionais" (hipertensão, diabete, dislipidemias) com os não-tradicionais, como proteinúria e redução do RFG. Por esse motivo, a principal ação utilizada com o objetivo de lentificar a progressão da insuficiência renal é a diminuição da pressão arterial. Para tanto, todas as diferentes classes de anti-hipertensivos são efetivas, sendo muitas vezes necessária a associação de vários anti-hipertensivos. No entanto, tem sido demonstrado que os agentes inibidores do sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) são mais eficazes do que as outras classes de anti-hipertensivos, principalmente em diabéticos, mas também em não-diabéticos. O efeito renoprotetor dos IECA pode ser devido à sua ação glomerular de causar vasodilatação da arteríola eferente, com conseqüente queda da pressão intraglomerular, um dos principais determinantes da esclerose glomerular e da excreção protéica.[2,8-11]

Algumas orientações sobre abordagem da hipertensão arterial e uso de anti-hipertensivos na DRC das Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica são mostradas a seguir:

O tratamento anti-hipertensivo na IRC tem como objetivos: reduzir a pressão arterial, reduzir o risco cardiovascular em pacientes com DRC e hipertensão, e reduzir o ritmo de progressão da doença renal em pacientes com hipertensão e sem hipertensão.

O tratamento anti-hipertensivo deverá ser coordenado com outras medidas terapêuticas para reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Combinações fixas podem ser usadas para manutenção ou no início do tratamento se PAS > 20 mmHg acima da meta.

Medidas dietéticas e outras mudanças de estilo de vida – Recomendações para adultos adaptando os componentes da dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) para estágios da DRC.

Recomendações de estilo de vida para redução do risco cardiovascular: redução (IMC ≥ 25 kg/m^2) e manutenção (IMC < 25 kg/m^2) do peso. Exercícios e atividade física (30 minutos por dia, na maioria dos dias da semana), redução do consumo de álcool e abandono do fumo.

Tratamento farmacológico: uso de anti-hipertensivos na doença renal crônica (Tabela II).

Uso de IECA e BRA na doença renal crônica – IECA e BRA devem ser usados em doses moderadas a elevadas como nos estudos controlados. IECA e BRA podem ser usados como alternativa um do outro. Pacientes tratados com IECA ou BRA devem ser monitorados para hipotensão, queda do RFG e hiperpotassemia. Na maioria dos pacientes IECA ou BRA podem ser mantidos se a queda do RFG, em quatro meses, for < 30% do basal e K sérico até < 5,5 mEq/l. Os IECA e BRA não devem ser usados no segundo e terceiro trimestres da gestação e em pacientes com antecedente de angioedema. Usar com cautela na estenose de artéria renal, evitando o uso na estenose bilateral ou de rim único.

Uso de diuréticos na doença renal crônica – A maioria dos pacientes com doença renal crônica deve ser tratada com um diurético.

Tabela II. Tratamento anti-hipertensivo nas nefropatias crônicas

Tipo de doença renal	Meta de controle da PA (mmHg)*	Agentes preferidos para proteção renal	Outros agentes para atingir a meta de controle da PA e reduzir fatores de risco CV**
Nefropatia diabética	< 130 × 80	IECA*** ou BRA	Diuréticos (preferência) A seguir BB ou BCC
Nefropatia não-diabética com relação proteína/creatinina na urina ≥ 200 mg/g	< 130 × 80	IECA	Diuréticos (preferência) A seguir BB ou BCC
Nefropatia não-diabética com relação proteína/creatinina na urina < 200 mg/g	< 130 × 80	Sem preferência	Diuréticos (preferência) A seguir IECA, BRA, BB ou BCC
Doença renal no transplantado renal****	< 130 × 80	Sem preferência	BCC, diuréticos BB, IECA ou BRA

* Considerar PAS mais baixa se proteína/creatinina na urina > 1.000 mg/g.
** Considerar terapêutica individualizada para comorbidades.
*** IECA preferência para diabete tipo I e tipo II com microalbuminúria (30-300 mg/g).
BRA preferência para diabete tipo II com proteinúria > 300 mg/g.
**** BCC não-diidropiridínico pode elevar níveis de ciclosporina e tacrolimus. IECA e BRA podem agravar hipercalemia induzida por ciclosporina e tacrolimus.

- Tiazídicos podem ser usados nos estágios 1 a 3.
- Diuréticos de alça podem ser usados em todos os estágios de DRC.
- Diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados nos estágios 4-5 e em pacientes recebendo terapêutica concomitante com IECA ou BRA.

Pacientes em uso de diuréticos devem ser monitorizados para depleção de volume hipocalemia e outras alterações eletrolíticas. Devem-se usar diuréticos de longa duração e associação de diuréticos com outros anti-hipertensivos para melhorar a eficácia e a adesão.

Hipertensão renovascular

Conceito

É considerada clinicamente importante a doença renovascular que determina estenose hemodinamicamente significativa de uma ou ambas as artérias renais, capaz de afetar a pressão de perfusão e o fluxo sangüíneo renal determinando, como conseqüência, hipertensão arterial sistêmica e, eventualmente, insuficiência renal. Trata-se, geralmente, de uma lesão intrínseca que determina estenose (aterosclerose, fibrodisplasia muscular, ou arterite) ou alterações no fluxo sangüíneo renal (fístula arteriovenosa ou aneurismas) mas também, mais raramente, pode tratar-se de compressão extrínseca (tumores, hematomas, fibrose etc.).[2,11]

Diante de um paciente hipertenso, com ou sem disfunção renal, o achado de uma dessas condições leva a se considerar a possibilidade de uma relação de causa e efeito entre a doença renovascular e as possíveis conseqüências clínicas que, nesse caso, recebem denominações específicas: *hipertensão renovascular* e *nefropatia isquêmica ou azotemia renovascular*. Entretanto, deve-se considerar que, em certas situações, principalmente em pacientes mais idosos, nos quais a doença renovascular é geralmente de natureza aterosclerótica, a estenose pode ocorrer em um paciente previamente hipertenso, de causa essencial, muitas vezes já com disfunção renal decorrente de nefrosclerose hipertensiva. Nesses casos, pelo menos em parte, pode haver uma dissociação entre a doença renovascular e as alterações clínicas, hipertensão e disfunção renal que eventualmente possam estar presentes.[12]

Na abordagem de pacientes com essas características clínicas, portanto, a avaliação visa rastrear e diagnosticar não apenas a presença da estenose, mas também a sua relação com as manifestações clínicas citadas.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da hipertensão renovascular está centralizada na ativação do sistema renina-angiotensina, na retenção de sódio e volume e na interação desses dois mecanismos com outros sistemas pressores. Sabe-se que na estenose unilateral, em fases iniciais, a hipertensão é deflagrada e mantida pela ativação do sistema renina-angiotensina pelo rim isquêmico, que também excreta menos sódio por causa da baixa pressão de perfusão. O rim contralateral, por sua vez, compensa com excreção aumentada de sódio e volume por causa do quadro hipertensivo sistêmico, apesar do hiperaldosteronismo secundário vigente nessa situação. Já na estenose bilateral ou de rim único, havendo isquemia de toda a massa renal, não ocorre naturese pressórica compensatória; embora seja deflagrado pelo sistema renina-angiotensina, a longo prazo, o quadro hipertensivo tem também um componente de hipervolemia que interage e modula os níveis de atividade de renina, na dependência de ingesta de sódio. Em fases avançadas de estenose de artéria renal, entretanto, podem ocorrer alterações vasculares no rim contralateral; é na circulação sistêmica que se determinam alterações na excreção de sódio, e na resistência vascular periférica é que reduzem ainda mais a participação e a interdependência do sistema renina-angiotensina com o quadro hipertensivo sistêmico.[2,12]

Prevalência

Hipertensão renovascular é considerada uma das causas mais freqüentes de hipertensão secundária, precedida apenas pelas doenças renais. Sua prevalência é estimada entre 1% e 5% da população geral de hipertensos.[1] Porém, em um perfil de pacientes mais idosos com hipertensão grave, refratária ou acelerada, esses números podem chegar a valores da ordem de 15% a 45%.[2]

Avaliação baseada em estudos de necrópsia e achados de estudos simultâneos das artérias renais em angiografias periféricas e coronárias indicam 25% a 30% de estenose de artéria renal em portadores de doença coronária e doença vascular periférica freqüentemente não diagnosticada em bases clínicas.[2] Quando se consideram pacientes em idade superior a setenta anos falecidos de causas cardiovasculares, dados de autópsia apontam para valores da ordem de 62%.[2,13]

A causa mais comum de estenose de artéria renal é a doença aterosclerótica, com porcentuais de prevalência que vêm crescendo ultimamente pelo envelhecimento da população, chegando a valores de cerca de 90% dos casos, seguida pela displasia fibromuscular.[2,11] Em nosso meio, observamos uma freqüência considerável de casos de arterite, principalmente arterite de Takayasu, que às vezes atingem percentuais superiores aos de fibrodisplasia.

Diagnóstico

Sendo uma condição de baixa prevalência nos hipertensos em geral, o diagnóstico da doença renovas-

cular e da hipertensão renovascular passa pelo rastreamento dos casos suspeitos conduzido no sentido de otimizar a relação custo-benefício dessa investigação. Portanto, dados obtidos na anamnese e no exame físico, associados a exames laboratoriais em conjunto, podem estabelecer índices de probabilidade de possíveis portadores podendo orientar o rastreamento dos casos suspeitos. Entretanto, convém lembrar que o diagnóstico de doença renovascular somente é dado pela demonstração da estenose da artéria renal pela arteriografia intra-arterial, enquanto os de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica são dados de forma definitiva apenas pelo resultado de um procedimento bem-sucedido de revascularização renal na pressão arterial e na função renal.[2,11]

O rastreamento, baseado em dados clínicos ou em métodos complementares, deve direcionar a investigação para a detecção da doença renovascular e também para estabelecer, se possível, sua relação com a hipertensão arterial e a insuficiência renal. Por exemplo, dados clínicos, como presença de sopros, assimetria de pulsos, presença de aterosclerose etc., indicam a possibilidade de estenose de artéria renal mas não sua relação causal com o quadro hipertensivo e a disfunção renal. Já o aparecimento tardio do quadro hipertensivo, a refratariedade, hipocalemia, resposta aos inibidores da ECA, edema agudo de repetição, insuficiência cardíaca descompensada etc., sugerem efetivamente um quadro hipertensivo causado por isquemia renal e exacerbação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[14-17] Pesquisadores holandeses[18] determinaram um escore clínico (Quadro 2) para a possibilidade de estenose de artéria renal, cujo valor preditivo para um escore de 12 foi semelhante ao da cintilografia renal. Alguns autores[19,20] recomendam o uso do escore para início de rastreamento do paciente com possível hipertensão renovascular.

A abordagem clínica e as sugestões de recomendações baseadas nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[21] encontram-se no Quadro 3 e na Figura 1, considerando que a arteriografia renal intra-arterial, método diagnóstico de referência, ainda é considerada um exame que envolve riscos por ser invasivo e por utilizar radiocontrastes nefrotóxicos.

Assim, na maioria dos casos a decisão de realizar a arteriografia deve ser orientada por métodos não-invasivos de triagem que ajudam na detecção dos possíveis portadores. São métodos baseados na identificação da estenose ou nos seus efeitos hemodinâmicos ou funcionais. O Quadro 4 mostra o potencial destes métodos através de suas sensibilidades e especificidades.[21] Recente relatório científico do Comitê de Cardiologia Intervencionista da American Heart Association[22] recomenda a realização de arteriografia renal no mesmo tempo de uma cinecoronariografia indicada por sintomas ou sinais de doença coronária, quando o paciente apresentar uma destas características fortemente sugestivas de estenose de artéria renal: a) início de hipertensão < 30 anos de idade ou hipertensão grave > 55 anos; b) hipetensão maligna, acelerada ou resistente; c) rim atrófico inexplicado ou discrepância de tamanhos > 1,5 cm entre os rins; d) edema pulmonar súbito inexplicado; d) disfunção renal inexplicada, incluindo indivíduos iniciando diálise; e) piora da função renal após uso de inibidor de enzima conversora ou bloqueador de receptor da angiotensina; f) doença arterial periférica ou doença arterial coronária triarterial; angina refratária ou insuficiência cardíaca congestiva inexplicada.

Descrevemos alguns desses métodos, como sugestões de aspectos práticos de realização e interpretação deste rastreamento.[2,11-25]

Quadro 2. Escore clínico para quantificar a probabilidade de estenose de artéria renal (Escore de 12 = probabilidade de estenose de artéria renal 30%, Escore de 15 = probabilidade de estenose de artéria renal 70%)

	Pontos do Escore	
Preditor	**Pessoas que nunca fumaram**	**Fumantes prévios ou atuais**
Idade		
20 anos	0	3
30 anos	1	4
40 anos	2	4
50 anos	3	5
60 anos	4	5
70 anos	5	6
Sexo feminino	2	2
Sinais e sintomas de doença vascular aterosclerótica*	1	1
Início de hipertensão menor de 2 anos	1	1
Índice de massa corpórea < 25 kg/m^2	2	2
Presença de sopro abdominal	3	3
Concentração de creatinina**		
1,55 mg/dl	0	0
2,32 mg/dl	1	1
3,09 mg/dl	2	2
3,87 mg/dl	3	3
5,8 mg/dl	6	6
7,78 mg/dl	9	9
Nível de colesterol > 200 mg/dl ou em tratamento hipolipemiante	1	1

* Sopro femoral ou carotídeo; angina pectoris, claudicação, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, cirurgia vascular.
** Para valores intermediários, pontos de escore podem ser interpolados.

Quadro 3. Hipertensão e doença renovascular: sugestão de rastreamento de prováveis portadores

Indicadores clínicos
Baixa probabilidade (0,2%)
• Hipertensão limítrofe, leve ou moderada não complicada
Média probabilidade (5% a 15%)
• Hipertensão grave ou refratária
• Hipertensão recente abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos
• Presença de sopros abdominais ou lombares
• Assimetria de pulsos
• Tabagistas, diabete ou doença ateromatosa evidente (coronária, carótida etc.)
• Déficit de função renal não definido por outras causas
• Disfunção cardíaca congestiva inexplicada
• Resposta pressórica exagerada aos IECA
• Hipocalemia
Alta probabilidade (25%)
• Hipertensão grave ou refratária com insuficiência renal progressiva
• Hipertensão acelerada/maligna
• Hipercreatininemia induzida por inibidores de ECA
• Assimetria de tamanho ou função renal

Atividade da renina periférica estimulada[2,11] – O teste é realizado com a utilização de um inibidor da ECA de ação rápida – o captopril – que, bloqueando a geração de angiotensina II, provoca acentuada elevação da atividade da renina plasmática nos portadores de hipertensão renovascular, diferentemente dos hipertensos essenciais, aumentando de maneira considerável o valor diagnóstico da renina periférica, tanto em sensibilidade quanto em especificidade. Na prática, usa-se 25 ou 50 mg de captopril por via oral com controles da pressão arterial antes e a cada 15 minutos, durante 2 horas, colhendo-se amostras de sangue antes e uma hora após a tomada do medicamento, obedecendo às técnicas de coleta de renina (tubos refrigerados, com anticoagulante, centrífuga refrigerada etc.). Os valores da renina, após a administração do captopril, apresentam alta sensibilidade e especificidade quando seguidos os seguintes critérios: a) valor absoluto atingido pela atividade da renina após o captopril $\geq$ 12 ng/ml/h; b) incremento $\geq$ 10 ng/ml/h após a administração do captopril a partir dos valores basais (pré-captopril); c) aumento percentual após o captopril: de 150% se renina basal > 3 ng/ml/h, ou de 400% se renina basal $\geq$ 3 ng/ml/h. Não sendo possível a retirada de toda a medicação anti-hipertensiva, previamente, o teste pode ser feito na vigência de bloqueadores de canais do cálcio ou

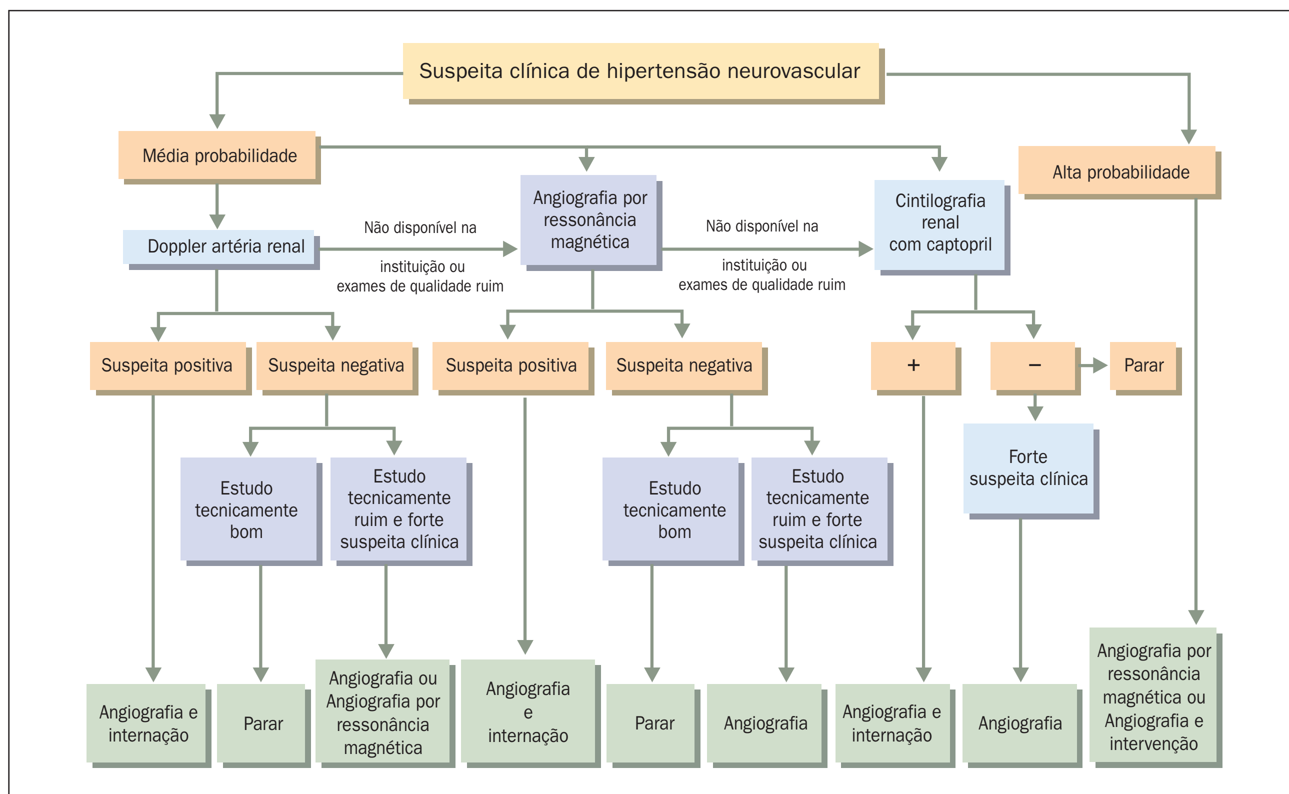


Figura 1. Fluxograma de rastreamento e tratamento de hipertensão renovascular.

Quadro 4. Métodos de rastreamento para hipertensão e doença renovascular

Métodos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Funcionais		
Renina periférica estimulada com captopril	73-100	72-100
Renograma com captopril	92-94	95-97
Renina de veias renais	62-80	60-100
Hemodinâmicos ou morfológicos		
Ultra-sonografia com Doppler	90	95-97
Angiorressonância nuclear magnética	88	90
Tomografia helicoidal	88-99	93-98

simpatolíticos, com dieta hipossódica, porém nunca na vigência de antagonistas de receptor de angiotensina, inibidores da ECA ou diuréticos.[16,17]

Estudo dinâmico renal (renograma) com captopril[2,11] – O renograma radioisotópico, convencional, pode detectar assimetria renal morfológica e funcional, observadas como alterações nos tempos máximo e médio ($T_{máx}$ e T1/2) da curva de captação da radiação do marcador ou no porcentual da função separada de cada rim indicando dificuldade na chegada, na captação e na eliminação do marcador, relacionada com alterações no fluxo sangüíneo, na filtração glomerular e na secreção tubular renal. Essas alterações podem ser decorrentes de estenose de artéria renal, mas podem também ocorrer com doenças parenquimatosas ou obstrução urinária, e o renograma, isoladamente, possui baixa especificidade para diferenciar. A inibição da angiotensina II com o captopril, entretanto, confere a esse método uma considerável eficiência diagnóstica, para triagem de hipertensão renovascular, pela sua disponibilidade, sensibilidade e especificidade diagnósticas, e principalmente por ser um excelente método preditivo de resultado terapêutico, com pouca dependência de operador. Na prática, deve-se suspender a medicação por pelo menos uma semana (principalmente os inibidores da ECA, os antagonistas de receptor de angiotensina e os diuréticos), submetendo-se o paciente a um renograma convencional, e após 48 a 72 horas realiza-se um segundo exame, com o mesmo marcador, uma hora após a ingestão via oral de 25 a 50 mg de captopril. Deve-se medir a pressão arterial antes da administração do captopril e a cada quinze minutos até o final do exame. Em geral, usa-se como marcador o DTPA (ácido dietileno triaminopentacético) marcado com o isótopo tecnécio-99, pelo fato de que sua eliminação renal se dá, predominantemente, por filtração glomerular. Em pacientes com comprometimento da função renal, o uso do ortoiodo-hipurato marcado com iodo-131, de eliminação renal mista (secreção tubular e filtração glomerular), fornece melhores resultados por apresentar fração de extração (60%) superior ao DTPA (20%). Como opção ao ortoiodo-hipurato, existe a mercaptoacetilglicina (MAG3), marcada com tecnécio-99, que proporciona melhores imagens cintilográficas com menor radiação para o rim, mas com custo mais elevado e menor disponibilidade. Outra opção, recentemente, tem sido o EC (etilenocisteína), com características semelhantes ao MAG3 e de menor custo, porém ainda pouco disponível. Alguns dos critérios de interpretação do renograma estimulado com captopril são: a) redução da função global ≥ 20% após captopril (filtração glomerular com DTPA ou fluxo plasmático renal efetivo com ortoiodo-hipurato; b) aumento do tempo máximo ($T_{máx}$) de seis a dez minutos e prolongamento ou abolição da fase excretora no lado da lesão ou bilateralmente em relação ao basal, nas estenoses bilaterais. Quanto à função relativa, deve ocorrer uma queda no percentual de função do rim comprometido e aumento da relação rim normal/rim isquêmico acima de 1,5. Alterações qualitativas, ou semiquantitativas no perfil da curva do renograma têm sido recomendadas, como acentuação no retardo de $T_{máx}$, achatamento do pico e da curva global de captação do marcador, principalmente se o exame basal já apresentar alterações.[11,14,16]

Ultra-sonografia com Doppler (Duplex scan)[2,11,16] – Esse método combina a ultra-sonografia bidimensional com o Doppler pulsado colorido, permitindo visualizar os vasos renais e, ao mesmo tempo, determinar o espectro de velocidades do fluxo sangüíneo na artéria renal, e, dessa forma, analisar indiretamente alterações hemodinâmicas produzidas por estenoses hemodinamicamente significantes. Sua aplicação no estudo das artérias renais tem como obstáculos a obesidade e o excesso de gases intestinais, considerando-se a localização retroperitoneal do rim e a abordagem do exame pela face anterior do abdome, que freqüentemente dificultam a identificação e o estudo das artérias renais em toda a sua extensão. Os principais critérios para o diagnóstico de estenose da artéria renal, estudando-se o espectro de velocidades do fluxo no tronco da artéria, são: a) pico sistólico de velocidade do fluxo renal ≥ 150 cm/s; b) relação dos picos sistólicos de velocidade na

artéria renal e na aorta (relação AR/Ao) ≥ 3,0. Utilizando-se esses critérios, é possível identificar uma estenose igual ou superior a 60% com sensibilidade de 88% e especificidade de 95%. A ultra-sonografia, por sua vez, fornece informações quanto a dimensões, estrutura, ecogenicidade e alterações do parênquima, hidronefrose, assimetrias renais etc. Dificuldades para identificar o ponto de estenose na artéria renal e assim avaliar as alterações de velocidade do fluxo renal têm sido responsáveis por resultados falso-negativos que reduzem a sensibilidade do método, tornando-o excessivamente operador dependente. O Doppler colorido fornece imagens em "mosaico" (mistura de diferentes tonalidades de azul e vermelho) indicativo de fluxo turbulento pós-estenótico denominado por alguns como "sopro visível", identificando indiretamente uma possível estenose. Permite também identificar vasos como artérias segmentares ou interlobares, identificando alterações no padrão de fluxo desses vasos a montante de prováveis estenoses, melhorando a sensibilidade do método.

Essa avaliação intra-renal pode ser feita com uma abordagem póstero-lateral, evitando a interferência do tecido adiposo e do excesso de gases intestinais. Os critérios utilizados são: a) tempo de aceleração aumentado (retardo para atingir o pico sistólico de velocidade – fluxo *"parvus et tardus"*); b) índice de aceleração diminuído (pico de aceleração inferior a 3 m/s^2); c) relação renal segmentar (entre os picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na artéria segmentar) superior a 5. Associando-se os critérios de avaliação direta pelo abdome (pico sistólico de velocidade e relação renal/aorta) com os critérios de avaliação indireta, intra-renais, pelo dorso (índice de aceleração, relação renal/segmentar), os níveis de sensibilidade e de especificidade do método aumentaram consideravelmente, porém tornando o exame mais demorado e mais ainda dependente de operador. Levando em conta o caráter não-invasivo do método, a não-utilização de radiocontraste e de radiação, possibilidade de ser realizado na vigência de qualquer tratamento, alta disponibilidade e custo relativamente baixo, a ultra-sonografia com Doppler realizada por mãos experientes coloca-se como um dos mais convenientes métodos de rastreamento de hipertensão e doença renovascular.[2,11,16]

Recentemente, Rademacher, em estudo prospectivo, utilizou o Doppler como método preditivo de resultado de revascularização renal baseado no índice de resistividade intra-renal. Observou que índices elevados (≥ 80) constituíram um marcador sensível de mau resultado, sugerindo a utilização desse índice como critério para indicar ou contra-indicar uma intervenção de revascularização renal.[23]

Angiografia por ressonância magnética[2,11,16,26] – A angiografia obtida por ressonância nuclear magnética é um método eficiente e seguro, pois, sem ser invasivo, pode gerar imagens vasculares planares ou tridimensionais a partir da análise do campo magnético dos prótons móveis presentes no fluxo sangüíneo, sem o uso de contraste iodado ou radiação. Apesar do grande e rápido desenvolvimento técnico observado principalmente com o uso de contraste paramagnético, o gadolíneo,[26] ainda pode apresentar resultados falso-positivos ou, mais raramente, falso-negativos. Há ainda certa dificuldade na identificação de artérias acessórias, polares e segmentares. Sem dúvida, é um método com enorme potencial, que vem evoluindo a cada dia, embora ainda com custo elevado para um método de rastreamento. Tem ainda a vantagem de produzir imagens da aorta e das artérias ilíacas com boa definição e baixo risco, pelo fato de ser não-invasiva, identificando placas de ateromas, obstruções, aneurismas etc., sendo útil na avaliação prévia dos riscos e dificuldades da abordagem e realização de um procedimento endovascular ou cirúrgico. É um método com enorme potencial, embora ainda com custo elevado para um método de rastreamento e cuja segurança vem sendo questionada recentemente devido às descrições de casos de fibrose sistêmica grave associados ao uso do contraste gadolíneo, sobretudo em pacientes com insuficiência renal crônica.[27,28] Recomendações recentes do U.S. Food and Drug Administration[29] solicitam não realizar exames usando contraste gadolíneo em pacientes com ritmo de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2 ou com insuficiência renal aguda. Na prática podemos utilizar a angiografia por ressonância para um diagnóstico preliminar não-invasivo em pacientes com RFG > 30 ml/min/1,73 m^2, reservando a angiografia intra-arterial como padrão de referência para a confirmação diagnóstica, já em condições de realizar o tratamento endovascular no mesmo procedimento, ou optando por um tratamento conservador, diante de alto risco de procedimento invasivo. Nos pacientes com creatinina mais elevada, se houver fortes indícios clínicos da presença de estenose de artéria renal, e se outros exames não invasivos como a cintilografia renal e o Doppler reforçarem a possibilidade diagnóstica, a arteriografia renal com possível tratamento endovascular deve ser indicada.

Angiografia por tomografia (angiotomografia)[2,11] – É um método moderno, não-invasivo, mas que utiliza contraste iodado e radiação (raios X). Produz imagens das artérias renais e de alguns ramos segmentares com boa definição, mas não dos ramos menores e do parênquima renal. Com a utilização de equipamentos *multidetector* ou *multislices* foi possível a redução do tempo de aquisição do exame, a diminuição da quantidade de radiocontraste e a obtenção de um número bem maior de imagens permitindo maior definição da artéria renal principal, assim como de acessórias e segmentares, aumentando bastante a eficiência do método no rastreamento de estenose de artéria renal.[8,12]

Arteriografia renal intra-arterial[2,11,16] – É o exame considerado padrão de referência ou que melhor pode

demonstrar uma estenose de artéria renal diretamente ou por sinais indiretos, como dilatação pós-estenóticas e presença de circulação colateral, que estabelecem a diferença entre uma estenose real e um artefato, como um espasmo induzido pela cateterização seletiva da artéria renal. Auxilia na decisão entre uma intervenção e um tratamento conservador e permite a indicação e até a realização simultânea de um procedimento endovascular. Ou ainda permite a visualização de outros troncos arteriais, auxiliando a decisão sobre a técnica a ser usada quando a opção for por intervenção cirúrgica.

Convém frisar, entretanto, que se trata de um método invasivo que envolve riscos e que utiliza contraste nefrotóxico. Ao longo do tempo, os contrastes foram aperfeiçoados para reduzir a nefrotoxicidade, surgindo os contrastes não-iônicos, de baixa osmolaridade ou isosmóticos. Contrastes alternativos, como o dióxido de carbono (CO_2), e mais recentemente o gadolíneo, têm sido utilizados em pacientes com disfunção renal,[26] assim como métodos de proteção renal como hidratação e expansão com salina ou soluções hemidiluídas ou administração de substância como a n-acetilcisteína e a teofilina, que podem reduzir os efeitos nefrotóxicos.

Na prática, devem ser considerados o custo de cada método, a disponibilidade em cada centro, a experiência da equipe ou do profissional com os diferentes métodos, lembrando que a capacidade diagnóstica aumenta com a associação de método, mas também o custo, e que às vezes, dependendo dos indicadores clínicos e do risco, ganha-se tempo e poupa-se recurso utilizando diretamente a arteriografia intra-arterial.

Tratamento

O tratamento de pacientes com estenose de artéria renal e hipertensão arterial, em princípio, inclui a intervenção para correção da lesão estenótica, por cirurgia ou angioplastia, com ou sem implante de *stent*. A indicação da intervenção, no entanto, deve ser individualizada, tomando-se por base não só o aspecto anatômico, mas também os fatores clínicos associados, tais como idade, etiologia da estenose, condições clínicas existentes, o risco dos procedimentos invasivos e a probabilidade de que a correção da estenose da artéria renal melhore o controle da pressão arterial e a função renal. Deve-se indicar tratamento intervencionista para correção da estenose da artéria renal nas seguintes condições: hipertensão refratária ao tratamento clínico incluindo três classes terapêuticas (uma delas diurético), insuficiência cardíaca congestiva por cardiomiopatia hipertensiva, edema agudo de repetição e insuficiência renal progressiva. Essas indicações devem levar em conta a etiologia da estenose de artéria renal, que é um dos fatores mais importantes na determinação da resposta ao tratamento intervencionista da hipertensão renovascular.

Está bem definido que os pacientes portadores de estenose de artéria renal por fibrodisplasia e por arterite de Takayasu devem realizar tratamento intervencionista, por técnica percutânea ou por revascularização cirúrgica.[2] No caso da fibrodisplasia, os resultados mostram cura ou melhora da hipertensão em cerca de 90% dos casos (Tabela III). Em geral, os pacientes com fibrodisplasia são mais novos e têm pouco comprometimento dos órgãos-alvo da hipertensão arterial, explicando, em parte, o resultado satisfatório desses pacientes ao tratamento intervencionista por cirurgia ou por angioplastia. Em nossa experiência, 80% dos portadores de displasia fibromuscular submetidos a cirurgia apresentaram cura ou melhora da hipertensão arterial, observando-se diminuição dos níveis pressóricos e interrupção ou diminuição do número de agentes anti-hipertensivos.[30] Os resultados da angioplastia transluminal percutânea nesses pacientes têm sido bons e semelhantes aos obtidos com a revascularização cirúrgica.[2,31]

As principais casuísticas publicadas mostraram um índice de cura de pelo menos 50% e de melhora em cerca de 35% dos pacientes, ao passo que, em nossa experiência, registra-se cura ou melhora da hipertensão arterial em 79% dos portadores de fibrodisplasia.[2,30] Assim, a angioplastia é o tratamento mais indicado para a fibrodisplasia, sendo reservado o tratamento cirúrgico como primeira escolha apenas para os pacien-

Tabela III. Resultados de séries cirúrgicas e de angioplastia para o tratamento de hipertensão renovascular

ETIOLOGIA	ATEROSCLEROSE		DISPLASIA FIBROMUSCULAR	
Tratamento	**Angioplastia**	**Cirurgia**	**Angioplastia**	**Cirurgia**
Pacientes, n	391	1310/500*	175	486
Resposta da pressão arterial %				
Cura	19	29/12*	50	64 (56-81)
Melhora	52	45/73*	42	23 (5-40)
Falha	30	24/15*	9	11 (0-25)

Adaptado de Hollemberg NK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In Atlas of Heart Diseases, 1995, 1:314.

tes com lesões em ramos de artérias renais ou obstrução total de artéria renal, o que corresponde a menos de 10% desses pacientes.[31] O tratamento clínico é indicado apenas quando esses procedimentos não são possíveis de serem realizados pela presença de lesões muito extensas ou quando a estenose atinge ramos intra-hilares dificultando a abordagem.

Em contrapartida, em pacientes com estenose de artéria renal por aterosclerose, os resultados do tratamento intervencionista não são tão convincentes, principalmente se o procedimento for a angioplastia primária: há um baixo índice de cura da hipertensão, um índice de melhora em torno de 50%-60%, e uma porcentagem considerável de pacientes não apresenta melhora do controle pressórico ou da função renal.[32] Nesses pacientes, a resposta ao tratamento cirúrgico tem mostrado melhores resultados em diferentes estudos. Além disso, o tratamento clínico tem sido uma opção terapêutica aceitável nesses pacientes, principalmente quando o objetivo é um melhor controle da pressão arterial. Os principais fatores de risco relacionados a progressão da lesão estenótica aterosclerótica são pressão sistólica elevada, estenose significativa preexistente (> 60%), diabete melito e mau controle da pressão arterial.[33]

Assim, o tratamento intervencionista, embora ainda seja o tratamento de escolha na HRV por lesão aterosclerótica, deve ser indicado com mais cautela, levando-se em conta a idade do paciente, as lesões ateroscleróticas extra-renais associadas, a dificuldade do controle pressórico e as condições clínicas do paciente. O tratamento clínico continuado é reservado para as situações de controle inicial satisfatório com o tratamento clínico convencional, nos casos de impossibilidade técnica de abordagem por cirurgia ou angioplastia, quando há alto risco para o procedimento intervencionista, ou pela recusa do paciente.

A medicação mais efetiva para o tratamento clínico de pacientes portadores de hipertensão renovascular é, na maioria das vezes, o inibidor de enzima conversora da angiotensina, devendo-se ter cautela em lesões bilaterais da artéria renal, quando o uso crônico deve ser evitado, pois quase sempre há piora reversível da função renal por queda da filtração glomerular.[2] Os β-bloqueadores adrenérgicos, tiazídicos e antagonistas de canais de cálcio são agentes que podem ser utilizados e são eficazes no controle da pressão arterial nesses pacientes.

A técnica de revascularização a ser usada na estenose de artéria renal por aterosclerose depende da presença ou ausência de doença aorto-ilíaca associada. Para os casos complicados com aneurisma de aorta ou oclusão total da artéria renal, a revascularização cirúrgica é a mais indicada. Para pacientes com doença renal avançada, a revascularização de ambas as artérias renais ou de uma em pacientes com rim único funcional deve ser considerada, mas a decisão para intervir depende de outras doenças renais ou extra-renais.[32] Sendo assim, a presença de nefropatia diabética grave, proteinúria acentuada e circulação pobre do córtex são fatores que indicam pouca possibilidade de reversão da nefropatia isquêmica. Para o tratamento cirúrgico, pode-se indicar nefrectomia total ou revascularização por enxertos arteriais, venosos ou por próteses vasculares. A nefrectomia, uma das primeiras cirurgias realizadas, é atualmente indicada para os casos de obstrução total da artéria renal com rins menores de 8 cm, principalmente quando há produção aumentada de renina pelo rim comprometido.[34]

Mais recentemente, a utilização de próteses mais seguras e a possibilidade de auto-enxertos com artérias esplênica, hepática ou hipogástrica aumentou o espectro de indicações cirúrgicas, e conseqüentemente, possibilitou que um maior número de pacientes pudesse ter a chance de um tratamento corretivo.[35] Além disso, a abordagem prévia de outras lesões extra-renais, como carotídeas ou coronárias, trouxe redução na morbidade e mortalidade da população de pacientes com HRV aterosclerótica submetidos a cirurgia nos últimos quinze anos.[32] Alguns dos resultados mais relevantes do tratamento cirúrgico da HRV, provenientes de várias casuísticas publicadas, estão apresentados na Tabela III.

Como se pode observar, no total de pacientes com aterosclerose, houve melhora ou cura em 80% dos pacientes, e os resultados foram melhores nos pacientes portadores de lesão focal. Os resultados com angioplastia primária nos pacientes portadores de estenose de artéria renal por aterosclerose não são tão satisfatórios quanto os demonstrados em displasia fibromuscular. As principais casuísticas publicadas[30,31,36] mostraram um índice de cura de cerca de 30% e melhora variando em cerca de 19% a 62%, conforme a casuística. Os resultados do estudo DRASTIC[36] suscitaram grande discussão sobre os benefícios da angioplastia no controle da pressão arterial de pacientes com estenose de artéria renal aterosclerótica, pois o controle da pressão arterial não foi diferente nos grupos submetidos a angioplastia ou que mantiveram tratamento clínico. No entanto, uma análise mais detalhada dos resultados mostra que um grupo considerável de pacientes com estenose de artéria renal aterosclerótica se beneficiou do tratamento por angioplastia, e assim o procedimento não deve ser desencorajado.

O implante de endoprótese vascular, *stent* (Figura 2), tem sido considerado uma técnica promissora e superior à angioplastia em pacientes com lesões ostiais ateroscleróticas de artéria renal, em lesões por displasia fibromuscular com importante componente elástico ou estenoses por arterite. Os resultados de várias das mais recentes casuísticas sobre colocação de *stent* de artéria renal, incluindo nossa experiência preliminar em 54 pacientes,[37,38] podem ser encontrados na Tabela IV.

Em uma metanálise mais recente de quatorze estudos que avaliaram os resultados do implante de *stent* em estenose de artéria renal, Leertouwer et al.[37] observaram que o implante de *stent* teve uma alta taxa de sucesso técnico (98%) e 11% de complicações mais gra-

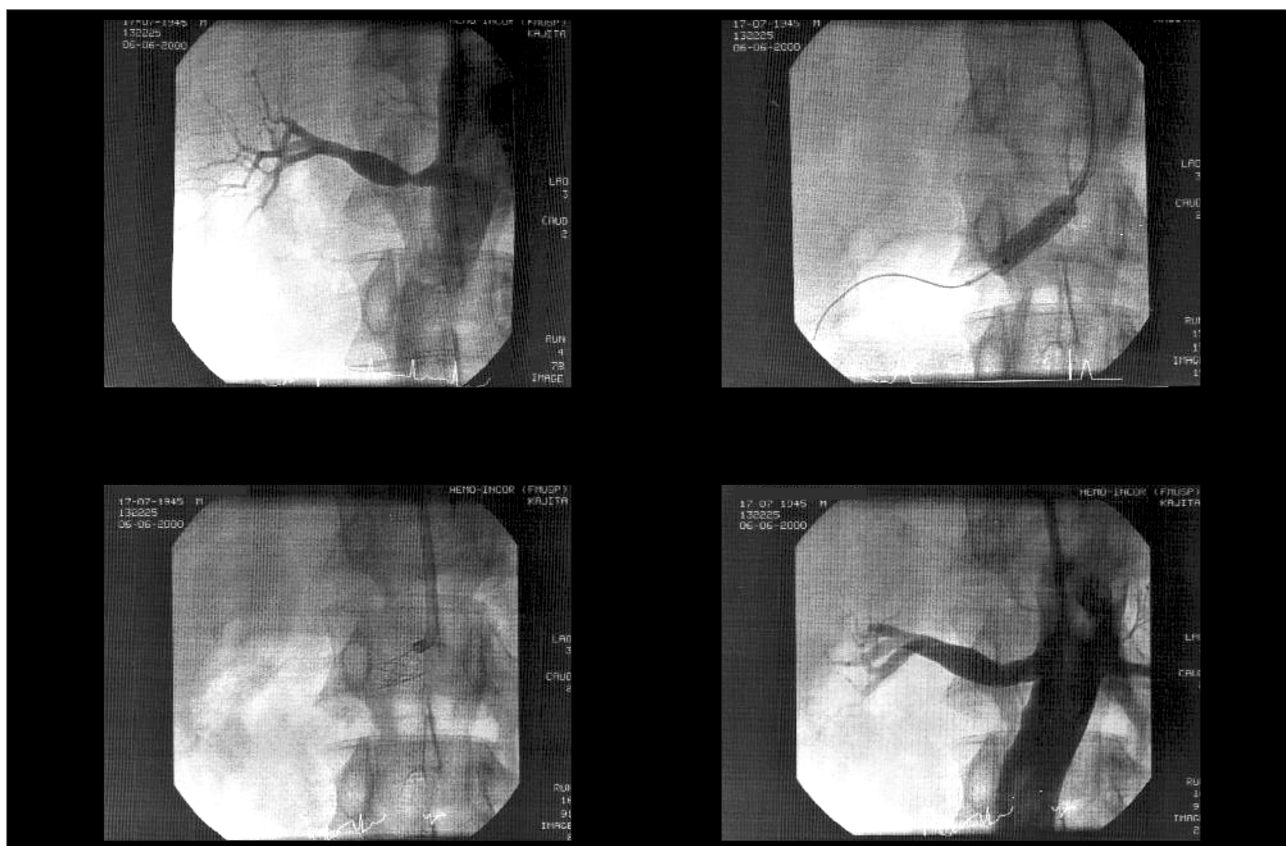


Figura 2. Seqüência de imagens mostrando estenose de artéria renal direita submetida a angioplastia com implante de *stent* com sucesso.

ves. Além disso, a freqüência de cura ou melhora de hipertensão foi de 69%, enquanto a função renal melhorou em 30% e estabilizou-se em 38% dos pacientes, com uma taxa de reestenose de 17%. Em procedimentos de implante de *stent* renal, a taxa de complicações é de cerca de 20%, incluindo complicações maiores e menores, e deve ser considerada para a indicação do tratamento.[37,38] Assim, o tratamento por implante de *stent* de lesões estenóticas de artéria renal por aterosclerose deve ser considerado em vários grupos de pacientes: naqueles com lesões ostiais graves, naqueles com elevadas concentrações de creatinina plasmática e estenose de artéria renal bilateral, em portadores de estenose grave de artéria renal em rim único, e em pacientes portadores de estenose de artéria renal com hipertensão arterial refratária ao tratamento clínico ou com edema agudo de pulmões recorrente.

Por fim, uma breve consideração sobre os pacientes portadores de arterite de Takayasu com estenose de artéria renal, muito freqüentes em nosso meio. Nesses pacientes, os resultados cirúrgicos têm mostrado melhores resultados, embora alguns grupos tenham demonstrado resposta satisfatória com angioplastia e implante de *stent* endovascular.[2]

Hiperaldosteronismo primário

Conceito

É a causa mais comum de hipertensão mineralocorticóide. Ocorre pela produção excessiva, inadequada e autônoma do mais potente mineralocorticóide, a aldosterona, produzida na zona glomerulosa do córtex adrenal a partir da ação da enzima aldosintase ligada ao gene CYP11B2 do cromossomo 8 e regulada primariamente pela angiotensina II e pelo potássio sérico e secundariamente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o sódio.[39] O hiperaldosteronismo é produzido principalmente por adenoma da adrenal e menos freqüentemente por hiperplasia adrenal uni ou bilateral. Raramente pode ocorrer como forma monogênica, decorrente da fusão de partes dos genes CYP11B1 e CYP11B2, resultando em um gene anômalo que determina a produção de aldosterona, em vez de cortisol, na zona fasciculada, sob estímulo do ACTH, sendo por isso suprimível e tratável com dexametasona. Excepcionalmente, carcinomas de adrenal secretores podem determinar quadros de hiperaldosteronismo primário.[1,2,39]

Tabela IV. Resultados de colocação de *stent* em artéria renal em várias séries recentes

Autor	Ano	n	(%) Lesões ostiais	(%) Sucesso técnico	(%) Cura	(%) Melhora	(%) Uremia melhora	(%) Uremia estável	(%) Morte 30 dias
Rodriguez-Lopez	1999	108	66	97,6	11	68	0	100	1,6
Rees	1999	123	80	98	3	61	37	37	2,7
Xue	1999	39	23	93	10	72	35	50	0
Dorros	1998	163	ND	99	1	42	35	36	1,8
Tuttle	1998	129	100	98	0	55	15	81	3,1
Rundback	1998	45	80	94	ND	ND	17,5	52,5	4,4
Harden	1997	32	ND	100	ND	ND	34	34	3,1
Boisclair	1997	33	54	100	6	67	41	35	0
Blum	1997	68	100	100	16	78	0	100	0
Henry	1996	59	53	100	18	75	20	Na	0
Van de Ven	1995	24	100	100	0	69	36	64	0
Hennequin	1994	21	33	100	14	86	17	50	0
Bortolotto	2004	54	75	100	0	58	20	60	0

ND = não-disponível; NA = não-avaliado.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do hiperaldosteronismo primário é a mesma dos outros modelos de hipertensão por mineralocorticóide, baseada na retenção salina determinada pelo excesso de um esteróide, no caso, a aldosterona. A retenção salina causada pela ação da aldosterona em receptores mineralocorticóides que atuam em canais de sódio de células epiteliais do túbulo distal determina um estado de hipervolemia, clinicamente imperceptível. Esse estado hipervolêmico, entretanto, é suficiente para desencadear um aumento compensatório da resistência periférica, por vasoconstrição, decorrente de ajustes ao hiperfluxo tecidual e da ação de fatores natriuréticos vasoconstritores, inibidores da sódio/potássio ATPase, como a digoxina-símile, deflagrados pelo próprio estado de expansão.[2,39-41]

Prevalência

O hiperaldosteronismo primário sempre foi considerado uma forma rara de hipertensão secundária, com taxas de prevalência da ordem de 1% da população geral de hipertensos, quando rastreados e identificados em pacientes portadores de hipertensão arterial associada a hipocalemia espontânea.[2,39-41] Entretanto, a partir da observação de que porcentuais da ordem de 20% a 30% de portadores de hiperaldosteronismo são normocalêmicos, estudos recentes têm rastreado hipertensos refratários sem história familiar de hipertensão, ou com renina suprimida como prováveis portadores e identificando os casos suspeitos a partir da relação da concentração da aldosterona pela atividade da renina no plasma (relação AP/ARP), independentemente dos níveis séricos de potássio. Dessa forma, porcentuais elevados de casos suspeitos e de portadores confirmados têm sido detectados chegando a valores expressivos da ordem de 5% a 10% na população geral de hipertensos e atingindo 20% na população de hipertensos refratários.[42] No entanto, resultados recentes do estudo PAPY indicam que na população geral de hipertensos, mais de 5% terão um adenoma supra-renal, isto é, se beneficiariam de uma adrenalectomia.[43] A repercussão destes trabalhos tem gerado discussões, por considerar o hiperaldosteronismo primário como a causa mais freqüente de hipertensão secundária.[41-47]

Diagnóstico

Os critérios clínicos de investigação são baseados na presença de hipertensão refratária, ausência de história familiar e, eventualmente, na presença de hipocalemia, se houver, não apenas espontânea, mas também induzida.[44,45]

Os valores diagnósticos da relação AP/ARP (aldosterona plasmática expressa em ng/dl e renina plasmática em ng/ml/h) ainda não estão bem determinados. São sugeridos como prováveis portadores pacientes com

valores iguais ou superiores a 20 ou 30 ng/dl: ng/ml/h e ainda mais prováveis se os valores alcançam 50 ou mais.

Existem controvérsias de que valores da relação AP/ARP, da ordem de 20, podem ser encontrados também em pacientes portadores de hipertensão essencial com renina baixa, na qual valores de aldosterona plasmática inadequadamente elevados ou não reduzidos para aquele nível de renina são encontrados, e que não são necessariamente portadores de hiperaldosteronismo primário.

A potencialização da relação AP/ARP com captopril 50 mg administrados uma hora antes da coleta tem sido sugerida para melhorar a sensibilidade do método. A inibição da enzima conversora com o captopril que normalmente reduz a aldosterona e eleva a renina tende a inverter a ordem de grandeza da relação AP/ARP, portanto reduzindo os seus valores. A persistência de níveis elevados após o captopril seria, então, um indício ainda mais forte de hiperaldosteronismo.[2,39-42] A relação AP/ARP é um rastreamento efetivo para o hiperaldosteronismo primário sem a necessidade de suspensão do tratamento anti-hipertensivo, mas apresenta uma taxa elevada de resultados falso-positivos. O hiperaldosteronismo primário pode ser certamente excluído por uma baixa relação AP/ARP (abaixo de 20 ou 30, quando a aldosterona é medida em nanogramas por decilitro e atividade de renina em nanogramas por mililitro por hora).[42] A relação deve ser medida pela manhã em pacientes ambulatoriais. O risco de uma relação falsamente positiva devido a uma ARP extremamente baixa pode ser minimizado ao usar um valor mínimo de ARP de 0,5 ng/ml/hora. Alternativamente, considerando somente valores de AP ≥ 12 a 15 ng/dl, diminuirá o risco de valores falso-positivos.[42] Esses recursos melhoram a especificidade do rastreamento, mas às custas de uma diminuição da sensibilidade, pois como exemplo o hiperaldosteronismo primário tem sido confirmado em pacientes com níveis de aldosterona plasmática ao redor de 9 ng/dl.[48]

Assim, recomenda-se o teste de supressão para a confirmação diagnóstica nos casos suspeitos, a partir de uma relação AP/ARP elevada, com ou sem potencialização, utilizando expansão volêmica. Quando os valores da relação AP/ARP são muito elevados, principalmente devido a aumento significativo da aldosterona, o teste de supressão não precisa necessariamente ser realizado, podendo-se prosseguir na investigação diagnóstica.

A expansão volêmica pode ser aguda com soro fisiológico 2.000 ml infundidos em quatro horas, devendo-se avaliar previamente a função miocárdica. Descarta-se hiperaldosteronismo se os níveis séricos de aldosterona caírem a níveis inferiores a 10 ng/dl, no caso de suspeita de adenoma e 5 ng/dl, no de hiperplasia. Opcionalmente pode-se realizar a sobrecarga oral de sal com 12 g/dia, durante três dias dosando-se no quarto dia a excreção urinária de sódio e aldosterona. A medida de excreção urinária de sódio serve para monitorar se a ingesta de sal foi adequada. Nestas condições, se a excreção urinária de aldosterona permanecer elevada (acima de 12 a 14 mcg por 24 horas), o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário está confirmado. A sobrecarga oral poderá ser potencializada com o mineralocorticóide acetato de fludrocortisona (Florinef®) 0,1 mg 6/6 h, mediante controle rigoroso dos níveis tensionais.

Confirmado o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, considerando-se que as formas produzidas por adenoma predominam sobre as produzidas por hiperplasia, uma etapa importante é a localização e o diagnóstico por imagem. Habitualmente usa-se a tomografia ou a ressonância magnética que podem identificar adenomas, geralmente tumores pequenos de crescimento lento. Podem ainda identificar aumento homogêneo de uma ou ambas adrenais ou espessamento de seus ramos, compatíveis com hiperplasia. Entretanto, tumores pequenos com 1 cm ou menos podem não produzir imagem enquanto hiperplasias nodulares podem gerar imagens que confundem com adenoma. Em casos de nódulos maiores, de 2 a 3 cm, em geral não há muita dúvida. Entretanto, nos nódulos menores ou na ausência de imagem, a dúvida permanece, sendo necessária então a diferenciação segura entre adenoma, hiperplasia unilateral e hiperplasia bilateral, pois disso depende a decisão entre a adrenalectomia unilateral videolaparoscópica ou o tratamento medicamentoso.[2,39-44]

A diferenciação entre os pacientes com hiperaldosteronismo primário portadores de adenoma daqueles portadores de hiperplasia bilateral pode ser feita com o teste postural, ou de deambulação. Após coleta basal de cortisol e aldosterona pela manhã, na posição deitada, o paciente deve permanecer em pé, deambulando de duas a quatro horas, e então novas coletas são feitas. Como o teste é realizado no início da manhã, a aldosterona sérica será modulada por dois mecanismos opostos: a estimulação do sistema renina-angiotensina pela postura e deambulação e a inibição do ACTH pela elevação circadiana do cortisol no período da manhã. Os portadores de adenomas produtores de aldosterona são, em geral, autônomos em relação à angiotensina mas são modulados pelo ACTH, observando-se então queda ou estabilidade nos níveis de aldosterona plasmática mesmo em posição ortostática, enquanto os portadores de hiperplasia respondem com elevação, pois são sensíveis à angiotensina II.[2,39] O teste postural pode ser potencializado pela administração oral de furosemida 40 g na noite anterior à realização do teste.

Níveis plasmáticos basais de precursores de aldosterona como a 18 hidroxicorticosterona (18-OH-B) encontram-se elevados no hiperaldosteronismo, principalmente nos adenomas, sendo úteis não apenas para confirmar o diagnóstico, mas também para diferenciar as duas formas principais. Portanto, níveis iguais ou superiores a 100 ou até mesmo a 65 ng/dl indicam adenoma e níveis inferiores sugerem hiperplasia, com elevado índice de discriminação.[2,39-44]

Imagens funcionais, obtidas pela cintilografia da adrenal, que se baseiam na sua afinidade com o colesterol marcado com iodo ou selênio radioativos (I^{131} ou Se^{75}), podem ser usadas. Particularmente, a cintilografia com o iodo colesterol (NP59) pode ser útil na detecção dos adenomas, podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos, desde que realizada após a supressão com dexametasona (4 mg/dia) por uma semana.[2,39]

O Quadro 5 a seguir resume as características operativas (sensibilidade e especificidade) desses métodos.

Quando a opção for por adrenalectomia, para maior precisão no diagnóstico, pode haver a necessidade da cateterização seletiva das adrenais para coleta de amostras de sangue e dosagem de aldosterona e cortisol,[39-44] procedimento que, recentemente, vem sendo recomendado até mesmo em fases precoces da investigação. A lateralização dos níveis de aldosterona ou da relação aldosterona/cortisol indica fortemente adenoma ou hiperplasia unilateral, passíveis de indicação cirúrgica. Contudo, insucessos ocorrem com freqüência por dificuldades técnicas de cateterização ou por *contaminação* com sangue de outras veias tributárias, principalmente a veia hepática à direita. A dosagem simultânea do cortisol confirma ser a cateterização efetivamente das adrenais e também identifica e corrige eventual diluição por veias tributárias, quando se analisa a relação aldosterona/cortisol.

Um algoritmo de abordagem para casos suspeitos de hiperaldosteronismo modificado das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão é sugerido na Figura 3.[21,40,41]

Tratamento

Pacientes com um adenoma solitário devem ser submetidos a adrenalectomia, recentemente e com mais freqüência por via laparoscópica, e os portadores de hiperplasia bilateral devem ser tratados com um bloqueador de aldosterona, espironolactona, ou mais recentemente a eplerenona (ainda não comercializada no Brasil), e se necessário associado a diuréticos tiazídicos ou outros anti-hipertensivos.[49] Quando um adenoma é ressecado, cerca de metade dos pacientes torna-se normotensa, enquanto os demais, embora com melhor controle, permanecem hipertensos, ou por hipertensão primária preexistente ou por lesão renal causada pela hipertensão secundária.[47]

Feocromocitoma

Conceito

Feocromocitomas representam uma causa incomum de hipertensão arterial; seu diagnóstico, porém, deve ser considerado em todos os pacientes que apresentem flutuações na pressão arterial e na presença de sintomas ou sinais sugestivos de liberação adrenérgica.[50] Em metade dos pacientes a hipertensão pode ser persistente, com cefaléia, sudorese e palpitações, e tais flutuações podem não estar presentes. Assim, os sintomas típicos de feocromocitoma podem ser incorretamente atribuídos a enxaqueca, menopausa ou crises de pânico. Alguns pacientes com hipertensão paroxística grave, porém, não têm feocromocitoma, e sim ansiedade acentuada.[51] Felizmente, um teste diagnóstico de urina ou sangue detecta a doença com algum grau de certeza, de modo que a indecisão diagnóstica pode ser minimizada.[52]

Fisiopatologia

Os feocromocitomas são tumores das células cromafins do eixo simpático-adreno-medular, produtores de catecolaminas.[50,53] O pico de exacerbação clínica situa-se entre a terceira e a quarta décadas de vida, porém em 10% dos casos manifestam-se na infância, acometendo os dois sexos de igual forma. Cerca de 15% dos feocromocitomas são extradrenais, isto é, paragangliomas, que abaixo do crânio e do pescoço são freqüentemente funcionais, e os que ocorrem no crânio e no pescoço têm mais efeito de compressão. Dos feocromocitomas que se originam na medula adrenal, 10% são bilaterais e outros 10% são malignos. Os tumores malignos são caracterizados pela presença de metástases que ocorrem geralmen-

Quadro 5. Características dos testes para diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

Tipo de teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Potássio sérico < 3,5 mEq/l (sem uso de diurético)	87	95
Baixa atividade da renina plasmática (com dieta geral)	95	75
Tomografia computadorizada de adrenal	75	90
Relação aldo/renina estimulada com captopril	100	80
Cintilografia com iodo-colesterol	Indeterminada	Indeterminada
Aldosterona plasmática ou urinária	Não pode ser interpretado sem dosagem concomitante de renina	
Dosagem de aldosterona das veias supra-renais	100	Indeterminada

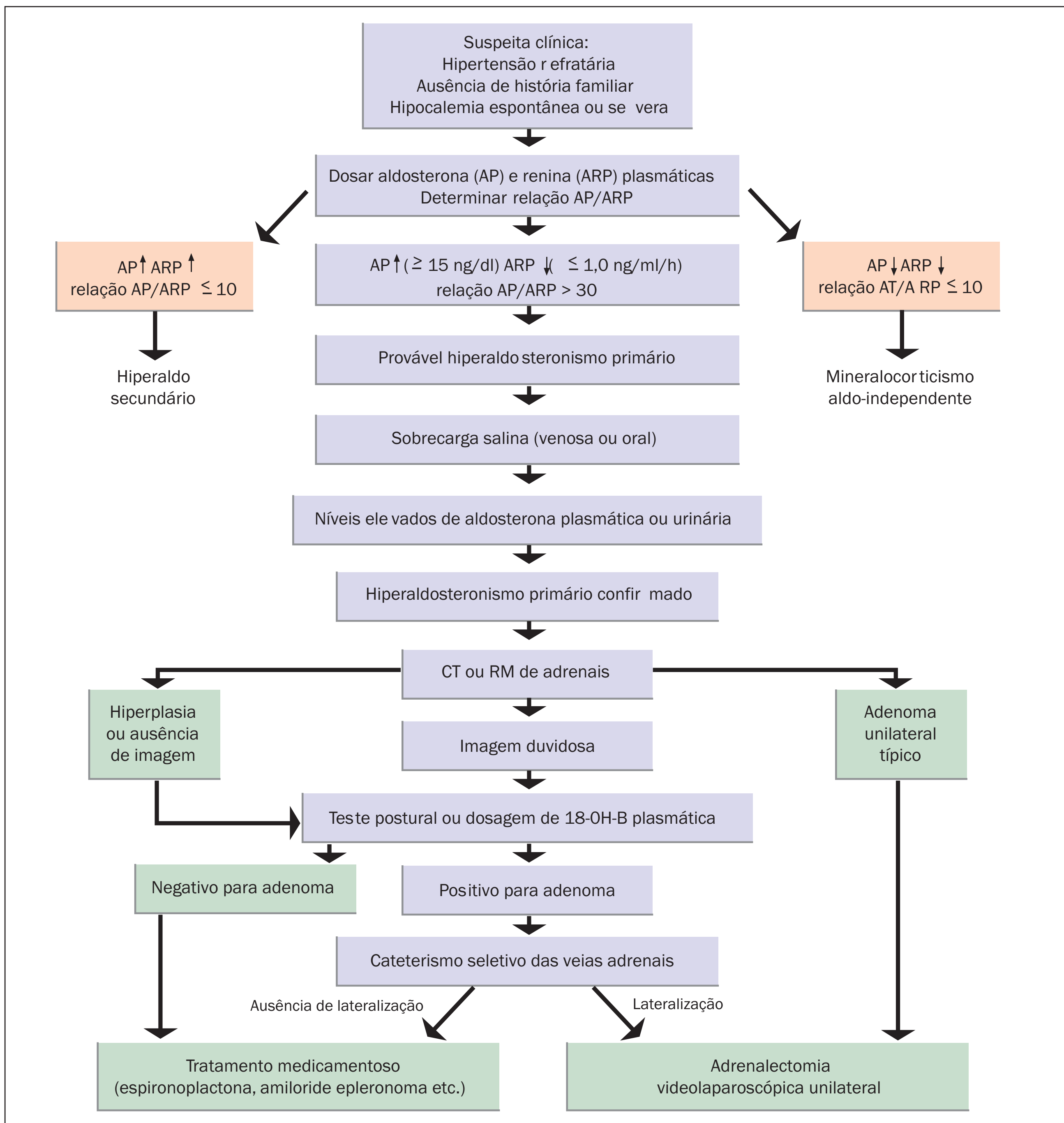


Figura 3. Sugestão para abordagem diagnóstica do hiperaldosteronismo primário.

te para os ossos, principalmente no esqueleto axial, nódulos linfáticos, fígado e pulmões. Feocromocitomas familiares apresentam um traço autossômico dominante ou fazem parte de uma dessas síndromes com reconhecidas mutações genéticas: neoplasia endócrina múltipla, doença de von Hippel-Lindau e neurofibromatose tipo 1. Assim, as síndromes familiares devem ser suspeitadas, particularmente em pacientes jovens ou naqueles com múltiplos tumores extra-adrenais, tornando necessária uma história familiar completa e uma cuidadosa investigação para os outros componentes de uma síndrome hereditária. A secreção dos feocromocitomas não-familiares varia muito, com tumores pequenos tendendo a secretar maiores quantidades de catecolaminas ativas. Se a secreção predominante é epinefrina, formada primariamente na medula adrenal, os sintomas refletem seus

efeitos, principalmente hipertensão sistólica por aumento do débito cardíaco, sudorese, rubor e ansiedade.[50] Se a norepinefrina é secretada em maior proporção, os sintomas incluem hipertensão sistólica e diastólica, mas menos taquicardia e ansiedade.

Diagnóstico

História clínica: As manifestações clínicas dos feocromocitomas são variadas, sendo a hipertensão arterial, intermitente ou sustentada, encontrada em mais de 90% dos casos.[54] Os paroxismos de hipertensão associados a sintomas adrenérgicos (taquicardia, sudorese, palidez) ocorrem em 50% dos casos, podendo ser precipitados por exercícios, estresse, evacuação, micção, indução anestésica, exames radiológicos contrastados, palpação do abdome, dilatação uterina durante a evolução da gravidez e uso de algumas substâncias (antidepressivos tricíclicos, nicotina, ACTH, histamina, opiáceos).[55,56] Em alguns casos, as crises de hipertensão podem se manifestar em formas graves, tais como acidente vascular encefálico, angina, infarto do miocárdio, edema agudo pulmonar, taquiarritmias graves e até morte súbita.[2] Além da hipertensão arterial, os sintomas e sinais mais freqüentemente encontrados são: cefaléia (40% a 80%), sudorese (40% a 70%), palpitações (45% a 70%), hipotensão ortostática (50% a 70%), palidez (40% a 50%), ansiedade (35% a 40%), náuseas e vômitos (10% a 50%) e perda de peso (80%).[2] Outros sintomas podem ocorrer com menor freqüência, como tremores, dor abdominal, dor torácica, polidipsia, poliúria, acrocianose, rubor facial, dispnéia, tonturas, convulsões, bradicardia e febre.[10] A presença concomitante da tríade clássica de sintomas (cefaléia, sudorese profusa e palpitações) com crise hipertensiva tem uma sensibilidade de 89% e especificidade de 67% para o diagnóstico de feocromocitoma.[50] Mesmo na ausência desses sintomas descritos, crianças hipertensas e pacientes com hipertensão maligna-acelerada devem ser rastreados. Sintomas de insuficiência cardíaca e alterações eletrocardiográficas em pacientes com feocromocitoma podem indicar a presença de miocardite induzida por excesso de catecolaminas.

Laboratório: O melhor exame para o diagnóstico de feocromocitoma é a dosagem de metanefrina plasmática livre,[52] que tem melhor sensibilidade e especificidade que outras análises de catecolaminas plasmáticas ou urinárias. No entanto, em avaliação realizada na Clínica Mayo, medidas de metanefrina e catecolaminas urinárias tiveram igual sensibilidade e melhor especificidade que a metanefrina plasmática livre, de tal forma que os autores recomendam a realização das análises urinárias para os pacientes de baixo risco diagnóstico para evitar resultados falso-positivos.[57] Como em nosso meio não dispomos da dosagem de metanefrina plasmática livre, o melhor e mais barato exame a ser solicitado para o rastreamento é a dosagem de metanefrina urinária. O Quadro 6 mostra a sensibilidade e especificidade dos principais métodos bioquímicos utilizados na pesquisa de feocromocitomas.

Quadro 6. Sensibilidade e especificidade de testes bioquímicos para diagnóstico de feocromocitoma

Teste bioquímico	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Metanefrina plasmática*	99	89
Catecolamina plasmática	85	80
Catecolamina urinária	83	88
Metanefrina urinária	76	94
Ácido vanilmandélico (urina)	63	94

* Não disponível em nosso meio.

A tradicional pesquisa de ácido vanil mandélico urinário, embora possua boa especificidade, apresenta a menor sensibilidade entre todos os métodos, e sofre influência significativa da dieta e medicamentos utilizados pelos pacientes, só devendo ser indicada na impossibilidade de realização dos demais exames. Deve ser lembrado que todas as dosagens podem sofrer influência de diversas substâncias e alimentos (tabaco, chá, café, chocolate etc.), e sobretudo de algumas medicações anti-hipertensivas (α e β-bloqueadores, clonidina, metildopa, sotalol, entre outros).[56] Os testes de supressão e estímulo podem ser utilizados quando as determinações urinárias e plasmáticas não tenham sido elucidativas. A supressão com clonidina (dosagem de catecolaminas antes e após 1 e 2 horas da administração de 0,200 mg de clonidina) é reservada aos hipertensos, enquanto o estímulo com glucagon é indicado para os normotensos.[58]

Localização do tumor: A ressonância magnética tem sido atualmente usada como o método de escolha para identificação dos feocromocitomas, com as vantagens de não utilizar contraste iônico e de apresentar excelente caracterização e resolução dos tecidos, particularmente na avaliação do comprometimento de grandes vasos e nas localizações extra-adrenais.[53] Os feocromocitomas de localização adrenal, vistos pela ressonância magnética, exibem sinal de elevada intensidade em T2, que é característica específica do tumor. A tomografia computadorizada também pode ser utilizada para identificação de feocromocitomas e deve ser realizada com cortes de no máximo 5 mm para melhor caracterização das adrenais. Em geral, os feocromocitomas exibem centro hipodenso e bordas bem delimitadas (Figura 4), podendo, entretanto, se apresentar como uma massa sólida e de bordas irregulares. A cintilografia com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) marcada com iodo 131, que é captado pelos receptores de catecolaminas, é espe-

Figura 4. Corte tomográfico na altura das supra-renais evidenciando massa sólida de grandes proporções envolta por calcificação e com centro necrótico, características freqüentemente observadas em um feocromocitoma.

cialmente útil nos feocromocitomas extra-adrenais, nas metástases e nas recidivas tumorais.[59]

Tratamento

Uma vez que o diagnóstico clínico e bioquímico tenha sido feito, o tratamento farmacológico deve ser iniciado, e assim que localizado o tumor, a ressecção cirúrgica deve ser indicada. O preparo clínico é de fundamental importância para o sucesso do tratamento cirúrgico. O uso de bloqueadores α-1-adrenérgicos deve preceder em pelo menos duas semanas a realização da cirurgia. Em nosso meio, utilizamos a prazosina na dose inicial de 1 mg no período noturno, podendo-se chegar até 20 mg/dia, em duas ou mais tomadas. Outros α-1-bloqueadores, como doxazosin e terazosin, também podem ser utilizados e em serviços de outros países utiliza-se a fenoxibenzamina, um bloqueador α-1 adrenérgico mais específico. Os β-bloqueadores devem ser iniciados, principalmente na presença de taquicardia sintomática, apenas após o início do uso de α-bloqueadores. Os antagonistas dos canais de cálcio, os inibidores da ECA, e os simpaticolíticos centrais podem ser úteis na estabilização pressórica antes da ressecção cirúrgica. A crise hipertensiva paroxística do feocromocitoma é considerada uma emergência hipertensiva e deve ser tratada com nitroprussiato de sódio endovenoso em infusão contínua, na dose de 0,5 a 10 μ/m, ou fentolamina injetável. A remoção cirúrgica total do tumor é o tratamento ideal, e devido ao grande potencial de complicações da anestesia e da própria cirurgia, intensivos cuidados pré e pós-operatórios devem ser tomados.[24] Um α-bloqueio e hidratação adequados são condições essenciais para um procedimento cirúrgico estável. A incisão transperitoneal de Chevon tem sido classicamente utilizada para a abordagem dos feocromocitomas adrenais, mas nos últimos anos a ressecção laparoscópica tem sido realizada com sucesso, inclusive em nosso meio.[60,61] Os pacientes submetidos à remoção total e precoce da neoplasia apresentam, em geral, remissão total dos sintomas e cura da hipertensão arterial. Entretanto, muitos pacientes podem manter a hipertensão arterial em conseqüência da hipertrofia vascular remanescente ou alterações funcionais renais, necessitando de controle tratamento anti-hipertensivo contínuo.[50] Nos feocromocitomas malignos com metástases irressecáveis, além do controle anti-hipertensivo, são indicadas medidas como quimioterapia, embolização dos tumores, radioterapia e também é utilizada ablação com altas doses repetidas de meta-iodo-benzil-guanidina marcada com iodo 131.[58,62] A utilização de um inibidor da síntese de catecolaminas, α-metil-p-tirosina, pode reduzir em 80% o nível de catecolaminas circulantes e aliviar algumas manifestações clínicas da doença nas formas metastáticas.[62]

Coarctação de aorta

Conceito

A clássica coarctação da aorta é caracterizada por constrição da aorta localizada próxima ao canal arterial ou do ligamento. Em crianças, é causa importante de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial manifesta de maneira precoce, e está freqüentemente associada a outras cardiopatias congênitas complexas. Algumas formas mais simples, no entanto, podem passar sem diagnóstico durante a infância e se manifestar com hipertensão diagnosticada na fase adulta. Iremos abordar neste capítulo as características diagnósticas e terapêuticas da coarctação de aorta em adultos.

A coarctação simples, isto é, a coarctação na ausência de outras lesões cardíacas associadas é a forma mais comum detectada em adultos. Anormalidades associadas incluem valva aórtica bicúspide na maioria dos casos, aneurisma intracraniano em 10% e aneurismas intercostais. Uma definição de coarctação significante requer um gradiente maior que 20 mmHg através do local da coarctação na angiografia com ou sem hipertensão sistêmica.[63] Uma segunda definição requer a presença de hipertensão proximal associada a evidências ecocardiográficas ou angiográficas de coarctação de aorta.[63] Os pacientes não submetidos a correção cirúrgica em geral morrem por insuficiência cardíaca (geralmente > 30 anos), doença arterial coronária, dissecção ou ruptura de aorta, valvopatia aórtica concomitante, endarterite ou endocardite infecciosa, ou hemorragia cerebral,[64,65] o que é muito prevalente em portadores da síndrome de Turner, podendo atingir 35% dos casos.

Diagnóstico

História clínica: Pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar mínimos sintomas de epistaxes, cefaléia e fraqueza nas pernas aos esforços ou sintomas mais graves de insuficiência cardíaca, angina, estenose aórtica, dissecção de aorta ou hemorragia intracerebral inexplicada. Claudicação nas pernas é rara e só ocorre na associação com coarctação de aorta abdominal concomitante. Um exame clínico minucioso revela hipertensão arterial em membros superiores e uma pressão arterial sistólica diferencial de pelo menos 10 mmHg (Braquial > Poplítea). A ausculta pode revelar um sopro sistólico interescapular proveniente do local da coarctação e também um sopro sistólico amplo em crescendo-decrescendo em toda a parede torácica por causa da dilatação das artérias intercostais colaterais. O exame de fundo de olho pode revelar tortuosidade de arteríolas retinianas tipo "saca-rolhas".

Exames complementares: eletrocardiograma mostra achados de hipertrofia ventricular esquerda de vários graus de acordo com a intensidade da hipertensão arterial e da idade do paciente. A radiografia de tórax pode evidenciar o achado característico da assim chamada configuração em forma do número 3 da aorta torácica proximal descendente por causa de ambas as dilatações, pré e pós-estenóticas. Corrosão de costelas (uni ou bilateral, segunda a nona costelas) está presente em 50% dos casos. Ao ecocardiograma pode-se observar uma protuberância posterior, um istmo bem expandido e um arco aórtico transverso, além de um jato contínuo de alta velocidade através do local da coarctação. A angiorressonância magnética fornece informações detalhadas da coarctação e das intercostais, e em indivíduos jovens dispensa a realização da angiografia no pré-operatório (Figura 5). Além disso, a ressonância é o melhor método para avaliação para seguimento pós-intervenção e tem se tornado rotina em alguns centros.[66] A angiografia é reservada para casos nos quais as imagens de outros métodos não detalharam adequadamente a coarctação, e em indivíduos mais velhos, nos quais a associação de coronariopatia pode existir.

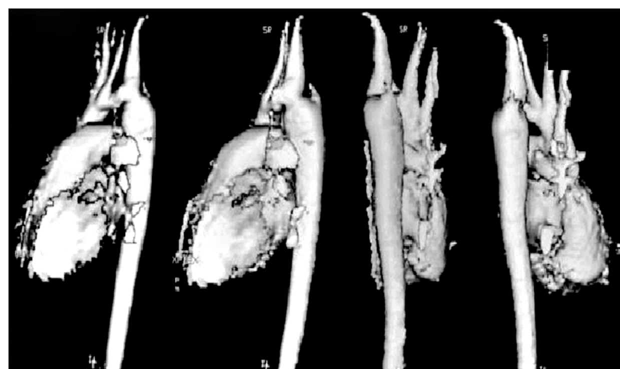


Figura 5. Angiorressonância magnética em pacientes de trinta anos de idade portadores de coarctação da aorta. Observa-se com nitidez a área de coarctação e acentuada dilatação pós-estenótica.

Tratamento

O tratamento da coarctação é sempre intervencionista. Em indivíduos mais jovens ou crianças, e naqueles indivíduos com um istmo bem expandido e arco aórtico transverso, o tratamento de escolha é a dilatação por balão.[67] Cirurgia é geralmente reservada para os casos nos quais há associada hipoplasia do arco aórtico, que requer a ampliação com um *patch*, assim como a ressecção da coarctação. Hipertensão paradoxal de curta duração é freqüentemente observada no período pós-operatório imediato, e é menos comumente observada com a angioplastia. Essa hipertensão ocorre em razão de uma recomposição dos barorreceptores carotídeos e aumento da secreção e catecolaminas. Em uma fase mais tardia, a elevação da pressão arterial pode ocorrer por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A resposta da pressão arterial ao tratamento intervencionista da coarctação de aorta depende, em grande parte, da duração da hipertensão no período pré-operatório e da idade do paciente.[68,69] Há cura de hipertensão arterial prévia em até 50% dos pacientes, mas pode recorrer tardiamente, especialmente se a intervenção for feita em idades mais avançadas.[68-70]

Hipertensão sistólica é também comum com exercício e não é um marcador para re-coarctação, podendo estar relacionada a hipoplasia residual do arco ou a uma aumentada atividade de renina plasmática e de catecolaminas. Os medicamentos de escolha tanto para o período pré-operatório, reduzindo a chance da hipertensão paradoxal pós-operatória, quanto para a hipertensão residual após a cirurgia, são os β-bloqueadores adrenérgicos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina.[63]

Hipertensão arterial induzida por agentes

Algumas substâncias químicas, agentes medicamentosos ou drogas ilícitas, de fácil obtenção, podem desencadear hipertensão arterial em pessoas predispostas ou agravar quadros hipertensivos preexistentes, determinando crises hipertensivas ou hipertensão grave, acelerada ou maligna. Entre as mais comuns, merecem destaque os anticoncepcionais, antiinflamatórios não-hormonais, anoréticos, antidepressivos, psicotrópicos, imunossupressores e drogas ilícitas (Quadros 7 e 8).[1,71]

Os mecanismos da elevação da pressão arterial são

variados, existindo em comum entre eles o fato de que o estado hipertensivo é reversível com a suspensão do medicamento ou agente, podendo retornar se o uso for retomado. Algumas dessas substâncias podem desencadear estados hipertensivos graves ou acelerados, às vezes com complicações graves em órgãos-alvo, podendo também persistir quadros residuais de hipertensão com a sua retirada.

O diagnóstico depende de uma investigação cuidadosa e detalhada na anamnese, lembrando que um descongestionante nasal, ou uma simples pastilha de alcaçuz, em uso abusivo, pode determinar um estado hipertensivo transitório ou sustentado, às vezes de graves conseqüências. Em algumas situações, o nível sérico de certas substâncias pode ser avaliado. Quando se trata de um medicamento de uso obrigatório, medidas adicionais de controle pressórico devem ser acrescentadas, e a atenção e o cuidado devem ser redobrados. Algumas medidas específicas sugeridas pelas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão encontram-se no Quadro 8.[21]

Outras causas hormonais de hipertensão secundária

Outras causas de hipertensão secundária determinadas por alterações hormonais encontram-se no Quadro 9.[1,2,21]

Síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS)

Conceito

A SAOS caracteriza-se pela obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono,[72] o que resulta em períodos de pausas respiratórias por pelo menos 10 segundos (apnéias), redução transitória e incompleta do fluxo de ar em pelo menos 50% do fluxo aéreo basal (hipopnéias), desaturação de oxi-hemoglobina, despertares freqüentes e sonolência diurna.[72,73]

Prevalência

Observações clínicas têm demonstrado uma freqüência maior da presença de doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial, em pacientes com SAOS do que a observada na população geral.[74-76] Atualmente, há dados suficientes[76] para considerar a SAOS como uma causa de hipertensão arterial secundária, de tal forma que no Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[77] e mais recentemente nas Diretrizes Européias de Hipertensão de 2007,[78] a SAOS é posicionada como uma causa identificável de hipertensão arterial, principalmente entre os pacientes com hipertensão refratária. Estudos epidemiológicos mostram uma prevalência de SAOS na população geral adulta, de 4% em homens e 2% em mulheres.[74]

Fisiopatologia

Os episódios repetidos de hipoxemia que ocorrem na SAOS geram ativação simpática persistente, diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiperresponsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e água, que contribuem sobremaneira para o desenvolvimento de hipertensão arterial.[79,80] Além disso, está demonstrado que pacientes com SAOS grave[80] apresentam disfunção endotelial, elevação da PCR, aumento dos níveis de fibrinogênio e das citocinas, e precoces alterações das propriedades arteriais,[81] que podem ter papel no desenvolvimento da hipertensão arterial e também das complicações cardiovasculares presentes na apnéia do sono.

Diagnóstico

A suspeita clínica deve ser realizada na presença dos seguintes sintomas: ronco alto, episódios de engasgo freqüentes, cansaço diurno, sonolência diurna excessiva, alterações de memória e capacidade de concentração prejudicada.[72] Alguns achados clínicos associados auxiliam na suspeita diagnóstica, tais como obesidade, aumento da circunferência do pescoço, orofaringe pequena e eritematosa, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Alguns pacientes podem ter apresentações clínicas atípicas, como palpitações noturnas, cefaléia matutina, tonturas, refluxo gastroesofágico e noctúria. Pacientes com SAOS apresentam repetitivos aumentos da pressão arterial associados aos episódios de apnéia (Figura 6) e freqüentemente são considerados como *non-dippers* em decorrência de não haver uma queda da pressão arterial apropriada durante a noite.[79] O diagnóstico é confirmado pelo achado de cinco ou mais episódios de apnéia e/ou hipopnéia por hora de sono (índice de apnéia-hipopnéia) na polissonografia.

Tratamento

O tratamento inclui o uso de máscara de pressão positiva contínua (CPAP) em vias aéreas superiores por via nasal durante o sono, tratamento cirúrgico do processo obstrutivo e redução do peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. O tratamento da SAOS por CPAP tem demonstrado efeito benéfico no controle da pressão arterial em diversos estudos.[82-84] Dentre eles, Becker et al.[83] observaram redução da pressão arterial

Quadro 7. Substâncias que podem induzir hipertensão arterial

Agentes químicos:

Cloreto de sódio (excesso de sal), alcaçuz (“licorice”), chumbo, cádmio, lítio, cafeína

Agentes terapêuticos:

Hormônios: contraceptivos, estrógenos, andrógenos e anabolizantes
Antiinflamatórios não-hormonais
Inibidores de COX-2
Derivados do ergot: ergotamina, ergonovina
Anorexígenos: anfepramona, sibutramina etc.
Mineralocorticóides: fludrocortisona (Florinef®)
Antidepressivos: inibidores da monoamina oxidase, agentes tricíclicos etc.
Simpatomiméticos: fenilefrina, pseudoefedrina (descongestionantes nasais)
Imunossupressores: corticosteróides, ciclosporina, tacrolimus
Outras: eritropoetina, dissulfiram

Drogas ilícitas:

Estimulantes (anfetamina), *crack*, cocaína, *ecstasy* etc.

Quadro 8. Medicamentos e drogas que podem induzir hipertensão

Classe	Efeito pressor/freqüência	Ação sugerida
Imunossupressores		
Ciclosporina, tacrolimus	Intenso e freqüente	Inibidor da ECA e antagonista de canal de cálcio (nifedipina/amlodipina). Ajustar nível sérico
Glicocorticóide		Reavaliar opções
Antiinflamatórios não-esteróides		
Inibidores da cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2	Eventual, muito relevante com uso contínuo	Observar função renal e informar efeitos adversos
Anorexígenos/sacietógenos		
Anfepramona e outros	Intenso e freqüente	Suspensão ou redução de dose
Sibutramina	Moderado, mas pouco relevante	Avaliar a redução da pressão arterial obtida com a redução de peso
Vasoconstritores	Variável, mas transitório	Usar por tempo determinado
Hormônios		
Eritropoetina	Variável e freqüente	Avaliar hematócrito e dose
Anticoncepcionais orais	Variável, prevalência de hipertensão até 5%	Avaliar a substância do método com especialista
Terapia de reposição estrogênica	Variável	Avaliar risco e custo/benefício
Hormônio de crescimento (adultos)	Variável, uso cosmético	Suspensão
Antidepressivos		
Inibidores da monoamina oxidase	Intenso, freqüente	Abordar como crise adrenérgica
Tricíclicos	Variável e freqüente	Abordar como crise adrenérgica; vigiar interações medicamentosas
Drogas ilícitas e álcool	Importância contemporânea	Solicitar especialista em dependência medicamentosa
Anfetaminas, cocaína e derivados	Efeito agudo, intenso; dose-dependente	Abordar como crise adrenérgica
Álcool	Variável e dose-dependente; muito prevalente	Vide tratamento não-medicamentoso

Quadro 9. Outras causas endócrinas de hipertensão arterial secundária

Causas	Sinais clínicos	Métodos de rastreamento	Diagnóstico/Localização
Síndrome de Cushing	Obesidade central, "*moon face*", acne, estrias	Teste de supressão com dexametasona	Cortisol urinário (24 h) ACTH plasmático CT abdome
Hiper ou hipotireoidismo	Hiper: ansiedade, tremor, taquicardia, perda de peso, amenorréia Hipo: letargia, depressão, intolerância ao frio, ganho de peso, lentidão	Hormônios tireoideanos catecolamina sérica	Hiper: TSH diminuído, tireóide aumentada Hipo: TSH aumentado, tireóide diminuída
Hiperparatireoidismo	Calculose renal recidivante, perda de massa óssea, poliúria, gastrite	Cálcio, fósforo e PTH séricos	Hipercalcemia, hipofosfatemia, PTH aumentado
Acromegalia	Crescimento de extremidades Fácies característica Hipertensão em 50%	Hormônio de crescimento	Idem (somatomedina – 1GF1)

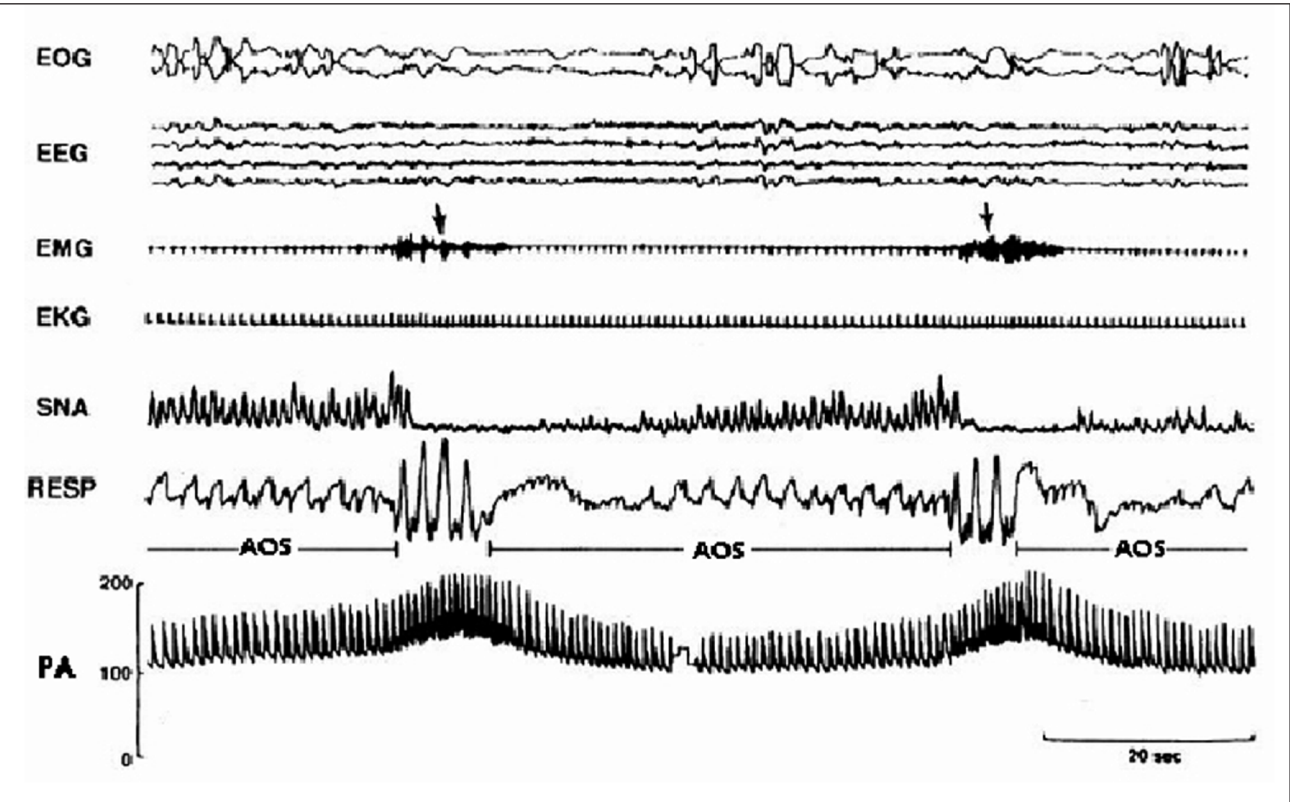


Figura 6. Registros durante a polissonografia do eletrooculograma (EOG), eletroencefalograma (EEG), eletromiografia (EMG), eletrocardiograma (EKG), atividade simpática (SNA), respiração (RESP) e pressão arterial (PA) durante o sono REM em um paciente com apnéia obstrutiva do sono (AOS). Observe sinais de microdespertar após o período de apnéia. Adaptado de Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in Obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.

média, tanto no período diurno como no noturno, em cerca de 10 mmHg com o tratamento efetivo do CPAP em 60 pacientes com SAOS moderada e grave. Metanálise recente de 16 estudos randomizados e controlados, envolvendo 818 participantes, evidenciou que o tratamento com CPAP por no mínimo 2 semanas propiciou uma redução significativa ao redor de 2 mmHg das pressões média, sistólica e diastólica.

Resumo

A hipertensão arterial secundária é uma forma de hipertensão passível de cura, dependendo de detecção precoce e abordagem específica, que possam determinar resultados antes dos efeitos mórbidos da hipertensão prolongada.

A prevalência na população é de 5% a 10%. No entanto, nos últimos anos, algumas formas passaram a ser mais prevalentes, como, por exemplo, a doença renovascular por aterosclerose em decorrência do aumento da longevidade e do envelhecimento da população. Detectar e tratar a hipertensão arterial secundária constituem desafios que exigem entrosamento e colaboração das diferentes disciplinas e serviços de uma instituição.

Bibliografia

1. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. Am Fam Physician 2003; 67(1): 67-74.
2. Kaplan NM, ed. Clinical hypertension. 8th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
3. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, et al. Hipertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. Hypertension 2001;38: 171-6.
4. Tylicki L, Rutkowski B, Hörl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. Kidney Blood Press Res 2002;25: 341-53.
5. Luft FC. Hypertensive nephrosclerosis: update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13: 147-54.
6. Ritz E, Adamczak M, Zeier M. Kidney and hypertension – causes. Herz 2003;28: 663-7.
7. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2006;32(3):509-22.
8. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect or ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349: 1857.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersatan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345: 851-60.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. for the RENNAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345: 861-9.
11. Bloch MJ, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. J Clin Hypertens 2003;5(3): 210-8.
12. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344(6): 431-42.
13. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. J Am Soc Nephrol 2002;13: S179-S183.
14. Vashist A, Heller EN, Brown Jr EJ, et al. Renal artery stenosis: A cardiovascular perspective. Am Heart J 2002;143: 559-64.
15. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? J Am Soc Nephrol 2004;15: 1974-82.
16. Krzesinski JM. Diagnostic criteria for renovascular hypertension. Acta Chir Belg 2002;102: 159-66.
17. Textor SC. Managing renal arterial disease hypertension. Curr Opin Cardiol 2003;18: 260-7.
18. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in ‘t Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. Ann Intern Med 1998;129(9):705-11.
19. Krijnen P, Steyerberg EW, Postma CT, Flobbe K, de Leeuw PW, Hunink MG. Validation of a prediction rule for renal artery stenosis. J Hypertens 2005;23(8):1583-8.
20. Marquand A, Hanon O, Fauvel JP, Mounier-Vehier C, Equine O, Girerd X. [Validity of the clinical prediction rule for the diagnosis of renal arterial stenosis in hypertensive patients resistant to treatment]. Arch Mal Coeur Vaiss 2000;93(8):1041-5.
21. V Diretrizes Brasileira de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2007: e24-e78.
22. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. Circulation 2006;114(17):1892-5.
23. Radermacher J, Haller H. The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders. J Hypertens 2003;21(suppl 2): S19-S24.
24. Fleischmann D. Multiple detector-row CT angiography of the renal and mesenteric vessels. Europ J Radiol 2003;45: S79-S87.
25. Bodewijng VC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: A meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 135: 401-11.
26. Sittert RJ, Torpfer M, et al. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional procedures in patients with impaired renal function. Nephrol Dial Transplant 2002;17: 824-8.
27. Saab G, Abu-Alfa A. Are patients with moderate renal failure at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis? Radiology 2007;244(3):930-1.
28. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. Semin Dial 2007;20(3):179-85.
29. Information for healthcare professionals: gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). U.S. Food and Drug Administration Website. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm.
30. Bernardes Silva H, Frimm CC, Bortolotto LA, et al. Angioplastia percutânea e revascularização cirúrgica em hipertensão renovascular. Experiência no tratamento e seguimento de longo prazo em 124 pacientes. Arq Bras Cardiol 1994;62: 417-23.
31. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. Mayo Clin Proc 1995; 70: 1041-52.
32. Textor S. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. Kidney Int 1998;53: 799-81.
33. Caps MT, Perissinotto C, Zierler E, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation 1998; 98: 2866-72.
34. Oskin TC, Hansen KJ, Ditch JS et al. Chronic renal artery occlusion: nephrectomy versus revascularization. J Vasc Surg 1999; 29: 140-9.
35. Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. J Vasc Surg 2002;35:236-4
36. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of baloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342: 1007-14.
37. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. Radiology 2000; 216: 78-85.
38. Bortolotto LA, Kajita L, Bernardes-Silva H. Renal artery stent placement in high-risk patients with atherosclerotic renal artery stenosis: long term follow-up. J Hypertension 2004; 22 (suppl 1):158S.

39. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17(4): 591-605.
40. Wheeler MH, Harris DA. Diagnosis and management of primary aldosteronism. World J Surg 2003;27: 627-31.
41. Nadar S, Lip GYH, Beevers DG. Primary hyperaldosteronism. Ann Clin Biochem 2003;40: 439-52.
42. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? Pro. Hypertension 2007;50(3):447-53.
43. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48(11):2293-300.
44. Failor RA, Capell PT. Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: new tricks and tests. Prim Care Clin Office Pract 2003;30: 801-20.
45. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension?: aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. J Human Hypertens 2002;16: 153-8.
46. Freel EM, Connell JMC. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. J Am Soc Nephrol 2004;15:1993-2001.
47. Praxedes JN, Oliveira CAF, Martins AF, et al. Renal complications in patients with primary aldosteronism. J Am Soc Nephrol 2003;14: 869A.
48. Fardella CE, Mosso L, Go´mez-Sa´nchez C, Corte´s P, Soto J, Go´mez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Fordadori A, Montero J. Primaryhyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1863-7.
49. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens 2001;19:353.
50. Malachias MVB, Victória IMN, Nascimento-Neto RM. Hipertensão no feocromocitoma. In: Porto CC. Doenças do coração. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998, p. 501-4.
51. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). Arch Intern Med 1999;159:670-5.
52. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? JAMA 2002;287:1427-32.
53. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochomocytoma. Ann Int Med 2001:315-29.
54. Sheps SG, Jiany N, Klee GG, et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 1990; 65: 88-95.
55. Gifford RJ Jr, Manger WM, Bravo EL. Pheochromocytoma. In: Bravo EL, ed. Endocrine hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am 1994, 23: 387-404.
56. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephine, norepinephrine and the dopamine in blood pressure disturbances in pacients with pheochromocytoma. World J Surg 1992; 16: 759-64.
57. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: Measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:553-7.
58. Bravo EL. Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994, 15: 356-68.
59. Bravo EL. Pheochromocitoma: New concepts and future trends. Kidney Int 1991; 40: 544-50.
60. Terachi T, Yoshida O, Matsuda T. Complications of laparoscopic and retroperitoneoscopic adrenalectomies in 370 cases in Japan: a multi-institutional study. Biomed Pharmacoteher 2000; 54 Suppl. 1:211S-214S.
61. Castilho LN, Medeiros PJ, Mitre AI, et al. Rev Hosp Clin Fac São Paulo 2000, 55 (3):93-100.
62. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, et al. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. J Urol 1999;161:764-9.
63. Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, et al. Congenital heart disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. Heart disease. Philadelphia: Ed. Elsevier, 2005, p. 1532-5.
64. Jenkins NP, Ward C. Coarctation of the aorta: Natural history and outcome after surgical treatment. QJM 1999; 92:365-71.
65. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. Br Heart J 1970;32:633-40.
66. Godart F, Labrot G, Devos P, et al. Coarctation of the aorta: Comparison of aortic dimensions between conventional MR imaging, 3D MR angiography, and conventional angiography. Eur Radiol 2002;12:2034-9.
67. Ovaert C, Benson LN, Nykanen D, et al. Transcatheter treatment of coarctation of the aorta: A review. Pediatr Cardiol 1998;19:27-44.
68. O'Sullivan JJ, Derrick G, Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: A cohort study using casual and 24-hour blood pressure measurement. Heart (British Cardiac Society) 2002;88:163-6.
69. Bergdahl L, Bjork VO, Jonasson R. Surgical correction of coarctation of the aorta: Influence of age on late results. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:532-6.
70. Clarkson PM, Nicholson MR, Barratt-Boyes BG, et al. Results after repair of coarctation of the aorta beyond infancy: A 10- to 28-year follow-up with particular reference to late systemic hypertension. Am J Cardiol 1983;51:1481-8.
71. Clyburn EB, Di Pezze DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. Semin Nephrol 1995;15(2): 72-86.
72. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet 2002;360:237-45.
73. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2002;347:498-504.
74. Young TB, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
75. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
76. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41(9):1429-37.
77. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Commitee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003;289:2560-72.
78. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007 Jun;25(6):1105-87.
79. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in Obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.
80. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. Arq Bras Cardiol 2002;78(5):531-6.
81. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(5):613-8.
82. Doherty LS, Kirly JL, Swan V, McNichols WT. Long term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest 2005;127(6):2076-84.
83. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:68-73.
84. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension. 2007;50(2):417-23.

Capítulo 9

Hipertensão Arterial na Criança e no Adolescente

Vera Hermina Koch

Pontos-chave

- Os valores de pressão arterial (PA) na infância e na adolescência são os melhores preditores dos valores de PA na idade adulta.
- Recomenda-se a escolha de manguito cuja bolsa inflável apresente largura aproximadamente equivalente a 40% da circunferência do braço (avaliada no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio), e comprimento da de aproximadamente 90% da circunferência do braço para evitar que o valor da medida seja superestimado.
- Recomenda-se avaliar a PA de toda criança com idade superior a 3 anos em todas as consultas médicas. Crianças mais novas devem ter a PA medida em todas as consultas médicas quando portadoras de condições clínicas especiais.
- Quanto menor a criança e mais elevado o valor da medida de PA, maior a chance de se tratar de hipertensão de causa secundária. Na maioria dos pacientes de até 10 anos de idade, pode-se identificar uma causa para o desenvolvimento de hipertensão arterial, em geral associada à doença renal.
- O aumento da prevalência de obesidade na criança e no adolescente deslocou a manifestação da hipertensão primária, associada à síndrome metabólica, tradicionalmente encontrada no adulto, para a faixa etária pediátrica.

Introdução

Múltiplos estudos epidemiológicos têm demonstrado que os valores de pressão arterial (PA) na infância e na adolescência são os melhores preditores dos valores de PA na idade adulta.[1-3] No adulto, a hipertensão arterial eleva em duas a três vezes o risco individual de morbidade cardiovascular.[4,5] A relação entre a hipertensão arterial e a doença cardiovascular parece ser contínua; o risco cardiovascular depende do valor da PA, da coexistência de fatores de risco e da presença de lesão de órgão-alvo.

A medida de pressão arterial na faixa etária pediátrica

Pressão arterial casual

A precisão da medida da PA deve ser garantida utilizando-se equipamento adequado e observadores tecnicamente capacitados.[6] Recomenda-se a escolha de manguito cuja bolsa inflável apresente largura aproximadamente equivalente a 40% da circunferência do braço (avaliada no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio), pois essa medida de manguito garante medidas auscultatórias mais próximas às obtidas por via intra-arterial direta.[7] O comprimento da bolsa inflável deve abranger 90% da circunferência do braço para evitar que o valor da medida seja superestimado.[8] Em estudos longitudinais, verificou-se que quando se muda de manguito para outro de tamanho maior, obedecendo às regras aqui expostas, pode ocorrer uma queda abrupta do valor medido de PA que independe do tamanho do braço, mas está relacionada ao tamanho do manguito.[9] Esse efeito inconveniente pode ser o responsável por uma falsa correlação inversa entre a PA e a idade cronológica ou a estatura. Em 1999, Arafat e Mattoo[10] avaliaram os tamanhos de manguito comercialmente disponíveis e demonstraram que, apesar dos fabricantes utilizarem denominações padronizadas como lactente, pediátrico, adulto pequeno, adulto e adulto grande, as medidas dos manguitos variavam entre as marcas disponíveis. Conclui-se que a seleção de

manguito para medida de PA na criança deve basear-se na medida efetiva do manguito e não na denominação fornecida pelo fabricante.

O tipo de instrumento de medida utilizado determina o número de aferições de PA na mesma visita médica e o número necessário de visitas para a determinação da PA de uma criança.[6] Para equipamento auscultatório (coluna de mercúrio), a avaliação realizada em quatro visitas médicas com intervalo de uma semana, com três aferições de PA em cada visita, mostrou proximidade entre os valores de pressão sistólica da segunda e da terceira medidas de cada visita, mas a diferença entre os valores médios obtidos ainda persistiu significativa entre a terceira e a quarta visitas. Para equipamento oscilométrico, utilizando o Dinamap® modelo 845XT, em três consultas semanais com quatro medições seriadas por ocasião, demonstrou-se que em *todas* as consultas o *primeiro* valor obtido para pressão sistólica foi sempre mais elevado do que os subseqüentes, com diminuição da diferença entre medidas seguidas após a quarta ou quinta medidas seriadas. Esse fenômeno relacionado à primeira medida obtida com equipamentos oscilométricos foi denominado *efeito da primeira medida*, que apresenta característica reprodutível em consultas subseqüentes e pode ser responsável por avaliação superestimada do valor de PA do paciente infantil.

A definição do valor auscultatório a ser adotado para pressão diastólica da criança tem sido controversa, alguns preferiram ao longo do tempo o quarto ruído (K4) de Korotkoff, caracterizado pelo abafamento dos sons, enquanto outros adotaram o quinto ruído (K5), ou seja, o desaparecimento dos sons.[11] Nenhum desses, no entanto, reflete corretamente a pressão diastólica intra-arterial; como K5 é mais fácil de ser discernido pelo ouvido humano do que K4,[12] recomendações atuais favorecem sua utilização para avaliação da pressão diastólica da criança e do adolescente.

A parte do estetoscópio a ser utilizada na medida de PA também apresenta controvérsias na criança. O sino, preferido para medida auscultatória do adulto, pode exercer compressão sobre a artéria braquial da criança, levando a valores de pressão diastólica falsamente baixos; por esse motivo, alguns autores sugerem que o diafragma seja utilizado,[13] enquanto outros mantêm a recomendação de que o sino seja utilizado com técnica adequada para que os resultados auscultatórios sejam mais fidedignos.[11]

Estudos de monitorização ambulatorial de pressão arterial demonstram que a PA varia ao longo das 24 horas do dia, com valores mais baixos no sono e mais elevados durante a vigília.[14] Há uma relação negativa entre o valor medido de PA e a temperatura ambiente. Um incremento de 10°C leva à queda de 5 a 7 mmHg nas pressões sistólica e diastólica.[15,16]

Outro aspecto metodológico a considerar é a escolha do equipamento de medida. O manômetro de mercúrio apresenta-se como um instrumento simples, preciso e fácil de calibrar. As medidas realizadas com ele têm sido a base de múltiplos estudos para o estabelecimento das associações entre morbidade e PA. Porém, como o mercúrio é tóxico para o ambiente, esse instrumento poderá ser substituído no futuro, mas até o momento este é o equipamento de escolha para medida da pressão arterial em crianças acima de 2 anos de idade. A medida auscultatória é de difícil realização nos 2 primeiros anos de vida, nesta faixa etária recomenda-se a aferição da PA por metodologia oscilométrica.

O esfigmomanômetro aneróide registra a pressão por meio de um sistema mecânico cuja precisão sofre influências do uso cotidiano. Quando calibrado por comparação com uma coluna de mercúrio uma diferença média de 3 mmHg é aceitável, apesar de que mais de 30% desses instrumentos apresentam erros superiores a 7 mmHg. A leitura dos valores obtidos é, à semelhança do que ocorre com a coluna de mercúrio, sujeita a erros relativos a vícios de treinamento do observador.[17] Dentre os equipamentos automáticos, o tipo mais empregado é o oscilométrico. Nesse tipo de equipamento, valores de pressão sistólica e diastólica são calculados a partir de algoritmos, como função da PA média que é o ponto de oscilação máxima, e são calibrados para equivalência com a pressão intra-aórtica. Dentre os muitos modelos oscilométricos existentes, há que se lembrar que esses utilizam *algoritmos diferentes*, portanto a medida de PA do mesmo paciente por dois equipamentos de fabricantes diferentes pode resultar em valores diferentes de PA. O instrumento oscilométrico é de fácil utilização, a medida não sofre interferência de vícios do observador e tem forte correlação com o valor intra-aórtico de PA. A precisão da medida é afetada por movimentação do braço e, como mencionado anteriormente, pelo "efeito da primeira medida".[6,18] Instrumentos oscilométricos automatizados devem ser sempre submetidos a validação antes de sua incorporação para uso clínico. A validação de cada tipo de aparelho deve ser obtida separadamente, segundo protocolos estabelecidos.[19] A Tabela I apresenta os instrumentos atualmente validados e recomendados para uso hospitalar e para medida domiciliar de PA.[20]

Essas múltiplas diferenças, somadas ao conhecimento de que o primeiro ruído auscultatório (K1) é aproximadamente 3 mmHg mais baixo que a pressão sistólica obtida por medida direta e o quinto ruído (K5), aproximadamente 9 mmHg mais alto que a pressão diastólica direta,[12] tornam as medidas oscilométrica e auscultatória tecnicamente diferentes, indicando que ambos os instrumentos não devem ser utilizados indiscriminadamente no seguimento de um mesmo paciente sob pena de controle inadequado da PA.[21,22] Há poucos instrumentos oscilométricos validados e aprovados para uso pediátrico.[23]

Tabela I. Instrumentos de medição automatizada de pressão arterial recomendados para uso hospitalar e para medição domiciliar (braço), segundo a AAMI e a BHS[20]

Instrumento	AAMI	BHS	Uso
Uso hospitalar			
Datascope® Accutorr Plus®	Aprovado	A/A	Em repouso
CAS®Model 9010	Aprovado	–	Em repouso (adultos) Em neonatos
Medida domiciliar			
Omron®HEM 705 CP	Aprovado	B/A	Em repouso
Omron®HEM 722 C	Aprovado	A/A	Em repouso (idosos)
Omron®HEM 735 C	Aprovado	B/A	Em repouso (idosos)
Omron®HEM 713 C	Aprovado	B/B	Em repouso
Omron®HEM 737 Intellisense	Aprovado	B/B	Em repouso

AAMI = Association for the Advancement of Medical Instruments; BHS = British Hypertension Society.
A e B representam o critério de avaliação utilizado pela British Hypertension Society, indicando respectivamente a porcentagem de medidas cumulativas com diferença até 5 mmHg, 10 mmHg e 15 mmHg em relação à coluna de mercúrio.
Diferença absoluta entre o instrumento padrão e o instrumento em teste (%):

A ≤ 5: 60%	≤ 10: 85%	≤ 15: 95%
B ≤ 5: 50%	≤ 10: 75%	≤ 15: 90%

Normatização de pressão arterial na criança e no adolescente

Os primeiros dados pediátricos normativos de PA foram desenvolvidos em 1977,[24] com revisões e importantes mudanças conceituais em 1987[25] e 1996.[26] A partir de 1996, a PA da criança e do adolescente não foi mais relacionada somente à idade cronológica e ao sexo, mas também à altura, utilizando-se dados antropométricos do estudo National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-91, ou NHANES III.[27] Essa normatização definiu também o quinto ruído auscultatório (K5) como pressão diastólica para toda criança de um a dezessete anos de idade. Em 2004, foi publicada uma revisão mais atualizada,[28] baseada em dados antropométricos do relatório de 2000 do Centers for Disease Control and Prevention e do National Center for Health Statistics.[29]

Define-se o valor normal de PA em pediatria com base em percentis: o valor de PA sistólica e diastólica encontra-se normal quando inferior ao valor do percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura. A partir de 2004, incorporou-se o termo pré-hipertensão, definido a partir de valores de PA iguais ou superiores ao percentil 90 e inferiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura, ou para o adolescente, como valores ≥ 120/80 mmHg e < percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura. Hipertensão arterial pediátrica é considerada a partir de valores de PA iguais ou superiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura, confirmados em três ocasiões subseqüentes. Define-se também, a partir de 2004,[28] como hipertensão estágio 1 valores entre o percentil 95 e 5 mmHg acima do percentil 99 e, como hipertensão estágio 2, valores acima do limite superior do estágio 1.

Comparando valores de PA obtidos na população infantil americana, de oito a dezessete anos, em 1988-1994 e em 1999-2000, verificou-se que a pressão sistólica elevou-se em 1,4 mmHg e a pressão diastólica, em 3,3 mmHg. Esse incremento é parcialmente atribuível ao aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade da população infantil nesse período.[30]

Dados normativos de PA para crianças abaixo de um ano de idade estão disponíveis no documento de 1987[25] e em dois estudos mais recentes.[31,32]

Em resumo, recomenda-se que a PA da criança seja medida preferencialmente pelo método auscultatório, no braço direito, utilizando o estetoscópio colocado sobre a artéria braquial, em posição proximal e medial à fossa cubital com o manguito colocado aproximadamente 2 cm acima da prega cubital. A bolsa inflável do manguito deve ter largura próxima a 40% da circunferência do braço medida entre o cotovelo e o acrômio e o comprimento equivalente a 80% a 100% desta. A Tabela II demonstra as dimensões aceitáveis da bolsa de borracha para braços de diferentes tamanhos, de acordo com o padrão preconizado nas diretrizes de 2004. A medida deve ser realizada em ambiente controlado,

após 3 a 5 minutos de repouso, em posição sentada, com o braço apoiado na altura do coração, para crianças com mais de 2 anos de idade. O manguito deve ser insuflado inicialmente até o desaparecimento, por palpação, do pulso radial; após aposição do estetoscópio à artéria braquial, deve ser novamente insuflado a uma pressão 20 mmHg acima da obtida por palpação, com deflação posterior à velocidade de 2-3 mmHg/segundo. A medida de pressão deve ser avaliada pelo menos duas vezes em cada ocasião; a média das duas medidas obtidas deve ser empregada para cálculo da pressão do paciente. Utilizam-se o ruído K1 para determinação da pressão sistólica e o ruído K5 para a pressão diastólica. O recém-nascido e o lactente devem ter a PA avaliada em posição deitada.

A pressão sistólica de membros inferiores deve ser avaliada *sempre* que a *pressão medida em membros superiores estiver elevada*. Essa avaliação pode ser realizada com o paciente em posição deitada, *com o manguito colocado na região da panturrilha cobrindo pelo menos dois terços da distância entre o joelho e o tornozelo*. A pressão sistólica medida na perna pode ser *mais elevada* do que no braço, por causa do fenômeno da amplificação do pulso distal; essa diferença pode variar de alguns milímetros no lactente até 10-20 mmHg na criança maior ou no adulto, mas a PA medida no braço *nunca* deve exceder a medida da perna, pois essa variação, se confirmada, sugere o diagnóstico de coarctação da aorta.

As Tabelas III e IV demonstram os valores de pressão arterial de acordo com idade, sexo e percentil de estatura relacionados para os percentis 50, 90, 95 e 99, de acordo com as diretrizes de 2004[28] para crianças de ambos os sexos de um a dezessete anos de idade.

As Figuras 1, 2, 3 e 4, retiradas da página eletrônica www.cdc.gov/growthcharts,[29] mostram as curvas de crescimento para meninos e meninas a partir das quais devem ser obtidos os valores do percentil de estatura. As Figuras 5 e 6 mostram valores normativos de PA para crianças até um ano de idade, segundo recomendado pelo relatório Task Force de 1987.[25]

Recomenda-se avaliar a PA de *toda criança com idade superior a três anos* em todas as consultas médicas.[28] *Crianças abaixo de 3 anos de idade devem ter a PA medida em todas as consultas médicas quando portadoras dos seguintes antecedentes ou condições clínicas*:[28] prematuridade, recém-nascido de muito baixo peso, sobrevivente de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, cardiopatia congênita, infecção urinária de repetição, hematúria, proteinúria, má-formação ou doença nefrourológica, história familiar de nefropatia congênita, transplante de órgãos, problemas oncológicos ou transplante de medula óssea, doenças sistêmicas (reconhecidamente associadas a hipertensão arterial, esclerose tuberosa, neurofibromatose etc.), aumento de pressão intracraniana e uso de medicação crônica associada a elevação de pressão arterial.

Monitorização ambulatorial de pressão arterial

A monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), apesar de amplamente utilizada no adulto, ainda está em fase de normatização na criança. A porcentagem de sucesso na obtenção das medidas pediátricas é de aproximadamente 70% a 80%, com valores mais elevados nas crianças maiores.[33,34] Os registros pediátricos apresentam boa precisão e boa reprodutibilidade.[33] A comparação de valores de PA casual, medida em duas ocasiões diferentes (uma usual, ambulatório, e outra, estranha ao paciente, em unidade ambulatorial para colocação do equipamento de MAPA) com a pressão na monitorização ambulatorial em adolescentes normotensos e hipertensos,[35] demonstrou para pressão sistólica e diastólica, em ambos os grupos, uma reação de alarme durante exposição ao observador e ambiente desconhecidos, enquanto, diferentemente do adulto, em ambos os grupos, a pressão casual sistólica e diastólica de consultório foi inferior às médias sistólica e diastólica da vigília. As médias sistólica e diastólica na vigília e no sono foram significativamente maiores no grupo hipertenso em relação ao grupo normotenso. Na criança, vigília e sono devem ser definidos com base em dados reais, utilizando actigrafia ou um diário detalhado de atividades.[36] A validade da realização da MAPA na criança é reforçada pelos achados de maior correla-

Tabela II. Dimensões aceitáveis da bolsa de borracha para braços de diferentes tamanhos[28]

Máxima circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento da bolsa (cm)
10	Recém-nascido	4	8
15	Criança	6	12
22	Infantil	9	18
26	Adulto pequeno	10	24
34	Adulto	13	30
44	Adulto grande	16	38
52	Coxa	20	42

Tabela III. Valores de pressão arterial para meninos de acordo com idade e percentil de estatura[28]

Idade	PA (Percentil)	PA SISTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+							PA DIASTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+						
(Anos)		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91

(Continua)

Tabela III. Valores de pressão arterial para meninos de acordo com idade e percentil de estatura[28] *(Continuação)*

Idade	PA Percentil	PA SISTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+							PA DIASTÓLICA (mmHg) + Percentil de estatura –+						
(Anos)		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Nota: Adolescentes com pressão arterial ≥ 120/80 mmHg devem ser considerados pré-hipertensos, mesmo se o valor do percentil 90 for superior a essa marca. Essa situação pode ocorrer para pressão sistólica em maiores de doze anos e para pressão diastólica em maiores de dezesseis anos.

Tabela IV. Valores de pressão arterial para meninas de acordo com idade e percentil de estatura[28]

Idade	PA (Percentil)	PA SISTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+							PA DIASTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+						
(Anos)		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83

(Continua)

Tabela IV. Valores de pressão arterial para meninas de acordo com idade e percentil de estatura[28] *(Continuação)*

Idade	PA (Percentil)	PA SISTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+							PA DIASTÓLICA (mmHg) +– Percentil de estatura –+						
(Anos)		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Nota: Adolescentes com pressão arterial ≥ 120/80 mmHg devem ser considerados pré-hipertensos, mesmo se o valor do percentil 90 for superior a essa marca. Essa situação pode ocorrer para pressão sistólica em maiores de doze anos e para pressão diastólica em maiores de dezesseis anos.

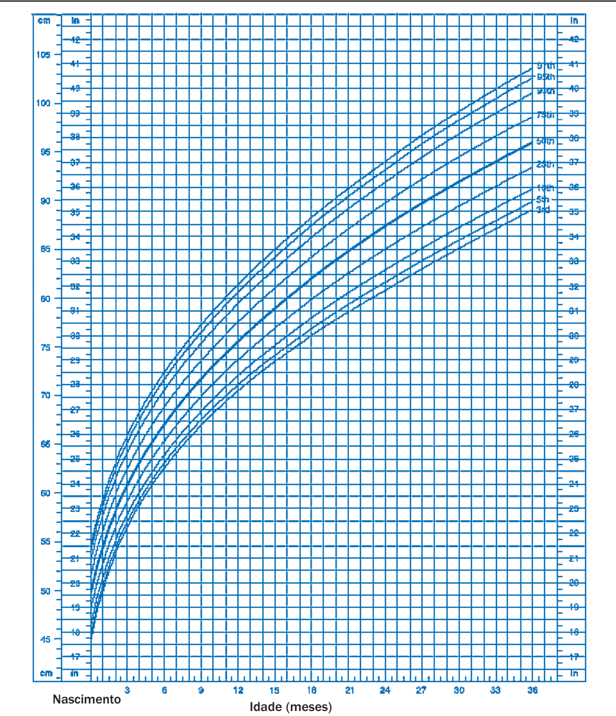


Figura 1. Curva de crescimento para meninos, do nascimento aos 36 meses de vida.

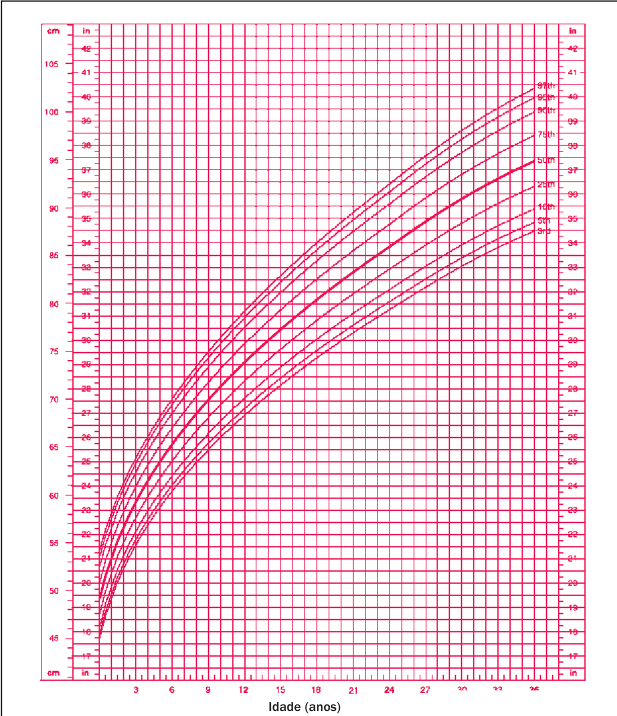


Figura 3. Curva de crescimento para meninas, do nascimento aos 36 meses de vida.

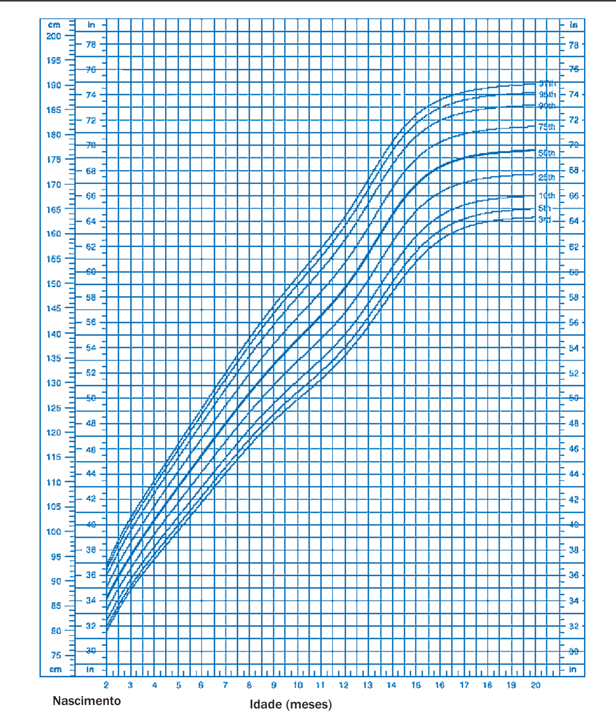


Figura 2. Curva de crescimento para meninos, entre dois e vinte anos de idade.

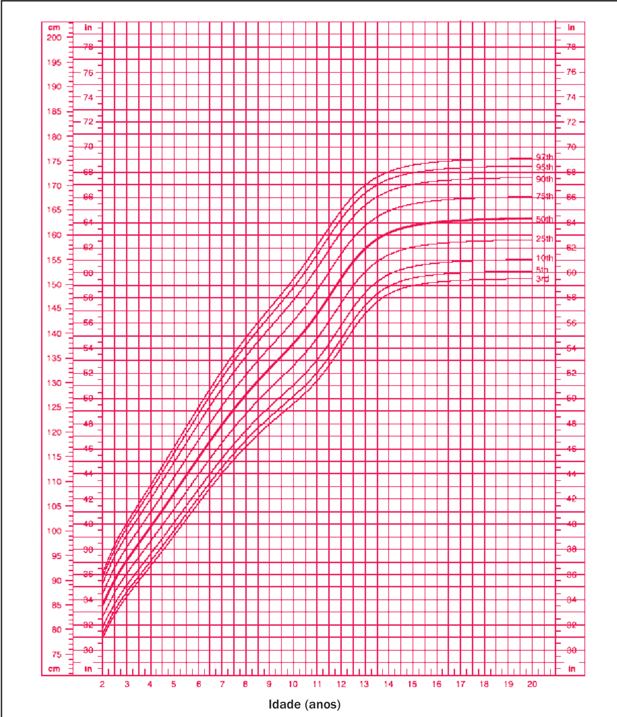
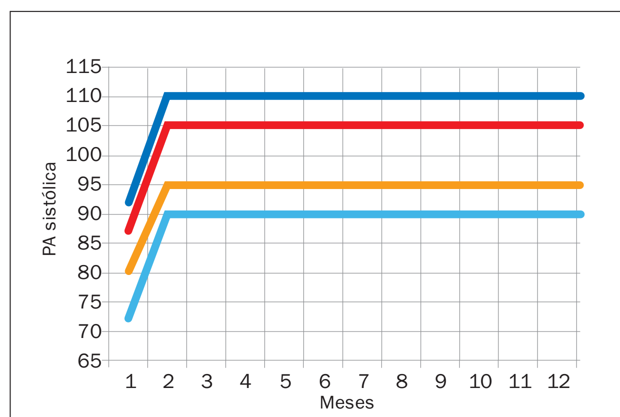
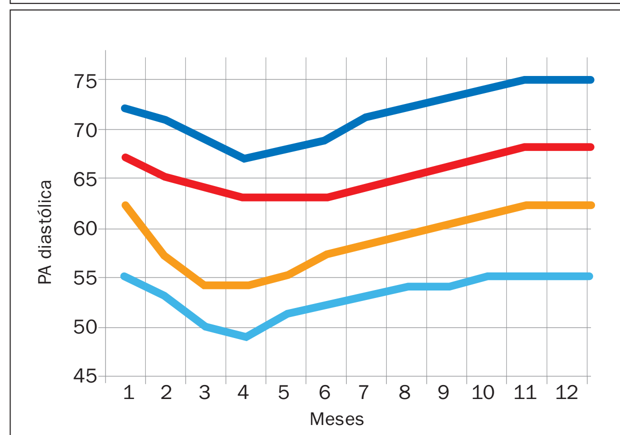


Figura 4. Curva de crescimento para meninas, entre dois e vinte anos de idade.



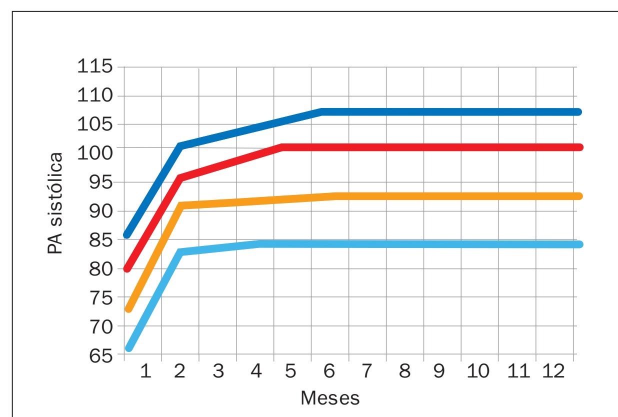


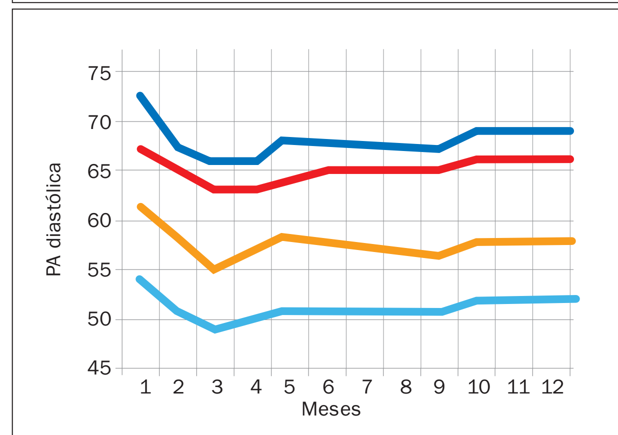
Percentil 90

PA SISTÓLICA	87	101	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106
PA DIASTÓLICA	68	66	63	63	63	66	66	67	68	68	69	69	69
ALTURA (cm)	51	59	63	66	68	70	72	73	74	76	77	78	80
Peso (kg)	4	4	5	5	6	7	8	9	9	10	10	11	11

Figura 5. Valores de pressão arterial para meninos, do nascimento até 1 ano de idade.

Fonte: National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987; 79:1-25.





Percentil 90

PA SISTÓLICA	76	96	101	104	105	106	106	106	106	106	106	106	106
PA DIASTÓLICA	68	66	64	64	65	66	66	66	68	67	67	67	67
ALTURA (cm)	54	59	56	56	61	63	66	68	70	74	77	75	77
Peso (kg)	4	4	4	5	5	6	7	8	9	10	10	10	11

Figura 6. Valores de pressão arterial para meninas do nascimento até 1 ano de idade.

Fonte: National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. **Pediatrics** *1987; 79:1-25.*

ção do índice de massa de ventrículo esquerdo com a pressão sistólica de 24 horas, do que com a pressão sistólica casual[37] e pela confirmação na criança de padrões compatíveis com hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.[38-40]

Os equipamentos para realização da MAPA podem ser oscilométricos, auscultatórios ou mistos; poucos desses foram avaliados e validados para uso pediátrico e os mais utilizados, Spacelabs 90207® e TM 2421®, não apresentaram resultados satisfatórios de acordo com os protocolos de validação.[20] A utilização de equipamentos auscultatórios para crianças não é recomendada, pois a constante movimentação, típica do paciente, interfere na aquisição das medidas.

A maior limitação para a aplicação da MAPA em crianças é a falta de valores de referência baseados em desfechos clínicos. Inicialmente, os registros obtidos foram comparados com o valor de pressão casual correspondente ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura na vigília, enquanto para o registro do sono se utilizaram valores 10% abaixo desses. Mas, os valores de referência para medida casual por método auscultatório apresentam aplicabilidade duvidosa para comparação com medidas de monitorização ambulatorial de 24 horas, obtidas por método oscilométrico, na vigília e no sono. Soergel et al.[46] apresentaram dados ambulatoriais referenciais para crianças e adolescentes normais, sugerindo valores para o percentil 95 de pressão arterial mé-

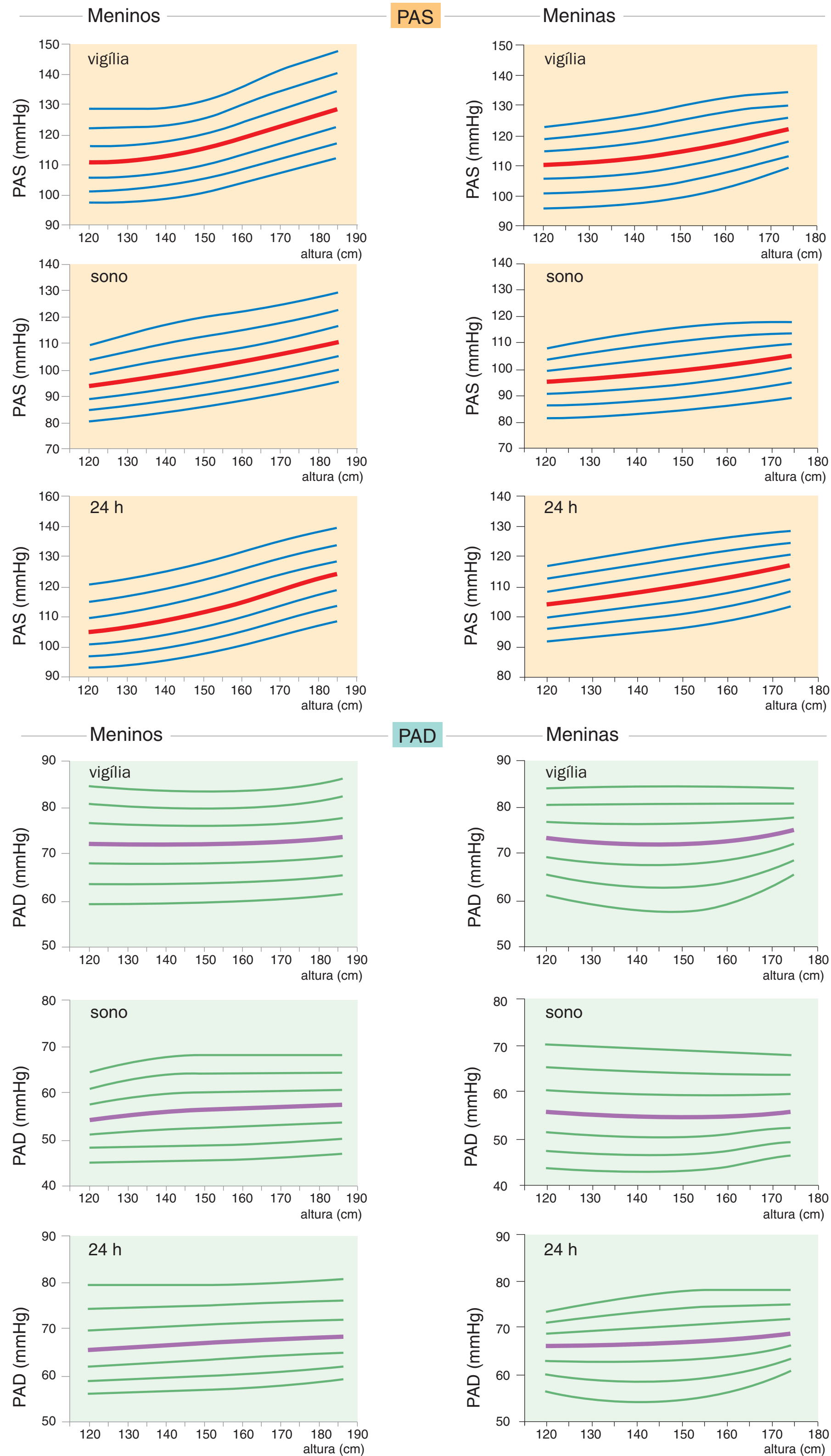


Figura 7. Percentis de 3, 10, 25, 50, 75, 90 e 97, altura e sexo específicos para pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) para o dia, a noite e as 24 horas para monitorização ambulatorial de pressão arterial.[47]

dia de 24 horas, vigília e sono, baseados em sexo e estatura. Nesse trabalho, causa espécie que os valores de pressão arterial média sistólica de 24 horas aumentam com o incremento de estatura, mas não ocorre variação concomitante da média diastólica de 24 horas. Em razão de problemas metodológicos e estatísticos, esse estudo foi reapresentado em outra publicação mais recente,[47] cujos dados são demonstrados na Figura 7. As Tabelas V e VI demonstram os valores referenciais para o percentil 95 de pressão ambulatorial sistólica e diastólica sugeridos por Soergel et al.,[46] que continuam a ser usados como referência por praticidade. A Tabela VII mostra uma série dos maiores estudos pediátricos para avaliação da MAPA[41-47] e demonstra a falta de homogeneidade metodológica utilizada na elaboração dos mesmos. Apesar de esses dados pediátricos representarem um avanço para a aplicabilidade da MAPA em pediatria, não há consenso sobre a aceitação desses achados como representativos da normalidade na criança e no adolescente.[48] As indicações atuais mais importantes para MAPA em pediatria são: identificação da hipertensão do avental branco, hipertensão limítrofe, identificação da hipertensão noturna, avaliação da hipertensão refratária, hipertensão gestacional e avaliação da hipotensão.

Tabela V. Percentil 95 para médias pressóricas ambulatoriais sistólicas, na vigília e no sono, para ambos os sexos, de acordo com a estatura (cm).[46]

Altura (cm)	Vigília (M)	Sono (M)	Vigília (F)	Sono (F)
120	126	109	122	110
130	128	111	124	111
140	130	113	126	112
150	131	115	128	113
160	133	117	131	114
170	135	120	134	115
180	138	123	–	–

M = masculino.
F = feminino.

Aspectos clínicos da hipertensão arterial na criança

Há poucos dados epidemiológicos recentes sobre etiopatogenia de hipertensão arterial na infância e na adolescência. Balachandra et al.,[49] em estudo retrospectivo de uma população predominantemente não-caucasiana, demonstraram que a distribuição por faixa etária dos pacientes foi 7% de 0-1 ano de idade, 24% de 1-6 anos, 24% de 6-12 anos e 45% de 12-18 anos. A etiologia predominante foi doença parenquimatosa renal seguida de hipertensão essencial e hipodisplasia renal. A hipertensão renovascular foi a causa mais prevalente na faixa etária de zero a um ano de idade. A hipertensão primária foi mais freqüente em crianças maiores, estando geralmente associada a obesidade e diabete melito.

Tabela VI. Percentil 95 para médias pressóricas ambulatoriais diastólicas, na vigília e no sono, para ambos os sexos, de acordo com a estatura (cm).[46]

Altura (cm)	Vigília	Sono
120-180 (M)	85	67
120-170 (F)	85	66

M = masculino.
F = feminino.

Tabela VII. Principais estudos de monitorização ambulatorial de pressão arterial em pediatria

Autor	Equipamento utilizado	Medida casual de PA	Metodologia de medida da MAPA	Intervalo entre medidas	Tipo de análise de dados da MAPA
Lurbe et al.[42]	Spacelabs®90207	Média de 3 medidas com coluna de Hg	O	20 – 20' dia 30 – 30' noite	linear
Harshfied et al.[43]	Spacelabs®5200 Accutracker®II	Média de 10 medidas Dinamap	O A	20 – 20' dia 60 – 60' noite 20 – 20'	linear
Reichert et al.[45]	Spacelabs®90207 Medilog®	–	O A	15 – 15' dia 30 – 30' noite	linear
Lurbe et al.[44]	Spacelabs®90207	Média de 3 medidas com coluna de Hg	O	20 – 20' dia 30 – 30' noite	Fourier
Soergel et al.[46] Wuhl et al.[47]	Spacelabs®90207 Meditech®		O O	15 – 20' dia 30 – 50' noite	linear
O'Sullivan et al.	TM2421	Média de 4 medidas TM2421	O/A	30 – 30' dia 60 – 60' noite	linear

A = auscultatória; O = oscilométrica.

A associação entre obesidade e hipertensão tem sido confirmada em múltiplos estudos, incluindo diferentes etnias, demonstrando uma prevalência 2,4 a 4,5 vezes maior de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos quando comparados a seus pares com peso adequado.[50] Esta associação apresenta caráter linear e contínuo verificando-se elevação dos valores medidos de pressão arterial em paralelo ao aumento da adiposidade. Dentre todos os fatores demográficos e clínicos avaliados, o índice de massa corpórea tem se mostrado como o fator mais estreitamente relacionado ao desenvolvimento de hipertensão arterial.[51-53]

O baixo peso ao nascer tem se associado em múltiplos estudos ao risco mais elevado de desenvolvimento de hipertensão arterial,[54,55] assim como, com aumento do risco relativo de doença coronária,[56,57] diabete não insulino-dependente[58,59] e com aumento da incidência de insuficiência renal crônica[60] na vida adulta. Associação entre a restrição de crescimento intra-uterino, elevação da pressão arterial e desfechos cardiovasculares intermediários, como rigidez arterial,[61] alteração da avaliação estática e dinâmica da onda de pulso,[62,63] foram também demonstrados na criança.

A criança que apresentar medida de PA acima do percentil 90 deve ser reavaliada, se possível semanalmente, para confirmação de que se trata realmente de um paciente pré-hipertenso. Após confirmação diagnóstica do estado de pré-hipertensão, recomenda-se monitorização clínica de seis em seis meses.[28] Se, ao longo do tempo, a PA de consultório atingir valor igual ou superior ao percentil 95, está firmado o diagnóstico de hipertensão arterial e a criança deve ser encaminhada para investigação etiológica.

Crianças com valores mais elevados de pressão arterial tendem a manter esta tendência ao longo do processo de crescimento e na vida adulta. Este fenômeno, denominado *tracking*, é mais expressivo para a pressão arterial sistólica, mas é também observado em relação à pressão diastólica e demonstra que a tendência da pressão arterial na criança é preditiva do que ocorrerá na fase adulta.[64] O fenômeno *tracking* para pressão arterial é mais forte em indivíduos obesos na infância ou na juventude e naqueles com história familiar positiva para hipertensão arterial[65] e ocorre também em relação ao peso, isto é, crianças com índice de massa corpórea acima do percentil 85 têm maior chance de manter o estado de sobrepeso ao atingirem a adolescência.[66] O aumento da prevalência de obesidade na criança e no adolescente deslocou a manifestação da hipertensão primária, associada à síndrome metabólica tradicionalmente encontrada no adulto, para a faixa etária pediátrica.

O diagnóstico clínico de hipertensão arterial baseia-se em anamnese cuidadosa e exame físico detalhado. A história clínica deve incluir informação sobre prematuridade, peso ao nascimento, cateterização de artéria umbilical, broncodisplasia pulmonar, ganho pondero-estatural insuficiente, infecção urinária de repetição, episódios febris não esclarecidos, trauma abdominal ou craniano, uso de drogas com efeito sobre a PA (anfetaminas, descongestionantes nasais, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos, drogas ilícitas) e antecedentes familiares de doenças crônicas e hereditárias.

Os sintomas de apresentação no neonato são, em geral, de alta gravidade e pouca especificidade, como déficit de ganho pondero-estatural, irritabilidade, má aceitação alimentar, vômitos, cianose, dispnéia, insuficiência cardíaca e convulsões. O achado de más-formações urinárias na ecografia fetal deve chamar a atenção para o diagnóstico de hipertensão arterial no pós-natal, muito associado a esta condição clínica.[67] Na criança maior, a hipertensão é geralmente silenciosa, com exceção dos casos mais graves. Quanto menor a criança e mais elevado o valor da medida de PA, maior a chance de se tratar de hipertensão de causa secundária. Na maioria dos pacientes de até dez anos de idade, pode-se identificar uma causa para o desenvolvimento de hipertensão arterial, em geral associada a doença renal.[68] As Tabelas VIII e IX apresentam as causas predominantes de hipertensão no recém-nascido, na criança e no adolescente.

O exame físico deve tentar identificar sinais sugestivos de hipertensão secundária como: manchas café-com-leite (neurofibromatose/feocromocitoma), massas abdominais (tumor de Wilms, neuroblastoma), sopros (coarctação da aorta, outras alterações vasculares congênitas ou inflamatórias), diferencial de PA entre membros superiores e inferiores, aumento de volume da glândula tireóide (hipertireoidismo), virilização (doenças da glândula adrenal) ou estigmas de síndro-

Tabela VIII. Etiopatogenia da hipertensão em recém-nascidos e lactentes[50]

Causas mais comuns
Trombose de artéria renal (pós-cateterização umbilical)
Coarctação de aorta
Má-formação de rins e vias urinárias/nefropatia congênita ou hereditária
Estenose de artéria renal
Causas menos freqüentes
Broncodisplasia pulmonar
Persistência de ducto arterioso
Hemorragia intraventricular

Tabela IX. Etiopatogenia da hipertensão em crianças e adolescentes[50]

Faixa etária	Causas mais comuns	Causas menos freqüentes
1-10 anos	Doença nefro-urológica	Estenose de artéria renal
	Coarctação de aorta	Neurofibromatose
		Tumores de linhagem neurogênica
		Feocromocitoma
		Excesso de mineralocorticóide • Hiperaldosteronismo primário • Deficiência de 11 β-hidroxilase • Deficiência de 17 α-hidroxilase • Excesso aparente de mineralocorticóide • Síndrome de Liddle • Hiperaldosteronismo glicocorticóide remediável
		Hipertireoidismo
		Hipertensão arterial transitória pós-cirurgia urológica
		Hipertensão arterial induzida por tração ortopédica
		Hipercalcemia
		Hipertensão associada a apnéia do sono
		Hipertensão essencial
Acima de 10 anos	Nefropatias	Idem 1-10 anos
	Hipertensão essencial	

mes genéticas (Bardet-Biedl, von Hippel-Landau, Williams, Turner). A presença de alterações de fundo de olho, cardiomegalia, insuficiência cardíaca ou déficit neurológico em geral se correlaciona com a cronicidade e a gravidade da hipertensão arterial.[25]

A história familiar de doença deve dar ênfase à ocorrência de eventos cardiovasculares, doença vascular periférica e diabete melito em familiares de primeiro e segundo graus. A PA de pais e irmãos da criança afetada deve ser medida, para que o diagnóstico de hipertensão familiar de causa primária ou secundária possa ser estabelecido.

A avaliação diagnóstica da hipertensão na criança e no adolescente deve ser adequada ao quadro clínico, à história familiar, ao valor medido de PA e à idade de apresentação.[25,68] A chance de detectar uma causa secundária na avaliação da criança hipertensa é diretamente relacionada à gravidade da hipertensão e inversamente relacionada à sua idade. Hipertensão grave na criança (estágio 2), independentemente da idade, deve ser exaustivamente investigada em busca de etiologia secundária. Indivíduos com hipertensão estágio 1, apresentando dados inocentes de anamnese e exame físico, devem ser avaliados por meio dos seguintes exames, considerados básicos:

Exames de sangue: hemograma completo, uréia e creatinina, eletrólitos, ácido úrico, perfil lipídico em jejum, glicemia de jejum.

Exames de urina: urina 1, cultura de urina, proteinúria de 24 horas ou relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina.

Outros: ultra-som de rins e vias urinárias com Doppler e avaliação de órgãos-alvo (fundoscopia ocular, ecocardiografia Doppler bidimensional, microalbuminúria).

O nível sérico de ácido úrico tem se demonstrado um preditor independente de hipertensão no adulto[69] e na criança,[70] com correlação direta entre os valores séricos de ácido úrico e a pressão sistólica e diastólica em controles normais e hipertensos essenciais, independentemente da função renal.

A avaliação de órgãos-alvo em hipertensão na criança e no adolescente é de extrema importância e deve ser realizada em todos os pacientes diagnosticados (estágios 1 e 2).[28] A hipertensão sistólica predomina na criança.[71] Hipertensão arterial leve e moderada na faixa etária pediátrica está associada a aumento da massa de ventrículo esquerdo,[72,73] hiperfiltração glomerular[53] e alterações na fundoscopia ocular[73] em grande número de pacientes.

A hipertrofia de ventrículo esquerdo é definida classicamente a partir de valores de massa de ventrículo esquerdo de 51 g/m.[2,7] Esse valor encontra-se acima do percentil 99 para crianças e adolescentes.[74] Há outras referências para crianças normais,[75] mas diferentemente do que ocorre no adulto, não há ainda correlação definida entre valores de índice de massa de

ventrículo esquerdo e desfecho clínico para a faixa etária pediátrica.

Sorof et al.[76] avaliaram a associação entre a espessura médio-intimal da artéria carótida comum e o índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) em pacientes pediátricos hipertensos recém-diagnosticados. A prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo e de aumento da espessura médio-intimal carotídea foi, respectivamente, de 41% e 28%, demonstrando-se, na população avaliada, correlação positiva entre ambos os parâmetros estudados. A espessura médio-intimal carotídea apresentou correlação positiva também com o índice de massa corpórea e a espessura do septo interventricular e da parede posterior. Sugere-se que essa técnica de avaliação vascular, capaz de detecção precoce do acometimento vascular na hipertensão arterial, possa ser de utilidade na prevenção de outras seqüelas cardiovasculares na criança hipertensa.

A proteína C reativa parece ter importância também como preditor de risco cardiovascular na faixa etária pediátrica, dados do NHANHES 1999-2000, referentes a 2.846 crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade, demonstram que o índice de massa corpórea mostrou-se o melhor preditor da concentração de proteína C reativa, para a faixa etária estudada.[77] Em outro estudo pediátrico, observou-se forte associação independente entre a concentração da proteína C reativa, o índice de massa corpórea e a presença de dislipidemia. Verificou-se também associação do índice de massa corpórea-dependente com valores de insulinemia de jejum e elevação de pressão arterial sistólica.[78]

Yiu et al.[79] demonstraram a importância do achado de baixa atividade plasmática de renina (< 1 ng/ml/h) como marcador de hipertensão volume-dependente na faixa etária pediátrica, apontando para diagnósticos como: hipertensão glicocorticóide remediável, síndrome de Liddle e excesso aparente de mineralocorticóide, todos com confirmação diagnóstica possível por métodos de biologia molecular. A razão entre a concentração plasmática de aldosterona e a atividade plasmática de renina, em pacientes com função renal normal, apresenta-se como instrumento inicial de *screening* para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.[80] Em condições fisiológicas normais, a produção de renina e aldosterona ocorre paralelamente; portanto, uma razão aldosterona/renina elevada sugere secreção inapropriada de aldosterona. Considera-se razão aldosterona/renina elevada, para aldosterona em ng/dl e atividade de renina em ng/ml/hora, a partir de valores acima de 25.[80] O ensaio direto de renina, por imunoquimioluminescência, mede a massa de renina e não a sua atividade. O valor considerado normal para renina por medida direta é de 5-13 μU/ml; valores acima de 13 μU/ml são sugestivos de hipertensão renovascular e abaixo de 5 μU/ml sugerem supressão (equivalente a atividade plasmática de renina de 0,65 ng/ml/h), como no hiperaldosteronismo primário.[81]

Outros recursos diagnósticos podem ser utilizados para pacientes selecionados, seja por alterações verificadas na investigação básica inicial ou em continuidade à busca etiológica da hipertensão em pacientes com hipertensão estágio 2. Em crianças com história prévia de infecção urinária, a cintilografia renal com ^{99m}Tc ácido dimercaptosuccínico (DMSA) é aconselhável. A investigação de másformações urinárias deve incluir a uretrocistografia miccional e, eventualmente, a cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc ácido dietileno triamino pentacético (DTPA) ou uma urografia excretora. A presença de hematúria e proteinúria, em associação à hipertensão arterial, pode indicar a necessidade de uma biópsia renal.

O estudo do sono, por meio da polissonografia, está indicado para adolescentes com distúrbio de sono detectado pela anamnese, uma vez que existe, na faixa etária pediátrica, associação entre esses distúrbios e a elevação da pressão arterial.[28]

Em caso de suspeita de feocromocitoma, uma forma potencialmente curável de hipertensão arterial, o diagnóstico baseia-se na evidência bioquímica da produção de catecolaminas pelo tumor. A avaliação das metanefrinas urinárias foi inicialmente realizada por espectrofotometria, por esse método normetanefrina e metanefrina, metabólitos da noradrenalina e adrenalina eram avaliadas em conjunto como metanefrinas urinárias totais. A metodologia atual de dosagem envolve cromatografia líquida permitindo a separação da normetanefrina e da metanefrina, ou seja das metanefrinas urinárias fracionadas. A medida das metanefrinas fracionadas é superior ao método de dosagem de metanefrinas totais.[82,83] Mais recentemente, desenvolveu-se a medida da metanefrina plasmática livre, também por cromatografia líquida, cuja produção deriva predominantemente das células cromafins da adrenal.[84] Estudo multicêntrico[85] envolvendo pacientes com feocromocitoma demonstrou que a determinação da metanefrina plasmática livre apresenta os melhores valores de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico laboratorial do feocromocitoma. Para a localização do tumor, podem ser utilizadas a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética, complementadas por estudos cintilográficos com 123I-metaiodobenzilguanidina ou estudo tomográfico de emissão de pósitrons (PET-CT) com 18F-dihidroxifenilalanina/fuorodopamina. A avaliação genética do feocromocitoma é importante, pois 1 em cada 4 casos de feocromocitoma demonstram ser entidades hereditárias. Para uma revisão recente sobre o assunto, indica-se o artigo de Reisch et al.[86]

A prevalência de doença renovascular na hipertensão pediátrica é estimada em 3% a 5%; dentre as etiologias mais freqüentes, destaca-se a neurofibromatose[87,88] e a displasia fibromuscular.[65] A utilidade de métodos não-invasivos de imagem não foi demonstrada em crianças e a arteriografia renal permanece como método diagnóstico de escolha. Shahdadpuri et al.[89] demonstraram que, se a arteriografia renal for realizada, em pacientes pediátricos uti-

lizando como critério hipertensão grave ou controle farmacológico baseado em utilização de dois ou mais agentes anti-hipertensivos, a freqüência de detecção de alterações no exame chega a aproximadamente 40%. Técnicas mais recentes para avaliação da hipertensão renovascular na criança, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional, têm sido sugeridas, mas ainda não podem ser recomendadas em substituição à arteriografia renal convencional.[28]

Bases terapêuticas da hipertensão na criança

A terapêutica não-medicamentosa deve ser introduzida para todos os pacientes pediátricos com valores de PA acima do percentil 90.[27,28] Ela envolve redução de peso, programação de exercício físico e intervenção dietética.[27,28] A massa corpórea é o maior determinante da PA na faixa etária pediátrica.[27,28] A redução de peso apresenta bons resultados no tratamento da criança hipertensa obesa.[90] O exercício físico é um bom instrumento para redução de peso e de PA, apresentando efeito melhor sobre os valores de pressão sistólica do que sobre a diastólica.[91.92] Recomenda-se atividade aeróbica regular, isto é, 30 a 60 min de exercício físico moderado, se possível diariamente, com redução das atividades sedentárias de lazer, no sentido de prevenir obesidade, hipertensão e outros riscos cardiovasculares. O treinamento de resistência pode ser realizado pela criança portadora de hipertensão arterial, à exceção do levantamento de peso. Esportes competitivos não são recomendados para pacientes com hipertensão arterial em estágio 2.[93]

O Minneapolis Children's Blood Pressure Study avaliou o efeito da redução de sal sobre a PA de crianças com hipertensão arterial limítrofe.[94] Os pacientes participantes foram randomizados para receber orientação familiar visando dieta com sódio reduzido ou para não receber nenhuma orientação. O grupo submetido a orientação dietética de fato aderiu à dieta preconizada, como comprovado pela redução da excreção urinária de sódio, mas não se verificou diferença entre os valores de PA dos dois grupos estudados. Outras possibilidades de intervenção dietética incluem suplementação de potássio e cálcio, mas sua eficácia não foi comprovada.[95]

Terapêutica medicamentosa da hipertensão na criança

A terapêutica medicamentosa deve ser iniciada para casos pediátricos com hipertensão sintomática, hipertensão secundária, evidência de lesão de órgão-alvo, diabete melito tipo 1 ou 2 e hipertensão persistente não-

Tabela X. Medicamentos orais mais utilizados para o tratamento da hipertensão arterial crônica pediátrica[28]

Medicamento	Dose inicial (mg/kg/dose)	Dose máxima (mg/kg/dia)	Intervalo
Amlodipina (6–17 anos)	2,5	5	24 h
Nifedipina XL	0,25 – 0,5	3 (máx: 120 mg/dia)	12 – 24 h
Captopril			
Criança	0,3 – 0,5	6	8 h
Neonato	0,03 – 0,15	2	8 – 24 h
Enalapril	0,08	0,6	12 – 24 h
Losartan	0,7 (máx.: 50 mg/dia)	1,4 (máx: 100 mg/dia)	24 h
Propranolol	1 – 2	4 (máx: 640 mg/dia)	8 – 12 h
Atenolol	0,5 – 1	2 (máx: 100 mg/dia)	12 – 24 h
Furosemide	0,5 – 2	6	4 – 12 h
Hidroclorotiazida	1	3 (máx: 50 mg/dia)	12 h
Triamterene	1 – 2	3,4 (máx: 300 mg/dia)	12 h
Espironolactona	1	3,3 (máx: 100 mg/dia)	6 – 12 h
Clonidina (≥ 2 anos)	0,2 mg/dia	2,4 mg/dia	12 h
Prazosin	0,05 – 0,1	0,5	8 h
Hidralazina	0,75	7,5 (máx: 200 mg/dia)	6 h
Minoxidil			
< 12 anos	0,2	50 mg/dia	6 – 8 h
≥ 12 anos	5 mg/dia	100 mg/dia	

máx: máximo; h: horas.

responsiva a terapêutica não-farmacológica;[28] e objetiva, na hipertensão não-complicada, a redução da PA a valores inferiores ao percentil 95; e na hipertensão complicada, caracterizada por lesão de órgão-alvo, comorbidades ou presença de fatores de risco como a dislipidemia, a redução para valores abaixo do percentil 90. Recomenda-se iniciar com *um* agente anti-hipertensivo, otimizar a dose deste e, se o controle adequado da PA não for obtido, utilizar adições de outros grupos medicamentosos em seqüência, se necessário. Considera-se aceitável a introdução para uso pediátrico das seguintes classes de medicamentos anti-hipertensivos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, β-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e diuréticos.[28]

A Tabela X demonstra as doses pediátricas para os hipotensores mais prescritos para o tratamento da hipertensão crônica. Crianças com hipertensão secundária devem ter a terapêutica medicamentosa adequada ao tratamento da doença de base. Após a instituição do Modernization Act pelo Food and Drug Administration (FDA), houve um ímpeto para o desenvolvimento de dados pediátricos de eficácia e segurança de medicamentos em geral, e de hipotensores especificamente.[96] Esses dados, há muito esperados, terão efeito positivo para o refinamento da introdução da terapêutica medicamentosa da hipertensão pediátrica e demonstrarão quais as melhores classes de hipotensores para uso nas diferentes condições associadas à hipertensão arterial na criança e no adolescente. A literatura pediátrica sobre utilização de hipotensores é ampla e a discussão de cada classe em particular foge ao escopo deste capítulo. Artigos recentes de revisão sobre o assunto[28,97] podem ser consultados para informações adicionais.

Crise hipertensiva

A crise hipertensiva pode ser classificada em urgência e emergência. A emergência hipertensiva caracteriza-se por descompensação rápida de funções vitais causada por grande elevação da PA em presença de lesão evidente e recente de órgãos-alvo. Essa condição clínica exige controle rápido dos níveis pressóricos. A urgência hipertensiva caracteriza-se por elevação também importante de pressão arterial em paciente sob risco de evolução para lesão progressiva de órgãos-alvo, mas sem evidência de acometimento recente. Em termos práticos, a emergência hipertensiva requer redução imediata do nível de PA, enquanto a urgência hipertensiva requer que se inicie uma estratégia medicamentosa para que, sob monitorização, a pressão arterial seja reduzida em 24 a 48 horas.[98]

Na emergência hipertensiva, a redução da PA deve acontecer de maneira lenta e progressiva,[99,100] com redução de 30% do programado em 6 a 12 horas, 30% em 24 horas, com ajuste final em 2 a 4 dias.[99] A redução muito rápida de pressão arterial é contra-indicada, pois leva a hipotensão, falência de mecanismos auto-reguladores e possibilidade de isquemia cerebral e visceral.[100] A emergência hipertensiva deve ser tratada com agentes por via parenteral, enquanto a urgência hipertensiva pode ser controlada com medicamentos por via oral.[101] O medicamento mais utilizado em nosso meio para o tratamento da emergência hipertensiva é o nitroprussiato de sódio, um agente vasodilatador de veias e artérias, de ação instantânea e efeito efêmero que evanesce em 30 a 60 s após a parada de infusão. Recomenda-se iniciar com dose baixa de 0,5-1 µg/kg/min, com aumento progressivo até 8 µg/kg/min, quando necessário.[28] Como o nitroprussiato é sensível à luz, o frasco e a linha de infusão devem permanecer encobertos. O nitroprussiato é metabolizado a cianeto; cianeto e tiocianeto podem causar acidose metabólica, confusão mental e deterioração do estado clínico; portanto, a administração de nitroprussiato por mais de 24 horas requer monitorização do nível sérico de cianeto.[100] Essa droga deve ser evitada em adolescentes grávidas e em pacientes com hipoperfusão do sistema nervoso central.[98] Cuidado especial é necessário também quando da administração desse medicamento a pacientes com insuficiência renal. A Tabela XI demonstra os agentes e respectivas doses utilizadas na emergência hipertensiva em pediatria.

Tabela XI. Principais medicamentos e doses utilizadas para controle da emergência hipertensiva em pediatria[28]

Medicamento	Via	Dose	Início da ação
Nitroprussiato de sódio	IV	0,5 – 10 µg/kg/min	segundos
Labetolol	IV	0,25 – 3 mg/kg/h	5 – 10 minutos
Nicardipina	IV	1 – 3 µg/kg/min	minutos
Hidralazina	IV	0,2 – 0,6 mg/kg em bolo	10 – 30 minutos
	IM	IV ou via IM	
Esmolol	IV	100 – 500 µg/kg/min	segundos
Enalaprilato	IV	0,05 – 0,1 mg/kg em bolus (até 1,25 mg/dose) a cada 8 – 24 h	15 minutos

Considerações finais

As opções terapêuticas para pacientes com coarctação da aorta ainda não são ideais, pois, apesar do avanço técnico no manejo cirúrgico, a sobrevida dos pacientes ainda é reduzida e um terço dos casos mantém ou recidiva a hipertensão arterial.[102-105]

O tratamento cirúrgico da hipertensão renovascular apresenta efeitos duradouros em pacientes selecionados. A PA mantém-se bem controlada e a necessidade de medicação anti-hipertensiva fica muito reduzida ou dispensável.[106-109]

Resumo

A pressão arterial (PA) na infância e na adolescência é o melhor preditor do valor de PA no adulto. Recomenda-se que a PA da criança seja medida pelo método auscultatório, no braço direito. A bolsa inflável do manguito deve ter largura próxima a 40% da circunferência do braço, medida entre o cotovelo e o acrômio e o comprimento equivalente a 80% a 100% da mesma. A medida deve ser realizada em ambiente controlado, após 3 a 5 minutos de repouso, em posição sentada, com o braço apoiado na altura do coração. A medida de pressão deve ser avaliada pelo menos duas vezes em cada ocasião, a média das duas medidas obtidas deve ser empregada para cálculo da pressão do paciente. Utilizam-se o ruído K1 para determinação da pressão sistólica e o ruído K5 para a pressão diastólica. O recém-nascido e o lactente devem ter a PA avaliada em posição deitada.

A pressão sistólica de membros inferiores deve ser avaliada sempre que a pressão medida em membros superiores estiver elevada. A pressão sistólica medida na perna pode ser mais elevada do que no braço em razão do fenômeno da amplificação do pulso distal, mas a pressão arterial medida no braço nunca deve exceder a medida da perna, pois essa variação, se confirmada, sugere o diagnóstico de coarctação da aorta.

Recomenda-se avaliar a PA de ***toda criança com idade superior a três anos*** em todas as consultas médicas. Crianças abaixo de três anos de idade devem ter a PA avaliada, em todas as consultas, se apresentarem antecedentes de morbidade neonatal, comorbidades ou antecedentes familiares de doença renal ou risco cardiovascular.

A monitorização ambulatorial de pressão arterial em pediatria, apesar de ainda incipiente, apresenta as seguintes indicações: identificação da hipertensão do avental branco, hipertensão limítrofe, identificação da hipertensão noturna, avaliação da hipertensão refratária, hipertensão gestacional e avaliação da hipotensão.

A hipertensão na criança é definida com bases epidemiológicas em percentis de pressão arterial, relacionados a idade, sexo e percentil de estatura. Consideram-se pré-hipertensão os valores de pressão arterial ≥ percentil 90 e < percentil 95 (no adolescente, valores ≥ 120/80 mmHg e < percentil 95) e hipertensão aqueles a partir do percentil 95. Considera-se hipertensão estágio 1 o intervalo entre o percentil 95 e o percentil 99 + 5 mmHg, valores superiores a estes são classificados como estágio 2. Quanto menor a criança e mais elevado o valor da medida de PA, maior a chance de se tratar de hipertensão de causa secundária. Indivíduos com hipertensão estágio 1 devem ser investigados de acordo com esquema básico de avaliação que envolve estudo morfofuncional renal, fatores de risco e órgãos-alvo. Hipertensão estágio 2 na criança deve ser exaustivamente investigada em busca de etiologia secundária, independentemente da idade.

A terapêutica não-medicamentosa deve ser introduzida para todos os pacientes pediátricos com valores de pressão arterial acima do percentil 90. O tratamento medicamentoso deve ser iniciado para casos pediátricos com hipertensão sintomática, hipertensão secundária, evidência de lesão de órgão-alvo, diabete melito tipo 1 ou 2 e hipertensão persistente não-responsiva a terapêutica não-medicamentosa,[28] e objetiva, na hipertensão não-complicada, a redução da PA a valores inferiores ao percentil 95; e na hipertensão complicada, caracterizada por lesão de órgão-alvo, comorbidades ou presença de fatores de risco como a dislipidemia, a redução para valores abaixo do percentil 90. A emergência hipertensiva pediátrica deve ser abordada com redução programada de PA (30% nas primeiras 6 a 12 horas e a redução restante em 48 a 96 horas) utilizando hipotensores por via parenteral.

Bibliografia

1. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. Pediatrics 1989; 84:633-41.
2. Hoq S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure predicts adult microalbuminuria in african americans, but not in whites: the Bogalusa heart study. Am J Hypertens 2002; 15:1036-41.
3. Gillman MW, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. Pediatr Clin North Am 1993; 40:179-94.
4. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275:1571-6.
5. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood Pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334:13-8.
6. Gillman MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. Circulation 1995; 92:1049-57.
7. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et

al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. Circulation 1993; 88:2460-70.
8. Vyse TJ. Sphygmomanometer bladder length and measurements of blood pressure in children. Lancet 1987; 1:561-2.
9. Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Blood pressure measurement in children: the importance of cuff bladder size. J Hypertens 1989; 7:845-50.
10. Arafat M, Mattoo TK. Measurement of blood pressure in children: recommendations and perceptions on cuff selection. Pediatrics 1999; 104: e 30.
11. Prineas RJ, Jacobs D. Quality of Korotkoff sounds: bell vs diaphragm, cubital fossa vs brachial artery. Prev Med 1983; 12:715-9.
12. Stolt M, Sjönell G, Aström H, et al. Factors affecting the validity of the standard blood pressure cuff. Clin Physiol 1993; 13:611-20.
13. Londe S. Blood pressure measurement. Pediatrics 1987; 80:967-8.
14. Krull F, Buck T, Offner G, Brodehl J. Twenty-four hour blood pressure monitoring in healthy children. Eur J Pediatr 1993; 152:555-8.
15. Prineas RJ, Gillum RF, Horibe H, Hannan PJ. The Minneapolis children's blood pressure study. Part 1: standards of measurement for children's blood pressure. Hypertension 1980; 2:18-24.
16. Jenner DA, English DR, Vandongen R, Beilin LJ, Armstrong BK, Dunbar D. Environmental temperature and blood pressure in 9-year-old Australian children. J Hypertens 1987; 5:683-6.
17. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part II -conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. BMJ 2001; 322:1043-7.
18. Park MK, Menard SM. Normative oscillometric blood pressure values in the first 5 years in an office setting. Am J Dis Child 1989; 143:860-4.
19. O'Brien E, Atkins N. A comparison of the British Hypertension Society and Association for the Advancement of Medical Instrumentation protocols for validating blood pressure measuring devices: can the two be reconciled? J Hypertens 1994; 12:1089-94.
20. O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ 2001; 322:531-6.
21. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155:50-3.
22. Barker ME, Shiell AW, Law CM. Evaluation of the Dinamap 8100 and Omron M1 blood pressure monitors for use in children. Paediatr Perinat Epidemiol 2000; 14:179-86.
23. Wells TG, Neaville WA, Arnold JR, Belsha CW. Evaluation of home blood pressure monitors in children and adolescents. Am J Med Sci 1998; 315:110-7.
24. National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1977; 59:797-820.
25. National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987; 79:1-25.
26. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Pediatrics 1996; 98:649-58.
27. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANHES III), 1988-1991, data computed for the National Heart, Lung and Blood Institute, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 114:555-76.
29. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2000 CDC growth charts: United States. http://www.cdc.gov/growthcharts.
30. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. JAMA 2004; 291:2107-13.
31. Hulman S, Edwards R, Chen YQ, Polansky M, Falkner B. Blood pressure patterns in the first three days of life. J Perinatol 1991; 11:231-4.
32. Zubrow A, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. J Perinatol 1995; 15:470-9.
33. Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C, Torro MI, Alvarez V, Redon J. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. Am J Hypertens 1999; 12:929-33.
34. Gellermann J, Kraft S, Ehrich JH. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in young children. Pediatr Nephrol 1997; 11:707-10.
35. Koch VH, Colli A, Saito MI, Furusawa EA, Ignes E, Okay Y, et al. Comparison between casual blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring parameters in healthy and hypertensive adolescents. Blood Press Monit 2000; 5:281-9.
36. Eissa MA, Poffenbarger T, Portman RJ. Comparison of the actigraph versus patients' diary information in defining circadian time periods for analyzing ambulatory blood pressure monitoring data. Blood Press Monit 2001; 6:21-5.
37. Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, Seib PM, Plummer JK, Berry PL. Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. Am J Hypertens 1998; 11:410-7.
38. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. J Pediatr 2000; 137:493-7.
39. Vaindirlis I, Peppa-Patrikiou M, Dracopoulou M, Manoli I, Voutetakis A, Dacou-Voutetakis C. White coat hypertension in adolescents: Increased values of urinary cortisol and endothelin. J Pediatr 2000; 136:359-64.
40. Koch VH, Furusawa EA, Ignes E, Okay Y, Mion Jr D. Ambulatory blood pressure monitoring of chronically dialyzed pediatric patients. Blood Press Monit 1999; 4:213-6.
41. O'Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. Ambulatory blood pressure in schoolchildren. Arch Dis Child 1999; 80:529-32.
42. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. J Hypertens 1994; 12:1417-23.
43. Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA, Somes GW, Wilson DK. Ambulatory blood pressure recordings in children and adolescents. Pediatrics 1994; 94:180-4.
44. Lurbe E, Thijs L, Redon J, Alvarez V, Tacons J, Staessen J. Diurnal blood pressure curve in children and adolescents. J Hypertens 1996; 14:41-6.
45. Reichert H, Lindinger A, Frey O, Mortzeck J, Kiefer J, Busch C, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in healthy schoolchildren. Pediatr Nephrol 1995; 9:282-6.
46. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. J Pediatr 1997; 130:178-84.
47. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F for the GermanWorking Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24 h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. J Hypertens 2002; 20:1995-2007.
48. Diaz LN, Garin HG. Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2007; 22 (4):554-8.
49. Balachandra S, Singh A, Tejani A, et al. Epidemiology of Hyper-

tension in children in an inner city population. Pediatr Res 1997; 41:275.
50. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103: 1175-82.
51. Bell LM, Byrne S, Thompson A, Ratnam N, Blair E, Bulsara M, Jones TW, Davis EA. Increasing BMI z-score is continuously associated with complications of overweight in children, even in the healthy weight range. J Clin Endocrinol Metab 2007 92(2):517-22.
52. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. J Pediatr 2006;148:195-200.
53. Mamun AA, Lawlor DA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Effect of body mass index changes between ages 5 and 14 on blood pressure at age 14: findings from a birth cohort study. Hypertension 2005; 45:1083-7.
54. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 1996; 15;94:1310-5.
55. Barker DJ Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol 2002;31:1235-9.
56. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. BMJ 1997;315:396-400.
57. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Birth weight is inversely associated with coronary heart disease in post-menopausal women: findings from the British women's heart and health study. J Epidemiol Community Health 2004;58:120-5.
58. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. Ann Intern Med 1999;130(4 Pt 1):278-84.
59. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 2:B150-5.
60. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001;3: 29-31.
61. Cheung Y F, Wong KI, Lam BC, Tsoi NS Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. Arch Dis Child 2004; 89:217-21.
62. Lurbe E, Torro I, Rodriguez C, Alvarez V, Redon J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. Hypertension 2001; 38(3):389-93.
63. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redon J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. Hypertension 2003; 41(3 Pt 2):646-50.
64. Cook NR, Gillman MW, Rosner BA, Taylor JO, Hennekens CH. Prediction of young adult blood pressure from childhood blood pressure, height, and weight. J Clin Epidemiol 1997;50: 571-9.
65. Mahoney LT, Clarke WR, Burns TL, Lauer RM. Childhood predictors of high blood pressure. Am J Hypertens 1991;4:608S-610S.
66. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, Belsky J, Crosnoe R, Friedman S, Mei Z, Susman EJ; National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network. Identifying risk for obesity in early childhood. Pediatrics 2006; 118: e594-601.
67. Lanzarini VV, Furusawa EA, Sadeck L, Leone CR, Vaz FA, Koch VH. Neonatal arterial hypertension in nephro-urological malformations in a tertiary care hospital. J Hum Hypertens 2006; 20(9):679-83.
68. Sinaiko AR. Current concepts: Hypertension in children. N Engl J Med 1996; 335:1968-73.
69. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 2005; 45:18-20.
70. Feig DI, Johnson R. Hyperuricemia in childhood primary hypertension Hypertension 2003; 42:247-52.
71. Sorof JM. Systolic hypertension in children: benign or beware? Pediatr Nephrol 2001; 16:517-25.
72. Sorof JM. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. Am J Hypertens 2002; 15:57S-60S.
73. Daniels SR, Meyer RA, Strife CF, et al. Distribution of target-organ abnormalities by race and sex in children with essential hypertension. J Hum Hypertens 1990; 4:103-4.
74. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1251-60.
75. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. Am J Cardiol 1995; 76:699-701.
76. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. Pediatrics 2003; 111:61-6.
77. Ford ES. National Health and Nutrition Examination Survey C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. Circulation 2003; 108:1053-8.
78. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents Clin Chem 2004; 50:1762-8.
79. Yiu VWY, Dluhy RP, Lifton RP, et al Low peripheral plasma renin activity as a critical marker in pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 1997; 11:343-6.
80. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:952-7.
81. Auchus RJ. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. Curr Opinion in Nephrol Hypertens 2003; 12:153-8.
82. Rosano TG, Swift TA, Hayes LW. Advances in catecholamine and metabolite measurements for diagnosis of pheochromocytoma. Clin Chem 1991; 37:1854-67.
83. Gardet V, Gatta B, Simonnet G, Tabarin A, Chêne G, Ducassou D, et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. J Hypertens 2001; 19:1029-35.
84. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Rev Endocrinol Metab Disord 2001; 2:297-311.
85. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002; 287:1427-34.
86. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006 Dec;24(12):2331-9.
87. McTaggart SJ, Gulati S, Walker RG, et al. Evaluation and long-term outcome of pediatric renovascular hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 14:1022-9.
88. Deal JE, Snell MF, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. J Pediatr 1992; 121:378-84.
89. Shahdadpuri J, Frank R, Gauthier BG, Siegel DN, Trachtman H. Yield of renal arteriography in the evaluation of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 14:816-9.

90. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. Pediatrics 1988; 82:16-23.
91. Hagberg JM, Goldring D, Holloszy JO. Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents. Am J Cardiol 1983; 52:763-8.
92. Hansen HS, Hyldebrandt N, Froberg K, Nielsen JR. Blood pressure and physical fitness in a population of children–the Odense Schoolchild Study. J Hum Hypertens 1990; 4:615-20.
93. American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine Fitness. Athletic participation by children and adolescents who systemic hypertension. Pediatrics 1997; 99:637-8.
94. Gillum RF, Elmer PJ, Prineas RJ. Changing sodium intake in children: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. Hypertension 1981; 3:698-703.
95. Miller JZ, Wienberger MH, Christian JC. Blood pressure response to potassium supplement in normotensive adults and children. Hypertension 1987; 10:437-42.
96. Wells TG. Trials of antihypertensive therapies in children. Blood Press Monit 1999; 4:189-92.
97. Temple ME, Nahata MC. Treatment of Pediatric Hypertension. Pharmacotherapy 2000; 20:140-50.
98. Fivush B, Neu A, Furth S. Acute hypertensive crises in children: emergencies and urgencies. Curr Opin Pediatr 1997; 9:233-6.
99. Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 14:422-7.
100. Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Management of hypertensive emergencies. Arch Dis Child 1992; 67:1089-92.
101. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. J Clin Pharmacol 1995;35: 747-62.
102. Daniels SR. Repair of coarctation of the aorta and hypertension: does age matter? Lancet 2001; 358:89.
103. Bald M, Neudorf U. Ambulatory blood pressure monitoring and coarctation of the aorta. J Pediatr 2001; 138:610-1.
104. Radford DJ, Pohlner PG. The middle aortic syndrome: an important feature of Williams' syndrome. Cardiol Young 2000; 10:597-602. Definitive study of vascular lesions in Williams Syndrome.
105. Hauser M, Kuehn A, Wilson N. Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation. Cardiol Young 2000; 10:353-7.
106. Chalmers RT, Dhadwal A, Deal JE, Sever PS, Wolfe JH. The surgical management of renovascular hypertension in children and young adults. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000; 19:400-5.
107. Guzzetta PC, Davis CF, Ruley EJ. Experience with bilateral renal artery stenosis as a cause of hypertension in childhood. J Pediatr Surg 1991; 26:532-4.
108. Lacombe M. Surgical treatment of renal artery stenosis in children 60 surgically treated cases. Chirurgie 1991; 117:661-6.
109. Berkowitz HD, O'Neill JA Jr. Renovascular hypertension in children. Surgical repair with special reference to the use of reinforced vein grafts. J Vasc Surg 1989; 9:46-55.

Capítulo 10

Hipertensão Arterial na Gravidez

Soubhi Kahhale
Marcelo Zugaib

Pontos-chave

- "Pré-eclâmpsia, a doença das teorias" (Zweifel, 1916).
- "A presença das vilosidades coriônicas em algumas mulheres determina, de forma misteriosa, o surgimento de vasoespasmo e hipertensão" (Pritchard, 1978).
- "Pré-eclâmpsia é o desenvolvimento de hipertensão acompanhada de proteinúria e/ou edema generalizado, após a 20ª semana de gestação."
- Os hipotensores têm absoluta indicação para controlar a pressão arterial excessivamente elevada nas formas graves de hipertensão na gravidez. O controle da pressão arterial diminui a incidência dos acidentes vasculares cerebrais que estão entre as principais causas de mortalidade materna na eclâmpsia.
- O sulfato de magnésio é o melhor anticonvulsivante para o tratamento da eclâmpsia e iminência de eclâmpsia.
- A terapêutica anti-hipertensiva na gestação melhora o prognóstico materno-fetal, previne a deterioração da hipertensão, protege a mãe contra crises hipertensivas ou hipotensivas durante procedimentos anestésicos, prolonga a duração da gestação e diminui a permanência da internação hospitalar.
- A pré-eclâmpsia é uma doença multissistêmica, variável na sua manifestação, imprevisível na sua evolução e incurável, exceto pela interrupção da gestação.

Introdução

As síndromes hipertensivas são as complicações mais freqüentes na gestação e constituem, no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam nas suas formas graves, como a eclâmpsia e a síndrome HELLP.[1] A moléstia hipertensiva representa a entidade clínica que maior obituário perinatal determina, acarretando, ainda, substancial número de neonatos vitimados, quando sobrevivem aos danos da hipóxia perinatal.[2]

Atualmente, há a tendência de considerar como hipertensão na gravidez medidas de pressão arterial iguais ou superiores a 140/90 mmHg, sendo a fase V de Korotkoff indicativa da pressão diastólica.[3] Proteinúria é definida como a excreção de 0,3 g ou mais de proteína em urina de 24 horas e representa, em uma gestante hipertensa, fator cumulativo associado a aumento da mortalidade perinatal.[4] Esse valor correlaciona-se com 30 mg/dl (≥ 1+ de proteinúria em tira) dosado em amostra isolada de urina e sem sinais de infecção urinária. Entretanto, por causa de grande discrepância de valores encontrados (tanto para mais como para menos), é recomendável que o diagnóstico se faça em urina de 24 horas.[5]

Classificação

As síndromes hipertensivas compreendem duas entidades de etiologia completamente diferentes. Uma é a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), ou pré-eclâmpsia, que se reverte após o parto. A outra é a hipertensão crônica que coincide com a gestação. Eventualmente, a pré-eclâmpsia pode instalar-se em uma gestante hipertensa crônica, quadro denominado pré-eclâmpsia superajuntada (Tabela I).[4]

Tabela I. Classificação e distribuição segundo o diagnóstico da síndrome hipertensiva na gestação (2.740 casos)[4]

- DHEG:
  - Pré-eclâmpsia leve: 19%
  - Pré-eclâmpsia grave: 4%
  - Eclâmpsia: 2%
- HAC: 65%
- HAC + DHEG: 10%

DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez; HAC = hipertensão arterial crônica.

Conceitos

Pré-eclâmpsia

Define-se pré-eclâmpsia como o desenvolvimento de hipertensão, com proteinúria e/ou edema de mãos ou face (Comissão de Terminologia do Colégio Americando de Obstetras e Ginecologistas – Hughes, 1972).[6] Ocorre após a 20ª semana de gravidez, ou anteriormente a esse período, na moléstia trofoblástica gestacional. A pré-eclâmpsia é predominantemente uma patologia da primigesta.

Mais recentemente, a pré-eclâmpsia tem sido definida como o aparecimento de hipertensão acompanhada de proteinúria, ou seja, recomenda-se a eliminação do edema como critério de diagnóstico e a obrigatoriedade da presença de proteinúria.[3] Para protocolos de pesquisas, esse conceito poderia ser válido, pois haveria chance maior de incluir pacientes com verdadeira pré-eclâmpsia. O edema generalizado que não desaparece com o repouso deve ser considerado sinal clínico de grande importância e a experiência mostra que o conceito clássico, ou seja, o desenvolvimento de hipertensão com proteinúria e/ou edema de mão ou face é o verdadeiro. Como conseqüência, aguardar a proteinúria para caracterizar clinicamente a pré-eclâmpsia pode apresentar implicação clínica grave, retardando o tratamento ou a prevenção de complicações materno-fetais. A piora de uma paciente com pré-eclâmpsia pode ocorrer em ritmos muito diferentes. Umas se estabilizam até o fim da gestação, outras têm a situação deteriorada progressivamente ao longo de semanas, e algumas apresentam sinais de gravidade em dias ou mesmo em horas. Assim é freqüente o atendimento de gestantes com pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP ou mesmo eclâmpsia, sem proteinúria.[7,8]

Pré-eclâmpsia grave

Para a Comissão de Terminologia, clinicamente a pré-eclâmpsia é considerada grave quando um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas está presente:

1. pressão arterial igual ou acima de 160/110 mmHg, confirmada em pelo menos duas tomadas, com intervalo de seis horas;
2. proteinúria de 5 g ou mais em urina de 24 horas (3 ou 4+ em teste de tira);
3. oligúria ou diurese menor do que 400 ml por dia;
4. sintomatologia de iminência de eclâmpsia, ou seja, cefaléia, dor epigástrica e transtornos visuais;
5. cianose e edema pulmonar.

A estes foram acrescentados outros, que também sugerem gravidade da doença, tais como: dor no hipocôndrio direito; trombocitopenia ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³; anemia hemolítica microangiopática decorrente da hemólise; icterícia e/ou elevação das enzimas hepáticas e restrição do crescimento fetal. Estes não são critérios para definir o quadro como grave, uma vez que quando presentes, sempre um dos cinco anteriores, ditos clássicos, já terá aparecido.

Ressalta-se também que quando a pré-eclâmpsia aparece em idade gestacional mais precoce, isto é, longe do termo, deve ser considerada sempre como forma grave, assim como considerar sua recorrência maior em gestações subseqüentes.[9]

Eclâmpsia

É o aparecimento de convulsões em uma paciente com pré-eclâmpsia. Devem ser excluídas epilepsia e outras doenças convulsivas.

Síndrome HELLP

Dentre os critérios de gravidade considera-se a síndrome HELLP como uma entidade clínica que ocorre na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise microangiopática, trombocitopenia e alterações nos testes de função hepática. O termo HELLP foi inicialmente utilizado por Louis Weinstein[10] em 1982, e baseou-se nas iniciais das palavras *Hemolisys, Elevated Liver functions tests e Low Platelet counts,* ou seja, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia.

Hipertensão arterial crônica

Hipertensão crônica na gravidez é um termo descritivo que subentende qualquer doença hipertensiva anterior à gravidez. Também inclui a hipertensão essencial latente, que pode ser identificada, pela primeira vez, durante a gravidez.[11]

Em países desenvolvidos, as assim chamadas doenças hipertensivas crônicas representam de 30% a 50% dos casos de hipertensão arterial na gravidez. Em nosso meio, entretanto, sua incidência se aproxima de 75%, enquanto a pré-eclâmpsia, na sua forma pura, representa 25% dos casos das síndromes hipertensivas na gravidez (Tabela I).

A hipertensão essencial ou primária representa a principal causa de hipertensão crônica na gravidez (93,2% dos casos). A causa secundária mais comum é a doença do parênquima renal. Apesar de sua baixíssima incidência, o feocromocitoma e a coarctação da aorta são causas secundárias que merecem atenção, quando sugeridas por história clínica, pois estão relacionadas com taxas de morte materna aumentadas, quando não diagnosticadas e tratadas adequadamente.

Uma diferenciação entre hipertensão crônica e DHEG pode, às vezes, ser difícil e baseia-se numa história bem documentada de hipertensão antes da 20ª semana de gestação ou antes da gravidez. Outros fatores que poderiam sugerir o diagnóstico de hipertensão crônica são: multiparidade, hipertensão arterial sem edemas, sem proteinúria e sem hiperuricemia; alterações características nos exames de fundoscopia, eletrocardiograma ou radiografia de área cardíaca; função renal alterada; história de hipertensão em gestação anterior; hipertensão induzida por uso de anticoncepcionais orais e persistência de hipertensão arterial seis semanas pós-parto.

Classificamos a hipertensão crônica em complicada e não complicada. A hipertensão crônica é dita não complicada quando a função renal e a cardíaca estão normais. A hipertensão crônica é dita complicada quando a gestante apresenta prejuízo da função renal ou cardíaca, crise hipertensiva durante a gestação ou, ainda, quando apresenta em seus antecedentes história de acidente vascular cerebral ou descolamento de retina como conseqüência de hipertensão arterial.[4]

Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superajuntada

A pré-eclâmpsia pode sobrepor-se à hipertensão existente em 15% a 30% dos casos, e esse risco aumenta quando a gestante apresenta prejuízo da função renal. Este fato tem importância prognóstica, pois a pré-eclâmpsia se associa à hipertensão crônica em sua forma mais grave e em época mais precoce da gestação, quando o produto conceptual ainda é imaturo, acarretando desfecho mais sombrio para a mãe e seu feto.

O diagnóstico de pré-eclâmpsia superajuntada é definido quando ocorre aumento súbito dos níveis pressóricos associado à proteinúria anteriormente ausente. Esse diagnóstico deve ser também fortemente suspeitado quando existem os seguintes achados: aumento dos níveis sangüíneos de ácido úrico (≥ 6 ng/dl) anteriormente normais e em gestante sem uso de diuréticos, aparecimento de trombocitopenia, aumento dos níveis das enzimas hepáticas e aparecimento de cefaléia e epigastralgia persistentes.

Fatores predisponentes

Descreve-se incidência aumentada em primigestas, pacientes com história familiar de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, pacientes com pré-eclâmpsia anterior, gestantes com hipertensão arterial, diabéticas, doenças auto-imunes incluindo a síndrome antifosfolípide e as trombofilias, doença vascular ou do parênquima renal, gestantes transplantadas renais e aquelas com aumento da massa trofoblástica (gestação múltipla, hidrópsia não-imune, gestação molar, triploidia fetal). Acredita-se que também a pré-eclâmpsia, nas situações de massa placentária aumentada, aparece na sua forma mais grave e em idade gestacional mais precoce.[12]

Fisiopatologia da pré-eclâmpsia

A etiologia da pré-eclâmpsia ainda é desconhecida. Em 1916, Zweifel já a caracterizava como "a doença das teorias". Numerosas teorias e fatores têm sido sugeridos para explicar sua causa, porém a maioria não tem sido confirmada. Atualmente, aspectos imunológicos, genéticos e falha na placentação são aceitos unanimemente. A demonstração da lesão endotelial, associada à resposta inflamatória exacerbada,[13] e o envolvimento do estresse são as mais recentes teorias para a ocorrência da pré-eclâmpsia.[14,15] Há aumento da reatividade e permeabilidade vascular e ativação da coagulação com danos principalmente para o endotélio vascular, os rins, o sistema nervoso central, o fígado e a placenta; como resultado as pacientes podem apresentar envolvimento de múltiplos órgãos com diferentes graus de gravidade. Muitas das anormalidades fisiopatológicas encontradas nesta patologia são semelhantes àquelas da aterosclerose aguda (Figura 1).[16]

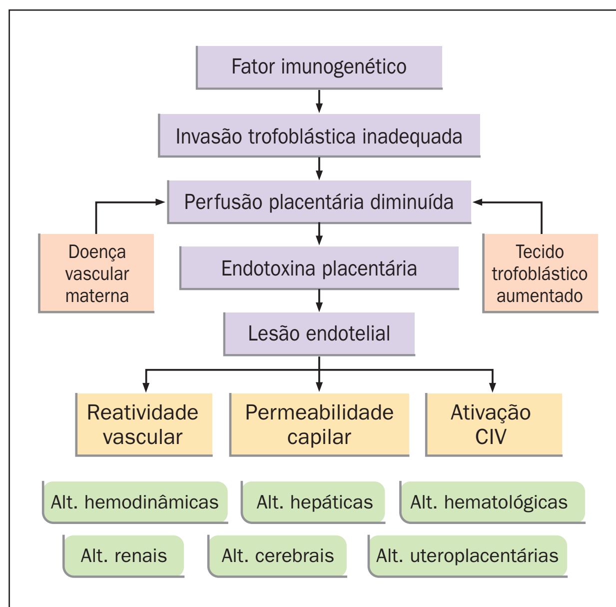


Figura 1. Fisiopatologia da pré-eclâmpsia.

Hipofluxo placentário na gênese da pré-eclâmpsia

Há mais de 60 anos, Page propôs o conceito de que na pré-eclâmpsia a perfusão placentária estava diminuída.[17] Os achados clínicos suportavam tal afirmativa. Esse conceito evoluiu mostrando que a pré-eclâmpsia é mais comum nas gestações com massa placentária aumentada como na gemelidade e prenhez molar, em mulheres com patologias microvasculares como na hipertensão, diabete e doenças do colágeno. Medidas diretas do fluxo sangüíneo no espaço interviloso mostraram redução da perfusão placentária na pré-eclâmpsia,[18] assim como, mais recentemente, estudos dopplervelocimétricos demonstraram aumento da resistência dos vasos uterinos nas gestantes com essa patologia.[19]

A observação mais importante do hipofluxo placentário é a invasão trofoblástica inadequada que ocorre na pré-eclâmpsia. A gestação normal é acompanhada por modificações fisiológicas muito provavelmente induzidas por interação entre o enxerto (feto com carga genética paterna) e os tecidos maternos. Desde o primeiro trimestre de gravidez, as artérias espiraladas da decídua são invadidas por tecido trofoblástico, transformando o leito dessas artérias uteroplacentárias em sistema de baixa resistência, baixa pressão e fluxo elevado.[20]

As modificações bioquímicas incluem alterações no sistema das prostaglandinas. Há predominância da ação vasodilatadora por aumento da prostaciclina (PGI2) produzida pelas paredes dos vasos sobre a ação vasoconstritora e agregadora plaquetária do tromboxano (TXA2), normalmente produzido pelas plaquetas. Uma das conseqüências é a vasodilatação generalizada, com diminuição da resistência vascular. Os vasos maternos tornam-se refratários à infusão de substâncias vasoconstritoras, tais como a angiotensina II.[21] Outras alterações incluem a elevação do volume plasmático e do débito cardíaco, além de modificações do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema das cininas e dos fatores de coagulação. Os achados hemodinâmicos na gestante normal demonstram volume aumentado, baixa pressão e baixa resistência.

Na pré-eclâmpsia ocorre falha das respostas compensatórias vistas na gestação normal. A invasão do trofoblasto na camada endovascular das artérias espiraladas é incompleta ou mesmo ausente e, conseqüentemente, não há vasodilatação. Simultaneamente, a dominância da ação das prostaglandinas não se desenvolve e, como conseqüência, há queda dos níveis de prostaciclina (PGI2) na circulação materna e aumento da ação do tromboxano (TXA2), resultando em aumento da reatividade vascular. Freqüentemente, esses prostanóides são reportados através da relação TXA2/PGI2.[22] Na pré-eclâmpsia, tem sido demonstrada elevação dessa relação no sangue venoso e na urina materna, na urina fetal, no líquido amniótico e na placenta.

O controle celular da invasão trofoblástica depende da interação entre a decídua materna e o trofoblasto fetal. A oxigenação local e a imunomediação são primariamente o que determina o mecanismo de invasão trofoblástica e a apoptose placentária.[23] A capacidade anti-oxidante materna determina a habilidade da acomodação da interface decídua/trofoblasto. É proposto que se essa capacidade não for suficiente, haverá uma invasão inadequada e uma baixa perfusão placentária, podendo resultar em pré-eclâmpsia.[24] Recentemente, tem sido dada atenção especial a produtos relacionados à angiogênese como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a angiopoietina e o receptor solúvel do VEGF, também conhecido como sFlt1, e o papel destes no processo de regulação da invasão vascular.[25] Demonstrou-se em estudos *in vitro* e *in vivo* que o bloqueio dessas substâncias é capaz de diminuir o processo de invasão endovascular.[26] A apoptose placentária talvez seja a via final desse mecanismo, tendo sido demonstrado que nas placentas de pacientes com pré-eclâmpsia ocorrem mais apoptoses que em grupos controle.[27] Como conseqüência, aumenta o desprendimento de microfragmentos do sinciciotrofoblasto para a circulação materna que, por sua vez, desencadeiam e agravam a pré-eclâmpsia.[28] Pode-se observar aumento de DNA livre fetal e materno no sangue periférico de gestantes com pré-eclâmpsia,[29] com maior aumento associado à gravidade da doença.[30] Pode-se observar também aumento de eritrócitos fetais[31] e DNA livre fetal[29] na circulação periférica materna, antecedendo os sintomas da pré-eclâmpsia. A origem do DNA livre fetal aumentado em gestantes com pré-eclâmpsia parece ser da placenta[32] e não das células fetais íntegras que cruzam a placenta,[29] liberadas de alguma forma na reposição celular. Isso pode sugerir que uma lesão placentária primária poderia levar à lesão de tecidos maternos por micro-debris placentários,[28,33] através de lesão endotelial sistêmica materna,[34] o que leva à hiperativação do sistema imune e inflamatório,[13] através de algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral α e o interferon.

Células da decídua e do trofoblasto isquêmicos são capazes de sintetizar grandes quantidades de fator de necrose tumoral α, o qual tem efeito inibidor sobre a capacidade de migração das células trofoblásticas *in vitro*,[35] além de determinar lesão endotelial. A associação do hipofluxo placentário à gênese da pré-eclâmpsia é evidente, explica a existência da síndrome de início precoce, mas permanece não esclarecendo alguns aspectos clássicos: como sua incidência maior na nuliparidade/primipaternidade e a melhora do quadro com o óbito fetal.

Lesão endotelial como via comum da etiopatogenia da pré-eclâmpsia

Em 1989, Roberts propôs, em um clássico trabalho, que na pré-eclâmpsia ocorreriam alterações endoteliais

antes das manifestações clínicas da síndrome, as quais levariam ao aumento da reatividade e da permeabilidade vascular, perda de fluido do espaço intravascular para o interstício e ativação da cascata de coagulação.[36] Essas alterações seriam determinadas pela agressão a células do endotélio por fator(es) oriundo(s) da placenta hipoperfundida. Inúmeros estudos se seguiram e deram suporte à proposta da lesão endotelial como fator central da fisiopatologia da pré-eclâmpsia.[34] Elementos de origem placentária, capazes de modular o funcionamento do endotélio, foram descritos e implicados na etiologia da pré-eclâmpsia, entre eles: ácidos graxos livres, lipoproteínas oxidadas, peróxidos lipídicos,[37] fator de necrose tumoral α,[38] produtos da degradação de fibronectina[39] e microfragmentos das microvilosidades sinciciotrofoblásticas.[33] De fato, as alterações endoteliais são suficientes para justificar as principais manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, quais sejam a hipertensão, o edema, a proteinúria e a hipercoagulabilidade. A presença da placenta é determinante na manutenção dessas manifestações clínicas.[40] Mulheres com gravidez de maior massa placentária são mais suscetíveis a desenvolver pré-eclâmpsia, como nos casos de mola hidatiforme ou gestação múltipla.

A análise dos argumentos que justificam a pré-eclâmpsia como um problema de origem endotelial decorrente da agressão celular por fatores de origem placentária e mais comum em mulheres com gravidez de maior massa placentária orienta para uma conclusão acertada, mas não suficiente para elucidar algumas nuanças dessa patologia, como o estabelecimento da pré-eclâmpsia de início precoce e portanto com placenta reduzida.

Pré-eclâmpsia como resposta inflamatória exacerbada à gestação

A demonstração da lesão endotelial associada à resposta inflamatória é a mais recente teoria para a ocorrência da pré-eclâmpsia.[13,41] Indubitavelmente a ativação endotelial explica os sinais e os sintomas dessa patologia, mas parece fazer parte de um evento mais complexo, um fenômeno inflamatório sistêmico exacerbado, com ativação de leucócitos e dos sistemas de coagulação e do complemento. A resposta inflamatória, esperada na gestação normal, torna-se excessiva na pré-eclâmpsia a partir da estimulação imunológica derivada do componente gravídico (placenta) ou materno.

Existem evidências que demonstram atividade inflamatória sistêmica materna na pré-eclâmpsia, dentre elas: ativação de neutrófilos[42] e monócitos,[43] liberação circulatória aumentada das citoquinas, fator de necrose tumoral α e interleucina 6,[38] ativação do sistema de coagulação[44] e do complemento.[45] Sharma et al.[46] demonstraram elevação da concentração média de leptina e marcadores inflamatórios (TNFα, IL-6 e IL-8) no sangue de gestantes com pré-eclâmpsia quando comparados com gestantes normais e não gestantes. Achados *post mortem* com necrose cortical renal bilateral e necrose hipofisária que se assemelham à reação de Shwartzman, um tipo de reação inflamatória induzida por toxinas em animais de experimentação. Sacks demonstrou a ativação leucocitária por meio de marcadores da resposta inflamatória não só na pré-eclâmpsia, mas também na gestação normal.[47] Os resultados obtidos, associados a outras evidências descritas, levaram à sugestão de que na gestação normal exista uma resposta inflamatória sistêmica que ao se tornar exagerada, se aproximando daquilo observado na sepse, determine a instalação da pré-eclâmpsia.[13]

O componente materno gerador da resposta inflamatória exacerbada nitidamente diz respeito à variabilidade da resposta à gestação normal, determinada por fatores genéticos relacionados à inflamação. Isso explica a existência de diferentes apresentações clínicas da pré-eclâmpsia e torna menos evidente a possibilidade da existência de um gene único causador da doença. Em contrapartida, doenças inflamatórias sistêmicas e infecciosas, como lúpus, malária e bacteriúria, que representam estímulo alternativo ao processo inflamatório, podem precipitar ou piorar o quadro da pré-eclâmpsia.[48,49]

Sistema imunogenético na fisiopatologia da pré-eclâmpsia

A primeira evidência do envolvimento genético na pré-eclâmpsia foi a demonstração de que filhas de mães com pré-eclâmpsia têm maior incidência da doença. A predisposição genética é importante fator contribuinte, mesmo porque a resposta imunológica é herdada geneticamente. Um embricado balanço entre o genótipo fetal e a resposta imune materna pode regular o processo de invasão trofoblástica que é necessário para a placentação normal.

Segundo Cooper e Liston (1979),[50] o fator genético ou, mais especificamente, a presença de gene recessivo, pode favorecer o aparecimento da DHEG. Baseando-se nessa hipótese, esses autores calcularam o número de casos a ser esperado nas irmãs, filhas e noras de gestantes que tiveram eclâmpsia e compararam os números com os referidos por Chesley et al. em 1986,[51] verificando nítida concordância. Entretanto, o exato modo da herança e a interação entre os genótipos maternos e fetais não podem explicar todas as condições envolvidas com o desenvolvimento da DHEG.

Desde os primórdios deste século a pré-eclâmpsia tem sido considerada como distúrbio imunológico, com conseqüente quebra de tolerância entre a mãe e o feto. Alguns aspectos são relevantes: o aumento do risco de desenvolver a síndrome na primeira gestação ou nas situações de primipaternidade, quando a exposição aos antígenos paternos é escassa (co-habitação sexual recen-

te ou uso de barreiras evitando o contato com o sêmen).[52,53] Pode-se comprovar essa influência nos casos de fertilização *in vitro* com ICSI, observando-se incidência maior de pré-eclâmpsia nos casos de companheiro aspérmico, ou seja, a mãe não apresentou contato anterior com o sêmen,[54] ou ainda nos casos de doação de oócito e de esperma, onde todo o feto é imunologicamente estranho ao ambiente materno e 50% desses casos apresentam pré-eclâmpsia.[55] Outros achados podem demonstrar o distúrbio imunológico, como a formação de complexos imunes[56] e anticorpos anti-endotélio,[57] além de sinais de ativação inflamatória, estimulação de leucócitos[47] e liberação placentária de citoquinas.[58]

A atividade imune poderia complementar as hipóteses já descritas e ser a responsável pela invasão placentária anormal decorrente de uma resposta rejeicional materna aos antígenos paternos. Existem dados que sugerem redução do antígeno de histocompatibilidade trofoblástico (HLA-G), substância que previne a rejeição materna aos tecidos fetais, em pacientes com pré-eclâmpsia.[59] A partir daí, a redução da perfusão com hipóxia determinaria a ocorrência de um estresse oxidativo placentário, gerando adenosina derivada da quebra do ATP, para promover melhora do fluxo. Entretanto, produtos do estresse oxidativo, como radicais livres, alcançariam a circulação materna e causariam agressão endotelial.[60] Nas situações em que a capacidade anti-oxidante materna estivesse prejudicada, a pré-eclâmpsia poderia se instalar. Essa teoria é compatível com achados de correlação positiva entre o excesso de substratos maternos suscetíveis à oxidação, como nas dislipidemias, e a incidência de pré-eclâmpsia.[37]

Manifestações clínicas

A expansão do volume plasmático, que deve ultrapassar 50% na gestante normal, é menor ou inexistente na pré-eclâmpsia. O número de glóbulos vermelhos não se altera e, conseqüentemente, o hematócrito é elevado. O débito cardíaco, quando comparado ao da gestante normal, é descrito como aumentado, normal ou diminuído. Essa disparidade de resultados provavelmente reflete diferenças na gravidade e na duração do quadro hipertensivo e/ou tratamento instituído como utilização de sulfato de magnésio, hidratação venosa e anti-hipertensivos. A resistência vascular periférica está aumentada, e medidas de fluxo de vários órgãos indicam diminuição de perfusão. Ao contrário da gestante normal, os achados hemodinâmicos na pré-eclâmpsia demonstram baixo volume, alta pressão e alta resistência.

Na pré-eclâmpsia grave observa-se instabilidade hemodinâmica, grande variabilidade da pressão arterial e alterações no ritmo circadiano (atenuação, abolição ou inversão da queda noturna).[61] Essas características, denominadas por Lindheimer de "esquizofrenia dos vasos", podem ser úteis no diagnóstico diferencial com hipertensão arterial crônica, pois nestas pacientes ocorre a manutenção da queda noturna.

O fluxo plasmático renal efetivo e a taxa de filtração glomerular estão diminuídos, quando comparados aos da gestação normal. Como conseqüência, os níveis de uréia e creatinina podem estar aumentados, embora geralmente permaneçam na faixa da normalidade. O *clearance* do ácido úrico está diminuído, com conseqüente aumento da uricemia. Essa queda antecede a diminuição da filtração glomerular, o que sugere alteração no nível do túbulo proximal, como ocorre em casos de hipovolemia. A pré-eclâmpsia apresenta proteinúria em função da lesão em nível glomerular denominada endoteliose capilar glomerular, reconhecida pela tumefação de células endoteliais, com vacuolização e acúmulo de lipídios.

Alterações no sistema de coagulação podem ser detectadas com freqüência em uma paciente com pré-eclâmpsia, mas usualmente essas alterações são inaparentes. Na maioria das pacientes, os níveis de procoagulantes (fibrinogênio, plaquetas e fatores de coagulação) são normais, sugerindo que o mecanismo dessas alterações deve ser secundário ao vasoespasmo arteriolar. Métodos mais sensíveis têm revelado alterações de coagulação mesmo nos casos leves de pré-eclâmpsia. Há evidências sugerindo consumo do fator VIII, que precede o aumento da hiperuricemia e hipertensão. Níveis de antitrombina III estão reduzidos na pré-eclâmpsia. Apesar de o número de plaquetas estar usualmente normal, sua contagem seriada tem mostrado um decréscimo após o início da doença.

Em cerca de 7% das pré-eclâmpsias graves e eclâmpsias, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ser encontrada, manifestando-se por ausência de procoagulantes intravasculares, aparecimento de produtos da degradação de fibrina e fibrinogênio, além de danos nos órgãos-alvo, por formação de microtrombos.

Achados patológicos no fígado de mulheres que faleceram de eclâmpsia têm sido relatados, caracterizando-se por hemorragia periportal, isquemia e necrose periportal. A lesão hepática que acompanha a pré-eclâmpsia varia de leve a grave necrose hepatocelular com elevação das enzimas hepáticas, podendo nos casos graves chegar a hemorragia subcapsular ou mesmo rotura hepática.

Não existe consenso a respeito da fisiopatologia das convulsões eclâmpticas. A concepção prevalente baseou-se inicialmente no estudo de Sheehan e Lynch,[62] que atribuiu a patogênese das convulsões a intensa vasoconstrição e eventos isquêmicos cerebrais. Outros afirmam que a eclâmpsia é uma forma de encefalopatia hipertensiva relacionada a hiperfluxo sangüíneo por perda da auto-regulação da perfusão encefálica em resposta à hipertensão aguda.[63] As alterações observadas com técnicas de neuro-imagem, especialmente TC e RM, evidenciam predileção pelas regiões cerebrais posteriores e de natureza potencialmente reversível (edema

vasogênico), caso a paciente seja adequadamente tratada, podendo nos casos mais graves observar alterações isquêmicas irreversíveis em 12,5% (edema citotóxico) quando analisadas por imagem de difusão por ressonância magnética.[64]

O fluxo uteroplacentário está diminuído na paciente com pré-eclâmpsia, levando ao quadro de insuficiência placentária. Quando o processo se instala precocemente, a nutrição fetal comprometida condiciona recém-nascidos pequenos para idade gestacional. Na vigência de hipóxia, ocorrem sofrimento fetal crônico e, eventualmente, óbito intra-uterino. A hipercontratilidade uterina pode resultar em terrível quadro de descolamento prematuro de placenta.

Diagnóstico

A DHEG caracteriza-se pela tríade sintomática: edema, hipertensão e proteinúria. A hipertensão arterial é condição "sine qua non" e deverá estar acompanhada de edema ou proteinúria ou ambas. O aparecimento dessas manifestações, principalmente em primigestas, ou o agravamento de quadro hipertensivo, após a 20ª semana, sugere o diagnóstico. Progressivamente, com a evolução e a intensificação do quadro, um largo espectro de situações pode surgir, assim como os componentes da síndrome podem se expressar de diferentes maneiras.

A propedêutica laboratorial dependerá da gravidade de cada caso e das possibilidades para sua realização.

Exames laboratoriais para diagnóstico de pré-eclâmpsia e sua gravidade:

- Hemograma completo com contagem de plaquetas.
- Proteinúria de fita e/ou de 24 horas.
- Uréia e creatinina.
- Urina tipo I.
- Ácido úrico.
- Perfil hemolítico (DHL).
- Enzimas hepáticas (TGO e TGP).
- Bilirrubinas totais e frações.

Exames especiais solicitados em função da história clínica, gravidade do quadro clínico e sistema(s) comprometido(s):

- Glicemia de jejum e/ou curva glicêmica.
- Eletroforese de proteínas.
- *Clearance* de creatinina.
- Coagulograma completo.
- Produtos de degradação da fibrina.
- Tempo de protrombina.
- Fibrinogênio.
- Urocultura com antibiograma.
- Gasometria arterial, Na e K.
- Rotina para colagenoses.
- Anticorpo antifosfolípides e anticardiolipina.
- Propedêutica para feocromocitoma.
- Eletrocardiograma.
- Ecocardiografia.
- Avaliação do MAPA.
- Fundo de olho.
- Ultra-sonografia renal.
- Ultra-sonografia de abdome total e hepático.
- Tomografia ou ressonância nuclear magnética.

Tratamento

Tratamento preventivo da pré-eclâmpsia

De longa data, os pesquisadores procuram terapêutica para a prevenção da pré-eclâmpsia. De um momento inicial baseado em fatos empíricos ou folclóricos como flebotomias, eméticos, laxantes, passando pelo uso dos diuréticos que se baseava no combate a um dos sinais da doença, ou seja, o edema, restaram tentativas baseadas em aspectos fisiopatológicos confirmados pela experimentação, tais como correção no balanço das prostaglandinas ou deficiências dietéticas. Nas três últimas décadas, numerosos trabalhos com grande número de pacientes foram publicados na tentativa de reduzir a incidência ou a gravidade da doença hipertensiva da gravidez. Um grande número de intervenções ou agentes foram usados no passado ou ainda estão sendo testados para prevenir a pré-eclâmpsia. Revisões sistemáticas recentes da biblioteca Cochrane avaliaram os resultados da suplementação de cálcio (Hofmeyr, 2006), suplementação de magnésio (Makrides, 2001), ingestão de proteínas (Kramer, 2003), ingestão de sal (Duley, 1999), precursores de prostaglandinas como o óleo de peixe (Makrides, 2006) e mais recentemente os anti-oxidantes como as vitaminas C e E (Polyzos, 2007),[65] mas nenhum resultado pode mostrar real benefício destas intervenções.

Aspirina® em dose baixa

A maioria dos trabalhos randomizados para a prevenção da pré-eclâmpsia incluindo mais de 37.000 pacientes usou a Aspirina® em dose baixa. O reconhecimento do desequilíbrio na relação prostaciclina/tromboxano como chave na fisiopatologia da doença resultou na aplicação de baixas doses de Aspirina®, que seletivamente inibem a síntese do tromboxano na plaqueta, sem afetar a produção de prostaciclina nos vasos. Os trabalhos controlados, inicialmente realizados com aproximadamente 2.000 gestantes, indicavam que o uso profilático de baixas doses de Aspirina® pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia em cerca de 45% a 75%. Entretanto, os resultados de grandes estudos randomizados não detectaram benefício algum tanto em gestantes de

baixo[66] como no subgrupo de alto risco.[67] O impacto dos efeitos da Aspirina® sobre a pré-eclâmpsia e suas conseqüências foi certamente menor do que o descrito em trabalhos anteriores, apesar das controvérsias.[68]

O tema volta à discussão com mais duas metanálises,[69,70] concluindo que a Aspirina® reduz significativamente tanto o risco de pré-eclâmpsia nas gestantes com mau passado obstétrico assim como a mortalidade perinatal naquelas gestantes com histórico familiar ou pessoal de risco. A mais recente publicação do *Lancet* (2007),[71] que inclui 32.217 gestantes, conclui que a terapêutica antiplaquetária produz moderada mas consistente redução de pré-eclâmpsia e suas conseqüências, principalmente o nascimento antes da 34ª semana, entretanto não ficou claro se tal terapêutica é mais ou menos efetiva na redução do risco relativo em qualquer subgrupo de alto risco.

A análise dos trabalhos mais recentes da literatura[69-71] e da nossa própria experiência permite continuar usando o protocolo da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo já publicado e em uso nos últimos vinte e cinco anos (Tabela II).[4]

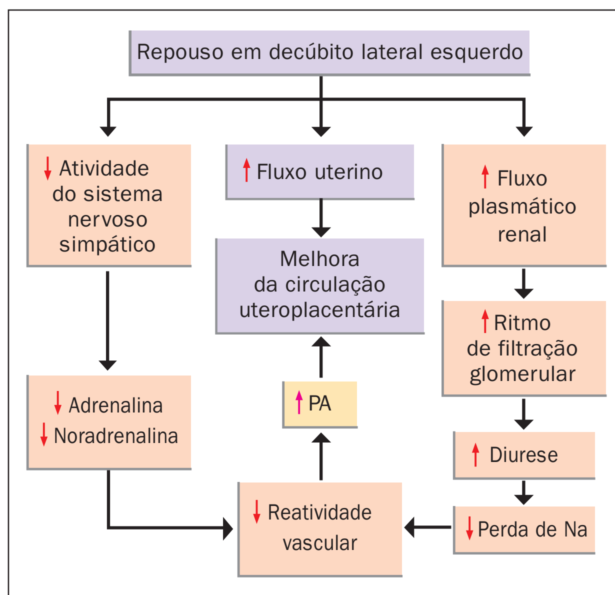


Figura 2. Mecanismos benéficos do repouso na doença hipertensiva específica da gravidez.

Tabela II. Protocolo para prevenção da pré-eclâmpsia[4]

- Indicação no grupo de alto risco, ou seja, nas gestantes com:
  - História anterior de eclâmpsia, síndrome Hellp.
  - Pré-eclâmpsia recorrente.
  - Hipertensão arterial crônica com morte perinatal.
  - Nefropatias e doenças do colágeno.
  - Transplante renal.
  - Presença de anticorpos antifosfolípides.
- Aspirina®em doses baixas.
  - Dose de 100 mg/dia.
  - Início na 12ª semana de gestação.
  - Interrupção (quando possível) sete dias antes do parto.

Tratamento clínico da pré-eclâmpsia

O objetivo do tratamento da pré-eclâmpsia é prevenir as complicações materno-fetais como descolamento prematuro de placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal, agravamento do quadro clínico para pré-eclâmpsia grave, síndrome Hellp e eclâmpsia; para o lado fetal, o parto prematuro e o desconforto respiratório do recém-nascido.

Uma vez diagnosticada a pré-eclâmpsia, a gestante deve ser internada e permanecer em repouso relativo, em decúbito lateral esquerdo, a fim de favorecer o retorno venoso, aumento do débito cardíaco e do fluxo plasmático renal com intensificação da natriurese, com conseqüente melhora da hipertensão e da perfusão uteroplacentária (Figura 2). É essencial a dieta hipossódica contendo 2 a 3 gramas de sal e rica em proteínas.

A sedação é importante para diminuir a labilidade vásculo-emocional; para tanto, utilizamos neurolépticos (levomepromazina) na dose de 3 mg (3 gotas) por via oral, a cada 8 horas. Essa terapêutica, por ter ação bloqueadora dos receptores α, condiciona discreta redução dos níveis pressóricos. Os benzodiazepínicos podem ser utilizados na dose de 5 a 10 mg, a cada 8 ou 12 horas.

Por motivos socioeconômicos e/ou falta de leitos hospitalares, os casos de pré-eclâmpsia leve podem ter tratamento ambulatorial. A paciente é instruída a permanecer a maior parte do tempo no leito, em decúbito lateral esquerdo. Além disso, é advertida a comparecer ao hospital a qualquer hora e relatar imediatamente sintomas como cefaléia, dor epigástrica, transtornos visuais, edema generalizado de instalação rápida e diminuição nítida do volume urinário. É avaliada semanalmente, quando é submetida a exame clínico, proteinúria e provas de vitalidade fetal. Diante da observação de qualquer sintoma de gravidade ou alteração da vitalidade fetal, a paciente é internada para permitir supervisão mais adequada.

Tratamento clínico da hipertensão arterial crônica

A paciente hipertensa crônica deve iniciar o controle pré-natal tão precocemente quanto seja possível. As consultas pré-natais devem ser mensais até a 30ª semana, quinzenais até a 34ª semana e semanais após essa idade gestacional, até o parto. Em cada consulta pré-natal, além do exame físico, devem ser feitas medida cuidadosa da pressão arterial e proteinúria de fita.

Durante o pré-natal, a ocorrência de qualquer das situações descritas abaixo é indicação para imediata internação da paciente.

Os critérios para internação na hipertensão arterial crônica são:

- Diagnóstico de pré-eclâmpsia superajuntada.
- Urgência ou emergência hipertensiva.
- Controle insatisfatório da pressão arterial após correta utilização de terapêutica anti-hipertensiva.
- Comprometimento do bem-estar fetal:
  – Oligohidrâmnio ou líquido amniótico reduzido (ILA inferior a 8).
  – Dopplervelocimetria de artérias umbilicais anormal.

Tratamento da eclâmpsia

No primeiro contato com a paciente eclâmptica, seja durante ou após uma crise convulsiva, a medida inicial é a manutenção da sua oxigenação e proteção da língua. Em seguida administra-se sulfato de magnésio como medida terapêutica anticonvulsivante, segundo esquema de Pritchard.[72] É contra-indicado o uso de benzodiazepínicos, pois a convulsão é auto-limitada. Após avaliação geral, procede-se ao tratamento anti-hipertensivo quando necessário. A paciente deve receber terapêutica global dirigida para a correção dos distúrbios metabólicos e respiratórios (Figura 3).

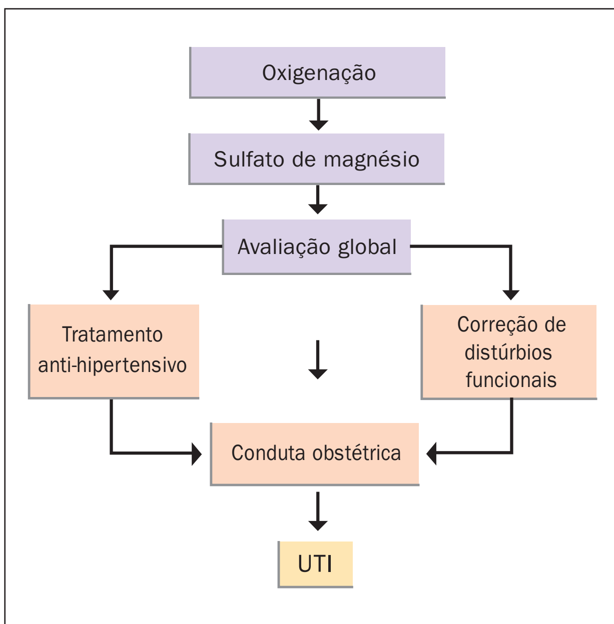


Figura 3. Tratamento clínico da eclâmpsia.

Com a finalidade de minimizar os estímulos convulsivantes, a paciente deve ser mantida em ambiente calmo, devendo ser observada restrição relativa no leito, adotando a posição semi-sentada, que facilita a mecânica respiratória e permite a descompressão da veia cava inferior pelo útero.

Para a profilaxia da pneumonite resultante da aspiração do conteúdo gástrico, é oportuna a introdução temporária de sonda nasogástrica.

Antibioticoterapia com cefalosporinas é realizada rotineiramente, com a finalidade de prevenir infecções. A língua deve ser protegida através da colocação da cânula de Guedel. Para adequado controle do fluxo urinário, instala-se sonda vesical de Foley.

Recurso importante, para os casos mais graves, é a cateterização venosa central, que permite a determinação da pressão venosa central, bem como a infusão fácil e rápida de medicamentos. O emprego de cateteres centrais de tipo Swan-Ganz possibilita minuciosa avaliação hemodinâmica da paciente e pode auxiliar no tratamento de pacientes com insuficiência de múltiplos órgãos.

Tratamento anticonvulsivante com sulfato de magnésio

Nos EUA, o sulfato de magnésio é utilizado para controle das convulsões da gestante e sua eficácia e segurança têm sido documentadas nos últimos sessenta anos. Na Europa, a preferência favorecia o uso do diazepam e da fenotoína, e a razão para a não-utilização do sulfato de magnésio era a falta de justificativa teórica do mecanismo de ação do magnésio como anticonvulsivante, assim como a falta de ensaios clínicos consistentes para sua validação. Em 1995, foi publicado o Collaborative Eclampsia Trial[73] envolvendo 1.687 gestantes. A recorrência de convulsões foi significativamente menor nas pacientes tratadas com magnésio. Assim, o sulfato de magnésio, usado adequadamente, é o agente de escolha para o controle das convulsões eclâmpticas, enquanto conserva o estado de consciência da paciente.

Esquema de Pritchard

Feito o diagnóstico de eclâmpsia, segundo o esquema de Pritchard, devem ser administrados imediatamente 20 ml de sulfato de magnésio ($MgSO_4.7H_2O$) a 20% (4 g), por via endovenosa, na velocidade de 1 g/min, posteriormente modificado para aplicação das 4 g em vinte minutos com finalidade de maior segurança da paciente. Logo após, aplicam-se, por via intramuscular, 20 ml de sulfato de magnésio a 50% (10 g), metade em cada nádega. Posteriormente, a cada quatro horas, injetam-se 10 ml de sulfato de magnésio a 50% (5 g) por via intramuscular, alternando-se as nádegas. Este esquema (dito intramuscular) deve ser mantido por 24 horas após o parto ou a última convulsão (Tabela III).

Tabela III. Esquema de Pritchard: sulfato de magnésio ($MgSO_4 \times 7H_2O$)

- Ataque
  - $MgSO_4$ (20%): 20 ml EV lento
  - $MgSO_4$ (50%): 20 ml IM profundo
- Manutenção
  - $MgSO_4$ (50%): 10 ml IM profundo de 4 em 4 horas por 24 horas

Tabela IV. Esquemas de sulfato de magnésio

- Pritchard
  - Dose de ataque: 4 g EV em 3 a 5 min e 10 g IM
  - Dose de manutenção: 5 g IM a cada 4 horas
- Sibai
  - Dose de ataque: 6 g EV em 20 min
  - Dose de manutenção: 2 a 3 g por hora EV

A abolição dos reflexos patelares, ou freqüência respiratória inferior ou igual a 14 irpm, ou diurese inferior a 25 ml/h contra-indicam a dose subseqüente do $MgSO_4$ até que esses critérios sejam restabelecidos. O principal antídoto é o gluconato de cálcio 10% (10 ml a 10% lentamente).

Na eventualidade de nova convulsão e de o intervalo entre esta convulsão e a dose de ataque de sulfato de magnésio ser maior do que 20 minutos, deve-se repetir a dose endovenosa de 2 g. Em caso de nova recorrência de convulsões a paciente deve ser hidantalizada e solicitada tomografia cerebral ou ressonância magnética cerebral para diagnóstico diferencial.[64] Durante as crises convulsivas, deve-se apenas oxigenar a paciente.

No esquema de Pritchard, administrados por via endovenosa e durante quatro minutos, os 4 g de $MgSO_4$ elevam as concentrações plasmáticas de magnésio a cerca de 7 a 9 mEq/l. A administração de 10 g por via intramuscular estabiliza a magnesemia entre 4 e 7 mEq/l.

Níveis de magnésio de até 7 mEq/l não se acompanham de toxicidade alguma aparente. O primeiro sinal de toxicidade na mãe é a perda do reflexo patelar. Concentrações de magnésio acima de 10 mEq/l podem comprometer os músculos respiratórios e implicar o desenvolvimento de hipóxia importante.

Os efeitos sobre o feto parecem ser mínimos ou ausentes. Existe na literatura, entretanto, referência sobre a ocorrência de depressão respiratória e hiporreflexia em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com $MgSO_4$ por via venosa.

Outros esquemas anticonvulsivantes

Não se recomenda o esquema de Zuspan (dito intravenoso)[74] que administra 4 g de sulfato de magnésio por via endovenosa, seguido de infusão contínua na dose de 1 a 2 g/hora. Sibai et al.,[75] em 1984, observaram que os níveis séricos de magnésio obtidos nesse esquema são inferiores àqueles quando utilizado o esquema IM de Pritchard, fato que explica a alta recorrência de convulsões quando se utiliza o esquema IV de Zuspan. Esses dados foram confirmados por Manorot et al.[76] em 1996. A experiência clínica mostra que o índice de recidivas de convulsão é significativo, daí o esquema ter sido abandonado pela imensa maioria dos serviços. Sibai propôs, para contornar este problema, um esquema endovenoso aumentando as doses do magnésio (Tabela IV). Incorre-se, entretanto, no risco dos efeitos tóxicos do magnésio. A necessidade de monitorar-se a magnesemia torna-se imperiosa. Por outro lado, sua eficácia não foi ainda devidamente testada. O esquema endovenoso proposto por Sibai pode ser útil diante de quadro clínico sugestivo de coagulopatia e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm.[3]

Na persistência de convulsões, ou nos casos confirmados de hemorragia intracraniana, iniciar o tratamento com fenilhidantoína: fenitoína 250 mg em 10 minutos, repetir o esquema a cada 30 minutos até completar 750 mg, manutenção com 100 mg IV de 8 em 8 h enquanto se mantiver a venoclise, e, após, 100 mg VO de 8 em 8 h seguindo orientação do neurologista.[77]

Tratamento da síndrome Hellp

O diagnóstico da síndrome Hellp é laboratorial e sua investigação está indicada nos casos das formas graves das síndromes hipertensivas na gravidez, ou seja: na pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e hipertensão arterial crônica com DHEG superajuntada.

Os critérios laboratoriais para o diagnóstico da síndrome Hellp são:

1. Hemólise: esfregaço periférico anormal, bilirrubina total > 1,2 mg%, DHL > 600 U/l;
2. Enzimas hepáticas elevadas: TGO > 70 U/l; e
3. Plaquetopenia: contagem de plaquetas < $100.000/mm^3$.

As gestantes com síndrome Hellp freqüentemente apresentam dor epigástrica/hipocôndrio direito, perda de apetite, náuseas, vômitos e níveis pressóricos muito elevados. Podem também apresentar alteração no estado de consciência principalmente quando associado a eclâmpsia e iminência de eclâmpsia. O feto pode estar comprometido com restrição do crescimento e/ou sofrimento fetal. As complicações maternas freqüentemente associadas a essa síndrome são a coagulação in-

travascular disseminada (CIVD), descolamento prematuro de placenta (DPP), insuficiência renal aguda, edema pulmonar e rotura hepática.[78-80]

Diagnóstico diferencial

Muitas patologias clínico-cirúrgicas podem assemelhar-se com a síndrome Hellp, tanto clínica como laboratorialmente. O diagnóstico diferencial encontra-se resumido na Tabela V. As principais situações clínicas que podem simular síndrome Hellp são: *esteatose hepática aguda da gravidez* (geralmente as pacientes apresentam hipoglicemia grave e CIVD), *síndrome hemolítica urêmica* (geralmente ocorre após o parto e predomina o comprometimento renal) e *púrpura trombocitopênica trombótica* (geralmente manifesta-se por alterações no comportamento conseqüente a comprometimento neurológico).

Tabela V. Diagnóstico diferencial da síndrome Hellp
Esteatose hepática aguda na gravidez
Síndrome hemolítica-urêmica
Púrpura trombocitopênica trombótica
Hepatite viral
Apendicite
Diabete insípido
Colecistopatia
Gastroenterite
Glomerulonefrite
Encefalopatia hepática
Hiperêmese gravídica
Trombocitopenia idiopática
Cálculos renais
Úlcera péptica
Pielonefrite
Lúpus eritematoso sistêmico
Cardiomiopatia periparto
Aneurisma da aorta
Abuso de cocaína
Hipertensão arterial maligna

Goodlin[81] chama a atenção que, para o obstetra, é mais fácil diagnosticar uma patologia como síndrome Hellp que recorrer a uma investigação diagnóstica mais detalhada e dispendiosa e nem sempre disponível para fazer o diagnóstico diferencial. O diagnóstico correto é muito importante, pois reduzirá a morbidade materna e a prematuridade iatrogênica. Assim, hipoglicemia grave pode representar insuficiência hepática decorrente de esteatose aguda da gravidez, patologia muito mais grave que síndrome Hellp. Dor em hipocôndrio direito pode significar colecistopatia. O diagnóstico de lúpus eritematoso disseminado e a púrpura trombocitopênica idiopática devem ser investigados, pois o parto iatrogênico prematuro pode agravar seu curso clínico, assim como o resultado perinatal.

Tratamento clínico

Inicialmente, é importante avaliar o estado geral, confirmar o diagnóstico laboratorial, fazer o diagnóstico diferencial e estabilizar as condições vitais, particularmente as anormalidades do sistema de coagulação. Deve-se combater a hipertensão arterial, fazer a profilaxia ou tratar as convulsões com sulfato de magnésio e corrigir a CIVD quando presente. Posteriormente, deve ser feita avaliação da vitalidade fetal.

A interrupção da gestação é o melhor e definitivo tratamento da doença, apesar de nem sempre propiciar melhores resultados neonatais, pois é comum a síndrome se instalar antes da 28ª semana. Assim sendo, existem muitas controvérsias e várias modalidades terapêuticas para tentar tratar ou reverter a síndrome Hellp, porém nenhuma de eleição ou com real efeito terapêutico sobre a patologia.

O acompanhamento dessas gestantes ou puérperas impõe rigoroso controle dos níveis pressóricos, da intensidade da hemólise e da lesão hepática. O diagnóstico de insuficiência renal pode ser feito quando a creatinina sérica ultrapassar 1,2 mg/dL associada a oligúria. O diagnóstico de CIVD pode ser clínico quando ocorrer sangramento em diversas regiões do corpo (gengivorragia, hematomas, petéquias, hematúria). O diagnóstico laboratorial da CIVD pode ser feito utilizando a contagem de plaquetas, aumento dos produtos da degradação de fibrina, alargamento do tempo de protrombina e diminuição do fibrinogênio. A avaliação do aparelho respiratório é realizada através da ausculta pulmonar e da sintomatologia de dispnéia e taquipnéia e, se necessário, análise da gasometria arterial. Além disso, a presença de dor epigástrica/hipocôndrio direito intensa e prolongada pode ser decorrente de hematoma ou rotura hepática, complicação rara e gravíssima. O diagnóstico de rotura hepática pode ser sugerido pela presença de líquido livre peritoneal, queda de hemoglobina com sinais de hipotensão arterial e exames de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética).[78,82]

Administração de altas doses de corticóides, anteparto e pós-parto, tem antecipado a recuperação laboratorial das pacientes com síndrome Hellp. A indicação de corticóides visando ao tratamento materno é restrita a casos cuja interrupção da gestação tenha sido indicada por óbito fetal ou sofrimento de fetos inviáveis exclusivamente com o intuito de melhorar as condições maternas laboratoriais e clínicas, principalmente pela elevação da contagem de plaquetas, levando a maior segurança no procedimento obstétrico. Utilizamos dexametasona 10 mg 12/12 horas até o parto.[83-85]

Essa síndrome está associada a muitas outras complicações, portanto necessita de um hospital com nível

terciário com estrutura laboratorial, banco de sangue e equipe médica multidisciplinar.

A conduta obstétrica depende de diversos fatores como idade gestacional, condição clínico-laboratorial materna e vitalidade fetal.

Nas pacientes com mais de 34 semanas de gravidez ou peso fetal avaliado maior que 1.500 gramas, interrompemos a gestação. Naquelas com menos de 34 semanas ou com peso fetal avaliado menor que 1.500 gramas, adotamos conduta conservadora e rigoroso acompanhamento clínico laboratorial. A melhora dos resultados dos exames laboratoriais da segunda coleta e o controle adequado dos níveis pressóricos possibilita a manutenção da gestação. No entanto, algumas condições associadas indicam a interrupção da gestação: presença de CIVD, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão, eclâmpsia, rotura hepática, contagem manual menor que 50.000 plaquetas/mm^3 e sofrimento fetal.[86, 87]

A melhor via de parto para as pacientes com síndrome Hellp é a vaginal, visto que determina menor sangramento. Assim, se o colo apresentar boas condições, pode-se recorrer à indução do parto com vigilância contínua da vitalidade fetal. No entanto, nem sempre o parto vaginal é possível, principalmente nos casos de colo uterino desfavorável.[87] Na cesárea, a paciente deve estar rigorosamente monitorizada e deverá ser solicitada reserva de plaquetas. A anestesia de bloqueio é indicada para casos com plaquetopenia acima de 70.000/mm^3 e sem CIVD.[88]

A anestesia geral é indicada para casos com CIVD ou com plaquetopenia abaixo de 70.000 plaquetas/mm^3. A profilaxia do sangramento intra-operatório na cesárea deve ser indicada em casos de plaquetopenia abaixo de 50.000 plaquetas/mm^3. Normalmente cada unidade de plaquetas transfudidas aumenta a contagem sérica de plaquetas em 10.000 plaquetas/mm^3. No momento da intubação endotraqueal da paciente, administra-se concentrado de plaquetas em quantidade necessária para corrigir a contagem sérica de plaquetas para 100.000 plaquetas/mm^3.

A incisão abdominal cirúrgica preconizada é a laparotomia infra-umbilical transversa e a colocação de drenos subaponeuróticos a depender das condições cirúrgicas e laparotomia infra-umbilical longitudinal mediana nos casos de CIVD. Além disso, deve-se fazer uma rigorosa revisão de hemostasia e curativo compressivo.

Gestação em pacientes com doença renal

A coexistência de doença renal e gravidez não se apresenta desprovida de perigo para a gestante e seu produto conceptual. Diversos estudos retrospectivos e conflitantes mostravam incidência aumentada de abortamento, pré-eclâmpsia superajuntada e morbiletalidade perinatal.

Estudos mais recentes, envolvendo grande número de pacientes com doença renal bem definida por biópsias, sugerem uma distinção clara entre duas situações. A primeira, mais freqüente, é a gestação em pacientes com função renal preservada ou com discreto comprometimento funcional (creatinina < 1,4) e sem hipertensão arterial. Nestes casos é unânime a opinião que o prognóstico da gestação é bom e a gravidez não afeta adversamente o curso natural da doença. No outro extremo, a gestante com insuficiência renal grave (creatinina > 2,8) e hipertensão arterial não controlada reduz as chances do produto da concepção, além de poder deteriorar a doença renal preexistente (Tabela VI).[89]

Conquanto existam controvérsias, a maioria entende que se a função renal no período pré-gestacional estiver preservada ou levemente acometida com níveis de creatinina inferiores a 1,4 mg/dl, geralmente é alcançado sucesso obstétrico e a gravidez não representa efeito adverso ao curso da doença.[90,91] Embora isto seja verdadeiro para a maioria das mulheres, alguns autores sugerem que esta afirmativa deveria ser questionada, algumas vezes, nas gestantes com nefropatia lúpica, glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomeruloesclerose focal, e talvez na nefropatia de IgA e nefropatia de refluxo, que podem ser agravadas por gestação intercorrente.[92,93]

As mulheres, nas quais a doença produziu somente disfunção leve, geralmente aumentam o ritmo de filtração glomerular durante a gestação, entretanto a magnitude é menor que aquela observada na gravidez normal. Aumentos na proteinúria acontecem em 50% destas gestações, podendo ser maciça (geralmente acima de 3 g em 24 horas), levando a edema nefrótico. Esta proteinúria não significa necessariamente uma exacerbação da doença, e quando na ausência de hipertensão, a gestação habitualmente é bem-sucedida.

Nos casos de insuficiência renal moderada, quando a creatinina plasmática encontra-se entre 1,4 e 2,8 mg/dl,

Tabela VI. Evolução da gestação em pacientes com doença renal*

Diminuição da função renal	Creatinina sérica (mg/dl)	Complicações na gravidez (%)	Sucesso da gestação (%)	Complicações maternas a longo prazo (%)
Leve	< 1,4	27	95	< 5
Moderada e hipertensão leve	1,4 a 2,8	49	90	25
Grave e hipertensão grave	> 2,8	84	48	53

* Dados de 2.244 gestações em 1.586 mulheres com doença renal (1973-1990).[35]

o prognóstico é mais reservado. As maiores preocupações referem-se a deterioração renal, hipertensão arterial exorbitante, resultado perinatal reservado e declínio da função renal no puerpério.[94]

A maior parte das mulheres com insuficiência renal grave (creatinina > 2,8 mg/dl) tem amenorréia e/ou anovulação.[95] A probabilidade de concepção é baixa, mas não impossível. A possibilidade de sucesso perinatal é menor e o risco de complicações maternas graves é alto. Estas mulheres devem ser desencorajadas a engravidar. O objetivo deve ser de preservar qualquer função renal ainda presente, mesmo pequena, e/ou alcançar reabilitação desta função com diálise ou transplante, antes da questão da gravidez ser considerada.[89]

Terapêutica farmacológica anti-hipertensiva na gestação

O real valor da terapêutica anti-hipertensiva na gestação permanece controverso. Os argumentos envolvidos na questão e contrários à utilização são: seus efeitos teratogênicos no primeiro trimestre da gestação; efeitos adversos conseqüentes à utilização inadequada dos hipotensores; por isso quedas bruscas e graves da pressão arterial são acompanhadas de redução da perfusão placentária; a hipotensão postural decorrente do uso de ganglioplégicos ou a diminuição do volume plasmático pela utilização dos diuréticos podem comprometer ainda mais o já reduzido fluxo do espaço interviloso. Os primeiros trabalhos com hipotensores na gestação relatam resultados desfavoráveis. Nesses relatos, gestantes com quadro hipertensivo grave foram tratadas com agentes hipotensores, enquanto aquelas com quadro leve e moderado, mantidas sem tratamento, serviram como grupo-controle. Atualmente, a metildopa é o agente mais utilizado para tratamento da hipertensão durante a gestação em muitos países. O grupo de Oxford[61,96] demonstrou a eficácia e a segurança da metildopa acompanhando o desenvolvimento dos recém-nascidos até a idade de 7 anos. Novos agentes foram sendo utilizados na gestação, como os β-bloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio de ação lenta. Uma revisão sistemática de 29 trabalhos com aproximadamente 2.500 gestantes[97] demonstrou que os β-bloqueadores parecem ser mais efetivos e igualmente seguros quando comparados com a metildopa.

Recentes estudos prospectivos e bem controlados sugerem que a terapêutica anti-hipertensiva melhora o prognóstico materno-fetal, previne a deterioração da hipertensão, protege a mãe contra crises hipertensivas ou hipotensivas durante atos anestésicos, prolonga a duração da gestação e diminui a permanência de internação hospitalar.[96,98-101]

Indicações para utilização de agentes hipotensores na gravidez

Os hipotensores têm absoluta indicação para controle da pressão arterial excessivamente elevada na pré-eclâmpsia grave e na eclâmpsia, quando os níveis diastólicos atingem as cifras de 110 mmHg ou mais, e são obrigatórios nas emergências hipertensivas que colocam em risco a vida da gestante. O controle da hipertensão diminui a incidência de acidentes vasculares cerebrais, que estão entre as principais causas de mortalidade materna na eclâmpsia (Figura 4).[102]

Recomenda-se a hidralazina endovenosa como agente que se mostrou menos prejudicial para os interesses fetais e o fluxo útero-placentário. O objetivo da terapêutica será reduzir os níveis da pressão arterial diastólica em 20% a 30% e eliminar a sintomatologia da eminência de eclâmpsia (Tabela VII). A nifedipina por via sublingual não deve ser utilizada, pelo risco de hipotensões graves associadas com morbidade materna e mortalidade fetal. O nitroprussiato de sódio possui ação imediata e fugaz, resultando na liberação de radicais cianeto. Fica, portanto, evidente a contra-indicação do uso

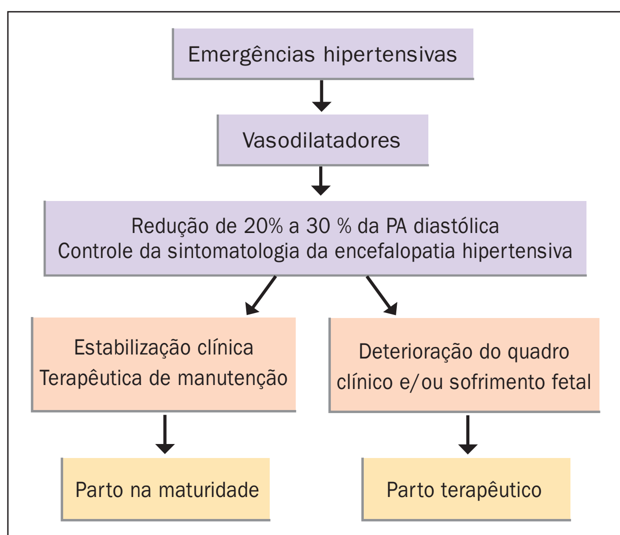


Figura 4. Fluxograma para o tratamento das emergências hipertensivas na gestação.

Tabela VII. Terapêutica anti-hipertensiva em emergências hipertensivas

- Hidralazina: 5 mg EV a cada 15 min até o controle da hipertensão
- Contra-indicação:
  - Nifedipina: 10 mg oral ou sublingual (risco de hipotensão grave)
  - Nitroprussiato de sódio: infusão endovenosa 2 a 10 µg/kg/min (toxicidade fetal por cianeto)

na gestação, exceto em situações de feto morto, gestantes hipertensas com edema agudo de pulmão e quando outros agentes, como a hidralazina, falharem no controle da pressão arterial, assim como no puerpério.

Quanto à conduta obstétrica, uma vez estabilizada a gestante, inicia-se a terapêutica hipotensora de manutenção, e a gestação poderá evoluir até atingir a maturidade fetal. Frente à deterioração do quadro clínico materno e/ou na presença de sofrimento fetal, opta-se pelo parto terapêutico, desde que o feto seja viável.

Situação comum em nosso meio são as pacientes que não fazem pré-natal ou sobre as quais não temos informações anteriores e que nos chegam após o segundo trimestre da gestação com diagnóstico de hipertensão na gravidez. Nessas situações, e independente do diagnóstico, utilizam-se os hipotensores para controle da hipertensão estabelecida e estável com pressão diastólica igual ou acima de 100 mmHg. O objetivo da terapêutica será a redução da pressão arterial diastólica em 20% a 30%.

Nas gestantes hipertensas crônicas que iniciam o pré-natal antes da 20ª semana, utilizam-se agentes hipotensores sempre que a pressão arterial diastólica for igual ou superior a 90 mmHg. O objetivo terapêutico será, portanto, a normalização da pressão arterial (Figura 5).

Os medicamentos mais comumente utilizados para o tratamento oral da gestante são: metildopa, β-bloqueador (pindolol) e os bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipina). Recomenda-se iniciar um agente de cada vez, em baixas doses, aumentando progressivamente até obter o efeito hipotensor desejado (Tabelas VIII e IX).

Nos casos em que a paciente inicia a gestação sob uso de terapia anti-hipertensiva, e se apresenta adequadamente tratada e controlada, a mesma conduta deve ser mantida, mesmo se tal agente for um diurético. Por outro lado, alguns autores não concordam com a manutenção dos diuréticos na gestação. Pelos seus efeitos danosos ao feto, os inibidores da enzima de conversão, como o captopril, e os antagonistas da angiotensina II devem ser substituídos.[103] Quando a paciente estiver usando agentes que podem ser prejudiciais e induzem a restrição do crescimento fetal (como o propranolol em altas doses ou o atenolol), estes agentes devem ser substituídos.

Obtido o controle clínico da pressão arterial, a gestação poderá evoluir até o parto espontâneo, garantida a vitalidade fetal. Caso contrário, ou seja, na deterioração do quadro clínico e/ou na presença de sofrimento fetal, opta-se pelo parto terapêutico.

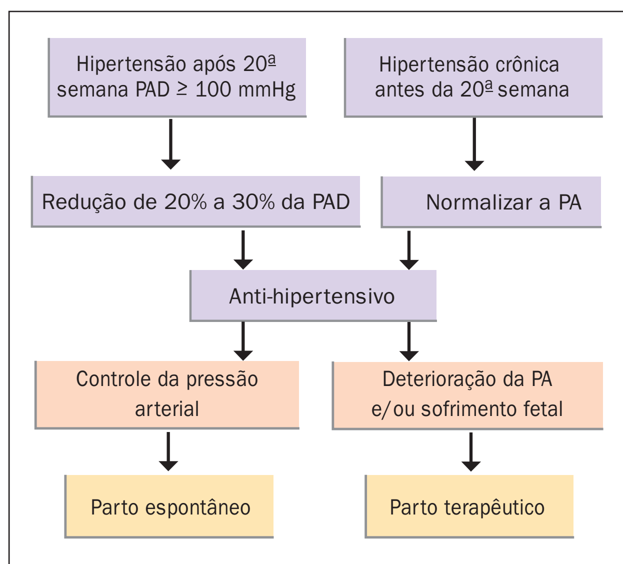


Figura 5. Fluxograma para condutas na hipertensão arterial na gravidez.

Tabela VIII. Terapêutica anti-hipertensiva – manutenção: 1ª opção
• β-bloqueador – Pindolol: 10 a 30 mg/dia ou
• Metildopa: 0,5 a 2 g/dia
Com adição de:
• Amlodipina: 5 a 20 mg/dia

Tabela IX. Terapêutica anti-hipertensiva – manutenção: 2ª opção
• Nifedipina oros: 30 a 80 mg/dia
• Hidralazina oral: 50 a 300 mg/dia
• Atenolol: 50 a 100 mg/dia
• Isradipina: 10 mg/dia
• Contra-indicados: inibidores da ECA

Avaliação da vitalidade fetal e conduta obstétrica nas síndromes hipertensivas

A avaliação fetal inicial deverá compreender estudo de:

- Crescimento fetal: avaliado por meio de medida seriada de altura uterina e ultra-sonografia mensal ou quinzenal.
- Volume de líquido amniótico (índice de líquido amniótico).
- Função placentária: avaliando a dopplervelocimetria de artérias umbilicais e uterinas.
- Resposta hemodinâmica fetal à hipoxia: dopplervelocimetria de artéria cerebral média e ducto venoso.
- Perfil biofísico fetal.

Os casos serão assim seguidos até que se observe alguma anormalidade que indique a interrupção da gestação ou até que se atinja a idade gestacional conside-

rada como meta (Tabela X).

O término da gestação poderá ser:

1. Imediato:
   a. Impossibilidade de controle da doença materna.
   b. Diástole reversa.[104]
   c. Ducto venoso (índice de pulsatilidade ≥ 1,5).[105]
   d. PBF ≤ 6[104] (caso o PBF seja igual a 6, o exame poderá ser repetido em até 6 horas; se o resultado for igual ou pior, indica-se o parto).
   e. Desacelerações tardias de repetição.
   f. Oligoâmnio grave (ILA < 3).

2. Mediato (após uso de corticóide antenatal):
   a. Ducto venoso (índice de pulsatilidade = 1,0-1,5).[105]
   b. Oligoâmnio (ILA = 3,0-5,0).

Importa ainda ressaltar que a conduta conservadora nas formas graves só é possível, de forma segura, em centros hospitalares que disponham de tecnologia suficiente para monitoração do quadro clínico materno e fetal.[106]

Resumo

As síndromes hipertensivas são as complicações mais freqüentes na gestação e constituem, no Brasil, a primeira causa de morte materna, principalmente quando se instalam nas suas formas graves, como a eclâmpsia e a síndrome Hellp. São ainda responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal, prematuridade e restrição de crescimento fetal. Compreendem duas entidades distintas: a hipertensão arterial crônica e a pré-eclâmpsia.

Eventualmente, a pré-eclâmpsia pode instalar-se em uma gestante hipertensa crônica, quadro denominado pré-eclâmpsia superajuntada. A pré-eclâmpsia tem etiologia desconhecida. Sua fisiopatologia relaciona-se com diminuição da perfusão placentária conseqüente a falha na invasão do trofoblasto nas artérias espiraladas. Como conseqüência, há alteração da função endotelial, ativação do processo inflamatório, queda dos níveis de prostaglandinas e aumento da ação do tromboxano resultando em aumento da reatividade vascular. A expansão do volume plasmático é menor ou inexistente com aumento do hematócrito, diminuição do fluxo plasmático renal e alteração do sistema de coagulação. O fluxo uteroplacentário está diminuído levando ao quadro de insuficiência placentária. A pré-eclâmpsia se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão, com proteinúria e/ou edema; ocorre após a 20ª semana de gestação e é predominantemente patologia da primigesta.

Também são fatores predisponentes as gestantes com hipertensão arterial, diabéticas, com doenças autoimunes, doenças do parênquima renal e aquelas com aumento da massa placentária, como a gestação múltipla, gestação molar etc. Não é possível a prevenção da pré-eclâmpsia pelo desconhecimento de sua etiologia, podendo ser utilizada com tal finalidade a Aspirina® em dose baixa nos casos de alto risco.

Uma vez diagnosticada a doença, o objetivo do tratamento é a prevenção das complicações materno-fetais como descolamento prematuro da placenta, acidente vascular cerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência renal e agravamento do quadro clínico para pré-eclâmpsia grave, síndrome Hellp e eclâmpsia; para o lado fetal o parto prematuro e o desconforto respiratório do recém-nascido. O sulfato de magnésio é o agente de escolha para o controle das convulsões eclâmpticas. A recorrência de convulsões é significativamente menor nas pacientes tratadas com magnésio que naquelas tratadas com diazepam ou fenotoína. O melhor tratamento para pré-eclâmpsia continua sendo o pré-natal correto, o diagnóstico e tratamento clínico precoce e o adequado momento para a interrupção da gestação que é o tratamento definitivo.

Tabela X. Conduta obstétrica nas síndromes hipertensivas

Síndromes hipertensivas	Objetivo*	
Formas leves	Pré-eclâmpsia leve HAC não complicada	Parto com 40 semanas
Formas graves	Pré-eclâmpsia leve HAC complicada HAC + DHEG	Parto com 37 semanas
	Síndrome Hellp	Parto com 34 semanas
	Eclâmpsia	Parto com 34 semanas

*Considerada a evolução favorável do quadro clínico materno e fetal.

Bibliografia

1. Vega CEP, Kahhale S, Marcus PAF, Pazero LC, Zugaib M. Maternal mortality for hypertension in the city of São Paulo between 1995 and 1999. Hypertens Pregnancy 2002;21:61.
2. Derham RJ, Hawkins DF, De Vries LS, Aber VR, Elder MG. Outcome of pregnancies complicated by severe hypertension and delivered before 34 weeks; stepwise logistic regression analysis of prognostic factors. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1173-81.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.
4. Kahhale S, Zugaib M. Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu, 1995.
5. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994;170:137-41.
6. Hughes E. Obstetric-Gynecologic Terminology. Philadelphia: Davis, 1972.
7. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. Bmj 1994;309:1395-400.
8. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004;103:981-91.
9. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? Bjog 2004;111:298-302.
10. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.
11. Zuspan F, O´Shaughnessy R. Chronic hypertension in pregnancy. The Year Book of Obstetrics and Gynecologic. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979.
12. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330:565.
13. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180:499-506.
14. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002;186:544-50.
15. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress-related preeclampsia: an evolutionary maladaptation in exaggerated stress during pregnancy? Med Hypotheses 2003;60:328-31.
16. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. Placenta 2002;23:359-72.
17. Page E. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1939;37:291-3.
18. Kaar K, Jouppila P, Kuikka J, Luotola H, Toivanen J, Rekonen A. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous 133Xe method. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59:7-10.
19. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:78-88.
20. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. Br J Obstet Gynaecol 1977;84:656-63.
21. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 1973;52:2682-9.
22. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985;152:335-40.
23. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. Circ Res 2002;90:1274-81.
24. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol 2000;157:2111-22.
25. Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the “chicken-and-egg” question. Endocrinology 2004;145:4835-7.
26. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003;111:649-58.
27. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. Obstet Gynecol 2000;96:271-6.
28. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in preeclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:632-40.
29. Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001;184:414-9.
30. Swinkels DW, de Kok JB, Hendriks JC, Wiegerinck E, Zusterzeel PL, Steegers EA. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome as a complication of preeclampsia in pregnant women increases the amount of cell-free fetal and maternal DNA in maternal plasma and serum. Clin Chem 2002;48:650-3.
31. Holzgreve W, Li JJ, Steinborn A, et al. Elevation in erythroblast count in maternal blood before the onset of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001;184:165-8.
32. Bianchi DW, Lo YM. Fetomaternal cellular and plasma DNA trafficking: the Yin and the Yang. Ann N Y Acad Sci 2001;945:119-31.
33. Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:943-9.
34. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Hypertens 1991;4:700-8.
35. Campbell S, Rowe J, Jackson CJ, Gallery ED. Interaction of cocultured decidual endothelial cells and cytotrophoblasts in preeclampsia. Biol Reprod 2004;71:244-52.
36. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1200-4.
37. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:975-82.
38. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CW. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:20-5.
39. de Jager CA, Shephard EG, Robson SC, et al. Degradation of fibronectin in association with vascular endothelial disruption in preeclampsia. J Lab Clin Med 1995;125:522-30.
40. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J, Jr. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. Am J Kidney Dis 1993;21:310-3.
41. Engin-Ustun Y, Ustun Y, Karabulut AB, Ozkaplan E, Meydanli MM, Kafkasli A. Serum amyloid A levels are increased in preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2007;64:117-20.
42. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:978-82.
43. Berge LN, Ostensen M, Revhaug A. Phagocytic cell activity in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67:499-504.

44. Perry KG, Jr., Martin JN, Jr. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1992;35:338-50.
45. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A. Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 1992;79:19-26.
46. Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. Am J Reprod Immunol 2007;58:21-30.
47. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. Am J Obstet Gynecol 1998;179:80-6.
48. Sartelet H, Rogier C, Milko-Sartelet I, Angel G, Michel G. Malaria associated pre-eclampsia in Senegal. Lancet 1996;347:1121.
49. Jones WR. Autoimmune disease and pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994;34:251-8.
50. Cooper DW, Hill JA, Chesley LC, Bryans CI. Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:644-53.
51. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:898-908.
52. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. Epidemiology 1996;7:240-4.
53. Robillard PY, Hulsey TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. Lancet 1996;347:619.
54. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. Lancet 2002;359:673-4.
55. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. Hum Reprod 1999;14:2268-73.
56. Taylor RN. Review: immunobiology of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997;37:79-86.
57. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990;162:138-46.
58. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997;37:240-9.
59. Hara N, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2". Am J Reprod Immunol 1996;36:349-58.
60. Hubel CA, Kagan VE, Kisin ER, McLaughlin MK, Roberts JM. Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: implications for oxidative stress. Free Radic Biol Med 1997;23:597-609.
61. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies. Clin Sci Mol Med Suppl 1976;3:687s-689s.
62. Sheehan HL, Lynch J. Pathology of toxemia of pregnancy. Edinburgh: Churchill Livinstone, 1973.
63. Port JD, Beauchamp NJ, Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. Radiographics 1998;18:353-67.
64. Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, et al. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1350-5.
65. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2007;62:202-6.
66. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994;343:619-29.
67. Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998;338:701-5.
68. Jeyabalan A, Caritis SN. Antioxidants and the prevention of preeclampsia—unresolved issues. N Engl J Med 2006;354:1841-3.
69. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Obstet Gynecol 2003;101:1319-32.
70. Heyborne KD. Preeclampsia prevention: lessons from the low-dose aspirin therapy trials. Am J Obstet Gynecol 2000;183:523-8.
71. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007;369:1791-8.
72. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984;148:951-63.
73. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455-63.
74. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1966;9:954-72.
75. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1984;150:728-33.
76. Manorot M, Tongsong T, Khettglang T. A comparison of serum magnesium sulfate levels in pregnant women with severe preeclampsia between intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai 1996;79:76-82.
77. Dommisse J. Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:104-9.
78. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986;155:501-9.
79. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993;169:1000-6.
80. Takiuti NH, Kahhale S, Carrara W, Alves EA, Zugaib M. Síndrome HELLP - Resultados materno-fetais. Rev Latinoamericana de Perinatologia 1994;14:13.
81. Goodlin RC. Expanded toxemia syndrome or gestosis. Am J Obstet Gynecol 1986;154:1227-33.
82. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999;181:924-8.
83. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD002076.
84. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN, Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994;171:1148-53.
85. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1591-8.
86. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol 2005;48:430-40.
87. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for post-partum complications occur-

ring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:59-65.
88. Vigil-De Gracia P, Silva S, Montufar C, Carrol I, De Los Rios S. Anesthesia in pregnant women with HELLP syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2001;74:23-7.
89. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. Am J Kidney Dis 1991;17:127-32.
90. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, et al. Chronic kidney disease and pregnancy. Adv Nephrol Necker Hosp 1986;15:103-41.
91. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. Nephron 1984;36:101-5.
92. Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. Q J Med 1989;71:537-53.
93. Kincaid-Smith P, Fairley KF. Renal disease in pregnancy. Three controversial areas: mesangial IgA nephropathy, focal glomerular sclerosis (focal and segmental hyalinosis and sclerosis), and reflux nephropathy. Am J Kidney Dis 1987;9:328-33.
94. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33:235-52.
95. Lim VS. Reproductive endocrinology in uraemia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1987;1:997-1008.
96. Redman CW, Ounsted MK. Safety for the child of drug treatment for hypertension in pregnancy. Lancet 1982;1:1237.
97. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002863.
98. Kahhale S, Zugaib M, Carrara W, et al. Estudo comparativo de gestantes hipertensas crônicas tratadas e não tratadas com betabloqueador - pindolol. Gin Obst Bras 1985;8:85.
99. Lubbe WF. Hypertension in pregnancy. Pathophysiology and management. Drugs 1984;28:170-88.
100. Rubin PC, Bufters L, Low RA, Reid JL. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. Br J Clin Pharma 1983;16:543.
101. Walker JJ. Hypertensive drugs in pregnancy. Antihypertension therapy in pregnancy, preeclampsia, and eclampsia. Clinics in Perinatology 1991;18:845-73.
102. Zugaib M, Barros ACSD, Kahhale S, et al. Mortalidade Materna por AVC nas formas não convulsivas da hipertensão na gestação. J Bras Ginecol 1985;95:121.
103. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
104. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. Clin Obstet Gynecol 2006;49:320-34.
105. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. Obstet Gynecol 2006;107:1042-8.
106. Geerts L, Odendaal HJ. Severe early onset pre-eclampsia: prognostic value of ultrasound and Doppler assessment. J Perinatol 2007;27:335-42.

Capítulo 11

Cardiopatia Hipertensiva

Rui Manuel dos Santos Póvoa
Maria Teresa Nogueira Bombig

Pontos-chave

- A doença cardíaca hipertensiva pode ser definida como a resposta do coração à sobrecarga imposta ao ventrículo esquerdo pelo aumento da pressão arterial e da resistência vascular periférica total.
- Os estudos de Framingham identificaram a HVE como o mais importante fator de risco conhecido para insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doença coronária e claudicação intermitente, sendo um forte preditor de todas as causas de morte cardíaca em adultos acima de quarenta anos.
- A prevalência da HVE varia de acordo com o método utilizado para a sua detecção.
- Diversos fatores têm sido designados como estímulo inicial para o processo de HVE, mas o estresse hemodinâmico parece ser o determinante crítico da hipertrofia.
- A hipertensão é a causa mais freqüente de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.
- Devido ao baixo custo e ao fácil manuseio, o ecocardiograma é considerado o método não-invasivo de eleição para o diagnóstico de aumento da massa cardíaca, que também avalia a função e analisa a integridade das estruturas cardíacas.
- Embora ainda não haja um consenso sobre qual medicamento é o mais efetivo em reduzir a hipertrofia cardíaca, já existem evidências de que a redução da massa ventricular esquerda durante tratamento anti-hipertensivo associa-se a diminuição da taxa de complicações em pacientes hipertensos.

Introdução

Estudos epidemiológicos conferem aos pacientes hipertensos taxas de morbidade e mortalidade para eventos cardiovasculares (CV) mais elevadas que aos normotensos.[1] A hipertensão arterial (HA) pode causar ou estar relacionada a muitas manifestações cardíacas, entre elas a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a insuficiência cardíaca (IC), as arritmias e a doença isquêmica.[2]

A maioria dos pacientes hipertensos, particularmente os hipertensos de longa data, apresenta alterações estruturais no coração, como a HVE. Essas alterações, entretanto, nem sempre guardam relação linear com os níveis pressóricos, sugerindo a participação de outros mecanismos no seu desenvolvimento, especialmente fatores neuro-hormonais.[3]

A doença cardíaca hipertensiva pode ser definida como a resposta do coração à sobrecarga imposta ao ventrículo esquerdo (VE) pelo aumento da pressão arterial (PA) e da resistência vascular periférica total. Pelo menos em parte ela representa um fenômeno adaptativo fisiológico, mas faz parte também de um quadro sindrômico que é resultante tanto da PA alta quanto de estímulos tróficos de substâncias circulantes ou geradas no próprio órgão. Este processo causa a deterioração progressiva da função ventricular.

A HVE representa um processo independente da HA. Os estudos de Framingham identificaram a HVE como o mais importante fator de risco conhecido para IC, acidente vascular cerebral (AVC), doença coronária e claudicação intermitente, sendo um forte preditor de todas as causas de morte cardíaca em adultos acima de quarenta anos (Figura 1).[2]

Atualmente, está bem estabelecida a relação entre a HVE e o aumento da íntima e da média das carótidas, disfunção endotelial, resistência a insulina, níveis de HDL-colesterol, glicemia, viscosidade sangüínea e mi-

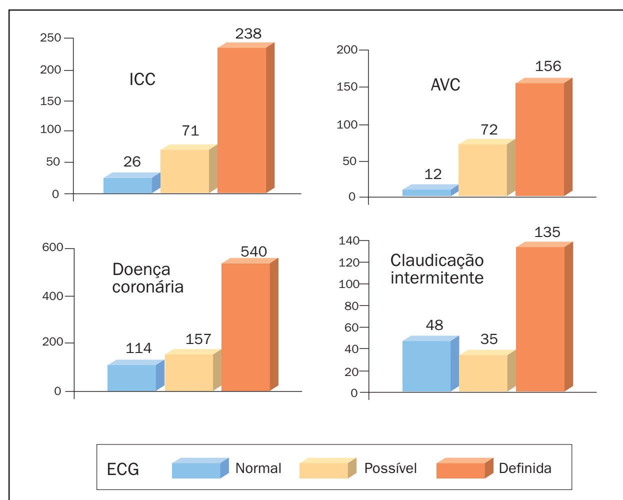


Figura 1. Risco de doença cardiovascular (morbidade e mortalidade/10.000/ano) de acordo com a presença de HVE no ECG.

croalbuminúria. É considerada um marcador de aterosclerose, principalmente pela forte associação com o AVC, independente dos valores da PA no consultório ou à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).[4]

Evidências sugerem a existência de diferentes estímulos que levam ao desenvolvimento da hipertrofia miocárdica. Entre eles, fatores hemodinâmicos (sobrecarga pressórica), mecânicos, neuro-humorais e tissulares (ativação de sistemas e receptores), e celulares (desenvolvimento mais rápido de HVE), além de fatores genéticos. Todos esses fatores, de forma isolada ou concomitante, podem iniciar o processo de remodelamento CV de aumento da massa cardíaca. Estas respostas de remodelamento podem ser mediadas por alterações da expressão de um conjunto de genes, como o fator natriurético atrial, a actina α esquelética, a miosina de cadeia pesada, além da participação de fatores de crescimento e de proteínas nucleares entre outros.

Do ponto de vista macroscópico, a HVE caracteriza-se pelo aumento da espessura do septo ventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo, e com freqüência está associada a diminuição do volume da cavidade ventricular. Por via microscópica, observa-se aumento da fibra muscular e da replicação das células não-miocíticas. Do ponto de vista biomolecular, a hipertrofia cardíaca envolve uma seqüência de eventos que inclui sinais transmembrânicos dentro do sarcolema do miócito (receptores β, proteína G e adenil-ciclase, mecanismos de acoplamento e regulação da expressão gênica).

Em pacientes com hipertensão, três alterações nos padrões geométricos do VE podem ocorrer: a hipertrofia concêntrica (forma clássica de HVE em que ocorre aumento da massa do VE associado a aumento da espessura relativa da parede ventricular, que é a adaptação típica de aumento da pós-carga), a excêntrica (aumento da massa do VE em associação à espessura relativa de parede ventricular normal e dilatação das câmaras ventriculares) e o remodelamento concêntrico (massa do VE normal associada a aumento da espessura relativa da parede ventricular) (Figura 2). Cada padrão pode acrescentar riscos cardiovasculares distintos; a taxa de eventos entre homens e mulheres é maior no grupo com HVE concêntrica, seguida pelo padrão excêntrico e por último pelo remodelamento concêntrico[5] (Figura 3).

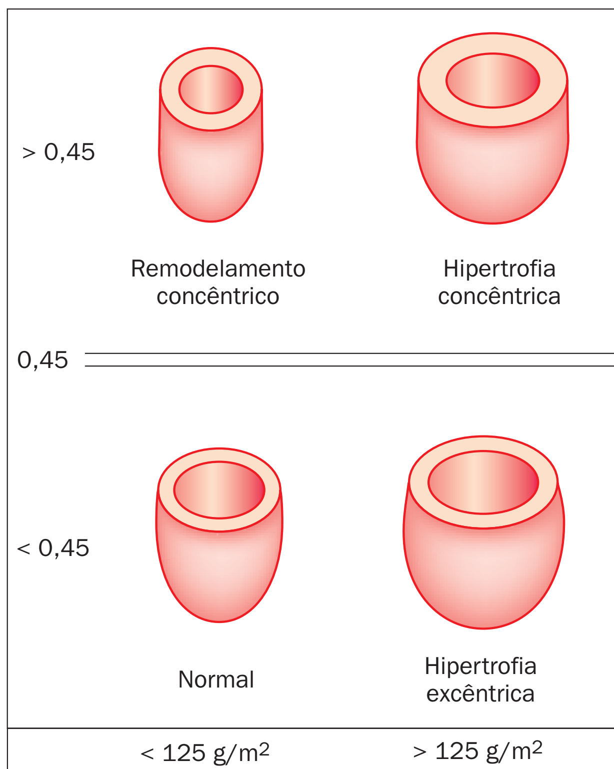


Figura 2. Adaptação do coração ao processo hipertensivo a partir da espessura relativa da parede (normal até 0,45) pelo índice de massa ventricular esquerda (normal até 125 g/m²).

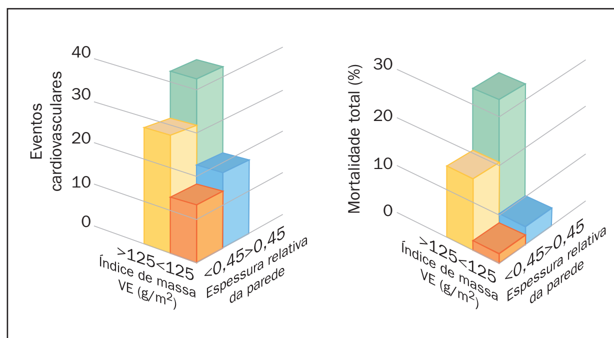


Figura 3. Ocorrência de vários padrões de remodelação do VE na hipertensão e suas correlações com a mortalidade cardiovascular e com a total.

Prevalência da HVE

A prevalência da HVE varia de acordo com o método utilizado para a sua detecção. Os primeiros estudos da prevalência da HVE foram baseados no eletrocardiograma (ECG), sendo que dados iniciais dos estudos de Framingham indicam aproximadamente 3% da população em geral[6] e 5% da população de hipertensos.[7]

Com o advento da ecocardiografia, método mais sensível e específico que a eletrocardiografia, e estudando a mesma população de Framingham, a prevalência da HVE foi de 16% para os homens e 19% para as mulheres, aumentando após os 70 anos para 33% e 49%, respectivamente.[5] Esta diferença de prevalência em relação ao gênero poderia ser explicada por uma eliminação seletiva dos homens com HVE, devido à progressão mais rápida da doença arterial coronariana.[8] Verdecchia et al.[9] publicaram resultados de estudo, nos quais encontraram prevalência de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ecocardiograma (eco) em hipertensos não-complicados.

Em jovens descendentes de pais hipertensos, aumento da massa ventricular esquerda pode ser detectada pelo eco mesmo quando a PA ainda não se tornou definitivamente aumentada.[10]

A prevalência da HVE aumenta de forma progressiva com a idade e é diretamente proporcional aos níveis pressóricos (20% na forma leve até 50% na grave)[11,12] e ao índice de massa corporal (IMC); nos obesos é 1,5 a 2,0 vezes maior.[13]

Determinantes da HVE

Diversos fatores têm sido designados como estímulo inicial para o processo de HVE, mas o estresse hemodinâmico parece ser o determinante crítico da hipertrofia. Apesar da pressão arterial elevada ser o principal fator desencadeante, a relação encontrada entre a HVE e a medida isolada da PA é muito pobre. Melhores correlações foram encontradas com a MAPA, naqueles pacientes que não apresentaram queda noturna fisiológica da PA (*non-dippers*).[14] Houve também, correlação com a PA durante o dia e durante o trabalho diurno, com a PA sistólica e menos com a diastólica.[15-17] Entre indivíduos com PA de consultório normal e MAPA com pressão elevada (normotensão do avental branco), a relação deste fenômeno com a massa do VE foi significativa.[18]

O desenvolvimento de HVE envolve uma série de outros fatores além da carga de pressão: genéticos, idade, gênero e raça, associados ou não com obesidade, ingestão abusiva de álcool ou sódio, diabete, fatores humorais (catecolaminas, insulina, renina, angiotensina II), viscosidade sangüínea e presença de algumas cardiopatias (estenoses ou insuficiências valvares) (Figura 4).

Embora alguns estudos relacionem a idade com o desenvolvimento da hipertrofia,[19] relatando-a como um processo intrínseco do envelhecimento, uma análise mais apurada dos estudos de Framingham não mostrou tal associação.[20] Existem fatores que podem colaborar com o aumento da massa durante o envelhecimento: o aumento dos níveis pressóricos, mesmo dentro da faixa de normalidade, o aumento progressivo da resistência arterial periférica, a substituição gradual dos miócitos por tecido conjuntivo e os processos degenerativos como a amiloidose.[21]

Em relação ao gênero, para qualquer nível pressórico a mulher tem massa cardíaca menor que o homem, fato talvez relacionado ao aspecto hormonal. O andrógeno endógeno tem ação trófica no músculo cardíaco, enquanto o estrógeno, além da ação protetora em relação ao desenvolvimento da HVE,[22] produz efeitos de vasodilatação periférica, diminuindo a pós-carga e aumentando a contratilidade ventricular.

Estudos sugerem que a magnitude da HVE pode ser determinada em parte por herança genética. Em gêmeos, evidenciou-se que os monozigóticos exibiam menores variações da massa ventricular esquerda que os dizigóticos.[23] Outro estudo verificou que a massa ventricular esquerda correlacionou-se melhor em irmãos negros do que em brancos, sugerindo que o controle genético da massa ventricular esquerda pode ser diferente, dependendo do grupo étnico.[24] A participação destes genes pode ser direta, envolvendo a fisiopatologia da HA ou agindo diretamente no aumento dos miócitos por mecanismos independentes da HA. Genes podem participar no desenvolvimento da HVE sem envolvimento com os níveis pressóricos. Neste contexto, o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) é uma importante via de estimulação do crescimento celular e da fibrose.[25]

Além de apresentarem maior prevalência de HA, os indivíduos de raça negra apresentam para o mesmo nível pressórico maior intensidade das lesões em órgãos-alvo e maior prevalência de AVC, insuficiência renal, in-

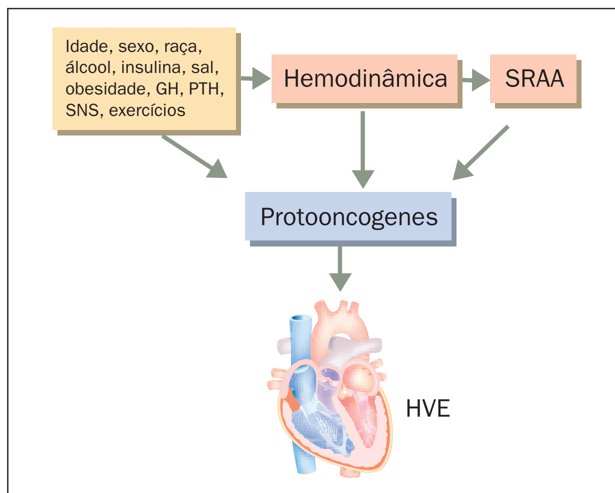


Figura 4. Determinantes da HVE.
Modificado de Messert, FH. Circulation 81:1128, 1990.

farto do miocárdio, IC e morte súbita (MS).[26] De maneira similar, a HVE é mais prevalente, ocorrendo duas vezes mais para o mesmo nível pressórico.[27]

A obesidade está associada com aumento da mortalidade cardiovascular. O aumento da massa adiposa, além da associação com a HA, provoca aumento da volemia e, desta forma, aumento da pré-carga. Assim, a adaptação cardíaca à obesidade resulta em aumento da massa cardíaca, sendo que nesta situação o aspecto anatômico da HVE mais freqüente é o do tipo excêntrico.[11]

Em estudo realizado no Brasil (RJ), Brandão et al. observaram que o IMC e a PA sistólica foram os melhores preditores de desenvolvimento de HVE em adolescentes.[10] A revisão dos dados do estudo de Bogalusa demonstrou que a obesidade infantil tem impacto sobre a ocorrência de HVE. O índice de massa ventricular na infância, obesidade e PA na fase adulta, e a combinação de obesidade e PA, tanto na infância quanto na fase adulta, foram preditores de HVE nos adultos jovens avaliados.[28]

Roman et al., em 1995, observaram associação entre a aterosclerose de carótidas e o aumento da massa do VE. Evidenciaram uma correlação crescente da prevalência de placas ateromatosas extracranianas e aumento da massa do VE.[29]

Mecanismos moleculares

Após o nascimento, a capacidade mitótica dos miócitos cessa de maneira progressiva, desaparecendo por completo em torno do terceiro ao sexto mês de vida. Após este período, o coração aumenta cerca de vinte vezes até a vida adulta como conseqüência do aumento celular.[30]

Diversos estímulos podem induzir a síntese protéica e causar a hipertrofia celular. Porém, os elos intermediários entre o estímulo celular e os eventos bioquímicos que induzem a transcrição do RNA e a biossíntese protéica ainda não estão conhecidos o suficiente. Os sinais que desencadeiam a resposta hipertrófica na hipertensão incluem fatores físicos associados às modificações hemodinâmicas, como distensão e aumento do estresse da parede do VE submetido a aumento da pós-carga, fatores neurohumorais que incluem a ativação do sistema simpático e do SRAA (ativação de receptores na membrana celular como os receptores α1-adrenérgicos, angiotensina II, β1-adrenérgico e os receptores hormonais tireoideanos T3 e T4 e insulínicos)[31] ou ainda de origem genética.

A ativação destes receptores provoca aumento do Na^+, Ca^{++} e H^+ intracelulares, ativação das proteínas G, AMPc, e através de diversos mensageiros desencadeia uma cascata de eventos bioquímicos em que o final comum é a transdução destes sinais por fosforilação, e, em seguida, a regulação transcricional. A transcrição é o principal determinante da expressão de genes. As proteínas ligadas ao DNA e as codificadas pelos protooncogenes como o *c-myc*, *c-fos* e *c-jun* são as principais envolvidas no processo da hipertrofia.[32]

Estas proteínas têm acesso ao núcleo, havendo transcrição do DNA em RNA mensageiro, que no citoplasma é transladado pelo RNA ribossomal, que, por sua vez, inicia o processo de síntese protéica.[33]

A atividade gênica pode ser evidenciada pela técnica do AgNOR (regiões de organização nucleolar coradas pela prata). Na transcrição do DNA para RNA ribossomal há a participação de diversas proteínas com radicais sulfidrílicos e carboxílicos que se coram pela prata, podendo-se inferir a atividade de síntese protéica pela avaliação da intensidade das áreas negras nos nucléolos (áreas de AgNORs).[34,35]

Alterações celulares

À medida que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) evolui, ocorre diversos tipos de desorganização celular. No início, observa-se aumento do número de mitocôndrias e de miofibrilas no miócito. As mitocôndrias e o núcleo tornam-se mais volumosos com novas organelas e miofilamentos com mudanças do contorno celular. As linhas Z deixam de ser lineares, com desalinhamento dos sarcômeros, deposição de tecido fibroso e dilatação dos túbulos T.[36]

A sobrecarga hemodinâmica se traduz com modificação na expressão gênica miocárdica, com indução de genes fetais que podem modificar a composição e a regulação dos elementos contráteis, e modificação do metabolismo energético, alterando desta forma as vias hormonais.[37]

Além destes mecanismos que prejudicam a função cardíaca concorre a isquemia relativa, que é mais acentuada na região subendocárdica. Ocorre por diminuição relativa de capilares coronarianos, aumento da distância para a difusão do oxigênio entre os vasos e os miócitos, e alterações estruturais e funcionais das arteríolas coronarianas. Esta hipóxia causa depleção dos fosfatos energéticos, principalmente a creatina-fosfato, com prejuízo energético significante.

A arquitetura do miocárdio é bastante complexa; nela os miócitos estão envolvidos por uma rede fibrilar de colágeno e dispostos em feixes musculares para um melhor desempenho na contração. Porém, a produção exagerada ou anormal de colágeno pelos fibroblastos decorrentes de estímulos patológicos pode enrijecer e perturbar a dinâmica cardíaca.[38]

Conseqüências da HVE

Arritmias

Na HVE, a condução do estímulo elétrico e da repolarização do coração estão prejudicadas. As arritmias são mais freqüentes no ECG, em pacientes com alterações do segmento ST-T relacionadas à HVE. Pacientes

com HVE apresentam mais extrassistolia ventricular e arritmias ventriculares complexas, sendo estas arritmias responsáveis por morte súbita.[39]

As arritmias complexas são proporcionais ao grau de hipertrofia. Para cada 1 mm de aumento de espessura do septo interventricular ou parede posterior há um aumento de duas a três vezes a ocorrência de ectopias ventriculares complexas.[39,40] Mesmo na HA sem HVE, há acréscimo significante de arritmias.[40]

Diversos mecanismos podem estar implicados na gênese das arritmias. Os mecanismos de reentrada estão relacionados a fatores anatômicos, como o alargamento dos miócitos, discos intercalares múltiplos e pequenas áreas de fibrose. Fatores mecânicos, como o estiramento das células miocitárias levam a um aumento da automaticidade e fatores funcionais como o próprio aumento da massa ventricular, a reserva coronária diminuída e a isquemia subendocárdica contribuem para o aparecimento destas arritmias[41] (Figura 5).

Além das arritmias ventriculares, a fibrilação atrial também é mais freqüente nos pacientes com HVE. Isto explica em parte a relação independente da HVE com o acidente vascular cerebral (AVC). No estudo de Framingham, após o ajuste de outras variáveis de risco, a razão de chance para AVC e ataque isquêmico transitório foi de 1,2 a 1,8, para cada quartil de aumento da massa do VE.[42] Verdecchia et al., em seguimento de 2.482 pacientes com ritmo sinusal no início do estudo, durante 16 anos, encontraram que para um desvio padrão de aumento de massa havia aumento de 1,2 vezes o risco de fibrilação atrial.[43] Lonati et al. estudaram a relação entre HVE e dispersão do intervalo QT em dezessete hipertensos e dezessete atletas que foram comparados com dezessete normotensos sem HVE (controles). Não encontraram diferença entre os atletas e os controles, mas os hipertensos com HVE apresentaram aumento significativo da dispersão do QT.[44]

Insuficiência coronária (Ico)

Na HVE, há crescimento desproporcional da massa cardíaca em relação aos capilares, proporcionando desbalanço entre a proliferação vascular e o crescimento vascular, o que predispõe a isquemia relativa.[45]

Os hipertensos com HVE têm prevalência muito maior de doença coronária silenciosa ou clínica do que os pacientes somente hipertensos.[46] A incidência de infarto do miocárdio (IM) nestes pacientes aumenta de seis a oito vezes.[47]

Hipertensos com ou sem HVE apresentam em comum a isquemia miocárdica. O aumento da massa miocárdica e a tensão elevada são os maiores determinantes do consumo de oxigênio. A aterosclerose coronária é mais comum neste grupo de pacientes, visto que a HA está implicada diretamente na gênese do ateroma. De forma aditiva, estes pacientes têm uma redução da reserva coronária[48] sendo mais acentuada quanto maior for a massa cardíaca. O problema se torna crítico em momentos de hipotensão acompanhados de taquicardia, nos quais a reserva coronária é mínima e o consumo é relativamente aumentado (Figura 6).

A doença microvascular é também comum nos pacientes hipertensos, mesmo na ausência de hipertrofia, e, junto com a diminuição da reserva vascular, justifica os sintomas clássicos de angina de peito na ausência de obstruções significativas das artérias coronárias.[49]

A HA estimula o aparecimento da doença coronariana porque produz alterações hipertróficas proliferativas provocadas por anormalidades neuro-endócrinas e parácrinas próprias da hipertensão, promove a manutenção a longo prazo de níveis pressóricos elevados e de distúrbios metabólicos que poderão contribuir para acentuar e acelerar as alterações de base na árvore coronariana e, além disso, as variações intensas e agudas

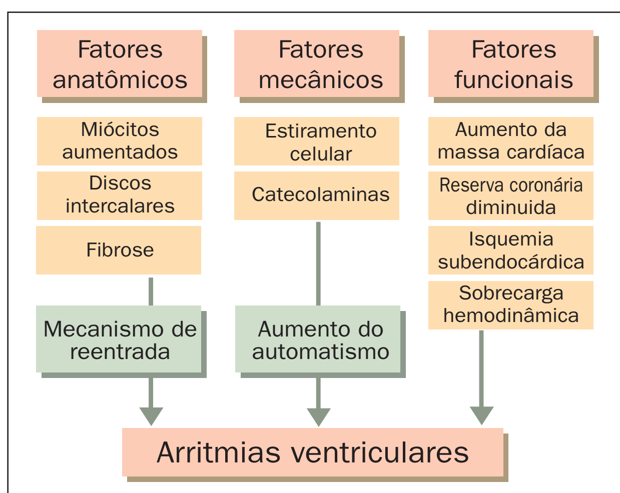


Figura 5. Mecanismo das arritmias ventriculares.

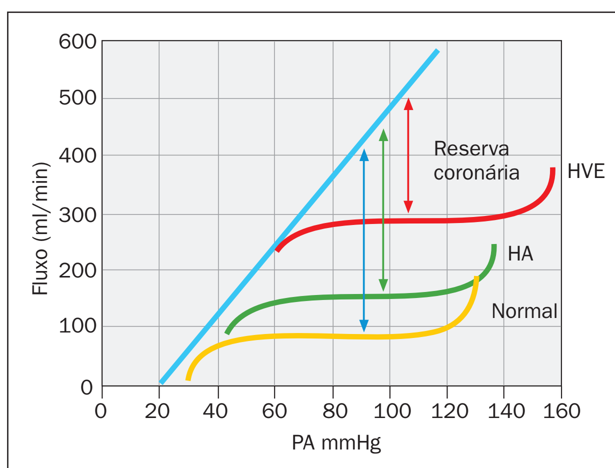


Figura 6. Alterações na reserva coronária em pacientes hipertensos e com HVE.

da PA e da freqüência cardíaca podem desestabilizar lesões vasculares já estabelecidas.

A Ico pode surgir diretamente pela HVE, aumentando a demanda de oxigênio e produzindo Ico relativa, e indiretamente, comprometendo o endotélio das coronárias, produzindo aterosclerose e Ico absoluta e isquemia. A presença de Ico gera sintomas, sinais e os quadros clínicos mais importantes como angina, IM e morte súbita.

A angina de peito aparece quando aumenta a demanda de oxigênio excedendo a oferta. O IM é resultado da falta prolongada de oxigênio; quanto mais alta a PA diastólica, mais freqüente é o IM. Por sua vez, a HA aumenta o risco de complicações no IM, como rotura da parede livre do VE, do septo interventricular, do músculo papilar e formação de aneurisma do VE.

A incidência de doença coronariana com Ico em portadores de HA, em dez anos, foi estudada em homens brancos de acordo com faixa etária e níveis pressóricos. Observou-se que quanto maior a idade, maior a correlação com níveis pressóricos mais elevados (PA diastólica) e maior o número de eventos coronarianos.

A MS guarda relação com a HA. A média de mortes súbitas em relação a PA diastólica dobra quando passa de 94 para 105 mmHg. Uma grande porcentagem de MS não ocorre por IM, mas por fibrilação ventricular causada, em geral, por doença coronária.

Insuficiência cardíaca

A HA é a causa mais freqüente de desenvolvimento de IC. O paciente hipertenso apresenta risco duas a três vezes maior de evoluir para IC que os normotensos.[1]

Os hipertensos, independente da presença de HVE, com freqüência apresentam prejuízo da função diastólica, com alteração do relaxamento ventricular, que pode ser considerada uma das anormalidades mais precoces da disfunção cardíaca causada pela HA. Habitualmente esta disfunção pode preceder alterações da contração ventricular (disfunção sistólica).

As disfunções diastólica e sistólica do miocárdio associam-se à HVE. Em vista do desempenho sistólico e o enchimento diastólico estarem prejudicados na HA e na HVE, a hipertensão não-tratada e de longa duração pode levar na grande maioria das vezes à IC; mais de 80% dos pacientes com IC apresentaram PA elevada.[50]

Na IC grave, a queda do débito cardíaco pode ocasionar diminuição da PA previamente elevada e condicionar o diagnóstico indevido de miocardiopatia dilatada e, portanto, tornar menos aparente a HA na história natural.

Insuficiência cardíaca diastólica

A complacência diastólica é o resultado da interação complexa de diversos fatores como a própria rigidez passiva do miocárdio, a geometria da câmara, a interação entre os ventrículos e a força de contenção do pericárdio.[51] A hipertrofia dos miócitos e o remodelamento ventricular esquerdo estão associados à disfunção diastólica.

A IC diastólica está intimamente ligada à HVE (Figura 7). Nas fases iniciais, o enchimento está diminuído devido ao comprometimento do relaxamento, e com a progressão do processo hipertrófico, haverá diminuição progressiva da complacência. O ventrículo torna-se cada vez mais rígido, necessitando pressões de enchimento cada vez maiores, havendo correlação nítida entre a massa e a redução do enchimento do ventrículo.[52]

Insuficiência cardíaca sistólica

A IC sistólica também está, de forma direta e linear, relacionada à ocorrência de HVE. A partir de um determinado momento, o coração hipertrofiado torna-se incapaz de manter a contratilidade cardíaca. Diversos autores verificaram uma relação quase linear entre o grau de hipertrofia e a diminuição da contratilidade.[53] Fatores como o estado da circulação arterial coronária e a perfusão miocárdica, isoformas de ATP-ase da miosina, a capacidade de manipulação do cálcio intracelular e de fosfatos de alta energia, o estado dos receptores ?-adrenégicos miocárdicos e o conteúdo do colágeno no espaço intersticial participam na redução do componente sistólico ventricular.[54]

As transformações que ocorrem no interstício e no espaço perivascular têm importância fundamental no desempenho do coração. A rede miofibrilar de colágeno, que é responsável pela sustentação e alinhamento dos miócitos e da rede vascular e pela transmissão da força de contração ao ventrículo, quando aumentada

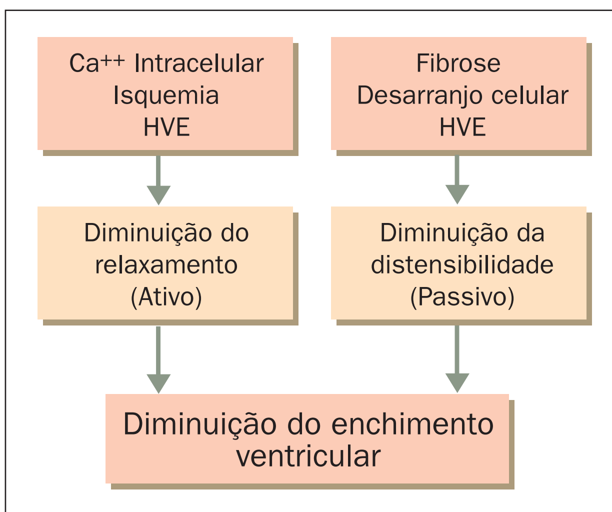


Figura 7. Alterações da função diastólica.

excessivamente, pode acarretar desarranjos estruturais e comprometer a contratilidade[55] (Quadro 1).

À medida que o processo cardíaco evolui, o coração com HVE não consegue mais suportar a pós-carga, e as câmaras se dilatam, havendo queda do débito cardíaco. Todo o cenário neurohormonal ativa-se na tentativa de compensação, aumentando a atividade do sistema nervoso simpático e do SRAA. Estes mecanismos de compensação são parciais e provisórios, já que, ao persistirem, provocam mais vasoconstrição e isquemia miocárdica, o que prejudica ainda mais o coração na sua função de bomba.

Diagnóstico da HVE

Eletrocardiograma (ECG)

O ECG é um método não-invasivo muito útil para avaliação do hipertenso. Apesar de sua baixa sensibilidade para detecção de HVE, é bastante específico quando esta é evidenciada, constituindo-se num forte preditor de mau prognóstico. É de baixo custo e fácil aplicabilidade, podendo também detectar arritmias e zonas eletricamente inativas.

Existe uma variedade de critérios para se detectar a hipertrofia no ECG. Os critérios de Sokolow-Lyon definem HVE quando o SV1 + RV5 ou V6 ≥ 35 mm, porém são de baixa sensibilidade (em torno de 20% a 30%), mas de excelente especificidade[56] (Figura 8).

Romhilt e Estes estabeleceram um sistema de pontos em uma série de casos de autópsia, especialmente em hipertensos e coronariopatas, comparando com os demais critérios existentes, e obtiveram especificidade de 97% e sensibilidade de 60%.[57]

Quadro 1. Falência do miocárdio hipertrofiado

Desorganização celular
↑ número de sarcômeros
↑ número de miofibrilas
Núcleo volumoso
Linhas Z alteradas
Desalinhamento dos sarcômeros
Dilatação dos túbulos T
Indução de genes fetais
Modificam a composição e a regulação das isoformas das proteínas contráteis:
↓ capacidade de manipulação do Ca^{++} intracelular → ↑ Ca^{++} citoplasmático da diástole (↓ relaxamento) e ↓ na sístole (↓ função ventricular).
Isquemia relativa
↓ relativa dos capilares e ↑ da distância para a difusão de O_2 entre os capilares e as mitocôndrias e alterações estruturais e funcionais das arteríolas coronarianas
Hipóxia → depleção de fosfatos de alta energia → ↓ captação do Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático e dos sítios de ligação actina-miosina
Acúmulo anormal de colágeno (produção aumentada e degradação diminuída): mais rigidez
Apoptose

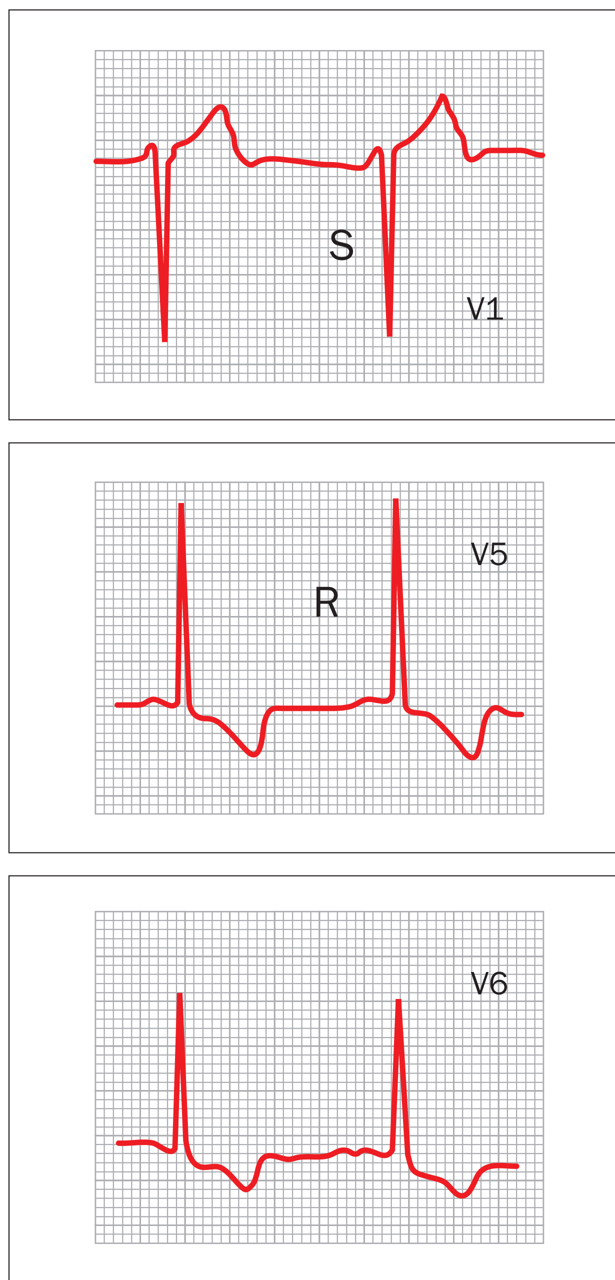


Figura 8. Alterações eletrocardiográficas na HVE.

Sistema de pontuação de Romhilt e Estes para o diagnóstico de HVE

1. Amplitude: 3 pontos
a. Ondas R ou S nas derivações clássicas ≥ 20 mm
b. Ondas S em V1 ou V2 ≥ 30 mm
c. Ondas R em V5 ou V6 ≥ 30 mm
2. Alterações no segmento ST do tipo *strain*
a. Sem digital: 3 pontos
b. Com digital: 1 ponto
3. Envolvimento do átrio esquerdo (onda P com negatividade terminal em V1 de 1 mm ou mais com duração de 0,04 segundo ou mais): 3 pontos
4. Eixo do QRS a -30º ou mais: 2 pontos
5. Duração do QRS ≥ 0,09 segundo: 1 ponto
6. Deflexão intrinsicóide em V5 ou V6 ≥ 0,05 segundo: 1 ponto

Define-se como HVE provável quatro pontos; definitiva quando igual ou mais de cinco pontos.

Radiografia de tórax

O raio X de tórax é um método pouco sensível para se detectar alterações principalmente nas fases iniciais. O alargamento visto nas radiografias é um achado inespecífico, pois pode incluir tanto dilatação como também a hipertrofia. É necessário muito cuidado ao se analisar evidências de disfunções cardíacas nas alterações da forma do coração. Entretanto, em um paciente hipertenso não tratado evidências radiológicas de dilatação cardíaca sugerem aumento do risco de complicações cardiovasculares futuras.

Ecocardiograma (Eco)

A ecocardiografia é um método muito superior para a determinação da HVE quando comparado com o ECG. Estudos comparando a HVE ao Eco com achados de necropsia têm relatado sensibilidade próxima de 100% com especificidade de 85%,[58,59] enquanto que a sensibilidade do ECG foi somente 20% a 50%, tornando a ecocardiografia o método preferido.[59] Devido ao baixo custo e ao fácil manuseio é considerado o método não-invasivo de eleição para o diagnóstico de aumento da massa cardíaca, que também avalia a função e analisa a integridade das estruturas cardíacas.

Para a análise correta da hipertrofia é importante que o exame ecocardiográfico seja iniciado com o estudo bidimensional, analisando-se o tamanho das cavidades cardíacas e a espessura miocárdica de maneira global, para surpreender possíveis formas localizadas de hipertrofia.[60]

O diagnóstico é feito com a análise da espessura diastólica do septo interventricular, da parede posterior e da massa ventricular esquerda. No adulto normal, a espessura diastólica do septo e da parede posterior variam de 8 a 11 mm. Valores superiores ao limite máximo indicam graus variáveis de hipertrofia miocárdica.

A avaliação da massa ventricular esquerda é obtida por meio de cálculos matemáticos preconizados por Devereux[61] utilizando-se as medidas do septo interventricular (SIV), da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE): Massa (em gramas) = $1{,}04[(SIV + DDVE + PPVE)^3 - DDVE^3] - 13{,}6$. O valor encontrado deve ser corrigido para a superfície corpórea e os valores limites da normalidade considerados são de 150 g/m^2 para os homens e 120 g/m^2 para as mulheres.[61]

O peso do ventrículo esquerdo considerado normal segundo Cornell é de até 109 g/m^2 para a mulher e 134 g/m^2 para o homem.[62] Os valores de normalidade nos estudos de Framingham são 100 g/m^2 e 131 g/m^2, respectivamente para a mulher e para o homem.[63] Para a American Society of Echocardiography e a European Association of Echocardiography, os valores de normalidade devem ser inferiores a 89 g/m^2 e 103 g/m^2 para a mulher e o homem, respectivamente.[64] O Doppler é um bom método para a avaliação dos efeitos da hipertensão na função do ventrículo esquerdo. Pode-se examinar a complexa interação da pressão atrial esquerda com a complacência e a contratilidade do átrio esquerdo pelo exame dos traçados do fluxo da valva mitral.[65] Pode-se detectar alterações na função diastólica, sendo um dos achados mais precoces encontrados na hipertrofia.[66]

Em hipertensos estágios 1 e 2 sem HVE ao ECG, mas com três ou mais fatores de risco, deve-se considerar a utilização do Eco para detecção de HVE assim como em hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca para avaliação da função sistólica e diastólica (Quadro 2).

Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética é um método diagnóstico, não-invasivo, bom para evidenciar a HVE. Além de identificar planos de imagem rotatórios, pode avaliar e quantificar os volumes ventriculares, a espessura das paredes ventriculares e a extensão das estrutu-

Quadro 2. Avaliação complementar para pacientes hipertensos
Em hipertensos estágios 1 e 2 sem HVE ao ECG, mas com três ou mais fatores de risco, considerar ecocardiograma para detecção de HVE
Para hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca, considerar a utilização do ecocardiograma para avaliação da função sistólica e diastólica
Fonte: V DBHA 2005.

ras cardíacas, permitindo construir uma imagem tridimensional do coração. Este exame tem a capacidade de fornecer imagens da estrutura cardíaca e caracterizar diferenças entre o miocárdio normal e o isquêmico.[67] Pode evidenciar melhor a hipertrofia em relação à localização e extensão, pois localiza áreas de necrose dentro do miocárdio hipertrofiado.[68]

Tratamento e reversão da HVE

Ensaios clínicos prospectivos mostraram que todos os fármacos anti-hipertensivos são eficientes na redução dos níveis pressóricos e com eficiência semelhante. Além de reduzirem a PA, diminuíram a ocorrência de insuficiência renal, IC e AVC. A redução da doença coronária (infarto do miocárdio, angina e morte súbita) ficou muito aquém do que se esperava.[69] Em estudos como o SHEP, STOP-Hypertension, o ensaio MRC e o EWPHE mostraram reduções na incidência de doença coronariana entre 13% e 27% com o uso de diuréticos ou β-bloqueadores.[70-74]

Uma vez diagnosticada a HVE pelo ECG ou eco, ela representa um forte e independente (da PA) fator de risco para a morbidade e mortalidade cardiovasculares.[75,76] Estudos demonstraram que a redução na massa ventricular esquerda, determinada pelo eco, devido ao tratamento anti-hipertensivo, associou-se à redução de eventos cardiovasculares.[77,78] Inibidores do SRAA, inibidores adrenérgicos centrais, e alguns inibidores de canais de cálcio e β-bloqueadores reduzem a PA e promovem reversão da HVE. Porém, com o vasodilatador minoxidil, houve redução da PA, mas foi verificado aumento adicional da massa cardíaca.[79] Com a α-metildopa, verificou-se redução da massa miocárdica sem redução da PA em estudos experimentais.[80]

A relação da reversão da hipertrofia e o tratamento da HA é extremamente complexa envolvendo diversos mecanismos e variáveis; medicamentos de ação direta promovem hiperatividade simpática e aumento da atividade do SRAA. Já os bloqueadores dos canais de cálcio, além de diminuir o influxo de cálcio nas células musculares lisas das arteríolas e dos miócitos, minimizam a atividade adrenérgica, e atenuam a atividade do SRAA, promovendo a reversão da hipertrofia.[81]

Devido ao envolvimento de fatores humorais e neurais, junto com a sobrecarga hemodinâmica, na origem da HVE, entende-se porque nem sempre a retirada isolada de sobrecarga pressórica é suficiente para a reversão da hipertrofia.

O tratamento com inibidores da ECA promove a regressão da hipertrofia com modificações dos componentes miocitário e não-miocitário, promovendo redução do teor de colágeno.[82,83] Já os bloqueadores dos canais de cálcio, além de diminuir o influxo de cálcio nas células musculares lisas das arteríolas e dos miócitos, minimizam a atividade adrenérgica e atenuam a atividade do SRAA. Em vista destas características bioquímicas, paralelamente a sua ação vasodilatadora, possuem condições para desencadear a reversão da hipertrofia.[81]

Atualmente, não há ainda um consenso sobre qual das drogas anti-hipertensivas reduzem com maior intensidade a massa cardíaca no coração hipertrofiado.

Uma metanálise de 109 estudos, que incluíram 2.357 pacientes, avaliou o efeito da terapia farmacológica anti-hipertensiva na estrutura do VE examinada pelo eco, e mostrou que IECA, β-bloqueadores e antagonistas de cálcio reduziram a massa do VE pela reversão da hipertrofia da parede, e que este efeito foi mais pronunciado com os IECA.[84] Já no estudo TOMHS, prospectivo (durou quatro anos) randomizado duplo cego e controlado com placebo, que comparou seis intervenções terapêuticas no tratamento da HA, o tiazídico clortalidona foi o que apresentou a maior redução da massa ventricular esquerda para a mesma redução das cifras tensionais.[85]

Em metanálise de oitenta estudos realizada por Klingbeil et al., mais recentemente, verificou-se que os bloqueadores dos receptores da angiotensina II eram os medicamentos mais eficazes em reduzir a massa do VE, seguido dos IECAS e antagonistas dos canais de cálcio e por último os diuréticos e os β-bloqueadores.[86]

Embora ainda não haja um consenso sobre qual medicamento é o mais eficaz em reduzir a hipertrofia cardíaca, já existem evidências de que a redução da massa ventricular esquerda durante tratamento anti-hipertensivo associa-se a diminuição da taxa de complicações em pacientes hipertensos. Portanto, a regressão da HVE durante o tratamento anti-hipertensivo parece estar mais estreitamente ligada ao prognóstico do que às alterações da PA clínica.

Em metanálise de quatro estudos (1.064 hipertensos), verificou-se, nos que apresentavam reversão ao eco, um risco cardiovascular 59% menor. No entanto, o risco cardiovascular dos hipertensos que nunca tiveram HVE foi 36% menor do que aqueles que apresentavam reversão da HVE, não permitindo assim uma evidência conclusiva se a redução da HVE diminui o risco para valores semelhantes aos indivíduos que nunca tiveram HVE.[87]

Okin et al., durante tratamento anti-hipertensivo, observaram redução significativa da morbidade e da mortalidade cardiovascular com a redução da HVE detectada pelos critérios eletrocardiográficos de Cornell e Sokolow-Lyon.[88] Ao eco, com a redução de 25,3 g/m^2 de massa do ventrículo esquerdo (correspondente a um desvio padrão), houve redução significativa da mortalidade e da morbidade cardiovascular.[89]

A reversão da HVE melhora as alterações que ocorreram na sístole e na diástole, na fibrose intersticial, na reserva coronária e nas arritmias ventriculares. Porém, ainda resta a dúvida sobre a possibilidade de melhora na morbidade e na mortalidade com a reversão além da desencadeada pela redução dos níveis pressóricos.

Resumo

A doença cardíaca hipertensiva pode ser definida como a resposta do coração à sobrecarga imposta ao ventrículo esquerdo pelo aumento da pressão arterial e da resistência vascular periférica total. A hipertrofia ventricular esquerda representa um fenômeno adaptativo fisiológico em parte, mas também um quadro sindrômico resultante tanto da pressão alta quanto de estímulos tróficos (hipertrofia do miócito, do aumento de constituintes celulares e elementos extracelulares) de substâncias circulantes ou geradas no próprio órgão, o que contribui para o surgimento de disfunção ventricular.

Sem dúvida a pressão arterial é o principal determinante da massa e geometria do ventrículo esquerdo (VE), mas os fatores genéticos e ambientais podem exercer influência no fenótipo ventricular. A identificação da ocorrência de HVE em hipertensos é fundamental na abordagem clínica, assim como a característica clínica do grau de envolvimento ventricular, expresso pela avaliação das funções sistólica e diastólica do VE.

Em pacientes com hipertensão, três alterações nos padrões geométricos do VE podem ocorrer: a hipertrofia concêntrica (aumento da massa do VE associado a aumento da espessura relativa da parede ventricular), a excêntrica (aumento da massa do VE em associação à espessura relativa de parede ventricular normal) e o remodelamento concêntrico (massa do VE normal associada a aumento da espessura relativa da parede ventricular). Cada padrão pode acrescentar riscos cardiovasculares distintos; a taxa de eventos entre homens e mulheres é maior no grupo com HVE concêntrica, seguida pela excêntrica e por último pelo remodelamento concêntrico.

O eletrocardiograma (ECG), embora pouco sensível, pode detectar HVE, e é usado como base no seguimento evolutivo da doença hipertensiva. Ele permite identificar e quantificar a HVE, caracterizar o padrão geométrico ventricular e avaliar a presença de disfunções.

Evidências sugerem que a regressão da HVE associa-se à redução da mortalidade cardiovascular. O tratamento medicamentoso destes hipertensos é imperativo e deve-se recomendar a restrição de sódio e o controle do peso. Todos os anti-hipertensivos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, reduzem a HVE, sendo que os bloqueadores do SRAA são considerados os mais eficazes.

Bibliografia

1. Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. Prog Cardiovasc Dis 1974; 17:5-24.
2. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: The Framingham experience. J Hypertens 1991; 9(suppl 2):S2-S9.
3. Glasser SP. Hypertension, hypertrophy, hormones and the heart. Am Heart J 1998; 135:S16-20.
4. Nogueira JB. Regressão da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial. Diminuirá o risco cardiovascular? Rev Port Cardiol 2005; 24(7-8):1007-3.
5. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy. Prevalence and risk factors in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108:7-16 A.
6. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. Ann Intern Med 1969; 71:89-105.
7. Hypertension detection and follow-up program cooperative group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. Reduction of mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. JAMA 1979; 242:2562-71.
8. Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: Pathophysiologic and clinical characteristics. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2.ed. p.409-32.
9. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al e o grupo de estudo do MAVI. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1829-35.
10. Brandão AP, Brandão AA, Pozzan R, Filho FMA. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. Hypertension 1995; 26:1190-94.
11. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. J Am Coll Cardiol 1986; 7:639-50.
12. Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. Circulation 1979; 59:623-30.
13. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. J Am Coll Cardiol 1988; 12:996-1004.
14. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1561-6.
15. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, et al. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1992; 5(3):180-6.
16. Baba S, Ozawa H, Nakamoto Y, et al. Enhanced blood pressure response to regular daily stress in urban hypertensive men. J Hypertens 1990; 8:647-52.
17. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 1983; 68:470-6.
18. Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. Ann Intern Med 1999; 131:564-72.
19. Gosse P, Desrumeau GC, Roudant R, et al. Left ventricular mass in normotensive subjects: Importance of blood pressure response to activity. Am J Hypertens 1989; 2:78-84.
20. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. Am J Cardiol 1994; 74:385-91.
21. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). Circulation 1993; 87:476-82.
22. Lakatta EG. Similar myocardial affects of aging and hypertension. Eur Heart J 1990; 11(suppl G): 29-38.

23. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, et al. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. Am J Hypertens 1990; 3:538-43.
24. Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. Pharmacogenomics J 2002; 2:309-17.
25. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. Circulation 2000; 102: IV40-IV45.
26. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. Ann Intern Med 1987; 107:158-61.
27. Messerli FH, Kitelhut R. Left ventricular hypertrophy: How important a risk factor? Cardiovascular Risk Factors 1990; 1:8-13.
28. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. Circulation 2004; 110;3488-92.
29. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1995; 25:83-90.
30. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. Lancet 1982; 1:1165-8.
31. Perloff JK. Development and regression of increased ventricular mass. Am J Cardiol 1982; 50:605-11.
32. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: Mechanical, neural and endocrine dependance. Circulation 1991; 83:13-25.
33. Weber KT e Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Circulation 1991; 83:1849-65.
34. Francis GS, McDonald K. Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. Am J Cardiol 1992; 69:3G-9G.
35. Ferreira C, Luna B, Póvoa R, et al. Expressão das regiões organizadoras nucleolares (NORs) na hipertrofia ventricular esquerda. Rev Port Cardiol 1996; 3:104.
36. Matsubara BB, Matsubara LS. Mecanismos de hipertrofia e fibrose na hipertensão arterial sistêmica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13(1):92-100.
37. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signaling pathways for cardiac hypertrophy. Cell Signal 1998; 10:693-8.
38. Ueyama T, Kawashima S, Sakoda Y, et al. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 200; 32:947-60.
39. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. J Hypertens 1990; 8(suppl 7):181-6.
40. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary arthery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 17(6):1277-82.
41. MacLenahan JM, Henderson E, Morris KL, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1987; 317(13):787-92.
42. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 272:33-6.
43. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. Am J Hypertens 2006; 19:493-9.
44. Lonati LM, Magnaghi G, Bizzi C, Leonetti G. Patterns of QT dispersion in athletic and hypertensive left ventricular hypertrophy. Ann Noninvasive Eletrocardiol 2004; 9(3):252-6.
45. Mueller TM, Marcus ML, Kerber RF, et al. Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. Cir Res 1978; 42:542-9.
46. Aronow WS. Left ventricular hypertrophy. J Am Geriatr Soc 1992; 40(1):71-80.
47. Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y. Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. Am J Cardiol 1982; 49(8):1938-45.
48. Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: Role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. Am J Cardiol 1979; 44:730-40.
49. Messerli FH. Clinical determinants and consequences of LV. Am J Med 1983; 75(3A):51-6.
50. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1972; 287:781-7.
51. Matsubara BB. Alterações da função diastólica na hipertrofia ventricular esquerda. Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):339-46.
52. Messerli FH, Aepfelbacher FC. Hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Clínicas Cardiológicas 1995; 199:561-70.
53. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. Arch Int Med 1992; 152:1001-4.
54. Frimm CC. Função sistólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):333-8.
55. Campbell SE, Weber KT, Motz W, et al. Myocardial fibrosis in hypertensive patients with cardiac hypertrophy: assessment using endomyocardial biopsy. J Am Coll Cardiol 1993; 21:332-9.
56. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. J Am Coll Cardiol 1985; 6(3):572-680.
57. Romhilt D, Estes E. A point score system for ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 1968; 75:752-60.
58. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57(6):450-8.
59. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-efectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. Hypertension 1987; 9(suppl II): II69-II76.
60. Silva CES. Análise crítica do ecocardiograma na hipertrofia ventricular esquerda. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):361-8.
61. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55:613-8.
62. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. J Am Coll Cardiol 1984; 4:1222-30.
63. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham study. Circulation 1987; 75(suppl I):I-26-I-33.
64. ASE Committee recommendations. Recommendations for chamber quantification. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1440-63.
65. Diebold B, Cohen A, Zelinsky R, et al. Is pulsed doppler echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular function during filling in hypertensive patients? Eur Heart J 1990; 11(supp G):79-86.
66. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ, et al. Hypertensive hypertrophyc cardiomyopathy of the elderly. N Engl J Med. 985; 312(5):277-83.
67. Wesbey G, Lanzer P, Botvinick E, et al. Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance. Circulation 1984; 69:125-30.
68. Kalil Filho R. A ressonância nuclear magnética na análise da hipertrofia miocárdica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):369-75.
69. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Cardiol 1985; 55:1-15.
70. Kannel WB, Cuppler LA, D'Agostino RB, et al. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death: The Framingham Study. Hypertension 1988; 11(suppl II):45-50.
71. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265:3255-64.
72. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mor-

tality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281-5.
73. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. Br Med J 1992; 304:405-12.
74. EWPHE: Mortality and morbidity results from the european working party on high blood pressure in the elderly trial. Lancet 1985; 1:1349-54.
75. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial chang in subjects with electrocardiogrphic left ventricular hypertrophy. Circulation 1995; 90:1786-93.
76. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Laragh LH, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. Circulation 1990; 82(suppl III):20.
77. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of changes in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1996; 13:1091-5.
78. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97:48-54.
79. Chien Y, Frohlich ED. Reserval of left ventricular hypertrophy and cardiac performance. Curr Opin Cardiol 1991; 6:716-23.
80. Sen S, Tarazi RC. Regression of cardiac hypertrophy and influence of adrenergic system. Am J Physiol 1983; 13:H97-H101.
81. Cezareti MLR, Tucci PJF. Reversão da hipertrofia cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):393-400.
82. Weber KT, Janicki JS, Pick R, et al. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. Am J Cardiol 1990; 65:1G-7G.
83. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Cir Res 1991; 69:107-15.
84. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5:95-110.
85. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA 1993; 270:713-24.
86. Klingbeil AV, Schneider M, Mortus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115:41-6.
87. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertens 2003; 16: 895-9.
88. Okin PM, Devereux RB, Jerns C, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004; 292:2343-9.
89. Devereux RB, Wachtell K, Gerolts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292:2350-6.

Tertius operuz Galeni Tomus.

Hypocr. Galenus Auicen.

Librorum principis medicorū Galeni, quos nuper insignes viri feli cissimis tralationibus illustrarunt Tomus, exquisitissima cura re cognitus: Una cum indice re-

Ilustração de manuscrito de uma edição dos trabalhos de Galeno publicado em Lyon em 1528, mostrando-o orlado por Hipócrates e Avicena. Enquanto Galeno considera Hipócrates sua autoridade, Avicena considera Galeno sua autoridade. National Library of Medicine, Bethesda. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 8

DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Editores Setoriais

José Carlos Nicolau

Luiz Antonio Machado Cesar

Introdução

A doença arterial coronária, se não é a mais contemplada em publicações especializadas, seguramente é uma das três doenças mais pesquisadas e, portanto, das maiores responsáveis pela enorme quantidade de informações que nos chegam por meio das revistas científicas nacionais e internacionais. Isto é verdade tanto para informações experimentais, como para as que envolvem planejamento diagnóstico, como estratégias de estratificação de risco de eventos cada vez mais precisas, e também para aquelas relacionadas às diferentes abordagens terapêuticas, cada vez mais sofisticadas. Desta forma, a atualização dos capítulos desta sessão se fez necessária, e informações recentes e extremamente importantes foram acrescentadas a cada um deles.

Saliente-se, por exemplo, o capítulo dedicado ao tratamento percutâneo, que trata, entre outros assuntos, da grande polêmica que está se desenvolvendo em anos recentes, relacionada às indicações de diferentes tipos de *stent* em situações específicas. Pela relevância e pela imensa gama de informações recentemente geradas, um capítulo especial, sobre suporte farmacológico na intervenção coronária, agora faz parte desta seção, facilitando o entendimento do cardiologista e de médicos clínicos em geral sobre como decidir e o que prescrever para cada situação, após intervenção percutânea coronária.

Outro capítulo novo incluído nesta seção aborda a estruturação de uma unidade de dor torácica, discutindo aspectos práticos cruciais para o bom atendimento inicial de quadros agudos coronários. Ainda em relação à doença isquêmica aguda, diversas novas evidências levaram a importantes atualizações nos respectivos capítulos, permitindo um melhor entendimento fisiopatológico, uma melhor estratificação de risco e uma conduta terapêutica mais efetiva nessa população de tão alto risco. Saliente-se que os capítulos sobre complicações hemodinâmicas e arritmias após infarto agudo do miocárdio foram separados, permitindo ampla abordagem das duas temáticas.

Por outro lado, pensando na necessidade de se atuar de forma mais efetiva em prevenção, outro capítulo específico foi introduzido, abordando especificamente este tema, sem dúvida da maior importância. Finalmente, a necessidade de uma análise crítica do tratamento da doença coronária como um todo, colocando as possibilidades estratégicas para cada paciente, levou à inclusão de um capítulo específico sobre o assunto.

Boa leitura!

José Carlos Nicolau
Luiz Antonio Machado Cesar
Editores Setoriais

Capítulo 1

Conceito e Avaliação Clínica da Doença Arterial Coronária Crônica

Leonardo A. M. Zornoff
Ana Lúcia Cogni
Antônio C. Cicogna

Pontos-chave

- A doença arterial coronária é a principal causa de mortalidade nos países industrializados.
- As principais apresentações da doença arterial coronária são a angina, a isquemia silenciosa e a cardiopatia isquêmica.
- A angina estável se apresenta como manifestação inicial em 50% dos pacientes com doença arterial coronária.
- Na avaliação clínica da doença arterial coronária, as prioridades são: classificar a dor torácica, estimar a probabilidade da doença, avaliar a apresentação clínica e a graduação da angina e estratificar o risco de eventos cardiovasculares.
- Acima de 60% dos pacientes com cardiopatia isquêmica apresentam miocárdio disfuncional, mas viável, denominado miocárdio hibernante.
- A identificação do miocárdio hibernante desempenha papel-chave na abordagem do paciente com disfunção ventricular.

Introdução

A doença arterial coronária (DAC) pode ser definida como condição caracterizada por anormalidades funcionais ou estruturais das artérias coronárias, resultando em diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio. Essa doença é a principal causa de mortalidade e a que mais consome recursos na área da saúde nos países industrializados. Nos Estados Unidos, acredita-se que mais de doze milhões de indivíduos tenham doença isquêmica cardíaca, sendo que 6 milhões apresentam angina e cerca de 7 milhões de pessoas recuperam-se de infarto agudo do miocárdio (IAM).[1]

O principal mecanismo patogenético da DAC, ocorrendo em aproximadamente 90% dos casos, é a obstrução arterial causada por placa aterosclerótica. Outras causas menos freqüentes de DAC incluem anormalidades congênitas das coronárias e arterite coronária.[2]

A lesão aterosclerótica inicia-se com determinada agressão ao endotélio, que pode ser: hemodinâmica (como ocorre no caso da hipertensão arterial), bio-humoral (cujo principal exemplo é a dislipidemia), acúmulo de produtos finais da glicação não enzimática (como ocorre no diabetes melito), irritantes químicos (por exemplo, no tabagismo), aminas vasoativas (presentes em casos de estresse), fatores genéticos e agentes infecciosos. Secundário a essa agressão, ocorre disfunção endotelial que, por sua vez, pode resultar na liberação de substâncias aterogênicas, como a proteína quimiotática para monócitos 1 e o fator nuclear de transcrição kappa B. Em resposta a essas substâncias liberadas pelo endotélio disfuncional, pode ocorrer o estímulo na expressão de diversas moléculas de adesão, entre as quais se destacam a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e as seletinas E e P. Em conseqüência, ocorre aumento da adesão dos monócitos com posterior acúmulo de macrófagos ativados na íntima do vaso. O acúmulo de macrófagos resulta em várias conseqüências, dentre as quais destacam-se: a) acúmulo da LDL oxidada, que possui importante atividade citotóxica, inflamatória (participa da atração de monócitos) e aterogênica, pois intensifica a disfunção endotelial e diminui a interação do macrófago com a HDL; b) morte dos fagócitos, que literalmente "comem gordura até morrer". Os fagócitos mortos por apoptose ou necrose resultam em acúmulo extracelular de lípides, o que contribui para a formação, desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica; c) liberação de metaloproteases. Essas enzimas proteolíticas degradam componentes da capa fibrosa, contribuindo para o estabelecimento de capa fibrosa fina. Além disso, as metaloproteases degradam componentes da camada média e adventícia, o que causa

dilatação da parede do vaso, processo conhecido como remodelação excêntrica. Essas alterações são marcadores e contribuem para a instabilidade da placa aterosclerótica; d) estímulo para a morte das células musculares. Em conseqüência, o processo de reparação fica comprometido pela diminuição da síntese de colágeno, bem como ocorre afilamento da capa fibrosa; e) aumento dos níveis do fator tissular, o que contribui para o estabelecimento de condição trombótica.[3-5]

Outro aspecto fisiopatológico importante é o mecanismo de progressão das lesões ateroscleróticas. Inicialmente, acreditava-se que as lesões apresentassem crescimento constante e linear, com longos períodos assintomáticos. Dessa forma, os pacientes apresentariam sintomatologia quando o grau de obstrução atingisse em torno de 70% da luz do vaso. Recentemente, entretanto, houve o reconhecimento de que as lesões progridem em crises, por complicações de placas vulneráveis. Placas vulneráveis podem ser reconhecidas pelo grande núcleo lipídico, pelo grande número de células inflamatórias, pelo alto grau de remodelação excêntrica e pela capa fibrosa fina. Em conseqüência dessas características, podem ocorrer complicações da placa (ruptura ou erosão), com subseqüente formação de trombo. Portanto, a instabilidade da placa aterosclerótica é o mecanismo responsável pela progressão da lesão aterosclerótica em casos da doença coronária crônica, bem como justifica o aparecimento das síndromes coronárias agudas e morte súbita.[3-5]

A DAC pode apresentar-se em diferentes formas. Na forma crônica, a angina estável se constitui na principal manifestação clínica da doença, sendo o quadro inicial em 50% dos pacientes. Entretanto, a DAC pode estar presente na ausência de angina e, nesses casos, as manifestações clínicas mais comuns serão isquemia silenciosa e a cardiopatia isquêmica.[2]

Neste capítulo, serão discutidos os principais aspectos da avaliação clínica dos pacientes portadores dessas diferentes síndromes clínicas.

Abordagem do paciente com dor torácica

O diagnóstico de DAC pode ser difícil, já que existem outras situações que também causam dor torácica, como valvopatia aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, espasmo da artéria coronária, êmbolos coronários e diversas causas não-cardíacas (Tabela I).

Considerando as diversas possibilidades diagnósticas, as várias formas de apresentação da DAC, e os diferentes estágios de gravidade da doença, a abordagem do paciente com dor torácica deve ser feita por etapas (Tabela II). Essa estratégia auxiliará na suspeita clínica de doença coronária e permitirá ao médico a escolha adequada dos testes a serem feitos, tanto para a confirmação diagnóstica como na orientação sobre o tratamento mais adequado ao paciente com dor torácica.

Etapa I: Classificação clínica

A primeira etapa na avaliação de paciente com dor torácica é realizar a classificação clínica da dor (Tabela III). Desse modo, a abordagem começa com a história clínica.[3,4]

As informações obtidas permitirão ao médico classificar a dor torácica como angina típica, atípica ou como dor de origem não-cardíaca. Nessa fase, a entrevista sobre as características clínicas da precordialgia desempenha papel de destaque. As características mais importantes da dor a serem investigadas são: padrão (aperto, queimação, desconforto, pontada), fatores desencadeantes (esforço físico, estresse emocional, alimentação, posição, aparecimento espontâneo), duração (minutos, horas, dias), localização (tórax, mandíbula, epigastro, ombro, dorso, membros superiores, articulações), fatores acompanhantes (sudorese, náusea, dispnéia, hemoptise, tosse, perda da consciência) e fatores de alívio (repouso, nitrato, posição, outros medicamentos, alimentação). Assim, dores em pontada, agulhada ou facada não são características de angina. Do mesmo modo, dores localizadas em ponto único, de pequena extensão (uma polpa digital), raramente representam DAC.

Outra característica marcante da angina é a curta duração do episódio de dor, usualmente entre dois e dez minutos após o término do fator desencadeante. Dor lancinante, com duração de poucos segundos ou

Tabela I. Diagnóstico diferencial de doença arterial coronária em pacientes com dor torácica

Sistemas	Etiologias
Cardiovascular	Estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial sistêmica, espasmo coronário, aneurisma dissecante da aorta, pericardite.
Pulmonar	Embolia, pleurite, pneumonia, pneumotórax.
Gastrointestinal	Esofagite, espasmo de esôfago, gastrite, úlcera péptica, pancreatite, colicistite, hepatopatias.
Tórax	Osteocondrites, herpes-zoster, fratura de costela.
Psíquicas	Distúrbios de ansiedade, pânico, hiperventilação.

Adaptado de Gibbons et al.[4]

Tabela II. Etapas na abordagem de pacientes com dor torácica

1) Classificação da dor torácica.
2) Estimativa da probabilidade de DAC.
3) Avaliação da apresentação clínica da DAC.
4) Estimativa da graduação da angina.
5) Avaliação das condições que podem causar ou exacerbar isquemia.
6) Estratificação de risco de eventos cardiovasculares em pacientes com angina.

DAC = doença arterial coronária.

Tabela III. Classificação clínica da dor torácica

Classificação	Características
Angina típica	1) Desconforto ou dor retroesternal. 2) Desencadeada por exercício ou estresse. 3) Aliviada com repouso ou nitroglicerina.
Angina atípica	Presença de somente dois dos fatores acima.
Dor torácica não-cardíaca	Presença de um ou nenhum dos fatores acima.

Adaptado de Gibbons et al.[4]

superior a vinte minutos, freqüentemente se associa a outras doenças.

O paciente com angina, muitas vezes, apresenta fatores acompanhantes secundários à estimulação do sistema nervoso autônomo. Assim, palidez cutânea, náusea, vômitos, taqui ou bradicardia são fenômenos comuns. A presença desses fatores aumenta a probabilidade de angina e também se relaciona com quadros mais graves.[4-6]

Etapa II: Estimativa da probabilidade de DAC

A determinação da probabilidade da presença de DAC significativa baseia-se na avaliação conjunta da história clínica e dos antecedentes e nos dados do exame físico. A DAC significativa é definida angiograficamente pela presença de estenose com pelo menos 70% do diâmetro de pelo menos um segmento de uma das artérias epicárdicas maiores, ou estenose ≥ 50% do diâmetro do tronco da artéria coronária esquerda.[7,8]

Nessa fase, uma das prioridades é a caracterização da dor torácica, comentada anteriormente. Após a avaliação da história clínica, o médico deve questionar o paciente quanto aos hábitos e antecedentes, principalmente os relacionados aos fatores de risco para DAC.[10] Entre vários fatores, os mais importantes são diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia e história familiar de DAC precoce, caracterizada por presença de eventos antes dos 55 anos para homens e 65 anos para mulheres. Além disso, outros dados relevantes podem ser obtidos do exame físico e de exames laboratoriais.

O exame físico é freqüentemente normal nos pacientes com angina. Entretanto, ele pode ter utilidade no diagnóstico diferencial dos pacientes com dor torácica. Por exemplo, a presença de hipofonese de bulhas cardíacas ou atrito pode indicar a presença de doença do pericárdio. A presença de sopro pode indicar valvopatia ou cardiomiopatia hipertrófica. Outro dado seria a assimetria de pulsos e sopro de insuficiência aórtica, o que poderia sugerir dissecção da aorta. A palpação dolorosa da parede torácica pode revelar anormalidades musculares e articulares.

Outro aspecto a ser considerado é que o exame físico, quando realizado na vigência da dor, pode indicar alterações preditivas de DAC, ao mesmo tempo que é útil na estratificação de risco dos pacientes com dor torácica. Desse modo, a presença de terceira ou quarta bulha, ritmo de galope, sopro compatível com insuficiência mitral, desdobramento paradoxal de segunda bulha, bradicardia, hipotensão arterial e achados sugestivos de congestão pulmonar sugerem DAC.[9] Além disso, a presença desses sintomas é indicativa de maior gravidade.[4-6]

Evidências de doença aterosclerótica não-coronária, como sopro carotídeo, pulsos periféricos diminuídos e aneurisma de aorta, aumentam a probabilidade de DAC.

Finalmente, alguns exames laboratoriais podem ser úteis no diagnóstico de pacientes com suspeita de DAC. Recomenda-se, de rotina, a determinação da glicemia de jejum; perfil lipídico, com dosagens do colesterol total, LDL, HDL e triglicérides; função renal, hemograma com a determinação do hematócrito e função da tireóide, que podem auxiliar na identificação de fatores que causam ou exacerbam isquemia, como policitemia, hipóxia e anemia. Recomenda-se, também, exame radiológico de tórax, que pode identificar sinais sugestivos de DAC, como aumento da área cardíaca com congestão pulmonar e calcificação da aorta, e pode sugerir outros diagnósticos, como aneurisma de aorta.[1,11]

Uma das formas mais recomendadas de estimar a probabilidade de DAC foi elaborada por Diamond e Forrester,[12] que compararam retrospectivamente dados clínicos (como característica da dor, idade e sexo) com dados angiográficos. Posteriormente, esses dados foram validados em estudos prospectivos[13] (Tabela IV). Recentemente, outro estudo com cerca de vinte mil pacientes, comparando dados clínicos com angiográficos, obteve resultados próximos ao estudo de Diamond e Forrester.[12] Por essa razão, a American Heart Association estabeleceu uma tabela que combina as informações dos dois estudos[4] (Tabela V).

Tabela IV. Estimativa da probabilidade (%) de DAC em pacientes sintomáticos de acordo com o sexo, a idade e as características da dor torácica

Idade	Dor não-anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

DAC = doença arterial coronária.
Adaptado de Diamond e Forrester.[12]

Tabela V. Comparação da probabilidade de DAC (%) em pacientes sintomáticos de baixo risco com pacientes sintomáticos de alto risco

Idade	Dor não-anginosa				Angina atípica				Angina típica			
	Homem		Mulher		Homem		Mulher		Homem		Mulher	
	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
35	3	35	1	19	8	59	2	39	30	88	10	78
45	9	47	2	22	21	70	5	43	51	92	20	79
55	23	59	4	25	45	79	10	47	80	95	38	82
65	49	69	9	29	71	86	20	51	93	97	56	84

DAC = doença arterial coronária; – = baixo risco (sem tabagismo, diabete ou dislipidemia); + = alto risco (com tabagismo, diabete ou dislipidemia).
Adaptado de Gibbons et al.[4]

Exemplificando, a probabilidade de uma mulher, com 55 anos de idade, com angina atípica, apresentar DAC seria de 10%. Entretanto, se a mesma paciente apresentasse história de diabete, tabagismo ou dislipidemia, a probabilidade de DAC seria superior a 40%.

Etapa III: Avaliação da apresentação clínica da angina

O termo angina refere-se aos quadros de desconforto causados por isquemia miocárdica. Usualmente, manifesta-se em portadores de DAC com lesão obstrutiva em pelo menos uma artéria epicárdica.

Tabela VI. Apresentações clínicas da angina instável

Apresentação	Características
Angina em repouso	Usualmente com duração > 20 minutos, ocorrendo há aproximadamente uma semana.
Angina de aparecimento recente	Angina com início há dois meses, no mínimo classe III da CCS.
Angina acelerada ou em crescimento	Angina previamente diagnosticada, que se apresenta mais freqüente, mais intensa ou com duração maior.

CCS = Sociedade Canadense de Cardiologia. Adaptado de Gibbons et al.[4]

Podemos dividir a angina em estável e instável. A angina estável é caracterizada pela presença de dor ou desconforto no tórax, desencadeada por esforço físico ou estresse, no período de várias semanas, que mantém suas características inalteradas, sem apresentar piora evolutiva. A angina instável, por sua vez, possui três apresentações clínicas principais: angina em repouso, angina de aparecimento recente e angina acelerada ou em crescimento[15] (Tabela VI). A angina instável apresenta maior probabilidade de evento coronário agudo e exige abordagem específica, que ultrapassa os objetivos deste capítulo.

O diagnóstico de angina estável indica que o médico deve passar ao próximo passo da avaliação.

Etapa IV: Estimativa da graduação da angina

A gravidade da angina pode ser estimada utilizando a graduação proposta pela Sociedade Canadense de Cardiologia (CCS)[16] (Tabela VII). Essa graduação é um bom indicativo do grau de comprometimento do paciente e permite seu acompanhamento evolutivo, já que a angina classes III e IV, segundo a CCS, está associada com maior probabilidade de DAC grave. Outra utilidade refere-se ao fato de que a graduação permite avaliar a resposta do paciente ao tratamento. Por fim, a graduação auxilia na escolha do método diagnóstico, já que as classes III e IV, usualmente, exigem métodos mais agressivos de investigação.[6]

Tabela VII. Graduação clínica da angina, segundo a CCS

Classe	Descrição
I	O paciente não apresenta angina com atividades físicas habituais. A dor aparece apenas com atividades físicas extenuantes ou exercícios rápidos ou prolongados.
II	O paciente apresenta leve limitação com atividades físicas habituais. A dor aparece quando o paciente caminha rápido, em aclive, ou quando sobe escadas com frio, vento, sob estresse ou após as refeições. A dor também pode aparecer quando o paciente caminha por mais de duas quadras no plano.
III	O paciente apresenta importante limitação às atividades físicas habituais. A dor aparece quando caminha por menos de duas quadras no plano ou quando sobe escadas em situação e velocidade normais.
IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade sem desconforto. Além disso, a angina pode estar presente em repouso.

CCS = Sociedade Canadense de Cardiologia.[16]

Etapa V: Avaliação das condições que podem causar ou exacerbar a angina

Deve-se considerar que existem condições que podem causar ou exacerbar a angina, por diminuição da oferta ou por aumento do consumo de oxigênio do miocárdio. Entre as condições que aumentam o consumo de oxigênio, o médico deve estar atento para as seguintes situações: hipertermia, hipertireoidismo, taquicardia sustentada ventricular ou atrial, ansiedade, hipertrofia cardíaca (hipertensão arterial sistêmica, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica), anemia e ativação simpática, por exemplo, por uso de cocaína. Entre as condições que diminuem a oferta de oxigênio, destacam-se: hipoxemia, anemia, hipertrofia cardíaca, aumento da viscosidade sangüínea e apnéia do sono.

Etapa VI: Estratificação de risco de eventos cardiovasculares em pacientes com angina

Finalmente, a última etapa é a estratificação de risco para eventos cardiovasculares (Tabela VIII). Devemos considerar que, em paciente com angina estável, algumas variáveis estão associadas com pior prognóstico.[4,13,17-21] Em relação às características dos pacientes, é aceito que indivíduos idosos e pacientes do sexo masculino apresentam maior gravidade da DAC do que mulheres jovens com angina. Do mesmo modo, angina classes III e IV, segundo a CCS, está associada com maior probabilidade de DAC avançada.

Como dito anteriormente, o exame físico também pode auxiliar na estratificação dos pacientes. No momento da dor, as presenças de B3, B4, ritmo de galope, sopro compatível com insuficiência mitral, desdobramento paradoxal de B2, bradicardia, hipotensão arterial, arritmias ventriculares complexas, cardiomegalia e congestão pulmonar estão associadas a maior mortalidade. Outro aspecto a ser considerado é a resposta ao tratamento, já que angina refratária ao tratamento clínico implica DAC mais grave. A identificação de disfunção ventricular, em avaliação não-invasiva, também está associada a prognóstico pior.

Tabela VIII. Fatores prognósticos dos pacientes com angina estável

Avaliação	Fatores prognósticos
Paciente	Idade, sexo masculino, infarto prévio, fatores de risco para DAC.
História clínica	Angina classes III e IV segundo a CCS.
Exame físico	B3, B4, ritmo de galope, sopro compatível com insuficiência mitral, desdobramento paradoxal de B2, bradicardia, hipotensão arterial, arritmias ventriculares complexas, cardiomegalia e congestão pulmonar.
Resposta ao tratamento	Angina refratária ao tratamento clínico.
Testes não-invasivos	Disfunção ventricular.

CCS = Sociedade Canadense de Cardiologia.

A presença de qualquer das variáveis descritas deve alertar o médico sobre a presença de DAC significativa e maior probabilidade de complicações cardiovasculares. De forma geral, esses pacientes parecem beneficiar-se de conduta médica mais agressiva.

Isquemia silenciosa

Parcela considerável de pacientes com DAC, particularmente aqueles com diabete melito e hipertensão arterial sistêmica, não apresenta angina. Esses pacientes podem ser estratificados em três diferentes categorias:[22] pacientes completamente assintomáticos, em qualquer situação (tipo 1); pacientes assintomáticos após um IAM (tipo 2); e o tipo mais freqüente, pacientes que apresentam episódios de isquemia silenciosa e episódios de angina (tipo 3).

Os mecanismos fisiopatológicos da isquemia silenciosa não estão completamente esclarecidos e incluem: neuropatia autonômica, alterações na sensibilidade dolorosa, elevação de endorfinas endógenas e disfunção do córtex cerebral. A isquemia silenciosa também poderia representar episódios menos intensos de isquemia, insuficientes para estimular os receptores de dor.[2,23]

Apesar de alguma controvérsia, aceita-se que a presença e a intensidade de isquemia, e não da dor, tenha significado prognóstico em pacientes com DAC. Assim, a presença de isquemia silenciosa, detectada por diferentes métodos, está associada com pior prognóstico, em comparação com indivíduos sem isquemia.[2,23] Por esse motivo, testes diagnósticos de rotina poderiam ser realizados em pacientes com história familiar de DAC ou com múltiplos fatores de risco.

Cardiomiopatia isquêmica

A cardiomiopatia isquêmica, descrita primeiramente por Burch et al., caracteriza condição em que a DAC resulta em grave disfunção ventricular, freqüentemente indistinguível da cardiomiopatia dilatada.[2] Os mecanismos fisiopatológicos da disfunção ventricular são multifatoriais, incluindo o acúmulo de colágeno e a perda de miócitos secundária ao IAM.[2] No entanto, mais de 60% dos pacientes com cardiomiopatia isquêmica apresentam quantidades variáveis de miocárdio disfuncional, mas viável, denominado miocárdio hibernante.[24] No contexto da doença arterial coronária, o termo miocárdio hibernante refere-se ao fenômeno de diminuição adaptativa da função contrátil em resposta à diminuição do fluxo sangüíneo miocárdico.[25,26]

Em relação aos mecanismos responsáveis pela disfunção ventricular em situação de hibernação, observou-se diminuição na densidade dos receptores β-adrenérgicos e aumento na densidade dos receptores α-adrenérgicos. Outra possibilidade seria a liberação de fatores inotrópicos negativos, como o TNF e o óxido nítrico. Finalmente, verificou-se que a responsividade do miocárdio hibernante ao cálcio estava deprimida. Considerando que as proteínas reguladoras do trânsito de cálcio (SERCA-2a, fosfolamban, calsequestrina e rianudina) estavam normais, foi proposto que novo fator, ainda não identificado, inibiria a contração do miocárdio hibernante.[25,26] Portanto, os mecanismos exatos da diminuição da função contrátil no miocárdio hibernante ainda não foram elucidados.

Um dos aspectos mais relevantes do miocárdio hibernante refere-se ao fato de que a isquemia crônica pode resultar em diversas alterações morfológicas. Assim, uma análise ultra-estrutural do miocárdio hibernante evidenciou acúmulo de glicogênio, diminuição e disrupção de miofibrilas com agregação perinuclear. O tamanho das mitocôndrias apresentava-se reduzido. Essas alterações foram reversíveis após a restauração do fluxo. Adicionalmente, o retículo sarcoplasmático encontrava-se desorganizado. A análise do citoesqueleto evidenciou que as concentrações de titina, miosina e α-actina estavam diminuídas, bem como havia desorganização da desmina, tubulina e vinculina. O interstício apresentava debris celulares, com aumento de macrófagos, fibroblastos, colágeno e fibronectina. Nas junções celulares, observou-se diminuição das concentrações da conexina 43. Por fim, uma das alterações mais relevantes da hibernação crônica é que esse processo resulta em elevada taxa de apoptose. Essas alterações do citoesqueleto e intersticiais foram apenas parcialmente reversíveis após a restauração do fluxo. Portanto, a hibernação crônica acompanha-se de alterações reversíveis, compatíveis com padrão de atrofia adaptativa. Entretanto, principalmente no interstício, as alterações encontradas não são totalmente reversíveis e sugerem padrão de degeneração.[25,26]

Outro aspecto a ser considerado no miocárdio hibernante é seu prognóstico reservado quando tratado clinicamente. Esse fato, somado ao conhecimento de que a isquemia crônica resulta em alterações estruturais irreversíveis, enfatiza a necessidade da identificação precoce do miocárdio hibernante em pacientes com disfunção ventricular.

Diversas técnicas estão disponíveis para a detecção do miocárdio hibernante, entre elas a ecocardiografia sob estresse com dobutamina, a cintilografia de perfusão miocárdica realizada por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), a tomografia com emissão de pósitrons (PET) e a ressonância nuclear magnética.[27] A Figura 1 ilustra exemplo de paciente apresentando área com tecido isquêmico viável e miocárdio não viável.

Deve-se considerar, ainda, que a cardiomiopatia isquêmica é a principal causa de disfunção ventricular em todo o mundo. Atualmente, aceita-se que ao redor de 70% dos pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca apresentem cardiomiopatia isquêmica.[28] Assim, esse fenômeno deve ser considerado no seguimento de pacientes com queda da fração de ejeção.

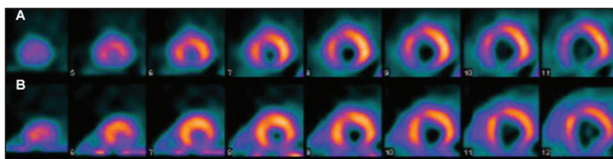


Figura 1. Cintilografia de perfusão do ventrículo esquerdo, com imagens obtidas após 10 minutos (A) e após 24 horas (B) da injeção de Tálio-201. Observa-se atraso na captação em parede septal (compatível com miocárdio viável) e hipoperfusão persistente, com ausência de captação, em parede inferior (compatível com miocárdio não viável).

Uma das estratégias mais utilizadas para a abordagem de pacientes com disfunção ventricular é mostrada na Figura 2. Pacientes com angina e candidatos à revascularização devem ser submetidos à coronariografia. Na ausência de angina ou quando o quadro clínico é atípico, recomenda-se a estratificação de risco para DAC. Pacientes com risco moderado ou alto devem ser submetidos à coronariografia. Com a identificação de grandes áreas acometidas, os pacientes devem ser submetidos à avaliação não-invasiva, para detecção de viabilidade miocárdica. Se essa avaliação mostrar miocárdio viável, os pacientes devem ser submetidos a revascularização cirúrgica ou angioplastia. Pacientes com baixo risco devem ser tratados clinicamente ou podem ser submetidos à avaliação não-invasiva para detecção de viabilidade.[28]

Pelo exposto, a identificação do miocárdio hibernante, mesmo após o infarto, como mecanismo predominante de disfunção ventricular, desempenha papel-chave na abordagem do paciente com cardiomiopatia isquêmica. Diferentemente daqueles casos em que a disfunção é conseqüência do infarto isolado, a presença de miocárdio viável pode indicar a possibilidade de revascularização miocárdica, com posterior melhora da função e da remodelação ventricular. Já nos pacientes sem miocárdio viável, a abordagem seria semelhante à utilizada para os pacientes com cardiomiopatia dilatada.[2]

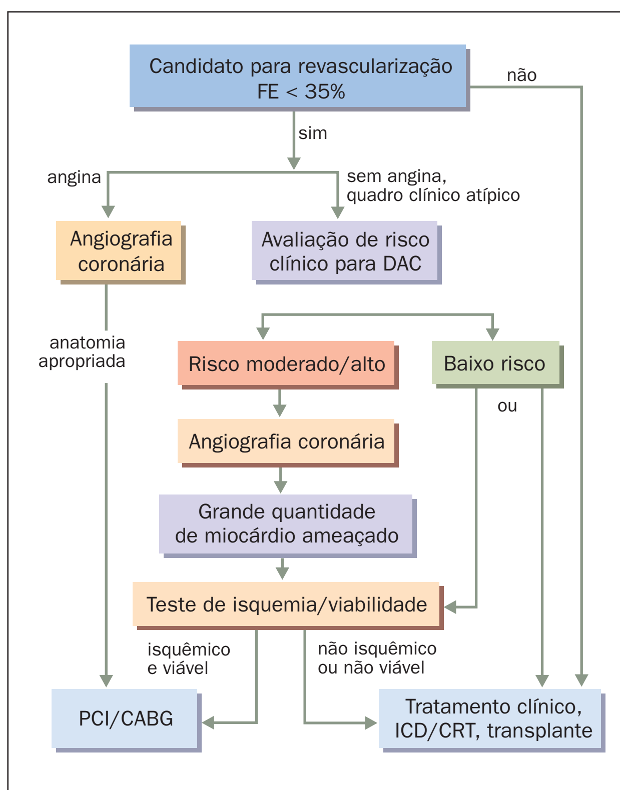


Figura 2. Algoritmo de abordagem para pacientes com disfunção ventricular e suspeita de doença coronária. ICP: angioplastia; CABG: cirurgia de *bypass* de artéria coronária; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Adaptado de Phillips et al.[28]

Resumo

A DAC pode manifestar-se com diferentes formas de apresentação, e a angina estável se constitui na principal característica clínica da doença, apresentando-se como manifestação inicial em 50% dos pacientes. Devemos considerar, entretanto, que existem várias formas de apresentação da DAC, bem como diferentes estágios de gravidade da doença. Assim, a abordagem do paciente com dor torácica deve ser feita seguindo-se as seguintes etapas: classificar a dor torácica (angina típica, atípica ou não-cardíaca), estimar a probabilidade de DAC significativa, avaliar a apresentação clínica da angina (estável ou instável), estimar a graduação da angina (I, II, III e IV, segundo a Sociedade Canadense de Cardiologia), avaliar as condições que podem causar ou exacerbar isquemia (causas cardíacas e não-cardíacas) e, finalmente, estratificar os pacientes com angina considerando o risco de eventos cardiovasculares. Acreditamos que essa estratégia facilita o diagnóstico correto de angina e auxilia na identificação de pacientes com maior probabilidade de apresentar eventos cardiovasculares.

Outro aspecto a ser considerado refere-se ao fato de que a DAC pode estar presente na ausência de angina e, nesses casos, as manifestações clínicas mais comuns serão a isquemia silenciosa e a cardiopatia isquêmica. Considerando que essas doenças apresentam abordagem diagnóstica e tratamento específicos, o médico deve sempre suspeitar de isquemia cardíaca em pacientes com fatores de risco para DAC.

Bibliografia

1. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. (Eds). Harrison's: principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies Inc, 2004; 1434-44.
2. Gersh BL, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1272-352.

3. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort (Letter). J Am Coll Cardiol 1983; 1:574-5.
4. Gibbons RJ, Abrans J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patient with chronic stable angina. http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable.
5. Diretrizes da Doença Coronariana Crônica – Angina Estável. Arq Bras Cardiol 2004; 83:1-44.
6. Nogueira PR, Nogueira CMO, Villafanha DF, Takeushi LF. Angina estável: apresentação e classificação. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13:260-7.
7. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. Boston: Little Brown, 1991; 20.
8. Harris PJ, Behar VS, Conley MJ, et al. The prognostic significance of 50% coronary stenosis in medically treated patients with coronary artery disease. Circulation 1980; 62:240-8.
9. Levine HJ. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. Am Heart J 1980; 100:108-18.
10. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. September 14-15, 1995. J Am Coll Cardiol 1996; 27:957-1047.
11. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. Ann Intern Med 2001; 135:530-47.
12. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979; 300:1350-8.
13. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993; 118:81-90.
14. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981; 64:360-7.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable and non-ST segment elevation myocardial infarction. http://www.acc.org/ clinical/guidelines/unstable/incorporated.
16. Campeau L. Grading of angina pectoris (Letter). Circulation 1976; 54:522-3.
17. Snow V, Barry P, Fihn SD, et al. Evaluation of primary care patients with chronic stable angina: guidelines from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004; 141:57-64.
18. Hubbard BL, et al. Prospective evaluation of a clinical and exercise-test model for the prediction of left main coronary artery disease. Ann Intern Med 1993; 118:81-90.
19. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Circulation 1982; 66:562-8.
20. Weiner DA, McCabe CH, Ryan TJ. Identification of patients with left main and three vessel coronary disease with clinical and exercise variables. Am J Cardiol 1980; 46:21-7.
21. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 3:772-9.
22. Cohn P. Silent myocardial ischemia. Ann Intern Med 1988; 109:312-7.
23. Almeda FQ, Kason TT, Nathan S, Kavinsky CJ. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies. Am J Med 2004; 116:112-8.
24. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, et al. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. J Am Coll Cardiol 2005; 46:567-74.
25. Schultz R, Heusch G. Hibernating myocardium. Heart 2000; 84:587-94.
26. Heusch G, Schultz R, Rahimtoola SH. Myocardial hibernation: a delicate balance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288:H984-99.
27. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans DP. Clinical assessment of myocardial hibernation. Heart 2005; 91:111-7.
28. Phillips HR, O'Connor CM, Rogers J. Revascularization for heart failure. Am Heart J 2007; 153:S65-73.

Capítulo 2

Ecocardiografia sob Estresse

Adriana Cordovil
Ana Clara Tude Rodrigues
Cristiano Vieira Machado
Luiz Eduardo Mastrocolla

Pontos-chave

- O princípio da ecocardiografia sob estresse baseia-se no fato de que a diminuição do fluxo sangüíneo regional causada pela obstrução de uma artéria coronária provoca alterações na contratilidade do miocárdio irrigado por essa artéria.
- As principais modalidades de ecocardiografia sob estresse são o exercício físico em esteira ergométrica ou bicicleta e o uso de agentes farmacológicos, como a dobutamina associada à atropina ou o dipiridamol associado à atropina.
- As principais indicações do método compreendem o diagnóstico de doença arterial coronária, especialmente em pacientes com teste ergométrico duvidoso, inconclusivo, ineficaz ou discordante, com alterações no ECG de repouso que limitem sua interpretação ou com limitação física para realização de teste ergométrico.
- A taxa anual de mortalidade ou infarto em indivíduos com ecocardiograma sob estresse físico negativo para isquemia é de menos de 1%, sendo que em testes farmacológicos essa taxa é um pouco mais alta.
- A infusão de doses baixas de dobutamina aumenta o inotropismo e pode estimular a contratilidade miocárdica, identificando áreas de miocárdio viável.
- O ecocardiograma sob estresse apresenta como limitação uma análise dependente do operador, só permitindo, portanto, a avaliação subjetiva da motilidade regional.

Introdução

O primeiro relato demonstrando alterações de contratilidade miocárdica durante um episódio de isquemia ao ecocardiograma foi descrito em 1975.[1] A partir de então, desenvolveram-se estudos clínicos com isquemia induzida ao esforço[2] e em angina vasoespástica espontânea, empregando-se o ecocardiograma Modo-M.[3] O impacto clínico destas informações tornou-se mais óbvio com a disponibilização do ecocardiograma bidimensional, que permite a exploração de todos os segmentos miocárdicos em tempo real.[4] Hoje, mais de trinta anos depois do primeiro registro, dispõem-se de ecocardiógrafos e de programas computadorizados específicos que permitem obter imagens digitais de ótima qualidade do coração. Atualmente, a ecocardiografia associada ao estresse indutor de isquemia é um método estabelecido e utilizado de forma ampla no diagnóstico de doença arterial coronária.[5]

Princípios e interpretação do teste

Os princípios da ecocardiografia sob estresse baseiam-se no fato de que a diminuição do fluxo sangüíneo regional causada por obstrução de uma artéria coronária provoca alterações na contratilidade do miocárdio irrigado por esta artéria. Estas alterações mecânicas são altamente sensíveis e específicas no diagnóstico de insuficiência coronariana e, de acordo com o modelo da cascata isquêmica, em geral precedem a ocorrência de dor precordial e de alterações eletrocardiográficas[6] induzidas pela isquemia, mas que podem também ser observadas em repouso.

Interpretação

A resposta normal esperada ao estresse é a hipercinesia dos segmentos miocárdicos, e a resposta isquêmica ao estresse é determinada se houver piora da contratilidade miocárdica de um segmento previamente hipocontrátil ou surgimento de novas alterações contráteis

regionais. De acordo com modelo normatizado e reconhecido internacionalmente, o ventrículo esquerdo deve ser dividido em 17 segmentos[7] que são avaliados semi-quantitativamente por meio de um escore de graduação em que o segmento normal recebe nota 1, o hipocinético 2, o acinético 3 e o discinético 4.[8] Soma-se a pontuação de cada segmento e divide-se este valor pelo número de segmentos avaliados, obtendo-se um escore médio representativo da função sistólica ventricular esquerda. O índice menor que 1,6 sugere comprometimento leve e maior que 2,0, importante. Esse escore é estabelecido em repouso e após o estresse para que haja uma comparação entre os dois momentos. As imagens são digitalizadas e capturadas em sistema de tela quádrupla (*quad screen*) para comparação simétrica dos diversos planos de imagens, nos vários momentos ou fases do exame (Figura 1). A resposta global, e não só regional, do ventrículo esquerdo ao agente estressor, assim como seu formato e tamanho, devem ser considerados na interpretação do teste.[9]

Modalidades

As principais modalidades de ecocardiografia sob estresse são o exercício físico ou o uso de agentes farmacológicos (Tabela I).

Exercício físico

A ecocardiografia sob estresse físico é a modalidade de primeira escolha para detecção de doença arterial coronária em pacientes fisicamente capacitados, já que a capacidade física é um importante preditor de eventos.[9] O exercício pode ser realizado em esteira ou bicicleta ergométrica. Quando a esteira ergométrica é utilizada, o paciente é submetido a um teste de esforço máximo, sob protocolos semelhantes àqueles utilizados de forma habitual pela ergometria convencional e as imagens do coração ao ecocardiograma são obtidas pré-esforço e imediatamente após o esforço, o que pode diminuir um pouco a sensibilidade do teste.[10] Entretanto, com a esteira ergométrica são obtidas freqüência cardíaca e carga mais altas do que nas outras modalidades, e é a mais empregada nos Estados Unidos. O emprego do processamento digital das imagens minimiza de modo parcial as dificuldades provocadas pela movimentação intensa do tórax (hiperpnéia). Por outro lado, no teste em bicicleta ergométrica, as imagens ecocardiográficas podem ser obtidas de forma contínua durante o esforço físico, mas nem sempre é possível o paciente atingir freqüências cardíacas máximas superiores àquelas alcançadas com a esteira.[11] Além disso, na prática, pedalar em bicicleta, especialmente na posição supina, é pouco tolerado pelos pacientes, sobretudo idosos.[12] Esta modalidade deve ser preferida quando dados obtidos ao Doppler forem necessários. Em metanálise de estudos de ecocardiografia sob estresse físico, observaram-se sensibilidades entre 84% e 97% e especificidades entre 64% e 100%, dependendo da amostra populacional e do método de esforço utilizado[13] (Tabela II). O estresse físico correlaciona-se melhor com a fisiologia habitual dos pacientes do que os testes farmacológicos, porém é contra-indicado em pacientes com enfermidades ortopédicas, neurológicas, vasculares e em pacientes com capacidade física muito baixa. Além disso, tem a desvantagem de não poder ser utilizado para avaliação de viabilidade miocárdica.

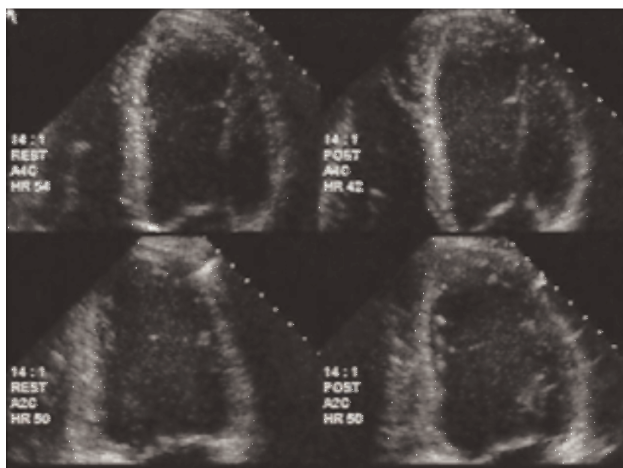


Figura 1. Imagens ecocardiográficas nos cortes apical quatro câmaras e apical duas câmaras obtidas em repouso e no pico do estresse. As imagens em formato digital podem ser comparadas lado a lado e em movimento, facilitando a identificação da isquemia.

Tabela I. Modalidades de ecocardiografia sob estresse

Esforço físico	Farmacológico
bicicleta ergométrica	dobutamina/atropina
esteira ergométrica	dipiridamol/atropina

Tabela II. Estudos demonstrando a acurácia diagnóstica da ecocardiografia sob estresse físico comparada à angiografia coronária

Autores	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Armstrong/1987	123	87	86
Ryan/1988	64	78	100
Sawada/1989	57	86	86
Crouse/1991	228	97	64
Marwick/1992	179	74	88

Estresse farmacológico

A ecocardiografia sob estresse farmacológico proporciona melhor qualidade de imagens, pode ser utilizada para avaliação de viabilidade miocárdica e realizada naqueles pacientes com limitação física.[14,15] Em comparação com o estresse físico, tem a desvantagem de provocar mais efeitos colaterais que na maioria das vezes, porém, são discretos. É realizada com mais freqüência com dobutamina ou com dipiridamol associados à atropina.[16]

Dobutamina

A dobutamina é uma droga β-agonista que tem efeito inotrópico positivo, e que em doses altas provoca aumento do consumo de oxigênio devido ao aumento da freqüência cardíaca e da pressão arterial e, por conseguinte, do duplo-produto, podendo levar à instalação de isquemia. Em doses baixas, quando o efeito inotrópico é maior que o cronotrópico (até 10 e 20 ucg/kg/min), o fármaco é utilizado para avaliação de viabilidade miocárdica, e em doses maiores, 40 a 50 ucg/kg/min associada ou não à atropina (esta em dose de até 2 mg), é utilizada como indutor de isquemia. O teste é bem tolerado apesar de observarem-se arritmias supraventriculares e ventriculares em aproximadamente 30% dos casos que, entretanto, não impedem a realização do teste e cursam, na maioria das vezes, sem repercussão hemodinâmica.[17] Crise hipertensiva pode ocorrer sobretudo em pacientes que utilizam drogas β-bloqueadoras de forma rotineira. Por esse motivo, aconselha-se que para diagnóstico de doença arterial coronariana estas sejam suspensas desde que possível. Se a presença de coronariopatia for conhecida e o objetivo do exame for avaliação terapêutica, o β-bloqueador deve ser mantido.[9] Com menos freqüência, observa-se hipotensão devido à reação vagal paradoxal deflagrada pela droga. Raramente os efeitos colaterais da dobutamina não são revertidos com a interrupção imediata da medicação e a administração venosa de β-bloqueador, em geral o metoprolol.

Dipiridamol

O dipiridamol é uma droga que dilata as artérias coronárias e sistêmicas devido à inibição da captação celular de adenosina. Apesar de ter sido desenvolvido para o tratamento da insuficiência coronariana, observou-se que em altas doses poderia ocorrer um mecanismo chamado "roubo de fluxo", que consiste em vasodilatação da rede coronariana normal com conseqüente diminuição do fluxo nos territórios irrigados por artérias obstruídas ou por colaterais. Em conseqüência, ao ecocardiograma observam-se alterações de contratilidade miocárdica nestes territórios.[5]

Em relação à dobutamina, o dipiridamol exerce menor influência sobre o aumento do inotropismo e da freqüência cardíaca e sobre a redução da pressão arterial. Também é utilizado em associação à atropina (até 2 mg). No fim do exame, reverte-se o efeito do dipiridamol com aminofilina endovenosa. Por isso, medicamentos à base de xantinas, café, chá preto, chocolate e banana e bebidas do tipo cola são proibidos no mínimo 24 horas antes do exame. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaléia e rubor facial, que raramente provocam a interrupção do teste. Arritmias e alterações pressóricas significativas são raras.[15]

Atropina

A atropina é uma droga que inibe a atividade parassimpática e é utilizada em associação à dobutamina ou ao dipiridamol para potencializar o efeito destas e aumentar a sensibilidade do teste.[16] Em geral, é infundida após o término da infusão do dipiridamol na dose de até 2 mg. O momento da infusão de atropina em associação à dobutamina tem variado entre protocolos clássicos, que a utilizam no final da infusão de 40 ucg/kg/min de dobutamina,[14] e protocolos mais recentes, que sugerem sua infusão mais precocemente, a partir dos 20 ucg/kg/min de dobutamina.[18] Não deve ser utilizada em pacientes prostáticos e em pacientes com glaucoma de ângulo fechado.

A escolha da modalidade de estresse farmacológico deve ser baseada nas indicações e contra-indicações para cada teste (Tabelas III, IV e V).

Tabela III. Indicações de ecocardiografia sob estresse na pesquisa de doença arterial coronária
Teste ergométrico duvidoso, inconclusivo, ineficaz (alterações de ST, BRE, mulheres)
Avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca (vascular)
Avaliação funcional de lesões coronarianas previamente conhecidas
Avaliação de viabilidade miocárdica para decisão terapêutica
Avaliação pós-infarto, angioplastia ou revascularização miocárdica
Estratificação de risco pós-infarto

Tabela IV. Contra-indicações gerais para ecocardiografia sob estresse
Janela acústica limitada ao ecocardiograma de repouso
Pacientes clinicamente instáveis: angina instável, insuficiência cardíaca ou sem condições clínicas para o teste
Pós-infarto recente (menos de uma semana)
Dissecção, aneurisma de aorta e pseudoaneurisma do ventrículo esquerdo.
Trombo intracardíaco móvel
Derrame pericárdico moderado a importante

Tabela V. Contra-indicações específicas para as modalidades de estresse

Dobutamina	Dipiridamol	Atropina
Hipertensão arterial não controlada	DPOC, broncoespasmo	Glaucoma de ângulo fechado
Arritmias ventriculares graves	Bloqueio atrioventricular no ECG	Prostatismo
Estenose aórtica ou obstrução subaórtica graves	Uso de xantinas, café, chocolate, banana	

Indicações

As principais indicações da ecocardiografia sob estresse farmacológico compreendem: diagnóstico de doença arterial coronária, em especial em pacientes com teste ergométrico duvidoso, inconclusivo, ineficaz ou discordante da clínica; em pacientes com alterações no eletrocardiograma de repouso que dificultam a interpretação (bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda, alterações no segmento ST, uso de medicações como estrógenos e digitálicos) ou em pacientes do sexo feminino; pacientes com limitação física para realização de teste ergométrico devido à enfermidades ortopédicas, neurológicas, vasculares ou debilidade física. A ecocardiografia sob estresse farmacológico também é com freqüência utilizada na avaliação pré-operatória de cirurgias não-cardíacas, especialmente as cirurgias vasculares para insuficiência vascular periférica e aneurisma de aorta abdominal.[19] O método ainda pode ser utilizado na avaliação de pacientes com doença arterial coronária conhecida para avaliação funcional da lesão: pacientes com lesões não significativas observadas em angiografia prévia apresentando dor precordial de causa duvidosa podem ser submetidos ao teste.

A sensibilidade, a especificidade e a acurácia diagnóstica da ecocardiografia sob estresse variam dependendo da modalidade de estresse utilizada, do número de vasos arteriais acometidos pela doença e do grau de acometimento de cada um deles, da probabilidade pré-teste para doença arterial coronária da população estudada e da experiência do ecocardiografista.[20] Em metanálise de estudos com dobutamina-atropina, observou-se sensibilidade de 80%, especificidade de 84% e acurácia de 81% para pacientes com obstruções arteriais significativas.[14] No mesmo estudo, a sensibilidade variou dependendo do número de artérias comprometidas: 92% para triarteriais, 86% para biarteriais e 74% para uniarteriais. Em outro estudo comparando dipiridamol com dobutamina, observou-se sensibilidade do dipiridamol associado à atropina um pouco menor (82%) do que a encontrada com dobutamina-atropina (84%) e especificidade um pouco maior para a primeira droga (94%) do que para a segunda, mas sem diferença estatística significativa em ambos os casos[16] (Tabela VI). A acurácia do teste também tem sido descrita como elevada em populações especiais, como mulheres.[20]

Estudos com dobutamina-atropina em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda ou marca-passo mostraram discreta queda na sensibilidade, sem perda da especificidade.[21-23]

Tabela VI. Estudos demonstrando acurácia da ecocardiografia sob estresse farmacológico comparada à angiografia coronária

	Dipridamol/Atropina	Dobutamina/Atropina
Geleijnse/1997		
Sensibilidade	–	80%
Especificidade	–	84%
Pingitore/1996		
Sensibilidade	82%	84%
Especificidade	94%	89%

Prognóstico

Os valores prognósticos da ecocardiografia sob estresse em pacientes com suspeita de doença coronariana[24] e na estratificação de risco pós-infarto estão bem estabelecidos.[25] Testes negativos para isquemia em geral asseguram índices baixíssimos de eventos cardíacos em todos os subgrupos de pacientes, com valor preditivo negativo em torno de 84% e sobrevida livre de eventos em acompanhamentos por períodos variáveis, em torno de 94%. A taxa anual de morte ou infarto do miocárdio em indivíduos com ecocardiograma sob estresse físico negativo para isquemia é de menos de 1%.* Indivíduos com ecocardiogramas sob estresse farmacológico normais apresentam taxa de evento um pouco mais alta. Esta diferença se deve ao fato de que indivíduos inaptos ao exercício físico e que se submetem ao teste farmacológico já apresentam maior risco, são mais idosos e com mais comorbidades.[9] Testes positivos para isquemia estão associados a pior prognóstico, com evoluções complicadas por infarto agudo ou morte. Estudos demonstraram que pacientes com infarto do miocárdio não complicado e com estresse negativo para isquemia têm mortalidade de 2% em um ano, enquanto pacientes com disfunção moderada do ventrículo esquerdo e teste isquêmico apresentaram mortalidade de 11% no mesmo período[24,25] (Figura 2).

Entretanto, avaliação da positividade para isquemia deve ser feita com cautela. Devem ser considerados o tempo de aparecimento de isquemia durante o exame

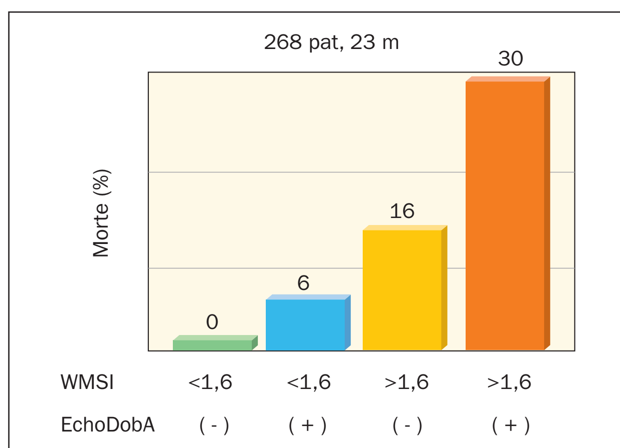


Figura 2. Prognóstico de pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse com dipiridamol após infarto recente: o resultado positivo para isquemia associado à disfunção ventricular (WMSI >1,6) aumenta o risco de morte, em seguimento de 14 meses. Adaptado de Picano.[5] WMSI = índice de escore de motilidade miocárdica.

(dose de medicação ou momento do protocolo), a extensão e a severidade da isquemia (número de segmentos acometidos e grau de severidade). Ainda deve ser considerado se a isquemia ocorreu em segmentos irrigados por coronárias diversas, se houve alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas associadas, além da avaliação global da função ventricular esquerda no repouso e no pico da infusão. A ocorrência de dilatação do ventrículo esquerdo na fase de máximo estímulo farmacológico, refletindo um maior volume sistólico final, é um marcador de bastante significado na detecção de isquemia instalada e da sua magnitude. Obviamente, quanto mais precoce a isquemia (FC < 120 bpm), maior a sua extensão e severidade, quanto mais prolongada e quanto pior a função ventricular esquerda, pior o prognóstico. Observou-se, em estudo com acompanhamento de 300 mulheres submetidas à ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina, que o valor preditivo negativo do teste foi excelente em acompanhamento de 5 anos, mas que a ocorrência ou não de eventos cardíacos em pacientes com testes positivos dependeu sobretudo da extensão e severidade da isquemia.[26] A ecocardiografia sob estresse têm sido utilizada de maneira eficaz na estratificação de risco em idoso, diabéticos, no pré-operatório de cirurgia não cardíaca e após revascularização miocárdica.[9]

Viabilidade miocárdica

A utilidade da ecocardiografia sob estresse na pesquisa de viabilidade miocárdica já foi bem demonstrada.[27] A infusão de doses baixas de dobutamina aumenta o inotropismo e pode estimular a contratilidade de miocárdio "viável", que em exame ecocardiográfico convencional pode não ser identificado. Portanto, é possível diferenciar miocárdio acinético necrótico (infarto sem reperfusão) de miocárdio acinético viável (miocárdio hibernado ou atordoado). O comportamento do miocárdio não viável à infusão de dobutamina não muda, caracterizando uma área cicatricial e correspondendo à área de fibrose no estudo anatomopatológico. Os pacientes com maior indicação para a realização da ecocardiografia sob estresse farmacológico para a pesquisa de viabilidade miocárdica são aqueles que têm disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma de repouso em decorrência de áreas de acinesia, e para os quais a opção pelo tratamento cirúrgico é duvidosa. Os que mais se beneficiam são os que têm fração de ejeção ventricular esquerda baixa ao repouso, apresentam resposta bifásica ao ecocardiograma sob estresse, isto é, viabilidade e isquemia, e são submetidos à revascularização miocárdica (Figura 3). Estudos têm demonstrado que pacientes que apresentam resposta bifásica e são submetidos a tratamento clínico têm alta incidência de eventos isquêmicos.[28,29]

O miocárdio é considerado viável quando há melhora de no mínimo quatro segmentos, ou 20% do miocárdio. Em estudo recente, 30% de 118 pacientes com função ventricular esquerda diminuída em grau importante submetidos à revascularização miocárdica não tiveram melhora significativa da fração de ejeção após a cirurgia apesar de terem apresentado viabilidade miocárdica ao ecocardiograma sob estresse com dobutamina realizado previamente. Os autores observaram que estes pacientes tinham volume sistólico final do ventrículo esquerdo > 140 ml, que foi o índice mais sensível e específico para predizer ausência de recuperação da função global após a cirurgia.[31]

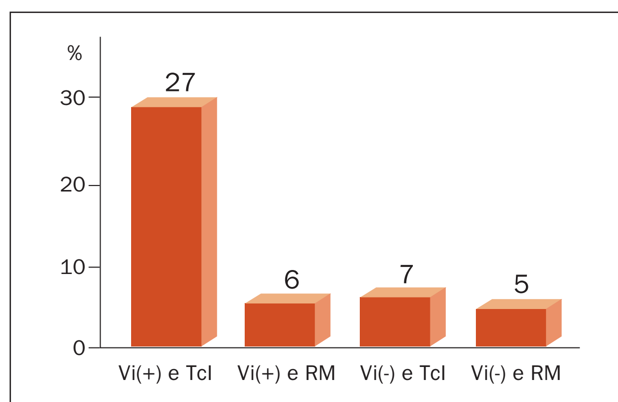


Figura 3. Freqüência de eventos anual (%) em pacientes com miocárdio viável e não viável tratados clinicamente (Tcl) ou com revascularização miocárdica (RM). Adaptado de Iskander e Iskandrian.[30]

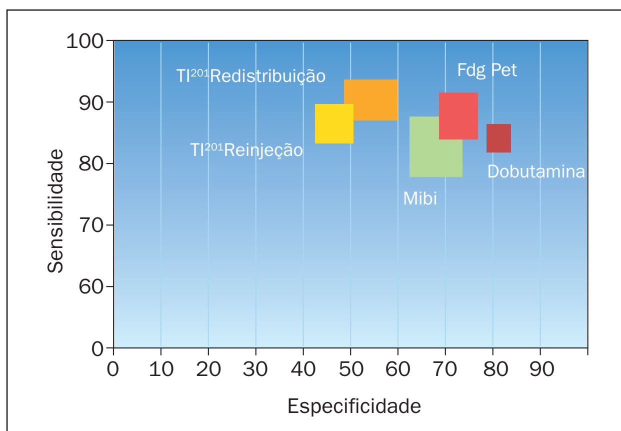


Figura 4. Em comparação a outros métodos diagnósticos para presença de viabilidade miocárdica, a ecocardiografia sob estresse apresenta sensibilidade discretamente menor e especificidade discretamente maior. Adaptado de Bax et al.[28]

Em outros estudos, a sensibilidade e a especificidade para identificação de miocárdio viável pela dobutamina foram estimadas em 80%. Quando comparada à cintilografia com tálio e à tomografia por emissão de pósitrons, houve boa acurácia sendo mais específica mas menos sensível do que o teste com tálio[27-29] (Figura 4).

Segurança

Como já discutido, as arritmias relativamente freqüentes provocadas pela dobutamina são revertidas em geral com a interrupção da droga e a administração endovenosa de β-bloqueador.

Recentemente, em um estudo multicêntrico internacional envolvendo 71 laboratórios de ecocardiografia e quase 86 mil exames sob estresse, ocorreram eventos com risco de morte na proporção de 1:6.574 para o esforço físico, 1:1.294 para o dipiridamol e 1:557 para a dobutamina. Foram registrados cinco óbitos, que correspondem a uma proporção menor que 1:10.000.[32] Estudo prévio com dobutamina mostrou a mesma proporção: dez eventos graves (um infarto e nove arritmias malignas) em 4.000 pacientes (1:500, aproximadamente).[17]

Perspectivas

Apesar de suas vantagens, o ecocardiograma sob estresse ainda apresenta uma limitação importante: a sua análise é extremamente dependente do operador, só permitindo, portanto, a avaliação subjetiva da motilidade regional. Nos últimos anos, com o avanço da tecnologia e o desenvolvimento de *softwares* apropriados, o estudo ecocardiográfico das velocidades sistólica e diastólica do miocárdio tornou-se possível por meio da avaliação pela técnica do Doppler tecidual e das variantes dele derivadas (tissue tracking, strain e strain-rate e, mais recentemente, o speckle tracking). As informações podem ser obtidas não só no estudo em repouso, como também em condições potencialmente indutoras de isquemia (exercício e medicações). Embora possam ser aplicados no estudo da função radial (planos transversais), a sua maior aplicação se faz na avaliação da função longitudinal, utilizando os planos apicais. O componente sistólico (onda s) tem demonstrado guardar boa correlação com parâmetros tradicionais de função sistólica como a fração de ejeção[35] e a derivada dP/dT,[36] e o não aumento do valor da onda s durante a fase de máximo estresse pode estar associado a doença coronariana subjacente podendo, desta maneira, comportar-se como marcador precoce de isquemia.[37,38] Estudos multicêntricos têm atribuído valor diagnóstico adicional ao uso das velocidades regionais quando se utiliza o ecocardiograma com dobutamina para o diagnóstico de doença da artéria coronária.[39] Isto permite uma avaliação quantitativa do exame em relação à avaliação subjetiva convencional. Não só os valores isolados das velocidades como também a análise do comportamento da já bem conhecida relação E/E' durante o esforço podem ser entendidos como preditor de coronariopatia subjacente.[40]

A ecocardiografia tridimensional, embora ainda esteja em fase de expansão como recurso diagnóstico na prática clínica, também já demonstrou em alguns estudos ter a sua utilização possível durante os exames sob estresse, seja este farmacológico ou sob esforço físico, com bons níveis de sensibilidade e especificidade e com boa correlação com os resultados obtidos pela ecocardiografia bidimensional nestes mesmos pacientes.[41]

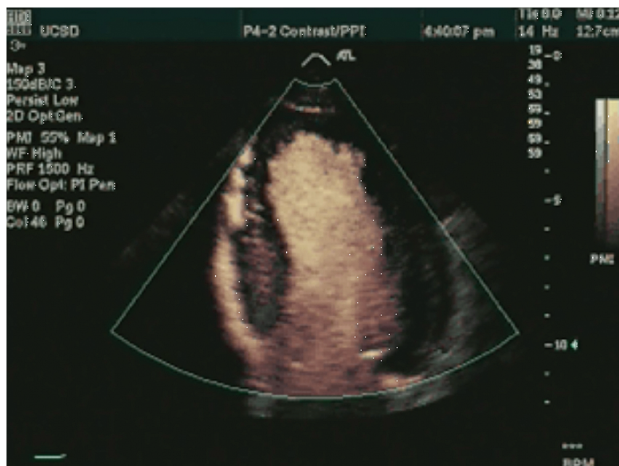


Figura 5. Imagem em plano apical quatro câmaras mostrando opacificação da cavidade ventricular esquerda pelo contraste de microbolhas, melhorando a definição de seus bordos.

Finalmente, a administração de contrastes com microbolhas de últimas gerações infundidos perifericamente tem sido utilizada para o melhor delineamento dos bordos endocárdicos, realçando a definição da imagem por opacificação das cavidades esquerdas[33] e, desta maneira, otimizando a avaliação da contratilidade miocárdica segmentar. Estudos com a finalidade de demonstrar a possibilidade do seu uso para avaliação concomitante da perfusão também têm sido realizados[3] (Figura 5). No entanto, alguns fatores, como custo, disponibilidade e parâmetros técnicos de processamento e análise das imagens obtidas, ainda são limitantes para uma maior aplicabilidade deste recurso no nosso meio.

Resumo

A ecocardiografia sob estresse é um método estabelecido para o diagnóstico por imagem de isquemia miocárdica. O método baseia-se no princípio de que a redução de fluxo regional sob estresse provocado pela obstrução significativa de uma artéria coronária provoca alterações de contratilidade regional que são detectadas pelo ecocardiograma. Enquanto a resposta normal esperada é a de hipercinesia de segmentos miocárdicos, na isquemia ocorre piora da contratilidade com hipocinesia ou acinesia do território acometido. As imagens podem ser obtidas a partir de exercício físico ou por estresse farmacológico. No primeiro caso, pode-se utilizar a esteira ergométrica, com diminuição da sensibilidade do teste, ou bicicleta em que as imagens podem ser obtidas continuamente durante o esforço. Com o estresse físico, obtém-se sensibilidades de 84% a 97% com especificidade de 64% a 100%. Já o estresse farmacológico pode ser obtido com doses crescentes de dobutamina até 50 ucg/kg/min ou dipiridamol endovenoso, complementando-se o exame com atropina quando necessário. As imagens obtidas com isso têm melhor qualidade e o método pode ser empregado em pacientes com limitação ao exercício, porém com a desvantagem de provocar maiores efeitos colaterais. Metanálise do método com dobutamina mostrou sensibilidade de 80% e especificidade de 84%. As principais indicações do método compreendem o diagnóstico de isquemia e de viabilidade miocárdica, sobretudo em pacientes com testes de esforço prévios duvidosos, não interpretáveis pelo ECG de repouso ou em pacientes que não podem ser submetidos ao esforço físico. A viabilidade por ecocardiografia sob estresse pode ser obtida a partir da infusão de baixas doses de dobutamina, com o aumento de inotropismo de segmentos previamente acinéticos ao repouso, sendo considerado miocárdio viável quando há melhora de no mínimo 4 segmentos ou 20% do miocárdio. O valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse está bem estabelecido e um exame negativo indica sobrevida livre de eventos em períodos de acompanhamento variáveis de até 94%. Apesar de ainda considerado um exame muito operador-dependente, as perspectivas para o método são muito promissoras devido a novos softwares de análise, à avaliação do Doppler tecidual sob estresse, ao exame tridimensional e ao desenvolvimento de novos contrastes.

Bibliografia

1. Widlansky S, McHenry PL, Corya BC, et al. Coronary angiographic, echocardiographic and electrocardiographic studies on a patient with variant angina due to a coronary artery spasm. Am Heart J 1975; 90: 631-5.
2. Sugishita Y, Koshi S, Matsudo M, et al. Dissociation between regional myocardial disfunction and ECG changes during myocardial ischemia induced by exercise with angina pectoris. Am Heart J 1984;106: 1-8.
3. Distante A, Rovai D, Picano E, et al. Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prizmetal's angina: na M-mode echocardiographic study. Am Heart J 1984;107: 465-70.
4. Wann LS, Faris JV, Childress RH, et al. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. Circulation 1979; 60: 1300-8.
5. Picano E. Stress echocardiography. 3.ed. Ed. Springer, 1997.
6. Upton MK, Rerich SK, Newman G. Detection abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST segment depression. Circulation 1980;62:341.
7. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105:539-42.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-67.
9. Pellika PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl C, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20 (9):1021-41.
10. Crouse LJ, Kramer PH. Stress echocardiography: technical considerations. Prog Cardiovasc Dis 2001; 43: 303-14.
11. Gottdiener JS. Overview of stress echocardiography: uses, advantages and limitations. Prog Cardiovasc Dis 2001;43: 315-34.
12. Arruda AM, Das MK, Roger VL, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 2.632 patients ≥ 65 years of age. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1036-41.
13. Marcovitz PA. Exercise echocardiography: Stress testing in the initial diagnosis of coronary artery disease and in patients with prior revascularization or myocardial infarction. In: Otto CM (ed). The practice of clinical echocardiography. Philadelphia: WB Saunders, 1997. 217-36.

14. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR, et al. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 1997; 30:595-606.
15. Picano E, Ostojic M, Sicari R, et al. On behalf of the EPIC (Echo Persantine International Cooperative) study group. Eur Heart J 1997; 18: D16-D23.
16. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. Echo Persantine (EPIC) and Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1164-70.
17. Mathias W Jr, Arruda A, Santos FC, et al. Safety of dobutamine –atropine stress echocardiography: a prospective exeperience of 4033 consecutive patients. Am Soc Echocardiogr 1999; 12:785-91.
18. Tsutui JM, Osorio AF, Lario FA, et al. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. Am J Cardiol 2004; 94: 1367-72.
19. Poldermans D, Bax J, Thomson IR, et al. Role of dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk assessment before major vascular surgery. Echocardiography 2000; 17: 79-91.
20. Yeleti R, Dalli A, Brenneman P. Accuracy of dobutamine stress echocardiography for the prediction of coronary artery disease in a large unselected female patient population. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 356A.
21. Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, et al. Usefulness of limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. Eur Heart J 2000;21: 1666-73.
22. Smart SC, Knickelbine T, Malik F, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Circulation 2000; 101: 258-63.
23. Ciaroni S, Bloch A, Albrecht L, et al. Diagnosis of coronary artery disease in patients with permanent cardiac pacemaker by dobutamine stress echocardiography or exercise thallium-201 myocardial tomography. Echocardiography 2000; 17: 675-9.
24. Pingitore A ,Picano E, Varga A, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. EPIC and EDIC study groups. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1769-77.
25. Sicari R, Landi P, Picano E, et al. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. Eur Heart J 2002; 23: 1030-7.
26. Cordovil A, Mathias Jr W, Andrade JL, et al. Role of dobutamine-atropine stress echocardiography in prognostic evaluation of 300 women. Echocardiography 2004; 21: 113-8.
27. Sawada S. Dobutamine echocardiography for detection of viable myocardium in ischemic cardiomyopathy. Echocardiography 2000; 17; 69-77.
28. Bax J, Poldermans D, Elhendy A, et al. Assessment of viability in heart failure. A meta-analysis of dobutamine echo and scintigraphic studies. Eur Heart J 2001; 22: S-690.
29. Pitt M, Lewis ME, Bonser RS et al. Coronary artery surgery for ischemic heart failure: risks, benefits, and the importance of assessment of myocardial viability. Prog Cardiovasc Dis 2001; 43: 373-86.
30. Iskander S, Iskandrian M. Prognostic utility of myocardial viability assessment. Am J Cardiol 1999; 83: 696-702.
31. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzelo V, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 385-90.
32. Varga A, Picano E, Rodrigues MA, et al. International stress echo compilation registry: final results. Eur Heart J 2001; 22: 115.
33. Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, et al. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. Echocardiography 2002; 19: 109-14.
34. Porter TR, Xie F, Kilzer K, et al. Detection of myocardium perfusion abnormalities during dobutamine and adenosine stress echocardiography with transient myocardial contrast imaging after minute quantities of intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 779-86.
35. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81:609-14.
36. Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: Comparison with the peak dp/dt of the left ventricular pressure curve. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11:442-9.
37. Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Bijnens B, De Scheerder I, Sutherland GR. Acute changes in systolic and diastolic events during clinical coronary angioplasty: a comparison of regional velocity, strain-rate and strain measurement. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:1-12.
38. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001; 37:726-30.
39. Madler CF, Payne N, Wilkenshoff U, et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. Eur Heart J 2003; 24:1584-94.
40. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick T. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1891-900.
41. Ahmad M, Xie T, McCulloch M, Abreo G, Runge M. Real-time Three-dimensional dobutamine sress echocardiography in assessment of ischemia: Comparison with two-dimensional dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1.
42. Diretriz SBC: Campo Filho, O et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. Arq Bras Cardiol. 2004;82(supl II),11-34.

Capítulo 3

Tratamento Medicamentoso da Doença Arterial Coronária Crônica

Antonio Carlos C. Carvalho
Paulo Cesar G. D. Campos
Luiz Antonio Machado César

Pontos-chave

- No Brasil, estima-se que 900 mil pacientes apresentem angina de peito, com aproximadamente 18 mil novos casos ao ano.
- O tratamento abrangente de DAC e angina estável crônica deve compreender: identificação e tratamento de doenças associadas, redução dos fatores de risco, aplicação de medidas não-farmacológicas, tratamento clínico medicamentoso e revascularização.
- Há dois objetivos fundamentais no tratamento da DAC: prevenção do infarto do miocárdio e redução de mortalidade; e redução de sintomas.
- DAC é a maior causa de morbidade e mortalidade em mulheres com idade superior a cinqüenta anos. Atualmente, não se recomenda o início de reposição hormonal para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa.
- O aconselhamento de atividade física, lazer, alimentação saudável e peso adequado é extremamente importante para o paciente cardiopata.
- Os β-bloqueadores estão indicados indefinidamente em todos os doentes com DAC, infarto prévio, disfunção ventricular e sempre que houver insuficiência cardíaca compensada.
- Os agentes I-ECA, iniciada nas primeiras 24 horas até dezesseis dias pós-infarto agudo do miocárdio resultam em limitação da dilatação ventricular, aumento da fração de ejeção e melhora da sobrevida.
- A melhora do perfil hemodinâmico, da perfusão subendocárdica e a estabilização das placas ateroscleróticas compõem o racional para a extensão do uso de agentes I-ECA para todos os doentes com DAC.
- Em pacientes com angina estável de esforço, os nitratos melhoram a tolerância ao exercício e aumentam o tempo para início da angina.
- Recomenda-se revascularização do miocárdio com intervenção percutânea coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica aos pacientes com indícios clínicos e/ou anatômicos de risco muito elevado, nos quais o tratamento clínico isolado seja desfavorável.

Introdução

O número de pacientes acometidos por doença arterial coronária (DAC) cresce progressivamente em todo o mundo, em razão de maior sobrevida após o tratamento dos quadros isquêmicos agudos (no Brasil, isso é confirmado por uma tendência de redução de óbitos por DAC isquêmica[1]) e do maior número de diagnósticos realizados, bem como em razão da grande prevalência de fatores de risco e situações específicas, como a maior participação da mulher na economia (com os riscos e estresses decorrentes) e o maior número de idosos na população em geral.

Nos Estados Unidos, há uma estimativa de que seis a doze milhões de indivíduos sofram de angina.[2-4] No Brasil, estima-se que 900 mil pacientes apresentem angina de peito, com aproximadamente 18 mil novos casos ao ano. Os principais fatores que regulam o equilíbrio entre oferta e demanda do oxigênio miocárdico estão expostos na Figura 1.

O tratamento abrangente de DAC e angina estável crônica deve compreender cinco aspectos principais:[3,5] identificação e tratamento de doenças associadas que podem precipitar ou agravar o quadro de angina; redução dos fatores de risco para DAC; aplicação de medi-

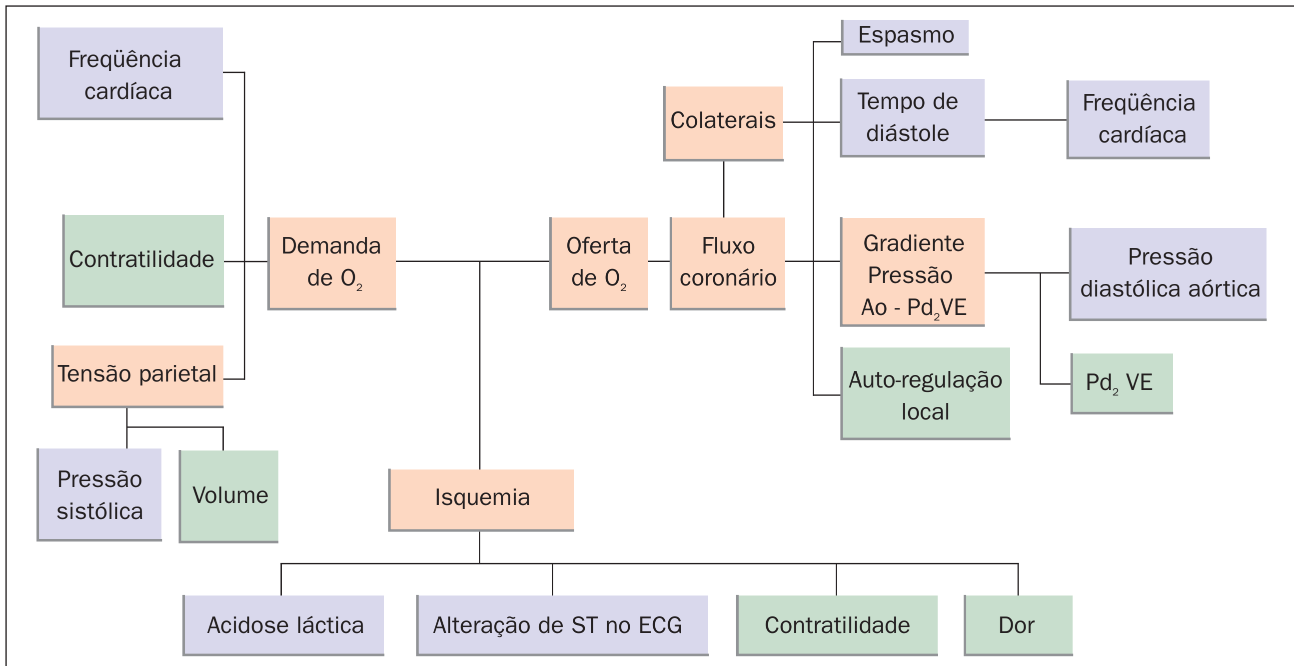


Figura 1. Fatores importantes no equilíbrio oferta-demanda de oxigênio miocárdico (modificado de Braunwald et al.[3]).

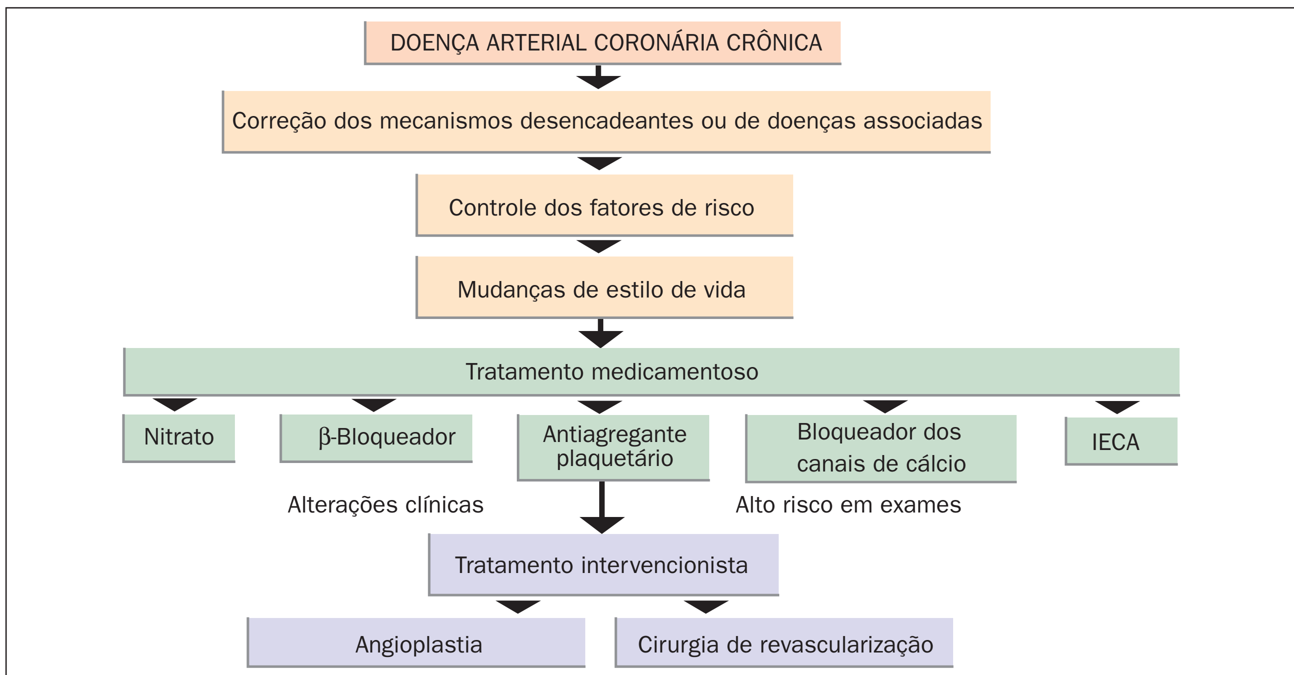


Figura 2. Algoritmo para acompanhamento e tratamento da doença coronária crônica estável (modificado de Herrmann e Stefanini[5]).

das não-farmacológicas, especialmente alterações de estilo de vida; tratamento clínico medicamentoso e revascularização por cateter via percutânea e/ou cirurgia de revascularização miocárdica (Figura 2).

Após a análise de todos esses aspectos, devemos tentar atingir dois objetivos fundamentais no tratamento da DAC: 1) prevenção do infarto do miocárdio e redução de mortalidade; e 2) redução de sintomas e da ocorrência de isquemia miocárdica, resultando em melhor qualidade de vida.[4,6]

Este capítulo destina-se a uma revisão geral do tratamento clínico medicamentoso de DAC crônica à luz das

recentes diretrizes nacionais e internacionais. Abordaremos muito brevemente, apenas para mencionar, alguns aspectos não-medicamentosos que são absolutamente indissociáveis da terapêutica clínica e que contribuem não só para melhor eficácia dos medicamentos, como também para diminuir significativamente eventos em DAC aguda e crônica. Eles serão abordados adequadamente em outros capítulos do livro. Fica também cada vez mais clara a importância de efeitos antiinflamatórios (que talvez sejam responsáveis por parte de seu sucesso) de agentes terapêuticos como Aspirina®, estatinas e inibidores de ECA, também abordado em outros capítulos.

Tratamento de doenças associadas

Várias comorbidades podem aumentar o consumo de oxigênio ou reduzir a sua oferta, como anemia, obesidade, tireotoxicose, febre, infecções e taquicardia. Agentes como anfetaminas e isoproterenol aumentam a demanda miocárdica de oxigênio e a cocaína pode causar espasmo coronário e síndromes isquêmicas agudas. Insuficiência cardíaca congestiva, estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica podem contribuir para aumentar a freqüência e a gravidade da angina. Identificação correta e tratamento apropriado dessas condições são passos críticos no tratamento do doente com DAC.[3-5]

Redução dos fatores de risco para DAC

Hipertensão

Inúmeros estudos de observação e epidemiológicos indicam uma relação contínua e progressiva de risco entre hipertensão arterial e risco cardiovascular.[7-9]

Estudos e metanálises confirmaram os efeitos benéficos do tratamento da hipertensão leve e moderada e da hipertensão em idosos em relação ao risco cardiovascular.[10,11] Recomendações específicas do tratamento da hipertensão serão discutidas em outros capítulos deste livro. Os níveis pressóricos recomendados são de valores < 140/90 mmHg e 130/80 mmHg ou menos, em pacientes com diabete, doença renal crônica ou doença arterial coronária.[4] O tratamento inicia-se com medidas não-medicamentosas, que incluem dieta, exercício e mudanças no estilo de vida. Quando o tratamento medicamentoso torna-se necessário, β-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, I-ECA e diuréticos apresentam-se como opções medicamentosas.

Por fim, é preciso enfatizar que o risco da hipertensão não pode ser analisado isoladamente. Ele está relacionado à magnitude e à coexistência de outros fatores de risco, como dislipidemia, diabete e tabagismo.[12]A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a resposta cardíaca à sobrecarga pressórica e/ou volumétrica crônica, e sua prevalência e incidência elevam-se de acordo com a progressão dos níveis de pressão arterial.[4,13] Estudos epidemiológicos têm implicado HVE como fator de risco para o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e morte súbita.[12,13] Estudos são necessários para estabelecimento definitivo dos benefícios da regressão da HVE, mas até o momento não há estudos de regressão de HVE em pacientes com angina crônica estável.[4]

Dieta e modificações de estilo de vida

Alterações no estilo de vida, atividade física regular e orientação e tratamento dietético devem ser iniciadas antes ou em associação com terapêutica medicamentosa. Dieta com redução de teor de sódio e alimentação rica em frutas e vegetais com conseqüente obtenção e manutenção do peso corporal ideal são particularmente importantes em pacientes com outros riscos, e especialmente em obesos e auxiliam no controle de anormalidades lipídicas, diabete e hiperinsulinemia.[4,8,14]

Tabagismo

O tabagismo permanece como um dos mais graves fatores para o desenvolvimento de DAC em todos os grupos etários, com registros de eventos cardíacos em pacientes fumantes jovens, principalmente entre as mulheres.[12,15] Além disso, o tabagismo agrava outros fatores de risco para DAC. A cessação do fumo diminui o risco de eventos isquêmicos adversos em doentes com DAC conhecida.[15] Em pacientes com cirurgia de revascularização miocárdica, a interrupção do tabagismo tem sido capaz de resultar em reduções substanciais de morbidade e mortalidade cardiovascular.[16] A diretriz norte-americana de 2007[4] recomenda a cessação do tabagismo domiciliar e no trabalho, assim como evitar o tabagismo passivo. O encaminhamento para programas de terapia com ou sem agentes farmacológicos também é recomendado. A cessação do tabagismo é uma das mais eficazes e menos dispendiosas medidas na prevenção da progressão da aterosclerose em vasos nativos e enxertos coronários.[3]

Tratamento das dislipidemias

A redução dos níveis séricos de colesterol, seja por dieta, exercício, perda ou manutenção de peso ideal e/ou por medicamentos, tem sido responsável por significativa redução na incidência de eventos clínicos coronários. Inúmeros estudos têm demonstrado redução da incidência de infarto e morte sem influenciar o risco de morte por causas não-cardiovasculares. Estudos angiográficos demonstram efeito muito modesto da terapêutica hipolipemiante em relação ao grau de obstrução coronária, mas a redução de eventos é muito expressiva. Vários estudos têm demonstrado os chamados efeitos pleiotrópicos das estatinas: melhora de função endotelial, redução dos níveis circulantes de proteína C-reativa, diminuição de trombogenicidade etc. Esses achados podem explicar a

redução dos eventos coronários apesar da mínima regressão anatômica das obstruções coronárias.

Resultados de estudos de prevenção secundária também fornecem evidências convincentes de que efetiva redução de níveis lipídicos resulta em melhora significativa de sobrevida em pacientes com DAC.[17-20] Diretrizes nacionais[6] e internacionais[4] preconizam o uso de terapêutica hipolipemiante para todos os doentes com DAC estabelecida, tendo como objetivo um nível de LDL < 100 mg/dl e níveis < 70 mg/dl em casos de alto risco. Altas doses de vastatinas devem ser prescritas para atingir tais metas. Na impossibilidade de se atingir essas metas e/ou na presença de intolerância a altas doses de vastatinas, a diretriz norte-americana de 2007[4] recomenda que pelo menos uma redução de 50% dos níveis prévios de LDL seja alcançada. Baixos níveis de HDL associam-se a obesidade, hipertrigliceridemia e resistência a insulina (síndrome metabólica), e o tratamento desses pacientes deve enfatizar dieta, exercício, redução do colesterol LDL e de triglicérides, com consideração para uso de fibratos ou niacina.[4,12,14,15,21] Pacientes submetidos a revascularização coronária percutânea e/ou cirúrgica devem ser mantidos em tratamento hipolipemiante.[3,16,22]

Reposição hormonal

DAC é a maior causa de morbidade e mortalidade em mulheres com idade superior a cinqüenta anos nos Estados Unidos. Fatores de risco tradicionais (dislipidemias, intolerância à glicose e hipertensão arterial) estão mais claramente associados a risco cardiovascular significativo após a menopausa. Apesar de inúmeros mecanismos biológicos propostos de benefício cardiovascular após a terapêutica hormonal, grandes estudos randomizados não mostraram resultados benéficos com a reposição hormonal.[23] Atualmente, não se recomenda o início de reposição hormonal para prevenção secundária em mulheres na pós-menopausa.[3-6]

Diabete melito

O tratamento do diabete melito (DM) deve almejar os menores níveis (próximos do normal) da hemoglobina glicada. Outros fatores de risco associados também devem ser vigorosamente tratados.

Esse tópico será extensivamente abordado em outra seção desta obra.

Mudanças de estilo de vida

O aconselhamento de atividade física, lazer, alimentação saudável e peso adequado é extremamente importante para o paciente cardiopata. A eliminação de atividades extenuantes ou também estressantes é necessária. Orientações no tocante a exposição a extremos de temperatura, refeições pesadas, atividade sexual e uso apropriado de nitrato sublingual devem ser fornecidas aos pacientes. Ocasionalmente, agentes ansiolíticos, sedativos e técnicas de relaxamento também podem ser úteis. Depressão e hostilidade estão associadas a prognóstico adverso em DAC crônica.[3]

Tratamento medicamentoso

Entre os medicamentos usados na terapêutica de DAC crônica, a Aspirina®, os inibidores da ECA e os hipolipemiantes têm demonstração indiscutível de diminuição de morbidade e mortalidade em pacientes com angina estável e função ventricular normal. Os β-bloqueadores reduzem a mortalidade e o risco de reinfarto em pacientes com disfunção ventricular. Outros agentes terapêuticos melhoram a sintomatologia e a capacidade física, mas não têm demonstração indiscutível de melhora de sobrevida. A correta identificação de pacientes com risco elevado de eventos é fundamental para a otimização terapêutica e o encaminhamento de intervenções (Tabela I).

Tratamento medicamentoso para prevenção de infarto do miocárdio e óbito

Agentes antiplaquetários – Aspirina®

A Aspirina® exerce sua ação antitrombótica mediante inibição da enzima cicloxigenase e subseqüente bloqueio da síntese de tromboxano A2.

Tabela I. Pacientes com risco elevado após estratificação não-invasiva (mortalidade anual acima de 3%)

1. Disfunção ventricular esquerda (VE) grave (fração de ejeção < 0,35).
2. Teste ergométrico positivo com escore de alto risco.
3. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 0,35 ao exercício.
4. Defeito de perfusão extenso ao estresse, especialmente se em parede anterior.
5. Múltiplos defeitos de perfusão induzidos ao estresse.
6. Defeito de perfusão extenso e fixo com dilatação de VE ou aumento de captação pulmonar com tálio 201.
7. Defeito de perfusão induzido ao esforço, de tamanho moderado e com dilatação de VE ou aumento de captação pulmonar com tálio 201.
8. Alteração de contratilidade envolvendo mais de dois segmentos ao eco estresse com dose baixa de dobutamina (< 10 mcg/kg/min) ou com freqüência cardíaca < 120 bpm.
9. Eco de estresse com evidência de isquemia extensa.

Modificado de Braunwald.[3]

Uma metanálise de 140 mil pacientes em trezentos estudos confirmou o benefício profilático da Aspirina® em homens e mulheres com angina, infarto ou AVC prévios e após cirurgia de revascularização miocárdica.[24]

O uso de Aspirina® em mais de 3 mil pacientes com angina estável foi associado à redução média de 33% no risco de eventos cardiovasculares adversos.[3] Em pacientes com angina instável, a Aspirina® também diminui o risco de infarto fatal e não-fatal a curto e longo prazos.[4] No Physicians' Health Study,[25] a Aspirina® (325 mg) fornecida a pacientes assintomáticos em dias alternados foi associada à diminuição na incidência de infarto. No estudo Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial,[26] a Aspirina® (75 mg) associada a sotalol resultou em redução de 34% de eventos primários (infarto do miocárdio e morte súbita), e de 32% de diminuição de eventos vasculares secundários. A Aspirina® deve ser continuada indefinidamente nesses pacientes.[4]

Agentes antiplaquetários – derivados tienopiridínicos

A ticlopidina e o clopidogrel são agentes bloqueadores dos receptores plaquetários de adenosina difosfato (ADP). Além disso, ambos os agentes causam redução dos níveis de fibrinogênio e bloqueiam parcialmente os receptores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa, evitando sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand.

A ticlopidina pode raramente apresentar efeitos hematológicos adversos, como trombocitopenia, neutropenia e púrpura trombocitopênica. Até o presente momento, não há estudos de comparação direta entre a ticlopidina e a Aspirina® quanto a sobrevida em portadores de DAC.

A farmacologia do clopidogrel é semelhante à da ticlopidina, porém com ação antiplaquetária mais seletiva e irreversível pelo clopidogrel no nível dos receptores ADP e GP IIb/IIIa. Os estudos que compararam clopidogrel e Aspirina® envolveram pacientes com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular periférico e doença vascular periférica, não incluindo portadores de DAC crônica.[27,28]

De acordo com a última Diretriz Brasileira de DAC e Angina Estável Crônica,[6] estas são as recomendações para uso desses agentes:

Clopidogrel: grau de recomendação I, nível de evidência B quando de contra-indicação absoluta ao uso da Aspirina® ou associado a Aspirina® após intervenção com *stents* por pelo menos trinta dias.

Ticlopidina: grau de recomendação IIa, nível de evidência B quando de contra-indicação absoluta ao uso da Aspirina® ou associado a Aspirina® após intervenção com *stents* por pelo menos trinta dias.

Dipiridamol: trata-se de um derivado pirimidínico que exerce efeitos vasodilatadores e antitrombóticos mediante inibição da fosfodiesterase, com conseqüente ativação da adenilciclase e bloqueio da entrada intracelular de adenosina nas hemácias e células endoteliais. O dipiridamol, mesmo em dose oral, pode acentuar a isquemia miocárdica induzida ao esforço em pacientes com angina estável,[4] e, portanto, não deve ser utilizado como agente antiplaquetário (grau de recomendação III, nível de evidência B).[6]

Terapia anticoagulante: os distúrbios da fibrinólise em doentes coronários crônicos constituíram o racional para os estudos de uso de anticoagulantes orais na prevenção secundária de eventos isquêmicos nesses pacientes. Em pacientes de alto risco pró-trombótico, a associação de Aspirina® e varfarina, quanto à prevenção de infarto e morte cardíaca, foi mais efetiva do que o uso isolado de cada medicação.[29]

A varfarina, contudo, aumenta o risco de hemorragia cerebral e seu uso deve se restringir a doentes de alto risco, com eventos vasculares cerebrais ou também periféricos de repetição. A varfarina pode substituir a Aspirina®, se esta for contra-indicada, especialmente após infarto do miocárdio pregresso (grau de recomendação IIa, nível de evidência A). As doses de administração da varfarina devem ser monitorizadas e individualizadas pela atividade de protrombina (INR) (grau de recomendação I, nível de evidência A).[6]

Terapêutica de redução de níveis lipídicos – agentes hipolipemiantes: as taxas de mortalidade cardiovascular aumentam com valores elevados de colesterol sérico total e LDL-C, e o impacto dos valores lipídicos é significativamente maior em pacientes com DAC preexistente do que em pacientes sem doença isquêmica.[30]

Estudos de prevenção primária e metanálises demonstraram que a redução de 1% nos níveis séricos de colesterol resulta em redução de 2% de eventos cardiocirculatórios. Nos estudos de prevenção secundária à redução do LDL-C com medicações hipolipemiantes, diminui o risco de eventos coronários em pacientes com DAC. As recentes publicações da Diretriz Brasileira de Dislipidemias[31] e de Doença Coronária Crônica[6] propõem como metas para portadores de DAC: colesterol total < 200 mg/dl, LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl, VLDL < 30 mg/dl e triglicérides < 150 mg/dl. As recomendações quanto aos tipos de medicamentos, doses e indicações são discutidas em detalhes em outro capítulo desta obra.

Agentes bloqueadores β-adrenérgicos: os β-bloqueadores previnem a isquemia miocárdica e a angina mediante redução da demanda miocárdica de oxigênio. Eles inibem a estimulação simpática cardíaca, reduzindo a freqüência cardíaca e o estado de contratilidade ventricular, e diminuem a tensão parietal do ventrículo esquerdo mediante redução da pressão arterial sistêmica. O uso dos β-bloqueadores em doentes com DAC é associado à melhora da capacidade funcional (exercício) e a uma redução da depressão do segmento ST induzida ao esforço, além de redução na freqüência e na intensidade de episódios anginosos, bem como na utilização de nitrato sublingual.[3]

Todos os agentes β-bloqueadores disponíveis são eficazes na redução de angina, e o tipo escolhido sofre freqüentemente influência de propriedades não-cardíacas. Atenolol e Nadolol são menos lipossolúveis, e em baixas doses são cardiosseletivos e podem apresentar efeitos colaterais no âmbito do sistema nervoso central (depressão, distúrbios do humor e fadiga). Eles preferencialmente bloqueiam os receptores β-1, levando à redução da freqüência cardíaca, condução nodal atrioventricular e contratilidade miocárdica, e evitam o bloqueio dos receptores β-2, responsáveis por dilatação brônquica e dilatação arterial periférica.

Os β-bloqueadores constituem a única classe de agentes antianginosos que comprovadamente previnem o reinfarto e melhoram a sobrevida em pacientes que sofreram infarto do miocárdio. Tais benefícios não foram indiscutivelmente demonstrados em pacientes com DAC sem infarto prévio, mas permanecem como medicamentos de primeira escolha, particularmente na presença de angina aos esforços para reduzir sua freqüência e gravidade e para melhorar a capacidade de exercício sem efeitos adversos significativos.[4]

Estudos recentes em pessoas com disfunção ventricular e/ou IC também demonstraram que os β-bloqueadores melhoram a sobrevida, diminuem taxas de reinternação hospitalar e melhoram os sintomas e a tolerância ao exercício, mesmo em quem já esteja recebendo tratamento convencional (diuréticos, digital, agentes I-ECA). Os estudos CIBIS II, MERIT-HF e COPERNICUS demonstraram redução de aproximadamente 35% de mortalidade com o uso de bisoprolol, metoprolol e carvedilol, respectivamente. Em suma, esses estudos demonstraram que pacientes com ICC já sem congestão e com sintomas leves, moderados ou graves, beneficiam-se de terapêutica com β-bloqueador.[32-34] Alguns dos mecanismos responsáveis incluem o aumento da densidade e da sensibilidade dos receptores β-adrenérgicos e utilização de substrato energético tipo glicose em vez de ácidos graxos, o que aumenta a eficiência energética miocárdica.[3]

Embora geralmente bem tolerados, os β-bloqueadores possuem vários efeitos colaterais. Por causa de seus efeitos inotrópicos negativos, seu uso deve ser cuidadosamente administrado em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda. Eles podem exacerbar vasoespasmo coronário em pacientes com angina variante ou em consumidores de cocaína, causar piora do broncoespasmo em pacientes com doença reativa das vias aéreas (asma, DPOC) e agravar isquemia periférica em doentes com doença vascular periférica grave ou fenômeno de Raynaud. Sua retirada súbita pode resultar em aumento da sensibilidade dos receptores às catecolaminas endógenas, com desenvolvimento de angina, infarto ou morte.

De acordo com a última Diretriz Brasileira de Doença Coronária Crônica/Angina Estável[6] e com a diretriz norte-americana de 2007,[4] os β-bloqueadores estão indicados indefinidamente em todos os doentes com DAC, infarto prévio, disfunção ventricular e sempre que houver insuficiência cardíaca compensada (grau de recomendação I, nível de evidência A), e em todos os pacientes com DAC sem infarto prévio, com ou sem disfunção ventricular isquêmica (grau de recomendação I, nível de evidência B).

Agentes inibidores da enzima conversora (I-ECA): estudos randomizados, placebo-controlados, têm demonstrado que a terapêutica com agentes I-ECA, iniciada nas primeiras 24 horas até dezesseis dias pós-infarto agudo do miocárdio resulta em limitação da dilatação ventricular, aumento da fração de ejeção e melhora da sobrevida. Além disso, a administração de captopril a pacientes com depressão da função ventricular pós-infarto (estudo SAVE) foi associada à redução de 25% de reinfarto ao longo de 42 meses de seguimento.[35] Isso sugere que o I-ECA possa ter outros benefícios, além da redução hemodinâmica da pós-carga ventricular.

A capacidade da angiotensina II de aumentar a demanda miocárdica de oxigênio e reduzir a sua oferta (pelo aumento do inotropismo e da vasoconstrição arterial) criou a expectativa de que os agentes I-ECA poderiam apresentar atividade antiisquêmica. O estudo Captopril and Thrombolysis (CATS) randomizou 244 pacientes pós-infarto em dois grupos: placebo *versus* captopril, por um ano. Ambos os grupos tiveram aumento equivalente em tempo de exercício; contudo, ocorreram significativamente menos eventos isquêmicos no grupo captopril. Após a remoção do agente, houve alta taxa de eventos isquêmicos no grupo captopril sugerindo fenômeno rebote.[36]

Recentemente, a literatura confirmou os benefícios da administração de I-ECA em pacientes com DAC ou com alto risco de possuí-la. No estudo HOPE, pacientes de alto risco (doença coronária, vascular periférica e cerebral conhecidas, ou diabete e pelo menos mais um fator de risco para DAC) sem infarto, disfunção ventricular ou IC foram randomizados para placebo ou ramipril.[37] Após quatro anos e meio de seguimento, os que receberam ramipril apresentaram 22% de redução de morte cardiovascular, infarto e AVC (e redução significativa de cada um dos componentes individuais, além do desfecho composto). Esse benefício ocorreu apesar da maioria dos pacientes já estar fazendo uso de outras medicações, como Aspirina®, β-bloqueadores e agentes hipolipemiantes e foi observado em todos os subgrupos analisados, incluindo jovens, idosos, homens, mulheres, função ventricular esquerda normal ou não, diabete, DAC conhecida, infarto prévio, doença vascular periférica e AVC.

A melhora do perfil hemodinâmico, da perfusão subendocárdica e a estabilização das placas ateroscleróticas compõem o racional para a extensão do uso de agentes I-ECA para todos os doentes com DAC.[6]

Em 2003, o estudo EUROPA,[38] randomizado e duplo-cego, demonstrou que perindopril reduziu um des-

fecho primário combinado (morte cardiovascular, infarto ou parada cardíaca), além dos secundários (AVC e piora de função renal) em pessoas com DAC na ausência de ICC e disfunção ventricular independentemente de outros fatores, como doença vascular periférica e na vigência de β-bloqueadores, Aspirina® e estatinas. O desfecho primário do estudo foi de 10% no grupo placebo e 8% no grupo perindopril, com necessidade de tratar cinqüenta pacientes por quatro anos para evitar um evento adverso. Já o estudo PEACE, com 8.290 pacientes,[39] não confirmou o benefício dos I-ECA (trandolapril, no caso) em população com DAC estável e de menor risco (diabete foi um critério de exclusão) do que os pacientes estudados no HOPE e no EUROPA, embora 72% já tivesse revascularização prévia. Houve, no grupo tratado, redução adequada da pressão arterial e de novos casos de diabete (como no HOPE e no EUROPA), mas não houve redução de óbito, IAM ou nova revascularização; no PEACE, 72% dos pacientes recebiam estatinas contra 54% no EUROPA e 40% no HOPE e, conseqüentemente, a média de LDL foi significativamente menor no PEACE. Como tanto os I-ECA como as estatinas reduzem a oxidação de LDL, o maior número de casos com LDL normal talvez tenha reduzido a eficácia do trandolapril; também poderia ser o caso de que nem todos os I-ECA são iguais ou a suposição de que controle adequado de riscos, peso, glicose e terapia convencional (com estatina) seja suficiente para manter o paciente em uma faixa de baixo risco de eventos.

O uso de I-ECA deve continuar a ser preconizado indefinidamente para pacientes vasculares com sintomas, disfunção ventricular (FEVE < 40%), diabéticos, hipertensos não-controlados com outros agentes farmacológicos e àqueles com insuficiência renal crônica estável.[4]

De acordo com a última Diretriz Brasileira de Doença Coronária Crônica/Angina Estável,[6] os agentes I-ECA estão indicados de rotina em DAC com disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e/ou diabete melito (grau de recomendação I, nível de evidência A) e de rotina em todos os pacientes com DAC (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

Tratamento medicamentoso para redução de sintomas e de isquemia miocárdica

Agentes bloqueadores β-adrenérgicos

Os β-bloqueadores isoladamente ou em associação com os nitratos e/ou bloqueadores de cálcio permanecem como medicações de primeira escolha no tratamento da angina estável, além dos já mencionados benefícios quanto à redução de mortalidade e de infarto em doentes com DAC e infarto prévio e/ou disfunção ventricular isquêmica. Nos estudos de pacientes com angina estável e função normal de VE, os β-bloqueadores têm sido capazes de reduzir o número de crises/episódios de angina, de aumentar a tolerância ao esforço físico, de reduzir o número de episódios isquêmicos assintomáticos (silenciosos) registrados por sistema Holter e de melhorar o controle de freqüência cardíaca.[3-6] Assim, eles são indicados de rotina para angina de esforço, com grau de recomendação I, nível de evidência B.[6]

Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas (bloqueadores) dos canais de cálcio atuam impedindo a entrada de cálcio nas células musculares lisas dos vasos e miócitos. Esses efeitos resultam em vasodilatação coronária e periférica, diminuição da condução atrioventricular e certa redução em contratilidade, provocando efeito favorável contra isquemia miocárdica mediante redução da demanda miocárdica de oxigênio e aumento de sua oferta. A intensidade desses efeitos varia de acordo com o tipo de bloqueador de cálcio.[3]

Os derivados di-hidropirimidínicos (nifedipina, nicardipina, amlodipina e outros) são vasodilatadores potentes com menores efeitos adversos na contratilidade miocárdica e condução atrioventricular, podendo ser utilizados com cautela em pacientes com depressão sistólica da função ventricular. Esses agentes causam vasodilatação e aumento do fluxo coronário mediante bloqueio da entrada de cálcio e aumento dos níveis de óxido nítrico e bradicininas.

O verapamil é uma fenilalquilamina com maior capacidade de deprimir a contratilidade miocárdica e de reduzir a condução atrioventricular e a automaticidade do nó sinusal, o que leva a uma redução na demanda miocárdica de oxigênio por ação inotrópica e cronotrópica negativas e por redução da pressão arterial sistêmica. É um vasodilatador menos potente do que os derivados di-hidropirimidínicos.

O diltiazem é um derivado benzodiazepínico com efeitos intermediários quando comparado às duas outras classes; com efeito vasodilatador coronário acentuado, mas sistêmico pouco pronunciado; e com efeito negativo modesto na condução AV e como inotrópico (menos proeminente do que o do verapamil).[3-6]

A eficácia e a tolerabilidade relativas dos β-bloqueadores, antagonistas do cálcio e nitratos de longa ação em doentes com angina estável, foram estudadas em uma metanálise de noventa estudos envolvendo todas as três classes de medicamentos antianginosos.[40] Não houve diferenças em morte cardíaca e infarto entre nitratos e β-bloqueadores ou entre nitratos e antagonistas de cálcio. Angina foi menos freqüente com β-bloqueadores do que com antagonistas de cálcio, e os antagonistas de cálcio de longa ação foram mais eficazes do que os de curta ação. Apesar da menor freqüência de angina com o uso de β, não houve diferença significativa no uso de nitrato sublingual ou no tempo de exercício entre β-bloqueadores e antagonistas de cálcio. Os antagonistas de cálcio foram mais interrompidos

(por mais efeitos colaterais) que os β-bloqueadores. Essa diferença foi mais significativa com a nifedipina, cujos efeitos colaterais principais foram edema periférico (não relacionado a IC), rubor facial, cefaléia, tontura e taquicardia reflexa.

Estudos têm questionado a segurança dos antagonistas de cálcio de ação curta e rápida.[41] Apesar de problemas de metodologia e da incerteza da significância clínica desses achados, seu uso tem caído drasticamente.

Diferentemente dos β-bloqueadores, os antagonistas do cálcio não tiveram impacto na mortalidade de doentes pós-infarto do miocárdio, apesar de serem eficazes no controle da angina e da isquemia miocárdica, da angina vasoespástica e de episódios isquêmicos silenciosos. Entretanto, estudos retrospectivos caso-controle de pacientes com hipertensão arterial sistêmica têm sugerido aumento na mortalidade por infarto associada ao uso de antagonistas de cálcio.[42] Em geral, os antagonistas de cálcio podem ser associados aos β-bloqueadores ou também nitratos para redução de angina e aumento da tolerância ao esforço.

De acordo com a última Diretriz Brasileira de DAC/Angina Estável,[6] as indicações para uso de bloqueadores de cálcio são:

Na angina estável vasoespástica: em especial os derivados di-hidropirimidínicos de ação prolongada, o verapamil e o diltiazem, grau de recomendação I, nível de evidência B.

Derivado di-hidropirimidínico de ação prolongada em associação ao β-bloqueador: quando este não controlar angina, com grau de recomendação I, nível de evidência B.

Diltiazem associado ao β-bloqueador: quando este não controlar a angina, com cuidado de evitar bradicardias graves, grau de recomendação IIb, nível de evidência B.

Di-hidropirimidínicos de ação curta e rápida: grau de recomendação III, nível de evidência B.

Nitratos

Os nitratos são vasodilatadores de ação independente do endotélio vascular e produzem seus efeitos benéficos aumentando a perfusão miocárdica e reduzindo a demanda miocárdica de oxigênio.[42,43]

A redução na demanda miocárdica de oxigênio resulta da diminuição de volume ventricular e da pressão arterial, primariamente por causa da queda na pré-carga. A redução na pressão aórtica central pode também resultar da melhor complacência arterial central induzida pela nitroglicerina, que também promove vasodilatação das artérias coronárias epicárdicas e vasos colaterais. Esse efeito vasodilatador é benéfico na redução de vasoespasmo coronário independentemente da presença ou não de doença aterosclerótica coronária.

Os nitratos também possuem efeitos antitrombótico e antiadesivo plaquetário em pacientes com angina estável.

Em pacientes com angina estável de esforço, os nitratos melhoram a tolerância ao exercício, aumentam o tempo para início da angina e prolongam o tempo até o aparecimento de depressão do segmento ST durante o teste ergométrico convencional de esteira. Quando em combinação com β-bloqueadores ou antagonistas do cálcio, os nitratos produzem efeitos antianginosos e antiisquêmicos maiores do que quando usados como monoterapia.[4]

Os nitratos sublinguais possuem ação rápida (1 a 3 min), induzindo efeitos vasodilatadores que perduram por até 30 a 45 min. A resolução dos sintomas é secundária a venodilatação, redução de pós-carga e vasodilatação coronária. O uso ininterrupto dos nitratos resulta em tolerância à medicação, a qual pode ser evitada por meio de um regime que inclua um intervalo sem o agente, preferencialmente noturno e com duração igual ou superior a 8 horas. Nos estudos ISIS-4 e GISSI-3, os nitratos não diminuíram a morbidade e a mortalidade no período de quatro a seis semanas após o infarto do miocárdio.[6]

Apesar disso, os nitratos de ação curta e rápida permanecem como medicamento de primeira escolha nas crises anginosas. Os nitratos de ação prolongada, por via oral, podem ser utilizados em pacientes que, a despeito do uso de β-bloqueadores e/ou antagonistas do cálcio, ainda permanecem sintomáticos.[6] De acordo com a última Diretriz Brasileira de DAC/Angina Estável,[6] estas são as indicações para o uso de nitratos:

Em crise de angina, usar forma sublingual ou spray: grau de recomendação I, nível de evidência C.

Preparações via oral de ação prolongada em pacientes sintomáticos: em associação a β-bloqueadores, grau de recomendação I, nível de evidência B.

Preparações de ação prolongada como monoterapia na intolerância ao β-bloqueio: grau de recomendação IIa, nível de evidência B.

Na Tabela II, vemos as principais preparações de nitratos e β-bloqueadores existentes em cardiologia para tratamento da DAC crônica.

Considerações práticas, vantagens e desvantagens do uso de β-bloqueadores e/ou antagonistas de cálcio

A escolha entre um agente β-bloqueador e um antagonista de cálcio como terapêutica inicial em doentes com angina estável crônica pode ser considerada pelo fato de que ambos os medicamentos são eficazes no alívio de sintomas e na redução de isquemia.[45] Em virtude da administração crônica de β-bloqueadores estar associada a maior sobrevida em pacientes após infarto agudo do miocárdio, é compreensível que se considere os β-bloqueadores como primeira escolha no tratamento desses pacientes. Há, porém, possíveis efeitos colaterais dos β-bloqueadores, como aumento de triglicérides, diminuição do HDL-C, fadiga, depressão, eventual disfunção sexual e piora de espasmo coronário em consumidores de cocaína.

Tabela II. Principais preparações de nitratos e β-bloqueadores no Brasil para tratamento de DAC crônica

Nitratos	Via de administração	Dosagem disponível e posologia	Nomes comerciais	Duração de efeito (horas)
Dinitrato de isossorbida	SL	2,5 a 5 mg q.n.	Isordil	1-2
	VO	10 a 40 mg (10 a 40 mg manhã e tarde)	Isordil	3-4
	VO		Isocord	3-4
	VO		Isossorbida	3-4
	VO	20 a 40 mg (20 a 40 mg manhã e tarde)	Isordil LP	8
Propatilnitrato	SL	10 mg q.n.	Sustrate	1-2
	VO	10 mg (10 a 20 mg manhã e tarde)	Sustrate	3-4
5-mononitrato de isossorbida	VO	20-40 mg (20 a 40 mg manhã e tarde)	Monocordil	8-10
			Cincordil	8-10
Nitroglicerina	Spray nasal	0,4-0,8 mg q.n.	Nitronal	1
	Transdérmica	10 mg 1×/dia	Nitroderm – *patch*	24
β-bloqueadores				1/2 vida eliminação (horas)
Não-seletivos	VO	Propranolol 10, 40, 80 mg (20 a 320 mg/dia)	Propranolol, Inderal, Rebatem	3-4
	VO	Nadolol 10, 40, 80 mg (40 a 160 mg/dia)	Corgard	14-24
	VO	Pindolol 5 e 10 mg (5 a 20 mg/dia)	Visken	3-4
Cardiosseletivos	VO	Atenolol 25, 50, 100 mg (25 a 200 mg/dia)	Atenolol, Angipress, Ablok, Neotenol	6-9
	VO	Metoprolol 100 mg (50 a 200 mg/dia)	Seloken e Lopressor	3-4
Ação α e β-bloqueadora	VO	Carvedilol 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg (3,125 a 50 mg/dia)	Coreg, Divelol, Cardilol	6
	VO	Labetalol 200 mg (100 a 400 mg/dia)	Trandate	3-4
Ação antiarrítmica	VO	Sotalol 60 e 120 mg (30 a 240 mg/dia)	Sotacor	9-10

SL = sublingual; VO = via oral; q.n. = quando necessário; LP = liberação prolongada.
Modificado de Herrmann e Stefanini.[5]

Por sua vez, a administração crônica de antagonistas do cálcio não tem sido capaz de aumentar a sobrevida pós-infarto agudo do miocárdio, embora o diltiazem e o verapamil sejam aparentemente eficazes na redução das taxas de reinfarto,[46,47] ao passo que a nifedipina tem sido associada ao desenvolvimento de algumas novas lesões coronárias em doentes com DAC estabelecida.[48]

Vários fatores podem influenciar na terapêutica inicial do paciente com angina crônica estável:

1. Os antagonistas do cálcio são geralmente os agentes preferidos em pacientes com história de asma freqüente, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave e/ou evidência de broncoespasmo ao exame físico.

2. Nifedipina de ação prolongada, amlodipina e nicardipina são os antagonistas de cálcio de escolha em pacientes com angina estável e doença do nó sinusal, bradicardia sinusal ou distúrbios significativos de condução atrioventricular. Verapamil e β-bloqueadores deveriam ser usados apenas com grande cautela em tais pacientes.

3. Os antagonistas de cálcio são claramente os agentes de escolha nos pacientes com suspeita de angina variante (Prinzmetal).

4. Os antagonistas de cálcio podem ter preferência em pacientes com doença arterial periférica grave sintomática.

5. β-bloqueadores devem ser evitados em pacientes com história de depressão pronunciada e devem ser prescritos com cautela em pacientes com disfunção sexual e distúrbios do sono.

6. Os β-bloqueadores são agentes de escolha no tratamento de angina em pacientes com disfunção ventricular com ou sem insuficiência cardíaca, sendo administrados juntamente com agentes I-ECA e, se necessário, digital e diuréticos. No caso de persistência da angina, apesar do β-bloqueio, nitratos e/ou amlodipina podem ser associados. Verapamil e diltiazem não devem ser administrados nesta situação.

7. Nifedipina de ação curta e rápida não deve ser utilizada como terapêutica inicial e/ou única em pacientes com angina ou durante crise hipertensiva, pelo risco de a taquicardia reflexa agravar o quadro isquêmico.

8. Pacientes hipertensos com angina de peito toleram bem agentes β-bloqueadores ou antagonistas do cálcio pelo efeito anti-hipertensivo de ambos os agentes. Um agente tipo I-ECA também deve ser fortemen-

te considerado em todos os pacientes com DAC mais hipertensão arterial.

Terapia de combinação

Na prática clínica, a combinação de Aspirina®, um agente β-bloqueador e um nitrato de ação prolongada tem sido largamente empregada no tratamento de doentes com angina estável crônica.[49]

Quando um agente β-bloqueador e um antagonista de cálcio são utilizados em associação, algumas considerações são necessárias:[3]

1. A associação de um β-bloqueador aumenta o efeito clínico da nifedipina e outros derivados di-hidropirimidínicos.
2. Em pacientes com disfunção ventricular moderada ou grave, bradicardia sinusal e atrasos da condução atrioventricular, essa associação deve ser evitada. Se necessária, com cautela, deve envolver nifedipina de ação prolongada ou amlodipina. Os efeitos inotrópicos negativos dos antagonistas de cálcio geralmente não são problemáticos quando associados a baixas doses de β-bloqueador, mas podem ser significativos em presença de doses elevadas destes agentes.
3. A combinação de um derivado di-hidropirimidínico e um nitrato de ação prolongada, sem um β-bloqueador, não é adequada.

Trimetazidina

Trata-se de um agente metabólico e antiisquêmico sem efeito hemodinâmico. Seus mecanismos propostos de ação envolvem preservação das membranas celulares e dos níveis de adenosina trifosfato e de fosfocreatina no nível intracelular, além de redução da acidose, da sobrecarga de cálcio e do aumento de radicais livres induzidos pela isquemia. Sua administração não interfere na freqüência cardíaca ou na pressão arterial, facilitando sua utilização como monoterapia ou associada a agentes β-bloqueadores e/ou antagonistas do cálcio. Estas são as recomendações para utilização da trimetazidina segundo a última Diretriz Brasileira:[6]

Associada a outros antianginosos ou substituindo nitrato de ação prolongada em pacientes ainda sintomáticos mesmo com terapia otimizada e múltipla: grau de recomendação IIa, nível de evidência B.

Como terapia única ou associada aos nitratos, na intolerância aos β-bloqueadores e antagonistas do cálcio: grau de recomendação IIb, nível de evidência C.

Nicorandil

Éster de nicotinamida que dilata vasos periféricos e de resistência coronários através de canais de potássio ATP-sensíveis e que também possui venodilatação sistêmica e coronária, produzindo no conjunto diminuição da pré e pós-carga e aumento do fluxo coronário. Parece possuir efeitos anginosos similares aos β-bloqueadores, nitratos e antagonistas de cálcio. No estudo IONA, reduziu o risco de óbito cardíaco, IAM e admissão por angina, comparado ao placebo e em adição a terapêutica convencional.[50]

A trimetazidina já se encontra disponível em nosso meio, mas tanto ela como o nicorandil ainda não têm aprovação do FDA.

Terapêutica individualizada com digital, diuréticos, anticoagulantes, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e medicamentos para diabete ou doença vascular periférica serão abordados nos capítulos específicos.

As Tabelas III a V resumem algoritmos de indicação terapêutica, sintomas e sinais de alerta para progressão da doença e da rotina de exames no acompanhamento dos pacientes.

Revascularização em doença arterial coronária crônica

Recomenda-se revascularização do miocárdio com intervenção percutânea coronária (angioplastia) ou cirurgia de revascularização miocárdica aos pacientes com indícios clínicos e/ou anatômicos de risco muito elevado, nos quais o tratamento clínico isolado seja desfavorável, como nos casos de lesão de tronco de artéria coronária esquerda, grandes áreas isquêmicas, disfunção do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva e quando os pacientes apresentam necessidade de correção de defeitos anatômicos associados (regurgitação mitral, aneurismas do ventrículo esquerdo, entre outros).

Excetuando-se os pacientes citados (de alto risco) e considerando os novos estudos e evidências, percebemos uma nova ênfase da importância do tratamento clínico intensivo e otimizado.

A comparação entre estratégias invasivas de revascularização e agressivo tratamento clínico (modificação de estilo de vida, controle de fatores de risco e medicamentos) recém-publicada no estudo MASS II[51] não mostrou diferenças significativas em relação a óbito e infarto entre cirurgia, angioplastia e tratamento clínico. Houve diferença importante a favor da cirurgia quando são analisadas reintervenções nos cinco anos de acompanhamento.

Os dados desse estudo são realmente interessantes e sugerem fortemente que uma estratégia de angioplastia de rotina para pacientes com angina leve a moderada e doença multiarterial não é superior a cirurgia ou tratamento clínico, e ainda pode ser associada a prognóstico com recorrência de eventos.

Enquanto a angioplastia poderia ser comparável à cirurgia para alívio de angina, esse estudo sugere que a angioplastia não é superior na redução de eventos em um ano de seguimento desses pacientes com angina estável crônica.

Tabela III. Resumo da terapêutica medicamentosa e de seu nível de recomendação em doença arterial coronária crônica

Medicamento	Indicação	Nível de evidência
PREVENÇÃO DE IAM E ÓBITO		
Aspirina®	I	A
Clopidogrel	I	B para contraind a asp ou pós-*stent*
Ticlopidina	IIa	B para contraind a asp ou pós-*stent*
β-bloqueadores	I I	A para DAC e IAM prévio/disfunção ventricular B para DAC sem IAM
IECA	I IIa	A para DAC com disfunção ventricular ou DM B para todos os pts com DAC
Warfarina	I	A para trombo em VE ou tromboembolismo prévio
REDUÇÃO DE SINTOMAS E DE ISQUEMIA		
Medicamento	**Indicação**	**Nível de evidência**
Aspirina®	I	A
β-bloqueadores	I	B
Antagonistas canais de cálcio	I I IIb	B – angina vasoespástica (verap, dilt, di-hidro ação prolongada) B – di-hidro ação prolongada + β-bloqueador para controle de dor B – dilt+β-bloqueador para controle de dor
Nitrato SL ou *spray*	I	C – dor aguda ou equiv isquêmico
Nitrato VO	I IIa	B – assoc a β para controle de dor B – monoterapia em DAC
Trimetazidina	IIa IIb	B – assoc a β + antagonistas de cálcio C – assoc a nitrato

Indicação
I – consenso de indicação
IIa – maioria indica
IIb – maioria não indica
III – consenso de contra-indicação

Nível de evidência
A – múltiplos estudos adequados com resultados semelhantes
B – um ou dois estudos adequados
C – experiência de uso prático

Tabela IV. Sintomas e sinais de alerta para progressão de doença aterosclerótica

- (Re)aparecimento de angina ou piora de angina preexistente
- TIA, AVCi, claudicação intermitente, dor abdominal possivelmente vascular
- Piora da hipertensão arterial e/ou deterioração de função renal
- Dispnéia a pequenos esforços, síncope, edema agudo de pulmão, ICC
- Cansaço e fadiga fácil, rapidamente progressiva, em diabéticos, idosos e pessoas com limitações físicas
- Deterioração da fração de ejeção no acompanhamento
- Aparecimento de nova área de isquemia ou aumento de área isquêmica no ergométrico, MIBI, eco stress, ressonância ou PET
- Taquicardia ventricular ECG ou Holter

Tabela V. Algoritmo de exames de rotina no acompanhamento de DAC crônica estável

- Avaliação no máximo quadrimestral: história com procura ativa de equivalente isquêmico, exame físico FC, PA, IMC, cintura-quadril – lab com colesterol TG, NA-K, creatina, Hb-Htc, Glicemia, ECG
- ANUAL: TSH,T4, PSA (homens), ácido úrico-homocisteína e PCR us em DAC prematura ou ausência de fatores de risco – s/n ecocardiograma Doppler em cores e teste ergométrico ou cintilografia miocárdica com MIBI. Pesquisa periódica e individualizada de doença carotídea, aorta abdominal e renal, doença vascular periférica.

Fonte: Rotina Casa do Cardiopata – UNIFESP/EPM 2005.

Outro estudo que também contrariou a tendência de dilatação profilática de lesões coronárias independentemente de sintomas ou de demonstração de isquemia foi o Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2 Trial),[52] que após o seguimento de sete anos também demonstrou que os procedimentos intervencionistas de dilatação de uma ou mais estenoses coronárias não alterou a incidência subseqüente de infarto ou morte ao longo do seguimento.

Recentemente, o estudo Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)[53] revelou que, entre mais de 2.200 pacientes com evidência de doença arterial coronária e presença de isquemia miocárdica não houve significante redução no risco de morte, infarto agudo do miocárdio ou outros eventos cardiovasculares quando a angioplastia coronária foi acrescentada ao tratamento clínico otimizado.

Portanto, a escolha da forma de tratamento deve ser guiada pela estabilidade ou não de sintomas e gravidade. A maioria dos pacientes com angina leve a moderada (classes I e II) pode ser tratada clinicamente com segurança, dentro de regime medicamentoso intensivo. Estratégias de revascularização (angioplastia ou cirurgia) são indicadas na falência do tratamento clínico otimizado e/ou na presença de fatores de alto risco.

Resumo

Esta é a seqüência a ser rotineiramente seguida para acompanhamento e tratamento de pacientes com doença arterial coronária crônica estável, conforme inúmeras diretrizes e livros textos recentes:

1. Identificar e tratar fatores precipitantes de angina e/ou isquemia, como anemia, hipertensão não-controlada, taquiarritmias, insuficiência cardíaca descompensada e doença valvar concomitante.
2. Iniciar modificação e redução agressiva dos fatores de risco clássicos para DAC, além de prescrição de exercício físico e dieta individualizadas mais aconselhamento quanto a mudanças de estilo de vida. Manter peso e relação cintura-quadril apropriados. Em casos de DAC prematura, tentar identificar outros fatores de risco. Iniciar terapia hipolipemiante se necessário, após dieta, para reduzir e manter LDL-c abaixo de 100 mg/dl.
3. Iniciar tratamento medicamentoso com Aspirina® e β-bloqueador. Considerar a adição de um agente tipo I-ECA (iniciar se houver diabete ou disfunção ventricular).
4. Utilização de nitrato sublingual (comprimido ou *spray*), se necessário, para alívio rápido dos sintomas de angina e isquemia. Deixar o paciente orientado quanto ao uso de nitrato SL e qual hospital ou pronto-socorro procurar em caso de urgência. Se o paciente possuir ECG não-usual (BCRE, repolarização precoce, WPW intermitente), orientá-lo para sempre andar com um exemplar na carteira ou bolsa.
5. Em caso de episódios repetitivos de angina, iniciar terapia de combinação com a adição de um agente antagonista de cálcio ou um nitrato de ação prolongada (não usar nitratos VO à noite para evitar tolerância). A decisão de terapia combinada deve se basear não apenas na freqüência e/ou gravidade dos sintomas, mas também na presença de outras condições, como hipertensão e disfunção ventricular esquerda com ou sem sintomas de insuficiência cardíaca.
6. Em caso de persistência de angina, apesar do uso de dois agentes antianginosos, adicionar um terceiro agente, constituindo assim a clássica terapia antianginosa tripla (β-bloqueador, nitrato de ação prolongada e antagonista de cálcio). Se necessário, ainda, considerar trimetazidina.
7. Realizar estudos não-invasivos periódicos baseados na clínica para reavaliar isquemia e função ventricular (teste ergométrico, ecocardiograma Doppler em cores, cintilografia miocárdica, eco-estresse), além de testes específicos caso isso se aplique (Holter 24 horas, MAPA, Ressonância com Gadolíneo, PET).
8. Realizar estudos invasivos (cineangiocoronariografia, estudo eletrofisiológico) e conduta terapêutica percutânea ou cirúrgica em casos de pacientes com angina aos esforços progressiva ou instável, mesmo em disfunção ventricular progressiva e sem resultados de alto risco em testes não-invasivos ou em pacientes cujas atividades profissionais ou estilo de vida merecem tratamentos mais agressivos (ver detalhes adicionais e mais específicos em outros capítulos desta obra).
9. Pacientes com angina estável que não interfere significativamente em sua qualidade de vida e para os quais a revascularização não é indicada, por não prolongar a sobrevida, devem ser tratados clinicamente de forma preferencial.
10. Pacientes com características de alto risco (anatomia), como doença arterial significativa de tronco de coronária esquerda e/ou padrão equivalente, e pacientes com doença multiarterial com disfunção grave de ventrículo esquerdo (FEVE < 30%) devem ser considerados para tratamento cirúrgico.

Bibliografia

1. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. Arq Bras Cardiol 2001; 76:427-40.
2. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study: prognosis and survival. Am J Cardiol 1972; 29:154-63.
3. Braunwald's heart disease, Textbook. In: Zipes DP, Libb P, Bonow RO, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E; 2005:1281-342.
4. Fraker TD, Fihn SD. 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. Chronic Angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2264-74
5. Herrmann JLV, Stefanini E. Angina crônica estável. In: Schor N (ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar – Unifesp/EPM. Barueri: Manole, 2004; 181-94.
6. Diretrizes de doença coronariana crônica: angina estável. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2004; 83.
7. Stamler J, Neaton J, Wentworth D. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension

1993; 13:2-12.
8. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. 27th Bethesda conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: the role of risk factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27:964.
9. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. Circulation 1999; 99:1165.
10. Herbert PR, Moser M, Mayer J, et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. Arch Intern Med 1993; 153:578.
11. Cutler JA, Patsy BM, McMahon S, et al. Public health issues in hypertension control: what has been learned from clinical trials. In: Larah JH, Brenner BM (ed.). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995.
12. Kannel WB. Coronary risk factors: an overview. In: Willerson JT, Cohn JN (ed.). Cardiovascular Medicine. New York: Churchill Livingstone, 1995; 1809-92.
13. Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108:7-13.
14. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al. Insulin resistance syndrome predicts coronary artery disease events in elderly nondiabetic men. Circulation 1999; 100:123.
15. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health-care professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97:1876.
16. Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, et al. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10-year follow up. J Am Coll Cardiol 1992; 20:287.
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1301.
18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279:1615.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease patients: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383.
20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349.
21. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow up of 8000 men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:107.
22. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: the effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-artery bypass grafts. N Engl J Med 1997; 336:153.
23. Mobasseri S, Liebson PR, Klein LW. Hormone therapy and selective estrogen receptor modulators for prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: estrogen replacement from the cardiologist's perspective. Cardiol in Review 2004; 12:287-98.
24. Antiplatelet trialists' collaboration: collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke, by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81.
25. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989; 321:129-35.
26. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340:1421-5.
27. Bertrand ME, Rupprech HJ, Gershilick AH, for the Classics Investigator. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation 2000; 102:624-9.
28. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients of risk of ischemic event. Caprie Steering Committee. Lancet 1996; 348:1329-39.
29. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. JAMA 1999; 282:2058-67.
30. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990; 322:1700-7.
31. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2001; 77:1-48.
32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS): a randomized trial. Lancet 1999; 353:9-13.
33. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283:1295-302.
34. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-58.
35. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
36. Van den Heuvel AF, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, et al. Long-term anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzime inhibition in patients after myocardial infarction: the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) Investigators. J Am Coll Cardiol 1997; 30:400-05.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342;145-53.
38. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 62:755-7.
39. The Peace Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Medicine 2004; 351:2058-68.
40. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281:1927-36.
41. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92:1326-31.
42. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274:620-5.
43. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. Am J Med1983; 74:85-94.
44. Kaski JC, Plaza LR, Meran DO, et al. Improved coronary supply: prevailing mechanism of action of nitrates in chronic stable angi-

na. Am Heart J 1985; 110:238-45.
45. Ryden L, Malmberg K. Calcium channel blockers or betareceptor antagonists for patients with ischemic heart disease: what is the best choice? Eur Heart J 1996; 17:1.
46. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: the effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 319:385.
47. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction: effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). Am J Cardiol 1990; 66:779.
48. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). Lancet 1990; 335:1109.
49. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. J Am Coll Cardiol 1996; 27:311.
50. The IONA Study Group: effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomized trial. Lancet 2002; 359:1269-76.
51. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Randomized controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation 2007; 115(9):1082-9.
52. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1161-70.
53. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356(15):1503-16.

Capítulo 4

Intervenções Coronárias Percutâneas na Doença Arterial Coronária Crônica

Luiz Fernando L. Tanajura
Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa
José Eduardo Moraes Rego Sousa

Pontos-chave

- As intervenções coronárias percutâneas constituem atualmente a opção predominante de revascularização miocárdica em quaisquer formas clínicas evolutivas da doença coronária.
- A introdução e o posterior desenvolvimento dos *stents* coronários possibilitaram o tratamento das lesões coronárias de maior complexidade com resultados bem superiores aos observados na era do balão.
- Estudos contemporâneos comparando intervenção percutânea e tratamento clínico demonstraram vantagem da primeira em relação ao controle da isquemia miocárdica, sintomática ou não, além de apresentar significativa melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados.
- A comparação do implante de múltiplos *stents* com liberação de medicamentos e cirurgia de revascularização em coronariopatia multiarterial demonstrou resultados clínicos equivalentes no final do primeiro ano de evolução.
- Os *stents* farmacológicos apresentam vantagem significativa sobre os não-revestidos em relação à prevenção da reestenose clínica/angiográfica em todos os subgrupos tratados.
- Temores quanto à segurança tardia dos *stents* com liberação de medicamentos mostraram-se infundados.

Introdução

Há três décadas, os cardiologistas passaram a dispor de um método alternativo à cirurgia para revascularizar o miocárdio: a angioplastia transluminal coronária. Essa técnica foi idealizada por Gruentzig, que, em 1977, realizou a primeira dilatação coronária por via percutânea em seres humanos, utilizando um cateter-balão que idealizara.[1,2]

Restritas inicialmente a casos simples, tanto do ponto de vista clínico quanto angiográfico, na atualidade, as intervenções coronárias percutâneas (ICP) constituem-se em uma opção também para lesões complexas, tanto na rede natural quanto nos enxertos venosos, para o tratamento da doença multiarterial e da insuficiência coronária aguda.[3-10]

Essa formidável ampliação das indicações deveu-se a um conjunto de fatores, entre eles: aumento cumulativo da experiência dos cardiologistas intervencionistas; aprimoramento progressivo e ininterrupto dos materiais utilizados e da própria técnica de dilatação coronária; desenvolvimento da terapêutica antitrombótica adjunta e introdução e aperfeiçoamento de novos instrumentais, em particular dos *stents* coronários.[7-15]

As endopróteses constituíram-se em um marco de grande relevância na área, pois possibilitaram o controle das limitações principais do cateter-balão, ou seja, a abordagem de lesões complexas, nas quais a lesão residual após o balão quase nunca é inferior a 30%; as complicações maiores decorrentes da oclusão aguda do vaso-alvo e a reestenose coronária, responsável pela perda dos resultados iniciais em pelo menos um terço dos casos.[10]

Dessa forma, depois de exaustivamente testadas na última década, as próteses intracoronárias tornaram-se a opção terapêutica preferencial para revascularização percutânea, sendo utilizadas, em todo o mundo, em percentuais superiores a 90% dos casos tratados por cateter.[10,15]

No entanto, os *stents* causam um dano não desprezível à parede vascular, que reage, por meio de mecanismos reparadores, restaurando sua integridade. Esta resposta cicatricial se mostra excessiva em determinados casos, originando a reobstrução do vaso tratado (reestenose) e o desenvolvimento de sintomas clínicos na evolução e/ou a positividade dos testes funcionais, obs-

curecendo, em parte, os benefícios obtidos com a revascularização percutânea.[16,17]

Mais recentemente, a introdução dos *stents* farmacológicos constituiu-se em outro marco de grande impacto, pela capacidade destes instrumentos em reduzir a reestenose angiográfica e, conseqüentemente, as revascularizações adicionais no primeiro ano de evolução, o que provocou uma expansão adicional das indicações de ICP, pela possibilidade de tratar casos que antes eram evitados pela elevada perspectiva de recidiva da obstrução.[18,19]

Nos itens subseqüentes, serão pormenorizados os seguintes tópicos: o tratamento das lesões de elevada complexidade, a comparação com as demais opções terapêuticas da doença coronária crônica e os *stents* com liberação de medicamentos.

Indicações das intervenções percutâneas em lesões de alta complexidade

Baseiam-se nas características individuais da estenose e/ou do vaso-alvo, não sendo diretamente dependentes da forma clínica de apresentação da coronariopatia.

Oclusões crônicas

As ICP em artérias ocluídas de forma crônica estão associadas a menor probabilidade de sucesso primário e maiores taxas de reestenose em relação às suboclusões.[20-22] A vantagem dos *stents* sobre o balão foi comprovada em vários estudos, por exemplo no SICCO,[21] no qual 119 pacientes com oclusão crônica foram randomizados para angioplastia com o balão ou implante de *stent*, demonstrando-se reestenose angiográfica de 73,7% nos pacientes tratados por balão e 31,6% nos pacientes tratados com *stent* ($p < 0,001$). A reoclusão ocorreu em 26% no grupo balão em comparação com 12% no grupo *stent* ($p = 0,025$).

Levando em consideração os dados destes estudos, o implante de *stents* em oclusões crônicas é o método de escolha atual para o seu tratamento, desde que as mesmas possam ser cruzadas pela corda-guia e pré-dilatadas. Os critérios de indicação contemplam: presença de isquemia (sintomática ou não), anatomia coronária da oclusão propícia ao método (morfologia afunilada, com circulação colateral permitindo a visualização da porção distal do vaso, dando noções da extensão do segmento a ser tratado) e evidências de miocárdio viável.[10] Sempre que possível, o implante de um *stent* farmacológico parece comparar-se com vantagem em relação aos não revestidos, pela redução das revascularizações subseqüentes no primeiro ano de evolução.

Recentemente, foram publicados os resultados do estudo OAT,[23] que comparou os tratamentos clínico e percutâneo em pacientes assintomáticos no primeiro mês pós-infarto. Como não foi observada vantagem significante de um método sobre o outro, parece claro que as indicações devem ser feitas sob a égide de uma perspectiva clara de benefício clínico, ou seja, é indispensável que haja evidências de isquemia, função ventricular preservada ou disfunção ventricular acompanhada de viabilidade miocárdica expressiva. Embora este estudo não tenha abrangido casos crônicos, ele deixa uma mensagem clara: não vale a pena intervir levando-se em conta apenas o aspecto morfológico favorável da oclusão.

Por fim, atualmente, pelas dificuldades que as morfologias de oclusão menos propícias para dilatação acarretam, vários dispositivos desenvolvidos especificamente para facilitar intervenções percutâneas nestas situações estão em avaliação, o que deverá, em futuro próximo, permitir ampliação das indicações neste subgrupo.

Lesões em enxertos venosos

Cinco a dez anos de evolução após cirurgias de revascularização miocárdica, é comum o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas nos enxertos venosos, muitas das quais podem ser tratadas pela ICP.[24]

O implante dos *stents* também tem sido o método de primeira escolha, conforme demonstram os resultados do estudo SAVED. As endopróteses associaram-se a melhores resultados angiográficos iniciais e tardios, embora não tenha havido diferença significativa na taxa de reestenose, desfecho primário do estudo (37% com *stents*, 46% com balão, $p = 0,24$). Ressalte-se que os eventos cardíacos maiores aconteceram com menos freqüência no grupo dos *stents* (26% *vs* 39%, $p = 0,04$), em função da menor necessidade de revascularizações adicionais da lesão-alvo na evolução.[24]

Um dos maiores problemas da revascularização percutânea nos enxertos de veia safena é a embolização distal, o que restringe sua indicação nos casos de enxertos muito antigos e degenerados. Mais recentemente, a utilização dos filtros de proteção distal, que impedem estas embolizações, minimizando muito este problema, tem expandido o espectro das indicações neste subgrupo de pacientes.[10] Quando disponível, o uso dos *stents* com liberação de medicamentos também se acompanha de melhores resultados tardios.[25]

Lesões longas, em bifurcações e doença coronária difusa

A extensão exagerada da lesão-alvo e os ramos difusamente doentes, em especial se envolverem bifurcações, associam-se a uma incidência aumentada de complicações e reestenose após as ICP.[10]

A utilização de *stents* mais longos e flexíveis, associada às mudanças nas técnicas de implante, incluindo implante direto das endopróteses e a monitorização

pelo ultra-som intracoronário, vem diminuindo as taxas de complicações globais nestas circunstâncias.[10,26] Essas estratégias permitem que sejam utilizados múltiplos *stents* ou um único *stent* longo para a revascularização das estenoses, com segurança e probabilidade de sucesso similares as das lesões mais localizadas.[10,26] Além disso, estudos clínicos demonstraram sobrevida de um ano livre de eventos menor em pacientes com lesões longas, quando comparados a casos com lesões focais (73,3% *vs* 80%, p = 0,001), ratificando esta indicação.[27] No entanto, a dilatação de lesões segmentares utilizando *stents* longos permanece até hoje como preditor independente de reestenose, em especial se o diâmetro de referência for reduzido e o paciente for diabético.[27] Por causa desses achados, testou-se o uso de *stents* mais curtos (técnica do *spot stent*) para tratar-se apenas o ponto de maior obstrução da lesão longa, com relativo sucesso.[10,12,15] A exemplo do observado nos demais subgrupos, a utilização dos *stents* farmacológicos acompanha-se de incontestável benefício clínico, o qual é tanto mais pronunciado quanto mais complexo e propenso às recidivas for o aspecto morfológico das lesões-alvo[19] (Figura 1).

As bifurcações que envolvem grandes ramos adjacentes ainda constituem clara limitação para a indicação de ICP, pela alta taxa de reestenose dos ramos secundários. Registro recente, publicado por Colombo et al., no qual compararam-se *stents* revestidos para o ramo principal e balão para o ramo secundário *versus stents* revestidos nas duas localizações, não demonstrou vantagens da segunda opção, ao contrário das expectativas, o que ainda faz desta variedade anatômica um desafio a ser solucionado pela cardiologia intervencionista.[10,12,15] No presente momento, estão em estudo plataformas desenvolvidas de forma específica para tratar estenoses situadas em bifurcações, algumas das quais com resultados preliminares encorajadores.[28]

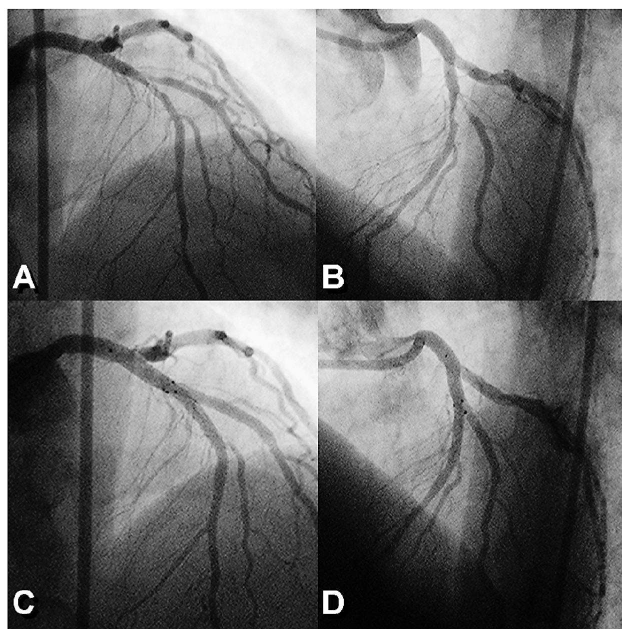


Figura 1. Estenose complexa da porção proximal da artéria descendente anterior envolvendo bifurcação (A e B). Caso tratado por meio do implante de um novo *stent* específico para bifurcações (Axxess®), revestido com o *biolimus*, complementado pelo implante de *stents* com eluição de *sirolimus* no ramo principal e no ramo secundário. Observa-se ótimo resultado angiográfico após os implantes (C e D).

Lesões do tronco da coronária esquerda

A maior parte dos autores restringe esta indicação apenas aos casos protegidos por anastomose de mamária, por enxertos venosos patentes ou circulação colateral. Entretanto, alguns têm preconizado e testado o tratamento percutâneo mesmo em casos não protegidos selecionados, com razoável êxito imediato, nas variedades anatômicas também favoráveis para cirurgia de revascularização miocárdica.[10,29] Os resultados clínicos tardios mais recentes, nos quais a técnica predominante é o implante dos *stents* farmacológicos, têm sido animadores, com relatos de sucesso do procedimento próximo a 100% e reduzida necessidade de novos procedimentos de revascularização em decorrência de reestenose.[30]

Lesões ostiais

A angioplastia com balão, em razão da retração elástica exacerbada neste grupo, cursava com elevadas taxas de reestenose na evolução tardia. Utilizando os *stents*, obtêm-se diâmetros luminais maiores e o risco de reestenose é significativamente menor.[10] Porém, o posicionamento preciso dos *stents* nos óstios aórticos apresenta algumas dificuldades técnicas, devido à possibilidade de protrusão excessiva para dentro da luz aórtica, com o intuito de cobrir completamente a lesão.[10] Este aspecto constitui um obstáculo a ser vencido para que os resultados possam ser favoráveis. Além disso, alguns autores sugerem que o uso associado da aterectomia direcional antes do implante do *stent* seria mais efetivo que o implante isolado da endoprótese, por obter taxas menores de reestenose, o que não é unânime por não ter sido verificado de forma consistente nas diversas experiências.[31,32] Pela maior perspectiva de reestenose, o implante de um *stent* farmacológico também tornou-se a opção de primeira escolha.

Doença multiarterial

Na década passada, seis estudos multicêntricos e randomizados compararam os resultados da ICP com

balão e cirurgia de revascularização neste subgrupo, demonstrando que ambas apresentaram sobrevida e taxas de infarto agudo do miocárdio similares em evoluções de até um ano.[10,33] Porém, os pacientes nos quais foi realizada ICP com balão precisaram de maior número de novas revascularizações e tiveram significativa incidência de angina recorrente, em razão da reestenose coronária. A diferença na sobrevida livre de eventos entre as duas técnicas, ao final de um ano, situou-se em cerca de 30%, favoravelmente a cirurgia.[10,33]

Posteriormente, já na era dos *stents* não revestidos, o estudo ARTS I, realizado em 1.205 pacientes com doença multiarterial, comparando a cirurgia com o implante de múltiplos *stents*, demonstrou resultados semelhantes quanto à sobrevida e à incidência de infarto entre as duas técnicas. Porém, a taxa de eventos maiores do grupo da angioplastia foi bem inferior à observada na época do balão, pelo fato de os *stents* cursarem com níveis mais baixos de recidivas. Com isso, a diferença em relação à cirurgia reduziu-se para 14%.[33]

Recentemente, no estudo ARTS II, ainda não publicado, o implante de múltiplos *stents* com eluição de *sirolimus* em pacientes multiarteriais associou-se a uma sobrevida livre de eventos equivalente à da cirurgia de revascularização no ARTS I, mantendo as vantagens previamente observadas de menor morbidade e retorno mais precoce às atividades habituais (Figura 2). De modo definitivo, esses achados devem ampliar as indicações de revascularização percutânea para os multiarteriais. Em um futuro próximo, os resultados dos estudos randomizados SYNTAX, COMBAT e FREEDOM, nos quais os *stents* com eluição de medicamentos e cirurgia estão sendo confrontados nos multiarteriais de maior gravidade (triarteriais, portadores de lesões não protegidas do tronco da coronária esquerda e diabéticos), terão uma resposta definitiva sobre qual destes tratamentos deverá ser o de primeira escolha.

Lesões reestenóticas

Como os *stents* correspondem à quase totalidade das ICP atualmente, interessa-nos sobremaneira o tratamento da reestenose intra-*stent*, decorrente da hiperplasia neointimal, como já exposto nos itens anteriores. Mehran et al. classificaram as recidivas em dois grupos: focais, nos quais a extensão do segmento reobstruído não ultrapassa 10 mm; e difusos, cuja extensão supera

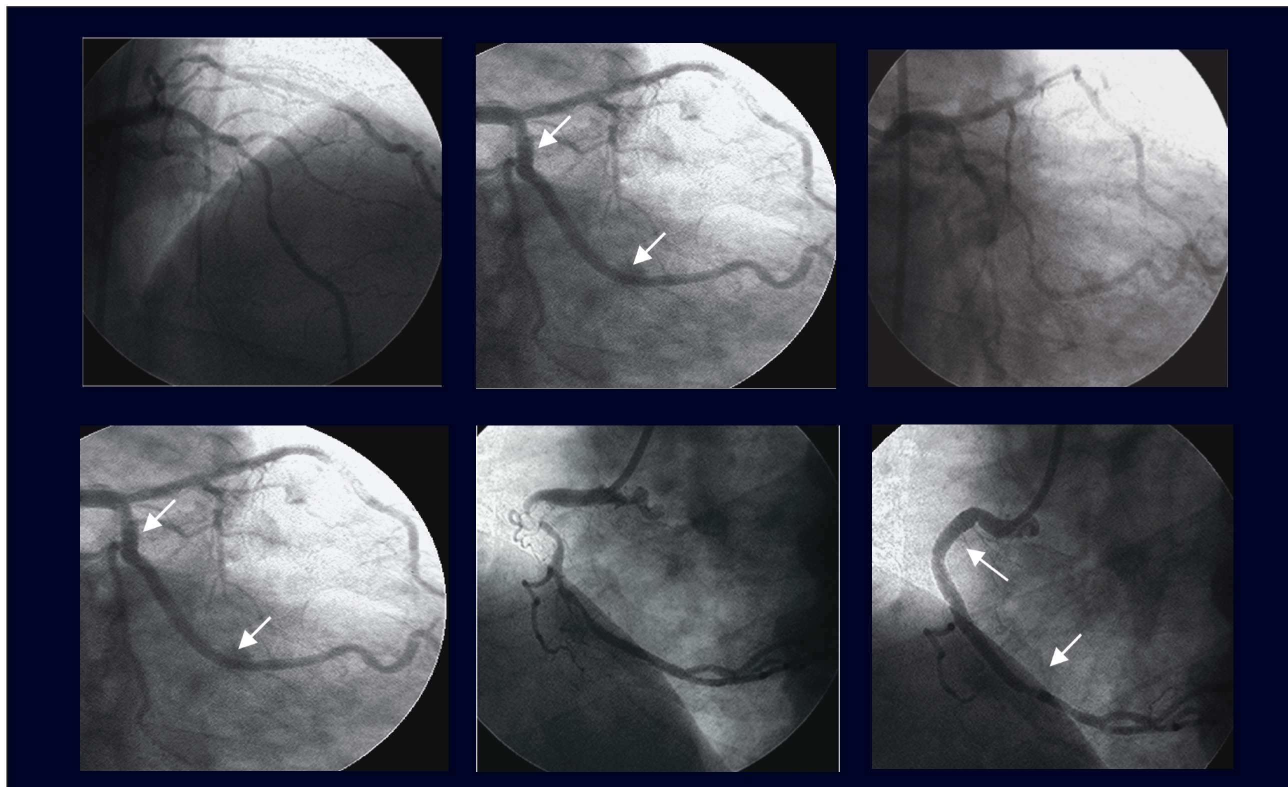


Figura 2. Paciente diabético com doença coronária triarterial encaminhado para intervenção coronária percutânea. Observam-se implantes bem-sucedidos de múltiplos *stents* farmacológicos nas artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita. Na ausência desses modelos, pela elevada perspectiva de reestenose angiográfica e clínica, a opção pela cirurgia de revascularização seria praticamente incontestável.

aquela marca.[34] As reestenoses difusas são as que pior respondem a novo tratamento por via percutânea, com cifras de nova recidiva de até 70% a 80%, o que torna seu manejo problemático.[34]

A ICP com o balão tem demonstrado ser um método efetivo para o tratamento da reestenose intra-*stent*, particularmente do tipo focal, porém seus resultados estão aquém do desejado.[34,35] Além disso, quanto mais complexo o padrão angiográfico de reestenose (o que ocorre em cerca de dois terços dos casos), pior será o resultado tardio.[34]

Em razão destes achados, outras modalidades de tratamento foram avaliadas: a braquiterapia e os *stents* farmacológicos.

No âmbito da braquiterapia, vários estudos multicêntricos demonstraram reduções de nova reestenose angiográfica, da revascularização da lesão-alvo e dos eventos cardíacos maiores. Porém, problemas como trombose tardia (ocorrendo até 180 a 360 dias pós-procedimento), efeitos das bordas e recorrências mais tardias em cerca de 30% dos casos, além do alto custo do material e da necessidade de infra-estrutura complexa para a prática do método, restringiram imensamente sua maior difusão.[35-37]

Recentemente, em nosso meio, avaliamos em 25 casos de reestenose intra-*stent* difusa os *stents* com eluição de *sirolimus*, observando recidiva em apenas um caso (4%), o que demonstrou o grande potencial destas endopróteses nestas situações.[38] Essas impressões foram ratificadas pelo ensaio randomizado ISAR DESIRE, no qual os dois *stents* farmacológicos de primeira geração compararam-se com grande vantagem em relação ao balão, pelos critérios angiográfico e clínico.[39]

Em 2006, os estudos randomizados SISR[40] e TAXUS V ISR,[41] que compararam o tratamento de lesões reestenóticas, por meio do implante dos *stents* farmacológicos ou da braquiterapia, demonstraram significativa vantagem da primeira opção, em especial na redução das revascularizações adicionais no primeiro ano.

Estudos contemporâneos comparativos com outras opções terapêuticas da doença coronária

Há pouco tempo foram divulgados os resultados de dois ensaios clínicos que compararam as intervenções coronárias percutâneas com os tratamentos cirúrgico e clínico em pacientes com angina do peito crônica, respectivamente o ARTS II e o estudo COURAGE.[42]

No ARTS II, uma coorte de pacientes com doença multiarterial foi tratada por meio de implante de múltiplos *stents* com liberação de *sirolimus*, os quais foram acompanhados clinicamente por um ano, sendo os resultados comparados aos das séries clássicas do estudo randomizado ARTS I. Quando comparados a ambos os braços do ARTS I, os casos do ARTS II apresentaram predomínio significante de lesões-alvo de maior complexidade, da prevalência do diabete e do número de segmentos revascularizados. A despeito do perfil mais grave, os pacientes envolvidos no ARTS II apresentaram sobrevida livre de eventos similar à dos pacientes do braço da cirurgia do ARTS I, ratificando o grande potencial dos *stents* farmacológicos para prevenir eventos decorrentes de reestenose coronária. Como já exposto, os estudos randomizados ora em andamento terão uma resposta mais precisa e definitiva acerca da comparação entre as opções percutânea e cirúrgica na coorte de casos com doença grave e complexa de múltiplos vasos.

O estudo COURAGE[42] comparou a revascularização percutânea e o tratamento clínico otimizado em 2.287 pacientes portadores de angina estável ou isquemia miocárdica silenciosa. Após 4,6 anos de evolução, ambos os grupos não diferiram em relação à ocorrência de óbito, infarto e acidente vascular cerebral (20,0% *vs* 19,5%; $p = 0,62$). Observou-se vantagem significante da intervenção percutânea na necessidade de revascularizações na evolução (20% *vs* 31%; $p < 0,001$), bem como na qualidade de vida dos pacientes, com substancial redução dos casos sintomáticos em um (34% *vs* 42%; $p < 0,001$) e três anos de seguimento (28% *vs* 33%; $p = 0,02$). A conclusão do estudo atesta que muitos pacientes com coronariopatia crônica podem ser tratados com segurança sem revascularização miocárdica, embora algumas ressalvas devam ser destacadas: os 2.287 casos incluídos foram extraídos de uma população de 35.539 casos, ou seja, apenas 6% dos casos avaliados foram efetivamente comparados, o que sugere uma provável exclusão de casos de maior risco clínico no ensaio; os *stents* farmacológicos foram empregados em percentual reduzido de casos, o que, sem dúvida, obscureceu o impacto da revascularização percutânea na qualidade de vida; além disso, o uso desses modelos teria permitido ampliação significativa do espectro angiográfico de inclusão de casos, bem como, provavelmente, acarretaria menos casos de infarto pós-ICP por ocasião das reintervenções causadas por reestenose; o tamanho da amostra não foi suficiente para comparar os dois tratamentos nas coortes de maior risco clínico, como os diabéticos e os pacientes com grande área de miocárdio em risco, situações nas quais estudos prévios[43] demonstraram redução significante da mortalidade nos submetidos à revascularização percutânea ou cirúrgica.

Stents com liberação de medicamentos

Como já exposto, a reestenose sempre se constituiu na maior limitação da abordagem percutânea da doença aterosclerótica coronária. A retração elástica e o remodelamento vascular negativo crônico, expoentes das recidivas após o balão, foram eliminados virtualmente pelo uso dos *stents* coronários, fazendo com que a reestenose intra-*stent* seja essencialmente constituída pela hiperplasia intimal.[10,44]

Tabela I. Principais resultados dos estudos RAVEL e SIRIUS

Variáveis	Estudo RAVEL[44]			Estudo SIRIUS[50]		
Tipo de *stent*	*Sirolimus*	Controle	p	*Sirolimus*	Controle	p
Pacientes	120	118	–	533	525	–
DML pós-implante (mm)	2,5	2,4	NS	2,7	2,7	NS
DML tardio (mm)	2,4	1,6	<0,001	2,5	1,7	<0,01
PTL (mm)	0,1	0,8	<0,001	0,2	1,0	<0,01
VHNI (mm^3)	2,0	37	<0,001	4,1	55,8	<0,001
Reestenose (%)	0	26,6	<0,001	8,9	36,3	<0,001
RLA (%)	0	22,9	<0,001	4,1	16,6	<0,01

NS = não-significante; DML = diâmetro mínimo da luz; PTL = perda tardia da luz; VHNI = volume de hiperplasia neointimal; RLA = revascularização da lesão-alvo.

A prevenção farmacológica por via sistêmica deste fenômeno mostrou-se falha em inúmeros ensaios clínicos.[10,44] A impossibilidade de se obter uma concentração adequada dos fármacos nos segmentos coronários lesados durante a ICP parece ser a principal causa da falha da terapia sistêmica antiproliferativa para prevenir a reestenose.[10,44]

Até a presente data, a técnica de ICP mais eficaz na prevenção de reestenose intra-*stent* em lesões-alvo *de novo* é o implante de *stents* com eluição de medicamentos dotados de ação antiproliferativa.[44-46] Esta tecnologia é extremamente engenhosa, uma vez que estas endopróteses, ao contrário dos medicamentos administrados por via sistêmica ou por meio de cateteres-balão porosos, permitem a liberação local e contínua destes fármacos por períodos prolongados, obtendo níveis teciduais locais eficazes em suprimir a excessiva hiperplasia neointimal.[44-46]

Inicialmente testados por Sousa et al., no registro FIM,[10] os *stents* farmacológicos passaram a ter destaque após a divulgação de uma série de ensaios clínicos, que, de forma idêntica, atestaram sua eficácia e segurança na prevenção da reestenose (Figura 3).[44-46] Os resultados dos estudos RAVEL[45] e SIRIUS[46] demonstraram esta afirmação com clareza (Tabela I).

Posteriormente, os *stents* farmacológicos de primeira geração, eficientes em uma série de subgrupos clínicos e angiográficos de pacientes com doença coro-

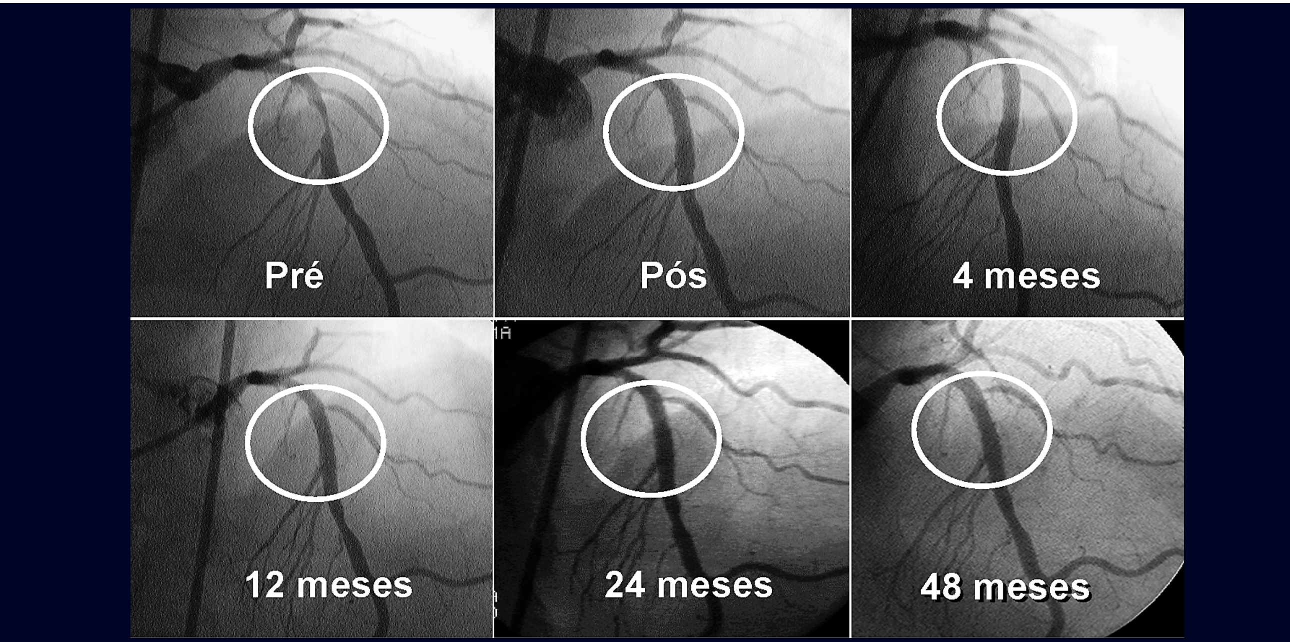


Figura 3. Evolução angiográfica seqüencial de paciente tratado com *stent* com eluição de *sirolimus* na artéria descendente anterior, participante do estudo FIM. Praticamente, não há mudança do aspecto angiográfico nas angiografias realizadas aos 4, 12, 24 e 48 meses de evolução.

nária, foram comparados em vários ensaios randomizados, que visaram determinar a eventual superioridade de um sobre o outro.[38,47-49] As comparações demonstraram vantagem da prótese com liberação de *sirolimus*, medicamento dotado de maior capacidade antiproliferativa, nos casos com maior propensão ao desenvolvimento de reestenose: diabéticos, vasos de fino calibre, reestenose intra-*stent* e nos casos do chamado mundo real, ou seja, aqueles em geral excluídos dos estudos normativos.[38,47-49]

Mais recentemente, a segurança tardia destes modelos foi alvo de questionamentos, pela possibilidade de estarem associados a maiores taxas de trombose tardia.[50-53] Uma série de estudos há pouco tempo publicados não confirmou esta suposição, sugerindo índices de mortalidade e infarto semelhantes aos dos *stents* não revestidos, em avaliações de até três anos de evolução clínica. No entanto, tornou-se claro que os eventos trombóticos observados após o implante de *stents* farmacológicos apresentavam uma grande diferença em relação aos não revestidos: ocorriam em um momento mais tardio, o que levou os investigadores a proporem um aumento do tempo de uso do esquema antiplaquetário duplo para no mínimo um ano, independentemente do modelo utilizado, com o objetivo de prevenir tais problemas.[50-53] Paralelamente a esta medida, e com mesmo intuito, as empresas passaram a desenvolver *stents* com liberação de medicamentos com menor predisposição à trombose, pela utilização de polímeros mais biocompatíveis, assim como modelos específicos para variedades anatômicas nas quais o emprego das próteses de primeira geração poderia associar-se a maior taxa de eventos, como as bifurcações e os vasos de fino calibre.

Por fim, mais recentemente investigação que comparou no cenário do mundo real a evolução clínica tardia de pacientes tratados de forma consecutiva com *stents* farmacológicos e *stents* não-revestidos demonstrou redução significativa da mortalidade em três anos nos tratados com os modelos com liberação de medicamentos (7,8% vs 5,5%; $p < 0,001$), não apenas ratificando a segurança tardia dessas próteses, mas também sugerindo que seu benefício pode ir além da redução da reestenose angiográfica e das revascularizações adicionais.[54]

Resumo

Verificamos que as ICP são indicadas de forma rotineira para o tratamento de pacientes portadores de angina do peito crônica, com resultados de excelência. As indicações são baseadas na presença de isquemia, na observação de uma lesão-alvo adequada a uma das técnicas de angioplastia, bem como na presunção de um trinômio risco-benefício-custo favorável a sua realização. Por suas vantagens inequívocas sobre as próteses intracoronárias convencionais, os *stents* com eluição de medicamentos tornaram-se a opção de primeira escolha em praticamente todas as situações.

Com as novas perspectivas oferecidas pela cardiologia intervencionista atual para o tratamento da doença arterial coronária, é de se esperar que haja, em futuro próximo, uma expressiva mudança na tomada de decisão terapêutica. Provavelmente, as ICP serão cada vez mais empregadas, sempre em associação a um vigoroso tratamento medicamentoso (antiplaquetários, β-bloqueadores, estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina), com o objetivo de garantir o menor número possível de eventos cardíacos maiores nas evoluções imediata e tardia.

Bibliografia

1. Gruentzig R, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301:61-8.
2. Gruentzig AR, Meier B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: the first five years and the future. Int J Cardiol 1983; 2:319-23.
3. Sousa JEMR, Sousa AGMR, Feres F. Angioplastia transluminal coronária: indicações e resultados atuais. Arq Bras Cardiol 1988; 51:69-76.
4. Feres F, Tanajura LF, Pinto IMF, et al. Angioplastia coronária: eficácia dos novos cateteres-balão de baixo perfil. Arq Bras Cardiol 1989; 53:307-11.
5. Checchi H, Ariê S, Perin MA, et al. Angioplastia em pacientes uniarteriais. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1992; 2:61-6.
6. Tanajura LFL, Sousa AGMR, Pinto IMF et al. Angioplastia coronária: indicações, técnica, limitações e resultados. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1992; 2:7-12.
7. KING III SB. Angioplasty from bench to bedside to bench. Circulation 1996; 93:1621-9.
8. Tanajura LFL, Pinto IMF, Mattos LA, et al. Percutaneous handling of coronary lesions > 20 mm through stents. Is there a first choice strategy? Arq Bras Cardiol 1999; 73:331-8.
9. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001; 344:1117-24.
10. Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR. Revascularização miocárdica percutânea: dos balões aos *stents* farmacológicos. In: Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR, (eds.). *Stent* coronário. Aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu, 2001. p.1-9.
11. Tanajura LFL, Mattos LAP, Feres F, Sousa JEMR. Angioplastia coronária e novas intervenções não cirúrgicas no tratamento da insuficiência coronária. In: Barretto ACP, Sousa AGMR, eds. SOCESP cardiologia. Atualização e reciclagem. São Paulo: Atheneu, 1994. p.330-45.
12. Ruygrok PN, Serruys PW. Intracoronary stenting. From concept to custom. Circulation 1996; 94:882-90.
13. Reifart N, Vandormael M, Krsjcar M, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC). Circulation 1997;96:91-8.

14. Tanajura LFL, Tebet MA. Farmacoterapia adjunta aos procedimentos de revascularização coronária percutânea. In: Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR, (eds.). *Stent* coronário. Aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu, 2001. p.55-63.
15. Safian RD, Zidar J, Hermiller J, Greenbaun AB, Goldberg S. Coronary stents. In: Safian RD, Freed MS, eds. The manual of interventional cardiology. Royal Oak, Physician's Press 2001:511-615.
16. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW et al. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Commitee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 1993;22:2033-54.
17. Freed M, O'Neill WW, Safian RD. Dissection and acute closure. In: Freed M, Grines C, Safian RD, (eds.). The new manual of Interventional Cardiology. Birmingham: Physicians Press, 1996. p.365-95.
18. Fajadet J, Morice MC, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents. Three-year results of the RAVEL trial. Circulation 225; 111: 1040-4.
19. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease. JAMA 2005; 294: 1215-23.
20. Meier B. Total coronary occlusion: a different animal? J Am Coll Cardiol 1991; 17:50B-57B.
21. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stenting implantation after successful angioplasty. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1444-51.
22. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. J Am Coll Cardiol 1998;32:90-6.
23. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355: 2395-407.
24. Savage MP, Douglas JS Jr, Frischman D, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. N Engl J Med 1997; 337:740-7.
25. Lee MS, Shah AP, Aragon J, et al. Drug-eluting stenting is superior to bare metal stenting in saphenous vein grafts. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 66: 507-11.
26. Holmes DR Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, et al. ACC Expert Consensus Document On Coronary Artery Stents. Document of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 147-82.
27. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, et al. Influence of lesion length on retenosis after coronary stent placement. Am J Cardiol 1999; 83: 1617-22.
28. Grube E, Buellesfeld L, Neumann FJ, et al. Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. Am J Cardiol 2007; 99: 1691-7.
29. Silvestri M, Barragan, Sainsous J, et al. Unprotected left coronary stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1543-50.
30. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve nunprotect left main coronary artery. A multicenter registry. Circulation 2007; 116: 158-62.
31. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, et al. Efficacy of directional coronary atherectomy before stent implantation for coronary ostial lesions. J Invasive Cardiol 2000; 12: 440-7.
32. Kiesz RS, Rozek MM, Mego DM, et al. Acute directional coronary atherectomy prior to stenting in complex coronary lesions: ADAPTS Study. Cathet Cardivasc Diagn 1998; 45: 105-12.
33. Serruys P, Unger F, Sousa JE, Jatene A, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. The ARTS trial. N Eng J Med 2001; 344:1117-24.
34. Mehran R, Dangas G, Leon M, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classifications and implications for long-term outcome. Circulation 1999; 100:1872-8.
35. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary Gama radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. Circulation 2000; 101: 2165-71.
36. Waksman R, Bhargava B, White, et al. Intracoronary Beta radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. Circulation 2000; 101:1895-8.
37. Raizner AE, Oerstele SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with Beta emmiting radiotherapy. Report of the Proliferation Radiation with Vascular Energy Trial (PREVENT). Circulation 2000; 102:951-8.
38. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2003; 107:24-7.
39. Kastrati A, Mehilli J, Dibra A, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. JAMA 2005; 293: 165-71.
40. Holmes DR, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. JAMA 2006; 295: 1264-73.
41. Stone GW, Ellis SG, Martin SL, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA 2006; 295: 1253-63.
42. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1-14.
43. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first in diabetic subjects but not in non diabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). Circulation 2006; 114 (Suppl): I420-424.
44. Serruys PW, Kutrik MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. N Engl J Med 2006; 354: 483-95.
45. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
46. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, et al. One year follow-up of the SIRIUS study: a randomized study with with the sirolimus-eluting Bx Velocity in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (suppl): 32 A.
47. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. N Engl J Med 2005; 353: 663-70.
48. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al. Paclitaxel-eluting stents vs sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. JAMA 2005; 294: 819-25.
49. Windecker S, Remondino A, Eberli F, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 2005; 353: 653-62.
50. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 363: 989-97.
51. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel eluting stents. N Engl J Med 2007; 356: 998-1008.
52. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007; 356: 1009-19.
53. Kastrati A, Mehilli L, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 1030-9.
54. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. N Engl J Med 2007; 357: 1393-1402.

Capítulo 5

Intervenções Cirúrgicas na Doença Arterial Coronária Crônica

Sérgio Almeida de Oliveira
Luís Alberto Oliveira Dallan
Luiz Augusto Ferreira Lisboa

Pontos-chave

- O objetivo principal do tratamento cirúrgico é a correção da isquemia miocárdica provocada pela obstrução das artérias coronárias. Com a revascularização do miocárdio procura-se aliviar a angina do peito, melhorar a qualidade de vida, evitar o infarto do miocárdio e prolongar a vida.
- Vários estudos compararam tratamento clínico e cirúrgico para doença arterial coronária crônica. Mostrou-se que o tratamento cirúrgico apresenta maior benefício entre os pacientes com lesão de tronco da artéria coronária esquerda, lesão coronária triarterial ou em pacientes com comprometimento da artéria coronária interventricular anterior proximal quando associada a disfunção ventricular esquerda.
- A ponte de veia safena é o enxerto mais usado na cirurgia de revascularização do miocárdio, porém apresenta menor taxa de patência quando comparado com enxertos de artéria torácica interna esquerda.
- Outras artérias vêm sendo utilizadas como enxertos de revascularização do miocárdio como a artéria radial, artéria gastroepiplóica direita, artéria epigástrica inferior, apresentando maior taxa de patência do que os enxertos venosos.
- A revascularização miocárdica sem circulação extra-corpórea possui a vantagem de apresentar menor incidência de AVC pós-operatório, porém está relacionada a maior taxa de oclusão dos enxertos e menor taxa de sobrevida em 3 anos, quando comparado com a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extra-corpórea.
- Opção à técnica tradicional, a cirurgia de revascularização do miocárdio minimamente invasiva através de mini-toracotomia e sem circulação extra-corpórea possui como vantagens: a possibilidade de uso de enxertos arteriais para anastomose com a artéria interventricular anterior, trauma cirúrgico reduzido, menor tempo de internação e menor custo.
- Técnicas de revascularização miocárdica alternativas como terapia celular com células tronco e angiogênese por terapia gênica vêm sendo testadas com resultados promissores.

Introdução

O objetivo principal do tratamento cirúrgico da doença arterial coronária crônica (DAC) é a correção da isquemia miocárdica, provocada pelas obstruções das artérias coronárias. Com a revascularização do miocárdio procura-se aliviar a angina do peito, melhorar a qualidade de vida, evitar o infarto do miocárdio e prolongar a vida.

A cirurgia clássica de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea, utilizando enxertos de veia safena e de artéria torácica interna, começou a ser realizada no final da década de 1960.[1,2] Na década de 1970, a cirurgia foi sistematizada por meio de casuísticas crescentes[3-5] e passou a ter grande influência na prática clínica, motivando a realização de pesquisas para estabelecer quais pacientes se beneficiariam com a operação. Nessa época, três grandes estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados compararam o tratamento clínico com o tratamento cirúrgico na doença aterosclerótica coronária.[6-8]

O primeiro desses estudos cooperativos foi realizado nos Estados Unidos, sendo randomizados 686 pacientes com doença aterosclerótica coronária. Apesar de algumas limitações, o estudo mostrou que pacientes com lesão no tronco da artéria coronária esquerda ou pacientes

com lesão triarterial e disfunção do ventrículo esquerdo beneficiaram-se com o tratamento cirúrgico.[6]

O segundo estudo foi realizado na Europa, sendo randomizados 767 pacientes. Esse estudo ressaltou a importância da artéria coronária interventricular anterior e o benefício do tratamento cirúrgico em pacientes triarteriais ou biarteriais, quando uma das artérias coronárias comprometidas era a interventricular anterior.[7]

O terceiro estudo, denominado CASS (Coronary Artery Surgery Study), randomizou 780 pacientes com insuficiência coronária e mostrou não haver diferença significativa na mortalidade entre o tratamento clínico e o cirúrgico na doença aterosclerótica coronária.[8]

O Coronary Artery Surgery Study (CASS), originou um grande registro, não-randomizado, que acompanhou 4.209 pacientes com insuficiência coronária. Esse registro, mais representativo na prática clínica, mostrou os benefícios do tratamento cirúrgico comparado ao tratamento clínico, com redução de novos eventos cardíacos e de morte súbita em pacientes coronariopatas, em cinco e sete anos de acompanhamento.[9]

Yusuf et al.,[10] em metanálise realizada com esses três estudos multicêntricos, já referidos, e outros quatro estudos randomizados, realizados entre 1970 e 1984, concluíram que o tratamento cirúrgico teve maior benefício, como tratamento inicial, em cinco e dez anos de acompanhamento, entre os pacientes com lesão do tronco da coronária esquerda, lesão coronária triarterial, ou com comprometimento da artéria coronária interventricular anterior, principalmente quando associada à disfunção do ventrículo esquerdo. A análise desses estudos randomizados mostrou que o tratamento cirúrgico reduz a incidência de morte súbita, melhora a tolerância ao esforço físico e a sintomatologia clínica, e esses benefícios são relacionados com a perviabilidade do enxerto.[11]

Ao longo desses 40 anos, a cirurgia de revascularização miocárdica evoluiu consideravelmente, firmando-se como alternativa para o tratamento da doença aterosclerótica coronária. A ampliação do uso de enxertos arteriais e o maior número de cirurgias sem circulação extracorpórea vêm proporcionando um tratamento cirúrgico menos agressivo, com menor morbidade, recuperação mais rápida e menor custo. A terapia celular com a utilização das células-tronco também teve sua aplicabilidade clínica iniciada recentemente e vem trazendo novas perspectivas para os pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Esses novos procedimentos têm provocado grande interesse na comunidade científica, principalmente entre os cirurgiões cardiovasculares, e serão abordados com maior detalhe a seguir.

Revascularização miocárdica com enxertos arteriais

A escolha do enxerto na revascularização do miocárdio é de extrema importância, pois a patência dele, em curto e longo prazos, está intimamente associada à morbidade e à mortalidade. Durante muitos anos, o principal enxerto utilizado para a revascularização do miocárdio foi a veia safena. Quatro décadas se passaram após a sistematização da revascularização direta do miocárdio e, ao longo desses anos, têm ocorrido importantes mudanças relacionadas à técnica e aos tipos de enxertos utilizados na revascularização miocárdica.

A ponte de veia safena, como proposto por Favaloro em 1968,[1] é o enxerto mais utilizado na cirurgia de revascularização do miocárdio. Entretanto, limitações da revascularização do miocárdio com pontes de veia safena tornaram-se aparentes com o aumento do número de pacientes operados e que voltaram a apresentar angina ou infarto agudo do miocárdio. O estudo desses pacientes mostrou, além da progressão da aterosclerose na artéria coronária, o desenvolvimento de aterosclerose nos enxertos de veia safena, como as principais causas do retorno da angina.[12,13]

Artéria torácica interna

Na década de 1980, vários trabalhos correlacionaram os benefícios clínicos da revascularização miocárdica com a artéria torácica interna esquerda à sua maior patência em longo prazo. Esses estudos mostraram que os benefícios clínicos estavam associados à patência da artéria torácica interna esquerda de 85% a 96% em dez anos, comparado a aproximadamente 50% da taxa de patência da veia safena.[14-17] Ainda nessa época, alguns autores demonstraram que as veias safenas sofrem proliferação endotelial quando conectadas à circulação arterial e, após alguns anos, podem desenvolver doença obstrutiva caracterizada por trombose, hiperplasia da íntima e aterosclerose.[18,19] Esses três fatores ocorrem, principalmente, entre o quinto e o décimo anos de pós-operatório, tendo como conseqüências retorno da angina e necessidade de reoperação.[20,21]

As vantagens observadas com a artéria torácica interna esquerda anastomosada na artéria coronária interventricular anterior, mostrando que a artéria torácica interna esquerda pode estar livre de hiperplasia e de doença aterosclerótica em longo prazo, estimularam o uso de ambas as artérias torácicas internas. No início da década de 1990, vários estudos procuraram mostrar os benefícios do uso de duas artérias torácicas internas sobre uma na revascularização miocárdica. Embora dois deles tenham conseguido mostrar redução de eventos isquêmicos e de reoperação com seguimento de dez e quinze anos, nenhum mostrou melhora na sobrevida.[22,23]

Em meados da década de 1990, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento (doze e quinze anos), dois trabalhos conseguiram mostrar melhora da sobrevida com o uso de ambas as artérias torácicas internas.[24,25] Adicionalmente, mostraram menor recorrência de eventos isquêmicos e diminuição da necessidade

de angioplastia e de reoperação. No estudo de Buxton et al.,[24] a sobrevida em dez anos foi de 86% para o grupo com duas artérias torácicas internas, e de 71% para o grupo com uma artéria torácica interna (p < 0,001); o uso de apenas uma artéria torácica também foi fator preditivo para infarto do miocárdio e reoperação tardia com razão de risco de 1,3 (1,1-1,6). No trabalho de Lytle et al.,[25] a sobrevida em doze anos foi de 79% para o grupo com duas artérias torácicas internas, e de 71% para o grupo com uma artéria torácica interna (p < 0,001); a maior vantagem com o uso de ambas as artérias torácicas foi na redução da reoperação tardia (77% *versus* 62%, p < 0,001), com razão de risco de 4,79 (2,92-12,1). Outros dois estudos de metanálise confirmaram a melhor sobrevida na revascularização miocárdica com ambas as artérias torácicas internas.[26,27] Na revisão de Taggart et al.,[26] a razão de risco foi de 0,81, e na análise de Rizzoli et al.,[27] foi de 0,79 (com intervalo de confiança de 95%), mostrando benefícios evidentes na sobrevida tardia, com o uso das duas artérias torácicas internas.

Recentemente, Lytle et al.[28] observaram que o benefício em relação à sobrevida com o uso de ambas as artérias torácicas internas sobre o uso de apenas uma artéria torácica interna não apenas permanece, mas aumenta após vinte anos de pós-operatório. Os pacientes que receberam duas artérias torácicas internas tiveram sobrevida em sete, dez, quinze e vinte anos, respectivamente, de 89%, 81%, 67% e 50%, comparados com 87%, 78%, 58% e 37% (p < 0,0001), entre os pacientes que receberam apenas uma artéria torácica interna.[28]

A partir dos benefícios observados com o uso da artéria torácica interna, outros enxertos arteriais passaram a ser mais bem estudados, visando à revascularização miocárdica completa com maior número de enxertos arteriais.

Artéria radial

A artéria radial começou a ser utilizada na década de 1970,[29] e logo foi abandonada por apresentar 30% de oclusão precoce.[30,31] Acreditava-se que a oclusão do enxerto fosse decorrente do espasmo ocorrido pela denervação do vaso. Relatos recentes com angiografias da artéria radial patente com 14 e 23 anos de pós-operatório fizeram ressurgir o seu uso como enxerto na revascularização do miocárdio.[32,33] A artéria radial possui uma rica camada média muscular, tendo como característica maior predisposição ao vasoespasmo. Se comparada à artéria torácica interna, a sua resposta aos agentes vasoconstritores é duas vezes maior.[34]

Com o refinamento da técnica operatória, além do uso da solução de papaverina e, mais recentemente, dos bloqueadores de canal de cálcio, a artéria radial voltou a ser utilizada na década de 1990. Recentes estudos com o uso da artéria radial têm mostrado boa evolução clínica com baixa morbidade e mortalidade e patência inicial entre 90% e 95%, e em médio prazo entre 83% e 85%.[32,35-38] Acreditamos que esses resultados ainda possam melhorar, pois, com a experiência adquirida, temos aprendido que um dos fatores mais importantes para se prevenir o espasmo da artéria radial e a oclusão precoce é utilizá-la na revascularização de artérias coronárias com lesões críticas, em que o fluxo coronário nativo seja pequeno e não ocorra competição de fluxo. Atualmente a artéria radial é o terceiro enxerto arterial mais utilizado, após o uso de ambas as artérias torácicas internas. Entretanto, em recente estudo prospectivo, controlado e randomizado, com 394 pacientes, Hayward et al.[39] mostraram benefício clínico em médio prazo semelhante para o uso da artéria torácica interna direita ou da artéria radial como segundo enxerto arterial na revascularização miocárdica em associação com a artéria torácica interna esquerda.

Artéria gastroepiplóica direita

A artéria gastroepiplóica apresenta histologia que, em parte, se assemelha à histologia da artéria torácica interna, levando a supor que a sua patência, em longo prazo, seja semelhante à da artéria torácica interna.[38] Além da semelhança histológica, o endotélio da artéria gastroepiplóica possui grande capacidade de secretar fatores vasodilatadores e inibidores da ativação plaquetária.[40]

A artéria gastroepiplóica direita é utilizada na revascularização miocárdica desde 1987[42,43] e vem ganhando maior aceitação entre os cirurgiões cardiovasculares após estudos clínicos, mostrando 95% de perviabilidade em cinco anos.[44] Recentemente, tem sido mostrado que a patência em curto e médio prazos da artéria gastroepiplóica direita, variando entre 90% e 96%, sendo menor (80%) quando utilizada como enxerto livre.[45,46] Em experiência de treze anos, Suma et al.[47] analisaram 936 pacientes submetidos a revascularização miocárdica com artéria gastroepiplóica direita. A mortalidade operatória foi de 1,8%. A patência da artéria gastroepiplóica direita no primeiro ano de pós-operatório (média de 2,2 meses) foi de 94% (644/685), entre um e cinco anos (média de 2,3 anos) foi de 88% (90/102), e entre cinco e dez anos (média de 7,8 anos) foi de 83% (43/52). Nesse mesmo estudo, a patência tardia (média de 7,8 anos) da artéria torácica interna esquerda foi de 94% (62/66) e do enxerto de veia safena de 68% (30/44).[47]

A falência do enxerto de artéria gastroepiplóica direita é atribuída, principalmente, a problemas técnicos na anastomose ou a competição de fluxo em artéria coronária com lesão menor que 70%.[48,49]

Artéria epigástrica inferior

A artéria epigástrica inferior é uma continuação da artéria torácica interna e possui algumas características

semelhantes à porção distal da artéria torácica interna. Ela apresenta uma camada média com uma quantidade um pouco maior de células musculares lisas do que de fibras elásticas. A artéria epigástrica inferior começou a ser utilizada como enxerto na revascularização miocárdica em 1990[50] e também tem mostrado bons resultados, porém, seu uso é limitado pelo seu pequeno comprimento.

A experiência com enxerto de artéria epigástrica inferior é limitada a pequenos estudos, pois se trata de enxerto utilizado em casos selecionados. Em reestudo angiográfico precoce (média de dez dias), Barner et al.[51] mostraram patência da artéria epigástrica inferior de 97,4% (154/187), com patência perfeita (livre de espasmo ou lesões) em 92% dos enxertos. Com período médio de doze meses, a patência foi de 91% (79/87), adicionalmente foram observados onze enxertos com espasmo e quatro com lesões (patência perfeita de 74%). Entre 13 e 43 meses, a patência observada foi de 86% (25/29). Em outro estudo, Buche et al.[52] mostraram patência da artéria epigástrica inferior variando entre 88% (até duas semanas) e 86% (treze a 43 meses). Manapat et al.[53] observaram patência inicial da artéria epigástrica de 85,7%. Com seguimento médio de 81 meses, Puig et al.[54] relataram patência da artéria epigástrica de 81%.

Melhores resultados foram observados por Calafiore et al.,[55] quando a artéria epigástrica inferior foi utilizada como enxerto composto a partir da artéria torácica interna esquerda. No estudo angiográfico precoce (sete a quinze dias), a artéria epigástrica inferior estava pérvia em 100% (34/34) dos casos, e com seguimento entre um e 39 meses a pâtencia foi de 96% (95 enxertos).[55]

Experiência do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

No Instituto do Coração propusemo-nos a estudar os benefícios em médio prazo do uso exclusivo de enxertos arteriais em pacientes com doença aterosclerótica coronária triarterial submetidos à revascularização completa do miocárdio.[56] Entre julho de 1995 e julho de 1997, 137 pacientes consecutivos foram submetidos à revascularização miocárdica com uso exclusivo de enxertos arteriais. Desses, 112 (81,7%) eram do sexo masculino e a idade variou de 36 a 78 anos (média de 56,5 anos). Foram utilizados 363 enxertos arteriais, sendo realizadas 442 anastomoses coronárias; média de 3,2 anastomoses coronárias por paciente. Os enxertos arteriais utilizados foram a artéria torácica interna esquerda (99,3%), artéria torácica interna direita (56,2%), artéria radial (94,9%), a artéria gastroepiplóica direita (13,9%) e a artéria epigástrica inferior (0,7%). Em oitenta pacientes (58,4%) foram construídos enxertos arteriais compostos, com anastomose em "Y" da artéria torácica interna esquerda com outro enxerto arterial (Figura 1). Não houve mortalidade operatória. Ocorreram quatro óbitos (2,9%) durante o período de internação hospitalar e apenas um paciente (0,7%) necessitou ser reoperado no seguimento inicial. A probabilidade livre de eventos cardíacos (infarto do miocárdio, angioplastia, reoperação ou óbito) foi de 87%, e a sobrevida foi de 94% com sete anos de seguimento clínico.[56]

Esses dados mostram que o uso exclusivo de enxertos arteriais na revascularização completa do miocárdio em pacientes com doença aterosclerótica coronária triarterial apresenta bons resultados imediatos e em médio prazo. O acompanhamento desses pacientes em longo prazo nos mostrará a influência do uso exclusivo de enxertos arteriais no tratamento cirúrgico da insuficiência coronária.

Revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea

A revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea sempre esteve presente na história do tratamento cirúrgico da insuficiência coronária, porém de modo isolado.[57,58] A partir da década de 1980, Buffolo et al.[59] e Benetti et al.[60] demonstraram, mediante casuísticas crescentes, os bons resultados da revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea.

Inicialmente, a revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea era limitada ao uso de enxertos de veia safena e aos pacientes com lesão coronária uniarterial ou biarterial, sendo mais freqüentemente abordada a artéria coronária interventricular anterior ou a artéria coronária direita. Posteriormente, com a experiência adquirida e com o aprimoramento técnico, as artérias coronárias das regiões lateral e inferior do ventrículo esquerdo passaram a ser tratadas com maior freqüência.[61,62]

Os benefícios da cirurgia sem circulação extracorpórea, para um seleto grupo de pacientes, com recupe-

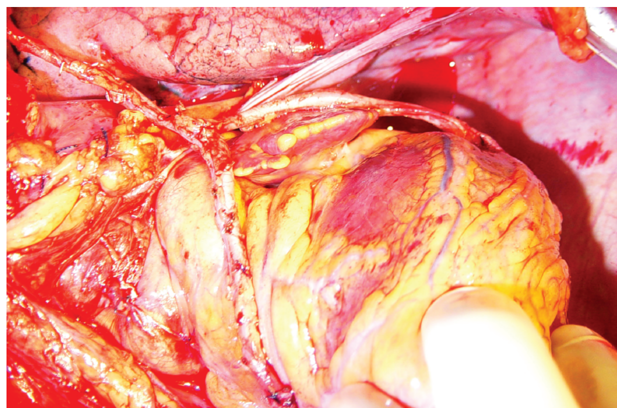


Figura 1. Enxerto composto em "Y" da artéria torácica interna esquerda (*in situ*) com a artéria torácica interna direita. Ambas as artérias foram dissecadas, esqueletizadas e anastomosadas nos ramos da artéria coronária esquerda.

ração mais rápida e menor custo, foram bem demonstrados, tanto na metanálise de Cheng et al.,[63] com 37 estudos randomizados e 3.369 pacientes, quanto pela análise do banco de dados da Society of Thoracic Surgeons (STS).[64] No estudo da STS, com 118.140 pacientes operados de revascularização miocárdica, Cleveland et al.[65] mostraram diferença significativa em favor da revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea em relação à morbidade (10,62% *versus* 14,15%) e também à mortalidade (2,3% *versus* 2,9%), quando comparada com a cirurgia com circulação extracorpórea. No entanto, os efeitos em longo prazo da revascularização miocárdica, muitas vezes incompleta, e a taxa de perviabilidade das anastomoses realizadas com o coração batendo foram pouco estudados. Gundry et al.,[65] comparando a revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea, mostraram, em sete anos, uma maior taxa de patência dos enxertos no grupo com circulação extracorpórea (72% *versus* 34%) e maior número de reoperações ou angioplastias no grupo sem circulação extracorpórea (20% *versus* 7%).

Com o desenvolvimento de estabilizadores regionais da artéria coronária, a revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea iniciou uma nova fase, com revascularização completa e maior uso de enxertos arteriais. Estudos prospectivos e randomizados mostraram não haver diferença significativa entre pacientes de baixo risco submetidos à revascularização miocárdica com ou sem circulação extracorpórea.[66-68] Entretanto, quando avaliada a cineangiocoronariografia pós-operatória houve mais enxertos ocluídos entre os pacientes operados sem circulação extracorpórea (98% *versus* 88%, p = 0,002), o que pode influenciar negativamente a evolução clínica em longo prazo.[69] Recente metanálise com seis estudos prospectivos e randomizados que avaliaram a patência do enxerto mostrou por meio do estudo de 1.098 pacientes com seguimento médio de nove meses um aumento estatisticamente significativo de 27% de oclusão de enxertos nas cirurgias sem circulação extracorpórea, quando comparada com a cirurgia com circulação extracorpórea (RR = 1,27, RD = 3,0%).[70]

O estudo mais expressivo comparando a revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea com resultado inicial e em longo prazo (três anos) foi relatado pelo sistema do banco de dados do estado de Nova York.[71] Foram analisados 9.135 pacientes revascularizados sem circulação extracorpórea e 59.044 pacientes revascularizados com circulação extracorpórea, no período de 1997 a 2000. A mortalidade hospitalar ajustada foi semelhante entre os dois grupos (2,02% sem circulação extracorpórea *versus* 2,16% com circulação extracorpórea, p = 0,390), porém a incidência de acidente vascular cerebral pós-operatório foi menor no grupo operado sem circulação extracorpórea (1,6% *versus* 2,2%, p = 0,003). Com seguimento de três anos, a sobrevida foi maior no grupo com circulação extracorpórea (RR = 1,086, p = 0,045) e a sobrevida livre de nova revascularização ou morte também foi melhor entre os pacientes operados com circulação extracorpórea (RR = 1,232, p < 0,001). Esses resultados podem estar correlacionados à maior taxa de oclusão dos enxertos na revascularização sem circulação extracorpórea, como já relatado em estudos anteriores. Quando analisado apenas o período mais recente (entre 1999 e 2000) do banco de dados de Nova York, essas diferenças não foram observadas, o que leva a crer que existiu uma curva de aprendizado com a operação sem circulação extracorpórea em um primeiro momento.[71] De qualquer modo, os resultados da literatura têm levantado dúvidas sobre os reais benefícios da revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea.

Experiência do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

No Instituto do Coração, 40% das cirurgias de revascularização miocárdica têm sido realizadas sem circulação extracorpórea, e, entre alguns cirurgiões, esse índice chega a 80%. Damos preferência ao maior uso de enxertos arteriais *in situ* ou de enxertos arteriais compostos. Utilizamos ambas as artérias torácicas internas *in situ* ou o enxerto composto com anastomose em "Y" da artéria torácica interna direita com a artéria torácica interna esquerda para a revascularização dos ramos da coronária esquerda ou o enxerto composto com a artéria radial, evitando ou minimizando a manipulação da aorta. O estabilizador regional de artéria coronária utilizado é o Octopus® e, quando necessário, utilizamos o *shunt* intracoronário (Figuras 2 e 3).

Revascularização miocárdica minimamente invasiva

A minitoracotomia para revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea começou a ser realizada no início de 1995.[72,73] O aumento do interesse na revascularização miocárdica por mini-acesso é baseado na importância da artéria torácica interna esquerda anastomosada à artéria coronária interventricular anterior, reduzindo a mortalidade e a incidência de novos eventos cardíacos.

As vantagens dessa técnica incluem a revascularização miocárdica utilizando-se enxertos arteriais, a não-utilização da circulação extracorpórea e a ausência da necessidade de esternotomia. As desvantagens são o campo operatório reduzido permitindo, na maioria dos casos, a revascularização de uma única artéria coronária, e a realização da anastomose coronária com o coração batendo. Com a cirurgia minimamente invasiva, procura-se diminuir o trauma cirúrgico, diminuir o tempo de internação e reduzir os custos.

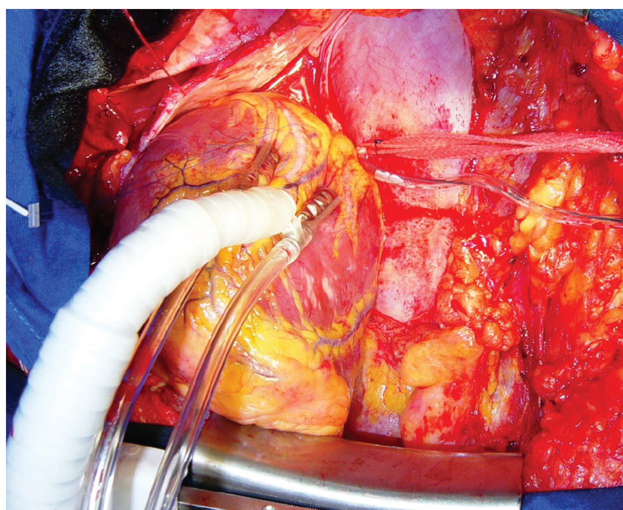


Figura 2. Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea e sem manipulação da aorta, utilizando ambas as artérias torácicas internas *in situ*. Artéria torácica interna esquerda anastomosada na artéria coronária interventricular anterior e artéria torácica interna direita (retroaórtica) anastomosada na coronária marginal esquerda.

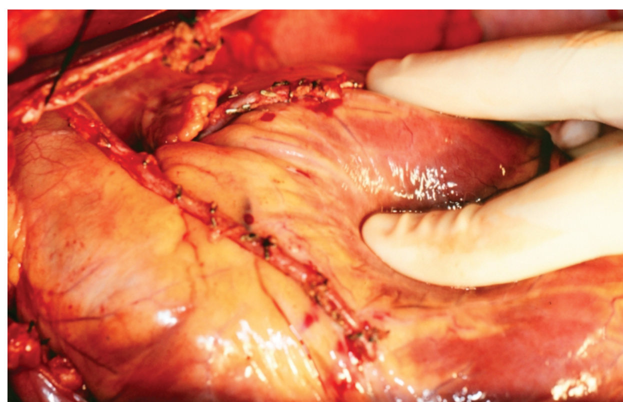


Figura 3. Revascularização da artéria coronária marginal esquerda sem circulação extracorpórea e com auxílio do estabilizador regional de coronária. Nota-se que, com a pleura direita aberta, há boa exposição da parede lateral do ventrículo esquerdo, sem compressão do coração.

A cirurgia é indicada, principalmente, aos pacientes com lesão única e proximal na artéria coronária interventricular anterior ou na artéria coronária direita, não adequadas para angioplastia. Outras indicações, menos comuns, referem-se aos pacientes com lesões multiarteriais com alto risco cirúrgico para o procedimento clássico, nos quais se faz a opção de revascularizar apenas a artéria coronária interventricular anterior ou planeja-se a realização do chamado procedimento "híbrido", em que, após a revascularização do miocárdio com artéria torácica interna esquerda para a artéria

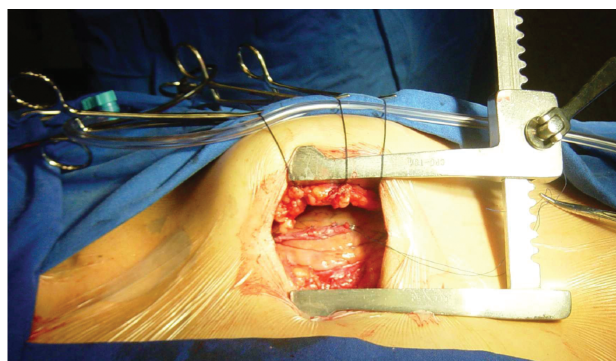


Figura 4. Miniesternotomia inferior em "L" invertido, limitada ao quarto espaço intercostal esquerdo, com dissecção da artéria torácica interna esquerda para revascularização da artéria coronária interventricular anterior.

coronária interventricular anterior, procede-se à angioplastia das outras coronárias com lesões.[74]

A revascularização miocárdica por mini-acesso pode ser realizada por meio de uma minitoracotomia no quarto espaço intercostal esquerdo ou direito, ou ainda por miniesternotomia inferior, limitada ao terceiro ou ao quarto espaço intercostal (Figura 4). A dissecção da artéria torácica interna pode ser realizada sob visão direta ou com auxílio do videotoracoscópio.[75,76] A anastomose com a artéria coronária interventricular anterior ou com a artéria coronária direita é realizada sem circulação extracorpórea. A utilização dos estabilizadores regionais da artéria coronária deu maior segurança e melhorou as taxas de perviabilidade da anastomose realizada com o coração batendo.[77] Alguns autores têm demonstrado bons resultados iniciais, com diminuição do tempo de internação e dos custos, tornando esse tipo de cirurgia mais atrativo.[78]

A revascularização do miocárdio minimamente invasiva também pode ser realizada com circulação extracorpórea. Nesses casos, a cirurgia é realizada por mini-acesso e com circulação extracorpórea percutânea (*port access*). A vantagem do *port access* é a revascularização completa do miocárdio de pacientes com lesões triarteriais, por mini-acesso.[79,80] Essa técnica amplia as indicações da revascularização do miocárdio minimamente invasiva. Na revascularização com *port access*, é realizada uma oclusão interna da aorta ascendente, produzindo-se a parada cardíaca. O objetivo final do *port access* é a realização da revascularização miocárdica completa sem esternotomia e por videotoracoscopia, sendo que alguns grupos começam a utilizar robôs como assistentes.[81,82]

Experiência do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

No nosso grupo, começamos a realizar a minitoracotomia para revascularização do miocárdio sem circu-

lação extracorpórea em novembro de 1995.[83] Entre novembro de 1995 e novembro de 1998, estudamos prospectivamente 120 pacientes portadores de insuficiência coronária submetidos à revascularização do miocárdio por minitoracotomia e sem circulação extracorpórea. Todos os pacientes eram portadores de doença aterosclerótica coronária uniarterial, sendo 114 (95%) com lesão isolada proximal na artéria coronária interventricular anterior e seis (5%) com lesão isolada proximal na artéria coronária direita. A minitoracotomia foi realizada em 93 pacientes (77,5%) e a miniesternotomia inferior foi realizada em 27 (22,5%) pacientes. Em cinco pacientes (4,2%), houve necessidade da conversão de minitoracotomia para esternotomia total. No pós-operatório imediato, dois pacientes (1,7%) apresentaram infarto do miocárdio, dos quais um (0,8%) veio a falecer. A cineangiografía pós-operatória imediata foi realizada em 104 (90,4%) dos 115 pacientes que tiveram a cirurgia concluída pelo mini-acesso. A artéria torácica interna estava pérvia em 102 (98,1%) pacientes, sendo 97,1%, tipo A, e 2,9%, tipo B. Dois pacientes (1,9%) apresentaram oclusão da artéria torácica interna esquerda, sendo um reoperado e outro submetido à angioplastía com *stent* na artéria coronária interventricular anterior. Ambos os procedimentos foram realizados com sucesso. Todos os pacientes foram acompanhados por um período de seis a 42 meses (média de 24,9 meses). Nesse período, 113 (95%) pacientes evoluíram assintomáticos e houve um (0,8%) óbito tardio. A probabilidade de evolução livre de eventos cardíacos (infarto agudo do miocárdio, necessidade de angioplastia, reoperação ou óbito) foi de 94,9% e sobrevida de 98,3% com seguimento de até 42 meses.[83]

Angiogênese

Um outro campo que se abre com boa perspectiva de sucesso é o da terapêutica gênica, pela injeção miocárdica de fator de crescimento do endotélio vascular ou de fator de crescimento de fibroblastos obtidos por engenharia genética. A injeção miocárdica dessas substâncias é capaz de estimular a neoangiogênese entre quatro e oito semanas.[84]

O aumento local desses fatores de crescimento pode se dar pela injeção direta da proteína pré-fabricada em laboratório ou pela inserção de genes complementares, sob a forma de DNA, introduzidos no núcleo celular por meio de plasmídeo ou do vetor viral (terapia gênica). Utilizando essas estratégias, a angiogênese terapêutica pode vir a ser a abordagem mais biológica para o tratamento da doença arterial coronária aterosclerótica. Ambas as abordagens, proteína ou terapia gênica, parecem estimular a resposta angiogênica a isquêmica e aumentar a perfusão miocárdica.[85]

Após estudos experimentais, essa nova técnica de revascularização miocárdica começa a ser aplicada na clínica e os resultados iniciais estão sendo animadores.[86] É possível que, com o progresso das investigações sobre a terapêutica com o laser e a terapia gênica, essas duas modalidades poderão ser aplicadas conjuntamente, para se obter um efeito mais intenso pelo sinergismo desses métodos.[87]

Existe, portanto, uma grande expectativa sobre essas novas modalidades terapêuticas para um grupo crescente de pacientes em diferentes estados da doença obstrutiva arterial coronária, para os quais algumas esperanças começam a aparecer.

Terapia celular

Na doença isquêmica do coração, a falta de oxigênio e nutrientes para o miócito pode ser um fator importante que determinará a viabilidade miocárdica ou a morte celular. Em situações de morte celular, os miócitos são substituídos pela deposição de tecido fibroso e por conseqüente comprometimento da função ventricular. A terapia celular representa uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de doenças do coração, incluindo a doença isquêmica do coração e a insuficiência cardíaca. A partir da compreensão da biologia do desenvolvimento das células-tronco, novas oportunidades de reparação tecidual estão sendo criadas. Atualmente, é aceito que células derivadas da medula óssea possuem funcionalmente um papel na indução da angiogenêse encontrada em diferentes condições, como cicatrização de feridas, isquemia de membros, pós-infarto do miocárdio e endotelização de enxertos vasculares.[88-92] Resultados de modelos animais com doença isquêmica do coração têm mostrado que as células-tronco pluripotentes possuem um potencial de diferenciação em células contráteis e em vasos sangüíneos no tecido isquêmico.[93,94] Estudos recentes com melhora da perfusão e da contratilidade segmentar na cardiomiopatia isquêmica aguda ou crônica em pequenas séries de pacientes estabeleceram inicialmente a segurança e a aplicabilidade do transplante de células-tronco da medula óssea no tratamento da doença isquêmica do coração.[95-97]

Experiência do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

A partir dos estudos experimentais e clínicos, com base nas hipóteses do mecanismo de ação da diferenciação das células-tronco do adulto até então conhecidas, iniciamos em 2001 um projeto clínico no InCor – HCFMUSP para estudar a segurança e a viabilidade do implante intramiocárdico de células-tronco autólogas no miocárdio isquêmico.[97] Dez pacientes (com idade de 59±2 anos, sendo oito homens) com doença arterial coronária difusa e ao menos uma artéria não-passível de tratamento convencional (angioplastia ou cirurgia) associada a isquemia/viabilidade miocárdica documentada por eco-estresse com dobutamina, cintilografia

miocárdica e ressonância cardíaca foram submetidos ao implante intramiocárdico de células da medula óssea combinado com revascularização do clássica miocárdio. Após a indução anestésica, 100 ml de aspirado medular foram obtidos por punção da crista ilíaca e imediatamente centrifugados para separação da fração linfomonocitária rica em células-tronco e células progenitoras hematopoéticas autólogas. Essas células foram re-suspensas em 5 ml de soro fisiológico a 0,9%. Durante a cirurgia, injeções intramiocárdicas (0,2 ml cada) foram aplicadas no território isquêmico não-revascularizado.

O tempo médio de cirurgia foi de 5h10min ± 30min, o de CEC, 64 ± 5min, e o de internação, 11 ± 2 dias. Foram realizados 2,6 ± 0,2 enxertos/paciente e injetadas $32 \pm 6 \times 10^6$ cels/ml células/paciente (CD34+ 1,30 ± 0,13%). Não houve eventos adversos maiores relacionados ao procedimento durante a fase intra-hospitalar. Dois pacientes tiveram infecção pulmonar e um paciente apresentou insuficiência cardíaca; ambas as situações foram tratadas clinicamente e resolvidas em poucos dias. Na avaliação clínica, com seguimento médio de 212 dias (37 a 391 dias), todos os pacientes se encontram assintomáticos.

Embora esse seja um estudo basicamente de segurança, nós também coletamos dados referentes à função ventricular com interesse na contratilidade e na perfusão miocárdica. A análise do estudo ecocardiográfico mostrou que, após o procedimento, houve uma diminuição significativa do diâmetro e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, e um correspondente aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (0,45 *versus* 0,51 – p = 0,003). A melhora global da função do ventrículo esquerdo reflete a recuperação do miocárdio viável isquêmico que, normalmente, ocorre após a revascularização miocárdica. Colaborando com esses resultados, houve diminuição significativa no escore isquêmico do ventrículo esquerdo avaliado pelo eco-estresse com dobutamina (1,71 *versus* 1,43 – p = 0,006). A cintilografia miocárdica também mostrou melhora da perfusão em nove dos dez segmentos injetados (p = 0,03). Adicionalmente, a ressonância magnética mostrou diminuição significativa no escore isquêmico global do ventrículo esquerdo após o procedimento (0,65 *versus* 0,21 – p = 0,01). Curiosamente, o escore isquêmico específico da área injetada e não-revascularizada também diminuiu de modo significativo (1,21 *versus* 0,43 – p = 0,002). A análise em conjunto desses resultados sugere que houve aumento na perfusão miocárdica nos segmentos onde foram injetadas as células-tronco, mas não foram revascularizados. Mesmo que essa melhora possa ser atribuída à ação indireta da revascularização de segmentos miocárdicos adjacentes, temos uma tendência a especular que as células CT/CPH autólogas transplantadas possam ter contribuído para essa resposta, com até um ano de seguimento clínico.[97]

O implante de células CT/CPH autólogas mostrou melhora da função e da perfusão miocárdica em áreas isquêmicas não-revascularizadas cirurgicamente com até um ano de seguimento clínico. Uma segunda etapa, já iniciada, com grupo-controle randomizado, mostrará a eficácia desse procedimento como uma nova opção terapêutica (isolada/combinada) para os portadores de doença arterial coronária difusa.

Resumo

Ao longo desses 40 anos, a cirurgia de revascularização miocárdica evoluiu consideravelmente, firmando-se como alternativa para o tratamento da doença aterosclerótica coronária. A ampliação do uso de enxertos arteriais e o maior número de cirurgias sem circulação extracorpórea vêm proporcionando um tratamento cirúrgico menos agressivo, com menor morbidade, recuperação mais rápida e menor custo. A terapia celular com a utilização das células-tronco também teve sua aplicabilidade clínica iniciada e vem trazendo novas perspectivas para os pacientes com cardiomiopatia isquêmica. Esses novos procedimentos têm provocado grande interesse na comunidade científica, principalmente entre os cirurgiões cardiovasculares.

Bibliografia

1. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe coronary artery occlusion: operative technique. Ann Thorac Surg 1968; 5:334-39.
2. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. Ann Thorac Surg 1968; 5:443-50.
3. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Sones FM. Direct Myocardial revascularization by saphenous vein graft. Present operative technique and indications. Ann Thorac Surg 1970; 10:97-111.
4. Green GE, Stertzer SH, Gordon RB, Tice DA. Anastomosis of the internal mammary artery to the distal left anterior descending coronary artery. Circulation 1970; 41:II 79-84.
5. Johnson WD, Flemma RJ, Lepley D. Direct coronary surgery utilizing multiple vein bypass grafts. Ann Thorac Surg 1970; 9:436-44.
6. Veterans Administration Cooperative Study. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1977; 297:621-27.
7. European Coronary Artery Surgery Study Group. Coronary bypass surgery in stable angina pectoris. Survival at two years. Lancet 1979; 1:889-93.
8. Coronary Artery Surgery Study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. CASS Principal Investigators and Their Associates. Circulation 1983; 68:939-50.
9. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, Holmes DR, Ryan TJ, Kaiser GC, and CASS Investigators. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel

coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) register. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:487-95.
10. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. Lancet 1994; 344: 563-70.
11. Kaiser GC. Lessons from the randomized trials. Ann Thorac Surg 1986; 42:3-8.
12. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass and the progressions of disease in the reative circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. N Engl J Med 1984; 311: 1329-39.
13. Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation 1984; 70:I208-12.
14. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:248-58.
15. Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:668-75.
16. Zeff RH, Kongtahworn C, Iannone LA, Gordon DF, Brown TM, Phillips SJ, Skinner JR, Spector M. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. Ann Thorac Surg 1988; 45:533-36.
17. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart R, Goormastic M, Willians GW, Golding LAR, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, Proudfit WL. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986; 314:1-6.
18. Bulkley BH, Hutchins GM. Accelerated 'Atherosclerosis'. A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts. Circulation 1977; 55:163-69.
19. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. Circulation 1998; 97: 916-31.
20. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Vaislic C, Grondin CM, Bourassa MG. Atherosclerosis and late closure of aortocoronary saphenous vein grafts: sequential angiographic studies at 2 weeks, 1 year, 5 to 7 years, and 10 to 12 years after surgery. Circulation 1983; 68:ll1-7.
21. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. J Am Coll Cardiol 1996; 28:616-26.
22. Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, McBride LR, Barner HB. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. Ann Thorac Surg 1990; 49:202-09.
23. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10 – year outcome analysis. Ann Thorac Surg 1997; 64:599-605.
24. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery risk-adjusted survival. Circulation 1998; 98:ll1-6.
25. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. Two internal thoracic artery grafts are better than one. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:855-72.
26. Taggart DP, D' Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. Lancet 2001; 358:870-75.
27. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22:781-86.
28. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg 2004; 78(6):2005-12.
29. Carpantier A, Guermonprez JL, Deloche. The aorta-to-coronary radial artery bypass grafting: a technique avoiding pathologycal changes in grafts. Ann Thorac Surg 1973; 16:111-21.
30. Curtis JJ, Stoney WS, Alford Jr WC, Burrus GR, Thomas Jr CS. Intimal hyperplasia. A cause of radial artery aortocoronary bypass graft failure. Ann Thorac Surg 1975; 20:628-35.
31. Fisk RL, Brooks CH, Callaghan JC, Dvorkin J. Experience with the radial artery graft for coronary artery bypass. Ann Thorac Surg 1976; 21:513-18.
32. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, Beyssen B, Pagny JY, Grare P, Chachques JC, Fabiani J, Deloch A, Guermonprez JL, Carpantier. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 1992; 54:652-60.
33. Oliveira SA. Radial artery for coronary artery bypass grafting: 23 years graft patency. Ann Thorac Surg 1999; 68:2390.
34. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary artery and gastroepiploic artery with implications for coronary artery surgery. Circulation 1993; 88:115-27.
35. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved midtrem angiographic results. Ann Thorac Surg 1995; 60:517-23.
36. Chen AH, Nakao T, Brodman RF, Greenberg M, Charney R, Menegus M, Johnson M, Grose R, Frame R, Hu EC, Choi HK, Safyer S. Early postoperative angiographic assessment of radial grafts used for coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:1208-12.
37. da Costa FD, da Costa IA, Poffo R, Abuchaim D, Gaspar R, Garcia L, Faraco DL. Myocardial revascularization with the radial artery: a clinical and angiographic study. Ann Thorac Surg 1996; 62:475-80.
38. Acar A, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani J N, Deloche A, Guermonprez JL, Carpentier A. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. J Thorac and Cardiovasc Surg 1998; 116:981-89.
39. Hayward PA, Hare DL, Gordon I, Matalanis G, Buxton BF. Which arterial conduit? Radial artery versus free right internal thoracic artery: six-year clinical results of a randomized controlled trial. Ann Thorac Surg 2007; 84(2):493-7.
40. Suma H, Wanibuchi Y, Furuta S, Isshiki T, Yamaguchi T, Takanashi R. Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft. Size, flow, patency, histology. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5:244-47.
41. O'Neil GS, Chester AH, Allen SP, Luu TN, Tadjkarimi S, Ridley P, Khagani A, Musumeci F, Yacoub MH. Endothelial function of human gastroepiploic artery. Implications for its use as a bypass graft. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:561-65.
42. Pym J, Brown PM, Charrette EJ, Parker JO, West RO. Gastroepiploic – coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft. J Thoracic Cardiovasc Surg 1987; 94:256-59.
43. Suma H, Fufumoto H, Takeuchi A, et al. Coronary artery bypass grafting by utilizing situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. Ann Thorac Surg 1987; 44:394-97.
44. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, Fukuda S, Takagama T, Funuta S. The right gastroepiploic artery graft. Clinical and angiographic midterm results in 200 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:615-23.
45. Jegaden O, Eker A, Montagna P, Ossette J, Gevigney G de, Finet G, Saint Pierre A, Revel D, Itti R, Mikaeloff PH. Risk and results

of bypass grafting using bilateral internal mammary and right gastroepiploic arteries. Ann Thorac Surg 1995; 59:955-60.
46. Buxton B, Acar C, Suma H, Nabuchi A, Buche M, Rosenfeldt F, Raman J. Conduits. In Buxton B, Fraizer OH, Westaby S. Ischemic Heart Disease. Surgical Management. Mosby International; 1999; 139-77.
47. Suma H, Isomura T, Horii T, Sato T. Late angiographic result of using the right gastroepiploic artery as a graft. J Thorac and Cardiovasc Surg 2000; 120:496-98.
48. Mills NL, Hockmuth DR, Everson CT, Robart CC. Right gastroepiploic artery used for coronary artery bypass grafting. Evaluation of flow characteristics and size. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 579-86.
49. Albertini A, Lochegnies A, El Khoury G, Verhelst R, Noirhomme P, Matta A, Jacquet L, Underwood MJ, Dion R. Use of the right gastroepiploic artery as a coronary artery bypass graft in 307 patients. Cardiovasc Surg 1998; 6:419-23.
50. Puig LB, Ciongoli W, Cividanes GL. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:251-55.
51. Barner HB, Naunheim KS, Fiore AC, Fischer VW, Harris HH. Use of the inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. Ann Thoracic Surg 1998; 66:1847.
52. Buche M, Dion R. Current status of the inferior epigastric artery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1996; 8:10-14.
53. Manapat AE, McCarthy PM, Lytle BW, Taylor PC, Loop FD, Stewart RW, Rosenkranz ER, Sapp SK, Miller D, Cosgrove DM. Gastroepiploic and inferior epigastric arteries for coronary artery bypass. Early results and evolving applications. Circulation 1994; 90:II144-47.
54. Puig LB, Souza AHS, Cividanes GVL et al. Eight years experience using the inferior epigastric artery for myocardial revascularization. Eur J Cardiothoracic Surg 1997; 11:243-37.
55. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved midtrem angiographic results. Ann Thorac Surg 1995; 60:517-23.
56. Lisboa LA, Dallan LA, Puig LB, Abreu FC, Leca RC, Dallan LA, Oliveira SA. Seguimento clínico a médio prazo com uso exclusivo de enxertos arteriais na revascularização completa do miocárdio em pacientes com doença coronária triarterial. Rev Bras Cir Cardiovasc 2004; 19:9-16.
57. Ankeney JL. To use or not use the pump oxygenator in coronary bypass operations. Ann Thorac Surg 1975; 19:108-09.
58. Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. Ann Thorac Surg 1975; 19:1-9.
59. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JE, Leão LEV, Cueva C, Branco JNR, Carvalho ACC, Glaucci C. Revascularização direta do miocárdio sem circulação extracorpórea: descrição da técnica e resultados iniciais. Arq Bras Cardiol 1982; 38:365-73.
60. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmorary bypass or cardiac arrest. J Cardiovasc Surg 1985; 26:217-22.
61. Buffolo E, Andrade JCS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61:63-6.
62. Benetti FJ, Nasseli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. Chest 1991; 100:312-16.
63. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. Anesthesiology 2005; 102(1):188-203.
64. Cleveland Jr JC, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. Ann Thorac Surg 2001; 72:1282-89.
65. Gundry SR, Romano MA, Shattuck OH, Razzouk AJ, Bailey LL. Seven-year follow-up of coronary artery bypass performed with and without cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:1273-78.
66. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15:685-90.
767. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, et al. The Octopus Study Group. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. N Engl J Med 2003; 348(5):394-402.
68. Puskas Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:797-808.
69. Khan NE, Souza A de, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2004; 350:21-8.
70. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133(1):e2-3.
71. Racz MJ, Hannan EL, Isom OW, et al. A comparison of short and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. J Am Coll Cardiol 2004; 43(4):557-64.
72. Benetti FJ ; Ballester C. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases. J Cardiovasc Surg 1995; 36:159-61.
73. Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61:1658-65.
74. Angelini GD, Wilde P, Saterno T, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. Lancet 1996; 347:757-58.
75. Benetti FJ, Mariani MA, Sani G, et al. Video-assisted minimally invasive coronary operations without cardiopulmonary bypass: a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:1478-84.
76. Nataf P, Lima L, Benarim S, et al. Video-assisted coronary bypass surgery: clinical results. Eur J Cardio-Thorac Surg 1997; 11:865-69.
77. Calafiore AM, Vitolla G, Mazzei V, et al. The LAST operation: techniques and results before and after the stabilization era. Ann Thorac Surg 1998; 66:998-1001.
78. Subramanian VA, McCabe JC, Geller CM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: two-year clinical experience. Ann Thorac Surg 1997; 64:1648-55.
79. Peters WS, Siegel LC, Stevens JH, Goar FGS, Pompili MF, Burdon TA. Closed-chest cardiopulmonary bypass and cardioplegia: Basis for less invasive cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1997; 63:1748-54.
80. Ribakove GH, Miller JS, Anderson RV et al. Minimally invasive port-access coronary artery bypass grafting with early angiographic follow-up: initial clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:1101-10.
81. Loulmet D, Carpentier A, Attellis N, et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:4-10.
82. Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M, et al. Use of the voice-controlled and computer-assisted surgical system Zeus for endoscopic coronary artery grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:11-16.
83. Oliveira SA, Lisboa LA, Dallan LA, Rojas SO, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. Ann Thorac Surg 2002; 73:505-10.

84. Schott RJ , Morrow LA. Growth factors and angiogenesis. Cardiovasc Res 1993; 27:1155- 61.
85. Mack CA, Patel SR, Schwarz EA, et al. Biologic bypass with the use adenovirus-madiated gene transfer of the complementary deoxyribonucleic acid for vascular endothelial growth factor 121 improves myocardial perfusion and function in the ischemic porcine heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:168-77.
86. Schumacher B, Pecher P, Specht BU von, Stegmann TH. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by Human Growth Factors. First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. Circulation 1998; 97:645-50.
87. Lee LY, Rosengart TK. Transmyocardial laser revascularization and angiogenesis: the potential for therapeutic benefit. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11:29-35.
88. Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment. Trends Cardiovasc Med 2002; 12:88-96.
89. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. Nat Med 1999; 5:434-38.
90. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:10344-49.
91. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7:430-36.
92. Noishiki Y, Tomizawa Y, Yamane Y, et al. Autocrine angiogenic vascular prosthesis with bone marrow transplantation. Nat Med 1996; 2:90-93.
93. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410:701-05.
94. Hamano K, Li TS, Kobayashi T, et al. Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation. Ann Thorac Surg 2002; 73:1210-15.
95. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). Circulation 2002; 106:3009-17.
96. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003; 107:2294-302.
97. Gowdak LH, Schettert I, Vieira Mc, Rochitte CE, Meneghtti JC, Cesar LAM, Krieger JE, Chamone DF, Ramires JAF, Oliveira SA. Transplatation of autologous bone marrow cells combined to coronary artery bypass grafting improves myocardial perfusion in severe ischemic heart disease. Circulation 2003; 108:548.

Capítulo 6

Estrutura da Unidade de Dor Torácica

Elcio Pfeferman
Luciano Monte Alegre Forlenza

Pontos-chave

- Dor torácica é uma das causas mais comuns de atendimento em serviços de emergência.
- Seguindo os protocolos tradicionais de atendimento, grande número de pacientes costumava ser internado inutilmente sem confirmação de síndrome isquêmica aguda e, por outro lado, um número não desprezível era dispensado de forma inadequada sem este diagnóstico realizado no momento preciso.
- Unidades de dor torácica ou simplesmente protocolos acelerados foram criados para reduzir tanto internações desnecessárias como perdas diagnósticas em pacientes considerados como de risco baixo a moderado.
- Os protocolos devem utilizar-se da melhor maneira dos recursos humanos e diagnósticos disponíveis em cada serviço, dentre aqueles já experimentados e validados para esta finalidade.
- Um protocolo acelerado típico inclui de 9 a 12 horas de observação com uma fase inicial de dosagem de marcadores e, em seguida, provas de indução de isquemia miocárdica.

Introdução

A estrutura de uma unidade de dor torácica deve ser considerada fundamentalmente dentro de um conceito mais amplo, tomando por base os "protocolos de atendimento à dor torácica aguda", e levando em consideração características específicas como espaço físico, organização do serviço e disponibilidade de recursos (financeiros, humanos, físicos e tecnológicos). Deste modo, antes de abordarmos especificamente a estrutura dessas unidades, é importante destacarmos alguns aspectos relevantes que levaram ao desenvolvimento desse conceito.

Importância da dor torácica aguda em serviços de emergência

A dor torácica aguda é uma das queixas encontradas com mais freqüência em serviços de emergência. Nos Estados Unidos, é o segundo principal motivo de procura desses serviços, com cerca de seis milhões de consultas anuais, o que representa de 5% a 10% de todos os atendimentos realizados.[1,2]

Histórico

Até a década de 1980, uma parcela considerável dos pacientes atendidos em unidades de emergência com queixa de dor torácica era internada em unidades coronárias por dois a três dias, devido à possibilidade de se tratar de uma síndrome coronária aguda (SCA), permanecendo o paciente internado até que esse diagnóstico fosse estabelecido ou descartado.[3] O custo médio de internações como essas variava de três a seis mil dólares por paciente;[4] porém, menos de um terço dos casos tinha uma SCA como diagnóstico final,[5] configurando um enorme, porém evitável, desperdício de recursos.

Por outro lado, do total de pacientes liberados após a avaliação inicial, 2% a 5% encontravam-se em vigência de uma SCA não diagnosticada, ou viriam a desenvolver um evento isquêmico nas horas subseqüentes ao atendimento, ou seja, deixaram de receber o diagnóstico e o tratamento corretos no momento apropriado, gerando assim grande número evitável de mortes e demais conseqüências clínicas relacionadas aos eventos isquêmicos. Alguns estudos dão conta de perdas diagnósticas próximas a 11% em hospitais menos especializados nos EUA, chegando a 20% em outros países.[6-8]

Em termos de custo, avalia-se que, nos EUA, estas perdas representem 8% das ações judiciais relacionadas à má prática médica geradas em unidades de emergência (UE), podendo corresponder a até 25% das despesas geradas nestas unidades decorrentes de ações indenizatórias contra médicos e hospitais.[9]

Gerou-se assim, ao longo das últimas duas décadas, grande pressão, de ordem sobretudo econômica, mas fundamentada em dados estatísticos consistentes, no sentido de se otimizar a estratificação de risco dos pacientes com dor torácica aguda, e, assim, reduzir custos com internações desnecessárias e, paralelamente, reduzir a taxa de altas indevidas (Figura 1).

Em decorrência desta necessidade, aliada aos avanços do conhecimento médico e da tecnologia diagnóstica nesse período, foi possível o desenvolvimento de estratégias específicas voltadas para a avaliação desses pacientes, os chamados protocolos de dor torácica.[10]

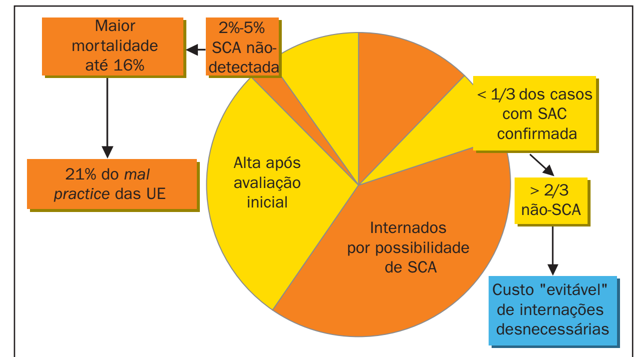


Figura 1. EUA (década de 1980): dor torácica aguda. Seis milhões de consultas por ano em unidades de emergência (UE). SCA: síndrome coronária aguda.

Etiologias da dor torácica

A dor torácica aguda pode ter muitas etiologias possíveis, incluindo não só patologias torácicas como também abdominais e psicossomáticas. Assim, patologias do coração, da aorta, dos pulmões, do mediastino, da caixa torácica, do esôfago, do estômago, da vesícula biliar, do pâncreas e do sistema nervoso podem produzir sintomas com desconforto torácico, e fazem parte de um amplo diagnóstico diferencial (Figura 2).

Essa gama variada de possibilidades inclui tanto patologias extremamente graves, que podem pôr em risco imediato a vida do paciente, quanto causas completamente benignas. A prevalência dessas possíveis causas varia muito de acordo com a população estudada e com as características do serviço que presta o atendimento. Em geral, as causas benignas são as mais fre-

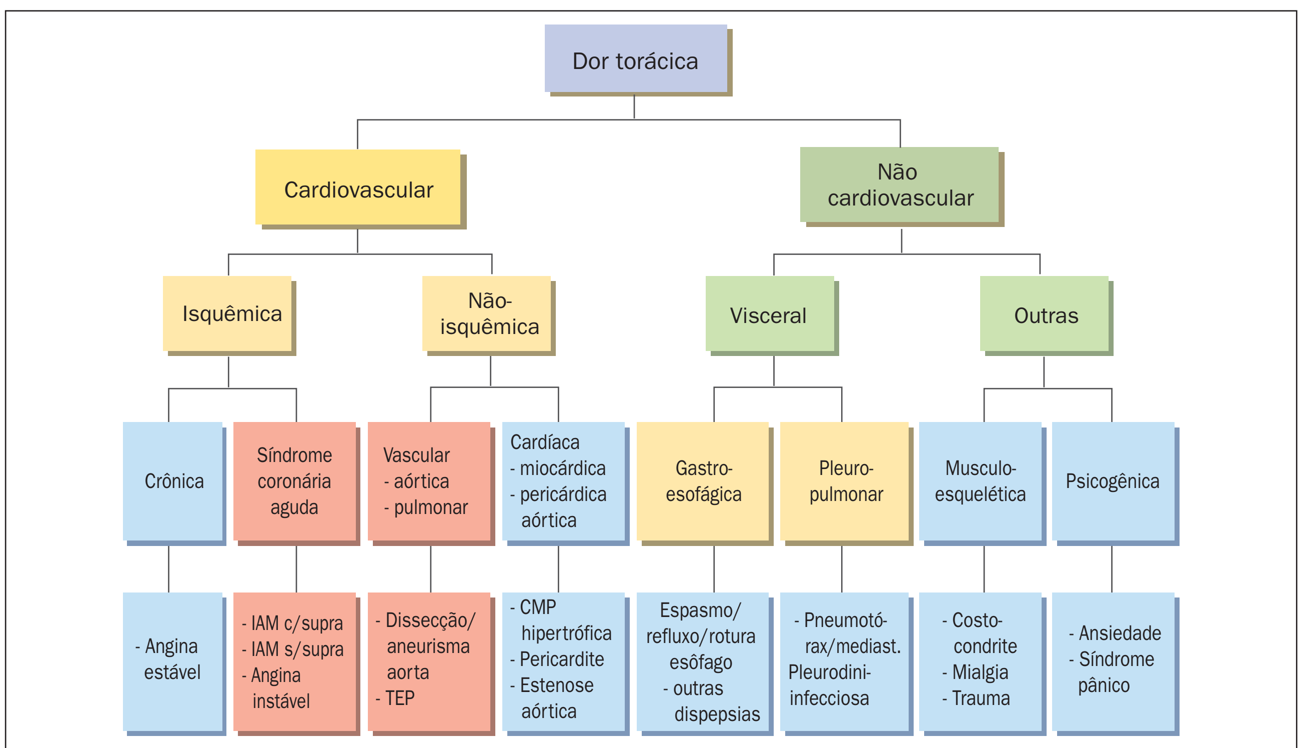


Figura 2. Principais etiologias da dor torácica. Em vermelho, estão destacadas as patologias de maior gravidade potencial. CMP: cardiomiopatia; TEP: tromboembolismo pulmonar.

qüentes e, felizmente, as patologias cardiovasculares graves representam apenas uma pequena parcela de todos os casos. Destas últimas, as SCA são indubitavelmente as mais freqüentes, podendo representar, nos EUA, até 20% dos casos de dor torácica aguda que procuram serviços de emergência.[11]

Objetivos da avaliação da dor torácica aguda em salas de emergência

Dadas a freqüência da queixa de dor torácica em salas de emergência, a variedade de possíveis causas a ela relacionadas, a potencial gravidade de algumas destas (particularmente as SCA) e a maior prevalência das condições mais benignas (que podem reduzir o grau de suspeita para as causas graves por parte do emergencista menos atento), torna-se crítico o estabelecimento de estratégias que facilitem a identificação precoce das causas graves em meio ao grande volume de casos de menor complexidade e que permitam ao médico tomar a decisão de admitir apenas os casos de real necessidade (instituindo precocemente os tratamentos recomendados), ou de liberar com segurança os pacientes de baixo risco (Tabela I).

Estratégias para a avaliação da dor torácica aguda em sala de emergência

Para atingirmos esses objetivos, alguns conceitos devem ser bem estabelecidos com relação à estratégia para o atendimento da dor torácica aguda em salas de emergência e à aplicação dos protocolos de dor torácica.

Avaliar principalmente a possibilidade de uma SCA de alto risco como causa da dor torácica

Os protocolos de conduta do American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) para o manuseio das SCA sem e com supradesnivelamento do segmento ST[12,13] sugerem que a abordagem dos pacientes com possibilidade de apresentarem uma SCA deva ser imediata e sistematizada, levando em conta dados clínicos (história, fatores de risco, antecedentes cardiovasculares e exame físico) associados à realização de eletrocardiograma (ECG) de doze derivações em até 10 minutos da chegada do paciente, além de dosagem de marcadores de necrose miocárdica na admissão.

Na maioria das vezes, este tipo de abordagem inicial é completamente aplicável aos casos de dor torácica aguda, que é a manifestação clínica mais comum das SCA.

O principal objetivo nestas situações é identificar e tratar precocemente os casos de SCA com maior risco, ou seja, aqueles de infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST (IAMCEST), ou de outras SCA sem elevação do segmento ST (SCASEST), com alteração eletrocardiográfica aguda evidente já na admissão e/ou com comportamento clínico instável (Figura 3).

Avaliar a possibilidade de outras patologias de alto risco como causa da dor torácica

Além das SCA, nesta abordagem inicial não podem ser esquecidas as outras causas de dor torácica que possam colocar em risco a vida do paciente, particularmente a dissecção aguda da aorta, a embolia pulmonar, o pneumotórax hipertensivo, o tamponamento pericárdico e a ruptura do esôfago. Porém, dentre as patologias de maior gravidade e risco imediato, estas são causas muito menos prevalentes do que as SCA, motivo pelo qual a ênfase principal do atendimento inicial recai sobre os eventos isquêmicos.

Avaliar a possibilidade de a dor torácica ser causada por uma SCA mesmo quando o ECG inicial é normal ou não-diagnóstico

A sensibilidade de um ECG de 12 derivações isolado com relação à detecção de uma SCA é relativamente baixa, da ordem de 45% a 60% para o IAM (quando existe supradesnivelamento do segmento ST), e de 70% a 90% para outras SCASEST (quando existem outras alterações eletrocardiográficas francamente isquêmicas, como infradesnivelamento do ST e inversões da onda T).[14] Isto significa

Tabela I. Objetivos da avaliação da dor torácica em salas de emergência
• Identificação precoce de patologias cardiovasculares de risco potencial imediato ou de curto/médio prazos (principalmente SCA)
• Otimização diagnóstica e terapêutica (qualidade)
• Racionalização da utilização dos recursos diagnósticos e terapêuticos (medicina baseada em evidências)
• Redução da possibilidade de altas hospitalares indevidas (qualidade)
• Redução da permanência hospitalar e do número de internações hospitalares desnecessárias (qualidade/humanização)
• Registro de dados (geração de conhecimento)

que um ECG inicial normal ou com alterações discretas ou não-diagnósticas pode ocorrer na vigência de uma SCA, particularmente da angina instável, que pode ter taxa de evolução para IAM ou morte de 5% a 20% em 1 ano, ou seja, trata-se de um exame de baixo valor preditivo negativo para eventos futuros. Com relação à dor torácica aguda, o ECG inicial é normal na maioria dos pacientes, sendo que a incidência de IAM, nestes casos, é de cerca de 5%. Com a utilização de ECGs seriados, a sensibilidade pode subir a até 95% quando repetidos a cada 3 ou 4 horas durante as primeiras 12 horas de admissão.[15]

Portanto, após uma avaliação inicial, a grande maioria dos casos de dor torácica aguda acaba não apresentando diagnóstico definido, necessitando de reavaliações e exames adicionais até que uma causa específica seja diagnosticada, ou até que o paciente possa ser liberado com segurança mesmo que ainda não haja diagnóstico definitivo (Figura 3).

Neste contexto, as SCA desempenham papel fundamental, principalmente devido à gravidade potencial da doença, à sua maior prevalência em relação às demais patologias cardiovasculares graves, e ao risco potencial de altas indevidas a elas relacionadas (Tabela II).

Caracterização do perfil de risco cardiovascular do paciente

Os fatores de risco clássicos para a existência de doença aterosclerótica coronária (DAC) são bem estabelecidos: sexo masculino, idade > 55 anos, diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo (ativo ou prévio) e história familiar de doença coronária precoce (parentes de primeiro grau, para o sexo masculino antes dos 55 anos, e para o sexo feminino abaixo dos 65 anos). Deve-se considerar ainda que a existência de doença aterosclerótica conhecida em outros territórios vasculares (p. ex., antecedentes de acidentes cerebrovas-

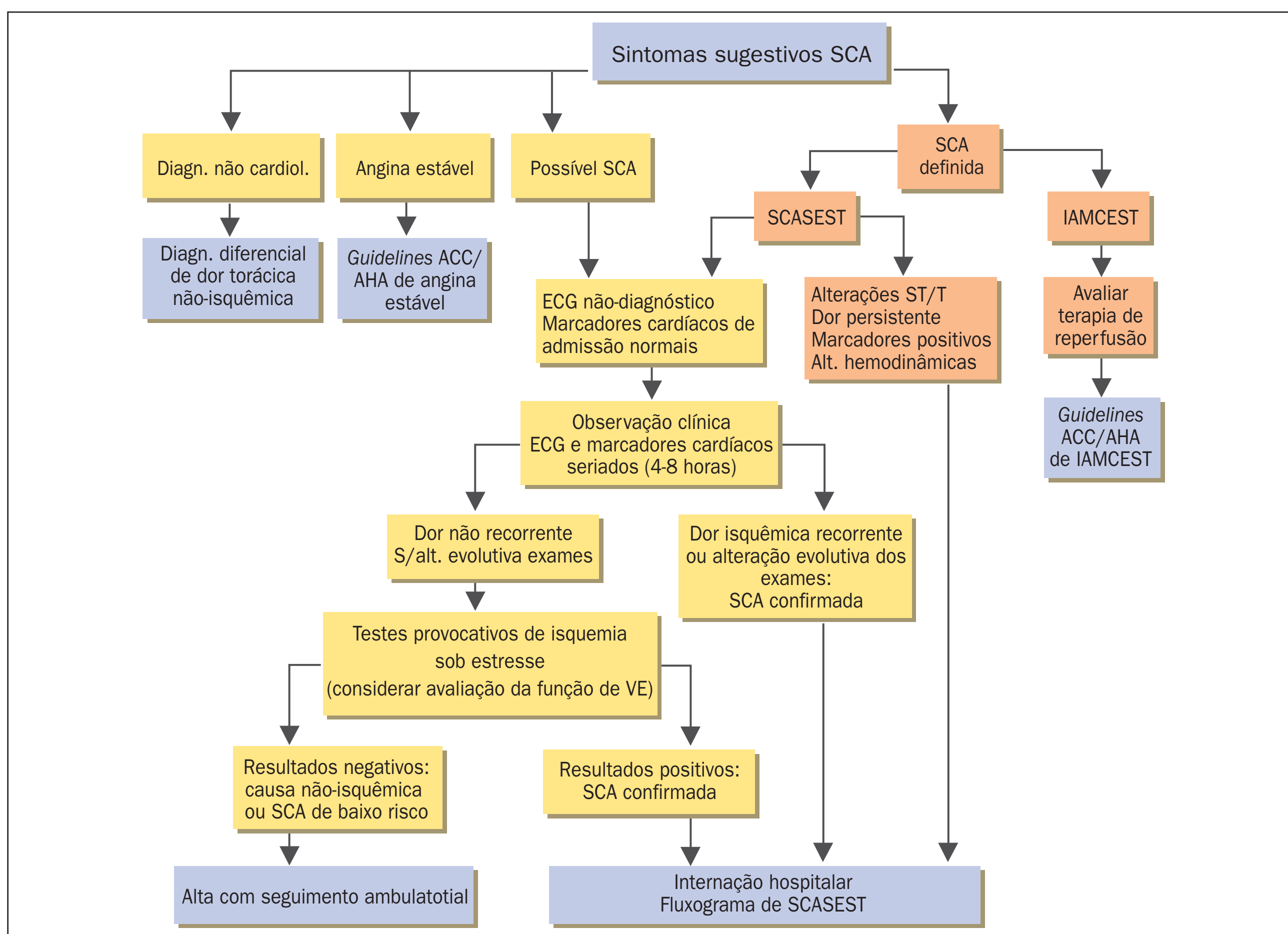


Figura 3. Algoritmo para avaliação de casos suspeitos para SCA (Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - Summary article 2002: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients With Unstable Angina]. Circulation 2002; 106:1893).

Tabela II. Fatores que concorrem para a elevada taxa de falhas diagnósticas nas SCA
• Manifestações clínicas atípicas freqüentes em pacientes de maior risco (diabéticos e idosos)
• Alterações eletrocardiográficas sutis ou ausentes na admissão (ECG normal ou não-diagnóstico)
• < 50% IAM apresentam elevação do segmento ST na admissão
• < 50% IAMSEST apresentam alteração dos marcadores de necrose miocárdica na admissão
• Angina instável pode apresentar ECG e marcadores de necrose miocárdica normais e evoluir para IAM
• As equipes médicas podem não estar preparadas para identificar os casos mais difíceis (falta de cardiologistas, falta de protocolos assistenciais específicos, falhas de treinamento na aplicação desses protocolos etc.)

culares, doença arterial obstrutiva periférica, doença renovascular e doenças da aorta) também aumenta a chance de o indivíduo ter DAC não-diagnosticada.

Estas são informações fundamentais a serem obtidas na abordagem de qualquer paciente com dor torácica aguda, pois sugerem maior probabilidade da existência de DAC não conhecida até então e, portanto, risco maior de estar-se em vigência de uma SCA.

A caracterização do perfil de risco cardiovascular do paciente tem particular importância nos casos em que se apresentam com dor considerada atípica e ECG normal ou não-diagnóstico. Como veremos adiante, a dor típica é o dado clínico com maior poder preditivo positivo para o diagnóstico de SCA, e, nestes casos, a presença ou não dos fatores de risco torna-se um mau preditor de risco para eventos agudos.[16] Portanto, a ausência de fatores de risco em pacientes com dor mais suspeita não identifica com precisão aqueles que podem ser liberados com segurança.

Deve-se lembrar, ainda, que a identificação de usuários de cocaína e anfetaminas entre pacientes com SCA sem outros fatores de risco vem aumentando de forma considerável. Além de aumentar o metabolismo miocárdico pelos efeitos estimulantes e de poder provocar espasmo coronário, a cocaína tem sido relacionada também com o desenvolvimento precoce de aterosclerose, mesmo em pacientes de baixo risco para DAC,[17] de modo que o uso desta substância deve sempre ser questionado. Isto vale principalmente em pacientes de baixo risco, com a finalidade de se aumentar ou não a suspeita para um quadro de SCA atípica, mas também é importante na abordagem de pacientes com SCA definida, pois pode determinar algumas mudanças na estratégia de tratamento destes casos.[18]

Nos casos com dor atípica, a presença ou não de fatores de risco para DAC e o ECG inicial podem ser bons parâmetros para identificar quais os pacientes que merecem investigação mais detalhada. Em geral, nesta situação, pacientes com nenhum fator de risco para DAC podem ser considerados de muito baixo risco para o desenvolvimento de SCA, desde que o ECG seja normal; ou de risco intermediário se tiverem alguma alteração do ECG suspeita para isquemia, mas que não seja francamente isquêmica. Pacientes com até um desses fatores de risco para DAC (desde que não seja o diabete melito) podem ser considerados de baixo risco para SCA se tiverem o ECG normal, ou de risco intermediário se tiverem alguma alteração discreta do ECG. Pacientes diabéticos ou com outros dois ou mais fatores de risco para DAC associados são considerados de risco intermediário para SCA se tiverem o ECG normal, e de alto risco se tiverem alguma alteração eletrocardiográfica suspeita para isquemia. Pacientes sabidamente portadores de DAC prévia e dor atípica diferente da dor relacionada a esse diagnóstico são considerados de risco intermediário para SCA se o ECG for normal, e de alto risco se o ECG for isquêmico (Figura 4).

Caracterização da dor torácica

A dor torácica com características anginosas (dor típica) é considerada o dado clínico com maior valor preditivo positivo de uma síndrome isquêmica aguda do miocárdio[19] (Tabela III).

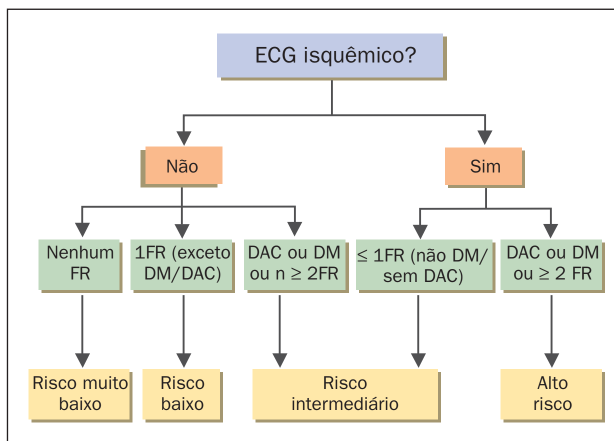


Figura 4. Perfil de risco cardiovascular em pacientes com dor torácica aguda atípica de acordo com o eletrocardiograma (ECG) de admissão. Fatores de risco (FR) para doença arterial coronária (DAC): idade > 55 anos, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabete melito (DM), tabagismo, história familiar de DAC precoce, doença aterosclerótica prévia e uso de cocaína/anfetaminas.

Tabela III. Caracterização da dor torácica com relação a características anginosas

Caracterização da dor ou desconforto	Dor típica	Dor atípica	Equivalente isquêmico
Qualidade	Opressão, aperto, peso, constrição, queimação; com ou sem concomitantes (sudorese, náuseas, dispnéia)	Pontada, fisgada, agulhada, outras (geralmente sem concomitantes)	Síncope ou pré-síncope, dispnéia súbita ou de esforço, sudorese fria, náuseas, vômitos, fraqueza (idosos, DM)
Localização	Precórdio, retroesternal (geralmente difusa, mal localizada nessas regiões)	Pontos bem definidos no tórax, epigástrio, MMSS, dorso, pescoço, mandíbula	Não se aplica
Irradiação	MMSS, dorso, pescoço, mandíbula, epigástrio	Outros locais	Não se aplica
Evolução	Gradual e crescente, duração de minutos a poucas horas, contínua, intermitente	Súbita (TEP/dissec. aorta, pneumotórax), duração de segundos ou dias, pode variar com resposta e movimento	Semelhante dor típica

Observações:
- dor anginosa típica: dado clínico com maior poder preditivo positivo para SCA;
- pacientes de risco (idosos e diabéticos): maior chance de manifestar isquemia miocárdica de maneira atípica ou como equivalente anginoso.

Alguns autores consideram a classificação da dor torácica em típica e atípica para angina como inadequada, pelo risco de se subestimar os sintomas de grupos específicos de pacientes que, com freqüência, podem manifestar a isquemia miocárdica de forma atípica, particularmente as mulheres, os idosos e os diabéticos. Contudo, esta classificação é bastante útil quando a utilizamos num contexto como o de um protocolo de dor torácica, em que a sistematização do atendimento prevê essa possibilidade e direciona esses casos para uma avaliação mais criteriosa dependendo do perfil de risco cardiovascular do paciente.

Assim, todo paciente que se apresenta em um serviço de emergência com dor torácica de características típicas anginosas merece avaliação e ECG imediatos, independentemente de ter fatores de risco para DAC, e merece avaliação adicional para exclusão de isquemia miocárdica caso o ECG e os marcadores de necrose miocárdica sejam normais. Da mesma forma, pacientes com dor torácica atípica ou com outros sintomas atípicos que apresentam algum fator de risco para DAC também devem ser imediatamente avaliados. Caso se encaixem no perfil de alto risco, devem ser tratados como sendo portadores de SCA, e, caso se encaixem nos perfis de risco baixo ou intermediário, devem ser submetidos a um protocolo de exclusão de isquemia miocárdica.

Realização do ECG inicial

A rápida realização do ECG inicial, em paciente com quadro clínico suspeito para SCA, é fundamental para a tomada de decisão por parte do emergencista, em relação à maneira ideal de encaminhar o atendimento.

Os protocolos de conduta atuais recomendam que o tempo entre a chegada do paciente e a realização do ECG seja de até 10 minutos.[12,13] Isso significa que a equipe multiprofissional da unidade deve ter meios de identificar quais são os pacientes que devem ser encaminhados imediatamente para a sala de emergência, sem perder tempo em cadastros e espera para triagem ou atendimento médico. Alguns serviços de emergência utilizam um sistema de triagem de enfermagem prévio ao cadastro, em que se aplica um algoritmo de decisão baseado na queixa, nos fatores de risco e antecedentes informados, e nos sinais vitais, sempre que um paciente queixa-se de dor torácica ou de possível equivalente isquêmico. Isso confere à enfermagem da triagem uma autonomia para indicar a ida imediata do paciente para a sala de emergência e para a realização do ECG, enquanto o médico é acionado.

Avaliação médica inicial

Deve ser feita preferencialmente durante a realização do ECG inicial em sala de emergência, simultaneamente à instituição de medidas emergenciais de monitorização (ritmo cardíaco, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso), de suporte (obtenção de acesso venoso, administração de oxigênio e medicamentos) e de diagnóstico (solicitação de exames laboratoriais e complementares). História clínica e exame físico rápidos e objetivos, dirigidos para as etiologias de maior gravidade (IAM, TEP, dissecção aórtica e pneumotórax hipertensivo), devem ser realizados com rapidez, sobretudo nos pacientes instáveis, e não devem atrasar a realização do ECG inicial. Em pacientes estáveis, uma história mais cuidadosa e um exame físi-

co mais detalhado devem ser complementados após a instituição das medidas emergenciais iniciais, quando indicadas. Os achados do exame físico (normal na maioria dos casos que procuram atendimento de emergência por dor torácica aguda) podem ser muito úteis em fornecer indícios importantes para o diagnóstico diferencial (sopros cardíacos, assimetria de pulsos e pressão arterial, atrito pericárdico, hipofonese de bulhas, alterações dos ruídos pulmonares, dores localizadas à palpação etc.). O mesmo vale para a avaliação de eventual doença aterosclerótica desconhecida (sopro carotídeo, massas pulsáteis ou sopros abdominais, alterações dos pulsos e da perfusão periférica) e para a estratificação de risco do paciente (presença de hipotensão arterial, bulhas acessórias, ritmo de galope e congestão pulmonar).[20]

Formulação da hipótese diagnóstica inicial

Tomando por base apenas os dados relativos à caracterização da dor, aos fatores de risco e antecedentes do paciente, à avaliação médica e ao ECG inicial, é possível a formulação de uma hipótese diagnóstica inicial que defina a abordagem mais adequada ao caso (Figuras 3 e 5).

Protocolos acelerados para exclusão de isquemia miocárdica em pacientes com dor torácica aguda e risco baixo a intermediário de SCA – unidades de dor torácica

Dado o fato de que a conduta frente a pacientes que se apresentam com dor torácica de alto risco para SCA encontra-se bem definida no fluxograma de unidades de emergência, são justamente os pacientes de risco baixo a intermediário que têm, nos últimos anos, requerido atenção diferenciada. Paradoxalmente, é nesse grupo que se verifica, de um lado, excesso de internações, e de outro, altas indevidas, com as conseqüências já expostas. Assim, o emergencista depara-se todos os dias com a desafiadora missão de estabelecer ou descartar de modo definitivo o diagnóstico de SCA (além de outros diagnósticos potencialmente graves) em pacientes nos quais as evidências diagnósticas são, em princípio, duvidosas, sem utilizar para este fim uma internação dispendiosa que acabará sendo, na maioria das vezes, desnecessária.

É dentro desse contexto que foram criados as unidades e os protocolos acelerados de dor torácica, com a finalidade básica de estabelecer ou descartar, de forma mais rápida e segura, o diagnóstico de SCA, evitando,

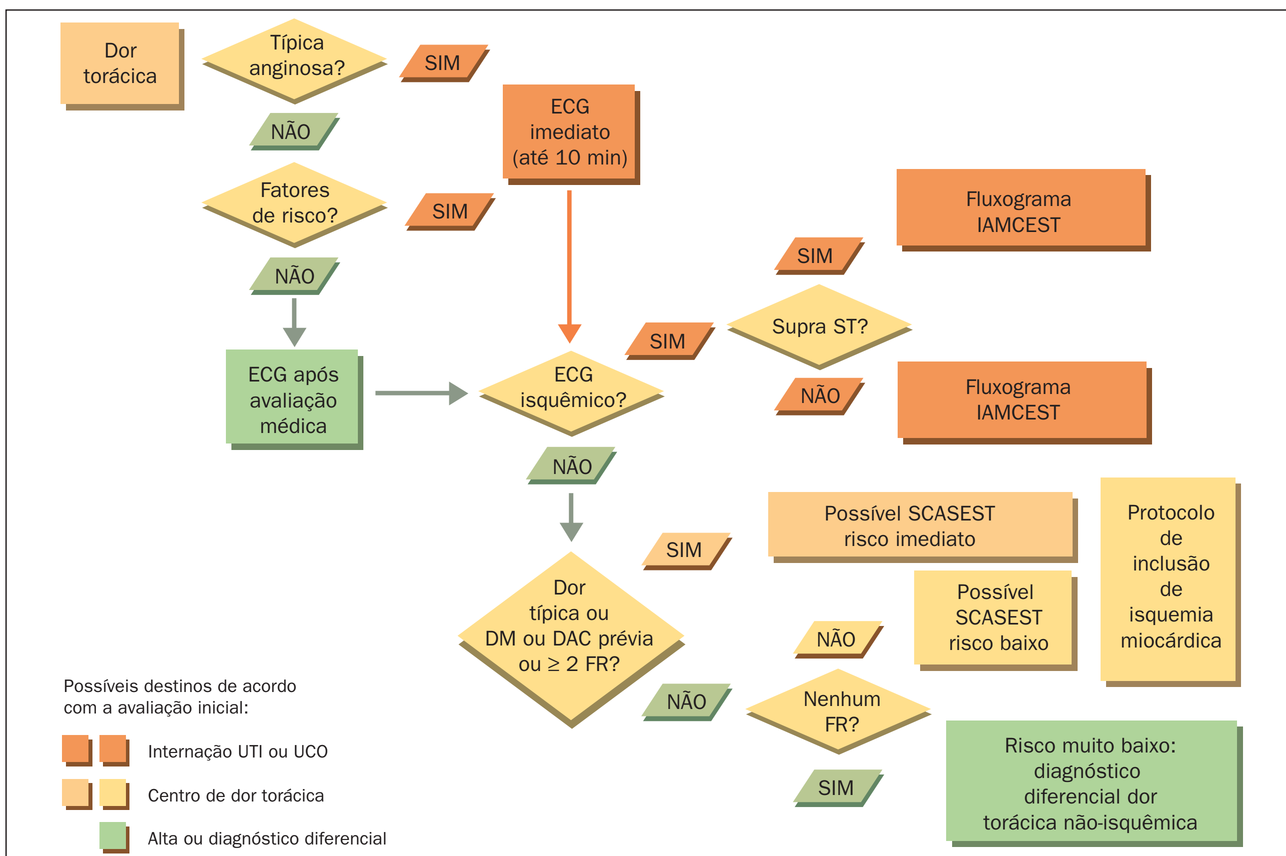


Figura 5. Formulação da hipótese diagnóstica inicial após avaliação médica e ECG.

assim, tanto perdas diagnósticas quanto excessos de internações, e as indesejáveis conseqüências de ambas as situações.

Esse conceito de protocolos acelerados e unidades especializadas para avaliação de pacientes com problemas específicos não é novo, tendo como exemplo os bons resultados que as unidades de trauma têm obtido em termos de redução de morbidade e mortalidade.

As unidades de dor torácica podem existir como área física específica, preferencialmente dentro ou adjacente à unidade de emergência, ou simplesmente como protocolo de atendimento, com fluxogramas preestabelecidos postos em prática por médicos e equipe multiprofissional, treinados em atendimento cardiovascular de urgência, utilizando a estrutura disponível no hospital de modo funcional e eficiente.

A função primordial de uma unidade de dor torácica (ou protocolo acelerado de dor torácica), independentemente de sua existência como espaço físico, é a de estratificar com rapidez aqueles pacientes que podem ser dispensados com segurança e os que devem ser internados com as medidas pertinentes tomadas imediatamente. O objetivo inicial não é o de necessariamente estabelecer o diagnóstico definitivo, mas sim o de evitar o risco imediato de morte ou complicação grave.

Esquema geral de um protocolo acelerado para exclusão de isquemia miocárdica

De modo geral, serão candidatos ao protocolo acelerado para exclusão de isquemia miocárdica os pacientes com quadro clínico considerado compatível com uma possível SCA, que apresentem ECG inicial normal ou não-diagnóstico e que se enquadrem em uma estimativa de risco baixa ou intermediária para SCA.

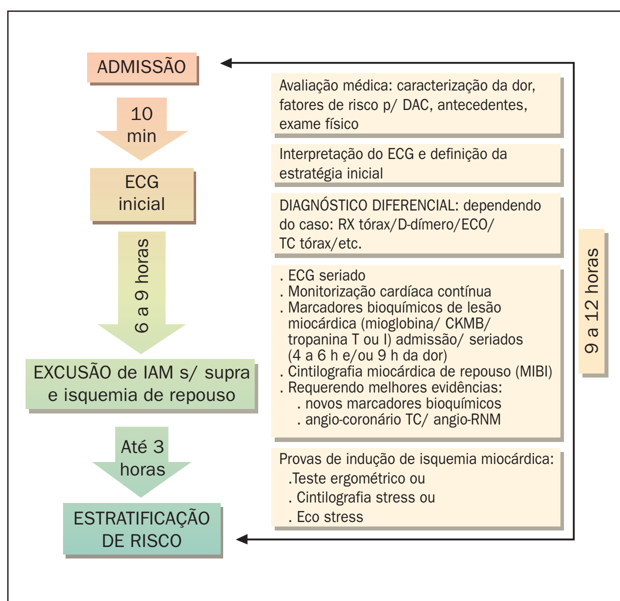


Figura 6. Avaliação acelerada para exclusão de isquemia miocárdica: fluxograma geral.

Nestes casos, três etapas devem ser consideradas: diagnóstico diferencial com exclusão de IAMSEST, avaliação de isquemia miocárdica em repouso e avaliação de isquemia miocárdica induzida por estresse (Figura 6). As duas etapas iniciais devem ser simultâneas, e a terceira deve ser aplicada caso as anteriores tenham excluído os diagnósticos de IAMSEST, de angina instável com isquemia em repouso, e de outras causas graves de dor torácica (não isquêmicas).

Um período entre 6 e 12 horas normalmente é suficiente para exclusão de IAM, por meio de coleta seriada de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, e para a avaliação de isquemia de repouso, que pode ser evidenciada por alterações evolutivas do quadro clínico, dos ECG de doze derivações seriados, ou da monitorização contínua do segmento ST, ou, ainda, pela realização de uma cintilografia de perfusão do miocárdio em repouso em casos selecionados.

É importante salientar que, embora os pacientes em questão não sejam de risco elevado, requerem constante reavaliação, de modo que alterações dos sintomas, evidências eletrocardiográficas de isquemia ou alterações dos marcadores devem seguir-se de imediata introdução de terapêutica para SCA, com eventual envio do paciente para o laboratório de hemodinâmica ou início de terapia trombolítica.

Na fase seguinte, os pacientes que não apresentaram quaisquer evidências de necrose ou isquemia miocárdica de repouso deverão, com o intuito de elevar o grau de segurança de que não desenvolverão SCA nas horas ou dias subseqüentes, ser submetidos a provas de indução de isquemia. Essas podem consistir em teste de esforço simples, ecocardiograma de estresse, ou cintilografia com estresse físico ou farmacológico.

Alguns recursos de imagem que prescindem da indução de isquemia também têm sido utilizados com excelentes resultados, como a cintilografia de perfusão do miocárdio em repouso, já utilizada há vários anos, com injeção precoce do radiofármaco (até 3 a 4 horas que se seguem ao sintoma que motivou o atendimento). Mais recentemente, a angiocoronariotomografia helicoidal com contraste realizada em tomógrafos com múltiplas colunas de detectores tem se demonstrado eficaz em identificar obstruções ateroscleróticas das coronárias com bom grau de correlação com a cinecoronariografia convencional, podendo inclusive identificar lesões ateroscleróticas não obstrutivas, porém de risco potencial ("placas moles"), tendo sido utilizada em alguns serviços como instrumento de investigação de dor torácica aguda com bons resultados.

Assim, os protocolos acelerados de exclusão de isquemia devem utilizar os melhores recursos humanos e materiais disponíveis em cada serviço, que deverão pre-

ferencialmente incluir marcadores de necrose, provas de isquemia de repouso e provas de isquemia "estresse-induzida".

Principais recursos diagnósticos utilizados em protocolos ou unidades de dor torácica

A seguir, discutiremos um a um os métodos diagnósticos utilizados nos protocolos acelerados de exclusão de isquemia miocárdica.

Marcadores de necrose miocárdica

Os marcadores bioquímicos de necrose miocárdica podem ser colhidos logo após o atendimento inicial, recebendo maior ou menor crédito quanto ao diagnóstico de IAMSEST conforme o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o momento da coleta. Descartada a chance de diagnóstico afirmativo de IAMCEST ou de isquemia crítica (SCASEST) após um ECG inicial não-diagnóstico, a dosagem de marcadores de necrose miocárdica constitui-se em uma etapa crucial e obrigatória em qualquer protocolo acelerado de avaliação de dor torácica, já que hoje dispomos de marcadores altamente sensíveis e específicos e de capacidade diagnóstica razoavelmente precoce. No entanto, para que as conclusões diagnósticas sejam adequadas, dois pontos são fundamentais: a determinação do momento do início da dor e o conhecimento da cinética e da sensibilidade e especificidade de cada um destes marcadores, de modo que a utilização específica de cada marcador deve levar em conta fundamentalmente a sua cinética em relação ao tempo decorrido desde o início dos sintomas (Tabela IV). Deve se levar em conta, ainda, as diferenças existentes entre os diversos ensaios de marcadores disponíveis no mercado, que, aliados a diferentes níveis de *cut-off*, fazem com que, em determinado serviço, por exemplo, a elevação de CKMB seja mais precoce que a de troponina, apesar de ambos possuírem cinética semelhante no que diz respeito à fase de ascensão. É fundamental, portanto, que o emergencista conheça não só a cinética dos marcadores em geral mas também as características dos *kits* utilizados no serviço em que trabalha. A dosagem seriada é, como regra, recomendada no sentido de aumentar a sensibilidade do método, como comprovaram Gibler et al.[21] em um dos primeiros estudos com unidades de dor torácica (UDT), relatando sensibilidade e especificidade para IAM por meio de coleta seriada de CKMB (0, 3, 6 e 9 horas) de 100% e 98%, respectivamente.

Tabela IV. Cinética dos principais marcadores de necrose miocárdica

Marcador/elevação	Início	Pico	Duração
CKMB	3-12 horas	18-24 horas	36-48 horas
Troponinas	3-12 horas	18-24 horas	Até 10 dias
Mioglobina	1-4 horas	6-7 horas	24 horas
DHL	6-12 horas	24-48 horas	6-8 dias

As elevações precoces da CKMB e das troponinas permitem diagnóstico precoce de IAM. As troponinas são mais específicas, enquanto a CKMB pode ser utilizada para o diagnóstico de extensão de infarto recente. As troponinas e a DHL prestam-se ao diagnóstico de IAM dias após o evento isquêmico enquanto a mioglobina, o mais precoce dos marcadores, é mais útil para exclusão do que para diagnóstico afirmativo de IAM dada sua baixa especificidade.

Mioglobina: sua elevação inicia-se entre 1 e 2 horas após o início do processo de necrose miocárdica, permanecendo elevada apenas por 24 horas, sendo, portanto, a precocidade sua grande vantagem. Sua utilidade é, no entanto, limitada pela baixa especificidade, sobretudo na presença de lesão musculoesquelética e insuficiência renal, restringindo-se fundamentalmente ao valor preditivo negativo.

CKMB: tem sido um marcador muito utilizado nos últimos anos, apesar de perder em especificidade para as troponinas. A dosagem de CKMB massa, que mede a concentração da proteína CKMB no sangue, aumentou tanto a sensibilidade quanto a especificidade do método em relação às técnicas eletroforéticas mais antigas. Sua elevação é detectada, em muitos casos, mais precocemente que a da troponina, um aspecto vantajoso em diversas situações. A sua precocidade diagnóstica pode tornar-se maior, aproximando-se da mioglobina, quando se considera elevações entre amostras seriadas colhidas a curtos espaços de tempo, como sugeriram Kontos et al.: níveis de CKMB elevados nas primeiras 3 horas ou dobrados entre 0 e 3 horas conferiram sensibilidade de 93% e especificidade de 98% no diagnóstico de IAM sem supra de ST.[22] A coleta de amostras de CKMB massa com 0, 3, 6 e 9 horas de dor tende a tornar o diagnóstico mais precoce e praticamente elimina a possibilidade de não detecção de IAM.

Troponinas: estes marcadores são considerados, desde sua introdução na prática clínica, o padrão de referência para detecção de necrose miocárdica, definindo, portanto, o diagnóstico de IAM. A troponina T normalmente é detectada em níveis mais baixos que a troponina I e, portanto, mostra-se um pouco mais valiosa no diagnóstico precoce de IAM. Há consenso de que apenas um teste de troponina na admissão do paciente é insuficiente, podendo implicar em 10% a 15% de perdas diagnósticas. O momento ideal de se colher a 2ª amostra ainda é objeto de controvérsia: a European Society of Cardiology recomenda que seja feita entre 6 e 12 horas após a admissão, enquanto para a Sociedade Americana, a repetição deve ser feita entre 8 a 12 horas após.

Marcadores à beira do leito: a utilização de sistemas de dosagem dos marcadores à beira do leito (*point-of-care*) pode economizar minutos preciosos, que seriam perdidos nas dosagens laboratoriais convencionais. Em um estudo de McCord et al.[23], com 817 pacientes,

CKMB, troponina e mioglobina foram dosados por esse sistema aos 90 minutos, às 3 e às 9 horas. A sensibilidade e especificidade dos achados aos 90 minutos foram de 96,9% e 99,6%, respectivamente, representando ganho de 47 minutos em relação ao método convencional. A questão que se insere nessa discussão é o tempo precioso que o laboratório pode levar para entregar o resultado das dosagens laboratoriais, idealmente não mais de 30 a 60 minutos, além dos quais o uso da dosagem quantitativa à beira do leito está recomendada.

Teste de esforço

O teste de esforço passou a ser utilizado em protocolos acelerados de exclusão de SCA ao comprovar-se um método de boa sensibilidade, razoável especificidade e, principalmente, seguro nesta situação específica, tão logo foi vencido o medo inicial de conseqüências danosas do seu uso em pacientes potencialmente portadores de SCA. A Tabela V exibe um sumário de estudos com o uso do teste de esforço em protocolos acelerados de exclusão de SCA.

O primeiro estudo com pacientes que seriam potencialmente "internáveis" em unidades coronárias para descartar IAM foi realizado em 1994.[24] Eram pacientes com ECG normal que, antes da dosagem de marcadores (em média 1 hora após a decisão de admissão), foram submetidos a teste de esforço com protocolo de Bruce modificado. O teste foi positivo em 13%, negativo em 64% e não diagnóstico em 13%, não havendo nenhuma complicação. A maioria dos pacientes com testes negativos ou não diagnósticos (54%) recebeu alta imediatamente após o exame, não tendo sido registrado nenhum evento nesse grupo no seguimento de 6 meses. Foi constatada doença coronária em seis dos treze pacientes que apresentaram testes positivos.

Já na era das unidades de dor torácica, o estudo ROMIO[25] foi o primeiro prospectivo e controlado a ser realizado com protocolos acelerados. Foram avaliados cem pacientes com dor torácica, metade dos quais foi "randomizado" para internação e abordagem tradicional, e a outra metade para um protocolo acelerado constituído de 12 horas de observação com ECG seriados, monitorização de ST e CKMB seriadas. Quarenta e quatro pacientes incluídos no protocolo acelerado foram submetidos a teste de esforço, após período inicial de monitoramento sem alterações sugestivas de isquemia. Destes, 93% tiveram testes negativos recebendo alta logo a seguir, e os 7% restantes tiveram testes compatíveis com isquemia (*a posteriori* comprovados como falsos positivos). Nenhum dos pacientes com teste negativo apresentou quaisquer eventos em trinta dias. O protocolo acelerado proporcionou significativa redução no período de internação (11 *versus* 22,8 horas) e no custo (US$ 624,00 por paciente em trinta dias).

Vários outros estudos mostraram, além de alto grau de segurança, excelente valor preditivo negativo. Apesar do baixo nível de predição positiva, face ao número pequeno de testes positivos, poucos pacientes tiveram que ser investigados complementarmente. A conclusão da maioria dos autores é de que o teste de esforço permite redução expressiva e segura de internações desnecessárias de pacientes com baixo risco, redução significativa nos custos em relação à estratégia convencional, além de ser um exame barato e de grande disponibilidade na maioria dos serviços. Isso fez com que o teste de esforço fosse incorporado às recomendações do ACC/AHA de 2002,[12] para ser aplicado na suspeita de SCA sem supra de ST em pacientes estáveis e de baixo risco, após avaliação de 12 horas com ECGs e marcadores normais.

As limitações da utilização do teste de esforço no cenário da sala de emergência são as mesmas verificadas por ocasião de sua indicação eletiva, ou seja, impossibilidade de o paciente realizar exercício e a presença de alterações eletrocardiográficas prévias que

Tabela V. Estudos com teste ergométrico em unidades de dor torácica

Autor	Nº de pacientes	Testes positivos (%)	Valor preditivo negativo (%)	Valor preditivo positivo (%)	Eventos adversos
Tsakonis et al.	28	17,8	100	0	
Kerns et al.	32	0	100	0	
Lewis e Amsterdam	93	13	100	46	0
Gibler et al.	782	1,2	99	44	0
Gómez et al.	100	7	100	0	0
Zalenski et al.	224	8	98	16	0
Polanczyk et al.	276	24	98	15	0
Kirk et al.	212	12,5	100	57	0
Amsterdam et al.	1.000	13	88,7	33	0

Tabela adaptada de Amsterdam EA, et al. Cardiol Clin 2005; 23:503-16.

inviabilizem a detecção de isquemia (considerando-se que algumas delas, como o bloqueio de ramo esquerdo, já *per se* elevariam o grau de risco a partir do ECG de repouso). Além disso, a incapacidade de atingir ao menos 85% da freqüência cardíaca máxima, seja por circunstâncias de natureza fisiológica quaisquer, seja por efeito de drogas (como β-bloqueadores), limita a eficácia e, portanto, as conclusões do teste.

Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM)

A cintilografia de perfusão miocárdica em repouso tem sido já há alguns anos a estratégia preferencial para avaliação de pacientes de baixo risco em protocolos acelerados de exclusão de IAM. Entre as vantagens deste método, incluem-se o baixo nível de redistribuição, que permite a obtenção de um retrato fiel da perfusão miocárdica no momento da injeção do radionuclídeo, independentemente do momento da obtenção das imagens. Além disso, as reconstruções sincronizadas ao sinal eletrocardiográfico (*gated*) fornecem informações sobre a função ventricular global e regional, esta última podendo correlacionar-se com eventuais defeitos de perfusão. Essa correlação torna viável a distinção entre quadros reais de isquemia miocárdica e artefatos de perfusão, aumentando sobremaneira a especificidade do método.

Como se observa na Tabela VI, diversos estudos realizados com o intuito de avaliar a acurácia diagnóstica da cintilografia micárdica têm mostrado sensibilidade de 90% a 100% e valores preditivos negativos maiores que 99% para exclusão de SCA ou eventos isquêmicos a curto prazo, permitindo, com isso, que pacientes de baixo risco recebam alta diretamente da UE. Entre as limitações à realização de perfusão de repouso, destaca-se a dificuldade em diferenciar uma área acometida de isquemia aguda de áreas de fibrose em pacientes com infarto prévio, necessitando-se, para tanto, a realização de nova perfusão em repouso após um período sem dor ou nova perfusão sob estresse físico ou farmacológico.

Tabela VI. Valor preditivo negativo da cintilografia de repouso para IAM em unidades de emergência

Autor	Ano	N (total)	N (CMP de repouso negativa)	VPN
Varetto et al.	1993	64	34	100%
Hilton et al.	1994	102	70	99%
Tatum et al.	1997	438	338	100%
Kontos et al.	1997	532	361	99%
Heller et al.	1998	357	204	99%
Kontos et al.	1999	620	379	99%

CMP: cintilografia miocárdica de perfusão; VPN: valor preditivo negativo.
Modificado de: Wackers FJT, et al. J Nucl Cardiol 2002:9:246-50.

Um aspecto importante, ainda não completamente equacionado, é a "janela" para injeção do radionuclídeo em relação ao episódio de dor torácica. Não há dúvidas de que, à medida que a injeção se afasta da vigência do episódio doloroso, aumentam as chances de perdas diagnósticas, sendo os melhores resultados obtidos em vigência de dor. Contrariando essa tendência, porém, em um dos maiores estudos publicados, o valor preditivo negativo manteve-se elevado, incluindo-se a ocorrência de eventos tardios em até um ano, mesmo com injeções feitas até 6 horas após a cessação da dor.[26] No entanto, a recomendação da Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear associada à AHA/ACC é de que, para perfusão de repouso, a injeção seja feita preferencialmente em vigência da dor torácica ou até 2 horas após seu término.[27]

Se a necessidade de injeção precoce é de um lado restritiva por excluir pacientes que se apresentam na UE tardiamente, transforma-se em vantagem em termos de precocidade de diagnóstico, já que fornece informações precisas sobre a presença ou não de um evento isquêmico antes que os marcadores bioquímicos possam fazê-lo, além do que os marcadores não têm a capacidade de detectar isquemia quando esta não se traduz em necrose miocárdica.

Quando comparada ao teste de esforço, a cintilografia apresenta como desvantagens o custo mais elevado, a menor disponibilidade e a janela para realização do exame mais estreita. Além da maior acurácia diagnóstica, a cintilografia tem como grandes vantagens em relação ao TE o fato de prescindir da necessidade de exclusão de IAM por meio da dosagem de marcadores previamente à sua realização (o que acaba permitindo diagnóstico mais precoce), e de não apresentar restrições para sua realização em pacientes com limitações físicas, como com freqüência ocorre com o exame ergométrico.

Os argumentos que estimulam a utilização da cintilografia em pacientes com suspeita de isquemia na sala de emergência são fartos e sedimentados. Dois estudos prospectivos randomizados avaliaram o impacto da CMP na decisão diagnóstica do médico emergencista, da permanência e dos custos hospitalares. Em ambos, compararam-se estratégias que incluíam a cintilografia com a não-utilização de método de imagem da perfusão miocárdica. No primeiro estudo,[28] o custo hospitalar foi de, em média, US$ 1.843,00 menor, e a permanência em terapia intensiva e hospitalar foram respectivamente um e dois dias menores para os pacientes cuja abordagem foi guiada pelo exame de perfusão miocárdica. Adicionalmente, este estudo demonstrou que os cardiologistas que tiveram acesso ao estudo de perfusão solicitaram menos cateterismos, sem que se verificasse qualquer diferença em termos de eventos por ocasião da alta ou em até trinta dias de seguimento. O outro estudo, de desenho semelhante,[29] mostrou significativa redução de hospitalizações desnecessárias nos pacientes em que se utilizou de cintilografia, sem comprometimento do prognóstico adicional.

Ecocardiograma

Os distúrbios da contratilidade miocárdica precedem as alterações eletrocardiográficas e os sintomas anginosos deflagrados a partir de um evento isquêmico agudo (Figura 7).

É desse fato que se vale o ecocardiograma (Eco) de repouso no diagnóstico de isquemia na sala de emergência. No entanto, o seu valor diagnóstico difere sobremaneira dependendo do nível de risco da população analisada. Em uma série entre pacientes com dor precordial persistente, o Eco mostrou-se altamente sensível para detecção de infarto e isquemia (92% e 88%, respectivamente), enquanto a especificidade ficou limitada a 53% para infarto e 78% para isquemia.[30] Já na ausência de sintomas, a sensibilidade foi expressivamente mais baixa. Ao analisar um grupo de baixo risco no qual a taxa de eventos foi de 17%, Sabia et al.[31] encontraram valor preditivo positivo associado a disfunção contrátil de apenas 31%. Em população semelhante, Kontos et al.[32] demonstraram que o ecocardiograma apresenta valores preditivos positivo e negativo semelhantes aos do ECG de repouso (60% e 88% *vs.* 44% e 98%, respectivamente). Estudos experimentais sugerem que alterações de contratilidade miocárdica podem não se tornar detectáveis quando o infarto acomete menos que 20% da espessura miocárdica ou menos que 12% da circunferência ventricular esquerda. Além disso, assim como a cintilografia de repouso, o ecocardiograma de repouso não consegue diferenciar alterações de contratilidade agudas e crônicas (isquemia ou fibrose) ou de outra etiologia, como ocorre, por exemplo, com o bloqueio de ramo esquerdo.

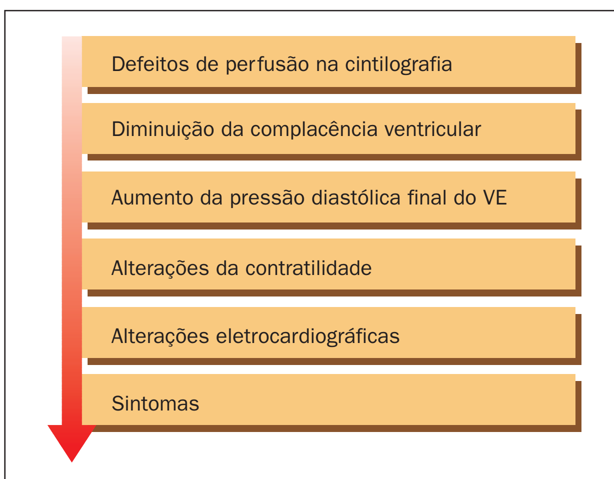


Figura 7. Cascata isquêmica verificada de forma experimental durante oclusão coronária controlada. VE: ventrículo esquerdo.

Duas técnicas ecocardiográficas mais recentes têm sido testadas no sentido de identificar isquemia miocárdica: o ecocardiograma tecidual e o ecocardiograma contrastado. A primeira não tem mostrado resultados animadores, mostrando-se de acurácia semelhante a do Eco tradicional. Já a técnica que utiliza contraste de microbolhas tem se mostrado mais promissora. Korosoglou et al.[33] realizaram ecocardiograma contrastado em cem pacientes com dor torácica atendidos na UE, com elevado número de eventos isquêmicos constatados ao final (37%). A presença de alterações de contratilidade regional conferiu VPP de 90% e VPN de 77% para o Eco convencional, enquanto para o Eco contrastado, estes valores foram de 89% e 91%, respectivamente. Associando-se os dois parâmetros, atingiu-se valor preditivo positivo de 89% e valor preditivo negativo de 93%. Analisando-se apenas os pacientes que não tiveram elevação de troponina, a sensibilidade das alterações de contratilidade foi de 17%, enquanto a do Eco contrastado foi de 66%, mostrando a superioridade deste último sobre o Eco convencional para detecção de isquemia em pacientes de baixo risco.

A AHA/ACC e a Sociedade Americana de Ecocardiografia manifestam consenso de que um ecocardiograma precoce é particularmente útil em pacientes com alta suspeita clínica de IAM e ECG não diagnóstico. Como já visto, pacientes de baixo risco de SCA e que não estejam em vigência de dor torácica com freqüência não apresentam alterações contráteis que viabilizem um diagnóstico confiável de isquemia (ou sua exclusão), daí a indicação da realização do ecocardiograma sob estresse para indução de isquemia, que pode ser sob a forma de esforço físico ou farmacológico, este último realizado com mais freqüência em nosso meio com dobutamina.

O ecocardiograma com estresse é um método já utilizado há vários anos na detecção de isquemia, com acurácia semelhante à da cintilografia, e que se apresenta útil também no diagnóstico de dor torácica na sala de emergência, com ênfase especial nos pacientes de baixo risco, uma vez que, como já demonstrado, nos pacientes de risco mais elevado o exame de repouso fornece bons resultados.

Como se observa na Tabela VII, três estudos com Eco sob estresse com dobutamina em pacientes com suspeita de SCA na UE mostram excelente valor preditivo negativo, acima de 95%, porém com valores preditivos positivos extremamente discordantes, provavelmente em razão da discrepância entre as populações estudadas no que diz respeito ao nível de risco e critérios de exclusão.[34-36] As limitações ao uso de qualquer modalidade ecocardiográfica incluem janela ecocardiográfica ruim e, mais especificamente no Eco com estresse, as limitações habituais a exercícios físicos e problemas relacionados ao uso da dobutamina, como arritmias, hiper e hipotensão arterial, além da incapacidade de atingir 85% da freqüência cardíaca preconiza-

Tabela VII. Acurácia do Eco de estresse com dobutamina em pacientes atendidos nas UE

Autor	N	VPP (%)	VPN (%)
Geleijnse et al.	80	25	95,5
Bholasingh et al.	577	31	96
Trippi et al.	137	100	98,5

da. Outra limitação que diz respeito principalmente ao Eco-estresse é a disponibilidade de operadores bem treinados e experientes, vital para esse tipo de exame, o que nem sempre é viável em caráter de urgência a qualquer hora do dia. De acordo com a 1ª Diretriz Brasileira de Dor Torácica na UE,[37] o Eco-estresse, bem como a cintilografia com estresse, estão indicados antes da alta hospitalar, com grau de recomendação I e nível de evidência B e D nos casos de impossibilidade de realização do teste de esforço ou nos casos em que ele tenha sido inconclusivo.

Visualização anatômica das artérias coronárias

Além da perfusão miocárdica por meio de cintilografia e dos métodos de detecção de isquemia que utilizam o ecocardiograma, pode-se lançar mão de outros recursos de imagem que permitem a visualização anatômica das artérias coronárias de modo não invasivo: a tomografia computadorizada de múltiplos detectores *multi-slice* (TCMD), a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (EBCT) e a angiorressonância coronária associada à ressonância do coração.

Tomografia computadorizada das artérias coronárias

Os tomógrafos de múltiplos detectores de última geração têm mostrado resoluções progressivamente melhores, proporcionando informações sobre a anatomia coronária com resolução espacial de 0,5 a 0,6 mm. A melhora dos parâmetros técnicos da TCMD permite a determinação da extensão da calcificação coronária, a aquisição de imagens confiáveis de angiografia coronária, função ventricular e, eventualmente, a perfusão miocárdica. Este método requer o uso de contraste intravenoso e, eventualmente, a redução da freqüência cardíaca abaixo de 70 bpm por meio da utilização de β-bloqueadores, no sentido de se obter imagens de melhor qualidade. A tomografia para visualização coronária pode, também, ter seu uso combinado para o diagnóstico diferencial de outras patologias graves associadas à dor torácica, como a dissecção da aorta e a embolia pulmonar.

Apesar de a correlação entre a quantidade de cálcio nas artérias coronárias (escore de cálcio) avaliado pela TCMD e a presença de doença coronária obstrutiva ser bem conhecida, diversos estudos têm demonstrado que o valor preditivo negativo é inversamente proporcional ao escore de cálcio, o que é justificado pelo fato de que apenas algo em torno de 50% das lesões culpadas por eventos isquêmicos agudos são calcificadas. Além disso, calcificações coronárias muito extensas podem superestimar a magnitude da obstrução do fluxo coronário, o que, em última análise, é o que importa na sala de emergência. Diversos autores têm testado a TCMD na detecção de obstruções coronárias. Nieman et al.[38] relataram sensibilidade de 95% e especificidade de 86% com acurácia maior para o tronco da coronária esquerda e artéria descendente anterior em detrimento das artérias circunflexa e coronária direita, o que se acredita que ocorra em virtude da maior movimentação dessas duas últimas artérias. O calibre das artérias estudadas é mais um dos fatores limitantes. Um estudo conduzido em 77 pacientes excluiu 12% dos segmentos, encontrando sensibilidade de 92% e especificidade de 93%.[39] Outro estudo mais recente avaliou coronárias de calibre maior que 2 mm em pacientes sob investigação eletiva de dor torácica, mostrando resultados interessantes, com sensibilidade e especificidade de 83% e 97%, respectivamente.[40] Mais recentemente, este método tem sido estudado de forma específica no cenário da sala de emergência em protocolos acelerados. Goldstein et al.[41] compararam a TCMD com a cintilografia na estratificação de pacientes com dor torácica e risco baixo a moderado, concluindo que ambos possuem acurácia similar, com vantagens adicionais em favor da tomografia no que se refere ao custo, mais baixo, além de tempo mais curto para sua realização. Outro estudo interessante foi o de Rubinstein et al.[42] Estes autores, em um protocolo em que os pacientes foram estratificados com teste de esforço, verificaram valor preditivo positivo de 90%, tendo como parâmetro comparativo a cinecoronariografia, e negativo de 93%. A TCMD agregou valor diagnóstico significativo ao teste de esforço, evidenciando doença coronária significativa em 26% dos pacientes com teste de esforço normal ou não-diagnóstico e descartando coronariopatia obstrutiva de modo definitivo em 61% dos pacientes com teste não-diagnóstico.

Entre as vantagens da utilização da tomografia no diagnóstico de dor torácica destaca-se a possibilidade de realização, com alta qualidade, de diagnósticos diferenciais importantes de SCA com outras patologias cardiovasculares graves como a dissecção da aorta e a embolia pulmonar, o assim chamado *triple rule out*. Esse procedimento de tríplice exclusão de eventos cardiovasculares graves pode, ainda, estender-se para outras patologias pulmonares, como pneumonias e pneumotórax, além de doenças pericárdicas e do abdome superior, como pancreatites e colecistites. Poucos estudos avaliaram essa utilização mais ampla da tomografia na UE. Em uma pequena série de 23 pacientes, Savino et al.,[43] utilizando tomografia *multi-slice* para avaliação de coronárias, artéria pulmonar e

grandes artérias, encontraram onze pacientes sem patologias intratorácicas (dos quais nove foram dispensados no mesmo dia), dois pacientes com embolia pulmonar, oito pacientes com coronariopatia obstrutiva significativa e dois com estenoses menores que 50%. Apesar de a amostra ter sido pequena e insuficiente para uma avaliação adequada de sensibilidade, especificidade e relação custo-benefício, os autores chamaram a atenção para a possibilidade de realização e exclusão dos diagnósticos mais importantes no âmbito cardiovascular de emergência com a utilização de apenas um método diagnóstico. Contudo, alguns entraves se contrapõem à utilização "multidiagnóstica" da tomografia. O principal deles é a grande quantidade de contraste a ser utilizada, uma vez que, com as quantidades habituais, a rapidez necessária para a aquisição de imagens das coronárias não permite, por exemplo, a aquisição simultânea de imagens da circulação pulmonar. O outro problema é a grande quantidade de radiação empregada, que pode ser maior que duas vezes a utilizada em uma cinecoronariografia.

Assim, a TCMD vem sendo considerada um método extremamente promissor em protocolos de dor torácica, com elevada sensibilidade e grande valor preditivo negativo, e novos estudos em curso devem estimar com maior precisão sua acurácia e relação custo-benefício antes que seja definitivamente incorporado à prática clínica.

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) apresenta a vantagem potencial de associar a angiografia à perfusão, viabilidade e contratilidade miocárdicas, além de utilizar-se de meio de contraste menos nefrotóxico. Um dos poucos estudos da utilização desse método em UE analisou 161 pacientes incluindo em seu protocolo perfusão, contratilidade e viabilidade miocárdicas, encontrando sensibilidade de 84% e especificidade de 85%.[44] Estudos com RNM sob estresse com dobutamina têm mostrado acurácia semelhante à do Eco de estresse; no entanto, outros relatos têm dado conta de que, na angiocoronariorressonância, são freqüentes os segmentos arteriais não analisáveis em função da movimentação, mais freqüentemente da artéria circunflexa.[45]

Portanto, assim como em relação à tomografia, novos estudos são necessários para demonstrar de modo mais claro o valor da ressonância magnética no diagnóstico das SCA e em protocolos acelerados de exclusão de isquemia miocárdica.

Estrutura de uma unidade de dor torácica

Desde 1982, diversas unidades de dor torácica têm sido implantadas por todo o mundo, procurando utilizar de forma racional o espaço físico, pessoal, recursos diagnósticos e materiais de acordo com as características disponíveis em cada serviço, de modo a atingir a melhor relação custo-eficiência possível. Para que esta meta seja atingida, alguns pré-requisitos devem estar presentes:

- alocação de espaço apropriado, preferencialmente junto à UE, para observação dos pacientes, com estrutura adequada de monitoramento e razoáveis condições de conforto para o paciente, considerando-se que o seu tempo de permanência médio é elevado para UE, entre 6 e 12 horas;
- enfermagem treinada em atendimento cardiológico;
- médicos emergencistas com bom treinamento cardiológico e que possam contar sempre que necessário com avaliação de cardiologistas envolvidos com o protocolo de dor torácica;
- envolvimento dos cardiologistas do serviço tanto em relação às avaliações durante a permanência do paciente na unidade de dor torácica quanto no seguimento dos pacientes internados e avaliação pós-alta, colaborando na validação e no aprimoramento dos protocolos utilizados;
- estrutura adequada do laboratório de análises clínicas para dosagens de marcadores com entrega de resultados em tempo adequado;
- disponibilidade de serviços de ergometria, medicina nuclear e/ou ecocardiografia, de acordo com o protocolo estabelecido, de modo a prover máxima cobertura possível nas 24 horas, a fim de manter a agilidade no fluxo dos pacientes sem comprometer a relação entre custo e eficiência.

Exemplo de protocolos de dor torácica e resultados

A seguir, alguns exemplos de protocolos de dor torácica em atividade exibindo fluxogramas e graus de complexidade diversos.

O Protocolo da Universidade de Cincinnati (Figura 8),[21] um dos primeiros centros de dor torácica implantados nos EUA, em 1991, inclui pacientes de risco baixo a moderado que, após coleta seriada de marcadores com 0, 3 e 6 horas da admissão, preconiza a realização de teste de esforço ou cintilografia conforme o *status* do paciente e a disponibilidade do método. Seguindo este protocolo, de 1.010 pacientes atendidos, 15% foram internados, 34% dos quais com SCA posteriormente confirmada. A grande maioria, ou seja, 82% dos pacientes, foi dispensada diretamente da UE com apenas 0,5% de eventos subseqüentes, e uma redução média de custos de US$ 2.810,00 para US$ 1.368,00, comprovando a segurança e a eficácia do sistema.

Já o protocolo da Universidade de Virgínia (Figura 9)[46] é um dos mais sofisticados, com fluxograma contem-

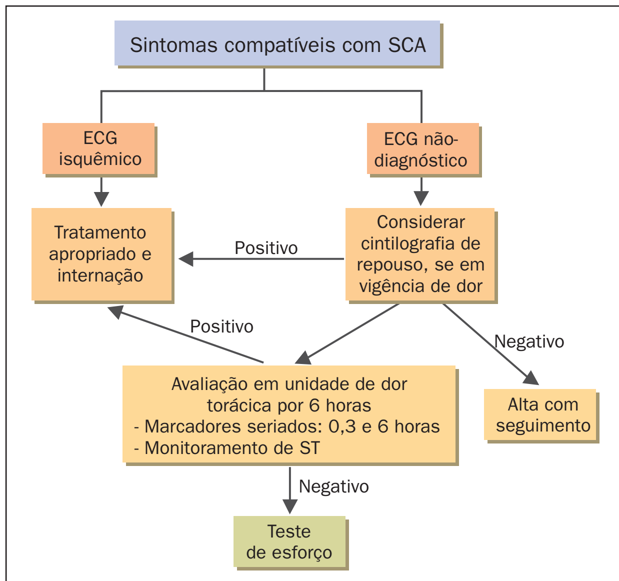


Figura 8. Estratégia de atendimento de dor torácica da Universidade de Cincinnati. Ann Emerg Med 1995; 25:1-8.

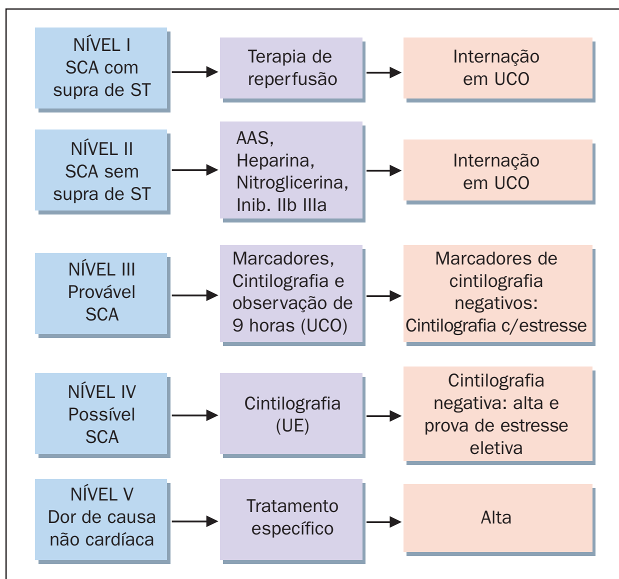


Figura 9. Estratégia de abordagem de dor torácica da Universidade de Virgínia. Clin Cardiol 1999; 22,(Suppl.IV), IV-3-IV.

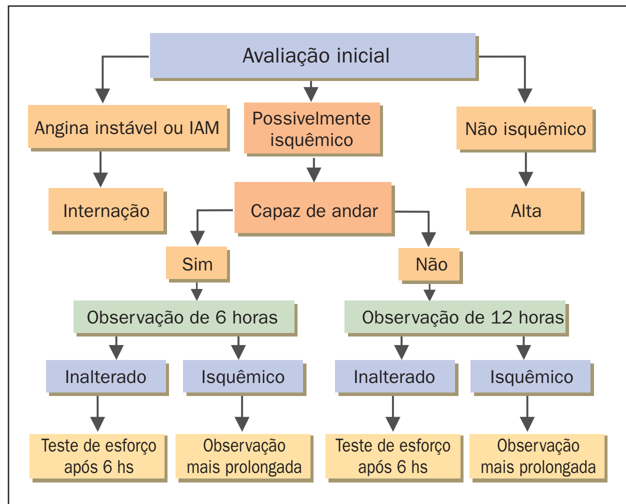


Figura 10. Protocolo de dor torácica do Brigham and Women´s Hospital. Ann Intern Med 1997; 127:996-1005.

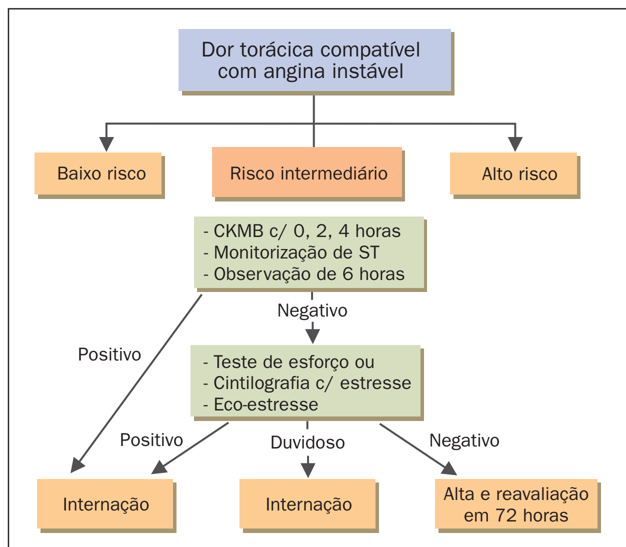


Figura 11. Estratégia de atendimento de dor torácica da Mayo Clinic. NEJM 1998; 339:1882-8.

plando cinco diferentes níveis de risco, incluindo pacientes com SCA com e sem supra de ST (fluxos I e II), pacientes com angina instável provável e possível (fluxos III e IV) e aqueles com quadro definitivamente não-cardíaco (fluxo V). O protocolo prevê internação em UCO nos níveis I, II e III; utilização da cintilografia de repouso como triagem inicial e sob estresse na seqüência, ainda na internação no nível III e ambulatorialmente no nível IV.

A sensibilidade da cintilografia atingiu 100%, e a especificidade, 78%. Houve redução de 20% nas internações, e os custos baixaram de U$ 700 mil para U$ 300 mil.

No Brigham and Women's Hospital (Figura 10),[10] o protocolo utiliza fundamentalmente teste de esforço e períodos mais longos de observação. Os pacientes classificados como possivelmente isquêmicos e que podem caminhar na esteira são submetidos a teste de esforço após 6 horas de observação, e os que não podem caminhar permanecem por 12 horas. A análise retrospectiva do impacto deste tipo de abordagem em 4.585 pacientes mostrou redução de 17% no número de internações e de 11% no tempo de internação.

Na Mayo Clinic (Figura 11),[47] os pacientes considerados de risco intermediário, após dosagem de marcadores, são submetidos a teste de esforço, ecocardiograma ou cintilografia, ambos sob estresse. Uma análise comparativa de pacientes abordados com este protocolo acelerado *versus* a abordagem tradicional mostrou não haver diferenças significativas em relação à segurança, porém com importante redução de custos nos seis meses subseqüentes ao atendimento.

Resumo

O atendimento adequado do paciente com dor torácica é uma das maiores preocupações dos responsáveis por serviços de emergência. O excesso de internações, bem como as perdas diagnósticas, geram conseqüências nefastas para o sistema de saúde, ou seja, desperdício de recursos e perda de vidas. As unidades de dor torácica, ou simplesmente protocolos acelerados, foram criadas para reduzir tanto internações desnecessárias como perdas diagnósticas em pacientes considerados de risco baixo a moderado. Para tanto, deve-se lançar mão dos melhores recursos humanos e diagnósticos disponíveis em cada serviço, de modo a atingir-se a melhor relação custo-benefício. Um protocolo acelerado típico constitui-se de 9 a 12 horas de observação, constando, geralmente, dosagem de marcadores, provas de indução de isquemia miocárdica e métodos de imagem eficientes na detecção e/ou exclusão de um evento isquêmico agudo.

Bibliografia

1. McCaig L, Burt C. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2003 Emergency Department Summary. In: Advance Data from Vital and Health Statistics, Centers for disease control and prevention, Atlanta, GA, 2005.
2. Graff L, Joseph T, Andelman R, et al. American College of Emergency Physicians Information Paper: chest pain units in emergency departments – a report from the short-term observation section. Am J Cardiol 1995; 76: 1036-9.
3. Lee TH, Goldman L. The coronary care unit turns 25: Historical trends and future directions. Ann Intern Med 1988; 108:887.
4. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med 2000; 342: 1187-95.
5. Ewy GA, Omato JP. 31st Bethesda Conference. Emergency Cardiac Care (1999). J Am Coll Cardiol 2000; 35: 825-80.
6. McCarthy BD, Beshanky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. Ann Emerg Med 1993; 22: 579-82.
7. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342: 1163-70.
8. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, et al. How many patients with acute myocardial infarction are at risk of being erroneously discharged from the emergency room? Eur Heart J 2000; 21(suppl):19.
9. Rusnak RA, Stair TO, Hansen K, Fastow JS. Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction. Ann Emerg Med 1989; 18: 1029-34.
10. Nichol G, Walls R, Goldman L, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at low risk for myocardial ischemia: Recommendations and potential impact. Ann Intern Med 1997; 127:996.
11. Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D, et al. The Internet Tracking Registry of Acute Coronary Syndromes (i*trACS): a multicenter registry of patients with suspicion of acute coronary syndromes reported using the standardized reporting guidelines for emergency department chest pain studies. Ann Emerg Med 2006; 48:666.
12. Braunwald E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366.
13. Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44:E1.
14. Rude RE, Poole K, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J Cardiol 1983; 52: 936.
15. Fesmire FM, Percy RF, Calhouun FB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med 1988; 31: 3.
16. Jayes RL, et al. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. J Clin Epidemiol 1992; 45:621.
17. Weber JE. Cocaine-associated acute coronary syndromes. Ann Emerg Med 2001; 38:96.
18. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. N Engl J Med 1995; 333:1267.
19. Ryan TJ. Refining the classification of chest pain: a logical next step in the evaluation of patients for acute cardiac ischemia in the emergency department. Ann Emerg Med 1997; 29: 166-8.
20. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. N Engl J Med 1996; 334(23): 1498-504.
21. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. Ann Emerg Med 1995;25:1-8.
22. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST segment elevation. Am J Cardiol 83:155-158, 1999.
23. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. Circulation 2001; 104:1483.
24. Lewis WL, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1994;74:987-90.
25. Gomez MA, Anderson JL, Labros AK, et al. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out ischemia reduces hospital time and expense: results of randomized study (ROMIO). J Am Coll Cardiol 1996; 28:25-33.
26. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL, et al. Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. J Am Coll Cardiol 1997; 30:976-82.

27. Wackers FJT, Brown KA, Heller GV, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on radionuclide imaging in patients with suspected acute ischemic syndromes in the emergency department or chest pain center. J Nucl Cardiol 2002; 9:246-50.
28. Stowers SA, Eisenstein EL, Wackers FJT, et al. An economic analysis of an agressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but non-diagnostic electrocardiograms. Results from a randomized trial. Ann Emerg Med 2000;35:17-25.
29. Udelson JE. The ERASE chest pain trial. Presented at "Special Session: Clinical Trials" at the 72nd Scientific Session of the American Heart Association, Atlanta GA, November 10, 1999.
30. Peels CH, Visser CA, Kupfer AJF, et al. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. Am J Cardiol 1990 (65):687-91.
31. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, et al. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. Circulation 1991; 84;i85-92.
32. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, et al. Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. Ann Emerg Med 1998; 31(5):550-7.
33. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. Am J Cardiol 2004; 94(10):1225-31.
34. Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. Eur Heart J 2000;21(5):344-5.
35. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischarge dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac Troponin T. J Am Coll Cardiol 2003; 41(4):596-602.
36. Trippi JA, Lee KS, Kopp G, et al. Dobutamine stress tele-echocardiography for the evaluation of emergency department patients with chest pain. J Am Coll Cardiol 1997; 30(3): 627-32.
37. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. Arq Bras Cardiol 2002; 70 (suplI):1.
38. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, et al. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. Circulation 2002; 106:2051-4.
39. Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation 2003; 107:664-6.
40. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, et al. Highly accurate coronary angiography with submillimetre 16 slice computed tomography. Heart 2005; 91:308-13.
41. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. J Am Coll Cardiol 2007; 49(8):863-71.
42. Rubinstein R, Halon DA, Gaspar, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography in diagnostic triage of patients with chest pain and negative or nondiagnostic exercise treadmill test result. Am J Cardiol 2007Apr 1;99(7); 925-9.
43. Savino G, Herzoq C, Costello P, et al. 64 slice cardiovascular CT in the emergency department: concepts and first experiences. Radiol Med (Torino) 2006 jun; 111(4)481-96. Epub 2006 May 29.
44. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation 2003; 107:531-7.
45. Kuo D, Dilsizian V, Prasad R, et al. Emergency Cardiac Imaging: State of the Art. Cardiol Clin 2006; 1(24).
46. Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al. Comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. Ann Emerg Med 1997; 29:116-25.
47. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. N Engl J Med 1998; 339:1882-8.

Capítulo 7

Síndromes Coronárias Agudas com Supradesnivelamento do Segmento ST: Diagnóstico e Estratificação de Risco

Leopoldo Soares Piegas
Álvaro Avezum
João Manoel Rossi Neto

Pontos-chave

- Por síndromes coronárias agudas sem supra-desnivelamento do segmento ST (SCASSST) subentendem-se angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem supra-desnivelamento do segmento ST (IAMSSST). São síndromes clínicas usualmente associadas a doença aterosclerótica das artérias coronárias conferindo risco para IAM e morte cardíaca. Diferem entre si pelo grau de isquemia, sendo que o IAMSSST leva a necrose miocárdica com liberação de marcadores: CKMB e troponinas.
- O diagnóstico das SCASSST se baseia principalmente na história clínica do paciente, alterações eletrocardiográficas e elevação dos marcadores de necrose miocárdica.
- Depois de diagnosticada SCASSST, uma estratificação de risco de morte ou complicações deve ser realizada levando-se em conta fatores de risco do próprio paciente, sinais e sintomas clínicos, alterações de ECG e marcadores. É um processo dinâmico que deve ser atualizado conforme a evolução clínica.
- A partir da estratificação de risco, é definida estratégia de tratamento assim como a estratégia de reperfusão precoce ou tardia.
- Em relação ao prognóstico, além dos escores de risco, outros marcadores como BNP e PCR parecem ter algum valor.

Introdução

Por síndromes coronárias agudas (SCA) compreende-se uma variedade de estados isquêmicos que englobam a angina instável (AI), o infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e o infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

Definição

AI e IAMSSST constituem síndromes clínicas usualmente causadas por doença aterosclerótica das artérias coronárias, associada ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte cardíaca. A AI é um quadro clínico intermediário entre angina crônica estável e IAM. Estudos angiográficos e angioscópicos mostram que AI e IAMSSST resultam da ruptura de uma placa aterosclerótica seguida de trombose, que leva a redução do fluxo sangüíneo coronário e isquemia miocárdica.[1] AI e IAMSSST têm apresentações clínicas semelhantes, às vezes indistinguíveis. Diferenciam-se pela intensidade da isquemia que produzem. No caso do IAMSSST, esta compromete a integridade do miócito, levando a liberação de marcadores de necrose miocárdica como CK-MB, troponina I (TnI) e troponina T (TnT).[1]

Existem três apresentações clínicas principais da AI:

1. angina de repouso (angina com o paciente em repouso);
2. novo episódio importante de angina (< 2 meses);
3. angina em crescendo (aumento na intensidade, na duração e/ou na freqüência).

Braunwald et al.[1] desenvolveram uma classificação para AI, em 1989, de grande utilidade clínica. Essa classificação baseia-se na intensidade dos sintomas, no quadro clínico e na terapia antiisquêmica. Recentemente foi atualizada para incorporar os níveis de troponina (Quadro 1).

Diagnóstico

A abordagem inicial dos pacientes com suspeita de AI ou IAMSSST começa com a avaliação da probabili-

Quadro 1. Classificação da angina instável de acordo com Braunwald et al.[1]

	Quadro clínico		
Gravidade	**A Presença de condições extracardíacas (AI secundária)**	**B Ausência de condições extracardíacas (AI primária)**	**C Desenvolve até duas semanas de IAM (AI pós-IAM)**
I – Novo início de angina ou angina durante esforços; sem dor em repouso	IA	IB	IC
II – Angina de repouso no último mês mas não nas últimas 48 horas (angina de repouso, subaguda)	IIA	IIB	IIC
III – Angina de repouso nas últimas 48 horas (angina de repouso, aguda)	IIIA	IIIB [troponina (-)] IIIB [troponina (+)]	IIIC

Os pacientes com AI ainda podem ser divididos em três grupos: (a) sem tratamento para angina crônica; (b) durante tratamento para angina crônica e (c) apesar da terapia antiisquêmica máxima. Esses grupos podem ser representados pelos números 1, 2 e 3, respectivamente.
Classificação adicional pode ser feita para a presença ou ausência de alterações transitórias do ST-T no eletrocardiograma durante o episódio de dor.

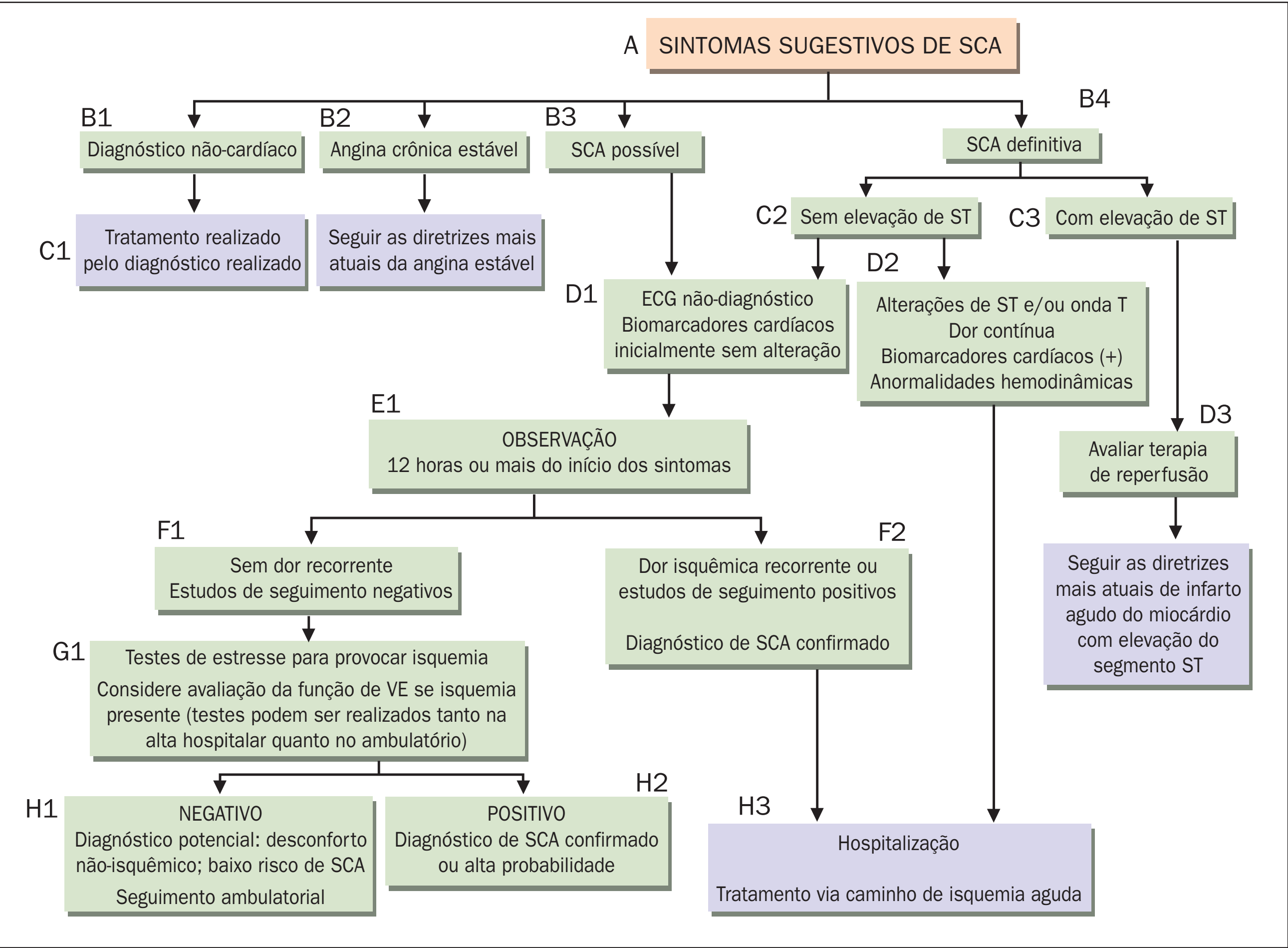


Figura 1. Algoritmo para avaliação de pacientes com suspeita de SCA.[1]

dade dos sintomas verificados representarem isquemia miocárdica. As manifestações clínicas dependem do volume de miocárdio atingido e da gravidade da isquemia ou necrose miocárdica (Figura 1 e Quadro 2).

Características da dor precordial

O objetivo principal de caracterizar a dor precordial é distinguir se ela é de origem isquêmica ou não-isquêmica.

Características da dor precordial isquêmica – o paciente com dor isquêmica pode relatar as seguintes características:[4,5]

- Mais desconforto que dor. Muitas vezes de difícil descrição. Os termos mais usados incluem espremer, tensão, pressão, aperto, estrangular, queimação, peso, nó na garganta etc. Não é descrito geralmente como agulhada ou facada. Em alguns casos pode não qualificar a natureza do desconforto, mas coloca o punho no centro do peito, sinal conhecido como "Sinal de Levine".
- Início gradual e com aumento da intensidade em minutos.
- Constante, não muda com a respiração ou a posição.
- Não é sentida em um ponto específico; ao contrário, é um desconforto difuso que pode ser difícil de localizar. Indica-se freqüentemente como local o peito por inteiro, mais do que uma área específica.
- Irradia para outras partes do corpo, incluindo o abdome superior (epigástrio), ombros, braços (parte superior e antebraço), pulso, dedos, garganta e pescoço, mandíbula inferior e dentes (mas não a mandíbula superior) e raramente para as costas (especificamente a região interescapular).
- Freqüentemente associada a outros sintomas. O mais comum é a dispnéia, a qual pode refletir congestão pulmonar discreta como resultado de uma disfunção ventricular mediada por isquemia. Outros sintomas podem incluir náusea, indigestão, diaforese, tontura e fadiga.

Distinção da dor precordial não-isquêmica – aqueles que se apresentam sem essas características, mais provavelmente têm outra causa para a dor precordial (Quadro 3). As causas mais comuns incluem desordens cardiovasculares, pulmonares ou gastrointestinais, como:

- Dor em facada, relacionada aos movimentos respiratórios ou a tosse (dor pleurítica).
- Localização primária ou única na região abdominal baixa ou média.
- Qualquer desconforto localizado por um dedo.
- Desconforto produzido por movimento ou palpação.
- Dor constante que dura dias.
- Dores transitórias que duram alguns segundos.
- Irradiação para as extremidades inferiores ou acima das mandíbulas.

Infarto sem dor precordial – alguns casos de infarto podem apresentar-se de maneira atípica, sem dor pre-

Quadro 2. Representação esquemática do diagnóstico e estratificação de risco de pacientes que apresentam dor precordial (adaptado de Braunwald[3])

	Dor não-isquêmica	Angina estável	Angina instável	Infarto sem supra ST	Infarto com supra ST
Achados clínicos	Dor atípica	Dor aos esforços	Dor em repouso, pós-IAM e diabete		Dor contínua
ECG	Negativo		Alterações de ST-T		Supra ST
Marcadores	Negativo		—	Positivo	
Avaliação de risco	Baixa probabilidade	Baixo risco	Risco Intermediário		Risco Alto

Quadro 3. Alternativa diagnóstica para dor torácica de origem não-isquêmica

Cardíaca não-isquêmica	Pulmonar	Gastrointestinal	Parede torácica	Psiquiátrica
Dissecção de aorta	Embolia	Esofagite	Costocondrite	Ansiedade
Pericardite	Pneumotórax	Espasmo do esôfago	Fibrosite	Hiperventilação
Miocardite	Pneumonia	Refluxo do esôfago	Fratura de costela	Pânico
Pleurite	Cólica biliar	Artrite	Depressão	
	Colecistite	Herpes zoster	Somatização	
	Coledocolitíase			
	Colangite			
	Úlcera péptica			
	Pancreatite			

cordial. Revisão com mais de 430 mil pacientes com IAM apresentada no National Registry of Myocardial Infarction 2 mostrou que um terço não apresentava dor precordial na chegada ao hospital.[6] Nesse grupo, a manifestação principal pode ser dispnéia, náusea e/ou vômitos, palpitações, síncope ou mesmo parada cardíaca. Geralmente são pacientes idosos, diabéticos e do sexo feminino.

A ausência da dor precordial tem implicações importantes para a terapia e o prognóstico desse grupo. Com a ausência da dor na admissão, há menor chance de se diagnosticar um IAM e conseqüente instalação de terapia médica apropriada, como terapia fibrinolítica ou angioplastia primária.[6] Não é de surpreender que essas diferenças possam estar associadas com um aumento na mortalidade hospitalar.

Outra situação que exige alto grau de suspeita de AI/IAMSST é na avaliação de mulheres, pacientes diabéticos, idosos e daqueles com dispnéia, história de insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral. Freqüentemente esses pacientes se apresentam com dispnéia. Nesses casos, o risco de morte é duas vezes maior do que na angina típica.[1]

Alterações no ECG

As alterações encontradas no ECG são a base para o diagnóstico do infarto. Elas permitem classificar inicialmente o paciente com suspeita de SCA em um dos três grupos:

- Com elevação do segmento ST ou novo bloqueio completo de ramo esquerdo.
- Sem elevação do segmento ST (angina instável ou IAM sem elevação de ST).
- Síndrome da dor torácica indiferenciada.

SCA sem elevação do segmento ST – SCA sem elevação do segmento ST é manifestada pela associação do quadro clínico com a depressão do segmento ST e/ou inversão da onda de T, sem elevação persistente do segmento ST ou novas ondas Q patológicas. Essas alterações do ECG podem estar presentes em várias derivações; geralmente localizadas naquelas associadas com a região do miocárdio isquêmico.

O segmento ST pode tornar-se achatado ou retificado. A depressão de ST é definida por uma depressão que esteja a mais de 1 milímetro abaixo da linha de base medida a 0,08 segundos após o ponto J.

As duas formas de SCA sem elevação de ST são freqüentemente indistinguíveis pelo ECG na avaliação inicial. Em um IAMSSST, essas alterações podem se resolver em poucos dias ou podem resultar em depressões residuais ou inversões da onda T. Na AI essas alterações podem ter resolução completa. O diagnóstico exato será dado pela elevação ou não dos marcadores de necrose miocárdica, como será discutido adiante.

Síndrome da dor torácica indiferenciada – pacientes com dor torácica aguda que após uma avaliação inicial que inclui ECG e radiografia do tórax são liberados para casa sem um diagnóstico claro e definitivo, podem ser portadores da síndrome da dor torácica indiferenciada. Muitos têm causa benigna para a dor e outros podem ter SCA. Os principais fatores que podem estar relacionados à SCA são: idade, sexo masculino, indigestão ou dor em queimação, irradiação para os braços, vômitos e tabagismo prévio e atual. Essas características podem ser úteis na identificação de pacientes de alto risco para SCA e, por isso, necessitam de uma abordagem mais cuidadosa.[7]

ECG inicial não diagnóstico – o ECG inicial freqüentemente não é diagnóstico na SCA. Em dois estudos, o ECG inicial não era diagnóstico em 45% e estava normal em 20% dos pacientes que subseqüentemente mostraram ter um IAM.[8,9] Naqueles com suspeita clínica de ter um IAM, porém, o ECG não é diagnóstico e os marcadores não estão alterados ou ainda não estão disponíveis, por isso os traçados eletrocardiográficos devem ser repetidos em intervalos de 15-30 minutos. Em alguns, as alterações iniciais mínimas ou inexistentes poderão progredir para elevação ou depressão do segmento ST.[8,10]

A vantagem de se realizar ECG seriados foi demonstrada em mil pacientes que se apresentaram ao departamento de emergência com dor torácica e ECG seriados foram obtidos a cada 20 minutos por uma média de duas horas. Os ECG seriados tiveram a mesma especificidade (95%), mas foram mais sensíveis do que um único ECG inicial para detectar um IAM (68% *versus* 55%).[8]

Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ritmo de marcapasso (RMP) – ambos, BRE, o qual está presente em aproximadamente 7% dos casos de IAM,[11] e RMP, podem interferir com o diagnóstico eletrocardiográfico de IAM ou de isquemia coronária. Adicionalmente, metade daqueles com BRE e IAM não tem dor precordial.[12] O resultado é que pacientes com BRE, comparados àqueles sem BRE, têm menos probabilidade de receber aspirina, β-bloqueadores e terapia de reperfusão,[11,12] especialmente se não tiverem dor precordial.[12] Observações similares foram feitas na presença de RMP.[13]

A avaliação cuidadosa do ECG pode mostrar alguma evidência da isquemia coronária no BRE ou RMP. Porém, a história clínica e os marcadores de necrose são de importância crucial para o diagnóstico.

Marcadores de necrose miocárdica

Uma variedade de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica é utilizada para avaliar a suspeita de IAM, porém três são os testes atualmente em uso:

- Troponina I (TnI) e troponina T (TnT).
- Creatina cinase (CK) e sua isoforma MB (CK-MB).

- Mioglobina.

Quando de sua mensuração, valores ≥ percentil 99 da variação normal deverão ser considerados anormais.[14]

Elevação na concentração sérica de um ou mais marcadores é vista em quase todos os pacientes com IAM.[15,16] As troponinas são consideradas os marcadores preferidos para diagnóstico de necrose miocárdica por causa de sua especificidade aumentada, quando comparada a CK-MB e outros marcadores.[17] As troponinas (I e T) têm especificidade semelhante ente si.[17]

As medidas das troponinas devem ser feitas no soro mais do que no plasma heparinizado. A heparina aparentemente se liga às troponinas, resultando em valores mais baixos do que vistos no soro (média de TnT 15% mais baixo em um estudo).[18] Esse efeito depende da dose e é mais pronunciado (33% de redução) na fase inicial da lesão miocárdica. As alterações podem variar de acordo com o teste usado.

Limitação relevante diz respeito à sensibilidade desses testes, que é relativamente baixa dentro das 4 a 6 horas após o início dos sintomas. Assim, um teste negativo nesse período de tempo não exclui lesão miocárdica. Alguns pacientes podem não mostrar elevação enzimática por até 12 horas.[15,16,19] Em conseqüência, testes seriados devem ser realizados dentro desse período se os valores iniciais forem normais, o ECG não diagnóstico e permanecer a suspeita clínica.

A sensibilidade e a especificidade diagnósticas de diferentes marcadores de necrose miocárdica foram avaliadas no estudo Diagnostic Marker Cooperative Study, estudo prospectivo, duplo-cego, com 955 pacientes que se apresentaram ao departamento de emergência com dor torácica.[15] As isoformas da CK-MB (91% e 89%) e a mioglobina (78% e 89%) foram as mais sensíveis e específicas dentro de 6 horas do início do sintoma, enquanto CK-MB total (96% e 98%) e as troponinas (96% e 93% para troponina I) foram mais sensíveis e específicas para 10 horas.

Em resumo, as troponinas são atualmente os marcadores de escolha para o diagnóstico de infarto do miocárdio. Elas possuem melhores sensibilidade e especificidade, que permitem o reconhecimento de pequenas quantidades de necrose miocárdica. Essas pequenas áreas de infarto são conseqüências de uma isquemia importante e/ou da microembolização distal de uma placa trombogênica instável. As placas instáveis são provavelmente as responsáveis pelas situações de alto risco. Portanto, as troponinas não são apenas marcadores de necrose celular, e identificam também uma placa trombogênica ativa, indicando o prognóstico, e são determinantes na escolha da terapia mais apropriada. A CK-MB massa, apesar de não ser tão sensível ou específica quanto as troponinas, é considerada o marcador de segunda escolha. O uso de rotina de mioglobina e de outros marcadores não é recomendado.[1]

Angina instável – já foram descritas elevações de pequena intensidade dos marcadores de necrose miocárdica em um número significativo de indivíduos com "angina instável".[15,20] Estes não tiveram os critérios eletrocardiográficos para infarto com ou sem elevação do segmento ST. Embora tenha sido proposto que essa elevação possa refletir o seu escape das células miocárdicas isquêmicas na ausência de infarto, pacientes com AI que têm elevações dos marcadores de necrose têm pior prognóstico a curto e longo prazo do que aqueles com os marcadores normais.[20] Por isso, estes são agora classificados e tratados como IAMSSST.

Diagnóstico diferencial – elevações dos marcadores de necrose diagnosticam lesão miocárdica, e não necessariamente infarto como único responsável por essa alteração.[17] Se uma alteração isquêmica estiver presente, como quadro clínico ou, há presença de alterações no ECG, uma SCA é então diagnosticada. Se não, outros mecanismos para lesão cardíaca devem ser considerados (por exemplo, miocardite, cardiotoxicidade da antraciclina, estresse de parede subendocárdica etc.). Entretanto, pequenas lesões miocárdicas associadas a alterações dos marcadores de necrose podem ocorrer em pacientes graves (sepse), podendo ou não representar um infarto.[21]

Nos serviços de emergência, os diagnósticos diferenciais mais importantes nos casos de dor precordial com elevação da troponina são o tromboembolismo pulmonar agudo, em que liberação de troponina pode resultar da sobrecarga do coração direito e a miocardite aguda.[16]

AI e IAMSSST podem ser indistinguíveis na avaliação inicial, já que a elevação das troponinas e/ou CK-MB pode não ser detectada por horas após o início da dor.

Estratificação de risco

A estratificação de risco pela avaliação clínica, eletrocardiográfica e com marcadores de necrose miocárdica tem papel fundamental no tratamento dessa síndrome.

A estimativa do risco é útil para a seleção do local de tratamento (unidade coronária/emergência, semi-intensiva ou ambulatório) e da terapia e da estratégia invasiva do tratamento.[1]

Avaliação clínica

A dor precordial é a forma mais comum de apresentação nesses casos. Pacientes com novo episódio importante de angina ou com angina crescente têm um prognóstico melhor que aqueles com dor em repouso. Entretanto, mesmo sem a dor precordial em repouso, ainda é substancial a incidência de óbito e/ou infarto.

Apesar de a dor precordial típica na AI/IAMSSST ser bem conhecida, apresentações atípicas como dispnéia, náusea, sudorese, síncope ou dor nos braços, epigástrio, ombros e pescoço podem ocorrer em um grande número de casos, chegando a ser > 50% naqueles com idade ≥ 65 anos.[22] Esse dado deve chamar a aten-

ção para o futuro, já que se estima um aumento na população de idosos no Brasil e no mundo.

O Quadro 4 mostra o risco (óbito ou óbito/infarto não-fatal) a curto prazo na suspeita de AI/IAMSSST.

Muitos estudos clínicos forneceram dados para a realização de diretrizes para estratificação de risco. Entretanto, a mortalidade de curto prazo nos estudos clínicos é de aproximadamente 2%, quando comparada a 4%-5% na prática clínica.[23] Essa diferença pode ser explicada parcialmente pelas seguintes razões: as diretrizes são preparadas por especialistas que trabalham em centros secundários e terciários, onde a terapia invasiva está disponível; as diretrizes são baseadas em estudos clínicos nos quais os pacientes têm critérios de inclusão extremamente selecionados (menos mulheres, pacientes mais jovens e poucos têm diabete, insuficiência cardíaca ou revascularização prévia); falta de uma melhor educação médica; de uma interação entre organizações de saúde e médicos e falta do uso apropriado de fluxogramas. Portanto, é preciso ter disponíveis sistemas que possam minimizar esses erros, fornecendo modelos clínicos simples, escores de prognóstico hospitalar, estudos clínicos comparativos de estratégias alternativas e índices prognósticos de longo prazo.

Escores de risco hospitalar

Apesar de não serem substituto para o julgamento clínico, os escores de risco hospitalar representam um método simples e conveniente de estratificação de risco, no qual um número de fatores de risco independentes e presentes na apresentação clínica tem uma significância prognóstica, permitindo uma avaliação global do risco e utilização de terapias de forma custo-efetiva. Fatores de risco independentes não necessariamente representam processos fisiopatológicos independentes. Um índice clínico que combine a informação de muitas variáveis relacionadas é um fator prognóstico muito mais poderoso do que qualquer variável individual.

Os três principais determinantes de prognóstico na SCA são:

- extensão do dano miocárdico;
- extensão da doença arterial coronária;
- instabilidade da doença e refratariedade ao tratamento.

Os escores GRACE[24] e PURSUIT[25] são exemplos proeminentes de sistemas de escores que fornecem uma idéia do dano ao miocárdio. Esses escores são um instrumento de grande valor para avaliar o risco da mortalidade hospitalar e de curto prazo. Idade, classe Killip, freqüência cardíaca, pressão arterial sistólica, desvio do segmento ST, ressuscitação por parada cardíaca, concentração sérica de creatinina e elevação dos marcadores de necrose são variáveis preditivas importantes (Tabela I). O escore GRACE parece fornecer mais informações, apesar de necessitar do auxílio de calculadoras específicas.

O escore de risco TIMI[26] confere uma visão da extensão da doença arterial coronária e sua instabilidade. As variáveis preditivas independentes identificadas foram: idade > 65 anos, presença de fatores de risco, doença arterial

Quadro 4. Risco precoce de óbito ou óbito/infarto não-fatal na AI/IMSSST

	Risco alto (pelo menos um presente)	Risco intermediário (sem ser de risco alto mas com pelo menos um presente)	Baixo risco (qualquer um)
História	Sintomas isquêmicos progressivos nas últimas 48 horas	Infarto, doença cerebrovascular ou periférica prévias ou RM; uso prévio de aspirina	
Dor	Prolongada (> 20 minutos em repouso)	Prolongada e que agora se encontra resolvida, com probabilidade alta ou da CCS) nas últimas duas semanas, com probabilidade alta ou moderada de DAC	Novo episódio ou dor progressiva (classe III ou IV moderada de DAC
Achados clínicos	Edema pulmonar em razão de isquemia; novo/piora de sopro de IMi; B3 ou novos/piora de estertores pulmonares; hipotensão, bradicardia ou taquicardia; idade > 75 anos	Idade > 70 anos	
ECG	Angina de repouso com alterações transitórias de ST > 0,5 mm; BCRE novo/presumivelmente novo	Alterações de onda T; ondas Q patológicas ou infra de ST em repouso < 1 mm em múltiplas derivações (anterior, inferior, lateral)	ECG normal ou inalterado
Marcador	Elevado: TnT, TnI ou CK-MB (por exemplo, TnT ou TnI > 0,1 ng/ml)	Pouco elevado (por exemplo, TnT ou TnI > 0,01 mas < 0,1 ng/ml)	Normal

RM = revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronária; CCS = Canadian Cardiovascular Society; Imi = insuficiência mitral; ECG = eletrocardiograma; Tn = troponina.
Quadro adaptado de AHA/ACC.[1]

coronária conhecida (estenose > 50%), sintomas anginosos importantes (dois episódios nas últimas 24 horas), uso de Aspirina® na última semana, desvio ST > 0,05 mV e marcadores de necrose cardíaca elevados (Tabela II).

Recentemente, foi publicado um escore de risco para estimar na admissão a probabilidade de ser realizada uma cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) durante o período hospitalar. Os preditores independentes identificados foram história prévia de CRM, troponina positiva, angina prévia, desvio do segmento ST > 0,5 mV, história de doença arterial periférica e sexo masculino (Tabela III). Um escore > 5 está associado com alta probabilidade de CRM hospitalar. Vale ressaltar que nesse estudo apenas 3% dos pacientes tinham um escore de risco > 5 (55% realizaram CRM), 55% tinham escore entre 3 e 5 pontos (21,9% com CRM) e 42% com escore < 3 (6,2% com CRM).

Risco imediato de eventos na internação

Quaisquer das seguintes apresentações são consideradas de alto risco imediato e a cinecoronariografia deve ser realizada sem retardos:[1]

Tabela I. Escore de risco GRACE[24] para mortalidade hospitalar após síndrome coronária aguda

Killip	Pontos	PAS	Pontos	FC	Pontos	Idade	Pontos	Creatinina	Pontos
I	0	≤ 80	58	≤ 50 bpm	0	≤ 30	0	0-0,39	1
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0,40-0,79	4
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0,80-1,19	7
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1,20-1,59	10
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1,60-1,99	13
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2,00-3,99	21
		≥ 200	0	≥ 200	46	80-89	91	> 4,0	28
Outras variáveis			**Pontos**			≥ 90	100		
Parada cardíaca na admissão			39						
Desvio segmento ST			28						
Aumento das enzimas			14						

Some os pontos

☐ Killip + ☐ PAS + ☐ FC + ☐ Idade + ☐ Creatinina + ☐ PCR + ☐ ST + ☐ Enzimas = ☐ Total

Localize com os pontos encontrados o risco (%) correspondente

Pontos	≤ 60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
Risco	≤ 0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1,1	1,6	2,1	2,9	3,9	5,4	7,3	9,8	13	18	23	29	36	44	≥ 52

PAS = pressão arterial sistólica em mmHg, FC = freqüência cardíaca em bpm, creatinina em mg/dl.

Tabela II. Escore de risco TIMI26 para as síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST

História	Pontos	Risco de eventos cardíacos em 14 dias no estudo TIMI 11B[26]		
Idade ≥ 65 anos	1	**Escore**	**Óbito/IM (%)**	**Óbito/IM/Revasc (%)**
≥ 3 fatores risco DAC (HAS, AF, Dislip, DM e Fumo)	1	0/1	3	5
DAC conhecida (≥ 50%)	1	2	3	8
AAS últimos sete dias	1	3	5	13
Apresentação clínica				
Angina recente (< 24h)	1	4	7	20
↑ marcadores	1	5	12	26
Desvio ST ≥ 0,5 mm	1	6/7	19	41

HAS = hipertensão arterial; AF = antecedente familiar de DAC; Dislip = ↑ colesterol; DM = diabete melito; Fumo = tabagismo atual; DAC = doença arterial coronária; AAS = aspirina; IM = infarto do miocárdio; Revasc = revascularização de urgência.

Tabela III. Escore de risco TACTICS-TIMI-18 para estimar a probabilidade de CRM hospitalar na AI/IAMSSST

Variável	Pontos	Odds Ratio (OR)
História de CRM	2	0,35
Troponina (+)	3	3,9
Angina prévia	1	1,8
Desvio segmento ST > 0,5 mm	1	1,7
História de DAP	1	1,6
Sexo masculino	1	1,6

DAP = doença arterial periférica;
CRM = cirurgia de revascularização miocárdica.

- Choque cardiogênico.
- Piora do quadro de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular grave.
- Angina de repouso persistente ou recorrente apesar da terapia médica intensiva.
- Instabilidade hemodinâmica por complicações mecânicas (insuficiência mitral aguda, defeito do septo interventricular).
- Arritmias ventriculares instáveis.

A única razão para não se realizar a cinecoronariografia seria a impossibilidade de se realizar CRM ou intervenção coronária percutânea (ICP).

Entre os pacientes com AI/IAMSST que possuem elevados escores de risco, existe um melhor prognóstico com o uso de terapias novas e mais agressivas como as heparinas de baixo peso molecular, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e a estratégia invasiva.[1]

Estratégia invasiva precoce *versus* conservadora

Após o diagnóstico correto da SCA, impõem-se a imediata estratificação do risco para selecionar a necessidade da associação da terapêutica intervencionista, percutânea ou cirúrgica, bem como o melhor momento, precoce ou tardio, caso venha a ser indicada. Duas estratégias são empregadas – estratégia invasiva precoce e conservadora. Na estratégia invasiva precoce, a cinecoronariografia, exame básico para definição da anatomia coronária, é realizada precocemente, entre 4-24 horas após a admissão hospitalar. Caso a anatomia coronária seja adequada e haja indicação, seleciona-se então a técnica de revascularização mais adequada – percutânea ou cirúrgica.

Os estudos TIMI IIIB,[27] FRISC II[28] e TACTICS-TIMI-18[29] mostraram que a intervenção precoce melhora os resultados clínicos nos seguintes pacientes:

- Marcadores de necrose miocárdica elevados (identifica os casos de IAMSSST).
- Infradesnivelamento do segmento ST.
- Idade maior que 65 anos.
- Angina crescente nos últimos dois meses.

Para a estratégia invasiva precoce, as diretrizes americanas (AHA/ACC)[1] indicam como classe I os pacientes com angina refratária ou instabilidade hemodinâmica/elétrica (nível de evidência B) e aqueles estáveis com alto risco para eventos clínicos, (nível de evidência A) (Quadros 5 e 6).

Na estratégia conservadora adota-se o tratamento farmacológico intensivo como conduta preferencial. A cinecoronariografia somente será realizada na impossibilidade de controlar o quadro anginoso, na presença de instabilidade hemodinâmica ou de arritmias intratáveis. Antes da alta hospitalar, devem ser submetidos a teste não-invasivo provocadores de isquemia miocárdica (cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse, ressonância magnética cardíaca ou mesmo teste ergométrico isolado). Nos casos positivos, impõe-se a realização de cinecoronariografia.

Existem ainda duas outras situações em que a estratégia invasiva precoce é garantida por causa do alto risco subseqüente a eventos isquêmicos: novo episódio de angina após IAM (com ou sem supradesnivelamento) e angina pós ICP ou cirurgia de revascularização.[1,30]

Fatores de risco individuais

Idade avançada – importante fator de risco para doença difusa coronária e pior prognóstico em pacientes hospitalizados por AI/IAMSSST.[31,32]

Características da angina – a classificação de Braunwald et al.[1] permite qualificar um paciente para um determinado grupo de risco baseado na gravidade, nas circunstâncias clínicas, na intensidade da resposta à terapia e nas alterações da troponina. Essa classificação também correlaciona indiretamente os achados angiográficos, pois aqueles em classe III ou C têm maior probabilidade de apresentar lesões complexas ou menores fluxos graduados pelo TIMI.[33]

Insuficiência cardíaca – piora da insuficiência cardíaca, disfunção ventricular grave ou choque cardiogênico, identificam situações de alto risco, e nas quais a cinecoronariografia deve ser realizada sem demora. Mesmo menores graus de insuficiência cardíaca no exame físico ou na radiografia de tórax indicam disfunção sistólica ou diastólica acentuada e se associam a pior prognóstico quando comparado àqueles sem congestão pulmonar.[34]

Classe Killip – essa classificação categoriza os pacientes pela presença ou ausência de sinais clínicos simples que sugerem disfunção ventricular esquerda. Quanto maior a classe Killip na apresentação, maior a mortalidade subseqüente.[35,36]

Arritmia ventricular sustentada – taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular aumentam a mortali-

Quadro 5. Recomendações para seleção inicial das estratégias invasiva precoce e conservadora na AI/IAMSSST[1]

Classe I

1. Estratégia invasiva precoce (por exemplo, angiografia diagnóstica com intenção de realizar procedimento de revascularização) é indicada em pacientes com AI/IAMSSST com angina refratária ou instabilidade hemodinâmica/elétrica (sem comorbidades importantes ou contra-indicações para esse procedimento). (nível de evidência B)
2. Estratégia invasiva precoce (por exemplo, angiografia diagnóstica com intenção de realizar procedimento de revascularização) é indicada em pacientes com AI/IAMSSST inicialmente estabilizados (sem comorbidades importantes ou contra-indicações para esse procedimento) que apresentam risco elevado para eventos clínicos (Quadro 6)

Classe IIb

1. Em pacientes inicialmente estabilizados, estratégia conservadora inicial (por exemplo, invasiva eletiva) pode ser considerada como estratégia de tratamento para AI/IAMSSST (sem comorbidades importantes ou contra-indicações para esse procedimento) nos pacientes com alto risco de eventos (Quadro 6), incluindo aqueles com troponina positiva (nível de evidência B). A decisão de programar a estratégia inicial conservadora (versus invasiva) nesses pacientes pode ser feita considerando as preferências do médico e do paciente (nível de evidência C)
2. A estratégia invasiva pode ser razoável em pacientes com insuficiência renal (nível de evidência C)

Classe III

1. Estratégia invasiva precoce (por exemplo, angiografia diagnóstica com intenção de realizar procedimento de revascularização) não é recomendada em pacientes com importantes comorbidades (insuficiência hepática e pulmonar, câncer), nos quais os riscos da revascularização e comorbidades são maiores do que os benefícios da revascularização (nível de evidência C)
2. Estratégia invasiva precoce (por exemplo, angiografia diagnóstica com intenção de realizar procedimento de revascularização) não é recomendada em pacientes com dor precordial aguda e baixa probabilidade de SCA (nível de evidência C)
3. Estratégia invasiva precoce (por exemplo, angiografia diagnóstica com intenção de realizar procedimento de revascularização) não deverá ser realizada em pacientes que não consentiram com a revascularização, apesar dos achados (nível de evidência C)

Classe I: evidências ou consenso de que o procedimento/tratamento é útil e eficaz.
Classe II: conflito nas evidências ou opiniões divergentes.
Classe IIa: peso das evidências e opiniões é a favor do uso/eficácia.
Classe IIb: uso/eficácia são menos estabelecidos pelas evidências e opiniões.
Classe III: evidências e consenso geral de que o tratamento não é útil e, em alguns casos, pode causar danos.
O peso das evidências é classificado como de nível alto (A), se os dados são de vários estudos clínicos com grande número de pacientes; nível intermediário (B), se os dados são de um número limitado de estudos clínicos com pequeno número de pacientes, estudos não-randomizados e registros; e nível baixo (C), quando baseado principalmente no consenso de especialistas. Recomendações com níveis B e C não implicam que esses sejam fracos.

Quadro 6. Seleção para estratégia inicial de tratamento: invasiva versus conservadora

Estratégia preferencial	Características dos pacientes
Estratégia invasiva precoce	Angina recorrente ou isquemia em repouso ou com baixo nível de atividades apesar da terapia medicamentosa otimizada Marcadores de necrose miocárdica elevados (TnT ou TnI) Infra do segmento ST novo/presumivelmente novo Sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou novo/piora de sopro de IMi
Achados nos testes não-invasivos de alto risco	Instabilidade hemodinâmica Taquicardia ventricular sustentada ICP há 6 meses CRM prévia Escore de risco elevado (por exemplo, escore TIMI ou GRACE) Função ventricular esquerda reduzida (FE < 40%) Estratégia conservadora precoce Escore de risco baixo (por exemplo, escore TIMI ou GRACE) Preferência médica ou do paciente na ausência de achados de alto risco

Tn = troponina; infra = infradesnivelamento; IMi = insuficiência mitral; ICP = intervenção coronária percutânea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; FE = fração de ejeção; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events. Quadro adaptado de ACC/AHA.[1]

dade. A média de tempo de aparecimento dessas arritmias é de 78 horas, com 25% e 75% de 16 horas e 7 dias, respectivamente.[37,38]

Fibrilação atrial – essa arritmia está associada ao aumento da mortalidade em trinta dias e seis meses, e sua incidência estimada é de 6,4% na SCA sem supradesnivelamento do segmento ST.[39]

Localização do infarto – a localização do IAMSSST na região anterior leva a maior risco de recorrência de eventos cardíacos comparados àqueles com localização inferior.[40,41]

Duração do QRS – duração de QRS ? 100 ms na ausência de bloqueio de ramo tem maior mortalidade hospitalar, com um ano e cinco anos. Isso pode ser par-

cialmente explicado pela sua maior associação com disfunção ventricular, isquemia e doença coronária multiarterial, além de maior vulnerabilidade a taquicardia ventricular e morte súbita.[42]

Infradesnivelamento do segmento ST – o prognóstico é pior nos pacientes com infradesnivelamento do segmento ST quando comparado àqueles com inversão da onda T ou ECG normal. Magnitude, localização e extensão são também preditivos de pior prognóstico.[43-45]

Marcadores de necrose miocárdica – mioglobina (>110 mg/l) tem valor preditivo independente dos achados eletrocardiográficos ou troponina em pacientes com AI/IAMSSST.[46] Elevações das troponinas cardíacas (I e T) têm relação direta com maior incidência de complicações cardíacas tanto em homens como em mulheres.[49,50] Existe também grande correlação entre elevações da CK-MB (> dez vezes o valor normal) e mortalidade.[47,48]

Marcadores inflamatórios – elevações da proteína C reativa de alta sensibilidade estão associadas a um pior prognóstico, tanto a curto como a longo prazo, porém devem ser analisadas em conjunto com outros marcadores prognósticos.[49] Contagem de leucócitos elevados tem um risco maior de eventos adversos, mortalidade hospitalar e mortalidade de curto e longo prazo.[51-53] Mieloperoxidase (MPO) é uma hemoproteína expressa no neutrófilo com potente ação pró-inflamatória e que promove oxidação das lipoproteínas no ateroma vascular. Elevações foram vistas na AI/IAMSSST.[54] O CD40 ligante é uma proteína da família do fator de necrose tumoral que se expressa na superfície das plaquetas quando estas estão ativadas, tendo papel pró-inflamatório e pró-trombótico na progressão da lesão aterosclerótica. Estudos demonstraram haver correlação direta com níveis aumentados e aumento no risco de óbito, infarto e eventos isquêmicos recorrentes em pacientes com SCA ou em populações mais estáveis.[54]

Peptídeo natriurético tipo B – elevações plasmáticas têm importância prognóstica na SCA sem supra de ST, já que este pode representar disfunção ventricular.[55,56] O NT-pro-BNP tem valor preditivo similar.[57]

Hiperglicemia e *diabete melito* – existe importante associação entre hiperglicemia ou diabete melito em pacientes com IAM com ou sem infradesnivelamento do segmento ST, sugerindo que dosagens de glicemia em jejum e hemoglobina glicada devem ser realizadas durante a hospitalização em pacientes não-diabéticos na fase aguda do infarto e, se apresentarem resultados elevados, os exames devem ser repetidos após a alta hospitalar, para identificar pacientes de alto risco.[58-60]

Claudicação intermitente – pacientes com claudicação em geral são mais idosos, têm mais história de diabete, infarto prévio, acidente vascular cerebral e fração de ejeção reduzida. Mesmo levando em consideração essas comorbidades, a claudicação intermitente é um fator preditivo de morte cardíaca mais elevada.[61]

Insuficiência renal: mesmo insuficiência renal moderada, além da terminal, tem importância prognóstica na mortalidade a curto ou longo prazo. Normalmente associa-se a idade e maior número de fatores de risco.[62] A insuficiência renal pode ainda influenciar na escolha da melhor terapêutica para essa síndrome.[63]

Estratificação de risco de longo prazo

Indicadores – têm a finalidade de avaliar o risco naqueles que sobreviveram à hospitalização. Apesar da melhora dos tratamentos e cuidados, continua a existir um risco considerável de eventos cardíacos a médio e longo prazo. Os riscos continuam a aumentar por pelo menos três a quatro anos após o episódio da SCA.[64] Óbito pode variar de 1,7% após um mês, até 9,5% em dois anos. Proteína C reativa, troponina T, freqüência cardíaca, infradesnivelamento do segmento ST, diabete, insuficiência cardíaca, depuração de creatinina, NT-pro-BNP, idosos e o uso de dois ou mais medicamentos antianginosos na internação são preditores independentes de óbito de causa cardíaca a longo prazo.[57,64,65]

Brasil – no registro OASIS,[66] quando comparada a população de AI e IAM não-Q do Brasil com outros países incluídos nesse registro (Austrália, Canadá, Estados Unidos, Hungria e Polônia), demonstrou-se que a população brasileira era mais jovem, tinha mais fumantes, porém menos antecedentes de infarto, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.[67] Durante e após a hospitalização, foram mais freqüentes em nosso país as intervenções coronárias diagnósticas e terapêuticas, e menos freqüentes angina refratária e recorrente, insuficiência cardíaca e angina refratária/re-hospitalização após o evento agudo; entretanto, foi observada maior taxa de óbitos hospitalares (1,9% *versus* 3,9%; $p < 0,0001$) e tardios (5,6% *versus* 7,8%; $p = 0,0017$).

Fração de ejeção – avaliação em repouso da fração de ejeção é fundamental na estratificação de risco. A disfunção ventricular leva a um aumento na mortalidade a longo prazo e aumenta em 50% a probabilidade de encontrar-se doença multiarterial.[68] Na ausência de indicação específica – insuficiência cardíaca ou suspeita de complicações mecânicas –, a fração de ejeção deve ser medida pelo menos antes da alta hospitalar. A fração de ejeção pode estar preservada mesmo nos infartos na região anterior, mas que sofreram reperfusão (mecânica, farmacológica ou espontânea) com sucesso.[69] Além da angiografia, estão disponíveis para estimar a fração de ejeção outros métodos não-invasivos (ecocardiografia, a mais empregada; medicina nuclear; tomografia computadorizada; ressonância magnética) e cada um tem valor prognóstico equivalente após SCA sem supradesnivelamento de ST.

Testes de estresse não-invasivos

- Testes de estresse não-invasivos pré-alta não são realizados normalmente naqueles submetidos a revas-

cularização completa (ICP ou RM). Podem ser utilizados após algumas semanas ou meses da alta hospitalar como parte do programa de reabilitação e aconselhamento das atividades físicas.

- Aqueles com suspeita ou provável SCA, mas em que a probabilidade de a síndrome estar presente é baixa (dor atípica, alterações não-específicas do ECG, sem elevação dos marcadores de necrose) devem ser submetidos a testes diagnósticos não-invasivos, precocemente, após a manifestação da apresentação clínica.
- Aqueles com alta probabilidade de SCA, porém tratados clinicamente (sem revascularização), devem realizar um teste pré-alta hospitalar para avaliar a presença de isquemia residual detectável, a capacidade funcional e a possível prescrição de exercícios físicos.

A escolha do tipo de teste de estresse é usualmente baseada nas características do paciente, na disponibilidade local e na experiência do grupo. Os mais comuns são teste de esforço, imagem de perfusão miocárdica (tálio ou MIBI), ecocardiografia com estresse (exercício ou dobutamina) e ressonância magnética cardíaca (perfusão miocárdica ou dobutamina estresse).

Recomendações

As recomendações a seguir para avaliação e estratificação de risco hospitalar na SCA sem supradesnivelamento do segmento ST estão de acordo com as diretrizes mais recentes da ACC/AHA.[1] da ESC[70] e da SBC:[71]

- ECG deve ser realizado uma vez ao dia e sempre que ocorrer mudança nos sintomas. Monitorização contínua de ST é útil para detectar mudanças no ECG que possam sugerir isquemia silenciosa.
- Troponinas e CK-MB devem ser medidas a cada 8 horas nas primeiras 24 horas.
- Para a melhor estratégia de tratamento, é necessária a estratificação de risco para determinar se há necessidade de realização de cinecoronariografia precoce com possível revascularização (percutânea ou cirúrgica) ou se deve ser mantido o tratamento conservador (detecção de isquemia após testes de estresse).
- A avaliação do risco individual é um processo dinâmico que deve ser atualizado conforme a evolução clínica.
- Para estabelecimento do prognóstico, além dos escores de risco, podem ser considerados outros marcadores (proteína C reativa, BNP ou contagem de leucócitos), principalmente em combinação, apesar de o seu uso ainda não ser de rotina.
- Aqueles que foram tratados seguindo a estratégia conservadora devem realizar testes não-invasivos para detectar isquemia residual antes da alta hospitalar. Não existe uma recomendação bem estabelecida para a escolha do teste a ser utilizado. Pode ser teste de esforço, sintoma limitado, para aqueles com ECG de repouso normal e sem uso de digoxina e capazes de realizar o exercício em esteira. A sensibilidade do teste de esforço pode ser aumentada com a cintilografia miocárdica ou a ressonância magnética cardíaca. A escolha entre esses métodos deve ser baseada na disponibilidade e experiência local.
- Na ausência de indicação específica (suspeita de defeitos mecânicos – insuficiência mitral aguda ou ruptura do septo interventricular), a fração de ejeção é usualmente medida antes, ou se a revascularização já foi realizada, após a alta hospitalar.

Resumo

Avanços substanciais foram alcançados na última década para um melhor manejo da AI/IAMSSST. Esses avanços aconteceram tanto na área diagnóstica como na terapêutica. O diagnóstico preciso e, ainda mais, a estratificação correta e individual de cada caso, tornaram-se fundamentais para a seleção da melhor terapêutica a ser aplicada. Não só a terapêutica farmacológica antiisquêmica e antitrombótica a ser empregada, mas as intervenções por cateter ou cirurgia, têm sua aplicação direcionada pelo grau de risco apresentado pelo paciente. O sucesso do tratamento será obtido pela associação da estratificação de risco e a correta seleção da terapêutica.

Bibliografia

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007;5 0:e1-e157.
2. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102:118-22.
3. Braunwald E. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. 6thed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
4. Sampson JJ, Cheitlin MD. Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. Prog Cardiovasc Dis 1971; 13:507-31.
5. Constant J. The clinical diagnosis of nonanginal chest pain: the differentiation of angina from nonanginal chest pain by history. Clin Cardiol 1983; 6:11-16.
6. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000; 283:3223-29.
7. Goodacre SW, Angelini K, Arnold J, Revill S, Morris F. Clinical predictors of acute coronary syndromes in patients with undifferentiated chest pain. QJM 2003; 96:893-98.
8. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med 1998; 31:3-11.
9. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency department patients presenting with

symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. J Thromb Thrombolysis 1998; 6:63-74.

10. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, Wirkus M, Martin JS, Kennedy JW, Weaver WD. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. J Am Coll Cardiol 1998; 32:17-27.
11. Go AS, Barron HV, Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Ann Intern Med 1998; 129:690-97.
12. Shlipak MG, Go AS, Frederick PD, Malmgren J, Barron HV, Canto JG. Treatment and outcomes of left bundle-branch block patients with myocardial infarction who present without chest pain. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 36:706-12.
13. Rathore SS, Weinfurt KP, Gersh BJ, Oetgen WJ, Schulman KA, Solomon AJ. Treatment of patients with myocardial infarction who present with a paced rhythm. Ann Intern Med 2001; 134:644-51.
14. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined–a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.
15. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999; 99:1671-77.
16. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997; 337:1648-53.
17. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000; 102:1216-20.
18. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Muller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. Clin Chem 2000; 46:817-21.
19. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. N Engl J Med 1994; 331:561-66.
20. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. JAMA 2000; 283:347-53.
21. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. JAMA 1995; 273:1945-49.
22. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2002; 90:248-53.
23. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23:1190-201.
24. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003; 163:2345-53.
25. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. N Engl J Med 1998; 339:436-43.
26. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835-42.
27. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis in myocardial ischemia. Circulation 1994; 89:1545-56.
28. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease. Investigators. Lancet 1999; 354:701-07.
29. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344:1879-87.
30. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. Circulation 1998; 98:1860-68.
31. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. JAMA 1996; 275:1104-12.
32. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). Am J Cardiol 1998; 82:1311-17.
33. Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, Courcoutsakis NA, Kakarala V, Hollywood J, Ambrose JA. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. J Am Coll Cardiol 1997; 29:519-25.
34. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. Am Heart J 1998; 135:786-96.
35. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004; 109:494-99.
36. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003; 290:2174-81.
37. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. Circulation 2002; 106:309-12.
38. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. Circulation 1998; 98:2567-73.
39. Al-Khatib SM, Pieper KS, Lee KL, Mahaffey KW, Hochman JS, Pepine CJ, et al. Atrial fibrillation and mortality among patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: results from the PURSUIT trial. Am J Cardiol 2001; 88:A7, 76-A7, 79.
40. Haim M, Hod H, Reisin L, Kornowski R, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Boyko V, Behar S. Comparison of short- and long-term prognosis in patients with anterior wall versus inferior or lateral wall non-Q-wave acute myocardial infarction. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) Study Group. Am J Cardiol 1997; 79:717-21.

41. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. J Am Coll Cardiol 1988; 11:453-63.
42. Brilakis ES, Mavrogiorgos NC, Kopecky SL, Rihal CC, Gersh BJ, Williams BA, Clements IP. Usefulness of QRS duration in the absence of bundle branch block as an early predictor of survival in non-ST elevation acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002; 89:1013-18.
43. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281:707-13.
44. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. Am J Med 2004; 117:145-50.
45. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute global organization network. J Am Coll Cardiol 2001; 38:64-71.
46. Lemos JA de, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. J Am Coll Cardiol 2002; 40:238-44.
47. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, Deckers JW, Newby LK, Ohman EM, et al. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. JAMA 2000; 283:347-53.
48. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 39:22-29.
49. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:916-24.
50. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. Heart 2004; 90:603-09.
51. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy - thrombolysis in myocardial infarction 18 trial) substudy. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1761-68.
52. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or = 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1654-61.
53. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Hacke W. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. Stroke 2004; 35:1147-52.
54. Cannon C, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow RO (Ed.). Heart Disease. 7thed. Philadelphia: Elsevier; 2004:1243-73.
55. Lemos JA de, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345:1014-21.
56. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol 2004; 43:757-63.
57. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a global utilization of strategies to open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003; 108:275-81.
58. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229-34.
59. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355:773-78.
60. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002; 359s:2140-44.
61. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, Lichstein E. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. Arch Intern Med 2004; 164:440-6.
62. Al SJ, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106:974-80.
63. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al. OASIS 5 Investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2007; 147(5):304-10.
64. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 343:1139-47.
65. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation 2002; 105:1760-3.
66. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (organisation to assess strategies for ischaemic syndromes) Registry Investigators. Lancet 1998; 352:507-14.
67. Piegas LS. Infarto agudo do miocárdio não-Q e angina instável: estudo comparativo entre diferenças clínicas e regionais. São Paulo, 1999. Tese de livre-docência – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
68. Liebson PR, Klein LW. The non-Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39:399-444.
69. Tobin K, Stomel R, Harber D, Karavite D, Sievers J, Eagle K. Validation in a community hospital setting of a clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. Arch Intern Med 1999; 159:353-7.
70. Rapezzi C, Biagini E, Branzi A. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007.
71. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. Arq Bras Cardiol 2007; 89(4):e89-e131.

Capítulo 8

Tratamento das Síndromes Coronárias Agudas sem Supradesnivelamento do Segmento ST: Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento de ST

Otávio Rizzi Coelho
Eliandra Aparecida Marsaro
João Manoel Rossi Neto

Pontos-chave

- Na abordagem inicial, é necessária a estratificação do risco desses pacientes considerando a dificuldade diagnóstica inicial e a variabilidade da evolução.
- Analgesia com morfina deve ser utilizada após constatada a não-responsividade da dor ao nitrato sublingual.
- Os agentes antiisquêmicos, como nitratos, β-bloqueadores e antagonistas do canal de cálcio, devem ser iniciados levando-se em consideração suas peculiaridades.
- Ácido acetilsalicílico e clopidogrel são indicados a todos os pacientes de risco intermediário e alto, salvo contra-indicações.
- A utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa deve seguir a decisão de estratégia conservadora ou invasiva.
- O uso dos anticoagulantes heparina não-fracionada e heparina de baixo peso molecular é sempre recomendado, salvo contra-indicações.
- Apesar de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas não serem considerados agentes antiisquêmicos, sua utilização tem benefícios comprovados em longo prazo.

Introdução

As síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI) sem supradesnivelamento do segmento ST compreendem angina instável (AI) e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de ST (IAMSSST). Embora essas entidades sejam semelhantes em relação aos achados clínicos e à patogênese, elas têm graus distintos de gravidade.

Se a isquemia for acentuada o suficiente para causar lesão miocárdica com liberação de quantidades detectáveis de marcadores de lesão miocárdica, o diagnóstico de IAM está estabelecido.[1] Configura-se, nesse caso, pior prognóstico em relação à mortalidade e aos eventos cardíacos não-fatais. Ressalte-se que os biomarcadores, de forma geral, são detectados horas após o início dos sintomas; dessa forma, a AI e o IAMSSST podem ser indistinguíveis na admissão hospitalar. Conseqüentemente, a abordagem inicial é semelhante.

Neste capítulo, vamos discutir as estratégias terapêuticas recomendadas para as SIMI sem supradesnível de ST (nem todas as medicações descritas aqui estão disponíveis no Brasil). As definições das recomendações e os níveis de evidência contidos neste texto seguem as diretrizes nacionais e internacionais, que resumidamente seguem:

Recomendações

Classe I: evidências ou consenso de que o procedimento/tratamento é útil e eficaz;
Classe II: conflito nas evidências ou opiniões divergentes;
Classe IIa: peso das evidências e opiniões são a favor do uso/eficácia;
Classe IIb: uso/eficácia são menos estabelecidos pelas evidências e opiniões;
Classe III: evidências e consenso geral de que o tratamento não é útil e em alguns casos pode causar danos.

Evidências

A: se os dados são de vários estudos clínicos com grande número de pacientes;
B: se os dados são de um número limitado de estudos clínicos com pequeno número de pacientes, estudos não-randomizados e registros;
C: quando baseado principalmente no consenso de especialistas.

Os objetivos principais da terapia medicamentosa nos pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST são aliviar a isquemia, estabilizando e passivando a lesão coronária aguda; prevenir complicações; tratar a isquemia residual; e empregar prevenção secundária em longo prazo.

Abordagem inicial

Considerando a dificuldade diagnóstica inicial e a variabilidade da evolução, torna-se necessária estratificação do risco desses pacientes. Os modelos de estimativa de risco levam em consideração tanto a probabilidade de presença de doença arterial coronária (DAC) quanto de os achados clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos indicarem situações de melhor ou pior prognóstico.[1] Como a definição do risco pode não ser imediata, o tratamento inicial é semelhante para pacientes com SIMI sem supradesnível de ST.

Repouso no leito e monitorização eletrocardiográfica contínua para detecção de arritmias ou isquemia são as primeiras providências a serem tomadas em pacientes com dor.[1] Já a internação em unidades coronárias (UCO) deve ser reservada para pacientes de risco intermediário e alto.

Internação em UCO para pacientes com risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]

Oxigênio suplementar

O uso de oxigênio (O_2) suplementar em todos os pacientes com SIMI sem supradesnível de ST não está fundamentado na literatura. Entretanto, um período inicial de suplementação de oxigênio de rotina é razoável durante a estabilização do paciente.[1] A administração desnecessária de oxigênio por tempo prolongado pode causar vasoconstrição sistêmica e ser prejudicial. Certamente, para situações em que há cianose ou desconforto respiratório, ou ainda aquelas com saturação arterial de oxigênio (SaO_2) menor que 90%, O_2 inalatório deve ser utilizado até a resolução do quadro. A oxigenioterapia em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica deve ser cuidadosa, pois pode eliminar o estímulo respiratório hipóxico.

Oxigenioterapia em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]

Analgesia

A analgesia é recomendada para pacientes com dor isquêmica e deve ser iniciada com a utilização de nitrato sublingual. Para aqueles que não obtiverem alívio dos sintomas ou nos casos de recorrência da dor apesar da terapia antianginosa adequada, a administração de sulfato de morfina (1 a 5 mg endovenoso – EV) está indicada, podendo ser repetida em intervalos de 5 a 30 minutos.

Esse agente é um potente analgésico com propriedade ansiolítica muito favorável no tratamento das SIMI. Adicionalmente, ela produz venodilatação e aumento do tônus vagal, resultando em redução da demanda de oxigênio miocárdico (MVO_2).

Um registro observacional, no entanto, sugeriu um aumento da propabilidade de morte nos que fizeram uso de morfina,[3] o que motivou as recentes diretrizes americanas a reclassificar o uso da morfina de classe I para classe IIa.[1]

Os efeitos adversos mais freqüentes com o uso da morfina são náuseas, vômitos e hipotensão. Esta última pode ser grave, embora a depressão respiratória seja o efeito adverso mais sério relacionado à utilização da morfina. Se ocorrerem efeitos graves indesejados, pode-se usar naloxone (0,4 a 2,0 mg EV).

A meperidina pode ser uma opção em pacientes alérgicos à morfina, ou quando esta não está disponível.[2] Essa medicação deve ser fracionada com doses de 20 a 50 mg e, à semelhança da morfina, a hipotensão está entre os efeitos adversos mais freqüentes.

O emprego de ansiolíticos tem sido prática comum em nosso meio, embora não tenha sido comprovado seu benefício na SIMI.[2,4]

Administrar sulfato de morfina em pacientes de risco intermediário e alto
Administrar benzodiazepínico em pacientes de alto risco
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]
Administrar benzodiazepínico em pacientes de risco intermediário
Recomendação: Classe IIa
Nível de evidência: C[2]

Nitratos

Os nitratos são vasodilatadores endotélio-independentes, com atividade periférica e coronária, sendo a nitroglicerina o fármaco mais utilizado na fase aguda das SIMI. Eles promovem a formação de óxido nítrico, substância depletada pela aterosclerose na parede arterial. Conseqüentemente, levam à diminuição do retorno venoso e da pré-carga pela dilatação dos vasos de capacitância, e a redução da tensão de parede e do MVO_2, embora um aumento reflexo da freqüência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) possa atenuar esses efeitos. A vasodilatação coronária ocorre tanto em artérias epicárdicas quanto em pequenas artérias (incluindo colaterais), sejam elas normais ou ateroscleróticas. Portanto, há uma redistribuição de fluxo sangüíneo coronário para regiões isquêmicas. Embora a utilização dos nitratos nas SIMI seja teoricamente bem fundamentada, faltam na literatura estudos clínicos que comprovem os benefícios desses agentes, tanto para alívio dos sintomas quanto para redução de eventos cardíacos maiores.[3-9]

O emprego de nitratos nas SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST deve ser inicialmente sob formulações sublinguais, que não devem ultrapassar três doses com intervalo de 5 minutos entre elas. Se não houver alívio dos sintomas, deve-se iniciar a nitroglicerina endovenosa em infusão contínua, com dose de 10 μg/min e titulada a cada 3 a 5 minutos até a melhora ou o aparecimento de efeitos colaterais (hipotensão, aumento da freqüência cardíaca basal ou cefaléia). Cautela deve ser usada quando a PA sistólica cair para valores menores que 110 mmHg, ou se houver redução maior que 25% da PA média inicial em hipertensos. A dose máxima de nitroglicerina a ser utilizada é de 200 μg/min, embora não haja recomendação específica.[1]

O problema mais freqüente relacionado ao uso de nitratos é o desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos hemodinâmicos.[10] Esse fenômeno é dependente da dose e da duração da terapia.[11,12] Os mecanismos responsáveis são incertos, mas têm sido propostos a diminuição da disponibilidade de radicais sulfidrila, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o aumento do volume intravascular e a formação de radicais livres com aumento da degradação de óxido nítrico. Algumas formas de tratamento para a tolerância são utilizadas, embora com efetividade questionada, tais como a administração concomitante de doadores de radicais sulfidrila, diuréticos e hidralazina. A substituição para formulações orais ou transdérmicas naqueles pacientes que estão livres de dor ou que não apresentam mais sinais de isquemia é recomendada, administradas em doses menores ou com intervalo mínimo livre de agente de 8 horas.[2]

Os efeitos colaterais dos nitratos incluem cefaléia, hipotensão, pré-síncope e síncope. A nitroglicerina sublingual pode eventualmente levar a bradicardia e hipotensão, provavelmente por ativação do reflexo de Bezold-Jarish.[13]

As contra-indicações para o uso de nitratos são cardiomiopatia hipertrófica (por aumentar o gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo e aumentar a severidade da insuficiência mitral, podendo precipitar síncope ou pré-síncope), estenose aórtica grave (a nitroglicerina deve ser evitada pelo risco de induzir síncope), estados hipotensivos e infarto de ventrículo direito. Outra contra-indicação que se torna cada vez mais relevante é a administração concomitante de inibidores da 5-fosfodiesterase (PD5), como sildenafil, tadalafil e vardenafil. Esses agentes, úteis no tratamento de disfunção erétil, têm sido progressivamente mais utilizados pela população.

A importância da interação medicamentosa entre os inibidores da PD5 e os nitratos baseia-se na potencialização do efeito depressor desses agentes,[14] via aumento da biodisponibilidade de NO. O NO sintetizado normalmente pela NO-sintase estimula a enzima guanilato-ciclase a produzir GMPc, um segundo mensageiro que, a partir de outras ações, leva a redução dos níveis de cálcio intracelular com conseqüente relaxamento do músculo liso vascular. Como os nitratos são agentes doadores de NO e os inibidores seletivos da PD5 atuam via diminuição da degradação de GMPc, há uma potencialização do efeito hipotensor. Uma diminuição significativa da resistência vascular periférica e da PA pode ocorrer, levando a hipotensão sintomática.[15] Baseado no perfil farmacocinético, assume-se que a co-administração com nitratos nas primeiras 24 horas promoveria uma hipotensão exagerada, e que após 24 horas a administração de nitrato poderia ser considerada sob monitorização cuidadosa da resposta inicial. Entretanto, a recomendação atual é que o uso concomitante dos inibidores da PD5 é absolutamente contra-indicado em pacientes usuários de nitratos ou de substâncias doadoras de óxido nítrico de qualquer forma.[15]

Uso de nitrato em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]

β-bloqueadores

As evidências do uso de β-bloqueadores nas SIMI sem supradesnível de ST são escassas, embora já tenha sido descrita uma redução de 13% do risco de progressão para infarto do miocárdio em pacientes com angina instável.[16]

Os fármacos dessa classe apresentam propriedades antianginosas por atuarem sobre os receptores β-adrenérgicos que se localizam predominantemente no coração, nas artérias e arteríolas do músculo es-

quelético e nos brônquios. Sua ação resulta em diminuição do inotropismo cardíaco, da freqüência sinusal e em retardo da condução atrioventricular. Ocorre conseqüente diminuição do MVO_2 e aumento do tempo de perfusão diastólica do ventrículo esquerdo (VE).

Algumas características farmacológicas, como a atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), a cardiosseletividade e a lipossolubilidade fazem dessa uma classe heterogênea de agentes. A atividade agonista parcial ou ASI é a capacidade de bloquear concomitante a uma ativação parcial do receptor β, podendo não ser observadas diminuição da PA e da FC em repouso. Em relação à afinidade, os β-bloqueadores são classificados em cardiosseletivos (maior afinidade pelos receptores β1) e não seletivos (ligam-se tanto aos β1 quanto aos β2), o que implica menor ou maior incidência de efeitos adversos associados ao bloqueio de receptores não β1. Há, ainda, um subgrupo que bloqueia tanto receptores α quanto receptores β (carvedilol e acebutolol, por exemplo), cuja administração resulta em vasodilatação não observada nos demais β-bloqueadores. A cardiosseletividade, entretanto, é dose-dependente. A lipossolubilidade está relacionada à metabolização hepática. Agentes que sofrem o metabolismo de primeira passagem mantêm concentrações plasmáticas mais estáveis e efeitos terapêuticos mais prolongados.

Há vários β-bloqueadores disponíveis no mercado, e não há dados que comprovem a superioridade de um fármaco sobre o outro.[13] Embora haja uma preferência nas SIMI de um β-bloqueador sem ASI, a escolha deve sempre ser individualizada, baseada na farmacocinética, nos efeitos colaterais e na experiência do médico assistente.

Os β-bloqueadores por via oral (VO) devem ser iniciados o mais precocemente na ausência de contra-indicações em pacientes estáveis. Em pacientes de alto risco, naqueles com precordialgia em repouso e taquicardia (não associada a quadro de insuficiência cardíaca congestiva – ICC), a dose inicial pode ser endovenosa, seguida de administração oral, devendo ser evitada em situações de instabilidade hemodinâmica, hipotensão ou sinais de ICC.[1] Há vários esquemas terapêuticos sugerindo a posologia, mas de forma geral, a dose deve ser ajustada para que a FC de repouso situe-se entre 50 e 60 bpm. Deve-se observar atentamente a possibilidade de queda da PA e a presença de estertores ou sibilos pulmonares, indicativos de disfunção de ventrículo esquerdo ou de broncoespasmo.

Os efeitos colaterais mais comuns do uso dos β-bloqueadores são fadiga, letargia, insônia, pesadelos, piora da claudicação e disfunção erétil, que pode ser observada em até 26% dos pacientes.[17]

As contra-indicações absolutas para o uso de β-bloqueadores são: marcado bloqueio atrioventricular de primeiro grau (PR > 0,24 s) ou qualquer forma de bloqueio de segundo ou terceiro graus na ausência de marca-passo normofuncionante; e presença de severa disfunção sistólica ventricular esquerda (embora sejam altamente recomendados para prevenção secundária após a alta hospitalar em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo ou insuficiência cardíaca congestiva compensadas). Pacientes com bradicardia sinusal (FC < 50) ou hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) não devem receber β-bloqueadores até que sejam estabilizados. Asma, doença broncoespástica, depressão grave e doença vascular periférica são contra-indicações relativas. Os diabéticos, de uma forma geral, têm uma boa tolerabilidade, embora esses agentes devam ser usados com cautela nos insulino-dependentes.

β-bloqueadores VO em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: B[2]
β-bloqueadores EV em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe IIb
Nível de evidência: B[2]

Antagonistas de canal de cálcio

Os antagonistas de canal de cálcio (ACC) reduzem o fluxo de cálcio transmembrana via bloqueio de canais de cálcio. Os agentes dessa classe apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais. Há três subclasses de ACC: as diidropiridinas, as benzotiazepinas e as fenilalquilaminas. Originalmente, os representantes são a nifedipina, o diltiazem e o verapamil, respectivamente, mas atualmente existem no mercado as formulações de liberação lenta e as diidropiridinas de nova geração, caracteristicamente mais vasosseletivas (amlodipina, por exemplo). De uma maneira geral, todos os ACC exercem um efeito inotrópico negativo e vasodilatação. Especificamente nas coronárias, seu uso resulta em diminuição da resistência vascular coronária com aumento do fluxo sangüíneo. A dilatação dos vasos epicárdicos é o principal mecanismo responsável pelo efeito benéfico desses agentes na angina vasoespástica, embora a diminuição da demanda de oxigênio secundária à redução da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial e do inotropismo negativo também ocorram. Todas as subclasses de ACC promovem similar vasodilatação coronária.[18]

Em relação ao efeito inotrópico, há diferenças entre os ACC, sendo que as diidropiridinas vasosseletivas de nova geração são as que menos exercem efeitos sobre o inotropismo cardíaco. A ação cronotrópica negativa é mais observada com o uso do verapamil e do diltiazem, pela capacidade de lentificação do nó sinusal e de redução da condução atrioventricular.[19,20]

Ao contrário dos nitratos e β-bloqueadores, vários estudos avaliaram o uso dos ACC nas SIMI,[21-24] embora apenas os representantes da primeira geração tenham sido utilizados. Os dados do estudo DAVIT (Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction)[23] sugeriram uma tendência favorável ao uso do verapamil na redução de infarto não-fatal e óbito. O DRS (Diltiazen Reinfarction Study)[25] estudou o uso de diltiazem no IAMSSST e mostrou redução de reinfarto e angina refratária em quatorze dias sem um aumento significativo de mortalidade. Alguns trabalhos, no entanto, levantaram a associação entre os ACC de primeira geração e o aumento de eventos cardiovasculares.[26] Uma metanálise de 16 *trials* que utilizaram nifedipina de curta duração em pacientes com IAM e angina instável relatou um excesso de mortalidade dose-relacionada com o agente.[27] A explicação para esse achado é que a nifedipina de curta duração promove uma redução aguda da resistência vascular periférica e da pressão arterial, com taquicardia reflexa por ativação do sistema simpático, o que resulta em aumento da contratilidade com conseqüente aumento do consumo de oxigênio miocárdico. Dessa forma, a recomendação atual é de que os ACC diidropiridínicos de curta ação devem ser evitados. Já os agentes vasosseletivos de liberação lenta e longa duração de ação têm se mostrado efetivos em melhorar sintomas e diminuir o risco de eventos cardíacos adversos.[28]

Os ACC são recomendados em situações em que há manutenção ou recorrência da isquemia e os β-bloqueadores são contra-indicados, em associação com β-bloqueadores e nitratos quando o tratamento inicial não foi eficaz, ou ainda na angina variante.[1] Em pacientes com edema pulmonar ou evidência de disfunção ventricular severa, o diltiazem e o verapamil devem ser evitados.[29,30] Já a amlodipina parece ser segura em pacientes com função ventricular cronicamente deprimida.

Os principais efeitos colaterais cardiovasculares secundários ao uso de ACC são hipotensão, piora da ICC, bradicardia, bloqueio atrioventricular e edema periférico, embora cefaléia, rubor, constipação e alterações não-específicas do sistema nervoso central também possam ocorrer. As contra-indicações dos ACC são ICC, bradicardia, doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular.

AAC em pacientes de risco intermediário e alto: uso de derivado não-diidropiridínico em casos de contra-indicação aos β-bloqueadores
Pacientes com angina variante (Prinzmetal)
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: B[2]
Diidropiridínicos de ação prolongada na presença de isquemia refratária para pacientes em uso adequado de nitratos e β-bloqueadores e sem disfunção ventricular
Recomendação: Classe IIa
Nível de evidência: B[2]
Derivados não-diidropiridínicos de ação prolongada como substitutos aos β-bloqueadores e derivados diidropiridínicos de início de ação rápida para pacientes já em uso de β-bloqueadores em pacientes de alto risco
Recomendação: Classe IIb
Nível de evidência: B[2]
Derivados diidropiridínicos de início de ação rápida em pacientes sem uso adequado de β-bloqueadores
Recomendação: Classe III
Nível de evidência: B[2]

Inibidores da enzima de conversão de angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm mostrado reduzir a mortalidade em um largo espectro de pacientes com doença arterial coronária. Na SIMI sem supradesnível de ST, esses agentes são bem indicados, principalmente em hipertensos não-controlados com β-bloqueadores e nitratos, em diabéticos,[31] pacientes com disfunção ventricular esquerda,[32-34] ou outra característica de alto risco.[35] Adicionalmente, a utilização de IECA parece atuar na prevenção da ruptura da placa aterosclerótica, diminuindo eventos clínicos.[36]

Administrar IECA em pacientes de risco intermediário e alto com disfunção ventricular esquerda, hipertensão e diabete melito
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: A[2]
Administrar bloqueadores de receptores da angiotensina II em pacientes de risco intermediário e alto com contra-indicação de IECA
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]
Administrar IECA em todos os pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe IIa
Nível de evidência: B[2]

Redutores de colesterol

A utilização em longo prazo de medicamentos redutores de colesterol, principalmente as estatinas, apesar de elas não serem consideradas agentes antiisquêmicos, tem demonstrado redução de mortalidade, de infarto recorrente e de re-hospitalização nos pacientes sobreviventes a SIMI.[37,38] O estudo PROVE-IT[39] avaliou o papel da terapia precoce e agressiva de redução de lípides (atorvastatina, 80 mg/dia; média LDL = 63 mg/dl) com o tratamento padrão (pravastatina, 40 mg/dia; média LDL = 95 mg/dl) em 4.162 pacientes admitidos com SIMI. Os resultados desse estudo demonstraram que a utilização de altas doses de estatinas após SIMI mostrou redução de óbito (28%, $p = 0{,}07$) e recorrência de eventos cardíacos (16%, $p = 0{,}005$), e

que a terapia mais agressiva para se conseguir taxas menores de LDL que a considerada como padrão também foi benéfica.

Os mecanismos básicos para esse benefício clínico provavelmente envolvem melhora na função vasomotora, menor inflamação da placa e redução nos fatores pró-trombóticos. Essas alterações na biologia molecular afetam não apenas a lesão culpada, mas também outras placas distribuídas nas artérias coronárias. O início da terapia durante a hospitalização pode aumentar a aderência de longo prazo com esses medicamentos e reduzir os riscos de morte e eventos cardiovasculares de longo prazo.

Novos agentes

Novas medicações antiisquêmicas têm sido estudadas:[18] ivabradina inibe seletivamente a corrente do marca-passo primário no nó sinusal e pode ser uma opção para pacientes com contra-indicação a β-bloqueadores; trimetazidina exerce efeitos metabólicos sem alterações hemodinâmicas; ranolazina possui ação antianginosa por inibir a corrente tardia de sódio; nicorandil tem ações semelhantes aos nitratos. Esses agentes são recentes e não está estabelecido seu uso em SIMI sem supradesnível de ST.

A Tabela I mostra as recomendações da terapia antiisquêmica de acordo com as diretrizes americanas (ACC/AHA).[1]

Tabela I. Recomendação da terapia antiisquêmica para SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST

Terapia	Indicação
Repouso e monitorização contínua de ECG para detecção de isquemia ou arritmia em pacientes com angina	IC
Nitroglicerina sublingual, comprimidos ou *spray* seguido de administração endovenosa para alívio imediato da dor e sintomas associados	IC
Oxigênio suplementar para pacientes cianóticos ou desconforto respiratório para saturação de O_2 > 90%	IC
Morfina se os sintomas não são aliviados com nitroglicerina ou na presença de edema agudo de pulmão ou agitação importante	IC
β-bloqueador, primeira dose EV se existir dor contínua, seguida de administração oral, na ausência de contra-indicações	IB
Nos pacientes com isquemia recorrente, nos quais o β-bloqueador é contra-indicado, pode-se usar antagonistas do cálcio não-diidropiridínicos (verapamil ou dialtiazem), desde que não exista disfunção ventricular esquerda grave ou contra-indicações	IB
Inibidor da enzima de conversão quando existe persistência da hipertensão arterial apesar do tratamento com nitroglicerina e β-bloqueadores em pacientes com disfunção ventricular sistólica ou insuficiência cardíaca e em pacientes com SIMI e diabete	IB
Antagonistas do cálcio de longa duração oral para isquemia recorrente na ausência de contra-indicação e quando o β-bloqueador e os nitratos estão em dose plena	IIaC
Inibidor da enzima de conversão em todos pacientes pós-SIMI	IIaB
Balão intra-aórtico para isquemia grave ou para instabilidade hemodinâmica antes ou após cinecoronariografia	IIaC
Antagonistas de cálcio de longa duração no lugar do β-bloqueador	IIbB
Antagonistas de cálcio de curta duração na presença de β-bloqueador	IIbB
Nitroglicerina ou outro nitrato nas primeiras 24 horas do uso de inibidores da 5-fosfodiesterase	III
Antagonistas de cálcio de curta duração na ausência de β-bloqueador	III

Tabela adaptada de ACC/AHA.[1]

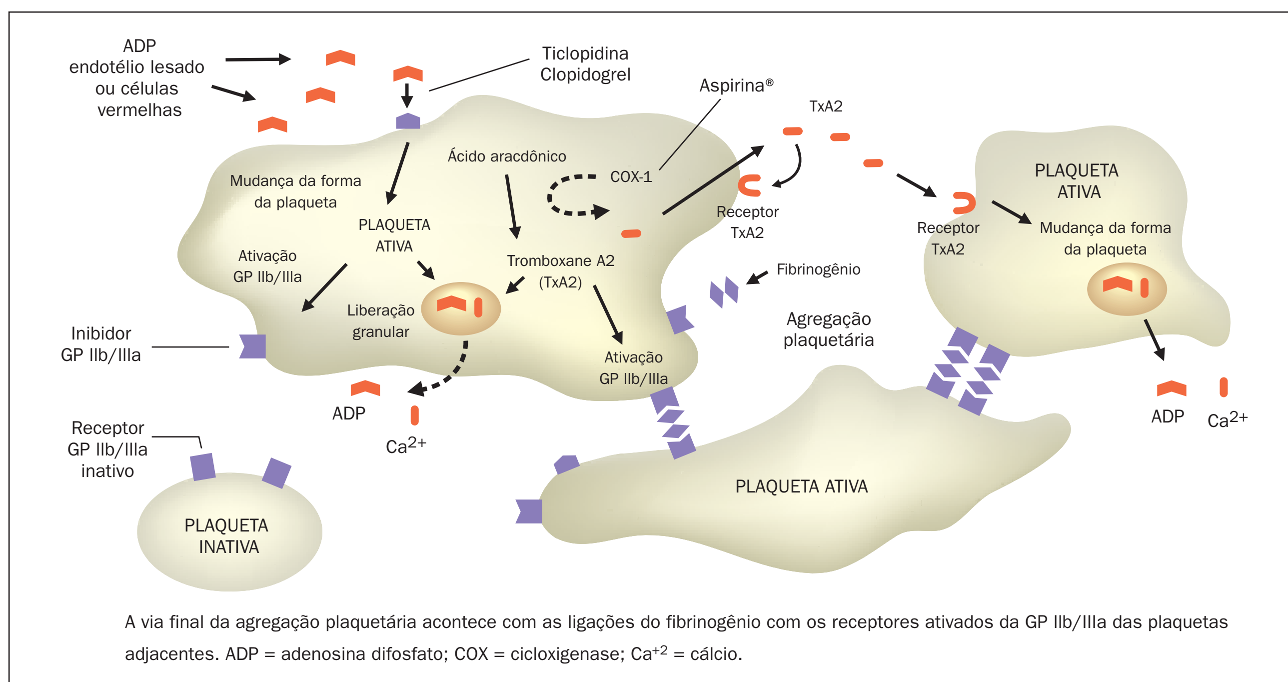
Terapia antiplaquetária

A adesão, a ativação e a agregação plaquetárias são estimuladas durante um episódio de SIMI. A lesão da camada íntima vascular pela ruptura da placa aterosclerótica expõe o colágeno e o fator von Willebrand, no qual as plaquetas circulantes se aderem. Após a adesão, algumas vias metabólicas tornam-se ativas entre as plaquetas e há a liberação de tromboxane A2 (TxA2), adenosina difosfato (ADP) e outras substâncias presentes nos grânulos plaquetários. Esses produtos plaquetários estimulam um novo recrutamento e ativação plaquetária, além da vasoconstrição; eles também levam a agregação plaquetária pela ativação do complexo da glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), o qual é responsável pela ligação de uma plaqueta a outra através da fibrina.[40]

Classificação dos agentes plaquetários

Os agentes antiplaquetários podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação:[41]

- Aspirina® e produtos relacionados (antiinflamatórios não-hormonais e sulfinpirazona) bloqueiam a cicloxigenase (prostaglandina H sintetase), uma enzima que medeia o primeiro passo na síntese das prostaglandinas e tromboxanes (incluindo o TxA2) do ácido aracdônico.
- Dipiridamol inibe a quebra da fosfodiesterase mediada pelo AMP cíclico, que previne a ativação plaquetária por múltiplos mecanismos.
- Os tienopiridínicos, clopidogrel e ticlopidina, alcançam o seu efeito antiplaquetário bloqueando a ligação do ADP ao seu receptor plaquetário específico,



A via final da agregação plaquetária acontece com as ligações do fibrinogênio com os receptores ativados da GP IIb/IIIa das plaquetas adjacentes. ADP = adenosina difosfato; COX = cicloxigenase; Ca^{+2} = cálcio.

Figura 1. Locais de ação da terapia antiplaquetária e mecanismos de ação e agregação das plaquetas. A via final da agregação plaquetária acontece com as ligações do fibrinogênio com os receptores ativados da GP IIb/IIIa das plaquetas adjacentes. ADP: adenosina difosfato; COX: cicloxigenase; Ca^{+2}: cálcio. Figura modificada de Schulman.

inibindo tanto a ativação do complexo da GP IIb/IIIa como a agregação plaquetária.

- Inibidores dos receptores e anticorpos da GP IIb/IIIa inibem a via final comum da agregação plaquetária e podem prevenir a adesão inicial na parede do vaso.

Aspirina®

Aspirina® causa inibição irreversível da cicloxigenase plaquetária, e, portanto, inibindo a formação do TxA2, um agregante plaquetário e potente vasoconstritor. As plaquetas não sintetizam nova enzima e esse efeito persiste somente durante a vida da plaqueta. A Aspirina® é considerada um inibidor plaquetário fraco porque não tem nenhum efeito nos outros agonistas da agregação plaquetária.[42]

Na revisão sistemática Antithrombotic Trialists' Collaboration[43] em mais de cinco mil pacientes com SIMI sem supradesnível de ST em doze estudos (principalmente AI), a Aspirina® foi comparada ao placebo ou à ausência de outro tratamento. A Aspirina® mostrou redução significativa para eventos vasculares (infarto não-fatal subseqüente, acidente vascular cerebral não-fatal ou morte vascular) em 46%. No seguimento de dois anos, o benefício se manteve e estava associado à redução de 25% nos eventos vasculares, com um benefício absoluto na prevenção de 3,6 eventos para cem pacientes. Outros estudos que comprovaram os benefícios da Aspirina® incluem o VA Cooperative Study,[44] o Canadian Multicenter Trial[45] e o RISC Trial.[46]

Enquanto o risco dos efeitos colaterais parece se elevar com o aumento da dose, a relação entre eficácia e dose da Aspirina® é mais incerta. A análise do Antithrombotic Trialists' Collaboration[43] sugere que os benefícios da Aspirina® são consistentes em um intervalo de doses amplo, variando de 160 mg/dia a 1.500 mg/dia. Porém, o intervalo mais testado foi entre 75 mg/dia a 325 mg/dia e doses maiores ou outros antiplaquetários não se mostraram mais eficazes.

É possível que os benefícios da Aspirina® possam não ser observados em alguns pacientes, e, apesar da falta de evidências definitivas, eles podem apresentar o que se chama de resistência à Aspirina®.[47]

Os efeitos colaterais estão relacionados principalmente aos sangramentos, particularmente gastrointestinais, que são menos comuns em dosagens mais baixas entre 75 e 160 mg/dia.[48] Estima-se que até 40% dos pacientes apresentem algum grau de intolerância gástrica (dispepsia, náusea e vômitos) e são limitados pela dose em 10% a 20%.[40] Alergia é rara. O uso da Aspirina® com liberação entérica não deve ser feito na fase aguda, pois a absorção mais lenta não é desejável nessa fase, em que um efeito imediato é mais importante. Se essa for a única preparação disponível, a Aspirina® deve ser mastigada.

Dois registros multicêntricos internacionais, Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes[49] e Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE),[50] avaliaram de forma prospectiva o tratamento de mais de 22 mil pacientes com SIMI em aproximadamente duzentos hospitais (universitários e não-universitários) no mundo, durante os anos de 1999 a 2001. Entre os pacientes com AI e SIMI sem supradesnivelamento de ST, a Aspirina® foi utilizada entre 84% e 86%.

A Aspirina® deve ser usada imediatamente e continuada indefinidamente na dose de 160 a 325 mg/dia, desde que não haja contra-indicação (intolerância ou alergia) (Tabela II).[1,2,42]

Uso de AAS em todos os pacientes
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: A

Dipiridamol

Os efeitos do dipiridamol parecem estar relacionados ao aumento da adenosina monofosfato cíclica plaquetária. Seus efeitos antitrombóticos são mais evidentes em superfícies prostéticas. Ao contrário da Aspirina®, não aumenta o risco de sangramentos gastrointestinais, mesmo quando combinado com varfarina. Atualmente, não existem evidências para o uso do dipiridamol ao invés ou em adição à Aspirina® no tratamento agudo de pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST.[42]

Tienopiridínicos

Tanto ticlopidina como clopidogrel bloqueiam a ligação do ADP com o receptor específico plaquetário e, portanto, inibem a adenil ciclase e a agregação plaquetária. A ticlopidina foi investigada em apenas um estudo, o STAIG,[51] que a comparou com o tratamento padrão (que não incluía a Aspirina®) e mostrou redução significativa de 46% a favor da ticlopidina no objetivo composto de infarto não-fatal e óbito vascular em seis meses. Ainda é desconhecida a comparação com a Aspirina®. A intolerância a esse agente é relativamente freqüente por causa das desordens gastrointestinais, reações alérgicas e pode ainda existir um risco de neutropenia ou trombocitopenia. Por essas razões, a ticlopidina está sendo substituída pelo clopidogrel.[3]

O estudo Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)[52] forneceu importantes

Tabela II. Terapia antiplaquetária e antitrombínica nas SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST com indicação classe I

Terapia	Indicação ACC/AHA[1]
Aspirina® deve ser usada o mais rápido possível e continuada indefinidamente na ausência de contra-indicação	IA
Clopidogrel em pacientes intolerantes à Aspirina®	IA
Em pacientes com história de sangramento gastrointestinal, quando Aspirina® e clopidogrel são administrados sozinhos ou combinados, agentes que diminuem o risco de sangramento (inibidores da bomba de prótons) deverão ser prescritos concomitantemente	IA
Em pacientes para os quais a estratégia conservadora inicial (não-invasiva) é selecionada, clopidogrel (dose de ataque seguida de manutenção) deverá ser adicionado a Aspirina® e terapia anticoagulante assim que possível, após admissão hospitalar e mantido por pelo menos um mês Idealmente até um ano	IA IB
Em pacientes para os quais a estratégia conservadora inicial (não-invasiva) é selecionada, se sintomas, isquemia recorrente, insuficiência cardíaca ou arritmias importantes subseqüentemente aparecerem, cateterismo diagnóstico deve ser realizado Um inibidor da GP IIb/IIIa (eptifibatide ou tirofiban) ou o clopidogrel (dose de ataque seguida de manutenção) devem ser adicionados a Aspirina® e terapia anticoagulante antes do cateterismo diagnóstico	IA IA IC
Em pacientes para os quais a estratégia invasiva inicial é planejada, terapia antiplaquetária em adição a Aspirina® deve ser iniciada antes do cateterismo diagnóstico com clopidogrel (dose de ataque seguida de manutenção) ou inibidor da GP IIb/IIIa endovenoso Abciximab como terapia inicial é indicado apenas quando não existir um retardo apreciável no cateterismo e ICP com alta probabilidade de ser realizada, caso contrário, eptifibatide ou tirofiban são escolhas preferenciais aos inibidores da GP IIb/IIIa	IA IB

ICP: intervenção coronária percutânea, HNF: heparina não-fracionada, HBPM: heparina de baixo peso molecular. Algumas incertezas existem sobre a dose ótima de clopidogrel. Estudos randomizados estabeleceram a eficácia e o risco de sangramento com a dose de ataque de 300 mg por via oral seguido da manutenção de 75 mg/dia. Doses orais de ataque mais elevadas, como 600 ou 900 mg de clopidogrel, inibem mais rapidamente a agregação plaquetária, porém o efeito aditivo clínico na segurança e na eficácia dessas altas doses ainda não foi rigorosamente estabelecido.
Tabela adaptada de Anderson.[1]

Tabela III. Considerações adicionais para terapia antiplaquetária e antitrombínica na SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST com recomendação classe I

Terapia	Indicação ACC/AHA[1]
Terapia anticoagulante deve ser adicionada a terapia antiplaquetária assim que possível após a apresentação clínica:	
a. para pacientes para os quais a estratégia invasiva foi selecionada	
- enoxaparina ou heparina não-fracionada	IA
- bivalirudina ou fondaparinux	IB
b. para pacientes para os quais a estratégia conservadora foi selecionada	
- enoxaparina ou heparina não-fracionada	IA
- fondaparinux	IB
c. para pacientes para os quais a estratégia conservadora foi selecionada e com alto risco de sangramento	
- fondaparinux é preferível	IB
Para pacientes para os quais a estratégia invasiva foi selecionada e não há necessidade aparente de realizar cateterismo, um teste de estresse deve ser realizado:	
a. se, após o teste de estresse, o paciente não é classificado como de baixo risco, um cateterismo deve ser realizado	IA
b. se, após o teste de estresse, o paciente é classificado como de baixo risco:	
- Aspirina® indefinidamente	IA
- clopidogrel por pelo menos um mês	IA
- clopidogrel idealmente até um ano	IB
- suspender inibidor da GP IIb/IIIa se iniciado anteriormente	IA
- continuar heparina não-fracionada por 48 horas ou enoxaparina ou fondaparinux durante a hospitalização e até oito dias e, então, interromper a terapia anticoagulante	IA
Para pacientes para os quais cirurgia de revascularização miocárdica foi planejada como uma estratégia pós-cateterismo:	
a. continuar Aspirina®	IA
b. suspender clopidogrel por cinco a sete dias antes da cirurgia eletiva	IB
c. se a cirurgia for de urgência, pode ser realizada por cirurgião experiente se os riscos de sangramentos adicionais forem considerados aceitáveis	IC
d. suspender os inibidores da GP IIb/IIIa (tirofiban ou eptifibatide) 4 horas antes da cirurgia	IB
e. para terapia anticoagulante:	
- continuar heparina não-fracionada	IB
- suspender enoxaparina de 12 a 24 horas antes da cirurgia	IB
- suspender fondaparinux 24 horas antes da cirurgia e a dose de heparina não-fracionada de acordo com o protocolo da instituição	IB
- suspender bivalirudina 3 horas antes da cirurgia e a dose de heparina não-fracionada de acordo com o protocolo da instituição	IB
Para pacientes para os quais intervenção coronária percutânea foi planejada como uma estratégia pós-cateterismo:	
a. continuar Aspirina®	IA
b. iniciar dose de ataque de clopidogrel se não tiver sido iniciada antes do cateterismo diagnóstico	IA
c. administrar inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban ou eptifibatide) se não tiver sido iniciado antes do cateterismo diagnóstico por troponina positiva ou outros pacientes de alto risco	IA
d. suspender terapia anticoagulante após ICP para os casos não-complicados	IB
Para pacientes para os quais a estratégia conservadora medicamentosa foi planejada como estratégia pós-cateterismo e que não possuem lesões coronárias obstrutivas, as terapias antiplaquetárias e anticoagulantes devem ser administradas com a descrição do médico-assistente	IC
Para pacientes que possuem evidência de aterosclerose coronária (irregularidades parietais ou lesões pelo ultra-som intracoronário), sem, no entanto, serem lesões significativas, tratamento de longo prazo com Aspirina® e outras medidas de prevenção secundária devem ser instituídas	IC
Para pacientes para os quais a estratégia conservadora medicamentosa foi planejada como estratégia pós-cateterismo e que possuem lesões coronárias obstrutivas:	
a. continuar Aspirina®	IA
b. iniciar dose de ataque de clopidogrel se não tiver sido iniciada antes do cateterismo diagnóstico	IA
c. suspender inibidores da glicoproteína IIb/IIIa se iniciados previamente	IB
d. terapia anticoagulante:	
- continuar heparina não-fracionada por via endovenosa por pelo menos 48 horas ou até a alta hospitalar se iniciada antes do cateterismo diagnóstico	IA
- continuar enoxaparina durante a hospitalização até oito dias se tiver sido iniciada antes do cateterismo diagnóstico	IA
- continuar fondaparinux durante a hospitalização até oito dias se tiver sido iniciado antes do cateterismo diagnóstico	IB
- suspender ou continuar a bivalirudina na dose de 0,25 mg/kg/h até 72 horas com a descrição do médico-assistente, se tiver sido iniciada antes do cateterismo diagnóstico	IB

(continua)

Tabela III. Considerações adicionais para terapia antiplaquetária e antitrombínica na SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST com recomendação classe I *(cont.)*

Terapia	Indicação ACC/AHA[1]
Para pacientes para os quais a estratégia conservadora foi selecionada e que não realizaram cateterismo ou teste de estresse:	
a. continuar Aspirina® indefinidamente	IA
b. continuar clopidogrel por pelo menos um mês	IA
c. continuar clopidogrel idealmente por um ano	IB
d. suspender inibidores da glicoproteína IIb/IIIa se iniciados previamente	IA
e. continuar heparina não-fracionada ou administrar enoxaparina ou fondaparinux durante a hospitalização, até oito dias, e então suspender a terapia anticoagulante	IA

ICP: intervenção coronária percutânea; HNF: heparina não-fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular. Algumas incertezas existem sobre a dose ótima de clopidogrel. Estudos randomizados estabeleceram a eficácia e o risco de sangramento com a dose de ataque de 300 mg por via oral seguida da manutenção de 75 mg/dia. Doses orais de ataque mais elevadas, como 600 ou 900 mg de clopidogrel, inibem mais rapidamente a agregação plaquetária, porém o efeito aditivo clínico na segurança e na eficácia dessas altas doses ainda não foi rigorosamente estabelecido. Adaptado de Anderson.[1]

evidências para a associação do clopidogrel com a Aspirina® (< 100 mg/dia) em 12.562 pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST. No objetivo composto de óbito de causa cardiovascular, infarto não-fatal e AVC, a associação com Aspirina® apresentou taxa de 9,3% contra 11,4% do placebo (redução de risco de 0,80 e $p < 0,001$) em um seguimento médio de nove meses. Clopidogrel produziu reduções escalares do risco relativo nos pacientes tratados clinicamente ou que foram submetidos a revascularização,[52] e nos pacientes de baixo, moderado ou alto risco definidos pelo escore TIMI.[53] Porém, os sangramentos maiores (hemorragia incapacitante, hemorragia intra-ocular com perda da visão e sangramento que necessitasse transfusão de pelo menos duas unidades de sangue) foram significativamente mais comuns no grupo clopidogrel (redução de risco de 1,38 e $p = 0,001$).[52] Os sangramentos com risco de morte (hemorragia fatal ou que causasse a redução de 5 d/dl na hemoglobina ou hipotensão com necessidade de suporte inotrópico, cirurgia, transfusão de mais de quatro unidades de sangue ou hemorragia intracraniana sintomática) foram também mais comuns no grupo clopidogrel, porém sem atingir importância estatística (redução de risco de 1,21 e $p > 0,05$).[52]

Para pacientes com alergia ou intolerância a Aspirina® indica-se o tratamento imediato com clopidogrel, 300 mg em *bolus*, seguido de 75 mg/dia indefinidamente. Clopidogrel parece ser especialmente útil em hospitais que não têm uma rotina de procedimentos invasivos precoces ou em pacientes que não são candidatos ou que não desejam procedimentos de revascularização. Uma análise subseqüente do estudo CURE avaliou o curso temporal do benefício do clopidogrel e mostrou que começa nas primeiras 24 horas, aumentando gradualmente em magnitude durante os primeiros trinta dias até um ano.[51] O clopidogrel pode aumentar o risco de sangramento em pacientes agendados para cirurgia de revascularização miocárdica quando adicionado à Aspirina®, e deverá ser suspenso por cinco a sete dias antes da cirurgia, se possível,[1] e evitado naqueles que foram submetidos a angiografia coronária com alta probabilidade de cirurgia de urgência.[3] A duração do tratamento deverá ser de pelo menos 9 a 12 meses, na dose de 75 mg/dia.[52] Pode também ser indicada terapia imediata e de longo prazo nos casos dos intolerantes à Aspirina® e nos casos de implante de *stents*.[3,55] Uma maneira de se tentar diminuir o risco de sangramento seria a utilização de clopidogrel somente após se conhecer a anatomia coronária em pacientes submetidos a angiografia coronária precoce (< 24 horas),[42] porém essa atitude pode ser passível de algumas críticas.

As recomendações principais para o clopidogrel incluem como substituto a Aspirina® nos pacientes intolerantes e adicionado à Aspirina® naqueles tratados com ICP (Tabela III).[1,2]

Adição de clopidogrel à Aspirina® em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: A[2]
Adição de ticlopidina à Aspirina® em pacientes de risco intermediário e alto
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: C[2]
Tienopiridínicos em pacientes com contra-indicação à Aspirina®
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: B[2]

Inibidores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa

De forma resumida, os receptores da glicoproteína IIb/IIIa, quando ativados, formam pontes com fibrinogênio entre as plaquetas, levando à gênese do trombo plaquetário. Existem atualmente três produtos liberados para uso clínico. O abciximab, um fragmento de

anticorpo monoclonal que se liga de forma permanente aos receptores GP IIb/IIIa, inibindo a agregação plaquetária; eptifibatide e tirofiban são peptídeos que inibem de forma competitiva os receptores GP IIb/IIIa, e por isso a agregação plaquetária retorna ao normal após quatro horas da interrupção do medicamento. As doses de eptifibatide e tirofiban necessitam de ajustes para pacientes de alto risco com insuficiência renal. A forma de administração oral mostrou um aumento significativo na mortalidade, por isso somente a forma endovenosa está aprovada para utilização.[3]

Estudos clínicos demonstraram que a terapia com inibidores da GP IIb/IIIa é benéfica em um grupo selecionado de pacientes com SIMI sem supradesnível de ST. Entretanto, esse benefício parece ser maior em paciente para o qual uma estratégia invasiva está planejada (cinecoronariografia ou intervenção coronária percutânea) e nos pacientes com níveis elevados de troponina ou considerados de alto risco pelos escores de risco (por exemplo, TIMI risk score) ou portadores de diabete melito.

Uma revisão sistemática com 31.402 pacientes incluídos em estudos com inibidores da GP IIb/IIIa mostrou uma redução absoluta significativa de 1,2% na incidência de óbito ou infarto com trinta dias (5,7% *versus* 6,9%) para os inibidores da GP IIb/IIIa. Pacientes com troponina positiva apresentaram benefício desse tratamento, enquanto os com troponina negativa não o tiveram. O benefício da terapia foi limitado a 38% dos pacientes, nos quais ICP ou cirurgia de revascularização foram realizadas em trinta dias. Nos pacientes em que não foi realizado um procedimento de revascularização miocárdica, não houve redução significativa de óbito ou infarto.

Abciximab – o estudo GUSTO-IV ACS incluiu 7.825 pacientes com sintomas isquêmicos e marcadores bioquímicos ou achados eletrocardiográficos de isquemia/infarto. Os pacientes foram randomizados para um dos três braços de tratamento em adição a Aspirina® ou heparina: placebo, abciximab em *bolus* com infusão contínua por 24 horas ou abciximab em *bolus* com infusão contínua por 48 horas. Não houve diferença significativa no objetivo composto primário de óbito, ou infarto com trinta dias, porém o abciximab estava associado com um aumento de cinco vezes no risco de sangramento maior e trombocitopenia.

Eptifibatide – o estudo PURSUIT incluiu 10.948 pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST que foram randomizados para um dos três regimes de tratamento associados a Aspirina® e heparina não-fracionada: eptifibatide 180 μg/kg em *bolus* mais infusão contínua de 2,0 μg/kg/min ou 1,3 μg/kg/min ou placebo. O objetivo primário composto de óbito ou infarto com trinta dias foi menor no grupo eptifibatide de alta dose em relação ao placebo (15,7% *versus* 14,2%, p = 0,042).

Tirofiban – o estudo PRISM incluiu 3.231 pacientes com SIMI que foram randomizados para tirofiban na dose de ataque, de 0,6 μg/min por 30 minutos, e infusão de 0,15 μg/kg/min por 47,5 horas ou heparina. A cinecoronariografia era realizada antes do término do tirofiban. O objetivo primário de óbito, infarto ou isquemia refratária com 48 horas foi menor com o tirofiban (5,6% *versus* 3,8%, p = 0,01). O benefício absoluto se manteve com trinta dias de acompanhamento. O estudo PRISM-PLUS randomizou 1.915 pacientes para um dos três grupos: apenas tirofiban, tirofiban mais heparina e apenas heparina. O braço de apenas tirofiban foi interrompido por excesso de mortalidade. A associação de tirofiban com heparina apresentou redução significativa do objetivo composto primário de óbito, infarto ou isquemia recorrente com sete dias, quando comparado a apenas heparina (12,9% *versus* 17,9%, p = 0,004). O benefício se manteve com trinta dias e seis meses.

Para pacientes com SIMI sem supradesnível de ST de moderado ou alto risco, a utilização de eptifibatide ou tirofiban deve ser considerada como tratamento inicial (precoce) em adição a Aspirina® e heparina. O abciximab deverá ser restrito apenas aos pacientes de alto risco com anatomia coronária conhecida e quando uma intervenção coronária percutânea é planejada.

Em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, os antagonistas dos receptores da GP IIb/IIIa mostraram reduzir complicações trombóticas, em particular o infarto do miocárdio periprocedimento.[3] Portanto, o seu uso é recomendado em todos os pacientes com SIMI que têm intervenção coronária percutânea planejada. A infusão endovenosa deve ser continuada por 12 horas (abciximab) ou 24 horas (eptifibatide ou tirofiban) após o procedimento.

Em pacientes com SIMI, a adição dos GP IIb/IIIa a Aspirina® e heparina não-fracionada mostrou uma modesta, mas significativa, redução no óbito ou infarto com trinta dias. A terapia com GP IIb/IIIa durante o primeiro dia, acompanhada de ICP ou cirurgia de revascularização, reduziu significantemente o óbito e o infarto não-fatal com 72 horas.[3]

O uso concomitante do tríplice bloqueio da agregação plaquetária (Aspirina® + tienopiridínicos + inibidores da GP IIb/IIIa) não está suficientemente justificado por evidências.[2] As principais recomendações encontram-se na Tabela II.

Conclusão – Os dados disponíveis dos estudos clínicos permitem sugerir que o tratamento dos pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST terá benefícios com uma terapia antiplaquetária agressiva. Cada instituição deverá desenvolver um protocolo específico na dependência das características individuais, com vistas a definir qual paciente deve receber esses medicamentos, quem será o médico responsável para iniciar a terapia, e qual o local de início dos medicamentos (pronto-socorro, unidade coronária ou laboratório de hemodinâmica).

A seguir são listadas as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia:[2]

Estratégia intervencionista precoce

- Pacientes de alto risco: uso de abciximab e tirofiban quando se opta por não ministrar tienopiridínicos
  Recomendação: Classe I
  Nível de evidência: A[2]
- Pacientes de alto risco: uso de abciximab em adição a Aspirina® e tienopiridínicos
  Recomendação: Classe IIb
  Nível de evidência: B[2]

Estratégia conservadora

- Pacientes de alto risco: uso de tirofiban quando se opta por não ministrar tienopiridínicos
  Recomendação: Classe IIa
  Nível de evidência: B[2]
- Pacientes de alto risco: uso de tirofiban em adição a Aspirina® e tienopiridínicos
  Recomendação: Classe IIb
  Nível de evidência: B[2]
- Uso de abciximab de rotina em pacientes de alto risco
- Uso de abciximab ou tirofiban em pacientes de risco intermediário
  Recomendação: Classe III
  Nível de evidência: B[2]

Terapia anticoagulante

Heparina não-fracionada (HNF)

É uma mistura heterogênea de polissacarídeos (peso molecular médio de 15.000 a 18.000 d). Tipicamente, apenas um terço das moléculas encontradas nas preparações farmacêuticas padrões de heparina contém a seqüência de pentassacarídeos necessária para a ligação antitrombínica e atividade anticoagulante. Essa atividade é conseguida pela facilitação da ação da antitrombina, que inativa os fatores IIa (trombina), IXa e Xa.

Estudos clínicos – no geral, a HNF resulta em benefício clínico importante, quando comparada ao placebo.[47,56-58] Tanto a heparina como a Aspirina® interferem na formação do trombo em locais diferentes, constituindo o racional para a combinação dessa terapia. Entretanto, uma melhora nos resultados clínicos com essa proposta ainda não foi definitivamente estabelecida. Tratamento adicional da HNF com Aspirina® mostrou ser superior à Aspirina® em pacientes com angina instável, com redução de 33% no risco de infarto agudo do miocárdio ou óbito.[59]

Controle da anticoagulação e dose – o nível ótimo de anticoagulação na SIMI sem supradesnivelamento de ST ainda não está bem determinado. Utiliza-se geralmente o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) para monitorar a atividade da HNF. As evidências disponíveis recomendam um regime baseado no peso com a HNF na tentativa de se manter um nível de anticoagulação sistêmica mais previsível e constante. Um *bolus* inicial de 60 a 70 U/kg (máximo de 5.000 U) e infusão inicial de 12 a 15 U/kg/h (máximo de 1.000 U/h) e ajustada para manter um TTPa entre 50 e 75 segundos.[60,62]

Complicações – o principal efeito colateral do tratamento com HNF é o sangramento, que ocorre em até 10% dos casos.[63] A trombocitopenia induzida pela heparina (HIT, plaquetas ≤ 100.000/μl) ocorre em 1% dos pacientes tratados com heparina até três dias, e de 5% a 10% naqueles tratados com mais de cinco dias. A trombocitopenia é reversível com a interrupção da heparina, mas freqüentemente está associada à trombose.[64] Pode haver reativação da isquemia após 12 horas da interrupção da heparina, provavelmente pelo efeito rebote da geração de trombina. A terapia antitrombínica prolongada parece prevenir a reativação da isquemia. Outras estratégias incluem a retirada gradual da HNF, o uso de Aspirina® e inibidores da GP IIb/IIIa.[65]

A HNF foi adotada nas diretrizes mais antigas como terapia antitrombínica padrão, porém, atualmente, com as evidências disponíveis e maior facilidade de administração, efeito antitrombínico mais consistente, a não-necessidade de monitoração laboratorial e perfil de segurança semelhante, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tornou-se a terapia de escolha nos pacientes com SIMI, já que o tratamento agudo é pelo menos tão eficaz quanto a HNF.[1,3]

Heparina de baixo peso molecular

É obtida pela clivagem da heparina em cadeias menores e com pesos moleculares diferentes. Comparada com a HNF, as HBPM são inibidores mais potentes do fator Xa.

Estudos clínicos – vários estudos compararam os efeitos da HBPM na SIMI sem supradesnivelamento de ST.[66-73] A conclusão principal desses estudos é que a enoxaparina parece fornecer benefício semelhante ao da HNF, o mesmo não ocorrendo com outras HBPM (dalteparina e fraxiparina). Uma metanálise publicada em 2000,[74] incluindo doze estudos randomizados que compararam HNF e HBPM em 17.157 pacientes com angina instável, mostrou haver redução de infarto ou óbito com terapia a curto prazo (até sete dias) com qualquer das terapias quando comparada ao placebo, ou seja, 29 eventos prevenidos para cada 1.000 pacientes tratados. Não houve diferença estatística entre HNF e HBPM. Não existiu benefício com o tratamento de longo prazo (até três meses) com HBPM quando comparada ao placebo ou controle, porém houve um aumento no risco de sangra-

mentos maiores, com doze sangramentos para cada mil pacientes tratados. Recente metanálise[75] com 21.946 pacientes demonstrou não haver diferença significativa entre enoxaparina e HNF na mortalidade de trinta dias, porém com diferença no objetivo composto de óbito e infarto em trinta dias para a HBPM (10,1% *versus* 11,0%; OR 0,91; IC95%: 0,83-0,99; número necessário para tratar de 107).

Controle da anticoagulação – a monitoração da HBPM com TTPa não é necessária, pois a HBPM causa menos prolongamento desse teste. Por sua vez, a atividade anti-Xa pode ser medida por meio de testes cromogênicos e cronométricos, mas podem sofrer inúmeras influências, e ainda não está determinado qual o melhor valor de controle. As informações disponíveis são derivadas de estudos não-randomizados com ICP sugerindo que atividade anti-Xa > 0,5 U/ml está associada com baixa incidência de eventos isquêmicos/trombóticos e hemorrágicos.[42]

Associações – estudos com associação da HBPM e inibidores da GP IIb/IIIa foram realizados, já que existe uma base teórica na formação do trombo coronário com a participação das plaquetas e proteínas coagulantes. Esse tópico foi melhor avaliado no estudo A to Z, fase A, na qual 3.987 pacientes foram tratados com tirofiban e Aspirina® e randomizados para enoxaparina e HNF. Uma estratégia invasiva precoce foi realizada em 60% dos indivíduos, ao julgamento do investigador. Com sete dias não houve diferença estatística no objetivo primário (óbito, infarto ou isquemia refratária) entre enoxaparina e HNF, porém com uma incidência de sangramento maior, mais elevada para a enoxaparina (um episódio adicional de sangramento maior para cada 200 pacientes tratados).[76] Outra possível preocupação pode surgir nos pacientes que estão em uso de enoxaparina e estão agendados para uma cinecoronariografia com possível realização de uma ICP, principalmente pela incapacidade de se monitorar ou reverter totalmente os efeitos anticoagulantes da HBPM. A recomendação existente da AHA/ACC, de que a enoxaparina era provavelmente segura nos pacientes submetidos a ICP, foi analisada no estudo SYNERGY, no qual 10.027 pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST tinham agendado uma cinecoronariografia com possível ICP, e foram randomizados para enoxaparina ou HNF. Esse estudo demonstrou taxas de óbito e infarto não-fatal comparáveis entre os dois tratamentos (14,0% *versus* 14,5% para HNF); porém, com um aumento pequeno mas significativo na taxa de sangramentos maiores (queda de pelo menos 5,0 g/dl na hemoglobina, redução de pelo menos 15% no hematócrito ou sangramento intracraniano) com a enoxaparina (9,1% *versus* 7,6% para HNF). As medicações concomitantes usadas nesse estudo foram Aspirina® (95%), clopidogrel ou ticlopidina (66%) e inibidores da GP IIb/IIIa (57%). Outra preocupação é com os pacientes com insuficiência renal, pois a principal via de eliminação das HBPM é renal. Os achados dos estudos sugerem que quadros de insuficiência renal importante (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) estão associados com redução de eliminação do medicamento, principalmente aqueles com baixo molecular.

Anticoagulação com HNF ou HBPM, portanto, deve ser usada em adição a Aspirina® nos pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST.[1]

Uso de heparina não-fracionada em todos os pacientes
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: A[2]

Uso de heparina de baixo peso molecular em todos os pacientes
Recomendação: Classe I
Nível de evidência: A[2]

Uso de enoxaparina preferencialmente à HNF, a não ser que a cirurgia de revascularização miocárdica esteja planejada para as próximas 24 horas
Recomendação: Classe IIa
Nível de evidência: A[2]

Não realizar uso alternado ou concomitante de HNF e HBPM
Recomendação: Classe IIa
Nível de evidência: B[2]

Inibidores diretos da trombina

A hirudina, um anticoagulante natural, e o seu análogo sintético bivalirudina são inibidores diretos da trombina (ambos ainda não disponíveis no Brasil), que se ligam diretamente ao sítio catalítico da trombina, mais do que a antitrombina. Portanto, são capazes de inativar a trombina no coágulo sangüíneo em contraste com a heparina, produzindo redução nos níveis do complexo trombina-antitrombina III e dímero-D. Esses agentes, portanto, podem prolongar o TTPa e o testes de coagulação. Foram aprovados para pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina. Seu papel na SIMI foi definido nas diretrizes mais recentes (Tabela III).[1,3]

A bivalirudina é um polipeptídeo de vinte aminoácidos que interage com a trombina, tem eliminação renal e aprovação para uso nos EUA nos pacientes de alto risco submetidos a ICP, incluindo aqueles com SIMI sem supradesnivelamento de ST recente (Tabela III).[1,42]

Argatroban é uma molécula pequena derivada da arginina, que interage somente com o sítio-ativo da trombina; é metabolizada no fígado e ainda não tem estudos definitivos na SIMI sem supradesnivelamento de ST.[42]

Os inibidores diretos da trombina não devem ser utilizados de forma inicial e rotineira nos pacientes com SIMI sem supradesnivelamento de ST.[1]

Inibidores do fator Xa

Os inibidores do fator Xa agem na cascada da coagulação, inibindo os múltiplos efeitos da reação em cadeia, e, conseqüentemente, suprimem a geração de trombina.[1]

Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que facilita a inibição pela antitrombina mediada pelo fator Xa (ainda não disponível no Brasil). O estudo OASIS-5 demonstrou que o fondaparinux é similar à enoxaparina na redução de risco de eventos isquêmicos em nove dias e sangramentos maiores, com melhora da sobrevida tardia (mortalidade de 30 e 180 dias) e das morbidades (infarto do miocárdio e isquemia refratária).[77] Essa substância está aprovada nos EUA para uso na profilaxia da trombose venosa profunda em pacientes com cirurgia ortopédica.[42]

Os dados disponíveis recomendam HNF com fondaparinux durante cinecoronariografia e intervenção coronária percutânea. Fondaparinux parece ser a estratégia anticoagulante preferencial nos pacientes com alto risco de sangramento que inicialmente foram selecionados para a estratégia não-invasiva (Tabela III).[1]

Fibrinolíticos

Apesar do papel da trombose na SIMI sem supradesnivelamento de ST, os trombolíticos não mostraram promover qualquer benefício nesses pacientes; na verdade, existe até uma tendência de piora nos resultados clínicos com a sua utilização.[78-80] Os agentes trombolíticos são contra-indicados no tratamento de pacientes com SIMI sem supradesnível de ST.[1]

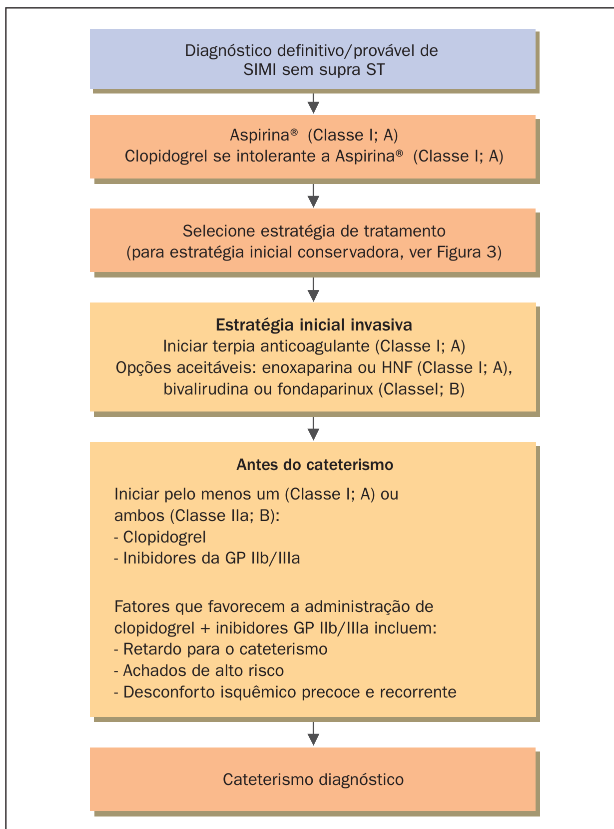


Figura 2. Algoritmo para pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST com estratégia inicial invasiva. NE: nível de evidência. Figura adaptada de Anderson.[1]

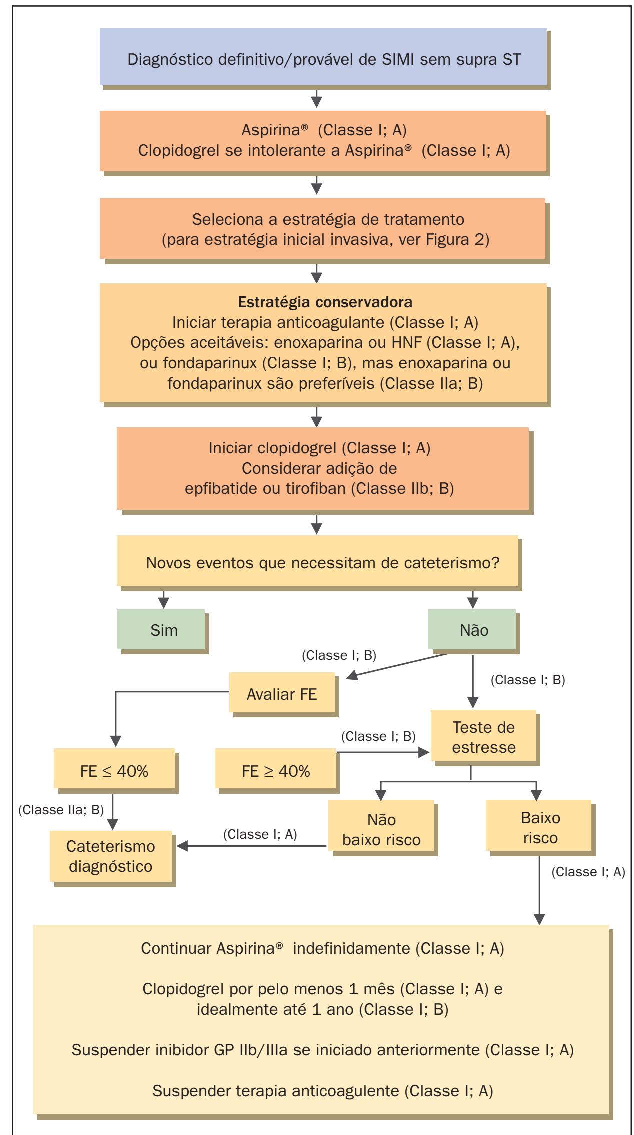


Figura 3. Algoritmo para pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST com estratégia inicial conservadora. NE: nível de evidência; FE: fração de ejeção. Figura adaptada de Anderson.[1]

Anticoagulação oral

A anticoagulação de intensidade baixa ou moderada (INR de 1,5 a 2,5) com doses fixas de varfarina não tem recomendação para o uso de rotina após a hospitalização em pacientes com SIMI. Entretanto, deve ser prescrita quando existir indicação para anticoagulação, como fibrilação atrial e próteses mecânicas valvares. Quando esta tripla terapia for necessária, ela deve ser prescrita pelo menor tempo e nas mínimas doses necessárias para se conseguir a proteção. A relevância da anticoagulação oral de longo prazo na prática clínica é incerta devido ao uso cada vez mais freqüente do clopidogrel e da estratégia invasiva.[1]

Os tratamentos antiplaquetário e antitrombótico na SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST são usados para prevenir futuras tromboses e permitir que a fibrinólise endógena dissolva o trombo, reduzindo o grau da estenose coronária. Deve ser continuada

Tabela IV. Doses dos medicamentos antiplaquetários em pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST

Medicamento	Inicial	Durante ICP – Recebeu inicial	Durante ICP – Não recebeu inicial	Após ICP	Alta hospitalar
Aspirina®	162-325 mg não entérico, oral ou mastigado	Sem tratamento adicional	162-325 mg não entérico, oral ou mastigado	162-325 mg/dia: 1 mês BMS 3 meses SES 6 meses PES Indefinidamente 75-162 mg/dia	162-325 mg/dia: 1 mês BMS 3 meses SES 6 meses PES Indefinidamente 75-162 mg/dia
Clopidogrel	A: 300-600 mg oral M: 75 mg/dia	Primeiro A: 300 mg Segundo A: 300 mg oral para suplementar	A: 300-600 mg oral	BMS: 75 mg/dia pelo menos 1 mês, idealmente por 1 ano SES: 75 mg/dia por pelo menos 1 ano (sem risco de sgto)	BMS: 75 mg/dia por pelo menos 1 mês, e idealmente por 1 ano SES: 75 mg/dia por pelo menos 1 ano (sem risco de sgto)
Ticlopidina	A: 500 mg oral M: 250 mg 2 vezes ao dia	Sem tratamento adicional	A: 500 mg oral	M: 250 mg 2 vezes ao dia	M: 250 mg 2 vezes ao dia
Abciximab	Não aplicável	Não aplicável	A: 0,25 mg/kg EV M: 0,125 μg/kg/min (máximo de 10 μg/min)	Continuar dose M por 12 horas	–
Eptifibatide	A: 180 μg/kg EV M: 2,0 μg/kg/min; reduzir 50% da dose com *clearance* de creatinina < 50 ml/min	Continuar infusão	Primeiro A: 180 μg/kg EV seguidos por 10 minutos Segundo A: 180 μg/kg M: 2,0 μg/kg/min; reduzir 50% da dose com *clearance* de creatinina < 50 ml/min	Continuar dose M por 18 a 24 horas	–
Tirofiban	A: 0,4 μg/kg/min EV em 30 minutos M: 0,1 μg/kg/min EV; reduzir 50% da dose com *clearance* de creatinina < 50 ml/min	Continuar infusão	A: 0,4 μg/kg/min EV em 30 minutos M: 0,1 μg/kg/min EV; reduzir 50% da dose com *clearance* de creatinina < 50 ml/min	Continuar dose M por 18 a 24 horas	–

A: dose de ataque; M: dose de manutenção; EV: endovenoso; BMS: *bare-metal stent*; PES: *paclitaxel-eluting stent*; SES: *sirolimus-eluting stent*.
Tabela adaptada de Anderson.[1]

Tabela V. Doses dos medicamentos anticoagulantes em pacientes com SIMI sem supradesnivelamento do segmento ST

Medicamento	Inicial	Durante ICP: Recebeu inicial	Durante ICP: Não recebeu inicial	Após ICP	Alta hospitalar
Bivalirudina	0,1 mg/kg/h infusão	A: 0,5 mg/kg; aumentar dose para 1,75 mg/kg/h	A: 0,75 mg/kg; aumentar dose para 1,75 mg/kg/h	Sem tratamento adicional ou manter infusão por até 4 horas	–
Fondaparinux	2,5 mg SC 1 vez ao dia; evitar com *clearance* de creatinina < 30 ml/min	A: 50-60 U/kg de HNF é recomendada pelos investigadores do estudo OASIS-5	A: 50-60 U/kg de HNF é recomendada pelos investigadores do estudo OASIS-5	Sem tratamento adicional	–
Enoxaparina	A: 30 mg EV M: 1 mg/kg SC 12/12 h Aumentar intervalo da dose de 1 mg/kg para 24 horas se o *clearance* de creatinina for < 30 ml/min	Se a última dose for a menos de 8 horas: sem tratamento adicional Se a última dose for há mais de horas: A: 0,3 mg/kg EV	A: 0,5 a 0,75 mg/kg EV	Sem tratamento adicional	–
Heparina não-fracionada (HNF)	A: 60 U/Kg (Max 4.000 U) IV M: 12 U/Kg/h (max 1.000 U/h) para manter TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o controle (aproximadamente 50-70 seg)	Se GP IIb/IIIa planejada: TCA alvo de 200 seg GP IIb/IIIa NÃO planejada: TCA alvo de 250-300 seg para Hemotec; 300-500 seg para Hemochron	Se GP IIb/IIIa planejada: 60-70 U/Kg GP IIb/IIIa NÃO planejada: 100-140 U/Kg	Sem tratamento adicional	–

A: dose de ataque; M: dose de manutenção; EV: endovenoso; SC: subcutâneo; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada. Tabela adaptada de Anderson.[1]

por longo prazo, para reduzir o risco de novos eventos e prevenir a progressão da doença e conseqüente oclusão da artéria coronária.[33] Nos últimos anos, sofreu importantes avanços e as recomendações mais recentes podem ser resumidas conforme as diretrizes da ACC/AHA[1] (Figuras 2 e 3 e Tabelas II, III, IV e V).

Prevenção secundária

Antes da alta hospitalar, o paciente deve receber todas as informações pertinentes à terapia medicamentosa e às medidas para prevenção secundária de longo prazo, na tentativa de maximizar os benefícios na redução do risco de novos eventos e na otimização dos medicamentos.[1]

É crucial a modificação dos fatores de risco, incluindo interrupção do fumo, dieta apropriada, controle da pressão arterial, controle da hiperglicemia nos diabéticos e controle dos lípides, além do encorajamento da perda de peso e da prática de exercícios supervisionados. Os medicamentos a seguir eram utilizados na fase aguda e agora são recomendados para terapia de longo prazo:[1,33]

- Estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina para estabilização da placa aterosclerótica.
- β-bloqueadores como terapia antiisquêmica podem ajudar a diminuir os fatores precipitantes para infarto.
- Terapia antiplaquetária, com a combinação de Aspirina® e clopidogrel por pelo menos um ano, parece ser benéfica e poderá prevenir ou diminuir a intensidade de qualquer trombose se houver ruptura da placa.

Portanto, abordagem multifatorial e tratamento medicamentoso de longo prazo são necessários para prevenir os vários componentes da aterotrombose (Tabela VI).

Tabela VI. Tratamento de longo prazo de acordo com ACC/AHA[1]

Terapia	Indicação
Aspirina 75 a 325 mg/dia na ausência de contra-indicação	IA
Clopidogrel 75 mg/dia (na ausência de contra-indicação) para pacientes intolerantes a Aspirina®	IA
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina para pacientes com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular (FE < 0,40), hipertensão ou diabete	IA
Redutores lipídicos e dieta pós-SIMI, incluindo pacientes revascularizados, com LDL > 130 mg/dl	IA
Redutores lipídicos se LDL após dieta > 100 mg/dl	IB
Combinação de Aspirina® e clopidogrel por nove meses após SIMI	IB
β-bloqueadores na ausência de contra-indicação	IB

Resumo

Pacientes com SIMI sem supradesnível do segmento ST devem receber terapia medicamentosa assim que possível. Repouso, monitorização eletrocardiográfica contínua, oxigênio suplementar e analgesia são as primeiras medidas a serem tomadas, associadas à estratificação do risco. A terapia antianginosa em geral conta com nitratos, β-bloqueadores e antagonistas do canal de cálcio. A menos que sejam contra-indicados, o tratamento também deve incluir agentes antiplaquetários, anticoagulantes, tienopiridínicos (clopidogrel) e inibidores da GP IIb/IIIa, sendo que a decisão entre a estratégia invasiva ou a conservadora é fundamental no manejo da medicação.

Bibliografia

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). Circulation 2007; 116:803-77.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol 2007; 89(4):e89-e131.
3. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J 2005; 149(6):1043-9.
4. Dixon RA, Edwards IR, Pilvher J. Diazepan in immediate postmyocardial infarct period: a double blind trial. Br Heart J 1980; 43(5):535-40.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23:1809-40.
6. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:5-9.
7. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. Lancet 1988; 1:1088-92.
8. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1995; 345:669-85.
9. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 1994; 343: 1115-22.
10. Fung HL, Bauer JA. Mechanisms of nitrate tolerance. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8:489-99.
11. Thadani U, Hamilton SF, Olson E, Anderson J, Voyles W, Prasad R, Teague SM. Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. Ann Intern Med 1986; 105:485-92.
12. May DC, Popma JJ, Black WH, Schaefer S, Lee HR, Levine BD, Hillis LD. In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. N Engl J Med 1987; 317:805-09.
13. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina–summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation 2003; 107:149-58.
14. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. Am J Cardiol 1999; 83:21C-28C.
15. Cheitlin MD, Hutter AM, Jr., Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell Jr RO, Zusman RM. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. Circulation 1999; 99:168-77.
16. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988; 260:2259-63.
17. Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, Davis B, Langford H. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. Am J Hypertens 1992; 5:37-44.
18. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Task force for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28(13):1598-660.
19. Brogden RN, Benfield P. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. Drugs 1996; 51:792-819.
20. Ezekowitz MD, Hossack K, Mehta JL, et al. Amlodipine in chronic stable angina: results of a multicenter double-blind crossover trial. Am Heart J 1995; 129:527-35.
21. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). Am J Cardiol 1987; 60:18A-25A.
22. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. Clin Cardiol 1998; 21:633-41.
23. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1984; 5:516-28.
24. Tijssen JG, Lubsen J. Nifedipine and metoprolol in unstable angina: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10:S15-S22.
25. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. N Engl J Med 1986; 315:423-29.
26. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274:620-25.
27. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92:1326-31.
28. Parmley WW, Nesto RW, Singh BN, Deanfield J, Gottlieb SO. Attenuation of the circadian patterns of myocardial ischemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. N-CAP Study Group. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1380-89.
29. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. Circulation 1997; 96:748-55.
30. Opie L. Pharmacologic options for treatment of ischemic heart disease. Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's

heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996; 22-57.
31. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 34:83-89.
32. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992; 340:1173-78.
33. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. Circulation 1994; 90:1731-38.
34. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Circulation 1998; 97:2202-12.
35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-53.
36. Cannon C, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow RO (Ed). Heart disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004; 1243-73.
37. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383-89.
38. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998; 339:1349-57.
39. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495-504.
40. Alexander JH, Harrington RA. Antiplatelet and antithrombin therapies in the acute coronary syndromes. Curr Opin Cardiol 1997; 12:427-37.
41. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. Ann Intern Med 1998; 129:394-405.
42. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:513S-48S.
43. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.
44. Lewis Jr HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309:396-403.
45. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. N Engl J Med 1985; 313:1369-75.
46. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. Lancet 1990; 336:827-30.
47. Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: semantic complexity and aspirin resistance. Circulation 2004; 110:1706-08.
48. Peters RJ, Zao F, Lewis BS. Aspirin dose and bleeding events in the CURE study. Eur Heart J 2002; 510.
49. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23:1190-201.
50. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol 2002; 90:358-63.
51. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Circulation 1990; 82:17-26.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502.
53. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002; 106:1622-26.
54. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003; 107:966-72.
55. Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). Am J Cardiol 2002; 90:760-2.
56. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. Lancet 1981; 1:1225-8.
57. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988; 319:1105-11.
58. Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. Lancet 1990; 335:615-8.
59. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA 1996; 276:811-5.
60. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis 1995; 2:245-9.
61. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J 1999; 137:59-71.
62. Hochman JS, Wali AU, Gavrila D, Sim MJ, Malhotra S, Palazzo AM, De La FB. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999; 138:313-8.
63. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation 1993; 88:2045-48.
64. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. Thromb Haemost 1998; 79:1-7.
65. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, Tijssen JG, Buller HR, Levi M, Peters RJ. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. J Am Coll Cardiol 2002; 39:811-18.
66. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Lancet 1996; 347:561-68.
67. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29:43-48.
68. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N Engl J Med 1997; 337:447-52.
69. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low

molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. J Am Coll Cardiol 2000; 36:693-98.
70. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999; 100:1593-601.
71. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). Circulation 1997; 96:61-68.
72. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999; 20:1553-62.
73. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. Lancet 1999; 354:701-7.
74. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000; 355:1936-42.
75. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004; 292:89-96.
76. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:55-64.
77. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. In 5th Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. N Engl J Med 2006; 354:1464-76.
78. Bar FW, Verheugt FW, Col J, et al. Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial with anistreplase. Circulation 1992; 86:131-38.
79. Schreiber TL, Rizik D, White C, et al. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. Circulation 1992; 86:1407-14.
80. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89:1545-56.

Capítulo 9

Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST: Avaliação Clínica e Laboratorial

Edson Stefanini
Rui Fernando Ramos

Pontos-chave

- Quanto mais precoce e seguro for o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST, melhor será a estratégia terapêutica para redução da morbidade e da mortalidade.
- Melhor desempenho no atendimento de emergência com adoção e elaboração de protocolos de atendimento, com treinamento da equipe multiprofissional e integração dos diferentes métodos diagnósticos implementa a terapêutica adequada com melhora da qualidade do tratamento.
- O exame físico inicial dirigido para os sistemas cardiovascular e neurológico, embora sumário, é fundamental antes de qualquer atitude terapêutica, contribuindo para o diagnóstico diferencial e para a detecção das complicações do infarto.
- Tanto a avaliação clínica como o eletrocardiograma de admissão permitem uma estratificação prognóstica já no atendimento inicial; o que é importante para a definição de estratégia terapêutica de maior ou menor complexidade.
- A dosagem dos marcadores de lesão miocárdica em pacientes admitidos com supradesnivelamento do segmento ST não é essencial para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, não devendo, portanto, os resultados dessas dosagens retardar o tratamento de reperfusão.
- As modernas técnicas laboratoriais possibilitam a detecção de marcadores de lesão miocárdica mais sensíveis e específicos que, embora não sejam determinantes para o tratamento do infarto agudo, contribuem para seu prognóstico e para o diagnóstico de reperfusão.
- Os métodos de imagem podem contribuir com o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, para descartar diagnósticos diferenciais, para avaliar as repercussões anatômicas e funcionais da necrose miocárdica e, a exemplo do teste ergométrico, para estratificar o risco de novos eventos.

A importância do diagnóstico precoce

Após o reconhecimento da importância da precocidade da reperfusão coronária no tratamento do infarto agudo do miocárdio, levando a salvamento miocárdico, preservação da função ventricular esquerda e diminuição da mortalidade, o diagnóstico correto, seguro e precoce dessa condição clínica tornou-se fundamental.[1]

A liberação inadequada de um paciente do serviço de emergência devido ao diagnóstico incorreto de uma síndrome isquêmica miocárdica aguda pode lhe trazer sérias conseqüências. A razão de risco de óbito para o paciente liberado com infarto agudo do miocárdio é de 1,9, e com angina instável é de 1,7.[2] Por outro lado, a admissão de pacientes desnecessariamente na unidade coronária para confirmação diagnóstica de isquemia miocárdica aguda eleva o custo do atendimento, sem benefícios concretos. Entre 1,5 milhão de pacientes admitidos em unidades coronárias anualmente nos Estados Unidos, cerca de 30% têm o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio confirmado, e 50% a 60% recebem o diagnóstico de síndrome coronária aguda, angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.[3]

O melhor desempenho no atendimento de emergência com a disseminação do conceito da unidade de dor torácica, com a adoção e a elaboração de protocolos de atendimento, treinamento de equipe multiprofissional, integrando os diferentes métodos diagnósticos e implementando a terapêutica adequada, tem levado a experiências muito edificantes, com melhor qualidade

do tratamento e conseqüente redução da morbidade, da mortalidade e dos custos.[4,5]

Fatores predisponentes ou desencadeantes

Pelo menos cerca de 50% dos pacientes com manifestações clínicas compatíveis com infarto agudo do miocárdio apresentam um fator desencadeante ou relatam sintomas que permitem suspeitar desse quadro. Entre estes, incluem-se: exercícios extenuantes em indivíduo não habituado a realizá-los, estresse emocional, aumento súbito de consumo de oxigênio pelo miocárdio na presença de obstrução coronária grave, que podem ser o determinante do infarto agudo.[6]

Outras situações clínicas podem ser relacionadas como desencadeantes de um infarto em portador de doença coronária grave: quadros anginosos instáveis no intra ou pós-operatório de cirurgia não-cardíaca, redução acentuada da perfusão coronária nos quadros de choque com hipovolemia extrema, demanda miocárdica excessiva de oxigênio secundária a estenose aórtica, febre, taquicardia, hipoxemia extrema, tromboembolismo pulmonar, hipoglicemia, ação de medicamentos como os vasoconstritores ou de drogas ilícitas como a cocaína.[7]

Anamnese

A principal manifestação clínica de um episódio isquêmico miocárdico agudo é a dor torácica ou precordial, de intensidade variável, mas em pacientes com infarto agudo do miocárdio geralmente é intensa. Pode ser caracterizada como aperto, peso, constrição, ardência, queimação acentuada ou mesmo em facada, ocorre geralmente em repouso, mas às vezes é desencadeada durante esforço físico ou estresse, como já mencionado. Enquanto, na angina instável, os episódios de dor são repetitivos, geralmente duram menos de 20 min e cessam espontaneamente ou rapidamente com a utilização de nitrato sublingual, no infarto agudo do miocárdio, o episódio de dor é mais prolongado com duração de 20 minutos ou mais, podendo durar horas, geralmente acompanhado de sudorese, palidez, náuseas e vômitos.

O quadro clínico clássico de infarto agudo do miocárdio se caracteriza por dor retroesternal, com irradiação para membros superiores, geralmente do lado esquerdo, mandíbula, pescoço e/ou região dorsal. Muitas vezes, a irradiação para o braço esquerdo se caracteriza por dor ou formigamento no punho, na mão ou restrita à região ulnar e ao quinto dedo. Freqüentemente, a dor se localiza na região do epigástrio, irradiando-se para a face anterior do tórax, confundindo-se com manifestações clínicas de doenças do trato digestivo alto como dispepsia, gastrite, colecistopatias ou úlcera péptica. A presença de náuseas e vômitos em conseqüência da ativação vagal ou do reflexo de Bezold-Jarisch, em presença de infarto inferior, contribui ainda mais para a dificuldade diagnóstica.

Algumas vezes, a apresentação clínica é atípica, com ausência de sintomas ou presença de desconforto, peso ou mal-estar torácico indefinido, sudorese e fraqueza sem causa aparente. Essas formas de apresentação são freqüentes, sobretudo em idosos, diabéticos, mulheres e em portadores de insuficiência cardíaca. Foi demonstrado no estudo de Framinghan que 26% dos casos de infarto agudo do miocárdio no homem e 30% nas mulheres não foram reconhecidos pelos pacientes, fenômeno conhecido como infarto silencioso.[8] Vale lembrar que algumas condições clínicas como confusão mental, dispnéia, edema agudo do pulmão, síncope, parada cardiorrespiratória, tromboembolismo arterial cerebral ou periférico podem ter o infarto agudo do miocárdio como substrato patológico mesmo na ausência de precordialgia.[7]

Antecedentes e fatores de risco

Os antecedentes pessoais e familiares, assim como o levantamento completo para a presença de fatores de risco para doença aterosclerótica podem contribuir para a valorização da dor torácica como manifestação de isquemia miocárdica na avaliação inicial. O diabete e a história de doença coronária prévia particularmente reforçam a possibilidade diagnóstica de evento isquêmico miocárdico agudo, como também o uso de medicações antiisquêmicas prévio.[3] É importante enfatizar que a presença de fatores de risco por si só possui pouco poder para discriminar a origem da dor torácica e permitir um diagnóstico diferencial. No estudo de Jayes et al.,[9] que avaliou a influência dos fatores de risco na síndrome coronária aguda com exceção do diabete e da história familiar de doença arterial coronária no homem, nenhum outro fator de risco aumentou significativamente a probabilidade de isquemia aguda. Diabete e história familiar aumentaram duas vezes o risco relativo de isquemia miocárdica aguda, enquanto o desconforto torácico, as alterações do segmento ST e de onda T no eletrocardiograma aumentaram o risco de evento agudo em doze, nove e cinco vezes, respectivamente; o que demonstra a importância da caracterização da precordialgia para um diagnóstico correto.

Exame físico

O exame físico inicial dirigido para os sistemas cardiovascular e neurológico, embora sumário, é fundamental antes de qualquer atitude terapêutica. Uma propedêutica mais detalhada vai auxiliar na detecção das repercussões hemodinâmicas do infarto agudo e no diagnóstico diferencial. A Tabela I resume os principais

focos de atenção na avaliação de admissão do paciente com suspeita de um infarto agudo do miocárdio.[10]

O paciente com infarto agudo do miocárdio geralmente evidencia fácies de dor, inquietação, apreensão, palidez, sudorese, extremidades frias, náuseas e vômitos. Essas manifestações clínicas melhoram com o desaparecimento da dor em razão da redução da hiperestimulação simpática.

Dependendo do grau de comprometimento da função ventricular esquerda, o paciente pode apresentar graus variáveis de desconforto respiratório e tosse procurando manter-se na melhor posição com o tórax elevado. Nos quadros mais graves de disfunção ventricular esquerda que evoluem com choque cardiogênico, o paciente apresenta-se pálido, com sudorese fria, extremidades cianóticas e com algum grau de perturbação do sensório.

A freqüência cardíaca geralmente estará elevada enquanto o paciente permanecer com dor e ansioso, melhorando após o tratamento inicial. A freqüência cardíaca muito baixa está associada à presença de uma bradiarritmia. A maioria dos pacientes apresenta extrasístoles na fase inicial e, algumas vezes, taquiarritmias.

A pressão arterial sistêmica pode estar normal, alta ou baixa. Mesmo o paciente normotenso pode apresentar níveis pressóricos elevados numa fase inicial, em decorrência da descarga adrenérgica devida a dor intensa, voltando aos níveis normais após receber os primeiros medicamentos. Um quadro de hipotensão pode significar evolução para choque cardiogênico em presença de áreas de necrose extensa ou pode ser transitório, associado à bradicardia no infarto de parede inferior por ativação do reflexo de Bezold-Jarisch.[7] A hipotensão e o baixo débito cardíaco na ausência de sinais de congestão pulmonar podem estar associados a infarto do ventrículo direito, hipovolemia ou uso de medicamentos opiáceos, vasodilatadores, β-bloqueadores ou estreptoquinase.[11]

A presença de estase jugular pode estar associada à insuficiência cardíaca ou ao choque cardiogênico na vigência de hipotensão e hipoperfusão periférica. Uma importante estase jugular sem estertores pulmonares no infarto de parede inferior sugere insuficiência de ventrículo direito secundária a isquemia ou necrose. A avaliação dos pulsos carotídeos e periféricos, se presentes e simétricos, assim como a intensidade dos mesmos, é fundamental para o diagnóstico diferencial com a dissecção aórtica aguda. Ainda na avaliação dos sinais vitais, o paciente pode estar com temperatura de 38 a 39 graus centígrados nas primeiras 24 ou 48 horas em conseqüência de manifestações sistêmicas da necrose miocárdica. A manutenção de um quadro febril após três ou quatro dias de evolução pode estar relacionada a um foco infeccioso.

A ausculta cardíaca pode rapidamente revelar a presença de bradi ou taquiarritmia. A presença da terceira bulha, ritmo de galope, é compatível com disfunção do ventrículo esquerdo, enquanto a quarta bulha significa

Tabela I. Principais focos de atenção no exame físico inicial do paciente com infarto agudo do miocárdio

1. Vias aéreas, respiração e circulação
2. Sinais vitais
3. Presença ou ausência de estase jugular
4. Ausculta pulmonar - estertores
5. Ausculta cardíaca - sopros, B3
6. Sinais sugestivos de acidente vascular cerebral
7. Presença, assimetria ou ausência de pulsos
8. Sinais de choque

redução da complacência ventricular relacionada ao episódio isquêmico. A ausculta de um sopro sistólico precordial indica a possibilidade de complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio, como a disfunção do músculo papilar e a ruptura do septo interventricular. Um sopro diastólico no foco aórtico permite suspeitar de dissecção aórtica aguda. Sinais de tamponamento cardíaco, como hipofonese de bulhas cardíacas, estase jugular importante e sinais de baixo débito, podem significar uma ruptura de parede livre do ventrículo esquerdo.

A ausculta pulmonar pode identificar a presença de estertores úmidos em bases, significando algum grau de estase pulmonar por insuficiência sistólica ou redução da complacência do ventrículo esquerdo. A presença de sibilos, tosse com secreção rósea ou mesmo hemoptise, além de terceira bulha cardíaca, é compatível com insuficiência ventricular esquerda com edema agudo de pulmão.

Após as primeiras horas, com o desaparecimento ou o alívio da dor, o exame físico pode ser absolutamente normal, principalmente na ausência de complicações do infarto. A pesquisa de uma desorientação cognitiva – perda de memória, disartria, afasia ou a detecção de um distúrbio motor ou sensitivo num exame neurológico básico – é de fundamental importância antes da administração de um agente fibrinolítico.[10]

Diagnóstico diferencial

Com as informações obtidas na história clínica e no exame físico, é possível suspeitar-se de alguns diagnósticos diferenciais do infarto agudo do miocárdio e orientar para a realização de exames subsidiários. Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes, destacam-se a dissecção aórtica aguda, suspeitando-se sempre que há assimetria de intensidade ou mesmo desaparecimento de pulsos periféricos; a pericardite ou a miopericardite, quando se constata um atrito pericárdico, o tromboembolismo pulmonar, em presença de dispnéia intensa e fatores de risco para essa doença, e os quadros digestivos altos como colecistite aguda, úlcera

gastroduodenal e o abdome agudo de diferentes causas, em que o exame clínico abdominal cuidadoso é de extrema importância.

Eletrocardiograma

Apesar de todos os avanços tecnológicos, o eletrocardiograma ainda é de fundamental importância no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Deve ser realizado em no máximo 10 minutos após a admissão do paciente e interpretado por médico experiente.[12,13] As alterações eletrocardiográficas compatíveis com infarto agudo do miocárdio em presença de quadro clínico típico são critérios suficientes para o diagnóstico e o início do tratamento de reperfusão miocárdica.

A elevação do segmento ST em presença de dor torácica identifica habitualmente e com alta probabilidade um infarto agudo do miocárdio,[3] o infradesnivelamento do segmento ST sugere um quadro de angina instável de alto risco ou infarto agudo do miocárdio sem elevação de ST.[14,15] O primeiro traçado eletrocardiográfico pode não ser diagnóstico em 20% a 40% dos casos, em razão de distúrbios de condução, como bloqueio de ramo esquerdo, infartos prévios, sobrecargas ventriculares, eventual atraso nas alterações eletrocardiográficas, ou ainda se o paciente for atendido tardiamente.

As alterações eletrocardiográficas começam a aparecer minutos após a oclusão da artéria coronária, ocorrendo ondas T apiculadas seguidas de supradesnivelamento do segmento ST, o que sugere isquemia miocárdica aguda. Se a oclusão arterial persiste, aparece a onda Q em um período de uma a doze horas cujo significado é de área eletricamente inativa secundária à necrose miocárdica.[16] O supradesnivelamento do segmento ST resolve em três a quinze dias em 95% dos infartos inferiores e em 40% dos infartos anteriores. A persistência do supradesnivelamento após duas semanas de evolução está relacionada a um pior prognóstico, a uma extensa área de necrose e, em 60% dos casos, à formação de aneurisma de ventrículo esquerdo[17] (Figura 1).

Diferentemente do que se acreditava no passado, a presença da onda Q no eletrocardiograma não é característica de infarto transmural. Da mesma forma, a ausência de onda Q não necessariamente significa infarto não-transmural. A onda Q pode estar ausente pela falta de sensibilidade do método em detectar áreas de necrose miocárdica em regiões silenciosas como a parede dorsal e lateral do ventrículo esquerdo.[18]

O grau de supradesnivelamento do segmento ST sugestivo de isquemia miocárdica foi redefinido recentemente. O supradesnivelamento do segmento ST novo em duas derivações contíguas ≥ 2 mm em homens, e ≥ 1,5 mm em mulheres, nas derivações V2 e V3, e ≥ 1 mm nas demais derivações, deve ser considerado isquemia miocárdica aguda.[19] Correlacionando as derivações comprometidas pela elevação do segmento ST com o ventrículo esquerdo, podemos inferir a parede acometida pelo infarto e também identificar a artéria coronária relacionada ao mesmo e o possível nível da oclusão arterial.[20] O valor prognóstico do supradesnivelamento do segmento ST está relacionado ao número de derivações envolvidas: quanto mais derivações forem acometidas, maior será a extensão da necrose e pior o prognóstico.[21] A Tabela II relaciona a localização do infarto no eletro-

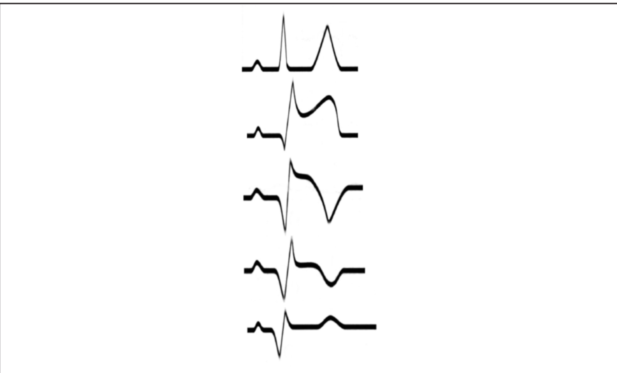


Figura 1. Evolução eletrocardiográfica típica de infarto com onda Q.

Tabela II. Localização do infarto agudo do miocárdio no eletrocardiograma, no ecocardiograma e relação com a coronária "culpada"

Local do IAM	Supra de ST	Local no ECO	Coronária
Anterior	V1-4	Apical e ântero-septal média	ADA
Anterior extenso	V1-6 (D1, AVL)	Apical e ântero-septal	ADA
Inferior	D2, D3, ACF	Inferior e dorsal	ACD ou ACx
Posterior	V7-8 e infra de ST na parede anterior	Posterior e/ou lateral	ACx ou ACD
Lateral alto	D1, AVL	Lateral e/ou dorsal	ACx
Ventrículo direito	DV3-5, V1	Posterior e lateral do VD	ACD

ADA: artéria descendente anterior; ACD: artéria coronária direita; ACx: artéria cincunflexa.

cardiograma com o ecocardiograma e a artéria coronária "culpada". As Figuras 2, 3 e 4 mostram as alterações eletrocardiográficas típicas de infarto agudo do miocárdio em paredes anterior, inferior e lateral, assim como as respectivas artérias responsáveis pelo infarto.

Naqueles que se apresentam com intervalo de tempo entre o início da dor e a chegada ao hospital superior a seis ou mesmo doze horas, a persistência de um expressivo desvio do segmento ST, especialmente se ainda acompanhado de dor, indica muito provavelmente que existe músculo cardíaco viável e a terapêutica de reperfusão coronária ainda pode ser útil. Ao contrário, a observação de uma onda Q de necrose que se supõe recente com supra de ST de pouca expressão em pacientes cuja dor já tem muitas horas com intensidade bem reduzida ou ausente sugere que a recanalização espontânea possa ter ocorrido ou uma grande necrose tenha se estabelecido. O tratamento de reperfusão nesses casos não vai trazer benefícios.

Os pacientes com elevação do segmento ST devem ser considerados de alto risco para óbito por arritmias malignas, insuficiência ventricular esquerda ou ruptura miocárdica. No estudo GUSTO–IIb,[14] que avaliou 12.142 pacientes com manifestações clínicas de isquemia miocárdica em repouso e suas alterações eletrocardiográficas com doze horas de evolução, 28% apresentavam supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 0,5 mm. Esse grupo evoluiu com a maior mortalidade (9,8%), em trinta dias de seguimento.

Um traçado normal pode não excluir o diagnóstico, mas relaciona-se freqüentemente com prognóstico mais favorável.[23-25] Nos pacientes que se apresentam com dor

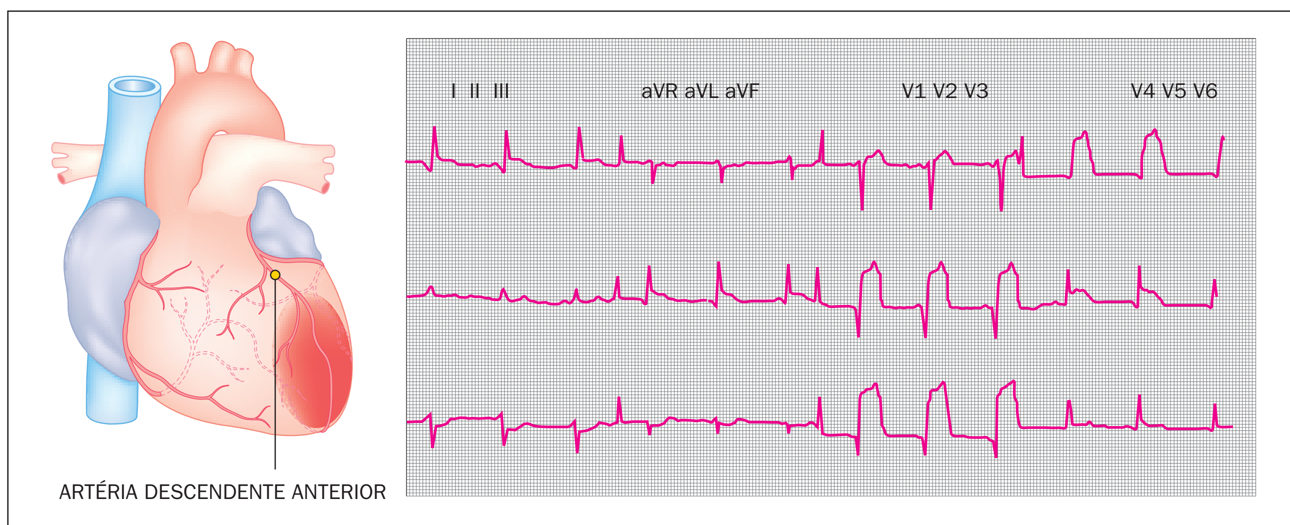


Figura 2. Infarto agudo do miocárdio de parede anterior. Indicação da artéria "culpada": descendente anterior.

Figura 3. Infarto agudo do miocárdio de parede inferior. Indicação da artéria "culpada": coronária direita.

Figura 4. Infarto agudo do miocárdio de parede lateral. Indicação da artéria "culpada": circunflexa.

precordial prolongada e eletrocardiograma normal ou não-diagnóstico, com alterações discretas do segmento ST-T, deve-se repetir o traçado em intervalos de 15 a 30 minutos ou na recorrência da dor durante o período de observação, para não perder o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, deixando-se de oferecer o melhor tratamento para esse paciente. Nessa situação, a monitorização contínua do segmento ST torna o método mais sensível e mais específico para o diagnóstico.[26,27]

Quando interpretado com critérios mais liberais para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, como alterações não-específicas de ST-T ou alterações preexistentes, a sensibilidade diagnóstica atinge 99% à custa de baixa especificidade - 23%, com valor preditivo positivo de 27% e negativo de 99%. Se interpretado com critérios mais restritos, alterações com maior probabilidade de infarto agudo, como supradesnivelamento do segmento ST e onda Q, a sensibilidade diminui para 61%, mas a especificidade alcança 95%, com valor preditivo positivo de 73% e negativo de 92%.[28] Rude et al.[29] demonstraram, numa análise de 3.697 pacientes, que o supradesnivelamento do segmento ST é encontrado em 85% dos portadores de infarto agudo do miocárdio e, quando associado à presença de onda Q, essa porcentagem atinge 94%. A obtenção de traçados seriados, com a análise criteriosa do segmento ST e da onda T e a realização de derivações adicionais como V_3R, V_4R, V_7 e V_8, pode aumentar a sensibilidade para 85% a 90%.

Algumas situações que não o infarto agudo do miocárdio podem apresentar as mesmas alterações eletrocardiográficas já descritas, como a repolarização precoce, pericardites, hipertrofia miocárdica ou infarto prévio, mesmo na ausência de um aneurisma ventricular esquerdo. A presença da onda Q no eletrocardiograma de admissão permite suspeitar de um substrato isquêmico para o quadro atual e pode significar a existência de um infarto do miocárdio prévio. No entanto, esse tipo de alteração pode estar presente no eletrocardiograma de indivíduos saudáveis ou ser secundário à hipertrofia miocárdica. Quando esse tipo de alteração aparece isoladamente, não identifica com segurança um infarto agudo do miocárdio preexistente, embora ocorra com maior freqüência entre aqueles que têm o diagnóstico de síndrome isquêmica miocárdica aguda confirmado. Assim, é importante lembrar que o eletrocardiograma deve ser considerado uma ferramenta complementar e nunca um substituto da história clínica e do exame físico para a avaliação da dor torácica no serviço de emergência.[30]

As alterações eletrocardiográficas nas diferentes derivações do eletrocardiograma permitem não só diagnosticar, como também localizar, o infarto agudo do miocárdio. No entanto, as doze derivações podem não detectar áreas pequenas de necrose. Infartos na localização dorsal ou lateral, secundários à oclusão da artéria circunflexa, podem não ser detectados pelas derivações usuais.[31]

No diagnóstico do infarto do ventrículo direito, é fundamental que se acrescentem as derivações V_3R, V_4R, V_7 e V_8 em razão da dificuldade diagnóstica; por isso, todo eletrocardiograma realizado em pacientes com infarto inferior deve conter as dezesseis derivações.[12] O supradesnivelamento de ST em V_3R e V_4R diagnostica o infarto de ventrículo direito com sensibilidade de 100% e especificidade de 87%.[32] O supradesnivelamento de ST em V_3R e V_4R é transitório e raramente permanece por mais de doze horas de evolução do infarto. Outras alterações como o supradesnivelamento de ST em V1 a V3 reduzindo progressivamente, associado ao supradesnivelamento em D2, D3 e AVF, com o supradesnivelamento de ST em D3 maior do que em D2, contribuem para o diagnóstico de oclusão proximal de artéria coronária direita e infarto do ventrículo direito.[17]

A realização de derivações adicionais aumenta a sensibilidade diagnóstica do eletrocardiograma e deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de isquemia miocárdica.

As derivações posteriores V_7 e V_8 melhoram a sensibilidade diagnóstica para a detecção dos infartos que comprometem a parede posterior do ventrículo esquerdo. Essa contribuição é particularmente importante no esclarecimento diagnóstico na presença de infradesnivelamento do segmento ST na parede ântero-septal (V_1 a V_4), associado à onda T de alta amplitude, que sugere uma síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de ST em parede anterior do ventrículo esquerdo. A utilização adequada do eletrocardiograma nessa situação é fundamental, possibilitando o tratamento desses pacientes, com terapia de reperfusão.[33]

Asfour et al.,[34] analisando a presença do infradesnivelamento do segmento ST de maior magnitude em V_1 a V_3 em relação àqueles que apresentavam essa mesma alteração em outras derivações, ou mesmo aqueles que não as apresentavam, sugeriram que essa alteração é compatível com infartos de maior extensão localizados na região dorsal do ventrículo esquerdo (Figura 5).

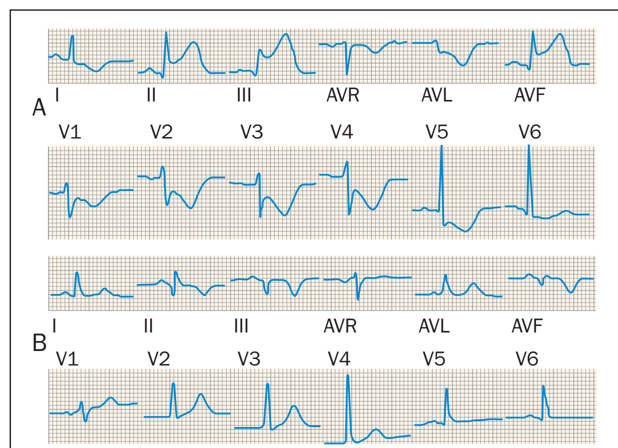


Figura 5. A: ECG de infarto agudo do miocárdio em parede inferior (supradesnível de segmento ST em DII, DIII e aVF) com imagem em espelho (infradesnível de ST) nas derivações precordiais, caracterizando extensão para a parede dorsal. B: ECG de evolução mostrando ondas Q e inversão de T na região inferior e ondas R elevadas com aumento de amplitude de ondas T nas precordiais.

Distúrbios de condução de ramo

A presença de bloqueio de ramo direito no eletrocardiograma de admissão, no paciente com manifestações clínicas características, não parece trazer maiores dificuldades para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, mas está relacionada a um infarto de pior prognóstico e, quando for recente, com oclusão proximal da artéria descendente anterior.[20]

Em presença de bloqueio de ramo esquerdo ou na vigência de marca-passo estimulando o ventrículo direito, o diagnóstico é mais limitado, pois as alterações do segmento ST-T já existentes prejudicam o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.

Sgarbossa et al.,[35] em 1996, estabeleceram um algoritmo com base em três critérios para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio na vigência de bloqueio completo de ramo esquerdo, que apresentam alta especificidade (90%) e baixa sensibilidade (50%) (Tabela III). Esses critérios foram posteriormente validados em estudo de Sokolove et al.,[36] demonstrando concordância diagnóstica entre os cardiologistas e os emergencistas.

A Figura 6 mostra eletrocardiograma de paciente com infarto agudo do miocárdio de paredes anterior e lateral associado a bloqueio de ramo esquerdo.

Vale ressaltar que o aparecimento de bloqueio completo de ramo esquerdo novo associado à precordialgia típica e prolongada deve ser considerado infarto agudo do miocárdio, portanto, com total indicação de terapia de reperfusão.[37] Essa forma de apresentação eletrocardiográfica tem sido apontada como uma das principais causas de retardo ou mesmo de não-realização desse tratamento. A angioplastia coronária percutânea tem sido recomendada como preferencial nesses casos.[10]

Papel do eletrocardiograma no diagnóstico de reperfusão

O sucesso do tratamento de reperfusão no infarto agudo do miocárdio, não só no restabelecimento do

Tabela III. Algoritmo para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) na vigência de bloqueio de ramo esquerdo[22,23]

Alterações no segmento ST (no ponto J)	Nº de pontos
Supradesnivelamento de ST > 1 mm V_5 e V_6 em concordância com QRS/T	5
Infradesnivelamento de ST > 1 mm em V_1, V_2 e V_3 em concordância com QRS/T	3
Supradesnivelamento de ST > 5 mm em V_1, V_2 < V_3 em discordância com QRS/T	2

Obs.: três pontos apresentam especificidade de 90% para o diagnóstico de IAM e 2 pontos, especificidade de 80%.

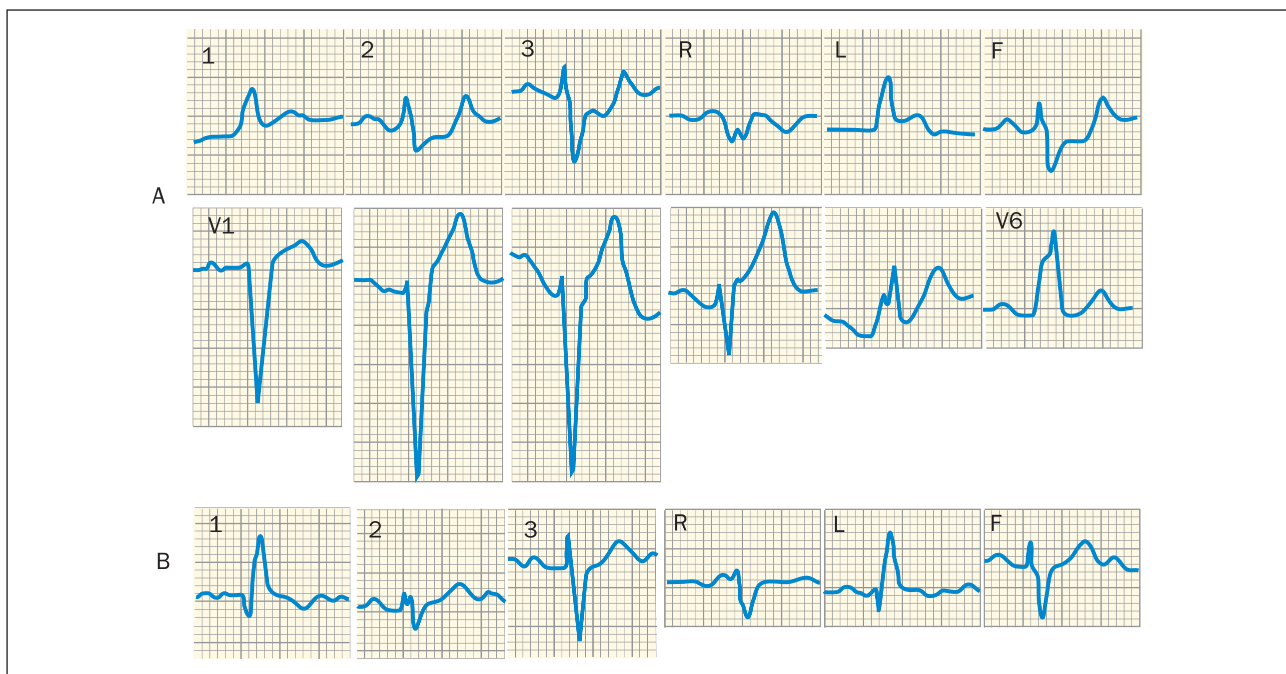


Figura 6. Eletrocardiograma de paciente com infarto agudo do miocárdio de parede anterior e lateral, associado a bloqueio completo de ramo esquerdo. Em A, notam-se as importantes alterações de ST que não podem ser atribuídas apenas ao distúrbio de condução. Em B, a evolução para onda Q em D1 e AVL.

fluxo sangüíneo na coronária epicárdica, como também na microcirculação, é um forte determinante de melhor prognóstico tanto no curto prazo, trinta dias, como após um ano. A normalização do supradesnivelamento de ST é um excelente indicador da perfusão tecidual restabelecida após terapia de reperfusão.[39]

A ausência de regressão do supradesnivelamento de ST após 90 min da infusão do fibrinolítico orienta para a realização de angioplastia coronária percutânea de resgate. Já a regressão de 70% do supradesnivelamento de ST na derivação em que a elevação foi máxima revela uma perspectiva de boa evolução clínica.[40] Também a inversão precoce das ondas T nos traçados eletrocardiográficos evolutivos nas primeiras 4 horas de evolução indica, com grande probabilidade, sucesso do tratamento de reperfusão.[41]

Avaliação prognóstica

Tanto a avaliação clínica como o eletrocardiograma de admissão permitem uma estratificação prognóstica já no atendimento inicial. Essa avaliação é importante, uma vez que a definição da estratégia terapêutica com maior ou menor complexidade depende das repercussões clínicas do infarto e do risco de óbito do paciente. Com base na ausculta pulmonar e cardíaca, há quase quatro décadas, Killip e Kimball propuseram uma classificação prognóstica dos pacientes com infarto agudo do miocárdio cujo valor foi revalidado na era da reperfusão (Tabela IV).[42]

Com base na detecção de fatores preditivos independentes de mortalidade em trinta dias de seguimento, em uma população de aproximadamente quinze mil portadores de infarto com supradesnivelamento de ST submetidos a fibrinólise do estudo TIMI II, foi elaborado um escore (TIMI Risk Score) para avaliação prognóstica rápida à beira do leito. Na Tabela V, encontram-se as variáveis marcadoras independentes de mortalidade aos trinta dias, com a respectiva pontuação, e, na Figura 7, a probabilidade de morte aos trinta dias de acordo com o número de pontos obtidos no escore. Observa-se que o risco de morte aos trinta dias entre aqueles com escore acima de oito é quarenta vezes maior do que entre os que têm escore zero; constatou-se concordância excelente entre o escore de risco avaliado e as taxas de mortalidade observadas.[43]

Exames laboratoriais

Marcadores de lesão miocárdica

A liberação do conteúdo intracelular dos miócitos para a circulação sangüínea é característica da lesão miocárdica. O aparecimento das diferentes proteínas na circulação sangüínea depende de vários fatores, incluindo o fluxo residual sangüíneo na área infartada, a drenagem linfática e o peso molecular das proteínas. O infarto agudo do miocárdio é caracterizado por um padrão previsível de liberação das proteínas cardíacas na circulação sangüínea.

Tabela IV. Mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio de acordo com a classificação de Killip e Kimball[42]

Classe (Killip e Kimball)	Ausculta pulmonar e cardíaca	Mortalidade hospitalar (%)
I	Sem estertores e sem B_3	6
II	Estertores até metade dos pulmões com ou sem B_3	17
III	Estertores até o ápice ou edema agudo do pulmão	38
IV	Choque cardiogênico	81

Tabela V. Fatores preditivos de morte aos trinta dias após IAM e respectiva pontuação

Fatores	Nº de pontos
Idade entre 65–74	2
Idade ≥ 75 anos	3
PA sistólica abaixo de 100 mmHg	3
Freqüência cardíaca acima de 100 bpm	2
Killip e Kimball II–IV	2
Supradesnivelamento de ST em parede anterior ou BCRE	1
História de diabete, hipertensão arterial ou angina	1
Peso abaixo de 67 kg	1
Início do tratamento além de 4 horas	1

Escore de risco = 0–14 pontos possíveis.
Fonte: Morrow.[43]

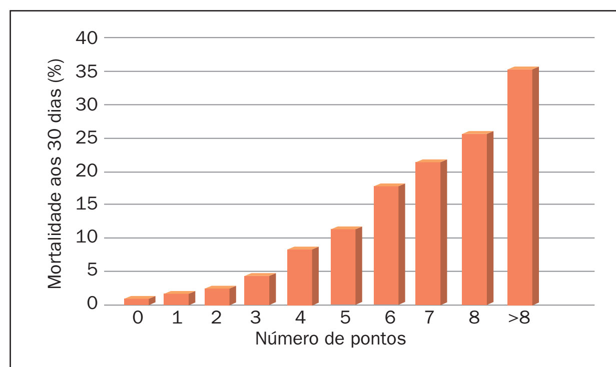


Figura 7. Risco de morte aos trinta dias em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a trombólise de acordo com "TIMI Risk Score".

A dosagem dos marcadores de lesão miocárdica em pacientes admitidos com quadro clínico característico e com supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma não é essencial para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Esses pacientes devem ser rapidamente encaminhados a uma técnica de reperfusão arterial coronária, quer seja mecânica ou química. Os marcadores de lesão miocárdica atualmente disponíveis começam a elevar-se na circulação sangüínea após o tempo ideal de reperfusão coronária, e não são essenciais para o diagnóstico do infarto.[44]

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com os marcadores de lesão miocárdica é confirmado somente quando eles estão elevados em presença de isquemia miocárdica associada, seja por quadro clínico, eletrocardiograma ou um método de imagem.[45]

Creatina cinase (CK total)

A creatina cinase (CK) encontrada na forma de dímero é uma importante enzima reguladora na produção e na utilização do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis.[46] Embora seja um indicador sensível de lesão muscular, não é específico para o diagnóstico de lesão miocárdica. Resultados anormais da atividade da CK podem ocorrer por problemas intrínsecos aos testes laboratoriais, a doenças associadas que diminuem o *clearance* de proteínas, à liberação de tecidos necróticos com níveis elevados da enzima, a lesões musculares periféricas agudas e crônicas e ao uso de certos medicamentos e de drogas ilícitas.

Eleva-se na circulação sangüínea entre 4 a 8 horas após o início dos sintomas, atinge o pico entre 14 e 18 horas e normaliza-se entre 48 e 72 horas. O critério diagnóstico de infarto agudo do miocárdio requer a elevação dos níveis de CK total duas vezes acima do valor máximo de referência, com elevação simultânea dos níveis de CK-MB. Devido a sua baixa especificidade, a medida da CK total para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio deve ser abandonada.[47]

CK-MB atividade e CK-MB massa

Os níveis de CK total do músculo cardíaco são compostos por aproximadamente 85% de CK-MM e 15% de CK-MB. A CK-MB atividade, com uma curva característica com elevação e normalização de seus níveis é o marcador-padrão da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico do IAM.[48] Eleva-se em 4 a 6 horas após o início dos sintomas, com pico em torno de 18 horas, e normaliza-se entre 48 e 72 horas. Apresenta sensibilidade diagnóstica de 93% após 12 horas do início dos sintomas, porém, é pouco sensível para o diagnóstico nas primeiras 6 horas de evolução.[49]

Eleva-se também em presença de outras cardiopatias; cirurgia cardíaca; na presença de lesões musculares periféricas; na presença de doença maligna; em lesões de próstata, língua e útero; e no uso de drogas ilícitas.

Segundo as novas diretrizes dos marcadores de lesão miocárdica, a medida de CK-MB atividade para diagnóstico de infarto agudo do miocárdico é classe III.[47] Nos países desenvolvidos, a medida de CK-MB atividade é feita pela dosagem da CK-MB massa.

A utilização de testes imunológicos que dosam a concentração protéica da CK-MB (CK-MB massa) melhora a sensibilidade clínica, a especificidade analítica e a rapidez na realização do exame e é, sem dúvida, a melhor técnica de dosagem da CK-MB atualmente. A CK-MB massa eleva-se entre 3 e 6 horas após o início dos sintomas, permitindo o diagnóstico de infarto uma hora mais precocemente do que a CK-MB atividade. Atinge o pico entre 16 e 24 horas e normaliza-se entre 48 e 72 horas.[50] Como a CK-MB normaliza-se em 48 a 72 horas, é o marcador de escolha para o diagnóstico de reinfarto atualmente.[47]

A CK-MB compromete uma fração mais baixa de CK total no músculo periférico em relação ao músculo cardíaco (3% *versus* 15%); desse modo, uma porcentagem maior ou igual a 2,5 para CK-MB massa e 5,0 para CK-MB atividade da CK-total distingue a lesão miocárdica da lesão muscular periférica. A adoção desse critério aumenta a especificidade diagnóstica para infarto do miocárdio em relação a lesões musculares periféricas.[51]

Mioglobina

Mioglobina é uma hemoproteína transportadora de oxigênio, citoplasmática, de baixo peso molecular (17,8 kda), encontrada em músculo esquelético e cardíaco. A contração e o relaxamento dos músculos estriados, em particular do músculo esquelético, causam a liberação contínua de mioglobina na circulação sangüínea, o que leva à sua detecção no soro de uma população de referência.

Seus valores de referência variam com idade, sexo e raça, sendo eliminada pelos rins, com uma vida média de 10 minutos. Liberada rapidamente pelo miocárdio necrótico, começa a elevar-se em torno de 2 horas após o início dos sintomas, com pico entre 6 e 9 horas e normalização entre 12 e 24 horas. Por causa de seu elevado valor preditivo negativo, que varia de 83% a 98%, é considerada excelente para excluir o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.[51] A confirmação diagnóstica de infarto com a utilização da mioglobina é limitada, necessitando sempre da dosagem concomitante de um marcador mais específico.[47]

Troponinas

As troponinas estão presentes nos filamentos finos dos músculos estriados, formando um complexo com três polipeptídeos; a troponina C (TnC), a troponina I (TnI) e a troponina T(TnT), envolvidas com o mecanismo de regulação do cálcio celular. As troponinas cardíacas (cTnI e cTnT) diferenciam-se das troponinas musculares periféricas por possuírem uma seqüência diferente de aminoácidos em suas moléculas em relação à dos músculos periféricos.[48]

Diretamente ligadas ao complexo contrátil celular, são praticamente indetectáveis na circulação sangüínea de indivíduos normais, mas cerca de 3% a 6% da fração da cTnI e de 4% a 8% da fração cTnT encontram-se no citoplasma celular.[51] Elevam-se entre 4 e 8 horas após o início dos sintomas; atingem o pico entre 36 e 72 horas, e normalizam-se entre 5 e 14 dias após o início dos sintomas. São específicas para diagnóstico de lesão miocárdica mas não para isquemia.[47]

Enquanto a CK-MB tem importante papel para diagnóstico de reinfarto, as troponinas, por manterem-se com níveis elevados por mais de uma semana, contribuem em muito para o diagnóstico tardio do infarto agudo do miocárdio.

Papel prognóstico dos marcadores de lesão miocárdica

Os marcadores de lesão miocárdica apresentam um valor prognóstico em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Stubbs et al.[52] avaliaram o valor prognóstico da troponina T na admissão de pacientes com supradesnivelamento do segmento ST. Esse estudo mostrou uma mortalidade de 9,4% *versus* 3,2% em trinta dias, e de 23,4% *versus* 6,4% em três anos de seguimento para os pacientes com troponina T maior ou igual a 0,2 ng/ml, em relação aos pacientes com troponina negativa. Esses resultados estavam relacionados a um menor índice de obtenção de fluxo TIMI-3 e a um infarto mais extenso nesses pacientes.

No estudo GUSTO IIA,[53] a presença de troponina T positiva na admissão associou-se a um pior prognóstico desses pacientes, com uma mortalidade em trinta dias de 11,8% *versus* 3,9% ($p < 0,001$), valor prognóstico superior ao do eletrocardiograma na regressão logística nesse estudo. Esses resultados foram confirmados posteriormente no estudo GUSTO III,[54] com 15,7% *versus* 6,2% de mortalidade em trinta dias para os pacientes admitidos com troponina T positiva em relação aos pacientes com troponina T negativa, independentemente da terapia fibrinolítica utilizada. Dois estudos que avaliaram a troponina de admissão em pacientes submetidos a angioplastia percutânea coronária primária demonstraram resultados semelhantes, com maior mortalidade a curto e a longo prazos nos pacientes com teste positivo na internação, em relação àqueles com teste negativo, bem como menor índice de sucesso angiográfico.[55,56] Vale salientar que um desses estudos foi realizado somente em pacientes com infarto inferior.[55]

Recentemente, a análise da razão do pico da CK total durante hospitalização/CK normal em 11.725 pacientes internados com síndrome coronária aguda do estudo GUSTO-IIb, no qual 3.976 pacientes apresentavam IAM com supradesnivelamento do segmento ST,

mostrou maior mortalidade e maior incidência de reinfarto em seis meses de seguimento nos pacientes que apresentavam valores superiores a um.[57]

Marcadores de lesão miocárdica e reperfusão coronária

Os marcadores de lesão miocárdica são úteis para o diagnóstico de reperfusão arterial coronária à beira do leito em pacientes submetidos a terapia fibrinolítica. Sua liberação pelo miocárdio lesado na circulação sangüínea depende da perfusão na área de infarto e a reperfusão arterial coronária causa uma elevação precoce e um nível mais elevado desses marcadores após o restabelecimento do fluxo arterial coronário.

A avaliação da reperfusão coronária pelo pico precoce da curva enzimática da CK total para avaliar o sucesso da terapia fibrinolítica está abandonada. Isso porque a confirmação diagnóstica do sucesso terapêutico só é obtida após 16 horas de monitorização, tempo que não permite adoção de uma medida de salvamento em caso de insucesso.[58] A razão da concentração da CK-MB dosada 60 a 90 minutos após o início da terapia fibrinolítica com os níveis medidos na admissão de 2,2 vezes em pacientes com infarto inferior e 2,5 vezes em pacientes com infarto anterior apresenta uma sensibilidade diagnóstica de reperfusão coronária de 85%, com uma especificidade de 100%.[59]

Para a mioglobina, o marcador de lesão miocárdica mais precoce, quando essa razão é de 4,6 vezes, a sensibilidade diagnóstica de reperfusão coronária é de 85% com uma especificidade de 100%. Para a troponina T, quando esta razão é maior do que 6,8, apresenta sensibilidade de 89% com especificidade de 83%.[59,60] Para a troponina I, devido à disponibilidade de diversos testes no mercado, não é possível determinar os valores dessa razão.

Além dos marcadores de lesão miocárdica, outros exames laboratoriais possuem implicações importantes no manuseio desses pacientes.

Glicemia

A fase aguda do infarto está associada ao aumento dos níveis de catecolaminas na circulação sangüínea e no miocárdio. Os níveis de insulina permanecem baixos e os níveis de cortisol e de glucagon se elevam, levando à diminuição da sensibilidade a insulina e à piora da utilização da glicose. Isso causa várias anormalidades e alterações no sistema cardiovascular. Pacientes não-diabéticos internados com níveis de glicose sangüínea elevados, submetidos a reperfusão miocárdica, evoluem com infarto agudo do miocárdio mais extenso e aumento da mortalidade tardia quando comparados aos pacientes admitidos com níveis normais.[61] O controle dos níveis elevados de glicemia no IAM de pacientes diabéticos e não-diabéticos, principalmente nos pacientes evoluindo com infarto agudo do miocárdio complicado, é essencial.[62,63]

Creatinina

Os níveis de creatinina devem ser monitorados, embora não sejam úteis para o tratamento agudo desses pacientes; dados atuais mostram que níveis elevados de creatinina na internação, piora da função renal durante hospitalização e insuficiência renal dialítica são marcadores de pior prognóstico, com maior mortalidade hospitalar.[64,65]

Hemograma

A elevação do número de leucócitos geralmente desenvolve-se em 2 horas de evolução do infarto, atinge o pico em 4 dias e retorna ao normal em 7 dias. O valor máximo varia de 12×10^3 a 15×10^3 mm^3.[66] Essa elevação está associada ao processo inflamatório que acompanha o infarto agudo do miocárdio, bem como à doença coronária aterosclerótica.

O nível da leucocitose em pacientes admitidos com IAM é maior na presença de infarto com supradesnivelamento do segmento ST do que em pacientes com infarto sem supradesnivelamento do segmento ST, e correlaciona-se com pior mortalidade após seis semanas e um ano de seguimento. Estudo que estratificou os níveis de leucócitos sangüíneos em quintis mostrou uma mortalidade precoce três vezes maior nesses pacientes, comparados aos pacientes de quintis mais baixo. A leucocitose está associada a uma maior mortalidade e morbidade nestes pacientes.[67]

Perfil lipídico

O perfil lipídico deve ser dosado durante as primeiras 24 horas de internação, pois seus valores permanecem nos valores basais ou próximos deles. A queda dos níveis de HDL após IAM é maior do que a do colesterol total. Assim, a razão do colesterol total/HDL colesterol não é útil para avaliar o risco nesses pacientes nas próximas oito semanas. Baseado nos níveis de LDL colesterol, deve-se iniciar o tratamento desses pacientes.[66]

Eletrólitos

Os níveis de sódio e potássio devem ser monitorados, principalmente em pacientes que apresentam arritmias. Níveis séricos de potássio em torno de 4,5 mEq/l são ideais no manuseio desses pacientes. Especial atenção deve ser dada àqueles que estão fazendo uso de diuréticos.

Métodos de imagem

Além da inequívoca contribuição para descartar diagnósticos diferenciais que determinam mudanças

na estratégia terapêutica, os métodos de imagem podem ter importante participação no diagnóstico do infarto do miocárdio nas primeiras horas, na avaliação das repercussões anatômicas e funcionais da necrose miocárdica e na estratificação de risco.

Como qualquer outro exame subsidiário, a realização de um método de imagem não deve constituir obstáculo para o retardo da terapia de reperfusão no paciente que se apresenta com síndrome isquêmica aguda com supradesnivelamento de ST no eletrocardiograma.[10] No entanto, quando há suspeita de que o quadro clínico pode corresponder a uma dissecção aórtica, está plenamente justificada a realização de uma radiografia de tórax com equipamento portátil, à beira do leito, ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, tomografia computadorizada do tórax ou até mesmo ressonância nuclear magnética, para melhor esclarecer o diagnóstico antes da administração de um fibrinolítico. Em relação à ressonância nuclear magnética, é importante destacar seu papel na avaliação da viabilidade miocárdica pós-infarto.[68] Estudos experimentais e clínicos comprovam a propriedade desse exame na identificação de áreas de necrose ou fibrose miocárdica, distinguindo-as das regiões isquêmicas. O contraste paramagnético (gadolíneo) atinge as regiões necrosadas mais tardiamente e permanece nelas retido por mais tempo (realce tardio).

Na avaliação inicial, tanto a tomografia como a ressonância apresentam limitação importante pela necessidade de transporte do paciente para o local do exame, numa fase tão crítica do infarto.

Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica pode consistir em um excelente método de triagem em pacientes com dor precordial altamente suspeita, em que o eletrocardiograma não é diagnóstico. As alterações de motilidade segmentar ocorrem em segundos após a oclusão coronária. Deve ser lembrado que essas alterações podem significar quadros isquêmicos ou infartos prévios; no entanto, a ausência deles na vigência de um quadro agudo ajuda a afastar isquemia miocárdica e melhora a investigação de outras doenças, como pericardite, dissecção aórtica ou tromboembolismo pulmonar maciço. A avaliação da função ventricular esquerda pelo ecocardiograma apresenta boa correlação com a cineventriculografia com contraste e é extremamente útil para estabelecer o prognóstico do infarto.[7] Considera-se de alto risco pacientes com fração de ejeção abaixo de 35%. É um exame de grande importância quando o paciente apresenta quadro clínico de baixo débito ou na suspeita de complicação mecânica do infarto agudo, comunicação interventricular por ruptura do septo ou insuficiência mitral aguda.

A detecção de isquemia miocárdica induzida pelo estresse físico ou farmacológico (ecocardiograma de estresse) na avaliação prognóstica pós-infarto prediz efetivamente a recorrência de angina e de óbito, de forma adicional à simples avaliação da função ventricular em repouso. Um ecocardiograma de estresse negativo associado a função ventricular esquerda normal ou levemente deprimida tem excelente valor preditivo negativo para morte e infarto, porém um teste positivo em paciente com disfunção ventricular em repouso confere risco de morte em um ano superior a 10%.[69]

O ecocardiograma também pode ser utilizado para diferenciação de miocárdio viável (atordoado ou hibernado) daquele já com acentuada fibrose que não apresenta motilidade sob estímulo de baixas doses de dobutamina. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, é considerada recomendação classe I a realização do ecocardiograma na avaliação do infarto agudo do miocárdio nas seguintes condições:[70]

- avaliação da função ventricular quando ocorre insuficiência cardíaca congestiva na apresentação e de rotina na fase hospitalar;
- no diagnóstico diferencial com dissecção aórtica, pericardite ou TEP;
- na suspeita de complicações mecânicas.

Medicina nuclear

A cintilografia miocárdica de perfusão utilizando radiofármacos como tálio-201, sestamib ou tetrofosmim (particularmente os dois últimos), realizada em repouso ou sob estresse físico ou farmacológico, tem contribuído para o diagnóstico e a avaliação prognostica na doença coronária e especialmente no infarto agudo do miocárdio. A *single-photon computed tomography* (SPECT), que permite análise dos cortes tomográficos do coração, sincronizada com o eletrocardiograma permite avaliar a motilidade e o espessamento das paredes do ventrículo esquerdo, além do cálculo dos volumes ventriculares e da fração de ejeção.[71]

As principais indicações da cintilografia na avaliação do paciente nas primeiras doze horas do atendimento, segundo as Diretrizes da SBC,[70] são:

a) aplicação do radiofármaco em repouso, com realização de imagens imediatas durante a dor quando o eletrocardiograma é normal ou inespecífico, para melhor definição diagnóstica (classe IIa);

b) avaliação complementar, após o cateterismo cardíaco nos casos de dúvida, com vistas à eventual revascularização miocárdica (classe I).

c) antes da alta hospitalar nos pacientes que não foram submetidos a procedimento invasivo para estratificação de risco (classe I).

Vale ressaltar ainda a contribuição da cintilografia miocárdica com tálio-201 e a captação tardia para a avaliação da viabilidade miocárdica pós-infarto agudo do miocárdio.

Teste ergométrico

Nos pacientes estáveis após um infarto agudo do miocárdio, a principal utilidade clínica do teste ergométrico reside na determinação prognóstica, permitindo a avaliação do risco de novos eventos. É indicado nos pacientes que apresentam completa estabilização, tanto clínica como hemodinâmica; ausência de isquemia eletrocardiográfica ativa; ausência de sinais sugestivos de disfunção ventricular; e normalização dos marcadores de necrose miocárdica.

O teste deve ser realizado em ambiente hospitalar no sexto dia após o infarto (limitado por freqüência cardíaca); ou, preferencialmente, após duas a três semanas, quando deve ser limitado por sintomas. Quanto aos resultados, consideram-se como critérios de risco elevado carga máxima alcançada abaixo de 5 MET, resposta inadequada da pressão arterial sistólica, depressão de segmento ST em carga baixa e sinais de congestão pulmonar durante ou imediatamente após o exercício.

Pacientes com boa tolerância ao esforço e sem isquemia no teste ergométrico apresentam mortalidade anual abaixo de 1%.[72] Já aqueles com mal desempenho no teste de esforço ou com alterações isquêmicas constituem grupo de maior risco, devendo ser encaminhados para uma avaliação mais invasiva. A recomendação da SBC para teste ergométrico pós-infarto é classe I em pacientes estáveis, não submetidos a procedimento invasivo para estratificação de risco, e classe III para aqueles que evoluem com alterações eletrocardiográficas importantes ou complicações clínicas.[70]

A definição de infarto agudo do miocárdio

O consenso geral quanto à definição de infarto agudo do miocárdio, há muitos anos estabelecido e reconhecido pela Organização Mundial da Saúde, levava em conta os sintomas característicos de isquemia miocárdica, as alterações eletrocardiográficas típicas e a elevação dos níveis séricos das enzimas intracelulares.[48]

Com o desenvolvimento de marcadores séricos de necrose miocárdica mais sensíveis e específicos, como a troponina e a CK-MB massa, a partir do ano 2000 foi proposta uma redefinição desse conceito. Assim, European Society of Cardiology e American College of Cardiology passaram a definir infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnível de segmento ST com base na elevação e na redução dos marcadores de necrose miocárdica, preferencialmente a troponina ou a CK-MB massa, acompanhadas por pelo menos um dos seguintes critérios: sintomas compatíveis com isquemia, desenvolvimento de ondas Q patológicas ou alterações indicativas de sofrimento miocárdico, supra ou infradesnível de segmento ST no eletrocardiograma.[73]

Dada a importância do infarto do miocárdio como uma das manifestações clínicas da doença coronária que mais leva ao óbito na população, e ainda suas implicações psicológicas, legais e sociais, inclusive para delineamento de políticas de saúde, é fundamental que estejam claros os critérios clínicos, eletrocardiográficos, bioquímicos e de imagem, além das características patológicas para sua definição.

Em setembro de 2006, foram apresentados no European Congress of Cardiology as conclusões de uma força tarefa que reuniu especialistas de diferentes áreas (eletrocardiografistas, bioquímicos, especialistas em métodos de imagem, intervencionistas e pesquisadores clínicos) que estabelereceram os critérios para a definição de infarto agudo do miocárdio e de infarto do miocárdio prévio (Tabela VI). Essa força tarefa reuniu representantes da European Society of Cardiology, do American College of Cardiology, da American Heart Association, da Federação Mundial de Cardiologia e da Organização Mundial da Saúde.[19]

Tabela VI. Critérios para definição de infarto do miocárdio

Infarto agudo do miocárdio

Qualquer um dos critérios a seguir permite o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio:

1. Detecção de níveis elevados dos marcadores de necrose (preferencialmente troponina) acima do percentil 99 da curva normal, junto com pelo menos uma das evidências de isquemia miocárdica: sintomas isquêmicos; alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (alterações recentes de segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo novo); desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; e evidências em exames de imagem de novas perdas de miocárdio viável ou novas áreas de comprometimento de contração segmentar.
2. Morte súbita cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica acompanhada de recente elevação de segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo novo, ocorrendo antes da obtenção de amostras de sangue para dosagens de marcadores de necrose ou no período em que estes ainda não devem estar elevados.
3. Na angioplastia, pacientes com valores basais de troponina normais que apresentam valores elevados pós-procedimento, três vezes acima do percentil 99 na curva normal.
4. Na cirurgia de revascularização miocárdica, quando ocorre elevação dos marcadores de necrose em cinco vezes o percentil 99 na curva normal, além do aparecimento de novas ondas Q patológicas ou bloqueio de ramo esquerdo novo, documentação angiográfica de oclusão do enxerto ou da artéria nativa, ou ainda evidência em exame de imagem de nova perda de miocárdio viável.
5. Achados patológicos *post-mortem* de infarto agudo do miocárdio.

Infarto do miocárdio prévio

Um dos critérios a seguir:

1. Novas ondas Q patológicas, com ou sem sintomas.
2. Evidência em exame de imagem de uma região de perda de miocárdio viável que apresenta-se afilado e com alteração de contração na ausência de causa não-isquêmica.
3. Achados patológicos *post-mortem* de um infarto do miocárdio cicatrizado ou em cicatrização.

Resumo

O diagnóstico precoce do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST é fator de suma importância para utilização da melhor terapêutica. Uma anamnese adequada inclui a caracterização da dor torácica e a pesquisa de fatores de risco para a doença aterosclerótica coronária. O exame físico contribui fundamentalmente para a avaliação da repercussão clínica do infarto e para o seu diagnóstico diferencial.

O eletrocardiograma se constitui em ferramenta essencial, pois, realizado nos primeiros minutos do atendimento, permite o diagnóstico de infarto com supradesnivelamento de ST, direcionando a conduta para a terapêutica de reperfusão. Com os dados clínicos e eletrocardiográficos, tem-se condição de avaliar o prognóstico do infarto já no início, estabelecendo melhor estratégia terapêutica. As modernas técnicas laboratoriais possibilitam a detecção de marcadores de lesão miocárdica mais sensíveis e específicos que, embora não sejam determinantes para o tratamento do IAM com supradesnivelamento de ST, contribuem para o prognóstico e o diagnóstico de reperfusão.

Os métodos de imagem não devem retardar a terapia de reperfusão, mas são indispensáveis na dúvida diagnóstica. Particularmente, o ecocardiograma à beira do leito traz subsídios importantes para o diagnóstico do quadro isquêmico na vigência de dor, para a avaliação da função do ventrículo esquerdo e para a detecção de complicação mecânica quando suspeita.

Na avaliação prognóstica do infarto do miocárdio, destaca-se o papel do teste ergométrico e de métodos de imagem como a cintilografia miocárdica e o ecocardiograma.

Bibliografia

1. Timm TC, Ross R, Mc Kendall, et al. Left ventricular dysfunction and early cardiac events as a function of time to treatment with tPA: a report from TIMI II. Circ. 1991; 84: II-230.
2. Pope JH, Aufderheid TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute ischemia in the emergency department. N Eng J Med 2000; 342:1163-70.
3. Pope JH, Selker HP. Identifying acute cardiac ischemia in the emergency department. In: Cannon CP (ed.). Management of acute coronary syndromes. New Jersey: Humana Press, 1999; 111.
4. Graff LG, Dellara J, Ross MA, et al. Impact of the care of the Emergency Department Chest Pain Patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) Study. Am J Cardiol 1997; 80:573-78.
5. Bassan R, Gamarski R, Pimenta L, et al. Eficácia de uma estratégia diagnóstica para pacientes sem supradesnivelamento do segmento ST na sala de ermergência. Arq Bras Cadiol 2000; 74:405-11.
6. Singh JP, Muller JE. Triggers to acute coronary syndromes. In: Theroux P (ed.). Acute coronary syndromes: a companion to Baunwald's heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 108-18.
7. Antman EM, Braunwald E. ST Elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (ed.). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1141-65.
8. Kannel WB, Abbot RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 31:1144-7.
9. Jayes RL, Beshansky JR, D'Agostinho RB, et al. Do patient's coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. J Clin Epidemiol 1992; 45:621-6.
10. Antmann EM, et al. (Writing Commitee Members) ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004. http://www.acc.org e http://www.americanheart.org.
11. Stefanini E, Mitre N. Complicações hemodinâmicas das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Stefanini E (ed.). Cardiologia intensiva. São Paulo: Atheneu, 2002; 187-203.
12. American Heart Association Guideline for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005; 112:IV-1-IV-211.
13. Menow IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 275-83.
14. Savonitto S, Ardissimo D, Granger CD, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281:707-13.
15. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, et al. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM sub study thrombin inhibition in myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137:24-33.
16. Raitt MM, Maynard C, Wagner GS, et al. Appearance of abnormal Q waves early in the course of acute myocardial infarction: implications of efficacy of thrombolitic therapy. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1084-8.
17. Mills RM, Young E, Gorlin R, et al. Natural history of ST segment elevation after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1975; 35:609-14.
18. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJC, et al. Q- wave versus non-Q wave myocardial infarction. A meningless distinction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 576.
19. Thyngesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007; 50:2173-95.
20. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:933-40.
21. Stefanini E, Cartocci MM, Luna FB. O eletrocardiograma nas síndromes coronárias agudas. In: Timerman A, Feitosa GS (eds.). Síndromes coronárias agudas. São Paulo: Atheneu, 2003; 137.
22. Amino JGC. Fisiopatologia e manifestações clínicas da síndrome coronariana aguda. In: Bassan R (ed.). Síndrome coronariana aguda nas unidades de dor torácica. São Paulo: Atheneu, 2000; 53.
23. Behar S, Schor S, Kariv I, et al. Evaluation of electrocardiogram in emergency room as a decision-making tool. Chest 1977; 71-488-91.
24. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, et al. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low risk patients. Arch Intern Med 1985; 145:65-9.
25. Slater DK, Hiatky MA, Mark DB, et al. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. Am J Cardiol 1987; 60:766-70.
26. Jernberg T, Lindahl B, Wallentim L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1413-9.

27. Fesmire FM, Percy RF, Bardones JB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. Ann Emerg Med 1998; 31:3-11.
28. Selker HP, Zalinski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: executive summary of a National Heart Attack Alert Program Working. Group Report. Ann Emerg Med 1997; 29:1-12.
29. Rude RE, Poole WK, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J Cardiol 1983;52: 936-42.
30. Stefanini E. A avaliação da dor torácica na Unidade de Emergência. Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo 2001; 1:40-8.
31. Nestico PF, Hakki AH, Iskandrian AS, et al. Electrocardiographic diagnosis of porterior myocardial infarction revisited: a new approach using a multivariate discriminant analysis and thallium – 201 myocardial scintigraphy. J Electrocardiol 1986; 19:33-40.
32. Lopez-Sendom J, Coma-Canella I, Alcasena S, et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V5R, V1, V2 and V3. J Am Coll Cardiol 1985; 19:1273-9.
33. Effects of tissue plasminogen activator and comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis in myocardial ischemia. Circulation 1994; 89:1545-56.
34. Asfour W, Bell S, Amkieh AM, et al. The correlation between ST-segment depression on the final size of acute myocardial infarcts in patients with acute coronary syndromes. J Electrocardiol 2000; 33:61-3.
35. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded coronary arteries). Investigators. N Eng J Med 1996; 334:481-7.
36. Sokolove PE, Sgarbossa EB, Amsterdam EA, et al. Inter-observer agreement in the electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in patients with left bundle-branch block. Ann Emerg Med 2000; 36:556-71.
37. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343:311-22.
38. Schamroth L. The Electrocardiology of Coronary Artery Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1977:257.
39. Ito H, Maruyama Aiwakura K, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. Circ 1996; 93:223-8.
40. Schroder K, Wegscheider K, Zeymer U, et al. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358:1479-86.
41. Wehrens XH, Doevendans PA, Ophuis TJ, Wellens, HL. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J 2000; 139:430-36.
42. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two years experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457.
43. Morrow DA, et al. TIMI risk score for STEMI. Circulation 2000; 102:2031-7.
44. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348:771-5.
45. The Joint European Society Cardiology/American College of Cardiology Committe. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society Cardiology/American College of Cardiology Committee for thre redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959-69.
46. WU AHB. Creatine kinase, isoenzymes, and variants. In: WU AHB (ed.). Cardiac Markers. New Jersey: Human Press, 1998:113-25.
47. Morrow D, Cannon CP, Jesse Rl, et al. National Academy of Chemical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemistry marks in acute coronary syndromes. Circulation 115:356-75.
48. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnosis criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. Am Heart J 1984; 108:150-8.
49. Adams III, JE, Abendscchein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993; 88:750-63.
50. Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. Clin Chem Acta 1998; 272:23-31.
51. Adams III, JE. Clinical application of markers of cardiac injury: basic concepts and new considerations. Clin Chim Acta 1999; 284:127-34.
52. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, et al. The prognostic significance of admission Troponin T concentrations in myocardial infarction. Circulation 1996;94:1291-7.
53. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. N Engl J Med 1996; 31;335;1333-41.
54. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTO III Investigators. Global use of strategies to open occluded coronary arteries. Am J Cardiol 1999; 84:1281-6.
55. Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, et al. Risk stratification in patients with inferior acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role of admission troponin T. Circulation 2000; 102;2038-40.
56. Matetzky S, Sharir T, Domingo M. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. Circulation 2000; 102:1611-6.
57. Savonitto S, Granger CB, Ardissimo D, et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 39:22-9.
58. Gore JM, Roberts R , Ball SP. Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolitic therapy in AMI. AM J Cardiol 1989; 64:1-5.
59. Apple FS. Acute myocardial infarction and coronary reperfusion serum cardiac markers for the 1990s. Clin Chem 1992; 97:217-26.
60. Apple FS. Biochemical markers of thrombolytic success for the IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:60-6.
61. Timmer JR, Horst ICC van der, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non diabetic patients with myocardial infarction. Am Heart J 2004; 148:399-404.
62. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J AM Coll Cardiol 2003; 41:1-7.
63. Fimey SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. JAMA 2003; 290:2041-7.
64. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. Ann Intern Med 2002; 137:563-70.
65. Pimenta E, Ramos R, Gun C, et al. Is the renal function deterioration during the acute myocardial infarction an independent predictor of prognosis? Eur Heart J 2004; 25:513.
66. Antman EM, Braunwald E. Infarto agudo do miocárdio. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds.). Tratado de medicina cardiovascular. 6ª ed. São Paulo: Roca, 2003; v.2.
67. Madjid M, Awan I, Willerson JT, et al. Leukocyte count and coronary heart disease. Implications for risk assessment. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1945-56.

68. Pennel DJ, Sechtem UP, Higgins CD, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CM R): consensus panel report. Eur Heart J 2004; 25:1940-65.
69. Sicari R, Picano E, Landi P, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. J Am Coll Cardiol 1997; 29:254-60.
70. III Diretriz Sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. Arq Bras Cardiol 2004; 83(supl IV):1-86.
71. American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: instrumentation quality assurance and performance. J Nucl Cardiol 1996; 3:G5-10.
72. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronaryartery disease. Ann Intern Med 1987; 106(6):793-800.
73. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology Comimitee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21:1503-13.

Capítulo 10

Terapêutica Medicamentosa do Infarto Agudo do Miocárdio

José Carlos Nicolau
Lilia Nigro Maia
Maurício de Nassau Machado

Pontos-chave

- Os principais objetivos do tratamento do IAMCSST são aliviar os sintomas, reduzir o risco de morte e de complicações e limitar a extensão da lesão miocárdica.
- A primeira medida a ser tomada é a administração da primeira dose de ácido acetilsalicílico, antecedendo inclusive o eletrocardiograma.
- A morfina permanece como analgésico de escolha, porque além de promover alívio da dor, reduz a ansiedade e causa vasodilatação arterial, diminuindo a liberação de catecolaminas, reduzindo assim o consumo do oxigênio e da demanda metabólica.
- Após a ruptura da placa aterosclerótica, ocorre uma sucessão de eventos que culminam com a formação do trombo fibrinoplaquetário. Um dos principais mecanismos dessa cascata de eventos é a agregação das plaquetas, que pode ser inibida pelos antiagregantes plaquetários.
- Os nitratos provocam vasodilatação da circulação coronária e das colaterais, prevenindo o espasmo e aumentando a oferta de oxigênio para as áreas isquêmicas.
- Os β-bloqueadores são fortemente recomendados em todas as formas de doença arterial coronária, particularmente no IAMCSST.
- Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, iniciar o β-bloqueador após 48 horas de evolução.
- Após as medidas iniciais, os pacientes com supradesnível de ST, bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ou ritmo de marca-passo, deverão ser avaliados para possível procedimento de recanalização coronária: mecânica (ICP primária) ou química (fibrinolítico).
- De um modo geral, admite-se que a intervenção coronária percutânea (ICP) é superior ao fibrinolítico no tratamento do IAMCSST.
- A enoxaparina é superior à HNF como adjuvante a fibrinolíticos.
- Não há dúvidas de que a hiperglicemia piora o prognóstico de pacientes com IAM. Sugere-se um controle rigoroso dos níveis glicêmicos com insulina, já a partir da chegada do paciente ao hospital.
- A utilização de doses menores de AAS (75 a 162 mg) para tratamento a longo prazo têm a mesma eficácia na redução de eventos CV com menor incidência de sangramento do que doses maiores (162 a 325 mg).
- A hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode estar presente durante e após o IAMCSST independentemente da função ventricular. Essa hiperestimulação, a princípio, pode ser benéfica, mas quando mantida a longo prazo, promove aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, com redução do fluxo para o miocárdio isquêmico.
- Pacientes com disfunção ventricular pós-IAM e quadro clínico de insuficiência cardíaca ou diabete se beneficiam do bloqueio da aldosterona.

Introdução

No momento da admissão, todos os casos de dor torácica aguda sugestiva de isquemia miocárdica podem ser inicialmente denominados síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (SIMI),[3] que de acordo com os eletrocardiogramas iniciais, podem ser classificadas em:

- SIMI com supradesnível de segmento ST;
- SIMI sem supradesnível de segmento ST.

A partir da análise das curvas dos biomarcadores de necrose miocárdica, os pacientes serão definitivamente diagnosticados como portadores de:

- angina instável;
- infarto agudo do miocárdio (IAM), com ou sem supradesnível do segmento ST.

O enfoque deste capítulo é o tratamento do IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST).

Tratamento do IAM com supradesnível de ST no local do primeiro atendimento

Medidas iniciais

Os principais objetivos do tratamento do IAMCSST são aliviar os sintomas, reduzir o risco de morte e de complicações e limitar a extensão da lesão miocárdica (Quadro 1). Para isso, é fundamental que o paciente com suspeita de IAMCSST seja atendido o mais rapidamente possível quando da chegada ao hospital ou pronto-socorro.

A primeira medida a ser tomada é a administração da primeira dose de aspirina, antecedendo inclusive o eletrocardiograma (ver detalhes no texto sobre antiplaquetários).

Logo a seguir, deve ser feito um eletrocardiograma (preferível no máximo 10 minutos após admissão). Simultaneamente, o paciente deve receber oxigenoterapia, acesso venoso e monitorização eletrocardiográfica contínua.

A monitorização eletrocardiográfica contínua permite detectar distúrbios do ritmo cardíaco que podem levar a instabilidade hemodinâmica ou morte, tais como fibrilação atrial e arritmias ventriculares. Além disso, possibilita acompanhar as variações dos desvios no segmento ST, facilitando a identificação de isquemia miocárdica que necessite de intervenção invasiva urgente/emergente. Para obtenção do acesso venoso deve-se dar preferência ao membro superior esquerdo.

A administração de oxigênio é baseada em estudos experimentais que sugerem redução no tamanho do infarto com essa terapia.[4] Entretanto, apesar de ser uma prática consagrada em todo o mundo, não existem evidências definitivas de benefício na redução da morbimortalidade, a menos que haja hipoxemia, como nos casos de edema pulmonar agudo, grave disfunção ventricular ou instabilidade hemodinâmica.

Quadro 1. Medidas gerais realizadas no local do primeiro atendimento

- Realização do primeiro eletrocardiograma dentro de dez minutos.
- Monitorização eletrocardiográfica.
- Acesso venoso.
- Oxigênio de rotina em todos os pacientes nas primeiras três a seis horas.
- Oxigênio após seis horas: deve ser mantido somente nos casos de congestão pulmonar e saturação de O_2 (pela oximetria de pulso) abaixo de 90%.

Analgesia

O controle da dor torácica no paciente com IAMCSST (Quadro 2) é parte fundamental do tratamento, uma vez que a dor, principalmente quando intensa, exacerba a hiperatividade simpática presente nesses casos. A morfina permanece como analgésico de escolha nos casos de IAM, porque além de promover alívio da dor, reduz a ansiedade e causa vasodilatação arterial, diminuindo a liberação de catecolaminas, reduzindo assim o consumo do oxigênio e da demanda metabólica. Entretanto, observa-se em todo o mundo uma tendência à subutilização da morfina, em razão ao uso de baixas doses ou à opção por não fazer analgesia para ter o controle da dor como parâmetro de resposta à reperfusão coronária e aos medicamentos antiisquêmicos.

Quadro 2. Analgesia no local do primeiro atendimento

- Recomenda-se em todos os casos de IAMCSST o uso imediato de morfina logo após o diagnóstico, iniciando com pequenas doses (2 mg a 4 mg) por via intravenosa (IV), acrescentando 2 mg a 8 mg IV a cada cinco a quinze minutos, até a dose máxima de 25 mg a 30 mg.

Agentes antiplaquetários

Após a ruptura da placa aterosclerótica, ocorre uma sucessão de eventos que culminam com a formação do trombo fibrinoplaquetário, responsável pela oclusão da artéria coronária. Um dos principais mecanismos dessa cascata de eventos é a agregação das plaquetas, que pode ser total ou parcialmente inibida pelos antiagregantes plaquetários.

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) bloqueia a enzima cicloxigenase derivada do ácido araquidônico, causando imediata inibição de seus derivados, tromboxano A2 (vasoconstritor e pró-agregante) e prostaglandina (vasodilatador e anti-agregante plaquetário). Esse agente continua sendo o antiplaquetário de escolha em todas as formas de coronariopatias, por conta das sólidas evidências científicas que comprovam a sua eficácia, segurança e excelente relação custo-efetividade.[5] O uso precoce do AAS reduz o risco de morte em 23% (quando utilizado de forma isolada) e em 42% (quando utiliza-

do com fibrinolítico), além de reduzir de maneira significativa o risco de reoclusão coronária e eventos isquêmicos recorrentes (Quadro 3).[6,7]

Tienopiridínicos

Os derivados tienopiridínicos (ticlopidina e clopidogrel) dificultam a exposição do receptor GP IIb/IIIa na superfície das plaquetas, interferindo com sua ligação ao fibrinogênio, inibindo uma das vias da agregação plaquetária. Esses agentes só eram indicados no tratamento do IAMCSST como substitutos do AAS nos casos de intolerância a ele. Entretanto, apesar dos benefícios decorrentes do uso do AAS, os pacientes com IAMCSST continuavam apresentando risco considerável de eventos cardiovasculares. Isto motivou a realização de dois estudos, CLARITY[8] e COMMMIT,[9] que avaliaram a associação do clopidogrel ao tratamento convencional do IAMCSST, incluindo o AAS. O estudo CLARITY avaliou o clopidogrel na dose de ataque de 300 mg seguida de 75 mg diários em 3.491 pacientes de até 75 anos de idade e até 12 horas de evolução, submetidos à tratamento fibrinolítico. O grupo que recebeu clopidogrel apresentou redução de 36% do risco do objetivo composto de oclusão da artéria coronária "culpada", morte ou infarto do miocárdio ($p < 0{,}001$) no momento do estudo hemodinâmico (2 a 8 dias), e de 20% na incidência de eventos clínicos aos 30 dias de evolução ($p = 0{,}026$). O estudo COMMIT não impôs limite de idade, e incluiu 45.852 pacientes com até 24 horas de evolução, submetidos ou não à fibrinólise, randomizados para receber clopidogrel (75 mg diários sem dose de ataque) ou placebo. O objetivo principal do estudo foi alcançado, demonstrando-se redução de 9% no risco relativo de morte, reinfarto ou acidente vascular cerebral (AVC) a favor do grupo que utilizou clopidogrel ($p < 0{,}002$). De modo interessante, do ponto de vista de segurança, o clopidogrel, que foi utilizado durante a fase de hospitalização, apresentou incidência de sangramento similar àquela encontrada no grupo placebo. Nos dois estudos, os benefícios clínicos e angiográficos ocorreram quando o clopidogrel foi iniciado logo no começo do atendimento e simultaneamente à fibrinólise. Esses dados são posteriores à publicação das diretrizes mais recentes, e até o momento não existe recomendação formal para o uso do clopidogrel no IAMCSST. O Quadro 4 sumariza as prováveis recomendações para o uso do clopidogrel no tratamento do IAMCSST na opinião dos autores.

Agentes antiisquêmicos

Nitratos

Os nitratos são ésteres sintéticos que promovem vasodilatação arterial e principalmente venosa. Como conseqüência, promovem redução da pré e pós-carga, diminuindo o trabalho cardíaco e o consumo do oxigênio. Indiretamente, essas ações reduzem as pressões ventriculares e melhoram a função cardíaca. Além disso, esses fármacos provocam vasodilatação da circulação coronária e das colaterais, prevenindo o espasmo e aumentando a oferta de oxigênio para as áreas isquêmicas. A ação vasodilatadora do nitrato depende de grupos sulfidrila presentes na célula muscular lisa.[1]

Os dois maiores estudos que avaliaram os nitratos na era pós-fibrinolítica foram o *GISSI-3*[10] e o *ISIS-4*,[11] e nenhum deles conseguiu demonstrar redução da mortalidade. Sendo assim, não existe unanimidade quanto ao uso rotineiro de nitratos em pacientes com IAMCSST, sendo as suas principais indicações listadas nos Quadros 5 e 6.

As principais contra-indicações aos nitratos são: infarto com comprometimento de ventrículo direito, uso de sildenafil e derivados nas últimas 24 horas, hipotensão arterial e freqüência cardíaca inferior a 50 ou superior a 100 batimentos por minutos (bpm).[1]

Quadro 3. Uso do AAS no primeiro atendimento

- A Aspirina® deve ser a primeira medicação administrada a todos os pacientes com dor torácica sugestiva de isquemia miocárdica aguda, o mais precoce possível, antecedendo inclusive o eletrocardiograma.
- A primeira dose deve estar entre 162 mg e 325 mg, preferencialmente mastigada para facilitar sua absorção, exceto nos casos em que o paciente já fazia uso desse medicamento. No Brasil, recomenda-se que a primeira dose seja de 200 mg (dois comprimidos de 100mg, a formulação mais comumente encontrada no país).

Quadro 4. Doses e modo de utilização do clopidogrel no IAMCSST

- O clopidogrel deve ser utilizado de rotina, precocemente, na dose de 75 mg/dia, precedida de dose de ataque de 300 mg, sempre por via oral.
- Pacientes com idade superior a 75 anos não devem utilizar dose de ataque.

Quadro 5. Uso do nitrato sublingual no primeiro atendimento

- Logo após o primeiro eletrocardiograma, nos casos em que houver dor torácica isquêmica, deve ser administrado nitrato na formulação sublingual (dinitrato de isossorbida 5 mg, mononitrato de isossorbida 5 mg ou nitroglicerina 0,4 mg), desde que não haja contra-indicações.
- O objetivo do uso do nitrato sublingual é o de descartar a possibilidade de espasmo coronário e aliviar a dor torácica.
- Cinco a dez minutos após o nitrato, deve ser realizado um novo eletrocardiograma, para verificar se houve resolução ou manutenção do supradesnível ST.

β-bloqueadores

Os β-bloqueadores são fortemente recomendados em todas as formas de doença arterial coronária, em particular no IAMCSST. Eles agem reduzindo a freqüência cardíaca, a contratilidade miocárdica, o inotropismo e a pressão arterial, levando à diminuição do consumo de oxigênio no miocárdio, redução do tamanho do infarto, da freqüência de arritmias ventriculares e da incidência de reinfarto nos pacientes submetidos à terapia trombolítica (Quadros 7 e 8).[5]

Os estudos que avaliaram o uso dos β-bloqueadores em pacientes com IAMCSST na era pré-fibrinolítica somaram mais de 27 mil pacientes e demonstraram que esse agente levou à redução do risco relativo de morte, reinfarto, fibrilação ventricular e isquemia recorrente. Entretanto, os pacientes estudados eram de baixo risco e o intervalo de confiança da redução de mortalidade (14%) foi muito amplo (de 1% a 30%).[12]

Após o advento da fibrinólise, durante muito tempo não houve nenhum estudo com poder estatístico definitivo para analisar os efeitos dos β-bloqueadores no IAMCSST. Em 2005, foi publicado o *COMMIT*,[13] que incluiu 45.851 pacientes, com até 24 horas de evolução de IAMCSST. De modo similar às publicações mais antigas, esse estudo demonstrou que o uso precoce do metoprolol IV seguido de VO reduziu o risco de reinfarto e fibrilação ventricular (cinco casos para cada 1.000 pacientes tratados em cada objetivo). Entretanto, não demonstrou nenhum benefício do uso do β-bloqueador em relação à mortalidade global. Quando as causas atribuíveis de óbito foram avaliadas de forma separada, o grupo tratado com metoprolol apresentou importante redução de mortes por arritmias, mas com aumento significativo (29%, p = 0,0002) de óbitos por choque cardiogênico, em especial nas primeiras 24 a 48 horas, e nos subgrupos de pacientes hipotensos, taquicárdicos ou em Killip III.

Esses dados são posteriores à publicação das diretrizes de IAMCSST mais recentes, que recomendavam o uso rotineiro e precoce dos β-bloqueadores por via intravenosa seguido pela via oral.[1,2] As recomendações que se seguem espelham a opinião dos autores sobre o assunto.

Quadro 6. Uso do nitrato IV no primeiro atendimento

- Os nitratos disponíveis por via IV são a nitroglicerina e o mononitrato de isossorbida. Ambos são indicados nos casos em que houver persistência da dor torácica após a administração de três doses de nitrato sublingual ou, ainda, para controle da hipertensão arterial ou da congestão pulmonar.
- A nitroglicerina deve ser utilizada da seguinte forma: 1 frasco de 50 mg diluído em 250 mL de solução fisiológica 0,9% ou glicosada 5%, em frasco de vidro, em infusão IV contínua (iniciando com 10 mg/min), podendo ser aumentada em 10 mg/min a cada 5-10 minutos, até o alívio dos sintomas (hipotensão arterial e/ou taquicardia). O mononitrato de isossorbida deve ser diluído e utilizado em infusão IV contínua, sem necessidade de frasco de vidro na dose de 2,5 mg/kg/dia.

Quadro 7. Uso dos β-bloqueadores IV no primeiro atendimento

- A indicação do β-bloqueador IV deve ser feita caso a caso, pesando-se riscos e benefícios. Essa formulação deve ser restrita a pacientes estáveis, sem evidências de disfunção ventricular, com dor isquêmica persistente e/ou taquicardia não compensatória.
- Quando indicado, pode ser utilizado o metoprolol na dose inicial de 5 mg lentamente, podendo essa dose ser repetida a cada 5 a 10 minutos, até o total de 15 mg.

Quadro 8. Uso dos β-bloqueadores orais no primeiro atendimento

- O β-bloqueador oral deve ser iniciado de forma rotineira em pacientes sem contra-indicação e mantido indefinidamente, iniciando-se o tratamento com o paciente estável, em doses pequenas que devem ser aumentadas de maneira gradual até conseguir-se o efeito desejado.
- Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, iniciar o medicamento após 48 horas de evolução. Naqueles sem disfunção, iniciar imediatamente.
- Os β-bloqueadores orais mais utilizados são o propranolol (40 a 80 mg de 8/8 horas), o metoprolol (50 a 200 mg de 12/12 horas) e o atenolol (50 a 100 mg de 12/12 horas). As doses iniciais devem ser sempre menores, aumentadas gradativamente no sentido de se manter a freqüência cardíaca basal do paciente ao redor de 60 bpm.

Efeitos indesejáveis e contra-indicações dos β-bloqueadores

Os efeitos colaterais mais comuns dos β-bloqueadores são bradicardia excessiva, distúrbios da condução atrioventricular, hipotensão arterial e broncoespasmo. São contra-indicações ao seu uso: (1) história de doença pulmonar obstrutiva crônica importante e asma; (2) freqüência cardíaca < 60 bpm, principalmente no IAM de parede inferior; (3) disfunção ventricular grave (porém é uma forte indicação a introdução deste agente antes da alta hospitalar, após a estabilização do quadro); (4) bloqueio atrioventricular de 2? ou 3? graus; (5) pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda de 30 mmHg em relação ao nível basal.[5]

Tratamento do IAM com supradesnível de ST (Figura 1)

Métodos de recanalização coronária

Critérios de elegibilidade para recanalização coronária

Após as medidas iniciais, os pacientes com supradesnível de ST, bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ou

ritmo de marca-passo devem ser avaliados para possível procedimento de recanalização coronária: mecânica (ICP primária) ou química (fibrinolítico) (Quadro 9). Já está bem demonstrado que o rápido restabelecimento do fluxo sangüíneo pela artéria coronária ocluída é o principal determinante de resultados no IAMCSST a curto e longo prazo, independente do método de recanalização utilizado.[14,15] Sendo assim, é extremamente importante que todas as etapas do atendimento sejam iniciadas com a maior rapidez possível.

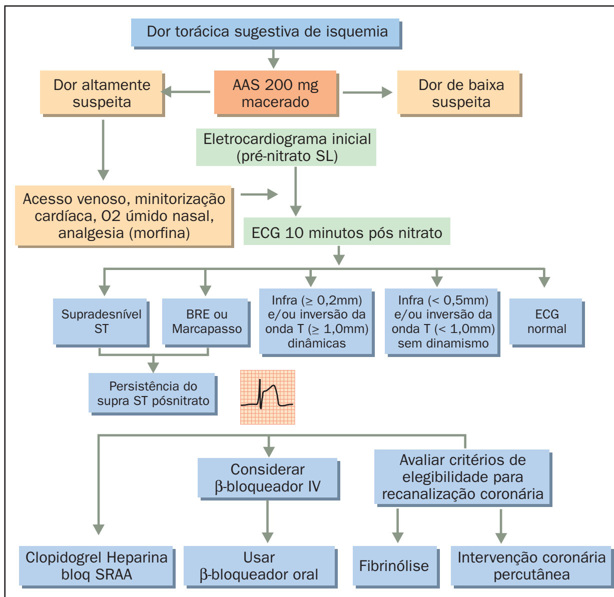


Figura 1. Medidas iniciais do tratamento do IAM com supradesnível de ST.

Quadro 9. Critérios de elegibilidade para recanalização coronária

- Os candidatos que comprovadamente se beneficiam de um procedimento de revascularização coronária são aqueles que apresentam dor sugestiva de isquemia miocárdica aguda com até doze horas de evolução, não responsiva ao nitrato sublingual. A dor já pode ter desaparecido no momento da avaliação.
- Do ponto de vista eletrocardiográfico, o paciente deve apresentar supradesnível do segmento ST em pelo menos duas derivações de uma mesma parede (supra ST > 2 mm de V1 a V3 e > 1 mm nas demais derivações) ou BRE presumivelmente novo.

Escolha do método de recanalização coronária

De modo geral, admite-se que a intervenção coronária percutânea (ICP) é superior ao fibrinolítico no tratamento do IAMCSST.[16] Vale destacar que essa superioridade ocorreu nas seguintes condições: (1) tempo decorrido entre a entrada no hospital e o início do procedimento (tempo porta-balão) de até 90 ± 30 minutos; (2) diferença entre o tempo necessário para realizar ICP primária e terapia fibrinolítica inferior a 60 minutos; (3) ICP realizada por hemodinamicista experiente em centro que realize um grande volume de procedimentos e que tenha cirurgia cardíaca de retaguarda. Além disso, nos casos em que o paciente é reperfundido com até 3 horas de evolução, a terapia fibrinolítica aparentemente é tão eficaz quanto a ICP primária, cuja superioridade é evidente nos casos de maior risco e maior tempo de evolução.[17,18] Sendo assim, a tendência atual é selecionar o método de recanalização levando em conta todos esses fatores (Quadro 10). Esta publicação levará em consideração apenas a terapêutica farmacológica (fibrinolíticos).

Fibrinolíticos

Os efeitos dos fibrinolíticos no tratamento do IAMCSST foram avaliados em ensaios clínicos de grande magnitude, envolvendo investigadores de todos os continentes, em um esforço conjunto único até então, no que viria a ser uma das formas de tratamento mais largamente investigada da história da medicina. Esses estudos demonstraram que a terapia fibrinolítica pre-

Quadro 10. Escolha entre as formas de recanalização coronária

Critérios a favor de fibrinolítico	Critérios a favor de ICP
• Início dos sintomas < 3 horas • Impossibilidade de realizar ICP: – Laboratório de hemodinâmica não disponível/ocupado – Dificuldade de acesso vascular • Atraso para realizar ICP: – Tempo porta-balão > 90 minutos – Tempo (porta-agulha) – (porta-balão) > 60 min – Tempo para transferência > 2 horas	• Início dos sintomas > 3 horas • Possibilidade de realizar ICP: – Hemodinâmica disponível – Sem dificuldade de acesso vascular • Sem atraso para realizar ICP: – Tempo porta-balão < 90 minutos – Tempo (porta-agulha) – (porta-balão) < 60 m – Tempo para transferência < 2 horas • Alto risco de eventos: – Classe de Killip ≥ 3 – Choque cardiogênico – Contra-indicação para fibrinolítico – Dúvidas no diagnóstico de IAM

ICP = intervenção coronária percutânea.

serva a função ventricular e promove redução da mortalidade e do tamanho do infarto, em particular nos casos de maior risco. A metanálise FTT,[19] incluindo todos os grandes estudos que testaram fibrinolíticos e envolvendo mais de 1.000 pacientes, demonstrou que à medida que se aumentava o tempo de evolução, reduziam-se os benefícios, que deixaram de ser observados após 12 horas do início dos sintomas.

O estudo GUSTO[20] demonstrou a superioridade do ativador do plasminogênio tecidual (rt-PA) em relação à estreptoquinase (EQ), embora o risco de acidente vascular cerebral (AVC) tenha sido maior em pacientes tratados com o rt-pA.

A EQ e o rt-PA têm várias limitações, principalmente relacionadas a dificuldades de administração. Por conta disso, alguns derivados do t-PA foram desenvolvidos, sendo hoje comercializados a reteplase (r-PA, não disponível em nosso meio) e a tenecteplase (TNK-TPA).

O TNK-TPA foi comparado ao t-PA no estudo de equivalência ASSENT-II,[21] que incluiu cerca de 17 mil pacientes com IAMCSST e demonstrou que o TNK-TPA é similar ao t-PA em termos de mortalidade, com menores incidências de hemorragia e necessidade de transfusão sangüínea. Talvez a maior vantagem desse agente na prática clínica resida na sua facilidade de administração (único *bolus*), o que diminui a chance de erros de dosagem e facilita a fibrinólise pré-hospitalar (Quadro 11). É importante recordar que, na escolha entre os diferentes fibrinolíticos, a disponibilidade e os custos devem ser considerados.

Principais efeitos indesejáveis dos fibrinolíticos

- Os fibrinolíticos estão associados com um pequeno (em termos absolutos), mas significativo excesso de 4 casos de AVC (principalmente hemorrágicos) a cada mil pacientes tratados no primeiro dia de evolução;
- pode ocorrer hipotensão arterial com a EQ, por causa de seu efeito vasodilatador;
- as complicações hemorrágicas em outros sítios que não o cerebral são relativamente comuns, embora na maioria dos casos seja de pequena monta;
- mesmo com a EQ,[1] a incidência de reações alérgicas é rara.

Antitrombóticos adjuntos aos fibrinolíticos

Heparina

A heparina convencional (heparina não fracionada), e seu derivado, a heparina de baixo peso molecular, são agentes anticoagulantes de ação imediata. Para exercer a sua ação, as duas formas de heparina ligam-se à antitrombina III formando um complexo heparina-antitrombina III, que irá promover a inativação de diversas proteínas da coagulação como trombina e fator Xa, entre outros.[5]

Quadro 11. Modo de utilização dos fibrinolíticos

EQ: dose total de 1.500.000 unidades diluída em 100 mL de soro fisiológico 0,9%, infundida IV, em 30 a 60 minutos.

rt-PA (forma acelerada): 15 mg em bolo, seguido de 0,75 mg/kg (máximo 50 mg) em 30 minutos e então 0,50 mg/kg (máximo 35 mg) em 60 minutos. A dose total não deve exceder 100 mg.

TNK-tPA: dose dada em único bolo IV:

30 mg se < 60 kg	45 mg se entre 80 kg e < 90 kg
35 mg se entre 60 kg e < 70 kg	50 mg se > 90 kg
40 mg se entre 70 kg e < 80 kg	

Quadro 12. Contra-indicações absolutas

- História prévia de qualquer hemorragia cerebral
- Lesão vascular cerebral conhecida
- Neoplasia intracraniana (primária ou metastática)
- História de AVC isquêmico < 3 meses (exceto os casos < 3 horas)
- Traumatismo craniano ou facial significativo < 3 meses
- Sangramento interno ativo (exceto menstruação)
- Suspeita de dissecção de aorta
- Doenças da coagulação
- Redução da expectativa de vida (coma, sepse, neoplasia)

AVC = acidente vascular cerebral.

Quadro 13. Contra-indicações relativas

- História de HA crônica grave e não controlada
- PAS > 180 / PAD > 11 mmHg apesar do alívio da dor
- AVC isquêmico > 3 meses e outras doenças cerebrais não citadas nas contra-indicações absolutas
- Uso de anticoagulantes dicumarínicos
- Trauma recente ou cirurgia de grande porte nas últimas 3 semanas
- Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 minutos)
- Punção vascular não compressível
- Sangramento interno recente (2 a 4 semanas)
- Úlcera péptica ativa
- (Para EQ) Uso prévio de EQ (> 5 dias) ou reação alérgica prévia
- Gravidez

HA = hipertensão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; AVC = acidente vascular cerebral; EQ = estreptoquinase.

Heparina não-fracionada

Os principais estudos que avaliaram a heparina não fracionada (HNF) são da era pré-fibrinolítica. Apesar de a heparina ser utilizada há muitos anos no tratamento do IAMSST, até hoje as suas indicações permanecem controversas (Quadros 14 e 15).

Dose e forma de administração: o uso de doses menores de HNF promove melhores resultados com menor risco de sangramento, conforme demonstrado em diversos estudos. As diretrizes de IAMCSST ameri-

cana, européia e brasileira recomendam o seguinte esquema terapêutico:

A HNF deve ser administrada por via IV na dose de 60 UI/kg em *bolus* (máximo de 4.000 UI), seguido da infusão contínua inicial de 12 UI/kg/hora (máximo de 1.000 UI/hora), com o objetivo de manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) entre 50 e 70 segundos (1,5 a 2 vezes o valor de referência).

- A dose da HNF em infusão contínua deverá ser ajustada no mínimo uma vez ao dia, com base nos resultados do TTPa.[1,2]
- Utilizando-se uma diluição padrão correspondente a 50 UI de heparina por ml (10.000 UI de heparina diluída em 200 mL de solução salina isotônica), pode-se corrigir a infusão baseada na Tabela I.

Quadro 14. Situações em que não existem discordâncias na indicação da HNF

- Procedimentos de revascularização miocárdica (ICP ou cirurgia de revascularização).
- Quando o fibrinolítico utilizado é específico (rt-PA, reteplase ou TNK-tPA), já que tais agentes têm curta duração, pouco efeito na coagulação sistêmica e os produtos formados pela quebra do trombo induzida pelo fibrinolítico podem ter efeito protrombótico.
- Quando o fibrinolítico utilizado é não específico (EQ), associa-se com a HNF ou com a heparina de baixo peso molecular apenas nos pacientes com alto risco para fenômenos tromboembólicos.

Quadro 15. Situação em que existem controvérsias sobre o uso da HNF

- Os fibrinolíticos não específicos (EQ) têm ação anticoagulante sistêmica por mais de 24 horas, tornando desnecessário o uso da heparina, a não ser nas situações em que o risco de embolia sistêmica seja elevado.[4] Por outro lado, a EQ pode exercer um efeito paradoxal pró-coagulante, levando alguns a defender o uso rotineiro da HNF nesta situação[4] (Classe IIb, Nível de evidência C).
- Os estudos que analisaram o uso de HNF associada à EQ têm resultados conflitantes: alguns não mostraram benefícios[22] enquanto outros mostraram pequena redução da mortalidade intra-hospitalar, que deixou de ser significativa aos trinta dias.[23] Um grande estudo mostrou que, em pacientes submetidos à EQ, a mortalidade é similar com a utilização da HNF de forma intravenosa ou subcutânea.[24]

Após o início da infusão, o TTPa deve ser avaliado no máximo de 4 a 6 horas. Atingindo-se a faixa terapêutica, sua dosagem passa a ser diária, devendo ser realizada uma nova dosagem sempre que houver qualquer alteração no quadro clínico (dor precordial, hipotensão, sangramento). Enquanto o paciente estiver em uso de heparina, o hematócrito, a hemoglobina, as plaquetas e a creatinina devem ser monitorados.[1,2]

Efeitos indesejáveis e contra-indicações: a hemorragia é o efeito indesejável mais comum da heparina, e o número de episódios hemorrágicos aumenta com a dose diária total. A trombocitopenia (contagem leucocitária < 100.000/Ul) ocorre em 1% a 5% dos pacientes, entre 7 a 14 dias após o início de terapia, é reversível após a suspensão da heparina e, em uma minoria de pacientes, associa-se a complicações trombóticas, que podem causar IAM, AVC ou implicar a necessidade de amputação de uma extremidade.[5]

Heparina de baixo peso molecular

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é obtida a partir da despolimerização química ou enzimática da heparina padrão em fragmentos com cerca de 1/3 do tamanho da molécula inicial. Apresenta perfil farmacológico mais estável, meia-vida mais longa e dispensa o controle com TTPa por causa de sua ação preferencial sobre o fator Xa, tendo efeito mais previsível e sustentado. Apresentam menor ligação às proteínas plasmáticas e menor incidência de plaquetopenia.[5]

As evidências científicas necessárias para que a HBPM pudesse ser utilizada no IAMCSST vieram do estudo EXTRACT-TIMI 25,[24] que comparou a enoxiparina, utilizada por 8 dias ou até a alta hospitalar, à HNF usada por pelo menos 48 horas em 20.506 pacientes com IAMCSS submetidos à fibrinólise. Foi demonstrada significativa redução do risco relativo do objetivo primário composto (morte ou infarto do miocárdio) a favor do grupo enoxiparina (9,9% *vs* 12%; RR 0,83; p < 0,0001). A dose de enoxiparina foi reduzida nos pacientes acima de 75 anos e nos casos de insuficiência renal, conseguindo-se com isso índices menores de sangramento do que os descritos em estudos anteriores, mas ainda assim significativamente maiores do que os

Tabela I. Ajuste de dose para heparina não fracionada

TTPa	Bolo	Suspender a heparina	Volume de infusão	Repetir TTPa
< 36 s	Repetir	Não	+ 2 mL/h	6 h
36 – 49 s	não	Não	+ 1 mL/h	6 h
50 – 70 s	não	Não	Mantido	Próxima manhã
71 – 80 s	não	Não	- 1 mL/h	Próxima manhã
81 – 100 s	não	30 min	- 2 mL/h	6 h
101 – 130 s	não	60 min	- 3 mL/h	6 h
> 130 s	não	60 min	- 6 mL/h	6 h

observados no grupo HNF. Não houve diferenças significativas em relação a hemorragias intracerebrais. Pelo fato de ter-se demonstrado clara redução de eventos a favor da enoxaparina, porém à custa de um aumento na incidência de sangramento, analisou-se o benefício líquido das duas terapêuticas (benefício e malefício na mesma equação). Tal análise, que era pré-especificada no estudo, demonstrou superioridade da enoxaparina em relação à HNF, com diminuição de 14% no risco de óbito, IAM não fatal e sangramento importante ($p < 0,0001$). A superioridade da enoxiparina sobre a HNF foi independente do fibrinolítico utilizado, conforme demonstrado em análise específica do estudo.[24]

Esses dados são posteriores à publicação das diretrizes mais recentes e até o momento não existe recomendação formal para o uso da heparina de baixo peso molecular no IAMCSST.

O Quadro 16 sumariza a opinião dos autores sobre o assunto.

Quadro 16. Doses e modo de utilização da HBPM no IAMCSST

- A enoxaparina é superior à HNF como adjuvante a fibrinolíticos.
- A enoxaparina deve ser utilizada, durante a internação hospitalar, na dose de 1 mg/kg SC a cada 12 horas, precedida de *bolus* IV de 30 mg.
- Nos pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, não deve ser feita dose de ataque, e a dose subcutânea deve ser reduzida para 0,75 mg/kg a cada 12 horas.
- No caso de o paciente apresentar *clearance* de creatinina estimado < 30, o *bolus* não deve ser feito, e a dose subcutânea deve ser reduzida para 1 mg/kg a cada 24 horas.

Fondaparinux

Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético com ação antitrombínica, que, para agir, liga-se seletivamente à antitrombina, promovendo uma rápida inibição do fator Xa. Sua vida média é mais longa que a da heparina não-fracionada e não necessita de controle de TTPa. O estudo OASIS 6[25] avaliou a sua utilização em 12.092 pacientes com IAMCSS com até 12 horas de evolução, randomizados para receber fondaparinux na dose de 2,5 mg uma vez ao dia por 8 dias ou mais, e o outro recebeu os cuidados usuais (HNF por 48 horas ou placebo quando ela não era indicada). O objetivo primário do estudo (morte ou reinfarto em 30 dias) foi reduzido de modo significativo de 11,2% para 9,7% no grupo fondaparinux, em relação ao grupo HNF ou placebo (redução absoluta de risco de 1,5%, IC 95% 0,4% a 2,6%, $p = 0,008$), à custa fundamentalmente da superioridade do fondaparinux em relação ao placebo. Pacientes submetidos à ICP primária não tiveram benefício com o fondaparinux e apresentaram aumento do risco de trombose de cateter. A incidência de sangramentos graves aos 9 dias foi similar nos grupos fondaparinux e HNF. O fondaparinux não é comercializado em nosso meio.

Controle glicêmico

Não há dúvidas de que a hiperglicemia piora o prognóstico de pacientes com IAM. A maioria dos estudos sobre o assunto levou em consideração níveis glicêmicos basais,[26] mas publicações recentes sugerem que o comportamento da glicemia durante a internação pode ser mais importante, do ponto de vista prognóstico, do que a própria glicemia basal.[27] Assim, sugere-se um controle rigoroso dos níveis glicêmicos com insulina, já a partir da chegada do paciente ao hospital.[28,29]

Tratamento na unidade coronária

Após as medidas iniciais visando alívio dos sintomas, estabilização de possíveis distúrbios hemodinâmicos e realização de recanalização coronária química ou mecânica (sempre que possível), o paciente com IAMCSST deve ser encaminhado à unidade coronária para dar continuidade ao tratamento. As medidas gerais para o manejo desses pacientes independem de o paciente ter sido submetido à ICP primária, terapia fibrinolítica ou tratamento convencional.

Medidas gerais

Logo após a admissão, deve ser feita uma avaliação geral do paciente, visando fundamentalmente a detecção de isquemia miocárdica e complicações hemodinâmicas, arrítmicas e mecânicas.

Medidas simples como o esclarecimento ao paciente sobre seu estado de saúde, a forma como será realizado o tratamento, a rotina da unidade, o objetivo dos equipamentos e o tempo habitual de permanência reduzem a ansiedade e a depressão e, comprovadamente, melhoram o prognóstico nesses casos.[1]

A monitorização eletrocardiográfica deverá ser mantida em todos os pacientes pelo período mínimo de 24 horas.[1,2]

A determinação da saturação do oxigênio pela oximetria de pulso é desejável, particularmente na presença de sinais/sintomas de insuficiência cardíaca/ ou instabilidade hemodinâmica.

A restrição das atividades físicas reduz a atividade simpática e o consumo do oxigênio, mas a imobilização é desnecessária por tempo prolongado. Repouso contínuo no leito deve ser feito durante as primeiras 12 a 24 horas de internação e, após esse prazo, estando o paciente estável, assintomático e sem infusão contínua de medicamentos (exceto HNF), deve permanecer sentado durante alguns períodos para evitar hipotensão ortostática no momento em que iniciar a deambulação. É permitido também o uso do banheiro e banho em chu-

veiro com auxílio em cadeira de rodas. A deambulação pode ser iniciada após a alta da unidade coronária.[1,2]

É desejável jejum nas primeiras horas de evolução, mas na ausência de complicações, a alimentação deve ser reintroduzida dentro de 6 a 12 horas. A dieta deve ser rica em frutas, vegetais e ácidos graxos omega-3 (1 grama/dia), com baixo teor de gordura saturada (< 30%) e carboidratos (< 50%).[30] Restrição ao consumo de sódio só é necessária nos casos de insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial.[2]

Antidepressivos e ansiolíticos podem ser usados de acordo com a necessidade do paciente.

O medicamento de escolha para analgesia nessa fase continua sendo o sulfato de morfina IV, nas mesmas doses já discutidas previamente.[1]

O período de internação na unidade coronária é o melhor momento para estimular mudanças de estilo de vida, como dieta, abandono do hábito de fumar, adoção de um programa de exercícios físicos regulares e medidas de combate ao estresse.

Tratamento medicamentoso (unidade coronária/fase hospitalar)

Antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Recentes estudos[31] comprovaram que a utilização de doses menores de AAS (75 a 162 mg) para tratamento a longo prazo tem a mesma eficácia na redução de eventos CV com menor incidência de sangramento do que doses maiores (162 a 325 mg) (Quadro 17).

Tienopiridínicos

Em pacientes com IAMCSST e hipersensibilidade ou com sintomas gastrointestinais importantes, o clopidogrel ou a ticlopidina poderão ser utilizados em substituição ao AAS. O clopidogrel tem menos efeitos adversos do que a ticlopidina, além de não necessitar de monitorização laboratorial. Esse agente aumenta o tempo de sangramento e deve ser suspenso pelo menos cinco dias antes de cirurgia eletiva. Raramente pode causar púrpura trombocitopênica trombótica.[5] O Quadro 18 sumariza as prováveis recomendações para o uso do clopidogrel associado ao AAS no IAMCSST na unidade coronária/fase hospitalar.

Prasugrel, um novo tienoperidínico, foi testado em relação ao clopidogrel no estudo TRITON,[32] recém-publicado, que incluiu 13.608 pacientes com SIMI com ou sem supradesnível do ST. Ao final do seguimento (mínimo 1 ano), o prasugrel mostrou-se mais eficaz do que o clopidogrel em relação à meta principal de óbito CV, (re)infarto ou AVC (*hazard-ratio* de 0,81; p < 0,001), às custas de um excesso de sangramento importante (*hazard-ratio*1,32; p = 0,03). O benefício líquido, incluindo óbito CV, (re)infarto, AVC e sangramento importante, também foi claramente favorável ao prasugrel (*hazard-ratio* 0,87; p = 0,004). Os benefícios obtidos foram similares nos pacientes com IAMCSST ou SIMI sem supradesnível de ST.

Heparinas (Quadro 19)

Tendo sido já previamente discutido o uso desses compostos, o Quadro 19 apresenta sugestões para o tempo de utilização destes durante a internação hospitalar.

Nitratos

O efeito colateral mais comum dos nitratos é a cefaléia, que em geral cede ou melhora em duas a três semanas, embora persista em alguns casos, obrigando eventualmente à suspensão do medicamento. Tonturas,

Quadro 17. Uso do AAS na unidade coronária/fase hospitalar

- O AAS deverá ser mantido por tempo indeterminado em uma dose entre 75 e 162 mg,[6,7] a menos que haja contra-indicação. A dose mais utilizada em nosso meio é a de 100 mg/dia.
- Este fármaco deve ser evitado nos casos de verdadeira hipersensibilidade, e seu uso deve ser cauteloso nas discrasias sangüíneas, na doença hepática grave, úlcera péptica ativa ou sangramento digestivo recente.[5]

Quadro 18. Uso de clopidogrel na unidade coronária/fase hospitalar

- O clopidogrel deve ser utilizado como rotina nos pacientes com IAMCSST, na dose de 75 mg, sempre por *via oral*.
- Este agente deve ser mantido durante todo o período de internação hospitalar.

Quadro 19. Uso das heparinas na unidade coronária/fase hospitalar

- A enoxaparina, utilizada como adjuvante ao fibrinolítico, deve ser mantida durante o período de internação hospitalar.
- A heparina não fracionada, como adjuvante ao fibrinolítico, deve ser utilizada por pelo menos 48 horas.

Quadro 20. Uso do nitrato na unidade coronária/fase hospitalar

- As indicações mais claras dos nitratos no IAMCSST são a isquemia miocárdica persistente e a insuficiência cardíaca. Nesses casos, durante as primeiras 24 a 48 horas o nitrato deve ser utilizado por via IV, e após este período, se indicado, pode também ser usado por via oral.

rubor facial, bradicardia paradoxal e meta-hemoglobinemia, podem também ocorrer.[5]

Tolerância

É a principal limitação ao uso contínuo do nitrato, seja por via IV ou VO. Admite-se que ocorre por conta da depleção dos radicais sulfidrilas nas células musculares lisas. Alguns dados sugerem que a interrupção do tratamento por algumas horas restabelece a resposta aos nitratos. Por conta disso, recomenda-se a terapêutica intermitente com períodos diários de pelo menos oito horas sem o medicamento. Nas formulações tradicionais de curta duração, a última dose deve ser administrada às 20 horas, e nas preparações de ação prolongada devem ser feitos intervalos assimétricos entre as doses. Os discos de nitroglicerina devem ser usados por no máximo 16 horas, e as preparações IV devem ser retiradas após um período máximo de 48 horas. Mesmo nos estados de tolerância, existe resposta ao nitrato sublingual ou ao aumento da dose IV, pois a rápida elevação do nível sérico supera a redução dos radicais sulfidrilas.[5]

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem o influxo de cálcio pela membrana celular, reduzindo a contratilidade tanto miocárdica quanto vascular, a velocidade de condução atrioventricular e a atividade do nó sinusal. Os diidropiridínicos (nifedipina e amlodipina) ocasionam mais vasodilatação arterial periférica, as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzodiazepínicos (diltiazem) exercem efeito cronotrópico negativo, o verapamil deprime a condução atrioventricular e o diltiazem exerce efeito similar, mas quantitativamente menor. Assim, os efeitos benéficos desses agentes devem-se à combinação de suas ações, diminuindo o consumo de oxigênio miocárdico, a pós-carga, a contratilidade e a freqüência cardíaca (exceto a nifedipina, que leva à taquicardia reflexa), associados ao aumento da oferta de oxigênio por meio do aumento do fluxo coronário pela vasodilatação coronária.[5] O papel dos bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento da doença arterial coronária tem sido controverso, com alguns estudos e metanálises sugerindo ausência de benefício ou mesmo malefício, particularmente com os diidropiridínicos de ação curta, como a nifedipina (Quadro 22).[33,34] Ao contrário, os antagonistas de cálcio redutores da freqüência cardíaca, como diltiazem e verapamil, diminuem o risco de eventos cardíacos após infarto do miocárdio na ausência de insuficiência cardíaca congestiva.[35,36]

As doses recomendadas para os diferentes agentes são: (1) nifedipina: 10 mg três vezes ao dia; (2) amlodipina: 5 a 10 mg ao dia; (3) diltiazem: 30 a 60 mg três a quatro vezes ao dia e (4) verapamil: 80 a 120 mg três vezes ao dia.

Os efeitos indesejáveis mais comumente causados pelos bloqueadores dos canais de cálcio, tais como rubor facial, cefaléia, tontura, palpitações e parestesias podem ocorrer com todos eles, mas são mais freqüentes com os diidropiridínicos, por conta da potente vasodilatação sistêmica, em especial com as preparações de ação rápida e curta. Já o edema maleolar também é mais comum com os diidropiridínicos, mas independe do tipo de preparação (ação rápida ou prolongada). Exacerbação da angina em pacientes com aterosclerose obstrutiva grave é a reação adversa mais importante dos diidropiridínicos de curta ação. Estes efeitos indesejáveis são provocados pela hipotensão significante, estimulação reflexa simpática e taquicardia causada por esses agentes, e podem ser prevenidos com a associação de β-bloqueadores. O uso isolado da nifedipina, sobretudo de curta ação, é contra-indicado. O diltiazem e o verapamil podem causar bradicardia excessiva e bloqueio atrioventricular, precipitar ou agravar insuficiência cardíaca, mas esses efeitos indesejáveis são relativamente raros. O efeito adverso mais comum do verapamil é obstipação intestinal. São contra-indicações ao uso desses compostos o bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus, freqüência cardíaca abaixo de 55 bpm e disfunção ventricular esquerda significativa.[5]

Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode estar presente durante e após o IAMCST independentemente da função ventricular. Esta hiperestimulação, a princípio, pode ser benéfica, mas quando mantida a longo prazo, promove aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, com redu-

Quadro 21. Uso do β-bloqueador na unidade coronária/fase hospitalar

- O β-bloqueador oral deve ser mantido durante todo o período de internação, e continuado após a alta hospitalar, pelo período mínimo de quatro anos, a menos que haja contra-indicação. A escolha do agente e as doses a serem utilizadas seguem as mesmas recomendações anteriormente descritas.

Quadro 22. Uso do antagonista do cálcio na unidade coronária/fase hospitalar

- Não há indicação para o uso rotineiro dos bloqueadores dos canais de cálcio no IAMCSST.
- Em pacientes com contra-indicação para o uso de β-bloqueadores e que apresentem isquemia persistente/recorrente ou freqüência cardíaca elevada, pode ser utilizado o diltiazem. No caso de edema pulmonar ou evidência de disfunção ventricular esquerda, e principalmente no uso a longo prazo, o diltiazem deve ser substituído pela amlodipina.

ção do fluxo para o miocárdio isquêmico. Essa cascata de eventos leva à redução da contratilidade e aumento progressivo das câmaras cardíacas, com piora gradativa da função ventricular e aumento da morbimortalidade.[37]

A hiperestimulação neuro-humoral pode ser bloqueada pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA), pelos bloqueadores dos receptores tipo I (AT1) da angiotensina II (bloqueadores AT1) e pelos antagonistas da aldosterona (espironolactona e eplerenone). O bloqueio do SRAA pode atenuar ou prevenir a remodelação ventricular, reduzir a incidência de insuficiência cardíaca, melhorar a capacidade funcional, reduzir sintomas, prevenir o reinfarto e aumentar a sobrevida.

Quadro 23. Uso do inibidor da ECA na unidade coronária/fase hospitalar

- Quando indicado, o tratamento com inibidores da ECA na fase aguda do IAMCSST deve ser iniciado precocemente (<24 h de evolução), logo após o término da terapia de reperfusão miocárdica (química ou mecânica).
- Os inibidores da ECA devem ser utilizados na fase aguda do IAMCSST em todos os pacientes com infarto de parede anterior, fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 40% ou congestão pulmonar, a menos que haja contra-indicação para o seu uso.
- Os inibidores da ECA podem ser utilizados na fase aguda do IAMCSST em todos os pacientes, a menos que haja contra-indicação para o seu uso.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os benefícios dos inibidores da ECA foram demonstrados em uma série de estudos clínicos randomizados que analisaram no conjunto mais de 100.000 pacientes.[10,11,38,39] Alguns desses estudos selecionaram pacientes com características indicativas de alto risco, tais como redução da fração de ejeção ventricular esquerda e/ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca.[38,39] A maioria iniciou o uso dos inibidores da ECA entre três e seis dias pós-IAM, e mantiveram o tratamento por dois a quatro anos. O número de vidas salvas por 1.000 pacientes tratados, durante o período de acompanhamento, variou entre 40 e 76. Outros estudos foram não seletivos, e nesses os inibidores da ECA foram introduzidos mais precocemente (≤ 24 h de evolução) e mantidos por um período mais curto, de quatro a seis semanas. Ficou demonstrado que o uso precoce dos inibidores da ECA por via oral foi seguro e efetivo, resultando a sua utilização em cinco vidas salvas por 1.000 pacientes tratados.[10,11] Embora exista uma série de diferenças farmacológicas entre os diferentes agentes, não existem estudos comparando esses agentes entre si, e todos os inibidores da ECA já testados em grandes estudos podem ser utilizados.

O tratamento com inibidor da ECA deve ser iniciado com uma pequena dose, ajustada a cada 24 horas, desde que a condição clínica do paciente permita. A dose deve ser aumentada até que se atinja a dose alvo ou a maior dose tolerada (Tabela II). É recomendável que se estabeleça como dose alvo a mesma que se mostrou efetiva nos grandes estudos.[1,2]

Os efeitos indesejáveis mais comuns dos inibidores da ECA são: (1) hipotensão arterial sintomática, principalmente com a primeira dose; (2) disfunção renal, sobretudo aumento discreto e transitório da creatinina sérica; (3) tosse seca e persistente, uma semana a 6 meses após o início da terapia, que desaparece até uma semana após a interrupção. Se a tosse for muito freqüente, é necessária a suspensão definitiva do fármaco; (4) angioedema é grave mas muito raro, (5) outros efeitos adversos são *rash* cutâneo, hipercalemia e redução ou perversão do apetite. As contra-indicações absolutas são estenose bilateral de artéria renal, gravidez e antecedente de angioedema com esse agente.[5]

Bloqueadores seletivos dos receptores AT1 da angiotensina II

Os inibidores da ECA não bloqueiam o SRAA por completo, porque vias alternativas de produção da angiotensina II, como as quimases cardíacas, podem restaurar parcialmente os níveis desse hormônio.[40] Os bloqueadores AT1 ocupam os receptores nos quais a

Tabela II. Doses dos inibidores da ECA testadas em grandes estudos

Estudo	IECA	Dose inicial	Dose-alvo
SAVE	Captopril	6,25 mg (1 dose) e 2 h após: 12,5 mg 2 × dia	50 mg 2 a 3 × dia
ISIS-4	Captopril	6,25 mg (1 dose) e 2 h após: 12,5 mg 2 × dia	50 mg 2 × dia
SOLVD	Enalapril	2,5 mg 2 × dia	10 mg 2 × dia
AIRE	Ramipril	2,5 mg 2 × dia	5 mg 2 × dia
GISSI-3	Lisinopril	5 mg 1 × dia	10 mg 1 × dia
TRACE	Tandolapril	1 mg 1 × dia	4 mg 1 × dia

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Quadro 24. Uso do bloqueador AT1 na unidade coronária/fase hospitalar

- No caso de contra-indicação aos inibidores da ECA, os bloqueadores AT1, fundamentalmente valsartan e candesartan, estão indicados em pacientes com IAMCSST que apresentem fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 40% e/ou sinais clínicos ou radiológicos de insuficiência cardíaca.

angiotensina II teria que se ligar para exercer sua ação, bloqueando toda sua produção, seja pela via clássica mediada pela ECA, seja pelas vias das quimases, promovendo um bloqueio mais efetivo do SRAA. Esses agentes são mais bem tolerados do que os inibidores da ECA, porque não causam aumento dos níveis de bradicinina.[1] O primeiro estudo que avaliou a utilização dos bloqueadores AT1 no IAM demonstrou que o losartan foi similar ao enalapril com relação à remodelação ventricular esquerda pós-infarto do miocárdio.[41] Dois grandes estudos avaliaram esse fármaco no IAM: um deles falhou em demonstrar que o losartan poderia ser superior *ou não inferior* ao captopril na redução do risco da mortalidade global, embora o losartan tenha sido significativamente melhor tolerado;[42] o outro estudo foi o VALIANT,[43] que incluiu 14.500 pacientes pós-IAM com evidências de insuficiência cardíaca e/ou disfunção ventricular esquerda. Três grupos foram comparados: monoterapia com captopril ou valsartan, ou a combinação de ambos, e ficou demonstrada a *não inferioridade* do valsartan em relação ao captopril na redução do risco da mortalidade global. Levando-se em conta que a segurança e eficácia dos inibidores da ECA foram comprovados de modo exaustivo pelos grandes estudos e na prática clínica, e que os bloqueadores AT1 não demonstraram nenhuma vantagem quando comparados a esses agentes, com exceção da tolerância, os inibidores da ECA permanecem como primeira opção no IAMCSST, ficando o valsartan como alternativa para os pacientes intolerantes a esses agentes.

Antagonistas da aldosterona

O estudo EPHESUS[44] demonstrou que pacientes com disfunção ventricular pós-IAM (fração de ejeção ≤ 40%) e quadro clínico de insuficiência cardíaca ou diabete se beneficiaram do bloqueio da aldosterona promovida pelo eplerenone, antagonista altamente seletivo, com baixa afinidade para receptores de progesterona e androgênio. Após acompanhamento médio de apenas 16 meses (o estudo foi suspenso antes do previsto por benefício), o eplerenone promoveu reduções significativas nas incidências de mortalidade por qualquer causa (15%, $p = 0{,}008$), morte súbita (21%, $p = 0{,}03$) e morte cardiovascular (17%, $p = 0{,}005$).

Mais recentemente, análises suplementares demonstraram que os benefícios antes descritos se manifestaram já nos primeiros 30 dias de evolução encontrando-se nesse período reduções nas incidências de 31% da mortalidade global ($p = 0{,}004$), 32% da morte cardíaca ($p = 0{,}003$) e 37% da morte súbita ($p = 0{,}05$).[45]

Quadro 25. Antagonistas da aldosterona na unidade coronária/fase hospitalar

- Recomenda-se o bloqueio da aldosterona para todo paciente pós IAMCSST que apresente fração de ejeção < 40% e insuficiência cardíaca e/ou diabete, e já esteja utilizando doses terapêuticas de um inibidor da ECA. A introdução do medicamento deve ser precoce durante a internação hospitalar.
- As contra-indicações para essa forma de tratamento são disfunção renal importante (creatinina > 2,5 mg/dL para homens e > 2,0 mg/dL para mulheres) e hiperpotassemia (potássio > 5,0 mEq/L).

Como o eplerenone não é comercializado no Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível em nosso meio é a espironolactona. Vale ressaltar que esse agente foi avaliado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica classe III e IV.[46] Esse agente deve ser utilizado na dose de 25 mg por dia. No caso da utilização do eplerenone, a dose pode chegar a 50 mg/dia.

Cuidados gerais e medicamentos na alta hospitalar

Antes da alta hospitalar, é recomendável que seja feita uma avaliação que tenha como objetivo: (1) estratificar o risco de futuros eventos CV; (2) determinar a função ventricular e a classe funcional do paciente; (3) estabelecer o risco de arritmias complexas e de morte súbita; (4) identificar fatores de risco e presença de comorbidades; (5) detectar presença de alterações emocionais tais como depressão, ansiedade e distúrbios do sono e (6) orientar e estimular mudanças no estilo de vida e prescrever medicamentos que visem eliminar, corrigir, atenuar ou controlar cada um dos problemas previamente identificados.

Prescrição de medicamentos na alta hospitalar

Amtiplaquetários

O AAS deverá ser mantido por tempo indeterminado, na dose de 100 mg/dia, a menos que haja contra-indicação.

Nos pacientes com contra-indicação ao AAS o mesmo deverá ser substituído pelo clopidogrel.

O clopidogrel deve ser associado à Aspirina® nos casos de ICP utilizando stent (convencional: uso por pelo menos trinta dias, e revestidos: uso por pelo menos um ano).

β-bloqueadores

Os β-bloqueadores orais deverão ser mantidos indefinidamente após a alta hospitalar.

Inibidores da ECA

Classicamente, os inibidores da ECA eram recomendados de forma indefinida apenas nos pacientes com disfunção ventricular esquerda. O estudo HOPE[47] demonstrou que o ramipril (dose alvo 10 mg/dia), testado contra placebo em 9.297 pacientes sem história de baixa fração de ejeção ou insuficiência cardíaca, acompanhados por 5 anos, reduziu de maneira significativa o risco de eventos CV. É importante salientar que essa população era de alto risco (> 55 anos com evidência de doença vascular ou diabete e pelo menos mais um dos fatores de risco tradicionais). Posteriormente, o estudo EUROPA[48] comprovou em 4 anos de seguimento o benefício do inibidor da ECA perindopril (8 mg) em 12.218 pacientes sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca e doença coronária documentada. Ao contrário do HOPE e EUROPA, o estudo PEACE[49] não conseguiu demonstrar benefícios com o uso do trandolapril (4 mg por 4 anos) em 8.290 pacientes com DAC estável sem insuficiência cardíaca. A inclusão de um número substancialmente menor de pacientes do que o recomendado pelo cálculo amostral (14.100 pacientes) associado ao baixo número de pacientes usando a dose alvo (57,8% em 3 anos) e ao perfil de menor risco da população analisada fez com que muitos autores questionassem a validade das conclusões do estudo.

Quadro 26. Inibidores da ECA

- **Devem ser usados** de forma indefinida nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, diabetes ou doença renal crônica.
- **Devem ser considerados** em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares (DAC, AVC e DAP).
- **Podem ser considerados** para populações de menor risco.

Bloqueadores AT1

No caso de contra-indicação aos inibidores da ECA, pode ser utilizado valsartan em pacientes com IAMCSST que apresentem fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 40% ou sinais clínicos ou radiológicos de insuficiência cardíaca.

Bloqueadores da aldosterona

Quando indicados, recomenda-se o uso desses agentes indefinidamente, a menos que haja contra-indicação.

As indicações e modo de utilização seguem as mesmas recomendações já descritas anteriormente.

Agentes hipolipemiantes

Alguns estudos sugerem benefícios com o controle agressivo dos níveis de LDL-colesterol após um evento coronário agudo. O estudo MIRACL[50] comparou atorvastatina 80 mg ao placebo por 16 semanas, demonstrando benefício com a estratégia agressiva, fundamentalmente à custa de redução da incidência de hospitalização por angina. O estudo PROVE-IT[51] comparou o uso de pravastatina na dose em geral utilizada (40 mg/dia) à atorvastatina em alta dose (80 mg/dia). Os níveis medianos de LDL-colesterol obtidos foram, respectivamente, 95 mg/dL e 62 mg/dL, demonstrando-se ao final do estudo diminuições significativas na incidência de eventos a favor do grupo atorvastatina. A fase Z do estudo A-to-Z[52] comparou estratégia precoce mais dose alta (sinvastatina 40 mg/dia por um mês desde o primeiro dia após evento coronário e o dobro da dose até o final do estudo) vs. estratégia tardia mais dose baixa (placebo 4 meses, seguido de sinvastatina 20 mg/dia). Nesse estudo, não houve diferenças entre os grupos nos primeiros 4 meses de evolução, mas ao final do seguimento, o grupo de controle agressivo mostrou benefícios evidentes. Acredita-se que esses benefícios se deveram fundamentalmente à intensa redução obtida nos níveis de LDL. Por conta disso, e apesar das diversas correntes de opinião sobre o assunto na literatura, a recomendação atual é a de se manter, a longo prazo, LDL-c abaixo de 70 mg/dL em pacientes pós-infartados. As estatinas e, mais recentemente, a ezetimiba, são medicamentos eficazes ao extremo no sentido de se alcançar as metas desejadas. Quando indicados, devem ser introduzidos antes da alta hospitalar, para garantir maior aderência ao tratamento.

Resumo

Este capítulo discute o tratamento medicamentoso do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, apresentado por ordem de utilização. Inicialmente, são abordados as medidas e os medicamentos usados na emergência: antiplaquetários, antitrombóticos, antiisquêmicos e fibrinolíticos. A seguir, na conduta na fase hospitalar, a partir da internação em unidade coronária de terapia intensiva, são discutidos os antitrombóticos novamente com outro enfoque, os fármacos que promovem o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os agentes hipolipemiantes. Por fim, os medicamentos a serem prescritos por ocasião da alta hospitalar.[1,2]

Bibliografia

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004 August 4;44(3):E1-E211.
2. [III Guidelines on the treatment of myocardial acute infarction]. Arq Bras Cardiol 2004 September;83 Suppl 4:3-86. Epub;%2004 Sep 22:3-86.
3. Nicolau JC, Marin-Neto JA. Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu, 2001.
4. Maroko PR, Radvany P, Braunwald E, Hale SL. Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. Circulation 1975 September;52(3):360-8.
5. Batlouni M, Ramires JAF. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu, 1999.
6. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994 January 8;308(6921): 81-106.
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988 August 13;2(8607):349-60.
8. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. Circulation 2005 December 20;112(25):3846-54.
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005 November 5;366(9497):1607-21.
10. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 1994 May 7;343(8906):1115-22.
11. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1995 March 18;345(8951):669-85.
12. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986 July 12;2(8498):57-66.
13. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005 November 5;366(9497):1622-32.
14. De LG, Suryapranata H, Zijlstra F et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 2003 September 17;42(6):991-7.
15. De LG, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. Circulation 2004 March 16;109(10):1223-5.
16. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003 January 4;361(9351):13-20.
17. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Lancet 2002 September 14;360(9336):825-9.
18. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. Eur Heart J 2003 January;24(1):94-104.
19. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994 February 5;343(8893):311-22.
20. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993 September 2;329(10):673-82.
21. van de WF, Adgey J, Ardissino D et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999 August 28;354(9180):716-22.
22. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet 1990 July 14;336(8707):65-71.
23. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1992 March 28;339(8796):753-70.
24. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. Eur Heart J 2007 July;28(13):1566-73.
25. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006 April 5;295(13):1519-30.
26. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? J Am Coll Cardiol 2002 November 20;40(10):1748-54.
27. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. Eur Heart J 2006 June;27(11):1289-97.
28. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997 May 24;314(7093):1512-5.
29. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006 February 2;354(5):449-61.
30. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 May 16;285(19):2486-97.
31. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007 May 9;297(18):2018-24.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007 November 15;357(20):2001-15.
33. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995 September 1;92(5):1326-31.
34. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or meto-

prolol or both. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Br Heart J 1986 November;56(5):400-13.
35. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II—DAVIT II). Am J Cardiol 1990 October 1;66(10):779-85.
36. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med 1988 August 18;319(7):385-92.
37. Remes J, Tikkanen I, Fyhrquist F, Pyorala K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. Br Heart J 1991 May;65(5):249-55.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992 September 3;327(10):669-77.
39. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993 October 2;342(8875):821-8.
40. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990 April;66(4):883-90.
41. Maia LN, Nicolau JC, Vitola JV et al. Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Am Heart J 2003 June;145(6):E21.
42. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002 September 7;360(9335):752-60.
43. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003 November 13;349(20):1893-906.
44. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003 April 3;348(14):1309-21.
45. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005 August 2;46(3):425-31.
46. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999 September 2;341(10):709-17.
47. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000 January 20;342(3):145-53.
48. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003 September 6;362(9386):782-8.
49. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004 November 11;351(20):2058-68.
50. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001 April 4;285(13):1711-8.
51. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004 April 8;350(15):1495-504.
52. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004 September 15;292(11):1307-16.

Capítulo 11

Complicações Hemodinâmicas das Síndromes Coronárias Agudas

Silvio Reggi
Iran Gonçalves Jr.
Edson Stefanini

Pontos-chave

- A disfunção ventricular esquerda é de longe o principal fator no desencadeamento da instabilidade hemodinâmica e do choque.
- Nos insultos isquêmicos de maneira intermitente, como na angina instável, a presença de áreas ainda sem necrose, porém já com comprometimento funcional (miocárdio atordoado), é o principal fator envolvido.
- A disfunção diastólica com perda da capacidade de relaxamento, determinada por alterações das propriedades viscoelásticas da célula, é promovida pelo intenso edema celular intersticial, em sua fase aguda, e pela fibrose, em sua fase crônica.
- A alteração das estruturas cardíacas está entre as principais causas de morte relacionadas ao infarto e inclui a incompetência da válvula mitral, a comunicação interventricular e a ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo.
- A isquemia do ventrículo direito ocorre em cerca de 30% a 40% dos infartos de parede inferior ou ínfero-dorsal, e pode ter como complicações a queda do débito cardíaco, hipotensão e choque.
- As manifestações clínicas do infarto complicado se iniciam com taquicardia, resposta natural à queda do débito, evoluindo para dispnéia, congestão pulmonar, seguido da queda da pressão, oligúria e choque.
- A classificação clínica, proposta por Killip, e a hemodinâmica, de Forrester, são as mais utilizadas para avaliação do paciente com infarto agudo do miocárdio e correlacionam-se fortemente com o prognóstico do paciente.

Introdução

A instabilidade hemodinâmica é uma complicação comum das síndromes coronárias, mais comum ainda nos casos de infarto agudo do miocárdio (IAM). A presença de isquemia e necrose são fatores diretamente relacionados ao aparecimento destas situações adversas, mas não os únicos. A idade, a condição clínica do paciente previamente ao evento, a concomitância de outras doenças e até mesmo a terapia empregada no tratamento podem contribuir para a instalação ou para o agravamento da instabilidade.[1]

São diversas as formas de apresentação clínica, que podem variar desde a presença de taquicardia até a franca hipotensão e choque.

Causas relacionadas ao tratamento

São múltiplos os agentes utilizados no tratamento das síndromes coronárias agudas. Muitos deles podem modificar a condição hemodinâmica do paciente, seja por meio de sua ação direta no músculo cardíaco ou por suas ações sistêmicas.

Os nitratos, importantes vasodilatadores venosos, têm papel de destaque. Com rápido início de ação, e de reversão nem sempre imediata, podem contribuir para o surgimento da complicação, além de dificultar o tratamento. Em decorrência de sua ação vasodilatora, podem promover queda da pressão arterial e diminuição do retorno venoso. Nos casos em que existe envolvimento do ventrículo direito, as conseqüências podem ser ainda mais trágicas, na medida em que o retorno venoso cai de forma substancial, diminuindo a pressão de enchimento do ventrículo e conseqüente queda do débito cardíaco, o que em última análise pode levar ao choque.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, e os inibidores do receptor de angiotensina, pelo mesmo mecanismo vasodilatador, podem ter con-

seqüências indesejáveis. Nestes casos, sendo a ação arterial a mais intensa, a hipotensão é a principal complicação, o que diminui a pressão de perfusão das coronárias, estendendo a isquemia e aumentando o consumo de oxigênio cardíaco pela intensa taquicardia que promove. A nifedipina, na sua forma sublingual de rápida absorção, chega a ser contra-indicada nestas situações.

Os trombolíticos, como a estreptoquinase, podem levar a hipotensão durante a sua administração. De caráter quase sempre transitório, a diminuição da velocidade de infusão pode diminuir a intensidade do efeito colateral.

Os sangramentos, em geral associados ao uso de trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, podem também ter conseqüências hemodinâmicas indesejáveis.

Complicações não-relacionadas ao coração

Existem algumas situações clínicas que podem contribuir para o aparecimento de complicações hemodinâmicas ou para o agravamento daquelas já existentes. A seguir, são apresentadas as principais:

1. Tromboembolismo pulmonar: como pode levar a hipertensão pulmonar, dificulta o retorno venoso e o enchimento do ventrículo esquerdo, culminando em hipotensão e choque. A hipóxia, associada ao quadro, piora a isquemia e a área de lesão miocárdica.
2. Hipovolemia: mais vista em pacientes idosos, pode ser conseqüência de diversos fatores, como a sudorese, os vômitos, a baixa ingesta hídrica e o uso de diuréticos, comuns nestes casos.
3. Sepse: por si só já é uma importante causa de instabilidade hemodinâmica, pode ser o fator determinante de uma síndrome coronária aguda pelo alto consumo de oxigênio que determina. A associação das duas situações, como ocorre na prática clínica diária, com o aumento da idade média da população, pode levar a quadros gravíssimos e de difícil tratamento.

Complicações relacionadas ao coração

As complicações do ritmo cardíaco, com freqüência vistas nos casos coronários agudos, podem causar hipotensão e taquicardia. Normalmente, estas condições necessitam de tratamento imediato ou podem levar a um desfecho indesejável em poucos minutos. A situação mais temida é a taquicardia/fibrilação ventricular, de prognóstico sombrio se não tratada prontamente. A fibrilação atrial, sobretudo a com alta resposta ventricular, pode aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio e estender a área isquêmica. Em ambos os casos, a cardioversão elétrica imediata pode corrigir o problema.[2] As bradiarritimias, ou mesmo a bradicardia sinusal associada ao aumento do tônus vagal[3] – comum nas fases iniciais do infarto –, também levam a queda da pressão arterial e necessitam de intervenção com agentes e, algumas vezes, com implante de marca-passos, seja por via transcutânea ou transvenosa.

No entanto, a disfunção ventricular esquerda é de longe o principal fator no desencadeamento da instabilidade hemodinâmica e choque. A congestão pulmonar está muitas vezes associada às disfunções ventriculares mais graves, contribuindo para o aparecimento de hipóxia e para a eventual necessidade de ventilação mecânica.

Situações cardiológicas pregressas também podem ser de importância, como nos casos em que já houve infarto pregresso ou quando há estenose aórtica associada,[1] em que o principal fator de risco, além da idade, é a aterosclerose.

Sem dúvida, as síndromes coronárias agudas com elevação do segmento ST, em geral associadas às situações mais graves, com maior comprometimento ventricular devido a maior área de necrose, são as responsáveis pela maioria dos quadros de instabilidade grave e choque.[4,5] Porém, não é incomum vermos complicações nos casos de infarto de menores proporções. Isto é visto com mais freqüência nos casos em que já existe um miocárdio limítrofe, já abalado por lesões pregressas.[6]

Mecanismos de disfunção miocárdica

A isquemia, tanto transitória quanto definitiva, provoca diversas alterações na estrutura miocárdica, podendo, a depender do tempo de instalação e do tamanho da área atingida, levar a severa disfunção e instabilidade.

Nos casos em que os insultos isquêmicos se dão de maneira intermitente, como na angina instável, a presença de áreas ainda sem necrose, porém já com comprometimento funcional (miocárdio atordoado[7]), é o principal fator envolvido. Admite-se que as alterações na produção de energia mitocondrial, a sobrecarga de cálcio intracelular e a produção de radicais livres estejam entre os mecanismos responsáveis por esta situação que sabemos poder ser transitória.[8]

Quanto mais tempo a perfusão miocárdica permanece interrompida, maior será a área definitivamente comprometida pela necrose.[9] Após quinze a vinte minutos de isquemia, a área necrótica já começa a se instalar nas regiões subendocárdicas, se expandindo à medida que o tempo passa, de modo que, passadas seis horas de sua instalação, mais de 60% do miocárdio sob risco já estará definitivamente perdido. Sendo assim, sobretudo nos casos em que há supradesnível do segmento ST, a terapia de reperfusão deve ser imediatamente instituída com o objetivo de preservar a maior área possível.

Existem outros fatores que interferem na extensão da isquemia. A presença de circulação colateral e de fluxo residual para a área atingida podem ser considerados protetores. Contrariamente, taquicardia e hipotensão, além de outros fatores que aumentam o consumo de oxigênio cardíaco, podem aumentar a intensidade da isquemia.[1]

Sabemos que a disfunção ventricular se inicia após comprometimento de 20% a 25% do ventrículo esquerdo e que a partir de 40% já se instala o choque cardiogênico.

Conseqüências hemodinâmicas da isquemia

A falta de oxigenação da fibra miocárdica, determinada pela isquemia, ocasiona grande perda de função, neste caso, contratilidade. Assim, perdas funcionais em um grande número de células determinarão uma grande área cardíaca comprometida, o que pode levar a disfunção do ventrículo esquerdo, diminuição do volume sistólico, do trabalho e do débito cardíacos.

Assim que os barorreceptores notam a queda do débito, estes ativam estruturas do sistema nervoso central que despejam na circulação catecolaminas, hormônio antidiurético e cortisol, entre outros, que levarão a taquicardia, vasoconstrição e retenção hídrica. Apesar de, inicialmente, estas medidas contribuírem para o aumento do débito e da pressão arterial, o aumento da necessidade de oxigênio pelo miocárdio também leva a piora da isquemia, que pode ser notada pelo aumento progressivo dos marcadores de necrose.[11] Isto, somado a alta resistência vascular sistêmica, determina um círculo vicioso que constitui a base fisiopatológica da insuficiência ventricular esquerda.

A disfunção diastólica também é um forte contribuinte para a instabilidade. A perda da capacidade de relaxamento, determinada por alterações das propriedades viscoelásticas da célula, é promovida pelo intenso edema celular intersticial, em sua fase aguda, e pela fibrose, em sua fase crônica. Levando ao aumento do volume diastólico final e conseqüente perda da capacidade de esvaziamento do átrio esquerdo, instala-se a hipertensão venocapilar pulmonar, o que pode, em última análise, levar ao edema agudo pulmonar.[10] Outra conseqüência do aumento do volume diastólico final, associado à dilatação ventricular – fenômeno menos visível nas fases iniciais do infarto –, é a elevação da tensão nas paredes do ventrículo e o aumento do consumo de oxigênio, piorando a isquemia.

Após a instalação do infarto e o surgimento de áreas com disfunção, é possível notarmos um aumento exagerado da contratilidade das áreas não afetadas, na tentativa de se manter o débito cardíaco. No entanto, apesar de benéfico, esse mecanismo só é possível se as áreas viáveis não forem irrigadas por artérias doentes, como nos casos dos idosos e daqueles com doença difusa. Estes, pelos motivos apresentados, estão mais propensos à instabilidade e ao choque.

Ruptura de estruturas anatômicas

A ruptura de estruturas cardíacas está entre as principais causas de morte relacionadas ao infarto. A ruptura da parede livre do ventrículo é a mais letal delas, seguida pela ruptura do septo e pela disfunção mitral.

Ocasionada pela disfunção do músculo papilar, pela sua necrose ou ainda pela sua ruptura, a incompetência da válvula mitral na vigência de infarto agudo pode variar desde refluxos discretos até regurgitação grave, levando a intensa congestão pulmonar. A suspeita diagnóstica se dá pelo surgimento de um novo sopro mitral, ou pela piora de um já existente, e pode ser confirmada pelo ecocardiograma. Nos casos em que leva ao edema pulmonar e choque, a mortalidade é de aproximadamente 50% nas primeiras 24 horas.

A comunicação interventricular, ocasionada pela ruptura do septo, é responsável por 5% das mortes por infarto. O *shunt* que se instala da esquerda para a direita leva a uma diminuição do volume efetivamente ejetado, prejudicando a circulação sistêmica e determinando o aparecimento da hipotensão e do choque. O quadro tem instalação abrupta, leva a sobrecarga imediata das câmaras direitas e sinais de baixo débito. O sopro é audível na área paraesternal esquerda com irradiação em faixa para a direita. O diagnóstico também é confirmado pelo ecocardiograma.

A ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo pode ser responsável por até um quarto das mortes relacionadas ao infarto, dependendo da série estudada. A apresentação clínica é dramática e de rápida evolução. Em geral se inicia com a recorrência, de forma mais intensa, da dor torácica seguida de choque e logo após atividade elétrica sem pulso. A morte se dá pelo hemopericárdio e tamponamento associado. Raras são as situações em que é possível estabelecer o diagnóstico e realizar a reparação cirúrgica em tempo de preservar a vida do paciente.

Comprometimento do ventrículo direito

A isquemia do ventrículo direito ocorre em cerca de 30% a 40% dos infartos da parede inferior ou ínfero-dorsal, já que tanto o VD quanto a parede inferior são irrigados pela artéria coronária direita.[12,13] Apesar de freqüente, na maioria das vezes não apresenta repercussão clínica.

Entretanto, em uma minoria dos casos, as complicações hemodinâmicas secundárias à isquemia do VD podem ser graves, caracterizadas pela queda do débito cardíaco, hipotensão e choque. A incapacidade do ventrículo direito em manter o débito leva a falha do en-

chimento do VE, assim como o abaulamento do septo interventricular ocasionado pela dilatação do VD, determinando as conseqüências sistêmicas já citadas.[14]

O diagnóstico não é, na maior parte dos casos, simples. Sempre deve existir a suspeita quando houver sinais claros de insuficiência cardíaca, estase jugular e ausência de congestão pulmonar. O traçado do ECG pode não ser diagnóstico em um primeiro momento, mesmo porque habitualmente não se realiza a pesquisa das derivações direitas (V3R e V4R). O presença de infradesnível em D1 e avL deve levar à suspeita, pelo fenômeno de imagem em espelho, da presença de supradesnível nas derivações direitas e obriga a pesquisa destas alterações.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do infarto complicado podem variar desde taquicardia até choque cardiogênico, ou mesmo morte súbita. O que determinará em qual ponto chegará um paciente está, primariamente, é a função ventricular, mas não somente. Existem muitos outros fatores contribuintes, como a idade, a hidratação, o tratamento instituído, a presença de circulação colateral e ainda as doenças associadas.

Nos casos mais dramáticos, em que o comprometimento da função se dá rapidamente e em grande extensão, como nos casos de infarto do tronco da coronária esquerda, as expressões clínicas mais comuns são a morte súbita, em geral determinada pela fibrilação ventricular, ou o choque cardiogênico. Muitos destes pacientes nem mesmo chegam ao hospital em tempo de receberem tratamento.

Na maioria dos casos, os sintomas se iniciam com taquicardia, resposta natural a queda do débito, e evoluem para dispnéia, congestão pulmonar, seguidos da queda da pressão, oligúria e choque. O importante é que em boa parte dos casos a correta interpretação destes achados pode determinar mudanças na conduta e mudar a história natural. Por isso, o acompanhamento destes pacientes deve ser feito muito de perto e com grande atenção.

Quando a situação se dá em decorrência de complicação mecânica, o quadro clínico normalmente é de insuficiência cardíaca súbita, ou de muito rápida evolução, em geral associada a sopros.

Edema agudo de pulmão

A presença de congestão pulmonar está associada ao infarto agudo do miocárdio, mesmo nos casos em que a área de necrose não é muito extensa. Isso se deve ao fato de que a redução da complacência do VE já determina pequenas elevações nas pressões dos capilares pulmonares, provocando o edema. Nos casos em que há insuficiência aguda do VE, como já dito, a apresentação clínica é mais intensa, com desconforto respiratório, cianose, sudorese fria e sinais clássicos de hiperatividade adrenérgica.

Fato importante que deve ser lembrado é que a intensidade dos sintomas da congestão não está relacionada ao valor da pressão de capilar pulmonar. Deste modo, baixas pressões podem levar a sintomas mais evidentes, assim como o inverso. Isso se justifica na medida em que a remoção deste líquido do espaço intersticial varia muito, principalmente em função do tempo e da capacidade de cada paciente.[15]

O edema pulmonar pode ocorrer em função da área sob isquemia, não necessariamente necrosada, da disfunção diastólica associada e da presença de comprometimento de estruturas mecânicas, como a mitral. A mortalidade geral varia de 15% a 20%.[10]

Choque cardiogênico

O choque cardiogênico está entre as complicações mais temidas das síndromes coronárias agudas, principalmente pelos altos índices de mortalidade. Na maioria dos casos, é determinado pela necrose de uma extensa área ventricular mais pode ainda apresentar-se em decorrência de complicações mecânicas. Em ambos os casos o fator determinante é o severo comprometimento da função sistólica do VE.

Apresenta-se clinicamente com hipotensão, hipoperfusão sistêmica e oligúria, porém com pressões de enchimento normais ou elevadas. Hemodinamicamente, caracteriza-se pela hipotensão ($\leq$ 90 mmHg), baixo débito ($\leq$ 2,2 l/min/m^2) e elevadas pressões de capilar pulmonar (> 18 mmHg).

Atualmente, nota-se que a incidência do choque cardiogênico associado às síndromes coronárias está em declínio. Este fato é explicado pelo melhor conhecimento da fisiopatologia e conseqüente melhora no tratamento, que permite, atualmente, a rápida reperfusão do miocárdio e a estabilização da placa vulnerável. Em 1954, a incidência de choque cardiogênico após um infarto agudo chegava a 19,7% com mortalidade de 80%.[16] O estudo Gusto mostrou, nos pacientes tratados com r-tPA, incidência de 5,1%.[17] Apesar disso, a mortalidade continua alta entre aqueles que acabam desenvolvendo o choque, cerca de 70%, mostrando que o tratamento ainda hoje é difícil e com pouco impacto na mortalidade. O estudo Shock demonstrou que a revascularização da área infartada, seja por revascularização cirúrgica ou percutânea, pode melhorar a perspectiva destes pacientes.[18]

Classificação clínica e hemodinâmica do infarto agudo do miocárdio

A condição hemodinâmica do paciente com infarto agudo do miocárdio pode ser classificada de diversas maneiras. Historicamente, a classificação clínica, pro-

posta por Killip (Tabela I) nos anos 1960, e hemodinâmica, a qual utilizou o cateter de Swanz-Ganz, proposta por Forrester (Tabela II), são as mais utilizadas mesmo nos dias de hoje.[19,20]

Ambas as classificações correlacionam-se fortemente com o prognóstico do paciente, o que tem servido até para a orientação da terapêutica. O estudo GUSTO I, publicado em 1999, mostrou que independentemente das características clínicas ou demográficas, as condições hemodinâmicas são preditores independentes de mortalidade.[21]

Tabela I. Classificação clínica dos pacientes com infarto agudo do miocárdio[19]

Classe	Apresentação clínica	Pacientes (%)	Mortalidade hospitalar (%)
I	Sem sinais ICC	40-50	< 6
II	3ª bulhas + estertores basais	30-40	< 17
III	Edema agudo do pulmão	10-15	38
IV	Choque cardiogênico	5-10	81

Considerações finais

As complicações hemodinâmicas das síndromes coronárias agudas podem variar dentro de um largo espectro, da simples taquicardia ao choque cardiogênico. Apesar dos novos recursos terapêuticos implicarem no melhor tratamento das doenças e, assim, em um número menor de complicações, ainda é muito grande a quantidade de pacientes que morrem em decorrência de infarto.

O diagnóstico precoce associado ao tratamento adequado apresenta, sem dúvida, as duas medidas mais importantes para a diminuição da incidência das complicações. Quanto mais tempo demoramos para fazer o diagnóstico e instituir o melhor tratamento, maior é a chance de o paciente evoluir para óbito.

É preciso ficar claro que a patência da artéria envolvida e a estabilização da placa devem ser objetivos a serem sempre perseguidos rapidamente, pois desta maneira pouparemos do sofrimento o miocárdio, garantindo a preservação de sua função e a manutenção da vida.

Resumo

As complicações hemodinâmicas das síndromes coronárias agudas ocorrem mais freqüentemente nos casos de infarto agudo do miocárdio e têm como fatores predisponentes a idade, comorbidades e até mesmo efeitos indesejáveis de agentes terapêuticos farmacológicos.

Situações clínicas não diretamente relacionadas à agressão isquêmica miocárdica podem levar a instabilidade hemodinâmica, destacando-se entre elas o tromboembolismo pulmonar, a hipovolemia e a sepse.

Alterações no ritmo cardíaco e as grandes extensões das áreas de necrose são responsáveis pela deterioração do débito cardíaco e, conseqüentemente, pela congestão pulmonar. A ruptura de estruturas anatômicas cardíacas constitui-se também em causa importante de choque cardiogênico, exigindo tratamento adequado.

A revascularização miocárdica por intervenção percutânea ou cirúrgica associada ao tratamento intensivo com balão intra-aórtico e drogas inotrópicas e vasoativas têm propiciado redução efetiva da mortalidade por choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio, principalmente em pacientes com menos de 75 anos.

Tabela II. Classificação hemodinâmica dos pacientes com infarto agudo do miocárdio[20]

Classe	Parâmetro hemodinâmico	Apresentação clínica	Pacientes (%)	Mortalidade hospitalar (%)
I	PCP < 18 IC > 2,2	Congestão: não Hipoperfusão: não	25	3
II	PCP > 18 IC > 2,2	Congestão: sim Hipoperfusão: não	25	9
III	PCP < 18 IC < 2,2	Congestão: não Hipoperfusão: sim	15	23
IV	PCP > 18 IC < 2,2	Congestão: sim Hipoperfusão: sim	35	51

PCP: pressão de capilar pulmonar (mmHg); IC: índice cardíaco (l/min/m^2).

Bibliografia

1. Lane GE, Holmes DR. Agressive management of cardiogenic shock. In: Cannon CP (ed.). Management of acute coronary syndromes. New Jersey: Human Press 1999; 585.
2. American Heart Association Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2000; 8:1158.
3. Webb SW, Adgey AA, Pandrige JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. BMJ 1972; 3:89.
4. Alonso DR, Sheidt S, Port M, Killip T. Pathophysiology of cardiogenic shock: quantification of myocardial necrosis. Clinical pathologic and eletrocardiographic correlation. Circulation 1997; 48:588.
5. Page DL, Canfield JB, Kartor JA, et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. N Engl J Med 1971; 285:133.
6. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Circulation 1995; 91:873.
7. Canty Jr JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Libby, Bonow, Mann, Zippes (eds.). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8 ed. Philadelphia: Saunders, 2008, 167.
8. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E. Post ischemic myocardial "stunning" a clinically relevant phenomenon. Ann Intern Med 1988; 108:626.
9. Reimer KA, Lowe JE, Kasmussem MM, Sennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. Circulation 1977; 56:786.
10. Cercek B, Shah PK. Complicated myocardial infarction: hear failure, shock, mechanical complications. Cardiology Clinics 1991; 9:569.
11. Gutovitz AL, Sobel BE, Roberts R. Progressive nature of myocardial injury in selected patients with cardiogenic shock. Am J Cardiol 1978; 41:469.
12. Isner JM, Roberts WC. Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction. J Am Coll Cardiol 1978; 42:885.
13. Shah PK, Maddachi J, Berman DS, Pichler M, Swan HJ. Scintigraphically detected predominant right ventricular dysfunction in acute myocardial infarction: clinical hemodynamic correlates and implications for therapy and prognosis. J Am Coll Cardiol 1985; 6:1264.
14. Chatterjee K. Phatogenesis of low output in right ventricular myocardial infarction. Chest 1992; 102:5908.
15. Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. Clinical aspects of heart failure. High-output heart failure. Pulmonare edema. In: Braunwald E (ed.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. 445.
16. Griffith GC, Walace WB, Cochran B, et al. The treatment of shock associated with myocardial infarction. Circulation 1954; 9:527.
17. Holmes DR, Bates E. For the GUSTO Investigators. Cardiogenic shock during myocardial infarction. The GUSTO experience with thrombolytic therapy. Circulation 1993; 88: I-25.
18. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Samborn TA, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. N Engl J Med 1999; 341:625.
19. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in coronary care unit: a two years experience with 250 pacients. Am J Cardiol 1967; 20:457.
20. Forrester JG, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subjects (first of two parts). N Engl J Med 1976; 295:1356.
21. Hasdai D, Homes Jr DR, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. Am Heart J 1999; 138(1):21.

Capítulo 12

Arritmias Associadas às Síndromes Coronárias Agudas

Miguel Antonio Moretti
Roberto Rocha V. Giraldez
João Fernando Monteiro Ferreira

Pontos-chave

- As arritmias são as principais complicações da isquemia miocárdica aguda, principalmente no infarto agudo do miocárdio, e aparecem logo nas primeiras horas de um evento agudo.
- O principal mecanismo desencadeante das arritmias na fase inicial da Síndrome Coronária Aguda é a reentrada, mas o aumento do automatismo também possui uma importante relação na gênese das arritmias pós-infarto.
- As alterações hemodinâmicas e a evolução para arritmias fatais constituem os principais fatores de complicação. No entanto, o prognóstico está mais relacionado ao comprometimento da função ventricular do que à própria arritmia, sendo esta última, muitas vezes, um marcador da má evolução.
- Muitas vezes, a correção da isquemia miocárdica é suficiente para a interrupção das arritmias (se não tiver ocorrido dano estrutural), mas o uso de terapia farmacológica ou elétrica (MP ou CVE) deve sempre ser feito nas condições de maior risco ao paciente.

Introdução

As arritmias estão entre as principais complicações experimentadas pelos pacientes com isquemia miocárdica aguda, principalmente naqueles com infarto agudo do miocárdio (IAM). Algumas particularidades fisiopatológicas fazem com que essa complicação seja, em geral, de aparecimento precoce, ocorrendo muitas vezes antes mesmo do paciente chegar ao hospital.[1]

Um dos principais mecanismos desencadeantes das arritmias na fase inicial da Síndrome Coronária Aguda (SCA) é o da reentrada, que ocorre pelo encurtamento do potencial de ação e pela instabilidade da membrana na célula isquêmica. O aumento do automatismo também possui uma importante relação na gênese das arritmias pós-infarto.Todos os pacientes, quase que invariavelmente, apresentam aumento da atividade do sistema nervoso autônomo. Este fenômeno explica, por exemplo, as bradicardias e a hipotensão (aumento do tônus vagal) encontradas em alguns pacientes com SCA em fases precoces. Outro mecanismo seria a estimulação simpática direta sobre o coração, sobretudo nas fibras de Purkinje já isquêmicas. Devemos considerar também que a liberação de lactato, potássio e outras substâncias tóxicas pelas células musculares, acumuladas nas áreas isquêmicas, contribuem para a ocorrência de arritmias, sobretudo aquelas ditas de reperfusão (Tabela I).[2]

Tabela I. Arritmias mais freqüentes nas SCA e seus principais mecanismos

Mecanismo principal	Arritmia mais comum
Instabilidade elétrica	EV Idioventricular acelerado (TV ou FV) Taquicardia juncional
Falência de bomba ou estímulo simpático	Taquicardia sinusal FA ou Flutter TPSV
Distúrbios de condução ou bradiarritmia	Bradi sinusal Ritmo juncional BAV ou Bloqueio intraventricular

Adaptado de Braunwald (ed.). Tratado de doenças cardiovasculares. 7.ed. 2006. p.1208.[2] BAV: bloqueio atrioventricular; EV: extremidades ventriculares; FV: fibrilação ventricular; TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; TV: taquicardia ventricular.

Depois do desfecho de óbito relacionado com as arritmias, as conseqüências hemodinâmicas são as mais importantes e mais freqüentes. No paciente com disfun-

ção ventricular, a freqüência cardíaca (FC) possui um papel regulador muito importante, seu aumento ou sua redução alteram sensivelmente o débito cardíaco. Nesses pacientes, a faixa de FC cardíaca que mantêm o débito relativamente constante é muito estreita. Além disso, a FC é um importante fator determinante do consumo de oxigênio. Por isso a FC ideal no paciente isquêmico seria entre 60 e 80 batimentos por minuto (bpm), e não, cerca de 100 bpm, que seria bom para um débito cardíaco adequado. Esse é um equilíbrio muito delicado, pois sendo a FC um importante determinante do consumo de oxigênio, pode piorar a isquemia, piorando a função ventricular e tornando o débito cardíaco ainda mais dependente da FC, criando um círculo vicioso. Outro fator importante no padrão hemodinâmico, é a perda do débito atrial para a pré-carga do ventrículo esquerdo. Essa perda pode reduzir em até 20% o débito cardíaco. A sístole atrial injeta um volume de sangue no ventrículo esquerdo (VE) que acrescenta cerca de 15% no volume diastólico final. Com isso, a pressão diastólica final é elevada (cerca de 29%) e conseqüentemente o volume ejetado é aumentado (cerca de 35%).[2,3]

A terapia de reperfusão precoce constitui-se em um importante recurso no tratamento das arritmias em pacientes infartados.[4] Também a correção das anormalidades eletrolíticas, dos distúrbios ácido-básicos, da hipóxia, da anemia, o controle de outras doenças associadas e dos fatores que interfiram no equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, diminuem a chance do paciente vítima de isquemia miocárdica aguda desenvolver uma arritmia. Assim, a base para a terapêutica antiarrítmica no paciente com isquemia aguda é a prevenção e a monitoração precoce.[5]

O presente capítulo não pretende esgotar ou aprofundar a análise sobre a fisiopatologia e a terapêutica das arritmias (abordados em outros capítulos). Objetiva-se discutir aqui as peculiaridades que envolvem esta importante complicação clínica em pacientes com isquemia miocárdica aguda.

Taquiarritmias

Taquiarritmias supraventriculares

Taquicardia sinusal

Tipicamente associada ao aumento da atividade simpática, pode estar relacionada à hiper ou hipotensão. Suas principais causas são ansiedade, dor persistente, disfunção ventricular, hipovolemia, pericardite ou uso de alguns medicamentos como adrenalina ou dopamina. Raramente ocorre por lesão atrial. É mais comum nos pacientes com infarto de parede anterior e disfunção de VE. É inadequada a taquicardia, por aumentar o consumo de O_2 e conseqüentemente a isquemia. Quando persistem, estão mais relacionadas aos quadros de insuficiência cardíaca, sendo nesses casos um sinal de mau prognóstico com elevação da taxa de morbidade e mortalidade.

Em geral, a correção dos mecanismos desencadeadores e/ou o uso de β-bloqueadores é suficiente para tratar tal manifestação. A exceção são os casos em que a arritmia é conseqüência de um quadro de insuficiência cardíaca, pois o uso de β-bloqueador poderá piorar a situação. A menos que esta seja resultado de uma isquemia recorrente, a taquicardia sinusal poderia ser tratada com um β-bloqueador de ação ultracurta.

Taquicardia paroxística supraventricular

Ocorre em cerca de 10% dos pacientes com IAM e, pela sua elevada FC, requer rápida intervenção, para evitar-se deterioração ainda maior do miocárdio já isquêmico. Sua abordagem terapêutica é a mesma para os casos sem isquemia miocárdica, abordada em outro capítulo desta obra. Porém, deve-se ter muita atenção aos casos com repercussão hemodinâmica, em que a terapia elétrica é mais recomendada.

Flutter e fibrilação atrial

O *flutter* atrial é em geral transitório, secundário a estimulação simpática atrial aumentada. É mais freqüente em pacientes com embolia pulmonar ou disfunção ventricular esquerda severa, levando a uma deterioração ainda maior da função ventricular.

A fibrilação atrial (FA), em geral, também é transitória e ocorre principalmente nos casos de pericardite, infarto de ventrículo direito[6] ou lesão atrial isquêmica. A perda da função atrial para o adequado enchimento do VE e a alta FC aumentam a deterioração isquêmica do miocárdio, reduzindo ainda mais o débito cardíaco. Sua presença no infarto pode aumentar a taxa de acidente vascular cerebral (AVC) e a mortalidade, principalmente no infarto de parede anterior.[7] Quando a FA ocorre dentro das primeiras 24 horas, está relacionada com a idade, com o uso de trombolíticos, com o pico de CK-MB, com a disfunção ventricular e com a elevação da FC. Pode-se, na realidade, considerá-la mais como um marcador do que um determinante prognóstico.

O tratamento da fibrilação atrial associada aos quadros isquêmicos miocárdicos agudos deve ser similar ao de outros contextos descritos em outra seção, inclusive as indicações de anticoagulação, tão importantes na prevenção de fenômenos tromboembólicos sistêmicos.

Taquiarritmias ventriculares

Extra-sístoles ventriculares

Há alguns anos, acreditava-se que as chamadas arritmias de advertência Extra-sístoles Ventriculares (EV)

(mais que 5 por minuto), EV com configuração multifocal, fenômeno *R sobre T* e padrões tipo pares ou salvas eram um presságio de Fibrilação Ventricular (FV). Porém, vários relatos mostram que a FV primária ocorre com ou sem as arritmias de advertência e até mesmo quando essas são suprimidas.[8] Dessa forma, a supressão profilática com fármacos não é necessária, podendo até aumentar a incidência de bradicardia e assistolia ou outros eventos adversos provocados pelos efeitos dos medicamentos antiarrítmicos.[9] Portanto, a sensibilidade e a especificidade das extra-sístoles ventriculares são muito baixas como preditor de risco de FV.

Essa arritmia é reflexo de uma heterogeneidade da atividade elétrica da célula isquêmica, principalmente, na fase inicial do IAM. A isquemia gerada desencadeia aumento do reflexo simpático e aumento do estímulo adrenérgico, elevando a FC e propiciando o aparecimento das arritmias. Nesse cenário, o uso precoce de um β-bloqueador é eficaz em reduzir a incidência de FV.

Dessa forma, o tratamento deve ser conservador, mas a pesquisa de eventos de isquemia recorrente ou de distúrbios hidroeletrolíticos ou metabólicos como causas deve ser enfatizada para todo paciente com isquemia miocárdica aguda na presença dessas arritmias.[9-11]

Ritmo idioventricular acelerado

Aparece em cerca de 20% dos pacientes com infarto, em geral nos primeiros dois dias. São eventos de curta duração e comumente observados logo após terapia de reperfusão bem-sucedida. No entanto, pode aparecer em pacientes sem reperfusão, prejudicando sua confiabilidade como marcador de sucesso da terapia de reperfusão.[12-13]

Diferentemente da taquicardia ventricular, o ritmo idioventricular acelerado não parece afetar o prognóstico, não sendo tratado de forma rotineira. Nos raros casos com comprometimento hemodinâmico ou isquemia recorrente relacionados a esse ritmo, o uso de atropina ou o uso de marca-passo temporário pode ser útil.

Taquicardia ventricular

Eventos não sustentados não estão relacionados a um maior risco de óbito. Porém, quando ocorre tardiamente, comum nos infartos transmurais e com disfunção de ventrículo esquerdo, pressupõem uma tendência de se manter sustentada e de pior prognóstico, com deterioração hemodinâmica e alta taxa de mortalidade.

Na taquicardia ventricular (TV) sustentada, seus efeitos deletérios sobre a função ventricular e a alta chance de evoluir para FV fazem com que sua reversão seja imperativa. Nesses casos, a cardioversão elétrica (CVE) deve ser considerada sempre que houver sinais de complicações hemodinâmicas, cerebrais, ventilatórias ou isquêmicas.

Só após a reversão para ritmo sinusal, os esforços devem se voltar para a correção de anormalidades hidroeletrolíticas, da hipóxia, da hipotensão e de outros fatores que potencializam a ocorrência da TV. Além disso, mesmo sem evidências definitivas, é comum manter-se o uso de medicamentos antiarrítmicos por tempo indeterminado e, após sua supressão, observar as recorrências ou então realizar estudo eletrofisiológico diagnóstico para depois avaliar um tratamento mais definitivo (ver capítulo correspondente).

Nos pacientes refratários ou recorrentes, após afastar problemas de isquemia com a sua correção cirúrgica ou por meio da angioplastia, devem ser considerados os procedimentos especializados como implante de desfibrilador, cirurgia ou ablação.

Fibrilação ventricular

Esta arritmia é discutida, com mais detalhes, como mecanismo de morte súbita em outra seção.

Nas SCA, principalmente no IAM, a FV pode ser primária ou secundária. A primária é de ocorrência súbita, inesperada, em pacientes sem sinais de disfunção ventricular. Já a secundária, em geral, é o evento final de um processo de deterioração e falência ventricular. A Fibrilação Ventricular (FV) tardia ocorre em geral nas primeiras 48 horas do IAM em pacientes com infartos extensos e com disfunção ventricular.

Em termos de prognóstico, a FV primária continua uma incógnita. Nos casos em que não houve reperfusão, não teria um efeito de piorar a mortalidade, mas no contexto do tratamento com fribinolíticos e com sinais de reperfusão, seria preditora de maior mortalidade intra-hospitalar, o mesmo não se refletindo na mortalidade tardia.[9,14] Com a amiodarona e o uso de desfibriladores implantáveis, foi possível melhorar o prognóstico tardio dos pacientes. Porém, esses efeitos estão mais calçados na melhora da disfunção ventricular residual e da isquemia recorrente do que nos efeitos antiarrítmicos.

Como mencionado, a profilaxia da FV por meio da supressão de determinadas arritmias não é mais recomendada. No entanto, mesmo sem contundentes evidências científicas, a correção eletrolítica, sobretudo do potássio e do magnésio, parece ter efeito protetor. Alguns autores sugerem o uso da lidocaína na profilaxia, na dose 1,5 mg/kg IV em *bolus* e 20 a 50 μg/kg/min, nas primeiras 12 horas de tratamento, quando em local sem possibilidade de monitoração do paciente vítima de um infarto, ou onde um equipamento de desfibrilação não esteja prontamente disponível.

Apesar de melhor e mais extensamente discutido em outro capítulo, o tratamento da FV consiste em um choque elétrico não sincronizado, o mais rápido possível[13] e com a maior carga recomendada pelo fabricante do desfibrilador a ser utilizado. Apesar de as evidências científicas apontarem o desfibrilador de ondas bifásicas com sendo mais efetivo que o de ondas monofásicas,

isso não invalida o uso deste último. Na seqüência do tratamento, lembrar que a FV é uma situação de parada cardiorrespiratória e que deve ser tratada independentemente de sua causa. Após a interrupção bem-sucedida de uma FV, a prevenção de outros eventos recorrentes ou refratários pode ser alcançada com o uso da amiodarona intravenosa.

Bradiarritmias

Bradicardia sinusal

Comum nas fases iniciais das SCA, sobretudo no IAM, particularmente naqueles de parede inferior e posterior.[13,15] O aumento do tônus vagal, principal mecanismo da bradicardia sinusal, parece ter um efeito protetor por diminuir a demanda de oxigênio (O_2),[16] mas os estudos não têm revelado menor mortalidade entre esses pacientes em relação aos que não possuem tal alteração.

Se não for acompanhado de efeitos hemodinâmicos, como hipotensão, ou for EV, a bradicardia deve ser apenas observada. Se após 4 a 6 horas a freqüência permanecer muito baixa (menor que 40 a 50 bpm) e associada com hipotensão, pode-se administrar 0,3 a 0,6 mg de atropina IV a intervalos de 10 minutos, em uma dose total inferior a 2 mg, buscando atingir uma freqüência cardíaca de pelo menos 60 bpm.

Bloqueios intraventriculares

Mesmo sendo baixa a ocorrência (5% nos casos de IAM) de bloqueios de ramo, é importante ressaltar que o sistema de condução intraventricular, tanto o direito quanto o esquerdo, recebem dupla irrigação. Dessa forma, nem todos os bloqueios de condução podem ser considerados como complicação dos infartos, pois quase metade já está presente no momento do primeiro eletrocardiograma (ECG), podendo ser conseqüência de uma doença prévia do sistema de condução.[17]

No entanto, os pacientes com IAM e bloqueio de ramo acabam por apresentar maior taxa de comorbidades e até maior taxa de mortalidade hospitalar, muitas vezes relacionadas a uma menor possibilidade de receber terapia trombolítica, AAS e β-bloqueador.[18] Portanto, deve-se dar mais atenção a esses pacientes, sobretudo nos quesitos diagnóstico e instituição precoce de terapia de reperfusão.

Particularmente, o bloqueio de ramo direito (BRD) isolado tem pior prognóstico e pode evoluir para um bloqueio atrioventricular (BAV), pois, com freqüência, é uma lesão nova derivada de um infarto de parede ântero-septal.

Se ocorrer um novo bloqueio de ramo, em duas das três divisões o risco de evolução para um BAV total é alto. A alta mortalidade associada a esse tipo de situação é principalmente secundária à extensão da necrose necessária para levar a esse tipo de bloqueio.[19] Esses pacientes são os que terão maior probabilidade de desenvolver FV secundária ou tardia.

As várias formas de combinação de bloqueio fasciculares são mais freqüentes em grandes infartos e em pacientes mais idosos, o que *per si* já significa um pior prognóstico com maior incidência de distúrbios elétricos ou hemodinâmicos. Seu tratamento consiste em corrigir os problemas relacionados ao próprio infarto e observação.

Bloqueios atrioventriculares

A lesão isquêmica pode comprometer qualquer nível do sistema de condução atrioventricular (AV), produzindo vários graus de bloqueio (Tabela II).

Tabela II. Tipos de bloqueios e seus principais mecanismos

	Localização	
	Proximal	**Distal**
Local do bloqueio	Intranodal	Infranodal
Artéria comprometida	CD e CX	Septais da DA
Tipo predominante	BAV I e BAV II tipo 1	BAV II tipo 2 e BAVT
Duração do bloqueio de alto grau	2-3 dias	Transitória/ persistente
Taxa de mortalidade	Baixa	Alta

Adaptado de Braunwald (ed.). Tratado de doenças cardiovasculares. 7.ed. 2006. p.1210. CD: artéria coronária direita; CX: artéria circunflexa; BAV I: bloqueio atrioventricular de 1º grau; BAV II: bloqueio atrioventricular de 2º grau; BAVT: bloqueio atrioventricular total.

Em geral, o BAV de primeiro grau não requer tratamento específico, mesmo em pacientes sob monitoração contínua e com intervalo *PR* maior que 0,24 segundos. O uso de β-bloqueador e bloqueador de canais de cálcio deve ser reajustado e só devem ser interrompidos (sob risco de piora da isquemia) se houver prejuízo hemodinâmico ou progressão para graus maiores de bloqueio. Nos casos de associação desse distúrbio com bradicardia importante (< 40 bpm) ou com hipotensão, o uso de atropina como já descrito pode ser útil.

No BAV de segundo grau, o tipo 1 não afeta o prognóstico e está mais associado à isquemia direta do Nó AV. Uma terapia específica, com uso de atropina e raramente marca-passo (MP) temporário só está indicada quando a FC for menor que 50 bpm, na presença de EV freqüentes (maior que 5 por minuto), com ICC, ou com bloqueio de ramo direito associado.

O BAV de segundo grau tipo 2 se origina de lesão isquêmica abaixo do nó atrioventricular, daí a chance de progressão para um BAV total ser maior. Nesta situação, deve ser tratado com MP temporário, procurando manter a FC em 60 bpm.

Com mais freqüência, o BAV total se desenvolve em pacientes com IAM. No infarto inferior, resulta de lesão nodal e se desenvolve de maneira gradual. Seu ritmo de escape é juncional, estável e raramente progride para assistolia. Em geral, é transitório, resolvendo-se em poucos dias na maioria dos casos.

Nos infartos maiores ou de parede anterior com extensa necrose septal, o BAV total é em geral de início súbito logo entre 12 e 24 horas após o evento. Os ritmos de escape são comumente instáveis, a FC é menor que 40 bpm e o prognóstico, mais reservado com a ocorrência súbita de assistolia. Mesmo assim a elevada taxa de mortalidade nesse grupo está mais relacionada com a própria extensão da necrose e a falência ventricular.

Alguns estudos não consideram o BAV total como um fator de risco independente para a mortalidade, sendo ainda controverso se o uso de marca-passo temporário *per se* melhora a sobrevida.

No entanto, o MP pode proteger contra a hipotensão transitória, devido à extensão do infarto e precipitação de taquiarritmia, ou mesmo assistolia, principalmente nos infartos anteriores.

Resumo

As complicações elétricas relacionadas aos quadros isquêmicos são freqüentes e aparecem logo nas primeiras horas de um evento agudo. As alterações hemodinâmicas e sua evolução para arritmias fatais são seus principais fatores de complicação. No entanto, na maioria das vezes, o prognóstico está mais relacionado ao comprometimento da função ventricular do que a própria arritmia, sendo esta última, muitas vezes, um marcador de má evolução clínica.

Isso não invalida uma observação rígida, com monitoração não só eletrocardiográfica, mas também do controle e correção, se necessário, dos parâmetros hidroeletrolíticos dos pacientes.

Muitas vezes a correção da isquemia miocárdica é suficiente para a interrupção das arritmias (se não tiver ocorrido dano estrutural), embora terapia farmacológica ou elétrica (MP ou CVE) deva sempre ser utilizada nas condições de maior risco ao paciente.

Recomenda-se seguir as orientações propostas nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e outras internacionais.

Bibliografia

1. Giraldez RRCV, Cardoso LF. Distúrbios hemodinâmicos e arritmias cardíacas no infarto agudo do miocárdio. In: Nobre F, Serrano Jr. CV. Tratado de Cardiologia SOCESP. Barueri: Manole, 2005; 6(12):683-8.
2. Antman EM. Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST: Tratamento. In: Braunwald E. Tratado de doenças cardiovasculares. Ed. Saundres/Elservier, 2006; 47:1207-12.
3. Moretti MA. Arritmias no infarto agudo do miocárdio. In: Timerman A, Cesar LAM. Manual de cardiologia SOCESP. São Paulo: Atheneu, 2000; 34:154-8.
4. Osmancik PP, Stros P, Herman D. In-hospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction – The relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact. **Acute Cardiac Care** 2007; 8:1-11.
5. Perron AD, Sweeney T. Arrhythmia complications of coronary syndromes. **Emerg Med Clin North Am** 2005; 23(4):1065-82.
6. Pfisterer M. Right ventricular involvement inmyocardial infarction and cardiogenic shock. **Lancet** 2003; 362-92.
7. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study Group. **Eur Heart J** 1999; 20:748.
8. Cannom DS, Prystowsky EM. Management of ventricular arrhythmias: Detection, drugs and devices. **JAMA** 1999; 281:172.
9. Tan HL, Lie KI. Prophylatic lidocaine use in acute myocardial infarction revisited in the thrombolytic era. **Am Heart J** 1999; 137:770.
10. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, et al. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. **Am Heart J** 2000; 139:1014.
11. Moretti MA. Distúrbios eletrolíticos que ameaçam a vida. **Rev Soc Cardiol Est São Paulo** 2001; 11(2).
12. Chiladakis JA, et al. Usefulness of reperfusion ventricular arrhythmias in non-invasive prediction of early reperfusion and sustained coronary artery patency in acute myocardial infarction. **J Thromb Thrombolysis** 2001; 12(3):231-6.
13. Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. **Circulation** 2004.
14. Volpi A, Cavalli A, Santoro L, et al. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction – Study GISSI-2. **Am J Cardiol** 1998; 82:265.
15. Brady WJ Jr, Harrigan RA. Diagnosis and management of bradycardia and atrioventricular block associated with acute coronary ischemia. **Emerg Med Clin North Am** 2001; 19:371.
16. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction. GISSI-2. **Eur Heart J** 1998; 19:F19.
17. Herlitz J, Karlson BW, Bang A, et al. Mortality and Risk indications for death during five years after acute myocardial infarction among patients with and without ST elevation on admission EKG. **Cardiology** 1998; 89:33.
18. Go AS, Barron HV, Rundle AC, et al. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction, NRMI 2. **Ann Intern Med** 1998; 129:690.
19. Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, et al. AMI and complete bundle branch block at hospital admision: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. GUSTO 1. **J Am Coll Cardiol** 1998; 31:105.

Capítulo 13

Prevenção Primária e Secundária de Doenças Cardiovasculares

João Lourenço Villari Herrmann
Luiz Alberto Barbosa
Edson Stefanini

Pontos-chave

- As doenças cardiovasculares são as principais causas de incapacidade e morte no mundo.
- A queda de 34% na mortalidade por cardiopatia isquêmica verificada no final dos anos 1990, nos Estados Unidos, deveu-se mais à prevenção primária (25%) e secundária (29%) do que ao tratamento (43%).
- Evidências científicas confirmam que a abordagem agressiva dos fatores de risco melhora a sobrevida, previne a ocorrência de eventos isquêmicos e a necessidade de intervenções, melhorando a qualidade de vida.
- Entre os fatores de risco nos quais as intervenções provaram reduzir o risco de DCV destacam-se: tabagismo, níveis elevados de LDL-colesterol, dieta rica em colesterol, hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE) e fatores trombogênicos.
- A DCV é responsável, mundialmente, por um terço das mortes em mulheres, devendo-se antes de iniciar uma terapêutica preventiva agressiva, considerar os vários fatores de risco e a probabilidade de ocorrência de eventos isquêmicos.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de incapacidade e morte no mundo. A alteração patológica que se instala no organismo é a aterosclerose, que se desenvolve lentamente ao longo de muitos anos, sendo que, ao aparecerem os sintomas, em geral na vida adulta, a doença já se encontra em fase avançada.

Os eventos coronários agudos, angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio (IAM) e cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC), ocorrem subitamente e podem ser fatais mesmo antes de o paciente receber qualquer tratamento.

Aproximadamente 17,5 milhões de pessoas em todo o mundo morreram por doenças cardiovasculares em 2005, representando 30% das mortes globais. Destas, 7,6 milhões foram devidos a IAM e 5,7 milhões ao AVC[1] (Figura 1).

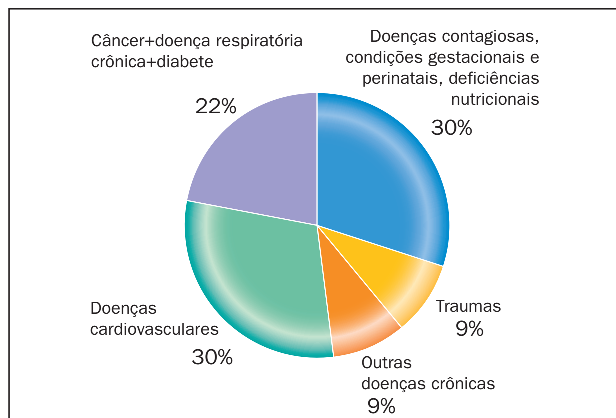


Figura 1. Distribuição percentual das causas de morte no mundo.

As doenças cardiovasculares são causadas por alterações no coração e vasos sangüíneos, e incluem cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, hipertensão arterial, doença arterial periférica, cardiopatia orovalvar reumática, cardiopatia congênita e insuficiência cardíaca. A cardiopatia isquêmica é o maior assassino americano, sendo que o acidente vascular cerebral ocupa o terceiro posto.[2]

Dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde revelam que a mortalidade por doença coronária cresceu na União Européia de 146 por 100.000 pessoas

de 1965 a 1969, para 163 por 100.000 de 1975 a 1979, e voltou a declinar para 99 por 100.000 de 1995 a 1998, significando diminuição de 39% no número de casos.[3]

No Brasil, no ano de 2005, as doenças do aparelho circulatório representaram a principal causa de morte, como no resto do mundo, sendo responsável por 31,5% dos óbitos. Acima dos 60 anos de idade, esta incidência sobe para 40%.[4]

Na década de 1990, a mortalidade por cardiopatia isquêmica nos Estados Unidos ficou 34% a menos do previsto, baseada em fatores de risco e mortalidade da década de 1980. Atribuindo-se uma porcentagem ao benefício trazido por cada um dos níveis de atuação, verificou-se que 25% do declínio deveu-se à prevenção primária, 29% devido à prevenção secundária, e 43%, ao tratamento.[5,6] Estes dados enfatizam a importância e a necessidade de se dar mais atenção à cardiologia preventiva em lugar de se concentrar quase a totalidade dos recursos na cardiologia intervencionista, pois um terço das mortes súbitas e do infarto do miocárdio ocorrem em indivíduos assintomáticos. Aproximadamente 50% de todas as mortes cardíacas coronárias são súbitas e inesperadas, com freqüência ocorrendo logo após os primeiros sintomas. A doença isquêmica é a causa dominante da doença cardíaca, súbita ou não, nos EEUU e Europa.[8]

Fatores preditores de eventos isquêmicos

O estudo PROCAM foi um estudo prospectivo cardiovascular que acompanhou 5.389 homens, recrutados no início de 1979 até 1985 com idades entre 35 e 65 anos, e que foram acompanhados por 10 anos. O objetivo era encontrar fatores preditores de eventos coronários. No período de observação, ocorreram 325 eventos coronários maiores.

Foram preditores de eventos isquêmicos maiores:

- idade;
- lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) elevada;
- lipoproteína de alta densidade (HDL-c) baixa;
- pressão arterial sistólica elevada;
- história familiar de infarto agudo do miocárdio;
- diabete melito;
- triglicérides elevados.

A análise dos resultados deste estudo mostrou que 7,5% dos pacientes que não apresentavam sintomas foram classificados como de alto risco.[9] Estes dados demonstram a importância da prevenção primária, que consegue salvar quatro vezes mais vidas do que a prevenção secundária.

Prevenção primária

Entende-se como prevenção primária a identificação e a intervenção nos fatores de risco, por meio de mudanças do estilo de vida, para prevenir doenças cardiovasculares em indivíduos sem doença prévia.

O trabalho de prevenção primária é desenvolvido por meio do esclarecimento da população quanto aos fatores de risco modificáveis. Esta tem sido a preocupação constante de entidades como American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), European Society of Cardiology (ESC), World Health Organization e, no Brasil, Sociedade Brasileira de Cardiologia, por meio do FUNCOR e das sociedades regionais como a SOCESP.

A organização de campanhas educacionais e a busca ativa de grupos populacionais mais sujeitos a desenvolver doença aterosclerótica pode se traduzir em importante trabalho de prevenção não só de coronariopatias como também de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e da doença isquêmica periférica.

Cabe ainda ressaltar a importância da participação do clínico, que na avaliação global do paciente exerce importante trabalho educacional e pode intervir energicamente no controle de fatores que o colocam na faixa para eventos cardiovasculares de maior gravidade.

Prevenção secundária

Entende-se por prevenção secundária terapêuticas e medidas usadas para reduzir eventos cardiovasculares recorrentes e diminuir a mortalidade em pacientes com doença cardiovascular diagnosticada. Os pacientes que se beneficiam da prevenção secundária são aqueles com doença coronária ou outra doença vascular aterosclerótica, como doença arterial periférica, doença aórtica e doença carotídea.

Todas as formas de doença coronária, sejam crônicas (angina crônica estável, pós-angioplastia ou pós-revascularização miocárdica) ou agudas (angina instável, infarto agudo do miocárdio, recuperados de parada cardiorrespiratória de etiologia isquêmica), exigem programação de prevenção secundária.[10]

Novas evidências confirmam que a abordagem agressiva dos fatores de risco melhora a sobrevida, reduz a recorrência de eventos e a necessidade de intervenções, melhorando a qualidade de vida.

Na prática clínica é fácil identificar alguns obstáculos para a implementação da estratégia preventiva, não só aqueles relacionados ao paciente como também aos médicos. Há compreensível relutância por parte dos pacientes em aceitar mudanças no seu estilo de vida, como interrupção do tabagismo, alterações em seus hábitos alimentares, implementação de atividades físicas e uso de medicamentos de custo elevado por tempo indeterminado.

O médico, preocupado com o evento agudo, tendo à sua disposição todo o arsenal farmacológico e tecnológico de última geração, não raramente se restringe a

resolver o problema agudo, sem levar em conta a doença aterosclerótica de base. Contribui ainda, para dificultar a implementação de estratégias de prevenção das doenças cardiovasculares, a nossa estrutura de atendimento que prioriza a medicina curativa. Além disso, existem fortes evidências de que se o tratamento de um paciente coronário for iniciado durante a internação hospitalar, a aderência a ele será muito maior.[11,12]

Fatores de risco

Em relato sobre o estudo de Framingham, Kannel usou pela primeira vez "fator de risco" associado ao aparecimento da cardiopatia isquêmica.[13] O termo fator de risco aplica-se em geral a um parâmetro que pode prever um evento cardiovascular futuro. A importância do fator de risco advém de sua capacidade preditiva, da facilidade de obtenção e do baixo custo.

A 27ª Conferência de Bethesda, patrocinada pelo American College of Cardiology,[14] realizou e publicou em 1996 revisão dos diversos fatores de risco para aterosclerose, dividindo-os em quatro categorias, de acordo com a eficácia das diferentes intervenções:

Categoria I: Fatores de risco (FR) nos quais as intervenções provaram reduzir o risco de DCV:

- tabagismo;
- LDL-colesterol elevado;
- dieta rica em colesterol;
- hipertrofia de ventrículo esquerdo;
- fatores trombogênicos.

Categoria II: FR nos quais as intervenções provavelmente reduzem as DCV:

- diabete;
- inatividade física;
- HDL-colesterol baixo;
- triglicérides/partículas densas de LDL-colesterol elevados;
- obesidade;
- pós-menopausa.

Categoria III: Fatores associados com maior risco de aterosclerose que, se modificados, podem reduzir as DCV:

- fatores psicossociais;
- lipoproteína A;
- homocisteína;
- estresse oxidativo;
- consumo de álcool.

Categoria IV: FR associados à DCV, mas que não podem ser modificados:

- idade;
- sexo;
- história familiar de DCV precoce.

Recomendações para modificações dos principais fatores de risco

As intervenções mais ou menos radicais para modificar os fatores para desenvolvimento da doença arterial coronária (DAC) devem levar em conta o grau de risco de ocorrência de eventos coronários em dez anos para homens e mulheres de acordo com o escore de Framingham (Tabela I), ou ainda a presença de DAC estabelecida.

Tabagismo

O tabagismo é fator de risco importante para coronariopatia, responsável por um quinto das mortes por DCV e por 29% da mortalidade por DAC. O número diário de cigarros fumados está diretamente relacionado ao risco de infarto do miocárdio. Seus efeitos adversos são deletérios a ambos os sexos e independem da idade. Após o primeiro ano de cessação do tabagismo, o risco para doença cardiovascular diminui de forma significativa, e após cinco anos está próximo da população em geral, desaparecendo em torno de 10 a 15 anos.

Estudo realizado na Inglaterra entre 1980 e 2001 mostrou que a cessação do tabagismo diminuiu em aproximadamente 35% a mortalidade por doença arterial coronária (DAC), sendo salvas 25.000 vidas de indivíduos sem DAC e 5.000 vidas dos portadores de DAC.[15] O Quadro 1 resume as principais recomendações para intervenção no hábito de fumar.

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial (HA) é um dos mais importantes fatores de mortalidade por DCV. A relação entre pressão arterial e risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. Quanto mais elevada a pressão arterial, maior é a chance de ocorrer IAM, insuficiência cardíaca, AVC e doença renal. Para indivíduos de 40 a 60 anos de idade, qualquer aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou 10 mmHg na diastólica dobra o risco de DCV.[16] Os portadores de HA têm risco de duas a quatro vezes maior para DCV, quando comparados aos normotensos. A PAS é responsável pelo comprometimento dos órgãos-alvo (coração, cérebro e rim), ao passo que a PAD está relacionada à arteriopatia periférica.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), como conseqüência da hipertensão crônica e/ou sobrecarga de volume, representa fator de risco importante para o desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC). Dados do Framingham Heart Study[13] mostraram que a regressão da HVE está associada à diminuição da incidência de doença cardiovascular. No Quadro 2 encontram-se os níveis considerados normais da

Tabela I. Escore de Framingham para cálculo de risco de eventos coronários nos próximos 10 anos (risco estimado em dez anos)

	Pontos	
Idade	**Homens**	**Mulheres**
20-34	9	7
35-39	4	3
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	8	8
60-64	10	10
65-69	11	12
70-74	12	14
75-79	13	16

Colesterol total: pontos acumulados para o escore de Framingham

	Idade e sexo									
	20-39		**40-49**		**50-59**		**60-69**		**70-79**	
mq %	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
< 160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1
200-239	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1
240-279	9	11	6	8	4	5	2	3	1	2
≥ 280	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2
Não fum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fumante	8	9	5	7	3	4	1	2	1	1

HDL-colesterol: pontos acumulados para o escore de Framingham

	Pontos	
HDL mq %	**Homens**	**Mulheres**
≥ 60	1	1
50-59	0	0
40-49	1	1
< 40	2	2

Pressão arterial sistólica: pontos acumulados para o escore de Framingham

PAS (mmHq)	**Tratada**		**Não-tratada**	
	H	**M**	**H**	**M**
< 120	0	0	0	0
120-129	1	3	0	1
130-139	2	4	1	2
140-159	2	5	1	3
≥ 160	3	6	2	4

pressão arterial e a classificação dos diferentes estágios da hipertensão. Esta classificação adotada pelo 7º JNC para adultos com idade de 18 anos ou mais é baseada na média de duas ou mais aferições adequadas da pressão arterial.[17]

Recomendações importantes

- Aferir a pressão arterial em todos os adultos rotineiramente.
- Promover modificação do estilo de vida: controle de peso, atividade física, moderação no consumo de álcool e no consumo de sódio.
- O tratamento deverá ser individualizado e também de acordo com a estratificação de risco do paciente para a hipertensão arterial. Se, após seis meses de modificações nos hábitos, dieta e estilo de vida, a PA persistir igual ou superior a 140 mmHg, ou se na avaliação inicial a pressão for igual ou superior a 160 x 100 mmHg, iniciar o tratamento medicamentoso, adequado às características patológicas de cada paciente.
- Na prevenção secundária, se após três meses de modificação do estilo de vida a PA não estiver abaixo de 140 mmHg (sistólica) e 90 mmHg (diastólica) ou 135 x 85 mmHg em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou diabéticos, devem-se adicionar agentes anti-hipertensivos individualizados para cada paciente.

Colesterol

Níveis aumentados de colesterol são um dos mais importantes fatores preditivos para DAC, estando relacionados à fração LDL-colesterol, responsável pelo transporte de 70% do colesterol plasmático. O risco de eventos isquêmicos tem sido claramente demonstrado em homens e mulheres, independentemente da idade. Níveis plasmáticos baixos de HDL-c (< 40 mg/dl) são fator de risco independente. Estudos epidemiológicos sugerem que para cada 1 mg/dl de redução nesta fração do colesterol eleva o risco de DAC em 2% a 3%. Os trabalhos atuais mostram que o controle adequado do colesterol leva à diminuição da mortalidade em torno de 24%.[18-20]

A importância da redução dos níveis plasmáticos de LDL colesterol na prevenção primária e secundária tem sido demonstrada por meio de grandes estudos que utilizaram medicamentos para reduzir esta lipoproteína, como o estudo West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOPS), mostrando diminuição de eventos cardiovasculares em adultos do sexo masculino tratados com estatinas e que apresentavam valores médios de LDL-colesterol de 155 mg/dl.[18] Vários outros estudos demonstraram resultados semelhantes.[19,20]

Existem hoje evidências dos efeitos benéficos da utilização de estatinas precocemente, após evento coronário agudo, com o objetivo de estabilizar a placa ate-

Quadro 1. Recomendações para o combate ao tabagismo

Meta	Intervenções (recomendações classe I com nível de evidência B)
Interrupção completa do hábito. Evitar exposição à fumaça do cigarro-ambiente de fumantes	• Questionar sobre o tabagismo a cada visita. • Aconselhar cada usuário a parar de fumar. • Avaliar a vontade que o usuário tem de parar. • Assessorar por meio de aconselhamento e desenvolvimento de um plano para a cessação. • Fazer um acompanhamento, encaminhamento para programas especiais ou farmacoterapia (uso de bupropiona e reposição de nicotina). • Insistir que se evite a exposição à fumaça de tabaco, como por exemplo, no trabalho e em casa.

Quadro 2. Classificação da hipertensão arterial e tratamento em adultos com 18 anos ou mais[17]

Classificação da PA	PA sistólica em mmHg	PA diastólica em mmHg	Modificação do estilo de vida	Indicação inicial formal de medicamentos	Acréscimo de outros medicamentos
Normal	< 120 e	< 80	Encorajar		
Pré-hipertensão	120-139	80-89	Sim	Não há indicação	
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99	Sim	Diuréticos tipo tiazídicos. Considerar inibidor da ECA, BRA, β-bloqueador ou BCC ou combinação	Outro hipotensor, inibidor da ECA, BRA, β-bloqueador ou BCC
Hipertensão estágio 2	≥ 160	≥ 100	Sim	Combinação de dois medicamentos para a maioria (diuréticos + inibidor da ECA ou BRA ou β-bloqueador ou BCC)	Outro hipotensor, diuréticos β-inibidor da ECA, BRA, β-bloqueador, BCC)

ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio.

rosclerótica, independentemente da redução dos níveis de LDL-colesterol. A introdução de medicamentos redutores de colesterol na fase de hospitalização determina maior adesão do paciente ao tratamento.[21]

O estudo Miracle examinou a premissa de que o tratamento precoce e intensivo, com altas doses de atorvastatina, administradas imediatamente após um evento coronário agudo produziria efeito clínico benéfico. Para tanto, 3.086 pacientes portadores de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST iniciaram entre 24 e 96 horas de hospitalização tratamento com 80 mg de atorvastatina ou placebo. O medicamento foi mantido por 16 semanas. No grupo tratado, 14,8% dos pacientes apresentaram eventos adversos (morte, infarto, ou reinternação por novo episódio isquêmico), enquanto no grupo placebo, 17,4% apresentaram eventos. O efeito benéfico mais expressivo da atorvastatina foi na diminuição de novos eventos isquêmicos.[22]

Outro estudo que comparou pacientes tomando sinvastatina em doses elevadas (40 a 80 mg/dia) com outros tomando doses baixas (20 mg/dia) mostrou be-

Quadro 3. Modificações do estilo de vida e efeito hipotensor esperado[17]

Modificação	Recomendação	Redução aproximada da PAS
Redução do peso	Manter peso adequado IMC: 18,5 a 24,9 kg/m²	5 a 20 mmHg por 10 kg perdidos
Plano alimentar anti-hipertensão	Dieta rica em frutas, vegetais e laticínios com pouca gordura	8 a 14 mmHg
Diminuição da ingestão de sal	< 2,4 g/dia de sódio	2 a 8 mmHg
Atividade física	Exercício aeróbico regular pelo menos 5 dias semanais	4 a 9 mmHg
Consumo moderado de álcool	≤ 2 *drinks* por dia homens ≤ 1 *drink* por dia mulheres	2 a 4 mmHg

IMC: Índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica.

nefícios semelhantes, mas alguns pacientes apresentaram eventos adversos: nove pacientes do grupo que tomaram doses altas do agente desenvolveram miopatia, sendo que três deles tiveram critérios para o diagnóstico de rabdomiólise.[23]

A meta principal na prevenção primária é manter o colesterol total abaixo de 200 mg/dl, a fração LDL-colesterol abaixo de 160 mg/dl, quando apenas um fator de risco estiver presente e LDL-colesterol abaixo de 130 mg/dl se dois ou mais fatores de risco estiverem presentes. Na prevenção secundária, a fração LDL-colesterol deverá ser mantida abaixo de 100 mg/dl e a fração HDL-colesterol, acima de 40 mg/dl. Os triglicérides deverão estar sempre abaixo de 200 mg/dl.

A decisão sobre a necessidade de utilizar medicamentos específicos para redução dos níveis de colesterol plasmático ou apenas orientar mudanças no estilo de vida deve levar em conta o número de fatores de risco para doença aterosclerótica e também o nível de fatores de risco de eventos isquêmicos nos próximos 10 anos, de acordo com o escore de Framingham (Tabela I e Quadro 4).

Recomendações para prevenção primária

- Interrogar sobre o consumo de alimentos com altos níveis de gordura saturada de colesterol, bem como o consumo de frutas, verduras e legumes como parte da avaliação rotineira dos pacientes.
- Dosar o colesterol total e o HDL-colesterol em adultos a partir dos 20 anos e investigar os fatores de risco positivos e negativos a cada ano. Se o HDL-colesterol estiver abaixo de 35 mg/dl, deve-se dar ênfase ao controle de peso e ao aumento da atividade física, além da restrição ao fumo.
- Investigar as causas secundárias do aumento do colesterol com os testes de função hepática, função tireoidiana e renal.
- Para todas as pessoas: orientar a fase I da dieta da AHA: 30% das calorias totais como gorduras, 7% a 10% das calorias como gordura saturada e menos de 300 mg de colesterol por dia. Também promover o controle de peso e a atividade física.

A Tabela II resume os principais efeitos no perfil lipídico, provocados pelas estatinas ou pela ezetimiba de acordo com as doses utilizadas.

A Tabela III resume os efeitos dos fibratos no perfil lipídico com utilização das doses usuais.

Diabete melito

O diabete melito (DM) é fator de risco importante para a DAC, devido à alta incidência de mortalidade decorrente da associação entre o DM e o IAM. O diabete do tipo I (insulino-dependente) está associado a anormalidades lipídicas, hipertensão arterial e presença de nefropatia diabética. Sob estas circunstâncias, a incidência de doença arterial aterosclerótica em indivíduos acima de 30 anos é o achado mais freqüente. A incidência de mortalidade por DAC entre os diabéticos do tipo I é em torno de 40%.

O diabete do tipo II (insulino-resistente) está associado a significativo aumento do risco de morte cardiovascular, com incidência que pode chegar a 60%, dos quais aproximadamente 80% por IAM. Entre os pacientes com síndromes coronárias agudas, aqueles portadores de diabete, por si só, são considerados de mais alto risco para evolução com reinfarto ou óbito.

Entre os objetivos para o controle dos fatores de risco para DAC em pacientes diabéticos incluem-se:

Quadro 4. Categorias de risco de eventos coronários em 10 anos (Framingham) e formas de intervenção para alcançar níveis adequados de LDL-colesterol

Categoria de risco	LDL-C objetivo	Iniciar mudança no estilo de vida se LDL-c	Iniciar terapia com agente se LDL-c
Alto risco DAC ou DAC risco equivalente* (risco em 10 anos > 20%)	< 100 mg/dl (objetivo opcional: < 70 mg/dl)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl (< 100 mg/dl: considerar uso de agentes)
Risco moderado e 2 ou + fatores de risco (risco em 10 anos de 10% a 20%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl; considerar uso de agentes)
Risco moderado e 2 ou + fatores de risco (risco em 10 anos < 10%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Risco baixo: 0-1 fator de risco (risco em 10 anos < 10%)	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189 mg/dl: LDL considerar uso de agentes)

*DAC risco equivalente: doença vascular aterosclerótica periférica, aórtica e de carótidas.

Tabela II. Doses dos medicamentos e efeitos no perfil lipídico

Fármacos	Doses mg/dia	Redução percentual média LDL–Colesterol com a dose inicial	Redução percentual média do LDL – colesterol na dose máxima	Elevação no HDL – colesterol (%)*	Diminuição nos triglicerídeos (%)
Pravastatina	20-80	27	36	3-5	8-13
Fluvastatina	40-80	26	38	6-9	19
Sinvastatina	10-80	27	48	5-7	12-18
Atorvastatina	10-80	36	55	2-6	20-28
Rosuvastatina	10-40	42	55	7-9	20-26
Ezetimiba	10	-	18	1	

Tabela III. Doses dos fibratos e alterações lipídicas percentuais médias

Fármacos	Dosagem (mg/dia)	TG	HDL-C	LDL-C (%)
Bezafibrato	400-600	30-60	5-20	15
Bezafibrato retard	400	30-60	5-20	15
Genfibrosila	900-1.200	30-60	5-20	10
Genfibrosila retard	900	30-60	5-20	10
Etofibrato	500	30-60	5-20	15
Fenofibrato	250	30-60	5-20	24-31
Fenofibrato micronizado	200	30-60	5-20	24-31
Ciprofibrato	100	30-60	5-20	24-31

- manter a glicemia de jejum o mais próximo do normal possível;
- manter o colesterol total abaixo de 200 mg/dl e o LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dl;
- os triglicerídeos deverão ser mantidos abaixo de 150 mg/dl.

Sedentarismo

Estudos epidemiológicos têm mostrado que o combate ao sedentarismo com atividades físicas regulares reduz o risco de eventos coronários. O risco relativo para morte por coronariopatia é de 1,9 entre as pessoas que se mantêm sedentárias no trabalho, em relação às pessoas que têm ocupação em que exercem alguma atividade física. No estudo MRFIT, em dez anos de seguimento, no grupo de pacientes orientados para exercícios físicos moderados, houve redução de 27% na mortalidade por DAC, em relação aos que se mantiveram sedentários.[24]

Os mecanismos pelos quais a prática de exercícios físicos reduz o risco para eventos coronários estão relacionados ao controle de outros fatores de risco para doença aterosclerótica. Assim, o aumento da atividade física eleva os níveis de HDL-colesterol, diminui a resistência à insulina, contribui para a redução do peso e para a redução da pressão arterial. O exercício contribui para a melhora da função cardiocirculatória, na medida em que aumenta o débito cardíaco máximo e a quantidade de extração de oxigênio do sangue pelos tecidos.

Em termos de prevenção, é importante indagar ao paciente, na avaliação de rotina, sobre a atividade física no dia-a-dia e os hábitos de exercício físico. A meta é que as pessoas se exercitem com atividade aeróbica regular durante 30 minutos diariamente, ou pelo menos cinco vezes por semana. São aconselhados programas supervisionados por médicos para aqueles que têm baixa capacidade funcional e outros problemas de saúde.

Na prevenção secundária, é fundamental que se avalie o risco da prática de exercícios. Particularmente nos pacientes pós-IAM, deve-se realizar teste ergométrico antes da prescrição dos exercícios. Na ausência de isquemia ou arritmias significativas, o exercício será realizado com intensidade aproximada de 50% a 80% do consumo máximo de oxigênio (MVO_2) verificado no teste de esforço.

Na impossibilidade do teste ergométrico, devem-se prescrever exercícios que não elevem a freqüência cardíaca a 20 bpm acima da freqüência de repouso, até que se possa fazer avaliação mais objetiva.

Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade tem sido considerada verdadeira epidemia. Tendência à menor atividade física e à modificação nos hábitos alimentares, com maior ingestão de gorduras e carboidratos, têm determinado maior número de obesos na população.

Os riscos que a obesidade determina para a saúde não estão relacionados somente com o grau, mas também com a distribuição da gordura corpórea. Assim, a chamada obesidade visceral, caracterizada pela excessiva adiposidade no abdome e na cintura, está relacionada ao maior risco de DAC, tanto em homens como em mulheres. No estudo de Framingham, assim como em outros, fica claro que a obesidade é fator de risco independente para doenças cardiovasculares.

Em 1988, Reaven observou que vários fatores de risco (dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia) aparecem com freqüência no mesmo indivíduo. Denominou este conjunto de fatores de síndrome X, que passou a ser chamada síndrome plurimetabólica ou simplesmente síndrome metabólica.[25]

O relatório do terceiro painel do programa de educação e tratamento do colesterol nos adultos (ATP III) recomenda que o diagnóstico de síndrome metabólica pode ser feito quando três dos cinco critérios listados abaixo estejam presentes:[26]

1. Circunferência abdominal
   Homens ≥ 102 cm
   Mulheres ≥ 88 cm
2. Triglicérides
   ≥ 150 mg/dl
3. HDL-colesterol:
   Homens ≤ 40 mg/dl
   Mulheres ≤ 50 mg/dl
4. PA ≥ 130 x 85 mm Hg
5. Glicemia (jejum) ≥ 110 mg/dl

Embora o valor do colesterol de baixa densidade (LDL-c) não faça parte dos critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica, em análise mais profunda das alterações lipídicas nos estados de resistência a insulina observa-se aumento no número de partículas pequenas e densas desta lipoproteína, reconhecidamente mais aterogênicas que as partículas maiores.[27]

A medida da circunferência abdominal é o método mais usado para avaliar a adiposidade visceral. Valores acima de 88 cm para mulheres ou acima de 102 cm para homens estão associados a risco cardiovascular muito aumentado.[28]

Doença cardiovascular na mulher

A doença cardiovascular é mundialmente a maior causa de morte entre as mulheres, sendo responsável pela terça parte de todos os óbitos.[29]

Em muitos países, inclusive nos EEUU, morrem mais mulheres que homens por doenças cardiovasculares, fato este desconhecido por muitos médicos.[30] Isto faz com que o cuidado primário da saúde da mulher leve em conta a prevenção da DVC como algo extremamente necessário.

Cálculo do risco de DCV em mulheres

Para uma prevenção racional das DVC nas mulheres é importante que haja diferenciação nas medidas profiláticas empregadas, dependendo do risco apresentado pela paciente.

Desta maneira, as mulheres são classificadas como sendo de alto risco, de risco ou de risco mínimo. Esta classificação é baseada em critérios clínicos e no escore de risco global de Framingham (Quadro 5).

No cuidado da saúde da mulher, antes de se tomar decisões acerca da agressividade da terapêutica preventiva, deve-se considerar vários fatores, tais como história médica, hábitos de vida, escore de risco de Framingham, história familiar de DVC e outras condições genéticas, como hipercolesterolemia familiar.[31]

Quadro 5. Escore de risco global de Framingham

Classificação de risco	Critérios
Alto risco	Doença coronária diagnosticada Doença cerebrovascular Doença arterial periférica Aneurisma de aorta abdominal Doença renal crônica ou terminal Diabete melito Risco global de Framingham de 10 anos > 20%
De risco	Um ou mais dos seguintes fatores de risco: Tabagismo Dieta pobre em fibras/grãos integrais Sedentarismo Obesidade, principalmente adiposidade central História familiar de DCV prematura (< 55 anos de idade em parente do sexo masculino e < 65 anos de idade em parente do sexo feminino) Hipertensão arterial Dislipidemia Evidência de doença vascular subclínica (p. ex., calcificação coronária) Síndrome metabólica Baixa capacidade de exercício (ergometria) e/ou recuperação anormal da freqüência cardíaca pós esforço
Risco mínimo	Escore Global de Framingham < 10% Estilo de vida saudável Ausência de fator de risco

Recomendações clínicas para prevenção primária e secundária de DCV em mulheres com idade a partir de 20 anos[31]

Intervenções no estilo de vida

■ Hábito de fumar

O fumo deve ser proscrito, evitando-se, inclusive, os ambientes com fumaça de tabaco. Para isso, o médico deverá acompanhar de perto a paciente por meio do uso de medicamentos e de apoio psicológico que ajudem a superar o vício *(Classe I, Nível B).*

■ Atividade física

Mulheres devem praticar, no mínimo, 30 minutos diários de atividade física de intensidade moderada (p. ex., caminhada), de preferência todos os dias da semana *(Classe I, Nível B).*

As mulheres que precisam perder peso ou mantê-lo devem praticar de 60 a 90 minutos diários de atividade física de intensidade moderada por (p. ex., caminhada) e, de preferência, todos os dias da semana *(Classe I, Nível C).*

■ Reabilitação

Há 50 anos, quando um paciente sofria um infarto, era mantido em repouso por 2 meses e, a seguir, aconselhado a reduzir sua atividade pelo resto da vida. Seguia-se a sugestão hipocrática: "se um movimento do corpo provoca o aparecimento de uma dor, esta será aliviada pelo repouso".

O sucesso obtido com a reabilitação na 2ª Guerra Mundial e o conhecimento da fisiopatologia das síndromes coronárias fez com que a reabilitação física e mental passasse a fazer parte importante do tratamento das DCV.

Um programa de exercícios diários com dificuldade lentamente progressiva e com orientação médica deverá ser recomendado para mulheres que apresentem angina de peito estável ou fizeram intervenção coronária (percutânea ou cirúrgica), ou ainda as que estiveram internadas com síndrome coronária aguda (*Classe I, Nível A*) e aquelas com sintomas de insuficiência cardíaca e fração de ejeção inferior a 40% (*Classe I, Nível B*).

O mesmo se aplica àquelas com sintomas de insuficiência cardíaca e fração de ejeção inferior a 40% *(Classe I, Nível B).*

A reabilitação de uma paciente com AVC ou doença cardiovascular deverá incluir um programa amplo de exercícios – em casa ou na comunidade – orientados por um médico.

■ Dieta alimentar

As mulheres devem ter uma dieta rica em frutas, verduras e legumes; escolher grãos integrais, alimentos fibrosos; consumir peixe pelo menos duas vezes por semana; limitar a ingestão de gordura saturada em até 10% do total de calorias e, se possível, até menos que 7%, colesterol menor que 300 mg/dia; a ingestão de álcool até no máximo 1 dose por dia e a ingestão de sódio menor que 2,3 g/dia (aproximadamente 1 colher de chá de sal). O consumo de ácidos graxos trans deve ser o menor possível (p. ex., < 1% do consumo total de calorias) *(Classe I, Nível B).*

■ Manutenção/redução do peso

A perda de peso ou sua manutenção será feita por meio de ingesta adequada de calorias aliada a atividade física e acompanhamento psicológico, se necessário, para manter ou alcançar IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m2 e a circunferência da cintura < 90 cm *(Classe I, Nível B).*

■ Ácidos graxos ômega-3

Como um suplemento à dieta, os ácidos graxos ômega-3 não são comprovadamente úteis *(Classe IIb, Nível B).*

■ Depressão

Estar atento ao aparecimento de quadros depressivos em mulheres com DAC e tratar quando indicado *(Classe IIa, Nível B).*

Intervenções nos principais fatores de risco

■ Pressão arterial: nível "ótimo" e estilo de vida

Manter o controle da pressão arterial < 120/80 mmHg por meio de abordagens de estilo de vida como controle de peso, aumento de atividade física, moderação do álcool, restrição de sódio e aumento do consumo de frutas frescas, verduras, legumes e produtos lácteos de baixo teor de gorduras *(Classe I, Nível B).*

Indica-se o uso de medicação se a pressão arterial for ≥140/90 mmHg ou se, na presença de doença renal crônica ou diabete, a pressão arterial for ≥130/80 mmHg. Os diuréticos tiazídicos devem fazer parte da terapêutica da maioria das pacientes, a menos que haja indicações formais para o uso de outros agentes (doenças vasculares específicas).

O tratamento inicial para mulheres de alto risco deve ser com β-bloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) com a adição de outras drogas para alcançar o nível desejável. *(Classe I, Nível A).*

■ Níveis de lípides e lipoproteínas

Níveis "ótimos" e estilo de vida

Os níveis de lipídeos e lipoproteínas em mulheres devem ser alcançados por meio de mudança de estilo de vida, sendo níveis ideais LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 50 mg/dl, triglicerídeos < 150 mg/dl, e não-HDL-C (colesterol total menos colesterol HDL) < 130 mg/dl (*Classe I, Nível B*).

Se a mulher for de alto risco ou apresentar hipercolesterolemia, a ingestão de gordura saturada deve ser < 7%, e a ingestão de colesterol < 200 mg/dia) (*Classe I, Nível B*).

Farmacoterapia para redução do LDL em mulheres de alto risco

Em mulheres com DAC, o LDL-c deverá ser mantido < 100 mg/dl, se necessário com a utilização de medicamentos caso este nível não seja atingido com mudanças de estilo de vida (Classe I, Nível A). O mesmo objetivo deve ser procurado em mulhers com diabete melito, com outras manifestações de doença aterosclerótica ou, ainda, risco absoluto de eventos em 10 anos > 20% *(Classe I, Nível B).*

Uma redução de níveis de LDL-c abaixo de 70 mg/dl é razoável em mulheres com risco muito alto de DAC, podendo ser necessário uma combinação de agentes para atingir estes níveis (*Classe IIa, Nível B*).

Farmacoterapia para redução do LDL-c em mulheres com outros níveis de risco

Em mulheres com múltiplos fatores de risco ou com risco absoluto em 10 anos de 10% a 20%, cujo nível de LDL-c se mantiver > 130 mg/dl após mudanças no estilo de vida, terapia medicamentosa é recomendada*(Classe I, Nível B).*

Terapia medicamentosa também é recomendada para pacientes que mantêm o nível de LDL-c ? 160 mg/dl e apresentam múltiplos fatores de risco, mesmo se o risco absoluto em 10 anos for 10% *(Classe I, Nível B).*

As pacientes que mesmo após adotarem estilo de vida saudável apresentam níveis de LDL-c ? 190 mg/dl devem receber tratamento medicamentoso independente da presença de outros fatores de risco ou DCV *(Classe I, Nível B).*

Farmacoterapia para corrigir HDL baixo ou colesterol não-HDL elevado, em mulheres de alto risco

Utilizar niacina ou terapia com fibrato quando HDL-C for baixo ou o não-HDL for elevado em mulheres de alto risco depois que LDL-C meta for atingida (*Classe IIa, Nível B*).

Farmacoterapia para HDL baixo ou não-HDL elevado em mulheres de risco moderado

A mesma terapia deve ser recomendada para mulheres com HDL-C baixo ou colesterol não-HDL elevado, após correção do LDL-c, que apresentam fatores de risco múltiplos ou risco absoluto em 10 anos de 10% a 20% *(Classe IIb, Nível B).*

■ Diabete melito

A mudança de estilo de vida e a farmacoterapia devem ser indicadas para mulheres com diabete *(Classes I, Nível B)* para atingir HbA1C < 7%, evitando-se episódios de hipoglicemia *(Classe I, Nível C).*

Intervenções com outros medicamentos

Aspirina®

A terapia com Aspirina® (de 75 a 325 mg/d) deve ser utilizada em mulheres de alto risco, a menos que contra-indicado (*Classe I, Nível A*). Se uma mulher de alto risco não tolerar a terapia com Aspirina®, clopidogrel poderá ser uma opção (*Classe I, Nível B*).

Em mulheres com outros níveis de risco ou saudáveis com 65 anos ou mais, deve-se considerar a terapia com Aspirina® (81 mg diariamente ou 100 mg dia sim, dia não) se a pressão arterial estiver controlada, objetivando a prevenção do AVC isquêmico e o IAM (*Classe IIa, Nível B*). Em mulheres com menos de 65 anos, somente quando houver indicação para a prevenção do AVC isquêmico (*Classe IIb, Nível B*).

O uso rotineiro de Aspirina® em mulheres saudáveis com menos de 65 anos não é recomendado para evitar IAM (*Classe III, Nível B*).

β-bloqueadores

Os β-bloqueadores devem ser usados indefinidamente em todas as mulheres após infarto agudo do miocárdio, síndrome coronária aguda, ou disfunção ventricular esquerda com ou sem sintomas de insuficiência cardíaca, a menos que contra-indicado (*Classe I, Nível A*).

Inibidores ECA/BRA

Os inibidores ECA devem ser usados, a menos que contra-indicados, em mulheres após infarto do miocárdio e naquelas com evidência clínica de insuficiência cardíaca ou fração de ejeção ≤ 40%, ou ainda com diabete melito (*Classe I, Nível A*). Em mulheres que não os toleram, os BRA devem ser utilizados (*Classe I, Nível B*).

Inibidores da Aldosterona

O uso dos bloqueadores dos receptores da aldosterona é recomendado em mulheres após infarto do miocárdio que não tenham disfunção renal significativa ou hipercalemia e com fração de ejeção ≤ 40%, ou com insuficiência cardíaca sintomática *(Classe I, Nível B).*

Intervenções da classe III (inútil, ineficaz e que pode ser prejudicial) para DCV ou prevenção de IAM em mulheres

Terapia da menopausa

A terapia com hormônios e moduladores seletivos do receptor de estrógeno (MSRE) não deve ser utilizada para prevenção primária e secundária da DCV (*Classe III, Nível A*).

Suplementos antioxidantes

As vitaminas antioxidantes (p. ex., vitamina E, C e betacaroteno) não devem ser usadas para prevenção primária e secundária da DCV (*Classe III, Nível A*).

Ácido fólico

O ácido fólico, com ou sem a suplementação B6 e B12, não deve ser usado para prevenção primária e secundária da DCV (*Classe III, Nível A*).

Medicamentos para prevenção primária e secundária em doenças cardiovasculares

Além das estatinas e dos fibratos para redução dos níveis elevados de LDL-colesterol e dos medicamentos hipotensores, algumas substâncias exercem papel crucial na prevenção da morte súbita, do reinfarto e da insuficiência cardíaca na evolução tardia pós-IAM.

Os β-bloqueadores, pelos evidentes efeitos antiisquêmicos, têm levado a significativa redução da mortalidade na fase precoce pós-IAM e também na evolução tardia. Não se sabe ao certo por quanto tempo estes medicamentos devem ser mantidos, mas é certo que até pelo menos dois anos obtêm-se efeitos benéficos na redução da morte súbita nos pacientes pós-IAM.

Os inibidores da ECA desempenham importante papel na redução da mortalidade pós-infarto, além de evidentes efeitos benéficos na função ventricular, na diminuição dos sintomas e no número de internações hospitalares por insuficiência cardíaca. Os maiores benefícios destes medicamentos ocorrem nos pacientes com maior extensão de necrose e que tiveram comprometimento da função do ventrículo esquerdo.

Em capítulos específicos deste livro discute-se mais detalhadamente a utilização dos diferentes agentes farmacológicos para prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares.

Particularmente em relação à Aspirina®, estudos nos últimos anos têm fornecido evidências suficientes para o emprego desta substância na prevenção primária de eventos cardiovasculares isquêmicos. No entanto, não é totalmente desprezível a incidência de eventos hemorrágicos, tanto gastrointestinais, como relacionados ao sistema nervoso central na vigência deste medicamento. Assim, é fundamental estabelecer a relação custo-benefício do uso da Aspirina® para a prevenção primária. Tem sido prescrita a pacientes com maior risco de doença coronária e particularmente aos hipertensos com 50 anos ou mais com níveis de pressão arterial controlados (pelo menos abaixo de 150/90 mmHg). Também aos diabéticos, considerados *per se* como grupo de alto risco de eventos isquêmicos, é indicada a utilização de Aspirina®.[32]

Na prevenção secundária, o uso sistemático de antiagregantes plaquetários, em especial a Aspirina®, reduzindo a incidência de novos eventos isquêmicos fatais e não fatais em pacientes pós-angina instável ou infarto agudo do miocárdio, está muito bem estabelecido. Metanálise no estudo The Anti-Platelet Trialists que reuniu aproximadamente 20.000 pacientes com DAC mostrou redução de 25% de eventos cardíacos entre aquelas que receberam Aspirina®.[33]

Atualmente, recomenda-se o uso de baixas doses que variam entre 75 à 150 mg/dia, pois valores superiores a estes apenas aumentam os riscos de sangramentos.

O Quadro 6 resume as principais recomendações, segundo as diretrizes da American Heart Association e do American College of Cardiology, para se atingir as metas no controle dos fatores de risco e no uso de medicamentos para prevenção secundária de eventos isquêmicos nas doenças cardiovasculares. A classificação destas recomendações e a descrição dos níveis de evidência científica também se encontram neste quadro.

Quadro 6. Recomendações para prevenção secundária das DC

Controle da pressão arterial: Meta < 140/90 mmHg ou < 130/80 mmHg se o paciente sofrer de diabete ou doença renal crônica	**Para todos os pacientes (Classe I, nível de evidência A):** Iniciar ou manter a modificação do estilo de vida – controle de peso; atividade física; moderação no consumo de álcool; redução de sódio; e enfatizar o aumento do consumo de frutas frescas, verduras, legumes e produtos lácteos de baixa caloria. **Para pacientes com pressão sangüínea ≥ 140/90 mmHg (ou ≥ 130/80 mmHg para indivíduos com doença renal crônica ou diabete):** Iniciar o tratamento para pressão arterial usando como primeira escolha β-bloqueadores e/ou inibidores da ACE, com a adição de outros agentes, tais como tiazídicos, se necessário, para alcançar a meta para pressão arterial.

(continua)

Quadro 6. Recomendações para prevenção secundária das DC *(cont.)*

Manuseio dos lípides: Meta LDL-C < 100 mg/dl Se os triglicerídeos forem > 200 mg/dl, o valor do colesterol não-HDL-C deve ser < 130 mg/dl	**Para todos os pacientes (Classe IIa, nível de evidência A):** Iniciar terapia dietética. Reduzir o consumo de gorduras saturadas (para < 7% do total de calorias), de ácidos graxos trans e de colesterol (para < 200 mg/dia). A adição de fibra na dieta (> 10 g/dia) reduzirá o LDL-C. Realizar atividade física diária e controlar o peso. Encorajar maior consumo de ácidos graxos ômega-3 na forma de peixe ou em cápsulas (1 g/dia) para redução do risco. Para o tratamento de triglicerídeo elevado, em geral são necessárias doses maiores para a redução do risco. **Para o controle dos lípides:** Avaliar o perfil lipídico de todos os pacientes, e nas primeiras 24 horas em pacientes com IAM. Para os pacientes hospitalizados, iniciar medicação para baixar os lipídios, antes da sua alta, de acordo com a recomendação abaixo: LDL-C deve ser < 100 mg/dl (Classe I, nível de evidência A). A posterior redução de LDL-C para < 70 mg/dl é razoável (Classe IIa, nível de evidência A). Se a linha de base do LDL-C for > 100 mg/dl, iniciar terapia com medicação para reduzir o LDL. Se durante o tratamento LDL-C estiver > 100 mg/dl, intensificar a terapia hipolipemiante (o que pode requerer a combinação de agentes para baixar o colesterol). Se a linha-base de LDL-C for de 70 a 100 mg/dl, é razoável tratar com < 70 mg/dl (Classe IIa, nível de evidência B). Se os triglicerídeos estiverem entre 200 e 499 mg/dl, o colesterol não-HDL-C deve ser < 130 mg/dl (Classe I, nível de evidência B). A posterior redução do colesterol não-HDL-C para < 100 mg/dl é razoável. As opções terapêuticas para reduzir o colesterol não-HDL-C são: - Terapia mais intensa para baixar LDL-C; - Ácido nicotínico (após a terapia para baixar LDL-C); - Terapia com fibrato (após a terapia para baixar LDL-C). Se os triglicerídeos forem ≥ 500 mg/dl, as opções terapêuticas para prevenir pancreatite são fibratos ou ácido nicotínico antes da terapia para baixar LDL-C; e tratar LDL-C para atingir a meta após a terapia para baixar os triglicerídeos. Alcançar não-HDL-C < 130 mg/dl se possível (Classe I, nível de evidência C).
Atividade física: Meta 30 minutos, 7 dias por semana (mínimo de 5 dias por semana)	**Para todos os pacientes (Classe I, nível de evidência B).** Avaliar o risco com um histórico de atividade física e/ou com um teste com exercícios, para orientar a prescrição. Encorajar 30 a 60 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada, como uma caminhada rápida, de preferência todos os dias da semana, complementada por um aumento das atividades na vida diária (p. ex., intervalos para caminhadas no trabalho, jardinagem, tarefas domésticas). Estimular o treinamento de resistência duas vezes por semana. Programas de supervisão médica para pacientes de alto-risco (p. ex., recente síndrome coronária aguda, revascularização ou insuficiência cardíaca).
Controle do peso: Meta Índice da massa corporal: 18,5 a 24,9 kg/m^2 Circunferência da cintura: homens < 102 cm e mulheres < 88	Avaliar o índice da massa corporal e/ou a circunferência da cintura em cada visita e consistentemente encorajar a manutenção ou a redução do peso por meio da adequação da atividade física, consumo de calorias e programas comportamentais formais, quando indicado para manter ou atingir um índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 (Classe I, nível de evidência B). Se a circunferência da cintura (medida horizontalmente na crista ilíaca) for ≥ 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens, iniciar mudanças no estilo de vida e considerar estratégias de tratamento da síndrome metabólica, conforme indicado (Classe I, nível de evidência B). A meta inicial da terapia de perda de peso deve ser a redução do peso corporal em aproximadamente 10% (Classe I, nível de evidência A).
Controle do diabete: Meta HbA1c < 7%	**Para todos os pacientes (Classe I, nível de evidência B):** Iniciar mudança do estilo de vida e farmacoterapia a fim de alcançar HbA1c próximo do normal. Iniciar uma vigorosa modificação dos outros fatores de risco (p. ex., atividade física, controle do peso, controle da pressão arterial e controle do colesterol conforme recomendado). Coordenar o tratamento do diabete junto com o médico responsável pela assistência primária do paciente.

(continua)

Quadro 6. Recomendações para prevenção secundária das DC *(cont.)*

Agentes antiplaquetários/ anticoagulantes	Iniciar com Aspirina® de 75 a 162 mg/dia e continuar indefinidamente em todos os pacientes a menos que seja contra-indicado (Classe I, nível de evidência A). Para pacientes que foram submetidos à revascularização miocárdica do tipo cirúrgica, iniciar Aspirina® 48 horas após a cirurgia para reduzir o risco de oclusão do enxerto da veia safena. Os regimes de dosagem variando de 100 a 325 mg/dia parecem ser eficazes. Doses maiores que 162 mg/dia podem ser continuadas durante até 1 ano (Classe I, nível de evidência B). Iniciar e continuar clopidogrel 75 mg/d em combinação com Aspirina® por até 12 meses em pacientes após síndrome coronária aguda ou intervenção coronária percutânea com a colocação de *stent* (≥ 1 mês para *stent* não-farmacológico; ≥ 3 meses para *stent* recoberto com sirolimus; e ≥ 6 meses para *stent* paclitaxel (Classe I, nível de evidência B). Os pacientes que se submeteram a intervenção coronária percutânea com colocação de *stent* devem inicialmente receber Aspirina® em dose mais alta, 325 mg/dia durante 1 mês para *stent* não farmacológico; 3 meses para *stent* recoberto com sirolimus; e 6 meses para *stent* paclitaxel (Classe I, nível de evidência B). Ministrar anticoagulante para atingir I.N.R. na faixa de 2,0 a 3,0; para fibrilação atrial paroxística ou crônica; e em pacientes após infarto do miocárdio quando clinicamente indicado (p. ex., fibrilação atrial, trombo ventricular esquerdo) (Classe I, nível de evidência A). O uso de anticoagulante em combinação com Aspirina® e/ou clopidogrel está associado a elevado risco de sangramento e deve ser monitorado rigorosamente.
Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	**Inibidores da ACE:** Iniciar e continuar indefinidamente em todos os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 40% e naqueles com hipertensão, diabete ou doença renal crônica, a menos que seja contra-indicado (Classe I, nível de evidência A). Considerar para todos os outros pacientes. Entre os pacientes de baixo risco com fração de ejeção ventricular esquerda normal, em quem os fatores de riscos cardiovasculares são bem controlados, e nos revascularizados, o uso dos inibidores da ACE pode ser considerado opcional (Classe IIa, nível de evidência B). **Bloqueadores do receptor da angiotensina:** Usar em pacientes com intolerância aos inibidores da ACE e que têm insuficiência cardíaca ou tiveram infarto do miocárdio com fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 40% (Classe I, nível de evidência A). Considerar em outros pacientes com intolerância ao inibidor da ACE. Considerar o uso em combinação com os inibidores da ACE na insuficiência cardíaca por disfunção sistólica (Classe IIa, nível de evidência B). **Bloqueio da aldosterona:** Uso em pacientes após infarto do miocárdio, sem disfunção renal significativa, que já estejam recebendo doses terapêuticas de um inibidor da ACE e β-bloqueador, e que têm fração de ejeção ventricular esquerda ≤ 40% e têm diabete ou insuficiência cardíaca (Classe I, nível de evidência A).
β-bloqueadores	Iniciar e continuar indefinidamente em todos os pacientes que tiveram infarto do miocárdio, síndrome coronária aguda ou disfunção ventricular esquerda com ou sem sintomas de insuficiência cardíaca, a menos que seja contra-indicado (Classe I, nível de evidência A).
Vacinação contra gripe	Pacientes com doença cardiovascular devem ser vacinados contra gripe (Classe I, nível de evidência B).

Quadro 7. Classificação das recomendações e níveis de evidências (AHA e ACC)

Classificação das recomendações	
Classe I:	Condições para as quais há evidência e/ou concordância geral de que um certo procedimento ou tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Classe II:	Condições para as quais há evidência conflitante e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de um procedimento ou tratamento.
Classe IIa:	O peso das evidências/opiniões está a favor da utilidade/eficácia.
Classe IIb:	A utilidade/eficácia não é bem estabelecida pelas evidências/opiniões.
Classe III:	As condições para as quais há evidência e/ou concordância geral de que um procedimento/tratamento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.
Nível de evidência	
Nível de evidência A:	Dados provenientes dos ensaios clínicos aleatórios múltiplos ou metanálises.
Nível de evidência B:	Dados provenientes de um único ensaio clínico aleatório ou de estudos não-aleatórios.
Nível de evidência C	Somente opiniões consensuais de especialistas.

Resumo

A doença arterial coronária e a doença cerebrovascular constituem a maior causa de mortalidade na população, nos Estados Unidos, na Europa e também entre nós. A redução da mortalidade por DCV nas últimas décadas resultou, em grande parte, da prevenção primária e secundária. A intervenção com medidas farmacológicas ou não farmacológicas, nos fatores de risco mais significativos, como níveis elevados de colesterol e da pressão arterial, no controle do diabete e no combate ao tabagismo, sedentarismo e obesidade, resultam em significativa redução no número de eventos cardiovasculares. Pelo menos um terço de todos os óbitos entre as mulheres tem como causa a DCV. Assim, no cuidado da saúde da mulher, antes de implementar uma terapêutica preventiva agressiva, deve-se considerar vários fatores de risco, como história médica, hábitos de vida, escore de risco de Framingham, história familiar de DCV e outras condições genéticas, como a hipercolesterolemia familiar.

Bibliografia

1. World Health Organization. Cardiovascular Disease [Acesso 11 fev. 2008]. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_ diseases/en/
2. Rosamend W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update. Circulation 2008; 117: e25-e146.
3. World Heart Federation. Global facts and map [Acesso 11 fev.2008]. Disponível em: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/global-facts-map/>
4. Ministério da Saúde. Cadernos de Informação de Saúde. http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata /cadernos/br/brasilgeralbr.xis
5. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical interventions and changes in life style. Ann Intern Med 1984; 101: 825-36.
6. Ford E, Ajani U, Croft J, Labarte D, Kottke T, Giles W, Capewell S. Explaining The decrease in U.S. deaths from coronary disease 1980-2000 NEJM 2007; 356: 2388-98.
7. Deedwania P. Global risk assessment in the pre-symptomatic patient. Am J Cardiol 2001; 88 (7B): 17J-22J.
8. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of knowledge. J Cardiovas Electrophysiol 2001; 12: 369-81.
9. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 years follow-up of the prospective cardiovascular munster (Procam) study. Circulation 2002; 105:210.
10. Smith SC, et al. AHA secondary prevention for patients with coronary artery and other atherosclerotic vascular disease. Writing committee members. Circulation 2006; 113: 2363-72.
11. Grundy SN, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease A statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction Circulation 1997; 95: 1683-5.
12. Fonarow GC, et al. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of cardiac hospitalization. Atherosclerosis management program (Champ). American Journal of cardiology 2001; 87: 817-22.
13. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factor of risk in the development of coronary heart disease: six years follow-up experience: The Framingham study. Ann Intern Med 1961; 55: 33-50.
14. Person TA, Mc Bride PE, Miller NH, Smith SC. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of Preventive cardiology service. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1039-47.
15. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review. JAMA 2003; 290: 86.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
17. Chobanian AV, et al. The seventh report on the joint national committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2500-72.
18. Au Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles GG, Lorimer AR, Mc Farlane PW, Mc Killop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. WOSCOPS study group NEJM 1995; 333 (20): 1301-7.
19. Au Downs Jr, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Berre PA, Langerdorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEXCAPS Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study SO JAMA 1998; 279 (20): 1615-22.
20. Au Sever PS, Daulof BM, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mc Innes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower Than average cholesterol concentrations in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial lipid lowering arm (ASCOT-LLA) A multicenter randomized controlled trial Lancet 2003; 361 (9364): 1149-58.
21. Smith CS, Cannon CP, Mac Cabe CH, Murphy SA, Bentley J, Braunwald E. Early initiation of lipid-lowering therapy for acute coronary syndromes improves compliance with guidelines recommendations: observations from the orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS TIMI 16) trial. Am Heart J 2005; 149: 444-50.
22. Schuwartz G, Ezekowitz M, Ganc P, Oliver M, Waters D, Zeiher A, Chaitman B, Leslie S, Stern T. The myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (Miracle Trial) effects of intensive atorvastatin treatment on early recurrents events after an acute coronary syndrome. Circulation 2000; 102: 2672.
23. Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. For A to Z investigators early intensive Vs delayed conservative sinvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes Phase Z of A to Z trial JAMA 2004; 292: 1307-16.
24. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple risk factor intervention trial. Reseach group. JAMA 1982; 248: 1465-7.
25. Reaven GM Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
26. Grundy S, et al. Definition of metabolic syndrome; report of the national heart, lung and blood institute. Circulation 2004; 109: 433-8.
27. St Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, et al. Comparisons of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. Circulation 2001; 104: 2295-9.
28. Ribeiro FF, Mariosa L, Ferreira S, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica; mais que uma simples associação. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50: 230-8.
29. World Heart Federation. Women and cardiovascular diseases. May 2007. [Acesso 11 fev. 2008]. Disponível em: <http://www.world-heart-federation.org/press/facts-figures/womem/>
30. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard V J, Rumpeld J, Mandlio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnel C, Kittner S, Jones D, Goff D C, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Goerlick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Sidney S, Sorlie P, Stein B J, Wasserthel Smoller S, Wilson M, Wolf P. AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: e85-e151.
31. Mosca L, Banka C, Benjamin E, et al. For the expert panel writing group: evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481-501.
32. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension optimal treatment. J Hypertens 2000; 18: 629-42.
33. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke of high risk patients anti-thrombotic trialists collaboration. BMJ 2002; 324 (7329): 71-86.

Capítulo 14

Intervenções Coronárias Percutâneas na Coronariopatia Aguda

Expedito E. Ribeiro
Pedro A. Lemos
Eulógio E. Martinez
Henrique Barbosa Ribeiro

Pontos-chave

- Nos pacientes com síndrome coronária sem supra desnível do segmento ST, a terapia farmacológica adjunta adequada é importante para otimizar os resultados da intervenção coronária percutânea e também reduzir as complicações hemorrágicas.
- Nos pacientes SCA sem supra com maior risco, a estratégia invasiva de realizar intervenção percutânea mais precoce foi a que melhor resultados clínicos ofereceu.
- Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST, a ATC primária é a melhor opção de reperfusão, quando realizada precocemente e por profissionais experientes.
- A ATC facilitada com as váras opções farmacológicas não vem se mostrando eficaz. A ATC de resgate, quando da falha do fibrinolítico deve sempre que possível ser realizada, pois reduz eventos clínicos maiores.

Introdução

A angioplastia coronária, em sua descrição original no final da década de 1970, foi inicialmente proposta para pacientes estáveis, com perfil de risco relativamente baixo.[1,2] No entanto, poucos anos após sua introdução no cenário clínico, a angioplastia coronária foi reconhecida como um método potencial para o tratamento de pacientes com coronariopatia aguda.[3-7] Os primeiros relatos incluíram grupos relativamente pequenos de pacientes com angina instável e angina pós-infarto refratária ao tratamento medicamentoso máximo, os quais foram tratados com dilatação da estenose coronária por cateter-balão, evoluindo com melhora dos sintomas.[3-7] De maneira semelhante, no início da década de 1980,[8] a angioplastia coronária foi avaliada em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).[9-11] Estes estudos iniciais, realizados há cerca de 25 anos, inauguraram uma nova frente de possibilidades terapêuticas que modificaram de forma drástica o tratamento de pacientes com coronariopatia aguda. Em decorrência do perfil de risco dos pacientes com coronariopatia aguda, esse grupo ainda apresenta índice relativamente maior de complicações após angioplastia coronária, quando comparado a pacientes com angina estável.[12-14] No entanto, o desenvolvimento de técnicas modernas e de terapias medicamentosas adjuvantes eficazes minimizaram o risco do procedimento. Atualmente, a intervenção coronária percutânea (ICP) é utilizada como o método terapêutico de escolha em boa parte dos pacientes admitidos com síndromes coronárias agudas (SCA).

As descrições pormenorizadas dos processos fisiopatológicos e do manejo clínico desses pacientes não fazem parte do escopo deste capítulo. Entretanto, devemos lembrar que a causa mais freqüente do quadro clínico de SCA é a ruptura de placa de ateroma, geralmente em placas com obstruções não-severas, com poderoso estímulo para ativação plaquetária, formação de trombo e oclusão parcial ou total da luz da artéria coronária. Nesse sentido, temos duas situações clínicas distintas de síndrome coronária aguda, cujos resumos são apresentados na Figura 1:

- Síndrome coronária aguda sem supradesnível do segmento ST (SCASSST), que pode se apresentar como angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST e que, em geral, evolui com infarto agudo do miocárdio sem onda Q.
- Síndrome coronária aguda com supradesnível do segmento ST ou infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), evoluindo freqüentemente com onda Q.

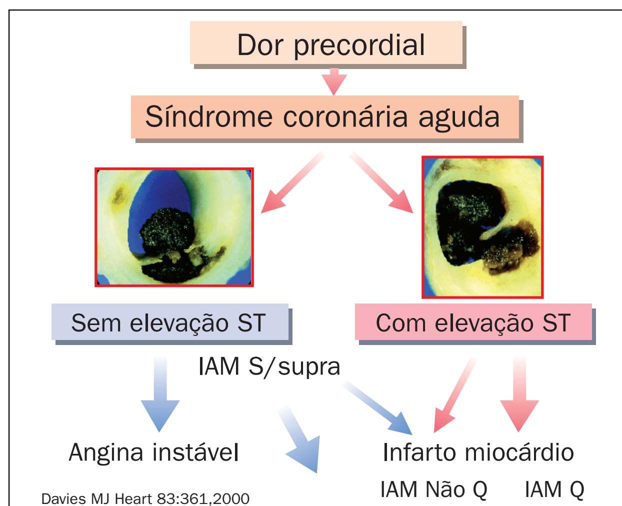


Figura 1. Espectro de situações clínicas das síndromes coronárias agudas.

Em nosso "mundo real" avaliado no banco de dados do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), entre 13.807 procedimentos de intervenção coronária percutânea realizados entre setembro de 1998 e agosto de 2007, o índice de sucesso foi superior a 97% e os índices de complicações foram reduzidos de maneira significativa. A cirurgia de revascularização miocárdica de urgência caiu para patamares próximos a 0,7% no período mais recente. Dos pacientes tratados, 36,2% tinham diagnóstico de angina estável ou isquemia silenciosa; 33,8%, de angina instável; e 29,8%, de infarto agudo do miocárdio. Esses números mostram que na realidade de nossos pacientes, 2/3 deles são representados por pacientes agudos.

Neste capítulo, serão discutidos aspectos da intervenção coronária percutânea nas duas situações clínicas de pacientes agudos.

Intervenções coronárias percutâneas para o tratamento de síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST)

Incidência

Nas últimas duas décadas, esforços direcionados ao reconhecimento e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares permitiram a adoção de medidas preventivas e terapêuticas, farmacológicas e intervencionistas, que começam a resultar em declínio na mortalidade cardiovascular.[15] Nesse contexto, mudanças na apresentação clínica da doença arterial coronária têm sido observadas, como a redução da incidência de IAM com supradesnivelamento do segmento ST e o aumento das SCASSST.[16] Estima-se que a incidência global anual das síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST seja aproximadamente 3/1.000 habitantes, compondo aproximadamente 70% das internações hospitalares por síndromes coronárias.[17] Em geral, esses pacientes são mais idosos, caracterizam-se pela maior prevalência de comorbidades associadas e apresentam mortalidade tardia similar ou maior que os pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST.[18,19] Esse prognóstico está relacionado, em parte, ao alto risco de recorrência de eventos, em conseqüência de lesões coronárias multifocais. Por conseguinte, os tratamentos clínico e invasivo, antes excludentes, agora são considerados cada vez mais complementares na abordagem desses pacientes, tanto no período intra-hospitalar quanto na evolução tardia.

Estratificação de risco

A população de pacientes com quadro clínico de SCASSST é extremamente heterogênea, devendo a terapêutica ser guiada por cuidadosa estratificação de risco. Essa estratificação pode ser feita de diversas maneiras, como pelo "TIMI Risk Score" (Tabela I).

Tabela I. Escore de risco do TIMI
Idade ≥ 65 anos
Três ou mais fatores de risco (colesterol elevado, história familiar, hipertensão arterial sistêmica, diabete ou tabagismo)
Doença coronária prévia
Uso de Aspirina® nos últimos 7 dias
Angina nas últimas 24 horas
Desvio de segmento ST
Elevação das enzimas CK-MB ou troponina

O índice incorpora sete fatores clínicos, tendo sido desenvolvido como método que permite calcular a probabilidade de ocorrência de eventos adversos. Os marcadores bioquímicos de dano miocárdico utilizados com mais freqüência são a CKMB e a troponina. Pacientes com escore 0-2 apresentam risco baixo; valores 3-4 apresentam risco intermediário, enquanto valores 5-7 identificam pacientes com alto risco de desenvolver eventos adversos na história natural da SCASSST.

Outro escore é o do registro GRACE,[20] que tem sido muito utilizado, inclusive nas recentes diretrizes das sociedades americana e européia. Tal escore engloba na sua avaliação idade, freqüência cardíaca, pressão arterial sistólica, classe funcional de Killip, parada cardíaca na internação, nível sérico de creatinina, desvio do segmento ST no ECG e nível sérico dos marcadores

de necrose miocárdica. Baseado nesses dados, pode-se calcular a possibilidade de óbito e IAM na evolução hospitalar, bem como ao final de 6 meses. A pontuação varia de 1 a 372 pontos, sendo que quando a pontuação é inferior a 109, por exemplo, a chance de mortalidade hospitalar é < 1%, e se a pontuação é superior a 140 pontos, a chance seria maior que 3%.

O escore de risco do TIMI é a forma mais utilizada na nossa prática clínica diária, pois é prático de calcular e de ser utilizado. Permite orientar qual a melhor estratégia clínica e, no caso da decisão pela intervenção, define qual o melhor momento de realizar o procedimento. Também identifica a melhor terapia adjunta para o paciente em avaliação.

Tratamento invasivo *vs.* tratamento conservador

Estudos iniciais

Pacientes com SCASSST apresentam redução do fluxo coronário de instalação rápida decorrente da formação de trombo intracoronário, comumente suboclusivo. A base teórica para a realização da angioplastia coronária nesses casos decorre dos efeitos da dilatação da lesão coronária: resolução imediata da estenose luminal e estabilização local do processo trombótico oclusivo. Além disso, como a angioplastia coronária é necessariamente realizada somente após a obtenção da angiografia diagnóstica, a definição da anatomia coronária (e da função ventricular) é um dos principais efeitos benéficos do encaminhamento do paciente para o laboratório de cateterismo. Apesar das vantagens potenciais do tratamento invasivo, essa estratégia está também associada a uma série de desvantagens possíveis, em sua maioria relacionadas à natureza invasiva do método ou à possibilidade de complicações coronárias relacionadas ao procedimento em si[13,14,21] (Tabela II). O impacto da estratégia invasiva (cateterismo cardíaco seguido por revascularização miocárdica, em geral percutânea) em comparação a uma estratégia conservadora, em que somente pacientes refratários ao tratamento clínico e com evidência de isquemia miocárdica são tratados de forma invasiva, tem sido alvo de diversos estudos randomizados nos últimos anos.[22-32]

Tabela II. Desvantagens e complicações potencialmente relacionadas à realização da cinecoronariografia em pacientes portadores de síndromes coronárias agudas: principais benefícios e riscos do tratamento invasivo *vs.* conservador

Vantagens	Riscos
Definição da anatomia coronária	Hemorragia (via de acesso, retroperitoneal)
Definição da função ventricular esquerda	Complicações cardiovasculares
Estratificação do risco precoce e tardio	Insuficiência renal pós-contraste
Resolução imediata da estenose luminal	Síndrome ateroembólica
Estabilização do processo trombooclusivo agudo	Infarto do miocárdio pós-intervenção
Redução do tempo de permanência hospitalar	Oclusão coronária aguda e subaguda
Estabilização local tardia com substituição da placa aterosclerótica por tecido fibroso	

Um dos primeiros estudos foi o VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies In-Hospital), realizado na década de 1990, em pacientes com infarto não-Q randomizados para estratégia invasiva ou tratamento conservador.[25] Pacientes incluídos no grupo invasivo apresentaram taxa de óbito ou re-infarto significativamente maior do que os pacientes tratados de modo conservador à alta hospitalar, efeito que se prolongou até o seguimento de um ano (24% *vs.* 18,6% em um ano, respectivamente; $p<0,05$). No entanto, muitos dos eventos observados ocorreram em pacientes randomizados para o braço invasivo, porém, que não receberam o tratamento indicado. Somente 44% dos pacientes randomizados para o braço invasivo foram de fato revascularizados (por angioplastia ou por cirurgia), ao passo que 33% dos pacientes alocados para o tratamento conservador receberam algum tipo de revascularização durante a internação inicial. Em virtude da pequena diferença na proporção de pacientes realmente tratados com angioplastia ou cirurgia (44% no grupo "invasivo" e 33% no grupo "conservador"), é questionável o valor do estudo VANQWISH para a análise efetiva do impacto da estratégia "invasiva", ou seja, foi um estudo em que ambos os braços receberam tratamentos semelhantes.

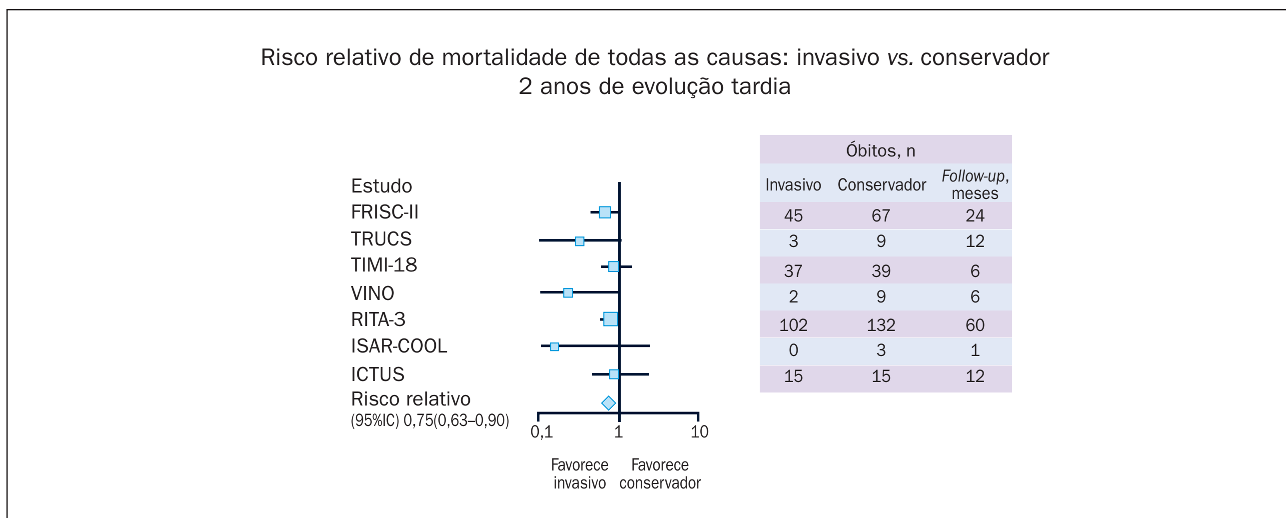
O estudo TIMI-IIIB, também realizado na década de 1990, incluiu pacientes admitidos com infarto não-Q ou angina instável alocados para tratamento invasivo ou tratamento conservador (em associação à administração de ativador de plasminogênio tecidual ou placebo, em randomização fatorial 2×2).[22] O tratamento invasivo consistia em cateterismo cardíaco precoce com angiografia coronária e ventriculografia esquerda realizados entre 18 e 48 horas da inclusão, com angioplastia coronária realizada em todas as estenoses > 60%. Revascularização cirúrgica era realizada em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, lesões triarteriais, disfunção ventricular, ou angina instável recorrente. Pacientes randomizados para o braço conservador eram tratados clinicamente com repouso, oxigênio, aspirina, heparina e medicações antiisquêmicas, sendo encaminhados à intervenção coronária somente se houvesse is-

quemia detectada ao teste de esforço realizado após 6 semanas. Não houve diferenças nesse estudo entre os grupos conservador e invasivo. Aos 12 meses, 10,8% dos pacientes no grupo invasivo apresentaram óbito ou reinfarto, proporção não diferente estatisticamente daquela observada entre os pacientes randomizados para o tratamento conservador (12,2%; p=0,4). Um outro estudo (Medicine *vs.* Angiography in Thrombolytic Exclusion [MATE]) avaliou o impacto da estratégia invasiva precoce em pacientes com síndrome coronária aguda sem indicação para tratamento com trombolítico endovenoso.[24] De maneira semelhante ao estudo TIMI-IIIB,[22] no estudo MATE[24] não foram observadas diferenças nos desfechos clínicos entre os pacientes tratados com estratégia invasiva ou conservadora após 21 meses de seguimento.

Apesar dos resultados iniciais pouco favoráveis ao tratamento invasivo em ensaios randomizados, os achados destes são dificilmente extrapoláveis na prática clínica atual. Nos últimos anos, foram estabelecidos avanços significativos nas técnicas percutâneas e na terapia medicamentosa adjuvante à angioplastia, os quais não foram utilizados nos estudos iniciais que avaliaram o desempenho do tratamento invasivo para pacientes com coronariopatia aguda.[22,24,25] O uso de *stents* tornou-se a principal modalidade terapêutica percutânea na atualidade, reduzindo de forma drástica a incidência de complicações coronárias agudas, comuns após angioplastia com balão,[33] e minimizando a freqüência de restenose tardia.[34] Além dos *stents* coronários, os estudos iniciais citados foram realizados antes da introdução de bloqueadores da glicoproteína IIb/IIIa,[35-38] agentes tienopiridínicos,[37,39] e bloqueadores diretos da trombina.[37,40]

Tratamento invasivo *vs.* tratamento conservador: estudos recentes e metanálise

Em decorrência das limitações apresentadas pelos estudos iniciais, uma série de estudos recentes foi conduzida para avaliar o impacto do tratamento invasivo utilizando técnicas modernas para pacientes com coronariopatia sem supradesnivelamento ST. Até o momento, setes estudos foram realizados na “era” pós-*stent* utilizando inibidores IIb/IIIa ou antiplaquetários tienopiridínicos: FRISC-II,[26,27,30] TRUCS,[28] TACTICS-TIMI 18,[29] VINO,[31] RITA-3,[32,41] ISAR-COOL[41] e ICTUS.[42] Uma metanálise recente analisou os resultados combinados desses sete estudos[43] e demonstrou que os pacientes tratados de maneira invasiva apresentaram redução significativa de 25% de mortalidade ao final de 2 anos (risco relativo 0,75; IC de 95%: 0,63–0,90). Além disso, o tratamento invasivo associou-se a uma redução significativa de 31% do risco de recorrência de angina instável com necessidade de nova internação ao final de 13 meses (RR 0,69, IC 95%: 0,65–0,74) (Figura 2). Essa metanálise também apresenta uma informação relevante, que é o fato de o benefício da estratégia invasiva ter mais impacto em reduzir mortalidade quanto maior for a diferença entre as duas estratégias no que se refere a porcentagem de pacientes realmente revascularizados. Um editorial publicado em 2004, por Cannon,[44] também confirma esse dado do benefício da estratégia invasiva em reduzir mortalidade. Esse benefício é proporcional à diferença entre as porcentagens de revascularização realmente utilizadas, entre os pacientes randomizados para uma estratégia invasiva, menos aqueles que foram para a estratégia conservadora e que fizeram cruzamento para revascularização por decisão clínica (Figura 3).



Óbitos, n		
Invasivo	Conservador	*Follow-up*, meses
45	67	24
3	9	12
37	39	6
2	9	6
102	132	60
0	3	1
15	15	12

Figura 2. Metanálise dos estudos comparando a estratégia invasiva em relação à conservadora na estratificação de pacientes com síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST.[43]

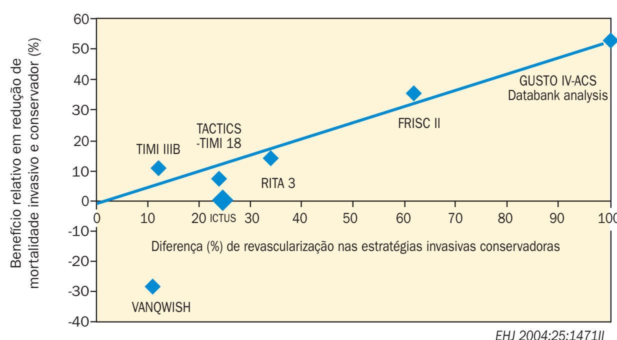


Figura 3. Editoral publicado em 2004 evidenciando o benefício da estratégia invasiva para estratificação de pacientes com síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST.[44]

Curiosamente, mesmo quando o resultado dos estudos da "era pré-*stent*" são analisados em conjunto com os dados de estudos mais recentes, ainda é evidente o benefício do tratamento invasivo precoce para pacientes com SCASSST.[32] Os resultados combinados de todos os estudos randomizados realizados até o momento desmonstram que, em comparação ao tratamento conservador, a estratégia invasiva está associada a uma redução significativa de 12% do risco de óbito ou (re)infarto em 1 ano (RR 0,88; IC 95%: 0,78–0,99). A Figura 4 resume as tendências de todos os estudos realizados até o momento. Vale ainda destacar importante análise publicada por Biondi-Zoccai et al.,[45] que analisando dez estudos de estratégia invasiva *vs.* conservadora, englobando todos os estudos desde o início, verificaram que a estratégia invasiva foi melhor quando se utilizou *stent* (p = 0,011) e também terapia antiplaquetária agressiva (p = 0,005). Portanto, na era atual, com a moderna cardiologia intervencionista, os resultados foram completamente modificados (Figura 5).

A análise do cenário atual, frente aos principais estudos recentes já mencionados, indica que a conduta

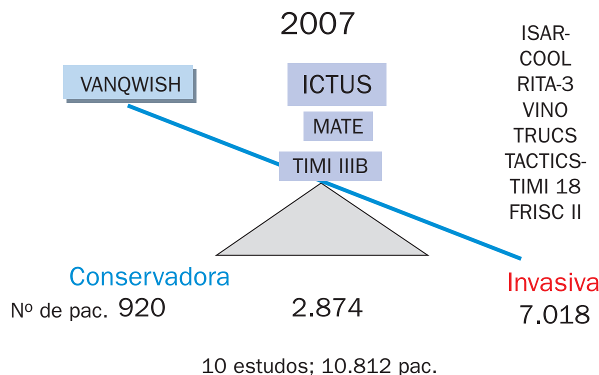


Figura 4. Avaliação de todos os estudos recentes sobre a estratificação invasiva *vs.* conservadora de pacientes com síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST.

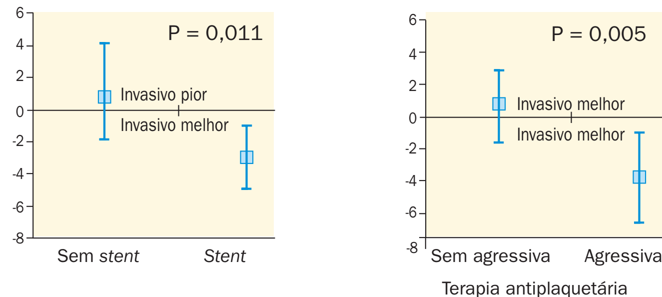


Figura 5. Metanálise de Biondi-Zoccai et al.[45] que analisou dez estudos randomizados sobre a estratégia invasiva *vs.* conservadora no contexto das síndromes coronárias agudas, englobando todos os trabalhos principais.

adotada para os pacientes com SCASSST é de submeter à cinecoronariografia aproximadamente 90% dos pacientes, dos quais 50% são tratados com ICP, 40% são mantidos em tratamento clínico e 10% vão à cirurgia de revascularização miocárdica.[46]

Qual o melhor momento para realizar a intervenção percutânea em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST?

Apesar de o tratamento invasivo ser preferível em boa parte dos pacientes com SCA (em especial naqueles com maior perfil de risco), o melhor momento para a realização do cateterismo e da intervenção ainda não está bem definido. Intuitivamente, poder-se-ia advogar que a intervenção fosse realizada o mais precoce possível, para evitar o risco de complicações durante o tempo de "espera" até o tratamento. No entanto, com freqüência esses pacientes apresentam-se à admissão com alta carga trombótica local, além de instabilidade metabólica, pressórica e elétrica, entre outras. Nesse contexto, o "preparo" com agentes antiplaquetários e antitrombóticos, além do controle clínico do paciente, pode potencializar os efeitos da intervenção coronária. A presença de trombo intracoronário foi indentificada como uma das mais importantes características morfológicas preditoras de complicações durante e após a angioplastia coronária.[47,48] Em subanálise do estudo PRISM-PLUS, que avaliou o impacto do tirofiban, um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, em pacientes com coronariopatia aguda, a combinação do tirofiban com heparina reduziu de forma significativa a carga trombótica à angiografia, quando comparada ao uso isolado de heparina (OR 0,77; $p < 0,05$).[49] Além disso, a terapia combinada reduziu também o grau de obstrução luminal ($p < 0,05$) e melhorou a perfusão no território da artéria culpada ($p < 0,01$). A persistência de trombo intraluminal associou-se a um aumento de 2,4 vezes no risco de óbito em 30 dias ($p < 0,01$) e um aumento de duas vezes no risco de (re)infarto ($p < 0,01$). No estudo FRISC-II,[26,27,30] o excelente desempenho do tratamento invasivo tem sido, pelo menos em parte, atribuído ao período de 4 dias de "esfriamento do processo" antes da realização do cateterismo e da angioplastia.

O estudo ISAR-COOL foi conduzido para avaliar o benefício do tratamento medicamentoso intensivo, antes da intervenção, em pacientes com angina instável com infradesnivelamento do segmento ST (65% dos casos) e/ou elevação de troponina (67% dos casos).[41] Os 410 pacientes incluídos foram randomizados para tratamento antitrombótico por 3 a 5 dias antes da intervenção, ou realização da intervenção logo após a admissão (antes de 6 horas). Em ambos os grupos, os pacientes recebiam heparina não-fracionada, Aspirina®, clopidogrel e tirofiban. No grupo de pacientes tratados com medicação prolongada, 64,3% receberam tratamento percutâneo, e 7,7%, cirúrgico. Entre os pacientes tratados precocemente, 70,4% foram submetidos a angioplastia coronária e 7,9% a cirurgia de revascularização. Após 30 dias, 11,6% dos pacientes randomizados para o pré-tratamento antitrombótico apresentaram óbito ou infarto, enquanto apenas 5,9% dos pacientes randomizados para tratamento precoce apresentaram essas complicações (RR 1,96 [IC 95%: 1,01-3,82]; $p = 0,04$). Curiosamente, a diferença observada entre os dois grupos deveu-se à ocorrência de eventos antes do cateterismo, durante o período de "espera"; após o ca-

teterismo cardíaco a incidência de eventos foi semelhante entre ambas as estratégias (p=0,9). Os autores concluem que em pacientes com coronariopatia aguda de alto risco, o pré-tratamento com medicações adjuvantes não melhora o prognóstico quando comparado a uma estratégia mais agressiva com realização de cateterismo logo após a admissão hospitalar.

Entretanto, devemos ter em mente que não existe ainda uma definição clara do melhor momento para realizar o estudo angiográfico e eventualmente a ICP. Pela diretriz européia publicada em 2007,[46] não é mandatória a decisão de angiografia imediata sistemática, além do que os pacientes admitidos em hospitais que não tenham serviço de hemodinâmica disponível podem ser transferidos nas primeiras 72 horas para centros com essa disponibilidade.

Qual a melhor terapia medicamentosa adjunta em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST encaminhados ao tratamento percutâneo?

O melhor tratamento farmacológico adjuvante para pacientes com SCASSST encaminhados para ICP ainda é objeto de intensa discussão na literatura. O número crescente de agentes farmacológiocos disponíveis contribuiu para a complexidade do tema. Atualmente, estão disponíveis diversas classes medicamentosas, tais como inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, heparina não fracionada e heparinas de baixo peso molecular, tienopiridínicos e inibidores diretos da trombina, bem como a consagrada aspirina®. Para cada classe de medicamentos, há diversos agentes disponíveis freqüentemente sem clara distinção com relação à segurança e eficácia entre eles. Além disso, os esquemas posológicos e de combinações medicamentosas são inúmeros. Uma descrição detalhada de todas as possibilidades de terapia farmacológica está além do escopo deste capítulo. Como regra, a introdução de medicamentos antitrombóticos deve começar antes do início da manipulação coronária.

A utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foi investigada em vários estudos.[35,36,38,50] Nesses estudos, por meio da análise de subgrupos de pacientes, ficou demonstrado que a ICP deve ser reservada aos casos de alto e moderado riscos. Ressalta-se também que, caso opte-se pela utilização de um inibidor da glicoproteína IIb/III, isso deve ser feito precocemente, pois após 24 horas não foi demonstrado qualquer benefício clínico com a sua utilização.[51]

O estudo TACTICS-TIMI 18 representa muito a nossa realidade, pois os pacientes de alto e moderado riscos foram os que se beneficiaram, com reduções importantes de eventos combinados, com a utilização do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (tirofiban) associado à ICP. Na Figura 6, evidenciamos que nos pacientes de baixo risco (escore de risco TIMI 0-1-2) não foram observados quaisquer benefícios com a estratégia invasiva, e estes representam 25% da população estudada. Em risco moderado (escore de risco TIMI 3-4), 60% da população estudada, houve redução de 25% nos eventos combinados; e em alto risco (escore de risco TIMI 5-6-7), 15% da população do estudo, o benefício foi de redução de 45% dos eventos clínicos combinados.

Outra questão importante levantada foi em relação ao benefício do clopidogrel em detrimento do inibidor

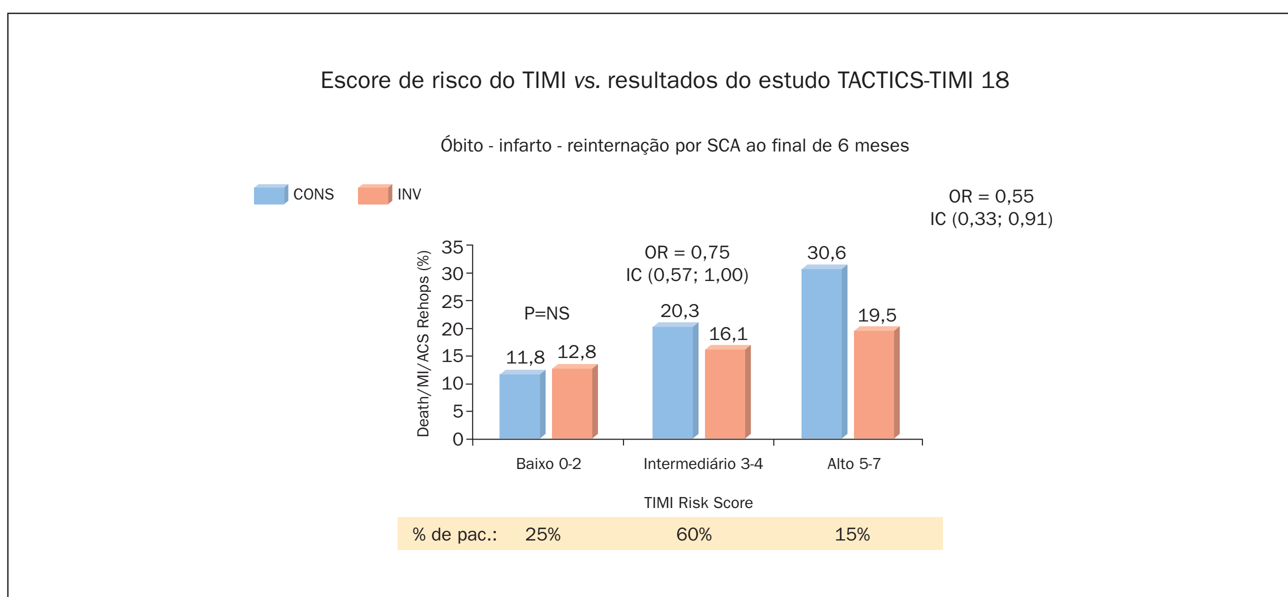


Figura 6. Redução de risco de eventos cardiovasculares de acordo com a estratificação invasiva baseada no "TIMI risk score".[29]

da glicoproteína IIb/IIIa, que passaria a não ser mais necessário nesse contexto. Essa questão foi de certa forma elucidada pelo estudo ISAR REACT-2,[52] o mais recente e atual deles, envolvendo mais de 2 mil pacientes com SCASSST de alto risco. Os pacientes submetidos à estratégia invasiva precoce foram randomizados para administração de 600 mg de clopidogrel, em relação à associação de clopidogrel na mesma dosagem com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab). Após trinta dias, houve significante redução da ocorrência de eventos combinados (morte, infarto ou revascularização em caráter de urgência) entre os pacientes que receberam os dois agentes antiplaquetários, quando comparados aos que receberam apenas clopidogrel (8,9% *vs.* 11,9%). Tal diferença foi ainda mais pronunciada entre os que apresentavam níveis elevados de troponina circulante (13,1% *vs.* 18,3%)

O papel do clopidogrel nas síndromes agudas sem supra de ST foi testado no estudo CURE,[53,54] que envolveu mais de 12 mil pacientes. Nesse estudo, o efeito antiplaquetário isolado da Aspirina® foi comparado ao observado pela dupla inibição plaquetária, obtida por meio da associação da Aspirina® ao clopidogrel. Após seguimento médio de nove meses, a incidência de eventos compostos (morte, infarto não fatal e acidente vascular cerebral) foi significantemente menor entre os pacientes que receberam clopidogrel (9,3% *vs.* 11,4%).

Contudo, sabe-se que o uso de clopidogrel associa-se a maiores índices de sangramento em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.[55] Assim, sua administração de rotina nos quadros de SCA sem supradesnível do segmento ST é questionável, uma vez que cerca de 10% desses pacientes podem requerer cirurgia de revascularização em caráter de urgência. Mesmo assim, acreditamos que a utilização prévia do clopidogrel, antes da definição da condição anatômica pela cinecoronariografia, pode ser considerada.

A recente diretriz européia mostra que o pré-tratamento com clopidogrel antes da angiografia é significativamente benéfico para os pacientes que serão submetidos à ICP.[46] A conduta de postergar a utilização do tienopirídinico até a cinecoronariografia não é baseada em qualquer evidência científica, e visa apenas a reduzir as chances de sangramento nos pacientes, que eventualmente irão para cirurgia de revascularização miocárdica. Todavia, estes representam a menor proporção dos pacientes tratados com SCASSST (como já mencionado). Ainda assim, caso a cirurgia seja indicada naqueles que receberam o tienopirídinico, este deverá ser suspenso pelo menos 5 dias antes do procedimento.

Portanto, em nossa prática clínica diária, entendemos que a utilização de clopidogrel e tirofiban é o esquema mais adequado para os pacientes com SCASSST, sobretudo naqueles de maior risco. Logicamente, em associação à aspirina® e a heparina (a mais utilizada em nosso meio é a enoxaparina).

Risco de sangramento

A diretriz européia de 2007[46] enfatiza os riscos de sangramento, pois apesar de os medicamentos serem benéficos, as complicações hemorrágicas são potencialmente catastróficas. Hoje em dia, a idéia seria avaliar o risco de evento e também o risco de sangramento, evitando múltiplas associações medicamentosas em pacientes com maior chance de sangramento (tais como pacientes idosos, de menor peso corpóreo, mulheres e pacientes com função renal deprimida). Nesse sentido, a prevenção de sangramento é igualmente importante em

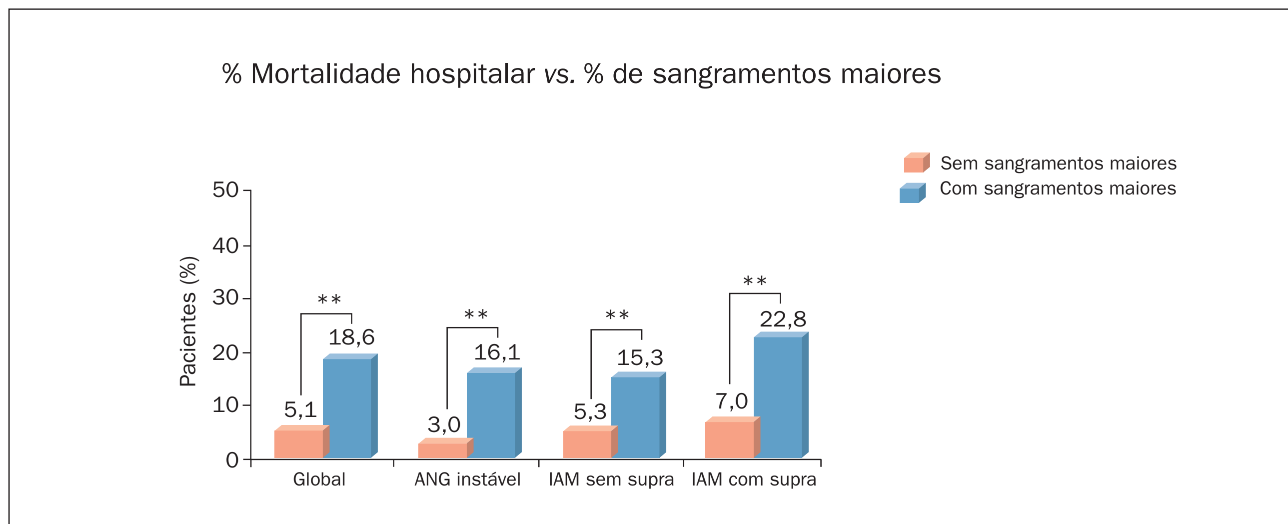


Figura 7. Risco de sangramento maior do registro GRACE e mortalidade.[57]

relação aos eventos isquêmicos, e resulta em significativa redução de óbito e AVC. No estudo OASIS 5,[56] ficou evidente que os pacientes que tiveram sangramentos maiores ao final de 9 dias tiveram incremento importante no risco de mortalidade aos 30 e aos 180 dias (risco 3 a 4 vezes maior). Outra importante informação vem do registro GRACE,[57] que evidenciou maior chance de óbito para os pacientes que apresentaram sangramentos maiores (Figura 7).

Deste modo, devemos sempre ter em mente, como objetivo principal, a estratificação do risco de evento isquêmico, porém sem nos esquecermos de estratificar o risco de sangramento.

Comentários finais

Novamente utilizando as diretrizes européias,[46] devemos recomendar que, com o uso prévio do esquema terapêutico adequado, e em especial dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e, se possível, de clopidogrel na dose de ataque de 300 ou 600 mg, os pacientes sejam encaminhados a ICP:

- Urgente < 2 horas:
  a. Angina persistente ou recorrente com ou sem alterações do segmento ST ou ondas T profundas.
  b. Paciente com dor resistente ao tratamento anginoso.
  c. Sintomas de insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica progressivos.
  d. Arritmias graves, tais como fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular.
- Revascularização precoce < 72 horas:
  a. Troponina elevada
  b. Alterações dinâmicas do segmento ST e da onda T.
  c. Diabete.
  d. Insuficiência renal.
  e. Fração de ejeção de VE reduzida (< 40%).
  f. Angina pós-infarto.
  g. Infarto agudo do miocárdio prévio.
  h. ICP prévia nos últimos seis meses.
  i. Cirurgia de revascularização miocárdica prévia.
- Revascularização eletiva
  a. Ausência de dor recorrente.
  b. Sem sinais de insuficiência cardíaca.
  c. Sem novas alterações de ECG entre a admissão hospitalar e 6-12 após.
  d. Sem elevação de troponina entre a admissão hospitalar e 6-12 após.

Portanto, a estratificação adequada de risco, a escolha da terapia adjunta correta e a seleção da melhor estratégia nos levarão ao melhor resultado possível no manejo desses pacientes.

Intervenções coronárias percutâneas para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Introdução

A oclusão aguda trombótica de uma artéria coronária é o principal achado nos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST). No processo de oclusão aguda da coronária, existe em conjunto a presença de trombo vermelho, rico em fibrina, e de trombo branco, rico em plaquetas. De Wood et al.[58] evidenciaram pela primeira vez a cinecoronariografia, quando realizada precocemente, os achados angiográficos de trombose das artérias coronárias em pacientes com IAM.

A utilização dos fibrinolíticos, com conseqüente restauração do fluxo coronário nas horas iniciais da evolução do IAM, leva a melhor chance de sobrevida dos pacientes, além de determinar redução do dano miocárdico.[59-61] Entretanto, os fibrinolíticos têm importantes limitações em sua utilização:

- Alguns pacientes não são candidatos ao tratamento lítico por apresentarem maior chance de sangramento ou por não apresentarem ECG diagnóstico de IAM, apesar do quadro clínico de dor precordial persistente.
- A chance de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) é próxima de 1%, evento que é mais freqüente em pacientes idosos, em mulheres, nos de menor peso corporal, entre os que apresentam AVC prévio, hipertensão arterial importante e entre os que são tratados com a utilização de agentes fibrinolítico-específicos.
- A chance de que se obtenha fluxo coronário com características normais (fluxo TIMI 3) é menor em comparação às técnicas de reperfusão mecânica, como discutiremos no presente capítulo.
- A reoclusão coronária após o tratamento com fibrinolítico representa grande limitação, pois leva à perda do benefício inicial. Quando utilizamos agentes fibrinolíticos específicos, como o tPA, a chance de reoclusão é maior do que quando utilizamos agentes não específicos, como a estreptoquinase. No estudo GUSTO 1,[61] a mortalidade ao final de 30 dias foi de 12% quando se constatou reoclusão coronária *vs.* 1,1% entre os pacientes com patência da artéria relacionada ao IAM (ARI) mantida (p < 0,001).

Embora este capítulo se dedique primordialmente às estratégias de ICP, julgamos oportuno enfatizar a importância da administração precoce da Aspirina® solúvel, em doses de 160 a 325 mg por via oral (VO), a pacientes com IAM. De acordo com o estudo ISIS 2,[60] comprovou-se que a administração da aspirina®, de forma isolada, foi suficiente para reduzir em aproximadamente 25% a mor-

talidade hospitalar desses pacientes. A Aspirina® deve ser administrada em longo prazo, e, para a ICP, a sua utilização precoce é fundamental. Também é muito importante o uso, o mais precoce possível, de clopidogrel VO, no início com dose de 300 mg, e posteriormente, 75 mg/dia.

O aspecto mais importante no tratamento do infarto agudo é a rapidez com que a perfusão miocárdica deve ser restabelecida, pois o salvamento de músculo, ou a possibilidade de perdê-lo, depende essencialmente do tempo. Portanto, devemos sempre ter em mente que o mais importante é tratar com rapidez os pacientes com IAM, quer seja com fibrinolíticos, quer seja com a ICP.

A angioplastia coronária (ATC) por balão foi a primeira técnica percutânea utilizada para a reperfusão no infarto agudo. Novas técnicas de tratamento percutâneo foram sendo acrescentadas, como os *stents* coronários, os filtros de proteção distal, os dispositivos de trombectomia ou trombo-aspiração e, mais recentemente, os *stents* farmacológicos.

A ATC é denominada primária quando realizada como primeira medida terapêutica destinada ao restabelecimento do fluxo coronário, ou seja, não precedida da utilização de agentes fibrinolíticos. A ATC é denominada resgate quando realizada após a utilização de fibrinolítico que não tenha resultado em reperfusão, avaliado clinicamente ou pelo ECG. O conceito recente de angioplastia facilitada se refere à administração prévia de fibrinolítico, de bloqueadores plaquetários ou da associação de ambos, o que teoricamente poderia agir enquanto o paciente é transportado para a sala de hemodinâmica. Neste conceito, diferente de ATC de salvamento, todos os pacientes serão submetidos à cinecoronariografia precocemente. Na prática clínica, com freqüência realiza-se a angioplastia eletiva após o tratamento fibrinolítico, estratégia na qual se detectaram evidências de reperfusão, porém programa-se o cateterismo em geral na primeira semana após o infarto. Nesta situação, procura-se tratar a placa aterosclerótica residual desencadeadora do evento agudo e, por meio do implante de *stents*, evitar a reoclusão coronária.

ATC primária

Uma das melhores opções de reperfusão química testada nos estudos comparativos é a utilização do tPA de forma acelerada, pois consegue atingir em 54% dos pacientes o fluxo TIMI 3, que representa o melhor preditor de baixa mortalidade para os pacientes com IAM. Recordamos que o chamado fluxo TIMI 0 representa a ARI ocluída e sem fluxo. O fluxo TIMI 1 é a situação na qual o contraste penetra de forma discreta na ARI, no TIMI 2, o contraste penetra na ARI, mas tem sua eliminação retardada, e no TIMI 3, o contraste penetra e é eliminado normalmente da ARI, sempre em comparação a outra artéria não relacionada ao IAM. Há várias opções de novos esquemas terapêuticos testados na fase aguda do infarto, como TNK-tPA e associações de fibrinolíticos e bloqueadores plaquetários IIb/IIIa. Particularmente, por meio da associação de fibrinolítico em dose menor e Abciximab, obtiveram-se maiores índices de fluxo TIMI 3. Apesar desses bons resultados, a ATC primária ainda é a melhor opção para conseguirmos o fluxo coronário ideal na ARI.

A ATC sem utilização prévia de fibrinolítico (ATC primária) foi introduzida por Hartzler et al., nos anos 1980, e ganhou grande destaque na literatura internacional.[62] Dentre as causas desse sucesso está o fato de que a ATC primária permite maior chance de fluxo TIMI 3 (maior que 90% dos pacientes). Assim sendo, com maior chance de fluxo TIMI 3, temos menor chance de mortalidade, especialmente nos pacientes de maior risco (idosos, infartos de parede anterior e choque cardiogênico). Ao mesmo tempo em que crescia o número de estudos com fibrinolíticos mostrando redução de mortalidade, os estudos com ATC também mostravam grandes benefícios, o que suscitou o surgimento de estudos comparando as duas opções de tratamento. Um dos primeiros estudos comparativos das duas estratégias foi realizado em nosso meio,[63] sendo reconhecido como importante contribuição para o tratamento do infarto agudo.[64] Todos os estudos realizados tinham um número não adequado de pacientes e, nesse sentido, Weaver et al. publicaram a primeira metanálise do grupo de estudos chamado PCAT,[65] que mostrou resultados claros da superioridade da ATC em relação aos vários fibrinolíticos disponíveis à época. Na Tabela III apresentamos um resumo dos estudos envolvidos no PCAT 1. Foram tratados 1.290 pacientes com ATC primária e a mortalidade de 30 dias foi de 4,4%. Entre 1.316 pacientes submetidos a diferentes fibrinolíticos a mortalidade em 30 dias foi de 6,5%. Assim, a ATC, em relação aos fibrinolíticos, determinou redução da mortalidade em 34% (OR 0,66; IC de 95%, 0,46-0,94; com $p = 0,02$); os resultados foram semelhantes para vários tipos de regime fibrinolítico. Quando foram analisados a mortalidade e o reinfarto não-fatal, obtiveram-se os seguintes resultados: 7,2% para ATC, e 11,9% para fibrinólise, o que corresponde à redução de 42% (Figura 8) (OR 0,58; IC de 95%, 0,44-0,76; com $p < 0,001$). A angioplastia também se associa a significativa redução na ocorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico: de 1,1% para 0,1% ($p < 0,001$).

Posteriormente, o mesmo grupo de estudos PCAT publicou os resultados de 11 estudos com evolução de 6 meses mostrando que a mortalidade no final da observação foi de 6,2% para o grupo ATC e de 8,2% para o tratamento fibrinolítico (RR 0,73; 95% CI 0,55-0,98; $p = 0,04$).[66] Quando foram analisados a mortalidade e o reinfarto não-fatal, obtiveram-se os seguintes resultados ao final de 6 meses: 10,2% para ATC, e 16,1% para fibrinólise, com significativa redução de 40% de eventos (RR

Tabela III. Estudos envolvidos no estudo PCAT 1[65]

Estudo	População do estudo	Duração dos sintomas (h)	ATC Nº pacientes (n = 1.348)	Trombólise Nº pacientes (n = 1.348)	Agente trombolítico
Zijlstra et al.	< 75 anos ST ≠	< 6	152	149	1,5 milhão U SK, 1 h
Ribeiro et al.	< 75 anos ST ≠	< 6	50	50	1,2 milhão U SK, 1 h
Grinfeld et al.	ST ≠	< 12	54	58	1,5 milhão U SK, 1 h
Zijlstra et al.	ST ≠, baixo risco	< 6	47	53	1,5 milhão U SK, 1 h
Akhras et al.	ST ≠	< 12	42	45	1,5 milhão U SK, 1 h
DeWood	< 75 anos ST ≠	< 12	46	44	Duteplase, 4 h
Grines et al.	ST ≠	< 12	195	200	tPA, 3 h
Gibbons et al.	< 80 anos ST ≠	< 12	47	56	Duteplase, 4 h
Ribichini et al.	< 80 anos IM inferior ST ↓ anterior	< 6	55	55	tPA, 90 min
Garcia et al.	IM anterior	5	95	94	tPA
GUSTO II b	ST ≠ BCRE	< 12	565	573	tPA, 90 min

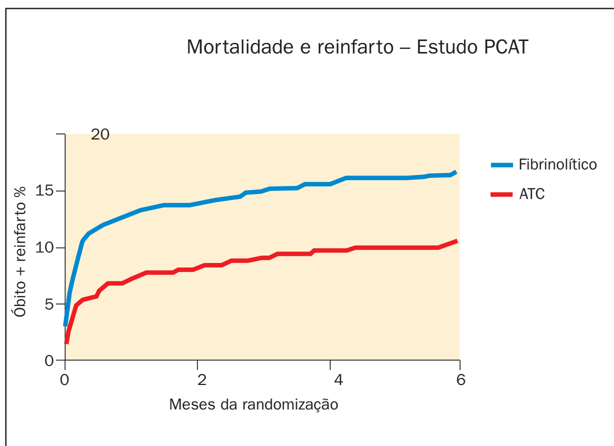


Figura 8. Resultados quanto a mortalidade e reinfarto do estudo PCAT 1.[65]

0,60; 95% CI 0,48-0,75; p < 0,001). Portanto, o benefício inicial é mantido ao final de 6 meses, entretanto com menor nível de significância no que se refere à mortalidade.

Potencial limitação dessa metanálise apresentada foi a inclusão de poucos trabalhos utilizando fibrinolíticos específicos, especialmente alteplase no esquema acelerado. Com isso, metanálise subseqüente publicada em 2003 incluiu 12 trabalhos adicionais, com um total de 7.739 pacientes (3.872 no grupo ICP e 3.867 no grupo fibrinólise).[67] Apesar da inclusão de oito trabalhos utilizando *stent* em associação à ICP, sem, entretanto, separá-los daqueles em que só foi realizada ICP (Tabela IV), dois achados devem ser destacados:

1. A adição desses novos trabalhos resultou em praticamente o mesmo benefício da metanálise original, com diminuição do risco em curto prazo de mortalidade (7% *vs.* 9%), reinfarto não-fatal (3% *vs.* 7%), AVC (1% *vs.* 2%) e eventos combinados de morte, reinfarto não-fatal e AVC (8% *vs.* 14%). Quando se analisaram os dados para os fibrinolíticos específicos, os mesmos benefícios foram confirmados.
2. Os benefícios em termos de mortalidade, reinfarto não-fatal, AVC e isquemia recorrente mantiveram-se aos 6 e aos 18 meses.

Outro importante tópico se refere à idéia de que nas primeiras horas o benefício com o fibrinolítico seria superior ao da ICP. Recentemente, esse mesmo grupo de estudos PCAT avaliou 6.763 pacientes de 22 estudos randomizados (incluindo pacientes em que se utilizaram os *stents*), analisando as diferenças de resultados entre tratamento fibrinolítico e ICP primária, em relação ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e a randomização. O tempo médio decorrido entre os sintomas e a randomização foi de 142 minutos para o grupo fibrinolítico e de 140 minutos para ICP. Por outro lado, o tempo médio para o tratamento foi de 19 e de 76 minutos, respectivamente. A mortalidade global

com 30 dias no grupo submetido a tratamento fibrinolítico foi de 7,9% *vs.* 5,3% do grupo submetido a ICP primária (p < 0,001). Quando avaliamos a mortalidade, em relação às diferentes horas de apresentação, verificamos que a mortalidade em 30 dias em pacientes tratados dentro da primeira hora do início dos sintomas foi 6,0% para o grupo fibrinolítico e de 4,7% para o ICP. Na 2ª hora, foi de 6,2% *vs.* 4,2%; na 3ª hora, de 7,3% *vs.* 5,1%; e entre 3 e 6 horas, de 9,5% *vs.* 5,6%, respectivamente. Nesse sentido, houve tendência de benefício da ICP, independente do tempo de início dos sintomas e a chegada dos pacientes. Mas, esse benefício foi estatisticamente significante apenas entre 3 e 6 horas.[18]

Angioplastia primária com utilização dos *stents*

Sabemos que os resultados da ICP primária são superiores aos do tratamento com agentes fibrinolíticos, no entanto, a ICP também tem limitações, que podem ser resumidas em quatro tópicos:

1. Isquemia recorrente em 10% a 15% dos casos, sendo seus preditores:
   a Função do ventrículo esquerdo (VE), pois quanto pior a fração de ejeção (FE) maior a incidência de isquemia recorrente: FEVE < 45%: 17,3% *vs.* FEVE > 45%: 10% (p = 0,004);
   b Estenose residual, pois quanto maior o grau de estenose residual, maior a incidência de isquemia recorrente: > 30%: 19% *vs.* ≤ 30%: 10,5% (p = 0,001);
   c Dissecção residual, pois a isquemia residual é mais freqüente: 18,7% *vs.* 9,7% (p = 0,001).
2. Reoclusão, que pode ocorrer em 5% a 10% dos casos, podendo levar a perda do benefício na função do VE e a maior mortalidade.
3. Reestenose tardia, que pode ocorrer em 30% a 40% dos casos.
4. *Blush* miocárdico, que reflete uma adequada perfusão da microcirculação. Podemos realizar ICP primária, conseguir fluxo TIMI 3 e não conseguir perfusão adequada da microcirculação. Deste modo, ocorrerá menor recuperação da função do VE e não teremos as reduções significativas da mortalidade hospitalar que se obtém quando a restauração de fluxo TIMI 3 acompanha-se de normalização da perfusão na microcirculação (devemos lembrar que isso também pode ocorrer mesmo com a utilização dos *stents*).

Nesse sentido, os *stents* intracoronários foram introduzidos com o intuito de otimizarem os resultados, o que já havia sido comprovado em casos eletivos, fora da fase aguda.

Quando avaliamos a ICP com a utilização dos *stents* em relação à ICP apenas com balão, também há dados consistentes na literatura que apóiam a utilização das endopróteses. Em trabalho por nós publicado, avaliou-se nove estudos com vários tipos de *stents* (PASTA, ZWOLLE, PAMI STENT, STENTIM 2, PRISM, GRAMI, FRESCO, ESSEN e PSAAMI),[68] em um total de 2.578 pacientes randomizados, sendo que 15% daqueles randomizados para ICP com balão acabaram recebendo *stent* (*crossover*). Os resultados mostraram uma mortalidade hospitalar de 1,7% no grupo ICP com balão apenas, e de 2,1% no grupo *stent* (p = ns). A razão da maior mortalidade no grupo *stent* deveu-se ao grande número de pacientes do estudo STENT-PAMI (900 pacientes),[69] em que se observou menor proporção de fluxo TIMI 3 no grupo *stent* em relação ao grupo submetido a ICP por balão (89,5% *vs.* 92,7%; p = 0,04). Entretanto, em relação aos resultados referentes a reinfarto, observa-se que os *stents* determinaram redução significativa de 2,5% para 0,9% (p = 0,002). Posto a isso, a análise dos resultados combinados de óbito, reinfarto e nova revascularização da lesão-alvo ao final de 30 dias mostrou redução de 9,4% para 4,5% no grupo com *stent* (p<0,0001). Por fim, constatou-se que a utilização de *stents* se associou a índices de reestenose sensivelmente inferiores (20,8% *vs.* 43%, com p < 0,001).

Corroboram com esses resultados uma metanálise publicada em 2005, com 4.433 pacientes, mostrando que o *stent* reduziu reinfarto (OR 0,52, IC de 95% 0,31-0,87 com 30 dias; e OR 0,67, IC de 95% 0,45-0,98, com 1 ano) e revascularização da lesão-alvo (OR 0,45, IC de 95% 0,34-0,60, com 30 dias; OR 0,47, IC de 95% 0,38-0,57, com 1 ano). Não houve diferença em relação à mortalidade (OR 1,06 com 1 ano).[70]

Concluímos, então, que os *stents* otimizaram os resultados da ICP reduzindo reinfarto, revascularização da lesão-alvo e reestenose em longo prazo, sem diminuírem mortalidade. Este fato foi demonstrado em todos os trabalhos que utilizaram *stent*, tanto em situações eletivas quanto agudas. Contudo, em algumas situações deve-se preferir a ICP convencional com balão, como em pacientes com contra-indicação para clopidogrel (p. ex., trombocitopenia), envolvimento do tronco da coronária esquerda ou presença de lesões extensas em várias artérias, que possam necessitar de cirurgia de revascularização miocárdica. A ICP com balão também é preferida quando a artéria relacionada ao infarto não tem tamanho factível para implante de *stent*.

A questão da transferência

Aos pacientes admitidos em hospitais sem condições adequadas para a realização de ICP primária, recomenda-se que sejam imediatamente tratados com fibrinolítico, ou que sejam transferidos para um centro que realize ICP primária. A comparação entre essas duas estratégias foi estudada em metanálise publicada por Dalby et al.[71], avaliando seis trabalhos (Maastricht, PRAGUE, Air-PAMI, CAPTIM, DANAMI 2 e PRAGUE 2). Foram randomizados 3.750 pacientes (Figura 9),

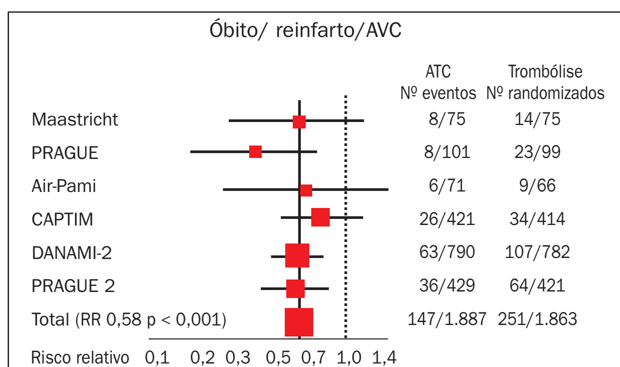


Figura 9. Metanálise com os seis estudos randomizados (Maastricht, PRAGUE, Air-PAMI, CAPTIM, DANAMI 2 e PRAGUE 2) envolvendo 3.750 pacientes com infarto agudo, comparando a estratégia de transferir para um hospital de referência ou realizar fibrinolítico no hospital inicial do atendimento.[41]

mostrando-se redução dos eventos combinados de óbito, reinfarto e AVC em 42% (p < 0,001), com a estratégia de realizar ICP em um hospital de referência *vs.* utilizar fibrinolítico no hospital inicial do atendimento. Desses estudos, o único não favorável à estratégia de transferência, foi o CAPTIM, mas este apresenta aspectos controversos, como o fato de ter sido interrompido precocemente pela lentidão da randomização, cujo alvo eram 1.200 pacientes (terminou com 840 pacientes), e de ter utilizado fibrinolítico pré-hospitalar. Mesmo assim, a taxa de eventos combinados de morte, reinfarto e AVC (com seqüela) foi semelhante nos dois grupos, com tendência a favorecer ICP primária (8,2% no grupo fibrinólise *vs.* 6,2% no grupo ICP primária). Por outro lado, quando analisamos mortalidade apenas, houve tendência à melhora no grupo fibrinólise (3,8% *vs.* 4,8%; p = NS), o que na verdade reforça a idéia de quanto antes ocorrer a reperfusão, especialmente nas 2 primeiras horas, melhor será a evolução do paciente.

Com isso, as recomendações atuais da SBC em sua última diretriz de IAM para transferência são:

1. Contra-indicação para fibrinólise.
2. Início dos sintomas do IAM > 3 horas até < 12 horas.
3. Expectativa da transferência, do diagnóstico até o início da intervenção coronária percutânea primária, inferior a 180 minutos, ou tempo porta-balão – tempo porta-agulha inferior a 60 minutos (adaptado de Nallamothu e Bates).[72]
4. Situações especiais: choque cardiogênico, pós-cirurgia de revascularização miocárdica, idosos > 75 anos e dúvida no diagnóstico de IAM.
5. Transporte rodoviário ou aéreo em ambiente de terapia intensiva com monitoramento médico treinado.

Apesar disso, ressalta-se que a transferência apresenta limitações que devem ser levadas em conta. Se observarmos os dados do registro americano de IAM (NRMI-4), verificamos que o tempo porta-balão é de 105 minutos e que o chamado tempo porta-agulha (chegada ao hospital até o início do fibrinolítico) foi de apenas 34 minutos, fato muito importante quanto ao benefício da estratégia de reperfusão. Pode, então, existir diferença entre o tempo de tratamento dos estudos randomizados e o do mundo real. No estudo randomizado DANAMI-2[73] realizado na Dinamarca, país de pequena extensão territorial e com hospitais de referência estrategicamente localizados, o tempo porta-balão foi de 90 minutos para o paciente que chegava a um hospital equipado e de 110 minutos em um hospital sem possibilidades de realizar angioplastia. No registro americano de IAM, os números são completamente diferentes, 111 minutos e 198 minutos, respectivamente, evidenciando a diferença do mundo real para o estudo randomizado.

Angioplastia primária em situações específicas

Choque cardiogênico

Consiste em situação clínica grave, que pode ser devida a disfunção miocárdica importante, seja por infarto extenso ou por complicações mecânicas. Dentre estas, podem ocorrer ruptura de parede livre de VE ou do septo interventricular, com comunicação interventricular (CIV), ou mesmo ruptura do músculo papilar, com conseqüente insuficiência mitral. Nas situações clínicas de choque cardiogênico por IAM extenso a utilização da ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica reduz a mortalidade principalmente em pacientes com idade inferior a 75 anos, como evidenciou o estudo SHOCK.[64] Não devemos, entretanto, excluir os pacientes mais idosos, pois essa decisão deve ser individualizada. No registro desse mesmo estudo, no qual a decisão médica foi individualizada para cada caso, os resultados da revascularização por ICP ou mesmo cirurgia de revascularização miocárdica levaram à redução de mortalidade.

Na situação clínica de choque cardiogênico, deve-se ressaltar que o fluxo de sangue é mais importante que o agente vasoativo, e que a utilização de suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico (BIA) também é fundamental.

Diabético

Entre esses pacientes, metanálise do grupo de estudos PCAT, publicada recentemente, envolvendo 19 estudos (6.315 pacientes), demonstrou que em diabéticos a mortalidade pós-IAM com até trinta dias foi maior em relação aos não-diabéticos (9,4% *vs.* 5,9%; p < 0,001). Entretanto, a ICP primária em relação à fibrinólise diminuiu a taxa de mortalidade no grupo de diabéticos (OR 0,49, IC de 95% 0,31-0,79; p = 0,004) e de não dia-

béticos (OR 0,69, IC de 95%, 0,54-0,86; p = 0,001). Essa diferença em relação à mortalidade manteve-se mesmo após análise multivariada, tendo o benefício da ICP sido mais expressivo em pacientes diabéticos.[74]

Os resultados apresentados demonstram que os pacientes de maior risco, como aqueles em choque cardiogênico e diabéticos, são os que mais se beneficiam da angioplastia primária.

Limitações da angioplastia primária

Apesar da ICP primária ser o procedimento mais adequado para o tratamento do IAM, esta apresenta limitações, pois deve ser realizado em laboratório bem equipado, por operador experiente e, principalmente, em intervalo de tempo adequado.

A última diretriz para o tratamento do IAM, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de 2004, recomenda selecionar para ICP primária os pacientes com IAM que possam ser tratados com retardo de até 90 minutos, entre o primeiro contato médico e o procedimento (tempo porta-balão). Além disso, o procedimento deve ser realizado em centros que façam pelo menos 33 procedimentos de ICP em IAM por ano, com base em registro americano.[75]

O último consenso americano da American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA),[64] também sugere tempo porta-balão inferior a 90 minutos. Por outro lado, sugere que a ICP primária seja realizada em hospitais que disponham de operadores experientes, que realizam no mínimo 75 procedimentos intervencionistas por ano, em centros que realizam pelo menos 200 procedimentos/ano (sendo 36 desses ICP primária em sua natureza, diferente do consenso brasileiro).

Angioplastia facilitada

Já discutimos anteriormente as limitações da ICP primária, como o retardo desde a chegada do paciente ao hospital até a insuflação do balão, o chamado tempo porta-balão.

Também crescem as evidências de que a presença de fluxo TIMI 3 pré-intervenção percutânea reduz a mortalidade intra-hospitalar e tardia de maneira consistente. Stone et al.[76] evidenciam, baseados nos estudos PAMI, que os pacientes que chegam à sala de hemodinâmica com fluxo TIMI 3, e saem do procedimento com TIMI 3 têm mortalidade de 0,5% ao final de 6 meses, enquanto aqueles que chegam com TIMI 0 ou 1 e saem com TIMI 3 têm chance de mortalidade de 4,4% (p = 0,009).

Aliando essas duas idéias da dificuldade em atingir o tempo porta-balão adequado, mais as vantagens da presença de fluxo TIMI 3 pré-intervenção (estudos PAMI), surgiu o conceito da angioplastia facilitada. Assim, a ICP é realizada no contexto do IAM com a prévia administração de fibrinolítico, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou da associação de ambos. Dessa forma, haveria melhora do fluxo TIMI pré-procedimento para realização complementar da ICP precoce em todos os pacientes. Assim sendo, seria uma opção para aumentar a janela de tempo para os pacientes serem transportados para a realização da ICP, além de antecipar a reperfusão, e quem sabe aumentar a chance de recuperação da função do VE. Por fim, a presença de fluxo normal na artéria epicárdica permitiria ao hemodinamicista melhor delineamento da lesão e adequação do tamanho do *stent* a ser utilizado no momento da angioplastia. Atualmente, as opções dessa estratégia de sinergismo da farmacologia facilitadora com a angioplastia são as seguintes: (1) utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa; (2) utilização de dose plena de fibrinolítico; (3) utilização combinada de meia dose de fibrinolítico em associação a inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Importante metanálise avaliando 17 estudos sobre angioplastia facilitada foi publicada recentemente (Tabela IV).[77]

Este estudo mostrou que no grupo ICP facilitada *vs.* ICP primária houve aumento de mortalidade (5% *vs.* 3%; OR 1,38, 1,01-1,87), reinfarto não fatal (3% *vs.* 2%; OR 1,71, 1,16-2,51) e necessidade de revascularização do vaso alvo (4% *vs.* 1%; OR 2,39, 1,23-4,66). Além disso, houve aumento de sangramento maior, especialmente no grupo que recebeu fibrinolítico (Tabela V).[77]

O estudo ADIMIRAL foi excluído dessa metanálise, pois avaliou o abciximab (inibidor da glicoproteína IIb/IIIa), prévio ao implante de *stent* no IAM, não em relação ao uso precoce ou tardio, mas em relação ao uso em diferentes situações (ambulância, pronto-socorro, UTI, laboratório de intervenção), em comparação ao placebo mais *stent*. Verificou-se nesse estudo, que dos 300 pacientes randomizados, 78 (26%) foram tratados

Tabela IV. Metanálise dos trabalhos de intervenção coronária percutânea facilitada[77]

Estudos incluídos na análise		
IIb/IIIa N = 1148	**Dose plena líticos N = 2957**	**1/2 Lítico + IIbIIIa N = 399**
On-TIME	ASSENT-4 PCI	ADVANCE-MI
TIGER-PA	SAMI	BRAVE
ERAMI	PAGUE	
REOMOBILE	LIMI	
Zorman	PACT	
Cutlip	GRACIA-2	
ReoPro-Bridging		
INTAMI		
Bellandi		

Tabela V. Metanálise mostrando aumento do risco de sangramento e acidente vascular cerebral (AVC) no grupo tratado com angioplastia facilitada com fibrinolítico, sozinho ou em associação a inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, em relação à angioplastia primária. Metanálise dos trabalhos de intervenção coronária percutânea facilitada[77]

RISCO DE AVC COM ATC FACILITADA			
	ATC Facilitada	ATC primária	P
Hemorrágico			
IIb/IIIa	0/539	1/535 (0,2%)	0,68
Trombolítico	14/1467 (1,0%)	1/1489 (0,07)	0,0007
Combinação	15/1661 (0,9%)	1/1694 (0,06%)	0,0004
AVC total			
IIb/IIIa	0/539	2/535 (0,4%)	0,34
Trombolítico	23/1467 (1,6%)	4/1489 (0,3%	0,0002
Combinação	24/1661 (1,4%)	4/1694 (0,24%)	0,0001

precocemente (ambulância ou pronto-socorro) e o restante tardiamente (UTI ou laboratório de intervenção). Os eventos combinados (morte, reinfarto e revascularização do vaso-alvo) foram menos freqüentes aos 30 dias no grupo abciximab (6% *vs.* 14,6%; p = 0,01), e aos 6 meses (7,4% *vs.* 15,9%; p = 0,02). O benefício do abciximab foi marcante com seu uso precoce em relação ao tardio aos 30 dias (risco relativo 0,12 *vs.* 0,67) e aos 6 meses (risco relativo de 0,11 *vs.* 0,69).[78]

No congresso europeu de 2007, Ellis et al. apresentaram um novo estudo chamado FINESSE (comunicação pessoal) abordando o tema da ATC facilitada em situações comparativas entre ATC primária com abciximab na sala de hemodinâmica *vs.* ATC facilitada com abciximab prévia a cinecoronariografia e ATC facilitada com metade da dose de Reteplase com dose plena de abciximab. Embora o fluxo TIMI 2 e 3 inicial tenha sido melhor no grupo de pacientes com a associação medicamentosa, o resultado final não mostrou nenhum benefício quanto aos eventos combinados de mortalidade, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias graves. Entretanto, a chance de sangramentos maiores ou menores foi maior nos grupos de ATC facilitada e em especial no grupo de medicamentos combinados. Portanto, este estudo não modificou os resultados da metanálise publicada anteriormente.

Em conclusão, não há dados na literatura que justifiquem a utilização da angioplastia facilitada, devendo inclusive ser contra-indicada a utilização de fibrinolítico sozinho ou em combinação com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, como "facilitadores" da ICP, pelo aumento das complicações. Possivelmente, o uso precoce de abciximab, quando é esperada demora para ICP maior que 1 hora, possa trazer algum benefício, porém um número maior de estudos é esperado para confirmar esses achados.

ATC de resgate

A ICP de salvamento ou resgate é definida como a estratégia de recanalização mecânica realizada precocemente, quando a terapia fibrinolítica falha em atingir a reperfusão miocárdica. A falha da terapia fibrinolítica é definida pela oclusão persistente da artéria relacionada ao infarto pela angiografia (TIMI 0/1), em até 90 minutos. Entretanto, a angiografia não é realizada de rotina após a trombólise, fora do ambiente dos estudos clínicos. Deste modo, não há critérios definitivos para detectar a falha primária da fibrinólise, devendo esta basear-se em alta suspeição clínica, sendo importantes os seguintes aspectos:[79]

- Clínico: dor torácica persistente importante, especialmente associada a sudorese e dispnéia, e instabilidade hemodinâmica.
- Eletrocardiográfico: supra de ST persistente ou que aumenta (normalmente visto 60 a 90 minutos após a trombólise).

Os estudos iniciais sobre ICP de resgate evidenciaram que era possível a utilização, apesar dos elevados índices de insucesso.[80] O estudo internacional e multicêntrico RESCUE I,[81] no qual estávamos envolvidos, randomizou 151 pacientes com IAM anterior em até 8 horas de evolução e conseguiu 92% de sucesso angiográfico com ICP com balão, e redução de mortalidade associada a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave de 17% para 6%, favorecendo a estratégia intervencionista ($p < 0,05$). Analisando em conjunto os estudos feitos sobre o tema até o ano de 2000, publicamos uma revisão, com quatro pequenos estudos randomizados,[82] avaliando 368 pacientes. Na evolução, apresentaram ICC 3,8% dos pacientes tratados com ICP, contra 11,7% daqueles submetidos a tratamento conservador (p = 0,04). A mortalidade também foi menor no grupo ICP (8,5% *vs.* 12,2%), embora sem significância estatística. Na evolução de 1 ano, disponível para dois desses estudos, a sobrevida com ICP foi significativamente superior (p = 0,001). O conjunto desses dados nos permite concluir que a estratégia de cateterização imediata seguida de ICP de salvamento demonstrou-se segura, com elevado índice de sucesso, inclusive com melhora da função ventricular ao exercício (RESCUE I). Por outro lado, na eventualidade de insucesso dos pacientes submetidos a esse procedimento, há maior chance de óbito. Esse fato pode ser explicado, pelo menos em parte, pela maior gravidade desses pacientes, em geral resistentes a reperfusão farmacológica, com freqüência hipotensos e com maior quantidade de trombo rico em plaquetas, características estas desfavoráveis à realização da ICP. Entretanto, ressalta-se que essa possibilidade não deve reduzir a importância clínica dessa opção de tratamento.

Em nosso meio, Matos et al.[83] publicaram um importante estudo baseado no registro brasileiro CENIC, com 9.371 pacientes, comparando ICP primária *vs.* ICP de salvamento. Embora a ICP de salvamento tenha se associado

a maior mortalidade, os resultados são comparáveis às grandes séries apresentadas. Além disso, esse estudo reforça a possibilidade de se utilizar ICP de salvamento, embora saibamos que a ICP primária seja a melhor opção.

Mais recentemente, foi publicado o estudo MERLIN,[84] que randomizou 307 pacientes com IAM para ICP *vs.* tratamento conservador. Foi evidenciada mortalidade semelhante ao final de 30 dias entre os grupos, mas com menor chance de subseqüente revascularização para o grupo ICP (6,5% *vs.* 20,1%; p < 0,01), porém com maiores chances de AVC (4,6% *vs.* 0,6%; p = 0,03) e transfusões (11,1% *vs.* 1,3%; p < 0,001). A função ventricular com 30 dias foi semelhante nos dois grupos de pacientes estudados. Apesar dos resultados não tão favoráveis à ICP, quando avaliamos a metodologia do estudo, observamos alguns aspectos que merecem comentário: (1) o objetivo primário do estudo foi mortalidade, porém em pequeno número de pacientes envolvidos para tal fim; além disso, as mortalidades foram elevadas, e bem maiores do que as inicialmente esperadas; (2) maior proporção de pacientes com IAM inferior; (3) baixa utilização de *stent* (50,3%); (4) baixa utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa (3,3%); (5) a inclusão de pacientes com supra de ST persistente e com a artéria relacionada ao infarto (ARI) com fluxo TIMI 3, pode significar lesão de reperfusão, o que não será melhorado com a ICP. Portanto, essas limitações não devem reduzir a importância da ICP de salvamento.

Os estudos anteriores não trouxeram informações definitivas se os *stents* poderiam otimizar os resultados no cenário da ICP de resgate. Nesse sentido, dois trabalhos tentaram elucidar essa questão. Um deles foi o REACT,[85] com 427 pacientes, que evidenciou significativa redução dos eventos combinados de mortalidade, reinfarto, ICC e AVC, ao final de 6 meses, favorecendo a estratégia de ICP de resgate (p < 0,01), em relação aos pacientes tratados de maneira conservadora ou com trombólise repetida. Isso deveu-se especialmente a diminuição de reinfarto, sem que houvesse diminuição de mortalidade. O uso de *stents* no grupo ICP foi de 68,5%. Outro estudo foi o STOPAMI-4,[86] que randomizou 181 pacientes para ICP com balão *vs. stent*, dentro do cenário de ICP de salvamento. O objetivo primário era a recuperação do VE analisando-o por cintilografia miocárdica. Os resultados favoreceram o *stent* como otimizador dos resultados da angioplastia coronária e reforçaram o conceito de ICP de salvamento.

A análise em conjunto de todos os estudos randomizados sobre o tema em recente publicação de 908 pacientes evidencia o benefício desta estratégia.[87]

Concluindo, frente a critérios clínicos e/ou eletrocardiográficos que sugiram insucesso do fibrinolítico e, principalmente nos infartos de parede anterior ou em que o ECG indique grande área em risco, é recomendável a realização precoce da angioplastia de resgate, idealmente com 90 minutos e no máximo com 180 minutos após a terapia fibrinolítica.

Angioplastia eletiva

Há dados conflitantes na literatura em relação a revascularização eletiva, na qual a angioplastia é realizada alguns dias após a trombólise. Em parte, isso pode ser explicado pelas evidências mais recentes favoráveis a esse procedimento, incluindo a utilização mais consistente de Aspirina®, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, tienopiridínicos e *stents* intracoronários.

Os estudos iniciais, com utilização de balão convencional de forma empírica,[88] não mostraram melhora dos resultados, o que foi confirmado pelo estudo TOPS.[80]

Neste, não houve benefício em realizar ICP com balão convencional após fibrinolítico, quando não havia evidência de isquemia residual. Posteriormente, o importante estudo DANAMI-1 randomizou 1.008 pacientes com isquemia espontânea ou detectada por teste ergométrico antes da alta hospitalar, para uma estratégia invasiva *vs.* conservadora.[89] Os resultados foram significativamente melhores para os pacientes submetidos a revascularização, o que forneceu evidência para que essa conduta fosse aplicada nesses pacientes. Mais recentemente, Scheller et al.[90] publicaram os resultados do estudo SIAM 3, que randomizou pacientes com IAM tratados com reteplase para dois grupos: (1) transferência dentro de 6 horas após trombólise para cinecoronariografia, incluindo *stent* da ARI; (2) estabilizar clinicamente por 2 semanas e assim realizar o procedimento eletivo com *stent* da ARI. Os resultados favorecem claramente o primeiro grupo de conduta mais agressiva, com diminuição de eventos combinados de morte, reinfarto e revascularização da lesão alvo (25,6% *vs.* 50,6%; p = 0,001).

Em revisão retrospectiva de 20.100 pacientes dos estudos TIMI 4,9 e 10B, e InTIME-II, foi verificada menor mortalidade no grupo submetido a intervenção eletiva precoce.[91] Além disso, entre os pacientes que não apresentaram reinfarto durante a hospitalização inicial, nos quais a ICP foi realizada com média de 4 dias após a trombólise, também houve diminuição de mortalidade com tratamento mais agressivo (2,6% *vs.* 6,3%). Essa melhora da sobrevida no grupo ICP persistiu aos 30 dias e aos 2 anos.

Por fim, metanálise recente publicada por Collet et al. avaliou 15 trabalhos randomizados, com total de 5.253 pacientes, incluindo estudos de angioplastia de resgate e eletiva.[92] Pôde-se observar que a ICP eletiva sistemática na "era do *stent*" levou a redução não significativa de mortalidade, em relação à ICP realizada com base em isquemia (3,8% *vs.* 6,7%). Contudo, em relação a eventos combinados de morte ou reinfarto, houve diminuição pela metade no grupo que realizou angioplastia eletiva precoce para todos (7,5% *vs.* 13,2%; IC de 95% 0,33–0,83; p = 0,0067).

O consenso da European Society of Cardiology, de 2005, recomenda de rotina a realização de angiografia coronária para todos os pacientes submetidos a trombólise com sucesso.[93] Por outro lado, o novo consenso

americano de 2007 recomenda ICP de lesão hemodinamicamente significativa em pacientes com ARI patente após 24 horas após o IAM como parte de uma estratégia invasiva com recomendação IIb (o benefício é maior que o risco e a sua utilização pode ser considerada) e nível de evidência B.[94] Desta forma, ainda não há definição completa na literatura em relação ao assunto, devendo prevalecer o bom senso, e não o consenso.

Possíveis otimizadores dos resultados

Com o intuito de melhorar o fluxo epicárdico TIMI 3 e atingir níveis adequados de perfusão miocárdica, novas opções tem sido estudadas, no contexto do IAM. Destacam-se aqui a utilização de *stent* direto, filtros de proteção distal e dispositivo para trombectomia ou tromboaspiração.

Stent direto

A utilização de *stent* direto, sem pré-dilatação, reduz o tempo do procedimento, exposição à radiação e os custos. Em pacientes com IAM, o *stent* direto também pode reduzir embolização dos constituintes da placa aterosclerótica, minimizando o fenômeno do *no-reflow* (redução do fluxo coronário anterógrado apesar da patência do vaso e da ausência de espasmo, dissecção ou macro-êmbolos distais), deste modo melhorando a perfusão miocárdica.

A eficácia dessa abordagem foi estudada por um grupo francês, que entre 409 pacientes com IAM, randomizou 206 pacientes, visto que era necessário algum fluxo anterógrado na ARI, para dois grupos: *stent* direto *vs. stent* com pré-dilatação.[95] Os resultados mostram benefício em relação à lesão microvascular, medida pela resolução do ECG, embora sem impacto nos dados clínicos e na chance de fluxo TIMI 3.

Em nossa prática diária temos empregado essa opção quando possível, porém faltam mais estudos para definição do uso do *stent* direto no IAM.

Filtros de proteção distal

Os filtros de proteção distal hoje são considerados o padrão ideal no tratamento percutâneo dos pacientes submetidos a implante de *stents* nas carótidas e também nas pontes de safena. No contexto do IAM, a sua utilização ainda é extremamente discutida. Inicialmente, em registro com 53 pacientes utilizando o filtro *FilterWire-Ex*®, posicionado em 89% dos casos, houve melhora do *blush* miocárdico, assim como da função ventricular.[96] Entretanto, o estudo prospectivo e randomizado EMERALD com 501 pacientes comparando o uso do filtro *GuardWire*® *vs.* controle no tratamento percutâneo do IAM teve resultado decepcionante, sem benefício no fluxo microvascular, tamanho do infarto ou freqüência de eventos combinados.

Soma-se a esse estudo, metanálise agrupando oito estudos, com 1.502 pacientes tratados com algum tipo de filtro de proteção distal, que mostrou melhora significativa do fluxo epicárdico TIMI 3, do *blush* miocárdico e menor embolização distal; contudo não houve qualquer benefício em relação a mortalidade.[97] Posto a isso, há heterogeneidade entre os trabalhos e ausência de dados importantes como dados de resolução de segmento ST, embolização distal e mortalidade aos 30 dias. Portanto, ainda são necessários mais estudos sobre esse tópico e possivelmente com outros tipos de filtros para chegarmos a conclusões definitivas.

Dispositivos para trombectomia ou trombo-aspiração

O conceito de utilizar, previamente ao implante do *stent*, uma técnica que permita a retirada de trombo tem sido muito estudada. São dois os dispositivos de trombectomia mais utilizados: o *Angiojet*® e o *X-sizer*®. Apesar dos resultados iniciais favoráveis, metanálise agrupando 13 estudos, com 2.219 pacientes tratados com algum dispositivo para trombectomia, mostrou que, apesar de melhora significativa do fluxo epicárdico TIMI 3, do *blush* miocárdico e da menor embolização distal, não houve qualquer benefício em relação a mortalidade.[97] Também aqui há heterogeneidade entre os trabalhos e ausência de dados importantes como dados de resolução de segmento ST, embolização distal e mortalidade aos 30 dias. Nesse sentido, essa técnica é benéfica, mas não deve ser incorporada a todos os casos de IAM, devendo ser uma opção a ser considerada em situações especiais, principalmente em lesões com grande carga trombótica.

Stents farmacológicos

A utilização dos *stents* farmacológicos na intervenção proporcionou a diminuição, em relação aos *stents* convencionais, das taxas de reestenose e de nova intervenção do vaso-alvo. Esses dispositivos foram estudados, no início, fora do cenário do IAM, o que só ocorreu mais recentemente. Existem dúvidas quanto a sua segurança, pois poderia existir maior chance de trombose tardia destes dispositivos no cenário do IAM.

Uma importante metanálise publicada recentemente envolveu sete estudos (Pasceri, STRATEGY, PASSION, TYPHOON, SESAMI, HAAMU-STENT, MISSION) que utilizaram *stent* eluídos com sirolimus (cinco estudos) e paclitaxel (dois estudos), com total de 2.357 pacientes.[98] Verificou-se que, em acompanhamento de 8 a 12 meses, os *stents* farmacológicos diminuíram a necessidade de nova revascularização, sem mudar as taxas de morte ou IAM. Além disso, a trombose dos

stents foi semelhante entre os grupos. São aguardados ainda os resultados do acompanhamento por mais tempo desses estudos, pois a segurança é um aspecto importante a ser analizado nessa situação clínica.

Também no InCor realizamos estudo em pacientes com IAM, nos quais foram implantados *stents* farmacológicos TAXUS (placlitaxel), sendo estes comparados de maneira randomizada, em uma análise pareada, a pacientes nos quais foram implantados *stents* convencionais LIBERTE, com a mesma plataforma do TAXUS. Na evolução de 9 meses, observamos significativa redução da perda luminal tardia e restenose angiográfica binária nos pacientes que receberam o *stent* farmacológico, sem incremento de eventos adversos até aproximadamente 25 meses de evolução, especialmente trombose.[99]

Por outro lado, o grupo de Rotterdam publicou recentemente uma avaliação de 3 anos dos registros RESEARCH e T-SEARCH, nos quais a utilização de CYPHER e TAXUS no IAM foi realizada em todos os pacientes que chegavam ao serviço, diferindo apenas o período da sua utilização. Este importante registro nos deu grandes informações do chamado "mundo real" da cardiologia intervencionista, bem como dos pacientes com IAM.[100] Essa publicação, com 505 pacientes, mostrou benefício com a utilização dos *stents* farmacológicos nesse cenário, mas evidencia maior chance de trombose (*stent* não farmacológico 1,6% *vs.* 2,7% para CYPHER *vs.* 2,9% para TAXUS) ao final de 3 anos. Portanto, não temos dados definitivos e o grande estudo HORIZONS, que randomizou pacientes com IAM para TAXUS *vs. stents* convencionais, que não foi completamente apresentado, deverá definir melhor a real eficácia e segurança dos *stents* farmacológicos no tratamento de pacientes com IAM.

Resumo

As doenças cardiovasculares representam o principal problema de saúde pública no Brasil e, dentro desse contexto, o IAM tem papel fundamental.

A ATC é hoje uma das principais modalidades de tratamento do IAM, desde que realizada em tempo apropriado, em centros e por examinadores com experiência para tal procedimento.

As diversas formas de ATC, sejam elas a angioplastia primária, facilitada, de salvamento ou eletiva, podem conferir benefício ao paciente com diagnóstico de IAM.

Novas modalidades terapêuticas têm sido estudadas com o intuito de melhorar ainda mais os resultados da angioplastia no contexto do IAM, destacando-se o *stent* direto, filtros de proteção distal, dispositivo para trombectomia ou tromboaspiração e o *stent* farmacológico.

Bibliografia

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet 1978; 1:263.
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301:61-8.
3. Williams DO, Riley RS, Singh AK, Gewirtz H, Most AS. Evaluation of the role of coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. Am Heart J 1981; 102:1-9.
4. Erbel R, Meyer J, Schmitz HJ, Kiesslich T, Effert S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with unstable angina. Postgrad Med J 1983; 59 Suppl 3:22-5.
5. Meyer J, Schmitz HJ, Kiesslich T, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris: analysis of early and late results. Am Heart J 1983; 106:973-80.
6. de Feyter PJ, Serruys PW, van den Brand M, et al. Emergency coronary angioplasty in refractory unstable angina. N Engl J Med 1985; 313:342-6.
7. de Feyter PJ, Serruys PW, van den Brand M, Hugenholtz PG. Coronary angioplasty in early post-infarction angina. Eur Heart J 1986; 7 Suppl C:99-102.
8. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J 1983; 106:965-73.
9. Bentivoglio LG, Wolf NM. Successful use of percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarct in progress. G Ital Cardiol 1982; 12:75-8.
10. Meyer J, Merx W, Dorr R, Lambertz H, Bethge C, Effert S. Successful treatment of acute myocardial infarction shock by combined percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR) and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Am Heart J 1982; 103:132-4.
11. Meyer J, Merx W, Schmitz H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. Circulation 1982; 66:905-13.
12. Kamp O, Beatt KJ, De Feyter PJ, et al. Short-, medium-, and long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable and unstable angina pectoris. Am Heart J 1989; 117:991-6.
13. Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. Circulation 1998; 98:104-11.
14. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2002; 40:882-9.
15. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. Ann Intern Med 2007; 147:703-16.
16. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. Jama 1986; 255:2774-9.
17. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115:e69-171.
18. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J 2006; 27:779-88.
19. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). Eur Heart J 2007; 28:1409-17.
20. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003; 163:2345-53.
21. Thel MC, Califf RM, Tardiff BE, et al. Timing of and risk factors for myocardial ischemic events after percutaneous coronary intervention (IMPACT-II). Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis. Am J Cardiol 2000; 85:427-34.
22. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-

wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89:1545-56.
23. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1643-50.
24. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. J Am Coll Cardiol 1998; 32:596-605.
25. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 338:1785-92.
26. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999; 354:708-15.
27. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet 2000; 356:9-16.
28. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). Eur Heart J 2000; 21:1954-9.
29. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344:1879-87.
30. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1902-14.
31. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. Eur Heart J 2002; 23:230-8.
32. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002; 360:743-51.
33. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37:2239i–lxvi.
34. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 138:777-86.
35. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. Eur Heart J 2002; 23:1441-8.
36. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104:2767-71.
37. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:576S-599S.
38. Antman EM. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: appropriate interpretation of the guidelines. Am Heart J 2003; 146:S18-22.
39. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2003; 41:79S-88S.
40. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41:70S-78S.
41. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. Jama 2003; 290:1593-9.
42. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353:1095-104.
43. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1319-25.
44. Cannon CP. Revascularisation for everyone? Eur Heart J 2004; 25:1471-2.
45. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. Am Heart J 2005; 149:504-11.
46. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. [ESC 2007 Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes]. Rev Esp Cardiol 2007; 60:1070 e1-80.
47. Rihal CS, Grill DE, Bell MR, Berger PB, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Prediction of death after percutaneous coronary interventional procedures. Am Heart J 2000; 139:1032-8.
48. Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, et al. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for coronary interventions in the late 1990s. Am J Cardiol 1998; 82:43-9.
49. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. Circulation 1999; 100:1609-15.
50. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357:1915-24.
51. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. Jama 2000; 284:1549-58.
52. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. Jama 2006; 295:1531-8.
53. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502.
54. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004; 110:1202-8.
55. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002; 40:231-7.
56. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354:1464-76.
57. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003; 24:1815-23.
58. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303:897-902.
59. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986; 1:397-402.
60. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2:349-60.
61. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329:673-82.

62. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 53:117C-121C.
63. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993; 22:376-80.
64. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:e82-292.
65. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. Jama 1997; 278:2093-8.
66. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. Am Heart J 2003; 145:47-57.
67. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
68. Ribeiro da Silva E. Angioplastia convencional na reestenose coronária após implante de stent. Importância do ultra-som intracoronáriano. Programa de Pós-Graduação. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, 2000:125.
69. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341:1949-56.
70. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD005313.
71. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circulation 2003; 108:1809-14.
72. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? Am J Cardiol 2003; 92:824-6.
73. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349:733-42.
74. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. Arch Intern Med 2007; 167:1353-9.
75. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. N Engl J Med 2000; 342:1573-80.
76. Billinger M, Seiler C, Fleisch M, Eberli FR, Meier B, Hess OM. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? J Am Coll Cardiol 2001; 38:1866-1871.
77. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006; 367:579-88.
78. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344:1895-903.
79. French JK, Ramanathan K, Stewart JT, Gao W, Theroux P, White HD. A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. Am Heart J 2003; 145:508-14.
80. Ellis SG, Mooney MR, George BS, et al. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. Circulation 1992; 86:1400-6.
81. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. Circulation 1994; 90:2725-30.
82. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. Am Heart J 2000; 139:1046-53.
83. Mattos LA, Sousa AG, Pinto IM, et al. A comparison of rescue and primary percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction: a multicenter registry report of 9,371 patients. Arq Bras Cardiol 2004; 82:440-4, 434-9.
84. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. J Am Coll Cardiol 2004; 44:287-96.
85. Dawkins KD, Gershlick T, de Belder M, et al. Percutaneous coronary intervention: recommendations for good practice and training. Heart 2005; 91 Suppl 6:vi1-27.
86. Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 44:2073-9.
87. Wijeysundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2007; 49:422-30.
88. Barbash GI, Roth A, Hod H, et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 66:538-45.
89. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. Circulation 1997; 96:748-55.
90. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42:634-41.
91. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. J Am Coll Cardiol 2003; 42:7-16.
92. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1326-35.
93. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26:804-47.
94. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation 2008; 117:296-329.
95. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002; 39:15-21.
96. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. Circulation 2003; 108:171-6.
97. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2007; 153:343-53.
98. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J 2007; 153:749-54.
99. De Martino F, Falcão JLAA, Ribeiro EE, al. e. Segurança e eicácia tadia do stent com eluição de paclitaxel no infarto agudo do miocárdio: um estudo caso-controle. Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15:343-349.
100. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet 2007; 369:667-78.

Capítulo 15

Suporte Farmacológico na Intervenção Coronária Percutânea

José Armando Mangione
Maria Fernanda Zuliani Mauro
Salvador André Bavaresco Cristovão

Pontos-chave

- O clopidogrel deve ser mantido por pelo menos trinta dias após o implante de *stents* convencionais, e no mínimo por um ano para os *stents* farmacológicos.
- Doses de ataque de clopidogrel de 600 mg são preconizadas para pacientes que não fazem uso regular do medicamento e irão se submeter a intervenção coronária percutânea imediatamente após a coronariografia.
- A administração de heparina não é recomendada rotineiramente após intervenção coronária percutânea, pois não reduz as complicações isquêmicas e aumenta a incidência de sangramentos.
- Nos pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de ST que se submetem a intervenção coronária percutânea, a troca de heparina durante a internação associa-se a taxas mais elevadas de sangramento maior.
- Os inibidores da trombina apresentam algumas vantagens em relação à heparina: inativam tanto a trombina livre plasmática como a ligada ao trombo; e, ao contrário da heparina, não se ligam às proteínas plasmáticas e apresentam, portanto, uma resposta anticoagulante mais previsível.
- Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são recomendados para os pacientes portadores de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de ST de alto risco que irão se submeter a intervenção coronária percutânea.

Introdução

Desde a realização da primeira angioplastia coronária por Andreas Gruentzig, em 1977,[1] ocorreu grande avanço tecnológico do material utilizado no procedimento, fato que ampliou as indicações do tratamento percutâneo e possibilitou a obtenção de bons resultados imediatos e no seguimento evolutivo. Paralelamente, houve um desenvolvimento da terapêutica farmacológica adjunta, baseado nas evidências de que a trombose do vaso que ocorre nas síndromes coronárias agudas e durante a intervenção coronária percutânea (ICP) é causada pela lesão na parede arterial. O manuseio medicamentoso restrito ao uso da aspirina e heparina não fracionada nos casos de angioplastia com cateter-balão ampliou-se com o advento dos *stents* coronários por meio da utilização de medicamentos antiagregantes plaquetários mais potentes como os inibidores da GP IIb/IIIa e, após isso, os derivados tienopiridínicos. Mais recentemente, a heparina de baixo peso molecular e os inibidores diretos da trombina foram incorporados a este arsenal farmacológico. Como resultado desta evolução, observou-se aumento do sucesso, diminuição das complicações imediatas e melhor manutenção dos resultados no seguimento clínico.

A seguir, abordaremos os principais medicamentos utilizados nos pacientes submetidos a ICP.

Aspirina

Mecanismo de ação

A aspirina exerce seu efeito antiagregante plaquetário primariamente por inibir de maneira irreversível a enzima cicloxigenase, bloqueando a síntese plaquetária de tromboxane A_2 (TXA_2), um potente vasoconstritor e mediador da agregação plaquetária derivado do ácido aracdônico. De forma mais detalhada, após absorção

gástrica e, em pequena quantidade, intestinal, o ácido acetilsalicílico é hidrolisado para liberar o grupo acetil livre que, alojado na posição 529 da cicloxigenase (COX ou prostaglandina sintetase), leva a uma inativação irreversível desta enzima. Inativada, a COX acetilada não exerce a função catalisadora da oxigenação do ácido aracdônico para prostaglandina G_2, bloqueando portanto a formação do TXA_2 nas plaquetas (Figura 1). O início do seu efeito inibitório na agregação plaquetária é rápido com a ação máxima alcançada em 15 a 30 minutos após a administração oral de baixas doses, como 81 mg, bloqueando a função plaquetária por 7 a 10 dias.[2]

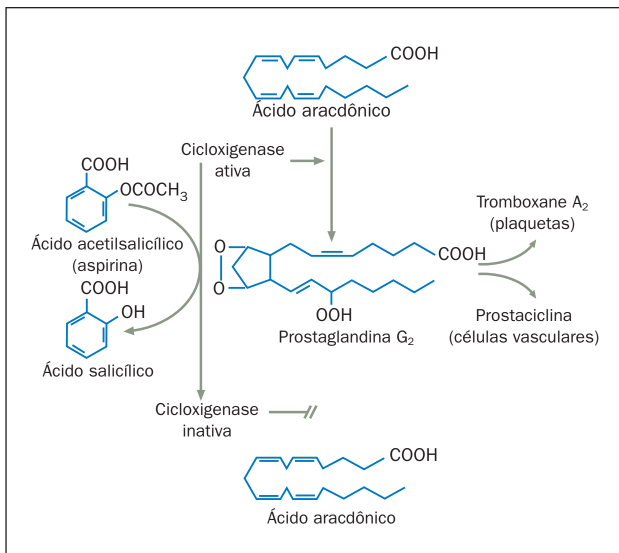


Figura 1. Mecanismo de ação da aspirina.

Farmacocinética

A aspirina prolonga o tempo de sangramento, porém, este retorna ao normal 24 a 48 horas após a interrupção da sua administração, apesar da função plaquetária ser restaurada somente após cerca de sete dias. Esta discrepância ocorre devido à liberação na circulação pela medula óssea de uma população suficiente de plaquetas não inibidas que restauram a hemostase antes da completa normalização da função plaquetária.[2]

Resistência à aspirina

A aspirina é amplamente utilizada para profilaxia de eventos cardiovasculares em pacientes com fatores de risco ou doença aterosclerótica estabelecida. Entretanto, a despeito de seu uso, um número substancial de pacientes experimenta significativo aumento do risco de eventos adversos maiores no seguimento clínico e de infarto agudo do miocárdio periprocedimento devido à resistência ao ácido acetilsalicílico.[3,4] Alguns estudos sugerem que 5% a 60% dos pacientes são resistentes ou não responsivos à aspirina.[5,6] O exato mecanismo desta resistência é desconhecido, mas sabe-se, no entanto, que é etiologicamente multifatorial, podendo incluir fatores genéticos, celulares e clínicos[6,7] (Tabela I).

Reações alérgicas

Incluem urticária generalizada, *rash* cutâneo maculopapular, asma, angioedema e anafilaxia. Pacientes alérgicos à aspirina podem ser tratados com tienopiridínicos isolados ou em combinação com cilostazol. Alguns investigadores preconizam doses progressivamente maiores de aspirina para dessensibilização destes pacientes antes da ICP.[8]

Dosagem

Apesar de numerosos estudos clínicos envolvendo mais de 100.000 pacientes, a dose efetiva de aspirina para ICP ainda não foi identificada. Estudos randomizados têm demonstrado efeitos antitrombóticos com a administração oral de 50 a 100 mg/dia.[9] Quando em combinação com varfarina ou antiagregantes plaquetários tienopiridínicos (ticlopidina ou clopidogrel), a dose de aspirina deve ser de 80 a 100 mg baseada na análise *post hoc* do estudo CURE[10] (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), que mostrou eficácia similar, mas com redução na incidência de san-

Tabela I. Fatores de resistência à aspirina

Polimorfismos genéticos	Fatores celulares	Fatores clínicos
COX 1	Supressão insuficiente da COX-1	Falha ao prescrever
Receptor GPIIIa	Expressão excessiva da COX-2 mRNA	Não adesão
Receptor do colágeno	Ativação plaquetária induzida por eritrócitos	Má absorção
Receptor VWF	Aumento de norepinefrina	Interação com ibuprofeno
	Geração da 8-iso-PGF2α	Interação com naproxeno

gramentos maiores utilizando-se doses < 100 mg. Duas revisões sistemáticas confirmaram maior benefício do emprego de baixas doses de aspirina na redução de eventos adversos isquêmicos nas síndromes coronárias agudas.[11,12]

De acordo com as diretrizes do ACC/AHA para ICP,[13] as seguintes dosagens são recomendadas:

- pacientes em uso crônico de aspirina, administrar doses de 75 a 325 mg antes do início da ICP (classe I/A);
- pacientes que não fazem uso prévio de aspirina, administrar 300 a 325 mg até 2 horas antes da ICP, mas preferivelmente 24 horas antes (classe I/C);
- após a ICP em pacientes sem resistência à aspirina, alergia ou risco aumentado de sangramento, administrar 325 mg durante 30 dias para implante de *stents* não farmacológicos, um ano para *stents* farmacológicos, e doses de 75 a 162 mg diários indefinidamente após este período (classe I/B).

Nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento de ST (SCASST) de médio e alto risco, sua administração deve ser iniciada imediatamente após a admissão na dose de 200 mg, que deve ser mastigada de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)[14] e mantida indefinidamente por via oral 100 mg/dia em tomada única diária no almoço, embora doses baixas de 75 mg/dia sejam também consideradas eficazes (Grau de recomendação I, Nível de Evidência A).

Para pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnivelamento de ST (SCACST), a dose inicial recomendada pela Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio da SBC[15] é de 160 mg/dia a 325 mg/dia, de forma mastigável, e a dose de manutenção, de 80 a 325 mg por via oral.

Segundo o ACCP guidelines,[16] para tratamento em longo prazo após ICP em pacientes que farão uso de outros agentes antitrombóticos, como clopidogrel ou varfarina, recomenda-se doses menores de aspirina como 75 a 100 mg/dia.

Resultados de estudos clínicos

Os benefícios da aspirina em reduzir óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico em pacientes com doença arterial coronária levaram ao seu uso universal para pacientes submetidos a ICP. Os estudos iniciais envolvendo aspirina incluíram regimes antiplaquetários combinados com dipiridamol na angioplastia com cateter-balão, reduzindo a incidência de infarto periprocedimento;[17] porém, o dipiridamol não demonstrou benefício adicional além da aspirina, e seu uso foi abolido.[18] O estudo do STARS demonstrou sua efetividade em pacientes submetidos à angioplastia com implante de *stents*, em especial em combinação com derivados tienopiridínicos como a ticlopidina e o clopidogrel (terapia antiplaquetária dupla).[19]

Tienopiridínicos

Mecanismo de ação

Apesar da inibição da cicloxigenase pelo ácido acetilsalicílico, a ativação das plaquetas ainda pode ocorrer por meio de vias independentes do tromboxane A_2, levando à agregação plaquetária e à formação de trombina. O clopidogrel, um derivado tienopiridínico, é um antagonista seletivo e irreversível do receptor de difosfato de adenosina (ADP) que, bloqueando seu componente P2Y12, inibe a ativação e agregação plaquetária induzida pelo ADP.[20] Possui efeito antitrombótico sinérgico quando combinado com o ácido acetilsalicílico (Figura 2).

Farmacocinética

Os derivados tienopiridínicos são inativos *in vitro*, mas, após administração oral, são metabolizados pelo citocromo hepático P450-3A4 para produzir seus metabólitos ativos.[21] O clopidogrel difere de forma estrutural da ticlopidina pela adição de um grupo carboximetil, é seis vezes mais potente, não compartilha metabólitos comuns e está relacionado com menor taxa de eventos adversos. O *clearance* da ticlopidina é reduzido em 50% com o uso concomitante de cimetidina. A inibição efetiva da agregação plaquetária pela ticlopidina e pelo clopidogrel está presente após 2 a 3 dias da terapia com 500 mg/dia e 75 mg/dia, respectivamente, e a função plaquetária retorna em 5 a 7 dias após a descontinuidade das drogas com a síntese de novas plaquetas.[22]

Doses de ataque de 300 ou 600 mg de clopidogrel, por apresentar início do efeito terapêutico 2 h após sua administração, são preconizadas para pacientes que não fazem uso regular e irão se submeter a ICP imediatamente após a coronariografia.[23,24]

Resistência ao clopidogrel

Da mesma forma que ocorre com a aspirina, 30% dos pacientes apresentam resistência ao clopidogrel,[25] traduzida por eventos aterotrombóticos pós-ICP, como mionecrose e trombose dos *stents*. Sabe-se também que é grande a variabilidade da resposta ao clopidogrel para uma determinada dose.[26] Os fatores responsáveis podem ser de origem genética, celulares ou clínicos [27] como descritos na Tabela II.

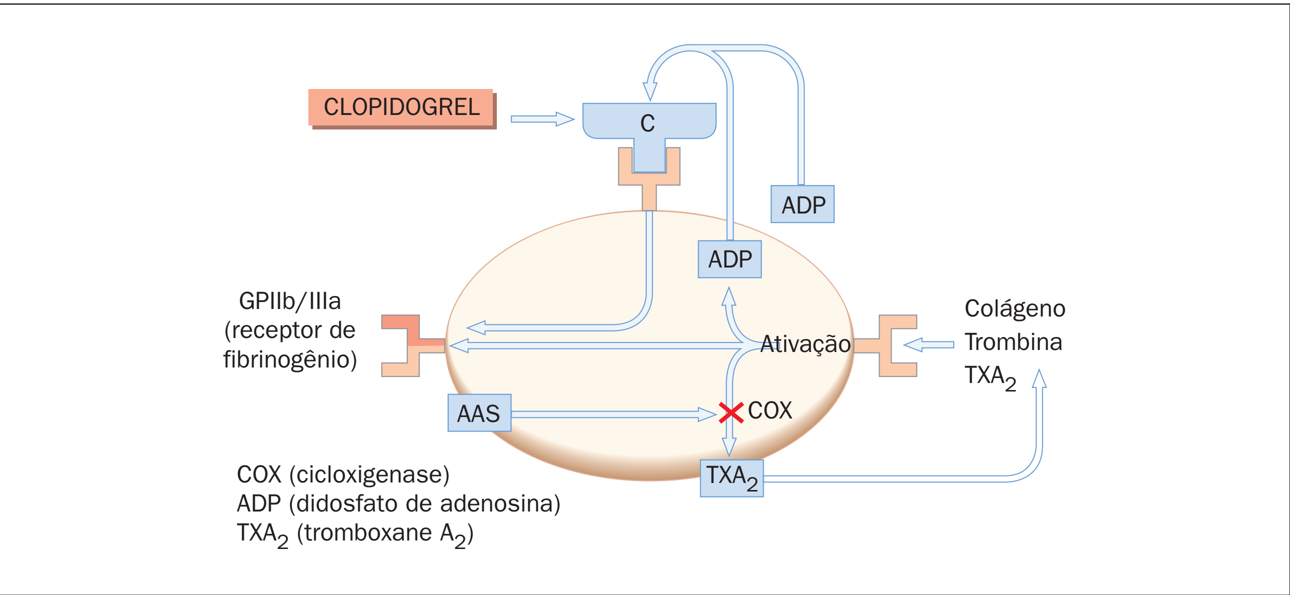


Figura 2. Mecanismo de ação dos derivados tienopiridínicos.

Sabe-se que a antiagregabilidade *in vitro* depende do tipo de análise laboratorial e da concentração de ADP utilizada. A variabilidade da resposta clínica depende da dose de ataque do clopidogrel, e também está presente nas fases de manutenção do tratamento, pois alguns pacientes apresentam menores graus de inibição que outros, havendo a necessidade de se reconsiderar a dose de manutenção. O estudo CURRENT-OASIS 7,[27] que está em andamento, deverá demonstrar a eficácia e a segurança da dose de manutenção de 300 mg/dia pós-ICP.

Eventos adversos

Apesar de o clopidogrel ser estruturalmente similar à ticlopidina, como já descrito, está associado a uma menor taxa de eventos adversos e melhor tolerabilidade. Com mais freqüência, a ticlopidina desencadeia *rash* cutâneo, eventos gastrintestinais, neutropenia (1,3% a 2,1%), trombocitopenia e púrpura trombocitopênica trombótica. Uma metanálise dos quatro estudos randomizados que compararam diretamente ticlopidina com clopidogrel em combinação com a aspirina após implante de *stent* demonstrou que o clopidogrel estava associado a uma redução significativa na incidência de eventos cardíacos adversos maiores (OR 0,50; p = 0,001) e de mortalidade (OR 0,43; p = 0,001), além de apresentar maior segurança e tolerabilidade.[28]

Dosagem

O pré-tratamento com a dose de ataque de 300 mg de clopidogrel antes da ICP melhora os resultados nos

Tabela II. Fatores de resistência ao clopidogrel

Polimorfismos genéticos	Fatores celulares	Fatores clínicos
CYP3As	*Turnover* plaquetário acelerado	Falha ao prescrever
GPIa	Redução da atividade metabólica do CYP3A	Pobre adesão
P2Y12	Aumento da exposição do ADP	Doses baixas
GPIIIa	Aumento da regulação das outras vias P2Y-independentes (colágeno, epinefrina, TXA2, trombina)	Má absorção
–	Geração da 8-iso-PGF2α	Interação com drogas envolvendo o CYP3A
–	–	Síndrome coronária aguda
–	–	Diabete melito insulino-dependente
–	–	Elevado índice de massa corpórea

primeiros 30 dias, comparado com os pacientes sem pré-tratamento, reduzindo óbito e infarto ao redor de 39% de acordo com os estudos PCI-CURE[29] e CREDO.[23] Para alcançar estes benefícios, os pacientes devem ser tratados entre 6 e 15 horas antes da ICP, embora o uso da dose de ataque de 600 mg possa reduzir este período para até 2 horas.[9] Atualmente, as seguintes dosagens são recomendadas:[13,30]

- dose oral de 300 mg administrada até 6 horas antes do procedimento tem maior eficácia comparada com a dose usual de 75 mg;
- em pacientes submetidos a ICP, o clopidogrel, na dose de 75 mg, deve ser administrado diariamente por 30 dias para implante de *stents* não-farmacológicos (para pacientes com alto risco de sangramento pelo menos por 15 dias), e no mínimo por um ano para os *stents* farmacológicos;
- em pacientes com contra-indicação absoluta para aspirina, é razoável a administração de 300 mg como dose de ataque até 6 horas antes da ICP e/ou IGPIIbIIIa durante a ICP;
- doses de ataque maiores que 300 mg são preconizadas para se atingir atividade antiplaquetária mais rapidamente, porém, a eficácia e a segurança comparadas a esta dose estão menos estabelecidas;
- em pacientes em que a trombose subaguda pode ser catastrófica ou letal (tronco de coronária esquerda não protegido e vaso derradeiro), estudos de agregabilidade devem ser considerados e a dose de manutenção do clopidogrel deve ser aumentada para 150 mg/dia quando menos de 50% de inibição plaquetária for demonstrada.

Resultados de estudos clínicos

A terapia antiagregante plaquetária dupla com aspirina e clopidogrel proporciona diminuição significativa dos eventos cardíacos adversos maiores, devido a uma redução da trombose aguda e subaguda dos *stents*, comparada com aspirina, varfarina, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, como demonstrado nos principais estudos randomizados.[19,31-34]

Na ICP eletiva, o estudo CREDO[23] randomizou 2.116 pacientes para receberem uma dose de ataque de clopidogrel de 300 mg no período de 24 h antes da intervenção ou placebo. Após a ICP, todos os pacientes foram medicados com aspirina e clopidogrel/75 mg por um ano. Ao final de 28 dias, diferença na taxa de eventos cardíacos adversos maiores entre os grupos não foi observada. Entretanto, quando os pacientes que receberam a dose de ataque no período > 6 h antes do procedimento foram analisados, verificou-se redução de eventos comparada ao grupo placebo (9,4% *vs* 5,8%, p = 0,05). Ao final de um ano, todo o grupo que recebeu pré-tratamento com clopidogrel < 24 h apresentou menor incidência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral comparado ao grupo placebo (8,5% *vs* 11,5%, p = 0,02). O estudo TARGET[35] também demonstrou a importância do pré-tratamento com o clopidogrel na ICP eletiva, pois esta estratégia proporcionou diminuição de 39% na incidência de óbito e IAM após 30 dias comparada ao grupo placebo.

Na síndrome coronária aguda sem elevação de ST, o estudo CURE[10] randomizou 12.562 pacientes que receberam aspirina e 300 mg de clopidogrel, seguidos de 75 mg/dia ou aspirina e placebo. O grupo do clopidogrel obteve redução de 20% no desfecho primário composto de óbito de causa cardiovascular, infarto não fatal ou acidente vascular encefálico ao final de 9 meses (9,3% *vs* 11,5%, p < 0,001). Estes achados também foram verificados no subgrupo de pacientes que se submeteram a intervenção percutânea (PCI-CURE),[29] em que o grupo do clopidogrel apresentou redução de 31% de óbito e infarto aos 30 dias comparado com o grupo placebo (p = 0,03).

Embora no estudo CURE[10] a taxa de sangramento maior tenha sido mais elevada na terapia combinada (3,6% *vs* 2,7%, p = 0,0003), não houve excesso deste tipo de sangramento após os 30 dias.

Baseadas nestes estudos, as diretrizes atuais do ACC/AHA para tratamento de síndrome coronária aguda sem elevação de ST enfatizam a pronta administração de aspirina e clopidogrel para pacientes que serão tratados por meio da estratégia conservadora ou invasiva.[36]

Por alcançar com mais rapidez níveis terapêuticos de inibição plaquetária,[37] a eficácia da alta dose de ataque do clopidogrel tem sido avaliada. Na ICP eletiva, o estudo ISAR-REACT I randomizou 2.159 pacientes medicados com 600 mg de clopidogrel no mínimo 2 h antes do procedimento para receberem IGIIb/IIIa (abciximab) ou placebo.[38] Verificou-se, ao final de 30 dias, que não houve benefício com a administração do IGP IIb/IIIa em relação a incidência de óbito, infarto e revascularização do vaso alvo (RVA) (4,0% *vs* 4,0%, p = 0,82). Entretanto, o grupo abciximab apresentou maior ocorrência de trombocitopenia (1,0% *vs* 0%, p = 0,002).

No estudo ARMYDA-2[24] (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty study), 255 pacientes foram randomizados para doses de ataque de 300 mg ou 600 mg de clopidogrel antes da ICP eletiva. O tratamento com dose de 600 mg associou-se a uma redução significativa do desfecho composto de óbito, infarto ou RVA aos 30 dias (12% *vs* 4%, p=0,041). Além disso, resultou em redução relativa de aproximadamente 50% na ocorrência de infarto precoce (OR 0,48, 95% IC 0,15 a 0,97, p = 0,044). Entretanto, não há ainda nenhum grande estudo randomizado para comparar a eficácia clínica destas duas doses de ataque de clopidogrel associadas a ICP.

Heparinas

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) é o anticoagulante mais utilizado durante a ICP. Seu emprego está associado à prevenção da formação de trombo no local da lesão arterial, nas cordas guias e nos cateteres utilizados para angioplastia coronária.[39,40]

Mecanismo de ação

As preparações comerciais consistem em uma mistura heterogênea de glicosaminoglicanos com peso molecular variando de 3.000 a 30.000 dáltons.[41] Entretanto, somente um terço dessas moléculas são ativas, e portanto responsáveis pelos seus efeitos anticoagulantes.

A HNF exerce sua ação ligando-se aos sítios lisina da antitrombina III (AT), alterando a sua conformação e convertendo-a de um lento para um rápido inibidor da trombina (fator IIa), inibindo também outros fatores da coagulação como Xa, XIIa, XIa e IXa. A trombina é dez vezes mais sensível ao complexo heparina não fracionada-antitrombina III que o fator Xa. Na reação de inativação, os centros reativos de arginina da antitrombina ligam-se aos centros ativos de serina da trombina, inibindo suas atividades. Após executar sua ação, a heparina dissocia-se destes complexos, podendo ligar-se a outras moléculas de antitrombina.[42] A trombina ligada à fibrina, ao contrário da trombina circulante, é relativamente protegida pela inativação do complexo HNF-antitrombina III.

Farmacocinética

A HNF pode ser inativada pela sua ligação com uma série de células vasculares, sangüíneas e às proteínas plasmáticas. As primeiras incluem macrófagos e plaquetas, e as últimas, fibrinogênio, vitronectina, fibronectina e o fator de Von Willebrand, entre outras.[43,44] Devido a estas ligações, sua farmacocinética é imprevisível, requerendo monitorização laboratorial para sua utilização adequada. Durante a ICP, seu efeito é controlado pelo tempo de coagulação ativado (TCA), porque os níveis de anticoagulação desejados ultrapassam os limites que podem ser medidos quando se utiliza o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).[45,46]

Dosagem

Existem controvérsias a respeito da dose adequada de heparina durante a ICP, pois alguns estudos mostraram relação inversa entre os valores do TCA e o risco de complicações isquêmicas,[47,48] enquanto outros não evidenciaram este fato.[49] Entretanto, valores muito elevados de TCA (> 400 segundos) periprocedimento estão associados com maior risco de complicações por sangramento.[50]

De acordo com as diretrizes da ACC/AHA/SCAI,[13] para pacientes que não estão recebendo os inibidores da GP IIb/IIIa, a dose em *bolus* recomendada é de 70 a 100 UI/kg, visando atingir um TCA entre 250 a 350 segundos. Se estes valores não forem atingidos, doses adicionais de 2.000 a 5.000 UI podem ser empregadas. Quando se utiliza os inibidores da GP IIb/IIIa, um *bolus* de 50 a 70 UI/kg deve ser administrado, procurando-se atingir um TCA entre 200 a 250 segundos.

A infusão da HNF não é recomendada de forma rotineira após a ICP, pois estudos randomizados demonstraram que a sua administração prolongada não reduz complicações isquêmicas e está associada a uma maior taxa de eventos por sangramento.[51,52]

Trombocitopenia induzida por heparina

Dois tipos distintos de trombocitopenia estão associados à utilização da heparina.[53] A forma mais comum, que pode acometer até 15% dos pacientes que recebem doses terapêuticas, é benigna, e seus efeitos colaterais são autolimitados. Esta forma não auto-imune de trombocitopenia raramente causa redução importante no número de plaquetas e complicações clínicas e, em geral, não necessita que sua administração seja descontinuada. Por outro lado, a forma imune de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) pode levar a importantes fenômenos trombóticos arteriais e venosos. Ela ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes tratados com heparina por três dias e em até 5% a 10% daqueles tratados por cinco dias ou mais dias. Pode também ocorrer em pacientes em tratamento com heparina de baixo peso molecular (HBPM), mas é muito mais infreqüente, sendo sua incidência 1/10 da observada com a HNF. A TIH é devida à interação do anticorpo (geralmente IgG) com o complexo da heparina e fator 4 plaquetário na superfície das plaquetas das quais o fator 4 é liberado sob ativação.[53,54]

A TIH ocorre no mínimo quatro dias após o início da terapia com a heparina e raramente acontece após 14 dias de tratamento. A exceção são os pacientes que receberam heparina habitualmente nos últimos três meses e possuem anticorpos circulantes contra o complexo heparina/fator 4 plaquetário. Nestes indivíduos, a reexposição à heparina pode levar a quedas abruptas das plaquetas, e reações sistêmicas podem ocorrer.

O declínio das plaquetas é em geral moderado, podendo atingir de 50.000 a 60.000/mm^3. A TIH não é dose-dependente e pode se desenvolver com baixas doses e mesmo em pequenas injeções para evitar a formação de trombo nos cateteres guias. Quando suspeitada, sua administração deve ser imediatamente suspensa e os inibidores diretos da trombina devem ser utilizados para prevenir as complicações trombóticas que ocorrem em 30% a 50% dos pacientes nos 30 dias subseqüentes ao diagnóstico.

Heparina de baixo peso molecular

Mecanismo de ação

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são formadas por despolimerização química ou enzimática da heparina não fracionada, formando moléculas de aproximadamente 1/3 do tamanho da HNF com peso molecular variando de 4.000 a 6.500 dáltons.[55,56]

Para a inibição da trombina, é necessário que a heparina se ligue simultaneamente à AT e à trombina, formando um complexo ternário. Entretanto, para a formação do complexo ternário, é necessário que a heparina contenha pelo menos 18 unidades de sacarídeos, incluindo a seqüência pentassacáride que se liga à AT. Por outro lado, para inibir o fator Xa, é necessário somente a ligação da heparina com a AT. A maioria das cadeias das HBPM possui menos de 18 sacarídeos, portanto, com tamanho insuficiente para se ligar simultaneamente à AT e à trombina. Desta forma, a atividade anticoagulante da HBPM é mais restrita a uma inibição seletiva do fator Xa.[57]

A razão da atividade anti-Xa em relação à atividade AT varia de 1,9 a 3,6. Para a enoxaparina, que é a HBPM mais utilizada durante a ICP, esta relação é de 3,8:1 (Tabela III).

Farmacocinética

A HBPM liga-se menos às proteínas plasmáticas, vasculares e sangüíneas e é mais resistente à neutralização pelo fator 4 plaquetário, fatos que proporcionam uma meia-vida plasmática mais longa e uma biodisponibilidade mais previsível.

O pico de ação ocorre 3 a 5 h após a injeção subcutânea com uma duração de aproximadamente 12 h. A meia-vida plasmática é de 4,5 a 7 h. O metabolismo é hepático e a excreção, renal.

Dosagem

Quando administrada por via subcutânea em doses fixas ou proporcionais ao peso, mais de 90% da dose é absorvida. O TCA e o TTPa não podem ser usados para monitorar a sua ação, entretanto, sua monitorização em geral não é necessária. A atividade do fator anti-Xa pode ser medida e níveis de 0,8 a 1,8 UI/ml são considerados terapêuticos.

Para a enoxaparina, são sugeridas doses de 1 mg/kg de 12/12h para pacientes com função renal normal, 0,75 mg/kg 12/12 h para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 a 60 ml/min, e 1 mg/kg uma vez ao dia quando o *clearance* é inferior a 30 ml/min. Níveis terapêuticos são atingidos 30 a 60 min após a injeção. Se a última dose de enoxaparina foi administrada menos de 8 h antes da ICP, não há necessidade de dose adicional. No entanto, se for > 8 h, uma dose adicional de 0,3 mg/kg EV é recomendada.[58]

Resultados de estudos clínicos

O estudo Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: An International Randomized Evaluation (STEEPLE)[59] comparou duas doses endovenosas de enoxaparina (0,5 mg/kg ou 0,75 mg/kg) *versus* HNF em pacientes que se submeteram a ICP eletiva. Participaram 124 centros em nove países e 3.528 pacientes foram randomizados. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de sangramento maior e menor não relacionada à cirurgia após 48 h da ICP. Os desfechos secundários foram: (1) porcentagem de pacientes que atingiram níveis desejados de TCA ou de anti-Xa, e (2) o composto de óbito, IAM, necessidade de revascularização urgente do vaso alvo e sangramento maior não relacionado à cirurgia após 30 dias. Os *stents* farmacológicos foram utilizados em 57% dos pacientes. Houve uma diferença significativa na redução do desfecho primário no grupo da enoxaparina na dose de 0,5 mg/kg comparado ao da HNF, 5,9% *vs* 8,5% ($p = 0,01$) e uma tendência com a dose de 0,75 mg/kg comparada a HNF, 6,5% *vs* 8,5% ($p = 0,051$). O sangramento maior foi significativamente reduzido nos dois grupos da enoxaparina comparada a HNF (1,2%, $p = 0,005$ *vs* 1,2%, $p = 0,007$ *vs* 2,8%). Um número maior de pacientes que receberam a enoxaparina alcançou o nível de anticoagulação desejado, 79% e 92% para enoxaparina na dose de 0,5 mg/kg e 0,75 mg/kg, respectivamente, *versus* 20% para a HNF ($p < 0,001$). Não houve diferença no desfecho quádruplo entre os grupos aos 30 dias (7,2%, 7,9% e 8,4%). Em razão de uma maior taxa de mortalidade, porém não significativa, o grupo de 0,5 mg/kg foi suspenso de maneira prematura.

Na síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnivelamento de ST, os estudos clínicos[60] demonstraram redução significativa de 20% no desfecho composto de óbito e IAM ao final de 43 dias favorável à

Tabela III. Comparações de diferentes preparações de HBPM

Medicamento	Método de preparação	Peso molecular médio	Relação anti-Xa/anti-IIa
Dalteparina	Despolimerização oxidativa	6.000	1,9
Enoxaparina	Benzilação e despolimerização alcalina	4.200	3,8
Nadroparina	Despolimerização com ácido nítrico	4.500	3,6

enoxaparina comparada à HNF. Não ocorreram diferenças na taxa de sangramento maior durante a fase aguda do tratamento, 1,3% no grupo enoxaparina e 1,15 no grupo HNF (p = 0,35). Durante a mesma fase, o sangramento menor esteve presente em 10% do grupo enoxaparina e 4,3% no grupo da HNF (p < 0,0001). Estes resultados foram também observados no subgrupo de 445 pacientes tratados de forma percutânea.

No Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and GP IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial,[61] 9.978 pacientes com SCA sem elevação de ST foram randomizados para receber enoxaparina (1 mg/kg subcutâneo 12/12 h) ou HNF (60 UI/kg em *bolus*, seguida por 12 UI/kg/h) e manuseados com uma estratégia invasiva precoce. Se a última dose de enoxaparina era administrada > 8 h antes da insuflação do balão, administrava-se uma dose de 0,3 mg/kg de enoxaparina por via intravenosa antes de se realizar a ICP. O emprego dos inibidores da GP IIb/IIIa ficou a critério do operador e foram utilizados em 57% dos casos. O desfecho primário óbito e IAM não fatal aos 30 dias ocorreu em 14% no grupo da enoxaparina e em 14,5% no grupo da HNF (p = 0,506). Uma taxa mais elevada de sangramento maior foi observada no grupo da enoxaparina utilizando-se a definição TIMI (9,1% *vs* 7,6% p=0,008), mas mostrou-se semelhante quando foi empregada a classificação GUSTO (2,7% *vs* 2,2% p = 0,08). Um fato importante a se destacar é que estas complicações hemorrágicas ocorreram com maior freqüência no subgrupo dos pacientes que sofreram *crossover*, isto é, receberam as duas formas de heparina durante a internação. Portanto, baseado neste estudo, a troca de heparinas durante a hospitalização não é recomendada.

No infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST não existem estudos randomizados comparando a HBPM com a HNF durante a ICP primária. No entanto, na ICP pós-fibrinolítico, o estudo EXTRACT,[62] com mais de 20.000 pacientes incluídos, comparou a enoxaparina com a HNF em pacientes submetidos à terapêutica fibrinolítica. Destes, 4.673 foram submetidos a ICP durante o período de internação. Nesta população, a enoxaparina foi mais eficaz do que a HNF na redução de óbito ou reinfarto aos 30 dias de evolução (10,7% enoxaparina *vs* 13,8% HNF, p = 0,001).

Inibidores diretos da trombina

Mecanismo de ação

A trombina possui um sítio ativo e dois exossítios. O sítio ativo ou catalítico em que o fibrinogênio é clivado apresenta atividade serina protease. O exossítio 1 é o local de ligação para o fibrinogênio.

Existem três inibidores diretos da trombina para utilização endovenosa: a hirudina e a bivalirudina, que são inibidores bivalentes da trombina, e o argatroban, que é um inibidor univalente. Os inibidores bivalentes ligam-se ao exossítio 1 e ao sítio ativo; por outro lado, os inibidores univalentes ligam-se somente ao sítio ativo.

A hirudina é um polipeptídeo com 65 aminoácidos, originalmente isolada das glândulas salivares da sanguessuga, mas que na atualidade pode ser obtida por técnica de DNA recombinante (lepirudina). Liga-se à trombina formando um complexo 1:1 praticamente irreversível.

A bivalirudina é um polipeptídeo semi-sintético contendo vinte aminoácidos. Difere da hirudina por ser um inibidor de menor afinidade,[63] promovendo inibição apenas temporária da trombina. Associado a este fato, possui meia-vida mais curta, o que pode resultar em maior perfil de segurança (Figura 3).

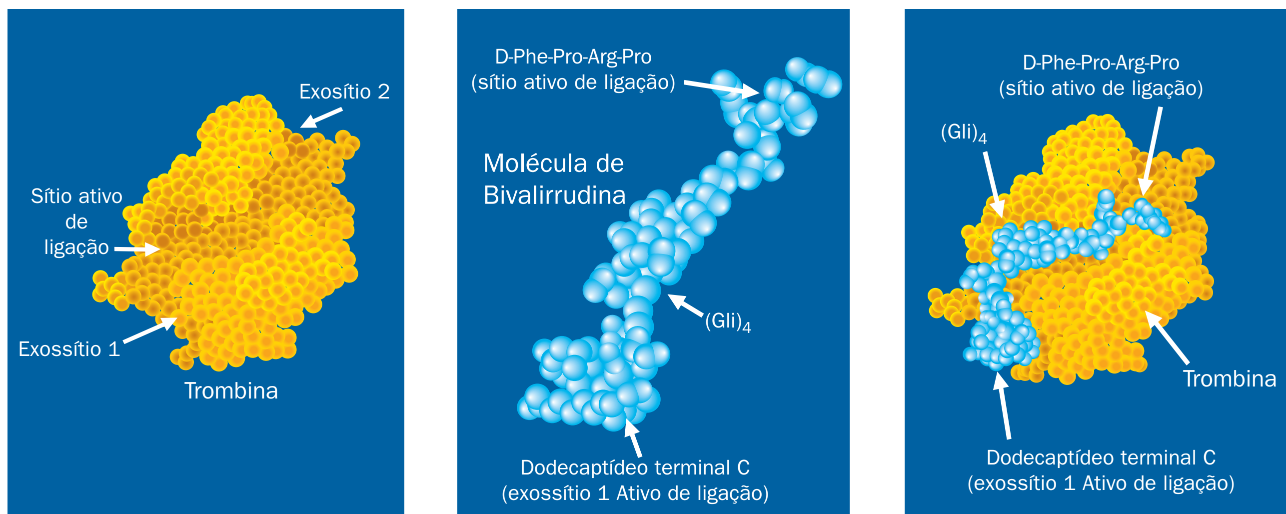


Figura 3. Mecanismo de ação da bivalirudina.

O argatroban, molécula de pequeno tamanho, é um inibidor sintético derivado da L-arginina que se liga ao sítio ativo da trombina com moderada/alta afinidade. É altamente seletivo para a trombina com pequena interação com outras serinas proteases.

Agentes orais ainda não foram aprovados para uso clínico, embora existam alguns estudos em desenvolvimento.[64-66]

Os inibidores diretos da trombina apresentam algumas vantagens em relação à heparina: (1) inativam tanto a trombina livre plasmática como também a ligada ao trombo; (2) ao contrário da heparina, não se ligam às proteínas plasmáticas, portanto apresentam resposta anticoagulante mais previsível; (3) não são neutralizados pelo fator 4 plaquetário e, desta forma, não representam risco para o desenvolvimento de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), sendo considerados alternativa terapêutica nestes casos.[67] Algumas propriedades das heparinas, da hirudina e da bivalirudina estão na Tabela IV.

Farmacocinética

A bivalirudina exibe uma dose-resposta linear quando administrada por via endovenosa. Sua degradação ocorre 80% no sangue por ação de peptidases e 20% da droga ativa é eliminada pelos rins. Possui meia-vida aproximada de 25 minutos em pacientes com função renal normal. O efeito anticoagulante retorna aos valores basais 1 a 2 h após a interrupção da infusão. O TTPa e o TCA são utilizados para monitorização do seu efeito.

A meia-vida da hirudina é de 50 a 65 minutos e sua excreção é renal. Possui baixa imunogenicidade, de forma que uma resposta diminuída após a administração de doses repetidas pode ser observada. O TTPa aumenta e é utilizado para monitorizar seu efeito. O tempo de protrombina (TP) mostra-se aumentado de forma discreta, o que pode interferir com a monitorização da administração concomitante de varfarina.

O argatroban é efetivo logo após a administração endovenosa. A sua metabolização ocorre por via hepática e seus produtos são eliminados por excreção biliar. Portanto, este medicamento pode ser administrado sem ajustes em pacientes com insuficiência renal. A infusão é monitorada pelo TTPA e pelo TCA. Sua meia-vida é de 40 a 50 minutos e não há antídoto para o seu efeito.

Dosagem

Para a bivalirudina, as diretrizes do ACC/AHA/SCAI[13] recomendam a dose utilizada no estudo REPLACE[68] de 0,75 mg/kg EV mais 1,75 mg/kg/h durante a realização da ICP. Doses adicionais de 0,3 mg/kg EV em *bolus* podem ser administradas quando o TCA estiver abaixo de 225 segundos. A infusão deve ser reduzida 20% em pacientes com comprometimento renal moderado e 60% com comprometimento grave. Redução de 90% é recomendada em pacientes que estão em programa de diálise.

No estudo ACUITY,[69] a dose de bivalirudina empregada foi de 0,1 mg/kg EV em *bolus* e infusão de 0,25 mg/kg/h anteriormente à coronariografia. Antes da ICP, uma dose em *bolus* adicional de 0,5 mg/kg foi administrada seguida de infusão de 1,75 mg/kg/h durante o procedimento.

Para pacientes com TIH que se submetem a ICP, o argatroban pode ser utilizado com uma dose em *bolus* de 350 mg/kg EV durante 3 a 5 minutos seguida de infusão de 25 μg/kg/min.[70] O TCA deve ser monitorado, e quando menor que 300 segundos, um *bolus* adicional de 150 mg/kg deve ser administrado e a infusão aumentada para 30 μg/kg/min. O argatroban deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática.

Tabela IV. Propriedades das heparinas, da hirudina e da bivalirudina

Propriedades	Heparinas*	Hirudina	Bivalirudina
Inibição da trombina	AT dependente	Direta	Direta
Trombina ligada ao coágulo	Não inibida	Inibida	Inibida
Trombocitopenia	Sim	Não	Não
Imunogenicidade	Sim	Sim (raro)	Não
Efeito sobre o TTPa	Sim (fraco com HBPM)	Sim	Sim
Efeito sobre o TP	Fraco	Leve	Leve
Efeito sobre o TC	Sim (fraco com HBPM)	Sim	Sim
Metabolismo	Fígado, rim	Rim	Rim (20%)
Antídoto	Protamina**	Nenhum	Nenhum

TC: tempo de coagulação; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; AT: antitrombina; HBPM: heparina de baixo peso molecular; TP: tempo de protrombina.
* Heparina não-fracionada e HBPM.
** Heparina não-fracionada. Reversão de 60% com protamina.

Resultados de estudos clínicos

O REPLACE–2[68] foi um estudo randomizado, controlado, duplo cego, no qual 6.010 pacientes que se submeteram a ICP eletiva ou de urgência receberam bivalirudina com o uso provisional dos inibidores GP IIb/IIIa ou HNF com IGP IIb/IIIa planejado (abciximab ou eptifibatide). Os *stents* coronários e os derivados tienopiridínicos foram utilizados em 85% dos pacientes. No grupo da bivalirudina, somente 7,2% dos pacientes receberam IGP IIb/IIIa divididos entre abciximab e eptifibatide.

O desfecho primário do estudo, composto pela ocorrência de óbito, IAM, necessidade de revascularização de urgência e sangramento maior aos 30 dias, esteve presente em 9,2% do grupo da bivalirudina *versus* 10% no grupo da heparina + IGP IIb/IIIa (OR 0,92; 95% CI 0,77-1,09; p = 0,32). O sangramento maior foi definido como hemorragia intracranial, intra-ocular ou retroperitoneal; sangramento com queda da hemoglobina > 3 g/dl; diminuição da hemoglobina > 4 g/dl ou transfusão de ≥ duas unidades de hemácias ou sangue total.

O desfecho secundário foi triplo: óbito, IAM e necessidade de revascularização de urgência, ocorrendo em 7,1% no grupo heparina + IGP IIb/IIIa e em 7,6% no grupo bivalirudina (OR 1,09; 95% CI 0,90-1,32; p = 0,40). Entretanto, observou-se aumento absoluto de 0,8% na taxa de infarto agudo do miocárdio no grupo da bivalirudina. Esta diferença não significativa foi devida ao IAM não Q com elevações da CKMB entre 5 a 10 vezes o valor normal.

Uma redução relativa de 41% na taxa de sangramento maior foi observada nos pacientes tratados com a bivalirudina (2,49% *vs* 4,1% p < 0,001). Quando se empregou o critério TIMI não houve diferença entre os grupos bivalirudina e heparina + IGP IIb/IIIa, 0,6% *vs* 0,9%, respectivamente. Notou-se maior taxa de sangramento menor com a utilização dos dois critérios no grupo da heparina + IGP IIb/IIIa.

A conclusão do estudo foi que a bivalirudina com o uso provisional dos inibidores GP IIb/IIIa não foi inferior à heparina com o uso planejado dos inibidores GP IIb/IIIa no que diz respeito ao eventos isquêmicos e associada a um menor índice de complicações por sangramento ao final de 30 dias.

Ao final de 6 meses,[71] a incidência de óbito, IAM ou necessidade de revascularização do miocárdio foi 18,3% no grupo da bivalirudina *versus* 17% no grupo da heparina + IGP IIb/IIIa (p = 0,21).

Uma análise de custo[72] mostrou uma economia de US$ 375 a 400 por paciente (p < 0,001) no grupo da bivalirudina, devido ao menor custo da anticoagulação, e também pelas menores taxas de sangramento e de trombocitopenia necessitando de tratamento, verificadas no grupo da bivalirudina.

No estudo ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy),[69,73] 13.819 pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASST) de moderado e alto risco que se submeteram a angiografia dentro das primeiras 72 h foram randomizados para três grupos: HNF ou enoxaparina + IGP IIb/IIIA (grupo controle); bivalirudina + IGP IIb/IIIa ou bivalirudina + o uso provisional dos IGP IIb/IIIa. Três desfechos primários aos 30 dias foram pré-especificados neste estudo: (1) isquêmico – ocorrência de óbito, infarto do miocárdio (IM), necessidade de revascularização não planejada por isquemia e sangramento maior; (2) sangramento maior; (3) evolução clínica real – definida como a ocorrência do desfecho isquêmico + sangramento maior.

A angiografia coronária foi realizada em 99% dos pacientes. Praticamente todos os pacientes (98%) receberam aspirina e 64% receberam clopidogrel antes da coronariografia. A ICP foi realizada em 56% dos pacientes, 11% submeteram-se à cirurgia de revascularização do miocárdio e 33% receberam somente tratamento medicamentoso.

O grupo bivalirudina + IGP IIb/IIIa não se mostrou inferior em relação ao grupo heparina + IGP IIb/IIIa quando o desfecho isquêmico foi analisado (7,7% *vs* 7,3%, respectivamente, p = 0,39), o sangramento maior (5,3% *vs* 5,7%, p = 0,38) e a evolução clínica (11,8% *vs* 11,7%, p = 0,93). O grupo da bivalirudina + IGP IIb/IIIa provisional comparado ao grupo da heparina + IGP IIb/IIIa não se mostrou inferior com relação ao desfecho isquêmico (7,8% *vs* 7,3%, p = 0,32); entretanto notou-se diminuição significativa da taxa de sangramento maior (3,0% *vs* 5,7%, p < 0,001) e dos eventos adversos na evolução clínica (10,1% *vs* 11,7%, p = 0,02).

Estes resultados favoráveis, verificados no grupo da bivalirudina como monoterapia, foram consistentes em subgrupos pré-especificados como os que apresentavam elevação dos marcadores sorológicos da lesão miocárdica, aos submetidos à intervenção coronária percutânea, aos que receberam os inibidores GP IIb/IIIa imediatamente após a randomização (*upstream group*) e também naqueles que receberam somente no laboratório de hemodinâmica antes da intervenção coronária e finalmente naqueles que se submeteram à angiografia precoce (< 24 h).

Um dado importante deste estudo foi observado nos pacientes que não receberam um derivado tienopiridínico antes da angiografia ou da ICP. Neste subgrupo, a monoterapia com bivalirudina apresentou maior taxa de eventos isquêmicos comparado ao grupo da heparina + IGP IIb/IIIa (9,1% *vs* 7,1%, p = 0,03). Os autores concluíram que os pacientes portadores de SCASST de moderado e alto risco que são manuseados com uma estratégia invasiva precoce, a monoterapia com bivalirudina com o uso provisional dos inibidores GP IIb/IIIa em menos de 10% dos casos, apresentaram uma taxa de eventos isquêmicos semelhante à do grupo tratado com heparina + IGP IIb/IIIa; no entanto, esteve associada a uma menor taxa de sangramento maior. Portanto, esta estratégia mostra-se uma opção atrativa de tratamento

nos casos de SCASST, principalmente naqueles pacientes que receberam pré-tratamento com clopidogrel.

Nos pacientes com síndrome coronária aguda com elevação do segmento ST (SCACST), o estudo Horizons,[74] iniciado em dezembro de 2004, cujo principal objetivo é avaliar a segurança e eficácia do uso do *stent* eluído com paclitaxel (Taxus) frente ao *stent* convencional Express, apresenta como hipótese que o uso de bivalirudina comparado a HNF + IGP IIb/IIIa reduzirá a taxa de eventos compostos – morte, reinfarto, revascularização do vaso alvo, acidente vascular encefálico e sangramento maior aos 30 dias. Os resultados referentes à terapia antitrombótica foram apresentados, mostrando que randomizaram 3.602 pacientes com SCACST nas primeiras 12 h de evolução após serem medicados com aspirina e clopidogrel. No grupo da bivalirudina, 7,2% dos pacientes receberam os IGP IIb/IIIa. O uso da bivalirudina associou-se a uma redução de 24% nos eventos compostos (12,1% *vs* 9,2%, $p < 0,0001$) e de 40% nas taxas de sangramento maior (8,3% *vs* 4,9% $p < 0,0001$). Observou-se também uma redução significativa na taxa de mortalidade cardíaca de 38% (2,9% *vs* 1,8%, $p=0,029$). A análise destes resultados enfatiza o conceito de que sangramentos maiores aumentam as taxas de mortalidade.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

O reconhecimento de que os receptores glicoproteícos IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) desempenham um papel extremamente importante na coagulação, pois representam a via final comum da agregação plaquetária (Figura 4), levou ao surgimento desta nova classe de antiagregantes plaquetários.

Mecanismo de ação e farmacocinética

Abciximab

O abciximab é um anticorpo monoclonal murino-humano, fragmento Fab da IgG 7E3[75] que atua como bloqueador não competitivo e irreversível dos receptores GPIIbIIIa (alfa IIb beta 3), evitando a ligação de moléculas de fibrinogênio e fator de von Willebrand às plaquetas.

Com afinidade equivalente liga-se também a outra integrina, o receptor de vitronectina (alfa v beta 3) presente nas plaquetas, células endoteliais e musculares lisas.[76]

Após sua administração endovenosa, consegue-se rápida e profunda inibição plaquetária (80% a 90%). A dissociação lenta do medicamento dos receptores resulta em uma recuperação gradual da função plaquetária; metade deles permanece bloqueada por volta de uma semana, podendo desta forma contribuir para um benefício prolongado na redução de complicações trombóticas pós-ICP.[77]

Os efeitos clínicos do abciximab podem ser revertidos parcialmente por meio da transfusão de plaquetas, e valores normais do tempo de sangramento podem ser observados 12 h após o término da infusão.

Tirofiban

É um derivado sintético, não peptídico, de pequeno tamanho (< 1 KDa), possuindo rápido início de ação e

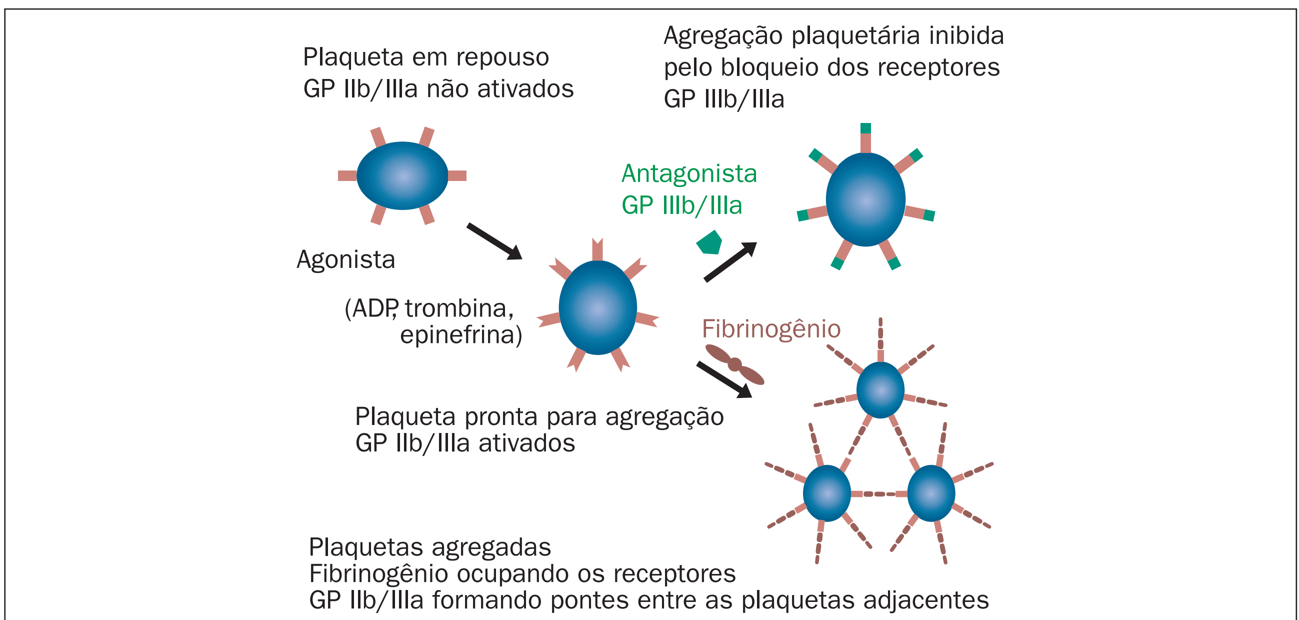


Figura 4. Mecanismo de ação dos inibidores da GP IIb/IIIa.

de reversibilidade na ligação aos receptores GP IIb/IIIa. Possui a seqüência RGD (arginina-glicina-aspartato), sítio de reconhecimento das integrinas, presente nas proteínas adesivas do tipo fibrinogênio, fator de von Willebrand e vitronectina, entre outras. Sua vida média plasmática é de 2 horas, sendo eliminado predominantemente pela via renal e em parte por via biliar.[78]

A ação antiagregante plaquetária do tirofiban não pode ser revertida com transfusão de plaquetas, e sua dose deve ser ajustada em pacientes com comprometimento da função renal.

Eptifibatide

É um heptapeptídeo cíclico sintético de pequeno tamanho (1 KDa), de ação rápida, competitiva e reversível da agregação plaquetária. Apresenta dissociação alta e constante com as plaquetas comparado ao abciximab, resultando em uma relação quase linear entre o *pool* plasmático e ligado ao receptor GPIIbIIIa plaquetário.[79] Sua vida média plasmática é de aproximadamente 1,5 a 2,5 horas. É um bloqueador específico, não se ligando a outras integrinas e não excitando também resposta imunológica (anticorpos). Sua eliminação é realizada predominantemente pela via renal.

As principais propriedades farmacológicas dos inibidores GP IIb/IIIa estão na Tabela V.

O estudo randomizado COMPARE[80] avaliou a inibição plaquetária com abciximab, tirofiban e eptifibatide durante ICP nas síndromes coronárias agudas (SCA) com a utilização da agregometria precoce (15 e 30 min) e tardia (4,12 e 18 a 24 horas) após a infusão. Observou-se inibição precoce menor com o tirofiban (regime de infusão do estudo RESTORE[81]) comparado com abciximab (dosagem de infusão do estudo EPISTENT[82], p = 0,028), e também com o eptifibatide (dosagem de infusão do estudo PURSUIT[83], p = 0,0001). Estes achados também foram verificados em uma fase mais tardia.

Dosagem

A intensidade de inibição plaquetária necessária para uma adequada proteção contra eventos cardiovasculares permanece desconhecida, apesar de análises sistemáticas da relação entre a farmacodinâmica da inibição dos receptores GP IIb/IIIa e a evolução clínica.

O estudo GOLD,[84] que avaliou pacientes submetidos à ICP sob tratamento com IGP IIb/IIIa, detectou elevada incidência de eventos isquêmicos adversos associada a inibição plaquetária menor que 70%.

No estudo IMPACT – II,[85] o eptifibatide proporcionou 50% a 60% de inibição plaquetária avaliada pela agregometria. Este achado levou à utilização de doses maiores do medicamento (duplo *bolus*) nos estudos PURSUIT[83] e ESPRIT[86] em pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação de ST (SCASST), nos quais maiores benefícios foram obtidos.

A detecção de inibição plaquetária subótima com a utilização do tirofiban no estudo COMPARE[80] levou à sua utilização em altas doses em *bolus* no estudo ADVANCE[87] na prevenção de complicações isquêmicas durante ICP de alto risco. Os resultados deste estudo demonstraram que ela foi segura e proporcionou redução significativa na incidência de eventos isquêmicos na fase hospitalar.

A dosagem preconizada para os IGPIIbIIIa encontra-se na Tabela VI.

Resultados de estudos clínicos

O uso dos inibidores da GP IIb/IIIa como terapêutica adjunta nas ICP eletivas e de alto risco teve início após os resultados dos grandes estudos randomizados placebo-controlados: EPIC,[88] EPILOG,[89] CAPTURE,[90] IMPACTII[85] e RESTORE,[81] que demonstraram reduções dos eventos isquêmicos adversos precoces e da morbimortalidade no seguimento clínico.

A utilização dos IGP IIb/IIIa (abciximab) na ICP com implante de *stent* foi avaliada no estudo EPISTENT,[82] observando-se redução significativa do desfecho composto de óbito, IAM e revascularização de urgência aos 30 dias (5,3% no grupo *stent* + abciximab *vs* 10,8% no grupo *stent*, p < 0,001).

Posteriormente, o estudo ESPRIT[86] procurou avaliar os efeitos clínicos da utilização de uma dose maior de eptifibatide (duplo *bolus*) em pacientes de baixo risco submetidos a ICP eletiva com implante de *stent*. Neste estudo, o grupo eptifibatide demonstrou redução

Tabela V. Propriedades farmacológicas dos inibidores GP IIb/IIIa

Características	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Natureza química	Anticorpo	Peptídeo	Não peptídeo
Tamanho	Grande (48 kDa)	Pequeno (1 kDa)	Pequeno (< 1 kDa)
Início do efeito	Rápido	Rápido	Rápido
Reversibilidade	Lenta	Rápida	Rápida
Outras integrinas	Sim	Não	Não
Imunogenicidade	Sim	Não	Não
Eliminação	Proteólise	Renal	Renal e biliar

Tabela VI. Dosagem dos inibidores da GP IIb/IIIa

Droga	Ataque (EV)	Manutenção (EV)	Observação
Abciximab	0,25 mg/kg em 1 min	0,125 mcg/kg/min durante 12 h	Contagem de plaquetas após 4 h da infusão
Eptifibatide	180 mcg/kg, repetir em 10 min	2 mcg/kg/min durante 18-24 h	Reduzir infusão p/ 1 mcg/kg/min se *clearance* de creatinina < 50 ml/min
Tirofiban	0,4 mg/kg/min em 30 min ou 10 mcg/kg em 3 minutos na ICP	0,1 mcg/kg/min durante 48-96 h ou 0,15 mcg/kg/min durante ICP	Ajuste da dose na insuficiência renal

relativa de 37% (p = 0,0015) no desfecho composto de óbito, IAM, revascularização de urgência e necessidade do uso de IGP IIb/IIIa como *bailout* nas primeiras 48 horas, comparado ao grupo placebo. Este benefício foi mantido aos 30 dias e 6 meses. Em um ano, o grupo de eptifibatide apresentou ainda menores taxas de morte e infarto (8,0% x 12,4%, p = 0,001).[91]

Apesar da proteção dos eventos isquêmicos precoces demonstrada nestes estudos, parece certa a incapacidade dos IGPIIbIIIa em influenciar a reestenose pós-ICP.[92,93]

O estudo TARGET[94] foi o único estudo comparativo entre diferentes IGPIIbIIIa (tirofiban *vs* abciximab) na ICP, mostrando redução de 26% no desfecho primário composto de óbito, infarto e revascularização de urgência aos 30 dias com abciximab comparado com tirofiban (6,0% x 7,6%, p = 0,038), embora esta diferença possa ser explicada por um regime de dose inadequada do tirofiban.[95] O acompanhamento a longo prazo destes pacientes verificou que esta superioridade inicial do abciximab não foi mais verificada ao final de um ano.[96]

O advento dos derivados tienopiridínicos, associado ao alto custo dos IGPIIbIIIa e às taxas mais elevadas de complicações por sangramento, estimulou a busca de regimes farmacológicos alternativos. No estudo ISAR-REACT,[38] 2.159 pacientes foram submetidos a ICP pré-tratados com 600 mg de clopidogrel ≥ 2 horas do procedimento e randomizados para receber abciximab ou placebo. Neste estudo, que incluiu pacientes de baixo risco, o abciximab não demonstrou redução de eventos isquêmicos (óbito, infarto ou revascularização de urgência) aos 30 dias. No entanto, verificou-se neste grupo maiores incidências de trombocitopenia e necessidade de transfusão.

O estudo randomizado DANTE,[97] que avaliou a população diabética submetida a ICP eletiva, também não demonstrou vantagem na administração do abciximab na redução da perda luminal tardia aos 6 meses, da reestenose e dos eventos compostos ao final de um ano neste grupo de pacientes.

Com base nestes achados, os IGP IIb/IIIa não são empregados de forma rotineira em pacientes de baixo risco que irão se submeter a ICP eletiva.

Na SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST), o estudo ISAR-REACT 2[98] randomizou 2.022 pacientes pré-tratados com 600 mg de clopidogrel e aspirina para receberem abciximab ou placebo. Observou-se ao final de 30 dias uma redução significativa na incidência de óbito, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização urgente do vaso tratado no grupo que recebeu o abciximab (11,9% *vs* 8,9%, p = 0,03). Entretanto, este benefício foi verificado somente nos pacientes que apresentavam níveis elevados de troponina (8,3% *vs* 13,1%, p = 0,02), não ocorrendo naqueles com troponina negativa (4,6% x 4,6%, p = 0,98). As taxas de sangramento maior ou menor foram semelhantes entre os dois grupos. Portanto, nos pacientes pré-tratados com aspirina, clopidogrel (600 mg) e heparina não fracionada (HNF), o uso adicional do abciximab mostrou-se seguro e associado a melhor evolução clínica no grupo de pacientes de alto risco (troponina positiva).

Outros estudos randomizados mostraram a eficácia dos inibidores GP IIb/IIIa na população de pacientes com SCA sem elevação de ST. No estudo TACTICS-TIMI 18,[99] a associação de tirofiban à estratégia invasiva resultou em diminuição na taxa de óbito e infarto do miocárdio comparado ao grupo conservador aos 30 dias (4,7% *vs* 7%, p = 0,02). O maior benefício da estratégia invasiva precoce foi observado nos pacientes de alto risco, isto é, que apresentavam troponina positiva ou depressão do segmento ST.

Resultados semelhantes foram observados no estudo ISAR-COOL,[100] que randomizou pacientes com SCASST para uma estratégia invasiva precoce *versus* adiada (2,4 horas *vs* 86 horas). Todos os pacientes receberam aspirina, clopidogrel (600 mg dose de ataque), heparina e tirofiban. Aos 30 dias, observou-se redução significativa na incidência de óbito e infarto agudo do miocárdio com a utilização da estratégia precoce (11,6% *vs* 5,9%, p = 0,04), sendo a diferença atribuída principalmente à redução de eventos isquêmicos antes da coronariografia.

Uma metanálise[101] dos estudos que compararam a terapia invasiva com a terapia conservadora demonstrou que a terapia invasiva associada aos inibidores GP IIb/IIIa e aos *stents* coronários apresentou redução significativa na taxa de óbito e infarto do miocárdio aos 30 dias (RR 0,61; 95% IC 0,45-0,84) e ao final de um ano (RR 0,78; 95% IC 0,65-0,92).

Um estudo observacional baseado nos dados do NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction-4)[102] mostrou que a administração precoce dos inibidores GP IIb/IIIa nos pacientes portadores de SCASST associou-se a uma redução da mortalidade hospitalar (9,6% x 3,3%, $p < 0,0001$), benefício que se manteve o mesmo com a exclusão dos pacientes que se submeteram a ICP, demonstrando a importância do emprego destes agentes na estabilização da placa aterosclerótica.

Na SCA com supra do segmento ST (SCACST), vários estudos demonstraram o benefício da utilização do abciximab na redução de eventos cardíacos maiores aos 30 dias. No estudo ADMIRAL,[103] 300 pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST foram randomizados para receber abciximab + *stent* ou somente *stent*. Aos 30 dias, a incidência de óbito, infarto ou revascularização com urgência do vaso tratado foi de 6,0% nos pacientes do grupo abciximab e 14,6% no grupo placebo ($p = 0,01$), com manutenção destes resultados favoráveis iniciais ao final de 6 meses (7,4% x 15,9%, $p = 0,02$). Além disto, o grupo abciximab apresentou maior taxa de fluxo TIMI 3 após a intervenção (95,1% *vs* 86,7%, $p = 0,04$) e melhor fração de ejeção no final da fase hospitalar (57±10,4% *vs* 53,9±10,4%, $p < 0,05$). Neste estudo, aproximadamente 1/4 dos pacientes receberam o inibidor GP IIb/IIIa de forma precoce, isto é, na ambulância ou na sala de emergência, sendo que este grupo apresentou taxa maior de fluxo TIMI 2 ou 3 pré-ICP, comparado ao grupo placebo (25,8% *vs* 10,8%, $p = 0,006$).

Estes resultados favoráveis do estudo ADMIRAL não foram verificados no estudo CADILLAC,[104,105] no qual a administração do abciximab não conferiu benefício adicional na redução de eventos cardíacos adversos maiores ao final de 6 meses quando se utilizou os *stents* coronários.

No estudo ACE,[106,107] que randomizou pacientes com SCACST < 12 h, dos quais aproximadamente 66% foram classificados como de alto risco, pois apresentavam idade ≥ 70 anos, IAM anterior ou freqüência cardíaca ≥ 100 bpm, observou-se redução do desfecho composto de óbito, reinfarto e necessidade de revascularização do vaso alvo, favorável ao grupo abciximab + *stent* comparado ao grupo *stent* ao final de um ano (23% *vs* 36%, $p = 0,004$). Este estudo foi também o primeiro a demonstrar redução na mortalidade neste mesmo período com a utilização do IGP IIb/IIIa (5% *vs* 10,5%, $p = 0,04$).

Em uma metanálise de quatro grandes estudos avaliando a utilização do abciximab em 3.266 pacientes submetidos a ICP primária (ADMIRAL, CADILLAC, ISAR-2 e RAPPORT),[108] o tratamento com abciximab não reduziu a ocorrência de óbito ou de reinfarto aos 30 dias e 6 meses. Observou-se menor necessidade de revascularização de urgência do vaso alvo aos 30 dias no grupo abciximab (5% *vs* 2,3%, $p = 0,01$). Entretanto, os pacientes que receberam o abciximab apresentaram maiores taxas de sangramento maior (OR 1,74, IC 95% 1,11-2,72, $p = 0,02$) e de necessidade de transfusão (OR 1,45, IC 95% 1,04-2,02, $p = 0,04$).

As recomendações para utilização dos inibidores GP IIb/IIIa na ICP, de acordo com as diretrizes da AHA/ACC/SCAI,[13] estão na Tabela VII.

A hipótese de que a ICP facilitada (combinação de reperfusão química e intervenção percutânea) proporcione melhor evolução aos pacientes portadores de SCACST foi testada no estudo ASSENT-4 PCI,[109] que foi interrompido de forma precoce devido à elevada mortalidade aos 30 dias no grupo de pacientes que utilizaram *full-dose* de tPA-TNK comparado com o grupo de ICP isolada (6,0% x 3,8%, $p = 0,04$). Aos 90 dias, o grupo de ICP-trombolítico apresentou maior incidência do desfecho composto de óbito, ICC e choque cardiogênico (18,8% x 13,7%, $p = 0,0055$).

O estudo FINESSE,[110] desenhado para testar a hipótese de que a ICP facilitada seria superior à ICP primária, randomizou mais de 2.400 pacientes com SCACST em três grupos: abciximab + ICP (n = 818), metade da dose de reteplase + abciximab+ICP (n = 828) e ICP primária com abciximab administrado durante o procedimento (n = 806). O objetivo primário do estudo foi a incidência de óbito, ICC e choque cardiogênico aos 90 dias. Todos os pacientes receberam abciximab procurando inibir ou reduzir uma das possíveis justificativas para as elevadas taxas de reinfarto do estudo ASSENT 4. O retardo médio entre a admissão e a realização da ICP primária foi de 120 minutos nos pacientes admitidos em serviços com laboratório de hemodinâmica (60%) e de 155 minutos dos que necessitaram transferência (40%), tempos estes maiores que no estudo ASSENT 4 (104 minutos), tornando assim mais robusta a aferição da hipótese dos benefícios da facilitação nos pacientes transferidos. O grupo tratado com terapia facilitada combinada apresentou maior taxa de fluxo

Tabela VII. Recomendações para o uso dos Inibidores GP IIb/IIIa na intervenção coronária percutânea

SCASST com uso prévio de clopidogrel	SCASST sem uso prévio de clopidogrel	SCACST	ICP eletiva
Abciximab, eptifibatide ou tirofiban Classe IIa/B	Abciximab, eptifibatide ou tirofiban Classe I/A	Abciximab Classe IIa/B Eptifibatide ou tirofiban Classe IIb/C	Abciximab, eptifibatide ou tirofiban Classe IIa/B

TIMI III e maior resolução do segmento ST, comparado aos outros dois grupos. Apesar destes resultados, não foi observada redução na taxa de óbito, choque cardiogênico e insuficiência cardíaca aos 90 dias (9,8% no grupo combinado, 10,5% no grupo pré-tratado com abciximab e 10,7% no grupo abciximab na sala de hemodinâmica). Verificou-se taxa mais elevada de sangramento no grupo da terapia facilitada dupla comparado aos outros dois grupos (14,5%, 10,1% e 6,9%, p < 0,0001).[111] Em conclusão, confirmando os achados prévios do estudo ASSENT 4, a administração da terapia farmacológica dupla (abciximab + reteplase) prévia à ICP primária não reduziu os eventos adversos maiores e ainda promoveu taxas mais elevadas de sangramentos maiores.

Estatinas

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, conhecidos como vastatinas ou estatinas, demonstraram reduzir os eventos cardiovasculares em um grande número de estudos de prevenção primária e secundária da doença arterial coronária.[112-114]

Seis estudos randomizados procuraram demonstrar o valor da terapia com estatina *vs* placebo na evolução dos pacientes submetidos a ICP. A metanálise[115] destes estudos mostrou que em um seguimento clínico que variou de um dia a 45 meses, a incidência de infarto agudo do miocárdio foi de 3% no grupo da estatina e de 5,2% no grupo placebo (OR 0,57, 95% IC 0,42 a 0,78, p < 0,0001). A taxa total de óbito foi 2,3% *vs* 3% (OR 0,74, 95% IC 0,50 a 1,1, p = 0,14), a mortalidade cardiovascular 0,71% *vs* 1,2% (OR 0,58, 95% IC 0,30 a 1,11, p = 0,10), a necessidade de nova revascularização 19,6% *vs* 21,9% (OR 0,89, 95% IC 0,78 a 1,02, p = 0,098) e o acidente vascular cerebral 0,4% *vs* 0,08% (OR 3,00, 95% IC 0,60 a 14,77, p = 0,18), nos grupos estatina e placebo, respectivamente. Os autores concluíram que a terapia com estatinas iniciada junto à ICP eletiva diminui de maneira significativa a taxa de IAM no seguimento clínico destes pacientes.

Resumo

A terapêutica farmacológica adjunta é de fundamental importância para a obtenção de resultados favoráveis na ICP.

A administração da terapêutica antiplaquetária dupla (Aspirina® + derivado tienopiridínico), reduziu a trombose dos *stents* e, atualmente, sua manutenção é preconizada por um período mínimo de um ano após implante de *stents* farmacológicos.

A utilização da heparina durante a ICP está associada à prevenção da formação de trombo no local da lesão arterial, nas cordas guias e nos cateteres utilizados para a ICP. Na SCASST, os dois tipos de heparina mostram-se equivalentes na prevenção de eventos cardíacos adversos. Recomenda-se não realizar a troca de heparinas durante a internação, pois este fato está associado a uma taxa maior de sangramentos.

A utilização dos inibidores diretos da trombina (bivalirudina) com o uso provisional dos IGP IIb/IIIa nos pacientes portadores de SCASST apresenta taxas de complicações isquêmicas semelhantes à administração de heparina + IGP IIb/IIIa, proporcionando, entretanto, menor taxa de sangramento maior.

A utilização dos IGP IIb/IIIa tem demonstrado utilidade na SCASST nos pacientes de alto risco tratados por meio da ICP.

Finalmente, as estatinas demonstram benefício do seu emprego na fase hospitalar dos pacientes submetidos a ICP, reduzindo a taxa de IAM no seguimento clínico desta população.

Bibliografia

1. Gruentizig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1978;1:263-6.
2. Konkle B, Schafer A. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow R. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. 2005. p.2067-92.
3. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. Am J Cardiol 2003;92:1492-4.
4. Chen WH, Lee PY, Ng W et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004;43:1122-6.
5. Howard PA. Aspirin resistance. Ann Pharmacother 2002;36:1620-4.
6. Bhatt DL. Aspirin resistance; more than just a laboratory curiosity. J Am Coll Cardiol 2004;43:1127-9.
7. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistence. Int J Clin Pract 2007;61:826-34.
8. Wong J, Nagy CS, Bloch KJ et al. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. J Allergy Clin Immunol 2000;105:997-1001.
9. Baim DS, Simon DI. Complications and the optimal use of adjunctive pharmacology. In: Grossman W, Baim D. Cardiac catheterization, angiography, and intervention. 7.ed. Lippincott Williams & Wilkins Grossman's; 2005. p.36-75.
10. Peters R, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-7.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for preve-

tion of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71.
12. Kong DF, Hasselblad V, Kandzari DE, Newby KL, Califf RM. Seeking the optimal aspirin dose in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2002;90:622-5.
13. Smith Jr S, Feldman TE, Hirshfeld JW et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Pratice Guidelines. Circulation 2006;113:156-75.
14. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST. Arq Bras Cardiol 2007;89(4): e89-e131.
15. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST. Arq Bras Cardiol 2004 volume 83 (suplemento IV):1-87.
16. Popma J, Berger P, Ohman EM et al. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic and Thrombolytc Therapy. Chest 2004;126:576S-599S.
17. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1988;318:1714-9.
18. Lembo N, Black AJ, Roubin GS et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1990;65:422-6.
19. Leon MB, Baim D, Popma J, Gordon P et al. A clinical trial comparing three antithrombotic–drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. STARS study. N Engl J Med 1998;339:1665-71.
20. Quinn MF, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. Circulation 1999;100:1667-729.
21. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. Thromb Haemost 2001;86:222-32.
22. Weber AA, Braun M, Hohlfeld T et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2001;52:333-6.
23. Steinhubl SR, Berger PB, Topol EJ et al. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411-20.
24. Patti G, Colonna G, Di Sciascio G et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Study. Circulation 2005;111:2099-106.
25. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2005;45:1157-64.
26. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Topol EJ et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. J Am Coll Cardiol 2005;45:246-51.
27. Angiolillo, Dominick J. University of Florida College of Medicine-Jacksonville,FL. Thienopyridine resistance: current status and future directions. October 23, 2006. Available from: http://www.tctmd.com
28. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002;39:9-14.
29. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-33.
30. Hodgson JMB, Stone GW, Lincoff M et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. Clinical alert. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2007;69:327-33.
31. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. ISAR study. N Engl J Med 1996;334:1084-9.
32. Bertrand ME, Legrand V, Mc Fadden EP et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (Fantastic) study. Circulation 1998;98:1597-603.
33. Urban P, Macaya C, Sagnard L et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation 1998;98:2126-31.
34. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000;102:624-9.
35. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirifiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). J Am Coll Cardiol 2003;42:1188-95.
36. Brauwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Circulation 2002;106:1893-900.
37. Thebault JJ, Kieffer G, Cariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. Semin Thromb Hemost 1999;25 (suppl 2):3.
38. Kastrati A, Mehilli J, Kandzari DE et al. For the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med 2004;350:232-8.
39. Topol EJ, Bonan R, Jewitt D et al. Use of a direct antithrombin, hirulog, in place of heparin during coronary angioplasty. Circulation 1993;87:1622-9.
40. Graybuon PA, Willard JE, Brickner ME, Eichhorn EJ. In vivo thrombus formation on a guidewire during intravascular ultrasound imaging: evidence of inadequate heparinization. Cathet Cardiovasc Diagn 1991;23:141-3.
41. Morris TA. Heparin and low molecular weight heparin: Background and pharmacology. Clin Chest Med 2003;24:39.
42. Ginsberg JS. Pharmacology of heparin-related compounds and coumarin derivatives. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds.). Thrombosis and Hemorrhage. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.937-48.
43. Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991;324:1565-74.
44. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dallen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1995;108:2585-755.
45. Bowers J, Fergunson J. The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. Clin Cardiol 1994;17:357-61.
46. Dougherty K et al. Activated clotting times and activated partial thromboplastin times in patients undergoing coronary angioplasty who receive bolus doses of heparin. Cathet Cardiovasc Diagn 1992;26:260-3.
47. Fergunson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1994;23:1061-5.

48. Narins CR, Hillegass WBS, Nelson CL et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. Circulation 1996;93:667-71.
49. Frierson JH, Dimas AP, Simpferndorfer CC, Pearce G, Miller M, Franco I. Is aggressive heparinization necessary for elective PTCA? Cathet Cardiovasc Diagn 1993;28:279-82.
50. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. Circulation 1993;88:1569-78.
51. Garachimani AR, Kaufmann U, Fleisch M, Meier B. Prolonged heparin after uncomplicated coronary interventions: a prospective randomized trial. Am Heart J 1998;136:352-6.
52. Friedman HZ, Cragg Dr, Glazier SM et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1994;24:1214-9.
53. McCrae KR, Cines DB. Drug-induced thrombocytopenia. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds.). Thrombosis and hemorrhage. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.457-75.
54. Aster RH. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1374-6.
55. Morris TA. Heparin and low molecular weight heparin: background and pharmacology. Clin Chest Med 2003;24:39.
56. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy S et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001;119:64S.
57. Weitz JI. Low-molecular-weight heparin. N Engl J Med 1997;337:688-98.
58. Moliterno DJ, Hermiller JB, Kereiakes DJ et al. A novel point-of-care enoxaparin monitor for use during percutaneous coronary intervention, results of the evaluating enoxaparin clotting times (ELECT) study. J Am Coll Cardiol 2003;42:1132-9.
59. Montalescot G, White H, Gallo R, Cohen M et al. For the Steeple Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006;355:1006-17.
60. Antman EM, Cohen M, Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction:TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602-8.
61. The SYNERGY trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA 2004;292:45-54.
62. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al. EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.
63. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Frenton JW. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. Biochemistrty 1990;29:7095-101.
64. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total rip or knee replacement: the METHRO II randomized trial. Lancet 2002;360:1441-7.
65. Olsson SB. Executive Committee on behalf of the SPORTIFF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIFF III): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1691-98.
66. Wallentin L, Wilcox R, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. Lancet 2003;362:789-97.
67. Kaplan KL, Francis CW. Direct thrombin inhibitors. Semin Hematol 2002;39:187.
68. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional GP IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned GP IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE – 2 Randomized Trial. JAMA 2003;289:853-63.
69. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. Acute catheterization and urgent intervention strategy (ACUITY) trial. N Engl J Med 2006;355:2203-16.
70. Kalynych A. Antithrombin therapies. In: Interventional Cardiology King III SB, Yeung AC. McGraw-Hill Medical; 2007: 199-205.
71. Lincoff AM, Kleinman NS, Kereiakes DJ et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional GP IIb/IIIa blockade vs heparin and planned GP IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2004;292:696-703.
72. Cohen DJ, Lincoff AM, Lavelle TA et al. Economic evaluation of bivalirudin with provisional GP IIB/IIIa inhibition versus heparin with routine GP IIb/IIIa inhibition for percutaneous coronary intervention: results from REPLACE-2 trial. J Am Coll Cadiol 2004:44:1792-800.
73. Stone GW, Bertrand M, Colombo A et al. Acute catheterization and urgent intervention triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale. Am J Cardiol 2004;148:764-75.
74. Stone GW. A prospective randomized comparison of bivalirudina vs heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during primary angioplasty in acute myocardial infarction: 30 days results. Available from: http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main.
75. Coller BS. A new murine monoclonal antibody reports an activation-dependent change in the conformation and/or micro environment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. J Clin Invest 1985; 76:101-7.
76. Nakada MT, Jordan RE, Knight DM. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) cross-reactivity with $\alpha_v \beta_3$,3 integrin receptors: a potencial mechanism for the prevention of restenosis. J Am Coll Cardiol 1997;29:243A. Abstract
77. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L et al. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. Circulation 1998;97:1680-8.
78. Kereiakes DJ, KleimanNS, Kottke-Marchant K et al. Randomized, double blind, placebo-controlled dose ranging study of tirofiban (MK-383) platelet IIb/IIIa blockade in high risk patients undergoing coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1996; 27:536-42.
79. Marc V. Synthetic Inhibitors of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in clinical development. Circulation 2000;101:e76-e80.
80. Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y et al. Randomized COMparison of Platelet Inhibition with Abciximab, Tirofiban and epitifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE Trial. Circulation 2002;106:1470-6.
81. The RESTORE Study Group. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation 1997;96:1445-53.
82. The EPISTENT investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. Lancet 1998;352:87-92.
83. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 1998;339:436-43.
84. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA et al. Point-of-care ensured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. Results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) Multicentric Study. Circulation 2001;103:2572-8.

85. The IMPACT-II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Lancet 1997;349:1422-8.
86. The ESPRIT investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (Enhanced Supression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy): a randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2000;356:2037-44.
87. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. J Am Coll Cardiol 2004;44:14-9.
88. The EPIC investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330:956-61.
89. The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary intervention. N Engl Med 1997;336:1689-96.
90. The CAPTURE investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. Lancet 1997;349:1429-35.
91. O Shea JC, Buller CE, Cantor WJ et al. Long-term of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention. JAMA 2002;287:618-21.
92. The ERASER investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis. Circulation 1999;100:799-806.
93. Numann FJ, Kastrati A, Schimitt C et al. Effect of glycoprotein IIbIIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35:915-21.
94. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001;344:1888-94.
95. Schineider DJ, Herrmann HC, Lakkis N et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. Am J Cardiol 2003;91:334-6.
96. Mukherjee D, Topol EJ, Bertrand ME et al. Mortality at 1 year for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization: do tirofiban and Reopro give similar efficacy outcomes at trial 1 year follow-up. Eur Heart J 2005;26:2524-8.
97. Chaves AJ, Sousa AGMR, Mattos LA et al. Volumetric analysis of in stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab. Results of the Diabetes Abciximab Stent Evaluation (DANTE) randomized Trial. Circulation 2004;109:861-6.
98. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. For the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006;295:1531-8.
99. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos L et al. Comparison of invasive versus conservative strategy in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban: the Treat Angina with Agrastat and Determine the Cost of Therapy with an invasive of Conservative Strategy (TACTICS-TIMI 18) Investigators. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
100. Neumann FJ, Kastrati A, Pogarsa-Murray G et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatement ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1593-9.
101. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandano SR et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intra-coronary stents improves survival in non-ST-elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of literature. Am J Cardiol 2004;93:830-5.
102. Kandzari DE. Antiplatelet therapies in contemporary percutaneous coronary intervention. In: Interventional Cardiology King III SB, Yeung AC. McGraw-HillMedical; 2007. p.207-20.
103. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344:1895-903.
104. Stone GW, Grines CL, Cox Da et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002;346:957-66.
105. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL et al. For the CADILLAC Investigators. Abciximab treatment in primary angioplasty during acute myocardial infarction: final results of the CADILLAC trial. Circulation 2003;108:1316-23.
106. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003;42:1879-85.
107. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G et al. Abciximab supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long term survival: a prospective multicenter randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. Circulation 2004;109:1704-6.
108. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. Am Heart J 2004;147:457-62.
109. The Assent-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. Lancet 2006;367:569-78.
110. Ellis SG et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. Am Heart J 2004;147:E16.
111. SG Ellis. Facilitated Intervention wuth Enhanced Reperfusion to Stop Events trial (FINESSE). European Society of Cardiology. Vienna 2007. Available from: http://www.escardio.org.
112. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
113. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
114. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
115. Girish RM, Bavry AA, Roukoz H et al. Meta-analysis of true role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007;100:919-23.

Capítulo 16

Intervenções Cirúrgicas nas Síndromes Coronárias Agudas

Camilo Abdulmassih Neto
Daladié Rodrigues Parreira

Pontos-chave

- As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável (AI) e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, preconizam as indicações de revascularização do miocárdio (RM) as mesmas adotadas para pacientes com angina crônica estável.
- Os resultados pós-operatórios estão associados à fatores de risco pré-operatórios específicos. Tendo como determinantes de pior prognóstico: intervalo entre o infarto agudo do miocárdio e a revascularização miocárdica, sexo feminino, idade avançada, presença de choque cardiogênico, infarto Q e presença de complicações mecânicas.
- A idade avançada constitui fator de risco isolado de pior prognóstico.
- A RM precoce demonstrou limitar o tamanho da área do infarto e o remodelamento ventricular[18]. Em contrapartida, existe o risco da injúria de reperfusão, com transformação em infarto hemorrágico.
- A tendência atual é a realização da cirurgia de RM em fases mais precoces, com uma a abordagem a partir do sétimo dia pós-evento isquêmico.
- De todas as complicações pós-infarto do miocárdio, a que mais afeta a evolução dos pacientes é a presença de choque cardiogênico. Vários estudos relataram o benefício da revascularização miocárdica precoce, cirúrgica ou percutânea, na evolução desse grupo de pacientes.
- Quando o IAM evolui para uma complicação mecânica: ruptura da parede livre de ventrículo esquerdo (VE), ruptura do septo interventricular ou insuficiência mitral isquêmica, a terapêutica cirúrgica torna-se mandatória.
- Fatores como a idade, sexo, tipo de enxerto utilizado e condições clínicas pré-operatórias podem influenciar no resultado da operação.
- A instalação de dispositivos de assistência circulatória auxilia na estabilização clínica das complicações mecânicas.

Introdução

As síndromes coronárias agudas (SCA) caracterizam as seguintes situações: angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) – com ou sem elevação do segmento ST – e suas complicações mecânicas agudas, como ruptura ventricular, ruptura do septo interventricular e insuficiência mitral isquêmica.

Mesmo com a melhor compreensão da fisiopatologia das SCA e o desenvolvimento de novos fármacos e técnicas de intervenção, persistem controvérsias quanto ao método melhor e mais eficaz para o seu tratamento.

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável (AI) e IAM sem supradesnivelamento do segmento ST preconizam as indicações de revascularização do miocárdio (RM), as mesmas adotadas para pacientes com angina crônica estável.[1] O emprego da revascularização cirúrgica deve levar em consideração a anatomia coronária (grau de obstrução, localização da lesão e importância do vaso) e a função ventricular esquerda. A tomada de decisão é influenciada pela expectativa de vida, doenças associadas, gravidade dos sintomas e quantidade de miocárdio viável em risco.[1]

Os resultados pós-operatórios estão associados a fatores de risco pré-operatórios específicos,[2,3] tendo como determinantes de pior prognóstico: intervalo entre o IAM e a RM, sexo feminino, idade avançada,[4] pre-

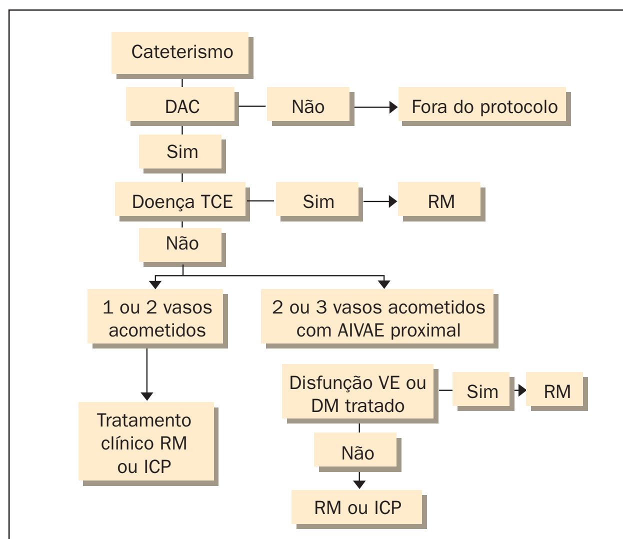


Figura 1. Algoritmo para tratamento invasivo de pacientes com doença arterial coronária aguda sem elevação do segmento ST (adaptado de Nicolau et al.[1]).
TCE: tronco de coronária esquerda; RM: revascularização miocárdica; AIVAE: artéria interventricular anterior esquerda; ICP: intervenção coronária percutânea; DM: diabete melito.

sença de choque cardiogênico,[5] infarto Q[6] e presença de complicações mecânicas.

Indicações de revascularização miocárdica após o IAM

A RM na fase aguda do IAM vem sofrendo modificações ao longo dos anos. Na década de 1970, recomendava-se a realização da operação a partir de 30 de dias após o IAM.[7]

No início da década de 1980, passou-se a realizar a intervenção cirúrgica de forma mais precoce.[8]

A partir da ampla disseminação do uso de trombolíticos na década de 1980, os resultados da RM ficaram comprometidos quando os pacientes eram operados nas primeiras horas ou dias após a utilização desse fármaco, principalmente por alteração da crase sangüínea.[9] A cirurgia passou a não mais ser recomendada nessa fase, exceto em situações específicas.

As indicações isoladas para RM pós-IAM constam da presença de angina pós-IAM, isquemia persistente após estabilização, lesões multiarteriais e lesões residuais após terapia intervencionista ou complicações. Acrescente-se as complicações mecânicas pós-IAM, como insuficiência valvar mitral por isquemia, ruptura do septo interventricular ou ruptura da parede livre do ventrículo. Tais complicações podem ocorrer em associação a lesões multiarteriais coronárias, o que leva a realização da revascularização miocárdica no mesmo tempo da correção do defeito mecânico.

Análise de fatores específicos

Já existem evidências de que os resultados da operação realizada imediatamente após o IAM estão associados à presença de fatores de risco específicos. As análises desses fatores serão realizadas a seguir.[3,10,11]

Idade e sexo

A idade avançada constitui fator de risco isolado de pior prognóstico, em pacientes que são submetidos a RM, na fase aguda do IAM, seja em situação de urgência ou eletiva.[12]

Em 1995, Kaul et al.[4] evidenciaram maior mortalidade nos pacientes com idade superior a 70 anos, apresentando risco 10% maior de óbito nesse grupo, em relação ao de pacientes com menos de 70 anos. Foi constatada maior mortalidade entre mulheres (17%) do que entre os homens (2,3%). Em 2007, Thielmann et al.[13] relataram dados semelhantes, com mortalidade de 7% em pacientes com idade acima de 70 anos e de 12% nas pacientes do sexo feminino.

De maneira contrária, Applebaum et al.[14] e Naunheim et al.[15] não identificaram o sexo como fator determinante de mau prognóstico para os pacientes operados na fase aguda do IAM.

Enxertos utilizados

Deve-se dar preferência a utilização de enxertos arteriais, especialmente em indivíduos jovens, tendo em vista sua maior patência em longo prazo. Entretanto, existe o conceito de que pacientes na fase aguda do IAM se apresentariam em pior condição clínica e, em conseqüência, o uso desses enxertos deveria ser reduzido, empregando-se de preferência o enxerto de veia safena.

A utilização de enxertos arteriais, particularmente a artéria torácica interna, não está associada a aumento da morbidade e mortalidade.[5]

Em 2006, Rastan et al.[16] relataram taxa de utilização da artéria torácica interna esquerda em 98,8% dos pacientes submetidos a RM e que se encontravam em choque cardiogênico. Em 2005, Ladeira et al.[17] relataram as taxas de emprego de enxertos arteriais na fase aguda do IAM, sendo utilizadas a artéria torácica interna esquerda em 63,6% dos pacientes, a artéria torácica interna direita em 17,7% e a artéria radial esquerda em 17,9%, não existindo maiores complicações nessas ocasiões.

Intervalo de tempo entre o IAM e a operação

O intervalo de tempo ideal entre a ocorrência do IAM e a realização da RM permanece um tópico de controvérsia. A RM precoce demonstrou limitar o ta-

manho da área do infarto e o remodelamento ventricular.[18] Em contrapartida, existe o risco de lesão de reperfusão, com transformação em infarto hemorrágico, levando a maior comprometimento miocárdico.[19]

Lee et al.[20] avaliaram, de maneira retrospectiva, 44.365 pacientes submetidos a RM pós-IAM em 32 hospitais no estado de Nova York, concluindo que a mortalidade hospitalar diminuiu quanto maior o intervalo de tempo entre o IAM e a RM: 11,8%, 9,5% e 2,8% ($p < 0,001$) para 6 horas, 6 horas a um dia e mais de 1 dia, respectivamente. A mortalidade hospitalar foi variável também de acordo com o intervalo de tempo tipo do IAM (transmural e não-transmural) e a RM, sendo de 12,1%, 13,6%, 4,3%, 2,4% e 2,6% para cirurgias realizadas com menos de 6 horas, 6 horas a um dia, um a três dias, quatro a sete dias, sete a quatorze dias e quinze dias ou mais, respectivamente, no IAM transmural. Para o grupo com IAM não-transmural foi de 11,5%, 6,2%, 3,5%, 2,7% e 2,7%, para os mesmos intervalos de tempo anteriores. Caso não haja necessidade de cirurgia de emergência, a recomendação é aguardar um período de três dias para a realização da RM, pois após esse período os índices de mortalidade são similares.

A mesma recomendação foi obtida por Thielmann et al.,[13] em cuja série foi relatada mortalidade hospitalar de 20% a 25% quando da realização da RM em um intervalo de tempo de 7 horas a 24 horas após o início dos sintomas.

Em contrapartida, em uma série de 2.175 pacientes submetidos à RM em período de 40 meses, subdivididos em cinco grupos: operados em período inferior a 24 horas pós-IAM (n = 23), entre 24 e 72 horas (n = 30), entre três e sete dias (n = 193), entre uma semana e um mês (n = 284) e com mais de um mês pós-IAM (n = 1645). Os resultados demonstraram não haver associação da mortalidade com o intervalo de tempo entre o IAM e a realização da RM, não sendo observadas diferenças quanto ao período de hospitalização, incidência de acidente vascular encefálico, insuficiência renal ou pulmonar.[21]

A tendência atual é a realização da cirurgia de RM em fases mais precoces,[17] com abordagem a partir do sétimo dia pós-evento isquêmico. Os pacientes sem complicações podem ser operados precocemente, sem implicação de maior risco e com mortalidade reduzida, com semelhança aos casos eletivos, diminuindo-se dessa forma o tempo de permanência e os custos hospitalares.

Condições clínicas entre o IAM e a cirurgia. Opções de suporte circulatório

As condições clínicas do paciente após IAM que é referendado para o tratamento cirúrgico de RM afetam sua evolução tanto na fase hospitalar quanto no seguimento tardio.

Distinguem-se dois grupos de pacientes: os que evoluíram sem complicação e os que apresentaram alguma complicação após IAM, considerando as lesões mecânicas ou a falência ventricular.

De todas as complicações, a que mais afeta a evolução dos pacientes é a presença de choque cardiogênico.[12] Apresenta-se como complicação em 5% a 8% dos casos de IAM com elevação do segmento ST[22,23] (IAMST) e em 2,5% dos casos de IAM sem elevação do segmento ST[24] (IAMSST), correspondendo de 40.000 a 50.000 casos por ano nos Estados Unidos,[25] com uma mortalidade que chega a atingir 80% em 1 ano.

Os fatores relacionados para o desenvolvimento de choque cardiogênico após IAM incluem: idade avançada, IAM anterior, hipertensão arterial, diabete melito, doença arterial coronária multiarterial, IAM com elevação do segmento ST e bloqueio de ramo esquerdo.[26]

Vários estudos relataram o benefício da revascularização miocárdica precoce, cirúrgica ou percutânea, na evolução desse grupo de pacientes. O estudo SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) evidenciou aumento absoluto de 13% na sobrevida em 1 ano nos pacientes referendados para revascularização precoce,[27,28] o que corresponde a um número necessário para tratar (NNT) menos de oito pacientes para salvar uma vida.

A terapia de suporte circulatório mecânico mais utilizada em pacientes com choque cardiogênico é o balão-intraórtico de contrapulsação (BIA). Entretanto, o suporte oferecido pelo BIA, em geral, é insuficiente para reverter o estado de comprometimento hemodinâmico dos pacientes que se apresentam em choque cardiogênico refratário após IAM, com uma mortalidade de 52% a 76%.[29,30] Para tanto, tem-se como opção a instalação de dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE), implantados com o auxílio de circulação extracorpórea (CEC) ou de maneira percutânea; tais dispositivos captam o sangue do lado esquerdo do coração (ápice do ventrículo esquerdo ou átrio esquerdo) e o retorna para os vasos sistêmicos (aorta ascendente ou artéria femoral). Outra opção é a instalação de ECMO (membrana de oxigenação extracorpórea) associada a DAVE, tanto como forma de garantir um suporte para a realização de

Tabela I. Fatores relacionados ao desenvolvimento de choque cardiogênico

Pós-IAM
Idade > 60 anos
IAM prévio
Hipertensão arterial
Diabete melito
Doença arterial coronária multiarterial
IAM com elevação do segmento ST
Bloqueio de ramo esquerdo

RM de emergência quanto como uma forma de ser "ponte" para transplante cardíaco.[30]

O papel de tal terapia combinada não está definido. Uma comparação não randomizada de abordagem "agressiva" *vs.* "conservadora" evidenciou melhor sobrevida com a utilização precoce de assistência circulatória e transplante cardíaco, do que a realização de RM.[31] Entretanto, um estudo que comparou a utilização de DAVE com ou sem a realização de RM demonstrou maior mortalidade no grupo de pacientes submetidos à RM, nos quais o DAVE foi implantado em uma fase mais precoce após o IAM.[32] Estudos randomizados são necessários para definir a melhor aplicabilidade das diferentes estratégias de assistência circulatória nos casos de choque cardiogênico.

Tratamento cirúrgico das complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio

Após um episódio de IAM, os pacientes podem evoluir com complicações hemodinâmicas, elétricas ou mecânicas. A presença de choque cardiogênico, hipotensão arterial, taquicardia ventricular recorrente ou fibrilação ventricular pioram o prognóstico e aumentam a mortalidade dos pacientes.[34] As medidas de suporte e a terapia de reperfusão precoce devem ser instituídas como forma de evitar a ocorrência dessas complicações. Entretanto, quando o IAM evolui para uma complicação mecânica: ruptura da parede livre de ventrículo esquerdo (VE), ruptura do septo interventricular ou insuficiência mitral isquêmica, a terapêutica cirúrgica torna-se mandatória, com a finalidade de diminuir a alta mortalidade nesse grupo de pacientes. O aneurisma do ventrículo esquerdo, apesar de ser decorrente de processos isquêmicos agudos, não será abordado neste capítulo.

Insuficiência mitral aguda isquêmica

A insuficiência mitral (IM) pode ser decorrente da ruptura completa ou disfunção do músculo papilar após IAMST, podendo evoluir de diferentes formas, dependendo do grau de acometimento do músculo papilar. Nas formas mais graves, sua instalação é abrupta e mal tolerada, evoluindo para edema agudo pulmonar, choque cardiogênico e óbito, em alguns casos não sendo possível a correção cirúrgica.

Ocorre insuficiência mitral grave em aproximadamente 4% dos casos de IAMST. A evolução clínica e a mortalidade guardam relação com a gravidade do acometimento do músculo papilar e para qual classe funcional o paciente evolui.[35]

A ruptura completa do músculo papilar ocorre em 1% dos IAMST, ocasionando insuficiência mitral grave, com mortalidade de 50% em 24 horas e de 90% em uma semana, quando não se procede a correção cirúrgica.[36]

O músculo papilar póstero-medial é acometido em 75% dos casos, e o ântero-lateral, em 25% dos casos. Isto se deve ao fato de o músculo papilar póstero-medial ser irrigado apenas pela artéria coronária descendente posterior; já o músculo papilar ântero-lateral recebe irrigação das artérias circunflexa e diagonal.[36]

O quadro clínico caracteriza-se pelo aparecimento de sinais e sintomas de congestão pulmonar e baixo débito cardíaco, podendo evoluir para edema agudo pulmonar, choque cardiogênico e morte. Ocorre com maior freqüência do primeiro ao sétimo dia pós-IAM. O principal sinal diagnóstico é o aparecimento de sopro pansistólico irradiado para o ápice (ruptura do músculo papilar ântero-lateral) ou para o mesocárdio e focos da base (ruptura do músculo papilar póstero-medial).

O ecocardiograma transtorácico confirma o diagnóstico clínico, oferecendo o substrato de quantificar a

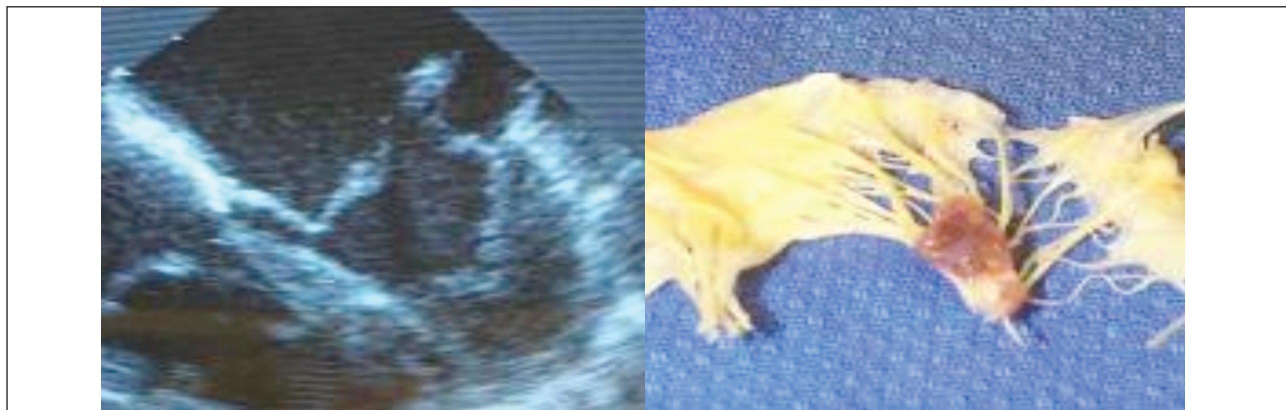


Figura 2. Detalhe de ecocardiograma transesofágico com falha de coaptação das cúspides, pós-IAM. Espécime com demonstração de ruptura de músculo papilar póstero-medial.

insuficiência mitral, que está na dependência do grau de disfunção do músculo papilar, variando desde uma isquemia papilar discreta, causando perda da coaptação das cúspides e regurgitação valvar leve, até uma isquemia grave, com ruptura do papilar, ocasionando grave regurgitação mitral aguda.

A indicação cirúrgica baseia-se na apresentação do quadro clínico e no grau de regurgitação mitral. Deve-se levar em consideração a necessidade de revascularização miocárdica pela presença de doença arterial coronária, responsável pela ocorrência da disfunção mitral.

Cumpre ressaltar que nesses casos, pela instalação aguda, a cavidade atrial esquerda apresenta dimensões normais, o que dificulta o acesso a valva mitral para a realização do procedimento cirúrgico. Busca-se manter o aparelho subvalvar sempre que possível, tendo em vista os relatos desse benefício.[37,38]

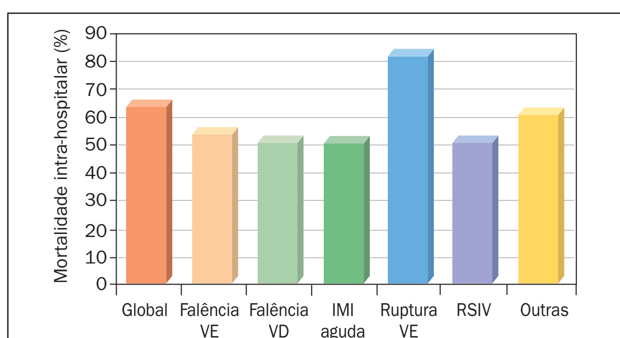


Figura 3. Mortalidade intra-hospitalar no estudo e registro SHOCK relacionada a etiologia. A ruptura do septo interventricular é a complicação associada a mais elevada mortalidade no choque cardiogênico. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; RSIV: ruptura do septo interventricular.

A cirurgia de emergência está indicada quando da presença de edema agudo pulmonar e choque cardiogênico. Para tanto, busca-se melhorar as condições clínicas do paciente mediante a utilização de fármacos vasodilatadores e do balão intra-aórtico.[38] A mortalidade cirúrgica nessas condições varia de 24% a 45%,[39] sendo a substituição valvar o procedimento de eleição. Estando o paciente em melhores condições clínicas, deve-se buscar a realização de plástica da valva mitral.[38]

Nos casos em que ocorre a ruptura do músculo papilar, a mortalidade hospitalar é de 31% a 69%, mesmo com a intervenção cirúrgica. Tais valores são aumentados de acordo com a extensão do infarto, choque cardiogênico, idade do paciente e demora na indicação da operação.[40]

Ruptura do septo interventricular

A ruptura do septo interventricular constitui-se em grave complicação do IAM, com incidência de 1% a 3% de todos os infartos, ocorrendo, na maioria dos casos, entre o primeiro e o sétimo dia pós-IAM.[41] A terapia de reperfusão tem exercido importante papel na redução dessa incidência. No estudo GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogem Activator for Occluded Coronary Arteries), dos 41.021 pacientes, ruptura do septo interventricular pós-IAM foi suspeitada em 0,34% e confirmada em 0,2%.[42]

O septo interventricular recebe irrigação de ramos septais da artéria interventricular anterior, bem como de ramos perfurantes da artéria descendente posterior. A oclusão de uma dessas artérias pode acarretar ruptura do septo interventricular e infarto do ventrículo direito. Pode ainda ser acompanhada de insuficiência mitral grave, por causa da disfunção ou ruptura de músculo papilar.

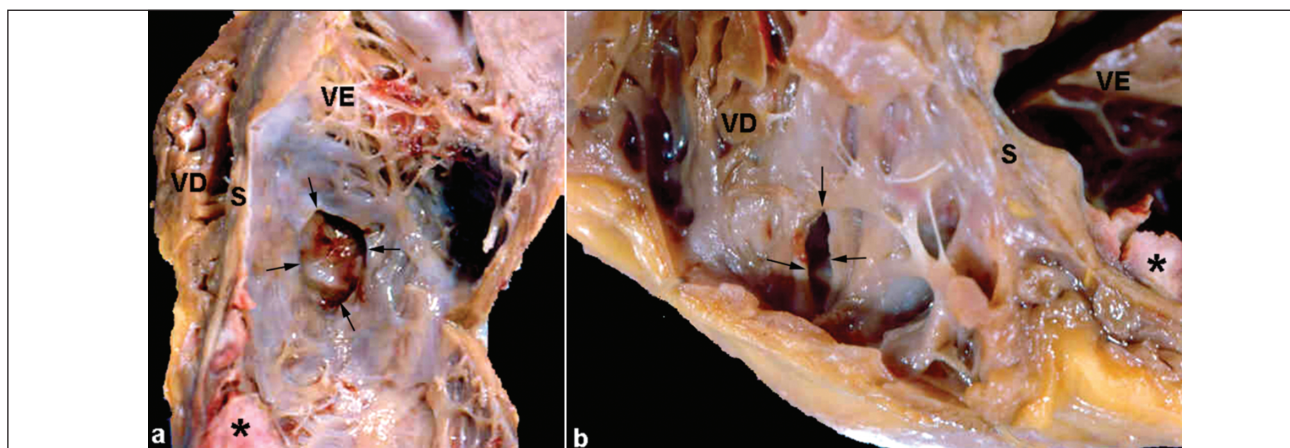


Figura 4. Detalhe do septo na região apical anterior, mostrando a comunicação interventricular pós-IAM (seta), cujo orifício em fenda mede cerca de 1,5 cm.

A ruptura do septo interventricular é mais comumente localizada na região ântero-apical, em 60% dos casos, como resultado de infarto ântero-septal.[41] Tal condição acarreta abrupta sobrecarga de volume do ventrículo direito, que não se encontra adaptado a essa nova situação, levando a deterioração e comprometimento da circulação pulmonar. Em cerca de 40% dos casos a ruptura ocorre na porção posterior do septo, em conseqüência a um infarto inferior.[41]

O tamanho da ruptura varia de alguns milímetros a vários centímetros, podendo ser morfologicamente classificada como simples ou complexa.[42] Na simples, a perfuração ocorre no mesmo nível nos dois lados do septo, com comunicação direta entre os ventrículos através do defeito. Já a complexa é irregular, associada a trajetos sinuosos dentro do tecido necrótico do septo interventricular (Figura 4).

A ausculta cardíaca é de um sopro pansistólico, na borda esternal inferior esquerda, com ou sem irradiação para a axila. Na radiografia de tórax, evidenciam-se sinais de congestão e hipertensão pulmonar. A realização de ecocardiograma transtorácico corrobora o diagnóstico. A realização de estudo hemodinâmico contribui para avaliação da anatomia coronária e programação cirúrgica.

A correção cirúrgica representa o procedimento de escolha, com mortalidade de 24% nas primeiras 24 horas, com 60% a 70% dos pacientes evoluindo para óbito nas primeiras duas semanas e menos de 10% vivos após três meses.[44]

Nos casos de choque cardiogênico grave, a correção cirúrgica deve ser realizada o mais breve possível, no sentido de minimizar o risco iminente de óbito. O retardo na realização da operação pode resultar em aumento da comunicação interventricular, arritmias e falência de múltiplos órgãos. A correção cirúrgica pode ser feita isoladamente, seguida ou não de revascularização miocárdica, sendo que o procedimento concomitante aumenta a sobrevida tardia.[45,46] Em cerca de 50% dos casos, o paciente apresenta lesão de único vaso coronário que provocou o IAM e ruptura do septo interventricular. Na outra metade dos casos, existem lesões associadas em outras artérias coronárias.

A correção da ruptura do septo interventricular é realizada com a utilização de retalhos de pericárdio bovino ou dacron, sob circulação extracorpórea. O material protético é usado para reconstrução do septo, procurando preservar a configuração geométrica e função do coração. Tecnicamente, o tecido friável próximo à ruptura dificulta a realização da operação, especialmente na fase aguda do IAM, visto não ter havido tempo para cicatrização e formação de fibrose da região infartada, o que pode redundar em recorrência da ruptura. Atualmente, a maioria das técnicas compreende a ventriculotomia esquerda para abordagem da CIV, embora existam casos cronificados tratados pelo átrio direito[47] ou por tratamento percutâneo[48] em pacientes selecionados.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira Cardiologia,[49] a operação pode ser postergada nas seguintes situações: pacientes idosos com risco proibitivo; pacientes com pequena área de infarto e pequena comunicação interventricular, deambulando e sem insuficiência cardíaca; pacientes com grande área de infarto, em choque cardiogênico, com pequena comunicação interventricular; pacientes com insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico antes do início dos sinais de ruptura do septo interventricular, com *shunt* menor que 1,5:1, em razão do risco elevado.

A mortalidade imediata após a operação na fase aguda, varia nas diferentes séries entre 19%[50] e 66%,[51] sendo os preditores de pior prognóstico a presença de choque cardiogênico pré-operatório, comprometimento multiarterial, idade elevada e intervalo de tempo entre o IAM e ruptura.[52,53]

O emprego de BIA no pré-operatório é recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia,[49] apesar de não existirem dados que comprovem associação de menor mortalidade imediata e uso de BIA no pré-operatório[54,55] sendo que alguns trabalhos relatam uma elevação desta.[56,57]

Ruptura da parede livre do ventrículo

A ruptura da parede livre do ventrículo constitui-se na mais grave das complicações mecânicas do IAM, sendo que a maioria dos casos evolui para morte súbita. A incidência varia de 1% e 4% dos pacientes atendidos com diagnóstico de IAMST.[58] A ruptura da parede do ventrículo esquerdo é sete vezes mais freqüente que a do direito.[49]

A ruptura é mais encontrada em necrópsia do que diagnosticada em vida. Aproximadamente 20% dos pacientes que morrem em decorrência do IAM apresentam ruptura cardíaca, sendo a terceira causa de morte, superada apenas pelo choque cardiogênico e pelas arritmias ventriculares.[58]

Acomete com mais freqüência pacientes do sexo feminino, com idade superior a 60 anos, evidência de doença uniarterial, vítimas de primeiro infarto, portadores de hipertensão arterial sem hipertrofia ventricular e normalmente submetidos à terapia trombolítica. A utilização do trombolítico no tratamento do IAM, apesar de diminuir a mortalidade geral, parece acelerar o tempo para a ruptura cardíaca, sem, contudo, aumentar a freqüência dessa complicação. O fenômeno de reperfusão parece favorecer a ruptura cardíaca mediante a transformação de um infarto isquêmico em hemorrágico.[59]

Batts et al.[60] demonstraram, em uma casuística de cem casos de ruptura do ventrículo esquerdo, que 58% das rupturas ocorreram até o quinto dia após o IAM e 80% até o sétimo dia. O comprometimento da porção médio-basal do ventrículo foi mais freqüente (66%), a parede lateral foi a mais acometida (44%) e a maioria

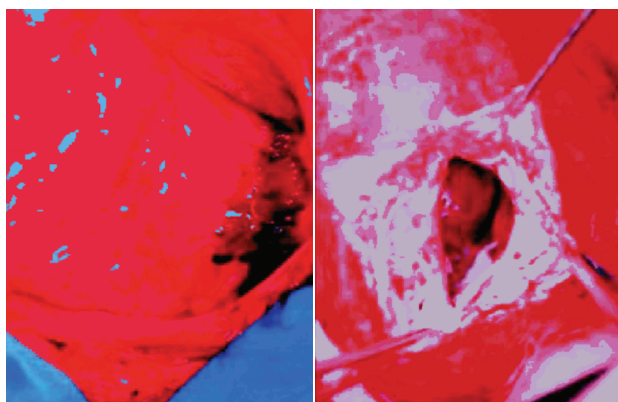


Figura 5. Ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo pós-IAM.

das rupturas ocorreu na transição entre a musculatura viável e a necrótica (66%).

No estudo TIMI 9, dos 3.759 pacientes tratados com trombolíticos por IAM, foram observados 65 (1,7%) eventos de ruptura da parede do VE, sendo todos fatais, a maior parte ocorrida nas primeiras 48 horas de tratamento do IAM. Esses eventos ocorreram com maior freqüência em mulheres com idade superior a 65 anos, de peso e estatura corporal menores.[61]

Dentre as manifestações clínicas da ruptura cardíaca, destacam-se dor torácica inespecífica, hipotensão arterial sistêmica, abafamento de bulhas e estase jugular decorrente do choque cardiogênico e do tamponamento cardíaco. Em alguns casos, o primeiro evento é a dissociação eletromecânica ou a morte súbita.

Pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica. A ruptura aguda caracteriza-se por sangramento maciço da cavidade ventricular para o saco pericárdico, com choque grave, dissociação eletromecânica e morte em alguns minutos.

A ruptura subaguda ocorre nos casos de lesão miocárdica não tão extensa; coágulos sangüíneos, fibrina e aderências pericárdicas levam a um bloqueio do processo. O paciente apresenta sinais de um tamponamento cardíaco. Ocorre o primeiro sangramento, hipotensão, tamponamento local pelo pericárdio e parada do sangramento. Após a recuperação do paciente, há estabilização hemodinâmica, novo sangramento e assim sucessivamente, por mais dois ou três episódios, acumulando coágulos no saco pericárdico.

A ruptura crônica leva à formação de um pseudoaneurisma. Ocorre o sangramento para o pericárdio, com formação de coágulos, que se organizam, formando uma cavidade que envolve a região com ruptura e se comunica com seu interior.

Com isso, as manifestações clínicas são variáveis, podendo passar de assintomáticas à insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou síncope.

O ecocardiograma apresenta-se como principal método diagnóstico da ruptura cardíaca, como também para o diagnóstico diferencial das outras complicações mecânicas.

Uma vez feito o diagnóstico de ruptura ventricular, deve-se proceder a intervenção cirúrgica de emergência, principalmente nos casos agudos e subagudos. Procede-se inicialmente a estabilização hemodinâmica do paciente, por meio da administração de fármacos inotrópicos, reposição volêmica, realização de pericardiocentese e instalação de BIA. A operação é realizada com circulação extracorpórea, procedendo-se o esvaziamento do tamponamento cardíaco e posteriormente a correção da área com ruptura, que em geral apresenta-se friável, sendo necessário que a sutura do ventrículo seja reforçada com tiras de feltro, ou seja, feita a sua exclusão por meio de um retalho de pericárdio heterólogo com um adesivo biológico. Proceder-se-á a revascularização miocárdica quando houver indicação. Apesar disso, a mortalidade cirúrgica é bastante elevada, aproximadamente 75%.

Tabela II. Fatores relacionados à ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo

Sexo feminino
Idade > 60 anos
Acometimento pelo primeiro infarto
IAM com lesão uniarterial
Maior freqüência parede lateral
Hipertensão arterial
Submissão à terapia trombolítica

Considerações finais

A cirurgia de revascularização miocárdica na fase aguda do infarto do miocárdio foi empregada a partir dos trabalhos de Zerbini Favoloro e De Wood. Apresenta mortalidade cirúrgica dependente das condições pré-operatórias do paciente. Os índices de mortalidade são reduzidos em pacientes estáveis, entretanto, apresentando pior prognóstico nos pacientes que evoluem com complicações hemodinâmicas, elétricas ou mecânicas.

Na evolução do IAM para uma complicação mecânica faz-se necessário a instituição de um diagnóstico e intervenção precoces, na tentativa de se diminuir os altos índices de mortalidade que apresenta. A abordagem cirúrgica torna-se mandatória na maioria dos casos, uma vez que o tratamento clínico isolado é insuficiente.

Resumo

As indicações da cirurgia de revascularização no infarto agudo do miocárdio sofreram modificações com a evolução das terapias de reperfusão trombolítica e percutânea. Fatores como idade, sexo, tipo de enxerto utilizado e condições clínicas pré-operatórias podem influenciar no resultado da operação. A instalação de dispositivos de assistência circulatória auxiliam na estabilização clínica das complicações mecânicas pós-IAM: insuficiência mitral isquêmica, ruptura de septo interventricular e ruptura da parede livre do ventrículo, tendo a terapêutica cirúrgica papel primordial na tentativa de diminuição da alta mortalidade nesse grupo de pacientes.

Bibliografia

1. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmeto ST. (II Edição 2007). Arq Bras Cardiol 2007;89(4):e89-e131.
2. Creswell LL, Moulton MJ, mCox JL, et al. Revascularization after acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 1995;60:19-26.
3. Nicolau JC, Jatene FB, Baraccioli LM, et al. Elective myocardial revascularization surgery during in hospital phase of acute myocardial infarction is safe. Eur Heart J 2000;21-32.
4. Kaul TK, Fields BL, Riggins SL, et al. Coronary artery bypass grafting within 30 days of an acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 1995;59:1169-76.
5. Donatelli F, Benussi S, Triggiani M, et al. Surgical treatment for life-threatening acute myocardial infarction: a prospective protocol. Eur J Cardiothoracic Surg 1997;11:228-33.
6. Kennedy JW, Ivey TD, Misbach G, et al. Coronary artery bypass graft surgery early after acute myocardial infarction. Circulation 1989;79:I73-78.
7. Dawson JT, Hall RJ, Hallman GL, et al. Mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery after myocardial infarction. Am J Cardiol 1974;33:483-6.
8. Berg JrB, Selinger SL, Leonard JJ, et al. Immediate coronary artery bypass for acute evolving myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:493-7.
9. Jatene FB, Jatene MB, Monteiro AC, et al. Revascularização miocárdica após reperfusão na fase aguda do infarto do miocárdio. Arq Bras Cardiol 1991;56:295-8.
10. Crossman AW, D'Agostino Jr. HJ, Geraci AS. Timing of coronary artery bypass graft surgery following acute myocardial infarction: a critical literature review. Clin Cardiol 2002;25:406-10.
11. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 2001;71:1197-204.
12. Bana A, Yadava OP, Ghadiok R, et al. Myocardial revascularization after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1999;69:209-16.
13. Thielmann M, Neuhauser M, Marr A, et al. Predictors and outcomes of coronary artery bypass grafting in ST elevation myocardial infarction. Ann Thorac Surg. 2007;84:17-24 (Thielmann M, Neuhäuser M, Marr A, Herold U, et al. Ann Thorac Surg 2007;84:17-24).
14. Applebaum R, House R, Rademaker A, et al. Coronary artery bypass grafting within thirty days of acute myocardial infarction: early and late results in 406 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:745-52.
15. Naunenheim KS, Kesler KA, Kanter KR, et al. Coronary artery bypass for recent infarction: predictors of mortality. Circulation 1998;78:I122-28.
16. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, et al. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. Circulation 2006; 114(1 Suppl): I477-I485.
17. Ladeira RT, Jatene FB, Monteiro R, et al. Cirurgia de revascularização na fase aguda do infarto do miocárdio: análise dos fatores pré-operatórios preditores de mortalidade. Arq Bras Cardiol 2005.
18. Berg r Jr, Selinger SL, Leonard JJ, et al. Immediate coronary artery bypass for acute evolving myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;91:493.
19. DeWood MA, Notske RN, Berg R, et al. Medical and surgical management of Q wave myocardial infarction: Effects of surgical reperfusion on survival, recurrent myocardial infarction, sudden death and functional class at 10 or more years follow-up. J Am Coll Cardiol 1989;14:65.
20. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:115-20.
21. Sintek CF, Pfeffer TA, Khonsari S. surgical revascularization after acute myocardial infarction. Does timing make a difference? J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1317-22.
22. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2007;93:177-82.
23. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA 2005;294:448-54.
24. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, Califf RM, Battler A, Box JW, Simoons ML, Deckers J, Topol EJ, Holmes DR Jr. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2000;36:685-92.
25. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcomittee. Circulation 2006;113:e85-e151.
26. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard, Torp-Pedersen C, Aldershville J. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: prognostic impact of early and late shock development. Eur Heart J 2003;24:258-65.
27. Hochman JS, Sleeper LA, Webb LG, Sanborn TA, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: SHOCK investigators: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999;341:625-34.
28. Hochman JS, Sleeper LA, Webb LG, Dzavik V, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. JAMA 2006;295:2511-5.
29. Pae WE Jr, Pierce WS. Temporary left ventricular assistance in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: rationale and criteria for utilization. Chest 1981;79:692-5.
30. Norman JC, Cooley DA, Igo SR, Hibbs CW, et al. Prognostic indices for survival post-cardiotomy intra-aortic balloon pumping. Methods of scoring and classification with implications for left ventricular assist device utilization. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;74:709-20.
31. Hoefer D, Ruttmann E, Poelz G, Kilo J, et al. Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. Ann Thorac Surg 2006;82:28-33.

32. Leshnower BG, Gleason TG, O'Hara ML, et al. Safety and efficacy of left ventricular assist device support in postmyocardial infarction cardiogenic shock. Ann Thorac Surg 2006;81:1365-70.
33. Dang NC, Topkara VK, Leacche M, John R, Byrne JG, Naka Y. Left ventricular assist device implantation after acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: a two-center study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:693-8.
34. Jatene FB, Nicolau JC, Hueb A, et al. Preoperative risk in coronary artery bypass surgery during in-hospital phase of acute myocardial infarction (AMI). Cardiovasc Eng 2000;5:111.
35. Dallan LAO, Oliveira SA, Atik F, et al. Insuficiência valvar mitral isquêmica: incidência, diagnóstico e tratamento cirúrgico. Arq Bras Cardiol 1994;62:329-36.
36. Abreu Filho CAC, Dallan LAO, Lisboa LAF, et al. Tratamento cirúrgico de rotura de parede livre de ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc 2002;17:6-12.
37. Hausmann H, Siniawski H, Hotz H, et al. Mitral valve reconstruction and mitral valve replacement for ischemic mitral insufficiency. J Card Surg 1997; 12:8-14.
38. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Col Cardiol 1995;26:1376-98.
39. Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, et al. Mitral valve operation in postinfarction rupture of a papillary muscle: immediate results and long-term follow-up of 22 patients. Mayo Clin Proc 1992;67(11):1023-30.
40. Tcheng JE, Jackman Jr JD, Nelson CL, et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. Ann Intern Med 1992;117:18-24.
41. Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, et al. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:1426-32.
42. Grenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al. Risk factors, angiographic patterns and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. Circulation 2000;101:27-32.
43. Edwards BS, Edwards WD, Edwards JE. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: identification of simple and complexe types in 53 autopsied hearts. Am J Cardiol 1984;54:1201-5.
44. Stolf NAG, Dallan LAO. Cirurgia nas complicações: angina refratária recorrente, falência de bomba, CIV, insuficiência mitral, rotura de parede. In: Nicolau JC, Marin-Neto JÁ. Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu, 2001;391-7.
45. Muehrcke DD, Daggert Jr WM, Buckley MJ, et al. Postifarction ventricular septal defect repair: effect of coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 1992;54:876-83.
46. Cox FF, Plokker HW, Morshuis WJ, et al. Importance of coronary revascularization for late survival after post-infarction ventricular septal rupture: a reason to perform coronary angiography prior to surgery. Eur Heart J 1996;17:1841-5.
47. Massetti M, Babatasi G, Le Page O, et al. Postinfarction ventricular septal rupture: early repair through the rigth atrial approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:784-9.
48. Landzberg MJ, Lock JE, Transcatheter management of ventricular septal rupture after myocardial infarction. Semin Thorac Cradiovasc Surg 1998;10:128-32.
49. Lima RC, Kubrusly LF, Nery AC, et al. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2004;82:1-20.
50. David TE, Armstrong S. Surgical repair of post-infarction ventricular septal defect by infarct exclusion. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998;10:105-10.
51. Hill JD, Stiles QR. Acute ischemic ventricular septal defect. Circulation 1989;79:1112-5.
52. Dallan LA, Oliveira SA, Ramires JAF, et al. Tratamento cirúrgico da comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio: conduta atual. Rev Bras Cir Cardiovasc 1989;4:64-74.
53. Deja MA, Szostek J, Windeka K, et al. Post infarction ventricular septal defect: can we do better? Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:194-21.
54. Anderson DR, Adams S, Bhat A, et al. Post infarction ventricular septal defect: the importance of site of infarction and cardiogenic shock on outcome. Eur J Cardiothorac Surg 1989;3:554-7.
55. Darlympe-Hay MJR, Monro JL, Livesey SA, et al. Post infarction ventricular septal rupture: the Wessex experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998;10:111-6.
56. Moore CA, Nygaard TW, Kaiser DL, et al. Post-infarction ventricular septal rupture: the importance of location of infarction and right ventricular function in determining survival. Circulation 1986;74:45-55.
57. Angelini GD, Penny WJ, Ruttley MS, et al. Post infarction ventricular septal defect: the importance of right ventricular coronary perfusion in determining surgical outcome. Eur J Cardiothorac Surg 1989;3:156-61.
58. ReddSG, RocertsWC. Frequency of rupture or left ventricular free wall or ventricular septum among necropsy cases of fatal acute myocardial infarction since introduction of coronary units. Am J Cardiol 1989;63:906-11.
59. Becker RC, Charles worth A, Wilcox RG, et al. Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: impact of time to treatment in the assestment of thrombolytic efficacy (LATE) study. J Am Coll Cardiol 1995;25:251063-8.
60. Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD. Postinfarction rupture of the left ventricular free wall: clinicopathologic correlates in 100 consecutive autopsy cases. Hum PATHOL1990;21:530-5.
61. Becker RC, Haocma JS, Cannon CP, et al. Fatal cardiac rupture among patients treated with thrombolytic agents and adjunctive thrombin antagonists: observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 Study. J Am Coll Cardiol 1999;33:479-87.

Capítulo 17

Análise Crítica das Opções Terapêuticas em Coronariopatias

Valéria Bezerra de Carvalho
Wilson Albino Pimentel Filho
Enio Buffolo

Pontos-chave

- A aterosclerose é responsável pela grande maioria das doenças arteriais coronárias, por isto são focalizados alguns aspectos críticos das opções terapêuticas clínica e invasivas (percutânea ou cirúrgica) desta afecção, sem a presunção da abordagem de todas as modalidades terapêuticas.
- A terapêutica da doença não requer só uma intervenção, mas um tratamento interativo sem interrupção, envolvendo medidas agressivas de prevenção, tratamento medicamentoso otimizado associado ou não a intervenções invasivas, em função da apresentação da doença num determinado momento, preferências do paciente e relação custo-efetividade.
- O tratamento clínico, embora ainda não ideal, visa a doença aterosclerótica como um todo, devendo ser mantido continuamente, para que sua resposta não seja limitada no tempo.
- Não há dúvida de que hoje o tratamento intervencionista percutâneo da doença aterosclerótica é uma realidade, apesar de algumas limitações, sendo uma opção interessante e eficaz, quando bem indicado. As principais recomendações para os *stents* farmacológicos incluem lesão focal em vaso nativo sem intervenção prévia, ausência de trombo sobre a lesão-alvo, vasos com diâmetro ≥ 2,5 mm e lesões que não ultrapassam 2,6 mm em sua extensão.
- Ficou demonstrado o benefício da cirurgia em relação ao tratamento médico em determinadas apresentações das afecções coronárias, como lesões de tronco da coronária esquerda, lesões bi ou triarteriais com envolvimento proximal da descendente anterior, função ventricular esquerda deprimida com demonstração de isquemia e isquemia refratária sem resposta a medicação clínica otimizada. A intervenção cirúrgica tem algumas limitações, como todas as outras modalidades terapêuticas.
- Com os indiscutíveis progressos ocorridos nas três opções básicas terapêuticas, o momento atual é o da sabedoria na seleção dos procedimentos para aquele determinado paciente, mais do que aplicar recomendações dos consensos ,quase sempre incompletas, por analisarem doenças e não pacientes.

Introdução

A cardiologia atravessa fase importante de amadurecimento do grande acervo de conhecimentos progressivamente acumulado em relação às opções terapêuticas das doenças arteriais coronárias, sendo bastante oportuna e até mesmo necessária, no momento, uma análise crítica do manuseio considerado ótimo das coronariopatias. Este capítulo não visa aspectos normativos da abordagem terapêutica da doença arterial coronária (DAC) e angina estável crônica ou prevenção da aterosclerose, já salientadas em outros capítulos deste livro ou apresentações de diretrizes. Ele expõe apenas uma breve visão contemporânea sobre o assunto, de acordo com a apreciação de cardiologistas que acumularam experiência em diferentes áreas de tratamento: clínico, intervenções coronárias percutâneas (ICP) e revascularização miocárdica cirúrgica (RMC).

Em verdade, a aterosclerose é responsável pela grande maioria das doenças arteriais coronárias, por isto serão focalizados alguns aspectos críticos das opções terapêuticas clínicas e invasivas (percutâneas ou

cirúrgicas) desta afecção, sem a presunção da abordagem de todas as modalidades terapêuticas.

Efetividade do tratamento

O tratamento efetivo da doença aterosclerótica coronária deve abranger dois aspectos fundamentais:

- terapia das lesões estenosantes (doença focal) responsáveis pelas síndromes isquêmicas, sintomáticas ou silentes;
- terapia da doença difusa ainda não manifesta por meio de alterações isquêmicas, mas que oculta placas vulneráveis no presente ou no futuro.

É importante relembrar que a lesão obstrutiva é apenas um marcador de uma doença difusa, extensa, com lesões de diferentes graus de desenvolvimento, cuja fisiopatologia baseia-se na inflamação, presente em todas as fases da aterogênese, desde a formação da placa até o momento de sua instabilização.[1] A disfunção endotelial secundária a vários fatores considerados de risco, em particular a lipoproteínas de baixa densidade, seria a base para o desenvolvimento da aterosclerose.

De acordo com Glagov et al.,[2] nas fases iniciais, a doença aterosclerótica se caracteriza pelo crescimento da placa na parede do vaso acompanhado de um aumento compensatório da membrana elástica externa e dilatação do vaso (remodelamento positivo); isto retardaria o aparecimento das lesões estenosantes, até que o crescimento da placa excedesse o limite da capacidade de remodelamento positivo do vaso. Investigações posteriores com ultra-som intravascular[3] deram suporte ao modelo de Glagov,[2] demonstrando claramente que a doença aterosclerótica não é uma afecção do lume e sim da parede do vaso. Fatores como desenvolvimento, progressão e estabilidade da placa determinam a história natural da doença.

Metas e limitações das opções terapêuticas em geral

Tendo em vista estas ponderações, é fácil compreender a diversidade de efeitos das opções terapêuticas em coronariopatias, considerando-se as principais metas do tratamento: redução dos sintomas, prevenção do infarto do miocárdio e da morte.

O tratamento clínico, quando feito de forma agressiva, é capaz de atingir todas estas metas terapêuticas e retardar ou prevenir a progressão da doença, e até levar à regressão dela,[4,5] porém não tem sido tão eficiente no alívio sintomático a longo prazo quanto o tratamento invasivo. Este tem se mostrado altamente eficaz no tratamento das síndromes isquêmicas (sintomáticas ou silentes) causadas pelas lesões estenosantes, mas não na prevenção do infarto do miocárdio e da morte em geral, embora a RMC aumente a sobrevida em subgrupos de pacientes com maior risco de morte e eventos cardiovasculares.

Poder-se-ia sugerir que o procedimento invasivo visa a doença focal e gera uma resposta característica, que é limitada no tempo e variável em extensão, enquanto o tratamento clínico visa a doença como um todo, devendo ser mantido continuamente para que sua resposta não seja limitada no tempo. Em verdade, a terapêutica da doença não requer só uma única intervenção, mas um tratamento interativo sem interrupção, envolvendo medidas agressivas de prevenção, tratamento medicamentoso otimizado associado ou não a intervenções invasivas, em função da apresentação da doença num determinado momento, preferências do paciente e relação custo-efetividade. Na angina estável crônica, a meta terapêutica principal é a eliminação completa ou quase completa da angina de peito e retorno às atividades normais, com mínimos efeitos colaterais secundários ao tratamento.[6]

Aspectos críticos da seleção de opções terapêuticas isoladas

Dentre os vários subespecialistas, cabe ao cardiologista clínico a árdua tarefa de tratar a doença de base e, num determinado momento, indicar ou não associações de opções terapêuticas invasivas em função dos achados, baseando-se em marcadores clínicos, não invasivos e invasivos, que permitem estratificação de risco e orientação da melhor terapêutica, naquele momento, para o paciente em questão. Estes marcadores incluem:

1. variáveis clínicas como estado geral, idade, sexo, severidade e modalidade evolutiva da angina, infarto do miocárdio prévio, diabete, hipertensão arterial, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca;
2. resultados obtidos em testes não invasivos, que permitem uma caracterização dos pacientes em risco alto, intermediário ou baixo, com mortalidade anual respectivamente de > 3%, 1-3% e < 1%;[7,8]
3. severidade da doença avaliada em função da localização e magnitude das lesões, área de risco envolvida e número de vasos lesados, bem como ocorrência ou não de disfunção ventricular esquerda; a fração de ejeção do ventrículo (FEVE) é mais importante determinante de prognóstico dos pacientes com angina estável submetidos a tratamento clínico.

A avaliação do risco de morte e de eventos isquêmicos futuros baseia-se fundamentalmente na interação da severidade da isquemia, extensão anatômica da doença e função ventricular.

A recomendação clássica para o tratamento não invasivo isolado baseia-se na presença de sintomas bem controlados, baixo risco nos testes não invasivos, boa FEVE, doença de um ou dois vasos sem lesão proximal

significativa da artéria descendente anterior (DA) e risco não aceitável com o tratamento invasivo.

A RMC é o procedimento recomendado nas situações de maior risco, porém há várias condições que demandam associações das diversas opções incluindo o tratamento clínico, as ICP e a RMC.[6]

Não se pode deixar de ressaltar a importância do controle agressivo dos fatores de risco, ou melhor, do tratamento clínico otimizado após os procedimentos invasivos, e que, infelizmente, não é feito com freqüência na prática clínica. No estudo BARI,[9] verificou-se que a progressão da doença coronária nativa foi mais importante como causa de angina do que a falência da revascularização, independentemente do processo intervencionista (percutâneo ou cirúrgico) realizado originalmente. Além disso, a tendência ao desaparecimento do benefício da sobrevida com a RMC em relação à terapêutica clínica, em seguimentos prolongados destes grupos, tem sido atribuída à inexistência de um controle agressivo dos fatores de risco.[10,11]

A falta de um tratamento clínico otimizado é a principal crítica aos estudos comparando esta terapêutica com a intervencionista, realizados antes do estudo "Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease" (COURAGE),[12] e amplamente utilizados como bases de recomendações para o tratamento da angina estável.

A análise crítica das três opções terapêuticas básicas será discutida separadamente, a seguir, pelos respectivos especialistas.

Tratamento clínico

Limitações dos estudos clínicos

A aplicabilidade na prática clínica atual dos estudos clínicos iniciais, das décadas de 1970 e 1980,[10,11,13] e de alguns posteriores comparando o tratamento clínico *vs.* RMC , ICP *vs.* RMC[9] ou os três tratamentos[14] é restrita por algumas limitações enumeradas a seguir.

- Disponibilidade de fármacos não tão potentes para controle dos fatores de risco nas investigações iniciais, e tratamento médico não otimizado em estudos mais recentes.
- Os pacientes selecionados para os estudos, com freqüência, não são representativos do mundo real, pois apresentam predominantemente doença coronária focal e função ventricular normal.
- Emprego de angioplastias coronárias sem implantes de *stents*, nos estudos iniciais, ou de *stents* sem os regimes antitrombóticos atuais (clopidogrel e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), favorecendo maiores taxas de reestenoses e piores resultados a longo prazo.
- Maior prevalência do uso de ponte de safena do que de enxertos da artéria torácica interna (ATI) e outros enxertos arteriais, nos estudos iniciais envolvendo a RMC, com prejuízo dos resultados em relação à perviabilidade dos enxertos e sobrevida dos pacientes.

O estudo de maior impacto para o manuseio atual da doença coronária estável foi o COURAGE.[12] Nesse estudo, envolvendo 50 centros dos Estados Unidos e Canadá, entre 1999 e 2004, foram randomizados 2.287 pacientes com doença coronária estável para tratamento médico agressivo isolado (grupo terapia médica, com 1.138 pacientes) ou associado a ICP (grupo ICP com 1.149 pacientes) utilizando-se *stents* do tipo convencional; só 31 pacientes receberam *stents* com eluição de fármacos. Foram incluídos pacientes que tivessem tanto evidência objetiva de isquemia como DAC significativa pelo menos em um vaso; 87% dos pacientes eram sintomáticos e 58% tinham angina classe II ou III da Sociedade Cardiovascular Canadense. Foram excluídos pacientes com critérios de maior gravidade como angina classe IV, lesão de tronco superior ou igual a 50%, teste de esforço acentuadamente positivo, FEVE inferior a 30% e lesões não abordáveis pela ICP. O tratamento médico considerado ótimo consistia de β-bloqueadores, bloqueadores de cálcio e nitratos, em doses toleradas, aspirina ou clopidrogel, lisinopril ou losartan e terapia redutora de lipídios agressiva, com a administração de sinvastatina isoladamente ou associada a ezitimibe, além da recomendação de exercícios; a média do nível de LDL colesterol em 5 anos foi de 72 mg/dl.

Durante um período de evolução de 2,5 a 7 anos (média de 4,6), observou-se que não houve diferença significante entre os tratamentos em relação aos desfechos primários de morte por qualquer causa e infarto do miocárdio não fatal (cerca de 19% nos dois grupos), nem das taxas de hospitalização por síndrome coronária aguda (aproximadamente 12% nos dois grupos). Os pacientes do grupo ICP foram significativamente menos submetidos a novos processos de revascularização (21% *vs.* 33%; HR 0,60, IC 95%, 0,51-0,71). A proporção de pacientes livre de angina após 5 anos não foi diferente entre os dois grupos (cerca de 73% nos dois grupos), embora fosse significativamente menor no grupo terapia médica em 1 e 6 anos (55 *vs.* 66 e 67 *vs.* 72).

Os achados deste estudo sugerem que como manuseio inicial da DAC estável a ICP associada a tratamento clínico ótimo não é superior ao tratamento clínico isolado, para prevenção de morte, infarto do miocárdio não fatal e outros eventos cardiovasculares principais; estes resultados confirmam que a maioria dos pacientes com angina classe I ou II deve ser submetida a tratamento clínico isolado. Por outro lado, os seus critérios de exclusão retratam evidências prévias da melhora da sobrevida em pacientes de maior risco com o tratamento cirúrgico.

Finalmente, em análise judiciosa, os resultados obtidos em relação às taxas de eventos cardiovasculares (19% num período médio de evolução de 4,6 anos)

permitem sugerir que o tratamento clínico atual dito ótimo, com a terapia farmacológica intensiva e intervenções no estilo de vida, ainda não é o ideal.

Limitações do tratamento clínico

Vários fatores podem limitar a efetividade do tratamento clínico, ligados às imprecisões dos métodos de decisões clínicas, ao próprio médico, ao paciente e à terapêutica em si.

A estimativa precisa de riscos e benefícios para um determinado paciente nem sempre é possível, porque o indivíduo na rotina prática nem sempre espelha as características dos pacientes incluídos nos estudos clínicos. Assim, a extrapolação dos dados não é uma tarefa fácil. Por outro lado, enfermos de maior risco, em geral, são os que menos recebem intervenções capazes de levar a um maior benefício, como tem sido demonstrado em relação aos idosos e uso de estatinas[15] e às mulheres, quanto à indicação de métodos não-invasivos[16] e invasivos.[17] Além disso, com freqüência são negligenciados qualidade de vida e estado de saúde nas tomadas de decisões.[18]

Dentre os fatores ligados aos próprios médicos, que podem levar a decisões inadequadas, estão incluídos limitações do conhecimento, vieses médicos nas recomendações, desconhecimento das disparidades ligadas à raça e ao gênero, autoritarismo excessivo, esclarecimento inadequado sobre as vantagens e desvantagens do tratamento, consideração indevida às limitações e às preferências do paciente e análise não judiciosa na adoção de novas práticas médicas.

As limitações do paciente podem interferir nos resultados da terapêutica como a falta de aderência ao tratamento médico, particularmente a manutenção da dieta, peso ideal e prática regular de exercícios a longo prazo, intolerância medicamentosa, baixas condições socioeconômicas e intelectuais para adoção e compreensão das recomendações médicas e alterações psíquicas.

Considerando-se a terapêutica medicamentosa, além da utilização de fármacos que visam à redução de sintomas ou isquemia, um aspecto de capital importância é a recomendação de medicamentos que comprovadamente aumentam a sobrevida na DAC, tais como aspirina, β-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina e hipolipemiantes, em particular as estatinas, já detalhadamente abordados em outro capítulo. O emprego destes medicamentos, entretanto, pode sofrer restrições em função da tolerância individual do paciente, efeitos colaterais dos fármacos, presença de comorbidades que limitem o seu uso adequado ou resistência ao medicamento, como a relatada com a aspirina.

Na prevenção secundária da doença,[19] os fatores para os quais as intervenções levam comprovadamente à redução do risco são a supressão do tabagismo, o tratamento das dislipidemias, o controle da hipertensão, e as intervenções farmacológicas profiláticas (uso de aspirina, β-bloqueadores e inibidores da enzima conversora); assim, estas intervenções tornam-se prioritárias. Dentre os fatores para os quais as intervenções são consideradas prováveis de reduzir o risco cardiovascular estão incluídos o diabete, a obesidade, a inatividade física, o HDL colesterol e os triglicérides; isto resulta da limitação de dados sobre estas intervenções em grandes estudos. Entretanto, a relação causal destes fatores com a aterosclerose tem sido bem documentada em pesquisas básicas e estudos observacionais e, conseqüentemente, as intervenções sobre estes fatores são aconselháveis. Em relação a bebidas alcoólicas, embora haja provável associação entre álcool e redução de risco, os pacientes devem ser aconselhados a ter consumo moderado.

As metas importantes do tratamento clínico da DAC incluem a ausência de angina do peito e atividade plena, ausência de isquemia em testes não-invasivos, LDL-colesterol ≤ 70 mg/dl em todos os pacientes com DAC significativa,[20] HDL-colesterol ≥ 40 mg/dl em homens, e ≥ 55 mg/dl em mulheres, triglicérides < 150 mg/dl, pressão arterial < 130/80 mmHg, uso de aspirina em baixas doses, β-bloqueadores em doses otimizadas, inibidores da enzima conversora,[8] glicemia de jejum < 100 mg/dl, dieta hipolipemiante, peso ideal, supressão do tabagismo, exercício programado regular e educação no que se refere ao melhor conhecimento da prevenção da doença.

Estas metas, entretanto, nem sempre são atingidas na prática clínica pelos fatores limitantes referidos. Além disso, até o momento, nem todas as metas estão precisamente delineadas, como, por exemplo, quais seriam os alvos ideais do LDL-colesterol. Estudos de prevenção secundária e importante metanálise[21] têm demonstrado a importância da redução do LDL-colesterol na diminuição dos eventos cardiovasculares, particularmente com a terapia agressiva redutora de lipídios na DAC estável.[22-24] Entretanto, não estão definidos quais são os níveis mínimos ideais do LDL-colesterol para uma prevenção efetiva da DAC, sem que haja prejuízo de funções biológicas para as quais o colesterol contribui, ou seja, de forma mais ampla, os riscos reais e os benefícios de um tratamento muito agressivo.

Tendo em vista o exposto, poderíamos sugerir que não há limitações para o tratamento clínico dirigido para a terapia da doença aterosclerótica difusa, exceto as impostas pelo próprio desconhecimento científico, em relação a todos os aspectos patogênicos desta afecção multifatorial, porém há limites no emprego do tratamento clínico isolado visando a terapia das estenoses responsáveis pelas síndromes isquêmicas em pacientes considerados de alto risco.

Evidentemente, o tratamento ideal deveria não só eliminar os sintomas, mas atuar no processo fundamental da afecção, removendo-o ou, pelo menos, minimizando-o o máximo possível.

Tratamento intervencionista percutâneo

Neste item, o tratamento intervencionista percutâneo, alguns aspectos técnicos, subgrupos clínicos de pacientes e lesões merecem destaque especial para uma análise crítica mais profunda.

Stent metálico

O implante eletivo de *stents* metálicos, denominados convencionais, comparado com a angioplastia utilizando apenas o balão, deriva em maior percentual de sucesso, às custas da redução das complicações durante ou logo após o procedimento percutâneo e, de maneira não tão expressiva, da diminuição do retorno da estenose abordada (reestenose); essa diminuição tem como conseqüência menor necessidade de revascularização da lesão-alvo no transcorrer da evolução clínica,[25,26] mesmo na presença de lesão obstrutiva na artéria DA.[27,28]

Tendo em vista estes achados, o tratamento percutâneo passou a ser o procedimento mais popular de revascularização miocárdica no mundo.

O crescimento progressivo da utilização de *stents* em nosso meio é evidenciado no *site* da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva (SBHI),[29] no item CENIC (Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares), com incremento do uso de endopróteses de 2,44 vezes, de 1996 a 2004.

A inclusão do *stent* convencional no Sistema Único de Saúde (SUS), em 1999, causou forte impacto na forma de tratamento dos pacientes com DAC em nosso meio, ou seja, uma modificação expressiva do modo de tratamento intervencionista dos pacientes com cardiopatia isquêmica. Assim, em 1999, o tratamento cirúrgico constituía a principal forma de revascularização miocárdica. Surpreendentemente, já nos três anos seguintes, o número de ICP teve aumento superior a 100%, coincidindo com a diminuição expressiva da quantidade de RMC. Exemplificando, no ano de 2003, o SUS financiou a realização de 30.666 ICP com implante de *stent* e de 19.909 RMC, como pode ser visto no *site* do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).[30]

Os benefícios do tratamento com *stent* convencional foram importantes, porém com limitações em alguns subgrupos, principalmente nos pacientes diabéticos, em particular nos portadores de doença coronária multiarterial, com lesões longas (> 20 mm) e vasos de pequeno diâmetro (< 2,5 mm), nos quais a incidência de reestenose é significativa nos primeiros seis meses pós-procedimento.[31]

Stents com eluição de fármacos

No início dos anos 2000, apareceu uma nova família de *stents*: os com eluição de fármacos (SEF) inibidores de hiperplasia, que revolucionaram de maneira significativa a ICP.[32]

Dentre os SEF, dois foram até o momento mais utilizados e estudados: o recoberto com sirolimo, macrolídeo que, além da atividade antibiótica e antifúngica possui potente propriedade antiproliferativa, imunossupressora e comprovadamente inibidora do ciclo de reprodução celular, assim como o recoberto com taxane-paclitaxel, quimioterápico que em dose citostática exibe potente poder antiproliferativo celular; ambos têm mostrado grande capacidade de reduzir a reestenose quando implantados nas artérias coronárias nativas.[33]

Até então, tudo indicava que o sonho da eliminação "definitiva" da reestenose tinha finalmente se realizado, sendo, naquela ocasião, motivo de especulação precipitada.[34] Entretanto, logo em seguida, averiguou-se que a

Tabela I. Desfechos principais com 1 ano de evolução comparando-se os estudos ARTS I e ARTS II[37]

ECAM	ARTS II N° 607 N° (%)	ARTS I RMC N° 602 N° (%)	ARTS I IPC N° 600 N° (%)	ARTS II-I RMC Risco relativo IC: 95%	ARTS II-I RMC Risco relativo IC: 95%
Óbito	6 (1,0)	16 (2,7)	16 (2,7)	0,37 (0,15-0,94)	0,37 (0,15-0,4)
AVC	5 (0,8)	11 (1,8)	11 (1,8)	0,45 (0,16-1,29)	0,45 (0,16-1,29)
IM	7 (1,2)	21 (3,5)	30 (5,0)	0,33 (0,14-0,77)	0,23 (0,10-0,52)
IMQ	5 (0,8)	21 (3,5)	27 (4,5)	0,24 (0,09-0,62)	0,18 (0,07-0,47)
IMNQ	2 (0,3)	0 (0)	3 (0,5)	–	0,66 (0,11-3,93)
Óbito, IM, AVC	18 (3,0)	48 (8,0)	57 (9,5)	0,37 (0,22-0,63)	0,31 (0,19-0,52)
Nova RMC	12 (2,0)	4 (0,7)	28 (4,7)	2,98 (0,97-9,17)	0,42 (0,22-0,83)
Nova IPC	33 (5,4)	18 (3,0)	74 (12,3)	1,82 (1,04-3,19)	0,44 (0,30-0,65)
Todos os ECAM	63 (10,4)	70 (11,6)	159 (26,5)	0,89 (0,65-1,23)	0,39 (0,30-0,51)

AVC: acidente vascular cerebral; IM: infarto do miocárdio; IMQ: infarto do miocárdio com onda Q; IMNQ: infarto do miocárdio sem onda Q; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; IC: intervalo de confiança.

reestenose mantinha-se presente,[35,36] embora com incidência significativamente inferior à obtida pelos *stents* convencionais, ainda que implantados em pacientes com doença coronária multiarterial e diabéticos.[35-39] A Tabela I, por exemplo, mostra os resultados do estudo *Arterial revascularization therapies study part II – Sirolimus stent for the treatment of the patients with multivessel "de novo" coronary artery lesions*,[37] no qual todos os pacientes eram multiarteriais. Nesse estudo, foi feita uma análise comparativa entre o ARTS I (estudo realizado de forma randômica com o *stent* convencional *vs.* RMC) e o ARTS II, que comparou os resultados obtidos com o *stent* com sirolimo *vs.* os dados históricos do ARTS I. No ARTS II, havia maior número de pacientes com doença em três vasos e diabéticos do que no ARTS[37] (Figura 1).

Vale ressaltar que no estudo ARTS II, num período de 3 anos de evolução, nos pacientes submetidos a implante de *stent* com sirolimo, a despeito do perfil de maior gravidade clínica, o risco médio do aparecimento dos ECAM foi inferior ao dos pacientes do grupo da angioplastia com *stent* convencional do ARTS I e similar ao de pacientes do grupo cirúrgico do ARTS I.

No entanto, no item necessidade de nova intervenção, a média dessa intercorrência foi superior no grupo de pacientes em que foram implantados os *stents* com sirolimo (ARTS II) do que nos pacientes pertencentes ao grupo da cirurgia do estudo ARTS II.[38]

Diabete melito

Por que os pacientes diabéticos são diferentes? Porque na maioria das vezes esses pacientes têm síndrome metabólica, na qual o diabete melito se associa a outras anomalias clínicas, que podem interferir de forma negativa nos resultados.[40] A síndrome metabólica[41] é uma associação de anomalias como obesidade abdominal, hiperglicemia, dislipidemia, com aumento do triglicérides e redução da fração HDL-colesterol, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, aumento na produção de endotelina-1, queda na síntese de colágeno e elevação na produção de metaloproteinases, alteração da função plaquetária com aumento da ativação das plaquetas e queda dos inibidores dessa atividade. Em geral, os receptores das glicoproteínas IIb/IIIa estão superativados, levando à agregação plaquetária e, também, à disfunção da atividade fibrinolítica, justificando o uso dos inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa no tratamento percutâneo dos diabéticos.

Assim, nos pacientes diabéticos são observadas maiores taxas de reestenose atribuídas a maiores hiper-

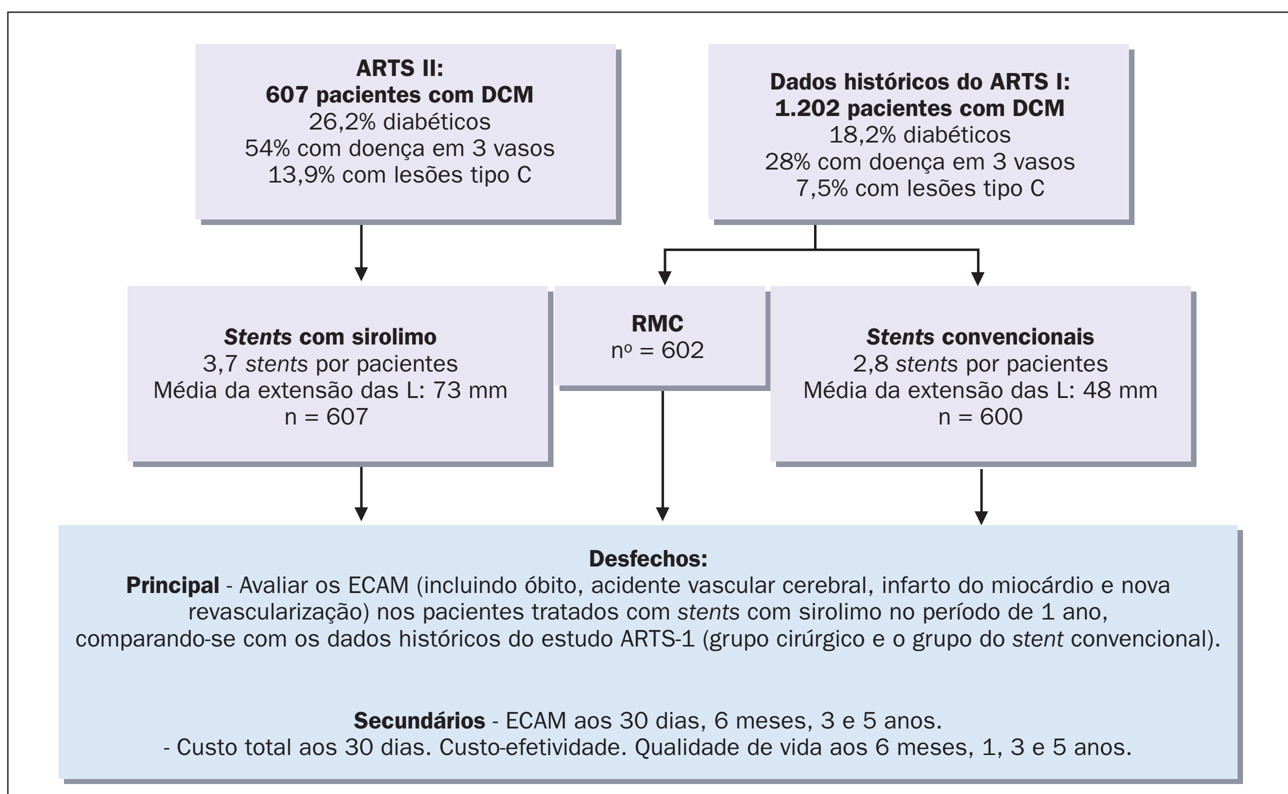


Figura 1. Distribuição de pacientes nos estudos ARTS I e II:[13] nota-se a maior complexidade clínica dos pacientes, incluindo maior número de diabéticos e com doença em três vasos, no ARTS II. DCM: doença coronária multiarterial; RMC: revascularização miocárdica cirúrgica; L: lesões; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.

Tabela II. Freqüência de eventos cardiovasculares adversos maiores após 356 dias, a partir da data do procedimento com *stent* com sirolimo, em pacientes diabéticos *vs.* não-diabéticos no estudo ARTS II[37]

ECAM (> 365 dias)	ARTS II Não-diabéticos N°: 348 (%)	ARTS II Diabéticos N°: 348 (%)	Diabéticos *vs.* não-diabéticos Risco relativo IC: 95%
Óbito	2 (0,4)	4 (2,5)	5,64 (1,04-30,5)
AVC	5 (1,1)	0 (0,0)	–
IM	6 (1,3)	1 (0,6)	0,47 (0,06-3,87)
IMQ	4 (0,9)	1 (0,6)	0,70 (0,08-6,26)
IMNQ	2 (0,4)	0 (0,0)	–
Óbito, IM, AVC	13 (2,9)	5 (3,1)	1,08 (0,39-2,99)
Nova RMC	7 (1,6)	5 (3,1)	2,01 (0,65-6,25)
Nova IPC	18 (4,0)	15 (9,4)	2,35 (1,21-4,55)
Todos os ECAM	38 (8,5)	25 (15,7)	0,92 (0,86-0,99)

AVC: acidente vascular cerebral; IM: infarto do miocárdio; IMQ: infarto do miocárdio com onda Q; IMNQ: infarto do miocárdio sem onda Q; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; IC: intervalo de confiança.

plasia intimal e remodelamento negativo, progressão e extensão das doenças micro e macrovascular ligadas à síndrome metabólica e à inflamação. Além disso, outros fatores podem contribuir para os insucessos, como disfunção de VE, redução da angiogênese, da função endotelial e dos mecanismos antitrombóticos.

Desta forma, os portadores de diabete melito apresentam, com grande freqüência, os principais aspectos negativos para a intervenção percutânea:[40,41] (1) doença coronária difusa, (2) vasos finos, lesões longas, (3) vasculite ativa (inflamação), (4) alta trombogenicidade, (5) alto índice de reestenose e, o que é mais grave, (6) alto índice de reestenose oclusiva.

Por exemplo, apesar dos aspectos positivos do *stent* com sirolimo observados nos pacientes com doença coronária multiarterial no estudo ARTS II, quando foram comparados os resultados em não-diabéticos *vs.* diabéticos, pôde-se constatar a interferência negativa dessa doença nos resultados a médio/longo prazo (Tabela II).[37]

Recentemente, Jiménez-Quevedo et al.[42] observaram, utilizando ultra-som tridimensional, outro aspecto evolutivo preocupante em pacientes diabéticos que receberam *stents* com sirolimo, ou seja, a presença da denominada incompleta aposição tardia adquirida (Figura 2). Segundo esses autores, após nove meses do procedimento realizado de forma correta, ou seja, com total aposição do *stent* à parede do vaso, foi visualizada uma úlcera fora da área da endoprótese. Isto teria provocado um remodelamento positivo por provável reação inflamatória do polímero e a ocorrência foi denominada de incompleta aposição tardia adquirida. Esse fenômeno foi observado em 11 (14,7%) lesões dos 75 pacientes diabéticos que receberam *stents* com sirolimo e em nenhum dos 65 pacientes diabéticos que receberam *stent* convencional (p< 0,001). O achado poderia estar relacionado à maior possibilidade de trombose tardia, que será descrita a seguir.

Também têm sido relatados resultados inferiores em pacientes diabéticos que receberam *stents* com paclitaxel quando comparados a não-diabéticos.[43]

Enxerto de veia safena

A utilização de enxertos de veia safena (EVS) para desviar o sangue da aorta, a fim de auxiliar a irrigação da artéria coronária comprometida por doença aterosclerótica, foi pioneiramente realizada por Favaloro et

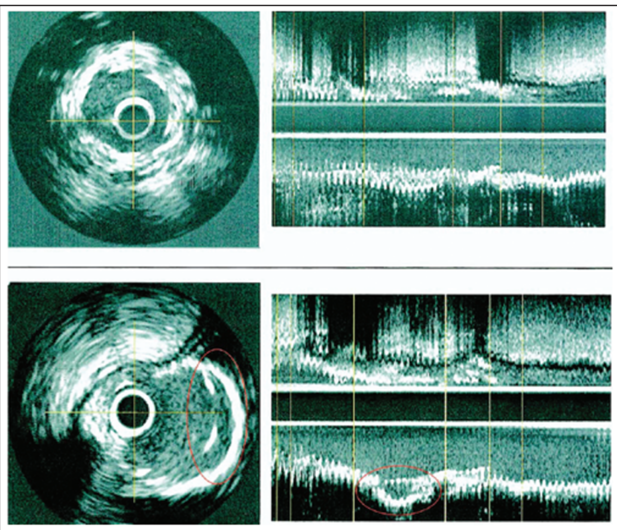


Figura 2. Evidencia-se pelo ultra-som tridimensional[17] a resposta de um *stent* recoberto com sirolimo bem implantado em um paciente diabético (parte superior) e, após nove meses, a presença da denominada incompleta aposição tardia adquirida (parte inferior).

al.,[44] dando início à era da RMC "direta". No entanto, ironicamente, ao lado dos excelentes benefícios observados em alguns subgrupos de pacientes, constatou-se, também, o caráter paliativo desse procedimento devido principalmente à falência dos enxertos de veia safena ao longo da evolução clínica.[45] Por outro lado, a reoperação é associada a maior morbidade, mortalidade e evolução clínica tardia insatisfatória.[46] Quanto à intervenção percutânea (IP), a despeito dos alentados avanços tecnológicos, esta ainda apresenta complicações imediatas graves e resultados tardios insatisfatórios pela inter-relação dos fenômenos: embolização, não-reaparecimento do fluxo (*no-reflow*), infarto do miocárdio transprocedimento e reestenose subseqüente.[47]

Entre as diversas tentativas com vários dispositivos (*rotablator*, aterectomia direcional, cateter de extração transluminal, *excimer laser*, *stent* recoberto com politetrafluoroetileno etc.), apenas os *stents* tiveram impacto positivo em minimizar esses aspectos negativos.[47]

O registro do Washington Hospital Center,[48] constituído de 1.986 casos de doença aterosclerótica comprometendo EVS, comparou os resultados da IP em dois períodos consecutivos: de 1990 a 1994, quando os enxertos foram tratados por angioplastia com balão e/ou aterectomia ou *excimer laser*, e de 1995 a 1998, ocasião em que esses enxertos foram tratados com implante de *stent*. Esse estudo evidenciou o impacto positivo nos pacientes que utilizaram essa prótese (Tabela III).

Tabela III. Impacto no uso do *stent* na evolução clínica de um ano – Washington Hospital Center[48]

Objetivos principais	1990-1994 (n = 1.044)	1995-1998 (n = 942)	valor de p
NRVA	nº absol 23,6%	nº alesol 16,4%	< 0,0001
Óbito	11,3%	6,1%	< 0,0001
SLECM	59,1%	70,7%	< 0,0001

NRVA: nova revascularização do vaso-alvo; SLECM: sobrevivência livre dos eventos cardiovasculares maiores.

No primeiro estudo prospectivo randomizado SAVED trial,[49] comparou-se balão *vs. stent* de Palmaz-Schatz na IP do EVS, no qual foram randomizados 220 pacientes sintomáticos, com evidência de isquemia e estenose significativa em apenas um enxerto, para implante do *stent* ou angioplastia com balão (110 pacientes em cada grupo). No grupo do *stent* houve maior índice de sucesso (97 *vs.* 86%, $p < 0{,}01$), redução das complicações hospitalares (6 *vs.* 11%, $p < 0{,}163$) e taxas inferiores de eventos cardíacos maiores na evolução tardia. No entanto, verificou-se redução não significativa da reestenose (36 *vs.* 47%, $p > 0{,}05$).

Outros dispositivos importantes que têm como objetivo reduzir os microêmbolos que são, em geral, deslocados durante o procedimento são os protetores distais. Entre estes destacamos os aprovados pelo FDA: o sistema de oclusão distal com balão denominado PercuSurge GuardWire balloon e o de filtro, denominado FilterWire.[50] Com a finalidade de comparar os dois sistemas de proteção distal, realizou-se o estudo *FIRE Investigators.*[51] Foram incluídos prospectivamente 651 pacientes para a IP (682 EVS) e randomizados em dois grupos: os que utilizaram o sistema FilterWire vs. o PercuSurge GuardeWire balloon. Entre os grupos não houve diferenças significativas quanto aos aspectos clínicos, anatômicos ou às dificuldades técnicas de manipulação de ambos os sistemas. No entanto, a nosso ver, o FilterWire apresenta algumas vantagens sobre o PercuSurge por ser de mais fácil manuseio, e por manter a perfusão anterógrada durante todo o procedimento.

Entretanto, nos pacientes com doença no EVS, o *stent* convencional não se mostrou tão eficaz como se esperava em relação ao balão, devido à redução não significativa do índice de reestenose,[49] a despeito do impacto nos ECAM. Por outro lado, levando-se em consideração o caráter extremamente proliferativo da reestenose intra-*stent* em EVS, essa doença poderia ser um modelo ideal para o uso dos SEF.

A avaliação dos *stents* com fármacos antiproliferativos no tratamento da estenose do EVS provém de estudos contemplando uma população pequena de indivíduos e com resultados divergentes, por vezes favoráveis[52-53] ou desfavoráveis.[54] Por exemplo, recentemente o estudo randomizado DELAYED RRISC Trial[54] mostrou maior mortalidade nos pacientes que receberam *stents* com sirolimo em EVS *vs.* aqueles com *stents* convencionais.

Adicionalmente, a aterosclerose do EVS caracteriza-se por seu caráter altamente progressivo, com aparecimento de novas lesões em locais independentes daqueles que receberam os *stents*. Portanto, para os pacientes portadores de doença aterosclerótica nos EVS tratados com *stents* farmacológicos é importante não só a análise de maior contingente de casos como a avaliação clínica (e angiográfica) por períodos mais prolongados para que as diversas sociedades mundiais possam referendá-los ou não.[29,55,56]

Segmento proximal da DA

Nunca é demais lembrar que já em 1986, em estudo clínico consistente,[57] o comprometimento significativo proximal da artéria DA representava um aspecto negativo na evolução dos pacientes tratados clinicamente, ou seja, a mortalidade era significativamente maior. Em pacientes com DAC multivascular, essa diferença se tornava ainda mais marcante.[57] Dados históricos[45] têm demonstrado o efeito positivo do implante da ATI na DA, com perviabilidade a longo prazo desse enxerto arterial e, conseqüentemente, com impacto favorável na evolução clínica tardia.

A DA é um "divisor de águas" quando se pretende revascularizar pacientes com DAC obstrutiva, principalmente na presença de acometimento multiarterial e, com maior impacto, em pacientes com diabete do tipo 2, seja naqueles tratados com medicação oral, seja nos insulino-dependentes, nos quais se privilegia o tratamento cirúrgico na maioria das vezes.[58,59] Portanto, a cirurgia cardíaca com a utilização de enxerto da ATI para revascularizar a DA nos pacientes uni ou multiarteriais leva a melhor sobrevida e, até então, tem sido o padrão de referência para tratamento destes casos.

Por outro lado, os SEF têm demonstrado redução significativa da reestenose e da necessidade de nova intervenção no vaso-alvo, quando comparados ao *stent* convencional, tendo assim evolução clínica mais favorável.[60-64] No tocante ao tratamento da DA utilizando os SEF, tanto nos pacientes uni como nos multiarteriais, relatos contemporâneos têm demonstrado resultados alentadores, por vezes comparáveis aos achados cirúrgicos com o uso da ATI.[37,60-64] No entanto, como veremos adiante, no momento, a responsabilidade do SEF é inquestionavelmente enorme naqueles casos de maior complexidade da lesão, denominada na língua inglesa de *off-label*, localizada no terço proximal na DA e, sobretudo, nos pacientes com doença coronária multiarterial, diante dos resultados cirúrgicos ainda superiores quando do uso do enxerto com a ATI.

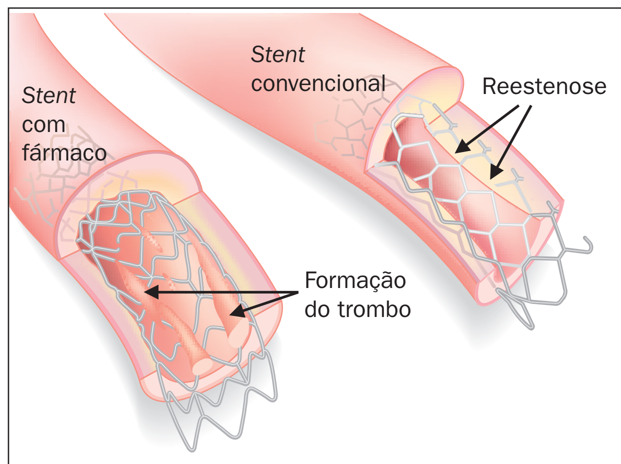


Figura 3. Nessa representação, são demonstradas duas formas de possíveis respostas desfavoráveis observadas em dois tipos de *stents*: o convencional, com maior chance de reestenose, e o farmacológico, em alguns subgrupos de lesões, com maior possibilidade de formação de trombo.
Figura adaptada de http://www.angioplasty.org.

Trombose tardia do *stent* eluído com fármaco

Recentemente, porém, outra ocorrência peculiar relacionada ao uso dos SEF foi relatada: a trombose tardia (depois de um mês) do vaso que recebeu essa endoprótese.[65] De forma oposta, quando os *stents* metálicos ou convencionais apresentam essa complicação, ela ocorre na grande maioria das vezes (em mais de 90% dos casos) nas primeiras 24 horas ou no máximo até o primeiro mês após o seu implante (Figura 3).

Esse fato teve grande repercussão no meio cardiológico durante o Congresso Mundial de Cardiologia realizado em Barcelona em 2006, quando foi apresentada a metanálise de estudos randomizados comparando os *stents* convencionais com os SEF (sirolimo ou paclitaxel), indicando maior mortalidade e infarto do miocárdio por trombose tardia desses *stents* farmacológicos.[66]

No entanto, posteriormente foram analisados estudos com metodologias mais adequadas e consistentes, incluindo também metanálises, ocorrendo uma explicação mais racional da trombose tardia.[67-69]

Sendo assim, diversos pesquisadores da Europa e Estados Unidos reconhecidos como autoridades no assunto, incluindo integrantes do Food and Drug Administration (FDA) on drug-eluting stent clinical trial programs, reuniram-se em Washington (EUA) e Dublin (Europa) no ano de 2006, sob a liderança do Academic Research Consortium,[70] para definir e esclarecer as possíveis causas dessa trombose. Foi estabelecido que: (1) o diagnóstico definitivo de síndrome coronária aguda requeria comprovação angiográfica ou de autópsia de trombo no local do *stent*; (2) o diagnóstico provável seria feito na vigência de óbito não explicado dentro de 30 dias após o procedimento ou infarto do miocárdio no território do vaso-alvo, sem comprovação angiográfica. Além disso, a trombose foi classificada em função do momento de sua ocorrência em: aguda, quando ocorria durante o procedimento ou nas 24 horas pós-implante do *stent*; sub-aguda, no período entre o primeiro e o trigésimo dias; tardia, no período entre o trigésimo dia e um ano após o procedimento; e muito tardia, após um ano do implante do *stent* farmacológico.

Foram também verificados os aspectos clínicos, técnicos e anatômicos que eventualmente poderiam ser responsáveis ou co-responsáveis pela trombose do *stent* formulado com sirolimo ou paclitaxel[70] e enumerados a seguir.

1. Clínicos: maior predisposição para a trombose, como em pacientes diabéticos ou portadores de síndromes coronárias agudas, pela dificuldade de um implante perfeito em uma situação de emergência com má aposição do *stent*, bem como em pacientes com insuficiência renal.
2. Técnicos: expansão subótima do *stent* (alguns aconselham o uso do ultra-som intracoronário para realizar o implante sem possibilidades de defeitos técnicos e utilização freqüente de altas pressões com balões especiais depois do implante), dissecção residual, trombo, *stent* longo, *stent* sobreposto sobre outro e fluxo coronário lento; à luz dos conhecimentos atuais, não se admite resultado subótimo do ponto de vista técnico. Um dado relevante a ser ressaltado pela importância na pa-

togênese da trombose dos *stents* farmacológicos é a falta de endotelização completa desses *stents* em períodos longos, em geral por mais de um ano, atribuída ao grande poder antiproliferativo das substâncias eluídas, favorecendo assim à trombose; de modo oposto, nos *stents* convencionais é freqüente a endotelização completa a partir do primeiro mês. Em estudos necroscópicos, são relatadas, também, a ocorrência de células inflamatórias no nível dos *stents* com ambas as formas de eluição (sirolimo e paclitaxel) e a presença residual do polímero como fatores predisponentes de fenômenos trombóticos (Figura 4). Finalmente, admite-se que a interrupção do uso regular do clopidogrel é o fator de maior importância para a trombose dos SEF. Desta forma, esses *stents* não devem ser implantados quando há a possibilidade de algum procedimento (p. ex., cirurgia não cardíaca) que requer a retirada desse medicamento antes de sua data prevista. Hoje, há uma tendência ao uso dessa medicação por períodos mais prolongados, no mínimo por um ano, em pacientes com lesões menos complexas e por períodos mais longos ou até indefinidamente, desde que não haja contra-indicações, naqueles com lesões de grande complexidade e/ou outras situações favorecedoras de trombose.

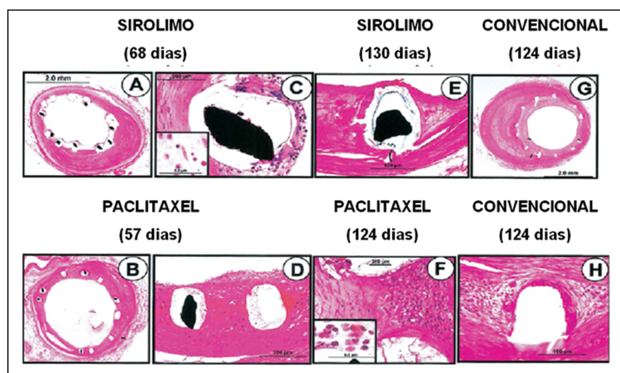


Figura 4. Ao exame de necrópsia,[56] observa-se, aos 130 e 124 dias, respectivamente, a presença de células gigantes e fibrina no *stent* com sirolimo (E) e de grande inflamação, incluindo eosinófilos, no *stent* com paclitaxel (F). Nos stents convencionais (G e H), não há sinais de inflamação e observa-se a camada íntima completa, recobrindo toda a extensão interna dos *stents*.
Figura adaptada com permissão da Dra. Renu Virmani.

3. Anatômicos: lesões coronárias complexas, denominadas na língua inglesa de lesões *off-label,* não recomendadas pelas diversas sociedades nacionais e internacionais, incluindo a SBHCI e órgãos regulatórios como o Federal Drug Administration (FDA). As lesões ou situações *off-label* seriam aquelas cujas características estão ligadas a resultados clínicos adversos, que foram obtidos apenas em registros, ou seja, nos procedimentos realizados na prática clínica diária (mundo real), não havendo evidências científicas bem fundamentadas para que os resultados sejam previsíveis (Figura 5). Por outro lado, as lesões ou situações enquadradas nas recomendações das diversas sociedades e órgãos citados, e chamadas na língua inglesa de *on-label* (Figura 6), foram indicadas para o uso do *stent* farmacológico pelas evidências favoráveis em estudos randomizados e metanálises, levando a resultados previsíveis.

Assim, as indicações dos *stents* farmacológicos[60] seguem as orientações expostas a seguir.

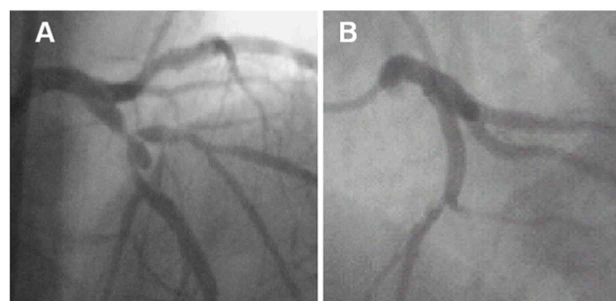


Figura 5. A: observa-se lesão obstrutiva complexa, típica, denominada *off-label*, comprometendo as artérias coronárias DA e primeiro ramo diagonal – lesão de bifurcação verdadeira. B: um ano após o tratamento dessa lesão (com dois stents farmacológicos com paclitaxel e utilizando-se a técnica de *crushing* com *kissing-balloon* final), confirma-se trombose tardia.[38]

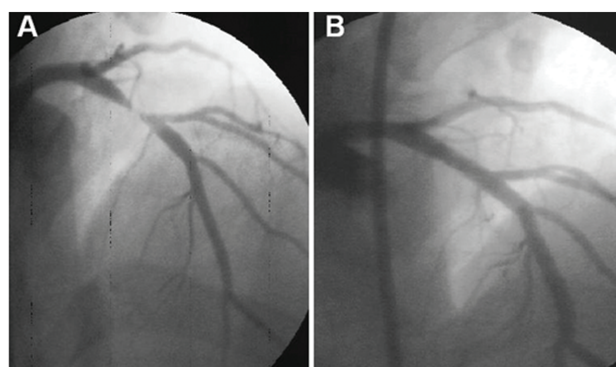


Figura 6. A: nota-se uma lesão bastante obstrutiva, focal, concêntrica e sem cálcio (baixa complexidade), denominada *on-label*, no terço proximal da DA. B: reestudo 24 meses após o procedimento, pelo retorno de angina (progressão da doença na artéria coronária circunflexa e reestenose de *stent* convencional posicionado no terço médio da artéria coronária direita), evidenciando a manutenção do resultado inicial do *stent* farmacológico com sirolimo na DA.[38]

Off-label:

- múltiplas lesões e múltiplos vasos;
- lesões de bifurcação;
- vasos finos (diâmetro < 2,5 mm) e lesões longas (> 28 mm);
- reestenose intra-*stent*;
- doença em tronco principal de coronária esquerda;
- presença de trombo na lesão-alvo;
- infarto agudo do miocárdio;
- lesão em enxerto de veia safena;
- obstrução total do vaso.

On-label:

- lesão focal em vaso nativo sem intervenção prévia;
- paciente com angina estável ou instável, sem trombo sobre a lesão-alvo;
- vasos com diâmetro ≥ 2,5 mm;
- lesões que não ultrapassam 28 mm em sua extensão.

Considerações

Não há dúvidas de que hoje o tratamento intervencionista percutâneo da doença aterosclerótica obstrutiva coronária é uma realidade, sendo uma alternativa interessante e eficaz, obviamente, sempre quando bem indicado. Entretanto, deve-se minimizar o "ufanismo" natural daqueles que realizam a especialidade e analisar de forma crítica e real tanto seus benefícios quanto suas falhas. Para tanto, deve-se tomar como base os estudos mais relevantes, como os randomizados ou as metanálises e as diretrizes, considerando-se de forma primordial a singularidade de cada paciente. Mesmo assim, nem sempre a decisão é fácil; é freqüente a confusão entre as principais indicações para a utilização do *stent* farmacológico, acarretando seu emprego em situações não favoráveis, como lesões longas (28 mm de comprimento) situadas em vasos finos (2,5 mm de diâmetro), lesões complexas etc., que também são caracterizadas como lesões *off-label*, principalmente em pacientes diabéticos que, com freqüência, têm estas características anatômicas das lesões e são mais predispostas à trombose tardia.[71]

Para se ter uma idéia dessa situação confusa, há manuscritos bem recentes de autores e revistas de primeira linha com resultados totalmente conflitantes, ora positivos, ora negativos, sobre a utilização do *stent* farmacológico para tratar as lesões ou situações denominadas *off-label*.[72-75]

A bem da verdade, existem problemas com as ICP como opção para tratamento da DAC em lesões com determinadas características, subgrupos peculiares de pacientes e algumas situações clínicas, que exigem resoluções especiais. Portanto, no momento atual, a sua indicação deve ser essencialmente criteriosa.

É provável que se obtenha uma evolução mais satisfatória desses dispositivos num futuro próximo com o entendimento mais profundo da patogênese da aterosclerose e o desenvolvimento de terapias emergentes, como a transferência gênica e a administração de doadores de óxido nítrico.

Por outro lado, tudo leva a crer que a aplicabilidade das ICP e a intervenção percutânea crescerão de forma progressiva, e sua evolução estará diretamente relacionada ao desenvolvimento tecnológico e científico que está por vir.

No caso dos *stents* farmacológicos, em especial, provavelmente eles e seus polímeros serão bioabsorbíveis, reconstruindo o endotélio em curto espaço de tempo em vez de impedir a proliferação celular e, destarte, não darão tempo para a migração celular proveniente de novas matrizes da camada média do vaso para a camada íntima, evitando portanto a reestenose. Ao mesmo tempo, a reconstrução mais precoce do endotélio evitará a trombose tardia e a necessidade do uso prolongado do clopidogrel.

Sendo assim, pode-se supor um futuro aprimoramento das ICP, com o aparecimento de novos dispositivos, proporcionando um tratamento mais efetivo e com menos "aspectos indesejáveis em alguns subgrupos" do que os utilizados nos moldes atuais.

Tratamento cirúrgico

A revascularização direta cirúrgica do miocárdio foi utilizada intensamente no tratamento da insuficiência coronária a partir de 1968,[76] por meio do pioneirismo da Cleveland Clinic com Favaloro e Sones, e desde então exaustivamente analisada quanto a sua efetividade em estudos longitudinais de instituições isoladas, estudos multicêntricos, multicêntricos randomizados duplo e triplo cegos.

Talvez nenhum outro procedimento cirúrgico tenha sido tão investigado quanto à sua eficácia, efetividade e impacto nos custos da saúde.

Estes estudos cotejaram o tratamento clínico convencional da época com as intervenções cirúrgicas e foram conduzidos por pesquisadores independentes e sem conflitos de interesse, cardiologistas clínicos na imensa maioria das vezes.

A excelente metanálise de Yusuf[13] sintetiza com bastante autoridade as evidências destes numerosos estudos.

Ficou demonstrado o benefício da cirurgia em relação ao tratamento médico em determinadas apresentações das afecções coronárias, tais como lesões de tronco de coronária esquerda, lesões bi ou triarteriais com envolvimento proximal da DA, função ventricular esquerda deprimida com demonstração de isquemia e isquemia refratária sem resposta à medicação clínica otimizada.

A partir da década de 1980, uma outra possibilidade de tratamento invasivo da DAC foi oferecida aos pa-

cientes por meio dos trabalhos de Gruntzig.[77] Inicialmente, a proposta era de indicação somente para os pacientes uniarteriais, mas logo se verificou a possibilidade de oferecê-la a situações de maior extensão das coronariopatias.

Com a verificação de reestenoses precoces e oclusões agudas durante o procedimento, a técnica evoluiu rapidamente para a aplicação de moldes de sustentação com bons resultados imediatos – *stents* –, passando então para uma aplicação crescente e vertiginosa.

A partir de 1998, nos Estados Unidos, as angioplastias ultrapassaram o número de procedimentos cirúrgicos.[78] O volume de cirurgias que alcançavam 1.000 procedimentos por milhão de habitantes e cerca de 500 por milhão de habitantes no continente europeu ocidental não só se estabilizou como houve redução média de 20% nos dois continentes.[79]

No Brasil, o número de revascularizações cirúrgicas do miocárdio envolvendo pacientes do SUS e da rede privada é pouco inferior a 200 procedimentos por milhão de pacientes, o que significa que para determinadas camadas da população não há nem mesmo a possibilidade da detecção da doença coronária.

Ocorreu no decorrer da última década uma mudança significativa dos pacientes que se apresentam para o tratamento cirúrgico, merecendo citação: mais pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, mais disfunções ventriculares, maior número de idosos e pacientes do sexo feminino, mais diabéticos, mais reoperações e pacientes que necessitam de procedimentos associados tais como correção de valvopatias, aneurismas da aorta e remodelação ventricular, entre outros.

Apesar do acertado ajuste nas indicações da operação selecionando pacientes que realmente necessitam da revascularização, a mortalidade cirúrgica manteve-se estável, sendo aceitáveis mortalidades de 1% a 3%, variando desde menos de 1% até 27% conforme vários indicadores de risco.

Há alguns modelos de avaliação preoperativa de risco, entre eles Parsonnet, Parsonnet atualizado, Ontário, Cleveland Clinic, entre outros, mas sem dúvida o mais validado é o EuroSCORE por pontuação ou personalizado: EuroSCORE logístico.[80]

Em programas simples de computador e de uso em consultório, pode-se, por exemplo, dizer que um paciente do sexo masculino de 65 anos com arteriopatia periférica e função ventricular moderadamente comprometida (FE entre 30 e 40 %) tem risco operatório individualizado de 2,5%.

Por outro lado, uma paciente de 69 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica, cirurgia cardíaca prévia, insuficiência renal crônica, angina instável e função ventricular entre 30% e 40% de FE tem risco muito alto de 25,1%.

Este modelo de avaliação pré-operatória, que é o mais utilizado, tem tido validação por instituições isoladas e sociedades internacionais, permitindo julgamento clínico de maior objetividade na seleção do procedimento a ser adotado para aquele determinado paciente.[81,82]

Este cálculo, cumpre ressaltar, não é aplicável para cirurgias não cardíacas.

No cálculo do EuroSCORE logístico entram como fatores de pontuação para serem utilizados em regressão logística: sexo feminino (0,3304652), idade (0,0666354), doença pulmonar obstrutiva crônica (0,4931341), arteriopatia periférica (0,6558917), isquemia cerebral prévia (0,841626), cirurgia cardíaca prévia (1,002625), creatinina acima de 2,0 mg% (0,6521653) mau débito cardíaco (0,9058132), infarto recente do miocárdio (0,5460218), disfunção ventricular – FE < 0,30 (1,094443), emergência (0,7127953), angina instável (0,5677075). Os números entre parênteses são os coeficientes β.

Quanto aos resultados tardios, a cirurgia direta das coronárias tem sedimentação de conceitos construídos por meio de quase 40 anos de história. Ao longo deste período podemos dar destaque para os seguintes tópicos: a excelência da utilização da ATI para tratar a DA,[83-85] o benefício mais amistoso da revascularização sem circulação extracorpórea, assim como diminuição da morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes com comorbidades importantes,[86-88] as indicações absolutas em pacientes com lesão de tronco da coronária esquerda, em pacientes com importante disfunção ventricular, as lesões ostiais da DA, diabéticos, pacientes com oclusões e importante área isquêmica associada a sintomatologia refratária à terapêutica clínica otimizada.

Não há evidência comprovada de que outros enxertos arteriais repitam os excelentes resultados da ATI para a DA.

Há, outrossim, esperanças de que uma manipulação cirúrgica especial na retirada da veia safena pela técnica *No Touch* possa representar um passo significativo para melhorar os resultados tardios deste enxerto.[89]

Constituem indicação de tratamento cirúrgico classe I e nível de evidência A para os *guidelines* da American Heart Association e do American College of Cardiology em insuficiência coronária crônica: lesão significante de tronco de coronária esquerda, lesão tronco equivalente (origem DA e circunflexa), lesão de três vasos com FE < 0,50, lesão de dois vasos com DA proximal e função ventricular < 50%, lesão de um ou dois vasos, um deles DA proximal com extensa área isquêmica demonstrável angina incapacitante com anatomia imprópria para angioplastia.

Algumas limitações do tratamento cirúrgico, porém, merecem ser lembradas, como maior invasividade, impossibilidade de realização de enxertos por más condições do leito arterial coronário, ocorrência de maiores complicações em certos subgrupos de paciente e presença de comorbidades que contra-indiquem o ato cirúrgico.

Em relação ao tratamento alternativo pela angioplastia na lesão de tronco da coronária não protegido,

os *guidelines* consideram como classe III, havendo indicação de revascularização cirúrgica direta em quase todos os pacientes.[78,90]

Um capítulo especial é o dos assintomáticos ou com angina leve, para os quais há indicações cirúrgicas classe I com nível de evidência A nas lesões significativas do tronco da coronária esquerda, nas lesões significativas tronco equivalente ou ainda nos triarteriais com função ventricular deprimida, desde que seja detectada isquemia.

Lesões ateromatosas significativas em enxertos antigos da veia safena devem ser tratadas com remoção, desde que a área em risco seja de importância, uma vez que se deve considerar o risco da ateroembolização espontânea ou induzida pela angioplastia, mesmo utilizando-se os filtros distais protetores.

Estes conceitos sedimentados por um período longo de observação passaram a ser contestados com a evolução do tratamento percutâneo e o aparecimento dos SEF, trazendo dúvidas ao clínico na seleção do procedimento.

Os resultados entusiasmantes iniciais com os *stents* farmacológicos não se confirmaram num período mais longo de observação por vários motivos já extensamente debatidos, dentre os quais: a superestimação do benefício da diminuição da reestenose, a subestimação do risco da trombose, a confusão entre eficácia e efetividade e a transposição para o mundo real de trabalhos randomizados prospectivos em populações altamente selecionadas, que em média representam cerca de 5% do mundo real (*off-label use*). Cumpre ressaltar ainda que a quase totalidade destas avaliações comparativas tem seguimento ainda curto e não consideram como ECAM a preservação da função ventricular.

Em seguimentos de até 5 anos, instituições que sugeriam resultados semelhantes entre angioplastia e cirurgia no que diz respeito à mortalidade e eventos maiores aos 8 anos de seguimento conseguiram demonstrar diferenças entre eles.[91,92]

Não há evidências na atualidade em termos de sobrevivência, que os *stents* com fármacos sejam melhores do que os não recobertos em termos de mortalidade e eventos adversos maiores, mas tão somente no que diz respeito à reestenose.[93-95]

Outro aspecto conceitual de fundamental importância para o cardiologista realizar a seleção do procedimento é que no procedimento cirúrgico a revascularização é distal à região da estenose, não agredindo a placa, respeitando a prevalência proximal das ateromatoses coronárias. Este conceito é de tanta importância que mereceu destaque no *New England* por meio dos cardiologistas da Mayo Clinic Gersh e Frye.[96]

Deve-se considerar ainda a indiscutível resposta inflamatória induzida pelo *stent*, que sustenta toda a investigação que tenta bloqueá-la por meio de fármacos. Esta arterite induzida pode determinar estreitamento coronário em túnel e disfunção endotelial.[97]

Trabalho recente de Borges analisando um grupo de pacientes do estudo "MASS", que foram avaliados de forma objetiva por cinecoronariografia aos 5 anos, sugere maior progressão da doença arterial coronária no grupo com *stent*, quando comparado ao tratamento médico ou cirúrgico.[98]

A reação inflamatória coronária faz supor ainda que na necessidade de conversão do procedimento percutâneo para o cirúrgico os resultados poderão não ser os mesmos.[99]

No presente momento, há evidências de que em situações graves e de real risco o tratamento cirúrgico é superior ao percutâneo, conforme demonstram vários estudos dos quais merecem destaque o registro de Nova York, os dados da Cleveland Clinic, entre outros.[14,100-105]

Ainda na situação atual, o cardiologista deve pesar o desconforto do uso de fármacos antiplaquetários por tempo até agora ainda indeterminado, no que diz respeito ao risco de sua interrupção por necessidade ou não aderência, assim como os aspectos econômicos e ainda a qualidade de vida ao longo do acompanhamento.[106-108]

Na realidade, o grande atributo do procedimento percutâneo é sua menor invasividade, mas como argumenta Califf (chefe da Cardiologia Intervencionista da Duke University) em excelente editorial, a história completa deve ser contada ao paciente, com vantagens, desvantagens e resultados a longo prazo, sendo necessária a apresentação dos fatos provados até hoje, sem o que pode se caracterizar má prática do exercício profissional.

Finalmente antevemos, com a divulgação dos resultados do estudo COURAGE, uma colocação dos fatos nos devidos lugares, abalando a postura de considerar estenose coronária como sinônimo de isquemia (reflexo óculo-estenótico). Apesar das críticas que se possa fazer a este estudo de prática espartana como menor aderência e não considerar pacientes com disfunção ventricular ele seguramente reservará para o tratamento cirúrgico pacientes que realmente necessitam de alívio de isquemias importantes ou disfunção ventricular, sendo estes os que mais se beneficiam da revascularização para alterar a história natural.

Com os indiscutíveis progressos ocorridos nas três opções básicas terapêuticas, o momento atual é o da sabedoria na seleção dos procedimentos para aquele determinado paciente, mais do que aplicar recomendações dos consensos que são quase sempre incompletas, por analisarem doenças e não pacientes.

Resumo

Considerando-se os avanços da terapêutica clínica, intervencionista percutânea e cirúrgica da doença arterial coronária, torna-se bastante oportuna uma análise crítica do manuseio considerado ótimo das coronariopatias, em particular da angina estável crônica.

O tratamento efetivo da doença aterosclerótica coronária deve abranger dois aspectos fundamentais:

- a terapia das lesões estenosantes (doença focal) responsáveis pelas síndromes isquêmicas, sintomáticas ou silentes;
- a terapia da doença difusa ainda não manifesta por meio de alterações isquêmicas, mas que oculta placas vulneráveis no presente ou no futuro.

As metas e as limitações das opções terapêuticas são abordadas sob a ótica de especialistas em diferentes áreas do tratamento, assumindo-se como metas principais a redução dos sintomas e a prevenção do infarto miocárdio e de morte.

O tratamento clínico atual, quando feito de forma agressiva, é capaz de atingir todas as metas terapêuticas, de prevenir a progressão e até levar à regressão da doença. Ao longo de décadas, confirmou-se o aumento da sobrevida com o uso de determinados fármacos, que devem ser empregados de forma rotineira, sempre que possível, e com o controle agressivo dos fatores de risco, bem como a importância das intervenções sobre o estilo de vida. Entretanto, o tratamento clínico não tem sido tão eficiente no alívio dos sintomas como o tratamento invasivo, nem no aumento da sobrevida em pacientes de maior risco.

O tratamento intervencionista percutâneo, embora tenha como grande vantagem a sua menor invasividade no alívio da isquemia, não tem se mostrado superior ao tratamento cirúrgico no que diz respeito à mortalidade e à incidência de eventos cardiovasculares maiores. O desenvolvimento de *stents* com eluição de fármacos permitiu redução significativa da reestenose e da necessidade de nova intervenção no vaso-alvo, quando comparados aos *stents* convencionais. Por outro lado, o maior conhecimento sobre os *stents* farmacológicos permitiu indicações mais precisas para evitar o fenômeno da trombose tardia relacionado a eles e, consequentemente, o aprimoramento das recomendações para os *stents* convencionais. Existem algumas limitações, porém, no emprego do tratamento intervencionista em lesões com determinadas características, subgrupos peculiares de pacientes e algumas situações clínicas que exigem resoluções especiais.

Com a experiência acumulada, o tratamento cirúrgico foi selecionado para pacientes que realmente necessitam de revascularização, delimitando-se também suas restrições. Nos últimos 40 anos, esta opção terapêutica destacou-se como a de eleição para o manuseio de pacientes de maior risco, com alívio de isquemias severas, melhora da função ventricular e aumento da sobrevida. Dentre outras recomendações, comprovaram-se indicações absolutas em pacientes com lesões do tronco da coronária esquerda, disfunção ventricular importante, lesões ostiais da DA, diabete melito, obstruções totais e importante área isquêmica associada a sintomatologia refratária à terapêutica clínica otimizada.

Na prática clínica, entretanto, há várias condições que demandam associações das três opções terapêuticas, sendo de capital importância o tratamento agressivo dos fatores de risco, ou melhor, do tratamento clínico otimizado, qualquer que seja o manuseio escolhido, visando-se a alteração da história natural da doença arterial coronária, dentro das limitações ainda inerentes às diversas formas de tratamento.

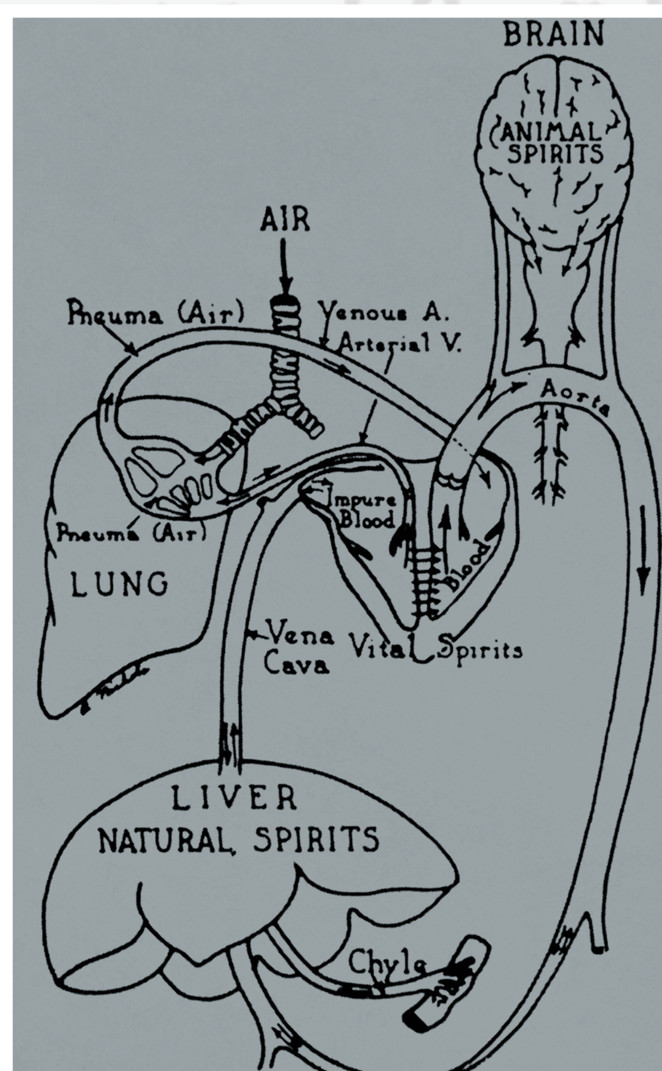
Bibliografia

1. Rocha VZ, Libby P. Biologia vascular da aterosclerose e complicações agudas do ateroma. In: Nobre F, Serrano Jr. Tratado de cardiologia SOCESP. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2005. p.541-54.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316:1371-5.
3. Stone PH, Coskun A, Kinlay S, et al. Effect of the shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow- up study. Circulation 2003; 108; 438-44.
4. Nissen SE, Tuzcu E M, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071-80.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295:1556-65.
6. Lee TH, Morrow DA. Guidelines. Chronic stable angina. In: Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2008. p.1405-17.
7. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Pratical Guidelines, 2002 (www.acc.org).
8. Guimarães JI, César LAM. Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre doença coronariana crônica - Angina estável. Arq Bras Cardiol 2004; 83: 6-43.

9. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). J Am Coll Cardiol 2004; 44: 766-74.
10. Eleven - year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. N Engl J Med 1984; 311: 1333-9.
11. Eighteen - year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Circulation 1992; 86: 121-30.
12. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503-16.
13. Yussef S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft on survival: overview of 10 year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft trialists collaboration. Lancet 1994; 344: 563-70.
14. Hueb WA, Soares PR, Oliveira S, et al. Five year follow-up of the medicine, angioplasty or surgery study (MASS) a prospective randomised trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. Circulation 1999; 100: 107-17.
15. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. JAMA 2004; 291: 1864-70.
16. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, et al. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. Ann Intern Med 1994; 120: 559-66.
17. Rathore SS, Chen J, Wang Y, et al. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. JAMA 2001; 286: 2849-56.
18. Krumholz HM. Clinical decision-making in cardiology. In: Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2008. p.41-8.
19. Pearson TA, McBride PE, Miller NH, et al. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 8. Organization of preventive cardiology service. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1039-47.
20. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007; 88 (supl 1); 2-19.
21. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
22. Larosa JC, Grundy SM, Waters D, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-35.
23. Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual dose sinvastatin for secondary prevention after myocardial infarction – the IDEAL study: A randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437-45.
24. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Agressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin vs Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 70-6.
25. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 489-95.
26. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994; 331: 496-501.
27. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty of the left anterior descending coronary artery. N Engl J Med 1997; 336: 817-22.
28. Aoki J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Comparison of three-year outcomes after coronary stenting versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary disease, including involvement of the left anterior descending coronary artery proximally (a subanalysis of the arterial revascularization therapies study trial). Am J Cardiol 2004; 94(5): 627-31.
29. http://www.sbhci.org.br
30. Ministério da Saúde. Informações em saúde: assistência à saúde. [acesso em 2004 dezembro 17]. Disponível em http://www.datasus.gov.br
31. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 575-81.
32. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346(23): 1772-80.
33. Teirstein PS. A chicken in every pot and a drug-eluting stent in every lesion. Circulation 2004; 109: 1906-10.
34. Regar E, Serruys PW. The Ravel trial. Zero percent restenosis: a cardiologists dream comes true! Rev Esp Cardiol 2002; 55(5): 459-62.
35. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the 'real world': the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Circulation 2004; 109: 190-5.
36. Daemen J, Ong A, Stefanini G, et al. Three-year clinical follow-up of the unrestricted use of the sirolimus-eluting stent compared to the use of a standard bare metal stent as part of the rapamycin-eluting-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. Am J Cardiol 2006; 98: 895-901.
37. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC, et al. Arterial revascularisation terapies study part II – Sirolimus stent for the treatment of the patients with multivessel de novo coronary artery lesions. EuroInterv 2006; 1: 147-56.
38. Serruys PW, Daemen J, Morice MC, et al. Three-year follow-up of the ARTS II – sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronay artery disease. EuroInterv 2007; 3: 450-9.
39. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. Circulation. 2005; 112: 2175-83.
40. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 946-53.
41. http://www.diabetes.org/home.jsp
42. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. Vascular effects of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in diabetic patients. Three-dimensional ultrasound results of the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2172-9.
43. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 2007; 49(6): 643-56.
44. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 58: 178-85.
45. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2149-56.

46. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. Ann Surg 1990; 212: 378-86.
47. Pimentel Filho WA, Correia MB, Bocchi EA, et al. Intervenção percutânea em enxertos de veia safena. Rev Bras Cardiol Invas 2003; 11: 1-12.
48. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Are we making progress with percutaneous saphenous vein graft treatment? A comparison of 1990 to 1994 and 1995 to 1998 results. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 150-4.
49. Savage MP, Douglas Jr. JS, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. N Engl J Med 1997; 337: 740-7.
50. Peykar S, Angiolillo DJ, Bass TA, et al. Saphenous vein graft disease. Minerva Cardioangiol 2004; 52: 379-90.
51. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. FilterWire EX Randomized Evaluation Investigators. Circulation 2003; 108: 548-53.
52. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. Am J Cardiol 2006; 97(1): 34-7.
53. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. J Invasive Cardiol 2004; 16: 230-3.
54. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 261-7.
55. King III SB, Smith Jr SC, Hirshfeld Jr JW, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2008; 117: 261-95.
56. I Diretriz de intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos de diagnóstico em cardiologia intervencionista. No prelo das revistas: Arquivos Brasileiros de Cardiologia e Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva.
57. Klein LW, Weintraub WS, Agarwal JB, et al. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. Am J Cardiol 1986; 58: 42-6.
58. King SB 3rd. Is surgery preferred for the diabetic with multivessel disease? Circulation 2005; 112(10): 1500-7.
59. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med 2008; 358: 331-41.
60. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents. Circulation 2004; 110(4): 374-9.
61. Dangas G, Ellis SG, Shlofmitz R, et al. For the TAXUS-IV Investigators. Outcomes of paclitaxeleluting stent implantation in patients with stenosis of the left anterior descending coronary artery. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1186-92.
62. Pimentel Filho WA, Bocchi EA, Correia MB, et al. Lesão no segmento proximal da artéria coronária descendente anterior: resultados entre o tratamento cirúrgico (mamária) e o percutâneo (stent com fármaco). Rev Bras Cardiol Invas 2007; 15: 370-7.
63. Guardado JH, Moreno R, Costa J, et al. Revascularização da descendente anterior proximal com stents revestidos por fármacos. Arq Bras Cardiol 2007; 88(2): 159-66.
64. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, et al. Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients from the prospectivemulticenter German Cypher Stent Registry. Clin Res Cardiol 2007; 96: 279-84.
65. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent. Should we be cautious? Circulation 2004; 109: 701-5.
66. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. A metaanalysis of first generation drug eluting stent programs. Presented at Hotline Session I, World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, September 2–5, 2006. abstract.
67. Stone GH, Moses JH, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stent. N Engl J Med 2007; 356: 998-1008.
68. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14-trials comparing sirolimus-eluting study with bare-metal stens. N Engl J Med 2007; 356: 1030-9.
69. Daemen J, Wenaweser P,Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet 2007; 369: 667-78.
70. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions on behalf of the Academic Research Consortium. Circulation 2007; 115: 2344-51.
71. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation 2007; 115; 1051-8.
72. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-Label use of drug-eluting stents. JAMA 2007; 297: 2001-9.
73. Cosgrave J, Aranzulla TC, Qasim A, et al. Long-term outcomes following sirolimus-Eluting Stent implantation for off label indications. Circulation 2007; 116: II_704.
74. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. N Engl J Med 2008; 358: 342-52.
75. Roy P, Buch AN, Javaid A, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2008; 101: 293-9.
76. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe coronary occlusion. Ann Thorac Surg 1968; 5: 334-9.
77. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenoses: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301: 61-8.
78. Ferguson TB. CABG is superior to PCI for multivessel and left main stem disease. Ann Thorac Surg 2006; 82:1966-75.
79. Mack M, Brown PP, Kugelmass AD, et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148.396 surgical and percutaneous procedures. Ann Thorac Surg 2004; 77: 761-8.
80. Roques F, Michel P, Goldstone AR, et al. The logistic EuroScore. Eur Heart J 2003; 24(9): 882-3.
81. Nashef SA, Roques F, Hammil BG, et al. Validation of European System of Cardiac Operative Risk in North American cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22(1): 101-5.
82. Sergeant P, de Worm E, Meyns B. Single center, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(6): 1176-82.
83. Lytle BW, Loop FG, Cosgrove DMN, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass graft. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89(2): 248-58.
84. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery on 10 year survival and other cardiac events. N Eng J Med 1986; 314(1): 1-6.
85. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg 2004; 78(6): 2005-14.
86. Buffolo E, Andrade JCS, Branco JNR, et al. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61: 63-6.

87. Buffolo E, Summo H, Aguiar LF, et al. Myocardial revascularization in patients 70 years of age and older without the use of extra-corporeal circulation. The Am J of Ger Cardiol1997; 6: 1-3.
88. Buffolo E, Branco JNR, Gerola LR, et al. Off-pump myocardial revascularization: critical analysis of 23 years experience in 3866 patients. Ann Thorac Surg 2006; 81: 85-9.
89. Domingos SR Souza, Johanson B, Leif Bojo, et al. Haversting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG, provides long-tern graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomised longitudinal trial. The J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 373-8.
90. Eagle K, Guyton RA, Davidoff R, et al. Coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. ACC/AHA Pocket Guidelines, 2001.
91. Serruys PW, ONG ATL, Van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 575-81.
92. Van Domburg RT, Takkenberg JJ, Noordzij LJ, et al. Late outcome after stenting or coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel disease: a single center match- propensity controlled cohort study. Ann Thorac Surg 2005; 79: 1563-9.
93. Babapulle MN, Laurence J, Beslile P, et al. A hierarchial Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug eluting stents. Lancet 2004; 365: 583-91.
94. Nordmann AJ, Briel M, Heine C. Safety of drug- eluting stents inseghts from a meta- analysis. World Congress Cardiologt, Barcelona-Spain, 2006.
95. Kartritsis DG, Ionnidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 2005; 111: 2906-12.
96. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization. Things may not be as they seem. N Engl J Med 2005; 352: 2235-7.
97. Gomes Wj, Giannotti Fº O, Paez R. Coronary artery and myocardial inflammatory reaction by intracoronary stent. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1528-30.
98. Borges JC. Progressão da aterosclerose coronária avaliada pela coronariografia em portadores de doença multiarterial submetidos a tratamento clinico, cirúrgico ou angioplastia. Tese Doutoramento, USP-2007.
99. Rao C, Stanbridge RL, Chrkwe J, et al. Does previous percutaneous stenting compromise long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery?" Ann. horac Surg. 008; 85: 501-50
100. Hannan EL, Racz MJ, Gary W, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft versus stent implantation. N Engl J Med 2005; 352: 2174-83.
101. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analyses of long- term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation 2004; 109: 2290-5.
102. Boodhwani M, Rubens FD, Selke FW, et al. Mortality and myocardial infarction following surgical versus percutaneous revascularization of isolated left anterior descending artery disease: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 65-70.
103. Tung R, Kaul S, Diamond GA, et al. Narrative review drug-eluting stent for the management of restenosis: a critical aappraisal of the evidence. Ann Int Med 2006; 144: 913-9.
104. Guyton RA. Coronary artery bypass is superior to drug eluting stents in multivessel coronary artery disease. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1949-57.
105. Yang JH, Hyeon CG, Cho SJ, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. Ann Thorac Surg 2008; 85: 65-70.
106. Wirmani R, Farb A, Guaglium G, et al. Drug eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. Coron Artery Dis 2004; 15: 313-8.
107. Farb A, Boan AB. Stent thrombosis redux - The FDA perspective. N Engl Med 2007; 356(10): 985-7.
108. Takiuti ME, Hueb W, Hiscolk SB, et al. Qualidade de vida após revascularização cirúrgica do miocárdio, angioplastia ou tratamento clínico. Arq Bras Cardiol 2007; 88(5): 537-44.



O conceito de Galeno do sistema circulatório.
Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 9

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Editores Setoriais
Marcus Vinicius Simões
João Manoel Rossi Neto

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome que representa a via final comum de muitas doenças, tem caráter progressivo e, apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, apresenta ainda altas taxas de morbidade e mortalidade.

A IC continua sendo uma epidemia no Brasil e no mundo. No Brasil, os dados sugerem queda no número de internações por IC com aumento na mortalidade global e acima dos 65 anos. Para o futuro, representa um cenário sombrio devido à crescente sobrevida dos brasileiros, com aumento da nossa população idosa, projetando um problema de saúde pública sem precedentes, não sendo um problema apenas dos países industrializados ou desenvolvidos. Por este motivo, a prevenção da IC é uma necessidade de saúde pública com implicações nacionais e globais.

Por outro lado, a síndrome clínica da IC representa um somatório de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si. O maior entendimento da fisiopatologia da IC permitiu que novas modalidades de tratamento fossem testadas, incluindo biologia molecular e terapia gênica, e a perspectiva da terapia celular.

Nos capítulos que se seguem, o leitor terá uma visão ampla, detalhada e atualizada dos principais tópicos da IC, e entre os múltiplos aspectos abordados constam os conceitos fisiopatológicos da IC em que participam não apenas fatores de lesão miocárdica e sobrecarga hemodinâmica, mas, fundamentalmente, a ativação neuroumoral crônica e a síndrome de inflamação sistêmica. Tais conhecimentos levaram diretamente aos grandes avanços da terapia farmacológica da IC, atualmente baseada em medicamentos antagonistas da atividade neuroumoral (inibidores da enzima de conversão da angiotensina e β-bloqueadores).

Um dos aspectos mais valiosos é a possibilidade da categorização dos pacientes quanto ao grau de incapacidade causada pelo problema cardiovascular (classificação funcional da NYHA) e quanto ao estadiamento da progressão da doença (estágios A, B, C e D). Estes aspectos são importantes para o correto tratamento da IC.

No caso da IC aguda descompensada, a fisiopatologia não está totalmente esclarecida, além de não existirem muitos estudos randomizados, o que leva à falta de padronização na abordagem terapêutica, bem como à parcial aderência ao tratamento, o que contribui significativamente para as reinternações.

A IC com função sistólica preservada (ou, mais recentemente, IC com fração de ejeção normal) está em destaque. É uma síndrome clínica freqüente, tanto nos pacientes internados como nos ambulatoriais, acometendo principalmente os idosos, hipertensos e mulheres, porém persiste com incertezas na nomenclatura, no diagnóstico e no tratamento.

São analisadas ainda as alternativas cirúrgicas para o tratamento da IC. Os procedimentos são analisados sob o ponto de vista das bases fisiopatológicas, dos seus

benefícios e das limitações. A terapia de ressincronização cardíaca passa definitivamente a fazer parte do arsenal terapêutico.

Em pacientes com IC final, o transplante cardíaco continua sendo a única opção que comprovadamente diminui a mortalidade em pacientes selecionados, pois além de alterar a história natural e reduzir a mortalidade, propicia aos pacientes uma melhora marcante na qualidade de vida, com redução ou desaparecimento da dispnéia e retorno às suas atividades habituais.

Por fim, são também apresentadas as evidências do impacto favorável da abordagem multidisciplinar do paciente com IC, incorporando-se medidas educativas e fisioterápicas, apoio psicológico e reabilitação cardiovascular. Essas medidas, aliadas à equipe cardiológica com formação especializada no contexto, constituem a base das clínicas de IC, cuja criação em centros cardiológicos de referência tem sido amplamente estimulada.

Esperamos fornecer uma base alternativa de conhecimento para a implementação, sedimentação e divulgação da melhor prática médica disponível atualmente para o diagnóstico e tratamento da IC.

João Manoel Rossi Neto
Marcus Vinicius Simões
Editores Setoriais

Capítulo 1

A Insuficiência Cardíaca no Brasil e no Mundo e Avaliação de sua Influência Socioeconômica

Rogério Bicudo Ramos
José Fabri Jr.
Antonio de Padua Mansur

Pontos-chave

- A IC é considerada a via final comum da maioria das doenças cardiovasculares, podendo representar seqüela evolutiva.
- Nos últimos cinqüenta anos ocorreu uma mudança do perfil causal da IC por causa dos avanços da cardiologia e das mudanças do estilo de vida.
- Metade dos pacientes internados apresenta IC sistólica; igual número apresenta IC com fração de ejeção ventricular normal.
- A IC é, principalmente, uma doença de idosos. Tanto a incidência como a prevalência da IC aumentam exponencialmente com o aumento da idade.
- A IC é considerada a condição clínica mais dispendiosa da atualidade, e as hospitalizações representam cerca de 60% do total de seus custos.
- A média de permanência hospitalar dos pacientes internados por IC no Brasil não teve alteração significativa entre 1992 e 2003, permanecendo entre seis e sete dias.
- Em países industrializados, o custo da IC representa 1% a 2% de todo o orçamento alocado para o sistema de saúde, e é um problema sério tanto para o sistema privado como para o sistema público de financiamento.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde definiu a insuficiência cardíaca (IC) como uma das prioridades entre as enfermidades crônicas que necessitam de estratégia especial de prevenção primária e tratamento em todo o mundo.

A IC é uma condição clínica associada a piora da capacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes. Apesar de todos os avanços terapêuticos, o prognóstico dessa síndrome é ruim, com média de sobrevida após a instalação dos sintomas de somente 1,7 ano em homens, e 3,2 anos em mulheres.[1] A terapêutica da IC tem por objetivo melhora dos sintomas, redução da mortalidade, diminuição dos custos hospitalares e prevenção de readmissões.[2]

A IC é considerada a via final comum da maioria das doenças cardiovasculares, podendo representar seqüela evolutiva. A situação atual é um paradoxo: se, por um lado, a mortalidade por muitas doenças cardiovasculares vem diminuindo, por causa dos recentes avanços no tratamento e na prevenção, com diminuição de morte prematura, por outro, as pessoas tratadas com sucesso, embora apresentem melhor qualidade de vida, não atingem a cura e desenvolvem IC, levando, conseqüentemente, a aumento na incidência e nas internações hospitalares, determinando maior taxa de morbidade, de mortalidade e maior custo do tratamento.

Nos últimos cinqüenta anos ocorreu uma mudança do perfil causal da IC por causa dos avanços da cardiologia e das mudanças do estilo de vida. Na década de 1950, as causas não-isquêmicas eram as mais freqüentes, com destaque para hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca valvar e doença de Chagas. A melhora das condições socioeconômicas, o tratamento da hipertensão e as medidas para prevenção da febre reumática reduziram de forma significativas a incidência da IC por essas causas durante as últimas décadas.[3] Atualmente, a industrialização e a urbanização, apesar de melhorarem o nível socioeconômico, trouxeram mudanças no estilo de vida relativas a dieta alimentar (aumento de calorias, sal e gordura), aumento do hábito de fumar, falta de exercícios físicos e estresse, predispondo as pessoas ao desenvolvimento da síndrome metabólica completa ou de seus componentes (obesidade, dislipidemia, hiper-

tensão arterial, resistência a insulina e diabete).[4] A conseqüência natural é o aumento da freqüência da aterosclerose, definida como doença do endotélio das artérias, configurando-se como a doença arterial coronária responsável por aproximadamente dois terços dos pacientes com IC com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.[5] Os casos remanescentes têm cardiomiopatia não-isquêmica que pode ter causa identificável (p. ex., hipertensão, doença valvar, etilismo, doença tireoideana, ou miocardite), ou pode ter causa desconhecida (p. ex., cardiomiopatia dilatada idiopática). No Brasil, a doença de Chagas e a doença reumática ainda são causas freqüentes de IC.

Metade dos pacientes internados apresenta IC sistólica; igual número apresenta IC com fração de ejeção ventricular normal. A mortalidade intra-hospitalar é elevada, cerca de 4% em grande número de estudos, e é mais elevada nos hospitais terciários, atingindo de 10% a 16%.[2]

A complexidade causal da IC transforma essa síndrome clínica em doença não-homogênea, e provavelmente a incidência e a mortalidade diferem entre suas múltiplas causas.[6] O controle dos fatores de risco da IC inclui a prevenção e o tratamento precoce das diferentes doenças cardiovasculares que podem levar a IC, bem como o controle de todos os fatores de risco dessas doenças. Portanto, a estratégia de prevenção primária é mais ampla e complexa do que nas demais doenças. Nem todos os pacientes têm diagnóstico precoce da doença cardiovascular precursora ou da IC, e os que possuem muitas vezes não têm condições econômicas e culturais para receber e manter pelo tempo necessário os medicamentos, os cuidados e os demais recursos terapêuticos adequados.

Prevalência

Aproximadamente 23 milhões de pessoas da população mundial são portadoras de IC. A prevalência da IC nos países desenvolvidos, como Estados Unidos, França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha e Reino Unido é estimada em 1% a 2% da população.[7]

Nos Estados Unidos, aproximadamente cinco milhões de indivíduos têm IC e estima-se que exista igual número de pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomáticos. Atualmente, essa é a doença cardiovascular que mais cresce naquele país.[4]

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos envolvendo a prevalência de IC. Mas, segundo o DATASUS, do Ministério da Saúde, pode-se estimar que cerca de 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC.[8]

Incidência

Aproximadamente dois milhões de casos novos de insuficiência cardíaca são diagnosticados no mundo

Tabela I. Prevalência estimada da doença cardiovascular (DCV) na população dos Estados Unidos no ano de 2001. Indivíduos com múltiplas doenças cardiovasculares são contados para cada condição que se aplica

DCV	64.400.000
Hipertensão	50.000.000
DAC	13.200.000
Infarto agudo do miocárdio (IAM)	7.800.000
Angina de peito	6.800.000
Acidente vascular cerebral (AVC)	4.800.000
Insuficiência cardíaca (IC)	5.000.000
Doenças cardíacas congênitas	1.000.000
Fibrilação atrial	2.200.000

Adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

Tabela II. Incidência e recorrência de DCV nos Estados Unidos no ano de 2001

Infarto agudo do miocárdio	1.200.000
Primeiro evento	700.000
Evento recorrente	500.000
Acidente vascular cerebral	700.000
Primeiro evento	500.000
Evento recorrente	200.000
Insuficiência cardíaca	550.000
Primeiro evento	550.000

Adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

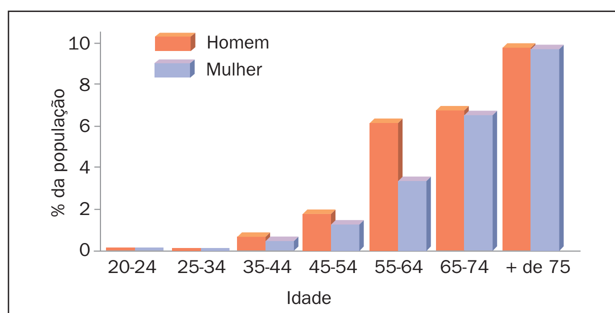


Figura 1. Prevalência da insuficiência cardíaca por idade e sexo nos EUA.
Fonte: American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2004 Update. Dallas, Texas, 2003.

por ano. Em contraste com outras doenças cardíacas, que vêm apresentando declínio nas últimas décadas, a incidência da IC está estável ou aumentando na maioria dos países.[4]

Nos Estados Unidos, cerca de quinhentos mil casos novos de IC são diagnosticados ao ano,[3] com incidência de aproximadamente dez em cada mil pessoas da população com mais de 65 anos de idade.[6] Algumas evidências mostram que nos últimos cinqüenta anos a incidência de IC permanece inalterada entre os homens, mas apresenta declínio de 31% a 40% entre as mulheres.[3]

No Brasil, não existem dados epidemiológicos que permitam definir a incidência de insuficiência cardíaca na população.

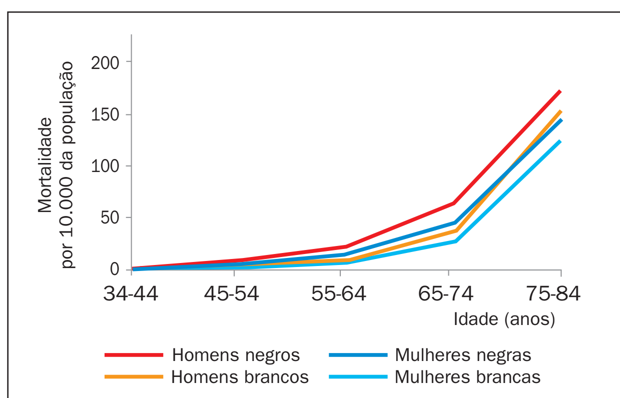


Figura 2. Taxa de mortalidade para insuficiência cardíaca por idade, raça e sexo, EUA, 2002. Nesse ano, a mortalidade por insuficiência cardíaca aumentou exponencialmente com a idade e foi mais elevada entre homens do que em mulheres, e mais elevada em negros do que em brancos para todas as idades.
Fonte: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

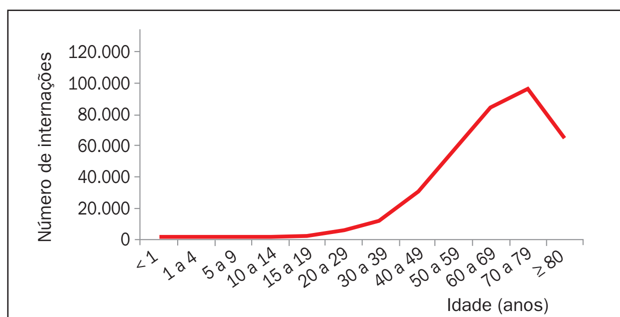


Figura 3. Número de internações por faixa etária devidas à IC no Brasil em 2003, segundo dados do SUS (Sistema Único de Saúde).

Influência da idade

A IC é, principalmente, uma doença de idosos. Tanto a incidência como a prevalência da IC aumentam exponencialmente com o aumento da idade. A taxa de prevalência, que é cerca de 1% com a idade de cinqüenta anos, chega de 6% a 10% nas pessoas >65 anos.[9] A incidência aumenta de 4% no homem e 3% na mulher de 55 a 64 anos de idade, para 50% no homem e 85% na mulher de 85 a 94 anos de idade.[10]

A IC não é apenas uma doença comum na população mais idosa; é também a mais grave. Menos de 30% de pessoas idosas sobrevivem seis anos após sua primeira hospitalização por IC. A Figura 2 mostra a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca em relação a idade, sexo e etnia.

Os idosos são mais predispostos a desenvolver IC como resultado das mudanças do sistema cardiovascular relacionadas à idade e a alta prevalência e evolução natural de outras doenças cardiovasculares, como doença arterial coronária, hipertensão arterial sistêmica e doença cardíaca valvar. A maior parte dos pacientes que necessitam de internação com IC descompensada é composta por idosos (Figura 3).

A fisiopatologia fundamental da IC é similar nos pacientes jovens e idosos, porém os indivíduos idosos estão mais propensos a desenvolver IC com função sistólica ventricular esquerda preservada. Essa síndrome, referida como IC diastólica, representa >50% de todos os casos de IC em adultos com mais de 65 anos.[11]

O Brasil tem o envelhecimento populacional mais rápido do mundo e as projeções indicam que, em 2025, teremos a sexta maior população de idosos: aproximadamente trinta milhões de pessoas (15% da população total).[8] O aumento do número de idosos deve resultar na multiplicação dos casos de IC, particularmente IC com função sistólica preservada.[12]

O envelhecimento global da população perpetuará a epidemia da IC no próximo século, mesmo com o impacto do desenvolvimento científico do tratamento e conseqüente aumento da sobrevida.

Internações

A IC é considerada a condição clínica mais dispendiosa da atualidade, e as hospitalizações representam cerca de 60% do total de seus custos.

Nos Estados Unidos, a IC é responsável por cerca de 6,5 milhões dias de internação em hospital/ano.[9] Ela representa pelo menos 20% de todas as hospitalizações de todas as pessoas com >65 anos. Na última década, a taxa de hospitalização por IC aumentou cerca de 159%.[6]

Durante os últimos dez anos, o número anual de hospitalizações nos Estados Unidos aumentou, aproximadamente, de 550 mil para aproximadamente 900 mil por IC como diagnóstico primário, e de 1,7 para 2,6

milhões por IC como um diagnóstico primário ou secundário.[9] Os pacientes mais idosos (com mais de 65 anos) são os que apresentam maior número de internações e é o grupo que demonstra crescimento contínuo desde 1971-2002 (Figura 4).

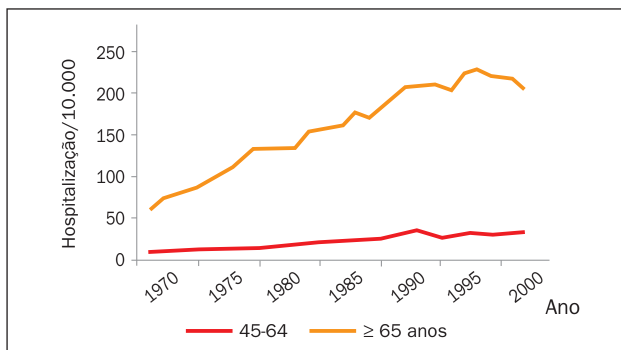


Figura 4. Taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca nos EUA, nos grupos de idade de 45 a 64 anos e 65 anos entre 1971 e 2002, evolução da taxa de hospitalização por IC dos indivíduos ≥ 65 e entre 45 a 64 entre 1971 e 2002. Verifica-se que no grupo mais idoso os valores são maiores e demonstram crescimento contínuo.
Fonte: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

No Brasil, o registro de internações do SUS, do Ministério da Saúde, representa um dos principais recursos para a obtenção de dados epidemiológicos populacionais para IC, mas com algumas limitações:

- avaliação apenas dos pacientes internados atendidos pelo sistema público de saúde;
- desconsideração dos pacientes do setor privado e dos que estão em regime de tratamento ambulatorial;
- avaliação do número de internações e de óbitos dos pacientes internados apresenta interferência do número constante de leitos insuficientes para atender a demanda;
- dificuldades de diagnóstico e codificação;
- problemas culturais regionais.

Segundo dados do DATASUS, no ano de 2003 foram realizadas 356.785 internações por IC de um total de 1.228.909 internações por doenças do aparelho circulatório. A IC representa cerca de um terço (29,03%) das internações do SUS por doenças do aparelho circulatório, e é a principal causa de internação dos pacientes > 60 anos (Tabela III).[13]

No Brasil, os pacientes mais idosos (> 65 anos) são os que apresentam maior número de internações; esse

Tabela III. Principais causas de internação por faixa etária - SUS/CID 10. Brasil, 1998

Principais causas		
0 a 14 anos	**15 a 59 anos**	**≥ 60 anos**
Pneumonia Asma	Parto normal Complicações da gravidez e do parto normal	Insuficiência cardíaca Bronquite/enfisema pulmonar
Infecções intestinais	Pneumonia	Pneumonia
Diarréia e gastroenterite	Esquizofrenia e transtornos esquizóides e delirantes	Diabete melito
Fratura de ossos	Insuficiência cardíaca	Derrame/isquemia cerebral
Prematuridade natal	Asma	Hipertensão arterial
Bronquite e bronqueolite aguda	Fratura de ossos	Asma

Fonte: A saúde no Brasil: estatísticas essenciais 1990-2000/Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

grupo, porém, apresenta número estável e com discreto declínio entre 1992-2003 (Figura 5). Diferentemente do que é verificado nos Estados Unidos em relação à taxa de hospitalização, que apresenta crescimento contínuo conforme a Figura 4. Essa observação é preocupante, pois pode revelar um despreparo do sistema de saúde do Brasil para atendimento e tratamento dos pacientes com IC.

O número de internações por IC no Brasil é elevado em relação ao número total de internações por

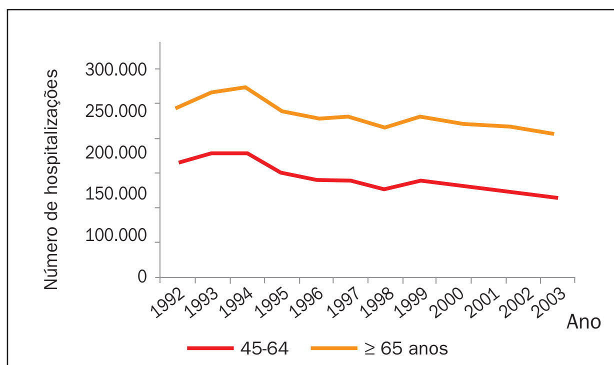


Figura 5. Número de hospitalizações realizadas pelo SUS no Brasil entre 1992 e 2003 devidas à IC nas faixas etárias de 45 a 64 anos e 65 anos, segundo o DATASUS.

doenças cardiovasculares. Entretanto, não se verifica elevação no número de internações por IC nos últimos onze anos, conforme mostra a Figura 6.

A tendência ao número constante de internações por IC está provavelmente associada à limitação no número total de leitos de internação do SUS disponíveis nos últimos onze anos (Figura 7).

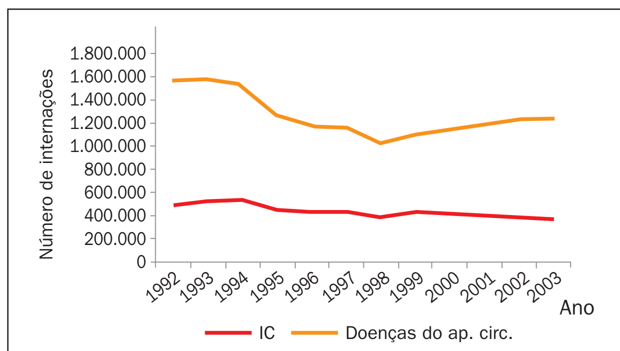


Figura 6. Relação entre doenças do aparelho circulatório e de insuficiência cardíaca (IC) e o número de internações realizadas pelo SUS no Brasil entre 1992 e 2003, segundo o DATASUS.

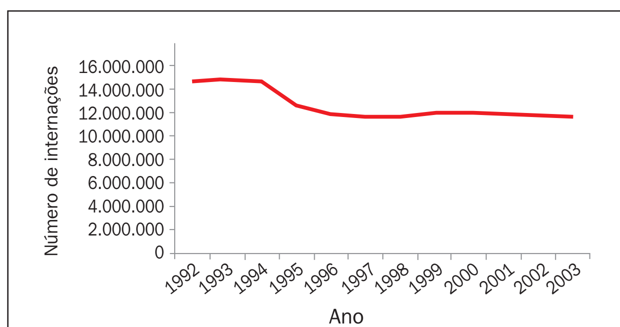


Figura 7. Número total de internações realizadas pelo SUS no Brasil entre 1992 e 2003, segundo o DATASUS.

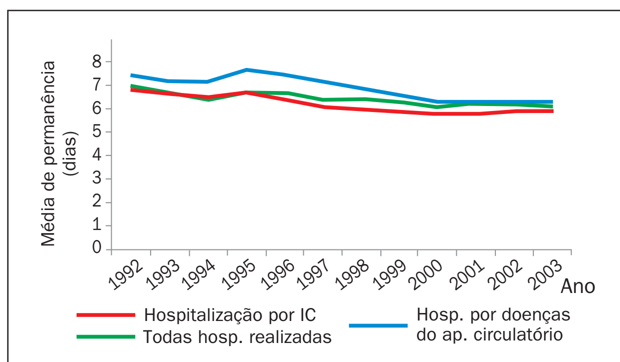


Figura 8. Curva da média de permanência hospitalar dos pacientes internados por insuficiência cardíaca (IC), doenças do aparelho circulatório e todas as demais internações realizadas pelo SUS no Brasil, de 1992 a 2003, segundo o DATASUS.

Os pacientes são internados em sua maioria durante a fase de descompensação em classe funcional III e IV,[12] o que geralmente marca a necessidade de reinternação hospitalar freqüente: 20% dos pacientes serão reinternados em trinta dias e 50%, nos próximos seis meses. A mortalidade total depois da alta é de 11,6% até trinta dias, 33,1% em até doze meses, e 50% em até cinco anos.[2]

A média de permanência hospitalar dos pacientes internados por IC no Brasil não teve alteração significativa entre 1992 e 2003, permanecendo entre seis e sete dias (Figura 8).

Existem poucos estudos brasileiros de avaliação da IC durante a internação hospitalar em centros terciários. O estudo EPICA-Niterói[12] comparou o perfil dos pacientes com IC dos hospitais terciários públicos e privados, e descreveu o fator socioeconômico como crucial na evolução da doença. O abandono do tratamento é a principal causa de descompensação no serviço público SUS e a baixa renda familiar é um fator preditivo de reinternação. As diferenças encontradas foram de uma década na média de idade dos pacientes do serviço público e privado (61 ± 11,3 *versus* 72 ± 12,7 anos), predomínio de negros no sistema público (65%), não-negros na rede privada (80%), baixa escolaridade (56% de analfabetos) e baixa renda (57% têm renda de até um salário mínimo) na população do setor público. A taxa de analfabetismo do serviço privado também não foi desprezível, chegando a 11% dos pacientes; a renda, porém, foi bem mais alta, atingindo > 6 salários mínimos em 58% dos pacientes do serviço privado. A mortalidade do serviço público, após ajuste por idade, mostrou-se maior que a do serviço privado. A taxa de mortalidade ajustada por idade do serviço público foi de 5,23, maior que a do serviço privado, que foi de 2,94. A etiologia isquêmica foi a mais prevalente em ambos os serviços, ultrapassando 60% dos pacientes.[12]

O tratamento dos pacientes com IC internados é de alta complexidade, trata-se em sua maioria de idosos com alto grau de dependência e fragilidade, instáveis clinicamente, que com freqüência necessitam de cuidados de emergência e internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Normalmente apresentam infecção como fator de descompensação e várias comorbidades, como diabete melito, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, insuficiência vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras. A adequação do tratamento inclui o envolvimento de familiares, trabalho de equipe multidisciplinar, várias especialidades médicas e amplo arsenal terapêutico medicamentoso e de equipamentos. Esse cenário leva a uma alta taxa de mortalidade durante a internação, alto custo, sendo esperado elevado índice de reinternação após a alta hospitalar.[14]

Estudo realizado na Unidade de Emergência do serviço do Hospital da Santa Casa de São Paulo, insti-

tuição de nível terciário, demonstrou que em julho de 1993 a março de 1994, 599 pacientes com mais de 65 anos foram hospitalizados, com uma média de 73,3 anos; a razão primária de internação foi: pneumonia (14,4%), doença cerebrovascular (11,5%) e IC congestiva (8,2%), com evolução de 160 mortes (26,7%) durante a internação. Essa população acumulava vários fatores de risco e insuficiência em vários sistemas.[15]

Segundo estatísticas americanas, o departamento de emergência do hospital representa a porta de entrada para a internação da maioria dos pacientes que desenvolvem descompensação aguda da IC. Desses atendimentos, 20% são casos novos de IC, porém, cerca de 80% dos casos são recorrências de descompensação cardíaca. Aproximadamente 90% dos casos de IC do departamento de emergência resultam em hospitalização. A média de duração da permanência no departamento de emergência por IC nos Estados Unidos é de aproximadamente cinco horas. A unidade de terapia intensiva é necessária para aproximadamente 20% dos pacientes admitidos no hospital, com uma média de 2,7 dias. Dois terços dos custos hospitalares são decorrentes do tratamento em terapia intensiva.[2]

No Brasil é, provavelmente, maior o tempo de permanência dos pacientes com IC nos departamentos de emergência, refletindo deficiência no número de leitos de internação em unidade de terapia intensiva, leitos de enfermaria e a quase inexistência de cuidados hospitalares domiciliares.

Muitos estudos têm demonstrado que centros especializados no tratamento da IC são superiores e mostram melhor relação custo/benefício na comparação com o tratamento usual. O tratamento da IC por equipe multidisciplinar é capaz de promover educação intensiva da família e do paciente e de vários cuidados especiais. Um estudo da clínica de ICC do Instituto do Coração (InCor) mostrou que a introdução de um programa clínico de tratamento da ICC reduziu o número de hospitalizações em 38%, o número de dias de hospitalização em 71%, e a necessidade de cuidados de emergência em 27%.[16]

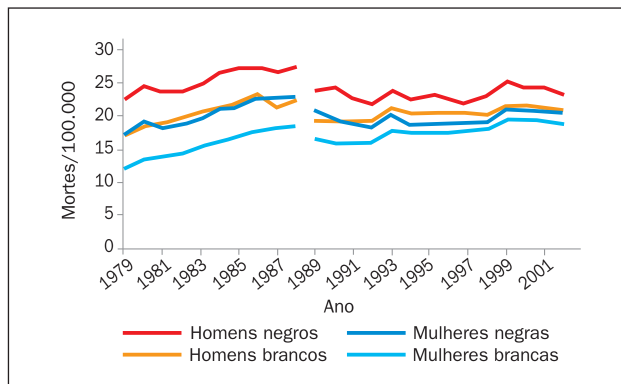


Figura 9. Taxa de mortalidade por idade ajustada para insuficiência cardíaca, entre 1979 e 2001, nos EUA, considerando raça e sexo.

Nota: A quebra da continuidade das linhas foi intencional, para assinalar uma discrepância oriunda da adoção de uma nova instrução de codificação de causa da morte nos certificados de óbito a partir de 1989. Fonte: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

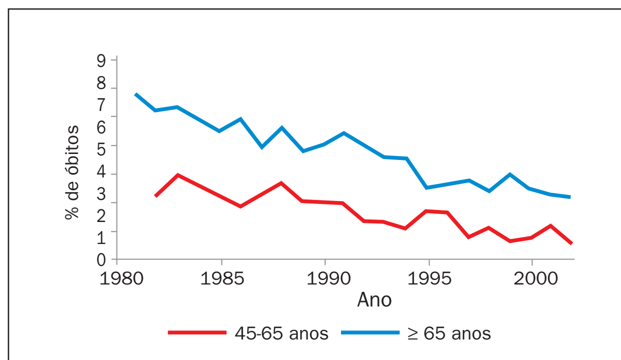


Figura 10. A porcentagem de óbitos durante a internação por insuficiência cardíaca apresenta diminuição durante o período de 1981 a 2002, tanto para os indivíduos com idade entre 45 e 64 anos como para os com ≥ 65 anos.

Fonte: National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular Lung and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

Mortalidade

Nos Estados Unidos, cerca de trezentos mil pacientes morrem de IC como causa primária ou causa contribuinte por ano, e o número de mortes tem aumentado continuamente.[9] A mortalidade apresentou aumento até 1987, e atualmente mantém-se estável em nível elevado (Figura 9), apesar dos avanços no tratamento com diminuição na taxa de mortes por internação, que, atualmente, encontra-se em torno de 4% (Figura 10).

No Brasil ocorreram 25.684 óbitos em 2003, de um total de 356.785 mil internações.[13] A taxa de mortalidade anual dos pacientes internados oscila em torno de 6% a 7% para pacientes não-selecionados, e de 30% a 40% para enfermos da classe funcional (CF) IV da New York Heart Association (NYHA), adequadamente tratados.[8]

A taxa de mortalidade global por IC, dos pacientes internados pelo SUS no Brasil, aumentou entre 1992 e 2003. Ela é mais intensa no grupo > 65 anos, quando comparado com o grupo entre 45 e 64 anos (Figura 12), ao contrário do observado nos Estados Unidos, onde houve diminuição da mortalidade nos dois grupos etários (Figura 10).

No Brasil, o número de mortes de pacientes internados tem se mantido estável entre 1992 a 2003, prova-

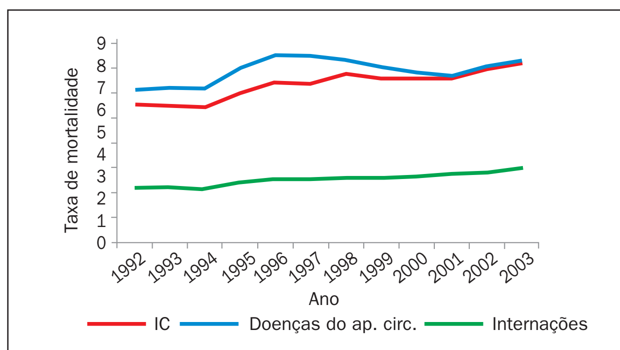


Figura 11. Comparação entre as taxas de mortalidade nas internações pelo SUS, no Brasil, entre 1992 e 2003. Relação entre a taxa de mortalidade de todas as internações, taxa de mortalidade devida a doenças do aparelho circulatório e taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca (IC).

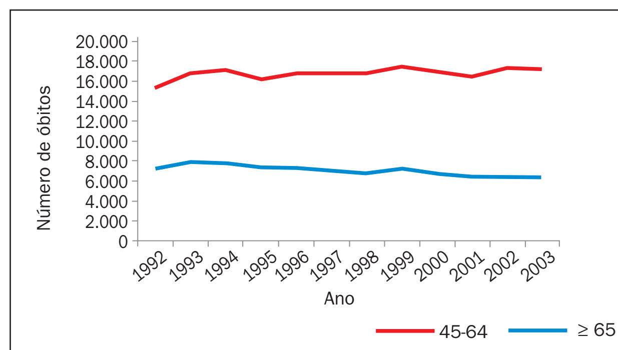


Figura 13. Curva da evolução do número de óbitos nas internações ocorridas por IC no Brasil, de 1992 a 2003, segundo o DATASUS.

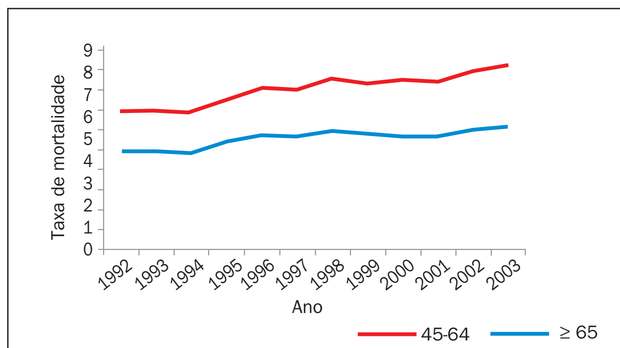


Figura 12. Taxa de mortalidade entre os pacientes internados no SUS, nas faixas etárias de 45 a 64 anos e 65 anos ou mais, devida à IC no Brasil, entre 1992 a 2003, segundo o DATASUS.

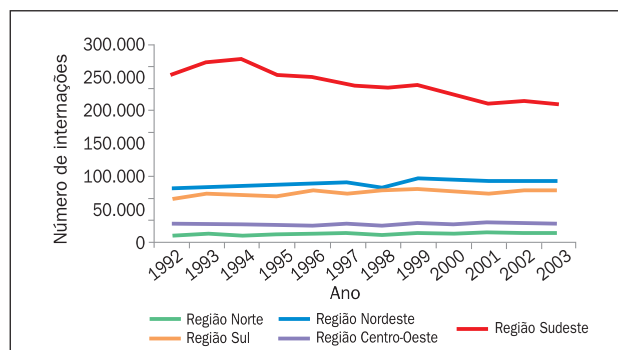


Figura 14. Número de internações devidas à insuficiência cardíaca ocorridas no SUS distribuídas por região geográfica no Brasil, entre 1992 e 2003, segundo o DATASUS.

velmente pela constância de leitos do SUS, que não reflete a evolução da casuística nacional. Nos Estados Unidos, observa-se aumento do número absoluto de óbitos de pacientes internados. A impossibilidade da obtenção de dados a partir do atestado de óbito do DATASUS para IC também dificulta uma melhor caracterização da evolução da mortalidade em nosso país.

Distribuição da IC por região geográfica do Brasil

Quando analisamos as regiões brasileiras, verificamos que os maiores números de internações, óbitos e dias de permanência no hospital por IC, entre 1992 e 2003, são verificados na região Sudeste, conforme pode ser observado nas Figuras 13, 14 e 15.

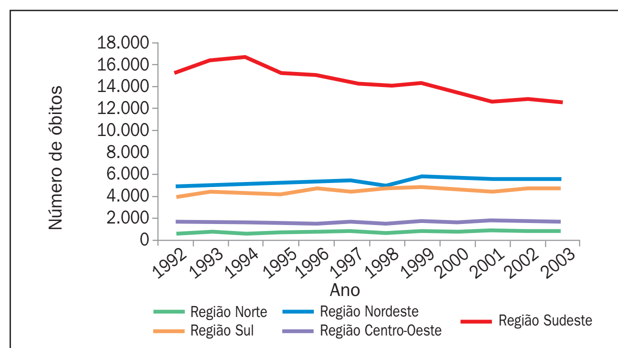


Figura 15. Número de óbitos decorrentes de insuficiência cardíaca dos pacientes internados pelo SUS, entre 1992 e 2003, no Brasil, segundo o DATASUS.

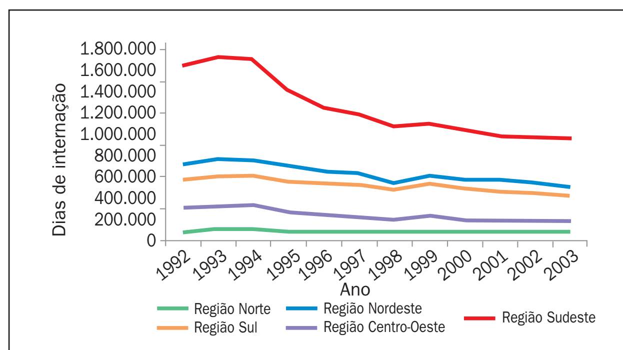


Figura 16. Dias de permanência hospitalar, por região geográfica, dos pacientes internados em razão de insuficiência cardíaca no SUS, no Brasil, entre 1992 e 2003, segundo o DATASUS.

Na região Sudeste, segundo o censo demográfico de 2000, encontra-se 42,64% da população brasileira, 72.412.411 habitantes, sendo 65.549.194 na zona urbana (90,5%) e 6.863.217 na rural (9,5%); em 2003, tivemos nessa região 145.685 internações (40,80%) por IC, com 12.648 óbitos (49,24%) por essa síndrome.[17]

Observa-se diminuição no número de internações por IC, número de óbitos e de dias de permanência na região Sudeste entre 1992 e 2003, enquanto nas demais regiões evidencia-se pouca variação (Figuras 14 a 16).

Custos do tratamento da insuficiência cardíaca

Em países industrializados, o custo da IC representa 1% a 2% de todo o orçamento alocado para o sistema de saúde,[4] e é um problema sério tanto para o sistema privado como para o sistema público de financiamento.

Os custos totais da IC são compostos por custos diretos e indiretos decorrentes de morbidade (perda da capacidade produtiva dos trabalhadores, custo de aposentadorias) e mortalidade (anos produtivos de vida, pensões para os familiares etc.). No relatório anual dos Estados Unidos em 2004,[18] não há estimativa dos gastos com morbidade para IC pela dificuldade e complexidade de cálculo (Tabela IV).

O custo dos cuidados para IC pode ser dividido em três áreas principais:

1) Manutenção dos pacientes estáveis fora do hospital: nesses custos estão incluídos medicações, visitas rotineiras com profissionais médicos ou da área de saúde, como nutricionistas, enfermeiros e outros tipos de cuidados não-médicos.
2) Procedimentos complexos e onerosos, como transplante cardíaco, implantação de cardioversor-desfibrilador implantável, ressincronização com o uso de marca-passo definitivo, dispositivos de assistência circulatória e outros que são usados por uma minoria dos pacientes com IC.
3) Tratamento dos episódios de descompensação dos pacientes com IC inclui custos associados com internação, atendimentos em unidades de emergência, cuidados hospitalares, visitas médicas e exames complementares. Essa área é a responsável pelo maior gasto e oferece grande potencial para redução dos custos.

Os gastos principais do custo direto, em 2004, nos Estados Unidos, ocorreram com os altos custos hospitalares e de atendimento de emergência, que representam um componente desproporcional dos gastos totais, contribuindo com aproximadamente 57,4% dos gastos com IC; os demais gastos incluem, em ordem decrescente de importância, cuidados de enfermagem domiciliar (14,8%), prescrição de drogas (11,4%), cuidados

Tabela IV. Custo das doenças cardiovasculares, pulmonares e hematológicas nos Estados Unidos, em 2004

	Dólares (Bilhões)			
Doença	**Total**	**Direto**	**Morbidade**	**Mortalidade**
Total DCV	368,4	226,7	33,6	108,1
Doenças do coração	238,6	130,6	20,6	87,4
Coronária	133,2	66,3	9,1	57,8
Insuficiência cardíaca	25,8	23,7	*	2,1
AVC	53,6	33,0	6,1	14,5
Doença hipertensiva	55,5	41,5	7,2	6,8
Doença pulmonar selecionada	131,9	75,9	25,9	30,1
DPOC	37,2	20,9	7,4	8,9
Asma	16,1	11,5	2,9	1,7
Doenças hematológicas selecionadas	11,5	8,0	0,7	2,8
Anemias	7,0	5,4	0,6	1,0

*Não tem avaliação estimada. DCV = doença cardiovascular; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.
Adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

de saúde domiciliar (8,8%) e serviços médicos (7,6%) (Tabela V).

Estima-se que nos Estados Unidos são gastos cerca de US$ 5.501 por internação para o diagnóstico de IC, e cerca de US$ 1.742 por mês são necessários para cuidados com o paciente após a alta hospitalar.[6]

No Brasil, são gastos aproximadamente R$ 500 por internação para diagnóstico de IC, apresentando pouca variação no valor da internação no período de 1995 a 2003 (Figura 17).[13] Substanciais esforços têm sido feitos para identificar e tratar os fatores que predizem a recorrência de hospitalizações.[6]

O custo da IC aumenta com a piora da disfunção sistólica e a gravidade da doença. Os custos com pacientes em classe funcional IV chegam a ser de oito a trinta vezes maiores que nos pacientes com classe funcional II.[4]

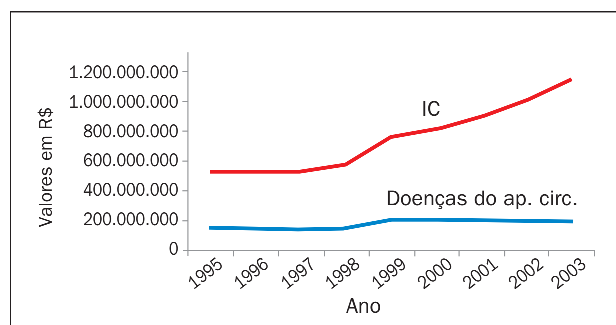


Figura 18. Curva dos gastos realizados com as hospitalizações pelo SUS, no Brasil, de 1995 e 2003, em reais, comparando-se os custos com as internações totais, devidas a doenças do aparelho circulatório e aquelas decorrentes da insuficiência cardíaca, segundo o DATASUS.

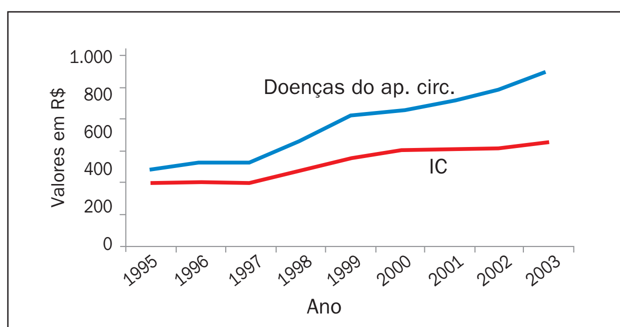


Figura 17. Valor médio das internações realizadas no SUS, no Brasil, devidas à insuficiência cardíaca (IC) e a doenças do aparelho circulatório, entre 1995 e 2003, segundo o DATASUS.

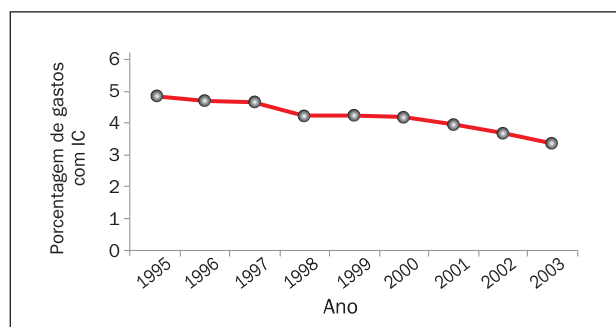


Figura 19. Curva da porcentagem de gastos com internações devidas à IC, dentro do total de gastos com a saúde no Brasil, de 1955 a 2003, segundo o DATASUS.

Tabela V. Custo direto de doenças cardiovasculares, pulmonares e doenças hematológicas nos Estados Unidos, em 2004

	Dólares (Bilhões)					
Doença	**Total**	**Cuidados hospitalares**	**Serviços médicos***	**Prescrição do medicamento**	**Cuidados de saúde domiciliar**	**Cuidados de enfermagem domiciliar**
Total DCV	226,7	101,7	33,4	43,3	10,3	38,1
Doenças do coração	130,6	72,0	17,1	18,3	4,6	18,5
Coronária	66,3	37,0	9,6	8,5	1,4	9,7
Insuficiência cardíaca	23,7	13,6	1,8	2,7	2,1	3,5
AVC	33,0	13,7	2,7	1,1	2,7	12,8
Doença hipertensiva	41,5	5,5	9,6	21,0	1,5	3,8
Doença pulmonar selecionada	75,9	45,0	11,5	12,9	2,6	3,9
DPOC	20,9	8,6	3,8	5,0	0,7	2,8
Asma	11,5	3,6	2,9	5,0	†	†
Doenças hematológicas selecionadas	8,0	4,0	1,8	0,7	0,7	0,8
Anemias	5,4	2,5	1,2	0,5	0,5	0,7

* Médicos, clínicos e outros serviços profissionais; † Não tem avaliação estimada; DCV = doença cardiovascular; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2004 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. May 2004. (www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/04a_chtbk.pdf)

No Brasil, em 2003, as internações por IC custaram aproximadamente R$ 198 milhões, representando 3,37% do total de gastos com as internações.[13]

Segundo dados obtidos pelo DATASUS, observa-se um aumento de gastos por internações com doenças do aparelho circulatório entre 1995 e 2003, porém, não ocorreu aumento de gastos com IC, com custos praticamente estáveis, em torno de R$ 200 milhões (Figura 18).[13]

Verifica-se discreto declínio no percentual do orçamento dedicado a IC entre 1995 (4,86%) e 2003 (3,37%) (Figura 19), em razão do aumento do orçamento geral com manutenção dos valores gastos com IC.

A prevenção da aterosclerose e o bloqueio da ativação neurormonal são pontos importantes do tratamento da IC. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os β-bloqueadores são medicamentos que têm o maior benefício na morbidade e na mortalidade por IC.

A criação de novas formas de tratamento para IC é um desafio atual ao desenvolvimento científico, na expectativa de que seja possível um avanço que beneficie grande número de pessoas com significativa economia de recursos.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é um dos maiores problemas da saúde pública mundial em razão do aumento de prevalência, mortalidade e dos seus altos custos. Sua principal causa é a doença aterosclerótica coronária.

A IC é uma doença de idosos. No Brasil, ela representa a principal causa de internação em pacientes com mais de 60 anos. Existe um envelhecimento global das populações e, em relação ao Brasil, expectativas apontam que o país deverá ocupar, nas próximas duas décadas, a sexta posição entre as populações mais idosas do mundo. Isso significa que provavelmente o número de casos de IC se multiplicará entre nós, podendo chegar a níveis de uma verdadeira epidemia. Os cuidados necessários para o tratamento de pacientes idosos com IC são complexos, contínuos e dispendiosos.

No Brasil existem poucos recursos de informações epidemiológicas a respeito de IC. Não existem informações a respeito da mortalidade. A maior parte das informações existentes é oriunda do DATASUS, advindas de dados de internação. A invariabilidade do número de leitos do SUS afeta diretamente os dados obtidos. Essa falta de dados pode dificultar o planejamento do sistema de saúde para atender as demandas atuais e futuras da população.

A maior parte dos recursos gastos no tratamento da IC, cerca de 60% dos custos diretos, é utilizada para internação, na compensação de pacientes classe III e IV, que freqüentemente são reinternados. A falta de leitos para pacientes idosos com IC pode levar a uma sobrecarga dos serviços de emergência e assistência inadequada. A implementação de centros especializados em IC e estratégias especiais pode apresentar impacto sobre a freqüência de internações.

No Brasil, a maior parte dos pacientes com IC encontra-se na região Sudeste, onde existe maior população, e é nessa região que devem ser feitos maiores investimentos estruturais para prevenção e tratamento da IC.

Bibliografia

1. American Heart Association. **Heart and Stroke Statistical Update**. Dallas, Texas: American Heart Association,1999.
2. Hobbs RE. Management of decompensated heart failure. **Am J Ther** 2004; 11:473-79.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson SD, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. **N Engl J Med** 2002; 347:1397-402.
4. Rossi Neto JM. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 2004; 1:1-10.
5. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. **Circulation** 1998; 97:282-89.
6. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. **N Engl J Med** 2003; 348:2007-18.
7. McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. **Am Heart J** 1999; 138:87-94.
8. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2002; 79.
9. ACC/AHA Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committe to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **J Am Coll Cardiol** 2001; 38:2101-13.
10. Delahaye F, de Gevigney G, Gaillard S, Gheneau E. Epidemiology and economic impact of heart failure in France. **Arch Mal Coeur Vaiss** 1998; 91:1307-14.
11. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. **J Am Geriatr Soc** 1997; 45:968-74.
12. Tavares LR, Victer H, Linhares JM, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói - Projeto EPICA - Niterói. **Arq Bras Cardiol** 2004; 82:121-24.
13. DATASUS. **Morbidade hospitalar do SUS**. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). http://www.datasus.gov.br
14. Barretto AC, Nobre MR, Wajngarten M, Canesin MF, Ballas D, Serro-Azul JB. Heart failure at a tertiary hospital of São Paulo. **Arq Bras Cardiol** 1998; 71:15-20.
15. Martins SJ, Cardenuto SL, Golin V. Mortality risk factors in patients over 65 years of age hospitalized in a São Paulo, Brazil university hospital. **Rev Panam Salud Pública** 1999; 5:386-91.
16. Bocchi EA. Heart failure clinics: the Brazilian experience. **Rev Port Cardiol** 2004; 23:47-55.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, http://www.ibge.gov.br.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. **Morbidity & Mortality**: 2004 Chart Book on Cardiovascular. Lung, and Blood Diseases. May 2004. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/ 04a_chtbk.pdf

Capítulo 2

Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca

Edimar Alcides Bocchi
Silvia Moreira Ayub Ferreira

Pontos-chave

- A síndrome da insuficiência cardíaca é uma desordem progressiva desencadeada a partir de um insulto inicial que acomete o músculo cardíaco com resultante perda de massa muscular ou, alternativamente, prejuízo na habilidade do miocárdio de gerar força e manter sua função contrátil adequada.
- A ativação de mecanismos adaptativos neurormonais na insuficiência cardíaca, que a princípio promove efeito benéfico para a manutenção do débito cardíaco, acaba sendo deletério em longo prazo pela estimulação do remodelamento ventricular, sobrepondo maior deterioração a um coração já debilitado.
- A insuficiência cardíaca pode ser considerada um estado de ativação imune e inflamação persistente expressa pelo aumento dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias.
- O remodelamento ventricular é o processo pelo qual fatores mecânicos, neurormonais e genéticos alteram o tamanho, a forma e a função ventricular. Esse processo adaptativo se inicia como um mecanismo compensatório para manter a força contrátil e preservar o estresse da parede. Entretanto, com a progressão da degeneração miocárdica, este se torna mal-adaptado e contribui para a piora da insuficiência cardíaca.
- A síndrome cardiorrenal é um estado avançado de perda da regulação cardiorrenal que pode se manifestar por um de três padrões que incluem insuficiência cardíaca e concomitante e significativa insuficiência renal (falência cardiorrenal); piora da função renal (durante o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada); e resistência aos diuréticos.
- O remodelamento ventricular que se desenvolve na insuficiência cardíaca se estende para a eletrofisiologia dos cardiomiócitos, com múltiplas alterações fisiopatológicas que influenciam as propriedades eletrofisiológicas do coração.

Introdução

A síndrome clínica da insuficiência cardíaca (IC) representa um somatório de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si. Vários modelos complexos já foram descritos para tentar explicar essa síndrome. Inicialmente, a IC era vista como um problema de excesso de sal e água que provocava anormalidades no fluxo sangüíneo renal, a chamada “síndrome cardiorrenal”.

Em um segundo momento, a partir da observação mais cuidadosa do padrão hemodinâmico, detectou-se que a IC estava associada com redução do débito cardíaco e excessiva vasoconstrição periférica, o que originou o “modelo cardiocirculatório ou hemodinâmico” da IC. Entretanto, nem o modelo cardiorrenal nem o cardiocirculatório explicam a lenta progressão da doença.

Em outra visão, a IC tem sido descrita como uma enfermidade progressiva desencadeada a partir de um insulto inicial que acomete o músculo cardíaco, com resultante perda de massa muscular ou, alternativamente, prejudica a habilidade desse miocárdio de gerar força e manter sua função contrátil adequada (Figura 1).[1,2]

Esse evento deflagrador pode ser clinicamente silencioso e insidioso, como a expressão de uma cardiomiopatia hereditária ou algo mais agudo e fulminante como a perda de grande massa muscular por infarto agudo do miocárdio.[3]

Mesmo após a instalação de disfunção cardíaca, a maioria dos pacientes pode permanecer assintomática

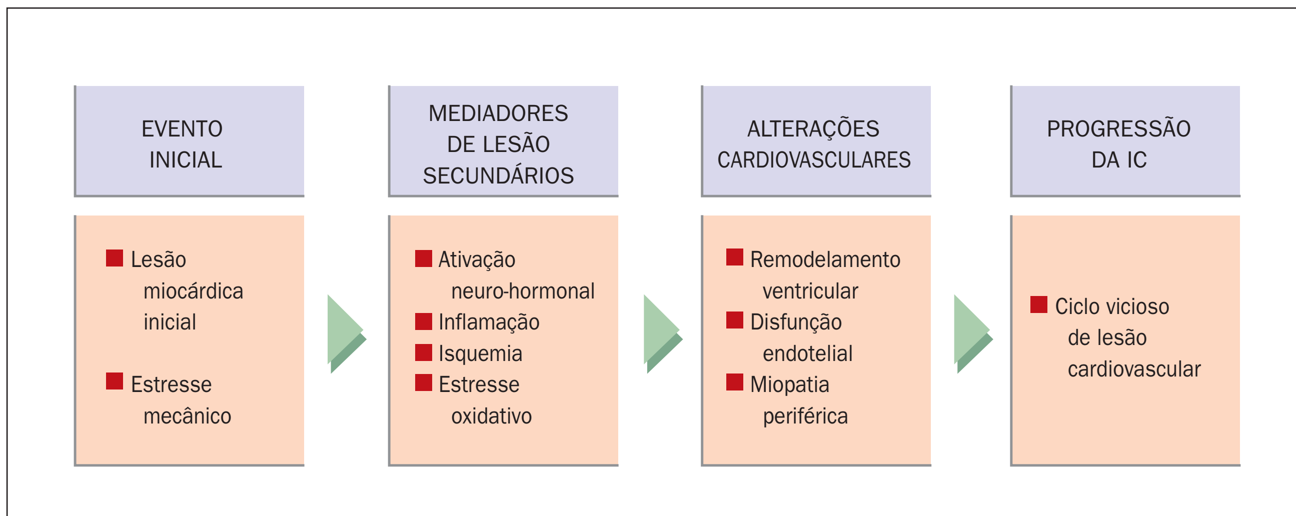


Figura 1. Modelo de progressão da insuficiência cardíaca.

por períodos de tempo variáveis em decorrência da ativação de mecanismos adaptativos neurormonais, dentre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS). Essas adaptações iniciam-se rapidamente, questão de minutos a horas, e são capazes de sustentar ou modular a função ventricular em níveis próximos ao normal.[1]

A longo prazo, outro mecanismo adaptativo é o remodelamento ventricular, em que fatores neurormonais, mecânicos e, possivelmente, genéticos alteram o tamanho, a forma e a função ventricular. Esse remodelamento ventricular, que em princípio é conseqüência da IC, passa, em um segundo momento, a contribuir para a deteriorização da disfunção miocárdica. Quando ocorre a falência dos mecanismos adaptativos, principalmente do remodelamento ventricular, a IC torna-se francamente sintomática.[1]

Recentemente, foi proposto um novo modelo para explicar a progressão da disfunção ventricular, que ocorreria por desbalanço entre a morte celular (por necrose ou apoptose) e a capacidade tecidual de regeneração. Acredita-se que, sob condições de equilíbrio fisiológico, células-tronco presentes no próprio tecido recompõem o tecido apoptótico.[4]

Ativação neurormonal

Na insuficiência cardíaca, independentemente da causa, ocorre queda do volume circulante efetivo que é detectado pelo sistema barorreceptor renal e extra-renal, desencadeando a ativação de potentes vasoconstritores e subseqüente retenção de sódio (Figura 2).[5]

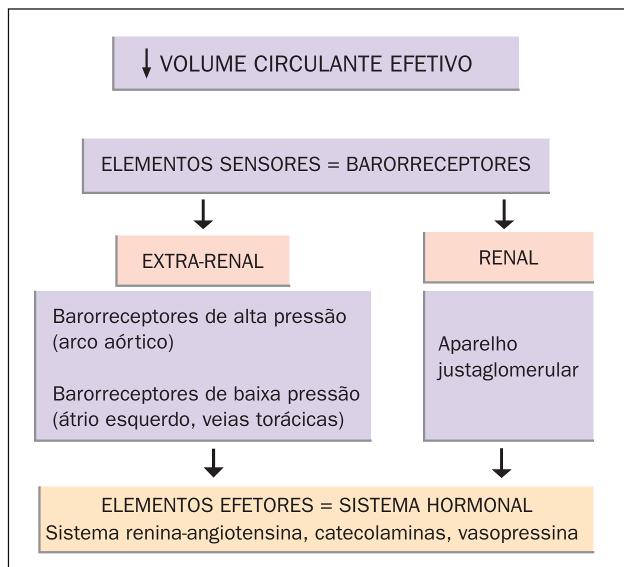


Figura 2. Ativação dos elementos sensores e efetores em resposta à redução do enchimento arterial na insuficiência cardíaca.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O SRAA, em condições normais, tem um importante papel na manutenção da homeostase de sal e água, e, portanto, no controle da pressão arterial e da perfusão tecidual.[6]

Na IC ocorre aumento da produção de renina pelo aparelho justaglomerular renal através de duas vias principais: estimulação dos adrenorreceptores-β_1 do

aparelho justaglomerular, secundário ao aumento da atividade simpática, e ativação dos barorreceptores renais pela queda da pressão hidrostática no glomérulo e na arteríola aferente. Outros mecanismos que interferem no controle da renina são a carga de sódio que chega à mácula densa e a própria retroalimentação negativa proveniente dos níveis de angiotensina II.[6]

A renina atua sobre o angiotensinogênio transformando-o em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA).[6]

A angiotensina II é um peptídeo biologicamente ativo que se liga a dois diferentes receptores: AT1 e AT2, sendo a maior afinidade pelo AT1, que intermedeia as principais ações no coração, nos vasos, nos rins e no cérebro (Figura 3).[6]

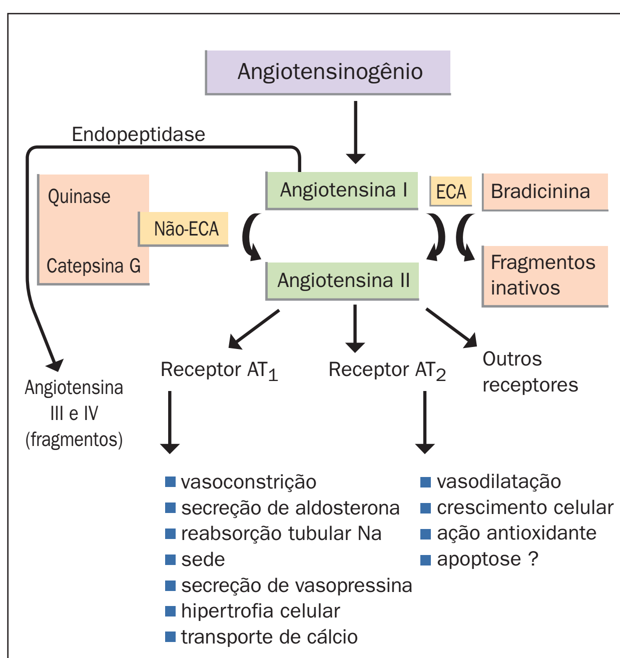


Figura 3. Cascata protéica enzimática do sistema renina-angiotensina-aldosterona, seus componentes e principais funções.
ECA = enzima de conversão da angiotensina.

A ação da angiotensina II sobre os vasos produz potente vasoconstrição e contribui, juntamente com o sistema nervoso simpático, para excessiva elevação da resistência vascular na IC. Ela aumenta, também, a liberação de noradrenalina pelo sistema simpático e estimula a secreção de aldosterona pela glândula supra-renal, conseqüentemente aumentando a reabsorção de sódio no nível de túbulo contornado distal.

Além dessas ações clássicas, já bem conhecidas, que ajudam no controle do equilíbrio homeostático, recentes descobertas têm evidenciado um papel do SRAA no controle do crescimento e remodelação de vários tecidos.[7,8] Não se sabe ao certo se a angiotensina II age como fator de crescimento por si só ou se age como amplificador de outros fatores de crescimento e citocinas.[9]

A angiotensina II é um potente estimulador da fibrogênese, e seu efeito envolve vários mecanismos, destacando-se a morte celular pela vasoconstrição intensa, efeito trófico da angiotensina II nos miócitos e efeito proliferativo sobre os fibroblastos.[10]

A aldosterona também é um importante indutor da fibrose, tanto intersticial como perivascular. Esse estímulo à fibrose tem múltiplas origens ainda não totalmente esclarecidas, em que se destaca o efeito direto no miocárdio e nos fibroblastos, efeito sobre colagenases, hipopotassemia e modulação do efeito da angiotensina II pela elevação dos seus receptores.[8]

A ativação do SRAA na insuficiência cardíaca, que, a princípio, promove efeitos benéficos para a manutenção do débito cardíaco, acaba sendo deletéria a longo prazo pela estimulação do remodelamento ventricular, sobrepondo maior deteriorização a um coração já debilitado.

Sistema nervoso autônomo

Na insuficiência cardíaca ocorre ativação adrenérgica generalizada e retração do sistema parassimpático. A falta de estiramento dos mecanorreceptores situados no arco aórtico, nas artérias carótidas, nas arteríolas aferentes renais e no ventrículo esquerdo por causa da queda da pressão arterial ou do volume sistólico, diminui o influxo inibitório para o sistema nervoso autônomo que ativa vias eferentes simpáticas, promovendo vasoconstrição periférica, aumento da contratilidade cardíaca e taquicardia.[11,12]

O sistema adrenérgico é o integrador da resposta vasoconstritora neurormonal através de ação direta na vasoconstrição periférica com redistribuição do fluxo sangüíneo para áreas nobres, como cérebro e coração, além do efeito de estímulo para a liberação de vasopressina e renina.[11]

Apesar dos efeitos benéficos desses mecanismos para preservar o fluxo sangüíneo para áreas nobres, suas conseqüências são prejudiciais. A vasoconstrição generalizada promove aumento da resistência vascular sistêmica e aumento da pós-carga para o ventrículo esquerdo, sobrecarregando um ventrículo já insuficiente. A hipoperfusão da musculatura esquelética leva ao metabolismo anaeróbico, produção de ácido lático, gerando fraqueza e fadiga. A hipoperfusão esplâncnica promove retenção de nitrogênio e sódio, disfunção hepática e isquemia mesentérica.[12]

A hiperativação simpática promove a diminuição tanto no número como na sensibilidade dos receptores β_1-adrenérgicos miocárdicos, contribuindo à dessensibilização miocárdica ao estímulo adrenérgico.[13]

O aumento das concentrações local e circulante de noradrenalina pode contribuir para a hipertrofia dos

miócitos, diretamente pela estimulação de receptores α e β-adrenérgicos ou secundariamente ativando o SRAA.[14] A noradrenalina é diretamente tóxica para as células miocárdicas, efeito mediado pela sobrecarga de cálcio ou pela indução da apoptose.[15]

Vasopressina arginina

A vasopressina arginina (AVP) é um hormônio pituitário que age na regulação da água livre e osmolaridade plasmática. Em pacientes com IC, o nível desse hormônio é, constantemente, elevado e, apesar da osmolaridade normal ou baixa sentida pelos osmorreceptores centrais, está associado com elevação dos níveis de renina e catecolaminas, que desempenham o papel de estimular a secreção da vasopressina pela neuroipófise.[2] Essa secreção não-osmótica de AVP é desencadeada pelo estímulo dos barorreceptores arteriais que sentem a redução do enchimento do leito arterial na IC.[16]

A vasopressina causa vasoconstrição periférica, retenção de água livre por meio de sua ação nos túbulos coletores renais e, conseqüentemente, hiponatremia dilucional.[2]

Endotelina

Endotelina é um potente peptídeo vasoconstritor liberado pelas células endoteliais. Três subtipos já foram identificados: endotelina-1, endotelina-2 e endotelina-3, todos potentes vasoconstritores.

A angiotensina II, a noradrenalina, a vasopressina arginina e a interleucina-1 estimulam a produção da endotelina, que, por sua vez, ativa receptores de endotelina tipo A, que causam vasoconstrição da musculatura lisa. A endotelina também tem potencial de estimular o crescimento e atuar no remodelamento cardíaco.[2]

Peptídeos natriuréticos

A família dos peptídeos natriuréticos é composta por três peptídeos estruturalmente similares: peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) e o peptídeo natriurético tipo-C.[17]

O ANP é sintetizado nos átrios e liberado em resposta à distensão deles. Em contraste, o BNP é sintetizado primariamente nos ventrículos e secretado em vigência de sobrecargas pressórica ou volumétrica para esses ventrículos. Embora tanto o ANP quanto o BNP se elevem na IC, o BNP se correlaciona melhor com o grau da IC. O peptídeo natriurético tipo-C é, basicamente, um regulador local do tônus vascular.[17]

Nos rins, os peptídeos natriuréticos promovem vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente, e, portanto, aumentam a pressão capilar e a TFG. Eles atuam também nas células mesangiais e aumentam a superfície de filtração. Em nível tubular, esses peptídeos inibem o efeito estimulatório nas bombas de Na^+/H^+ dos túbulos proximais, na bomba de Na^+ no túbulo distal e nos canais de Na^+ nos túbulos coletores.[18]

Os peptídeos natriuréticos inibem, também, a ação vasoconstritora do SNS, SRAA, AVP e endotelina e agem no sistema nervoso central modulando o tônus vasomotor, a sede e a liberação de AVP. Apesar de sua ação vasodilatadora e natriurética, os peptídeos não conseguem se opor efetivamente à vasoconstrição e à retenção hidrossalina da IC.[18]

Em resumo, o papel dos peptídeos natriuréticos na IC é no sentido de contrabalançar os efeitos de retenção de sal e água e vasoconstrição estimulados pelo SNS, SRAA e vasopressina. Apesar de ser um mecanismo compensatório importante, os peptídeos natriuréticos são insuficientes para superar a intensa vasoconstrição instalada na IC.

Citocinas pró-inflamatórias

A insuficiência cardíaca pode ser considerada um estado de ativação imune e inflamação persistente expressa pelo aumento dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias. Entre elas, o fator de necrose tumoral α (TNF-α), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6) estão aumentados na IC.[19]

O estímulo para ativação imune evidenciada na IC pode se originar de dois mecanismos: estimulação antigênica direta, como na miocardite e no transplante cardíaco; ou ser secundária a lesão cardíaca que expõe a "novos antígenos", capazes de deflagrar uma resposta imune contra o próprio coração, como no infarto do miocárdio.[20]

Os níveis de citocinas pró-inflamatórias são detectados precocemente nos pacientes com IC, mesmo antes da ativação neurormonal.[21] Alguns autores postulam que a IC progride, ao menos em parte, como resultado do efeito tóxico exercido pelas citocinas na coração e na circulação periférica.[19]

Além da ativação inflamatória, o TNF-α é uma das citocinas essenciais para a ativação do catabolismo corpóreo, juntamente com a IL-1, a IL-6 e o interferon-γ, e sua elevação está relacionada a caquexia cardíaca e miopatia esquelética.[22]

Remodelamento cardíaco

Remodelamento ventricular é o processo pelo qual fatores mecânicos, neurormonais e genéticos alteram o tamanho, a forma e a função ventricular (Figura 4).[23]

Os principais pontos do remodelamento cardíaco são a hipertrofia de miócitos e a dilatação cardíaca com aumento da formação de matriz intersticial. Esse processo adaptativo inicia-se como mecanismo compensa-

tório para manter a força contrátil e preservar o estresse da parede.[24] Entretanto, com a progressão da degeneração miocárdica, esse processo torna-se mal adaptado e contribui para a piora da IC.[25]

O remodelamento cardíaco é estimulado primariamente pelo estiramento mecânico, porém, vários fatores, incluindo isquemia, hormônios e peptídeos vasoativos, podem modificar os efeitos do fator mecânico.[10]

A hipertrofia miocárdica é causada pelo aumento de miofibrilas e mitocôndrias. Conforme o tipo de estímulo, o remodelamento ventricular pode ocorrer de duas maneiras distintas.

Na sobrecarga pressórica ocorre desenvolvimento de sarcômeros em paralelo, criando remodelamento ventricular concêntrico, com maior aumento da massa em relação ao volume ventricular. No caso da sobrecarga volumétrica, ocorre hipertrofia de sarcômeros em série, provocando remodelamento ventricular excêntrico, com maior aumento do volume ventricular em relação à massa.[24]

O interstício cardíaco também é muito sensível aos mesmos estímulos mecânicos, inflamatórios e neurormonais que afetam o crescimento dos miócitos. Em condições normais, a matriz extracelular tem um papel biológico determinante nos mecanismos cardíacos. As mudanças na matriz intersticial provocam alterações nas propriedades sistólica e diastólica do coração.[26] A fibrose provoca rigidez miocárdica e heterogeneidade mecânica e elétrica que desempenham papel importante na gênese de arritmias e deterioração das funções sistólica e diastólica.[10]

A morte celular também é determinante no remodelamento cardíaco porque causa a perda de massa contrátil, com conseqüente hipertrofia de células miocárdicas e fibrose reparativa.[10]

Tradicionalmente, a perda de miócitos era explicada pela necrose, porém, nas últimas décadas evidências têm mostrado que a apoptose também contribui para a IC.[27] As causas da apoptose na transição para a falência ventricular são inúmeras. Destacam-se isquemia, estiramento mecânico, estresse da parede, estimulação neurormonal e das citocinas.[27]

Associada ao remodelamento estrutural, a progressão da lesão miocárdica acarreta o desenvolvimento de arritmias e distúrbios de condução. A presença de bloqueio de ramo esquerdo afeta os eventos mecânicos do ciclo cardíaco, alterando a ativação e a contração ventricular e provocando dissincronia ventricular, atraso na abertura e no fechamento da válvula mitral e disfunção diastólica.[28]

Morte celular e remodelamento cardíaco: papel das células-tronco

Classicamente, os miócitos cardíacos, assim como as células nervosas, eram tidos como células pós-mitóticas

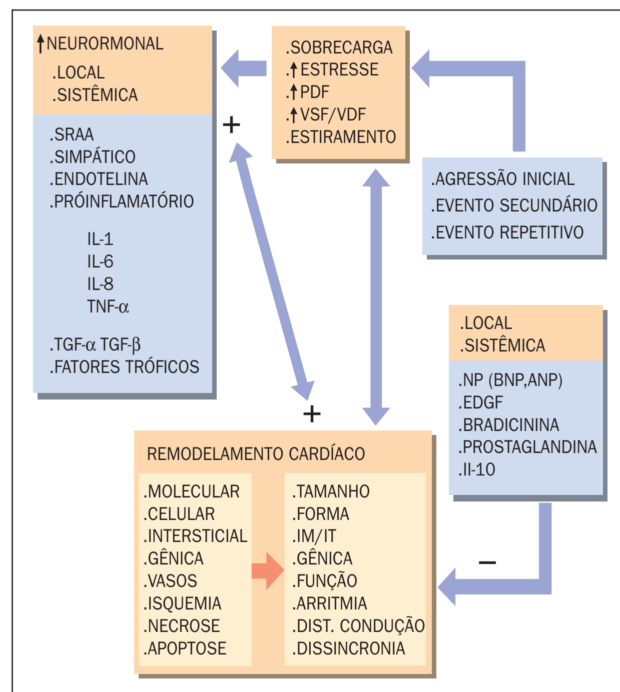


Figura 4. Modelo esquemático do remodelamento cardíaco.

terminais, altamente diferenciadas e incapazes de regenerar-se. As células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos, por sua vez, são capazes de proliferar. Só recentemente, entretanto, demonstrou-se que também os miócitos cardíacos são capazes de sofrer mitose; autores têm sugerido um índice mitótico de 0,015%, o que seria suficiente para gerar 100 g de miocárdio em menos de três meses.[29]

A relevância clínica desses achados experimentais foi sedimentada em 2001 com a demonstração da existência de divisão de miócitos na periferia de áreas necróticas, em pacientes com infarto agudo do miocárdio.[30] Havia dúvida se essas células que proliferavam eram preexistentes no miocárdio ou provinham de precursores a distância que migravam para esse ponto de regeneração.

Em 2002, Quaini et al.[31] demonstraram que células de receptores de transplante cardíaco são capazes de migrar e repovoar o enxerto, sugerindo que a capacidade do tecido cardíaco regenerar-se ocorria, ao menos em parte, pela migração de células pluripotentes extracardíacas.

A visão do coração como um órgão pós-mitótico tem perdido espaço para um novo conceito no qual as células do miocárdio são continuamente substituídas por novas populações recém-formadas de miócitos, células musculares lisas vasculares e células endoteliais. A homeostase cardíaca seria, portanto, regulada por um compartimento de células-tronco cardíacas multipotentes que teriam a habilidade de se transformar em diversas linhagens do miocárdio.[32]

Em condições de aumento da perda celular (como na IC), as células-tronco seriam recrutadas em maior

número. A progressão da disfunção ventricular ocorreria por desbalanço entre a morte celular (por necrose ou apoptose) e a capacidade tecidual de regeneração.[4] Esse desbalanço pode ser observado em estudo com pacientes com IC: nas fases precoces da doença (classes funcionais I e II), há aumento no recrutamento de células CD34+ e células progenitoras endoteliais, provavelmente na tentativa de regeneração celular; nas fases mais tardias (classes funcionais III e IV), ocorre uma depressão nessa mobilização celular, o que pode estar relacionado com o efeito mielodepressivo do TNF-∝, também elevado nas fases finais da IC.[33]

Disfunção endotelial

Alterações na função endotelial podem contribuir para o aumento do tônus vasomotor e do processo de remodelamento vascular observado em pacientes com IC. Essa disfunção decorre da redução da produção do óxido nítrico (NO) e/ou de sua inativação pelo endotélio.

As principais causas dessa alteração são: aumento da concentração circulante de vários neurormônios (angiotensina II, aldosterona, catecolaminas, endotelina-I), expressão exagerada de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral α, interleucinas 1 e 6), aumento da degradação do fator relaxante bradicinina, produção exagerada de radicais livres e lesão celular apoptótica.[34]

Metabolismo energético

Na IC ocorrem defeitos na produção, na transferência e na utilização de energia pela musculatura cardíaca e esquelética. Esses defeitos provocam alterações no conteúdo de fosfatos de alta energia e redução no potencial de fosforilação, precipitando alterações na homeostase de cálcio e na contratilidade.[35]

O miocárdio, em situações de normalidade, usa os ácidos graxos como principal fonte de energia, sendo responsável por 70% do ATP produzido. No entanto, em situações de estresse (isquemia, sobrecarga pressórica), o miocárdio dá preferência à glicose como produtora de ATP, já que ela é mais eficiente e gera maior quantidade de ATP por molécula de oxigênio utilizada. Nessas situações, o balanço oferta/demanda de oxigênio é um fator importante.[36] Conforme o processo de remodelamento progride, porém, essa adaptação metabólica torna-se insuficiente, ocorrendo redução na capacidade de oxidar glicose e diminuição da eficiência energética.[35]

Miopatia periférica

A IC caracteriza-se pela intolerância ao exercício físico. Entre as causas para esse achado incluem-se alterações da periferia, como na perfusão e metabolismo da musculatura esquelética, bem como anormalidades nos reflexos originários dessa musculatura.[37]

Normalmente, o fluxo autonômico e a estimulação simpática durante o exercício são governados pela inter-relação entre o comando central e a informação aferente dos músculos em exercício. Conforme for o aumento do trabalho muscular, maior será o influxo autonômico.

As informações que chegam ao cérebro são derivadas da estimulação de mecano e quimiorreceptores. Os quimiorreceptores são estimulados por vários metabólitos, principalmente a acidose.

Na IC ocorre uma dessensibilização dos quimiorreceptores pela contínua exposição a metabólitos derivados da musculatura esquelética hipoperfundida e uma sensibilização dos mecanossensores pelo ATP ou substâncias relacionadas. Dessa maneira, o controle autonômico deriva quase exclusivamente dos mecanossensores.[38]

Nesse contexto, um ciclo vicioso de resposta regulatória inapropriada inicia-se a partir da musculatura esquelética. Em vez da acidose ser o estímulo para elevação da pressão arterial e restabelecer o fluxo sangüíneo na musculatura em atividade, os mecanossensores já sensibilizados agem no início da atividade física e contração muscular provocando uma limitação ainda maior do fluxo sangüíneo muscular.[35,37,38]

Anemia na insuficiência cardíaca

Vários estudos têm demonstrado que a anemia é freqüentemente observada nos pacientes com IC, e está associada a piora dos sintomas e da sobrevida.

O grau da anemia está relacionado com a gravidade da ICC. Em um estudo que avaliou 142 pacientes com ICC, a concentração média de hemoglobina diminuiu de 13,7 g/dl em pacientes com ICC classe funcional I (NYHA) para 10,9 g/dl nos pacientes com ICC CF IV.[39] A sobrevida desses pacientes também está relacionada com o nível da hemoglobina e pequenos graus de anemia (hemoglobina < 12,3 g/dl) estão relacionados com redução de sobrevida.[40]

Em levantamento realizado no Instituto do Coração com os pacientes em acompanhamento na clínica de insuficiência cardíaca encontrou-se uma prevalência de 10,5% de anemia, utilizando como definição de anemia a concentração de hemoglobina < 12 g/dl; a sobrevida de um ano dos pacientes com anemia foi de 54,6% e naqueles sem anemia, de 82,9%.[41]

A principal causa de anemia na IC é provavelmente a associação de IR e resistência à ação de eritropoetina. A eritropoetina, mesmo estando elevada nos indivíduos com IC e anemia, é insuficiente para contrabalançar a queda da hemoglobina.[42] Ocorre déficit na produção de eritropoetina secundária a IR e, associado, há um aumento das citocinas, principalmente do fator de necro-

se tumoral α, que deprime a produção de eritropoetina pelo rim, inibe a hematopoese e diminui a disponibilidade de ferro dos locais de armazenamento para sua utilização pela medula óssea.[43]

Os inibidores da ECA também contribuem para a anemia da IC pela inibição da síntese de eritropoetina. Dados do estudo SOLVD evidenciam que pacientes em uso de enalapril apresentavam níveis inferiores de hematócrito quando comparados aos que não são usuários dessa substância.[44] Outros itens relacionados à gênese dessa anemia são a desnutrição e a hemodiluição.

Síndrome cardiorrenal

O termo síndrome cardiorrenal tem sido aplicado para a associação de insuficiência cardíaca e de insuficiência renal; no entanto, a síndrome não está claramente definida, assim como seu tratamento.[45,46] Recente revisão do tema definiu síndrome cardiorrenal como um estado avançado de perda da regulação cardiorrenal que pode se manifestar por um de três padrões que incluem insuficiência cardíaca e concomitante e significativa insuficiência renal (falência cardiorrenal); piora da função renal durante o tratamento da insuficiência cardíaca aguda descompensada; e resistência aos diuréticos.[47]

Os sistemas cardiovascular e renal normalmente trabalham em sincronia para manter a homeostase hidroeletrolítica. Aproximadamente 20% do débito cardíaco é direcionado para os rins. A TFG é dependente de vários fatores, como gradiente de pressão hidrostática, gradiente de pressão oncótica e permeabilidade da membrana glomerular. Mecanismos neurormonais como SRAA, SNS, AVP, endotelina e o sistema de peptídeos natriuréticos também contribuem para esse equilíbrio.[48]

A resultante da interação dos múltiplos mecanismos adaptativos na insuficiência cardíaca é intensa ativação neurormonal, congestão venosa, redução do fluxo sangüíneo e falência da auto-regulação renal intrínseca. A ativação excessiva do SRAA e do SNS provoca elevação da resistência vascular periférica, resultando em um ciclo vicioso de declínio progressivo do desempenho cardíaco.[48]

O rim tenta manter a TFG em pacientes com insuficiência cardíaca, apesar do declínio constante do fluxo sangüíneo renal. Enquanto o índice cardíaco é mantido acima de 1,5 l/min/m^2, a TFG é preservada pelo aumento da fração de filtração, apesar da redução desse fluxo sangüíneo. Quando o índice cardíaco cai abaixo desse limite, os mecanismos compensatórios falham e a TFG declina juntamente com a redução do fluxo sangüíneo renal.[49]

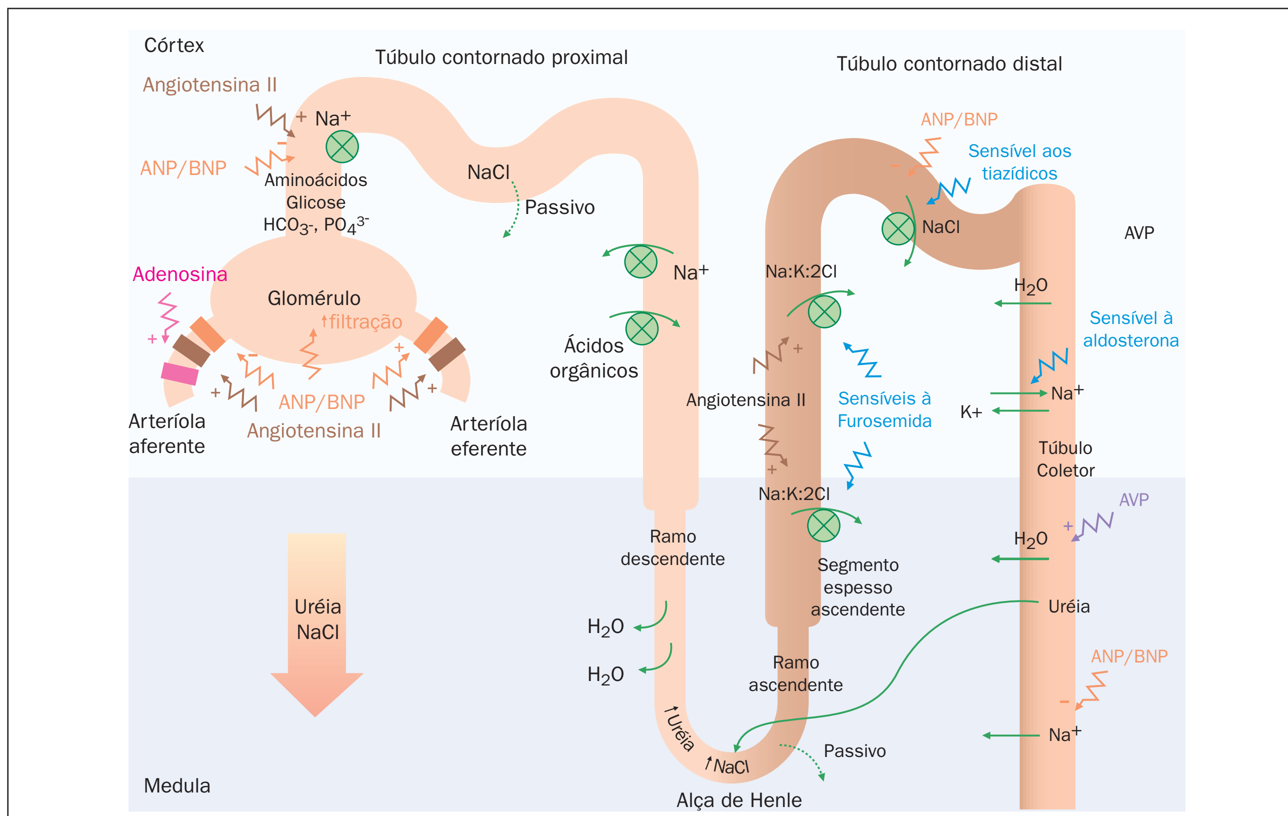


Figura 5. Néfron: estrutura e local de ação dos mediadores neurormonais e diuréticos.

Piora da função renal em vigência do tratamento para insuficiência cardíaca aguda

A piora da função renal comumente ocorre nas fases iniciais do tratamento de um episódio de descompensação aguda de insuficiência cardíaca, na maioria das vezes quando os pacientes ainda estão com evidências de sobrecarga de volume.[50] O senso comum de que essa piora da função renal é diretamente relacionada à depleção do volume intravascular não é totalmente verdadeiro. O volume extravascular é redistribuído rapidamente em pacientes hipervolêmicos, evitando a redução aguda do volume intravascular,[51] e a TFG é preservada mesmo com um índice cardíaco baixo de até 1,5 l/min/m^2.[49]

Múltiplos fatores podem contribuir para a piora da função renal. A vasoconstrição persistente pode estar presente e o uso de vasodilatadores pode melhorar o débito cardíaco e, conseqüentemente, a perfusão renal. No entanto, a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina II e dos bloqueadores do receptor da angiotensina causa vasodilatação da arteríola eferente renal, provocando redução da pressão capilar intraglomerular e conseqüente redução da TFG. Na maioria dos casos, o efeito imediato é a elevação dos níveis de creatinina, porém em longo prazo esse efeito previne a hiperfiltração glomerular e preserva a função renal.[45] Nos dias atuais, a maioria dos pacientes admitidos com insuficiência cardíaca aguda descompensada já é previamente tratada com vasodilatadores, diminuindo a importância desse mecanismo na piora da função renal.[47]

O efeito adverso da congestão e da elevação da pressão venosa central e, portanto, renal também pode estar associado à piora da função renal. A pressão de perfusão renal não é apenas dependente da pressão arterial, sendo determinada pela pressão de perfusão transrenal, que é igual a pressão arterial média menos pressão venosa central. Hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e insuficiência tricúspide podem contribuir para a elevação excessiva da pressão venosa renal e reduzir a pressão de perfusão.[47] A inabilidade para reduzir a pressão venosa central pode contribuir para a piora da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca agudizada.

O uso de altas doses de diurético e a conseqüente estimulação de receptores de adenosina A_1 têm sido implicados na gênese da piora renal. Esses receptores se localizam na arteríola aferente renal e promovem vasoconstrição local, reduzindo o fluxo sangüíneo. Um aumento agudo da carga de sódio para o túbulo distal pela terapia com diuréticos causa, via mecanismo de contra-regulação tubuloglomerular, aumento da concentração de adenosina na mácula densa e na arteríola aferente e redução da TFG como conseqüência.[52] Ao mesmo tempo, alguns estudos recentes não mostraram prevenção da piora da função renal quando a sobrecarga de volume é removida mecanicamente sem o uso de diuréticos.[53]

A estenose uni ou bilateral da artéria renal é outro fator que pode provocar piora da função renal na insuficiência cardíaca aguda descompensada e pode passar despercebida. O ateroembolismo renal, comum em procedimentos vasculares invasivos, também é outra possibilidade.

Uso de agentes que perturbem a hemodinâmica renal, como antiinflamatórios não-esteroidais ou contrastes, infecção ou obstrução também devem ser considerados em pacientes que apresentam piora aguda da função renal.

Resistência aos diuréticos

Resistência aos diuréticos é definida como a persistência de congestão, acompanhada ou não de piora da função renal, a despeito do uso de doses adequadas de diurético de alça (furosemida, p.ex.).[47]

Nos pacientes com IC que iniciam tratamento com diurético, ocorre uma redução inicial no peso e no sódio corporal total. No entanto, um novo estado de equilíbrio é logo alcançado, no qual a entrada e a saída de sódio se igualam. Essa resistência fisiológica ao diurético conhecida como *braking phenomenon* se desenvolve para prevenir a perda excessiva de sal e água.[54] Dois mecanismos contribuem para esse fenômeno: após uma dose única de diurético ocorre um efeito rebote de aumento da absorção de sódio, que é mediada por mecanismos não totalmente esclarecidos; e as células do túbulo distal se hipertrofiam com o uso crônico de diuréticos e aumentam a recaptação de sódio, processo que ocorre em resposta ao constante bombardeamento da carga de sódio que alcança o túbulo distal em conseqüência do bloqueio da bomba Na^+/K^+.[47]

Alguns aspectos da farmacologia dos diuréticos de alça devem ser destacados: a absorção oral desses medicamentos, em especial da furosemida, é prejudicada em vigência de hipoperfusão esplâncnica e edema e, portanto, a via endovenosa deve ser preferida. Os diuréticos de alça são transportados ligados a proteínas e são secretados ativamente no túbulo proximal. Hipoalbuminemia pode interferir no sucesso do tratamento diurético, porém o uso conjunto de albumina não provou ser mais efetivo.

Na insuficiência renal, o acúmulo de ácidos orgânicos compete diretamente com os diuréticos de alça pela secreção no túbulo proximal. Adicionalmente, a redução do fluxo sangüíneo renal inibe o aporte tubular do diurético.

Morte súbita na insuficiência cardíaca

Apesar do avanço no tratamento da IC, quase 20% dos pacientes morrem dentro de um ano do diagnósti-

co e a mortalidade após oito anos chega a 80%. Desse total de mortes, aproximadamente metade é súbita e inesperada.[55]

A causa da morte súbita cardíaca (MSC) pode variar entre os pacientes. Na maioria dos casos, presume-se que seja uma arritmia cardíaca letal, como taquicardia ou fibrilação ventricular. Bradiarritmias e atividade elétrica sem pulso ocorrem menos freqüentemente.[56]

A MSC em pacientes com IC decorre de várias alterações estruturais e funcionais associadas à predisposição genética, que contribuem para o aumento do risco de morrer subitamente.

O remodelamento ventricular que se desenvolve na IC também se estende à eletrofisiologia dos cardiomiócitos. O prolongamento do potencial de ação (PA) é característico de células e tecidos isolados de miocárdios com falência ventricular. Além disso, ocorre dispersão da repolarização, o que pode predispor a atividade deflagrada mediada por pós-despolarizações e reentrada.[57,58]

Situações especiais

Cardiomiopatia relacionada a resistência à insulina e cardiomiopatia diabética

Existe uma grande correlação entre diabete melito e cardiomiopatia não-isquêmica.[59] Cada 1% de incremento na hemoglobina A1c está associado com um aumento de 8% no risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mesmo após ajuste para outros fatores como a doença arterial coronária.[60] Além disso, em pacientes com resistência à insulina, mesmo na ausência do diagnóstico de diabete melito a prevalência de alterações estruturais cardíacas e insuficiência cardíaca está aumentando.[59] Pacientes com cardiomiopatia não isquêmica são mais resistentes à insulina que uma população-controle saudável, além de serem mais resistentes à insulina que pacientes com doença arterial coronária.[61]

A insulina tem vários efeitos sobre o miocárdio. Ela se liga a um receptor de membrana que, por sua vez, ativa um mediador central, a proteína cinase B (Akt-1). Entre os efeitos desse mediador não relacionados com o metabolismo da glicose destacam-se inibição da apoptose, estimulação da hipertrofia dos miócitos e produção de óxido nítrico. Portanto, a ausência de resposta adequada à insulina leva a redução na produção de óxido nítrico e conseqüente disfunção endotelial, além de aumento na apoptose e alterações na estrutura cardíaca.[59]

Os efeitos metabólicos da ativação do mediador Akt-1 são na direção de promover o transporte intracelular e o metabolismo da glicose, além de inibir o metabolismo dos ácidos graxos.[59]

Assim, respostas adaptativas cardíacas ao estresse, como o mecanismo já relatado de substituição dos ácidos graxos como principal fonte de energia pela glicose, são inibidas na presença de resistência à insulina. Inversamente ao esperado nessas situações, ocorre incremento do metabolismo de ácidos graxos e aumento do consumo de oxigênio, reduzindo a eficiência cardíaca. Além disso, o suprimento de ácidos graxos aumenta de maneira desproporcional a capacidade oxidativa cardíaca e esse acúmulo provoca lipotoxicidade e piora da insuficiência.[62,63]

Em resumo, vários mecanismos podem estar relacionados com o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética, com destaque para as alterações no metabolismo cardíaco, com redução da utilização de glicose e piruvato e aumento da oxidação de ácido graxos; as modificações estruturais com aumento da fibrose e glicalização protéica levando a lesão de miócitos, modificações de permeabilidade e apoptose miocitária; doença microvascular; e neuropatia cardíaca com distúrbios do fluxo sangüíneo miocárdico e função miocárdica.[64]

Cardiomiopatia chagásica

A cardiomiopatia chagásica representa o resultado da íntima interação entre o hospedeiro e o parasita (*Trypanosoma cruzi*).[65] Duas teorias tentam explicar a patogênese das lesões da doença de Chagas: a primeira, baseada na persistência do parasita no hospedeiro, defende que as lesões são decorrentes da ruptura mecânica das células parasitadas e de subseqüente inflamação; e a segunda atribui a agressão celular a um processo auto-imune, em que haveria uma reatividade cruzada entre o parasita e o hospedeiro, secundária a um mimetismo molecular entre antígenos do *Trypanosoma cruzi* e células do hospedeiro.[66]

A resposta inflamatória é particularmente ativada na doença de Chagas,[67] com padrão recorrente e períodos de exacerbação, provocando lesão neuronal, alterações microcirculatórias, deformações da matriz cardíaca e, finalmente, falência cardíaca.[65]

Pacientes com boa resposta imunológica podem adequadamente conter a infecção parasitária e evoluir para a forma cardíaca indeterminada, caracterizada pela comprovação da infecção pelo parasita associada à ausência de manifestações relacionadas a lesões cardíacas ou digestivas. Há, no entanto, a possibilidade de encontrar microscopicamente lesões inflamatórias cardíacas de baixo grau de intensidade.[66]

Hospedeiros com resposta imunológica deficiente e/ou parasitemia elevada favorecem o desenvolvimento de resposta imunológica inadequada e processo inflamatório intenso com lesão das células miocárdicas.

Resumo

A síndrome clínica da insuficiência cardíaca (IC) representa um somatório de múltiplas alterações anatômicas, funcionais e biológicas que interagem entre si.

A IC é uma enfermidade progressiva desencadeada a partir de um lesão inicial que acomete o músculo cardíaco, com resultante perda de massa muscular ou, alternativamente, prejudica a habilidade desse miocárdio de gerar força e manter sua função contrátil adequada.

Mesmo após a disfunção cardíaca instalada, a maioria dos pacientes pode permanecer assintomática por períodos de tempo variáveis, em decorrência da ativação de mecanismos adaptativos, dentre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Essas adaptações iniciam-se rapidamente, em questão de minutos a horas, e são capazes de sustentar ou modular a função ventricular em níveis próximos do normal.

A longo prazo, outro mecanismo adaptativo é o remodelamento ventricular, no qual fatores neurormonais, mecânicos e possivelmente genéticos alteram tamanho, forma e função ventricular. Esse remodelamento ventricular, que a princípio é conseqüência da IC, passa em um segundo momento a contribuir para a deteriorização da disfunção miocárdica. Quando ocorre a falência dos mecanismos adaptativos, principalmente do remodelamento ventricular, a IC torna-se francamente sintomática.

A anemia também é alteração encontrada na IC. O aumento das citocinas, principalmente o fator de necrose tumoral α, semelhante ao observado na anemia de doença crônica, inibe a hematopoiese. Outros itens relacionados na gênese dessa anemia são a má nutrição, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, a hemodiluição e a insuficiência renal.

A morte súbita cardíaca (MSC) que ocorre em pacientes com IC decorre de várias alterações estruturais e funcionais, associadas a uma predisposição genética, que contribuem para o aumento do risco de morrer subitamente. O remodelamento ventricular que se desenvolve na IC se estende para a eletrofisiologia dos cardiomiócitos provocando o prolongamento do potencial de ação e a dispersão da repolarização ventricular.

Bibliografia

1. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. **Circulation** 1999; 100:999-1008.
2. Opie LH. Heart failure and neurohumoral responses. In: Opie LH (ed.) The heart: physiology, from cell to circulation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,1998; 475-511.
3. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. **Rev Cardiovasc Med** 2003; 4:S14-S20.
4. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boudaries? **Nat Med** 2001; 7:393-5.
5. Hess B. Chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic approaches – Why is kidney so important? **Eur Heart Supplements** 2001; 3:G3-G7.
6. Volpe M, Savoia C, Paolis P, et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13:S173-S178.
7. Nickenig G, Harrison GD. The AT_1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: oxidative stress and atherogenesis. **Circulation** 2002; 105:393-6.
8. Nickenig G, Harrison GD. The AT_1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: oxidative stress and atherogenesis. **Circulation** 2002; 105:530-6.
9. Wolny A, Clozel JP, Rein J et al. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. **Cir Res** 1997; 80:219-27.
10. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiological Reviews** 1999; 79:215-50.
11. Flora JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. **J Am Coll Cardiol** 1993; 22:72A.
12. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. **N Eng J Med** 1999; 341:577-85.
13. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. **Am J Cardiol** 1997; 80:26L-40L.
14. Abraham WT, Port JD, Bristow MR. Neurohormonal receptors in the failing heart. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS (eds). **Heart Failure**. New York: Churchill Livingstone; 1997:127-41.
15. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper GIV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. **Circulation** 1992; 85:790-804.
16. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley Jr AW. Arginine vasopressin in congestive heart failure. **J Am Coll Cardiol** 1986; 58:295-9.
17. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. **Pharmacology and Therapeutics** 2004; 102:223-41.
18. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. **J Intern Med** 1994;235:527-541.
19. El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. **J Cardiac Fail** 2008; 14:61-74.
20. Torre-Amione G. Imune activation in chronic heart failure. **Am J Cardiol** 2005; 95:3C-8C.
21. Torre-Amione G, Kapadia S, Alizadeh AA, et al. Proinflamatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). **J Am Coll Cardiol** 1996; 27:1201-6.
22. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. **Int J Cardiol** 2002; 85:51-66.
23. Jessup M, Brozena S. Heart failure. **N Eng J Med** 2003; 348:2007-18.
24. Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. **Am J Cardiol** 1992; 69:3G-9G.
25. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mecanisms and laboratory results. **Curr Opin Cardiol** 1998; 13:156-61.
26. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. **Circulation** 1997; 96:4065-82.
27. Garg S, Narula J, Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. **J Mol Cell Cardiol** 2005; 38:73-9.
28. Jessup M, Brozena S. Heart failure. **N Eng J Med** 2003; 348:2007-18.

29. Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P. Myocite proliferation in end-stage cardiac failure in humans. **Proc Natl Acad Sci** 1998; 95:8801-5.
30. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan Shao-Min, Finatto N, Bussani R. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. **N Engl J Med** 2001; 344:1750-7.
31. Quaini F, Urbanek K, Betrami A, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B. Chimerism of the transplanted heart. **N Engl J Med** 2002; 346:5-15.
32. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration. **J Am Coll Cardiol** 2006; 47:1769-76.
33. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. **Circulation** 2004; 110:1209-12.
34. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. Endothelial dysfunction in chronic failure: clinical and therapeutic implications. **Eur J Int Med** 2002; 13:233-39.
35. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. **J Physiol** 2003; 555:1-13.
36. Opie L. The heart: physiology and metabolism. New York: Raven Press, 1991.
37. Joyner MJ. Congestive heart failure – More bad news from exercising muscle? **Circulation** 2004; 110:2978-9.
38. Middlekauff HR, Chiu J, Hamilton MA, et al. Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2004; 287:H1937-43.
39. Silveberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoetin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional class, and markedly reduces hospitalizations. **J Am Coll Cardiol** 2000; 35:1737-44.
40. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairement in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. **J Am Coll Cardiol** 2002; 39:1780-6.
41. Ferreira SMA, Guimarães GV, Cruz FA, et al. Anaemia as a risk factor in heart failure. **Eur Heart J** 2005; 26:277.
42. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoetin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodinamic, and hormonal profiles. **Am J Cardiol** 1994; 74:468-73.
43. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, et al. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. **Curr Opin Cardiol** 1999; 14:206-10.
44. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. **J Am Coll Cardiol** 2005; 45(3):391-9.
45. Hewood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE Database and treatment options. **Heart Fail Rev** 2004; 9:195-201.
46. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. **Am J Med** 2006; 119:S17-S25.
47. Liang KV, Williams AW, Greene EL, et al. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. **Crit Care Med** 2008; 36:S75-S88.
48. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. **Curr Opin Nephrol Hypert** 2008; 17:87-92.
49. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure relationship of cardiac index to kidney function. **Drugs** 1990; supp l4:10-21.
50. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. **J Card Fail** 2002; 8:136-41.
51. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevensos LW. Aggravate renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. **Am J Cardiol** 2000; 85:1110-3.
52. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. **Circulation** 2002; 105:1348-53.
53. Bart BA, Teerlink JR, Constanzo MR. Changes in serum creatinine during treatment of heart failure and volume overload with ultrafiltration or intravenous diuretics. **J Card Fail** 2002; 12:S114.
54. Kramer BK, Schweda F, Riegger GAJ. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. **Am J Med** 1999; 106:90-6.
55. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2003 Update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2002.
56. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? **Circ Res** 2004; 95:754-63.
57. Tomaselli GF, Marban E. Eletrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. **Cardiovasc Res** 1999; 42:270-83.
58. Cutler MJ, Rosenbaum DS, Dunlap ME. Structural and electrical remodeling as therapeutic targets in heart failure. **J Eletrocardiol** 2007; 40:S1-7.
59. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2008; 51:93-102.
60. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. **Circulation** 2001; 103:2668-73.
61. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. **J Am Coll Cardiol** 1997; 30:527-32.
62. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2006; 291:H1489-506.
63. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. A novel mouse model of lipotoxis cardiomyopathy. **J Clin Invest** 2001; 107:813-22.
64. Marwick TH. Diabetic heart disease. **Heart** 2006; 92:296-300.
65. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis MM, et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovasc Res** 2003; 60:96-107.
66. Teixeira ARL, Nitz N, Guimaro MC, et al. Chagas disease. **Postgrad Med J** 2006; 82:788-98.
67. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Eur J Heart Failure** 2005; 7:869-73.

Capítulo 3

Diagnóstico, Classificação e Prognóstico da Insuficiência Cardíaca

Marcus Vinicius Simões
Fabiana Marques
João Lucas O'Connell

Pontos-chave

- Insuficiência cardíaca é um estado fisiopatológico no qual uma anormalidade da função cardíaca é responsável pela falência do órgão em bombear sangue a uma taxa compatível com a demanda metabólica do organismo, ou que o faça mediante elevação das pressões de enchimento das câmaras cardíacas.
- O exame físico dos pacientes com IC pode revelar uma grande variação de achados, podendo incluir manifestações congestivas sistêmicas e pulmonares, bem como hipoperfusão tissular pela redução do débito cardíaco.
- A valorização dos achados físicos de congestão é de grande importância para a avaliação do *status* volêmico do paciente.
- Um dos aspectos mais valiosos da precisa caracterização sintomática dos pacientes com síndrome clínica de IC é a possibilidade de categorização dos pacientes quanto ao grau de incapacidade causada pelo problema cardiovascular. A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) é a mais amplamente usada para esse propósito.
- A principal aplicação do teste cardiopulmonar em pacientes com IC reside na avaliação objetiva da classe funcional, permitindo a estratificação prognóstica e a monitoração da resposta à terapêutica.
- Alterações eletrocardiográficas são freqüentes em pacientes com insuficiência cardíaca. Contudo, a maior relevância do uso desse método nesse contexto é o achado de um eletrocardiograma normal que detém elevado valor para excluir disfunção ventricular sistólica.
- O ecocardiograma Doppler bidimensional é o exame mais utilizado para documentação de disfunção ventricular.
- É o método de imagem não-invasivo de mais elevada resolução espacial, permitindo análise morfológica e funcional detalhada do coração, saco pericárdico e dos grandes vasos.
- A coronariografia está indicada em pacientes com angina de peito ou que possuem evidências de isquemia miocárdica em outros exames complementares.
- Um nível plasmático de peptídeo natriurético plasmático (BNP) superior a 100 pg/ml suporta um diagnóstico de função ventricular anormal ou insuficiência cardíaca sintomática.
- Estudos epidemiológicos mais recentes sugerem que a disfunção diastólica pode ser a causa de síndrome clínica de IC em cerca de 50% dos casos.
- Vários estudos clínicos prospectivos demonstraram forte correlação entre o grau de comprometimento imposto pelos sintomas da IC às atividades físicas dos pacientes (classe funcional) e a mortalidade.

Síndrome clínica de insuficiência cardíaca

Muitas definições para insuficiência cardíaca (IC) têm sido propostas, mas nenhuma tem se mostrado inteiramente satisfatória. Uma definição comumente empregada considera a IC um estado fisiopatológico no qual uma anormalidade da função cardíaca é responsável pela falência do órgão em bombear sangue a uma taxa compatível com a demanda metabólica do organismo, ou que o faça mediante elevação das pressões de enchimento das câmaras cardíacas.[1] A partir dessa definição, pode-se depreender os componentes cardinais dessa síndrome clínica que compreende sintomas e si-

nais de congestão (pulmonar e sistêmica) e de redução da perfusão tissular.

A maior parte dos pacientes com IC procura atendimento médico com queixa de intolerância aos esforços por dispnéia e fadiga associadas ou não a edema. Dispnéia, o mais predominante sintoma de insuficiência cardíaca, é descrita pelo paciente como sensação de progressivo esforço respiratório, podendo ocorrer no repouso ou durante o esforço físico. Ortopnéia e dispnéia paroxística noturna geralmente ocorrem em estágios mais avançados de IC. O segundo sinal cardinal de IC é a fadiga, sintoma muito inespecífico descrito como sensação de peso nos membros, relacionado principalmente com hipoperfusão, redução na capacidade de vasodilatação e metabolismo do músculo esquelético. Alguns pacientes podem apresentar-se inicialmente com queixa isolada de edema. Muitos desses pacientes apresentam uma redução tão gradativa na tolerância aos esforços que acabam por não relatar tais limitações, a não ser que sejam objetivamente questionados.[2]

O exame físico dos pacientes com IC pode revelar uma grande variação de achados, podendo incluir manifestações congestivas sistêmicas e pulmonares, bem como hipoperfusão tissular pela redução do débito cardíaco. As principais alterações ao exame físico são resumidas na Tabela I.[3]

A valorização dos achados físicos de congestão é de grande importância para avaliação do *status* volêmico do paciente, tanto na consulta inicial quanto ao longo do curso da terapêutica. A cada visita deve ser obtido o peso corporal, avaliado o grau de distensão venosa jugular, a presença de hepatomegalia e refluxo hepatojugular, o grau de edema periférico e o nível dos estertores pulmonares. Vale salientar que a ausência de estertores pulmonares em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca crônica não afasta a possibilidade de retenção hídrica nos campos pulmonares e a presença de queixas de dispnéia. A presença de terceira bulha à ausculta do precórdio está fortemente associada à dilatação e à disfunção sistólica ventricular, mas não é específica de IC, podendo ser encontrada em crianças e adultos jovens saudáveis.[2,4-6]

Diagnóstico da insuficiência cardíaca

Uma vez que não é possível estabelecer-se valores limites das variáveis hemodinâmicas e estruturais do sistema cardiovascular universalmente aplicáveis para definir a falência da bomba cardíaca, o diagnóstico de IC é principalmente calcado no julgamento clínico através de história clínica, exame físico e investigação laboratorial pertinente.

Dessa forma, têm-se considerado como componentes essenciais para o estabelecimento do diagnóstico da IC a presença de sintomas e sinais sugestivos, detecção de evidências objetivas de disfunção cardíaca e, nos casos duvidosos, a resposta ao teste terapêutico com diuréticos ou nitratos, conforme resumido na Tabela II.

Os sintomas e/ou sinais são importantes para alertar o clínico para a possibilidade da existência da insuficiência cardíaca. Contudo, dispnéia, fadiga e edema

Tabela I. Achados ao exame físico comumente detectados nos pacientes com insuficiência cardíaca

Sinais cardiovasculares	
Distensão venosa jugular	Refluxo hepatojugular
Cardiomegalia à inspeção/palpação	Ritmo de galope à ausculta
Ausculta de terceira bulha e/ou quarta bulha	
Pulsatilidade da parede torácica	Sopros cardíacos orgânicos
Abafamento das bulhas cardíacas	Hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha
Atrito pericárdico	Redução dos pulsos arteriais periféricos
Temperatura das extremidades reduzida	
Tempo de enchimento capilar periférico prolongado	
Sinais neurológicos	
Anormalidades do estado mental	
Sinais pulmonares	
Estertores basais	Sibilos (edema da mucosa brônquica)
Macicez à percussão (derrame pleural)	Respiração periódica de Cheyne-Stokes
Dispnéia, ortopnéia	
Sinais abdominais	
Ascite	Hepatomegalia
Fígado pulsátil (insuficiência tricúspide)	
Sinais sistêmicos	
Edema	Caquexia
Oligúria	

Tabela II. Definição diagnóstica da insuficiência cardíaca (critérios 1 e 2 devem ser preenchidos em todos os casos)

1. Sintomas de insuficiência cardíaca
   e
2. Evidências objetivas de disfunção cardíaca em repouso
   e
3. Resposta ao tratamento dirigido para IC, diurético e nitrato (naqueles em que o diagnóstico persiste duvidoso).

Adaptado a partir da referência 3.

podem ser difíceis de interpretar, particularmente na população de idosos, obesos, mulheres e portadores de pneumopatia. Assim, a suspeita clínica inicial deve ser seguida de testes mais objetivos especialmente voltados para avaliar a função cardíaca. Um algoritmo prático para diagnóstico da IC foi proposto pela Sociedade Européia de Cardiologia e é ilustrado na Figura 1.

Gravidade dos sintomas e classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca

Um dos aspectos mais valiosos da precisa caracterização sintomática dos pacientes com síndrome clínica de IC é a possibilidade de categorização dos pacientes quanto ao grau de incapacidade causada pelo problema cardiovascular. A determinação dessa classe funcional permite que o estado clínico possa ser seguido ao longo do tempo e o efeito das intervenções terapêuticas possa ser aquilatado.

A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)[7] é a mais amplamente usada para esse propósito. Contudo, o emprego de parâmetros vagos ou subjetivos na caracterização das classes funcionais (como os termos "atividade física comum" e "fadiga incomum")[7,8] faz que seu uso na prática clínica alcance pobre reprodutibilidade.[9] É comum que classes "intermediárias" sejam artificialmente criadas (p. ex., classe II/III), espelhando a imprecisão dos parâmetros sugeridos. Esses aspectos podem também explicar a pobre correlação da classe funcional da NYHA com a tolerância ao exercício medida pelo teste cardiopulmonar.

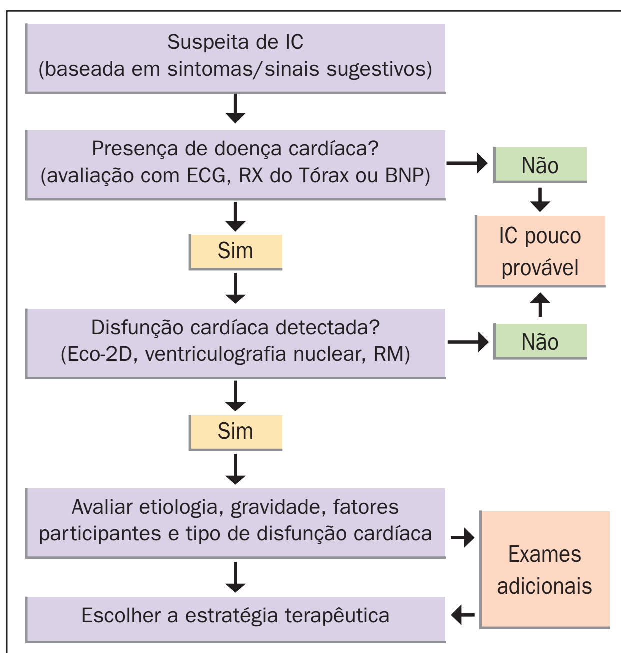


Figura 1. Algoritmo para diagnóstico da insuficiência cardíaca. BNP = peptídeo natriurético cerebral; RM = ressonância magnética do coração.
Adaptado a partir de Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.

Com a intenção de aperfeiçoar a classificação da NYHA, Goldmann et al.[9] propuseram uma classificação apoiada na capacidade do paciente de completar atividades físicas específicas, com gasto metabólico conhecido. Essa classificação conhecida como escala de atividades específicas demonstra maior objetividade e alcança índices superiores de reprodutibilidade, o que tem motivado seu emprego nos grandes ensaios clínicos de insuficiência cardíaca. A Tabela III ilustra as duas classificações, tendo sido modificada em relação à publicação original para incluir na listagem as atividades físicas específicas de mais ampla aplicabilidade na nossa população.

Avaliação laboratorial da capacidade funcional

Teste ergoespirométrico

A principal aplicação do teste de esforço em pacientes com IC reside na avaliação objetiva da classe funcional, permitindo a estratificação prognóstica e a monitoração da resposta à terapêutica. Contudo, na prática clínica o teste ergométrico convencional em esteira tem demonstrado valor limitado para essa finalidade. A ergoespirometria ou teste cardiopulmonar consiste na realização do teste ergométrico associado à medida da ventilação pulmonar e à análise das concentrações de oxigênio e gás carbônico do ar expirado para quantificação precisa do consumo máximo de oxigênio e do limiar anaeróbico. A avaliação funcional dos pacientes com IC pode ser realizada de modo objetivo e detalhado por esse método não-invasivo, fornecendo ainda informações prognósticas. A ergoespirometria é o padrão de referência para avaliação funcional minuciosa e estratificação prognóstica, consistindo no principal parâmetro para indicação do transplante cardíaco segundo consensos internacionais. Um pico de VO_2 < 10 ml/kg/min identifica pacientes de alto risco, um pico de VO_2 > 18 ml/kg/min identifica pacientes de baixo risco. Valores entre 10 e 18 ml/kg/min definem uma área cinzenta com pacientes de médio risco. O teste é, ainda, de aplicação restrita para grande parte dos cardiologistas; contudo, a crescente prescrição de atividade física para portadores de disfunção ventricular esquerda tem aumentado muito sua indicação.[15,16]

Teste da caminhada de seis minutos (teste do corredor)

Esse teste é um instrumento que utiliza a distância percorrida em seis minutos para avaliar a tolerância ao esforço físico. É um teste de fácil execução, seguro, de cus-

Tabela III. Classificação funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca

Classe	Classificação funcional New York Heart Association (NYHA)	Escala de atividade específica[1]
I	Pacientes com doença cardíaca, mas sem limitação para atividade física. Atividade física usual não causa fadiga, dispnéia, palpitações desproporcionais (desmedidas) ou angina.	Pacientes podem executar até o final qualquer atividade que requeira ≅ 7 METS. Atividades físicas com gasto metabólico ≅ 7 METS:[2] – Movimentar ou empurrar objetos pesados da casa ≅ 34 kg – Trabalhar com alvenaria, fazer concreto – Serrar madeira manualmente – Carregar objetos pesados: 12 kg escada acima ou 40 kg no plano Prática esportiva: – Corrida leve (trotar, fazer *jogging*); jogar basquete, futebol casual, tênis em geral – Caminhada forçada subindo o morro com carga aproximada de 4 kg
II	Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação leve da atividade física. Atividade física usual resulta em fadiga, palpitações, dispnéia ou angina.	Pacientes podem completar qualquer atividade requerendo ≤ 5 METS, mas não podem completar atividades que requeiram 7 METS. Atividades físicas com gasto metabólico ≅ 5 METS: – Intercurso sexual – Jardinagem geral: limpar e revolver a terra, cavoucar com pá, cortar grama e podar arbustos/folhas (manual) – Lavoura, alimentar o gado, remover cereais – Escovar assoalhos – Caminhar/correr/brincar com crianças – Limpeza em geral, pesada ou vigorosa (com esfregão)
III	Pacientes com doença cardíaca resultando em acentuada limitação das atividades físicas, sendo ainda confortáveis ao repouso. Atividade física menor que a usual causa fadiga, palpitações, dispnéia ou angina.	Pacientes podem executar até o fim qualquer atividade que requeira ≤ 2 METS, mas não conseguem completar tarefas que requeiram 5 METS. Atividades físicas com gasto metabólico ≅ 2 METS: – Tomar banho – Vestir-se, despir-se – Arrumar a cama – Limpar janelas – Lavanderia: dobrar ou pendurar roupa – Retirar pratos da mesa, lavar pratos – Passar roupa – Dirigir carro ou trator
IV	Pacientes com doença cardíaca resultando em inabilidade para executar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou de angina podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade é executada, o desconforto aumenta.	Pacientes não podem ou não são capazes de executar atividades físicas requerendo ≥ 2 METS listadas no item acima. Sintomas podem ocorrer em repouso.

METS = equivalentes metabólicos.
1. Adaptado de Goldmann et al.[9]
2. Barbara E, et al. Compêndio de atividades físicas: classificação dos custos energéticos das atividades físicas humanas.

to mínimo, que consiste em estimular o paciente a caminhar a máxima distância tolerada durante seis minutos em um corredor com distância conhecida. Sua principal utilidade reside na avaliação seqüencial da capacidade funcional e na monitoração do efeito de medidas terapêuticas, tendo-se demonstrado superior ao teste ergométrico convencional em esteira para essa finalidade. Nos pacientes com IC, a distância percorrida no teste demonstrou-se preditora da mortalidade e da taxa de re-internação hospitalar. Distâncias caminhadas maiores do que 450 metros indicam bom prognóstico, e entre 150 e 300 metros caracterizam pacientes com pior prognóstico. Documentou-se também uma significativa correlação entre o pico de VO_2 determinado no teste ergoespirométrico e a distância percorrida no teste do corredor.[15-17]

Exames complementares em insuficiência cardíaca

Eletrocardiograma

Alterações eletrocardiográficas são freqüentes em pacientes com insuficiência cardíaca. Contudo, a maior relevância do uso desse método nesse contexto é o achado de um eletrocardiograma normal que detém

elevado valor para excluir disfunção ventricular sistólica. O eletrocardiograma geralmente não apresenta alterações específicas, mas pode ser importante para o diagnóstico etiológico da IC. Infarto miocárdico antigo, hipertrofia ventricular esquerda, aumento atrial esquerdo e doença isquêmica subjacente podem ser sugeridos pela análise criteriosa do ECG em repouso. Pacientes com insuficiência cardíaca avançada freqüentemente apresentam arritmias e distúrbios de condução atrioventricular que podem ser diagnosticados pelo ECG de doze derivações. A presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) no traçado eletrocardiográfico implica pior prognóstico. A avaliação do BRE tem obtido destaque já que o achado de complexos QRS com duração superior à 130 ms é um dos elementos utilizados para indicação de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca refratária.[2,5]

Radiografia do tórax

A avaliação de um paciente com suspeita de IC deve incluir uma radiografia de tórax para análise do tamanho da imagem cardíaca e das características da vasculatura pulmonar.[11] Contudo, os quadros de IC aguda ou de disfunção diastólica podem apresentar-se com silhueta cardíaca normal. Nos pacientes com IC crônica observa-se índice cardiotorácico superior a 0,5, e a magnitude da cardiomegalia correlaciona-se com o prognóstico. Com a elevação progressiva da pressão capilar pulmonar observa-se na vasculatura pulmonar um aumento na trama vasobrônquica, equalização no tamanho dos vasos do ápice e da base, perda da nitidez dos vasos hilares, edema pulmonar intersticial tipo septal visualizado pelas linhas de Kerley e edema pulmonar subpleural com acúmulo de fluido em forma de fuso entre o pulmão e a superfície pleural subjacente. Quando a pressão capilar pulmonar excede 25 mmHg, pode ocorrer edema alveolar com concentração de fluido em torno do hilo em padrão de asa de borboleta. Com o aumento da pressão venosa sistêmica as veias ázigos e cava superior podem estar aumentadas na radiografia torácica.[2]

Ecocardiografia

O ecocardiograma Doppler bidimensional é o exame mais utilizado para documentação de disfunção ventricular. Trata-se de uma ferramenta diagnóstica rápida, de baixo custo, não-invasiva e amplamente disponível. Ela avalia as dimensões e a geometria das câmaras cardíacas (incluindo o átrio esquerdo), a mobilidade regional, a função ventricular sistólica e diastólica, a arquitetura e a função orovalvar. O parâmetro mais importante de função ventricular para identificar pacientes portadores de insuficiência cardíaca sistólica é a fração de ejeção. Pacientes que apresentam valor inferior a 50% são considerados portadores de disfunção sistólica. As medidas obtidas pelo modo M perdem acurácia na presença de ventrículos esféricos e de disfunção regional, sendo, para essas situações, indicado o método de Simpson modificado. A avaliação da função diastólica pode ser realizada por medidas do fluxo diastólico através da valva mitral e técnicas de Doppler tecidual. Mais recentemente, o ecocardiograma tem sido investigado para seu uso na avaliação de pacientes com dissincronia ventricular significativa, que podem se beneficiar da terapia de ressincronização cardíaca.

Cardiologia nuclear

A ventriculografia radioisotópica oferece medidas precisas da função ventricular global e regional; no entanto, não permite avaliação das estruturas valvares, hipertrofia miocárdica e anormalidades do saco pericárdico. A dinâmica do enchimento ventricular também pode ser analisada por esse método, o que a torna uma ferramenta útil para o diagnóstico da disfunção diastólica. A presença de fibrilação atrial ou ritmo de bigeminismo persistente constitui limitação importante para o uso desse método, uma vez que se perde a capacidade de acurácia da estimativa da função ventricular. Além disso, esse método é considerado de escolha para avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito. A cintilografia miocárdica de perfusão, quando realizada sob estresse físico ou farmacológico, pode indicar a ocorrência de coronariopatia como fator etiológico da IC. A detecção de isquemia e de viabilidade pelo método tem implicações terapêuticas e prognósticas.

Ressonância magnética

É o método de imagem não-invasivo de mais elevada resolução espacial, permitindo análise morfológica e funcional detalhada do coração, do saco pericárdico e dos grandes vasos. Esse método permite a avaliação da função global e segmentar do ventrículo esquerdo e direito, da perfusão miocárdica regional e viabilidade miocárdica, da função sistólica e diastólica e da anatomia orovalvar. Sua utilização é crescente em estudos multicêntricos em razão de sua grande reprodutibilidade. Mais recentemente, tem-se mostrado ferramenta útil para avaliação de sincronismo de contração ventricular.

Estudo hemodinâmico

A coronariografia está indicada em pacientes com angina de peito ou que possuem evidências de isquemia miocárdica em outros exames complementares. Pacientes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento, sem uma etiologia definida da IC, devem ser submetidos a angiografia coronária já que a doença ar-

terial coronária está presente em dois terços dos pacientes com disfunção ventricular. Outras indicações do método incluem: avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco, auxílio na indicação de tratamento cirúrgico nas disfunções valvares, aneurismas ventriculares e obstruções coronárias.

Avaliação bioquímica e hematológica

O objetivo dessa avaliação laboratorial é duplo: auxiliar no diagnóstico da insuficiência cardíaca e na detecção de outras doenças associadas. A avaliação inicial desses pacientes deve incluir hemograma, eletrólitos, creatinina, glicose, perfil lipídico, função hepática e uroanálise. A avaliação da função tireoidiana é importante, já que tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo estão relacionados com IC. Sorologia para anti-HIV deve ser considerada principalmente em pacientes de alto risco, apesar de o comprometimento cardíaco em pacientes com Aids ser um processo tardio, ocorrendo geralmente quando outras manifestações da síndrome já estão bem estabelecidas. É importante ressaltar que anemia pode exacerbar uma IC preexistente e hoje é considerada fator prognóstico. Elevação dos níveis de ácido úrico, disfunção renal e hiponatremia também estão relacionados a menor sobrevida.

Peptídeos natriuréticos

Vários estudos epidemiológicos e clínicos correlacionaram a presença de disfunção ventricular com elevação das concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos, levantando-se então a possibilidade de diagnóstico da IC mediante teste sangüíneo.[12] A concentração plasmática de peptídeos natriuréticos, seus pró-hormônios e seus derivados aminoterminais estão elevados independentemente da etiologia da IC. O papel diagnóstico do BNP tem sido extensivamente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular.[13] Um nível plasmático de peptídeo natriurético plasmático (BNP) superior a 100 pg/ml suporta um diagnóstico de função ventricular anormal ou insuficiência cardíaca sintomática.[14] O teste pode ser utilizado em salas de urgência para diagnóstico diferencial entre dispnéia cardíaca e dispnéia de outras causas.

Os pacientes com concentrações normais de BNP devem ser investigados para outras causas de dispnéia (de origem não-cardíaca). Apesar das medidas de BNP não distinguirem entre disfunção sistólica e diastólica, um nível baixo de BNP em pacientes com função sistólica normal poderia ser usado para afastar disfunção diastólica clinicamente significativa. A grande importância do BNP está em seu elevado valor preditivo negativo, sugerindo que pacientes com níveis de BNP normais são muito improváveis de apresentarem disfunção ventricular ou IC. Os níveis plasmáticos de BNP circulante têm ainda aplicação potencial futura no diagnóstico de outras condições cardíacas além da IC como a angina estável, angina instável, disfunção sistólica e diastólica assintomáticas e na avaliação de rejeição em transplantados cardíacos.

Holter

A monitorização com Holter não tem valor no diagnóstico de IC, apesar de ser ferramenta útil na detecção de arritmias e sua caracterização quanto a sua natureza, freqüência de ocorrência, duração e gravidade. Arritmias podem ser fatores para descompensação de um quadro estável. A monitorização com Holter oferece também informações sobre a variabilidade da freqüência cardíaca que geralmente está reduzida nessa doença, refletindo um desbalanço autonômico e, conseqüentemente, pior prognóstico.

Classificação da insuficiência cardíaca

A IC pode ser classificada de diversas formas: quanto ao tempo desde o aparecimento (aguda ou crônica), quanto à etiologia da IC (diabética, hipertensiva, isquêmica, valvar, inflamatória/infecciosa e outras), quanto à estabilidade atual do quadro (compensada ou descompensada). Contudo, muitas outras formas de classificação anteriormente empregadas são hoje destituídas de importância na prática clínica. Como exemplo, cita-se a classificação da IC direita e esquerda que se refere à predominância dos sinais e sintomas de congestão sistêmica ou pulmonar, respectivamente, que não caracterizam diferentes classes de doença, mas suas formas de apresentação. Do mesmo modo, IC retrógrada e anterógrada refere-se à formas de manifestação com predominância de manifestações congestivas ou de hipoperfusão tissular, correspondentemente. Discutiremos a seguir algumas classificações mais utilizadas e de maior relevância clínica.

Insuficiência cardíaca compensada e descompensada

O termo IC compensada é usado na clínica para designar pacientes cujos sintomas e sinais de congestão pulmonar e/ou sistêmica foram aliviados pela terapia. Em muitos desses pacientes, a função miocárdica reduzida e o baixo débito persistem, embora os sinais tenham sido removidos pela melhoria da circulação periférica e redução do edema e congestão pulmonar com diuréticos. Os pacientes descompensados são aqueles que apresentam sinais ou sintomas de piora clínica evidenciados por aumento da congestão pulmonar e/ou sistêmica ou pela evidência de má perfusão periférica.

Insuficiência cardíaca sistólica e diastólica

A IC pode comumente se originar da falência miocárdica, situação em que dois defeitos básicos do mecanismo contrátil do músculo cardíaco podem estar envolvidos, de forma isolada ou em simultaneidade: a redução da capacidade de expulsar o sangue da cavidade ventricular na fase sistólica do ciclo cardíaco (insuficiência cardíaca sistólica), ou prejuízo da capacidade dos ventrículos de aceitar sangue (insuficiência cardíaca diastólica).[18,19]

A IC sistólica é a forma clínica mais comumente diagnosticada da doença ou mais facilmente reconhecível. Caracteriza-se pela redução acentuada da fração de ejeção ventricular esquerda (< 50%), mas em geral < 35% nos pacientes gravemente sintomáticos. As doenças que cursam com perda do músculo cardíaco, e sua conseqüente substituição por tecido fibroso reparativo, são as maiores causas de insuficiência cardíaca sistólica. Exemplo clássico de insuficiência cardíaca sistólica isolada são os pacientes com infarto do miocárdio extenso e falência primária da bomba cardíaca por perda de massa muscular contrátil.

A IC diastólica, também denominada IC com função sistólica preservada ou normal, apresenta como mecanismo primário de disfunção cardíaca a resistência aumentada ao enchimento ventricular, o que leva a um aumento progressivo das pressões de enchimento das câmaras cardíacas e, retrogradamente, da árvore pulmonar e drenagem venosa sistêmica com capacidade preservada de encurtamento sistólico da fibra cardíaca. A IC diastólica é comum em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, nas doenças de infiltração miocárdica, na pericardite constritiva, bem como, e mais comumente, na cardiomiopatia hipertensiva, diabética e isquêmica.[20]

Os estudos epidemiológicos mais recentes sugerem que a disfunção diastólica pode ser a causa de síndrome clínica de IC em cerca de 50% dos casos, com prevalência variável nos diferentes levantamentos entre 13% e 71%, conforme a constituição da casuística estudada. A prevalência da IC diastólica está diretamente relacionada com aumento da idade, gênero feminino e presença de hipertensão arterial sistêmica.[21] Os aspectos clínicos e laboratoriais que contribuem para a diferenciação entre IC sistólica e diastólica encontram-se listados na Tabela IV.

Nem sempre é tarefa simples firmar-se o diagnóstico de IC com função sistólica normal, particularmente em pacientes que exibem outros distúrbios como obesidade e doença pulmonar, aos quais se pode atribuir a gênese da queixa de dispnéia aos esforços, o seu sintoma de apresentação muito comum. Nesse contexto é fundamental o concurso de testes laboratoriais que forneçam parâmetros objetivos para indicar a presença de disfunção cardíaca, com dosagens séricas de BNP e a radiografia do tórax (pesquisar sinais de congestão venocapilar pulmonar).[2] Outro sinal bastante importante que pode conduzir ao diagnóstico de IC diastólica é o achado de aumento isolado do átrio esquerdo no estudo ecocardiográfico, independentemente da detecção de alterações do fluxo transmitral, que pode apresentar fase de pseudonormalização. Recentemente, critérios diagnósticos têm sido propostos com intenção de tornar a formulação diagnóstica mais objetiva (Tabela V).[22] Classicamente, considera-se que as manifestações clínicas principais da insuficiência cardíaca sistólica resultam do débito cardíaco reduzido e/ou da retenção de sal e água, enquanto na insuficiência diastólica predominam as manifestações secundárias a elevação das pressões de enchimento ventriculares levando à congestão pulmonar e sistêmica.[19,20] Contudo, é importante salientar que essa diferenciação é basicamente fisiopatológica e que, independentemente do mecanismo subjacente, isolado ou predominante ser déficit sistólico ou diastólico, as manifestações clínicas iniciais de IC podem ser indistintas (fadiga, dispnéia aos

Tabela IV. Aspectos diferenciais entre insuficiência cardíaca diastólica e sistólica

Parâmetro	IC sistólica	IC diastólica
História Clínica		
– Doença arterial coronária	+++	++
– Hipertensão arterial sistêmica	++	++++
– Diabete	++	++
– Doença cardíaca valvar	++++	+
– Dispnéia paroxística	++	+++
Exame Físico		
– Cardiomegalia	+++	+
– Abafamento de bulhas	++++	+
– Galope de B3	+++	+
– Galope de B4	+	+++
– Hipertensão arterial	++	++++
– Regurgitação mitral	+++	+
– Estertores pulmonares	++	+
– Edema	+++	+
– Distensão venosa jugular	+++	+
RX do Tórax		
– Cardiomegalia	+++	+
– Congestão pulmonar	+++	+++
Eletrocardiografia		
– Hipertrofia ventricular esquerda	++	++++
– Ondas Q	++	+
– Baixa voltagem	+++	–
Ecocardiograma		
– Hipertrofia ventricular esquerda	++	++++
– Dilatação ventricular esquerda	++	–
– Aumento atrial esquerdo	++	++
– Queda da FEVE	++++	–

– = não sugestivo
+ = sugestivo (o número de sinais "+" reflete a intensidade da correlação)
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Adaptado de Givertz et al.[2]

Tabela V. Critérios diagnósticos para insuficiência cardíaca diastólica

	Probabilidade de IC diastólica		
Critérios	**Possível**	**Provável**	**Definitiva**
Evidência objetiva de função sistólica VE normal	FEVE ≥ 50% mas não no momento do evento de IC	FEVE ≥ 50% dentro de 72 h do evento de IC	FEVE ≥ 50% dentro de 72 h do evento de IC
Evidência objetiva de disfunção diastólica	Sem informação conclusiva	Sem informação conclusiva	Relaxamento/enchimento VE anormal ao ECO-2D e/ou distensibilidade cardíaca anormal ao estudo hemodinâmico invasivo

Aplicável para pacientes com evidências definitivas de IC:

1. Sinais e sintomas de IC
2. Testes laboratoriais positivos; RX do tórax; BNP.
3. Resposta a diuréticos

VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do VE; IC = insuficiência cardíaca; BNP = peptídeo natriurético cerebral.
Adaptado de Vasan e Levy.[22]

esforços etc.). Nas fases mais avançadas ou tardias da IC, contudo, é comum que os pacientes com disfunção diastólica grave exibam manifestações congestivas com derrames cavitários volumosos (ascite) de intensidade desproporcional ao grau discreto de redução do débito cardíaco. Essas considerações reforçam a necessidade da utilização de métodos de imagem adequados para avaliação da função ventricular sempre que os sintomas ou sinais clínicos sugiram o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

É importante, contudo, realçar que em muitas instâncias as disfunções sistólica e diastólica coexistem e contribuem para o quadro clínico. Exemplo típico é a cardiopatia isquêmica que pode cursar com a combinação de: 1) disfunção sistólica por déficit agudo e transitório do inotropismo por efeito direto dos episódios de isquemia, e déficit crônico por desenvolvimento de hibernação miocárdica e/ou substituição do tecido contrátil por fibrose nas áreas de infarto; 2) disfunção diastólica por redução aguda da distensibilidade ventricular diastólica pela isquemia aguda e cronicamente pela queda da complacência ventricular pelo aumento do constituinte de fibrose nas áreas de cicatriz miocárdica.

Perfil clínico/hemodinâmico

Nos últimos anos, vem se valorizando a contribuição da análise de parâmetros hemodinâmicos invasivos dos pacientes com IC descompensada para fins prognósticos e para guiar a terapêutica.[23] Ainda mais recentemente, vem se consolidando a tendência de definição não-invasiva do perfil clínico/hemodinâmico por sinais clínicos identificáveis à beira do leito.[24] Nessa avaliação, o perfil hemodinâmico do paciente seria determinado pela presença ou ausência de congestão pulmonar e/ou sistêmica e por sinais ou sintomas relacionados à hipoperfusão. A presença de congestão inclui, entre outros, uma história recente de ortopnéia e/ou um exame físico evidenciando estase jugular, crepitações pulmonares, refluxo hepatojugular, ascite e edema periférico. A presença de hipoperfusão é dada pela presença de pressão arterial de pulso diminuída, pulso alternante, hipotensão sintomática, extremidades frias e/ou confusão mental. A partir desses parâmetros, os pacientes com IC descompensada podem ser classificados em quatro perfis, conforme resumido na Tabela VI.

Importantes implicações clínicas podem ser derivadas da classificação hemodinâmica dos pacientes com IC. A mais relevante é a orientação da estratégia terapêutica a ser priorizada, e em segundo plano, a estratificação do prognóstico para cada subgrupo específico de pacientes.[25]

Estágios de insuficiência cardíaca

Uma estratégia para classificação dos pacientes com IC consiste no estadiamento da doença em relação à presença de fatores de risco, ao acometimento estru-

Tabela VI. Determinação do perfil hemodinâmico dos pacientes com insuficiência cardíaca

Sinais/sintomas de hipoperfusão	Sinais/sintomas congestivos	
	Ausentes	Presentes
Ausentes	Perfil A (Seco e quente)	Perfil B (Úmido e quente)
Presentes	Perfil L (Seco e frio)	Perfil C (Úmido e frio)

Adaptado de Nohria et al.[25]

tural do coração e ao grau de manifestação clínica prévia, guardando correlação com a progressão da doença, sua gravidade e prognóstico.[6] Assim, os pacientes são classificados em quatro estágios seqüenciais:

- Estágio A: pacientes sem anormalidades ventriculares em risco de desenvolver IC em virtude de condições comórbidas que são fortemente associadas com o desencadeamento da IC: hipertensos, coronariopatas, diabéticos.
- Estágio B: pacientes que desenvolveram a doença cardíaca estrutural, que está fortemente associada com o desenvolvimento da IC, mas não têm sintomas de IC. Exemplos: hipertrofia ventricular esquerda, doença valvar cardíaca assintomática com dilatação ventricular, IAM prévio.
- Estágio C: pacientes que apresentam IC sintomática prévia ou atual, associada com doença estrutural cardíaca.
- Estágio D: pacientes com nítidos sintomas de IC em repouso, apesar de máxima terapia farmacológica, e que necessitam de intervenções especializadas. Exemplos: pacientes que não podem ter alta do hospital, recorrência de hospitalização, pacientes com suporte inotrópico contínuo para alívio sintomático ou em assistência circulatória.

Deve-se salientar que um determinado paciente não pode ser reclassificado para estágios menos graves ao longo do tempo, ou seja, um paciente que atingiu estágio C e se torna assintomático ao longo tempo não pode ser futuramente classificado como estágio B.

O aspecto mais importante dessa classificação é salientar o caráter progressivo da doença, a necessidade do controle dos fatores de risco nas fases pré-clínicas da doença e a definição das medidas terapêuticas aplicáveis para cada estágio da doença. Esses aspectos estão sumariamente apresentados na Figura 2.

Prognóstico da insuficiência cardíaca

O evento fatal nos pacientes com IC pode ocorrer de forma súbita, por progressiva falência de bomba e por outras complicações direta ou indiretamente associadas à IC, incluindo o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e o tromboembolismo pulmonar. Cabe salientar que os dados apresentados aqui referem-se à IC por disfunção sistólica, já que o conhecimento epidemiológico sobre a IC por disfunção diastólica é muito limitado. A probabilidade de sobrevida em portadores de IC observada em estudos populacionais, em estudos de coortes hospitalares ou em protocolos com uso de medicamentos difere de maneira significativa.[27] Essas variações podem ser atribuídas a diferentes fatores, como a gravidade da doença, a composição etária da população e o uso apropriado de me-

Tabela VII. Fatores relacionados com pior evolução clínica na insuficiência cardíaca

História
Idade (> 65 anos)
Tempo de duração dos sintomas
Etiologia da IC (pior para isquêmica)
Maior intensidade dos sintomas (classe III/IV – NYHA)
Diabete melito
Doença pulmonar associada
Múltiplas internações hospitalares
Falta de aderência ao tratamento
Anemia
Exame Físico
B3 persistente
Freqüência cardíaca de repouso elevada
Baixa pressão arterial sistólica
Pressão de pulso rebaixada (PAS-PAD/PAS < 25%)
Ascite
Hálito cetônico
Caquexia
Perfil clínico/Hemodinâmico tipos B e C
Radiografia de Tórax
Cardiomegalia acentuada (índice cardiotorácico > 0,55)
Funcionais
Menor distância percorrida em 6 min
Consumo máximo de O_2 < 14 ml/kg/min
Aumento da relação Ve/VCO_2 na ergoespirometria
Dados Laboratoriais
Sódio sérico < 130 mEq/l
Creatinina > 2,5 mg%
Hemoglobina < 11 g%
Linfócitos < 22%
Níveis elevados de BNP
Noradrenalina (ativação neuroumoral)
Elevação de TNF-α e Interleucina-6
Endotelina
Vasopressina
Renina
Hormônio natriurético
Enzimas hepáticas e bilirrubinas
Ácido úrico
Eletrocardiograma
Fibrilação atrial
Taquicardia ventricular sustentada e não sustentada
Bloqueio de ramo esquerdo
Diminuição da variabilidade da freqüência cardíaca
Ecocardiograma
Fração de ejeção < 30%
Dilatação progressiva do ventrículo esquerdo
Diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo
Hemodinâmica
Pressão arterial pulmonar elevada
Pressão capilar pulmonar aumentada
Débito e índice cardíaco rebaixados
Resistência vascular pulmonar aumentada

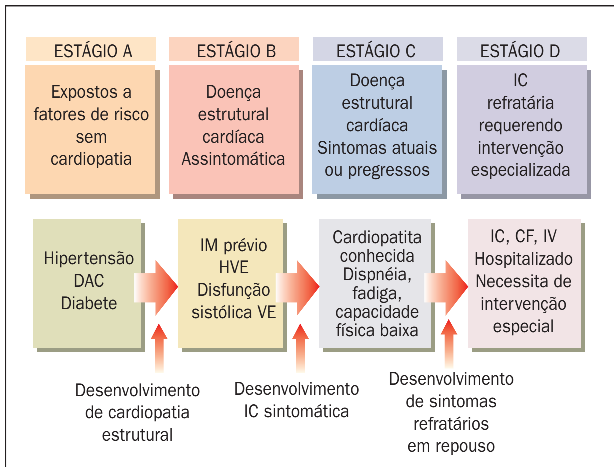


Figura 2. Estágios da insuficiência cardíaca.

dicamentos. Ainda que os avanços mais recentes da terapêutica farmacológica tenham garantido um impacto favorável na evolução dos portadores de IC, o prognóstico em curto e longo prazo continua pobre.

Um estudo recente analisou a progressão das taxas de mortalidade intra-hospitalar e o tempo de internação de 23.505 pacientes no sistema de saúde americano ao longo dos anos de 1991 a 1997. Nesse período, a mortalidade hospitalar reduziu-se de 7% para 3,3% e o tempo médio de internação diminuiu de 9,2 para 6,6 dias. A mortalidade imediata após a alta hospitalar (trinta dias) apresentou redução bem mais modesta do que o observado durante a internação: de 9,3% para 7,9%.[28]

Outros estudos populacionais publicados recentemente também sugerem que, ainda que a mortalidade intra-hospitalar tenha diminuído, o prognóstico em longo prazo persista reservado. Relato de dados do estudo de Framingham, publicado em 1993, incluindo 652 pacientes com diagnóstico de nova IC entre 1948 e 1988, mostraram uma sobrevida mediana de 1,7 anos em homens e de 3,2 anos nas mulheres. A mortalidade geral em um e cinco anos foi de 43% e 75% nos homens e de 36% e 72% nas mulheres, respectivamente.[29]

Um estudo publicado em 2002 relatou dados colhidos em 38.702 pacientes consecutivos que tiveram uma primeira internação por IC entre 1994 e 1997, em Ontário, Canadá.[30] A mortalidade do coorte completo em trinta dias e um ano foi de 11,6% e 33,1%. Idade avançada, gênero masculino e presença de comorbidades foram independentemente associados com pior sobrevida. A mortalidade de trinta dias e um ano variou de 2,3% e 7,6%, respectivamente, no grupo mais jovem com comorbidades mínimas até 23,8% e 60,7%, respectivamente, no grupo mais idoso e portador de graves comorbidades.[30]

Conforme os estudos acima sugeriram, dados derivados de um mesmo coorte do estudo de Framingham confirmaram a tendência secular de redução da mortalidade da IC.[31] Nesse estudo publicado em 2002, foram comparados os dados de sobrevida colhidos em dois períodos: de 1950 a 1959 e de 1990 a 1999. A mortalidade em um ano caiu de 30% para 28% nos homens e de 28% para 24% nas mulheres; a mortalidade em cinco anos declinou de 70% para 59% nos homens e de 57% para 45% nas mulheres. A taxa ajustada de redução geral de mortalidade entre os dois períodos foi de 30%.[32]

Variáveis relacionadas com o prognóstico

A análise dos estudos publicados na literatura nos últimos anos para a determinação do prognóstico da IC pela análise univariada permite destacar uma série de preditores de uma má evolução da doença. Assim, vários dados clínicos e laboratoriais têm sido sugeridos como estratificadores de prognóstico em pacientes com IC. Entre eles, idade avançada,[33] fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em repouso,[34] freqüência cardíaca de repouso,[35] pressão arterial sistólica,[36] sódio sérico,[37] creatinina sérica,[38,39] etiologia isquêmica[36-40] já foram enumerados como indicadores de mau prognóstico e necessidade de transplante cardíaco.[25]

Entre as inúmeras variáveis citadas, algumas vêm ganhando destaque nos últimos anos por constituírem medidas bastante fidedignas e com correlação mais forte com o prognóstico, podendo ser aplicadas em pacientes individuais e não apenas na caracterização de grupos de pacientes. Neste texto, destacaremos o grau de remodelamento cardíaco (particularmente os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo), a classe funcional da NYHA, o perfil clínico/hemodinâmico dos pacientes descompensados, a capacidade física aeróbica (VO_2 máximo) dos pacientes compensados e o nível sérico de BNP. Uma importância adicional dessas variáveis consiste na capacidade de serem modificáveis pelo tratamento clínico otimizado, o que pode auxiliar no manejo terapêutico dos doentes.

Classe funcional

Vários estudos clínicos prospectivos demonstraram forte correlação entre o grau de comprometimento imposto pelos sintomas da IC às atividades físicas dos pacientes (classe funcional) e a mortalidade. No estudo SOLVD, pacientes assintomáticos apresentaram mortalidade em um e quatro anos de 5% e 19%, respectivamente.[41] Em contrapartida, outro estudo mostrou que pacientes em classe funcional II ou III da NYHA tiveram mortalidade de 15% e 40% em um e quatro anos.[42] A presença de sintomas de classe funcional IV da NYHA associa-se a mortalidade muito mais acentuada, de 15% e 40%, em seis e doze meses de evolução, respectivamente.[43]

Remodelamento cardíaco

O remodelamento cardíaco pode ser definido como alterações da expressão gênica resultando em alterações moleculares, celulares e intersticiais, expressando-se clinicamente como mudanças do tamanho, da forma e da função do coração. A intensidade do remodelamento relaciona-se não apenas com o grau de sobrecarga do coração, mas principalmente com o grau da ativação neuro-humoral.[44]

Geralmente se aceita que o remodelamento cardíaco é um sinal clínico adverso e está ligado à progressão da IC. Pacientes com remodelamento acentuado demonstram piora progressiva da função cardíaca, que pode ser responsável por considerável proporção da mortalidade e da morbidade.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é o parâmetro de remodelamento mais usado na prática clínica e tem sido identificado em vários estudos clínicos como um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com IC. À medida que a fração de ejeção cai, a taxa de mortalidade aumenta em um padrão não-linear. Pacientes com fração de ejeção abaixo de 25% apresentam aumento dramático da mortalidade e pode ser fator de recomendação de transplante cardíaco nos pacientes elegíveis. No estudo V-HeFT II, pacientes com fração de ejeção de 55% tiveram mortalidade anual de 8%, enquanto pacientes com fração de ejeção de 10% exibiram mortalidade de 29%.[45]

Perfil clínico/hemodinâmico dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada

A análise da evolução de pacientes portadores de insuficiência cardíaca classificados em quatro grupos distintos em relação ao seu perfil clínico/hemodinâmico sugere a importância prognóstica da classificação dos pacientes segundo esse critério. Os pacientes classificados como de perfil hemodinâmico B (congestos com adequada perfusão periférica) e C (congestos e com hipoperfusão) apresentam prognóstico significativamente mais sombrio que pacientes classificados como de perfil A (sem evidência de congestão ou hipoperfusão) e L (hipoperfusão, sem congestão). Os perfis hemodinâmicos B e C mantinham um pior prognóstico clínico mesmo quanto à análise do subgrupo de pacientes em classe funcional III e IV (NYHA).[25]

Acredita-se que essa simples avaliação clínica descrita esteja refletindo medidas hemodinâmicas invasivas (pressão capilar pulmonar e índice cardíaco). Assim, a implicação prognóstica do perfil hemodinâmico sugerido por essa análise clínica seria condizente com inúmeros trabalhos que relacionaram a presença de medidas hemodinâmicas alteradas com pior prognóstico na IC.[46-49] Esses resultados reforçam o valor da avaliação da gravidade da IC com medidas simples à beira do leito.

Capacidade física (VO_2 pico e curva ventilação minuto/VCO_2)

Por décadas, os cardiologistas têm tentado achar um marcador confiável para prognosticar pacientes com IC. De modo ideal, o marcador deve ser amplamente aplicável, associado com a gravidade da doença, reprodutível e indicativo de resposta ao tratamento. Muita atenção tem sido dada recentemente ao teste de esforço cardiopulmonar. Dos vários parâmetros que podem ser obtidos a partir do teste de esforço e da análise dos gases respiratórios durante o incremento do exercício, o consumo máximo de oxigênio (VO_2 < 14 ml/kg/min), a relação do VO_2 obtido/VO_2 esperado < 50%, o pico de pressão sistólica < 120 mmHg durante o esforço e a análise da relação entre a ventilação minuto e a taxa de eliminação de CO_2 pela boca (inclinação da curva VM/VCO_2) são parâmetros considerados altamente confiáveis e reprodutíveis, facilmente acessados e muito relacionados à mortalidade.

A medida do VO_2 em pacientes com IC crônica foi primeiramente descrita por Weber et al.[50] como um método não-invasivo para caracterizar a reserva cardíaca e o *status* funcional nesses pacientes. O seu valor como marcador prognóstico na IC tornou-se aparente pouco tempo depois. Szlachac et al.[51] descreveram uma mortalidade em um ano de 77% para pacientes com um VO_2 < 10 ml/kg/min *versus* 21% para aqueles entre 10 e 18 ml/kg/min. Outros autores também confirmaram o valor do VO_2 como preditor independente de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.[52,53] Entretanto, somente quando a medida do VO_2 foi aplicada ao processo de seleção de candidatos para o transplante cardíaco, o parâmetro foi devidamente disseminado. O teste cardiopulmonar mostrou-se tão poderoso para prognosticar a evolução de pacientes cardiopatas que, atualmente, uma capacidade de esforço drasticamente reduzida (VO_2<10 ml/kg/min) é considerada um ponto crítico nos algoritmos para a seleção dos pacientes ambulatoriais candidatos ao transplante.[54]

Estudos mostram a aplicabilidade de outro parâmetro: o percentual do VO_2 obtido/VO_2 previsto como um preditor ainda mais poderoso de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. A análise de dados publicados mostra que pacientes que atingem 50% ou mais do VO_2 máximo previsto para o sexo e idade têm um excelente prognóstico de sobrevida em dois anos (90%), enquanto os pacientes com < 50% do VO_2 previsto têm taxas de sobrevida significativamente reduzidas (43% em dois anos).[55]

Enquanto não se compreendem todos os mecanismos fisiopatológicos causadores da alta relação da inclinação curva (VM/VCO_2), vários estudos têm atestado o seu alto valor prognóstico. A relação entre a VM e o CO_2 eliminado é aproximadamente linear em pacientes normais até próximo ao exercício máximo. Existem

desvios dessa linearidade em pacientes com IC mais grave. As causas sugeridas do aumento da inclinação na curva VM/VCO_2 incluem alterações da relação ventilação/perfusão, possivelmente causadas por fluxo pulmonar diminuído e vasoconstrição pulmonar (com aumento do espaço morto pulmonar) com conseqüente diminuição da capacidade de troca de gases e aumento da ventilação compensatória. Essa relação aumentada da curva tem sido correlacionada com a gravidade dos sintomas, a percepção de dispnéia, um prognóstico ruim e uma limitação objetiva ao exercício (avaliada pelo VO_2 máximo).[56]

Assim, o VO_2 máximo, a porcentagem do VO_2 atingido sobre o previsto e a análise da curva VM/VCO_2 são excelentes preditores de prognóstico a curto prazo em insuficiência cardíaca. Constituem ferramentas clínicas poderosas para identificar pacientes de alto risco e candidatos a transplante cardíaco. O acesso seriado da capacidade de exercício através da análise desses parâmetros fornece informação clínica útil também para o cuidado a longo prazo dos pacientes. Sugere-se inclusive que esses parâmetros podem ajudar na avaliação e quantificação da eficácia de eventuais mudanças terapêuticas e serem muito úteis para o melhor acompanhamento dos doentes.

Peptídeo natriurético cerebral

Diferentes estudos têm proposto o uso do BNP para o diagnóstico diferencial de causa cardíaca de dispnéia e evidenciado boa correlação dos níveis elevados do BNP com anormalidades em diversas variáveis hemodinâmicas, como aumento da pressão de capilar pulmonar, aumento da pressão diastólica final de VE, redução da fração de ejeção e disfunção diastólica,[57-59] bem como boa correlação com a capacidade funcional. Além de ser usado para o diagnóstico, o BNP vem sendo usado para a estratificação de risco de pacientes com IC. Os estudos iniciais relacionaram níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral e risco de disfunção ventricular após o infarto do miocárdio.[60] O nível aumentado de BNP foi capaz de predizer um aumento da mortalidade em pacientes com disfunção ventricular (mortalidade de 17%, comparados com 6,8% dentre os pacientes que possuíam baixos níveis plasmáticos do peptídeo) seguidos por quatro anos, e até mesmo naqueles com função ventricular normal (8,5% *versus* 2% de mortalidade) em um estudo envolvendo 1.640 pessoas.[61]

Estudos sugerem que o valor prognóstico do peptídeo natriurético atrial cerebral se mantém a despeito da terapêutica. Mesmo quando pacientes com insuficiência cardíaca são medicados com IECA, β-bloqueadores, o peptídeo cerebral mostrou manter um excelente marcador prognóstico.[62-64] Por isso, recentemente vem sendo atribuído ao peptídeo natriurético atrial papel na monitorização do tratamento de pacientes com IC.

Alguns autores têm sugerido que o peptídeo poderia servir como parâmetro terapêutico e propõem o retorno do peptídeo nos níveis séricos basais (menos que 200 pmol/l) como objetivo final do tratamento, e não mais apenas a melhora dos sintomas. Tal proposição baseia-se no fato de os níveis plasmáticos do BNP se relacionarem a pior prognóstico em pacientes com IC, bem como ao fato de se poder reduzir esses níveis após a introdução de medicações.[62,63] Estudo randomizado em que foram analisados 69 pacientes portadores de disfunção ventricular (FEVE < 40%) e IC comparou o tratamento da IC guiada pelos níveis de BNP com o tratamento baseado em dados clínicos convencionais. Os autores observaram que o tratamento guiado pelo nível plasmático do BNP (cujo objetivo era o de se manter os níveis do peptídeo abaixo de 200 pmol/l) foi capaz de reduzir o parâmetro combinado de morte por causa cardiovascular, internação hospitalar e descompensação ambulatorial da insuficiência cardíaca.[65]

O uso do BNP desponta, portanto, com grande potencial para se sedimentar como parâmetro importante no estabelecimento do prognóstico, seguimento e na programação terapêutica de pacientes com IC.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) caracteriza-se por um estado fisiopatológico no qual uma anormalidade da função cardíaca é responsável pela falência do coração em bombear sangue numa taxa compatível com a demanda metabólica tecidual do organismo, ou que o faça apenas à custa de elevação das pressões de enchimento das câmaras cardíacas. Os achados físicos na IC apresentam uma grande variação de apresentação e podem retratar manifestações congestivas sistêmicas e pulmonares, bem como hipoperfusão tecidual pela redução do débito cardíaco.

Têm-se considerado como componentes essenciais para o estabelecimento do diagnóstico da IC presença de sintomas e sinais sugestivos, detecção de evidências objetivas de disfunção cardíaca e, nos casos duvidosos, resposta ao teste terapêutico com diuréticos ou nitratos. Dispnéia, fadiga e edema podem ser difíceis de interpretar, particularmente na população de idosos, obesos, mulheres e portadores de pneumopatia. Por isso, a suspeita clínica inicial deve ser seguida de testes mais objetivos especialmente voltados para avaliar a função cardíaca.

Um dos aspectos mais valiosos da precisa caracterização sintomática dos pacientes com síndrome clínica de IC é a possibilidade da categorização

dos pacientes quanto ao grau de incapacidade causada pelo problema cardiovascular. A determinação dessa classe funcional permite que o estado clínico possa ser seguido ao longo do tempo e o efeito das intervenções terapêuticas possa ser aquilatado. A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) é a mais amplamente usada para esse propósito. Existem outras classificações funcionais apoiadas em escala de atividades físicas específicas que demonstram maior reprodutibilidade.

Pacientes com IC freqüentemente apresentam alterações específicas e inespecíficas em exames da rotina cardiovascular como no ECG, RX de tórax, ecocardiograma, cardiologia nuclear, ressonância magnética do coração, estudo hemodinâmico, Holter, ergoespirometria, teste de caminhada e em avaliação bioquímica e hematológica.

A IC pode ser classificada de diversas formas: quanto ao tempo desde o aparecimento (aguda ou crônica), quanto à etiologia da IC (diabética, hipertensiva, isquêmica, valvar, inflamatória/infecciosa e outras), quanto à estabilidade atual do quadro (compensada ou descompensada), quanto ao tipo de disfunção (sistólica e diastólica) e outras.

Importantes informações clínicas podem ser derivadas com a aplicação da classificação hemodinâmica dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, a mais relevante é a orientação da estratégia terapêutica a ser priorizada.

Metade dos pacientes portadores do diagnóstico de IC morrerá dentro de quatro anos; e dos pacientes com insuficiência cardíaca grave, mais de 50% morrerão dentro de um ano. Vários dados clínicos e laboratoriais têm sido sugeridos como preditores de uma má evolução da doença. Idade avançada, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em repouso, freqüência cardíaca de repouso, pressão arterial sistólica, sódio sérico, creatinina sérica e etiologia isquêmica da IC já foram enumerados como indicadores de mau prognóstico para o óbito e para a necessidade de transplante cardíaco de urgência.

Dentre as inúmeras variáveis citadas, algumas vêm ganhando destaque nos últimos anos por constituírem medidas bastante fidedignas e com correlação mais forte com o prognóstico. Além disso, são variáveis modificáveis pelo tratamento, o que pode auxiliar no manejo terapêutico dos doentes. Neste texto, destacamos o perfil clínico/hemodinâmico dos pacientes descompensados; a capacidade física aeróbica (VO_2 pico) dos pacientes compensados; e o nível de peptídeo natriurético cerebral (BNP) dos pacientes com IC por serem variáveis bastante úteis no manejo clínico otimizado.

Bibliografia

1. Braunwald E. Report of the Task Force on Research in Heart Failure. Bethesda, Md, National Heart, Lung and Blood Institute; 1994.
2. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure, pulmonary edema, high-output failure. In Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E. (Ed) Braunwald's E. heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005:539-68.
3. Stevenson LW, Braunwald E. Reconhecimento e tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca. In: Goldman L, Braunwald E (ed.). Cardiologia na clínica geral. 1.ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan SA, 2000; 297-315.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). Eur Heart J 2001; 22:1527-60.
5. Francis GS. Pathophysiology of the heart failure clinical syndrome. In: Topol EJ (ed.). Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998; 2179-203.
6. Hunt SA, Baker EW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2001; 14:2996.
7. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston: Little Brown,1994.
8. Braunwald E. O exame físico. In: Goldman L, Braunwald E (ed.). Cardiologia na clínica geral. 1.ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan SA, 2000; 26-42.
9. Goldmann L, Hasimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. Circulation 1981; 64:1227.
10. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1975; 54:522.
11. Davidson C. Can heart failure be diagnosed in primary care? Chest radiography is still useful. Brit Med J 2000; 36: 523.
12. Latini R, Masson S, De Angelis N, Biol D. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. Journal of Cardiac Failure 2002; 8:288-95.
13. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. The European Journal of Heart Failure 2004; 6:351-54.
14. Measuring Plama B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology 2004; 44:740-49.
15. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 72:8-11.
16. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitam BR, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. Circulation 2000; 102:1591-97.
17. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McEntyre, KM, et al. Six minute walk test in patients with cardiac dysfunction. Cardiology 1993; 42:897-902.
18. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: Causal mechanisms and treatment. Circulation 2002; 105:1503.
19. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:317.
20. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 2002; 105:1387.
21. Barreto AC. Disfunção diastólica. In: Insuficiência cardíaca. Segmento, 2003; 67-76.

22. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized criteria. Circulation 2000; 101:118.
23. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. Ann Intern Med 1998; 129:286.
24. Stevenson LW. Therapy tailored for symptomatic heart failure. Heart Failure 1995; 11:87-107.
25. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1797-804.
26. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993; 14:1158-62.
27. Freitas H, Chizzola P, Markus M, Mansur A, Bocchi E. Prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca sintomática grave. In: Insuficiência cardíaca. Segmento; 2003: 51-7.
28. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. Am Heart J 2003; 146(2):258-64.
29. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88(1):107-15.
30. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162(15):1689-94.
31. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347(18):1397-402.
32. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure; the Framingham Study. N Engl J Med 1971; 285:1441-6.
33. Hughes CV, Wong M, Johnson G, Cohn JN. Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87:111-7.
34. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhytmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87:15-16.
35. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997; 95:2660-7.
36. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. Br Heart J 1987; 58:575-82.
37. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1986; 73:257-67.
38. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2000; 35:681-9.
39. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102:203-10.
40. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondarty to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 59:634-8.
41. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327(10):685-91.
42. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325(5):293-302.
43. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316(23):1429-35.
44. Cohn JA, Ferrari R, Sharpe N. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35:569-82.
45. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. Circulation 1993; 87 Suppl VI:VI5-VI16.
46. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984; 54:147-52.
47. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1993; 12:756-65.
48. Morley D, Brozena SC. Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation. Am J Cardiol 1994; 73:379-83.
49. Stevenson LW, Tllisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 66:1348-54.
50. Weber K, Kinasewitz G, Janicki J, Fishman A. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1982; 65:1213-23.
51. Szlachac J, Massie B, Kramer B, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 55:1037-42.
52. Likoff M, Chandler S, Kay H. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomiopath. Am J Cardiol 1987; 59:634-8.
53. Cohn J, Johnson G, Shabetai R, et al. for the V-Heft VA Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83:778-86.
54. Constanzo M, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. Circulation 1995; 92:3593-612.
55. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1996; 27:345-52.
56. Reindl I, Wernecke K, Optiz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. Am Heart J 1998; 136: 778-85.
57. Haug C, Metzele A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left-ventricular end-diastolic pressure. Clin Cardiol 1993; 16:553-7.
58. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuillemard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dispnea. Chest 2001; 120:2047-50.
59. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. Heart 1996; 76:232-7.
60. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers A. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-convertingenzime inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993; 341:1109-13.
61. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton J, et al. Left-ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. Heart 2001; 86:21-6.

62. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. Am Heart J 2001; 141:925-32.
63. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. Circulation 1997; 96:509-16.
64. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1587-93.
65. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards MA. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. Lancet 2000; 355:1126-30.

Capítulo 4

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada

Ricardo Pavanello
Fernando Bacal

Pontos-chave

- A ICAD representa um grave problema para as autoridades da saúde pública em todo o mundo.
- Na ICAD a disfunção ventricular acarreta redução dos volumes ejetados com conseqüente aumento da pressão de enchimento biventricular.
- Os pacientes com disfunção sistólica (70% dos casos internados) têm predominantemente sinais de congestão pulmonar e edemas.
- A utilização do BNP como exame complementar se aplica não só na confirmação do diagnóstico mas também na fase de acompanhamento clínico após a compensação da ICAD.
- Os diuréticos são as drogas mais empregadas nos quadros de compensação clínica na fase hospitalar.
- Os antagonistas da endotelina e da vasopressina, em fase de estudos, parecem ser drogas bastante promissoras no controle dos pacientes com ICAD.

Introdução

A insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD), resultante da falência ventricular e de suas repercussões hemodinâmicas, está associada à ativação neurormonal e ao surgimento dos sintomas de congestão ou baixo débito cardíaco, que podem determinar a progressão da doença, bem como a deterioração de órgãos e sistemas envolvidos.

O reconhecimento precoce e a aplicação de medidas terapêuticas adequadas podem reduzir a incidência das descompensações, diminuindo a morbidade e a mortalidade e os custos finais do tratamento.

Perfil atual da ICAD

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que representa um grave problema para as autoridades da área da saúde pública em todo o mundo, uma vez que os custos diretos com o diagnóstico e tratamento, bem como a incapacidade física temporária ou permanente dos pacientes têm aumentado consideravelmente. Em termos globais, há aproximadamente 22 milhões de pacientes com IC, sendo cinco milhões apenas na América do Norte.[1] O custo anual é estimado em quarenta bilhões de dólares nos Estados Unidos, e dois terços, a maior parte dessa verba se destina a despesas hospitalares, aproximadamente treze bilhões de dólares.[2] A IC é o diagnóstico principal em mais de um milhão de altas hospitalares e está associado como comorbidade a outros dois milhões de casos.[3] Ao contrário do que parece, a minoria dessas internações ocorre em casos terminais, e a causa da falência do tratamento nem sempre é a piora da cardiopatia. A falta de padronização na abordagem terapêutica baseada nas diretrizes e consensos, bem como a parcial aderência ao tratamento, contribuem significativamente para as reinternações.

Existem muitas publicações a respeito do perfil dos pacientes portadores de IC internados para tratamento clínico por descompensação aguda. Em abril de 2002, foi iniciado um importante estudo observacional multicêntrico (que atualmente conta com a participação de centros brasileiros) que poderá servir de base para melhorar o prognóstico dos pacientes. O registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) incluiu, até o momento, cerca de 190 mil pacientes em mais de 300 hospitais comunitários e privados.[4] Fizeram parte do conjunto de informações coletadas os fatores de risco, o tratamento e os eventos que ocorreram na fase de internação. A idade média dos pacientes foi de 75,2 anos, 52% eram do sexo feminino, com 73% brancos e 19% negros. A maioria, 75%, tinha história prévia de IC, e 23% haviam sido hospita-

lizados por descompensação nos últimos seis meses. Quanto aos antecedentes, a hipertensão arterial foi a mais freqüente, presente em 72% dos casos, seguida pela doença coronária e pelo diabete em 58% e 44%, respectivamente. A fibrilação atrial em 31% foi a arritmia com maior incidência, e as doenças associadas mais comuns foram a doença pulmonar obstrutiva crônica em 31% e a disfunção renal em 29%. As arritmias são um importante fator de morbidade e mortalidade conforme foi demonstrado no estudo de Benza et al.,[5] que analisou 959 pacientes, dos quais 59 (6%) apresentaram novas arritmias, sendo a mais freqüente a fibrilação atrial, em 49%. A mortalidade no grupo com novas arritmias foi de 26%, enquanto que no grupo sem arritmias foi de apenas 1,8% (p = 0,001). Os dados obtidos em 52.047 pacientes do registro ADHERE são descritos na Tabela I.

Tabela I. Antecedentes clínicos de pacientes hospitalizados para tratamento de insuficiência cardíaca no registro ADHERE[4]

História de IC	IC prévia	75%
	Disfunção ventricular	44%
	FEVE < 40%	59%
	Transplante cardíaco prévio	< 1%
	Em lista de transplante cardíaco	1%
Hospitalizados por IC nos últimos seis meses	Nenhuma	9%
	Uma hospitalização	15%
	Duas hospitalizações	5%
	Três ou mais	3%
	Não relatado	44%
	Sem história de IC	25%
Classe funcional	NYHA II	21%
	NYHA III	42%
	NYHA IV	34%
Antecedentes	Hipertensão arterial	72%
	Doença coronária	58%
	IAM	32%
	Doença valvar	23%
	Fibrilação atrial	31%
	AVC	17%
	Arritmia ventricular	9%
	Insuficiência renal	29%
	Diabete	44%
	DPOC	31%
	Tabagismo prévio	48%
	Fumante atual	13%
	Neoplasia	5%
	Doença tireoideana	17%
	Desfibrilador MP	20%
	Assistência circulatória	< 2%
	Doença vasc. periférica	18%

IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; MP = marca-passo; AVC = acidente vascular cerebral.

Aspectos etiológicos e fisiopatológicos

No coração normal, a pressão de enchimento ventricular é baixa e o volume ejetado para o sistema arterial é suficientemente capaz de suprir as necessidades dos órgãos e sistemas. Na ICAD, a disfunção ventricular acarreta diminuição dos volumes ejetados e para atender essa demanda é necessário que se eleve a pressão e o volume de enchimento dos ventrículos. Essa sobrecarga de volume e pressões pode retrogradamente se refletir no átrio esquerdo, nas veias e nos capilares pulmonares com congestão e, conseqüentemente, sintomas de dispnéia aos pequenos esforços e mesmo em repouso. A elevação persistente da pressão final diastólica do ventrículo esquerdo está associada com elevação do risco de eventos e morte súbita nos pacientes hospitalizados por ICAD.[6] Fonarow et al.[7] analisaram 1.156 pacientes internados com fração de ejeção do ventrículo esquerdo média de 0,21 e relacionaram os níveis pressóricos do capilar pulmonar obtidos por monitorização hemodinâmica, constatando que os pacientes que apresentavam < 14 mmHg tinham sobrevida em um ano de 78,2%, ao passo que, com a pressão capilar elevada persistentemente, a sobrevida não passava de 48% (p = 0,00001). A diminuição do débito cardíaco e o aumento da resistência vascular sistêmica também são fatores associados a maior morbidade e mortalidade. A análise multivariada mostrou que a pressão capilar pulmonar aumentada (p = 0,001), a hiponatremia (p = 0,002), o aumento no diâmetro final do ventrículo esquerdo (p = 0,01) e baixo pico de extração de oxigênio no teste cardiopulmonar (p = 0,001) são preditores independentes de mortalidade ao final do primeiro ano. Não foram considerados bons preditores as medidas de pressões do átrio direito, da artéria pulmonar, da pressão arterial sistêmica do índice cardíaco e da freqüência cardíaca. As alterações da função ventricular sistólica, bem como o comprometimento do relaxamento ventricular nas disfunções diastólicas são responsáveis pela ativação neurormonal que envolve os sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona. O SNS ativado por barorreceptores carotídeos do arco aórtico acarreta elevação da pressão arterial e da freqüência cardíaca através dos receptores β-adrenérgicos, havendo simultaneamente vasoconstrição periférica mediada pelos receptores α-adrenérgicos. Como resultado do excesso de catecolaminas circulantes no miocárdio, há aumento do número de fibroblastos com depósito de colágeno, hipertrofia que está também relacionada com elevação dos níveis de angiotensina II, levando, em última análise, ao remodelamento cardíaco. A atividade imunológica na ICAD também se altera, com envolvimento de substâncias com fator de crescimento tumoral ? que pode causar fenômenos de trombose na microcirculação, liberação de radicais superóxidos e aumento da atividade simpática.[8] Assim como o fator

de crescimento tumoral, a Interleucina-6 também está relacionada a aumento das resistências vasculares a nível pulmonar e sistêmica que contribuem indiretamente para maior disfunção ventricular.[9] O miocárdio reflete essas sobrecargas através da liberação de peptídeos natriuréticos do tipo B. O uso do BNP na sala de emergência tem sido descrito como extremamente útil e vem sendo empregado, com freqüência, não só nos casos de dúvida para diagnóstico diferencial, mas também no auxílio da monitorização do resultado da terapêutica da ICAD.[10] Outros marcadores têm sido empregados com menor freqüência, embora ainda não tenham sido incorporados à rotina nas unidades de IC.[11] A Figura 1 demonstra a relação entre os quadros de descompensação e os níveis de BNP.

Quadro clínico

O quadro clínico é caracterizado por sinais e sintomas que são importantes não só para obtenção do diagnóstico, mas também para orientar a terapêutica. Os pacientes com disfunção sistólica têm predominantemente sinais de dispnéia e congestão pulmonar, ao passo que a redução do débito cardíaco pode acarretar queda da pressão arterial, fadiga e tonturas. Se associadas às arritmias, estão relacionadas a quadros sincopais e a morte súbita. No registro ADHERE o diagnóstico foi obtido na unidade de emergência em 77% dos casos, enquanto 21% foram encaminhados diretamente para as unidades de internação.[12] Após identificada a necessidade de internação, 14% foram transferidos para as unidades de cuidados intensivos, entretanto o tempo médio decorrido para o início do tratamento em toda população foi de 7,7 horas, bastante elevado, considerando-se que para os pacientes tratados nas unidades de emergência o retardo foi de duas horas. A droga mais utilizada imediatamente foi o diurético em 64%, e foram tratados com drogas vasoativas 27% em um período de infusão de três dias em média. A Tabela II mostra em detalhes dados clínicos e informações sobre exames coletados entre abril de 2002 e março de 2003 (n = 52.047).

Diagnóstico da ICAD e emprego do BNP

Há grande variedade de doenças associadas aos quadros de IC, podendo também haver órgãos e sistemas comprometidos secundariamente por conta da falência cardíaca.

Apesar dos achados clínicos e das evidências nos exames complementares, nem sempre o diagnóstico de ICAD foi estabelecido, sendo no registro ADHERE inicialmente formulada a hipótese de internação de infarto ou angina em 4%, DPOC ou asma em 12%, e agravamento de insuficiência renal em 14%. Na grande maioria dos casos, 93%, o diagnóstico definitivo de internação foi ICAD.

Sendo assim, o diagnóstico da ICAD deve ser criterioso e levar em consideração a história clínica, a queixa de dispnéia, fadiga e edemas, valorizando a intensidade dos sintomas e relacionando-os com as atividades físicas. Exame simples e que pode ser realizado imediatamente à beira do leito é o eletrocardiograma, que além de avaliar o ritmo, facilita na elucidação da etiologia da cardiopatia e pode auxiliar em determinadas circunstâncias na escolha das drogas a serem prescritas. A

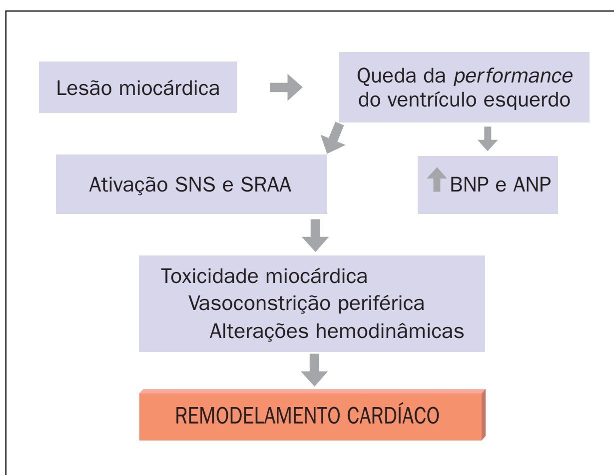


Figura 1. Fisiopatologia do remodelamento cardíaco.
SNS = sistema nervoso simpático;
SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona;
BNP = peptídeo natriurético cerebral;
ANP = peptídeo natriurético atrial.

Tabela II. Características clínicas de pacientes hospitalizados para tratamento de insuficiência cardíaca no registro ADHERE[4]

Com dispnéia	89%
Dispnéia em repouso	36%
Fadiga	33%
Arritmia	67%
Edema de MMII	66%
PA sistólica < 90 mmHg	3%
PA sistólica 90 a 140 mmHg	47%
PA sistólica > 140 mmHg	50%
ECG com FA	20%
ECG com outras arritmias	26%
Radiografia de tórax com congestão	76%
Sódio sérico < 130 mmol/l	5%
Creatinina > 2,0 mg/dl	20%
BNP picograma/ml > 839, FEVE < 40%	47%

radiografia de tórax é bastante útil na identificação de cardiomegalia, congestão pulmonar e derrames pleurais, além de afastar a possibilidade de doenças como infecções respiratórias ou processos tumorais. O ecocardiograma é amplamente empregado para definir a etiologia da ICAD, o grau de disfunção ventricular e a presença de alterações do fluxo sangüíneo intracavitário e de trombos além das doenças valvares. Com o auxílio da dosagem dos níveis de BNP, que se elevam na presença de quadros de descompensação, é possível confirmar o diagnóstico e monitorizar a eficácia da terapêutica, já que as taxas desse neurormônio guardam relação com o grau funcional dos pacientes portadores de IC. O valor sugerido por Dao et al.[13] em um levantamento de 250 pacientes para confirmar o diagnóstico de ICAD foi 1.036 +/-138 pg/dl, enquanto nos pacientes com outras doenças encontrou-se o valor 38 +/-4 pg/dl, bem inferior e com uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). O mesmo autor afirma que a sensibilidade e a especificidade do método são de 94%, e que em 96% dos casos com BNP considerado negativo realmente não havia ICAD. Um outro exemplo de eficácia do BNP é o estudo de Harrison et al.,[14] que examinaram a possibilidade de prever eventos futuros em pacientes admitidos no setor de emergência com queixa de dispnéia. Os eventos analisados até seis meses depois da primeira avaliação foram: óbito, reinternações por causas cardiovasculares e novas consultas nos setores de emergência. Em 85% dos pacientes que apresentaram BNP de 480 pg/dl foram freqüentes os eventos cardiovasculares em contraste com aqueles com níveis de 230 pg/dl que apresentaram apenas 2,5% de piora da IC em seis meses.[15-16] Taxas elevadas de BNP (> 700 pg/ml) antes da alta hospitalar foi um importante fator preditivo para óbito e reinternações no estudo de Logeart et al.[17] ($p < 0,00001$).

A FDA (Food and Drug Administration) aprovou, em 2001, a dosagem do BNP como método diagnóstico auxiliar na triagem de pacientes com sintomas sugestivos de IC, sendo aceito atualmente para afastar a possibilidade de IC ≤ 100 pg/dl. Um esquema de abordagem diagnóstica da ICAD é sugerido de forma simplificada na Figura 2.

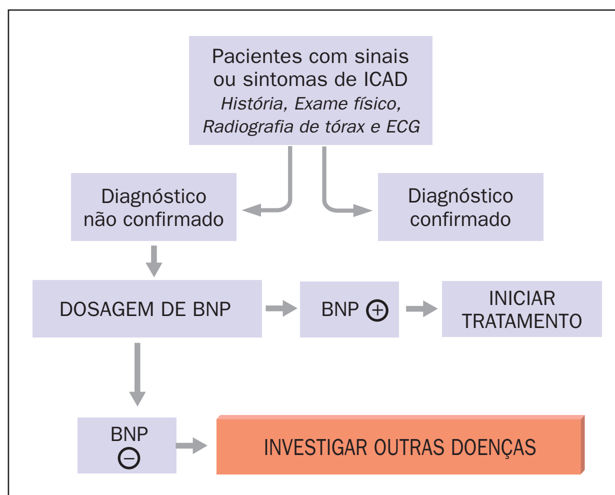


Figura 2. Abordagem diagnóstica para a insuficiência cardíaca aguda descompensada.

Abordagem farmacológica da ICAD

Apesar de existirem diversas diretrizes propostas para o tratamento da ICAD, um dos maiores desafios para os cardiologistas ainda é diminuir o espaço que existe entre o que é recomendado nos consensos baseados em evidências e o que realmente é colocado em prática. A maioria dos pacientes com ICAD apresenta quadros de congestão, enquanto a hipoperfusão ou baixo débito ocorrem em menos de um terço dos casos. A utilização de esquemas com digoxina, diuréticos e IECA ainda é muito empregada para manutenção de quadros de disfunção ventricular sistólica com estabilidade clínica, embora as evidências indiquem que a associação de β-bloqueadores com IECA seja a mais eficaz.[18] McMurray et al.[19] comprovaram esse benefício analisando dados dos estudos SOLVD-T, MERIT-HF e CIBIS II, comparando as reduções de mortalidade em um ano no grupo que utilizou IECA isoladamente (20%) com os demais que utilizaram IECA associada a β-bloqueador (35%), benefício que aparentemente está relacionado à ação sinérgica do β-bloqueadores no nível dos receptores da angiotensina II demonstrado em ratos por Barki-Harrington et al.[20] Entretanto, o emprego de β-bloqueadores na fase aguda de descompensação está indicado para casos selecionados, ao contrário do que se recomenda na fase de manutenção, quando essa terapêutica pode reduzir as taxas de reinternação por novas descompensações. As medicações mais prescritas na fase pré-hospitalar identificadas no Registro ADHERE são descritas na Tabela III.

Na fase hospitalar, a utilização abusiva de determinadas drogas tentando-se obter efeitos mais rápidos pode acarretar alguns riscos, bem como implicar deterioração da função ventricular. É necessário identificar qual é a melhor opção terapêutica baseando-se em critérios clínicos e nos exames complementares, quando houver condições para isso. Habitualmente, a diferenciação do estado congestivo do quadro de baixo débito é bastante útil na escolha da terapêutica.

A Figura 3 mostra esquematicamente essas diferentes situações clínicas.

Outro ponto importante no tratamento é a precocidade das medidas a serem adotadas, pois se sabe que quanto mais rápidas forem as intervenções farmacológicas, mais curto será o tempo de internação e menor a incidência de complicações na fase hospitalar. O primeiro objetivo é melhorar os parâmetros hemodinâmi-

Tabela III. Medicamentos mais freqüentemente prescritos em pacientes hospitalizados para tratamento de insuficiência cardíaca no registro ADHERE[4]

Medicamento	Percentual de pacientes em uso
Diurético	71
IECA	41
Nitrato	28
Antiarrítmico	11
β-bloqueador	44
Bloqueador de canais de cálcio	23
Hidralazina	4
Digoxina	29
Bloqueadores AT II	11
Varfarina	23
Ácido acetilsalicílico	37
Hipolipomiantes	30

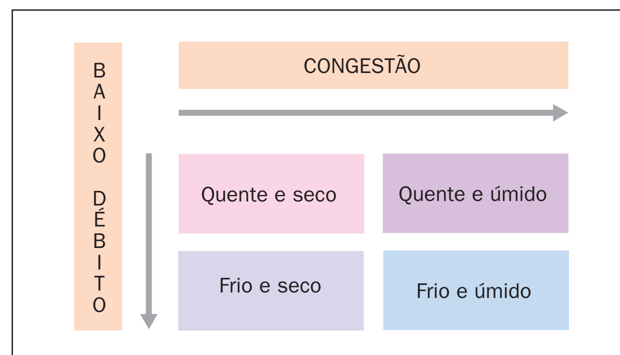


Figura 3. Esquema para diferenciação de pacientes com estado congestivo ou descompensação com baixo débito.

cos: reduzir a pressão capilar pulmonar, o volume sistólico e a retenção de líquidos, aumentando, assim, o débito cardíaco e melhorando a sintomatologia do paciente. O uso das drogas preferencialmente por via venosa acelera a absorção e reduz o tempo de metabolização. As drogas mais freqüentemente utilizadas na fase de descompensação administradas por via intravenosa são os diuréticos, os vasodilatadores, os inotrópicos, o nesitiride e o levosimendan (Tabela IV).

Discutiremos a seguir cada um dos agentes medicamentosos empregados no tratamento da ICAD, levando-se em consideração as diretrizes e consensos, bem como a prática clínica.

Tabela IV. Medicamentos intravenosos mais freqüentemente utilizados na fase de descompensação

Medicamento	Percentual de pacientes em uso
Diurético	88
Dobutamina	6
Nitroglicerina	10
Antiarrítmico	4
β-bloqueador	3
Dopamina	7
Nesiteride	8
Milrinone	3
Morfina	15
Digital e IECA	2
Heparina não fracionada	12
Heparina de baixo peso molecular	16

Diuréticos

É indiscutível que o uso de diuréticos, principalmente os tiazídicos (furosemida), têm papel de destaque no tratamento não só emergencial, como também na manutenção da estabilidade dos pacientes com IC.[21-22] Entretanto, o emprego em doses muito elevadas ou sob regimes de infusão muito rápida pode gerar danos como alterações eletrolíticas e agravamento de quadros de disfunção renal. Cody et al.[23] identificaram alguns efeitos favoráveis dos diuréticos, entretanto, sabemos que a queda do volume sistólico aumenta a resistência vascular periférica e ativa os sistemas neurormonais.[22] Cotter mostrou que altas doses de diuréticos precipitaram a necessidade de utilização de assistência circulatória em uma população de pacientes que fizeram uso de doses altas de furosemida (40%) quando comparada a doses menores (13%) p = 0,004.[22] Além disso, os diuréticos são indicados preferencialmente para pacientes que estejam com retenção hídrica, congestão pulmonar e edemas, podendo ser prejudiciais nos casos de baixo débito com hipotensão arterial.[24] A dose a ser administrada por via venosa pode variar de 40 mg a 160 mg em 24 horas e pode ser administrada em bolus, infusão contínua ou intermitentemente. Recomenda-se monitorizar a função renal e os eletrólitos, bem como repor adequadamente os níveis de potássio, a fim de evitar arritmias. A associação de furosemida a espironolactona (25 mg/dia)[25] é a mais recomendada e utilizada na prática clínica pelos efeitos comprovados da espirolactona no estudo Rales, e mais recentemente confirmados com o eplerenone no estudo Ephesus, que randomizou 6.644 pacientes.[26] Entretanto, a utilização de poupadores de potássio pode sofrer alguma restrição em pacientes portadores de insuficiência renal ou nos quais a dosagem do K esteja comprovadamente elevada.

Morfina

O sulfato de morfina promove dilatação no sistema venoso e arterial, diminui a ativação do sistema nervoso simpático e reduz a sensação de dispnéia, mas pode levar a hipotensão arterial, bradicardia e depressão respiratória.[27] Existem poucos estudos a respeito da utilização da morfina em ICAD, mas Sacetti, em uma análise retrospectiva de pacientes internados por edema agudo de pulmão, atribuiu à morfina taxas mais elevadas de utilização de ventilação mecânica e permanência mais prolongada em unidades de cuidados intensivos.[26] As doses administradas por via intravenosa não devem ultrapassar 2 a 5 mg a cada 30 minutos, entretanto, o uso rotineiro dessa substância na ICAD ainda não está bem definido.[27]

Vasodilatadores

O uso de vasodilatadores injetáveis contribui para reduzir a pressão capilar pulmonar que se encontra elevada nos quadros ICAD. Sabe-se também que a hipertensão arterial sistêmica está freqüentemente associada à disfunção ventricular, portanto, o benefício do emprego dos vasodilatadores seria ainda maior nesses casos. São drogas de uso preferencial das unidades de cuidados intensivos e administradas por via intravenosa. O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina têm efeitos semelhantes, reduzindo a pré-carga e, conseqüentemente, a pressão no nível dos capilares pulmonares com menor consumo de oxigênio miocárdico. Além de atuar sobre a pré-carga, também promovem vasodilatação periférica com redução e alívio dos sintomas, o que se observa nas primeiras 24 a 48 horas após o início da terapêutica.[28] A nitroglicerina promove também vasodilatação no território venoso e, simultaneamente, redução da resistência arterial coronária, diminuição do estresse de parede ventricular esquerda e menor demanda de oxigênio pelo miocárdio. Com doses mais elevadas de 30 μg/minuto, os efeitos da nitroglicerina são mais intensos no nível arterial com redução da pós-carga.

O estudo VMAC (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) comparou os efeitos da nitroglicerina e do nesiritide com placebo e mostrou que os efeitos hemodinâmicos da nitroglicerina nas primeiras 24 horas são preferencialmente a redução da pressão capilar pulmonar com diminuição do nível dos sintomas dos pacientes.[29] Entretanto, a vida média curta e a necessidade eventual de ajustes de doses são limitações relativas para o uso contínuo e prolongado dessa droga.

O nitroprussiato de sódio tem ações mais balanceadas com efeitos no nível arterial e venoso; ele pode ser usado em pacientes com hipertensão arterial sistêmica pelo seu muito rápido efeito sobre a resistência periférica, assim como ser bem empregado na fase aguda do infarto do miocárdio, com ou sem disfunção aguda de músculos papilares. As desvantagens do emprego do nitroprussiato de sódio são a necessidade de monitorização hemodinâmica em ambiente de cuidados intensivos ou semi-intensivos e sua toxicidade observada quando usado prolongadamente ou em pacientes com disfunção hepática ou renal.

Inotrópicos

Se fosse possível escolher um inotrópico capaz de exercer vasodilatação arterial e venosa, estimulando a diurese e inibindo a ativação hormonal sem aumentar a freqüência cardíaca ou elevar a incidência de arritmias, teríamos uma ótima opção terapêutica. Porém, apesar de serem drogas capazes de melhorar a contratilidade miocárdica e, portanto, de diminuir as alterações hemodinâmicas, o uso de inotrópicos como a dobutamina e o milrinone está associado ao aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio e da incidência de arritmias, bem como com a progressiva deterioração ventricular e conseqüente maior mortalidade.[30] No OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Cronic Heart Failure) Cuffe et al.[31] randomizaram 949 pacientes tratados com milrinone por 48 horas na dose de 0,5 μg/kg/min ou placebo. Ambos os grupos tiveram tempo de permanência hospitalar e números de reinternações idênticos. Efeitos adversos foram significativamente mais altos no grupo milrinone 12,6% que no grupo placebo 2,1% ($p < 0,0001$), e a mortalidade em sessenta dias foi semelhante com 10,3% contra 8,9% ($p = 0,41$). Com custo menor e características semelhantes ao milrinone, a dodutamina é mais utilizada em nosso meio, embora seus benefícios não sejam superiores.

Yamani et al.[32] analisaram retrospectivamente 329 pacientes e compararam os benefícios de ambos os inotrópicos não identificando diferenças na mortalidade hospitalar, com 7,8% para dobutamina contra 10% no grupo milrinone ($p < 0,001$), enquanto em relação aos custos a diferença foi bastante significativa com US$ 45 +/- 10 contra US$ 1.855 +/- 350 ($p < 0,0001$). [33] A dobutamina, por sua vez, esteve associada a incidência mais elevada de arritmias, especialmente taquicardia ventricular, quando comparada com nesitiride no estudo Precedente (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine and Nesiritide Therapy).

Em pacientes com pressão arterial < 90 mmHg, a dobutamina é mais bem tolerada que o milrinone, ao passo que os pacientes que fazem uso crônico de β-bloqueador podem necessitar de doses mais elevadas de dobutamina para se obter efeito inotrópico adequado. A dopamina tem sido empregada freqüentemente em portadores de disfunções renais em baixas doses a fim de melhorar o fluxo sangüíneo renal, mas os estudos clínicos não têm demonstrado benefícios relevantes no nível cardiovascular, além de ser uma droga com gran-

de impacto na freqüência cardíaca e com poder arritmogênico considerável. O American College of Cardiology e a American Heart Association desaconselham o uso intermitente (pulsoterapia) dessas drogas no nível ambulatorial pelo aumento dos eventos cardiovasculares e da mortalidade (nível de recomendação classe III). A Tabela V, baseada no registro ADHERE, relaciona os medicamentos utilizados na fase de internação administrados por via oral em associação com inotrópicos.

Nesiritide

Com características farmacológicas que somam ações vasodilatadoras arterial e venosa, efeito diurético, redutor da liberação neurormonal, o nesiritide, peptídeo natriurético recombinado sintetizado a partir do BNP, utilizado por via intravenosa, representa uma nova forma de tratamento da ICAD, embora ainda com algumas restrições.[34] A melhora dos sintomas congestivos se deve à redução dos níveis de pressão final do ventrículo esquerdo, da artéria pulmonar e dos capilares pulmonares, assim como da resistência vascular periférica.[34] O efeito sobre a aldosterona e a epinefrina comprovados nos estudos de Abraham et al.[35] e Mills et al.[36] completam o conjunto de benefícios da droga. Ainda são desconhecidos os efeitos em longo prazo. Vários autores publicaram casuísticas comparando o nesiretide com placebo com pequeno número de pacientes, sendo o maior o de Colucci et al.,[37] mas o estudo VMAC (Intravenous Nesiritide *versus* Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure) foi o primeiro a analisar os efeitos do nesiritide comparados aos da nitroglicerina (n = 439). As doses utilizadas foram ajustadas progressivamente, sendo inicialmente feita dose de ataque em bolus de 2 μg/kg seguida de infusão contínua de 0,01 μg/kg/min, chegando no máximo a 0,03 μg/kg/min. A maioria dos pacientes foi monitorizada hemodinamicamente. Os parâmetros clínicos e o regime pressórico foram avaliados e, ao final de 3 horas, o grupo que utilizou nesiritide tinha apresentado significativa melhora na pressão pulmonar, assim como regressão dos sintomas quando comparados com os grupos que utilizaram nitroglicerina ou placebo. Ao final de 24 horas, ambos os grupos que utilizaram droga ativa mostravam melhora dos sintomas; entretanto, os pacientes que haviam feito uso de nesiritide revelavam queda ainda maior da pressão capilar pulmonar, o que não se observou no grupo nitroglicerina, que, por sua vez, havia apresentado mais efeitos adversos, 68%, que o grupo nesiritide, 51% ($p < 0,001$). As taxas de reinternação para trinta dias e seis meses foram semelhantes.

Tabela V. Medicamentos de uso oral mais freqüentemente utilizados em pacientes hospitalizados para tratamento de insuficiência cardíaca no registro ADHERE[4]

Medicamento	Porcentual de pacientes em uso
Diurético	76
IECA	58
Nitrato	50
Antiarrítmico	16
β-bloqueador	55
Bloqueador de canais de cálcio	25
Hidralazina	7
Digoxina	38
Bloqueadores AT II	13
Varfarina	25
Ácido acetilsalicílico	54
Antilipemiantes	31

O estudo Precedent[38] que se propôs a avaliar eventuais efeitos pró-arrítmicos em pacientes com ICAD, analisou 255 pacientes em uso de pelo menos 5 μg/kg/min de dobutamina ou nesiritide em dois regimes de infusão contínua com 0,015 e 0,03 μg/kg/min sem dose de ataque. Antes do início do tratamento e durante a infusão das drogas, foi instalado Holter, que identificou significativo aumento de arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular no grupo dobutamina, que também apresentou mais eventos cardiovasculares, exceto hipotensão, que foi mais freqüente no grupo nesiritide.[39]

O estudo Proaction (Prospective Randomized Outcomes Study of Acutely Decompensated Congestive Heart Failure)[40] analisou pacientes submetidos a terapêutica clássica associada ao nesiritide ou placebo, em um período inicial de 12 a 24 horas, tendo ficado evidentes os benefícios no grupo nesiritide quanto a reinternações por insuficiência cardíaca, ou redução do tempo de internação. Ficou comprovada a redução do custo final no grupo droga ativa. Da mesma forma, Lewis et al.[41] demonstraram em um estudo comparativo entre milrinone e nesiritide uma redução de US$ 398 por paciente com diminuições no número de dias de internação, assim como nas re-hospitalizações. O estudo Fusion 1 (Follow-up Serial Infusions of Nesiritide) analisou o benefício do tratamento ambulatorial com infusões de nesiritide em 210 pacientes com IC, durante doze semanas. Apenas 1% dos pacientes necessitou de interrupção do tratamento, e pôde ser comprovada redução dos níveis de aldosterona e endotelina 1 e significativa melhora no grupo tratado com nesiritide. Os achados desse estudo apontam nesiritide como uma promissora opção terapêutica para pacientes com ICAD que apresentem congestão, elevação da pressão capilar pulmonar e níveis pressóricos aceitáveis.

Levosimendan

Através da sensibilização do cálcio e da estabilização das moléculas da troponina na célula miocárdica, o levosimendan tem ação sobre a contratilidade e simultaneamente promove vasodilatação.[42] Pode ser utilizado em regimes de ataque na dose de 12 a 24 µg/kg/min com manutenção da terapêutica na dose de 0,1 a 0,2 µg/kg/min por 24 horas. Seus efeitos foram analisados em estudos como o Lido, que, comparado com a dobutamina em 203 pacientes com ICAD e índice cardíaco menor que 2,5 l/min, mostrou benefícios imediatos significativos; entretanto, ainda não são claros os efeitos com infusões prolongadas ou na evolução tardia.[43-44]

Antagonistas dos receptores de endotelina

O tezosentan, que tem como objetivo atuar bloqueando os receptores da endotelina, foi avaliado por Torre-Amione et al.[45] em um estudo com 285 pacientes internados por ICAD com índices cardíacos de até 2,5 l/min e pressões capilares superiores a 15 mmHg. Os pacientes foram divididos em dois grupos, tezosentan 50 a 100 mg/h e placebo.

Após 6 horas de tratamento, ambos os regimes de infusão da droga ativa mostraram benefícios como queda da pressão capilar pulmonar e aumento do índice cardíaco ($p < 0,0001$). Essas ações puderam ser comprovadas por, no mínimo, mais 6 horas após o término da infusão. Os efeitos colaterais foram dose-dependentes, sugerindo que 50 mg/h foi a melhor opção de tratamento.

O estudo Ritz 4 (Randomized Intravenous Tezosendan) analisou 198 pacientes portadores de síndromes isquêmicas agudas e ICAD, empregando esquemas de infusão de 25 a 50 mg/h e placebo.[45] Não houve diferenças significativas nos objetivos primários de óbito, piora da IC, isquemia recorrente ou novo infarto do miocárdio ($p = 0,5152$).[46] Os resultados obtidos com o emprego do enransentan no estudo Encor (Enransentan Cooperative Randomized Evaluation) não foram encorajadores quando se estudou uma população de 419 pacientes portadores de IC crônica, ficando ainda para comprovações com estudos futuros o real benefício dessa classe terapêutica.

Antagonistas da vasopressina

Lixivaptan, tolvaptan, reclovaptan e conivaptan são drogas com ação bloqueadora da vasopressina atualmente em fase de estudos para o tratamento da ICAD e com ações sobre a vasopressina 1A, e também sobre a vasopressina 2. Teoricamente, essas drogas poderiam interferir na pré e na pós-carga, além de reduzir a necessidade de se administrar doses elevadas de diuréticos.[47]

Resumo

Considerando-se que os pacientes internados com ICAD representam o grupo com maior morbidade e mortalidade entre os portadores de disfunção ventricular, e que os maiores custos estão relacionados à fase hospitalar, é necessário que o diagnóstico seja preciso, a escolha da terapêutica, adequada, e o seu início imediato; e que, após a alta, existam programas de acompanhamento com abordagem multiprofissional.[47] Essas medidas combinadas podem resultar em diminuição da mortalidade e dos custos finais com o manuseio da ICAD. O diagnóstico precoce pode ser atualmente facilitado pela dosagem do BNP, que tem especificidade e sensibilidade suficientes para afastar ou confirmar diagnóstico de ICAD na grande maioria dos casos.[48]

Com a confirmação do diagnóstico, é necessário estabelecer o tipo de descompensação na qual o paciente se encontra: congesto com edemas e pressão arterial normal ou por outros mecanismos em baixo débito, hipotenso e sem congestão. A partir dessa definição inicial, deve-se optar pelo início da terapêutica com diuréticos e vasodilatadores para o grupo com congestão ou utilizar como terapêutica inicial inotrópicos para o grupo com baixo débito cardíaco.[49] Evidentemente, essa diferenciação não é simples e os dois tipos de descompensações podem ocorrer em um mesmo paciente em momentos diferentes, assim como o uso de determinadas drogas é aplicável em ambos na dependência do estágio evolutivo de suas doenças de base.[50]

Após a compensação e já definidas as medicações que serão utilizadas para a manutenção do paciente, é necessário que, além de ser adequadamente educado a respeito da gravidade de sua doença, o paciente seja seguido após a alta hospitalar em um programa de acompanhamento multiprofissional, para que não só a aderência à terapêutica medicamentosa seja cobrada, mas também para que haja controle da ingestão do sódio, manutenção do peso e início oportuno das atividades físicas sob supervisão. As clínicas de insuficiência cardíaca têm tido importante papel no conjunto dessas ações.[51,52]

Atualmente estamos iniciando vários estudos clínicos a fim de identificar benefícios com emprego de novas drogas com ações antagônicas, a vasopressina, a interleucina[9] e outras, além de já estarem em andamento as pesquisas com células-tronco na disfunção ventricular com resultados iniciais bastante encorajadores.

Bibliografia

1. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas. American Heart Association, 2001.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2001; 38:2101-13.
3. Adams KF, O'Connor CM, Oren RM, et al. Development of a multicenter heart failure database: Initial report from the United Investigators to Evaluate Heart Failure. J Card Fail 2000; 6:2-56.
4. Hauptman PJ, Goodlin SJ, Lopatin M, Costanzo MR, Fonarow GC, Yancy CW. Characteristics of patients hospitalized with acute decompensated heart failure who are referred for hospice care. Arch Intern Med 2007; 167(18):1990-7.
5. Benza RL, Tallaj JA, et al. The impact of arrhythmias in acute heart failure. J Card Fail 2004; 10:279-84.
6. Gandhi SK, Powers JC, Nomier AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 2001; 344:17-22.
7. Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi J, et al. Hemodynamic predictors of clinical outcomes in decompensated advanced heart failure. J Card Fail 2001; 7:38.
8. Tziakas D, Chalikias G, et al. Prolonged activation of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors in chronic heart failure patients both in the compensated and decompensated state. Interplay between their levels and metalloproteinase-3. Eur Cytokine Netw 2004; 15:231-9.
9. Chin BS, Conway DS, et al. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14:515-21.
10. Shah MR, Hasselblad V, Tasissa G, et al. ESCAPE Investigators. Rapid assay brain natriuretic peptide and troponin I in patients hospitalized with decompensated heart failure. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness Trial. Am J Cardiol 2007; 100(9):1427-33.
11. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7):607-13.
12. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, Mangalat D, Skali H. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. Eur Heart J 2007; 28(3):326-33.
13. The ADHERE Registry. First Quarter 2003 National Benchmark Report. http://www.adhereregistry.com. Fremont, CA: Scios Inc; July 2003.
14. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:386-91.
15. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol 2001 Feb; 37:379-85.
16. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. Ann Emerg Med 2002; 39:131-38.
17. Logeart D, Thabut G, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43:635-41.
18. Nohria A, Lewis E, et al. Medical management of advanced heart failure. JAMA 2002; 287:628-40.
19. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993; 14:1158-62.
20. Barki-Harrington L, Luttrell LM, Rockman HA. Inhibition of beta-adrenergic and angiotensin II receptors by a single antagonist: a functional role for receptor-receptor interaction in vivo. Circulation 2003; 108:1611-18.
21. Stevenson LW, Bellil D, Grover-McKay M, et al. Effects of afterload reduction (diuretics and vasodilators) on left ventricular volume and mitral regurgitation in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 60:654-58.
22. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Ann Intern Med 1985; 103:1-6.
23. Cody R. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations. J Am Coll Cardiol 1993; 22:165A-171A.
24. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomized trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. Lancet 1998, 351:389–93.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709-17.
26. Pitt B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:1309-21.
27. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study. Eur J Heart Fail 2002; 4:753-56.
28. Abrams. J. The organic nitrates and nitrosprusside. In Frishman WH, Sonnenblick EH (Ed). Cardiovascular Pharmacotherapeutics. St. Louis: McGraw-Hill; 1997:253-66.
29. VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart failure. JAMA 2002; 287:1531-40.
30. Packer M, Carver JR, Rodeheffer J. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325:1468-75.
31. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. JAMA 2002; 287:1541-47.
32. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL, Young JB. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. Am Heart J 2001; 142:998-1002.
33. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. Am J Cardiol 2001; 88:35-39.
34. Iglesias JI, Depalma L, Hom D, Antoniotti M, Ayoub ,S Levine JS. Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide: retrospective analysis showing a potential adverse interaction between neseritide and acute renal dysfunction. Nephrol Dial Transplant 2007.
35. Wylie JV, Tsao L, et al. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2:803-13.
35. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. For The ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Comparison of

in-hospital mortality in patients treated with nesiritide vs. other parenteral vasoactive medications for acutely decompensated heart failure: an analysis from a large prospective registry database. J Card Fail 2003; 9S49.
36. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol 1999; 34:155-62.
37. Colucci WS, Elkayam E, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated heart failure. N Engl J Med 2000; 343:246-53.
38. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (b-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. Am Heart J 2002; 144:1102-08.
39. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 39:798-803.
40. de Lissovoy G, Stier DM, Ciesla G, Munger M, Burger AJ. Economic implications of nesiritide versus dobutamine in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure. Am J Cardiol 2003; 92:631-33.
41. Lewis DA, Gurram NR. Effect of nesiritide versus milrinone in the treatment of acute decompensated heart failure. Am J Health Syst Pharm. 2003; 60:S16-20.
42. Cleland JG, Nikitin N, McGowan J, et al. Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004; 2:9-19.
43. Innes CA, Wagstaff AJ, et al. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. Drugs 2003; 63:2651-71.
44. Feldman D, Menachemi DM, Abraham WT, Wexler RK. Management strategies for stage-D patients with acute heart failure. Clin Cardiol 2007.
45. Torre-Amione G, et al. The full benefit of tezosentan on clinical outcomes is being further evaluated in the ongoing RITZ 1 trial. Circulation 2001; 103:973-980.
46. O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF Jr, Hasselblad V, Chandler B, Frey A, Kobrin I, Rainisio M, Shah MR, Teerlink J, Gheorghiade M. Randomized Intravenous TeZosentan Study-4 Investigators. Tezosentan patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous TeZosentan Study (RITZ-4). J Am Coll Cardiol 2003 May 7; 41:1452-57.
47. Tovar JM, Gums JG, et al. Tezosentan in the treatment of acute heart failure. Ann Pharmacother 2003; 37:1877-83.
48. Ali F, Raufi M, Washington B, Ghali JK. Conivaptan: a dual receptor vasopressin v(1a)/v(2) antagonist. Cardiovasc Drug Rev 2007; 25(3):261-79.
49. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30:725-32.
50. Peacock WF. Rapid optimization: strategies for optimal care of decompensated congestive heart failure patients in the emergency department. Rev Cardiovasc Med 2002; 3:S3-9.
51. Emerman CL, Peacock F, Fonarow GC. Effect of emergency department initiation of vasoactive infusion therapy on heart failure length of stay. Ann Emerg Med. 2002; 40:S46.
52. Fonarow GC. The role of in-hospitalization of cardioprotective therapies to improve treatment rates and clinical outcomes. Rev Cardiovasc Med 2002; 3:S2-S10.
53. Rogieri JL, Futterman R, McDonough KL, et al. Disease management interventions to improve outcomes in congestive heart failure. Am J Manag Care 1997; 3:1831-39.
54. Pearson RR, Horne BD, Maycock CA, et al. An institutional heart failure medication program reduces future cardiovascular readmissions and mortality: an analysis of 19,083 heart failure patients. Circulation 2001; 104:II-838.

Capítulo 5

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica

Antonio Carlos Pereira Barretto

Pontos-chave

- Os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam intensa estimulação neuro-hormonal.
- Bloquear a estimulação neuro-hormonal aumentada melhora a evolução dos portadores de insuficiência cardíaca.
- Não havendo contra-indicação, os pacientes sintomáticos devem ser tratados com β-bloqueadores, inibidores ca ECA e espironolactona.
- Os β-bloqueadores são, entre os bloqueadores neuro-hormonais, aqueles que mais revertem a dilatação cardíaca.
- Os β-bloqueadores são o principal medicamento no tratamento atual da insuficiência cardíaca.
- O início do tratamento em fase assintomática previne a progressão da doença.

Introdução

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) passou por várias mudanças nos últimos anos, constituindo a base do tratamento moderno os β-bloqueadores, os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores da angiotensina e a espironolactona ou eplerenona.[1-3] Para os pacientes sintomáticos, acrescentam-se diuréticos e digoxina.[1-3] O tratamento fundamentado em evidência, em vez de objetivar melhora da contratilidade, hoje visa reduzir a aumentada estimulação neurormonal e reverter a deletéria remodelação cardíaca.[4]

As evidências sinalizam que o tratamento bem conduzido modifica a evolução da doença. Se a história natural da doença se caracteriza por piora progressiva da qualidade de vida, redução da capacidade de trabalho, aumento progressivo dos sintomas e aumento do risco de morte com sua progressão, o tratamento correto, empregando esses bloqueadoresneurormonais, reverte essa tendência, reduzindo a morbidade e aumentando a sobrevida dos portadores da síndrome.[1-3] Mas é importante ressaltar que esses resultados são observados quando o paciente recebe tratamento correto, com os medicamentos prescritos nas doses adequadas. As doses baixas não promovem a melhora desejada.

Tratamento da insuficiência cardíaca

O tratamento propriamente dito deve ser antecedido pelo diagnóstico da cardiopatia e pela identificação de fatores desencadeantes.[1,5]

A etiologia tem importância pela possibilidade de intervenções que alguns dos diagnósticos podem determinar.

O diagnóstico de cardiomiopatia isquêmica leva a pesquisar a presença de isquemia e miocárdio viável, e avaliar a possibilidade de revascularização. A presença de infarto, por sua vez, leva a considerar a presença de aneurisma ventricular e a possibilidade de reconstrução geométrica do coração. Essas intervenções modificam substancialmente a evolução dos pacientes.[4]

Os fatores desencadeantes ou de agravamento da doença devem ser pesquisados e tratados. A presença de anemia, arritmia, febre, hipertireoidismo e processo infeccioso desencadeia ou agrava os quadros de IC e seu controle reverte a situação clínica.[1] Devemos também analisar quais drogas os pacientes vêm utilizando, pois várias delas podem precipitar ou agravar a insuficiência cardíaca (antagonista dos canais de cálcio, antiinflamatórios não-hormonais).[5]

Dentre os fatores que desencadeiam a descompensação, é interessante ressaltar que o mais freqüente é a não-aderência ao tratamento. Diante da gravidade potencial da IC, é fundamental que os pacientes e seus familiares sejam orientados quanto à gravidade da doença e à

importância do tratamento correto para mudar a história natural e permitir sobrevida com boa qualidade.

A importância da aderência à orientação terapêutica vem sendo cada vez melhor documentada com os resultados obtidos pelas Clínicas de Insuficiência Cardíaca.[6] Nessas clínicas, entre outras medidas, os pacientes e seus familiares são esclarecidos sobre fatores desencadeantes, sobre a importância da dieta e da observância ao tratamento. Com a melhor observância à orientação, os pacientes sob tratamento vêm apresentando melhor evolução clínica, com redução considerável das reinternações e das passagens pelo pronto-socorro.

Tratamento não-medicamentoso

A dispnéia, a congestão hepática e o edema são os sintomas da IC relacionados à retenção hídrica, sendo a redução da ingestão de sal e líquidos de grande auxílio no seu controle. Com o advento dos diuréticos mais potentes, a restrição hídrica não se mostra necessária para a maioria dos pacientes, mas nas formas avançadas e refratárias ao tratamento a restrição de sal e líquidos torna-se medida de grande auxílio para o controle dos sintomas.[1]

O exercício físico é outra medida que vem tendo sua importância reavaliada e crescente. Se, no passado, foi considerado contra-indicado, as evidências modernas sugerem que o exercício é de utilidade para o tratamento da IC.[7] O Serviço de Reabilitação do Instituto do Coração (HCFMUSP) demonstrou que o exercício físico promove redução da atividade simpática aumentada e aumento do fluxo sangüíneo periférico por meio da melhora da função endotelial.[8] Os estudos sobre sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade não envolveram grande número de pacientes, mas mostraram que aqueles que realizaram exercícios físicos apresentaram redução das hospitalizações e de mortalidade. Dessa forma, o exercício deve ser prescrito para os pacientes clinicamente estáveis, como um coadjuvante ao tratamento medicamentoso. Em nosso serviço documentamos que o exercício realizado em casa, após aprendizado no hospital, melhora a qualidade de vida dos pacientes e mantem os níveis de neurormônios mas baixos.[9]

Tratamento medicamentoso

O melhor conhecimento dos efeitos das várias drogas disponíveis vem modificando o grau de importância delas no tratamento.

Diuréticos

Os diuréticos continuam sendo medicamentos de grande valor para a compensação dos pacientes e se constituem na principal droga para o controle dos sintomas congestivos, isto é, edema, hepatomegalia e dispnéia.[1,10]

Sem dúvida, os diuréticos de alça são fundamentais para a compensação. A dose a ser prescrita depende da magnitude dos sintomas e da resposta ao medicamento. Uma vez controlado o quadro, os tiazídicos de efeito mais prolongado se mostram de maior utilidade, mantendo os pacientes sem sintomas por períodos mais longos durante o dia e a noite. Nos casos mais graves, a associação dos dois (alça e tiazídico) promove diurese mais intensa e reverte os quadros congestivos.[1,10]

Digital

O valor da digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca foi bem determinado pelo estudo DIG, que documentou que a droga não teve impacto sobre a mortalidade, mas que promoveu redução das hospitalizações por descompensação cardíaca.[11] Os resultados desse estudo formaram a fundamentação das diretrizes para o tratamento da IC que indicam a prescrição de digoxina para os pacientes sintomáticos. A digoxina não previne a progressão da doença para formas sintomáticas e não reduz a sua mortalidade, não tendo, portanto, indicação para pacientes assintomáticos.[1,12]

A digoxina é droga de fácil administração, uma vez ao dia, mas é reconhecida como droga de janela terapêutica estreita, portanto com níveis terapêuticos muito próximos aos níveis tóxicos. Não é rara a ocorrência de intoxicação digitálica que, entretanto, se trata de situação de fácil controle na maioria dos casos.

Nos últimos anos, análise retrospectiva dos estudos DIG e SOLVD documentou que níveis de digoxinemia superiores a 0,10 ng/dl foram acompanhados de maior mortalidade em relação aos pacientes com níveis mais baixos.[13,14] É importante ressaltar que esses valores encontram-se dentro dos limites considerados terapêuticos da droga. Há também a análise do estudo DIG mostrando que as mulheres tratadas com digoxina apresentaram mortalidade maior do que as mulheres que não receberam digoxina, sugerindo haver interação entre reposição hormonal e níveis séricos de digoxina com implicações na evolução da paciente.[15] No conjunto, esses estudos nos mostraram que a digoxina pode não ser tão inócua como geralmente se pensa e que sua prescrição deve ser criteriosa.

Esses achados levam a considerar que o medicamento pode ter mais riscos do que anteriormente se pensava e que o tratamento deva ser feito com doses mais baixas do medicamento. É provável que 0,125 mg ao dia, dose muito prescrita pelos médicos brasileiros, seja eficaz e promova menos riscos aos pacientes.

Mais recentemente começou-se a questionar se a digoxina continuaria sendo necessária para os pacientes em uso de β-bloqueadores. A dúvida é fundamenta-

da no fato de o estudo DIG ter sido realizado em uma época anterior à prescrição dos β-bloqueadores.[11] Análise retrospectiva dos estudos US-Carvedilol e COPERNICUS mostrou que a evolução dos pacientes com e sem digoxina foi semelhante, sugerindo que o uso de digital não agrega vantagens nesse sentido.[16,17] Outro aspecto que se soma a essa ponderação é o fato de a digoxina, à semelhança dos β-bloqueadores, promover bradicardia, o que limitaria o uso associado das duas drogas. Na presença de bradicardia o maior benefício clínico obtido com os β-bloqueadores levaria à suspensão da digoxina.

O tema digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca é polêmico, com discussões acaloradas tanto a favor como contra seu uso. Temos evidências de que a digoxina reduz os sintomas da IC e as hospitalizações, devendo, portanto, ser prescrita para os pacientes sintomáticos.[1,11] Nos pacientes clinicamente estáveis em uso de β-bloqueadores, a sua manutenção deve considerar a presença ou não de sintomas; para aqueles que se tornaram assintomáticos a droga deixa de ter critério de prescrição.

Inibidores da ECA

Desde o final da década de 1970, estes tornaram-se a principal droga para o tratamento da IC. Conforme os resultados dos estudos CONSENSUS, SOLVD e inúmeros outros posteriores a eles, os inibidores devem ser prescritos para todos os pacientes com disfunção ventricular.[18-21] Para os pacientes sintomáticos, devem ser prescritos para reduzir sintomas e a alta mortalidade que caracterizam essa fase da doença, e nos assintomáticos, para prevenir o aparecimento das formas sintomáticas e também reduzir a mortalidade. Esses benefícios foram observados com todos os inibidores mostrando-se assim como efeitos da classe.[21]

Um ponto fundamental na prescrição dessas drogas é a dose. Doses baixas não foram testadas e não há provas de que são eficazes. Entretanto, temos vários estudos que documentaram que as doses plenas são eficazes e bem toleradas pela maioria dos pacientes. Em pacientes com forma avançada da doença, as doses plenas promovem melhor evolução que as subdoses. Dessa forma, é recomendável procurar atingir as doses preconizadas pelos grandes estudos. Em relação aos inibidores mais freqüentemente prescritos, devemos tentar atingir doses de 50 mg três vezes ao dia de captopril, 20 mg uma ou duas vezes ao dia de enalapril ou lisinopril ou 10 mg de ramipril. O paciente que não tolerar essas doses deve ser mantido na maior dose que tolerou.

As principais causas de intolerância aos inibidores da ECA são a tosse, hipotensão, insuficiência renal e hiperpotassemia. Para os pacientes que apresentaram tosse recomenda-se prescrever os bloqueadores dos receptores da angiotensina II; nos casos de hipotensão, a redução da dose e a revisão das doses de diuréticos controlam o quadro da maioria.[21] Nos casos de elevação de creatinina a níveis acima de 3,0 mg/dl, a redução da dose pode controlar o quadro. Persistindo essa elevação, deve-se dar preferência para o tratamento com drogas como a hidralazina e nitratos que não alteram a função renal.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

O seu efeito terapêutico é muito semelhante ao dos inibidores da ECA. Os estudos que compararam os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) mostraram que as duas classes de drogas promovem resultados muito semelhantes na redução da morbidade e da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.[21-25]

São as drogas de escolha para substituir os inibidores da ECA quando estes provocam tosse nos pacientes.[21] Em pacientes que apresentam piora da função renal ou hiperpotassemia com os inibidores da ECA é muito provável que esse efeito colateral seja também observado com os BRA, uma vez que seu mecanismo de ação nos rins é muito parecido.[26]

Os estudos vêm mostrando, à semelhança do observado com os inibidores da ECA, que as doses plenas são fundamentais. Com doses baixas, a melhora clínica não tem sido observada. Assim, recomenda-se prescrever losartana 100 mg/dia, valsartana 320 mg/dia, candesartana 32 mg/dia ou irbesartana 300 mg/dia, citando as mais prescritas para os pacientes com insuficiência cardíaca.

Inibidores da ECA associados aos BRA

A associação das duas drogas promove resultados mais expressivos que os observados com a prescrição isolada. O primeiro estudo a mostrar isso foi o Val-HeFT, e mais recentemente o estudo CHARM adicionado.[23-254] Nesses dois estudos, os pacientes que receberam um inibidor da ECA e um BRA apresentaram menor número de hospitalizações no seguimento, documentando que a droga é de utilidade na estabilização dos pacientes. Nos dois estudos não se detectou redução de mortalidade por todas as causas, mas no estudo CHARM adicionado a mortalidade por piora da IC e a cardiovascular foi menor no grupo tratado com candesartana.[23,25] Essa diferença de resultados pode estar relacionada à casuística dos dois estudos, mas pode também ser decorrente das características das drogas que diferem no seu tempo de ação e no grau de ligação ao receptor da angiotensina.

Houve certa controvérsia quanto à possibilidade de os BRA serem prescritos associados aos β-bloqueadores, a qual foi dirimida com os resultados dos estudos

CHARM e VALIANT que mostraram que a prescrição das duas drogas não promove aumento de mortalidade, como sugerido nos estudos ELITE II e Val-HeFT.[22-25] Assim, é possível prescrever, sempre que necessário, um BRA para pacientes que estão recebendo um β-bloqueador. Embora haja evidências de que a prescrição associada das três drogas (inibidor da ECA, BRA e β-bloqueador) seja segura, não temos estudos que documentem que ela seja eficaz. Os dados existentes são decorrentes de análises retrospectivas ou de análises de subgrupos que não permitem conclusões definitivas. Uma metanálise englobando os mais recentes estudos com a associação se propôs a analisar estes aspectos e documentou que a associação de um inibidor da ECA a um BRA é eficaz na redução das hospitalizações dos pacientes que não estavam em uso do β-bloqueador, mas que na presença de β-bloqueador ela não promoveu redução nessas hospitalizações.[27]

O resultado dessa metanálise permitiu concluir que os BRA devem ser prescritos para os pacientes intolerantes ao IECA, e que, nessa situação, a associação com um β-bloqueador é segura e eficaz.[27] Mostrou que o BRA deve ser prescrito em associação com um inibidor da ECA quando os pacientes não estiverem recebendo um β-bloqueador (quando o β-bloqueador não for tolerado ou for contra-indicado), pois promovem redução significativa das hospitalizações e tendência de redução na mortalidade cardiovascular. A metanálise não documentou benefício na associação de um inibidor da ECA e um BRA nos pacientes tratados com β-bloqueador.[27]

β-bloqueador

É, no momento, o principal medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca.[1-3] Sua indicação é fundamentada em inúmeros ensaios clínicos que demonstraram que os b-bloqueadores associados aos inibidores da ECA reduzem ainda mais a morbidade e a mortalidade decorrentes da doença.[28-33] A redução de mortalidade observada é superior a 30%, valor duas vezes superior ao observado com os inibidores da ECA. Essa importante redução é um dos fatores que transformaram os β-bloqueadores no principal medicamento do tratamento da insuficiência cardíaca.

Outro ponto de grande importância do tratamento com os β-bloqueadores é a reversão da remodelação ventricular.[34] Os β-bloqueadores vêm se mostrando capazes de reduzir a dilatação cardíaca e de aumentar a fração de ejeção de modo expressivo, revertendo a remodelação cardíaca em cerca de três quartos dos pacientes que tomam a droga. Embora os inibidores da ECA também modifiquem a remodelação cardíaca, seu impacto sobre ela é bem menos expressivo.[32]

Os β-bloqueadores, diferentemente dos diuréticos, da digoxina, dos inibidores da ECA e dos BRA, não devem ser prescritos para pacientes descompensados.[1-3,32] O uso da droga deve ser iniciado após a compensação cardíaca, sempre com doses baixas e progressivamente aumentadas até se atingir as doses preconizadas. No início do tratamento, os β-bloqueadores podem piorar a função cardíaca, mas em longo prazo melhoraram expressivamente (Figura 1). Para minimizar este efeito inotrópico negativo é que se inicia o tratamento com doses baixas. O aumento, dobrando a dose a cada dez dias, é muito bem tolerado pelos pacientes e permite que em trinta dias a maioria esteja tomando as doses alvo desejadas.

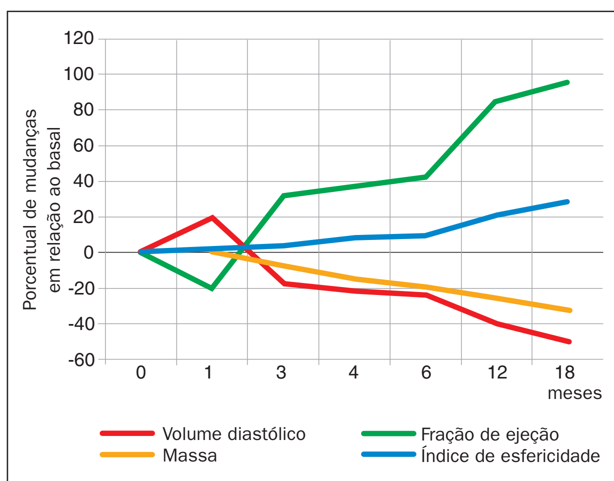


Figura 1. No início do tratamento com β-bloqueadores há uma redução da função cardíaca seguida de melhora progressiva com reversão da remodelação cardíaca. Bristow MR et al. Clin Cardiol 1998; 21: 3-13.

Quatro β-bloqueadores tiveram sua efetividade comprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca: o bisoprolol, o carvedilol, o nebivolol e o succinato de metoprolol.[28-34] Há dúvidas se os benefícios dos b-bloqueadores sejam um efeito de classe, uma vez que não foram observados no tratamento com o bucindolol e com os β-bloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca. O propranolol também não foi testado em pacientes com insuficiência cardíaca e difere do carvedilol por ser um β-bloqueador que bloqueia os receptores β-1 e β-2 sem o efeito vasodilatador (não bloqueia os receptores α-1) e do bisoprolol, metoprolol e nebivolol que são cardiosseletivos (bloqueiam predominantemente os receptores β-1).[32]

Para os b-bloqueadores, as doses também têm se mostrado de importância.[1-3] Os benefícios observados com a droga são mais evidentes com a dose plena. Dessa forma, a dose-alvo deve ser de 25 mg duas vezes ao dia para o carvedilol; de 100 a 200 mg uma vez ao dia para o succinato de metoprolol; e de 10 mg uma vez ao dia para o bisoprolol e o nebivolol. O carvedilol deve

ser iniciado na dose de 3,125 mg duas vezes ao dia; o succinato de metoprolol é iniciado na dosagem de 12,5 mg ao dia; e o bisoprolol e o nebivolol, com 1,25 mg ao dia. Nas formas muito graves da doença essas doses podem ser reduzidas pela metade e nas formas mais brandas ou nos pacientes hipertensos pode-se iniciar com doses mais elevadas. A cada dez dias a dose é dobrada até se atingir a dose-alvo. Quanto mais se utilizam os b-bloqueadores, mais se constata que são bem tolerados e de fácil administração. Em muitos pacientes é possível programar-se o aumento progressivo das doses sem necessidade de reavaliação clínica.

Muitos clínicos perguntam se obteríamos o mesmo efeito com o propranolol, droga de menor custo e disponível nas farmácias da prefeitura e do estado de São Paulo. Não temos trabalhos que documentem sua eficácia e, principalmente, por não haver estudos em portadores de insuficiência cardíaca, não se sabe qual a dose e a freqüência com que deveria ser administrado.

Diante dos resultados obtidos com os β-bloqueadores, alguns pesquisadores passaram a questionar se o tratamento da insuficiência cardíaca deveria sempre ser iniciado com um inibidor da ECA ou se poderíamos iniciá-lo com um β-bloqueador.[35] Para responder a essa pergunta, foi desenvolvido o estudo CIBIS III, que envolveu 1.010 pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II ou III, dos quais metade iniciou o tratamento com bisoprolol e a outra metade com enalapril.[35] Após a titulação procurando atingir a dose-alvo, o medicamento foi mantido sozinho por seis meses, quando a outra droga foi associada e titulada, e ambos foram mantidos até o final do seguimento. O objetivo principal do estudo era verificar se iniciar o tratamento com o β-bloqueador promoveria resultados semelhantes àqueles observados quando se inicia o tratamento com um inibidor da ECA.[35] O resultado desse estudo mostrou que iniciar o tratamento com o bisoprolol promoveu resultados semelhantes aos observados ao se iniciar com o inibidor da ECA e, do ponto de vista estatístico, mostrou também que iniciar o tratamento com bisoprolol promoveu resultados quanto à mortalidade e às re-hospitalizações não inferior àqueles observados com o inibidor da ECA. Esse fato faculta ao médico a opção conforme o quadro dos pacientes em iniciar com β-bloqueador ou com inibidor da ECA. É sempre importante ressaltar que, independentemente do medicamento com o qual o tratamento foi iniciado, o ideal é sempre associar medicamentos das duas classes para os pacientes que não se encontram descompensados, uma vez que nessa fase da doença os β-bloqueadores não são indicados.

Outro tema importante no tratamento moderno da insuficiência cardíaca refere-se à postura a ser tomada quando um paciente em tratamento com um β-bloqueador apresenta uma descompensação cardíaca. Deve-se simplesmente interromper sua administração? A resposta, na maioria dos casos, é de que o tratamento não deve ser suspenso, uma vez que, na maioria dos casos de descompensação cardíaca, o quadro predominante é de congestão, quadro passível de controle com a administração de diuréticos.[32] Somente nos casos em que os pacientes apresentam sinais de baixo débito é que se deve avaliar a necessidade de suspensão da droga, propondo-se primeiro uma redução da dose em 50%. Na persistência do quadro de baixo débito ou choque, a droga deve ser suspensa. Há evidências de que a suspensão repentina dos β-bloqueadores possa ser deletéria e acompanhada de aumento de mortalidade.

Espironolactona

Completa o tratamento da IC a prescrição de espironolactona, droga que também promove redução da morbidade e da mortalidade.[37] A dose testada foi de 25 a 50 mg, não havendo documentação de que doses mais elevadas sejam mais eficazes, mas sem dúvida são acompanhadas de mais efeitos colaterais.

O uso conjunto de inibidor da ECA, β-bloqueador e espironolactona pode ser acompanhado de quadros de hiperpotassemia, sendo mandatório o controle sangüíneo no início do tratamento para verificar se isso está ocorrendo. A hiperpotassemia pode ocorrer mesmo com a prescrição de doses elevadas de outros diuréticos.

O estudo RALES documentou que bloquear a aldosterona com a espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca avançada em classe funcional III ou IV modifica a história natural da doença reduzindo significativamente sua morbidade e sua mortalidade.[37] O estudo EPHESUS empregando um análogo da espironolactona, a eplerenona, documentou em pacientes no pós-infarto e com disfunção ventricular sistólica, assintomáticos e sintomáticos que o bloqueio da aldosterona reduziu também a morbidade e a mortalidade nesses pacientes.[38] Os resultados do estudo EPHESUS expandiram a indicação do bloqueio da aldosterona para pacientes com disfunção ventricular assintomática no pós-infarto. Assim, para os pacientes de classe funcional I pós-infarto com fração de ejeção reduzida, é indicado o bloqueio da aldosterona. Por causa da similaridade do efeito entre a eplerenona e a espironolactona, muitos consideram que os resultados desses dois estudos permitiriam o uso indiscriminado de qualquer um dos dois medicamentos.

De maneira geral, não há dúvidas do valor da espironolactona nos pacientes sintomáticos; nos assintomáticos, no entanto, deveria ser feito o acompanhamento da evolução por meio da remodelação cardíaca. Caso o paciente, apesar de medicado com inibidor da ECA e β-bloqueador, continuar apresentando progressão da dilatação cardíaca e redução da fração de ejeção, considera-se que há indicação para o uso da espironolactona, mesmo que o paciente permaneça assintomático.

Ainda não lançada no Brasil, a eplerenona é um bloqueador da aldosterona que não provoca gineco-

mastia e que mostrou ser de utilidade para o tratamento dos pacientes com formas iniciais da doença.[38]

Tratamento da insuficiência cardíaca crônica

Segundo as diretrizes, e pelas evidências analisadas, o tratamento deve incluir sempre um β-bloqueador, um inibidor da ECA e a espironolactona[1-3] (Figura 2). Nos pacientes intolerantes aos inibidores da ECA, estes devem ser substituídos por um bloqueador dos receptores da angiotensina II; e nos intolerantes aos β-bloqueadores, um BRA deve ser associado ao inibidor da ECA.[1-3,21] Digoxina e diurético devem ser associados no tratamento dos pacientes sintomáticos.

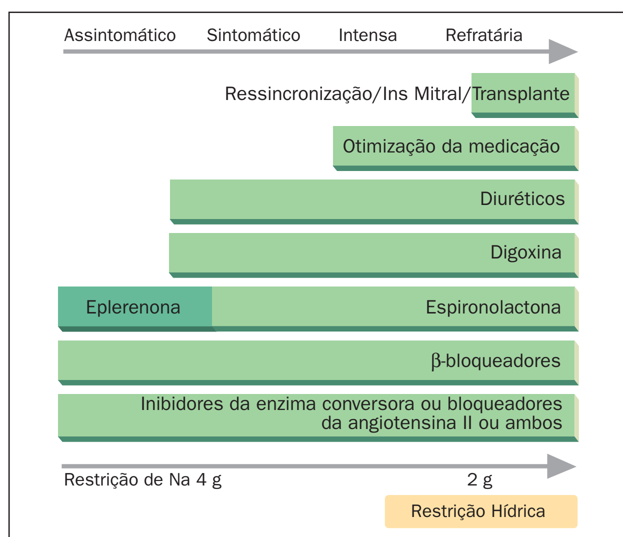


Figura 2. Esquema de tratamento da insuficiência cardíaca crônica (Diretrizes).

Para os pacientes tratados de maneira otimizada e que, ainda assim, persistem sintomáticos, outras drogas poderão ser agregadas. Considerando que a resistência periférica elevada é um dos grandes elementos fisiopatológicos da IC, a prescrição de vasodilatadores como nitratos e hidralazina pode ser de utilidade para a compensação dos pacientes.[1-3]

É importante ressaltar que a ausência de resposta ao tratamento otimizado indica cardiopatia grave com prognóstico muito reservado.

Necessidade de documentação da efetividade do tratamento

Embora as evidências indiquem que com o tratamento é possível mudar a história natural da doença, quando se verifica como os médicos estão tratando os pacientes com insuficiência cardíaca observa-se que a maioria não obedece às diretrizes e não está prescrevendo as drogas que efetivamente reduzem a morbidade e a mortalidade da doença. Essa afirmação é bem demonstrada nos relatórios dos registros de como os pacientes vêm sendo tratados na Europa e nos Estados Unidos, todos apontando que menos de 30% dos pacientes recebem o tratamento otimizado (Figura 3).[39,40] São inúmeras as causas para a não-prescrição do tratamento; destacam-se entre elas o desconhecimento da gravidade da doença, o receio dos efeitos colaterais das drogas e a falta de marcadores de que o tratamento está sendo realmente eficaz.

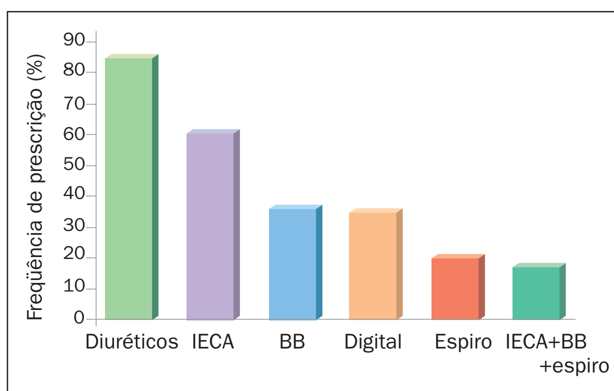


Figura 3. Dados do Euro Survey de insuficiência cardíaca, mostrando que os pacientes com insuficiência cardíaca não são tratados como orientam as diretrizes. Study Group of HF Eur Heart J 2003; 24:464-75.

Verificando no ambulatório do Instituto do Coração (HCFMUSP) se as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca estariam sendo obedecidas, pudemos observar que, em 1999, embora os inibidores da ECA estivessem sendo prescritos para a quase totalidade dos pacientes, os β-bloqueadores e a espironolactona o eram para menos de 30% dos pacientes.[41] Na verificação realizada em outubro de 2004, pudemos verificar um aumento de sete vezes na prescrição de β-bloqueadores, atingindo 70% dos pacientes, dados que indicam que a maioria dos médicos do Instituto do Coração (HCFMUSP) está aderindo aos preceitos das diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca (Figura 4).

Dados epidemiológicos mostram que a evolução dos pacientes com insuficiência cardíaca é muito pior que a evolução dos pacientes com muitos tipos de câncer (próstata, mama ou bexiga)[42] (Figura 5). Não seria arriscado dizer que não adotamos para os pacientes com insuficiência cardíaca a mesma postura que os oncologistas adotam para os pacientes com câncer. Os

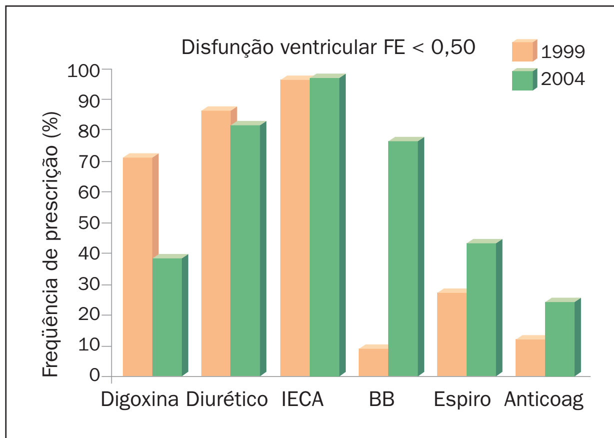


Figura 4. Dados de dois levantamentos realizados no ambulatório do InCor, mostrando a evolução do tratamento. Houve aumento expressivo dos pacientes em tratamento com β-bloqueadores e redução daqueles com prescrição de digoxina.

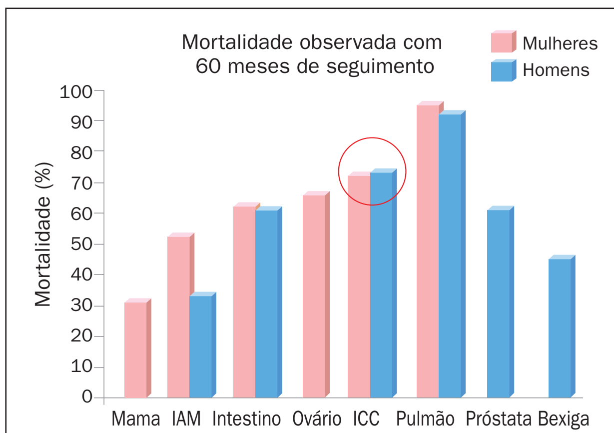


Figura 5. A mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca em 5 anos de seguimento é superior a muitos tipos de câncer.
McMurray JJV, Stewart S Eur Heart J 2002; 50-58.

pacientes com insuficiência cardíaca devem ser informados da potencial gravidade da doença e de que o tratamento segundo as diretrizes pode mudar essa história natural.

Os pacientes com insuficiência cardíaca que já apresentaram quadro de descompensação cardíaca necessitam ser acompanhados de perto pelos seus clínicos. Devem ser orientados a se pesar com freqüência, medir a cintura e o tornozelo de forma a detectar precocemente a descompensação cardíaca. Aumento do peso em mais de 1 kg em um ou dois dias, aumento de dois ou três centímetros na medida da cintura e tornozelo sinalizam que o paciente está retendo líquido e que a dosagem dos diuréticos e a quantidade de líquido ingerida devem ser revistas. Essa simples orientação reduz expressivamente as passagens pelo pronto-socorro e proporciona uma melhor qualidade de vida aos portadores da doença.

É preciso também adotar marcadores para identificar se o paciente está respondendo a contento ao tratamento prescrito, de forma a poder intensificá-lo ou mudá-lo no caso daqueles pacientes em que a resposta não está sendo a esperada. A melhora sintomática, fundamental para a qualidade de vida dos pacientes, não tem se mostrado um bom indicador de boa resposta à terapêutica prescrita. Os diuréticos administrados em dose correta conseguem compensar a maioria dos pacientes que, entretanto, podem continuar apresentando remodelação ventricular, aumentando a dilatação ventricular e reduzindo a fração de ejeção e, posteriormente, nova piora dos sintomas, nesse momento em situação clínica mais avançada e impondo maior dificuldade à terapêutica otimizada.[43,44]

A reversão da dilatação ventricular ou o aumento da fração de ejeção e a redução dos níveis do peptídeo natriurético vêm mostrando ser bons marcadores da boa resposta cardíaca ao tratamento.[43-46] A evolução dos pacientes em que se observa essa melhora é muito melhor que naqueles em que ela não foi observada.

A utilização desses marcadores permite identificar mais precocemente aqueles que não estão respondendo a contento ao tratamento e incrementá-lo ou modificá-lo de modo a obter a resposta desejada. Assim, se com a prescrição não se observar reversão da remodelação ventricular, é preciso rever o esquema terapêutico:[43,44] rever com o paciente se ele está tomando os medicamentos nas doses realmente prescritas e rever se prescrevemos as doses ideais de cada droga. Em muitos casos, obtivemos essa reversão otimizando o tratamento ou aumentando a dose dos inibidores da ECA ou do β-bloqueador, ou associando um BRA, que numa primeira análise pareciam estar sendo prescritos nas doses necessárias. O mesmo se aplica ao peptídeo natriurético, quer com a dosagem do BNP ou do NT-ProBNP.[45,46] A redução desse neurormônio sinaliza que o tratamento está otimizado e que a evolução será melhor. Nos estudos em que se empregou a dosagem do BNP como orientador da eficácia do tratamento, comparado ao tratamento usual guiado pelas manifestações clínicas, pôde-se observar que para reduzir os valores de BNP foi necessária a prescrição de doses mais elevadas de diuréticos e inibidores da ECA, necessidade essa não identificada no grupo tratado de maneira usual, uma vez que haviam apresentado melhora clínica.[46] No seguimento, os pacientes guiados pelos níveis de BNP tiveram melhor evolução, com redução da morbidade.

Não sendo obtida a melhora dos marcadores, mesmo com o tratamento otimizado para a insuficiência cardíaca, identifica-se um paciente que apresenta uma forma grave da doença que evoluirá para formas

refratárias. À semelhança do que se faz com os portadores de câncer, a família deve ser informada de que a doença está evoluindo e que outras medidas serão necessárias ou que o prognóstico é ruim.

Tratar intensamente as formas iniciais ou assintomáticas

Não sendo a história natural da insuficiência cardíaca muito promissora, devemos prevenir a doença ou retardar sua evolução para formas avançadas.[38,47-49] Isto é possível, como bem demonstrado em inúmeros estudos, tratando-se a disfunção ventricular assintomática e as situações clínicas que evoluem com alta incidência de insuficiência cardíaca como o infarto do miocárdio, o diabete e a hipertensão arterial.

Diante dessas evidências, não se recomenda aguardar o paciente tornar-se sintomático para iniciar o tratamento, e sim, na presença de disfunção ventricular assintomática, tratá-lo intensamente para prevenir a progressão da doença. Deve-se também, na presença de doenças que evoluem com alta incidência de insuficiência cardíaca, fazer análises periódicas da função cardíaca, para detectar precocemente a disfunção ventricular de forma a possibilitar seu tratamento imediatamente.

É sempre interessante lembrar que nessa fase inicial é mais fácil o tratamento, uma vez que os pacientes toleram melhor os medicamentos por não apresentarem comprometimento cardíaco tão acentuado quanto nas fases avançadas.

Tratamento de grupos especiais

Novas pesquisas vêm sugerindo que alguns grupos responderiam de maneira diversa ao tratamento, dentre eles os pacientes de raça negra e as mulheres. No entanto para eles as mesmas condutas clínicas, há possibilidade de que elas não se apliquem totalmente para esses pacientes.

Análise retrospectiva dos estudos SOLVD sugeriu que os pacientes de raça negra seriam menos responsivos aos inibidores da ECA.[50,51]

O estudo A-HeFT documentou que nos pacientes de raça negra com insuficiência cardíaca a associação de hidralazina e nitrato é conduta eficaz na redução da morbidade e da mortalidade.[52] Diante da possibilidade dos inibidores da ECA serem menos eficazes nesses pacientes, a associação de hidralazina e nitrato seria a melhor opção de tratamento para a IC dos pacientes da raça negra.

Em relação ao carvedilol, não se detectou diferença de resposta entre raças.[53]

No futuro, é possível que o tratamento seja individualizado para cada subgrupo, mas na atualidade as evidências não são fortes o suficiente para que se adote essa conduta, devendo-se tratar todos os pacientes de maneira semelhante, de acordo com as diretrizes.

Impacto do tratamento no mundo real

A experiência no tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada mostrou que, ao tratar os pacientes de acordo com as diretrizes, modifica-se a história natural da doença.[54] A população internada no Instituto do Coração (Hospital Auxiliar de Cotoxó) tem comprometimento cardíaco intenso e evolui com alta morbidade e mortalidade. Comparando a evolução dos pacientes, internados no Instituto do Coração (HCFMUSP) antes de 2004 com os que foram internados em 2005 e 2006, pode-se observar uma redução na mortalidade hospitalar de cerca de 20% para 8,8%. No seguimento desses pacientes, a mortalidade que era superior a 60% no primeiro ano de seguimento é hoje inferior a 30% (Figura 6). Quando são avaliadas as variáveis com implicação no prognóstico, pode-se documentar que essa redução da mortalidade se deveu em grande parte à prescrição mais freqüente de inibidores da ECA e β-bloqueadores.[54] Os β-bloqueadores que estavam sendo prescritos para cerca de 10% dos pacientes antes de 2004 foram prescritos para mais de 70% dos pacientes em 2005 e 2006, ação provavelmente responsável pela redução da mortalidade no seguimento em longo prazo.

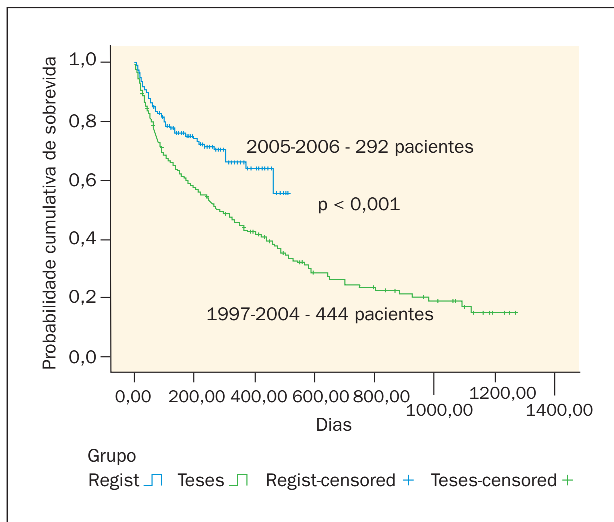


Figura 6. A sobrevida dos pacientes em seguimento no Instituto do Coração (HCFMUSP) vem aumentando, como documentado pelas curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes hospitalizados em 2005 e 2006 em comparação com aqueles internados antes de 2004.

Resumo

O tratamento da insuficiência cardíaca vem sendo amplamente modificado nas últimas décadas. Baseadas em evidências, as bases do tratamento são hoje os b-bloqueadores e os inibidores da enzima conversora. Para pacientes sintomáticos acrescentam-se diuréticos, digital e espironolactona. Para que sejam efetivos, devem ser empregados em doses plenas. As doses baixas não se mostraram tão eficazes. O tratamento correto modifica a história natural da doença, induzindo uma redução da morbidade e da mortalidade.

No tratamento moderno da IC, ao lado da melhora sintomática devemos observar reversão da dilatação cardíaca ou aumento da fração de ejeção e redução dos níveis de peptídeo natriurético. Quando essas alterações não revertem, são indicativas de que ou o tratamento está sendo insuficiente e deve ser otimizado ou que a doença é muito grave e evoluirá para formas mais graves. A detecção precoce do potencial evolutivo permite que medidas sejam tomadas para tentar modificar a história natural da doença.

Devemos tratar intensamente as formas iniciais da doença de modo a prevenir a progressão para formas avançadas que são mais difíceis de tratar.

Bibliografia

1. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79:(suppl IV)1-30.
2. Hunt AS, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2001; 38:2101-13.
3. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2002; 4:11-22.
4. Jessup M, Brozena S. Heart Failure – Medical Progress. N Engl J Med 2003; 348:2007-18.
5. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BHC. Drug-induced heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1152-62.
6. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodrigues-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital readmission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. Eur Heart J 2004; 25:157-95.
7. Bellardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. Circulation 1999; 99:1173-82.
8. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2003; 854-60.
9. Franco FGM, Santos AC, Rondon MUP, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2006; 8:851-5.
10. Faggiano P, Opasich C, Tavazzi L, et al. Prescription patterns of diuretics in chronic heart failure: a contemporary background as a clue to their role in treatment. J Cardiac Fail 2003; 9:210-8.
11. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525-33.
12. Gheorghiade M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. Circulation 2004; 109:2959-64.
13. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289:871-78.
14. Sheppard RJ, Levesque S, deDenus S, et al. The impact of serum digoxin concentration and enalapril therapy in patients with CHF: the SOLVD trial revisited. J Cardiac Fail 2004; 10(suppl):S88.
15. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:1403-11.
16. Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N. Effect of concomitant digoxin and carvedilol on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2000; 86:1032-35.
17. Miller AB, O'Connor C, Coats AJ, et al. Does digitalis influence the response to beta-blockade in patients with severe chronic heart failure? Results of COPERNICUS study. J Am Coll Cardiol 2002; 39(suppl A):166.
18. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316:1429-35.
19. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
20. ESC Expert Consensus Document. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25:1454-70.
21. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. Lancet 2003; 362:772-77
22. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355:1582-87.
23. Cohn J, Tognoni G. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1667-75.
24. Pfeffer MA, McMurrray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349:1893-906.
25. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. Lancet 2003; 362:767-71.
26. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). Lancet 1997; 349:747-52.

27. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJS, et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving na ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). Int J Cardiol 2004; 93:105-1.
28. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1349-55.
29. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-07.
30. The CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353:9-13.
31. Packer M, Coats AJJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-58.
32. Pereira-Barretto AC. Por que, como e quando usar β-bloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo; 2004; 14(!):134-46.
33. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94:2807-16.
34. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26:215-25.
35. Sliwa K, Norton GR, Kone N, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1825-30.
36. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112:2426-35.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709-17.
38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterona blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:1309-21.
39. The EuroHeart Failure Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003; 24:464-75.
40. Fonarow GC, Heywood T, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). Am Heart J 2007; 153:1021-8.
41. Pereira-Barretto AC, Nobre MRC, Lancarotte I, Scipioni AR, Ramires JAF. Cardiologistas de um hospital escola adotam as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca? Arq Bras Cardiol 2001; 77:23-9.
42. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J 2002; 4 (suppl D):50-8.
43. Cintron G, Johson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 87(suppl VI):17-23.
44. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term betablockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. Am Heart J 2003; 145:292-9.
45. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. Am J Med 2002; 113:215-9.
46. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. The STARS-BNP Multicenter Study. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1733-9.
47. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327:685-91.
48. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the survival and ventricular enlargement trial (SAVE). N Engl J Med 1992; 327:669-77.
49. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001; 357:1385-90.
50. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN, et al. Lesser response to angiotensina-converting-enzyme inhibitor therapy as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2001; 344:1351-57.
51. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, Drazner MH. Efficacy of angiotensina-converting-enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. J Am Coll Cardiol 2002; 40:311-77.
52. Taylor AI, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351:2049-57.
53. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1358-65.
54. Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca: índices ainda alarmantes. Rev SOCESP 2007; 17(suppl 1):98.

Capítulo 6

Insuficiência Cardíaca com Função Sistólica Preservada (Insuficiência Cardíaca Diastólica)

Dirceu Rodrigues de Almeida
José Alexandre Silveira
Ruy Felipe Viegas

Pontos-chave

- A insuficiência cardíaca com função sistólica preservada tem alta prevalência, sendo responsável por 40% a 50% das internações hospitalares por insuficiência cardíaca.
- O quadro clínico da insuficiência cardíaca diastólica geralmente se sobrepõe ao quadro de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, tornando esta diferenciação difícil na prática clínica.
- Para o diagnóstico correto desta entidade, devemos ter a combinação do quadro sindrômico de insuficiência cardíaca, com a função sistólica preservada ao ecocardiograma, e sinais ecocardiográficos inequívocos de alterações de complacência e relaxamento ventricular.
- O tratamento da insuficiência cardíaca diastólica se fundamenta no controle da hipertensão arterial, no tratamento da isquemia miocárdica, no controle da freqüência cardíaca, na manutenção da sincronia atrioventricular e no alívio da congestão pulmonar. Os principais agentes são os diuréticos, os β-bloqueadores e os antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- O prognóstico da insuficiência cardíaca diastólica é semelhante ao da disfunção sistólica, com taxas semelhantes de internações e mortalidade anual.

Introdução

A insuficiência cardíaca por disfunção sistólica é uma síndrome complexa, com envolvimento sistêmico, de alta prevalência e com elevadas taxas de morbidade e mortalidade na sua evolução, sendo razoavelmente conhecida em relação a sua patogênese, seu diagnóstico, prognóstico e tratamento.[1] Entretanto, existe um crescente reconhecimento de que a insuficiência cardíaca causada predominantemente por anormalidades da função diastólica é muito freqüente na prática clínica, sendo também responsável por significativas taxas de morbidade e mortalidade.[2-5,48] Esse reconhecimento da síndrome de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada ou "insuficiência cardíaca diastólica" – termo utilizado pelos consensos da American Heart Association e American College of Cardiology[6] e adotado neste capítulo – tem gerado crescentes controvérsias no que diz respeito a sua real incidência, definição de disfunção diastólica, critérios para diagnóstico e abordagem terapêutica.[4,7-10,48,49]

Epidemiologia

A prevalência epidemiológica de disfunção diastólica sem insuficiência cardíaca ou em pacientes pouco sintomáticos não é conhecida.[7,8] Estudos epidemiológicos iniciais de pacientes mais sintomáticos (CF III ou IV) mostram que a disfunção diastólica isolada ou predominante é responsável por aproximadamente 50% dos casos de insuficiência cardíaca descompensada.[2-5] Estudos prospectivos comunitários de pacientes menos sintomáticos demonstram uma prevalência de 40% a 50%[11-13] (Figura 1). A prevalência da insuficiência cardíaca diastólica é dependente da idade, do sexo, dos métodos e/ou critérios utilizados para o seu diagnóstico e, principalmente, dependente da doença subjacente responsável pela disfunção diastólica. De todos esses determinantes, o mais importante provavelmente é a idade.[14] Estudos avaliando a prevalência de insuficiência cardíaca diastólica em pacientes hospitalizados ou prospectivamente em pacientes da comunidade encon-

tram uma prevalência média de insuficiência cardíaca diastólica de 50% a 60% nos pacientes com idade superior a setenta anos, sendo responsável por mais de 50% das internações hospitalares nessa população.[5,11-13] Um recente estudo epidemiológico prospectivo avaliou 2.802 pacientes internados por insuficiência cardíaca cujo diagnóstico foi definido a partir dos critérios de Framinghan, e demonstrou que 31% dos pacientes apresentavam fração de ejeção (FE) > 50%, sendo que 56% dessa população tinha FE < 40%. Observou-se que a mortalidade tanto em trinta dias como em um ano e as taxas de internações hospitalares foram semelhantes nos dois grupos. O grupo FE > 50% tinha uma idade média superior em 3,6 anos e maior prevalência de mulheres, hipertensos e fibrilação atrial em relação ao grupo FE < 40%.[48] Existem estimativas, nos Estados Unidos, de que a insuficiência cardíaca diastólica consome aproximadamente 25% do custo total do tratamento da insuficiência cardíaca.[16] No tocante à fisiopatologia e à abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca diastólica, as dúvidas predominam.[5,7,8,17] Do anteriormente exposto, fica bem claro que a insuficiência cardíaca diastólica representa atualmente um problema clínico de grande relevância, de abordagem difícil e controversa, devendo ser discutida em todos os eventos ou revisões sobre insuficiência cardíaca. Neste capítulo, abordaremos os tópicos mais relevantes e de maior interesse para o cardiologista e para o clínico.

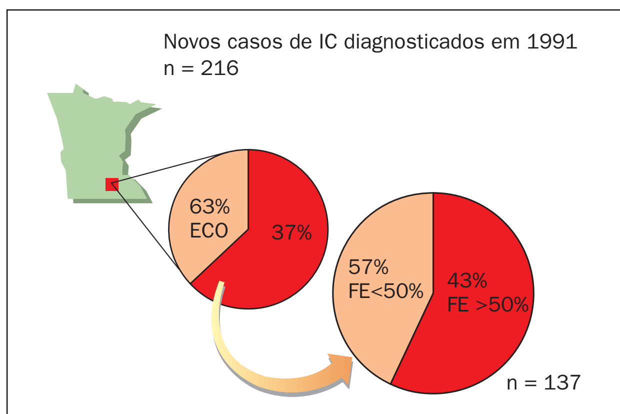


Figura 1. Prevalência de insuficiência cardíaca diastólica na comunidade, distrito de Olmsted, MN - EUA.
Adaptado de Hart CY. Curr Cardiol Rep 2; 2000.

Definição

Disfunção diastólica é a condição na qual as anormalidades mecânicas da função cardíaca (distensibilidade, relaxamento, complacência e enchimento) estão presentes na diástole.[7,8,17] Essas anormalidades da função diastólica podem ocorrer na presença ou na ausência da síndrome clínica de insuficiência cardíaca e também na presença e na ausência de disfunção sistólica. Assim, disfunção diastólica caracteriza uma propriedade mecânica anormal do coração, ao passo que a insuficiência cardíaca diastólica é caracterizada pela presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, refletindo, assim, uma síndrome clínica.[17-19] Essa denominação "insuficiência cardíaca diastólica" ou "insuficiência cardíaca com função sistólica preservada" deve, portanto, ser empregada somente quando a disfunção diastólica estiver acompanhada dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.[7,8] Cabe lembrar que a insuficiência cardíaca diastólica pode ocorrer isoladamente ou associada a insuficiência cardíaca por disfunção sistólica.[7,8,20] No aspecto hemodinâmico, a insuficiência cardíaca diastólica é caracterizada pelo aumento da resistência ao enchimento das cavidades ventriculares e elevação das pressões de enchimento para manter um volume sistólico normal.[17,18] A disfunção diastólica pode ser resultante de anormalidades das propriedades fisiológicas do músculo cardíaco como complacência e relaxamento e também pode ser resultante de anormalidades estruturais que aumentam a resistência ao enchimento ventricular como ocorre na pericardite constritiva, na endomiocardiofibrose, na amiloidose e na miocardiopatia restritiva.[8,18,19] O enfoque da nossa discussão neste capítulo será a disfunção diastólica sem alterações estruturais.

Etiopatogênese da disfunção diastólica

A função diastólica é determinada pelas propriedades elásticas passivas da cavidade ventricular e pelo processo de relaxamento ativo do músculo cardíaco.[20,21] A propriedade elástica passiva pode ser alterada pela combinação de aumento da massa muscular (hipertrofia) e alterações no colágeno extracelular (fibrose).[20,21] A redução do relaxamento ativo parece ocorrer em decorrência das alterações estruturais acima e, principalmente, durante os episódios de isquemia miocárdica.[17,20-22] A combinação de fatores leva a aumento na rigidez ventricular, redução da sua complacência e restrição ao enchimento ventricular; promovendo um desvio característico para cima e para a esquerda da curva pressão/volume do ventrículo esquerdo, em que o tempo de enchimento está alterado, e a pressão diastólica final está elevada com tendência de manutenção de um débito cardíaco normal[16,17,20,22] (Figura 2).

Nessas circunstâncias, pequenos aumentos de volemia ou do tônus venoso (pré-carga) ou na rigidez arterial (pós-carga), ou ambos, podem determinar significativos aumentos na pressão atrial esquerda, pressão capilar pulmonar e resultar em edema agudo de pulmão.[20,22] Um número significativo de pacientes com insuficiência cardíaca diastólica tem volume sistólico e débito cardíaco reduzidos, a despeito de apresentarem

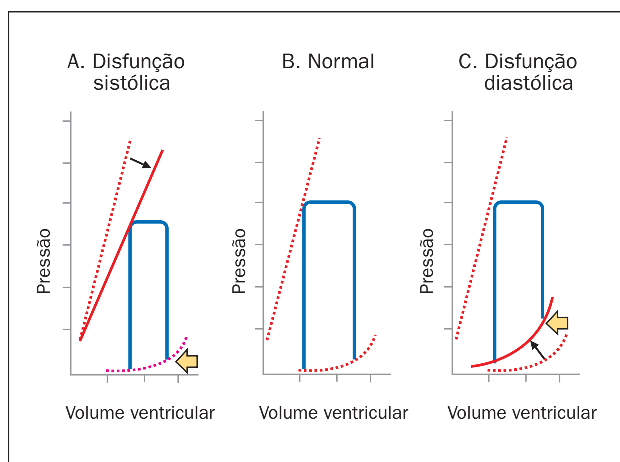


Figura 2. Curvas de pressão/volume na disfunção sistólica e diastólica. Na disfunção sistólica a contratilidade é diminuída e a curva pressão/volume está deslocada para baixo e para a direita (A – seta preta). Na disfunção diastólica a curva pressão/volume está deslocada para a esquerda e para cima (C – seta preta). Na disfunção sistólica a fração de ejeção está deprimida e a pressão diastólica final é normal (A – seta amarela); na disfunção diastólica a fração de ejeção é normal e a pressão diastólica final está elevada (C – seta amarela).
Adaptado de Aurigemma GP. N Engl J Med 2004; 351:1097-1105.

uma fração de ejeção normal; em muitos pacientes verifica-se também uma incapacidade de aumentar o débito cardíaco durante o esforço.[7,8,20,22] A despeito do predomínio da disfunção diastólica, alterações pequenas e sutis da função sistólica têm sido descritas, principalmente durante o esforço ou transitoriamente durante os episódios de isquemia miocárdica.[4]

No ciclo cardíaco normal verifica-se um comportamento bifásico durante o enchimento ventricular: um enchimento passivo na fase de enchimento rápido (início da diástole) que depende de um gradiente pressórico e da complacência ventricular, além de um enchimento ativo (final da diástole) promovido pela contração atrial e muito influenciado pela rigidez ventricular.[7,8,17,20,21] A disfunção diastólica pode ocorrer por alterações nessas duas fases, na dependência de fatores intrínsecos (miocárdicos) e extrínsecos (extramiocárdico), estes representados principalmente pela pré e pós-carga, freqüência e ritmo cardíaco e função pericárdica.[7,8,17]

Os fatores miocárdicos (intrínsecos) envolvem a função dos cardiomiócitos e alterações na homeostase do cálcio e no retículo sarcoplasmático que comprometem o relaxamento ativo e causam disfunção diastólica, miofilamentos e proteínas contráteis são importantes no processo de relaxamento ventricular.[7,8,17,20] Proteínas modificadoras e receptores são importantes na função lusotrópica do miócito. Alterações da relação ADP/ATP comprometem e eficiência energética do fenômeno diastólico. Alterações das proteínas do citoesqueleto e da matriz extracelular (colágeno/metaloproteinases) promovem rigidez miocárdica e alteram a função diastólica.[7,8]

A ativação neurormonal envolvendo os sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático, arginina-vasopressina e disfunção endotelial (endotelina) determinam retenção hídrica e promovem alterações estruturais no miocárdio e na parede vascular, aumentam a massa miocárdica, promovem isquemia, apoptose, fibrose e todas essas alterações concorrem para agravar a disfunção diastólica e piorar o quadro de insuficiência cardíaca.[7,8,17,20]

À semelhança do que ocorre na disfunção sistólica, múltiplas etiologias estão envolvidas na disfunção diastólica, destacando-se principalmente a hipertensão arterial, a doença arterial coronária, o diabete melito, a fibrilação atrial, a obesidade e a senilidade[17,20] (Figura 3). A doença coronária tem elevada prevalência em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica, embora em menor extensão quando comparada com os portadores de disfunção sistólica. A insuficiência cardíaca diastólica pode estar presente em pacientes portadores de doença coronária, sejam eles sintomáticos ou assintomáticos, sendo resultante de vários mecanismos como redução de ATP pelo processo isquêmico e conseqüente inibição do relaxamento ventricular e redução da complacência intrínseca do miocárdio; isso é exacerbado quando ocorre infarto do miocárdio pela lesão cicatricial, formação de fibrose, aumento da rigidez e dissincronia de contração e relaxamento.[7,8,20]

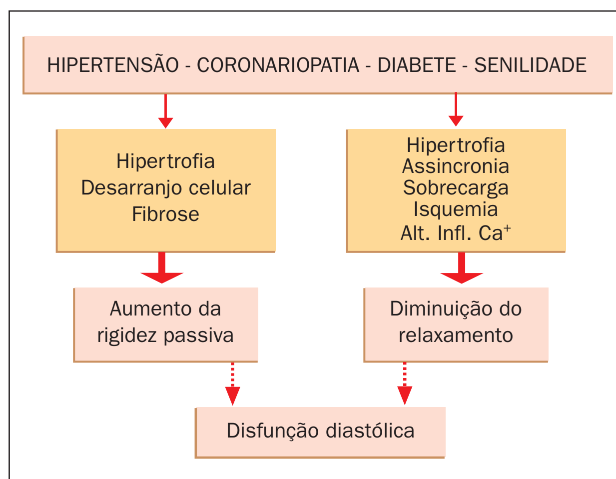


Figura 3. Fatores envolvidos na etiopatogênese da disfunção diastólica.

Em vários estudos epidemiológicos a hipertensão arterial se destaca como principal fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca diastólica.[11,12,48] A hipertensão arterial determina disfunção

diastólica, principalmente pela indução de hipertrofia, aumento da massa miocárdica, isquemia subendocárdica, com formação de fibrose, que alteram significativamente a complacência e o relaxamento ventricular, que por sua vez promovem hipertensão atrial esquerda e aumento da massa atrial, gerando instabilidade elétrica e facilitando o aparecimento da fibrilação atrial com conseqüente comprometimento da fase ativa do enchimento ventricular esquerdo, encurtamento do tempo diastólico e precipitação ou agravamento da insuficiência cardíaca diastólica.[7,8,17,20,22]

A rigidez e a remodelação vascular que acompanham a hipertensão arterial promovem significativo aumento da pós-carga, aumento do trabalho ventricular, do estresse parietal, do consumo de oxigênio e isquemia subendocárdica, agravando a disfunção diastólica e precipitando os quadros de edema agudo de pulmão, que são freqüentes nesses pacientes.[20,22] Pacientes diabéticos apresentam maior incidência de disfunção diastólica, pela maior incidência de doença aterosclerótica coronária ou também por outros mecanismos como doença da microcirculação coronária, maior deposição de colágeno, mais fibrose intersticial e disautonomia.[17,20,22]

Há um consenso de que a insuficiência cardíaca diastólica, com freqüência, está associada à fibrilação atrial. Para manter o enchimento ventricular, na presença da disfunção diastólica a pressão atrial aumenta e promove remodelação atrial que aumenta o risco de fibrilação atrial; esta, por sua vez, precipita ou piora o quadro de insuficiência cardíaca.[7,8,20,48] A obesidade aumenta o risco de insuficiência cardíaca diastólica por estar freqüentemente associada à hipertensão arterial, ao diabete e à remodelação concêntrica e ao aumento da massa ventricular esquerda. A idade avançada consistentemente se associa a uma incidência de insuficiência cardíaca diastólica, com prevalência de 50% a 60% em pacientes com mais de setenta anos.[5,23,24]

A causa da insuficiência cardíaca diastólica no idoso geralmente é multifatorial pela alta prevalência de hipertensão arterial, de doença coronária, de fibrilação atrial e de doenças valvares.[24,25] Entretanto, na ausência dessas comorbidades existem alterações estruturais do coração que estão associadas ao envelhecimento e podem contribuir para o exponencial aumento na prevalência de insuficiência cardíaca com o avançar da idade.[24,25] As alterações cardiovasculares associadas à idade incluem aumento da rigidez vascular e aumento da pós-carga, hipertrofia e fibrose miocárdica com aumento da rigidez miocárdica, metabolismo energético miocárdico alterado e baixa tolerância ao estresse; todos esses fatores podem favorecer a disfunção diastólica.[25]

Os fatores que promovem a retenção hídrica e precipitam os quadros de insuficiência cardíaca congestiva são similares em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e diastólica.[14,17,20] Dentre esses fatores, que são muito comuns nos idosos, destacam-se hipertensão arterial não-controlada, isquemia miocárdica, fibrilação atrial, anemia, insuficiência renal, tromboembolismo pulmonar, infecção pulmonar, disfunções tireoideanas, uso de antiinflamatórios não-hormonais, corticóide, gliotazona e não-aderência ao tratamento medicamentoso e à restrição de sal e líquidos.[14,17] Na sua história evolutiva, as alterações decorrentes dos fatores como sobrecarga pressórica, isquemia, hipertrofia e fribose irão promover as alterações de relaxamento e complacência, em graus variáveis de repercussão, e diferente espectro clínico (Figura 4).

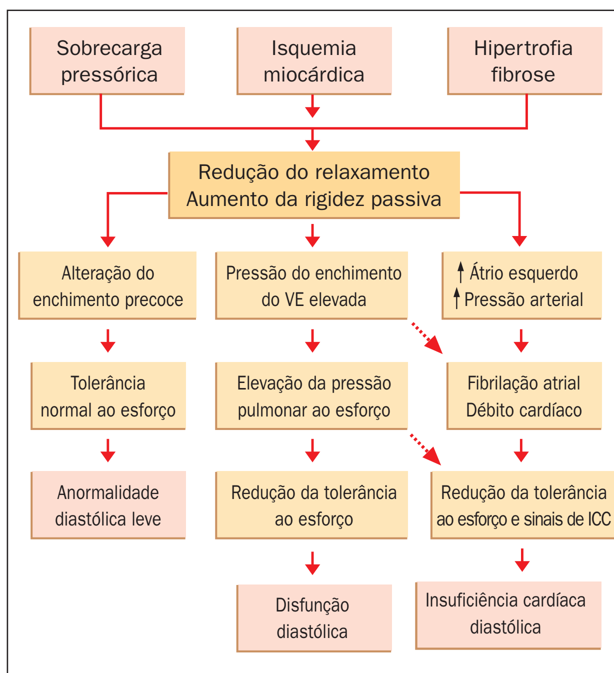


Figura 4. História evolutiva da insuficiência cardíaca diastólica.

Dados do The Cardiovascular Health Study, que comparou características clínicas, demográficas, funcionais e estruturais entre pacientes idosos divididos em três grupos – saudáveis, hipertensos sem insuficiência cardíaca (IC) e hipertensos com IC e FE normal – demonstrou-se que este último grupo foi composto por indivíduos com maior idade, afrodescendência e maior prevalência de morbidades como insuficiência renal, anemia e obesidade; também apresentavam maiores diâmetros da cavidade ventricular esquerda, maior volume sistólico e maior débito cardíaco, além de maiores alterações na relação E/A do fluxo mitral de maneira significativa em relação ao outros dois grupos. Esses dados reforçam a tese de que a sobrecarga de volume é um importante elemento para o entendimento da fisiopatologia de insuficiência cardíaca diastólica.[49]

Diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica

O diagnóstico preciso da síndrome de insuficiência cardíaca é de fundamental importância e se constitui no passo inicial para o diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica.[19,26] Dispnéia, intolerância ao esforço e edema são sinais e sintomas comuns, porém, isoladamente, não permitem o diagnóstico da insuficiência cardíaca porque podem ser decorrentes de outras condições como doença pulmonar, insuficiência renal, anemia, obesidade, doença tireoideana e insuficiência venosa.[14,17,19] Portanto, o primeiro objetivo é determinar se a síndrome de insuficiência cardíaca está presente nesse paciente sintomático que apresenta função sistólica preservada ou minimamente alterada.

Cabe ressaltar a importância de cuidadosa história clínica, exame físico detalhado e minuciosa avaliação dos dados de exames simples como eletrocardiograma, radiografia de tórax, exames bioquímicos, hematológicos e teste de função pulmonar. Contudo, o diagnóstico de doença pulmonar ou de outra doença sistêmica não exclui o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica concomitante; nessa circunstância, a melhora dos sinais e sintomas com o tratamento farmacológico, particularmente com diuréticos, reforça o diagnóstico de insuficiência cardíaca.[1,7,8,14,17] Finalmente, nessa diferenciação clínica da causa da dispnéia a dosagem do BNP (peptídeo natriurético tipo B) ou do pró-BNP pode ser muito útil para o diagnóstico diferencial, visto que taxa de BNP elevada apresenta grande especificidade para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, mesmo nos pacientes com insuficiência cardíaca diastólica.[27,28] Deve-se ter em mente que na disfunção sistólica isolada ou pouco sintomática, os níveis de BNP são baixos e têm pouca sensibilidade quando comparados às anormalidades da função diastólica ao ecocardiograma Doppler; porém, os níveis elevados sempre caracterizam a presença de insuficiência cardíaca.[29]

O diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica não pode ser realizado à beira do leito.[7,30] Estudos de populações hospitalizadas demonstram que não é possível uma diferenciação clínica confiável entre insuficiência cardíaca sistólica e diastólica baseada em manifestações clínicas, dados de exame físico, eletrocardiograma e radiografia de tórax; isso porque todas as alterações desses parâmetros ocorrem com a mesma freqüência em ambas as situações.[30,31,48] Estudos comunitários também revelam que a tentativa de distinção clínica entre as duas situações é falha.[31] Entretanto, tanto as séries de populações comunitárias como as de pacientes hospitalizados identificam alguns fatores que estão mais associados à insuficiência cardíaca diastólica; dentre eles se destacam idade avançada (> 70 anos); sexo feminino; presença de hipertensão arterial, fibrilação atrial e ausência de infarto do miocárdio.[12,23-25,48]

Em razão das dificuldades ou mesmo da impossibilidade de um diagnóstico clínico correto da insuficiência cardíaca diastólica, todos os consensos recomendam uma avaliação objetiva da função ventricular, com cálculo da fração de ejeção pela ecocardiografia.[6,32] Assim, para o diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica, o ponto fundamental é o encontro de função ventricular sistólica preservada em portadores da síndrome clínica de insuficiência cardíaca; isso é essencial, mas, ao mesmo tempo, é um fator complicador, porque o clínico tende a rejeitar sistematicamente o diagnóstico de insuficiência cardíaca quando a fração de ejeção está normal, subestimando seriamente o diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica.[10,26] Deve-se ressaltar entretanto, que não existe correlação entre intensidade de sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional) com a medida da fração de ejeção; assim, a fração de ejeção normal não deve ser usada para rejeitar o diagnóstico de insuficiência cardíaca quando a apresentação clínica for consistente.[9,10,48] No estudo canadense, para o grupo de pacientes com IC e função sistólica preservada houve menores números de atendimento e avaliação por especialista em cardiologia e menor restrição de sódio em relação ao grupo com disfunção sistólica, mostrando uma tendência a não se valorizar o diagnóstico de IC na presença de uma fração de ejeção normal.[48]

Um ponto conflitante na literatura médica é o valor de corte da fração de ejeção para ser considerada como normal, variando de 40% a 50% em diferentes trabalhos, e isso é agravado pela não-uniformidade entre os laboratórios de ecocardiografia na escolha do método para cálculo.[4,10,17,21,33] O complicador maior é que ainda não dispomos de métodos não-invasivos fidedignos para avaliação da função diastólica. O método mais popular e o recomendado é a ecocardiografia Doppler, que avalia o enchimento ventricular através de múltiplos parâmetros, que nem sempre são fáceis de ser obtidos e interpretados, e que não se alteram uniformemente na vigência de insuficiência cardíaca diastólica e podem estar alterados na ausência de insuficiência cardíaca.[21,33] Vale ressaltar também que na vigência de disfunção sistólica, mesmo nos graus leves é freqüente o encontro de disfunção diastólica na avaliação ecocardiográfica.[33]

Em razão de limitações dos métodos, das dificuldades aqui apontadas e da ausência de consenso quanto à melhor forma de se fazer o diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica,[26,27] alguns autores têm tentado estabelecer critérios uniformes para o diagnóstico. O grupo de estudo europeu propõe três critérios para diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica: 1) evidência clínica de insuficiência cardíaca (sintomas); 2) função sistólica preservada ou minimamente alterada (FE > 45%); 3) evidência de alterações do relaxamento e enchimento ventricular através do ecocardiograma Doppler.[34] Vasan et al.[9] também propõem critérios nos quais os pacientes seriam categorizados de acordo com o grau de certeza diagnóstica. O diagnóstico definitivo

seria feito diante de três critérios: 1) evidência consistente de insuficiência cardíaca; 2) evidência objetiva de função sistólica preservada, FE > 50% nos primeiros três dias do episódio de descompensação; 3) evidência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo através de medida hemodinâmica invasiva. O diagnóstico provável seria quando não houvesse informação objetiva sobre função diastólica; e o diagnóstico possível, quando a avaliação da fração de ejeção fosse obtida após três dias do evento inicial. A aplicação clínica desses critérios é extremamente limitada, pois eles são empíricos, carecem de validação prospectiva, são complexos e sujeitos a inúmeras críticas.[14,17]

O critério de fração de ejeção preservada é variável e a fração de ejeção não mede contratilidade, sendo dpendente de pré e pós-carga e dos volumes ventriculares, que podem ser modificados pelo tratamento inicial. A medida de função diastólica pelo ecocardiograma obtém parâmetros que são dependentes das cargas e do volume, sofre influência da freqüência cardíaca e de ritmo sinusal, é difícil de ser obtida e interpretada, modifica-se com terapêutica inicial, tem valor preditivo desconhecido e não está incorporada na rotina dos laboratórios de ecocardiografia.[14,21,33] A avaliação hemodinâmica invasiva da função diastólica é impraticável na clínica para a maioria dos pacientes e tem parâmetros dependentes de cargas e volumes ventriculares que também são modificados pela terapêutica inicial.[14,17,21] Recentemente, um autor questionou a necessidade de se obter evidência objetiva da disfunção diastólica em pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada.[35]

Combinando variáveis do ecocardiograma Doppler e do cateterismo cardíaco esquerdo, verificou-se que 92% dos pacientes possuíam pelo menos uma variável hemodinâmica anormal; na avaliação do ecocardiograma Doppler isoladamente verificou-se que 94% apresentavam pelo menos um parâmetro anormal e que 100% dos pacientes apresentavam pelo menos uma variável hemodinâmica ou derivada do ecocardiograma Doppler alterada.[36] Na conclusão do autor, as medidas objetivas da função diastólica servem mais para confirmar do que para estabelecer o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica. O autor sugere que esse diagnóstico pode ser realizado sem medidas objetivas da função diastólica, bastando apenas o diagnóstico da síndrome de insuficiência cardíaca e a documentação de fração de ejeção preservada.

Na prática, diante de tantas incertezas, somos obrigados a diagnosticar com precisão a síndrome de insuficiência cardíaca, lembrando que a acurácia clínica pode ser falha em mulheres, idosos e obesos; devemos exigir a documentação criteriosa da função sistólica do ventrículo esquerdo por meio de ecocardiografia, com medida da fração de ejeção pelo método de Simpson; e nos casos limítrofes ou duvidosos, sugerimos também a avaliação com a ventriculografia por radioisótopos (GATED). Devemos tentar documentar a disfunção diastólica utilizando todos os parâmetros da ecocardiografia Doppler; e, finalmente, de forma sistemática, devemos tentar identificar a causa predominante da disfunção diastólica.[26]

Diagnóstico da disfunção diastólica

A ecocardiografia, até o presente momento, é ferramenta indispensável e recomendada por todos os consensos na avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca; por um lado, porque é impossível a distinção clínica entre a insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, e, por outro, porque existe a obrigatoriedade da documentação de fração de ejeção normal como pré-requisito para o diagnóstico da insuficiência cardíaca diastólica.[21,26,33] Também a ecocardiografia tem alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico de alterações estruturais como hipertrofia, dilatações de cavidades, doenças orovalvares e suas repercussões, cardiomiopatias e doenças do pericárdio. Alguns achados simples no ecocardiograma, como presença de hipertrofia, aumento do átrio esquerdo e hipertensão pulmonar, na presença de fração de ejeção normal e na ausência de doença valvar, reforçam a hipótese de disfunção diastólica. Especificamente, com a finalidade de avaliação da função diastólica, o ecocardiograma Doppler permite a obtenção de vários parâmetros, que, quando obtidos de forma adequada e analisados criteriosamente em um contexto clínico global, permitem avaliação bastante razoável, ainda que de forma indireta da função diastólica.[21,33] As medidas da velocidade do fluxo intracardíaco pelo ecocardiograma Doppler podem ser úteis na avaliação da função diastólica. Em ritmo sinusal, o fluxo diastólico através da valva mitral possui dois componentes: a onda E, que reflete a fase de enchimento rápido na protodiástole, e a onda A, que reflete o efeito da contração atrial na telediástole. Como a velocidade do fluxo sangüíneo através da valva mitral depende de um gradiente pressórico inicial entre átrio e ventrículo, a velocidade da onda E é influenciada pelo grau de relaxamento ventricular e pela pressão atrial esquerda. Alterações nos padrões de velocidades dessas ondas de enchimento ventricular ao Doppler fornecem informação indireta da função diastólica (Figura 5).

Na condição normal, a onda E > A reflete complacência e relaxamento ventricular normais e ausência de hipertensão atrial. Na disfunção diastólica leve a onda E < A, com desaceleração da onda E mais prolongada (> 240 ms), indica diminuição do relaxamento e da complacência ventricular e a pressão atrial começa a ficar elevada. Na disfunção diastólica moderada verifica-se o padrão de curva chamado pseudonormal, em que E > A indica uma hipertensão atrial mais significativa por causa da diminuição mais grave da complacência e do relaxamento ventricular, sendo necessária a realização da manobra de Valsalva para demonstrar a inversão desse padrão.

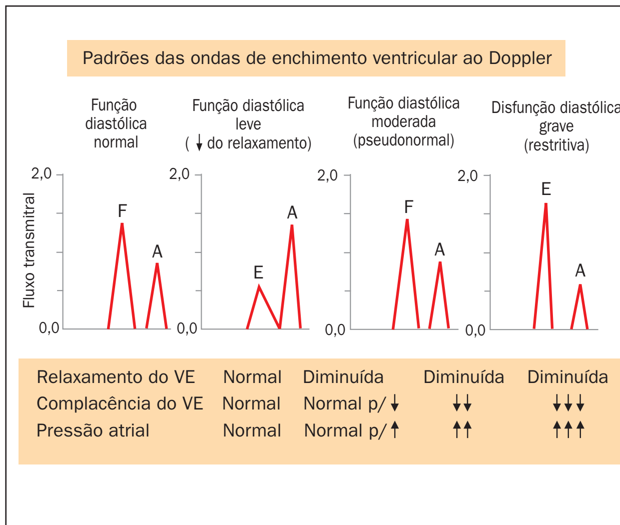


Figura 5. Padrões das curvas de enchimento ventricular pela ecocardiografia Doppler. No padrão relaxamento alterado da onda E é < que a onda A e com duração aumentada E/A < 1. No padrão restritivo o tempo de relaxamento está reduzido e a amplitude da onda E é > que a onda e a relação E/A > 2. No padrão pseudonormal a relação das ondas E/A é normal e são revertidas com manobra de valsalva.
Adaptado de Aurigemma GP. N Engl J Med 2004; 351:1097-105.

Na disfunção diastólica grave, também chamada de padrão restritivo, a onda E > A, com rápida desaceleração, de forma desproporcional, e com menor duração, sugere hipertensão atrial mais intensa e alto gradiente pressórico na protodiástole. Cabe ressaltar que essa avaliação isolada do enchimento ventricular não permite o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica, pois pode estar presente no paciente assintomático e freqüentemente está associada à disfunção sistólica, inclusive como um indicador de pior prognóstico.[37]

Outra variável obtida pelo Doppler é o Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV), que representa o tempo entre o fechamento da valva aórtica e o inicio da onda E; o seu prolongamento (> 250 ms) é aceito como um indicador de disfunção diastólica, refletindo a redução do relaxamento ventricular.[21,33] A avaliação pelo Doppler, principalmente pela ecocardiografia transesofágica, do fluxo retrógrado através das veias pulmonares durante a sístole atrial é indicativo de restrição ventricular e sugere disfunção diastólica.

Finalmente, a técnica do Doppler tecidual, permitindo a avaliação das medidas de deslocamento através do tecido miocárdico e permitindo o cálculo do índice de relaxamento ventricular, tem se mostrado promissora na avaliação da função diastólica regional, e deve ser associada aos outros parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica.[21,33] A despeito da ecocardiografia permitir a avaliação de vários parâmetros relacionados à função diastólica, existem muitas limitações no valor isolado de cada variável obtida; dessa forma, é recomendável uma avaliação protocolar e sistemática de todos os parâmetros em conjunto e, assim, aumentar a acurácia do método na avaliação dos prováveis portadores de insuficiência cardíaca diastólica.[21,33]

Outros métodos, como a ventriculografia radioisotópica, através da análise da curva de enchimento ventricular e da ressonância nuclear magnética, com o estudo de fases do enchimento ventricular, apresentam potencial para avaliação da função diastólica, mas ainda sem a popularidade clínica necessária para serem validados e incorporados na prática assistencial.

Tratamento da insuficiência cardíaca diastólica

Diferentemente do tratamento da insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, no qual existe uma terapêutica consistentemente baseada em evidências, na insuficiência cardíaca diastólica o tratamento é um tanto empírico, pois os pacientes foram excluídos dos grandes estudos sobre a terapêutica da insuficiência cardíaca.[1,14,17] Outros complicadores para se avaliar a terapêutica nesses pacientes é a grande heterogeneidade dessa população, diferentes doenças de base, maior incidência de comorbidades e maior predisposição aos efeitos adversos da terapêutica farmacológica. O tratamento da insuficiência cardíaca diastólica obedece aos mesmos princípios e objetivos do tratamento da insuficiência cardíaca por disfunção sistólica. A abordagem inicial visa reduzir os fenômenos congestivos e a intolerância ao esforço, reverter ou atenuar os fatores responsáveis pela descompensação e, finalmente, atuar na condição de base responsável pela disfunção diastólica[17,26] (Tabela I).

Abordagem terapêutica inicial

A abordagem inicial visa reduzir os fenômenos congestivos pulmonar e sistêmico e aumentar a tolerância ao esforço, empregando-se dieta hipossódica, restrição de líquidos e a utilização de diuréticos e vasodilatadores.[17,26] Na vigência de congestão ou edema pulmonar é recomendado suplementação de oxigênio, sedação com morfina, suporte ventilatório não-invasivo com pressão positiva (CPAP ou BIPAP), diurético de alça e nitroglicerina por via endovenosa. Vale lembrar que terapêutica diurética muito agressiva pode provocar sérios efeitos colaterais nesses pacientes, destacando-se hipotensão arterial grave e insuficiência renal, por redução exagerada da pré-carga e conseqüente queda do débito cardíaco. É freqüente a presença de hipertensão arterial associada à descompensação, que deve ser tratada com nitroglicerina endovenosa ou com nitroprussiato de sódio nos casos de hipertensão grave. Na presença de isquemia miocárdica, as medidas anti-isquêmicas não são necessárias como nitroglicerina en-

Tabela I. Princípios e sugestões para tratamento da insuficiência cardíaca diastólica

Objetivos	Tratamento	Medicamentos/Doses
I – Redução da congestão	Dieta hipossódica	< 2 g sal/dia
	Inibidor da ECA	Captopril 50–100 mg/dia
	Bloqueador AT2	Losartan 25–100 mg/dia
	Diuréticos	Furosemida 40–120 mg/dia
	Tiazídico 12,5-25 mg/dia	
II – Manter ritmo sinusal	Cardioversão elétrica	Propranolol 40–120 mg/dia
Prevenir taquicardia	Marca-passo antitaquicardia	Atenolol 25–100 mg/dia
	Ablação (radiofreqüência)	Verapamil 120–360 mg/dia
	β-bloqueador	Amiodarona 200–400 mg/dia
	Bloqueador canal Ca^+	
	Amiodarona	
III – Controle da hipertensão arterial	Dieta hipossódica	Tiazídico 12,5–25 mg/dia
	Exercício físico	Atenolol 25–100mg/dia
	Agentes anti-hipertensivos	Amlodipina 12,5–50/mg/dia
		Enalapril 10–40 mg/dia
		Candesartan 4–32 mg/dia
		Losartan 50–100 mg/dia
IV – Tratamento específico da IC diastólica (regressão de hipertrofia e redução de fibrose)	Inibidor ECA	Enalapril 10–40 mg/dia
		Captopril 75–100 mg/dia
	Bloqueador AT2	Candesartan 4–32 mg/dia
		Losartan 50–100 mg/dia
	Antialdosterona	Espironolac. 25–50 mg/dia

dovenosa, nitratos, β-bloqueador e terapêutica antiagregante plaquetária, podendo muitas vezes ser necessária a revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica. A presença de taquicardia aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio, reduz o tempo de perfusão coronária, provocando isquemia miocárdica, mesmo na ausência de obstrução aterosclerótica coronária e, principalmente, na presença de hipertrofia miocárdica. Por outro lado, o aumento da freqüência cardíaca encurta o período diastólico e reduz o tempo para o relaxamento e enchimento ventricular, promovendo hipertensão venocapilar pulmonar e queda do débito cardíaco. A presença de fibrilação atrial, especialmente com resposta ventricular acelerada é um fator freqüente no desencadeamento ou agravamento do quadro de insuficiência cardíaca diastólica e deve ser abordada agressivamente com agentes usados para reduzir a resposta ventricular, como β-bloqueador endovenoso, amiodarona, diltiazem ou mesmo digoxina, e na vigência de hipotensão intensa ou edema agudo de pulmão é recomendável a cardioversão elétrica. Na persistência ou recorrência da fibrilação atrial em pacientes muito sintomáticos, temos que considerar, em casos selecionados, as opções de ablação por radiofreqüência ou ablação do nó atrioventricular e implante de marca-passo. Vale lembrar também o risco de tromboembolismo aumentado pela associação de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, que implica na indicação de anticoagulação oral.[14,17,26]

Tratamento a longo prazo

O tratamento de manutenção a longo prazo visa atuar sobre a doença de base, como a hipertensão arterial e a isquemia miocárdica, e também com intervenções que teoricamente possam melhorar a disfunção diastólica.[14,17,26] Vários estudos com pequenas casuísticas de pacientes hipertensos e/ou coronários com fração de ejeção preservada ou pouco alterada demonstraram benefícios, como mehora de classe funcional e aumento de tolerância aos esforços, com β-bloqueadores, antagonistas dos canais de cácio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.[38-40] Para os pacientes hipertensos, a orientação é o rígido controle da pressão arterial com a utilização de fármacos que atuem na regressão da hipertrofia miocárdica e modulem favoravelmente a ativação neurormonal, particularmente com os agentes que antagonizam o sistema renina angiotensina-aldosterona e o sistema adrenérgico.

O estudo SHEP demonstrou que o tratamento da hipertensão sistólica isolada em idosos com diurético tiazídico promoveu significativa redução na incidência de insuficiência cardíaca.[41] O estudo LIFE demonstrou

superioridade do antagonista do receptor da angiotensina II losartan sobre o β-bloqueador atenolol na prevenção de insuficiência cardíaca em pacientes hipertensos e com sinais de hipertrofia ventricular esquerda.[42] Nos pacientes idosos e com insuficiência cardíaca diastólica, é fundamental a avaliação de isquemia miocárdica, que muitas vezes é silenciosa ou com equivalentes isquêmicos, pois essa é uma causa significativa de mortalidade nesses pacientes.[25] A demonstração de obstrução coronária com sintomas ou com grandes áreas de músculo em risco deve ser tratada por meio da revascularização miocárdica.[43]

A despeito da escassez de estudos clínicos randomizados, o tratamento específico da disfunção diastólica tem sido preconizado pelos consensos das sociedades de cardiologia européia, americana e brasileira, com agentes que têm ação anti-hipertensiva, antiisquêmica, que antagonizam a ativação neurormonal e com ação na remodelação ventricular (regressão de hipertrofia e redução de fibrose miocárdica).[5,32,44] O primeiro estudo a avaliar a influência da terapêutica farmacológica na evolução de pacientes com insuficiência cardíaca foi o CHARM-Preserved, que comparou os efeitos do candesartan *versus* placebo em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e com função sistólica preservada (FE > 40%). Após 36 meses de acompanhamento, verificou-se significativa redução de hospitalização por insuficiência cardíaca com a utilização do candesartan, e também uma tendência de redução da combinação de internação por insuficiência cardíaca e morte por causa cardíaca.[45]

No mesmo ano, foi publicado um estudo europeu que testou o perindopril em pacientes com insuficiência cardíaca, FE > 50% e evidência de disfunção diastólica ao ecocardiograma. Não ocorreu redução da mortalidade, no entanto houve melhora de sintomas, melhoras funcionais e diminuição de hospitalizações por insuficiência cardíaca.[51]

Dados do estudo SENIORS sugerem que o β-bloqueador nebivolol é bem tolerado e benéfico para os idosos com insuficiência cardíaca independentemente da função sistólica.[46] Por outro lado, uma sub-análise desse estudo demostrou que o nebivolol reduziu o diâmetro ventricular e aumentou a fração de ejeção no grupo com disfunção sistólica, mas não houve melhora desses parâmetros no grupo de pacientes com fração de ejeção preservada; esses dados devem ser interpretados com muita crítica como toda sub-análise.[50]

Um estudo prospectivo, observacional e não-randomizado demonstrou que a prescrição de estatina foi relacionada com menor mortalidade e maior sobrevivência livre de internação hospitalar.[52] Esses estudos abrem perspectivas favoráveis em termos de tratamento específico da disfunção diastólica e devem ser reproduzidos com casuísticas maiores e seguramente com outras classes de agentes.

Prognóstico da insuficiência cardíaca diastólica

A história natural da insuficiência cardíaca diastólica não é completamente conhecida e seu prognóstico é influenciado por vários fatores como idade avançada, comorbidades e etiologia da disfunção diastólica. Os estudos iniciais demonstram que o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca diastólica é menos favorável que o prognóstico de indivíduos normais pareados por idade e sem sinais de insuficiência cardíaca.[2,3] Esses estudos também sugeriram um prognóstico mais favorável em relação à insuficiência cardíaca por

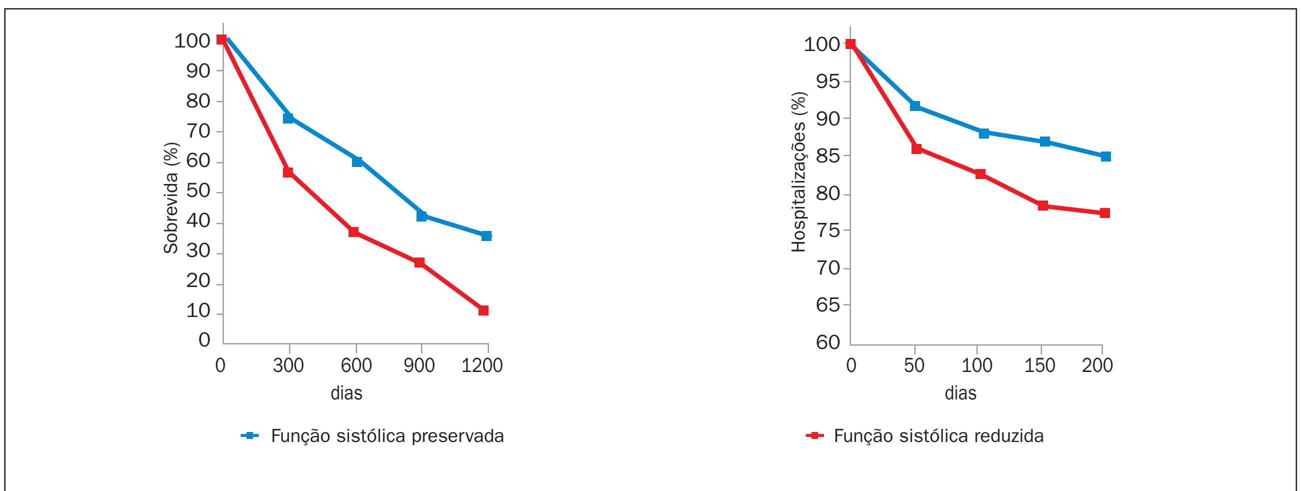


Figura 6. Morbidade e mortalidade conforme a disfunção ventricular (sistólica *versus* diastólica).
Fonte: Ahmed A et al. Am Heart J 2002; 144:365-72.

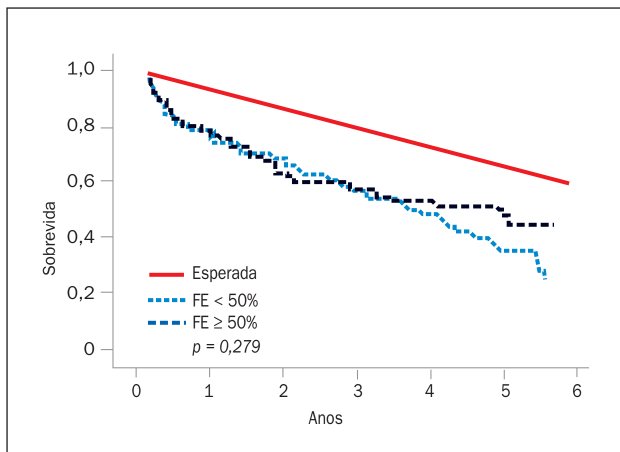


Figura 7. Sobrevida de pacientes com IC sistólica versus diastólica e esperada para indivíduos normais.
Adaptado de Senni M. Circulation 98; 1998.

disfunção sistólica (Figura 6). Entretanto, um estudo em uma comunidade encontrou taxas de mortalidade em um e cinco anos de 14% e 65%, respectivamente, muito acima da esperada para a população geral e sem diferença significativa em relação à mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica[12] (Figura 7). Esse achado foi verificado também em sete estudos menores que analisaram a sobrevida de idosos com insuficiência cardíaca diastólica bem documentada.[47]

Dados recentes do EuroHeart Failure Survey, que analisaram 6.806 pacientes internados com insuficiência cardíaca, sendo 46% com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada, demonstraram no seguimento de doze semanas uma taxa de mortalidade de 10% para os pacientes com disfunção sistólica e de 12% para os pacientes com disfunção diastólica, diferença não significativa, sendo também semelhantes as taxas de reinternação hospitalar (22% *versus* 21%).[15]

Em um recente estudo canadense, principal estudo epidemiológico em insuficiência cardíaca diastólica, a mortalidade em trinta dias e um ano foi de 5,3% e 22,2%, respectivamente, no grupo de fração de ejeção preservada, contra 7,1% e 25,5% no grupo com disfunção ventricular sistólica. A taxa anual de admissão hospitalar foi de 13,5% no grupo com fração de ejeção preservada contra 16,1% no grupo com disfunção ventricular sistólica, não havendo diferenças estatisticamente significativas em mortalidade e internação hospitalar entre os dois grupos.[48] Em todas as casuísticas, os fatores que mais se asociam ao risco de morte na insuficiência cardíaca diastólica é a idade avançada e a presença de doença coronária.[3,13,15,25] Portanto, é lícito acreditar que a insuficiência cardíaca diastólica é uma doença grave e com morbidade e mortalidade semelhantes às observadas na insuficiência cardíaca por disfunção sistólica, devendo merecer a mesma atenção dispensada aos pacientes com disfunção sistólica.

Resumo

A insuficiência cardíaca diastólica parece ser uma síndrome clínica freqüente, tanto nos pacientes internados como nos ambulatoriais, acometendo principalmente os idosos, hipertensos e mulheres. Apresenta na sua evolução elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Seu diagnóstico é baseado na presença da síndrome de insuficiência cardíaca, documentação da função sistólica preservada e pela presença de anormalidades de vários parâmetros da função diastólica ao ecocardiograma Doppler. A recomendação terapêutica está voltada para alívio dos sintomas, controle dos fatores agravantes e tratamento das causas básicas associadas com a utilização de agentes, como β-bloqueadores, antagonistas dos receptores ATII que melhoram a função diastólica e reduzem hipertrofia e fibrose. A despeito de inúmeras áreas de incertezas sobre epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da insuficiência cardíaca diastólica, têm sido verificados avanços significativos em todas as etapas de sua avaliação e do seu tratamento. Fica evidente, também, a necessidade de novos métodos de avaliação da diástole e sua função e, principalmente, a necessidade de estudos prospectivos randomizados para definir a melhor estratégia terapêutica para essa entidade, que tem a sua incidência em crescimento progressivo com o aumento da expectativa de vida da população.

Bibliografia

1. McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. Am Heart J 1999; 138:87-94.
2. Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. Eur Heart J 1994; 15:1689-97.
3. O'Connor CM, Gattis WA, Show L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. Am J Cardiol 2000; 86:863-67.
4. Petrie MC, Caruna L, Beny C, et al. Diastolic heart failure or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? Heart 2002; 87:29-31.
5. Kitzman OW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > 65 years of age. Am J Cardiol 2001; 87:413-79.
6. Hunt AS, Baker DW, Chin H, et al. AHA/ACC – guidelines for the evaluation and management of heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 38:2101-13.
7. Zile Mr, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction

and diastolic heart failure: part I. Circulation 2002; 105:1387-93.

8. Zile MR, Brutasaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II . Circulation 2002; 105:1503-08.
9. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call standardized diagnostic criteria. Circulation 2000; 101:2118-21.
10. Banerjee P, Clark AL, Cheland JG, et al. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? J Am Coll Cardiol 2002; 39:138-41.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. J Am Coll Cardiol 1999; 31:1948-55.
12. Senni' M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998, 98:2282-89.
13. McKee PA, Castelli WD, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971, 26:1441-46.
14. Hart CYT, Redfield M. Diastolic heart failure in the community. Curr Cardiol Rep 2000; 2:461-69.
15. Lenzen MJ, Reimer S, Boersma E, et al. Differences between patients with preserved and depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J 2004; 25:1214-20.
16. O'Connell IB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J Heart Lung Transplant 1994; 13:107-S112.
17. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. N Engl J Med 2004; 351:1097-105.
18. Brad A, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation 2003; 107:659-63.
19. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. N Engl Med 1991; 325:1557-64.
20. Kitzman OW, Litte WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 2002; 288:2144-50.
21. Francis DP, Gibson DG. Clinical assessment of heart ventricular diastolic function. Heart 2003; 89:231-38.
22. Gandhi S, Powers J, Momeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl Med 2001; 344:17-22.
23. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Normal left ventricular ejection fraction in older person with congestive heart failure. Chest 1998; 113:867-69.
24. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, et al. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure Project. Am J Heart 2002; 143:412-17.
25. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in olders adults. J Am Geriatr Soc 1997; 45:968-74.
26. Elesber A, Redfield M. Approach to patients with heart failure and normal ejection fraction. Mayo Clin Proc 2001; 76:1047-52.
27. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003; 24:1710-18.
28. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with doppler velocity recordings. Circulation 2002; 105:595-601.
29. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. Circulation 2004; 109: 3176-81.
30. Thomas T, Kelly RF, Thomas S, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med 2002; 12:437-45.
31. Phibin EF, Hunsberger S, Garg R, et al. Usefulness of clinical information to distinguish patients with normal from those with low ejection fraction in heart failure. Am J Cardiol 2003; 89:1218-21.
32. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-60.
33. Lainchbury JG, Redfield MM. Doppler echocardiographic-guided diagnosis and therapy of heart failure. Curr Cardiol Reports 1999; 1:55-66.
34. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19:990-1003.
35. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with normal ejection fraction. Is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104:779-82.
36. Zile MR, Baicu FC, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness on the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350:1953-59.
37. Poulsen SH, Moller JE, Norager B, et al. Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction. Cardiology 2001; 95:190-97.
38. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretic, plus angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1997; 80:207-09.
39. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior infarction and normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 1993; 71:602-04.
40. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. Am J Cardiol 1990; 66:981-86.
41. Kostis JB, Davis BR, Cultler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1997; 278:212-16.
42. Dahhof B, Deverux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan intertvention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
43. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1151-8.
44. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq. Bras Cardiol 2002; 79:1-30.
45. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved, left-ventricular ejection fraction: The CHARM – Preserved Trial. Lancet 2003; 362:777-81.
46. Cleland JG, Huan Loh P, Freemantle N, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: SENIORS, ACES, POVE-IT CTION and the HF-ACTION trial. Eur J. Heart Fail 2004; 6:787-91.
47. Ahmed A, Roseman JM, Duxbury AS, et al. Correlates and outcomes of preserved left ventricular systolic function among older adults hospitalized with heart failure. Am Heart 2002; 144:355-72.
48. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcomes of heart failure with preseved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355:260-9.
49. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitz-

man DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction. JACC 2007; 49:972-81.
50. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with ou without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006; 27:562-8.
51. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27:2338-45.
52. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure. Circulation 2005; 112:357-63.

Capítulo 7

Tratamento Cirúrgico da Insuficiência Cardíaca

Luiz Felipe P. Moreira
Anderson Benício
Noedir A. G. Stolf

Pontos-chave

- O tratamento cirúrgico continua a ser a principal abordagem terapêutica para pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca descompensada refratária à terapêutica medicamentosa.
- O transplante cardíaco representa a melhor opção cirúrgica de tratamento da insuficiência cardíaca, embora sua realização seja limitada pela pouca disponibilidade de doadores de órgãos.
- O emprego de dispositivos mecânicos de assistência circulatória representa uma nova perspectiva para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada, embora seu emprego clínico ainda esteja restrito à estratégia de ponte para realização do transplante cardíaco.
- O emprego de procedimentos paliativos no tratamento da insuficiência cardíaca se baseia nas alterações fisiopatológicas associadas ao remodelamento ventricular observado na evolução dessa síndrome.
- Os procedimentos paliativos empregados atualmente com resultados clínicos efetivos são a ressincronização ventricular e a correção cirúrgica da insuficiência da valva atrioventricular esquerda.

Introdução

O paciente portador de insuficiência cardíaca refratária à terapia medicamentosa otimizada e com índices de mau prognóstico evolutivo tem no tratamento cirúrgico sua única opção terapêutica. Apesar de o transplante cardíaco ser a primeira opcão de tratamento para esses pacientes, ele apresenta limitações que ressaltam a importância das outras alternativas. Serão analisados a seguir os procedimentos de substituição da atividade cardíaca, como o transplante e a assistência circulatória mecânica, e os procedimentos paliativos empregados no tratamento da insuficiência miocárdica.

Transplante cardíaco

O primeiro transplante em humanos foi realizado em 1964 por Hardy e colaboradores, empregando coração de macaco; porém, somente em 1967, Barnard obteve sucesso relativo e, a partir de então, o interesse pelo método estendeu-se rapidamente. Deve-se a Zerbini a realização do primeiro transplante da América Latina e o quinto no mundo, em um paciente portador de cardiomiopatia dilatada.

No registro de 2007 da International Society for Heart and Lung Transplantation,[1] encontram-se cadastrados mais de 76 mil transplantes cardíacos, realizados em 501 centros de diversos países. Em 1999, quando foi estabelecida a I Diretriz sobre Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia, foram contabilizados 853 transplantes cardíacos no Brasil, realizados em dezesseis centros ativos.[2] Atualmente, estima-se a realização de cerca de duzentos transplantes anuais no Brail, realizados em mais de vinte centros em atividade, segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.

Seleção dos receptores de coração

Avaliação clínica

A seleção dos candidatos a transplante (Tabela I) deve ser criteriosa, com identificação dos fatores de mau prognóstico e enfermidades coexistentes, que poderão transformar-se em critérios de exclusão do programa. Dentre os fatores de risco, devem ser ressaltados: fração de ejeção ventricular reduzida, classe funcional III/IV (NYHA), catecolaminas séricas elevadas, hiponatremia,

Tabela I. Avaliação do candidato a transplante cardíaco
Avaliação obrigatória
História, exame físico e estado nutricional
Avaliações renal, hepática e tireoideana
Hemograma, coagulograma, urinálise, Na^+/K^+, glicemia, EPF, PSA, colesterol, triglicerídeos
Mamografia e Papanicolaou (sexo feminino)
Eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma
Estudo hemodinâmico completo com avaliação da RVP
Tipo sangüíneo e painel de anticorpos
Sorologia: HIV, CMV, toxoplasmose, EBV, VDRL, Chagas, hepatite B e C. Ultra-som de abdome
Avaliação psicológica, social, odontológica e ginecológica
VO_2máx. em pacientes em classe funcional III ou duvidosa
Avaliação dispensável
Ventriculografia radioisotópica e coronarioventriculografia
Biópsia endomiocárdica, Holter de 24 horas e VO_2máx
HLA, *clearance* de creatinina, sorologia para herpes simples, varicela e rubéola e dosagem de catecolaminas
Avaliação da psiquiatria, pneumologia ou neurologia
Avaliação de viabilidade miocárdica em cardiomiopatia isquêmica
Parasitológico de fezes, PSA, CMV e EBV

Adaptado da I Diretriz sobre Transplante Cardíaco da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 1999.

pressão capilar pulmonar elevada, índice cardíaco deprimido, arritmias ventriculares e consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) baixo durante exercício. Mancini et al.,[3] em 1991, estudando pacientes com insuficiência cardíaca, observaram que índices de VO_2 pico superiores a 14 ml/kg/min são acompanhados de expectativa de vida de um ano de 94%, sem a realização do transplante. Ao contrário daqueles que apresentavam índices inferiores a 10 ml/kg/min, cuja expectativa era inferior a 30% no mesmo período.

Tabela II. Fatores de risco do transplante cardíaco
Idade
Enfermidades coexistentes de mau prognóstico
Cardiomiopatia infiltrativa ou inflamatória
Hipertensão arterial pulmonar irreversível
Doença parenquimatosa pulmonar irreversível
Tromboembolismo pulmonar agudo
Doença vascular cerebral ou periférica grave
Disfunção renal ou hepática irreversível
Infecção, úlcera péptica ou diverticulite em atividade
Diabete melito dependente de insulina
Obesidade ou osteoporose grave
Neoplasia coexistente
Instabilidade psicossocial, toxicomania ou ambas

Na avaliação clínica deve-se confirmar a gravidade da cardiopatia, descartar a possibilidade de terapias alternativas, excluir contra-indicações e/ou fatores de risco que aumentem a morbidade e a mortalidade (Tabela II), bem como estimar prognóstico a curto prazo para orientar na inscrição na lista de espera.[4,5]

A hipertensão pulmonar é fator limitante no transplante e representa a principal causa de disfunção do ventrículo direito do enxerto no pós-operatório imediato. A resistência vascular pulmonar acima de 2,5 unidades Wood tem sido apontada como importante fator de risco, considerando-se que a mortalidade aumenta progressivamente acima cifras.[6] Alguns centros são mais rígidos e excluem os pacientes com resistência vascular pulmonar superior a quatro unidades Wood, ou com gradiente transpulmonar superior a 15 mmHg.[6] A reversibilidade da resistência vascular pulmonar é estimada pela resposta ao uso de vasodilatadores com ação na circulação pulmonar, como oxigênio, óxido nítrico inalado, nitroprussiato de sódio, milrinona, adenosina ou prostaciclina.

A hipoperfusão prolongada, própria da insuficiência cardíaca, produz lesão isquêmica no parênquima renal em graus variáveis, lesão esta que poderá ser potencializada posteriormente pelos imunossupressores. É muito importante definir a etiologia e a reversibilidade da disfunção renal antes de contra-indicar o transplante cardíaco ou de indicar transplante renal associado. O tratamento da insuficiência cardíaca com inotrópicos em baixas doses, do tipo dopamina, auxilia na identifi-

cação dos pacientes com disfunção renal secundária ao baixo débito cardíaco.

O diabete melito foi considerado no passado contra-indicação absoluta ao transplante cardíaco, pela piora que os imunossupressores acarretam, em especial o corticóide. Seu aparecimento após o transplante não é incomum, assim como a piora clínica daqueles pacientes que eram controlados com dieta e passaram a ser dependentes de insulina. Atualmente, a maioria dos protocolos exclui os pacientes que dependem de insulina e aqueles com manifestações sistêmicas da doença, como arteriopatia, retinopatia, nefropatia e neuropatia.

A presença de neoplasias não-curadas é contra-indicação absoluta para o transplante, considerando-se o tempo de sobrevida imposto pela enfermidade e o risco da sua progressão pela imunossupressão. Os efeitos da imunossupressão sobre as neoplasias potencialmente curadas não são totalmente conhecidos, recomendando-se de forma intuitiva a exclusão dos pacientes com evolução do tumor inferior a cinco anos. Os tumores cardíacos primários são raros. Ainda que existam publicações relatando êxito, a maioria morre a médio prazo após o transplante por disseminação metastática; portanto, a indicação deve ser cautelosa.

A arteriopatia periférica ou cerebrovascular aumenta o risco intra-operatório de acidente vascular cerebral, potencializado pelos efeitos aterogênicos dos corticosteróides que aceleraram a progressão da doença e suas complicações.

Os fatores psicológicos e sociais desempenham importante papel no êxito do transplante, a curto e a longo prazos. Pacientes com instabilidade emocional, com baixa aderência à orientação médica, usuários de drogas, com padrão social e com dinâmica familiar inadequadas devem ser excluídos do programa de transplante.

Indicação de transplante e inclusão em lista de espera

Determinar o estágio terminal da insuficiência cardíaca e estabelecer o momento ideal para inscrever o candidato a transplante em lista de espera exige muito discernimento. Pela escassez de doadores, muitos transplantes em nosso meio são realizados em caráter de prioridade. Por vezes, o real momento da indicação parece muito óbvio, e cerca de 20% a 30% dos que ingressam na lista de espera apresentam sobrevida superior a um ano; parte dos inscritos acaba sendo retirada da lista por apresentar melhora com o tratamento agressivo. Essa situação ocorre principalmente como conseqüência da maior vigilância imposta aos pacientes que aguardam transplante e da maior aderência à terapêutica clínica aplicada.[4,5]

O transplante cardíaco é indicado para pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca em classe III ou IV (NYHA), na vigência de terapêutica medicamentosa adequadamente otimizada, com expectativa de vida inferior a um ano e sem possibilidade de outro tratamento alternativo clínico ou cirúrgico convencional.

Os candidatos a transplante apresentam importante limitação funcional e redução da capacidade de realizar exercícios. A coexistência de doenças pulmonares, caquexia ou alterações musculares, sendo esta última muitas vezes agravada pelo mau condicionamento físico, interfere significativamente na reserva funcional do paciente. Para quantificar a capacidade funcional tem-se aplicado o teste de caminhar 6 minutos, exame ergométrico convencional ou com análise de gases para medir o consumo máximo de oxigênio. Incapacidade de caminhar 300 metros em seis minutos ou consumo de oxigênio inferior a 10 ml/kg/min são fatores de mau prognóstico a curto prazo e, portanto, são indicativos de inclusão em lista de espera para o transplante.

A utilização do consumo máximo de oxigênio como valor absoluto tem limitações potenciais, visto que a capacidade ao esforço sofre influência de idade, sexo e superfície corporal. Por outro lado, valores do consumo máximo de oxigênio inferiores a 50% do estimado para peso, idade e sexo apresentam alta sensibilidade como fator de risco de morte súbita ou de descompensações recorrentes da insuficiência cardíaca. O seguimento clínico seriado oferece maiores informações que a análise de um exame isolado. Os principais critérios adotados atualmente para indicar o momento de inclusão em lista de espera não diferem daqueles apresentados na Conferência de Bethesda, em 1993 (Tabela III).[6]

Técnicas de transplante ortotópico

Na avaliação macroscópica do coração do doador deve-se atentar para a presença de hematomas ou anormalidades na contração miocárdica. O desempenho do ventrículo direito pode ser avaliado pela contração miocárdica. O desempenho do ventrículo esquerdo pode ser avaliado pela compressão delicada do tronco pulmonar ou aumentando-se o retorno venoso, colocando-se o paciente em posição de Trendelenburg. A palpação das artérias coronárias e da aorta auxilia na identificação de placas de ateromas ou frêmitos, indicativos de doença coronária ou valvar. A proteção miocárdica é realizada com infusão de solução cardioplégica cristalóide hipotérmica e o órgão é transportado em sacos plásticos estéreis imerso em solução salina gelada.

No receptor, após a instalação do circuito extracorpóreo, inicia-se a retirada do coração nativo com manutenção dos cotos atriais que servirão de suporte para receber o enxerto. Recentemente, tem-se utilizado o implante do coração pela técnica bicaval, e a razão básica para o emprego dessa modalidade técnica apóia-se na hipótese de que a anastomose direita das veias pulmonares e das veias cavas propicia menor distorção dos átrios com maior estabilidade elétrica.[7] A conservação da anatomia dos átrios acarreta menor incidência de insuficiência valvar tricúspi-

Tabela III. Indicações para o transplante cardíaco

Indicações absolutas para transplante
Após otimização da terapêutica
Consumo máximo de oxigênio < 10 ml/kg/min, tendo alcançado o limite anaeróbico
Classe funcional IV da NYHA
Hospitalizações recorrentes por insuficiência cardíaca
Isquemia miocárdica limitante e não-suscetível de revascularização ou angioplastia, com FE < 20%
Arritmias ventriculares sintomáticas recorrentes e refratárias ao tratamento clínico
Pacientes em situação de prioridade
Indicações relativas para transplante
Após otimização da terapêutica
Consumo máximo de oxigênio < 14 ml/kg/min e limitação significativa da atividade diária
Classe III-IV (NYHA)
Hospitalizações recorrentes por insuficiência cardíaca congestiva. Acúmulo hídrico por hipoperfusão renal
Isquemia miocárdica limitante e não-suscetível de revascularização ou angioplastia, com FE < 30%
Arritmia ventricular freqüente com antecedentes de morte súbita
Indicações inadequadas para transplante
Fração de ejeção < 20%, isolada
Classe I-II (NYHA)
Angina estável com fração de ejeção > 20%
Arritmias ventriculares prévias
Consumo máximo de oxigênio > 14 ml/kg/min, sem outros fatores

Adaptado da Conferência de Bethesda, em 1993.

de e mitral no pós-operatório, porém os resultados clínicos ainda são controversos e requerem maior experiência.

Nas cardiopatias congênitas, o transplante oferece desafios pelo potencial de variantes anatômicas, e o planejamento adequado do ato operatório é imprescindível. O transplante heterotópico não é método de eleição, suas indicações têm sido restritas e poucos centros apresentam larga experiência com este procedimento. Suas aplicações têm sido reservadas para situações especiais, em que o receptor apresenta resistência vascular pulmonar acima de seis a oito unidades Wood, ou para receptores em condições críticas, quando existe desproporção acentuada com o coração do doador.

Evolução pós-operatória

No pós-operatório, os cuidados de suporte dispensados não diferem substancialmente daqueles empregados em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca em geral. O sucesso do transplante depende da qualidade do enxerto e do estado clínico do receptor. As complicações mecânicas do enxerto predominam na fase imediata à operação e ocorrem em conseqüência das lesões sofridas pelo coração doador, do ato operatório propriamente dito ou pela associação desses fatores. As complicações que ocorrem mais tardiamente estão intimamente ligadas aos efeitos colaterais da imunossupressão, dos fenômenos imunológicos, ou de ambos.

Imunossupressão

O esquema tríplice de imunossupressão é composto pela associação de ciclosporina-A, corticóide e azatioprina, estando presente nos protocolos atuais para minimizar os efeitos de cada fármaco isoladamente. Diferentes estudos têm se dedicado a pesquisas de imunossupressores potentes e com ação específica, para reduzir os efeitos colaterais; contudo ainda não se dispõe de um imunossupressor ideal. Os protocolos de imunossupressão diferem fundamentalmente na quantidade e no manuseio dos imunossupressores. A ciclosporina-A somente é introduzida no segundo ou terceiro dia de pós-operatório, por via oral, na dose de 3 mg/kg de peso corpóreo, fracionada em duas tomadas, desde que a função renal e o estado hemodinâmico estejam preservados. Se não pode ocorrer realimentação, então esse fármaco é administrado por via endovenosa, em 8 horas. Na presença de qualquer manifestação de disfunção renal, oligúria ou aumento de creatinina, a ciclosporina-A deve ser reduzida ou suspensa temporariamente. Nessa última situação, tem-se associado a imunoglobina antitimocitária (ATG) ou antilinfocitária (ALG) na dose de 10 mg/kg de peso corpóreo, por período de até duas semanas, ajustando-se a dose em razão do número de linfócitos. Os anticorpos monoclonais contra linfócitos T3(OKT3) também podem ser utilizados, com benefícios controversos.

Mais tarde, a imunossupressão é reduzida progressivamente em razão do tempo de evolução e dos resultados das biópsias, sendo mantida com prednisona, na dose de 0,2 mg/kg, azatioprina, 1 a 2 mg/kg, e ciclosporina-A, 3 a 5 mg/kg de peso corpóreo. Essa orientação apóia-se no fato de que episódios de rejeição são mais freqüentes e graves nos primeiros meses após o transplante, tornando-se, posteriormente, mais esporádicos e benignos. O esquema de imunossupressão pode ser modificado em virtude da evolução clínica, nas rejeições, infecções, hiperglicemia persistente e nas neoplasias. Durante os períodos de rejeição (moderada a grave), utiliza-se pulsoterapia endovenosa com 500 mg de metilprednisolona durante três dias, podendo ser repetida caso não ocorra regressão. Nos casos de difícil regressão, utiliza-se um dos imunossupressores linfocíticos citados (ATG ou OKT3), e nos casos recorrentes tem-se associado o metotrexato, com resultados satisfatórios.

Função renal

A fisiopatologia da nefropatia no pós-operatório é controversa e multifatorial. Inicialmente, a disfunção é reversível e dose-dependente de imunossupressor. Aquela que surge tardiamente é em geral irreversível. Tem-se admitido que a imunossupressão acarrete vasoconstrição da arteríola renal eferente e que, associada à ação tóxica direta nos túbulos renais, determine a perda de função do néfron. As prostaglandinas endotelina e ciclosporina-A são os principais mediadores dessa vasoconstrição, e a última apresenta ação direta no tônus da musculatura lisa dos vasos.[8]

A elevação progressiva nos níveis de creatinina pode ser observada já a partir do sexto mês de transplante cardíaco, acompanhada de uremia desproporcional, hipercalcemia, hiperuricemia e queda de excreção urinária de sódio. Com o uso da ciclosporina-A, a nefrotoxicidade é inevitável, podendo-se minimizar este efeito com a redução da dose.[6]

Infecção

A distribuição da incidência dos processos infecciosos acompanha a curva de rejeição, sendo mais freqüente e mais grave nos primeiros meses após o transplante, pois, nessa fase, a imunossupressão é mais intensa. No período imediato ao transplante predominam as infecções hospitalares, associadas à contaminação no intra-operatório com relação à peroperatória, ocasionadas por estafilococos ou por gram-negativos. Posteriormente, predominam as infecções por oportunistas, como o citomegalovírus, *Pneumocystis* e fungos.

As infecções de ferida operatória, embora pouco freqüentes (7%), apresentam alta mortalidade. A incidência de mediastinite é de ordem de 0,4% a 4,5% em cirurgia cardíaca convencional, e de 8% após o transplante cardíaco. Na nossa experiência, essa incidência é de 5,6%, e o *Staphytlococcus aureus* foi o agente etiológico identificado em 66,7% dos pacientes. O *Staphylococcus epidermidis* ocorreu em 16,7%. *Enterococcus faecalis* em 8,3%, e em 8,7% dos pacientes o agente etiológico não foi determinado. O tratamento cirúrgico foi realizado em caráter de urgência e a extensão do desbridamento foi realizada de acordo com as condições locais. Em 16,7% dos pacientes optou-se pela manutenção da ferida cirúrgica aberta e curativos diários com açúcar granulado. A ressecção total do esterno foi realizada em 8,3% dos pacientes. Dessa casuística, 41,7% dos pacientes morreram e as causas dos óbitos estiveram de alguma forma relacionadas com a infecção.[11]

A antibioticoprofilaxia tem sido proposta para infecções específicas. Assim, nos primeiros meses após o tratamento da rejeição aguda, a pirimetamina e o trimetoprim-sulfarmetoxazol têm sido empregados na prevenção de toxoplasmose e de pneumocistose, respectivamente. Nos casos de infecção por citomegalovírus, a profilaxia com aciclovir, ganciclovir ou imunoglobulina é controversa, apesar de essa infecção estar associada a altos índices de morbidade e de mortalidade. Todavia, quando o doador apresenta sorologia positiva para o citomegalovírus, e o receptor, negativa, a profilaxia está indicada considerando-se o risco de 25% a 45% de aparecimento da forma clínica de infecção.

Em estudo multicêntrico Transplant Cardiologists Research Database,[10] no qual foram analisadas somente as infecções graves que necessitaram de terapia oral ou endovenosa, observou-se incidência de 0,5 episódio de infecção/paciente/ano após o transplante cardíaco. Verificou-se também que 68% dos pacientes não apresentaram infecção, 2,1% tiveram um episódio de infecção, e 11% apresentaram mais de um episódio de infecção.

Rejeição

A rejeição é o resultado da resposta imune normal do hospedeiro em presença de antígenos estranhos ao organismo. No coração, a rejeição aguda pode ser medida tanto pela ativação ou formação de linfócitos (também denominada rejeição celular) quanto por anticorpos pré-formados, rejeição humoral, sendo esta última menos freqüente. A distinção entre elas nem sempre é evidente, coexistindo ambos os mecanismos no mesmo processo de rejeição; ou seja, é possível identificar tanto a produção de anticorpos dirigidos contra as células do doador como a agressão celular direta do enxerto.

A rejeição hiperaguda é uma forma grave de rejeição humoral e ocorre em curto espaço de tempo, determinando a destruição e a falência imediata do enxerto. A resposta é basicamente humoral e os anticorpos pré-formados reagem rapidamente contra antígenos do doador. Esses anticorpos resultam geralmente da expo-

sição prévia a antígenos por gravidez ou transfusão sangüínea. Deve-se ressaltar que esse tipo de rejeição pode ocorrer mesmo na ausência de incompatibilidade ABO ou de anticorpos anti-HLA. É medida por anticorpos citotóxicos dirigidos contra o sistema endotelial. Sua incidência pode ser reduzida mediante o estudo prévio do grau de sensibilização alogênica do receptor, denominado painel de linfócitos, e pela prova cruzada específica (*cross-match*), especialmente nos pacientes sensibilizados (painel > 10%).

Os episódios de rejeição aguda são fundamentalmente celulares e caracterizados por infiltração linfóide no coração, aparecendo em geral a partir da primeira semana após o transplante. A expressão anatomopatológica é caracterizada pela quantidade de infiltrado linfocitário, presença de miocitólise e pelo tecido cicatricial fibroso. Em 1981, Billigham et al. propuseram critérios práticos de classificação da rejeição (discreta, moderada e grave), de acordo com o grau de adesão celular, sendo amplamente difundidos.[9] Mais recentemente, tem-se adotado a padronização proposta pela International Society of Heart and Lung Transplantation (Tabela IV).[10]

Tabela IV. Classificação para rejeição celular aguda pós-transplante cardíaco padronizada pela International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) em 2004

Grau 0 R	Sem rejeição
Grau 1 R	Infiltrado intersticial ou perivascular com até um foco de miocitólise
Grau 2 R	Dois ou mais focos de infiltrado linfocitário associado com miocitólise
Grau 3 R	Infiltrado linfocitário difuso com miocitólise associada ou não a edema, hemorragia ou vasculite

Nossos resultados não diferem daqueles apresentados na literatura, na qual cerca de 30% dos pacientes apresentam pelo menos um episódio de rejeição no primeiro mês de transplante. Após o primeiro ano, os episódios tornam-se gradativamente menos freqüentes e de mais fácil controle.

Diferentes fatores de risco têm sido relacionados com a rejeição, destacando-se: receptor jovem do sexo feminino; grau de incompatibilidade HLA; coração doador proveniente de mulher jovem; doador de grupo sangüíneo não-O; painel de linfócitos superior a 10%; prova cruzada positiva; e infecção por citomegalovírus. Convém ressaltar que a introdução da ciclosporina-A não reduziu a incidência de rejeição aguda, porém os episódios tornaram-se mais benignos, com pouca repercussão hemodinâmica e de mais fácil controle.

A biópsia endomiocárdica do ventrículo direito é o método-padrão no diagnóstico de rejeição. Nenhuma das diferentes propostas não-invasivas demonstrou sensibilidade e especificidade superiores a 80%-90% com relação à biópsia endomiocárdica. Esses métodos baseiam-se em alterações da função miocárdica ou detecção de alguma alteração na ativação do sistema imune durante a rejeição. Em nossa instituição, foram desenvolvidos protocolos especiais de avaliação ecocardiográfica e de cintilografia com gálio 67, merecendo menção especial este último, pela sua alta sensibilidade e especificidade técnicas do uso seriado das biópsias, a monitoração da rejeição tem se apoiado no estudo ecocardiográfico.

Doença vascular do enxerto

A obstrução progressiva das artérias coronárias é o resultado final da agressão imunológica crônica à íntima do vaso, predisposto ao aparecimento da isquemia miocárdica silenciosa que, ao lado da fibrose miocárdica, causa disfunções a longo prazo no coração transplantado. A doença vascular do enxerto, melhor denominação para esse fenômeno, é uma complicação tardia do transplante que compromete a sobrevida dos pacientes a longo prazo.[5,11] A patogênese e os fatores coadjuvantes que atuam no seu aparecimento continuam incertos, discutindo a participação da agressão plaquetária sobre as lesões endoteliais e a ação de anticorpos citotóxicos. Recentemente, têm-se discutido a participação da infecção por citomegalovírus e as alterações dos lipídios como fatores coadjuvantes no aparecimento dessa complicação após o transplante. Nas formas mais graves, a manifestação clínica usual é o infarto do miocárdio, seguido de disfunção ventricular ou morte súbita. A cinecoronariografia é o único exame que confirma o diagnóstico da lesão coronária, uma vez que os exames não-invasivos apresentam resultados com baixa sensibilidade.

Os nossos resultados têm mostrado que a incidência dessa complicação ocorre no primeiro ano de evolução em 13,6% dos pacientes, aumentando progressivamente até 44,4%, no quinto ano.[8] Esses dados são comparáveis aos registrados na literatura, e a introdução da ciclosporina-A na imunossupressão não parece ter modificado a sua incidência. A avaliação dos achados cinecoronariográficos no transplante cardíaco confirmou que, nos corações transplantados, as obstruções coronárias são geralmente formadas por múltiplas estenoses, com predomínio inicial nos segmentos distais. A ocorrência de lesões críticas isoladas é muito rara no transplante, diminuindo as chances de angioplastia.

Os exames radioisotópicos têm desempenhado importante papel no seguimento dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco, porém a identificação do componente isquêmico tem oferecido resultados controversos. Foram observados sinais de obstrução coro-

nária em 83,3% das necrópsias em nossa experiência, enquanto a angiografia detectou-os em apenas 33,3%, confirmando que a incidência de lesão coronária é superior àquela observada em estudos cineangiográficos.[12] Entretanto, estudos morfológicos têm demonstrado que grande parte das disfunções ventriculares parece ser decorrente de alterações isquêmicas causadas por oclusões dos pequenos vasos intramurais, e que não são evidenciados na angiografia.

Resultados do transplante cardíaco

A despeito da possibilidade de freqüentes complicações, com morbidade e mortalidade potenciais, o resultado do transplante cardíaco é excelente. A extensa experiência acumulada na literatura e os dados do Registro Internacional da International Society For Heart and Lung Transplantation (ISHLT) permitem uma análise do impacto do procedimento sobre a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes tratados.

Os dados do último relato do registro internacional da ISHLT[1] mostram que dos 76.538 pacientes transplantados de 1982 a 2005, as sobrevidas são em torno de 80%, 70%, 50%, respectivamente, em um, cinco e dez anos. Para períodos mais recentes de transplante, os valores de sobrevida são ainda melhores. Essas curvas de sobrevida comparam-se favoravelmente com as sobrevidas dos pacientes em condições clínicas semelhantes e que não realizaram transplantes. Os dados da I Diretriz Brasileira de Transplante[2] mostram, quanto à sobrevida, maior mortalidade imediata e posteriormente, a curva corre paralela à do registro internacional (Figura 1). Nesse estudo, destacam-se ainda os resultados observados para os pacientes submetidos ao transplante com o diagnóstico de doença de Chagas, que apresentaram índices de sobrevivência superiores aos pacientes portadores de outras cardiomiopatias. Esse fato ocorreu a despeito do risco de reativação da doença apresentado pelos pacientes em decorrência da terapêutica imunossupressora.[13]

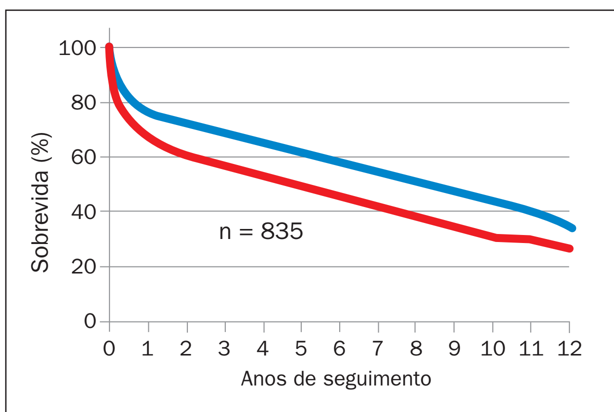


Figura 1. Curva de sobrevida após transplante cardíaco segundo registro da ISHLT (curva superior) e da diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco (835 pacientes) na curva inferior.

Vários estudos mostram consistentemente a melhora da classe funcional a curto, médio e longo prazos. Do mesmo modo, é relatada a melhora de qualidade de vida em vários parâmetros. No Registro Internacional, mais de 90% dos pacientes não apresentavam nenhuma limitação de atividade até cinco anos de seguimento. No mesmo relato, apenas 20% dos pacientes estavam aposentados, e quase 30% trabalhavam durante período integral ao fim de cinco anos.

Dessa maneira, verifica-se que o transplante prolonga a vida e melhora a qualidade de vida dos pacientes em que é realizado.

Limitações e perspectivas do transplante cardíaco

A despeito dos grandes benefícios que o transplantes propicia, quanto à melhora da perspectiva de vida e sua qualidade, existem três importantes limitações:

- contra-indicações médicas e psicossociais;
- falta de doadores;
- efeitos colaterais dos agentes imunossupressores.

As contra-indicações médicas e psicossociais, relativas ou absolutas, excluem um percentual variável de pacientes, e quando se opta pelo transplante, eleva-se o risco do procedimento. No Instituto do Coração (InCor), em análise de pacientes indicados para transplante, verificou-se que as contra-indicações médicas e psicossociais foram responsáveis por cerca de 25% das causas de exclusão, refletindo as condições socioeconômicas do país. A falta de doadores é problema mundial. Estudo da UNOS (United Network for Organ Sharing) mostrou que 28% dos pacientes candidatos ao transplante morrem ou são retirados da lista de espera. Em nossa instituição, após dois anos de inclusão dos pacientes na lista de espera, pouco mais de 40% são transplantados e quase 60% morrem ou são retirados da fila de transplante por melhora clínica ou surgimento de contra-indicações. Finalmente, como já mencionado, a terapia imunossupressora, pelo caráter inespecífico ou tóxico, gera morbidade e mortalidade significativas.

Para os dois primeiros tipos de limitação, no momento só existe a opção de selecionar receptores não-satisfatórios e enfrentar os riscos. Para a escassez de doadores e efeitos indesejáveis da imunossupressão existem perspectivas em curso ou futuras, e serão analisadas algumas delas.[14,15]

Atualmente, para a falta de doadores, a única alternativa que já é aplicada em graus variáveis é a utilização

de doadores não-ideais, denominados habitualmente *doadores marginais*. Assim, aceitam-se doadores com idade superior a 45 anos com ou sem coronariografia, sendo inclusive relatada a realização de revascularização do miocárdio. Têm sido aproveitados doadores em uso de catecolaminas em doses elevadas ou com infecção localizada. No campo dos doadores marginais, vários estudos experimentais têm demonstrado a possibilidade de sucesso em transplante de órgãos de doadores com coração parado.

Entre as perspectivas futuras, a que surgiu como extraordinariamente promissora foi o uso de corações de animais, processo esse denominado xenotransplante. Após alguns estudos acerca da possibilidade de modificar o órgão no momento do transplante, o que é particularmente difícil no coração pelo tempo limitado de anoxia, os esforços se concentraram na criação de animais transgênicos. Embora o ideal fosse a utilização de espécie concordante, ou seja, o macaco, existem obstáculos de várias naturezas que levaram à eleição do porco como doador de escolha, pela disponibilidade e peso compatível. A barreira imunológica, no entanto, é maior, pois todos os não-primatas têm na superfície de suas células moléculas de α-galactose (GAL), e o homem tem naturalmente anticorpos anti-GAL. Nesse tipo de xenotransplante discordante, a reação antígeno-anticorpo desencadeia rejeição hiperaguda mediada pela cascata do complemento, lesão vascular do enxerto e sua perda imediata. Várias estratégias procurando bloquear a ação dos anticorpos e do complemento são possíveis e têm sido estudadas.

A opção que se considerou mais viável, no entanto, no campo de xenotransplante, foi a criação de porcos transgênicos. Existe a possibilidade de manipulação de vários tipos de genes, sendo a mais freqüente a introdução do gene que codifica o fator de inibição do complemento humano, visando impedir a rejeição hiperaguda. Deve-se lembrar que a manipulação é sempre parcial, e se conseguir superar a rejeição humoral, é provável que a rejeição celular seja mais importante que no transplante entre humanos. Considerados todos esses problemas do transplante de coração de porcos a serem elucidados, restam as diferenças fisiológicas que configuram um obstáculo maior, a presença de doenças virais e retrovírus, no porco. Na vigência da imunossupressão, essas viroses podem ser um problema não só para o receptor, como um problema de saúde pública, criando novos tipos de doenças.[14]

Quanto à imunossupressão, alcançou-se grande avanço nas últimas décadas com a introdução de ciclosporina, anticorpos policlonais e monoclonais contra linfócitos, além de corticóide e azatioprina, já usados na década anterior. Mais recentemente, foram introduzidos novos fármacos, novos anticorpos monoclonais e novas estratégias não-medicamentosas, as quais não serão analisadas aqui por terem menor impacto na rotina. Dos novos agentes, o FK506 já está em uso clínico e é mais potente que a ciclosporina, não apresentando alguns efeitos colaterais desta; porém, há outros importantes inconvenientes, como a nefrotoxicidade, que tem sítio de ação na ativação do sistema imune semelhante ao da ciclosporina, bloqueando a ligação do cálcio com a calcineurina após o reconhecimento antigênico. Esse bloqueio é realizado após a ligação da ciclosporina com a ciclofilina e do FK506 com a proteína ligadora do FK. De qualquer maneira, ambas impedem o processo que, começando no citoplasma, levará à transcrição para a produção da interleucina-2 (IL-2). Ambos os fármacos, por terem o mesmo mecanismo de ação, não devem ser associados. O FK506 tem sido usado em substituição à ciclosporina em alguns centros ou na circunstância de rejeição rebelde. Outros agentes em uso no transplante renal e que começam a ser usados no transplante cardíaco são a rapamicina (Sirolimus) e o everolimus. Seu sítio de ação é diferente da ciclosporina na etapa seguinte da ativação do sistema imune. Após ligação da IL-2 com o seu receptor de alta afinidade na superfície do linfócito CD8 (citotóxico), ocorre bloqueio de uma série de eventos que levam a ativação e proliferação desses linfócitos para atacar o órgão transplantado. Por esse mecanismo diferente de ação, uma perspectiva importante é a associação da rapamicina com ciclosporina, ambas em baixas doses. Vários outros imunossupressores, como mizoribina, brequimar sódica e desoxiperguallina, estão em investigação animal.

No campo de novos anticorpos monoclonais, as possibilidades são múltiplas. Vários tipos de abordagem foram ou têm sido testados. De todos eles, já existem em uso clínico e disponíveis comercialmente dois anticorpos monoclonais contra o receptor de IL-2. São anticorpos com a porção fixa ou grande de natureza humana, sendo a parte ativa proveniente do rato. Dessa maneira, esses anticorpos não têm apresentado efeitos colaterais e demonstram eficácia tanto no transplante renal como no cardíaco, retardando o primeiro episódio e diminuindo a incidência de rejeição.

Finalmente, perspectiva que tem despertado extraordinário interesse e mobilizado grande esforço é o transplante de células, e não de todo o órgão. Vários tipos de células têm sido utilizados nos estudos experimentais, desde células fetais até mesmo do próprio indivíduo. Estas últimas têm sido preferidas, inclusive as que tiveram uso clínico em pequeno número de pacientes. São utilizadas células denominadas tronco, indiferenciadas do musculoesquelético (células satélites) ou da medula óssea.

Assistência circulatória mecânica

Com os avanços científicos e tecnológicos, o implante de dispositivos de assistência circulatória tornou-se uma realidade na prática médica. Atualmente, podemos estabelecer três grupos de indicações para

esse tipo de procedimento no tratamento da insuficiência cardíaca:

Ponte para recuperação do miocárdio: quando o paciente se encontra em grave condição circulatória (choque) e existe, ao menos presumivelmente, possibilidade de reversão do quadro miocárdio. Essa situação exige não só uma manutenção adequada da perfusão tecidual, para que não haja uma deterioração progressiva dos principais órgãos, como também presume a recuperação da função miocárdica. À medida que o músculo cardíaco se recupera, a assistência circulatória poderá ser progressivamente reduzida, até que seja retirada. Nesse grupo se enquadram todos os estados transitórios de agressão miocárdica, tanto falência ventricular pós-miocardite viral como processos metabólicos ou imunológicos, como cardiomiopatia pós-parto. Cabe ressaltar que muitos desses casos vão acabar se revelando não-reversíveis, passando a ter a assistência circulatória como ponte para a realização do transplante cardíaco.

Ponte para o transplante: pacientes que não apresentam possibilidade de recuperação miocárdica, sobretudo aqueles que já esperam por um transplante, nos quais o suporte medicamentoso otimizado não é suficiente para manutenção do estado circulatório, são candidatos a assistência circulatória prolongada. Nesses casos, o objetivo principal é a manutenção de um estado de perfusão adequado até a realização do transplante cardíaco, momento em que o dispositivo será removido.

Terapia de destino: ainda em processo de aprovação pelos diversos organismos de saúde internacionais, essa indicação da assistência circulatória é o objetivo de estudo atual de muitos grupos, sendo considerada uma promessa para um futuro não muito distante.

Dispositivos de assistência circulatória

Na assistência circulatória mecânica são empregados diversos tipos de dispositivos, que variam em sua complexidade e custo, sendo a sua escolha baseada principalmente nos objetivos da indicação do procedimento, com especial atenção para o nível da assistência pretendida ao coração e ao tempo de permanência dessa assistência.

O dispositivo de assistência circulatória mecânica mais empregado na prática clínica é o balão de contrapulsação intra-aórtica. Esse dispositivo tem, no entanto, a limitação de apenas auxiliar a função cardíaca.

Os outros tipos de dispositivos de assistência circulatória têm o objetivo de substituir parcial ou totalmente a função de bomba do coração, sendo classificados de acordo com o seu modo de bombeamento, com a sua localização e com os tipos de acionamento:

1) Modo de bombeamento:
a. Não-pulsáteis de fluxo radial (centrífugas);
b. Não-pulsáteis de fluxo axial (Hemopump®, de Bakey®, Jarvik 2000®);
c. Pulsáteis (ventrículos artificiais, como Thoratec®, InCor, Heartmate®, Novacor®, Berlin Heart®, e coração artificial total, como o Jarvik-7).
2) Localização dos dispositivos: (Figura 2)
a. Implantáveis (Heartmate XVE®, Novacor®);
b. Paracorpóreos (InCor, Thoratec®, Berlin Heart®).
3) Tipo de acionamento:
a. Pneumático (InCor, Thoratec®, Berlin Heart®);
b. Eletromecânico (Heartmate®, Novacor®).

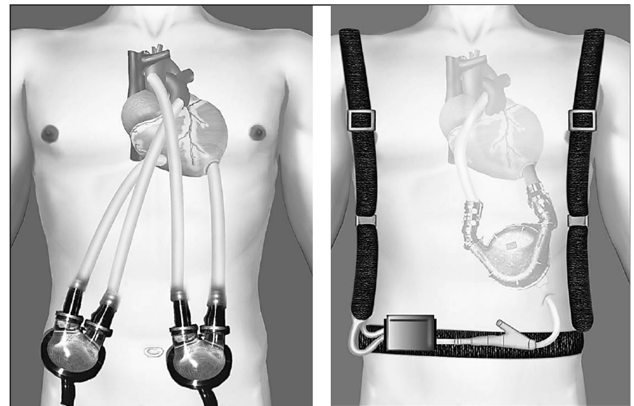


Figura 2. Representação esquemática do implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica implantáveis (A) e paracorpóreos (B).

Critérios de indicação

A assistência circulatória mecânica é indicada em pacientes que apresentam choque de origem cardiogênica, refratário ao uso da terapêutica medicamentosa. No entanto, os procedimentos envolvidos são de alto custo, difícil manuseio e apresentam complicações inerentes à própria assistência. Em conseqüência, os dispositivos mais complexos são geralmente utilizados apenas quando os mais simples não são eficientes.

Dentro dessa seqüência, discutiremos inicialmente as indicações e contra-indicações do balão intra-aórtico, que incluem:

- choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio;
- suporte circulatório pré-operatório, com o objetivo de possibilitar diagnóstico e planejamento do tratamento, bem como melhorar o metabolismo miocárdico e sua função, agindo como "ponte" para outros procedimentos, incluindo o transplante cardíaco;
- arritmias ventriculares refratárias à terapêutica medicamentosa;
- tratamento da falência ventricular esquerda crônica.

As contra-indicações para o uso de balão intra-aórtico incluem insuficiência valvar aórtica grave, dissecção e aneurismas da aorta e idade acima de oitenta anos. Além disso, a inserção do balão intra-aórtico pela artéria femoral geralmente é contra-indicada para doenças da aorta abdominal ou torácica descendente, das artérias ilíacas, ou da própria artéria femoral. Nesses casos, pode-se utilizar a inserção pela artéria subclávia ou através da aorta ascendente, nos casos em que o tórax está aberto.

A assistência circulatória com dispositivos em paralelo ou com o coração artificial total está normalmente indicada na presença de critérios tradicionais de definição de falência ventricular esquerda e direita (Tabela V).[16,17]

Tabela V. Critérios hemodinâmicos de indicação da assistência circulatória mecânica

Falência cardíaca esquerda
Índice cardíaco < 1,8 l/min/m^2
Pressão arterial sistólica < 90 mmHg
Pressão capilar pulmonar > 20 mmHg
Falência cardíaca direita
Pressão cardíaca < 1,8 l/min/m^2
Pressão capilar pulmonar < 10 mmHg
Pressão de átrio direito > 20 mmHg

Esses critérios, no entanto, são mais relevantes nos casos de instalação aguda, sendo importante a valorização de outros sinais de baixo débito sistêmico, como a queda do fluxo urinário e a elevação da creatinina plasmática e das enzimas hepáticas, para a indicação da assistência circulatória em casos de longa evolução. Além disso, é importante a correção prévia de distúrbios metabólicos, da volemia e das alterações do ritmo cardíaco, bem como a instituição de suporte medicamentoso máximo e, se possível, do balão intra-aórtico. São consideradas contra-indicações relativas para a assistência circulatória com dispositivos em paralelo ou coração artificial total: idade acima de setenta anos, cardiopatias congênitas, endocardite bacteriana, falência renal crônica, doença cerebrovascular sintomática, doenças pulmonares crônicas, discrasia sangüínea e disfunção hepática grave.[17,18]

Ponte para o transplante cardíaco

Este é o tipo da assistência circulatória que apresenta resultados mais expressivos, sendo empregado rotineiramente na maioria dos grandes centros envolvidos com o tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca e com o transplante. Nos Estados Unidos, quatro dispositivos foram aprovados para uso rotineiro como ponte para o transplante cardíaco: os modelos Heartmate® (IP - pneumático e VE - eletromagnético), o modelo Thoratec® (pneumático) e o modelo Novacor® (eletromecânico). Com esses dispositivos, têm sido relatados índices de realização do transplante em cerca de 60% dos pacientes, com períodos variáveis de assistência.

Empregados em 186 centros internacionalmente, os modelos Heartmate® somam um número de 4.190 implantes. A média de suporte como ponte para o transplante tem sido de 97 dias para o pneumático, e de 152 dias para o eletromagnético.[19] A etiologia da cardiomiopatia é isquêmica em 41% dos casos, dilatada em 52%, infarto agudo do miocárdio em 4% e outras em 3%.[4] Já o registro americano do aparelho Novacor® relata a utilização em 860 pacientes, com duração média de suporte em oitenta dias.[20]

De acordo com seu registro internacional, o dispositivo Thoratec® foi implantado em 175 centros em 1.907 pacientes como ponte para o transplante. A assistência biventricular foi empregada em 1.104 pacientes, a assistência ventricular esquerda isolada em 669 e a ventricular direita em 127. A média de suporte foi de 51 dias (máximo de 566 dias). As etiologias foram cardiomiopatia dilatada (34%), isquêmica (33%), infarto agudo do miocárdio (8%), pós-transplante cardíaco (2%) e outras (23%).

Ponte para recuperação do miocárdio

Com os avanços do transplante cardíaco nas últimas décadas, os sistemas de assistência ventricular mecânica têm sido utilizados cada vez em maior número. Alguns centros com larga experiência no uso desses dispositivos têm relatado significativa melhora na função cardíaca após o implante dos dispositivos.[21] Esse fato permite a interrupção da assistência circulatória e a remoção dos dispositivos, definindo o conceito da assistência ventricular como ponte para recuperação miocárdica.

A recuperação do miocárdio é comum nas miocardites agudas, após um curto período de suporte. Em pacientes com cardiomiopatias crônicas, os dispositivos permanecem por longo período de tempo, podendo ser retirados se houver melhora da função ventricular ou complicações de seu uso (quadros infecciosos).

Os mecanismos da recuperação miocárdica após a assistência ventricular ainda são discutíveis, apesar de existirem evidências de alguns aspectos fisiopatológicos que justificam o processo de recuperação do miocárdio. A base celular e molecular da ponte para a recuperação se baseia em dois pilares: resolução do processo patológico primário e o remodelamento reverso. A resolução do processo patológico primário é mais aplicável à miocardite aguda, situação na qual os pacientes

apresentam lesão com infiltrado inflamatório, sem fibrose. A resolução desse processo, com ou sem fibrose subseqüente, leva à melhora da função celular. Entretanto, para pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e para pacientes com cicatrizes extensas de insultos isquêmicos prévios, a probabilidade de resolução do processo primário é menor.[22,23]

O aspecto molecular na recuperação da cardiomiopatia dilatada tem sido analisado tanto no aspecto coletivo das alterações moleculares como no do remodelamento reverso. Essas alterações no nível tecidual incluem alterações na estrutura e na função celular. No nível tecidual, miócitos de corações submetidos a suporte circulatório com dispositivos de assistência ventricular têm magnitude maior de contração, melhor relaxamento e maior resposta aos β-agonistas, que miócitos que não tiveram suporte circulatório. No nível celular, o músculo cardíaco, na ocasião do explante dos dispositivos de assistência ventricular, apresenta diminuição na imunorreatividade ao peptídeo natriurético atrial e ao peptídeo natriurético cerebral, que se correlaciona com achados ecocardiográficos de melhora da função ventricular. A função mitocondrial, medida pelo uso de intermediadores do ciclo de Krebs, apresenta-se melhor após períodos prolongados de suporte circulatório em relação à avaliação realizada antes do implante do dispositivo. Além disso, alterações no metabolismo do cálcio intracelular, diminuição nos níveis de fator de necrose tumoral e nos níveis da matriz de metaloproteinase, importante no remodelamento matricial, também têm sido relatados de maneira consistente.[22,23]

Entre os pacientes com cardiomiopatia dilatada, têm sido descritos índices de até 10% de retirada do dispositivo, após um período médio de assistência de 180 dias.[9] No entanto, 30% a 50% dos pacientes que tiveram o dispositivo explantado em virtude da recuperação da função ventricular apresentaram recorrência da falência cardíaca, de forma que tiveram que se inscrever novamente na lista de espera para o transplante cardíaco ou reposição do dispositivo. Fatores que podem influenciar no sucesso dessa terapêutica incluem protocolos de desmame da assistência ventricular, terapia medicamentosa após o explante e fatores celulares e bioquímicos já descritos anteriormente.

A utilização dos dispositivos de assistência ventricular no tratamento da insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico em pacientes com cardiomiopatia dilatada ainda apresenta muitos aspectos controversos ou não esclarecidos. Esses aspectos incluem o processo primário da cardiomiopatia, o tempo da indicação do implante do dispositivo, a possibilidade de associação com terapêuticas medicamentosas que possam melhorar os índices de recuperação, a melhoria dos protocolos de desmame e medidas adicionais que possam garantir posteriormente a manutenção da função miocárdica, como o emprego de inibidores da matriz metaloproteinase e das terapias gênica e celular.[24]

Terapia de destino

A seleção de pacientes para implante de dispositivo de assistência ventricular como terapia de destino envolve, atualmente, dois aspectos importantes: a avaliação da condição clínica do paciente e a impossibilidade de indicação para o transplante cardíaco. O processo para a adequada seleção de pacientes envolve, em primeiro lugar, pacientes com insuficiência cardíaca refratária ou choque cardiogênico, que estão sob alto risco de morte e nos quais se espera obter uma melhor sobrevida e benefício em relação aos sintomas com o implante do dispositivo.[16]

Em relação à seleção desses pacientes, o REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assist in the Treatment of Congestive Heart Failure)[10] estabeleceu alguns critérios para a indicação do implante do dispositivo de assistência ventricular, que incluem pacientes em insuficiência cardíaca congestiva classe funcional IV (NYHA) por noventa dias, sob terapia medicamentosa otimizada; fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 0,25 e pico de consumo de oxigênio menor que 12 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Esses critérios foram subseqüentemente modificados para incluir pacientes menos graves, com sintomas de insuficiência cardíaca classe funcional IV (NYHA) por sessenta dias e pico de consumo de oxigênio menor que 14 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ou pacientes com drogas inotrópicas ou dependentes de balão intra-aórtico e sintomas de insuficiência cardíaca CF III ou IV, por pelo menos 28 dias. Todos os pacientes apresentavam alguma contra-indicação formal para o transplante cardíaco.

Dos 129 pacientes selecionados no estudo REMATCH, 68 receberam o dispositivo e 61 foram tratados clinicamente. Houve uma redução de 48% no risco de morte para qualquer causa no grupo que recebeu o dispositivo (risco relativo de 0,52, $p = 0,001$). A sobrevida em um ano foi de 52% no grupo do dispositivo, e 25% no grupo clínico ($p = 0,002$); e no segundo ano foi de 23% e 8% ($p = 0,09$), respectivamente. A principal causa de óbito no grupo clínico foi insuficiência cardíaca congestiva terminal. Já no grupo em que foi implantado o dispositivo, as principais causas de óbito foram sepse (41%) e falência do dispositivo (17%).[25]

Em publicação recente, a avaliação da terapia de destino na era pós-REMATCH mostrou resultados satisfatórios. A sobrevida dos pacientes atingiu no primeiro, no segundo e no terceiro anos de seguimento 56%, 30,9% e 17,2%, respectivamente. É importante ressaltar que a melhora na eficácia da terapia de destino deve-se à novas considerações sobre o momento ideal do implante e sua indicação. Por outro lado, o elevado custo dessa terapia ainda representa um obstáculo para sua reprodutibilidade. No entanto, a partir da era pós-REMATCH o custo desse tipo de tratamento tende a cair à medida que novos conceitos a respeito do tempo de implante e de sua indicação passam a ser estabelecidos.[26]

Outras experiências individuais têm sido relatadas com resultados promissores, apesar de formarem pequenas amostras. El-Banayosy relata experiência de dois anos com implante de dispositivo como terapia de destino, mostrando uma sobrevida de 50% em dezoito meses, sem ter apresentado nenhuma complicação relacionada ao dispositivo ou mesmo problemas infecciosos relacionados.[27]

Procedimentos cirúrgicos paliativos

O transplante cardíaco é o principal método empregado no tratamento cirúrgico da insuficiência miocárdica. Contudo, menos da metade dos pacientes que são indicados para o transplante cardíaco são efetivamente operados, sendo observada mortalidade de mais de 40% dos pacientes selecionados na fila de espera. Além disso, o número de pacientes que apresenta contra-indicações médicas e psicossociais para o transplante cardíaco também é muito elevado em nosso meio. Esses fatos justificam claramente a necessidade de alternativas cirúrgicas de tratamento para pacientes que não conseguem manter uma boa qualidade de vida e um bom prognóstico de sobrevivência apenas com a terapêutica medicamentosa.

À exceção dos procedimentos de revascularização do miocárdio e de remodelamento ventricular realizados no tratamento da cardiomiopatia isquêmica, os outros procedimentos cirúrgicos empregados no tratamento da insuficiência miocárdica podem ser considerados de caráter paliativo. Esses procedimentos têm o objetivo de melhorar o desempenho ventricular por meio da correção parcial de alterações cardíacas primárias ou decorrentes do processo de remodelamento ventricular desencadeado pela doença de base.

Bases fisiopatológicas do tratamento cirúrgico paliativo

A fisiopatologia da insuficiência miocárdica envolve vários mecanismos que são ativados para preservar a função cardíaca, aumentando a força contrátil do miocárdio não-lesado. O remodelamento ventricular, que pode ser definido como uma modificação no tamanho e na forma da câmara ventricular relacionada ao aumento do comprimento dos sarcômeros mediado pela pré-carga, proporciona suporte inotrópico para a lesão miocárdica. Em contrapartida, ele também aumenta o estresse interno da parede cardíaca durante a diástole, podendo distorcer a arquitetura e acelerar o gasto de energia. Paralelamente, a progressiva dilatação ventricular pode lesar o mecanismo de suporte da valva mitral, levando a conseqüente ocorrência de regurgitação valvar. O aumento da pressão e do volume cardíaco pode também ocasionar isquemia miocárdica pela elevação do gasto energético e pela diminuição da perfusão subendocárdica, fato que parece estar relacionado ao desenvolvimento de arritmias cardíacas de origem ventricular. Outras alterações do ritmo cardíaco podem finalmente ocorrer a partir do desenvolvimento de áreas de fibrose junto ao sistema de condução, levando a bloqueios da condução atrioventricular ou intraventricular do estímulo elétrico.

Com base nessas alterações fisiopatológicas, os procedimentos paliativos que têm sido empregados no tratamento da insuficiência miocárdica visam proporcionar um auxílio à contração ventricular, evitar o processo de dilatação das câmaras ventriculares, corrigir os efeitos adversos do remodelamento ventricular, ou ainda prevenir a ocorrência de morte súbita (Tabela VI).

Tabela VI. Procedimentos paliativos no tratamento das cardiomiopatias dilatadas

Procedimentos
Prevenção da dilatação ventricular e auxílio ou suporte à contração miocárdica
Cardiomioplastia
Prótese de suporte passivo
Correção dos efeitos do remodelamento
Plastia endoventricular (operação de Dor)
Correção da insuficiência valvar
Ventriculectomia parcial esquerda
Correção da dissincronia da contração ventricular
Estimulação multifocal (biventricular)
Prevenção da morte súbita
Implante de cardioversor-desfibrilador automático
Transplante celular
Mioblastos esqueléticos
Células-tronco
Terapia gênica
Xenotransplante

Entre esses procedimentos, a cardiomioplastia dinâmica,[28] a ventriculectomia parcial esquerda,[29-31] a correção isolada da insuficiência das valvas atrioventriculares[32-36] e o emprego de marca-passos biventriculares[33] são os que reúnem experiência clínica maior com resultados mais consistentes e de observação tardia. O emprego de desfibriladores implantáveis na prevenção da morte súbita em pacientes em fila de espera para transplante cardíaco também tem sido objeto de numerosos estudos, cujos resultados mostram um impacto significativo na sobrevivência dos pacientes.[37] Outros procedimentos, como o uso de prótese de contenção passiva na prevenção do remodelamento ventricular[38] e o transplante de células-tronco ou de origem muscular

com o objetivo de regenerar o miocárdio, ainda estão em fase inicial de investigação, não reunindo informações significativas sobre o seu desempenho.

Mecanismos de contensão passiva

A cardiomioplastia dinâmica é um procedimento que utiliza enxertos musculares esqueléticos, estimulados eletricamente em sincronia com o coração, com o propósito de substituir parcialmente ou reforçar o músculo cardíaco no tratamento das cardiomiopatias dilatadas. Desde que foi introduzida clinicamente em 1985, a cardiomioplastia foi realizada em mais de mil pacientes em todo o mundo.[28] Esse procedimento foi indicado para pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, ou de cardiomiopatias secundárias à doença coronária ou a outras afecções. Nas casuísticas relatadas, foram incluídos pacientes com limitação funcional acentuada, definida pela manutenção de sintomas correspondentes à classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), apesar do uso de terapêutica clínica otimizada. Apesar da melhora da função ventricular e da condição clínica dos pacientes observada com a cardiomioplastia, a cardiomiopatia de base pode progredir no período pós-operatório tardio, levando a insuficiência cardíaca refratária. Além disso, a cardiomioplastia não tem influência sobre a incidência de arritmias ventriculares, fato que tem sido relacionado à elevada ocorrência de morte súbita na fase tardia do pós-operatório. Por esses motivos, foram observados índices de sobrevivência que variam entre 72% e 78% no primeiro ano de seguimento, entre 57% e 60% no segundo ano, e entre 38% e 42% aos cinco anos nos estudos multicêntricos realizados. Paralelamente, estudos comparativos realizados em pacientes com comprometimento funcional III da NYHA falharam em documentar qualquer diferença em relação aos índices de sobrevivência em médio e longo prazos, fazendo que esse procedimento fosse progressivamente abandonado.

Recentemente, algumas abordagens cirúrgicas novas têm sido desenvolvidas no sentido de promover o remodelamento reverso. Um dispositivo em avaliação com esse objetivo é a malha de contensão passiva (Acorn Cardiovascular, St. Paul, Minnesota). O dispositivo consiste em uma malha confeccionada com poliéster disposta de forma a circundar toda a parede externa ventricular para reduzir o *stress* da parede ventricular e prevenir o remodelamento ventricular. Recente estudo clínico[29] em 27 pacientes consecutivos mostrou, em doze meses de evolução, melhora clínica representada por melhora da classe funcional (ICC-NYHA) (2,3±0,5 para 1,8±0,8), redução no diâmetro ventricular diastólico final (71±6 mm para 64±4 mm) e aumento da fração de ejeção (19±3% para 26±6%). Análise da curva pressão-volume demonstrou melhora na função contrátil e nenhuma evidência de manifestação constritiva.

Atualmente, encontra-se em desenvolvimento a fase II desse estudo, com um estudo prospectivo e randomizado. Um braço desse estudo[30] avaliou um subgrupo de 193 pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico da valva mitral e randomizou a aplicação desse dispositivo de contensão passiva avaliando os resultados por 23 meses. A mortalidade operatória global foi de 1,6% em trinta dias. A operação da mitral foi associada com progressiva redução no volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, na massa ventricular esquerda, no aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e no índice de esfericidade. Também houve melhora significativa na qualidade de vida e na classe funcional. A complementação com o implante do dispositivo de contensão passiva em um subgrupo de pacientes levou a maior decréscimo no volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, formato mais elíptico, tendência à redução em procedimentos cardíacos e melhora na qualidade de vida comparado com a operação isolada da mitral.

Correção do remodelamento ventricular

O emprego da ventriculectomia parcial esquerda no tratamento de pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada foi investigado com grande interesse em centros nacionais e internacionais.[31-33] O objetivo primário desse procedimento é diminuir a tensão da parede ventricular pela redução da relação volume/massa, o que pode resultar na recuperação parcial da contratilidade ventricular e na interrupção da progressão da doença de base.

A avaliação de pacientes no primeiro mês de seguimento após a ventriculectomia parcial esquerda demonstra elevação significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, associada à diminuição do volume ventricular.[31] A melhora da função ventricular não ocorre, entretanto, em todos os pacientes submetidos a esse procedimento. A esse respeito, o conceito de que a falência miocárdica é baseada tanto em fatores anatômicos como na existência de lesão das fibras miocárdicas justifica a realização da ventriculectomia parcial, mas também indica que os resultados desse procedimento podem ser limitados pelo grau de comprometimento intrínseco do miocárdio.[31] Como conseqüência, a mortalidade hospitalar e no primeiro ano de seguimento após a ventriculectomia parcial esquerda foi elevada na maioria das experiências relatadas, exibindo valores entre 32% e 55%.[31-33] Além disso, a ocorrência de redilatação do ventrículo esquerdo pode ser observada após o primeiro ano de pós-operatório.[31] Como conseqüência, no seguimento tardio, apesar da mortalidade ser menor do que nos primeiros meses, os índices de sobrevivência após a realização da ventriculectomia variam entre 46% e 64% em três anos, e entre 30% e 40% em cinco anos de seguimento.[30-31]

Estudos recentes têm sido publicados a respeito de novos procedimentos realizados com o objetivo de alcançar a redução da cavidade ventricular esquerda de maneira menos agressiva que a ventriculectomia parcial. Esses procedimentos incluem a plicatura interna do ventrículo esquerdo na região entre os músculos papilares[30] e procedimentos de exclusão septal ou regional, que proporcionam a diminuição do diâmetro ventricular sem a necessidade de ressecção do miocárdio e sem a existência de grandes cicatrizes. Paralelamente, a avaliação pré-operatória das áreas de maior comprometimento, mesmo em casos de cardiomiopatia dilatada idiopática, também tem sido defendida por alguns autores visando orientar melhor a área a ser tratada.

O procedimento de Dor consiste na redução da cavidade ventricular pela exclusão do segmento não-contrátil com um retalho de pericárdio intraventricular. A fibrose endomiocárdica que geralmente está associada a um extenso infarto anterior é ressecada e reconstruída com um retalho de pericárdio. Os resultados iniciais mostraram melhora na classe funcional NYHA e na fração de ejeção. Mais recentemente, o estudo SAVER (Surgical Anterior Ventricular Endocardial Restauration)[34] avaliou a segurança e a eficácia desse procedimento em 439 pacientes. Nesse estudo, foram realizados procedimentos associados como revascularização do miocárdio e operação da valva mitral. Evidenciou-se melhora na fração de ejeção (de 29%±10% para 39%±12%) e diminuição do volume sistólico final indexado do ventrículo esquerdo (109±70 mm/m^2 para 69±42 mm/m^2). Em dezoito meses, 85% dos pacientes ficaram livres de readmissão hospitalar por insuficiência cardíaca e 89% sobreviveram durante esse período de evolução.

Na mesma linha, o grupo RESTORE[35] evidenciou melhoras semelhantes nos pacientes submetidos a procedimentos de remodelamento ventricular associados a revascularização do miocárdio. O RESTORE analisou 1.198 pacientes que foram submetidos à operação de remodelamento associada a revascularização do miocárdio e operação da valva mitral. A mortalidade em trinta dias após o procedimento foi de 5,3%. A fração de ejeção aumentou de 29±11% para 39±12% e o volume sistólico final indexado do ventrículo esquerdo diminui de 80±51 ml/m^2 para 56±34 ml/m^2. A sobrevida em cinco anos foi de 68%, tendo sido indicados como fatores de risco independentes para mortalidade FE < 30%, LVESVI > 80 ml/m^2, classe funcional NYHA avançada e idade maior que 75 anos. O recente estudo STICH[36] apresenta já em sua fase inicial resultados semelhantes em relação aos parâmetros hemodinâmicos, no entanto ainda não apresenta seguimento suficiente para evidenciar algum resultado em relação à sobrevida em longo prazo.

Correção da insuficiência valvar mitral

A insuficiência das valvas atrioventriculares ocorre durante a evolução do processo de remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente pela dilatação do anel atrioventricular. Essa dilatação ocorre de maneira difusa, comprometendo tanto a porção muscular como a porção fibrosa do anel valvar, sendo a insuficiência mais importante quando a porção muscular, correspondente à cúspide posterior, apresenta uma dilatação maior. Com base nessas alterações, é possível a correção da insuficiência mitral com o emprego da anuloplastia.[37,39] No entanto, embora a anuloplastia isolada da porção posterior do anel valvar seja eficiente na correção da insuficiência a curto prazo, a possibilidade de redilatação tardia do anel indica a necessidade do emprego de próteses para a realização da plastia completa do anel mitral, quando se faz a opção pela preservação da valva.[39] A substituição da valva mitral por próteses biológicas, realizada com a preservação e suspensão do aparelho subvalvar, também tem sido preconizada por vários autores no tratamento da cardiomiopatia dilatada.[40] Com esse procedimento, o emprego de próteses de diâmetro menor que o diâmetro do anel mitral possibilita, além da correção da insuficiência valvar, o remodelamento do anel e, possivelmente, do próprio ventrículo esquerdo.

A indicação do emprego da anuloplastia ou da substituição mitral no tratamento de insuficiência miocárdica tem sido feita principalmente no tratamento de pacientes com cardiomiopatias dilatadas de origem idiopática ou isquêmica, na presença de insuficiência valvar mitral de moderada ou alta intensidade. São considerados para esses procedimentos os pacientes que estão evoluindo em classe funcional III ou IV (NYHA), apesar da otimização do tratamento medicamentoso. Paralelamente, a correção da insuficiência das valvas atrioventriculares tem sido feita em associação à revascularização do miocárdio, a cirurgias de redução do volume ventricular esquerdo, e a procedimentos de contenção da expansão do volume ventricular.

Os resultados imediatos do emprego da correção da insuficiência mitral, associada quando necessário à correção da insuficiência tricúspide, demonstram a melhora clínica dos pacientes após o procedimento, acompanhada da melhora de vários parâmetros da função ventricular esquerda.[39] No entanto, elevação significativa da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, associada à diminuição do volume ventricular, foi relatada apenas com a realização da anuloplastia mitral com o uso de anel de suporte.[41] Além disso, é importante destacar que em algumas séries a correção da insuficiência mitral foi também associada à cirurgia de revascularização do miocárdio, situação que poderia ter influenciado os resultados observados.

Apesar do pequeno impacto documentado com a correção da insuficiência valvar sobre a função ventricular dos pacientes, esses procedimentos têm sido realizados com baixa mortalidade hospitalar. Além disso, a sobrevivência dos pacientes a longo prazo mostra índices que variam entre 70% e 87% em dois anos de seguimento, e entre 57% e 75% em cinco anos.[39-41]

O emprego clínico de procedimentos paliativos no tratamento das cardiomiopatias dilatadas mostra que eles são efetivos na correção das alterações fisiopatológicas existentes, promovendo a melhora da função ventricular e da qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, os resultados observados principalmente a longo prazo são limitados e não existem evidências de que o emprego isolado desses procedimentos leve ao aumento dos índices de sobrevivência dos pacientes. A identificação de melhores índices de sobrevivência para os pacientes operados em fases mais precoces de comprometimento clínico e da função ventricular enfatiza a necessidade da indicação dos procedimentos paliativos no tratamento da insuficiência miocárdica antes da fase de indicação do transplante cardíaco. A esse respeito, é obrigatória a manutenção de baixos índices de mortalidade hospitalar, situação que tem sido observada com o emprego da maioria dos procedimentos estudados.

Finalmente, é importante enfatizar que a incidência de morte súbita continua elevada no seguimento tardio de todos os procedimentos paliativos empregados com o objetivo de melhorar a função ventricular. A ausência de fatores determinantes da morte súbita nesses pacientes, no entanto, indica claramente a importância do implante dos desfibriladores implantáveis no seu tratamento.[42]

Terapia de ressincronização cardíaca

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca com sintomas avançados apresentam ativação ventricular anormal demonstrada pela duração prolongada do QRS, achado associado com o aumento da morbidade e da mortalidade em populações com insuficiência cardíaca. Retardo na condução intraventricular (QRS > 0,14 s.) resulta em dessincronização na condução ventricular entre o septo e a parede posterior. Esse desajuste na coordenação da contração ventricular prejudica a pressão sistólica ventricular, (dP/dt) resultando em aumento na pressão de enchimento atrial esquerdo, aumento da regurgitação mitral e queda no índice cardíaco. Os dois objetivos primários da terapia de ressincronização são a normalização da ativação ventricular e o atraso entre a sístole atrial e a sístole ventricular.[43]

Alguns *trials* multicêntricos têm sido conduzidos no sentido de estabelecer o perfil dos pacientes que mais se beneficiariam com a terapia de ressincronização.[44-47] Os critérios atuais de indicação são insuficiência cardíaca em classe funcional III ou IV, apesar da terapia medicamentosa otimizada; fração de ejeção de VE < 35%; diâmetro diastólico final > 55 mm e duração de QRS > 150 ms.[40] Os *trials* iniciais foram desenhados com capacidade funcional e sintomas como *endpoints* primários; no entanto, não apresentaram evidências ou efeitos sobre a morbidade ou a mortalidade. Esses *trials* evidenciaram uma clara tendência de os pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca apresentarem menores taxas de hospitalização para compensação de ICC. Esse efeito foi evidente no estudo MIRACLE,[45] mostrando redução na hospitalização em 70%.

Por outro lado, outros *trials* mais recentes demonstram algum efeito sobre a morbidade e a mortalidade. O estudo COMPANION[46] incluiu cerca de 1.500 pacientes divididos em três grupos: tratamento farmacológico otimizado, tratamento farmacológico com terapia de ressincronização e tratamento farmacológico associado à terapia de ressincronização com desfibrilador implantável. Os dois grupos que receberam ressincronização apresentaram redução de 20% em qualquer causa de morte e qualquer causa de hospitalização. No entanto, somente o grupo que foi tratado com ressincronização e desfibrilador apresentou significativa redução na mortalidade global. Esse estudo apresentou como importantes limitações a alta taxa de *crossover*; o final prematuro do estudo, após 14 meses de seguimento médio, o que exacerbou os benefícios do tratamento provocando a parada do estudo (ressincronização com desfibrilador) e subestimando os benefícios da outra intervenção (ressincronização e farmacológica); e ausência de análise prévia específica comparando a terapia de ressincronização e fármacos com a terapia de ressincronização e desfibrilador, sem conhecimento do comportamento de uma estratégia de ressincronização sobre a outra. Por outro lado, o estudo CARE-HF[47] compreendeu cerca de 800 pacientes e com seguimento mais prolongado, comparando a ressincronização com o tratamento farmacológico, e evidenciou diminuição de 46% no risco de morte súbita com terapia de ressincronização em um seguimento médio de 29 meses.

Transplante celular

O músculo esquelético, ao contrário do músculo cardíaco, é capaz de autorreparar-se após uma lesão devido ao fato de conter mioblastos imaturos que têm a habilidade de se fundir com miobastos vizinhos ou fibras musculares danificadas para regenerar funcionalmente o músculo. Mioblastos (ou células satélites) normalmente permanecem quiescentes sobre a membrana basal das fibras musculares maduras. Eles apresentam várias propriedades que propiciam seu uso clínico, como origem autóloga, fácil expansão *in vitro*, crescimento rápido, diferenciação exclusiva em células musculares e alta resistência à isquemia. Essas células podem ser facilmente detectáveis por citometria de fluxo como células CD 56-positivas. *In vitro*, os mioblastos esqueléticos imaturos fundem-se para formar miotubos multinucleados contráteis que podem expressar produtos de genes com características de músculo esquelético. Há evidências de que mioblastos esqueléticos podem ser transplantados em áreas infartadas (mode-

los experimentais) com desenvolvimento de células alongadas e estriadas que apresentam características tanto de músculo esquelético e quanto de células cardíacas.[48] Houve melhora da função sistólica local, junto com a melhora do desempenho cardíaco global. O transplante de mioblastos também melhora a pressão diastólica devido à diminuição da tensão na região infartada. O transplante autólogo de mioblastos tem sido realizado com sucesso quando realizado em cicatriz pós-infarto concomitantemente com a cirurgia de revascularização do miocárdio.

O transplante de células-tronco fetais ou células-tronco adultas também está sendo estudado como possível fonte de transplante celular. No entanto, apesar dos promissores resultados em modelos animais, uma variedade de questões técnicas permanece sem a clareza necessária para a aplicabilidade clínica com sucesso. Essas dúvidas envolvem o tipo ideal de célula, o número ideal de células, os fatores que promovem o enxerto e, por fim, o veículo de distribuição.

Resumo

Neste capítulo foram analisadas as alternativas cirúrgicas para tratamento da insuficiência cardíaca. São dúvidas em procedimentos de substituição da atividade cardíaca como o transplante e assistência circulatória mecânica e os procedimentos paliativos. No transplante e assistência circulatória mecânica foram analisados em detalhe as indicações, aspectos técnicos cirúrgicos, resultados e perspectivas. Entre os procedimentos paliativos, são consideradas as bases fisiopatológicas desse tipo de tratamento e em itens individuais a cardiomioplastia dinâmica, a ventriculectomia parcial esquerda, a correção da insuficiência mitral, a terapia de ressincronização cardíaca e a terapia celular sob o ponto de vista dos seus benefícios e limitações.

Bibliografia

1. Taylor D, Edwards LB, Boucek MM, et al. The Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult heart transplant report, 2007. J Heart Lung Transpl 2007; 26:769-81.
2. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanosoma cruzi. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. Ann Thorac Surg 2001; 71:1833-8.
3. Mancini DM, Eisen H. Kussmul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83:778.
4. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. Twenty-fourth Bethesda Conference: cardiac transplant. Task Force Recipient Guidelines/Priorization. J Am Coll Cardiol 1993; 22:21-31.
5. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation Council on Clinical Cardiology. American Heart Association. Circulation 1995; 92:3593-612.
6. Kirklin JK, Nafel DC, Kirklin JW, et al. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7:331-36.
7. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standart techinique. Ann Thorac Surg 1991; 52:1181-84.
8. Olivari MT, Antolick A, Ring WS. Arterial hypertension in heart transplant recipients treated with triple-drug immunosuppressive therapy. J Heart Transplant 1989; 8:34-39.
9. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. J Heart Transplant 1990; 9:587-601.
10. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transpl 2005; 24(11):1710-20.
11. Miller LW, Naftal DC, Bourge RC, et al. Infection after heart transplantation: a multi-institutional story. I Heart Lung Transplant 1994; 13:381-93.
12. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:500-9.
13. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, et al. Mychophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Transplant 2005; 5:2017-21.
14. Cascalho M, Platt JL. Xenotransplantation and other means of organ replacement. Nature Rev Immunol 2001; 1:154-60.
15. Fifth International Conference on Circulatory Support Devices for Severe Cardiac Failure. Ann Thorac Surg 2001; 71:S55-S222.
16. Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device terapy. Ann Thorac Surg 2003; 75:S29-35.
17. Pennington DG, Reedy JE. Bridging to cardiac transplantation with mechanical circulatory support. Curr Opin Cardiol 1993; 8:290-96.
18. Swartz MT, Votapka TV, McBride LR. Risk stratification in patients bridged to cardiac transplantation. Ann Thorac Surg 1994; 58:1142-45.
19. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky, McCarthy P, Radovansevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patient awaiting heart transplantation. J Thorac Card Surg 2001; 122:1186-95.
20. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. The Novacor Left Ventricular Assist System: clinical experience from the Novacor Registry. J Card Surg 2001; 16:267-71.
21. Sun BC, Catanese KA, Spanier TB, Flannery MR, Gardocki PA, Marcus LS, et al. 100 long-term implantable left ventricular assist device: the Columbia-Presbyterian interim experience. Ann Thorac Surg 1999; 68: 688-94.
22. Kumpati GS, McCarthy PM, Hoercher KJ. Left ventricular assist device bridge to recovery: a review of the current status. Ann Thorac Surg 2001; 71:S103-08.
23. Young JB. Healing the heart with ventricular assist device therapy: Mechanisms of cardiac recovery. Ann Thorac Surg 2001; 71:S210-9.
24. Hetzer R, Muller J, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. Ann Thorac Surg 2001; 71:S109-13.
25. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. For the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure

(REMATCH) Study Group. Long term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1435-43.
26. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era. implications for patient selection. Circulation 2007; 116:497-505.
27. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Tenderich G, Pae WE, Korfer R. Preliminary experience with the LionHeart left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure. Ann Thorac Surg 2003; 75:1469-75.
28. Moreira LFP, Stolf NAG. Dynamic cardiomyoplasty as a therapeutic alternative: current status. Heart Fail Rev 2001; 6:201-12.
29. Konertz W, Shapland E, Hotz H, et al. Passive containment and reverse remodeling by a novel textile cardiac support device. Circulation 2001; 104(suppl I):I270-5.
30. Acker MA, Bolling S, Shemin R, et al. Mitral valve surgery in heart failue: insights from the Acorn Clinical Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132:568-77.
31. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121:879-93.
32. Kawaguchi AT, Takahashi N, Ishibashi-Ueda H, Shimura S, Karamanoukian HL, Batista RJ. Factors affecting ventricular function and survival after partial left ventriculectomy. J Card Surg 2003; 18:S77-85.
33. Moreira LFP, Higuchi ML, Bacal F, Bocchi EA, Stolf NAG, Oliveira SA. Current perspectives of partial left ventriculectomy in the treatment of dilated cardiomyopathy. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19:54-60.
34. Athanasleas CL, Stanley AWH, Buckberg GD, et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. J Am Cardiol 2001; 37:1199-209.
35. Athanasleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH, et al. Surgical ventricular restoration: the RESTORE group experience. Heart Fail Rev 2004; 287-92.
36. Menicanti L, Di Donato M. Surgical left ventricle reconstruction, pathophysiologic insights, results and results from the STICH trial. Eur J Cardio-Thorac Surg 2004; 26:S42-7.
37. Hueb AC, Jatene FB, Moreira LFP, Pomerantzeff PM, Kallás E, Oliveira SA. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from anatomic study. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:1216-24.
38. Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery: when is it appropriate? Congest Heart Fail 2002; 8:210-13.
39. Wu AH, Aaaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005; 45:381-7.
40. Buffolo E, de Paula IM, Aguiar LF, Branco JN. End-stage cardiomyopathy and secondary mitral insufficiency surgical alternative with prosthesis implant and left ventricular remodeling. J Card Surg 2003; 18:201-05.
41. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17:213-21.
42. Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. Circulation 2001; 104:I171-76.
43. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Euro Heart J 2007; 28:2256-95.
44. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. New Engl J Med 2002; 346:184.
45. Sutton MGSJ, Plappert T, Hilpisch KE, et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative doppler echocardiography evidence from the Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). Circulation 2007; 113:266-72.
46. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrilator on survival and hospitalization in patients with New York Heart Association class IV heart failure. Circulation 2007; 115:204-12.
47. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure: the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Trial extension phase. Euro Heart J 2006; 27:1928-32.
48. Dec WG. Management of heart failure: crossing boundary over to the surgical country. Surg Clin N Am 2004; 84:1-25.

Capítulo 8

Transplante Cardíaco

João Nelson R. Branco
Guilherme Flora Vargas
Enio Buffolo

Pontos-chave

- O transplante cardíaco é um método terapêutico, capaz de melhorar a qualidade de vida e prolongar o período de sobrevivência dos pacientes com insuficiência cardíaca grave, nos quais todos os recursos disponíveis já foram aplicados.
- Os pacientes encaminhados para o transplante cardíaco são em geral portadores de miocardiopatias primárias ou decorrentes da evolução da miocardiopatia isquêmica.
- Após a otimização da terapêutica clínica e excluídas outras alternativas cirúrgicas, são indicações definitivas de transplante cardíaco: consumo de oxigênio (VO_2) máx. < 10 ml/kg/min, Classe IV da NYHA, hospitalizações freqüentes, isquemia refratária (inoperável) e com fração de ejeção < 0,20 ou a presença de arritmias ventriculares recorrentes sintomáticas.
- São contra-indicações absolutas para o transplante cardíaco: infecção ativa, sorologia positiva para HIV, RVP > 5 unidades Wood ou gradiente transpulmonar > 15 ou pressão sistólica pulmonar > 60 mmHg, condições psicossocioeconômicas desfavoráveis, neoplasia com mau prognóstico, infarto pulmonar (< 2 meses) ou úlcera péptica ativa.
- Os transplantes podem ser ortotópicos, quando há praticamente a troca de corações, ou heterotópicos, em que se utiliza o coração do doador apenas como auxiliar do receptor. A técnica mais utilizada é o transplante ortotópico bicaval (Dreyfus, 1991).
- O transplante heterotópico tem indicações restritas e poucos centros têm experiência relevante com este procedimento, sendo sua indicação reservada para situações especiais.
- A infecção é considerada a primeira causa de morte no pós-operatório do transplante e as complicações mais tardias são: rejeição, infecção, efeitos colaterais das drogas imunodepressoras e a doença vascular do enxerto (aterosclerose coronária acelerada).
- A Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHTL) registra atualmente para o transplantado uma sobrevida superior a 80% no primeiro ano e superior a 65% no quinto ano pós-transplante.

Introdução

O transplante de órgãos é considerado um dos avanços mais audaciosos e revolucionários da medicina.

O transplante cardíaco, considerado quase uma ficção no início do século XX, é hoje um procedimento comum, com indicação legítima nas cardiomiopatias terminais.

A história nos mostra a difícil evolução do método, que era um procedimento experimental em animais no início do século e, posteriormente, passou a ser aplicado no ser humano, até se tornar uma terapêutica quase rotineira a partir dos anos 1980.

A partir de estudos em laboratório, Carrel e Guthrie (1905)[1] anastomosaram, nos vasos do pescoço de cães, corações doados de outro animal, demonstrando a possibilidade de manter em funcionamento corações extraídos do tórax de seus donos. Cinco décadas depois, Goldenberg et al. (1958),[2] em estudos também realizados em cães, demonstraram a possibilidade de substituir um coração por outro em num transplante

ortotópico. No entanto, coube a Lower e Shumway[3] (1960) a padronização da técnica operatória do transplante ortotópico, que permanece até hoje com poucas modificações.

O primeiro transplante cardíaco entre seres humanos foi realizado em dezembro de 1967, na África do Sul, por Barnard,[4] que havia participado da equipe do Dr. Lower no Medical College of Virginia. Houve então grande entusiasmo no mundo inteiro pelo método, mas devido a complicações como rejeição e infecção e à repercussão desses problemas, a maioria das equipes interrompeu temporariamente seus programas de transplante.

Nessa época, as drogas utilizadas contra rejeição eram a azatioprina, os corticóides e o soro antilinfocitário, este substituído mais tarde pelo soro antitimocitário. Nos anos 1980 houve a introdução de uma nova droga, a ciclosporina, que aumentava a eficiência da imunossupressão, com poucas complicações e sem grandes inconvenientes.

Isso levou a uma retomada dos programas de transplante com um crescimento importante, tanto em número de procedimentos como em número de centros realizando essa cirurgia no mundo.

No Brasil, após os três primeiros casos realizados pela equipe chefiada pelo Dr. Zerbini entre 1968 e 1969,[5] houve um hiato de 17 anos e, a partir de 1984, teve início o programa de transplante em vários centros do nosso país.

Atualmente, a International Society for Heart and Lung Transplantation registra uma média anual superior a 3.000 transplantes em cerca de 321 centros (Figuras 1 e 2).[6]

Esta sociedade refere um declínio ou patamar no registro de procedimentos a partir de 1994, porém explicam que isto seria devido à diminuição do envio de relatos de procedimentos por diferentes equipes e à diminuição do volume de transplantes em muitos países. Foi estimado que mais de 2.000 transplantes cardíacos anuais em diferentes centros não são notificados ao "Registry", e o cálculo seria de que atualmente o número de transplantes seria maior que 5.000/ano no mundo todo.[7]

Em resumo o transplante cardíaco em um período inicial foi um procedimento quase experimental com 25% de sobrevida em um ano, evoluiu para uma terapia aceitável e concreta com 85% de sobrevida em um ano e de 75% em cinco anos pós-transplante.[6]

Hoje, o transplante cardíaco é um método de rotina terapêutica, capaz de melhorar a qualidade de vida e prolongar o período de sobrevivência dos pacientes ditos terminais, nos quais todos os recursos disponíveis já foram aplicados.

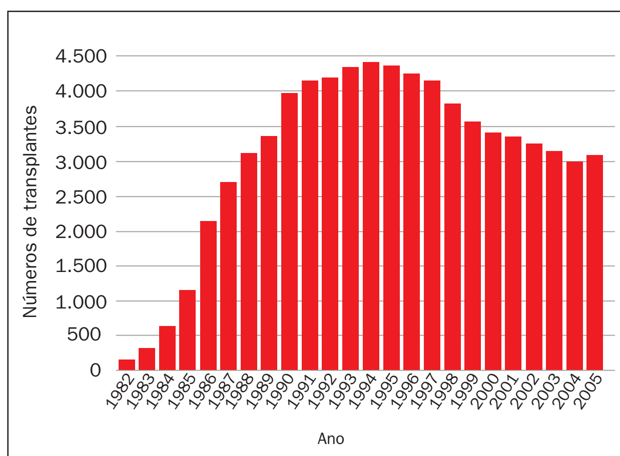


Figura 1. Número de transplantes cardíacos relatados. J Heart Lung Transplant 2007; 26:769-81.

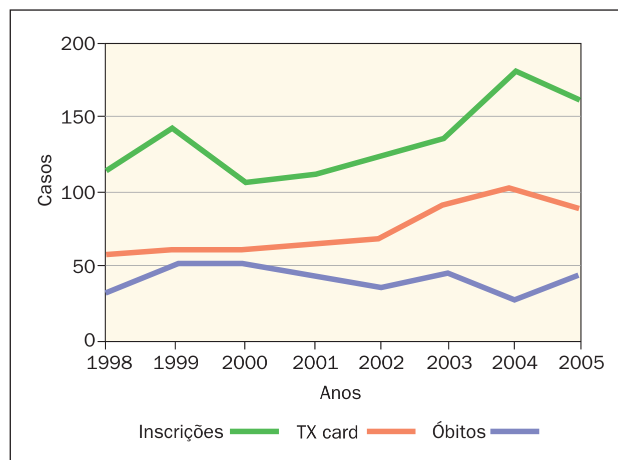


Figura 2. Receptores cardíacos: número de inscritos, transplantes realizados e óbitos em lista de espera no estado de São Paulo, entre 1998 e 2005. Sistema Estadual de Transplantes (SES-SP).

Receptor de coração: indicações e contra-indicações para o transplante

Conceitualmente, o candidato a transplante cardíaco é portador da chamada cardiopatia terminal, ou seja, insuficiência cardíaca refratária, que é aquela em que, apesar do tratamento clínico-medicamentoso otimizado e esgotados os procedimentos intervencionais e cirúrgicos clássicos, o paciente encontra-se com péssima qualidade de vida (TF III-IV) e respectiva sobrevivência curta (geralmente menor que um ano). Em geral, são pacientes com cardiomiopatias primárias ou decorrentes da evolução de cardiomiopatias isquêmicas, valvulares, congênitas e outras (Quadro 1). Esses pacientes têm internações hospitalares freqüentes para compensação clínica, necessitando então de diuréticos e drogas inotrópicas endovenosas.[8,9]

É muito importante certificar-se de que o paciente avaliado esteja com um acompanhamento clínico ambulatorial adequado e com tratamento medicamentoso otimizado[10,11] (Quadro 2).

Em razão da pouca disponibilidade de doadores, e levando em conta doenças ou condições físicas que possam por si ou pelos agentes a serem usados no pós-operatório diminuir a sobrevida, inúmeros protocolos de avaliações têm sido adotados para selecionar os receptores. Além da anamnese e do exame físico detalhados, devem-se avaliar os diversos sistemas, explorando-se também particularidades que possam vir a ser complicações no pós-operatório[11,12] (Quadro 3).

A avaliação permite estabelecer os critérios de indicação e contra-indicação para o transplante segundo vários protocolos, usando-se sempre o bom senso. Os casos mais descompensados que podem necessitar de providências mais imediatas e que requerem prioridade, devem também ter critérios bem definidos[13] (Quadros 4 a 6).

O valor do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) é calculado pelo exame ergoespirométrico, de forma indireta, a partir do volume de gás expirado durante uma prova de esforço. A redução do VO_2 máx. representa um critério valoroso para a determinação do prognóstico da cardiomiopatia dilatada[14] (Quadro 7).

Quadro 1. Indicações para transplante cardíaco (receptores de janeiro de 2004 a junho de 2006)

Cardiomiopatia idiopática	41%
Doença arterial coronária	45%
Doença valvar	3%
Doença congênita	3%
Outras	8%

Quadro 2. Medicamentos usados no tratamento da ICC

Diuréticos (se houver congestão)
Inibidores de aldosterona (espironolactona)
β-bloqueadores (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) (para classes funcionais II e III)
Digoxina (quando aparecem sintomas não-tolerados e hospitalização freqüente)
IECA (captopril, enalapril etc. nas doses máximas toleradas)
BRA II (losartana, valsartana, condesartana), na intolerância aos IECA e em idosos
Hidralazina/isossorbita (se houver intolerância aos IECA)
Amiodarona (arritmia sintomática e taquicardia ventricular sustentada)
Anticoagulantes (FA, trombos ventriculares, embolias)
Inotrópicos IV (hospitalizado)

Quadro 3. Avaliação pré-operatória dos pacientes em fila de espera para transplante cardíaco

Anamnese e exame físico

Radiografia de tórax (três posições)

Avaliação cardiocirculatória
- Eletrocardiograma (Holter em arritmias importantes)
- Ecocardiografia Doppler
- Cinecoronariografia com ventriculografia
- Estudo hemodinâmico – cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP) em condições basais e com vasodilatadores
- Ventriculografia radioisotópica (tecnécio-99 mm)
- Ergoespirometria (cálculo de consumo de O_2)

Avaliação geniturinária
- Urina I, uréia, creatinina, sódio, potássio, depuração de creatinina
- Ultra-sonografia prostática e pélvica (maiores de 50 anos)

Avaliação hepática
- Atividade da protombina, bilirrubina, albumina, fosfatase alcalina, transaminases

Avaliação respiratória
- Provas de função pulmonar (quando indicadas)

Avaliação infectoparasitária
- Sorologia para doença de Chagas, hepatites B e C, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV)

Avaliação gastroenterológica
- Protoparasitologia (tratar estrongiloidíase, independentemente, com albendazol)
- Endoscopia digestiva alta
- Ultra-sonografia abdominal
- Esofagograma e enema opaco (chagásico ou maiores de 50 anos)

Perfil imunológico
- *Cross match* contra painel
- Tipagem sangüínea

Quadro 4. Indicações gerais para o transplante cardíaco (com medicação otimizada e excluídas alternativas cirúrgicas)

Indicações definitivas
- Consumo de oxigênio (VO_2) máx < 10 ml/kg/min
- Classe IV da NYHA
- Hospitalizações freqüentes
- Isquemia refratária (inoperável) e com fração de ejeção < 0,20
- Arritmias ventriculares recorrentes sintomáticas

Indicações prováveis
- VO_2 máx < 14 ml/kg/min (ou maior, mas com outros fatores de risco)
- Classes III-IV da NYHA
- Hospitalizações recentes
- Angina instável não-tratável por cirurgia ou angioplastia com fração de ejeção < 0,25

Quadro 5. Contra-indicações relativas e absolutas para o transplante cardíaco

Contra-indicações absolutas
• Infecção ativa
• Sorologia positiva para HIV
• RVP > 5 unidades Wood ou gradiente transpulmonar > 15 ou pressão sistólica pulmonar > 60 mmHg
• Condições psicossocioeconômicas desfavoráveis
• Neoplasia com mau prognóstico
• Infarto pulmonar (< 2 meses)
• Ulcera péptica ativa
Contra-indicações relativas
• Idade biológica > 65 anos
• Diabete melito (com lesão de órgão-alvo)
• Diverticulite ativa
• Disfunção significante pulmonar, hepática ou renal
• Prévia demonstração de não adesão ao tratamento e seguimento
• Obesidade mórbida
• Doenças vascular cerebral ou vascular graves

Quadro 6. Critérios de priorização para o transplante cardíaco

- Choque cardiogênico em uso de catecolaminas injetáveis
- Choque cardiogênico em uso de assistência circulatória mecânica por falência cardíaca ou em uso da ventilação pulmonar assistida por falência cardíaca
- Falência primária do coração transplantado e necessidade de retransplante
- Presença de arritmias cardíacas malignas e incontroláveis

Quadro 7. Correlação entre classe funcional NYHA, VO_2 máx. e limiar anaeróbico

Classe funcional	VO_2 máx (ml/kg/min)	Limiar anaeróbico (ml/kg/mm)
I	> 20	> 14
II	16-20	11-14
III	10-15	8-11
IV	< 10	< 8

VO_2 máx: consumo máximo de oxigênio.

A avaliação indireta da capacidade funcional por meio do teste de caminhada dos seis minutos não substitui o cálculo do VO_2 máx., porém pode ser um parâmetro útil e complementar em razão das dificuldades para a realização da ergoespirometria em nosso meio. A incapacidade de caminhar 300 metros em seis minutos é fator de mau prognóstico e ajuda na decisão de inclusão dos pacientes na lista de espera.

Em receptores com resistência vascular pulmonar (RVP) alta, ou seja, de 5 a 8 unidades Wood (mesmo após o uso de vasodilatadores), não se deve realizar o transplante cardíaco clássico (ortotópico), pois isso acarretaria sobrecarga no coração recém-transplantado, com falência ventricular direita, o que constitui complicação grave. Nesses casos, a opção, então, é o transplante heterotópico (coração "auxiliar"). Em pacientes com RVP > 8 unidades Wood, a única possibilidade é o transplante cardiopulmonar em bloco (Figura 3).

Para os casos com cirurgia cardíaca prévia, gravidez ou transfusões sanguíneas repetidas, é imprescindível a sorologia para testar a reatividade em um painel de antígenos aleatórios de doadores (*cross match* contra painel). Se a reatividade contra painel for maior que 10%, haverá necessidade, no pré-transplante, da prova cruzada (soro do receptor com linfócito do doador).

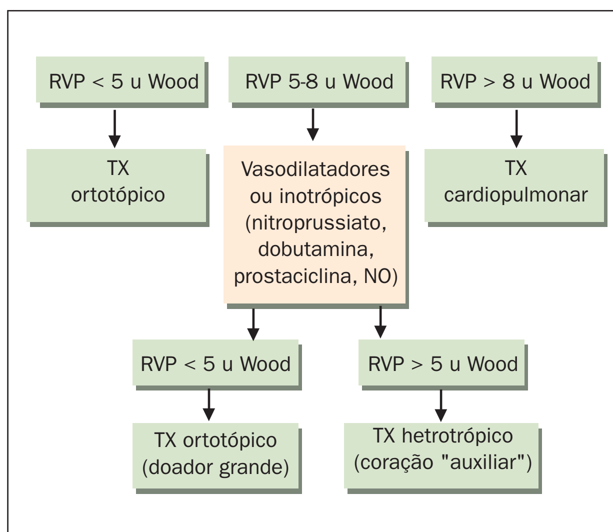


Figura 3. Tomada de decisão quanto à resistência vascular pulmonar (RVP) medida com cateter de Swan-Ganz.

Doador de órgãos: escolha, avaliação e cuidados

O fator limitante mais importante no aumento do número de transplantes é a disponibilidade de órgãos.

O doador deve ter o diagnóstico de morte encefálica diagnosticada por neurologistas ou neurocirurgiões, e, no Brasil, o Conselho Federal de Medicina publicou os critérios a serem adotados no diagnóstico da morte encefálica, por meio da Resolução 1.346 de 08/08/91, que é semelhante aos protocolos internacionais. Para a caracterização clínica da morte encefálica é mandatório o diagnóstico da causa do coma, para afastar intoxicações metabólicas ou exógenas. São usados como crité-

rios de morte no exame neurológico: coma profundo aperceptivo e arreativo, apnéia, midríase paralítica, ausência de reflexo óculo-motor e córneo-palpebral.

O diagnóstico clínico deve ser confirmado após um período de 6 horas.

Além da caracterização clínica, é necessário uma documentação gráfica da morte: carotidoangiografia, eletroencefalografia, potencial evocado ou cintilografia cerebral (Figura 4).

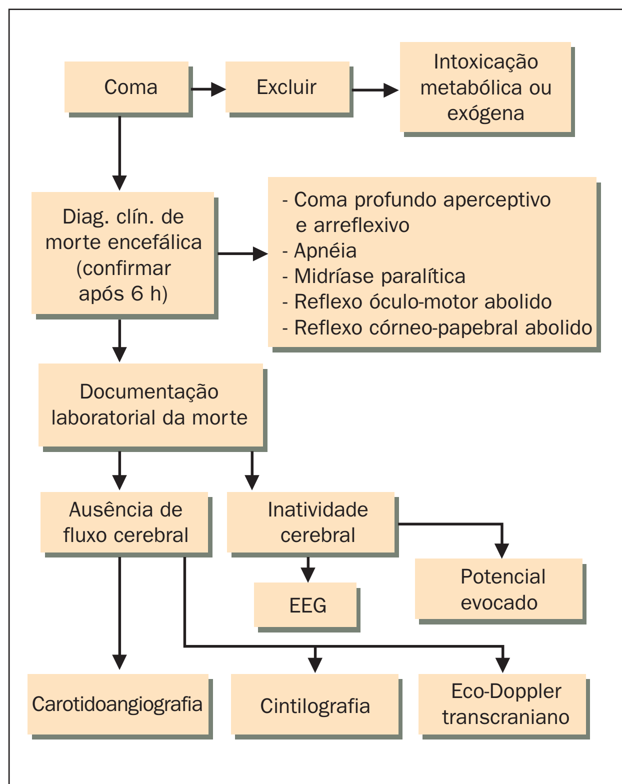


Figura 4. Algoritmo a ser seguido pelas equipes de captação de órgãos.

Quadro 8. Avaliação do doador de coração

- Anamnese junto aos familiares (doenças cardíacas, infecciosas, fatores de risco para AIDS etc.)
- Exame físico completo, peso e altura
- Avaliação pelo neurologista
- Prova gráfica de morte (carotidoangiografia, eletroencefalografia etc.)
- Radiografia de tórax
- Ecocardiograma
- Cinecoronariografia: homens > 40 anos, mulheres > 45 anos ou qualquer paciente com história de angina e fator de risco
- Tipagem sangüuínea (checar no próprio hospital)
- Avaliação laboratorial: gasometria, eletrólitos, hemograma, uréia, creatinina, glicemia, CPK, CKMB
- Sorologia para doença de Chagas, hepatites B e C, lues, malária, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV) e HIV
- Retirada de gânglio linfático para prova cruzada
- Autorização da família por escrito
- Avaliação do coração após esternotomia (sala operatória)

Quadro 9. Critérios para aceitação do doador no transplante cardíaco

- Afastar doenças cardiovasculares ou trauma cardíaco importante
- Eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma normais
- Compatibilidade dos grupos sangüíneos ABO com o receptor
- Peso ou superfície corporal compatível (diferença não menor que 20% e não maior que 60% do receptor)
- Idade biológica < 55 anos
- Ausência de parada cardíaca ou hipotensão prolongadas
- Mínimo suporte de aminas vasopressoras (dopamina < 10 (μg/kg/min)
- Ausência de neoplasias com potencial metastático
- Ausência de sepse ou doença transmissível
- Sorologias negativas para doença de Chagas, hepatites B e C, lues, malária, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV) e vírus da síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV)
- Hospital de retirada do coração localizado a uma distância do hospital do receptor que permita um tempo total de isquemia cardíaca menor que 4 horas

O traumatismo craniano e a hemorragia subaracnóidea correspondem a mais de 80% das causas de morte encefálica, seguidos de acidente vascular cerebral isquêmico, anoxia cerebral, tumor cerebral etc.

A Legislação Brasileira dos Transplantes determina que, após a morte, os órgãos podem ser retirados para transplante mediante consentimento expresso dos familiares com testemunhas (Leis Federais nº 9434 de 04/02/97 e nº 10.211 de 23/03/2001).

O doador deve ser bem avaliado para garantir condições adequadas para a cirurgia (Quadro 8), havendo também critérios para aceitação desse doador [15] (Quadro 9).

A morte encefálica leva a alterações fisiopatológicas cujo conhecimento é importante no acompanhamento e cuidados desses doadores de órgãos na Unidade de Tratamento Intensivo, para garantir condições adequadas para a cirurgia (Figura 5).

O diabete insípido é comum após a morte encefálica, e a poliúria muitas vezes leva a desidratação, hipocalemia, hipernatremia e hiperosmolaridade. Deve ser tratada com reposição de Ringer-lactato, que contém concentração relativamente baixa de sódio, monitorando-se a pressão venosa central (PVC), mantendo-a entre 10 e 12 mmHg.

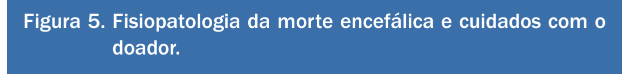


Figura 5. Fisiopatologia da morte encefálica e cuidados com o doador.

Os doadores necessitam de cateteres endovenosos calibrosos para a infusão de líquidos; além disso, para controle os doadores recebem cateteres para controle contínuo da pressão arterial, além de sonda vesical para medida do débito urinário.

Pode ser necessário, de início, administrar até cerca de 2 a 5 litros de líquido endovenoso, sendo posteriormente usada solução salina hipotônica com glicose a 100 ml/h, mais o correspondente da perda urinária da hora anterior.

Se a poliúria for maciça (mais de 4 ml/kg/h), pode ser usado o hormônio antidiurético (ADH), que também mantém o tônus dos vasos.

Além da hipovolemia, outros fatores podem contribuir para hipotensão e instabilidade do doador, pois após a morte encefálica haverá liberação de citocinas e ocorrerá insuficiência neuroendócrina por lesão do hipotálamo e hipófise, levando a depressão miocárdica e perda do tônus vascular (vasoplegia).[16,17]

Um fator a que realmente deve-se dar importância é a hipotermia, causada não só por alterações nos centros termorreguladores centrais e por infusão de soluções endovenosas e ventilação pulmonar não-aquecidas, como também pela manutenção do doador descoberto, sem aquecimento. A hipotermia pode provocar inúmeras complicações, como arritmias cardíacas, depressão miocárdica e desvio para a esquerda da curva de dissociação de oxiemoglobina. Temperaturas centrais inferiores a 30°C predispõem à fibrilação ventricular espontânea.

Ainda com a finalidade de obtenção de órgãos de boa qualidade, atenção especial deve ser dada ao tempo de isquemia, ou seja, tempo de clampeamento da aorta na retirada do órgão, quando o coração fica sem irrigação sangüínea até seu implante no receptor.

Trabalhos têm demonstrado que tempos de isquemia maiores que 4 horas, mesmo com proteção pelas soluções cardioplégicas, contribuem muito na mortalidade hospitalar, em função da falência do órgão. Por essa razão, prefere-se o transplante cardíaco lado a lado, ou seja, doador e receptor em salas contíguas, situação esta limitada pela carência de doadores. Quando o doador está distante do receptor, o coração retirado, após uma boa cardioplegia, deve ser acondicionado em saco plástico com solução salina e transportado em geladeira pequena, o mais rápido possível, ao hospital em que se encontra o receptor.

Em função dos múltiplos equipamentos de monitoração invasiva, além da exposição ambiental durante os procedimentos na sala de cirurgia, parece recomendável a administração de antibióticos profiláticos sistêmicos aos potenciais doadores. Isso pode ser feito com o uso de cefalosporina de terceira geração.

Apesar de muito difícil, é possível a transmissão de uma infecção bacteriana a distância pelo transplante de coração. As infecções fúngicas contra-indicam a utilização do órgão.

A determinação do antígeno leucocitário humano (HLA) não é realização de rotina antes do transplante por causa da limitação de tempo. No entanto, deve sempre ser retirado um gânglio linfático do doador para o caso de o receptor ser hiper-reativo.

Técnica operatória

Deve haver um perfeito sincronismo entre a equipe que cuida do doador e a que cuida do receptor. A retirada do coração do doador deve ser sincronizada também com a retirada dos demais órgãos doados e não necessita do uso da circulação extracorpórea. Após a toracotomia medioesternal, o coração do doador deve ser avaliado macroscopicamente, observando-se a contratilidade miocárdica, palpando-se as artérias coronárias e a aorta para identificação de placas coronárias ou frêmitos (doenças coronárias ou valvar); além disso, deve-se ficar atento a alterações anatômicas ou hematomas pós-trauma. Administra-se heparina na dose de 400 UI/kg de peso corpóreo por via endovenosa, antes da retirada dos múltiplos órgãos.

Um dos fatores mais importantes e indispensáveis para os bons resultados imediatos no transplante é a proteção miocárdica. Para isso, a maioria das equipes utiliza, antes da cardiectomia do doador, a combinação de hipotermia tópica com soro gelado no saco pericárdico e solução cardioplégica hipercalêmica gelada (4ºC). Essa solução é injetada na raiz aórtica após o pinçamento distal desta. O tempo máximo seguro de isquemia (pinçamento aórtico) é de 4 horas, contados até a reperfusão com o implante do coração no receptor. Acima desse tempo, inúmeros trabalhos mostram um aumento de mortalidade hospitalar por falência de enxerto.

Após a retirada, o coração é então rapidamente transportado para o local do receptor, acondicionado em sacos plásticos estéreis e imerso em solução salina gelada a 4ºC.

Para o receptor, independentemente das distintas técnicas operatórias, a abordagem cardíaca é por toracotomia medioesternal e sempre se faz uso do aparelho de perfusão (CEC).

Os transplantes podem ser ortotópicos, quando há praticamente a troca de corações, ou heterotópicos, em que se utiliza o coração do doador apenas como auxiliar do receptor. Os transplantes heterotópicos, em razão de inúmeras complicações, como tromboembolismo e infecção, são usados raramente e em caráter excepcional. Dessa forma, serão apresentados aqui, de forma sucinta, em esquemas gráficos, a técnica do transplante ortotópico standard, padronizada por Lower e Shumway em 1960[3] (Figura 4), e a técnica bicaval, descrita por Yacoub et al. em 1989[18] e difundida por Dreylus et al., em 1991[19] (Figura 5).

Vários estudos demonstraram contribuição anormal dos átrios para o enchimento ventricular, insuficiência tricúspide e insuficiência mitral com a técnica standard, o que pode ser melhorado com o método bicaval.

Na técnica bicaval, a anastomose das veias pulmonares direitas e esquerdas pode ser feita separadamente (bicavo-bipulmonar) ou pode ser usada uma variante técnica bicavo-unipulmonar, que seria a anastomose de uma abertura única do átrio esquerdo do doador, na parte restante posterior do átrio do receptor contendo as quatro veias pulmonares (como na técnica clássica).

O argumento para o uso da técnica bicaval apóia-se na hipótese de que as anastomoses diretas das cavas e pulmonares causariam menor distorção das câmaras cardíacas, havendo melhor enchimento ventricular e capacidade de bomba. Ocorreria também menor incidência da insuficiência tricúspide e mitral e maior estabilidade elétrico no pós-operatório (esta pela preservação dos feixes internodais); todavia, os resultados clínicos ainda são controversos e requerem maior experiência clínica.[20]

Independentemente da técnica operatória empregada, alguns detalhes devem ser observados de maneira cuidadosa. Depois do implante do novo coração, uma das preocupações é a retirada de ar das cavidades esquerdas, que deve ser feita com punções da aorta e do ventrículo esquerdo, além de inúmeras manobras como retenção de sangue no coração, massagem cardíaca, elevação e punção da ponta do coração etc. Um dos fatores que muito contribuem para a depressão miocárdica na saída de CEC é a entrada de ar nas artérias coronárias.

Ao final dos procedimentos, após o despinçamento da aorta e reaquecimento do paciente pela CEC, com o início das contrações cardíacas, o processo de gotejamento de solução isoprenalina (4 mg em 200 ml de soro glicosado a 5%), o g.s.p., para manter uma freqüência cardíaca entre 100 e 120 bpm, é iniciado.

Além do tempo de isquemia prolongado, já citado, que pode contribuir para o comprometimento da função ventricular, a resistência vascular pulmonar elevada (> 4 unidades Wood) do receptor pode causar o comprometimento específico do ventrículo direito. A falência desta câmara reduz o débito cardíaco e predispõe à disfunção do ventrículo esquerdo, aumentando a chance de falência cardíaca. Existe ainda o fato de trabalharmos com um coração desnervado, e é preciso sempre deixar preventivamente fios de marca-passos temporários atriais e ventriculares. Alguns grupos chegam a relatar a necessidade de estimulação cardíaca temporária em 12,3% dos pacientes transplantados e marca-passo definitivo em 3,5% dos pacientes operados (disfunção do nó sinusal ou da condução atrioventricular, por anóxia ou traumatismo cirúrgico).[21]

No intra-operatório, além da isoprenalina (valiosa também nas bradicardias), nas disfunções ventriculares devem ser usados fármacos inotrópicos positivos (dopamina, dobutamina etc.) e drogas vasodilatadoras (nitroprussiato, nitroglicerina ou prostaglandina). Nas hipertensões pulmonares, podem ser úteis o óxido nítrico inalatório e o milrinone (ficar atento à disfunção plaquetária).

Voltando à parte técnica da operação, potencialmente, as maiores complicações do transplante são o sangramento, pelo grande número de anastomoses, e a embolia aérea, coronária ou sistêmica já referida. A hemostasia tem de ser cuidadosa, pois podem haver os distúrbios de coagulação conseqüentes à congestão hepática pré-operatória e à CEC prolongada.

Finalizando, como geralmente há grande desproporção entre a cavidade pericárdica do receptor e o tamanho do coração do doador, deve-se, ao final da cirurgia, fazer o pregueamento do saco pericárdico, com diminuição do seu tamanho, para evitar grandes derrames pericárdicos no pós-operatório.

Após a drenagem mediastinal sob selo d'agua, o tórax é fechado por planos, tomando-se cuidado especial no fechamento do esterno (dez fios de aço).

Transplante cardíaco heterotópico

O paciente candidato a transplante pode apresentar, em sua avaliação pré-operatória, condições que inviabilizem operações convencionais (transplante cardíaco ortotópico). Uma condição especial já discutida anteriormente, e que deve ser levada em conta, é a resistência vascular pulmonar (RVP) ou o gradiente transpulmonar (GTP), calculados pelo cateterismo direito ou pelo cateter de Swan Ganz (Quadro 10). A RVP é razão da diferença da pressão média da artéria pulmonar e da pressão capilar pelo débito cardíaco. O GTP é a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão capilar pulmonar.

Quadro 10. Indicação do tipo de transplante cardíaco (resistência vascular pulmonar – RVP – e gradiente transpulmonar – GTP)

Transplante	RVP*	GTP**
Ortotópico	< 4-5 U Wood	< 10 mmHg
Heterotópico	5-8 U Wood	10-15 mmHg
Cardiopulmonar	> 8 U Wood	> 15 mmHg

*Barnard CNS. Afr Méd J 1975; 3:213.
** "Pittsburg" Losiman JG, Barnard CN. J Surg Research 1982; 32:297.

O transplante heterotópico consiste no implante do coração do doador em paralelo ao coração do receptor, que permanece em sua posição anatômica.

Trata-se de proposição antiga, descrita inicialmente em experimentação por Carrel e Guthrie e também por Demikhow. A primeira aplicação em humanos foi por Barnard (1974) e, na atualidade, sua indicação é em caráter excepcional.

Duas técnicas são descritas. Em uma o coração transplantado é empregado com a função de suporte ventricular esquerdo e, na outra, de suporte biventricular.

Na primeira técnica (assistência ao ventrículo esquerdo), ambas as veias cavas do coração doador são fechadas e sua artéria pulmonar é anastomosada ao átrio direito do receptor. O átrio esquerdo do coração do doador é anastomosado ao átrio esquerdo do receptor, assim como a aorta do primeiro na aorta do receptor (término-lateral).

Na segunda técnica (assistência biventricular), todas as cavidades (atriais e ventriculares) e vasos (aorta e pulmonar) de ambos os corações são anastomosados entre si, de maneira que fluxos sangüíneos possam ser distribuídos por ambos os corações, e assim o coração heterotópico possa ajudar a melhorar o débito cardíaco.[22]

O transplante heterotópico tem indicações restritas, e poucos centros têm experiência relevante com este procedimento, sendo sua indicação reservada para situações especiais (Quadro 11).

Quadro 11. Indicações de transplante cardíaco heterotópico

Receptor com resistência vascular pulmonar alta (RPV: 5-8 U Wood) ou gradiente transpulmonar elevado (GTP: 10-15 mmHg)
Desproporção de tamanho: doador/receptor (receptor em estado crítico)
Tempo prolongado de isquemia (coração do doador deteriorado)
Disfunção reversível do coração do receptor (pós-cirurgia cardíaca, miocardites etc.)

As principais contra-indicações para transplante heterotópico são a presença de insuficiência valvar grave ou a presença de prótese cardíaca, em virtude dos riscos de endocardite e tromboembolismo no pós-operatório (estagnação sangüínea no coração nativo).

Outro inconveniente dessa técnica operatória é a restrição pulmonar direita, já que o coração heterotópico tem que ser acomodado na cavidade pleural, provocando assim compressão pulmonar e atelectasia.

Em alguns casos, pode haver a necessidade de reintervenção para a retirada do coração nativo e a conversão do procedimento em transplante ortotópico. Em outros casos, pode haver a recuperação do coração nativo com melhora de sua função e reintervenção para retirada do coração heterotópico.

Transplante cardíaco cardiopulmonar

Trata-se de uma modalidade terapêutica considerada desde o início dos anos 1980 e reservada para o tratamento de pacientes com doenças que comprometem de maneira irreversível e grave os pulmões e o coração. As cardiopatias congênitas complexas, as cardiomiopatias primárias e as secundárias à doença valvar associadas a hiper-resistência vascular pulmonar irreversível são as indicações mais importantes para esse procedimento. No grupo com doença parenquimatosa primária pulmonar ou hipertensão pulmonar primária ou secundária, mas em portadores de função cardíaca ainda preservada (incluindo cardiopatia congênita de fácil correção), os transplantes pulmonares unilaterais ou bilaterais têm sido preferidos.[23]

A experiência tem demonstrado que, no transplante cardiopulmonar, as rejeições raramente são sincrônicas, sendo muito mais freqüentes no pulmão do que no coração, e a morbidade e a mortalidade no transplante coração-pulmão são muito maiores do que as observadas no transplante pulmonar isolado. Por outro lado, a rejeição pulmonar crônica expressa pelo quadro clínico de insuficiência respiratória e histologicamente definida como bronquiolite obliterante foi definida em percentual muito alto no transplante em bloco, embora ainda não se tenha uma explicação clara para isso.

A International Society of Heart Lung Transplantation tem registrado, desde 1982, um total de 3.184 transplantes cardiopulmonares, porém, desde o ano 2001, tem-se feito menos de cem procedimentos deste tipo em todo o mundo. No período a partir do ano 2000, a sobrevida tem sido de cerca de 70% no primeiro ano e 50% no quinto ano, sendo que mais de 80% dos pacientes sobreviventes têm limitação em suas atividades até pelo menos o sétimo ano pós-transplante.[6]

Concluindo, esta modalidade terapêutica pode ser considerada como uma forma de tratamento para pacientes terminais, porém limitada principalmente ao controle de rejeição pulmonar a longo prazo.

Imunossupressão e rejeição

A prevenção, o diagnóstico e o tratamento da rejeição aguda ou crônica do órgão são fundamentais para a sobrevida do paciente transplantado.

Existem basicamente três tipos imunológicos de rejeição: *hiperaguda*, *aguda* e *crônica*.

A rejeição *hiperaguda*, menos freqüente, é rápida e mediada por anticorpos pré-formados (rejeição humoral), normalmente resultado de exposição prévia aos antígenos por gravidez ou transfusão sangüínea. Pode ocorrer mesmo na ausência de incompatibilidade ABO ou de anticorpos anti-HLA, havendo uma agressão ao sistema endotelial por anticorpos citotóxicos. Para a sua prevenção é importante o estudo prévio do grau de sensibilização alogênica do receptor pelo painel de linfócitos e pela prova cruzada específica nos pacientes sensibilizados (painel > 10%).

A rejeição *aguda* é mediada pela ativação ou formação de linfócitos, sendo fundamentalmente celular, com a infiltração linfóide do coração. Aparece a partir da primeira semana após a cirurgia e ocorre mais comumente nos três primeiros meses de pós-operatório; a partir do sexto mês, a freqüência e a intensidade desses episódios diminuem. Os diagnósticos clínico e eletrocardiográfico da rejeição aguda são inespecíficos, e inúmeros métodos não invasivos têm sido tentados para substituir a *biópsia endomiocárdica do ventrículo direito*, porém esta se impõe pela sua especificidade e segurança diagnóstica[24] (Quadro 12). A periodicidade das biópsias varia de acordo com o protocolo de diferentes equipes, porém a maioria dos grupos realiza biópsias endomiocárdicas semanais no primeiro mês de pós-operatório, repetindo-as mensalmente até o 3º ou 6º meses ou quando necessário, na medida da suspeita clínica ou de alterações de exames não invasivos (ecocardiografia, cintilografia com gálio 67, ressonância magnética etc.).

A rejeição *crônica* é expressa basicamente pela *doença vascular do enxerto* e é o resultado da agressão imunológica crônica à intima das artérias e veias cardíacas, levando a isquemia miocárdica ("silenciosa" pela desnervação) e fibrose com deterioração miocárdica. Parece haver, como fatores coadjuvantes na patogênese desta entidade, a participação de infecções por citomegalovírus e alterações do perfil lipídico do paciente.

O diagnóstico é confirmado apenas pela cinecoronariografia, já que exames não-invasivos têm baixa sensibilidade. Em sua fase terminal (disfunção ventricular importante), está indicado o retransplante.

Comentando-se agora sobre a imunossupressão, esta baseia-se no uso de vários agentes para minimizar os efeitos de cada fármaco de maneira isolada.

Atualmente, a maioria dos grupos emprega o chamado esquema tríplice com a ciclosporina, o micofenato sódico e o corticosteróide (Quadro 13). O *tacrolimus* (FK 506) pode ser uma alternativa interessante à ciclosporina, e a azatioprina, mais usada anteriormente que o micofe-

Quadro 12. Padronização da classificação dos graus de rejeição pela biópsia endomiocárdica (International Society of Heart and Lung Transplantation)

Grau	Nomenclatura nova	Nomenclatura antiga
0	Sem rejeição	Sem rejeição
1	A - Infiltrado focal (perivascular ou intersticial), sem necrose B - Infiltrado difuso, porém esparso, sem necrose	Rejeição leve
2	Foco isolado com infiltrado agressivo	Rejeição moderada "focal"
3	A - Infiltrado agressivo multifocal e/ou lesão de miócito B - Processo inflamatório difuso com necrose	Rejeição moderada "baixa" Rejeição "importante/severa"
4	Polimorfismo agressivo difuso ± infiltrado, ± edema, ± hemorragia, ± vasculite, com necrose	

Quadro 13. Imunossupressão (esquema tríplice usual) (Unifesp-EPM/HIAE)

Metilprednisolona: 500 mg EV no intraoperatório; 250 mg EV a cada 6 h até o 3º PO

Prednisona: Após a metilprednisolona 1,0 mg/kg/dia até a 2ª semana; 0,2 mg/kg/dia na manutenção (até o 3º-6º mês)

Ciclosporina: De acordo com o nível sérico de creatinina no pré-op.

Creatinina sérica/mg/dl	Dose oral
< 1,0	3 mg/kg
1,0-1,5	2 mg/kg
1,5-2,0	1 mg/kg
> 2,0	Não usar

Manutenção – 5 mg/kg/dia divididos em duas tomadas

Micofenolato sódico: 360 mg VO no pré-operatório imediato; 360 a 720 mg VO duas vezes ao dia (manutenção)

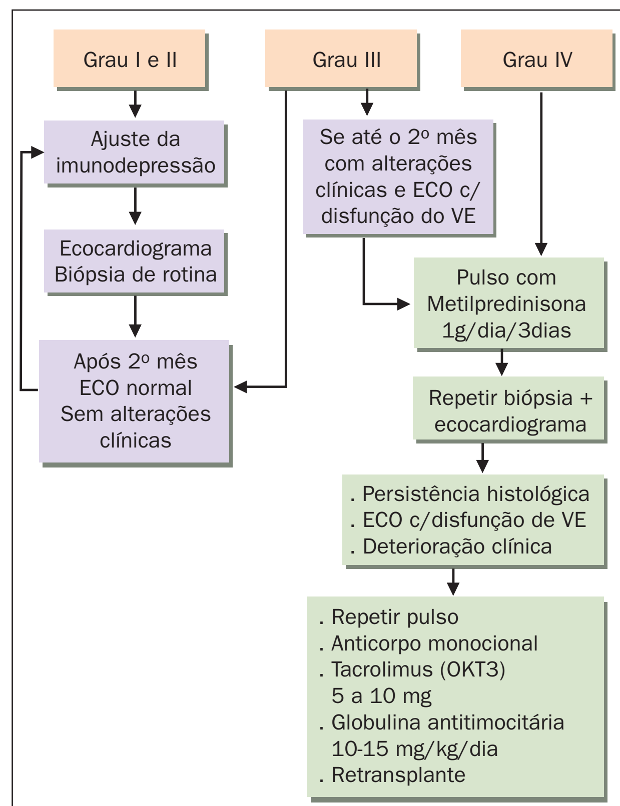


Figura 6. Algoritmo do tratamento da rejeição após o transplante cardíaco.

nato sódico, vem sendo substituída por causa de seu efeito inibidor sobre a medula óssea e pela sua ação hepato ou nefrotóxica. O micofenato de mofetil (MMF) foi bastante usado no passado, porém, em função dos efeitos colaterais gastrintestinais (vômitos, diarréias e cólicas abdominais), vem sendo substituído atualmente pelo micofenolato sódico (Myfortic®), que tem absorção entérica.[25]

O esquema de imunossupressão pode ser alterado em decorrência de episódios de rejeição ou de efeitos colaterais dos agentes.

É importante a medição freqüente (2 a 3 vezes/semana após a introdução do agente) dos níveis séricos de ciclosporina para garantir uma ação terapêutica eficaz com mínimos efeitos colaterais (Quadro 14).

Nos episódios de rejeições leves, basta o ajuste da dosagem oral dos imunossupressores. Os casos de rejeição mais grave requerem cuidados adequados (Figura 6).

Infecção

A infecção é considerada a primeira causa de morte no pós-operatório do transplante. Sua incidência é maior nos três primeiros meses de pós-operatório, e na fase imediata predominam as infecções hospitalares associadas à contaminação intra-operatória ocasionada por estafilococos ou por Gram-negativos.[26].

A antibioticoprofilaxia no pós-operatório hospitalar pode ser feita com cefalosporina (cefazolina 3g/dia durante 4 a 5 dias).

A antibioticoprofilaxia para infecções específicas (citomegalovírus, toxoplasmose e pneumocistose) é feita nos primeiros meses após tratamento da rejeição aguda (Figuras 7 e 8).

Para o *Pneumocystis carinii*, tem-se utilizado profilaticamente o sulfametoxazol-trimetropim três dias/semana durante vários meses, tendo-se como alternativa (menos efetiva) a pentamidina 300 mg inalatória uma vez ao mês.

Quadro 14. Níveis séricos (Co) de ciclosporina a serem atingidos

Mês PO do TX	Nível-alvo (mg/ml)
0-3	350-450
3-6	250-350
6-12	200-300
> 12	100-200

Co = Medida pela manhã antes da administração do agente.

Aspectos clínicos gerais do pós-operatório, complicações e evolução do transplante cardíaco

Aspectos relativos sobretudo ao manejo do paciente no pós-operatório hospitalar serão tratados mais pormenorizadamente em capítulo específico deste *Tratado* ("Pós-operatório do Transplante Cardíaco"). Procuraremos abordar aqui, de uma maneira prática, outros aspectos além da rejeição e infecção já mencionadas acima.[27]

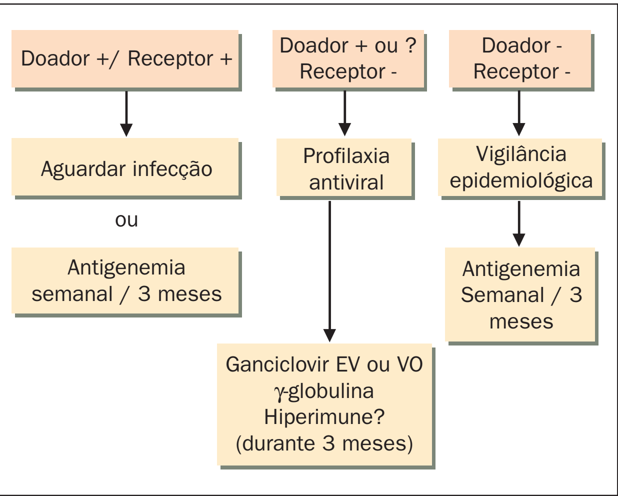


Figura 7. Profilaxia para o citomegalovírus no transplante cardíaco de acordo com a sorologia – IgG do doador/receptor.

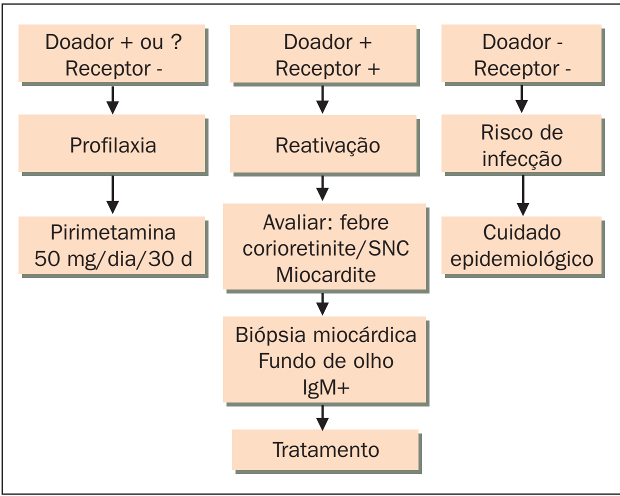


Figura 8. Profilaxia para toxoplasmose no transplante cardíaco (de acordo com a sorologia – IgG para o doador/receptor).

Apesar de o novo coração recebido no transplante ser "melhor" que o órgão que o receptor apresentava antes (insuficiência cardíaca refratária), devemos lembrar que houve agressão cardíaca (tempo de isquemia variável), e que pode haver graus variados de hipertensão pulmonar (à qual o novo ventrículo direito não estava adaptado) e, além disso, o paciente deve apresentar comprometimento geral do organismo secundário ao estado de baixo débito crônico e hipoperfusão orgânica a que estava submetido. Somam-se a isso alterações nutricionais e metabólicas, estas relacionadas ao uso prolongado de altas doses de diuréticos (Figuras 9 e 10).

Entre as complicações mais tardias, além da rejeição e da infecção, grande parte estará relacionada a efeitos colateriais dos agentes imunodepressores (Quadro 15) ou a doença vascular do enxerto (aterosclerose coronária acelerada).

A prevalência da doença vascular do enxerto varia conforme o método diagnóstico; de maneira geral, é de 10% a 14% no primeiro ano, 15% a 25% no segundo e de até 50% no quinto ano. O diagnóstico é difícil, pois o coração transplantado é desnervado e os pacientes não apresentam angina, podendo ocorrer infarto sem dor, morte súbita ou deterioração progressiva do coração. As cinecoronariografias anuais após o primeiro ano de cirurgia e a ultra-sonografia intracoronária constituem os métodos mais efetivos de comprovação diagnóstica, porém com resultados variáveis e opções terapêuticas limitadas.

Com relação à incidência no pós-operatório tardio de neoplasias principalmente de linhagem proliferativa ou de pele, é cerca de cem vezes mais elevada nos pacientes transplantados e imunodeprimidos do que na população geral. Deve-se sempre estar atento ao aparecimento de novos gânglios, nódulos ou lesões aparentemente inocentes para que tenha-se diagnóstico e tratamento precoce.[28]

Superando os principais obstáculos e complicações referidas, devemos esperar pelos pacientes na fase final

Quadro 15. Efeitos colaterais tardios relacionados aos imunodepressores

Corticosteróides	Ciclosporina	Micofenolato sódico
Diabetes	Insuficiência renal	Gastrite (rara)
Osteoporose	Hiperplasia gengival	Diarréia (rara)
Obesidade	Dislipidemia	Icterícia (rara)
Hipertensão	Hipertensão	Pancreatite (rara)
Doença péptica	Hepatotoxidade	Mielotoxicidade (rara)
Catarata	Hipercalemia	
Alterações cushingóides	Tremores	
	Convulsão	

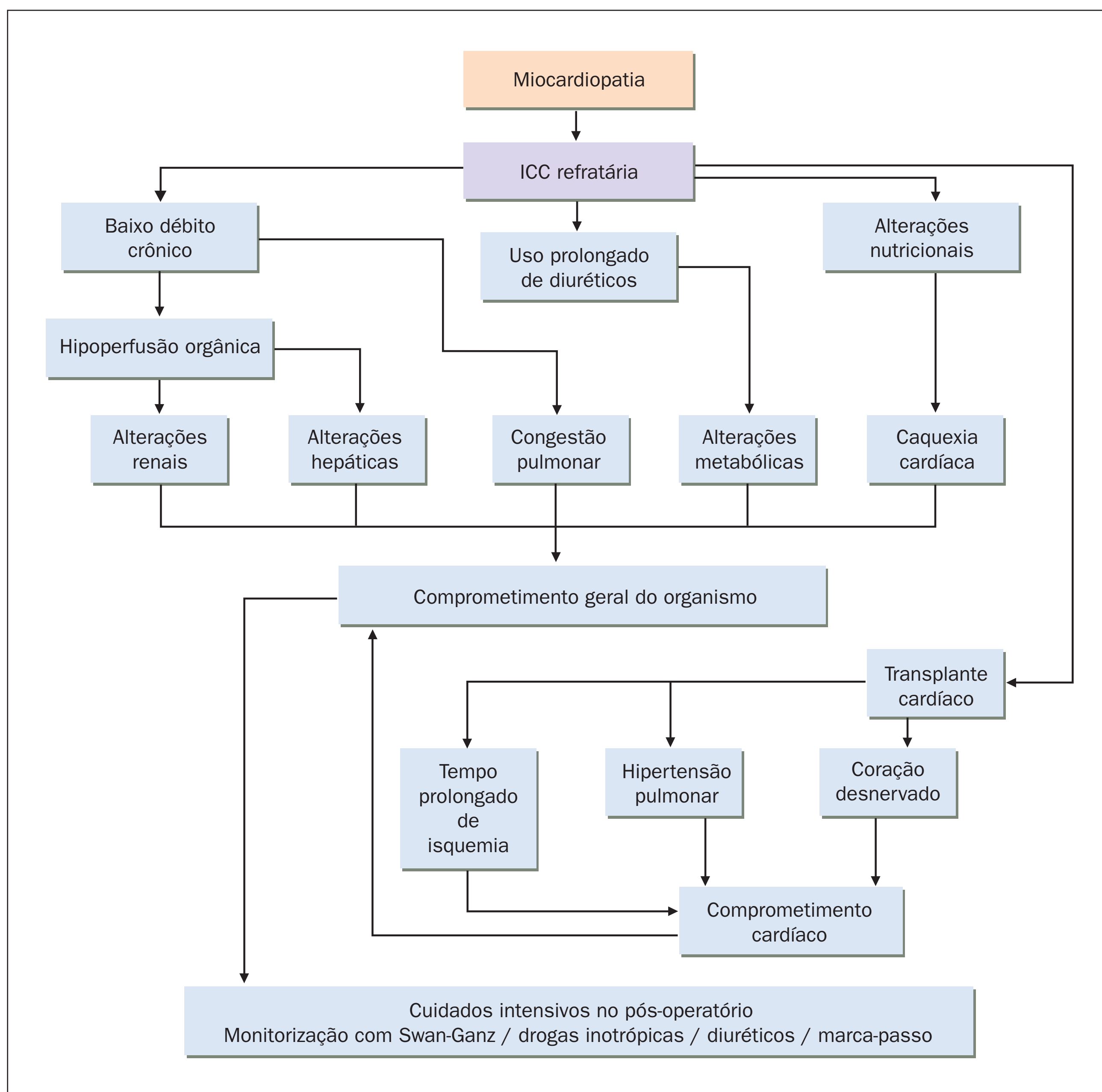


Figura 9. Aspectos clínicos do receptor de transplante cardíaco.

de sua cardiopatia e que tenham tido a oportunidade de um transplante, um aumento da sobrevida e uma substancial melhora na qualidade de vida.

A International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHTL) registra atualmente uma sobrevida superior a 80% no primeiro ano e superior a 65% no quinto ano pós-transplante[6] (Figura 13).

Com relação à qualidade de vida, esses pacientes, antes com insuficiência cardíaca refratária e extremas limitações, após o transplante cardíaco, em sua maioria voltam às suas atividades e trabalhos habituais, com muito poucas restrições, ficando a maioria desses pacientes praticamente sem dispnéia aos esforços (tipo Funcional I – NYHA).

É necessário ressaltar, porém, a importância de um bom acompanhamento ambulatorial.

Os resultados brasileiros, apesar das cifras menores, mostram claramente que podemos mudar a história natural desses pacientes terminais e também aumentar a sobrevida. É interessante observar que os resultados registrados no estado de São Paulo estão curiosamente relacionados ao sexo do doador de órgãos (Figura 14).[29,30]

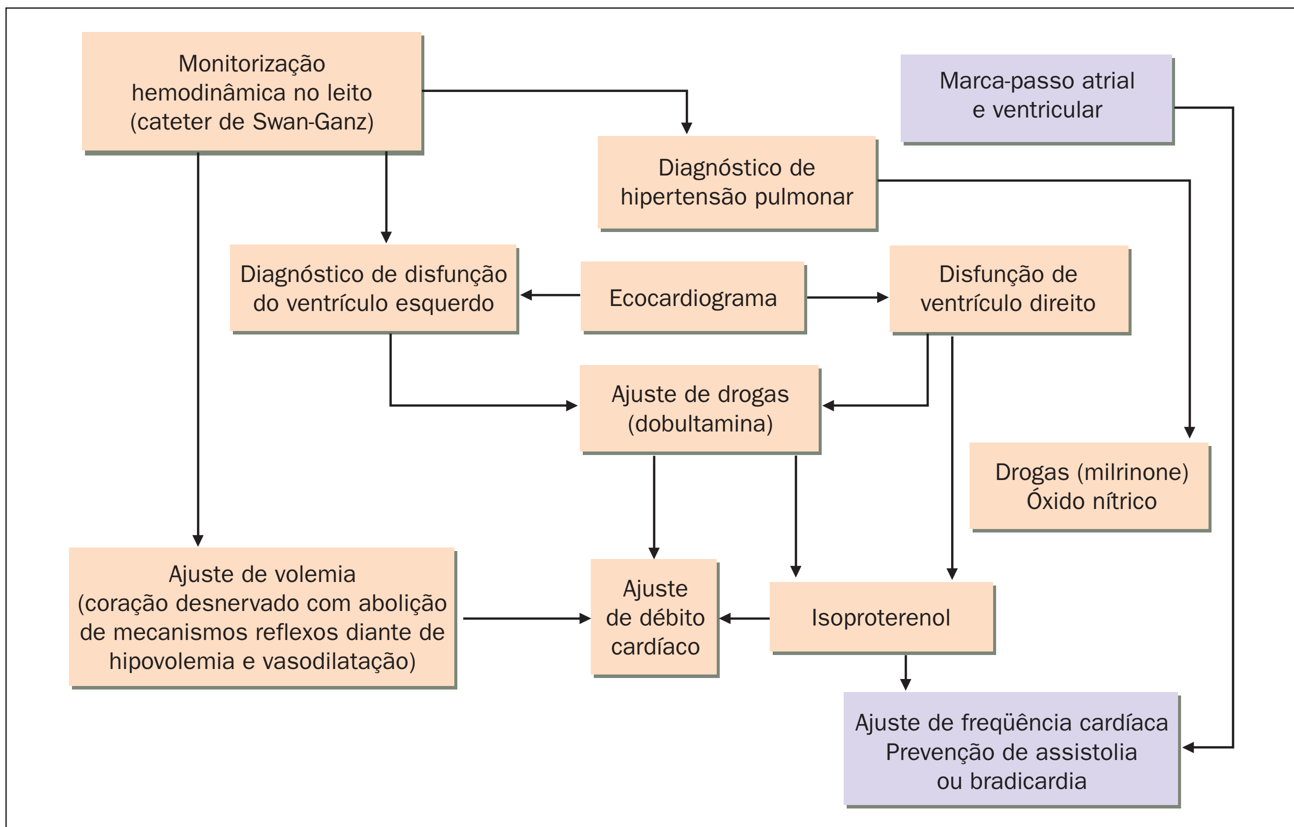


Figura 10. Cuidados do pós-operatório imediato do transplante cardíaco.

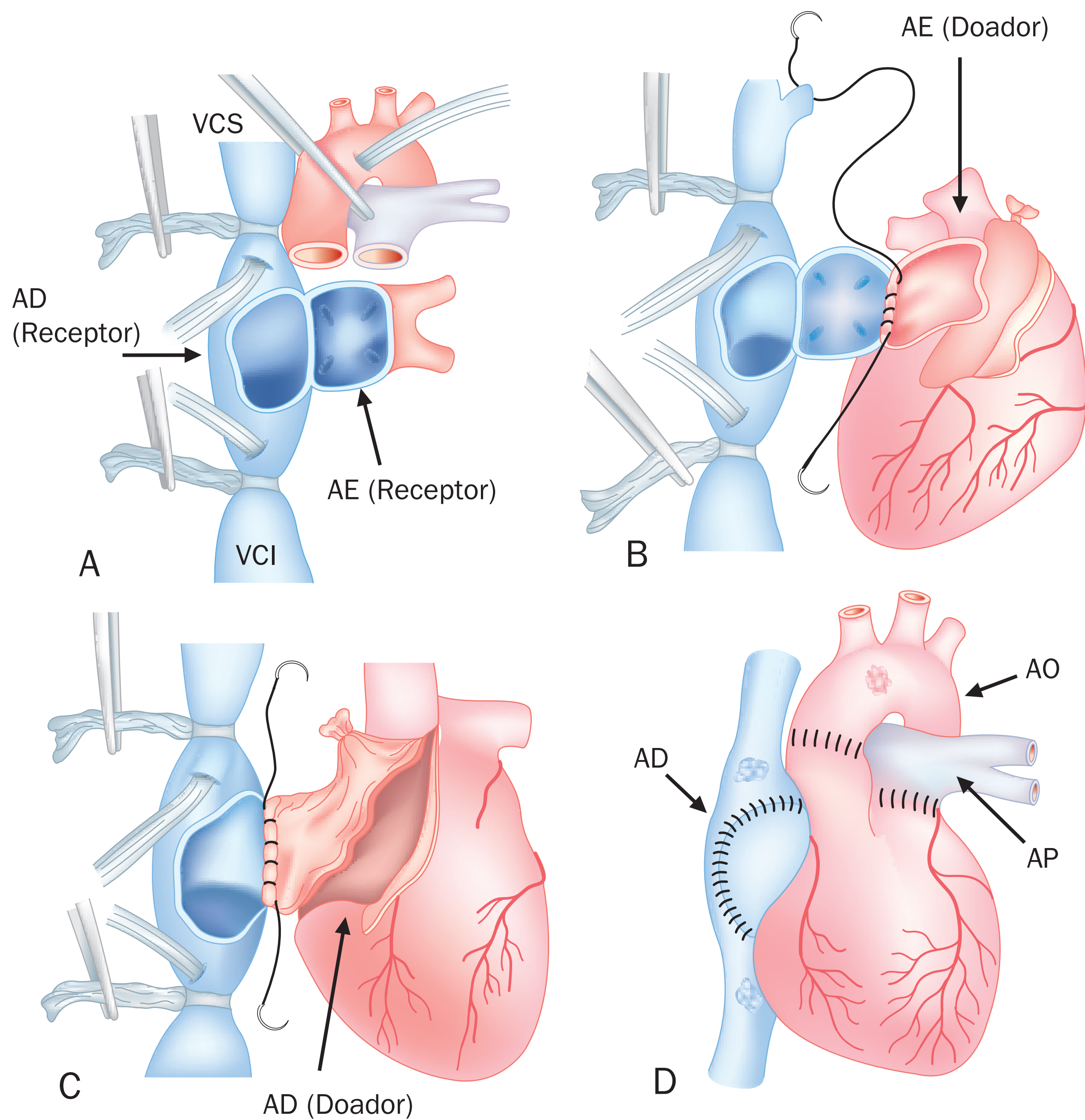


Figura 11. Transplante cardíaco clássico ou *standard*. A: após a retirada do coração nativo; B: anasrtomose dos átrios esquerdos; C: abertura do átrio direito a partir da veia cava inferior (modificação de Barnard e Cooley); D: átrios direito já anastomosados e aspecto final após as anastomoses também dos cotos pulmonar e aórtico.

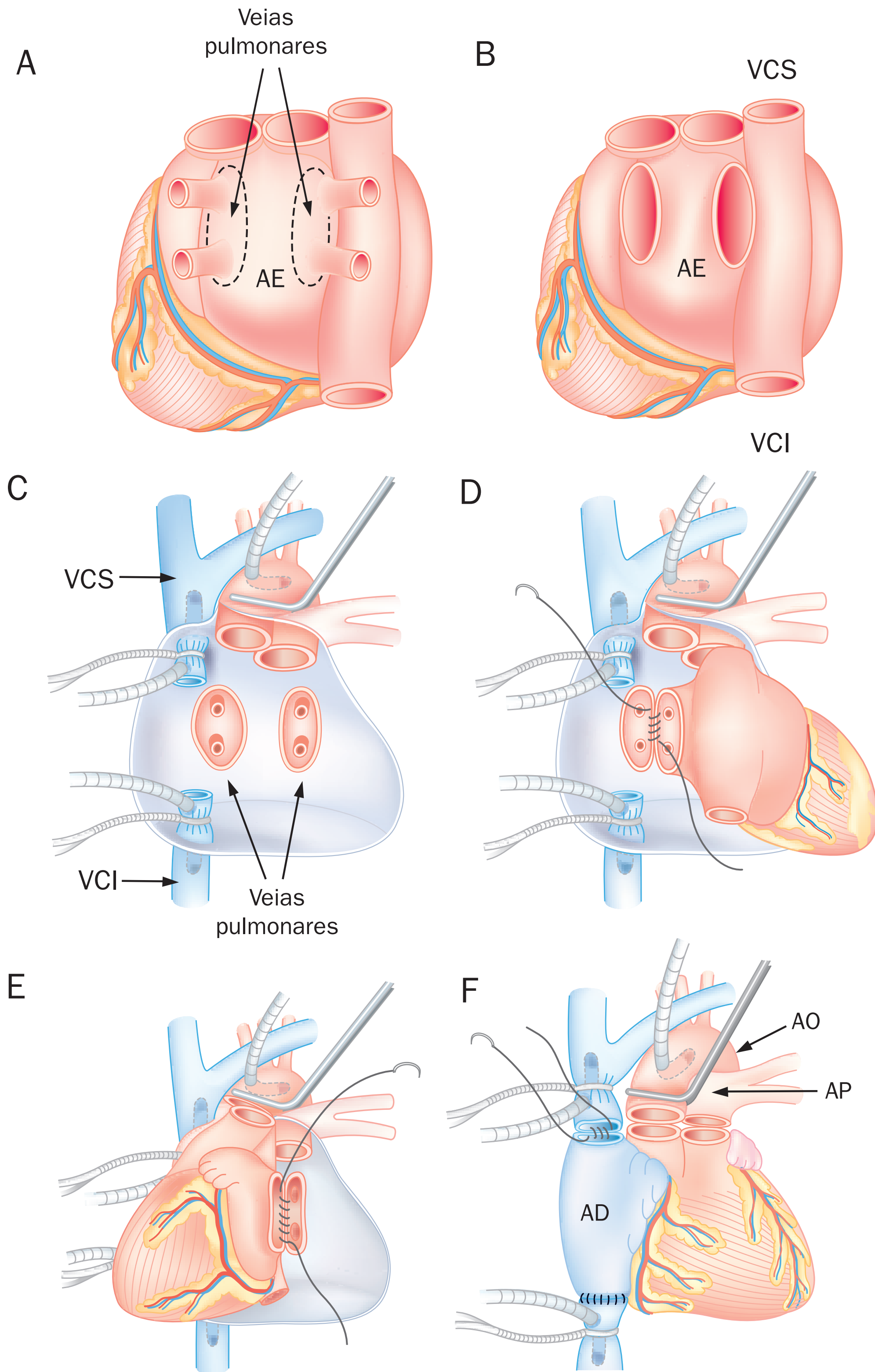


Figura 12. Transplante cardíaco total ou bicaval. A e B: vista posterior do coração do doardor retirando-se as veias pulmonares; C: após a retirada "total" do coração nativo; D: início da anastomose com as veias pulmonares esquerdas; E: início das anastomoses com as veias pulmonares direitas; F: finalização: anastomoses das veias cavas e dos cotos pulmonar e aórtico.

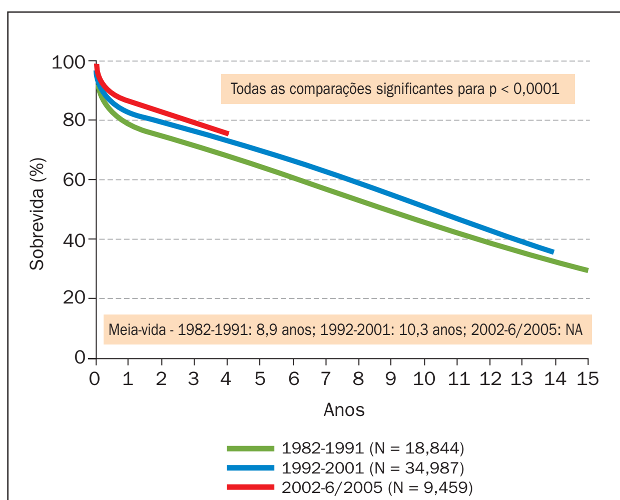


Figura 13. Transplante cardíaco em adulto: sobrevida por períodos (Kaplan-Meier) (jan/1982 – jun/2005). Fonte: ISHLT. J Heart Lung Transplant 2007; 26:768-81.

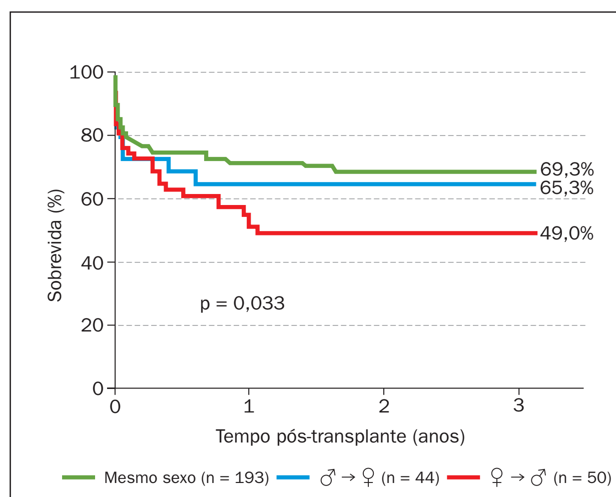


Figura 14. Sobrevida de pacientes com transplante cardíaco: comparação segundo o sexo do doador *versus* receptor, no estado de São Paulo, entre jan/2002 e fev/2005.

Resumo

Desde que Lower & Shumway padronizaram a técnica operatória do transplante ortotópico em 1960, um procedimento quase experimental com 25% de sobrevida em um ano evoluiu para uma terapia aceitável e concreta, com 85% de sobrevida em um ano e de 75% em cinco anos. O avanço no tratamento imunossupressor e a melhora significativa da sobrevida tornaram o transplante uma terapêutica com indicação precisa nos pacientes com cardiopatias graves refratárias aos demais tratamentos disponíveis. Além de alterar a história natural e reduzir a mortalidade, o transplante propicia aos pacientes uma melhora marcante na qualidade de vida, com redução ou desaparecimento da dispnéia e retorno às suas atividades habituais.

Bibliografia

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. Am Med 1905; 10:1101.
2. Goldberg M, Berman EF, Kalman L C. Homologous transplantation of ther canine heart. J Int Coll Surg 1958; 30:5.
3. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. Surg Forum 1960; 11:18.
4. Barnard C. The operation. A human cardiac transplantation: A interim report of the successful operation performed at Groote. Schuur Hospital Cape Town. S Afr Med J 1967; 41:1271.
5. Zerbini EJ, Decourt LV. Experience on three cases of human heart transplantation. In: Symposium Mondial Deuxienné Level Heart Transplantation, Annals of the 2nd World Symposium, Quebec, 1969; 179.
6. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbls F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty fourth official adult heart transplant report 2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26:769-81.
7. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004. J Heart Lung Transplant 2004; 23:796-803.
8. Constanzo MR, et al. Selection and treatment of candidates of heart transplantation. Circulation 1995; 92: 3593-612.
9. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol 1999; 73:1-57.
10. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras de Cardiol 2002.
11. Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: European Society of Cardiology. Cur. Heart J 2005; 26:1115-40.
12. ACC/AMA Guideline Update for The Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – 2005 Disponível em http:// www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf.
13. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. Twenty-fourth Bethesda Conference: cardiac transplantation: Task Force 3: recipient guidelines/priorization. J Am Coll Cardiol 1993; 22:21-31.
14. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83(3):778.
15. Zaroff JG, Rosengard Br, Armstrong WF, Babcock WD, D´Alessandro A, Dec GW, et al. Consensus Conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: Cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal Cirt, Va. Circulation 2002 aug. 13; 106(7):836-41.
16. Chamorro C, Silva JA, Segovia J, Romeral MA. Use of catecholamines in cardiac donors: What is the real limit? J Heart Lung Tranplant 2004; 23(7):916-7.

17. Cascalho M, Platt JL. The future of organ replacement: needs, potential applications, and obstacles to application. Transplant Proc 2006 Mar.; 38(2):362-4.
18. Yacoub MH, Radley-Smith R. Heart transplantation in infants and children. Semim Thorac Cardiovasc Surg 1990; 2:2006.
19. Dreyfus G, Jebara V., Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: the standard technique. Ann Thorac Surg 1991; 52:1181.
20. Morgan JA, Edwards NM, Orthotopic Cardiac Tranplantation: Comparison of outcome using biatrial bicaval, and total techiniques. J Cardiac Surg 2005; 20(1):102-106.
21. Fiorelli AI, Stolf NAG. Cuidados pós-operatório do transplante cardíaco. Rev Bras Cir Cardiovasc 1996; 11:30-8.
22. Nesralla I., Aspectos técnicos do transplante cardíaco. Arq Bras. Cardiol 1990; 73: 45-51.
23. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenam RJ, et al. Indications for and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:1056.
24. Billinghan ME, Carey NRB, Hammond ME, et al. A working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. J .Heart Transplant 1990; 9:587-601.
25. Granger DK,k et al. Enteric Coated mycophenlate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. Transplantation Proceeding 2001; 33(2001):3241-4.
26. Couto WJ, Branco JNR, Almeida D, Carvalho ACC, Vicky R, Teles CA, Aguiar LF, Buffolo E. Transplante cardíaco e infecção. Rev. Bras Cir Cardiovasc 2001; 16(2):141-51.
27. Branco, JNR, Teles CA, Aguiar LF, Vargas GF, Hossne Jr. NA, Andrade VCS, Carvalho ACC, Buffolo E. Transplante cardíaco ortotópico: Experiência da Universidade Federal de São Paulo. Rev. Bras Cir Cardiovasc 1998; 13:285-94.
28. Mello Jr WT, Branco JNR, Ccatani R, Aguiar LF, Paez RP, Buffolo E. Transplante cardíaco e neoplasias: Experiência da Universidade Federal de São Paulo. Arq Bras Cardiol 2006; 86(2):113-119,2006.
29. Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, Central de Transplantes. Disponível em: url; http//www.saude.sp.br. Acesso em fevereiro de 2008.
30. Bocchi EA, Fiorelli A. The brasilian experience with heart transplantation: a multicenter report. J. Heart Lung Transplant 2001; 20:637-45.

Capítulo 9

Abordagem Multidisciplinar do Paciente com Insuficiência Cardíaca

Renato Barroso Pereira de Castro
Mauricio Milani
Bruno Ganem Siqueira

Pontos-chave

- A insuficiência cardíaca é uma síndrome de elevada prevalência, morbidade e mortalidade, sujeita a múltiplas possibilidades terapêuticas e em constante evolução. A abordagem multidisciplinar utilizada no passado com sucesso do tratamento de outras doenças crônicas e degenerativas também é aplicada nas clínicas especializadas no tratamento desta doença.
- A multidisciplinaridade no tratamento da insuficiência cardíaca é reconhecida como ferramenta fundamental na otimização da aderência. As clínicas especializadas devem nortear-se por alguns princípios básicos: diagnóstico, tratamento, educação e monitorizacão do paciente portador de insuficiência cardíaca.
- O objetivo é a agilização diagnóstica, a otimização e a racionalização da terapêutica, a educação do paciente e da família, além do rigoroso acompanhamento dos doentes.
- Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento multidisciplinar oferecido nas clínicas de insuficiência cardíaca são aqueles com maior limitação de capacidade funcional, idosos, com maior número de comorbidades, com internações recentes ou recorrentes, aqueles na fila de transplante e os portadores de depressão ou com baixo nível socioeconômico.
- Esse modelo de intervenção multidisciplinar tem resultado em redução de hospitalizações, da mortalidade e dos custos para o sistema de saúde. Sua implantação sugere ser custo-efetiva a médio e longo prazos.

Introdução

O paciente portador de insuficiência cardíaca (IC) apresenta graus variáveis de limitação da capacidade física, com evidente redução da qualidade e da expectativa de vida. Os episódios freqüentes de descompensação, muitas vezes resultando em internações de urgência, configuram-se como ameaça constante. Além dos gastos que impõem ao sistema de saúde, esses episódios caracterizam-se por elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Seu tratamento implica uso contínuo de múltiplas medicações, restrições dietéticas e hidrossalinas, além de consultas médicas freqüentes. Se tais características implicam dificuldade de manejo até mesmo em condições ideais, no contexto de um país como o nosso, com sérias deficiências na assistência à saúde, tornam-se ainda mais relevantes.

O impacto psicológico também não pode ser menosprezado. A perda gradual da capacidade física, com sensação de "progressão inexorável" da doença, a dependência do auxílio de familiares, as dificuldades para aquisição de medicamentos e de acesso à atenção médica, além do medo da morte e do sofrimento são alguns dos fatores envolvidos. Esses aspectos impõem considerável sobrecarga emocional, levando até mesmo à depressão e contribuindo para a baixa aderência ao tratamento verificada nesse grupo de doentes.

O médico envolvido no seguimento do paciente portador de IC freqüentemente se frustra com os maus resultados atingidos, sentindo-se desmotivado. Não é incomum que esses pacientes sejam encarados como "problemáticos" nos ambulatórios gerais e, conseqüentemente, relegados à posição secundária. A Tabela I resume as dificuldades no manejo da IC.

Novos fármacos, de benefício comprovado por meio de estudos clínicos amplos e bem conduzidos, bem como

Tabela I. Obstáculos no manejo da insuficiência cardíaca

Múltiplas comorbidades
Doença arterial coronária
Hipertensão arterial
Diabete
Insuficiência renal
Doenças respiratórias
Artrite
Polifarmácia
Baixa aderência
Efeitos colaterais
Observância às restrições dietéticas
Problemas psicossociais
Isolamento social
Depressão
Dificuldades financeiras
Limitações físicas
Redução das acuidades visual e auditiva
Déficits motores (doença de Parkinson, acidente vascular cerebral [AVC])
Disfunções cognitivas

novas tecnologias, vêm sendo adicionados ao arsenal terapêutico disponível para a IC. Entretanto, seu impacto no conjunto amplo desses pacientes não tem sido o esperado; provavelmente a explicação esteja na dificuldade de reproduzirmos, na chamada "vida real", o contexto dos grandes estudos. Estes caracterizam-se pelo rigor no seguimento clínico, com retornos freqüentes, conferência do uso das medicações e abordagem de equipe multidisciplinar, o que garante maior aderência e eficácia.

Fica patente a subutilização de terapêuticas de eficácia comprovada, como o uso de inibidores da enzima de conversão (IECA) e β-bloqueadores, quando analisamos os registros que descrevem a taxa real de prescrição desses princípios pelos médicos.[1-3]

Origina-se da experiência com outras doenças com alto grau de morbidade e de mortalidade, como neoplasias e enfermidades degenerativas, o reconhecimento das vantagens da abordagem multidisciplinar. No âmbito da IC, as primeiras observações acerca dos benefícios do cuidado otimizado originaram-se nos centros especializados em transplante cardíaco.[4] Nestes, demonstrou-se a possibilidade de melhora da classe funcional, e até mesmo a retirada da fila de transplante, após terapêutica medicamentosa agressiva e supervisão multiprofissional.

A multidisciplinaridade no tratamento da IC é reconhecida, hoje, como ferramenta fundamental na otimização da aderência, com conseqüente redução dos episódios de descompensação e reinternações, melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade. A seguir, discutiremos as formas de viabilizá-la, bem como as dificuldades envolvidas.

Organização e estruturação de uma clínica de insuficiência cardíaca

Uma clínica de insuficiência cardíaca visa a, fundamentalmente, otimizar a atenção ao paciente portador de IC, contemplando suas peculiaridades e múltiplas necessidades. Deve nortear-se por alguns princípios básicos, a saber: 1) diagnóstico, 2) tratamento, 3) educação e 4) monitorização, detalhados nas Tabelas II e III. Ela deve alicerçar-se em um modelo de equipe multiprofissional, composta por cardiologista, cirurgião, enfermeiro, psicólogo, fisioterapeuta, educador físico e nutricionista. É recomendável a atuação de um profissional de enfermagem treinado para detecção precoce de descom-

Tabela II. Programa especializado para tratamento de insuficiência cardíaca

Clínica de insuficiência cardíaca
Cardiologista especializado em insuficiência cardíaca
Equipe multidisciplinar
Educação do paciente/família
Otimização terapêutica
Monitorização do seguimento na clínica de insuficiência cardíaca
Baseado em avaliações na própria clínica
Contato telefônico por enfermeiro, médico-supervisionado
No domicílio (*home care*)

Tabela III. Educação de pacientes com insuficiência cardíaca

O que é insuficiência cardíaca e quais são seus sintomas?
Causas de insuficiência cardíaca e noções de fisiopatologia
Reconhecimento de sinais e sintomas
O que pode desencadear o aparecimento dos sintomas?
Como monitorizar peso e pressão arterial?
Importância da adesão à prescrição farmacológica e não-farmacológica
Educação sobre medicações
Efeitos, dose e tempo de administração
Efeitos colaterais e sinais de intoxicação
Evitar o uso de antiinflamatórios não esteróides, antidepressivos tricíclicos, corticosteróides, lítio, antagonistas de cálcio, antiarrítmicos da classe I etc.
Educação, repouso e exercício
Repouso, trabalho, atividade sexual, atividade física diária
Reabilitação
Dieta e hábitos sociais
Dieta hipossódica e balanceada
Evitar excesso de líquidos
Abandonar o uso de álcool, drogas e tabaco
Vacinas e viagens

Adaptado da I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada, 2004.

pensação, monitoramento do balanço hídrico, educação de pacientes e familiares, coordenação do seguimento de pacientes e gerenciamento da interação entre os diversos profissionais da equipe multidisciplinar.[5]

É importante dispor de espaço ambulatorial próprio, vinculado a ou com retaguarda de um hospital, com disponibilidade de métodos diagnósticos invasivos e não-invasivos, leitos hospitalares de alta complexidade e de alternativas para tratamento clínico e cirúrgico.[6]

As características expostas definem uma clínica de IC e devem ser observadas pelos grupos que se dispuserem a envidar esforços na otimização do atendimento a essa moléstia. A proposta da Sociedade Brasileira de Cardiologia classifica as clínicas de IC conforme o tratamento disponível, recursos humanos, instalações e estrutura física, programa de educação e seguimento dos pacientes (Tabela IV).

Como em todas as equipes multidisciplinares, é importante definir o papel de cada especialidade profissional.

Tabela IV. Classificação da unidade de insuficiência cardíaca (Tn, Rn, En, Mn, In)

Tratamento disponível (T1 a T4)
T1 – Tratamento clínico disponível
T2 – Adicionar tratamento cirúrgico alternativo ao transplante
T3 – Adicionar suporte circulatório
T4 – Adicionar transplante cardíaco
Recursos humanos (R1 a R3)
R1 – Clínico geral
R2 – Cardiologista não-subespecializado em IC
R3 – Cardiologista subespecializado em IC
Equipe multidisciplinar (E0 a E5)
E0 – Não-disponível
E1 – Cirurgião
E2 – Adicionar enfermeiro
E3 – Adicionar fisiologista do exercício
E4 – Adicionar nutricionista
E5 – Adicionar assistente social e psicólogo
Monitorização e educação (M0 a M4)
M0 – Não-disponível
M1 – Programa de educação
M2 – Adicionar monitorização especializada ambulatorial
M3 – Adicionar monitorização a distância por telefone ou outro método adequado
M4 – Adicionar monitorização domiciliar
Instalações – Estrutura física (I1 a I4)
I1 – Unidade geral
I2 – Unidade cardiológica
I3 – Unidade de ambulatório subespecializado de IC
I4 – Unidade de ambulatório e internação subespecializada em IC

Adaptado das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca, 2002.

Médico. Tem sido discutida a necessidade de um cardiologista, preferencialmente especializado em IC, atender a todos os casos.[7,8] Evidências de subdiagnóstico e/ou equívocos diagnósticos são freqüentes na literatura médica, assim como de subindicação de exames diagnósticos, como o ecocardiograma, e de subutilização de fármacos reconhecidamente úteis, como os IECA e os β-bloqueadores.[9,10] Embora mais freqüentes entre clínicos gerais em ambulatórios, tais falhas também são detectáveis entre cardiologistas não-especialistas em IC.[11] Mesmo entre especialistas em IC, observam-se condutas discrepantes, notadamente em áreas que não foram definidas nas Diretrizes nem nos grandes estudos. É significativo o relato de Riegel et al. sobre a não-uniformidade da prescrição de cuidados não-farmacológicos, detectada através de pesquisa entre especialistas em IC, membros da American Society of Heart Failure.[12] Parece consensual, por outro lado, que pacientes acompanhados por cardiologistas (em comparação com generalistas) recebem tratamento farmacológico mais completo e em doses mais próximas às preconizadas nos grandes estudos. Também quando internados por descompensação esses pacientes são mais freqüentemente tratados em UTI e mais agressivamente investigados.[13]

Em nosso meio, consideramos fundamental que programas de ensino continuado sobre IC, bem como recursos diagnósticos e terapêuticos necessários sejam disponibilizados aos colegas.[14] Entretanto, vislumbramos a médio prazo a necessidade de definição de critérios objetivos para a instituição de subespecialidade na área, inclusive junto aos organismos reguladores e à Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Além da especialização, espera-se do profissional médico a capacidade de interação com a equipe multidisciplinar visando a melhor utilização dos recursos disponíveis. Dada a progressiva importância assumida pelas intervenções cirúrgicas, nos casos avançados, tais como correção da insuficiência mitral, revascularização miocárdica, reconstrução ventricular, transplante cardíaco e ressincronização, a participação de cirurgião nessa equipe vem sendo fortemente recomendada. Com a perspectiva de novas terapêuticas, como a utilização de células-tronco, novas especialidades médicas provavelmente serão recrutadas nesse esforço.

Enfermeiro. A enfermagem desempenha um dos principais papéis nas clínicas de insuficiência cardíaca, assumindo em muitos casos a sua coordenação. Fica sob sua responsabilidade o contato freqüente com o paciente, desde o início do seguimento, com orientações acerca do significado da doença e dos sintomas indicativos de descompensação iminente.

Entrevista após a consulta médica, repassando as mudanças terapêuticas eventualmente implantadas, bem como orientações sobre os exames solicitados é de extrema utilidade. Contato telefônico freqüente, principalmente após alta hospitalar (período de maior insta-

bilidade clínica), permite identificação precoce de sintomas de descompensação e eventual ajuste posológico, desde que supervisionado pela equipe médica e embasado em protocolos bem definidos.[14] O contato telefônico com pacientes faltosos é outro recurso para reduzir a perda de seguimento.[1] Da mesma forma, as visitas domiciliares em casos de maior dificuldade de controle têm se mostrado de utilidade.[16]

Um aspecto de extrema importância é o papel da enfermagem durante a internação por IC descompensada, que compreende desde a detecção da admissão hospitalar do paciente na clínica de IC; passa pelo esclarecimento, em conjunto com a equipe multidisciplinar, da(s) causa(s) da descompensação; e envolve ainda a orientação pré-alta. Nesse sentido, uma publicação recente de Koelling et al.[17] demonstra que uma hora de explanações detalhadas realizadas pelo enfermeiro de IC, logo antes da alta hospitalar, reduz as reinternações e até o custo do seguimento desses pacientes.

O contato freqüente com o paciente ambulatorial habilita o profissional da enfermagem a detectar mais precocemente a necessidade de intervenções adicionais, configurando-se, assim, como elo entre os diferentes constituintes da equipe.

Em muitos centros, o enfermeiro assume ainda a tarefa de abastecer e gerenciar o banco de dados sobre os pacientes acompanhados, aspecto fundamental na avaliação dos resultados e no planejamento de intervenções futuras.

Nutricionista. A atenção nutricional é de fundamental importância no tratamento da insuficiência cardíaca. Estudos demonstram aumento do gasto energético, proporcional à piora da classe funcional,[18] enquanto a ingesta calórica freqüentemente é reduzida por múltiplos fatores, tais como anorexia, distúrbios digestivos (gastrite medicamentosa, intoxicação digitálica), má absorção, ascite, dispnéia. A desnutrição agrava a evolução da IC por meio da redução da massa muscular, piora da classe funcional e comprometimento da resposta imune.[18] Quando presente, constitui fator independente de mau prognóstico.[19]

A função do nutricionista pode ser assim resumida: 1) avaliação, 2) diagnóstico do estado nutricional, 3) planejamento do suporte, 4) prescrição e 5) monitoramento. A avaliação nutricional deverá envolver a análise da constituição corporal por meio da medida de pregas cutâneas e bioimpedância, visto que o índice de massa corporal (IMC) é freqüentemente prejudicado pelo edema.

Nas internações por IC descompensada, devemos utilizar o suporte nutricional como recurso auxiliar, bem como educar o paciente quanto às suas necessidades nutricionais, restrições dietéticas e de ingesta hídrica. É importante salientar a necessidade de orientações detalhadas sobre a composição dos diferentes alimentos, com o uso de exemplos práticos e linguagem acessível, sempre com a preocupação de oferecer alternativas aos itens suprimidos, preservando a palatabilidade.

A dieta do paciente com IC deve manter a proporção usual de carboidratos, lípides e proteínas, exceção feita a situações especiais, como os casos de insuficiência renal não dialisados (maior restrição protéica), dislipidemias (restrição de gorduras saturadas) ou pneumopatias crônicas (maior restrição de carboidratos), procurando obedecer ao princípio de menores volumes e maior fracionamento.

As necessidades calóricas basais dos pacientes com insuficiência cardíaca são maiores que as dos indivíduos normais,[20] em decorrência do estado hipercatabólico ao qual estão submetidos. Dessa forma, é importante que o aporte protéico/calórico desses pacientes seja ajustado conforme seu balanço nitrogenado (nitrogênio ingerido – excretado), de modo a evitar o catabolismo protéico (principalmente o consumo de proteínas musculares).[20,21]

Fisioterapeuta e educador físico. A abordagem multidisciplinar da IC inclui a participação do paciente em um programa de reabilitação cardiovascular, visando à restituição de uma satisfatória condição clínica, psicológica e laborativa, com redução de incapacidades físicas, adoção de comportamentos saudáveis e de estilo de vida ativo.[22-24]

A realização de um programa regular de exercícios físicos aeróbicos pode atuar favoravelmente em diversos aspectos: maior tolerância aos esforços, com melhora da classe funcional e aumento do consumo pico de oxigênio (VO_2), do limiar anaeróbico ventilatório, da duração do esforço ou do teste caminhada de seis minutos, com conseqüente melhora na qualidade de vida.[25-37]

Modificações da modulação autonômica foram descritas com o treinamento físico, com aumento da atividade vagal e diminuição da atividade simpática. Isso foi demonstrado por reduções da noradrenalina e adrenalina circulantes, tanto em repouso como durante exercícios físicos submáximos.[31,32,34] Modificações dos componentes de alta e baixa freqüência da análise espectral da variabilidade da freqüência cardíaca também foram relatadas.[31,34] Essas alterações autonômicas levam a uma menor freqüência cardíaca em repouso e em cargas submáximas.[31]

Roveda et al.[36] demonstraram, após o treinamento físico aeróbico, reduções da atividade nervosa simpática muscular e aumento do fluxo sangüíneo muscular em repouso. Ferraz e Guimarães[38] demonstraram aumento da capacidade oxidativa da musculatura esquelética em pacientes com IC submetidos ao treinamento físico. Nesse estudo, maiores benefícios foram observados no grupo com treinamento de baixa intensidade (60% a 70% do VO_2 pico) em relação ao grupo de alta intensidade (80% a 90% do VO_2 pico).

Diversos benefícios periféricos foram demonstrados com o exercício físico regular, ainda que alterações na função ventricular em repouso não tenham sido evidenciadas na maioria dos estudos.[27,29-33]

Alguns trabalhos já demonstraram reduções de eventos cardiovasculares, internações hospitalares e mortali-

dade cardiovascular em pacientes com IC participantes de programas regulares de treinamento físico.[30,39] Espera-se que estudos maiores, multicêntricos e randomizados, já em andamento venham a confirmar esses achados.[26,36]

O risco da participação de portadores de IC em programas de reabilitação cardiovascular é baixo, sendo essa considerada uma prática segura.[27,28,39-41] Os exercícios físicos devem ser realizados inicialmente sob supervisão, com presença de pessoal habilitado e material adequado para suporte básico de vida.[27,40,41] Após período de adaptação, com orientações de automonitorização, a prática não-supervisionada pode ser encorajada.[28]

O treinamento físico deve ser prescrito individualmente, por meio da realização de um teste de esforço cardiopulmonar, com determinação do consumo pico de oxigênio e do limiar anaeróbico ventilatório. Os exercícios com melhores benefícios documentados e, portanto, recomendados são os aeróbicos contínuos, envolvendo grande massa muscular (caminhada, esteira ou cicloergômetro), com duração de 30 a 40 minutos e freqüência de três a cinco vezes por semana. A intensidade deve ser de leve a moderada, próxima ao limiar anaeróbico ventilatório, ou de 50% a 80% do consumo pico de oxigênio.[27,28,37,38,42]

Na indisponibilidade do teste de esforço cardiopulmonar, um teste ergométrico convencional pode ser realizado e a intensidade de exercício físico prescrita deve ser de 60% a 80% da freqüência cardíaca pico observada.[27,28,38,42]

As sessões de treinamento devem incluir aquecimento (5 a 10 minutos), condicionamento (20 a 30 minutos) e desaquecimento (5 a 10 minutos). A freqüência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas e a intensidade do exercício constantemente ajustada para manter a prescrição individual. Exercícios de flexibilidade e resistência muscular localizada também devem ser incluídos na rotina das sessões.[24,27,28,37]

A baixa oferta de centros especializados na reabilitação cardíaca no Brasil é um fator desestimulante para a utilização generalizada de tão importante recurso. Com o conhecimento da necessidade de criação de novos centros, é interessante salientar iniciativas como as de Jolly et al., que em publicação recente[43] delinearam o desenho de um estudo que utilizará o exercício domiciliar, orientado na alta hospitalar e supervisionado por telefone e visitas de profissional habilitado. Essa estratégia, uma vez confirmada como segura e eficaz, poderá ser de extrema valia em nossa realidade.

É fundamental, portanto, que a prática de exercícios físicos regulares seja incluída na abordagem multidisciplinar do paciente portador de insuficiência cardíaca, por seus diversos benefícios documentados, aliados ao baixo risco de eventos durante sua realização.

Psicólogo. Um complicador comum no paciente com IC é a presença de depressão, que agrava o prognóstico,[43,44] em decorrência de múltiplos fatores (Tabela V).[45] Sua presença e sua intensidade relacionam-se à gravidade da IC, sendo muito mais freqüente nos pacientes internados.[45] A correta identificação dos casos mais graves e o uso de medicações antidepressivas em associação à abordagem psicoterapêutica sugerem melhora do prognóstico.[46,47]

Tabela V. Inter-relação da depressão com o agravamento da insuficiência cardíaca
Ativação neuro-humoral (catecolaminas, cortisol)
Aumento de arritmias cardíacas
Aumento de citocinas pró-inflamatórias
Hipercoagulabilidade
Baixa aderência ao tratamento

Com a progressão da doença, principalmente nos casos refratários, sem opções clínicas ou cirúrgicas, a sensação de morte iminente pode traduzir-se em piora da aderência e reações de desadaptação, o que agrava ainda mais o quadro clínico, em um círculo vicioso extremamente indesejável. É necessária a abordagem diferenciada por uma equipe profissional treinada.

Não é incomum que médicos passem a evitar o paciente dito terminal, reflexo da nossa própria incapacidade de aceitação dos chamados “fracassos terapêuticos”. É necessário que a equipe saiba reconhecer esse tipo de situação e, liderada pelo psicólogo, possa oferecer ao paciente e seus familiares condições para enfrentá-la de modo menos traumático.

No ambulatório, freqüentemente nos deparamos com pacientes que revelam baixa aderência, faltas freqüentes aos retornos agendados, dificuldades de relacionamento com a equipe profissional e até mesmo com seus familiares. Alguns doentes são mais predispostos a esse perfil, notadamente os alcoólatras ou aqueles com história de depressão prévia. A correta identificação desses casos e uma abordagem apropriada facilitam o trabalho de toda a equipe.

Para o adequado funcionamento da abordagem multidisciplinar é essencial a participação dos pacientes e familiares, o que será discutido a seguir.

O papel do paciente. A abordagem moderna de doentes crônicos pressupõe participação ativa dos mesmos no processo terapêutico. O papel passivo de mero receptor de informações e orientações vem progressivamente sendo substituído por estímulos a atitudes mais participativas por parte do paciente, alvo do processo terapêutico. Os grupos de discussão de pacientes e equipe ambulatorial da IC freqüentemente revelam o hiato de comunicação existente no contato formal médico-paciente. Por receio de admitir ignorância, ou mesmo de revelar a impossibilidade de cumprir as orientações médicas, o paciente omite dados relevantes e deixa de solucionar dúvidas importantes, prejudicando seu próprio tratamento.

É importante reconhecer as limitações da consulta médica como único norteador das mudanças de atitu-

de esperadas e utilizar as diferentes abordagens possibilitadas pela multidisciplinaridade. Essa é uma atitude mais produtiva e racional, que evita a transferência de toda a responsabilidade pelo insucesso terapêutico ao paciente.

DeWalt et al.[48] relatam a redução de reinternações e de mortalidade com o treinamento dos pacientes no automanejo das dosagens de diuréticos utilizando-se algoritmos simples, baseados fundamentalmente no peso. Quase metade dos pacientes, uma taxa significativa, apresentava baixo nível educacional, o que não comprometeu a eficácia da intervenção no grupo estudado. Esse relato corrobora o que observamos em clínicas de IC ativas, nas quais o paciente torna-se capaz de melhor compreender sua doença, detectar precocemente os sintomas de descompensação e, eventualmente, até mesmo adaptar a terapêutica revertendo o processo.

O papel dos familiares. A família do paciente portador de IC deve ter papel ativo no processo terapêutico. Seu suporte é indispensável, tanto no auxílio à correta adesão à terapêutica medicamentosa como na observância às diversas orientações. Lidamos com as mais variadas dificuldades, notadamente sócio-financeiras, no dia-a-dia da clínica de IC. O ônus financeiro do tratamento, bem como a necessidade constante de acompanhamento às consultas sobrecarregam os familiares, havendo o risco de que o paciente se transforme em um peso para a família. Embora de difícil abordagem, também nesse aspecto a equipe de IC pode atuar, facilitando a interação.

Os familiares devem ser orientados sobre os sinais precoces de descompensação, bem como sobre a importância da adesão à terapêutica, o que inclui as medidas não-farmacológicas. Não devemos nos esquecer de abordar aspectos como prognóstico, riscos de morte súbita e condutas diante das emergências como a parada cardíaca. Temos observado que, animados pela boa resposta clínica inicial e pela rápida compensação, muitos médicos deixam de alertar seus pacientes sobre a gravidade do prognóstico que a IC encerra e a necessidade da manutenção do seguimento médico regular e da aderência à terapêutica, apesar da aparente "cura". Minimizar a importância da doença não parece ser o melhor caminho.

Evidências sobre benefícios das clínicas de insuficiência cardíaca

Vários estudos envolvendo intervenção multidisciplinar no tratamento da insuficiência cardíaca têm demonstrado significativa redução no número de internações hospitalares, dos gastos para o sistema de saúde e, eventualmente, redução de mortalidade.[49-52] Uma metanálise recente[53] abrangendo 36 estudos com um total de 8.341 pacientes confirma essa impressão de forma mais contundente, apresentando redução de mortalidade por todas as causas, da primeira internação e de reinternações; além de provável redução de custos.

Esses benefícios resultam, potencialmente, da melhora da função ventricular (regressão ou estagnação do processo de remodelamento ventricular), redução de morte súbita, melhora de qualidade de vida e maior tolerabilidade aos esforços (Tabela VI).

Tabela VI. Fatores envolvidos nos benefícios da intervenção multidisciplinar especializada na insuficiência cardíaca

- Maior otimização farmacológica (inibidores da ECA, β-bloqueadores e espironolactona)
- Uso mais racional e embasado de intervenções cirúrgicas (transplante cardíaco, ressincronização ventricular, implante de desfibriladores, reconstrução ventricular e plastia da valva mitral)
- Melhor controle hidroeletrolítico
- Diagnóstico precoce
- Rápido acesso ao atendimento
- Prevenção

Quais pacientes mais se beneficiam da intervenção multidisciplinar?

Os recursos são sempre limitados, principalmente na área da saúde, e é nosso papel promover seu uso racional, analisando a relação custo/benefício de todas as intervenções. Os pacientes que potencialmente obtêm maior benefício com a implementação de clínicas de insuficiência cardíaca são aqueles com maior limitação de capacidade funcional, idosos, com maior número de comorbidades (diabete, anemia, insuficiência renal, doença vascular periférica, cirurgia cardíaca prévia), com internações recentes ou recorrentes, na fila de transplante e portadores de depressão ou com baixo nível socioeconômico.[55] Isso não implica que pacientes com estabilidade clínica, boa tolerância aos esforços habituais e sem comorbidades devam ser privados de um mínimo de educação, instruções dietéticas, otimização medicamentosa constante e plano de seguimento. Talvez não haja necessidade de mobilizar todos os recursos disponíveis nessas clínicas para pacientes em classe funcional I, tendo em vista que tal estratégia aumentaria os custos.[55,56]

Conclusão

A abordagem multidisciplinar da IC é uma tendência comprovadamente eficaz que deve se consagrar como estratégia valiosa no tratamento de entidade clínica tão grave. Entretanto, dificuldades de várias naturezas, tanto financeiras como gerenciais, podem impedir a disseminação esperada. Quanto às primeiras,

percebe-se a dificuldade da remuneração do grande número de profissionais envolvidos. Os convênios médicos não prevêem esse tipo de cuidado, embora a redução de descompensações e, conseqüentemente, de internações provavelmente justificasse plenamente sua adoção. Os hospitais universitários têm, até o momento, se destacado na utilização desse modelo, dada sua maior facilidade de agregar profissionais de diferentes áreas.

A dificuldade de visitas domicilares freqüentes tem suscitado o desenvolvimento da monitoração à distância, por telefone ou mesmo pela internet. O advento de novas tecnologias como dispositivos implantáveis de monitorização de vários parâmetros (bioimpedância torácica, eventos arrítmicos etc.) e a possibilidade de transmissão pela internet desses dados aumentam as perspectivas do manejo da IC. Em artigo recente, Germany e Murray[57] descreveram as perspectivas que esses dispositivos permitem antever, esclarecendo sintomas e orientando a otimização e/ou a instituição de novas terapêuticas. Na experiência relatada, os dados obtidos são coletados por enfermeiro especializado e disponibilizados periodicamente para a equipe médica.

A proposta do atendimento da IC por múltiplos profissionais contempla a diversidade e o aprofundamento atual das diferentes áreas do conhecimento, que podem contribuir para esse fim. Ao mesmo tempo, configura uma tentativa de retorno ao atendimento mais humano e individualizado. Seu uso criterioso, direcionado principalmente aos casos mais graves, pode e deve ser estimulado por todos os profissionais envolvidos no tratamento dessa enfermidade.

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma síndrome de elevadas incidência, prevalência, morbidade e mortalidade, sujeita a múltiplas possibilidades terapêuticas, em constante evolução. Nesse contexto, têm sido estruturadas clínicas especializadas no seu tratamento, baseadas em abordagem multidisciplinar (médico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo, fisioterapeuta e educador físico). O objetivo é a agilização diagnóstica, otimização e racionalização da terapêutica, educação do paciente e família, bem como rigoroso acompanhamento dos doentes. Esse modelo de intervenção multidisciplinar tem resultado em redução de hospitalizações, mortalidade e também dos custos para o sistema de saúde. Embora implicando em maior investimento em profissionais, sua implantação sugere ser custo-efetiva a médio e longo prazos.

Bibliografia

1. Remme WJ. Towards the better treatment of heart failure. Eur Heart J 1998; 19:L36-L42.
2. Torp-Pedersen C, Kober L. Prolongation of life with angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy. Eur Heart J 2000; 21:597-98.
3. Pitt B, Nicklas JM. Specialized Heart Failure Centers : a success or an indicator of the failure of our healthcare delivery system. Clin Cardiol 2000; 23:881-82.
4. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30:725-32.
5. Cacciatore G, Menichelli M, Albi F, et al. Outpatient management program of patients with chronic heart failure. G Ital Cardiol 1998; 28:1106-12.
6. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79:1-30.
7. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, et al. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. J Am Coll Cardiol 1997; 30:518-26.
8. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. J Am Coll Cardiol 1997; 30:733-38.
9. Ramahi TM, Longo MD, Rohlfs K, et al. Effect of heart failure program on cardiovascular drug utilization and dosage in patients with chronic heart failure. Clin Cardiol 2000; 23:909-14.
10. McMullan R, Silke B. A survey of the dose ACE inhibitors prescribed by general physicians patients with heart failure. Postgrad Med 2001; 77:765-68.
11. Bello D, Shah NB, Edep ME, et al. Self-reported differences between cardiologists and heart failure specialists in the management of chronic heart failure. Am Hear J 1999; 138:100-7.
12. Riegel B, Moser DK, Powel M, et al. Nompharmacologyc care by heart failure experts. J Card Fail 2006; 12(2):149-53.
13. Patel JA, Fotis MA. Comparision of treatment of patients with congestive heart failure by cardiologists versus noncardiologists. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62:168-72.
14. Adamson PB, Abraham WT, Love C, et al. The evolving challenge of chronic heart failure management: a call for a new curriculum for training heart failure specialists. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1354-7.
15. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, et al. Randomized trial of a daily electronic system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring Heart Failure (WHARF) trial. H Journal 2003; 146:705-12.
16. Louis AA, Turner T, Gretton M, et al. A systematic review of telemonitoring for the management of heart failure. Eur J Heart Fail 2003; 5:583-90.
17. Blue L, Lang E, McMurray JVV, et al. Randomized controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. BMJ 2001; 323:715-18.
18. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcome in patients with heart failure. Circulation 2005; 111:179-85.
19. Obisesan TO, Toth MJ, Donaldson, K et al. Energy expenditure and symptom severity in men with heart failure. Am J Cardiol 1996; 77:1250-52.
20. Bourdel-Marchasson I, Emeriau JP. Nutricional strategy in the management of heart failure in adults. Am J Cardiovasc Drugs 2001; 1:363-73.
21. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997; 349:1050-53.

22. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? J Am Coll Cardiol 2003; 42:1218-23.
23. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. Eur Heart Journal 2003; 21:521-32.
24. I Consenso nacional de reabilitação cardiovascular. Arq Bras Cardiol 1997; 69:267-91.
25. Balady GJ, et al. Cardiac Rehabilitation programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1994; 90:1602-10.
26. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. Circulation 2000; 102:1069-73.
27. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Commitee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2003; 107:1210-25.
28. Smart N, Fang ZY, Marwick TH. A practical guide to exercise training for heart failure patients. J Card Fail 2003; 9:49-58.
29. Coats AJ. Exercise and heart failure. Cardiology Clinics 2001; 19:517-24.
30. Belardinelli R, ceorgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. Circulation 1999; 99:1173-82.
31. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamic, ventilation, and autonomic function. Circulation 1992;85:2119-31.
32. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in pacients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26:975-82.
33. Hambrecht MD, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. JAMA 2000; 283:3095-101.
34. Adamapoulos S, Coats AJ, Piepoli M. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patients factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Group. Eur Heart J 1998; 19:466-75.
35. Tyni-Lenne R, Gordon A, Jansson E, et al. Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997; 80:1025-29.
36. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42:854-60.
37. Negrão CE, et al. Evidências atuais dos benefícios do condicionamento físico no tratamento da insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 14:147-57.
38. Ferraz AS, Guimarães GV. O exercício físico no tratamento e diagnóstico da insuficiência cardíaca crônica. In Barretto ACP, Bocchi EA. Insuficiência cardíaca. São Paulo: Segmento, 2003;161-70.
39. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ 2004; 328:189.
40. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. JAMA 1986; 256:1160-63.
41. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. Chest 1998; 114:902-06.
42. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. Arq Bras Cardiol 2002; 78:1-18.
43. Jolly K, Tayor RS, Lip GH, et al. Home-based exercise rehabilitation in addition to specialist heart failure nurse care: design, rationale and recruitment to the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximization for patients with congestive heart failure (BRUM-CHF): a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Dis 2007; 7:9.
44. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. Circulation 2004; 110:3452-56.
45. Murberg TA, Furze G. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six-year follow-up study. Med Sci Monit 2004; 10:643-48.
46. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. J Card Fail 2004; 10:258-71.
47. Artinian NT, Artinian CG, Saunders MM. Identifying and treating depression in patients with heart failure. J Cardiovasc Nurs 2004; 19:S47-S56.
48. DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, et al. A heart failure self-management program for patients of all literacylevels: a randomized, controlled trial. BMC Health Services Research 2006; 6:30.
49. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. J Am Coll Cardiol 2002; 39(3):471-80.
50. Akosah KO, Schaper AM, Havlik P, et al. Improving care for patients with chronic heart failure in the community: the importance of a disease management program. Chest 2002; 122:906-12.
51. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44:810-19.
52. Rich MW, Nease FR. Cost-effectiveness analysis in clinical practice: the case of heart failure. Arch Inter Med 1999; 159:1690-700.
53. Gohler A, Januzzi JS, Worrel SS, et al. A systematic meta-analisis of the efficacy and heterogeinety of disease management programs in congestive heart failure. J Card Failure 2006; 12(7):554-67.
54. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/I_Dir_Latino_Americ_Ins_Cardiaca.asp.
55. Riegel B, Carlson B, Glaser D, et al. Which patients with heart failure respond best to multidisciplinary disease management. J Card Failure 2000; 6:290-99.
56. DeBusk RF, Miller NH, Parker KM, et al. Care management for low-risk patients with heart failure. Ann Intern Med 2004; 141:606-13.
57. Germany R, Murray C. Use of device diagnosis in the outpatient manegement of heart failure. Am J Cardiol 2007; 99(suppl):11G-16G.

O cenário é o de um hospital em uma gruta perto de Caesarea Mazaca (hoje Kayseri, Turquia). Em primeiro plano, dois sacerdotes médicos cuidam de um paciente. Vê-se atendentes trazendo vitualhas e ervas (pintura de Hans Guggenheim). Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 10

CARDIOMIOPATIAS

Editores Setoriais
Beatriz Bojikian Matsubara
Antonio Carlos Pereira Barretto

Introdução

Nos últimos anos, houve avanços significativos nos métodos de diagnóstico das cardiomiopatias, com identificação de várias doenças miocárdicas. Essa situação, segundo alguns autores,[1,2] tornou inadequada a última classificação da Organização Mundial da Saúde.[3] Assim, recentemente, foi publicada uma nova definição e proposta de classificação das cardiomiopatias por um conjunto de comitês de especialistas, sob os auspícios da American Heart Association (AHA).[4]

Tabela I. Classificação das cardiomiopatias (CMP) primárias, segundo a American Heart Association[4]

Genéticas	CMP hipertrófica, CMP/displasia arritmogênica do ventrículo direito, miocárdio não compactado, doença do sistema de condução, miopatias mitocondriais, canalopatias
Mistas	CMP dilatada, CMP restritiva primária não hipertrófica
Adquiridas	miocardites, CMP de estresse ("Tako-Tsubo"), CMP periparto, taquicardiomiopatia, CMP alcoólica

Tabela 2. Classificação das cardiomiopatias secundárias, segundo a American Heart Association[4]

Infiltrativas	Amiloidose, doença de Gaucher, doença de Hunter
Depósito	Hemocromatose, doença de Fabry, doença de depósito de glicogêncio, doença de Niemann-Pick
Tóxicas	Drogas, metais pesados, agentes químicos
Endomiocárdicas	Endomiocardiofibrose, síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löeffler)
Inflamatórias (granulomatosas)	Sarcoidose
Endócrinas	Diabete melito, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, feocromocitoma, acromegalia
Cardiofaciais	Síndrome de Noonan, lentiginosis
Neuromusculares/ neurológicas	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia miotônica, neurofibromatose, esclerose tuberosa
Deficiência nutricional	Beribéri, pelagra, escorbuto, selênio, carnitina, Kwashiorkor
Auto-imunes/ colagenoses	Lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite reumatóide, escleroderma, poliarterite nodosa
Desequilíbrio hidroeletrolítico	
Terapia anti-tumoral	Antraciclinas, ciclofosfamida, radiação

Definiu-se que as cardiomiopatias compõem um conjunto heterogêneo de doenças do miocárdio, associadas com disfunção mecânica e/ou elétrica. Essa disfunção é acompanhada, freqüentemente, mas não invariavelmente, de dilatação e hipertrofia ventriculares inapropriadas. As cardiomiopatias apresentam causas variadas, freqüentemente genéticas, e podem ser confinadas ao coração ou se apresentar com parte de doenças sistêmicas. Levam a morte cardiovascular ou incapacidade física devido à insuficiência cardíaca progressiva.

A classificação proposta estabeleceu dois tipos de cardiomiopatias: primárias e secundárias (Tabelas I e II). As primárias podem ser genéticas, mistas (genéticas e não-genéticas) ou adquiridas, e incluem as poucas doenças que afetam exclusivamente ou predominantemente o miocárdio. As cardiomiopatias secundárias, por sua vez, afetam o músculo cardíaco como parte de um grande número de doenças sistêmicas. Por vezes, o envolvimento cardíaco predomina, mas não está confinado a esse órgão, tornando a classificação arbitrária e relacionada com a avaliação da importância clínica e das conseqüências da lesão miocárdica.

Por fim, a classificação da AHA excluiu as alterações miocárdicas associadas a outras doenças cardíacas, como aterosclerose coronária ou valvopatias. Por exemplo, o termo "cardiomiopatia isquêmica" não é aceito pelo comitê de especialistas.

Todas essas novas propostas justificaram a revisão da seção "Cardiomiopatias", que foi ampliada e, na atual edição, discute em profundidade essas doenças, incluindo aquelas de definição recente. A Seção 10 é composta por oito capítulos: Cardiomiopatia Dilatada, Periparto e Doença Cardíaca do Beribéri; Miocardites; Cardiomiopatia da Doença de Chagas; Cardiomiopatias Tóxicas; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatias Restritivas e Infiltrativas; Endomiocardiofibrose; Outras Formas de Cardiomiopatias (Miocárdio Não-compactado Isolado, Fibroelastose Endocárdica e Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito).

Beatriz Bojikian Matsubara
Antonio Carlos Pereira Barretto
Editores Setoriais

Bibliografia

1. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. Eur J Int Med 2003;14:5-17.
2. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? Eur Heart J 2004;25:1772-5
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-2.
4. Maron GJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from de Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006;113:1807-16.

Capítulo 1

Cardiomiopatia Dilatada, Periparto e Doença Cardíaca do Beribéri

Beatriz Bojikian Matsubara
Silméia Garcia Zanati
Katashi Okoshi

Pontos-chave

- As cardiomiopatias dilatadas caracterizam-se por dilatação ventricular e disfunção sistólica com espessura normal da parede ventricular.
- A história natural e o prognóstico das cardiomiopatias dilatadas dependem do grau de disfunção ventricular e das manifestações clínicas.
- A cardiomiopatia periparto tem etiologia desconhecida, manifesta-se entre o último mês de gestação e até cinco meses após o parto, e apresenta-se com dilatação e disfunção sistólica ventricular.
- Na cardiomiopatia periparto, é freqüente a recuperação da função ventricular e, nesses casos, não há restrição a gestações subseqüentes.
- Em nosso meio, deve-se suspeitar de doença cardíaca do beribéri principalmente em usuários de álcool ou diuréticos de alça e em pacientes sob tratamento dialítico ou nutrição parenteral.
- Na doença cardíaca do beribéri, a suplementação de vitamina B1 é seguida de rápida melhora da insuficiência cardíaca entre 12 e 48 horas.

Introdução

As cardiomiopatias apresentam-se, na maioria das vezes, na sua forma dilatada, correspondendo a quase 90% dos casos.[1] A definição proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[2] estabelece que a cardiomiopatia dilatada é caracterizada por dilatação e prejuízo da contração do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos os ventrículos. Pode ser idiopática, familiar/genética, viral e/ou imune, alcoólica/tóxica ou pode estar associada com doença cardiovascular reconhecida, na qual o grau de disfunção miocárdica não é explicado pelas alterações de carga ou pela extensão da lesão isquêmica. A histologia é inespecífica. A doença apresenta-se com insuficiência cardíaca progressiva. Arritmias, tromboembolismo e morte súbita são comuns e podem ocorrer em qualquer estágio do processo.

A própria definição estabelece, portanto, que as cardiomiopatias dilatadas (CMD) constituem um grupo amplo e heterogêneo de doenças que, provavelmente, representam o estágio final comum de diferentes formas de agressão cardíaca. É preciso enfatizar, ainda, que essa definição propicia alto grau de incerteza para o clínico que, diante de um paciente com dilatação ventricular e insuficiência cardíaca, deseja estabelecer diagnóstico etiológico, com o objetivo de elaborar estratégia eficaz de tratamento ou estratificar o risco de morte.

Recentemente, foi publicada nova definição e proposta de classificação das cardiomiopatias por um conjunto de comitês de especialistas, sob os auspícios da American Heart Association (AHA).[3] Nessa publicação, as cardiomiopatias foram classificadas em primárias e secundárias e os termos "idiopática" e "específica" foram abandonados. As doenças primárias foram subdivididas em genéticas, mistas e adquiridas, sendo a CMD classificada como mista, isto é, que pode ser genética ou não. As cardiomiopatias restritivas não-hipertróficas também foram definidas como primárias mistas e serão tratadas em capítulo específico desta seção (Capítulo 6).

Este capítulo aborda ainda a cardiomiopatia periparto, classificada como primária adquirida,[3] e a doença cardíaca do beribéri, secundária à deficiência de tiamina.[3] Essas doenças do miocárdio se apresentam, tipicamente, com dilatação e disfunção ventricular.

Cardiomiopatia dilatada primária

A CMD primária caracteriza-se por aumento da câmara ventricular e disfunção sistólica do ventrículo es-

querdo, evidenciados pelo ecocardiograma. Esta entidade clínica causa insuficiência cardíaca progressiva, arritmias, distúrbios de condução, fenômenos tromboembólicos e morte, que ocorre subitamente ou como conseqüência da falência ventricular. Estatísticas americanas estimam prevalência de 1:2.500 habitantes, constituindo a causa mais freqüente de transplante cardíaco e a terceira causa de insuficiência cardíaca. Indivíduos doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos podem ser identificados por ecocardiograma em estudo de familiares de pacientes que manifestam a doença.[3]

No Brasil, não existem estatísticas disponíveis que permitam concluir sobre a prevalência dessa doença em nosso meio. Markus et al.[4] encontraram o diagnóstico da CMD "idiopática" em 37% dos casos de uma série de 1.220 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e classe funcional IV (NYHA). Nessa série, no entanto, foram excluídos pacientes com indicação de cirurgia cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica, infarto agudo do miocárdio (IM) recente, angina instável, doença cerebrovascular ou periférica grave, diabete melito dependente de insulina, insuficiência renal ou hepática graves, neoplasias, infecção recente, úlcera péptica ativa e pacientes com função sistólica preservada.

Tipicamente, a doença é diagnosticada em indivíduos entre 18 e 50 anos de idade, mas pode ocorrer em crianças e idosos. É mais freqüente entre os homens (proporção 2,5:1) e entre negros, quando comparados com brancos (2,5:1), sem causa definida para essa característica epidemiológica.[5] Atualmente, registra-se que pelo menos 25% dos casos apresentam transmissão genética da doença, ao passo que os demais casos permanecem como ocorrências esporádicas.[6,7] No entanto, essa proporção ainda pode estar subestimada. Grünig et al.[8] analisaram uma casuística de 445 pacientes e observaram que até 35% dos casos poderiam ter a forma hereditária. Também não está descartada a hipótese de que qualquer paciente sem história familiar da doença apresente predisposição genética ou mutações gênicas que possam ser transmitidas aos descendentes.

Forma esporádica

A fisiopatologia da CMD primária ainda envolve a teoria proposta por Goodwin e Oakley,[9] publicada em 1972, segundo a qual múltiplos fatores contribuiriam para o desenvolvimento da doença. Esses fatores seriam genéticos, associados a alterações da resposta imunológica e fatores infecciosos, que agiriam de forma sinérgica, levando ao quadro clínico heterogêneo.

Embora os achados da literatura permaneçam controversos, acredita-se que 10% a 20% dos casos de CMD primária sejam causados por seqüela de infecção viral prévia, especialmente por vírus do grupo coxsackie B.[10] Segundo essa hipótese, haveria infecção viral que acometeria o miocárdio. Essa infecção provocaria reação antígeno-anticorpo e lesaria o miócito infectado, com conseqüente necrose celular, em um processo imunomediado.

Mecanismos de lesão celular direta induzida por infecção viral também foram propostos.[11] Um desses mecanismos seria a ação de proteases virais sobre proteínas estruturais dos miócitos, causando a quebra dessas proteínas e lesões irreversíveis na célula.[12] Também foi proposto que a presença de antígenos virais ou o efeito da quebra de proteínas celulares induzida por proteases virais ativaria a via celular de apoptose, com perda de miócitos.[13]

A teoria da auto-imunidade baseia-se na descrição de presença de anticorpos específicos para componentes do miocárdio em pacientes com CMD. Essas alterações imunológicas poderiam ser causadas por miocardite viral prévia.[14]

Um dos aspectos que desfavorecem a hipótese de seqüela de miocardite viral é a constatação de que apenas 15% dos pacientes com miocardite viral evoluem com a forma dilatada de cardiomiopatia. Além disso, amostras de miocárdio obtidas por biópsia do ventrículo direito apresentam evidências de inflamação em apenas 10% dos casos.[15]

A teoria genética da patogênese da CMD primária é mais importante na forma familiar da doença. No entanto, foram observadas alterações genéticas também em pacientes com a forma esporádica, envolvendo o gene da distrofina situado no cromossomo X.[16]

Forma genética/familiar

Acredita-se que 20% a 35% dos casos de cardiomiopatia dilatada apresentam caráter familiar,[8] com transmissão principalmente por herança de gene autossômico dominante. Pode haver formas menos comuns de transmissão, como a determinada por gene autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X,[17] as quais têm maior incidência na infância e adolescência.[18] As alterações genéticas mitocondriais são mais raras e predominam na CMD da infância. Até o momento, foram identificadas mutações em 15 genes diferentes, associadas com essa doença (tafazina, distrofina, actina cardíaca, desmina, δ-sarcoglican, laminina A/C, troponina T, β-miosina de cadeia pesada, α-tropomiosina, titina, metavinculina, proteína ligadora de miosina C, proteína LIM muscular, teletonina e fosfolamban).[19]

A CMD primária familiar com transmissão autossômica dominante pode apresentar-se na forma pura e na forma associada com doença do sistema de condução. Neste último caso, o óbito pode ocorrer já na terceira década de vida. A doença começa como um distúrbio discreto de condução e evolui para o bloqueio A-V total ao longo dos anos. Embora a dilatação ventricular possa se manifestar tardiamente, as alterações do sistema de condução dominam o quadro.

Quando a alteração genética está no cromossomo X, duas formas distintas da doença são descritas: a CMD ligada ao cromossomo X e a síndrome de Barth. A primeira ocorre em adolescentes e adultos jovens e pode ser suspeitada pela presença de níveis elevados da isoforma muscular de creatina quinase, refletindo a doença esquelética associada.[20] A síndrome de Barth é uma doença rara, recessiva, que afeta somente meninos. A maioria das crianças apresenta sintomatologia precocemente na infância, com quadro de insuficiência cardíaca, miopatia esquelética e neutropenia, predispondo a infecções. Mais tarde, por volta dos três anos de idade, fica evidente um retardo pôndero-estatural. Depois dessa idade, a velocidade de crescimento pode ser normal.[21] Há evidências de que essas crianças apresentam também distúrbios cognitivos.[22] O ecocardiograma mostra dilatação e disfunção ventricular e fibroelastose endocárdica ou ventrículo esquerdo hipertrófico e dilatado. Pode haver insuficiência cardíaca progressiva ou morte súbita. Algumas crianças morrem por sepse, secundária à deficiência imunológica. No entanto, a sobrevida pode ser prolongada, apesar da dilatação ventricular.[18]

A distinção entre as formas familiar e esporádica da doença nem sempre é fácil. Foi sugerido que a análise ultra-estrutural do miocárdio poderia fornecer indicações sugestivas do padrão familiar, particularmente o formato bizarro das mitocôndrias. No entanto, esse não é um consenso entre os especialistas, havendo opiniões de que as duas formas, familiar e esporádica, são indistinguíveis do ponto de vista histopatológico.[23]

Foi observado que o crescimento progressivo da câmara ventricular nas CMD está associado ao aumento da atividade de metaloproteases miocárdicas. Essas enzimas, ao serem liberadas no interstício pelos fibroblastos, quebram proteínas do arcabouço de sustentação, notadamente o colágeno, permitindo o deslizamento de feixes musculares e a dilatação da câmara.[24]

Outro aspecto fisiopatológico relevante é a evidência de alterações estruturais e funcionais de arteríolas coronárias em pacientes com CMD primária que poderiam contribuir para a redução da reserva coronária e amplificar o dano miocárdico próprio da doença.[25,26]

História natural e prognóstico

A história natural e o prognóstico da CMD primária são diversos e dependentes do grau de disfunção ventricular e das manifestações clínicas, como fenômenos congestivos, tromboembólicos e arritmias, à semelhança das cardiomiopatias dilatadas de qualquer natureza.[27] Nos casos de pacientes com dilatação ventricular discreta e pouca sintomatologia, a evolução não está bem estabelecida, mas parece evoluir com disfunção sistólica progressiva. Na maioria dos pacientes, os sintomas de insuficiência cardíaca desenvolvem-se lentamente ao longo dos anos. Alguns pacientes, porém, podem ter início abrupto do quadro clínico, o qual freqüentemente é interpretado como miocardite.[17] Mesmo nesses casos, contudo, é difícil evidenciar as características inflamatórias típicas na análise histopatológica de amostras de miocárdio obtidas por biópsia. As arritmias são freqüentes e, quando associadas com fração de ejeção reduzida, aumentam o risco de morte súbita. Na forma familiar, a morte súbita pode ocorrer em qualquer idade, independentemente da função ventricular.[28]

Quando os sintomas tornam-se evidentes, a mortalidade em cinco anos pode variar de 25% a 50%, sem transplante cardíaco. Grimm et al.[29] relataram uma casuística de 124 pacientes com cardiomiopatia dilatada "idiopática", submetidos à biópsia subendocárdica do ventrículo direito e acompanhados por 51±22 meses. Foram analisadas algumas características histopatológicas da remodelação miocárdica, como quantidade de colágeno intersticial e diâmetro de miócitos. Não houve associação entre o padrão histopatológico do miocárdio e mortalidade ou taquicardia ventricular não sustentada.

Diagnóstico

Tipicamente, a avaliação clínica inicial do paciente não permite o diagnóstico de CMD primária. O clínico, ao suspeitar de insuficiência cardíaca, pela presença dos sintomas e sinais clássicos, deverá solicitar exames subsidiários adicionais que revelam a dilatação ventricular e descartar causas determináveis da doença. Os pacientes oligossintomáticos poderão ficar sem o diagnóstico, exceto em situações de avaliações laboratoriais efetuadas por motivo outro que não a própria disfunção ventricular.

A partir da suspeita clínica, deverão ser solicitados o eletrocardiograma (ECG), a radiografia de tórax e o ecocardiograma, conforme recomendação bem estabelecida.[30] O ECG poderá revelar distúrbios do ritmo e de condução. Extra-sístoles ventriculares e episódios de taquicardia ventricular não sustentada são fenômenos freqüentes,[31] e podem estar associados com mortalidade mais elevada.[31,32] A radiografia do tórax é útil para detectar o aumento da área cardíaca e sinais de congestão venosa pulmonar. A suspeita de CMD primária deve ser aventada e investigada em pacientes assintomáticos, do ponto de vista cardiorrespiratório, e que apresentem cardiomegalia inesperada no exame realizado por qualquer outro motivo.

A ecocardiografia Doppler é um exame particularmente útil e deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca,[30] ou naqueles em que se detecta cardiomegalia.[33,34] O exame permite avaliar o grau de dilatação das câmaras cardíacas e determinar índices de função ventricular (Figura 1, painéis A e B). Além disso, é possível verificar a presença de trombos intracavitários e de disfunção valvar

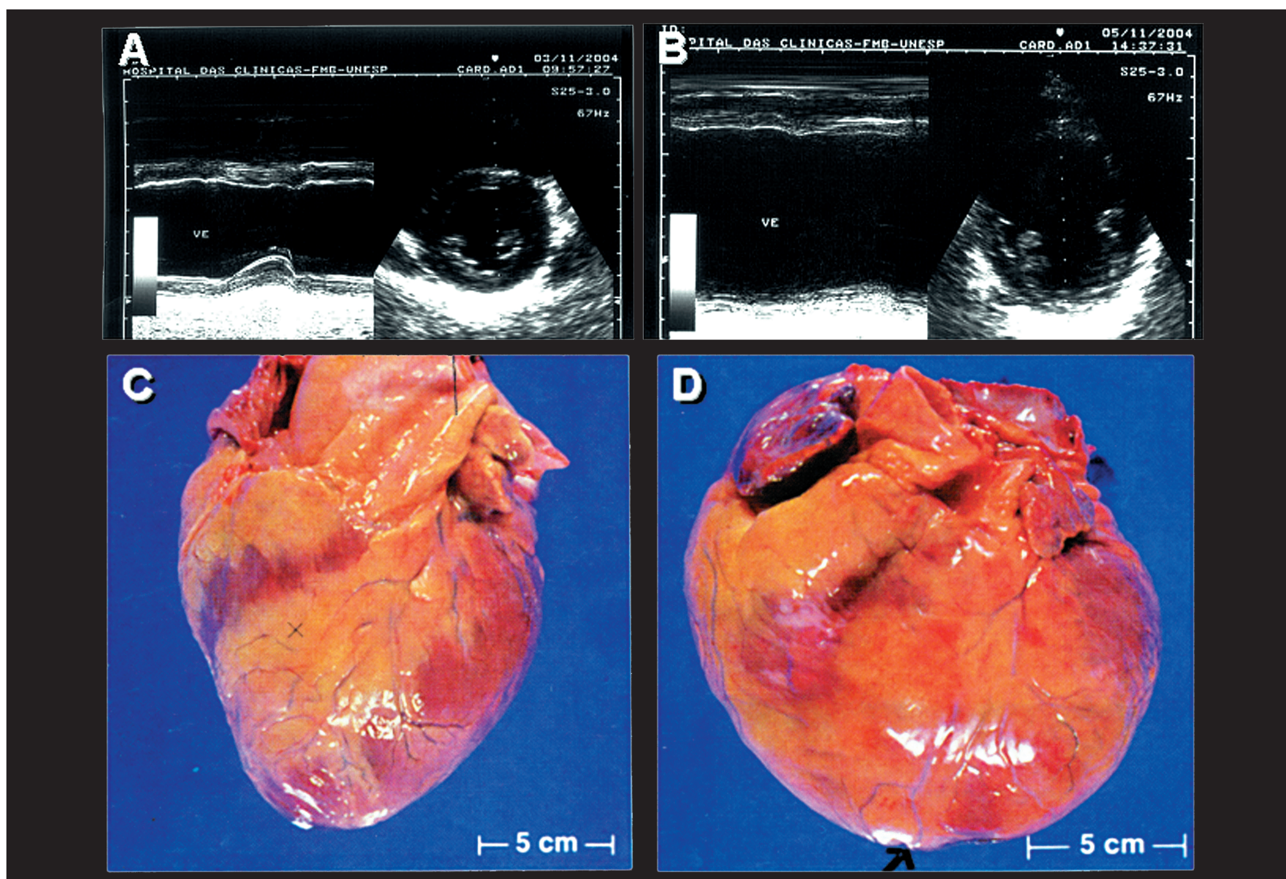


Figura 1. Registros ecocardiográficos e fotos macroscópicas de coração normal (painéis A e C) e de coração dilatado (painéis B e D).

secundária à dilatação. O ecocardiograma é fundamental para descartar outras causas de cardiomiopatia, como doenças valvares, pericardiopatias e isquemia miocárdica. Neste último caso, a associação do ecocardiograma com o estresse farmacológico pela dobutamina, permite investigar a etiologia isquêmica da disfunção sistólica.

Nos pacientes em que a CMD primária torna-se o diagnóstico mais provável, a detecção Doppler-ecocardiográfica de disfunção diastólica grave, com padrão de restrição ao enchimento ventricular, tem valor prognóstico e está associada com mortalidade três vezes maior, em relação aos pacientes sem esse sinal.[35] Cabe ressaltar a importância do rastreamento familiar desses pacientes, por meio do exame não-invasivo. No caso da detecção de cardiomegalia assintomática em algum indivíduo, são recomendados seguimento e avaliação periódica do paciente.[36,37]

O diagnóstico de CMD primária baseia-se nos seguintes critérios, propostos pelo Grupo Europeu de Pesquisa em Cardiomiopatia Dilatada Familiar:[17]

- fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 0,45 e/ou porcentagem de variação do diâmetro ventricular menor que 25%, obtidos por ecocardiografia, cintilografia ou angiografia;
- diâmetro diastólico ventricular maior que 117% do valor esperado para a idade e superfície corporal.

O diagnóstico seria excluído na presença de:[17]

- hipertensão arterial sistêmica;
- doença arterial coronária;
- história pregressa de abuso de álcool por mais de cinco anos e remissão da dilatação ventricular após seis meses de abstinência;
- taquiarritmias;
- doenças sistêmicas congênitas ou do pericárdio;
- *cor pulmonale*.

A suspeita clínica de origem familiar da doença seria fundamentada a partir dos seguintes critérios:[17]

- presença da doença em dois ou mais membros da mesma família;
- história de morte súbita bem documentada em parente de primeiro grau, com idade inferior a 35 anos.

Recentemente, Caforio et al.[38] avaliaram 592 parentes assintomáticos de 169 pacientes consecutivos com diagnóstico de CMD, utilizando eletrocardiogramas, ecocardiogramas e dosagens séricas de auto-anticorpos de antígenos cardíacos. Pela primeira vez, foi relatado que familiares assintomáticos com auto-anticorpos positivos apresentaram maior risco de desenvolver CMD em cinco anos do que os indivíduos auto-anticorpos negativos. Foi identificado, portanto, um novo instrumento de rastreamento não-invasivo e de baixo custo para a estratificação do risco de CMD em famílias com registro de casos.[38]

Tratamento

A indefinição da etiologia da CMD primária impossibilita o tratamento específico da doença. Dessa forma, o manejo apropriado desses pacientes inclui o tratamento da disfunção ventricular e da insuficiência cardíaca (ver Seção 9), bem como o tratamento das arritmias cardíacas (ver Seção 17).

Atividade física programada, dieta e tratamento farmacológico auxiliam no controle dos sintomas. Apesar da inexistência de ensaios clínicos especificamente relacionados à cardiomiopatia dilatada, as evidências científicas atuais indicam que, na presença de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca, a maior sobrevida está associada com o tratamento farmacológico com carvedilol,[39,40] metoprolol,[41,42] inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA),[43,44] associação hidralazina-nitratos[45] e antagonistas da aldosterona.[46]

Os ensaios clínicos CHARM-Alternative[47] e CHARM-Added[48] estudaram os efeitos do candersatan, um antagonista de receptores AT1, nos desfechos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção. Esses estudos apresentaram em suas casuísticas 20% e 25% dos casos, respectivamente, com CMD primária. Os resultados indicaram que o tratamento foi benéfico tanto em pacientes com intolerância aos IECA como nos já em tratamento com essa classe de drogas.

Os estudos MERIT-HF[41] e RESOLVD,[42] que avaliaram os efeitos do metoprolol, e o estudo COPERNICUS,[39] que avaliou os efeitos do carvedilol, apresentaram, aproximadamente, 35% de sua casuística composta por indivíduos com cardiomiopatia de etiologia não-isquêmica. Essa opção terapêutica parece ser valiosa para os pacientes com CMD, tornando-se consenso entre os especialistas. Recomenda-se a observação das contra-indicações ao seu uso e o tratamento prévio efetivo da congestão venosa.[49]

Alguns estudos não controlados sugeriram que pacientes com CMD e sinais de inflamação miocárdica no exame histopatológico apresentaram melhora da função ventricular após o tratamento com imunossupressores.[15] No entanto, um estudo multicêntrico que testou o efeito da ciclosporina e/ou azatioprina associada à prednisona, em pacientes com miocardite, não evidenciou benefícios de magnitude significativa na função do ventrículo esquerdo.[50] Este aspecto será melhor detalhado em capítulo específico desta seção (Capítulo 2).

Cardiomiopatia periparto

A cardiomiopatia periparto (CMPP) é uma CMD rara e potencialmente fatal, de causa desconhecida, que ocorre no período periparto em mulheres sem cardiopatia prévia.[51,52]

Em 1971, Demakis e Rahimtoola[52,53] definiram a CMPP com base em três critérios clínicos clássicos. Em 1999, Hibbard et al.[54,55] propuseram um critério adicional de evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda (Tabela I).

Há 20 anos a incidência da CMPP era descrita como sendo 1:4.000 a 1:15.000 gestações. O primeiro estudo populacional tratando do assunto concluiu que a incidência nos Estados Unidos foi de 1:3.189 recém-nascidos vivos. Relatos recentes sugerem incidência de 1:299 recém-nascidos vivos no Haiti e de 1:1.000 recém-nascidos vivos na África do Sul. Apesar de pouco freqüente, sua importância reside na alta taxa de mortalidade, que varia entre 18% e 56%.[52,56-58]

Os fatores de risco mais relacionados com a CMPP são: multiparidade, idade materna avançada (>30 anos), gemelaridade, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e raça negra.[52,56,58] Há um estudo[59] que também considera a obesidade e a cesárea prévia como fatores

Tabela I. Critérios para o diagnóstico da cardiomiopatia periparto

- Desenvolvimento de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou em cinco meses pós-parto
- Ausência de uma causa identificável da insuficiência cardíaca
- Ausência de doença cardíaca reconhecível anterior ao último mês de gestação
- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo demonstrada por critérios ecocardiográficos clássicos: fração de ejeção < 45% e fração de encurtamento < 30% ou dimensão diastólica final > 2,7 cm/m^2

predisponentes, e ainda outro,[55] a história de hipertensão crônica. No entanto, relatos americanos[60,61] e brasileiros[62,63] não indicaram associação marcada de idade, raça e multiparidade.

Fisiopatologia

As possíveis causas propostas para CMPP incluem miocardite, resposta imunológica anormal à gestação, resposta mal-adaptada aos estresses hemodinâmicos da gestação, citocinas ativadas por estresse e tocólise prolongada.[58] Há alguns relatos de CMPP familiar,[64-66] levantando a possibilidade de CMD primária familiar preexistente, revelada pela gestação.

Há mais evidências da miocardite como causa da CMPP do que de outras etiologias propostas. Em 1982, Melvin et al.[67] relataram pela primeira vez a miocardite através de biópsia endomiocárdica em três pacientes consecutivas com CMPP. Outros estudos descreveram a presença de miocardite entre 29% e 76% dos casos estudados.[61,62,68-70] Essa variabilidade pode dever-se a inúmeros fatores. Por exemplo, a maior incidência de miocardite na CMPP (76%) foi relatada por Midei et al.,[60] que descreveram as biópsias endomiocárdicas realizadas uma semana após o aparecimento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, sugerindo que o fenômeno inflamatório pode ser bastante precoce e transitório.

A resposta imunológica ausente durante a gestação poderia explicar a maior probabilidade de miocardite no contexto de uma infecção viral. Estudos em ratas grávidas mostraram aumento da suscetibilidade à miocardite viral por causa de coxsackievirus e echovirus.[71,72]

Outro mecanismo fisiopatológico seria a resposta imunológica anormal à gestação. Nesse período, pode haver quimerismo das células de linhagem hematopoiética de feto para a mãe.[73] Postula-se que células fetais podem escapar para a circulação materna sem desencadear processo de rejeição, por causa da baixa imunogenicidade do haplótipo paterno das células quiméricas ou do estado imunossupressor natural da mãe, ou de ambos fatores. Segundo essa hipótese, as células hematopoiéticas quiméricas se estabeleceriam no tecido cardíaco durante a gestação. Após esse período, haveria recuperação da competência imunológica, reconhecimento das células como estranhas e desencadeamento do processo patológico. A exposição à imunização prévia de gestações anteriores pode ter papel na indução da resposta inflamatória tecidual local. Citocinas (fator de necrose tumoral-α [TNF-α] e interleucina-6 [IL-6]) e moléculas sinalizadoras de apoptose seriam liberadas, levando à miotoxicidade e miocardite. A associação de CMPP com titulações elevadas de auto-anticorpos contra proteínas do tecido cardíaco (por exemplo, translocador de adenina-nucleotídeo, α-cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada) apóia a atividade imunológica anormal como possível mecanismo fisiopatológico da CMPP.[74]

O estresse hemodinâmico da gravidez também pode ter papel no desenvolvimento da doença. Durante a gestação, a pré-carga e o débito cardíaco aumentam e a pós-carga diminui.[75] Como conseqüência, o ventrículo esquerdo remodela-se, resultando em hipertrofia transitória, que pode se associar à diminuição reversível da função sistólica do ventrículo esquerdo, até a fase inicial pós-parto.[76] Assim, é possível que a CMPP se deva, em parte, à redução fisiológica mais acentuada da função sistólica, embora sem evidências mais consistentes que apóiem essa hipótese.[77]

Pode haver, ainda, influência de outros fatores, como tocólise prolongada,[58,59] elevação de citocinas pró-inflamatórias ativadas pelo estresse,[78,79] anormalidades hormonais com efeitos no miocárdio[80] e deficiência de selênio,[81] que torna o coração mais suscetível a lesão por infecções virais, hipertensão ou hipocalcemia.

Quadro clínico

A apresentação clínica de pacientes com CMPP é similar à de outros pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.[52,57,79] São manifestados sintomas como dispnéia de esforço, dispnéia paroxística noturna, tosse, ortopnéia, dor torácica, dor abdominal, fadiga, palpitações e anorexia. A pressão arterial pode ser normal ou elevada, há sinais de congestão venosa pulmonar e sistêmica. Não raro, ocorrem arritmias e fenômenos tromboembólicos.

Diagnóstico

A suspeita clínica deve ser aventada diante de paciente com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva, considerados os critérios diagnósticos descritos anteriormente.

O ECG pode evidenciar ritmo sinusal normal ou taquicárdico, arritmias atriais ou ventriculares, sobrecarga de câmaras cardíacas, notadamente do ventrículo esquerdo, zonas inativas e alterações inespecíficas de ST-T. A radiografia de tórax revela cardiomegalia e congestão pulmonar de graus variados.[79,82]

O ecocardiograma é considerado exame fundamental para o diagnóstico e estratificação de risco da CMPP. O exame, em geral, mostra dilatação ventricular esquerda, diminuição da fração de ejeção e de encurtamento do ventrículo esquerdo. Pode haver trombos intracavitários, insuficiência das valvas atrioventriculares secundária à dilatação do anel e derrame pericárdico. Ecocardiogramas seriados poderão sugerir a evolução favorável ou não, orientando para a terapêutica mais adequada.[82]

A cintilografia miocárdica com gálio-67 oferece sensibilidade de 90% para o diagnóstico de miocardite. O citrato de gálio-67 é administrado por via endovenosa e as imagens de captação são obtidas após 48 horas. É um

método que não requer hospitalização, com a vantagem de identificar, de forma global, possíveis alterações inflamatórias no miocárdio. O exame é indicado nos casos em que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo está acentuadamente reduzida, contra-indicando a realização da biópsia, e nas pacientes com tratamento imunossupressor, após o diagnóstico histopatológico de miocardite, evitando-se biópsias de repetição.[82-84]

Os resultados do Myocarditis Treatment Trial[50,85] sugerem que a biópsia endomiocárdica deva ser reservada para as pacientes que poderiam ser beneficiadas por terapêutica imunossupressora, diante de deterioração rápida da função miocárdica e prognóstico reservado.

Os diagnósticos diferenciais incluem: infarto do miocárdio, sepse, pré-eclâmpsia grave, embolia de líquido amniótico e embolia pulmonar.[86]

Tratamento

A terapia da CMPP assemelha-se à de outras CMD não-isquêmicas, exceto pelos cuidados adicionais relacionados com a ação das drogas sobre o feto e com a redução abrupta da pressão arterial.[57,79] Portanto, no período pós-parto devem ser observadas as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca de outra natureza.

Os IECA aumentam a sobrevida das pacientes não-grávidas, mas são contra-indicados durante a gestação, pelo risco de teratogenicidade, insuficiência renal, anúrica neonatal, ossificação craniana diminuída, disgenesia tubular renal e óbito neonatal.[87] A hidralazina é o agente de escolha no período pré-parto, em adição de nitratos ou amlodipina. Esta última foi associada à melhor sobrevida em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica,[88] podendo ter um papel potencial no manejo da CMPP. Os sintomas podem ser aliviados com o uso de digoxina e diuréticos. Os bloqueadores adrenérgicos, como o carvedilol, reduzem a mortalidade na CMD.[89] Esses agentes não são contra-indicados na gravidez, mas não há dados avaliando o seu uso na CMPP. A amiodarona deve ser evitada pelo risco de hipotireoidismo fetal e parto prematuro.[90]

Pacientes com função cardíaca muito deprimida (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%) têm risco de tromboembolismo e a anticoagulação está indicada,[58] sendo a heparina não-fracionada ou a heparina de baixo peso molecular o medicamento de escolha durante a gestação, por não atravessar a barreira placentária e não causar malformações no recém-nascido. A varfarina é segura no período pós-parto.[91]

Pode-se considerar terapia imunossupressora (prednisona e azatioprina) em pacientes com miocardite documentada por biópsia endomiocárdica, quando não há melhora espontânea após duas semanas de terapia convencional para insuficiência cardíaca.[82]

As pacientes que não respondem à abordagem terapêutica máxima podem ser candidatas ao transplante cardíaco. Dez pacientes com CMPP, submetidas a transplante cardíaco, apresentaram sobrevida comparável à de mulheres pareadas por idade e submetidas a transplante cardíaco por outras causas, mas revelaram taxa maior de rejeição precoce, documentada por biópsia, necessitando de terapia citolítica mais agressiva.[92]

A despeito do tratamento com enalapril, carvedilol, digoxina, diurético, os resultados clínicos de pacientes com CMPP permanecem desfavoráveis, com taxa de mortalidade de 28%, após seis meses de tratamento.[93]

Os resultados de estudo não-randomizado sugeriram que o tratamento com pentoxifilina melhora a classe funcional, reduz os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e reduz a concentração de TNF-α dos pacientes com CMPP; [94] esses resultados devem ser reavaliados em estudo randomizado.

História natural e prognóstico

Estudos[51,52,95] sobre a história natural da CMPP estimam que pouco mais da metade das pacientes apresenta regressão da disfunção ventricular, ao passo que cerca de 25% evoluem para óbito em três meses por insuficiência cardíaca refratária, arritmias ou tromboembolismo; [96] as demais desenvolvem CMD.

As pacientes com CMPP que apresentarem melhora clínica e normalização do tamanho e da função do ventrículo esquerdo, em até seis meses do puerpério, têm prognóstico favorável. Ao contrário, pacientes que mantêm disfunção persistente do ventrículo esquerdo apresentam taxa de mortalidade cardíaca de 85% em cinco anos.[52,58,86]

O pior prognóstico está relacionado com o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, indicando maior comprometimento miocárdico, assim como o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca mais tardiamente, em torno de duas a quatro semanas do puerpério.[62] Em acompanhamento de 34 gestantes com diagnóstico de CMPP, Resende et al.[97] notaram que o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 70 mm foi o único fator de mau prognóstico com significância estatística.

O risco de gravidez subseqüente à CMPP ainda é tema controverso. A persistência da disfunção ventricular impõe elevado risco de complicações e morte materna; porém, a recuperação da função ventricular não assegura o bom prognóstico da futura gestação. Pode haver recorrência da doença, com rebaixamento da fração de ejeção e manifestação de insuficiência cardíaca no período periparto.[98]

Considera-se grupo favorável a uma nova gestação, após CMPP, as pacientes que, em seis meses após o último parto, estiverem em CF I/II (NYHA), apresentarem ritmo sinusal ao ECG, área cardíaca normal à radiografia de tórax, função ventricular esquerda normal ou próximo do normal ao ecocardiograma e idade < 35

anos. Uma nova gestação seria aconselhada somente às pacientes com essas características, pelo risco de recidiva. O intervalo gestacional ideal é de dois anos. Pacientes em CF II, que necessitam de tratamento farmacológico, têm contra-indicação relativa à nova gravidez.[99]

Nas pacientes com função ventricular esquerda marginal, pode-se avaliar a reserva miocárdica por meio do ecocardiograma de estresse com dobutamina antes de gravidez subseqüente, sob supervisão cuidadosa de cardiologista e obstetra.[99]

Apesar da mortalidade materna ainda elevada, os avanços das estratégias terapêuticas farmacológicas e os benefícios do transplante cardíaco têm melhorado significativamente a qualidade e expectativa de vida dessas pacientes.

Doença cardíaca do beribéri

Beribéri é a doença causada por deficiência de tiamina (vitamina B1) grave e persistente por, pelo menos, três meses. Essa vitamina hidrossolúvel é essencial para a formação do éster mais encontrado nos tecidos, a tiamina pirofosfato, que constitui um elemento essencial para o metabolismo dos carboidratos.

A condição favorável para o desenvolvimento da doença, em geral, associa a baixa ingestão da tiamina e a elevada concentração de carboidratos na dieta. Essa associação é comum no Oriente, onde o consumo de arroz branco, pobre em tiamina e rico em carboidratos, é componente fundamental da dieta milenar. No entanto, a doença foi praticamente erradicada nos países orientais em virtude do enriquecimento da farinha com vitamina B1. Outra condição que predispõe ao desenvolvimento do beribéri é o alcoolismo. O álcool é pobre em tiamina, ao mesmo tempo em que contém altas concentrações de carboidratos. Indivíduos que consomem altas doses de bebidas alcoólicas, em geral, alimentam-se mal e colocam-se na situação desfavorável de baixa oferta de tiamina e elevada necessidade da vitamina, para o metabolismo dos carboidratos.[100]

A deficiência de tiamina pode também ocorrer em pacientes tratados cronicamente com diuréticos de alça, especialmente idosos,[101,102] pacientes em tratamento dialítico ou com nutrição parenteral.

O beribéri pode manifestar-se nas formas seca ou úmida. No primeiro caso, predomina o quadro de neuropatia periférica e, no segundo, predomina o quadro de edema, vasodilatação e insuficiência cardíaca.

A doença cardíaca do beribéri é pouco freqüente e não existem informações precisas sobre sua incidência ou prevalência. Em casuística de 96 pacientes internados em hospital por cardiomiopatia alcoólica, Pinn e Bovet[103] relataram a ocorrência de doze casos de beribéri. Apresenta-se como uma CMD, classificada como de etiologia metabólica.[2] Quase sempre está associada ao etilismo crônico.[104]

A fisiopatologia do comprometimento cardiovascular envolve a vasodilatação periférica e a abertura de *shunts* arteriovenosos, com aumento do retorno venoso, desenvolvimento do estado hiperdinâmico e sobrecarga de volume para o coração.[105] Esse quadro hemodinâmico associa-se à redistribuição de fluxos, havendo aumento do fluxo sangüíneo muscular periférico e redução do fluxo cerebral e renal. Como conseqüência, há retenção de sódio e água, criando um círculo vicioso. Há hipertrofia excêntrica e dilatação de ambos os ventrículos e prejuízo da função miocárdica.

Sua apresentação clássica inclui sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, predominantemente direita, e débito cardíaco elevado. Os sinais clínicos mais freqüentes são extremidades quentes, edemas periféricos, taquicardia sinusal, pulsos amplos, presença de terceira bulha e sopro sistólico apical. No entanto, esse quadro mais característico pode evoluir com redução do débito cardíaco, vasoconstrição periférica e piora progressiva da insuficiência cardíaca.

Alguns pacientes podem apresentar a forma aguda do beribéri cardíaco, ou *shoshin* beribéri, da denominação japonesa (*sho*, como lesão aguda e *shin*, como coração). Essa forma rara e fulminante da deficiência da tiamina cursa, no período de horas, com hipotensão, baixo débito cardíaco, acidose metabólica, colapso circulatório grave e morte súbita.[106,107]

O diagnóstico clínico deve ser suspeitado no paciente de risco para a deficiência de tiamina e que se apresenta com insuficiência cardíaca de alto débito. O eletrocardiograma, tipicamente, evidencia taquicardia sinusal, complexos de baixa voltagem, alongamento do QTc e alterações inespecíficas da repolarização ventricular, principalmente em derivações direitas. A cardiomegalia é observada na radiografia do tórax, que pode ainda mostrar congestão pulmonar e derrame pleural. O ecocardiograma revela aumento das quatro câmaras cardíacas e do ventrículo esquerdo hipercinético. No entanto, pacientes com cardiomiopatia alcoólica subjacente podem ter redução da fração de ejeção.[100] O diagnóstico pode ser confirmado pela dosagem sérica de tiamina ou dosagem de tiamina pirofosfato no eritrócito por meio do HPLC (cromatografia de alta *performance*).[108]

O tratamento requer a suplementação da vitamina B1, a qual é seguida de melhora rápida do quadro clínico em 12 a 48 horas. Deve ser utilizada dose inicial de 100 mg, IV, seguida por dose de manutenção de 25 mg/d, VO, por 1-2 semanas. A resolução da vasodilatação acentuada pode impor um aumento da pós-carga suficiente para desencadear quadro de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, em alguns casos.[104] Até o momento, não está definido se, nesses pacientes, haveria depressão da contratilidade miocárdica, dependente de cardiomiopatia alcoólica (ver Capítulo 4 desta seção).

É preciso lembrar que pacientes em uso crônico de furosemida em altas doses podem apresentar deficiên-

cia não diagnosticada de tiamina, a qual poderia ser fator agravante da insuficiência cardíaca. Da Cunha et al.[101] relataram incidência de 33% de deficiência de tiamina, em pacientes com CMD "idiopática". Essa deficiência foi encontrada em 10% dos indivíduos controles normais. Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e tratados com doses altas de furosemida (≥ 80 mg/d), descreveu melhora da diurese e da fração de ejeção nos pacientes que receberam a suplementação de vitamina B1, para normalização desse micronutriente no sangue.[102] Outro estudo[109] mostrou redução significativa de tiamina, durante o período de hospitalização, em uma série de 149 pacientes com mais de 50 anos. Essa redução foi diretamente associada com a dose cumulativa de furosemida ajustada para o tempo de terapia. Esses resultados sugerem que outros ensaios clínicos deveriam ser desenvolvidos para esclarecer se esses pacientes se beneficiariam com a suplementação sistemática de tiamina.

Resumo

O capítulo trata de um conjunto de cardiomiopatias de etiologias não bem definidas e que se apresentam, clinicamente, na forma dilatada. São apresentadas a cardiomiopatia dilatada primária, a cardiomiopatia periparto e a doença cardíaca do beribéri. Essas doenças podem manifestar-se ainda na infância ou nas primeiras décadas de vida, inicialmente como dilatação assintomática do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos. Especial atenção deve ser dada à possibilidade da indução iatrogênica da deficiência da tiamina, em pacientes em uso crônico de furosemida. Portanto, o clínico deve procurar identificar grupos de risco para essas doenças, com o objetivo de propiciar o diagnóstico precoce e o tratamento mais adequado e, assim, modificar a história natural ou prevenir a morte súbita. Os critérios diagnósticos são detalhadamente apresentados, em cada caso. O tratamento somente é discutido quando pertinente, por causa das peculiaridades das doenças. Caso contrário, o leitor deverá buscar os capítulos específicos sobre tratamento da insuficiência cardíaca e das arritmias cardíacas.

Bibliografia

1. MacLellan WR, Lusis AJ. Dilated cardiomyopathy: learning to live with yourself. Nat Med 2003; 9:1455-6.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841-2.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from de Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113:1807-16.
4. Markus MSP, Freitas HFG, Chizzola PR, et al. Massa ventricular esquerda em portadores de insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2004; 83:227-31.
5. Gillium RF. Idiopathic cardiomyopathy in the United States. Am Heart J 1986; 111:752-5.
6. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1992; 326:77-82.
7. Keeling PJ, Gang Y, Smith G, et al. Familial dilated cardiomyopathy in United Kingdom. Br Heart J 1995; 73:417-21.
8. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1998; 31:186-94.
9. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. Br Heart J 1972; 34:545-52.
10. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviroses with human heart disease. Heart 1997; 78:539-43.
11. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovasc Res 2003; 60:5-10.
12. Badorff C, Lee SH, Lee GH, et al. Disruption of the dystrophin-glycoprotein complex in human enteroviral cardiomyopathy. Circulation 2000; 102:3889.
13. Carthy CM, Granville DJ, Watson KA, et al. Caspase activation and specific cleavage of substrates after coxsackievirus B3-induced cytopathic effect in HeLa cells. J Virol 1998; 72:7669-75.
14. Weremeichik H, Moraska A, Herzum M, et al. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies – mechanisms for autoimmunity and immunoregulation? Eur Heart J 1991; 12:154-7.
15. Cooper LT Jr, Gersh BJ. Viral infeccion, inflammation, and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: can the fire be extinguished? Am J Cardiol 2002; 90:751-4.
16. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, et al. Prevalence and characteristics of dystrofin defects in adult male patients with dilated cardiomyomathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1760-8.
17. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Eur Heart J 1999; 20:93-102.
18. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. Nature 2002; 415:227-33.
19. Kärkkäinen S, Heliö T, Miettinen R, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the laminin A/C gene is common in finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2004; 25:885-93.
20. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1987; 316:1186-91.
21. Ades LC, Gedeon AK, Wilson MJ, et al. Barth syndrome: clinical features and confirmation of gene localization to distal Xq28. Am J Med Genet 1993; 45:327-34.
22. Mazzocco MMM, Henry AE, Kelly RI. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. J Dev Behav Pediatr 2007; 28:22-30.
23. Michels VV, Tazelaar HD, Driscoll DJ, et al. Histopathology of familial versus nonfamilial dilated cardiomyopathy. Cardiovasc Path 1993; 2:219-23.
24. Reinhardt D, Sigusch HH, Hensse J, et al. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloprotease (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. Heart 2002; 88:525-30.

25. Sonnenblick EH, Fein F, Capasso JH, et al. Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. Am J Cardiol 1985; 55:179B-84B.
26. Suzuki H, Koba S, Katagiri T, et al. Ultrastructural changes of blood capillaries in patients with microvascular angina, hipertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Pathol 1995; 5:19-26.
27. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2022-7.
28. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. Physiol Rev 2002; 82:945-80.
29. Grimm W, Rudolph S, Christ M, et al. Prognostic significance of morphological biopsy analysis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2003; 146:372-6.
30. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002; 79(supl IV):1-30.
31. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984; 53:902-7.
32. Unverferth D, Magorien R, Moeschberger M, et al. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984; 54:147-52.
33. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. Arq Bras Cardiol 2004; 82(supl II):11-34.
34. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. Heart 2004; 90:707-12.
35. Faris R, Coats AJ, Henein MY. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. Am Heart J 2002; 144:343-50.
36. Crispell KA, Hanson EL, Coates K, et al. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1503-7.
37. Michels VV, Olson TM, Miller FA, et al. Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003; 91:2389-92.
38. Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. Circulation 2007; 115:76-83.
39. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344:1651-8.
40. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure. JAMA 2003; 289:712-8.
41. The MERIT-HF Investigators. The effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-FHF). Lancet 1999; 353:2001-7.
42. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. Circulation 2000; 101:378-84.
43. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316:1429-35.
44. The SOLVD Investigators: effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
45. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Group. J Card Fail 1999; 5:178-87.
46. The RALES Investigators: effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1996; 78:902-7.
47. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candersatan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative. Lancet 2003; 362:772-6.
48. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candersatan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362:767-71.
49. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 15:1341-62.
50. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunossupressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 1995; 333:269-75.
51. Veille JC. Peripartum Cardiomyopathies: a review. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:805-18.
52. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971; 44:1053-61.
53. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971; 44:964-8.
54. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. Obstet Gynecol 1999; 94:311-6.
55. Ford RF, Barton JR, O'Brien JM, et al. Demographics, management, and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1036-8.
56. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2006; 97:1765-8.
57. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368:687-93.
58. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola SH, et al. Peripartum Cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review. JAMA 2000; 283:1183-8.
59. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:182-8.
60. Midei MG, De Ment SH, Feldman AM, et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. Circulation 1990; 81:922-7.
61. O'Connell JB, Costanzo-Nordim MR, Subramanian R, et al. Peripartum cardiomyopathy: clinical hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. J Am Coll Cardiol 1986; 8:52-6.
62. Carvalho A, Brandão A, Martinez EE, et al. Prognosis in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 1989; 64:540-2.
63. Oliveira MT, Barreto ACP, Mady C, et al. Miocardiopatia periparto. Arq Bras Cardiol 1987; 48:375-7.
64. Pierce JA. Familial occurrence of postpartal heart failure. Arch Intern Med 1962; 111:163-6.
65. Massad LS, Reiss CK, Mutch DG, et al. Family peripartum cardiomyopathy after molar pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81:886-8.
66. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. Am Heart J 1995; 129:421-2.
67. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EG, et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. N Engl J Med 1982; 307:731-4.
68. Cenac A, Beaufils H, Soumana I, et al. Absence of humoral autoimmunity in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. Int J Cardiol 1990; 26:49-52.
69. Sanderson JE, Olsen EGJ, Gatei D. Peripartum heart disease: an endomyocardial biopsy study. Br Heart J 1986; 56:285-91.
70. Mady C, Barreto ACP, Bellotti G, et al. Biópsia endomiocárdica em pacientes portadoras de miocardiopatia periparto. Arq Bras Cardiol 1986; 47:403-5.

71. Farber PA, Glasgow LA. Viral myocarditis during pregnancy: encephalomyocarditis virus infection in mice. Am Heart J 1970; 80:96-102.
72. Lyden DC, Huber SA. Aggravation of coxsackievirus, group B, type 3 - induced myocarditis and increase in cellular immunity to myocyte antigens in pregnant Balb/c mice and animals treated with progesterone. Cell Immunol 1984; 87:462-72.
73. Nelson JL. Pregnancy, persistent microchimerism and autoimune disease. J Am Med Womens Assoc 1998; 53:31-2.
74. Ansari AA, Neckelmann N, Wang YC, et al. Immunologic dialogue between cardiac myocytes, endothelial cells, and mononuclear cells. Clin Immunol Immunopathol 1993; 68:208-14.
75. Geva T, Mauer MB, Striker L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. Am Heart J 1997; 133:53-9.
76. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. Circulation 1996; 94:667-72.
77. Julian DG, Szekelly P. Peripartum cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27:223-46.
78. Mann DL. Stress activated cytokines and the heart. Cytokine Growth Factor Rev 1996; 7:341-54.
79. Mehta NJ, Mehta RN, Khan IA. Peripartum cardiomyopathy: clinical and therapeutic aspects. Angiology 2001; 52:759-62.
80. Coulson CC, Thorp JMJr, Mayer DC, et al. Central hemodynamic effects of recombinant human relaxin in the isolated, perfused rat heart model. Obstet Gynecol 1996; 87:610-2.
81. Kothari SS. Aetiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy: prolactin-selenium interaction? Int J Cardiol 1977; 60:111-4.
82. Sardilli, MHMD. Cardiomiopatia periparto. In: Andrade J, Ávila WS. (Eds.) Doença cardiovascular, gravidez e planejamento familiar. São Paulo: Atheneu, 2003; 211-5.
83. Camargo PR, Mazziere R, Snitcowsky R, et al. Biópsia endomiocárdica e mapeamento miocárdico com gálio-67 no diagnóstico de miocardite ativa em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada. Arq Bras Cardiol 1990; 54:27-31.
84. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. Circulation 1984; 70:58-62.
85. Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. Circulation 1989; 79:971-9.
86. Ray P, Murphy GJ, Shutt LE. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. Br J Anaesth 2004; 93:428-39.
87. Mastrobattista JM. Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. Semin Perinatol 1997; 21:124-34.
88. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. J Am Coll Cardiol 1997; 30:35-41.
89. Pacher M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1349-55.
90. Page RL. Treatment of arrythmias during pregnancy. Am Heart J 1995; 130:871-6.
91. Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. J Pediatr 1975; 86:459-62.
92. Keogh A, Macdonald P, Spratt P, et al. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1994; 13:202-7.
93. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. J Am Coll Cardiol 2000; 35:701-5.
94. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2002; 4:305-9.
95. Souza JL, Carvalho FC, Nastari L, et al. Left ventricular function after new pregnancy in patients with peripartum cardiomyopathy. J Card Fail 2001; 7:30-5.
96. McMullan MR, Moore CK, O'Connell JB. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. Hosp Pract 1993; 28:89-104.
97. Resende MVC, Barreto ACP, Medeiros C, et al. A miocardiopatia periparto é uma doença benigna? Análise de possíveis fatores prognósticos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1992; 1:76-80.
98. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001; 344:1567-71.
99. Baughman KL. Risks of repeat pregnancy after peripartum cardiomyopathy: double jeopardy. J Card Fail 2001; 7:36-7.
100. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: hight-output failure; pulmonary edema. In: Braunwald E, Zypes DP, Libby P. (Eds.) Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia PA, WB Saunders Company, 2001; 549-53.
101. Da Cunha S, Albanesi Filho FM, Bastos VLFC, et al. Níveis de tiamina, selênio e cobre em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática em uso de diuréticos. Arq Bras Cardiol 2002; 79:454-9.
102. Shimon I, Shlomo A, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. Am J Med 1995; 98:485-90.
103. Pinn G, Bovet P. Alcohol-related cardiomyopathy in the Seychelles. Med J Aust 1991; 155:529-32.
104. Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC. Insuficiência cardíaca de alto débito. In: Porto CC. (Ed.) Doenças do coração: prevenção e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; 236-8.
105. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleish S, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. Am J Med 1991; 91:151-5.
106. Phua KH, Goh LG, Koh K, et al. Thiamine deficiency and sudden deaths: lessons from the past. Lancet 1990; 335:1471-2.
107. Pang JA, Yardumian A, Davies R, et al. Shoshin beriberi: an underdiagnosed condition? Intensive Care Med 1986; 12:380-2.
108. Warnock LG. The measurement of erythrocyte thiamine pyrophosphate by high performance liquid chromatography. Anal Biochem 1982; 126:394-7.
109. Suter PM, Haller J, Hany A, et al. Diuretic use: a risk for subclinical thiamine deficiency in elderly patients. J Nutr Health Aging 2000; 4:69-71.

Capítulo 2

Miocardites

Juliano Novaes Cardoso
Antonio Carlos Pereira Barretto

Pontos-chave

- A miocardite é a inflamação do miocárdio e pode comprometer o coração de maneira focal ou difusa.
- Os Coxsackie B é o tipo de vírus que mais freqüentemente está relacionado à inflamação do miocárdio na forma aguda.
- Estudos revelam que aproximadamente 10% dos casos de miocardiopatia dilatada são devidoss à miocardite.
- A biópsia do miocárdio é um procedimento seguro, entretanto apresenta sensibilidade muito variável para diagnosticar a doença.
- A cintilografia miocádica e, mais recentemente, a ressonância nuclear magnética apresentam boa sensibilidade e especificidade para avaliar a presença de inflamação no coração.
- O uso de corticóides e imunossupressores não é de consenso para todas as formas de miocardite viral.

Introdução

A miocardite é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença inflamatória do miocárdio com disfunção ventricular, caracterizada por processo inflamatório e lesão miocárdica na ausência de isquemia.[1] A etiologia mais freqüente é infecciosa, principalmente viral, mas também pode estar relacionada a uma reação de hipersensibilidade a irradiação, produtos químicos e/ou farmacológicos.[2]

A lesão do miocárdio de etiologia infecciosa é causada basicamente por três fatores: invasão do miocárdio, liberação de toxinas e formação de compostos imunológicos.[3] A doença pode ter apresentação aguda ou crônica e causar o comprometimento do miocárdio de maneira focal ou difusa. O quadro clínico da doença é muito variável e depende de sua intensidade, podendo cursar desde uma forma pouco sintomática até chegar ao choque cardiogênico ou morte súbita.

Devido à grande variedade de etiologias e ao quadro clínico heterogêneo, muitos casos não são diagnosticados, o que dificulta o conhecimento da real incidência da doença.[4] Estudos demonstram a miocardite como causa de 9,2% dos casos de miocardiopatia dilatada[5] e esteve presente dentre 8,6% a 12% dos adultos jovens que apresentaram morte cardíaca súbita.[5-6.] Entretanto, deve-se lembrar que essas taxas podem estar subestimadas devido à dificuldade para o estabelecimento do diagnóstico. Os estudos que avaliaram a biópsia endomiocárdica, tida como padrão de referência para o diagnóstico de miocardite, demonstraram sensibilidade muito variável, entre zero e 80%.[2] A evolução dos métodos para diagnóstico de miocardite, como cintilografia miocárdica, ressonância nuclear magnética e novas técnicas de pesquisa viral e de imuno-histoquímica, tem permitido melhor compreensão da doença e sensibilidade diagnóstica, além de conseguir identificar o fator etiológico causal em maior número de casos.

Etiologia

A miocardite infecciosa pode ser causada por vários agentes, como vírus, bactérias, espiroquetas, fungos, parasitas ou riquétsias. Os enterovírus, principalmente o Coxsackie B, um vírus de RNA , são os com mais freqüência referido como causa de miocardite aguda.[4] Em um estudo com 245 pacientes que apresentavam miocardiopatia dilatada sem etiologia definida, graças às novas técnicas de análise com PCR, foi identificada a presença de genoma viral em 67,4% dos casos, sendo os mais comuns: Parvovírus B19 (51,4%), herpes vírus humano 6 (21,6%), enterovírus (9,4%), Epstein-Barr

(2%), adenovírus (1,6%) e citomegalovírus (0,8%). Em 27,3% dos casos, foi observada uma infecção viral múltipla,[7] sugerindo que a persistência de diversas viroses possa fazer parte da patogenia da miocardiopatia dilatada mais freqüentemente do que se tem suspeitado.

Algumas regiões apresentam maior incidência de determinada etiologia, como a doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, na América do Sul, e das enteroviroses na América do Norte.[8] No Brasil, a doença de Chagas continua sendo a principal causa de miocardite, e, pela sua importância é discutida em capítulo a parte deste livro. Atualmente, observamos incidência elevada de inflamação do miocárdio em pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). Pacientes portadores do vírus HIV podem desenvolver um processo de miocardite causada pelo próprio vírus ou devido a infecções oportunistas. Herrskowitz et al. detectaram miocardite pela biópsia endomiocárdica em 52% dos pacientes que apresentavam SIDA em estágio avançado associada à discinesia do ventrículo esquerdo.[9] Em outro estudo, no qual foram avaliados pacientes que morreram infectados pelo vírus do HIV, a histopatologia revelou a presença de critérios para miocardite em 67% dos casos.[10] Na Tabela I estão relacionados os agentes etiológicos que podem causar miocardite infecciosa.[11]

Patogênese

A miocardite deve ser entendida como uma doença que representa uma delicada interação entre o agente agressor (mais freqüentemente o vírus) e o hospedeiro, na dependência da habilidade do agente agressor em proliferar ou persistir na célula do hospedeiro e do sistema imune em combater o agente agressor para eliminá-lo (Figura 1). A doença tem início pela introdução do agente agressor que invade o hospedeiro susceptível atingindo o miocárdio por via hematogênica ou linfática. Por outro lado, o agente estimula o sistema imune, que produz anticorpos.

Há duas hipóteses para explicar como a infecção viral agride o miocárdio: a auto-imunidade e o mimetismo antigênico. Pela hipótese da auto-imunidade, a infecção viral produz lesão focal do miocárdio com li-

Tabela I. Etiologias infecciosas de miocardite

Vírus	Bactérias	Fungos	Riquétsias
Adenovírus	Brucelose	*Actinomyces*	Febre das montanhas rochosas
Arbovírus (febre da dengue,	*Clostridium*	*Aspergillus*	Febre Q
febre amarela)	Difteria	*Blastomyces*	Tifo
Arenavírus (febre de Lassa)	*Francisella*	*Candida*	Tifo tropical
Citomegalovírus	Gonococo	*Coccidioides*	
Coxsackievírus	*Haemophilus*	*Cryptococcus*	
Ecovírus	*Legionella*	*Histoplasma*	
Hepatite B	Meningococo	*Nocardia*	
Herpes vírus	*Mycobacterium (tuberculosis, leprae)*	*Sporothrix*	
Raiva	*Mycoplasma*		
Vírus da caxumba	*Pneumococcus*		
Vírus da encefalomiocardite	*Psitacose*		
Vírus da influenza	*Salmonella*		
Vírus da poliomielite	*Staphylococcus*		
Vírus da rubéola	*Streptococcus*		
Vírus da vacina	*Tropheryna whippelii*		
Vírus da varicela	(doença de Whipple)		
Vírus da varíola			
Vírus do sarampo			
Vírus Epstein-Barr			
Vírus sincicial respiratório			
Vírus-1 da imunodeficiência humana			

Espiroquetas	Helmintos	Protozoários
Borrelia (doença de Lyme)	*Cysticercus*	Entamoeba
Leptospira	*Echinococcus*	*Leishmania*
Sífilis	*Shistosoma*	Toxoplasmose
	Toxocara	*Trypanosoma*
	Trichinella	

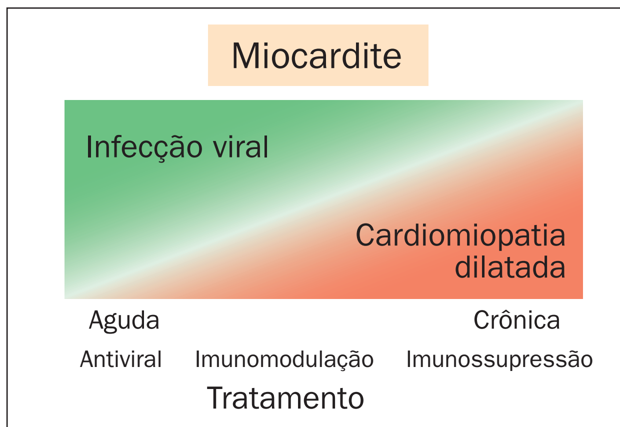


Figura 1. Esquema da patogênese das miocardites virais.

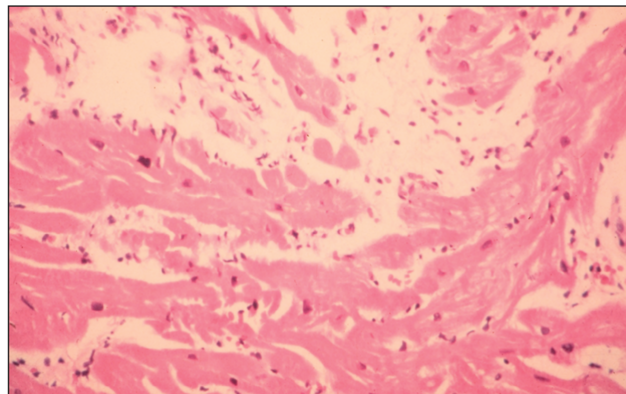


Figura 2. Biópsia miocárdica mostrando importante infiltrado miocárdico com linfócitos.

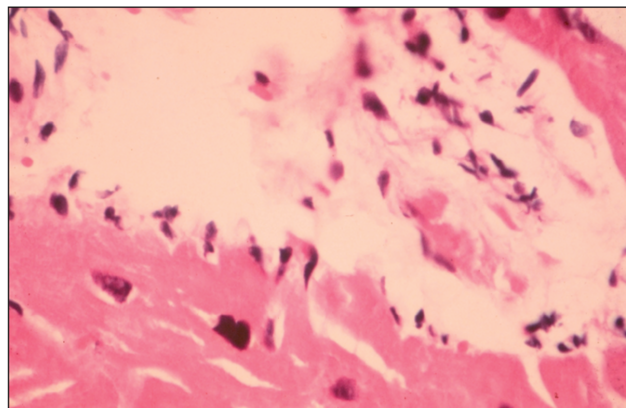


Figura 3. Grande aumento de fragmento de biópsia do miocárdio mostrando a agressão dos linfócitos ao miocárdio em caso de miocardite ativa.

beração de proteínas constituintes do miócito da matriz extracelular na circulação, esses anticorpos produzidos contra as proteínas liberadas seriam responsáveis pelo processo inflamatório crônico. A teoria do mimetismo antigênico estabelece que o agente viral seria portador de proteína idêntica à do cardiomiócito normal, assim a resposta imunológica àquela proteína causaria a lesão da célula miocárdica.

Na miocardite, primeiro ocorre a atuação do vírus em si, agredindo o miocárdio e desencadeando o processo inflamatório, e, em uma segunda fase, a resposta imunológica passa a ter um papel mais importante. Esta seqüência de eventos é importante para uma possível orientação terapêutica (Figura 1).

Classificação

Os Critérios de Dallas, publicados em 1986, estabeleceram uma classificação histopatológica para as miocardites.

Miocardite ativa é confirmada quando observamos um infiltrado inflamatório associado à presença de necrose ou degeneração dos miócitos adjacentes, enquanto miocardite limítrofe é diagnosticada quando ocorre a presença de infiltrado inflamatório esparso ou com ausência de degeneração miocítica associada.[1] A inflamação pode ser leve, moderada ou intensa e acometer o coração de forma focal ou difusa[11] (Figuras 2 e 3).

Entretanto, pode ser difícil caracterizar a miocardite usando os critérios de Dallas devido, basicamente, a dois fatores principais: o primeiro é relativo à variação que ocorre entre os observadores, e o segundo é devido ao erro amostral, ou seja, o fragmento coletado na biópsia pode não apresentar processo inflamatório apesar de a doença estar presente, o que ocorre, em geral, na miocardite focal. Um estudo demonstrou que ao utilizar apenas um fragmento de biópsia, em pacientes que morreram devido à miocardite, o processo inflamatório foi diagnosticado em cerca de 17% a 28% dos pacientes, segundo os critérios de Dallas. Entretanto, com o aumento do número de fragmentos retirados para cinco, a sensibilidade de diagnóstico para miocardite ativa ou limítrofe alcançou valores entre 75% e 80%.[12] Em outro estudo que avaliou pacientes com insuficiência cardíaca de início há menos de dois anos, apenas 10% dos pacientes apresentavam miocardite baseado nos Critérios de Dallas.[13] Os dados mostram que a biópsia endomiocárdica apresenta grande variabilidade de resultados, sendo que, em fases mais tardias, a sensibilidade pelos Critérios de Dallas pode ser ainda menor.

O infiltrado inflamatório, por sua vez, pode ser classificado em vários tipos: linfocitário, neutrofílico, eosinofílico, células gigantes, granulomatoso ou misto.[11]

A miocardite linfocítica é o tipo mais comum relacionado à etiologia viral, sendo com mais freqüência encontrada no sexo masculino, com uma proporção de 2:3; em geral, acomete pessoas com faixa etária entre 20 e 40 anos. Parece haver suscetibilidade maior relaciona-

da tanto à infecção, quanto à intensidade da doença em algumas pessoas específicas, o que pode ser explicado por fatores genéticos.[14]

Miocardite de células gigantes é uma doença rara, que acomete adultos jovens ou pacientes de meia idade e que pode estar associada com inúmeras doenças sistêmicas, entre elas: endocardite, sífilis, infecção fúngica, hanseníase, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, miosite, colite ulcerativa, doença de crohn, anemia perniciosa, arterite de Takayasu, tireoidite de Hashimoto, hepatite crônica, miastenia gravis e arterite de células gigantes.[15-18] A doença é caracterizada pela presença de células gigantes mononucleares no miocárdio e sua etiologia pode ter origem imunológica. A evolução da doença é rápida e fatal, sendo que o paciente pode apresentar arritmias, bloqueio avançado ou choque cardiogênico.[11] O envolvimento cardíaco em geral é mais difuso e na histopatologia encontramos as células multinucleares nas margens das áreas de necrose miocárdica com um infiltrado inflamatório.[19-20]

A miocardite eosinofílica deve-se a uma reação de hipersensibilidade ou a um fenômeno tóxico que pode estar relacionado a vários medicamentos. O exame histopatológico pode revelar um infiltrado perivascular com predomínio de eosinófilos, histiócitos e linfócitos, e, nos casos, mais intensos o infilrado pode ser difuso, com necrose miocárdica e envolvimento vascular.[21-22]

Quadro clínico

A miocardite é sempre lembrada como causa da cardiopatia quando um quadro de insuficiência cardíaca ou de arritmia surge de forma repentina em um paciente hígido e jovem. Esse quadro muitas vezes causa grande apreensão para o paciente e para o médico, pois torna inválido um indivíduo que até então era fisicamente ativo.

A manifestação da miocardite depende da intensidade e da extensão da doença, podendo variar de uma forma assintomática até um quadro de choque cardiogênico.[23] Apenas uma pequena minoria dos pacientes desenvolve doença cardíaca grave, que pode se manifestar por um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico ou arritmias cardíacas, como fibrilação ventricular, taquicardia ventricular e bloqueio atrioventricular total. A inflamação do miocárdio é a causa do distúrbio no sistema de condução cardíaco e apresenta intensidade variada, mas o BAVT, que em geral é transitório, pode ser a causa de morte súbita em certos casos.[24]

A maioria dos pacientes apresenta regressão completa do quadro e fica sem seqüelas; no entanto, um grupo pode evoluir com disfunção ventricular e desenvolver insuficiência cardíaca crônica.[23] Dos pacientes que apresentam miocardite confirmada, a lembrança de pródromos é muito variável, sendo que entre 10% e 80% relatam sintomas prévios de quadro viral, como febre, mialgia, prostração, sintomas respiratórios ou gastroenterite.[2,25] Entretanto, não é infreqüente que esses pródromos sejam valorizados apenas depois de anos, quando da identificação do quadro de insuficiência cardíaca. O paciente pode apresentar fadiga, dispnéia, palpitações e dor torácica, que pode significar a associação de pericardite concomitante.

O exame físico pode revelar taquicardia desproporcional ao quadro febril, primeira bulha cardíaca abafada, ritmo de galope protodiastólico e sopro cardíaco sistólico em região apical em alguns casos. Nos quadros mais intensos, pode-se encontrar sinais e sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca. Embolias pulmonares e sistêmicas também podem ocorrer na evolução da doença.[11]

Diagnóstico

Devido à grande variedade de causas etiológicas para miocardite, ainda não há um consenso de como realizar seu diagnóstico. O quadro clínico inicial associado aos exames não invasivos complementares pode ser sugestivo da doença, mas é a biópsia endomiocárdica que irá confirmar o diagnóstico.

O eletrocardiograma está quase sempre alterado na miocardite, sendo que, em alguns casos, pode simular a presença de isquemia miocárdica, evidenciando elevação do segmento ST em 54% dos pacientes, onda T invertida em 27%, onda Q em 18% a 27% e depressão do segmento ST em18% dos casos.[4,26] Também podemos encontrar extrassístoles atriais e ventriculares, fibrilação atrial ou ventricular, *torsade de pointes* e alteração de condução atrioventricular e intraventricular.[27-28]

Na avaliação ao radio-x de tórax, pode-se encontrar área cardíaca normal ou aumentada, causada pela dilatação do coração ou por derrame pericárdico, associado à congestão pulmonar nos casos mais intensos.[29]

O ecocardiograma pode revelar disfunção ventricular esquerda, difusa ou regional, diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e trombos intraventriculares.[30]

O aumento de enzimas cardíacas pode ocorrer em alguns casos. As enzimas CPK e CK-MB têm baixo valor preditivo, tendo pouca utilidade. A dosagem de troponina T ou I são melhores para avaliar o quadro clínico suspeito de miocardite. Estudos mostram que a troponina T com valor de corte acima de 0,1 ng/ml tem sensibilidade de 53% para detectar miocardite, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 56%. A troponina I apresenta sensibilidade e especificidade menores, respectivamente 34% e 89%.[30-31]

A cintilografia miocárdica é um método usado com freqüência para diagnosticar a inflamação do músculo cardíaco, podendo ser utilizada como radiotraçador o gálio-67 ou o indium-111. Camargo et al., em estudo em

que foi usado o gálio, evidenciaram uma sensibilidade de 87% e especificidade de 81% com este método. Na prática clínica, utiliza-se a cintilografia com gálio nos casos de suspeita da doença, antes de realizar a biopsia.[32]

A ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolíneo tem demonstrado resultados promissores na suspeita de miocardite aguda, pois revela dados importantes tanto de natureza anatômica quanto morfológica do coração e também pode fornecer informações precisas do tecido miocárdico (Figura 4). Estudos chegam a demonstrar sensibilidade de até 100% e especificidade entre 90% e 100%. Cobelli et al. demonstraram que a RNM conseguiu identificar áreas de inflamação do miocárdio em 70% dos pacientes com biópsia positiva em miocardite crônica, revelando a eficácia do método também nessa fase da doença.[33-34]

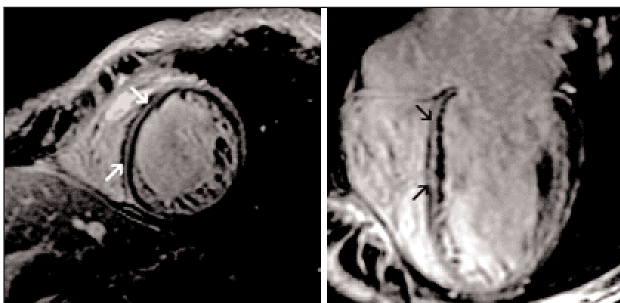


Figura 4. Imagens realizadas por seqüência de IR e realce tardio com gadolínio de um paciente com miocardite, demonstrando: a) No eixo curto, realce mesocárdico em toda parede septal (setas), e b) Corte quatro-câmaras mostrando extensão do mesmo realce do segmento basal até ápice (setas). Imagens cedidas por Luiz Flávio Galvão Gonçalves e Dr. José R. Parga Filho. Imagem de ressonância magnética de um caso de miocardite mostrando a extensão do processo.

Biópsia endomiocárdica

A biópsia do miocárdio vem sendo utilizada no diagnóstico de miocardite desde a década de 1960 e auxiliou na sua definição e na melhor compreensão da sua história natural. Os estudos vêm demonstrando que o procedimento é seguro quando realizado em centros experientes. Seu emprego foi bastante aumentado com o crescimento dos transplantes cardíacos, pois é o melhor método para a caracterização da rejeição cardíaca. A biópsia pode ser obtida dos ventrículos direito ou esquerdo ou ainda do septo atrial, sendo feita preferencialmente no ventrículo direito. Em um estudo com 2.747 procedimentos, as complicações foram raras, tendo ocorrido perfuração do ventrículo direito em 0,4% dos casos, sem eventos fatais. Maisch também teve um índice pequeno de complicações com a biópsia, sendo de 1,8% nas biopsias do ventrículo direito, 2,9% nas do ventrículo esquerdo, ocorrendo morte em apenas 0,0004% dos casos.[35] Um estudo *post mortem* demonstrou que seriam necessários mais de 17 fragmentos de biópsia para termos uma sensibilidade acima de 80% para o diagnóstico da miocardite. Como esse número de biópsias ser inviável na prática clínica, são retirados, de forma rotineira, de quatro a seis fragmentos de miocárdio para o diagnóstico, resultando em menor sensibilidade para o diagnóstico.[36] Devemos ressaltar, no entanto, que, apesar dessas limitações, o método ainda é considerado o padrão de referência para o diagnóstico de miocardite.

O consenso americano (American College of Cardiology/American Heart Association), que orienta o tratamento da insuficiência cardíaca, reserva a biópsia endomiocárdica como recomendação II B.[37] A biópsia acaba sendo indicada para pacientes que apresentam cardiomiopatia rapidamente progressiva, refratária ao tratamento habitual, cardiopatia de etiologia desconhecida associada com grande comprometimento do sistema de condução cardíaco ou arritmias graves, ou, ainda, para pacientes que apresentam doença sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, poliarterite nodosa, amiloidose, sarcoidose etc.) e evoluem com sintomas e sinais cardiológicos.[4]

Com o emprego da imuno-histoquímica, os linfócitos são melhor identificados e a atividade inflamatória é melhor avaliada, aumentando a freqüência de positividade da biópsia na identificação da miocardite ativa.

Na biópsia, também tem sido empregada a técnica de pesquisa do DNA dos vírus por meio da técnica do PCR, que permite identificar a presença do vírus no miocárdio, com implicações prognósticas e na orientação do tratamento.[39]

Tratamento

O tratamento consiste em suporte hemodinâmico, que varia conforme a gravidade da doença. Os pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca crônica com disfunção do ventrículo esquerdo devem receber tratamento específico para tal, como recomendam os consensos atuais, com inibidor de ECA, β-bloqueador e espironolactona. Há dados sugerindo que os pacientes com miocardite são mais propensos à intoxicação digitálica.

O uso de imunossupressores e corticóides é controverso, e os trabalhos mostram que não melhoram a mortalidade e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, não devendo ser utilizados como rotina para todos os casos de miocardite viral. Alguns tipos de miocardite, como a de células gigantes, são decorrentes da rejeição pós-transplante, e às relacionadas com doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e polimiosite, podem se beneficiar de imunossupressão. Imunoglobulinas, interferon α e β ainda não tiveram seus benefícios comprovados no tratamento das miocardites.

Reflexões sobre o diagnóstico e o tratamento da miocardite na Era da Medicina Baseada em Evidências

Uma discussão importante é quão fundamental é identificar, em uma cardiomiopatia dilatada, se o quadro é decorrente ou não de uma miocardite? Até que ponto este diagnóstico modifica a conduta e tem tratamento individualizado?

No momento, não há evidências de que identificar a miocardite modifique a conduta de forma substancial. Há uma proposta de que o tratamento possa ser orientado com base nos achados da biópsia (Figura 5). Conforme apresentado na patogênese da miocardite, em sua fase inicial, o vírus presente no miocárdio poderia ser o alvo do tratamento; entretanto, nessa pesquisa, é importante ressaltar que muitos vírus podem provocar a miocardite e que, na sua identificação, é necessário utilizar um marcador específico para cada vírus, de tal forma que a pesquisa pode ser parcial. A não-identificação de vírus só permite afirmar que não há presença dos vírus pesquisados, mas não afasta a possibilidade de que outros vírus possam estar presentes. De tal forma que a ausência de vírus não afasta por completo a possibilidade de que eles estejam presentes, e este fato pode ter um papel importante na orientação terapêutica, uma vez que, em sua presença, o emprego de imunossupressores poderá provocar aumento da sua replicação ao reduzir a imunidade dos pacientes.

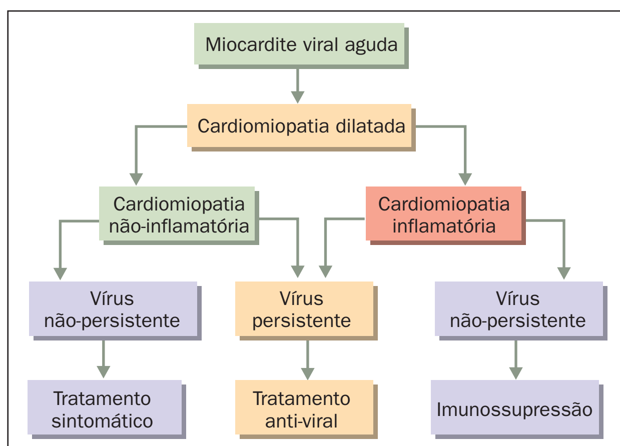


Figura 5. Proposta de tratamento para os casos de miocardite com base nos achados de biópsia.

Por outro lado, na presença genomas virais no miocárdio, não se sabe se este paciente fará parte do grupo que espontaneamente eliminará o vírus ou se o vírus persistirá. Em estudo em que a presença de genomas virais foi pesquisada no início do estudo e após seguimento, pôde-se observar nas re-biópsias o desaparecimento espontâneo dos genomas virais em 36,2% de todos os pacientes com infecção com um vírus.[38] Entretanto, esse estudo mostrou, pela primeira vez com base em achados de biópsia, que a persistência no miocárdio de genomas dos vírus em pacientes com disfunção sistólica do VE foi associada à piora progressiva da fração de ejeção, enquanto a eliminação espontânea do vírus foi associada à melhora significativa da função do VE.

Na segunda fase da doença, em que a imunidade tem um papel mais importante, o uso de imunossupressores e imunoglobulinas foi testado, e não tiveram sua eficácia totalmente comprovada, ao lado de não serem tratamentos sem risco.

Desta forma, como na maioria dos quadros, a certeza da miocardite não muda de forma substancial a conduta, embora a biópsia seja o padrão de referência para o diagnóstico, questiona-se se sua indicação é adequada. A biópsia é um procedimento de baixo risco, sendo raras as complicações, de forma que, pelo método em si, não haveria razão para a não realização; entretanto, por ser método invasivo, mesmo com baixo risco, e em decorrência da não-mudança da conduta, ela não agregaria grande vantagem.

Atualmente, é necessário considerar que, junto à avaliação microscópica do miocárdio, para identificar a inflamação e agressão à fibra miocárdica associada à análise da intensidade e extensão do processo, estão as técnicas imuno-histoquímicas, que agregam informações importantes sobre a etiologia e a fase da miocardite. Infelizmente, estas técnicas nem sempre estão disponíveis nos serviços que realizam biópsia.

Assim, com base nas evidências atuais, o tratamento dos pacientes com miocardite não deve diferir daqueles prescritos para os pacientes com IC crônica, uma vez que os inibidores da ECA, os β-bloqueadores e a espironolactona tem comprovada eficácia. Os novos tratamentos constituem opções experimentais de eficácia não comprovada e, portanto, sem indicação rotineira.

Resumo

A inflamação e lesão do músculo cardíaco, na ausência de isquemia, caracterizam a miocardite. A etiologia viral, principalmente o Coxsackie B, é a mais freqüentemente relacionada aos quadros agudos. Atualmente, devemos lembrar que os pacientes portadores do vírus HIV também podem apresentar com freqüência inflamação do miocárdio e a injúria que pode ocorrer de forma direta, ou devido a infecções oportunistas.

O quadro clínico depende do grau de comprometimento do coração e varia desde a forma assintomática até o choque cadiogênico. A inflamação do miocárdio pode ser evidenciada de forma indireta pela cintilografia miocardica com gálio-67 ou indium 111 e, mais recentemente, com o uso da ressonância nuclear magnética. A biópsia endomio-

cárdica é o padrão de referência para diagnosticar o processo inflamatório do miocárdio e os critérios de Dallas são utilizados para classificação histopatológica. A biópsia, apesar de ser um procedimento seguro, devido às dificuldades inerentes ao procedimento pode ser difícil caracterizar a doença. Novos exames utilizando técnicas de imunohistoquímica são importantes e ajudam a esclarecer a causa etiológica da doença. O tratamento na fase aguda é baseado no suporte hemodinâmico e, naqueles pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca crônica com disfunção de ventrículo esquerdo, devemos utilizar os medicamentos clássicos para o tratamento dessa síndrome, como inibidores da ECA, β-bloqueadores e espirononactona. O tratamento específico com imunossupressores e corticóides na miocardite viral ainda são controversos e não devem ser utilizados de forma rotineira.

Bibliografia

1. Aretz HT, Bilingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1986; 1:3-14.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. New England Journal of Medicine 2000; 1388-98.
3. Olinde KD, O´Connell JB. Inflamatory heart disease: Pathogenisis, clinical manifestations, and treatment of miocarditis. Annu Rev Med 1994; 45:481.
4. Magnani JW, Dec WG. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. Circulation 2006;113:876-90.
5. Felker GM, Hu W, Hare JM et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. Medicine (Baltimore), 1999; 78:270-83.
6. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust 2004; 180:110-2.
7. Kuhl U, Pauschinger Matthias, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. Circulation 2005; fev 22: 887-93.
8. Baughman KL, Wyne J. Myocarditis in Braunwald Heart disease - A textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. Elsevier Saunders, 1697-1713.
9. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. J Am Coll Cardiol1994;24:1025-32.
10. Hofman P, Drici MD, Gibelin P, et al. Prevalence of toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Br Heart J 1993;70:376-381.
11. Pisani B, Taylor D, Mason J. Inflammatory myocardial disease and cardiomyopathies. Am J Med 1997;102: 459-69.
12. Chow LH, Radio SL, Sears TD et al. Intensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 915.
13. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The New England Journal of Medicine 1995; 333(5): 269-75.
14. Herskowitz A, Campbell S, Deckers J et al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. Am J Cardiol 1993; 71: 982-6.
15. Kloin EJ. Pernicious anemia and giant cell myocarditis. Am J Med 1985; 78: 355-60.
16. Davidoff R, Palacios I, Southern J, et al. Giant cell versus lynphocytic myocarditis. Circulation 1991;83: 953-61.
17. Cooper LT, Berry GJ, Rizeq M, et al. Giant cell myocarditis. J Heart Lung Transplant. 1995; 14: 394-401.
18. Wilson MS, Barth RF, Baker PB, et al. Giant cell myocarditis. Am J Med 1985; 79:647-52.
19. Levy NT, Olson LJ, Weyand C, et al. Histologic and cytikine response to immunosuppression in giant-cell myocarditis. Ann Intern Med 1998; 128: 648.
20. Meyer T, Grumbach IM, Kreuzer H, et al. Giant cell rityocarditis due to coxsackie B2 virus infection. Cardiology 1997; 88:296.
21. Burke AP, Saenger J, Mullick F et al. Hypersensitivity myocarditis. Arch Pathol Lab Med 1991; 115:764-9.
22. Fenoglio JJ, MacAllister H, Mullick FG. Drug related myocarditis. Human Pathol 1981; 12:900-7.
23. Brown CA, O'Connell JB. Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Med 1995;99: 309-14.
24. Matsuura H, Palacios IF, Dec GW, et al. Intraventricular conduction abnormalitiesin patientswith clinically suspected myocarditisare associated with myocardial necrosis. Am Heart J 1994;127:1290.
25. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysisof the association of enteroviruses with human disease. Heart 1997;78:539-43.
26. Chida K, Ohkawa SI, Esaki Y. Clinicopathologic characteristics of elderly patients with persistent ST elevation and invertid T Waves: Evidence of incidious or healed Myocarditis? JACC 1995; 25(7): 1641-9.
27. Badorff C, Zeiher AM, Hohnloser SH. Torsade de pointes tachycardia as a rare manifestation of acute enteroviral myocarditis. Heart 2001; 86:489.
28. Theleman KP, Kuipper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis(predominately lymphocytic)causing sudden death without heart failure. Am J Cardiol 2001;88:1078.
29. Peters NS, Poole-Wilson PA. Myocarditis – continuing clinical and pathologic confusion. Am Heart J 1991;121:942.
30. Smith SC, Landenson JH, Mason JW et al. Elevatios of cardiac troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. Circulation 1997; 95:163-8.
31. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 997;30:1354-9.
32. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R, et al. Biópsia endomiocárdica e mapeamento miocárdico com gálio-67 no diagnóstico de miocardite ativa em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada. Arq Bras Cardiol 1990; 54:27-31.
33. Laissy JP, Messin B, Varenne O et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach base don various imaging sequences. Chest 2002; 122:1638.
34. Cobelli F, Pieroni M, Esposito A et al. Delayed gadolinium-enhance cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhytmias. JACC 2006; 47(8):1649-54.
35. Noutsias M, Pauschinger M, Schltheiss HP, et al. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. European Heart Journal Supplements 2002; 4(1): 154-62.
36. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD, et al. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocitic myocarditis: implications for role of sampling error. Mayo Clin Proc 1989; 64; 1235-45.
37. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2005;112:1825-52.
38. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is assocaitd with progressive cardiac dysfunction. Circulation 2005;112:1965-70.
39. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis. Basic and clinical aspects. Cardiology in Review 2007; 15: 170-7.

Capítulo 3

Cardiomiopatia da Doença de Chagas

Barbara Maria Ianni
Charles Mady

Pontos-chave

- A doença de Chagas vem ficando menos freqüente no Brasil e na América Latina desde os anos 1990, com a iniciativa de enfrentar seriamente o desafio para seu controle. No entanto, como caracteriza-se por sua longa evolução, ainda por muitos anos pacientes com doença de Chagas necessitarão de atendimento médico.
- A etiopatogenia do comprometimento miocárdico é multifatorial, envolvendo respostas autoimunes, fenômenos inflamatórios, presença do parasita e comprometimento da microcirculação e do sistema nervoso autônomo.
- A forma indeterminada da doença de Chagas é a mais freqüente, e os pacientes que manifestam essa forma crônica têm boa evolução se comparados a pessoas com reações sorológicas negativas.
- O comprometimento miocárdico grave, que leva à dilatação ventricular, limita de forma importante a sobrevida do paciente, mais intensamente que em comprometimentos miocárdicos de gravidade semelhante, porém de outras etiologias.
- O tratamento da insuficiência cardíaca decorrente do comprometimento ventricular segue as regras gerais de conduta em graus de acometimento semelhantes, apesar de estudos específicos ainda serem escassos na literatura e envolverem número limitado de pacientes.

Introdução

A doença de Chagas é causada por um protozoário, o *Trypanosoma cruzi,* e afeta, segundo dados de 1991 da Organização Mundial de Saúde, 16 a 18 milhões de pessoas nas Américas.[1] No Brasil, segundo esses mesmos dados, existiam cinco milhões de pessoas infectadas, em uma área de três milhões de quilômetros quadrados, desde o Maranhão até o Rio Grande do Sul.[2] Dados de 1995 limitam esse número a 1,91 milhão.[3] Apesar de ser uma doença descrita há cem anos, somente nos últimos anos os esforços para seu melhor controle foram intensificados tanto no Brasil como em outros países da América do Sul, por meio da chamada iniciativa do Cone Sul.[3] Mesmo assim, por ser acometimento de longa evolução, ainda por muitos anos pacientes com as várias formas da doença serão de responsabilidade do sistema de saúde.

Levantamentos em zona endêmica mostram que nem todos os infectados desenvolvem cardiomiopatia. Aproximadamente 25% a 35% da população com doença de Chagas tem comprometimento cardíaco, sendo a maioria pouco sintomática. Em apenas 10% dos casos há desenvolvimento de cardiomiopatia acentuada.[4,5]

A mortalidade pela doença de Chagas foi estimada, em 1990, em 3,9/100.000 habitantes no Brasil, existindo estatísticas ainda menos animadoras.[6,7] Dos casos que evoluem mal, 91% apresentam insuficiência cardíaca. No Estado de São Paulo, entre 1977 e 1986, uma média de 1.500 mortes anuais era registrada tendo a doença de Chagas como causa principal.

Além da mortalidade, deve-se levar em conta a perda de anos de vida laborativa do paciente infectado que evolui com cardiomiopatia grave, o que, em determinadas regiões do país, onde a doença acontece mais freqüentemente, tem grande impacto socioeconômico.[8]

Formas de transmissão

As formas de transmissão da doença são principalmente a vetorial, em 80% a 90% dos casos, e a transfusional, em 5% a 20%.

Formas mais raras de transmissão são a laboratorial, por manipulação inadequada de material contaminado; por transplante de órgãos infectados, principalmente rins e coração; e a oral, em relatos esparsos, por ingestão de alimentos contaminados.[9-11]

Na forma vetorial, o indivíduo é infectado pelo contato da pele ou mucosas com fezes ou urina de insetos hematófagos chamados de triatomídeos, infectados com o *Trypanosoma cruzi*. Os vetores mais importantes no Brasil são o *Triatoma infestans* e o *Panstrongylus megistus*.[12] Esses insetos são vulgarmente conhecidos como "barbeiros" ou "chupanças", sendo encontrados nas fendas de casas de barro que abrigam famílias de baixo poder aquisitivo, comuns na zona rural do Brasil. Os Estados mais afetados são Rio Grande do Sul, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Goiás e Bahia, além da região Norte, onde o *T. infestans* se instalou de forma mais intensa.[11,13,14]

A transmissão por transfusão de sangue infectado ocorre em 12% a 25% dos receptores suscetíveis, produzindo a forma aguda da doença em ambientes urbanos.[10,13,15] Felizmente, com um melhor controle do sangue doado, ela vem se tornando menos freqüente.[2,9,16,17] Além disso, nem sempre o diagnóstico é feito, já que a infecção é freqüentemente assintomática em indivíduos imunocompetentes.[6,18] Mesmo quando há sintomas, eles são tardios em relação à transfusão, quatro a cinco semanas depois.

A transmissão transplacentária da doença de Chagas, apesar de ser responsável por apenas 1% dos casos,[19] deve ser lembrada tanto em áreas endêmicas como em não-endêmicas. Algumas estatísticas chegam a elevar esse índice de transmissão a 8% em regiões onde a prevalência da doença é maior. Pode levar a abortamento, prematuridade, retardo de crescimento intra-uterino e mortalidade perinatal. O recém-nascido pode ser assintomático ou ter a doença aguda, inclusive com comprometimento do sistema nervoso central. Teoricamente, pode haver transmissão transplacentária do *Trypanosoma cruzi* sempre que houver parasitemia. Porém, gestantes com xenodiagnóstico positivo não necessariamente transmitem a doença ao feto. Portanto, além da parasitemia, outros fatores devem estar envolvidos, como diferença de cepas, estado imunológico da paciente e reativação da infecção durante a gravidez.[20]

As gestantes com doença de Chagas estão freqüentemente na forma indeterminada, mas já foi caracterizada a transmissão transplacentária em qualquer forma da doença.[19]

A transmissão do *Trypanosoma cruzi* pela amamentação ainda é discutível e rara, não servindo como argumento para desaconselhar esse ato.[21]

Etiopatogenia

O *Trypanosoma cruzi*, um parasita flagelado, para se multiplicar precisa penetrar nas células do hospedeiro, onde se transforma em amastigota, sua forma reprodutiva. A célula, uma vez repleta de parasitas, rompe-se e libera formas capazes de penetrar em outras células e novamente se reproduzir.[22]

Como em qualquer outra doença infecciosa, o contato do parasita com o hospedeiro gera fenômenos inflamatórios tanto locais, pela multiplicação do *Trypanosoma cruzi* e rotura da célula parasitada, com liberação de fatores inflamatórios e respostas complexas do sistema imunológico do hospedeiro, como difusos, que acontecem no miocárdico nas fases aguda e crônica da infecção.[22]

Várias teorias foram desenvolvidas a partir de achados em estudos da doença de Chagas para explicar as lesões teciduais.

A primeira delas, de 1916, é de Carlos Chagas, que descreveu a doença em tecidos de pacientes na forma crônica, mas sem conseguir demonstrá-lo em número elevado.[20] Esse ainda é o principal óbice para explicar o papel do parasita na evolução da doença. Apesar disso, estudos recentes demonstraram reativação da doença em pacientes submetidos a transplante cardíaco[23] ou que se tornaram imunodeprimidos por infecções associadas, como no caso do HIV, ou como conseqüência de imunossupressão para tratamento de outras doenças.[24,25] Com o uso de métodos sofisticados, foi comprovada a presença de parasitas ou de seus antígenos em tecido cardíaco, havendo relação com fenômenos inflamatórios locais.[26-31]

A teoria autonômica também é antiga e foi baseada na observação da diminuição de neurônios parassimpáticos do coração na infecção crônica.[32,33] Porém, as contagens neuronais nem sempre são uniformes nas várias publicações, além de não se ter conseguido comprovar a relação entre a contagem neuronal e a progressão da doença.[34] Apesar disso, há evidências atuais de comprometimento do sistema nervoso autônomo como um todo (simpático e parassimpático) na cardiomiopatia chagásica crônica, mas sua relação com a etiopatogênese da doença ainda é obscura.[35-43]

Um ponto que sempre intrigou os pesquisadores foi a falta de relação entre o intenso processo inflamatório e a pequena quantidade de parasitas encontrada, achado característico da forma crônica avançada. Surgiram então as teorias de auto-imunidade. Apesar de evidências anteriores, inclusive de fatores séricos de pacientes com doença de Chagas reconhecendo antígenos em não-infectados,[44-47] só recentemente foi demonstrado que uma proteína do *Trypanosoma cruzi*, chamada de B13, apresenta reação cruzada com a miosina cardíaca, sendo que linfócitos T provenientes de infiltrado inflamatório cardíaco são capazes de responder simultaneamente à miosina cardíaca e à proteína B13.[48] Também já foram demonstradas reações inflamatórias relacionadas à infecção, com a ativação de citocinas como o TNF-α e o interferon-γ.[49,50] Alguns trabalhos mostram, inclusive, que o polimorfismo do gene do TNF-α

está associado à diminuição de sobrevida em pacientes com comprometimento miocárdico severo.[51] Além disso, foi demonstrado que os níveis séricos de interlucina-6 e proteína C reativa estão relacionados à gravidade do comprometimento miocárdico.[52]

Existem também evidências de comprometimento da microcirculação coronária na fase crônica da doença, pelo achado de áreas de hipoperfusão em estudos de cintilografia e de achados anatomopatológicos de relação dessas áreas com focos de necrose miocitolítica, fibrose intersticial e hipertrofia de miócitos subjacentes.[37,53-63] Há também evidências iniciais de disfunção endotelial e de agregação plaquetária.

Sendo o *Trypanosoma cruzi* um parasita complexo em sua estrutura, muito provavelmente a interação entre esses diversos mecanismos deve ocorrer, não havendo um aspecto preponderante. Sobressaem o próprio parasita e as respostas imunológicas que ele provoca, havendo ainda dúvidas quanto às alterações do sistema nervoso autônomo e da microcirculação serem causa ou conseqüência do processo.

Formas clínicas

Fase aguda

A fase aguda da doença de Chagas estende-se por dois a quatro meses após a infecção e caracteriza-se pela demonstração do parasita no sangue pelo exame direto, já que nessa fase a parasitemia é alta. O período de incubação, após a inoculação do *Trypanosoma cruzi* é de quatro a dez dias.[64,65]

Na maioria das vezes, a fase aguda é assintomática ou oligossintomática, principalmente em adultos, não incomodando o paciente o suficiente para procurar o médico. Mesmo quando isso acontece, o diagnóstico nem sempre é feito, pela inespecificidade dos sintomas, principalmente quando não há evidência de porta de entrada característica.

Os sintomas acontecem principalmente entre o primeiro e o quinto anos de vida,[66-68] ou, segundo alguns autores, na segunda década de vida. A porta de entrada pode ser ocular, o chamado sinal de Romaña, ou cutânea, o chagoma de inoculação. O sinal de Romaña é caracterizado por edema bipalpebral unilateral, indolor, de aparecimento agudo, acompanhado de congestão conjuntival e aumento de gânglios-satélite.[68] O chagoma de inoculação é uma tumoração levemente saliente na pele de qualquer parte do corpo, principalmente naquelas que ficam descobertas durante o sono, de poucos centímetros de diâmetro, dura, indolor, quente e com edema ao redor, acompanhada de aumento de gânglios-satélite.[69,70]

Outros sintomas da fase aguda são mal-estar indefinido, cefaléia, astenia, febre, hepatoesplenomegalia e linfoadenomegalia generalizada.

Podem surgir também sintomas de comprometimento cardíaco ou do sistema nervoso central, configurando quadros mais graves e de prognóstico mais reservado, apesar de, nessa fase, o comprometimento cardíaco não ser tão freqüente. As manifestações cardíacas são de miocardite difusa e intensa, que na verdade é uma pancardite. Nem sempre há associação entre o quadro clínico e o anatomopatológico. Predomina a taquicardia, acompanhada ou não de febre, explicada por Köberle como destruição de neurônios parassimpáticos com predomínio simpático.[71] Sopros de insuficiência mitral ou tricúspide funcional podem ser auscultados.[72] A insuficiência cardíaca é clinicamente pouco freqüente e, quando presente, é global, com sinais e sintomas de congestão venosa pulmonar e sistêmica.[72-74]

O eletrocardiograma apresenta alterações com mais freqüência que o estudo radiológico do tórax, que nem sempre se altera. Alterações freqüentemente transitórias podem aparecer e são em especial a taquicardia sinusal, a diminuição da amplitude dos complexos QRS nas derivações periféricas, as alterações da repolarização ventricular e o bloqueio atrioventricular de primeiro grau.[75] São pouco freqüentes as arritmias ventriculares, mais freqüentes na fase crônica, o que pode ser atribuído à maior quantidade de fibrose nessa fase da doença. Distúrbios de condução, como o bloqueio completo do ramo direito do feixe de His, podem surgir.

Os achados laboratoriais são de doença infecciosa aguda, com positivação de provas de fase aguda, discreta leucocitose, com linfocitose, eosinofilia e neutropenia.[76] Anemia ferropriva e hipoalbuminemia podem ser evidenciadas na dependência do estado nutricional do paciente.

O exame direto do sangue periférico demonstra o parasita. Além disso, anticorpos IgM anti-*Trypanosoma cruzi* podem ser encontrados à imunofluorescência.

Ao contrário da fase crônica, cujo tratamento etiológico não é de consenso, na fase aguda deve sempre ser efetuado.

A evolução da fase aguda é, em 90% dos casos, para cura (espontânea ou com tratamento). Dez por cento evoluem para óbito (por insuficiência cardíaca ou meningoencefalite) ou para alterações cardíacas ou do aparelho digestivo.

O prognóstico depende da idade do paciente na época da fase aguda e do tipo e intensidade das manifestações. A infecção é mais grave nas crianças, com maior mortalidade na primeira infância, principalmente se insuficiência cardíaca se desenvolver.[75,77]

Fase crônica

Forma indeterminada

A forma indeterminada da doença de Chagas sempre foi assunto para longas discussões e preocupações

conceituais nos vários grupos que por ela se interessaram. As preocupações foram centralizadas fundamentalmente em aspectos anatômicos, funcionais e evolutivos, de história natural e terapêuticos, e algumas discordâncias surgiram em razão de resultados não-homogêneos obtidos em pesquisas realizadas em vários centros.

Desde os trabalhos iniciais de Carlos Chagas, a forma indeterminada já era conhecida.[78] Sendo a forma mais freqüente (aproximadamente 60% da população de pessoas infectadas), sempre despertou interesse na sua caracterização e evolução.

Um paciente apresenta forma indeterminada da doença de Chagas quando é assintomático, tem pelo menos duas reações sorológicas positivas para a doença e o eletrocardiograma de repouso, estudo radiológico do coração, esôfago e cólon estão normais.[79] Apesar de algumas opiniões contrárias, o conceito de forma indeterminada persiste e foi revalidado em 1984, pela sua praticidade em, apenas com duas palavras, identificar um grupo especial de indivíduos infectados em relação a diagnóstico e prognóstico.

O diagnóstico dessa forma da doença não é feito com freqüência, já que os pacientes só procuram atendimento médico quando têm conhecimento de que algum parente está infectado ou ao doar sangue, quando ficam cientes da positividade das reações sorológicas.

A investigação clínica de pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, utilizando métodos mais sofisticados do que apenas o eletrocardiograma e os estudos radiológicos, revela alterações freqüentemente leves na maioria desses pacientes. No vetocardiograma, 88% mostram alterações, muitas delas inespecíficas, e um terço delas é característica da fase crônica, como os distúrbios de condução e as áreas eletricamente inativas.[80] No teste ergométrico, aproximadamente 72% apresentam anormalidades, sejam arritmias ou dificuldade de elevação da freqüência cardíaca em relação à intensidade do exercício.[81] Na ecocardiografia são descritas alterações regionais, principalmente na ponta do ventrículo esquerdo, em 25% dos pacientes, com valores de função global normais.[82-84] Dados de função diastólica também mostram alterações.[85] Nos estudos com eletrocardiografia dinâmica, a freqüência de arritmias supraventriculares e ventriculares é variável, mas em torno de 60% dos pacientes há alterações mais ou menos complexas na dependência das amostras estudadas.[86-89] Os trabalhos com isótopos radioativos também mostram anormalidades, em geral bastante discretas. É o caso do gálio, alterado em 100% dos pacientes estudados, de forma leve.[90]

A captação de pirofosfato de tecnécio e a ventriculografia radioisotópica são anormais em 80% e 70% dos casos respectivamente, mostrando discreta hipocontratilidade apical.[89] Na ergoespirometria, o consumo máximo de oxigênio dos pacientes na forma indeterminada também mostrou-se comprometido em relação aos controles normais, novamente de forma leve.[91] Também os exames invasivos freqüentemente mostram alterações. No estudo hemodinâmico, discretas elevações de pressões intraventriculares foram demonstradas, além de discreta hipocontratilidade de ponta, porém sem haver comprometimento do débito cardíaco ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.[92-94] No estudo eletrofisiológico, aproximadamente metade dos pacientes mostrou acometimento do nó sinusal ou do nó atrioventricular, também de forma discreta.[95] Por último, na biópsia endomiocárdica, 60% dos pacientes estudados mostraram alterações leves, como degeneração de fibras, infiltrado inflamatório e edema intersticial.[96]

Após a descrição das diversas alterações que podem ser encontradas na forma indeterminada da doença de Chagas, seria possível supor que esses pacientes teriam um prognóstico reservado na evolução da doença, mas não é isso que se observa nos estudos de seguimento. Casuísticas com observações longas mostram que a sobrevida é igual à da população com reações sorológicas negativas.[97-100]

Em relação ao eletrocardiograma, os trabalhos de seguimento mostram que de 20% a 30% dos pacientes acompanhados por dez anos apresentam alterações, o que também não muda o prognóstico do paciente.[18,100-102] A evolução da forma indeterminada para outras formas crônicas acontece aproximadamente 2% a 3% ao ano, em especial entre dez e trinta anos após a fase aguda; portanto, em adultos jovens, e principalmente para formas clínicas leves.[102,103] Os determinantes dessa mudança ainda não estão bem estabelecidos, apesar de alguns fatores, como doenças associadas (diabete melito, hipertensão arterial sistêmica),[104] e características do parasita e resposta imunológica do hospedeiro poderem influir.[103,105-109]

Em relação à evolução ecocardiográfica, alguns autores observaram alterações das funções sistólica e diastólica durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada, enquanto outros observaram que, apesar do aparecimento de alterações eletrocardiográficas, não existiam alterações de função global de ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.[110-113] Portanto, não há evidências que impeçam o paciente na forma indeterminada de levar uma vida normal.

Forma crônica cardíaca

A doença de Chagas na sua forma crônica caracteriza-se pela diversidade. Há pacientes assintomáticos na forma indeterminada (tratada em tópico próprio), os assintomáticos com alterações eletrocardiográficas, e os sintomáticos com graus variados de disfunção ventricular. Existem também aqueles pacientes com distúrbios graves de condução atrioventricular e intraventricular, aqueles com fenômenos tromboembólicos e aqueles com arritmias ventriculares de graus variados, com as mais diversas combinações com disfunção miocárdica de qualquer intensidade.

O quadro clínico, da mesma forma, pode ser extremamente variável, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e/ou de baixo débito por bradi ou taquiarritmias, inclusive com síncope.[114] Quanto aos fenômenos tromboembólicos, os achados da necrópsia nem sempre têm expressão clínica.

Sabemos que, dos indivíduos infectados, 25% a 30% vão desenvolver algum grau de cardiomiopatia, e 10% do total desenvolvem cardiomiopatia grave.[18,98,101,107,114]

É importante, na forma crônica, uma avaliação mais detalhada, com exames subsidiários, mesmo que o paciente seja oligossintomático, para que o prognóstico seja mais bem avaliado. Nessa investigação são usados exames de rotina, como o eletrocardiograma e a radiografia de tórax, havendo, em casos selecionados, a necessidade do uso de exames mais sofisticados.

O eletrocardiograma pode mostrar alterações características da cardiomiopatia chagásica, mesmo antes das alterações radiológicas. São comuns o bloqueio completo de ramo direito (Figura 1) associado ou não ao bloqueio divisional ântero-superior e os distúrbios de condução atrioventricular em graus variáveis de intensidade. Áreas eletricamente inativas estão relacionadas a maior comprometimento da função ventricular, porém não há relação com a localização da alteração eletrocardiográfica e a presença de áreas dissinérgicas à ventriculografia. Arritmias ventriculares de qualquer grau podem estar presentes, principalmente quando há disfunção de ventrículo esquerdo. A associação de alterações eletrocardiográficas geralmente está relacionada a prognóstico pior. O mesmo acontece em relação à fibrilação atrial, freqüentemente encontrada quando há comprometimento ventricular grave.[115]

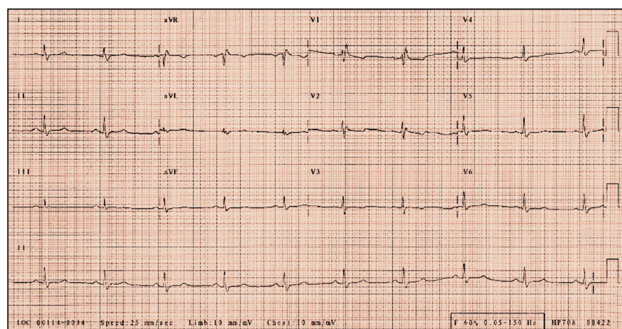


Figura 1. Eletrocardiograma mostrando bloqueio completo do ramo direito do feixe de His (Traçado cedido pelo Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

O estudo radiológico de tórax ajuda na caracterização da cardiomegalia que aparece nas fases mais avançadas da doença. O aumento da área cardíaca é global, e podem existir sinais de congestão pulmonar, que nem sempre é tão intensa quanto à que se esperaria pelo grau de cardiomegalia e sinais clínicos.[116]

O ecocardiograma pode evidenciar comprometimento segmentar, principalmente apical e póstero-lateral basal, e/ou global do ventrículo esquerdo, importante na determinação do prognóstico do paciente, mesmo naqueles pouco sintomáticos.[117] Alterações da função diastólica também são evidenciadas e precedem as alterações sistólicas.[118,119] Quando são usados métodos que produzem estresse ventricular, como o exame ecocardiográfico com dobutamina, surgem regiões de hipocontratilidade segmentar que não eram caracterizadas em repouso, além de comprometimento do cronotropismo.[120] A eletrocardiografia dinâmica ajuda na caracterização das bradiarritmias, dos bloqueios atrioventriculares avançados e das arritmias ventriculares, que são altamente prevalentes na cardiomiopatia chagásica crônica. A presença de taquicardia ventricular não sustentada no Holter de 24 horas está relacionada à diminuição da expectativa de vida, sendo pior quando se associa à disfunção ventricular. Nesses casos, justifica-se a indicação de estudos invasivos, como a ventriculografia com o uso de contraste, para melhor análise da contração segmentar, e do estudo eletrofisiológico, havendo relação significativa entre o local da anormalidade contrátil e a região de reentrada das taquicardias ventriculares sustentadas.[121-123]

O teste ergométrico é utilizado principalmente na avaliação dos pacientes com dor torácica. Porém, alguns outros achados, como déficit cronotrópico e arritmias ventriculares, podem ser evidenciados.

Estudos com isótopos radioativos também podem ser usados na avaliação do grau de comprometimento da cardiomiopatia chagásica. A perfusão pode estar comprometida de forma transitória ou persistente, mesmo sem alteração das artérias coronárias epicárdicas, provavelmente por acometimento de microcirculação.[124,125]

A eletrocardiografia de alta resolução teria, teoricamente, indicação de ser realizado no paciente com cardiomiopatia chagásica, pela elevada freqüência das arritmias ventriculares nesses pacientes. Porém, o uso dos mesmos critérios utilizados na interpretação de outras cardiomiopatias, principalmente isquêmicas, fica comprometido aqui, já que os distúrbios de condução são freqüentes. Em trabalhos com pacientes com doença de Chagas sem distúrbios de condução houve maior porcentagem de aparecimento de potenciais tardios naqueles com taquicardia ventricular sustentada.[126]

A ressonância magnética, apesar de ser um método de alto custo, pode também ser utilizada para caracterização da fibrose miocárdica, pela técnica de realce tardio, descrita inicialmente para insuficiência coronária por doença aterosclerótica. Em relação a

esse método, mesmo em pacientes acometidos pelas formas mais leves da doença a fibrose pode ser evidenciada de forma não-invasiva, com a ressonância nuclear magnética, sendo em maior quantidade em relação ao miocárdio normal e progressiva conforme a cardiopatia se acentua.[127] Ela também pode ser usada para caracterização e localização de processo inflamatório miocárdico.[128]

O estudo das biópsias endomiocárdicas de pacientes com cardiopatia chagásica em comparação com outros com comprometimento ventricular idiopático não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação à quantidade de fibrose endomiocárdica, também não havendo relação entre o grau de fibrose e o prognóstico em um grupo pequeno de pacientes.[129]

Todos os exames invasivos e não-invasivos visam ao melhor conhecimento da doença em relação ao seu prognóstico, principalmente para evitar a morte súbita, que pode acontecer independentemente de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.[29,96,130-136]

A morte súbita na cardiomiopatia chagásica é principalmente devida à taquicardia ventricular sustentada, às vezes polimórfica, que degenera para fibrilação ventricular.[136] Dentre os exames invasivos utilizados para sua caracterização pode-se destacar o estudo eletrofisiológico, com localização e posterior ablação de focos arritmogênicos, com resultados variáveis.[138-141]

Quanto às complicações tromboembólicas, principalmente para os pulmões, elas podem ser a primeira manifestação da doença.[142] Déficits regionais podem determinar tromboses, mesmo com função global preservada. São freqüentes em estudos com necrópsias, sendo subdiagnosticados clinicamente.[143] Pacientes com maior risco são aqueles com disfunção miocárdica grave, fibrilação atrial, lesão apical de ventrículo esquerdo, presença de trombos intracavitários e embolia prévia.[142-144]

O prognóstico da forma crônica da cardiomiopatia chagásica está relacionado ao grau de disfunção ventricular avaliado pela fração de ejeção de ventrículo esquerdo, e quanto menor a fração de ejeção, pior o prognóstico, como em comprometimentos miocárdicos de outra etiologia. Existe também relação do prognóstico com a classe funcional (quanto mais avançada, pior o prognóstico) e o consumo de oxigênio (quanto menor, mais limitada a sobrevida).[145] Além disso, a doença se mostra mais agressiva em homens, por razão ainda desconhecida.[146] Um *score* foi recentemente idealizado e validado para determinação do prognóstico, incluindo sexo (masculino), classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA), tamanho da área cardíaca no estudo radiológico de tórax, grau de disfunção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e diminuição da amplitude dos complexos QRS no eletrocardiograma convencional.[147,148]

Mesmo quando ainda não há disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em repouso, há evidências de comprometimento da capacidade funcional máxima[149] da função diastólica e do sistema nervoso autônomo.[37,150]

Aspectos anatomopatológicos

Fase aguda

Na fase aguda da doença de Chagas há infecção generalizada, com presença do parasita inclusive em locais onde ele não é comumente encontrado, como a tireóide. Existem formas amastigotas e infiltrado mononuclear em músculo liso, musculatura estriada esquelética e cardíaca e sistema nervoso.[22]

É uma forma de baixa mortalidade (inferior a 5%), apesar do extenso comprometimento. As causas mais freqüentes de óbito são a miocardite e a meningoencefalite.

A miocardite é intensa, mesmo nos pacientes com poucos sintomas. Nos que desenvolvem insuficiência cardíaca, é característica a dilatação ventricular. Microscopicamente, há intenso infiltrado mononuclear e edema entre as fibras, que podem apresentar graus variados de degeneração. A reação inflamatória estende-se ao endocárdio e ao pericárdio, atingindo também o sistema de condução e os gânglios parassimpáticos, que podem estar com menor número de neurônios.

Lesões de vasos de pequeno calibre, de causa ainda não determinada, também são observadas.[151] Alguns autores defendem a idéia de que essas lesões teriam relação com citocinas liberadas localmente.

Fase crônica

Forma indeterminada

O estudo anatomopatológico das lesões cardíacas na forma indeterminada da doença de Chagas limita-se ao uso da biópsia endomiocárdica e ao estudo de necrópsias de pacientes com reações sorológicas positivas, falecidos em acidentes ou por outras causas que não a doença. Principalmente nessa última circunstância, os dados são limitados, já que, por informação da família, os pacientes eram assintomáticos, mas não há dados disponíveis de exames complementares, como o eletrocardiograma, na maioria deles.

O que é observado nas necrópsias consiste em miocardite focal discreta e disseminada, além da diminuição do número de neurônios nos plexos nervosos parassimpáticos do coração, basicamente as mesmas alterações da forma crônica avançada, só que menos intensas.[29,71,152]

Estudos com biópsias endomiocárdicas mostram discretas alterações em 15% a 61% dos pacientes, estando o infiltrado inflamatório sempre presente, apesar de discreto. Nos estudos que demonstraram maior número de alterações, há degeneração de fibras miocárdicas, edema intersticial e fibrose.[153,154]

Forma crônica cardíaca

O comprometimento miocárdico na fase avançada da doença de Chagas se caracteriza por uma dilatação global do coração. Há áreas de afilamento da parede ventricular alternadas com áreas de hipertrofia (Figura 2). Microscopicamente, há infiltrado inflamatório mononuclear difuso e fibrose, com lesões em várias fases de evolução num mesmo coração (Figura 3). Em trabalhos com biópsia endomiocárdica foi evidenciado aumento do colágeno no tecido cardíaco, mais intenso de acordo com o maior comprometimento da função ventricular.[155-157] Estudos experimentais mostram que há deposição de colágeno tipos III e I, mas também estão aumentados o colágeno tipo IV e a fibronectina.[158]

Também à medida que progride o comprometimento, aumenta o grau de hipertrofia e fibrose, além de persistir o infiltrado inflamatório.[154,156,159]

As mesmas alterações encontradas no miocárdio, em relação ao infiltrado inflamatório e à fibrose, são encontradas no tecido excitocondutor, acrescidas, nessa localização, de lesões vasculares. Essas alterações têm localização preferencial, levando ao característico achado eletrocardiográfico de bloqueio do ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo do feixe de His.[22]

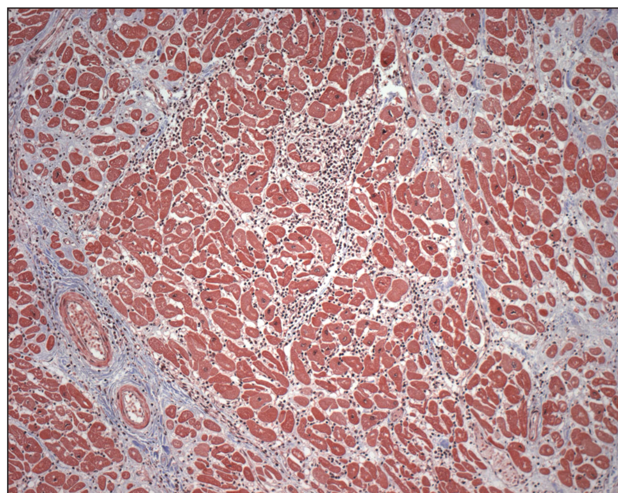


Figura 3. Miocardite crônica chagásica com infiltrado inflamatório mononuclear intersticial, por vezes agredindo fibras cardíacas, ausência de ninhos de *Trypanosoma cruzi* e fibrose entre as fibras miocárdicas (Imagem cedida pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

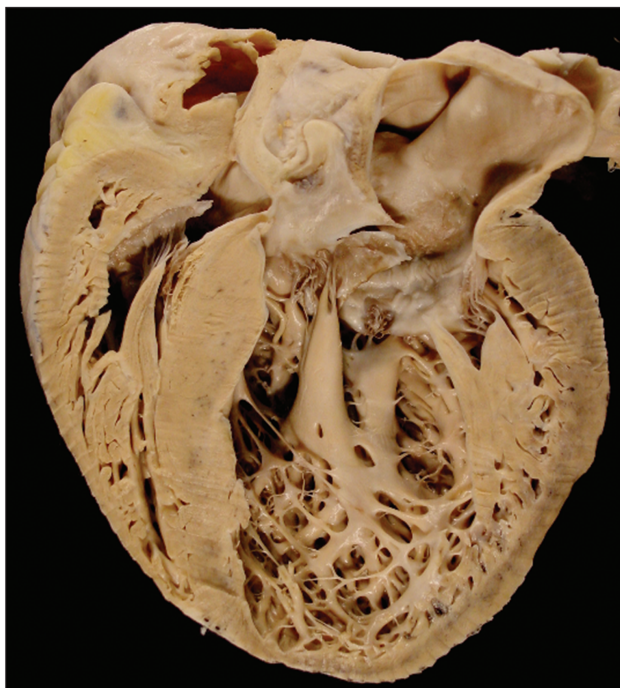


Figura 2. Corte sagital de coração de paciente que faleceu com insuficiência cardíaca, mostrando importante dilatação de câmaras cardíacas e afilamento de ponta do ventrículo esquerdo (Imagem cedida pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

No endocárdio são freqüentemente encontradas áreas de trombose mural, principalmente em átrio direito e ponta de ventrículo esquerdo. Esta última pode ou não estar relacionada ao aneurisma de ponta, freqüente no paciente com doença de Chagas, principalmente nas formas mais avançadas.[22]

Há descrições de alterações de pequenos vasos, que seriam responsáveis pelas lesões isquêmicas focais.[61]

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da doença de Chagas compreende a identificação do parasita por métodos parasitológicos e/ou detecção da resposta imunológica do hospedeiro por meio de métodos sorológicos.

Os métodos parasitológicos podem ser diretos ou indiretos. Os métodos diretos são usados principalmente na fase aguda da doença e têm resultado rápido. O parasita pode ser evidenciado pelo exame a fresco ou por métodos de concentração. Os métodos indiretos são mais demorados e são usados principalmente na fase crônica da doença. Compreendem o xenodiagnóstico, a hemocultura e a amplificação de ácidos nucléicos (técnica de reação polimerásica em cadeia ou, do inglês, PCR). No xenodiagnóstico, ninfas não-infectadas de triatomídeos alimentam-se de sangue do paciente, e, posteriormente, as fezes dessas ninfas são exa-

minadas para evidenciar a presença de *Trypanosoma cruzi*.[160] A positividade dos métodos parasitológicos indiretos é um óbice à sua utilização. O xenodiagnóstico, em exame único, tem positividade de 13% a 58,7%, e a hemocultura apresenta 22%[161] a 55%[162] de positividade em coleta única. Em relação ao PCR, a positividade pode chegar a 96,5%,[163] mas seu custo atual e a dificuldade técnica ainda não o fazem um exame de rotina. Além da positividade variável, o tempo de evolução da doença pode influir no resultado. Na fase aguda, nos primeiros cinco a dez dias a partir da contaminação, os exames parasitológicos são freqüentemente negativos, porque ainda não houve tempo para multiplicação significativa do parasita. Após trinta dias de início dos sintomas, ocorre também diminuição dos parasitas circulantes mesmo sem tratamento específico, dificultando sua detecção. Esses aspectos têm que ser levados em conta no diagnóstico, havendo, às vezes, necessidade de repetição de métodos em tempos diferentes para a caracterização do parasita.[164]

Em relação aos métodos sorológicos, seu uso é o ideal na fase crônica da doença de Chagas. São basicamente a hemaglutinação, a imunofluorescência e o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). A hemaglutinação consiste na incubação do soro do paciente com hemácias previamente sensibilizadas com antígeno de *Trypanosoma cruzi* e observação de aglutinação a olho nu. A imunofluorescência consiste na incubação de parasitas previamente fixados em lâminas, já em prévio contato com soro do paciente, com anticorpos anti-IgG humana conjugados com substâncias que emitem coloração verde à luz ultravioleta; a leitura é feita em microscópio de fluorescência. O ELISA é uma reação imunoenzimática semelhante à imunofluorescência, só que, em vez de se usar anticorpos anti-IgG humana conjugados com fluoresceína, usa-se uma enzima como a peroxidase, que acelera a transformação do cromógeno incolor em colorido; a leitura é feita em espectrofotômetro.[160]

Esses testes permitem o diagnóstico em mais de 95% dos infectados, desde que sejam utilizados reagentes de boa qualidade e técnicas adequadas.[160,163,165]

A reação de fixação de complemento ou Guerreiro-Machado,[166] o primeiro método sorológico para a caracterização da doença, atualmente não é de rotina, tendo sido substituída por testes mais simplificados na execução e padronização, como a hemaglutinação e a imunofluorescência.

Para evitar resultados falso-positivos ou falso-negativos, devem ser solicitados sempre dois testes sorológicos diferentes.[166] Pode ocorrer discordância entre eles, sendo um positivo e outro negativo, ou ser um dos dois duvidoso, o que pode ocorrer em até 5% dos soros.[166] Mesmo com a repetição dos exames, ainda assim pode haver soros duvidosos.

Resultados falso-positivos podem ocorrer tanto nos testes parasitológicos como nos sorológicos. Entre esses últimos, a ocorrência mais freqüente é com o calazar.[167-169] Também o fator reumatóide pode interferir na pesquisa de anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi* da classe IgM, resultando em falso-positivos na fase aguda.[170]

Apesar de exaustivamente procurada, não foi encontrada relação entre as formas clínicas da doença de Chagas e dados laboratoriais, como o grau de parasitemia e a concentração de anticorpos ou de outros marcadores sorológicos.[171-174]

Ocorrem oscilações de parasitemia em um mesmo paciente. Há também aqueles que têm persistentemente alta parasitemia, ao contrário de outros, persistentemente com baixa parasitemia.[164] Em relação aos títulos dos anticorpos, a regra é a estabilidade no decorrer do tempo.[175-178]

Atualmente, o uso da dosagem sérica do BNP (peptídeo natriurético B) ajuda na caracterização da disfunção ventricular.[179]

Tratamento

O tratamento específico da doença de Chagas ainda é motivo de discussão quanto à sua eficácia na fase crônica, já que os critérios de cura não estão completamente estabelecidos. Alguns autores baseiam-se apenas no xenodiagnóstico negativo pós-tratamento para considerar o paciente curado, apesar de outros serem de opinião de que seria importante a negativação das reações sorológicas, que, nesse caso, não seriam apenas memória imunológica.[180-192] Na fase aguda, contudo, o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível. Também já foi demonstrado o efeito do tratamento etiológico em crianças e adolescentes que, pela idade, teriam tido fase aguda em menor tempo.[193] Um trabalho recente demonstrou melhor evolução clínica com o tratamento específico; porém, houve falta de informações durante o seguimento de grande porcentagem de pacientes, além de não se tratar de estudo randomizado e duplo-cego.[194]

As diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento específico da fase aguda englobam a infecção natural pelo vetor, a pós-transfusional, a congênita, a por acidente de laboratório, por transplante de órgãos e reagudização pelo uso de agentes imunossupressores. A forma crônica recente, no caso de crianças, também teria indicação. A forma indeterminada e a cardíaca inicial só teriam indicação de tratamento etiológico em investigação clínica; o mesmo em relação à forma digestiva com coração normal ou levemente comprometido.[195]

O medicamento disponível é o benzonidazol, nas seguintes doses: adultos, 5 mg/kg/dia divididos de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas por sessenta dias; crianças, 5 a 10 mg/kg/dia divididos da mesma forma e com a mesma duração de tratamento. Efeitos colaterais podem acontecer, como dermatite, polineuropatia periférica e depressão da medula óssea. Não deve ser utilizado durante a gravidez.

Apesar de haver poucos trabalhos específicos de uso de medicamentos para tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com doença de Chagas, o tratamento convencional com digital, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina é utilizado. Faltam provas de que o tratamento reduz a mortalidade e mantém os favoráveis efeitos agudos a longo prazo.[196-198] O uso de outras drogas, como os β-bloqueadores e a espironolactona, ainda não está definido. No entanto, estudos iniciais com β-bloqueadores envolvendo número limitado de pacientes sugerem que o efeito dessas drogas seja favorável, principalmente em relação à qualidade de vida e aos sintomas, não havendo ainda dados para análise em relação à sobrevida.[199] Os resultados dos estudos experimentais com aldosterona também são animadores.[200]

O uso de amiodarona nos pacientes com doença de Chagas, disfunção grave de ventrículo esquerdo e arritmia ventricular complexa assintomática vem crescendo ultimamente, baseado em estudos multicêntricos, apesar do pequeno número de pacientes com doença de Chagas nesses estudos. É conduta, portanto, controversa.[201]

A conduta em relação à anticoagulação tem seguido aquela adotada para comprometimentos ventriculares de outra etiologia. Teriam indicação os pacientes com disfunção ventricular e com fibrilação atrial, tromboembolismo prévio e evidências ecocardiográficas de trombos intracavitários.[202] Porém, essas indicações freqüentemente sofrem a influência do próprio nível de compreensão do paciente, já que em geral são esquemas complexos, e de sua condição socioeconômica, que o impede de ter seguimento médico adequado.

Dentre os tratamentos cirúrgicos, têm destaque o uso de marca-passos, já consagrado nos casos de distúrbios avançados da condução atrioventricular, e o transplante cardíaco. Este último necessita de adaptações do esquema posológico imunossupressor para evitar a reativação da doença no pós-operatório, e pode ser encarado, hoje, como uma alternativa, sem levar em conta a etiologia infecciosa.[203-205]

Dados experimentais mostram que pode haver possibilidades para o uso de células-tronco nos pacientes com disfunção ventricular por doença de Chagas.[206] Os resultados iniciais no Brasil são favoráveis, apesar da sobrevida como um todo só poder ser analisada em estudos randomizados, com grande número de pacientes e grupo-controle.[207]

A ressincronização cardíaca mostra melhora discreta da função ventricular e melhora clínica evidente quando há dessincronização ventricular, sendo que os pacientes com cardiopatia chagásica apresentam a mesma resposta que aqueles com outra cardiopatia. O uso de desfibriladores implantáveis ainda não tem lugar definido na conduta terapêutica no que se refere à sobrevida e os dados publicados mostram pequeno intervalo para o primeiro choque do aparelho nos pacientes recuperados de morte súbita.[208]

Resumo

O maior e melhor conhecimento das várias características da cardiomiopatia chagásica torna possível a melhor abordagem do paciente, a correta orientação quanto à sua atividade laborativa e a freqüência de visitas de seguimento adequadas, evitando o excesso de exames em um paciente na forma indeterminada, por exemplo, ou eventuais restrições às suas atividades, e proporciona àquele paciente com qualquer grau de comprometimento ventricular o que existe de disponível para uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

Bibliografia

1. World Health Organization. Control of Chagas' disease. WHO Tech Rep Ser 1991; 811.
2. Dias JCP. Situación actual de la enfermedad de Chagas en las Américas. In Madoery R, Madoery C, Cámera ML (Org) Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Congresso Nacional de Medicina, 1993; 1-29.
3. Iniciativa del Cono Sur. VI Reunión de la Comisión Integubernamental para la eliminación del *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana transfusional. Oficina Sanitaria Panamericana OPS/HCP/HCT/97.91.
4. Dias JCP. Profilaxia e impacto médico-social da doença de Chagas na região mineira do polígono das secas. Rev Goiana Med 1982; 28:97-102.
5. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4:596-608.
6. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil. Relatório final. Fundação Nacional de Saúde/Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, 1996.
7. Bittencourt AL, Mota E, Ribeiro FR, et al. Incidence of congenital Chagas' disease in Bahia. J Trop Pediat 1985; 31:242-48.
8. Schofield CJ, Dias JCP. A cost-benefit analysis of Chagas' disease control. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86:285-95.
9. Schmunis GA. Tripanossomíase americana: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação. In: Dias JCP, Coura JR. (Eds). Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997; 11-28.
10. Dias JCP. Mecanismos de transmissão. In: Brener Z, Andrade ZA. (Eds). ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979; 292-94.
11. Dias JPC, Coura JR. Epidemiologia. In: Dias JPC, Coura JR. (Eds). Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997; 33-66.
12. Sherlok IA. Vetores. In Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. (Eds). ***Trypanosoma Cruzi*** e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 21-40.
13. Martins AV. Epidemiologia. In: Cançado JR. (Eds). Doença de Chagas. Belo Horizonte: Imprensa Oficial, 1968; 285-97.
14. Borges Pereira J, Coura JR. Diferenças regionais na doença de Chagas. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de duas áreas endêmicas do Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1983; 28:70-71.
15. Cerisola JA, Rabinovich A, Alvarez M, et al. Enfermedad de Chagas y transfusión de sangre. Bol Ofic Sanit Panam 1972; 63:203-21.
16. Wendel S. Doença de Chagas transfusional. In: Dias JCP, Coura JR. (Eds). Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997; 411-28.

17. Souza HM, Wanderley DMV, Brenner S, et al. Hemoterapia e doença de Chagas transfusional no Brasil. Bol Ofic Sanit Panam 1994; 16:406-18.
18. Laranja FS, Dias E, Nóbrega E, et al. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation 1956; 14:1035-60.
19. Freilig H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and aspects. Clin Infect Dis 1995; 21:551-5.
20. Menezes CAS, Bittencourt AL, Mota E, et al. Avaliação da parasitemia em mulheres portadoras de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* durante e após a gestação. Rev Soc Bras Med Trop 1992; 25:109-13.
21. Bittencourt AL, Sadigursky M, Silva A, et al. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feding. Mem Inst Oswaldo Cruz 1988; 83:37-39.
22. Andrade ZA. Patologia da doença de Chagas. In Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. (Eds). ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 201-30.
23. Bocchi EA. Análise dos resultados do transplante cardíaco para tratamento da miocardiopatia chagásica. São Paulo, 1993. Tese - Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.
24. Simões MV, Soares FA, Marin-Nato JA. Severe myocarditis and esophagitis during reversible long-standing Chagas' disease recrudescense in immunocompromised host. Int J Cardiol 1995; 49:271-73.
25. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, et al. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. Clin Infect Dis 1998; 26:177-79
26. Higuchi ML, Brito T, Reis MM, et al. Correlation between trypanosoma cruzi and myocardial inflammatory infiltrate in human chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol 1993; 2:101-06.
27. Higuchi ML, Gutierrez PS, Aiello VD, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: comparison with myocardial rejection process. Virchows Arch A 1993; 423:157-60.
28. Storino RA, Milei J. La biopsia endomiocardica en la miocardiopatia chagasica. Rev Federacion Arg Cardiologia 1993; 22:43-53.
29. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. Rev Soc Bras Med Trop 1975; 9:269-82.
30. Higuchi ML, Benvenuti LA, Reis M, et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. Cardiovascular Research 2003; 60:96-107.
31. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and Trypanosoma cruzi antigens. Ann Trop Med Parasitol 2000; 94:571-79.
32. Koberle F. Patogênese dos "megas". Rev Goiana Med 1956; 2:101-10.
33. Oliveira JSM. A natural model of intrinsec heart nervous system denervation. Chagas' cardiopathy. Am Heart J 1985; 110:1092-98.
34. Lopes ER, Tafuri WI. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. Rev Soc Bras Med Trop 1983; 16:206-12.
35. Lopes ER. Estudo comparativo dos gânglios sub-epicárdicos nas cardiopatias chagásicas crônica, reumática e hipertensiva. Uberaba, 1969. Tese - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro.
36. Giorgi MCP. Avaliação cintilográfica da inervação cardíaca simpática e da perfusão miocárdica na doença de Chagas. São Paulo, 1997. Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
37. Colombo FMC, B-Filho JAS, Lopes HF, et al. Impairment of cardiovascular control by mechanoreceptor reflexes in Chagas heart disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31:398C.
38. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazim-Filho A, et al. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. Int J Cardiol 1998; 65:261-69.
39. Marin-Neto JA, Gallo Jr L, Manço R, et al. Mechanisms of thachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. Cardiovasc Res 1980; 14:541-50.
40. Sousa ACS, Marin-Neto JA, Maciel BC, et al. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. Lancet 1987; 8539-985.
41. Amorim DS, Marin-Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. São Paulo Med J 1995; 113:772-83.
42. Amorim DS, Manço JC, Gallo Jr L, et al. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. Mayo Clin Proc 1982; 57:48-60.
43. Ribeiro AL, Gimenez LE, Hernandez CC, et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. Int J Cardiol 2007; 117:59-63.
44. Cossio PM, Diez C, Szarfman A, et al. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. Circulation 1974; 49:13-21.
45. Santos-Buch CA, Teixeira RI. The immunology of experimental Chagas' disease. II. Rejection of allogenic heart cells *in vitro*. J Exp Med 1974; 140:38-53.
46. Acosta AM, Santos-Buch CA. Autoimmune myocarditis induced by Trypanosoma cruzi. Circulation 1985; 71:1255-61.
47. Laguens RP, Cabeza-Meckert P, Chambo G, et al. Chronic Chagas' disease in the mouse. II. Transfer of the heart disease by means of immunocompetent cells. Medicina 1981; 40:3.
48. Cunha Neto E, Coelho V, Guilherme L, et al. Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 Trypanosoma cruzi protein cross reactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. J Clin Invest 1996; 98:1709-12.
49. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LCJ, et al. Increased plasma levels of tomor necrosis factor-alfa in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98:407-11.
50. Abel LC, Rizzo LV, Ianni B, et al. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display na increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection. J Autoimmun 2001; 17:99-107.
51. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, et al. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. Microbes Infect 2006; 8:598-603.
52. Lopez L, Arai K, Gimenez E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 serum levels increase as Chagas disease progresses towards cardiac failure. Rev Esp Cardiol 2006; 59:50-6.
53. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, et al. Myocardial perfusion defects in chronic Chagas' disease. Assessment with thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol 1992; 69:780-84.
54. Hagar JM, Tubau JF, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the USA: thallium abnormalities mimic coronary artery disease. Circulation 1991; 84:631.
55. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro dos Santos R. Experimental T*rypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. Am J Pathol 1984; 114:209-16.
56. Rossi MA, Carobrez SG. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. Br J Exp Pathol 1985; 66:155-60.
57. Factor SM, Cho S, Wittner M, et al. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 1985; 24:246-53.
58. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. Am Heart J 1990; 120:233-36.
59. Morris AS, Tanowitz HB, Wittner M, et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. Circulation 1990; 82:1900-09.
60. Tanowitz HB, Morris AS, Factor SM, et al. Parasitic diseases of the heart. I: acute and chronic Chagas' disease. Cardiovasc Path 1992; 1:7-15.
61. Torres CM. Arteriosclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitólise focal do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. Hospital 1958; 54:597-610.
62. Torres CM. Miocitólise e fibrose do miocárdio na doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz 1960; 58:161-82.
63. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disase. Circulation 2007; 115:1109-23.

64. Laranja FS. Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. Rev Brasil Med 1953; 10:482-91.
65. Chagas E. Infection expérimentale de l'homme para le Schizotrypanum cruzi. CR Soc Biol 1936; 121:769-71.
66. Romaña C. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Lopez Libreros, 1963; 242.
67. Dias JCP, Dias E. Doença de Chagas. Considerações gerais acerca de 67 casos humanos de doença de Chagas aguda observados pelo Posto Dr. Emmanuel Dias (Instituto Oswaldo Cruz), Bambuí, MG, entre 1955 e 1967. O Hospital 1968; 73:1935-45.
68. Ferreira HO. Fase aguda da doença de Chagas. O Hospital 1962; 61:307-11.
69. Romaña C. Acerca de un síntoma inicial de valor para el diagnóstico de forma aguda de la enfermedad de Chagas. La conjuntivitis esquizotripanósica unilateral. (Hipótesis sobre puerta de entrada conjuntival de la enfermedad) Public MEPRA 1935; 22:16-28.
70. Mazza S, Freire RS. Manifestaciones cutáneas de inoculación, metastáticas y hematogénas en enfermedad de Chagas. Chagomas de inoculación, chagomas metastáticos y chagomas hematógenos. Public MEPRA 1940; 46:3-38.
71. Torres CM. Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. Mem Inst Oswaldo Cruz 1941; 36:391-404.
72. Miyara S, Vitale L, Abitbol H, et al. Algunos aspectos de la incidencia de la enfermedad de Chagas-Mazza en su periodo agudo sobre el aparato cardiovascular. Prensa Med Argen 1953; 40:1539-51.
73. Koberle F. Cardiopatia chagásica. O Hospital 1958; 53:311-46.
74. Rassi A, Carneiro O. Alterações circulatórias na fase aguda da doença de Chagas. In Cançado JR. (Ed). Doença de Chagas. Belo Horizonte: Impr. Oficial Estado de Minas Gerais, 1968; 374-92.
75. Criscuolo E, Ceballos AM, Rodriguez A, et al. Importancia del estudio electrocardiográfico en el período agudo de la enfermedad de Chagas-Mazza. Dia Med 1953; 25:2183-89.
76. Rassi A, Rassi Jr A, Rassi GG. Fase aguda. In Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. (Eds). ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 231-45.
77. Miyara S, Vitale L, Abitbol H, Zavala Jurado A. Algunos aspectos de la incidencia de la enferemdad de Chagas-Mazza en su periodo agudo sobre el aparato cardiovascular. Prensa Med Argent 1953; 40:1539-51.
78. Chagas C. Pathogenic processes of American Trypanosomiais. Mem Inst Oswaldo Cruz 1916; 8:1-33.
79. Primeira Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Validade do conceito da forma indeterminada. Rev Soc Bras Med Trop 1985; 18:46.
80. Mady C, Pereira-Barretto AC, Moffa PJ, et al. O vetocardiograma na forma indeterminada da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1985; 44:83-85.
81. Pereira MHB, Brito FS, Ambrose JA, et al. Exercise testing in the latent phase of Chagas' disease. Clin Cardiol 1984; 7:261-65.
82. Friedmann AA, Armelin E, Nelken JR, et al. Estudo ecocardiográfico do desempenho ventricular em fase pré-clínica da doença de Chagas. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1980; 35:165-70.
83. Friedmann AA, Armelin E, Leme LEG, et al. Desempenho ventricular na doença de Chagas. Relações ecocardiográficas na miocardiopatia com distúrbio dromótropo e na fase pré-clínica. Arq Bras Cardiol 1981; 36:23-27.
84. Ortiz J, Pereira-Barretto AC, Matsumoto AY, et al. Alteração contrátil segmentar na forma indeterminada da doença de Chagas. Estudo ecocardiográfico. Arq Bras Cardiol 1987; 49:217-20.
85. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. Eur J Echocardiography 2001; 2:94-99.
86. Pereira-Barretto AC, Bellotti G, Sosa E, et al. Arritmias e a forma indeterminada da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1986; 47:197-99.
87. Marins N, Flores AP, Seixas TN, et al. Eletrocardiografia dinâmica em chagásicos na forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente. Arq Bras Cardiol 1982; 39:303-07.
88. Marins N, Martins A, Miranda L, et al. A eletrocardiografia dinâmica de 24 horas em chagásicos na forma indeterminada. Arq Bras Cardiol 1984; 43:122.
89. Pereira-Barretto AC, Serro-Azul LG, Mady C, et al. Forma indeterminada da doença de Chagas - uma doença polimórfica. Arq Bras Cardiol 1990; 55:347-53.
90. Giorgi MC, Meneguetti JC, Hironaka FH, et al. Quantificação de captação miocárdica de gálio 67 em pacientes portadores de doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1985; 45:132.
91. Mady C, Yazbek Jr. P, Pereira-Barretto AC, et al. Estudo da capacidade funcional máxima pela ergoespirometria em pacientes portadores de doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1986; 47:201-05.
92. Mady C, Moraes AV, Galiano N, et al. Estudo hemodinâmico na forma indeterminada da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1982; 38:271-75.
93. Marins N, Silva CT, Motta VP, et al. Estudo hemodinâmico em indivíduos chagásicos sem cardiopatia aparente. Arq Bras Cardiol 1981; 37:463-66.
94. Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLD, et al. Forma indeterminada da doença de Chagas: aspectos hemodinâmicos e cineangiográficos. Rev Soc Bras Med Trop 1984; 17:26.
95. Pileggi F, Bellotti G, Sosa EA, et al. Contribuição ao estudo da condução A-V na forma crônica indeterminada da doença de Chagas. Ars Curandi (Cardiologia) 1978; 1:35-48.
96. Mady C, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in undetermined form of Chagas' disease. Angiology 1984; 35:755-59.
97. Prata A, Macedo V. Estudo evolutivo da forma indeterminada da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1979; 32:45.
98. Coura JR, Abreu LL, Pereira JB, et al. Morbidade da doença de Chagas: IV - Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1985; 80:73-80.
99. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, et al. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. Inter J Cardiol 1994; 43:27-38.
100. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). Inter J Cardiol 1985; 8:45-56.
101. Pereira JB, Willcox HP, Coura JR. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal de 6 anos em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1985; 80:63-71.
102. Macedo V. Forma indeterminada da doença de Chagas. J Bras Med 1980; 38:34-40.
103. Dias JCP. História natural. In Cançado JR, Chuster M. Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985; 99-113.
104. Ianni BM, Mady C, Arteaga E, et al. Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1998; 71:21-24.
105. Dias JCP. Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil. Estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda entre 1940 e 1982. Belo Horizonte, 1982. Tese - Universidade Federal de Minas Gerais.
106. Macedo VO. Forma indeterminada da doença de Chagas. In Dias JCP, Coura JR. (Eds). Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma bordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997; 135-52.
107. Madoery RJ, Madoery C. Periodo intermedio en la enfermedad de Chagas. In Madoery RJ, Madoery C, Cámera ML. (Eds.) Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Congreso Nacional de Medicina, 1993; 51-56.
108. Puigbó JJ, Acquatella H, Giordano H, et al. Analisis de los factores de riesgo en la cardiopatia chagásica crónica. In Madoery RJ, Madoery C, Cámera ML (Eds) Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Congreso Nacional de Medicina, 1993; 57-66.
109. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. Rev Soc Bras Med Trop 1989; 22:147-56.
110. Storino R, Milei J. Estudios de seguimiento evolutivo en la enfermedad de Chagas. In Madoery R, Madoery C, Cámera ML. (Org). Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Congreso Nacional de Medicina, 1993; 67-78.
111. Dias JCP. Doença de Chagas: clínica e terapêutica. Brasília: SUCAM/Ministério da Saúde, 1990; 90.

112. Cunha CLP, Urbanetz LAGT, Souza AM, et al. Evolutive Doppler echocardiographic changes in the indeterminate phase of Chagas' disease. Eur Heart J 1993; 14:135.
113. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, et al. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and achocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. Arq Bras Cardiol 2001; 77:59-62.
114. Dias JCP. Epidemiologia. In Brenner Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 431.
115. Dias JCP. Profilaxia e impacto médico-social da doença de Chagas na região mineira do polígono da secas. Rev Goiana Med 1982; 28:97-102.
116. Mota EA, Guimarães AC, Santana OO, et al. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in Northeast Brazil. Am J Trop Med 1990; 42:429-40.
117. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Forma cônica cardíaca. In Brenner Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 266-96.
118. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. Circulation 2007; 115:1124-31.
119. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, et al. Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue Doppler imaging study. Eur J Echocardiography 2004; 5:182-88.
120. Acquatella H, Perez JE, Condado JA, et al. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. J Am Coll Cardiol 1999; 33:522-29.
121. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. Circulation 1980; 62:787-99.
122. Acquatella H, Schiller NB. Echocardiographic recognition of Chagas' disease and endomyocardial fibrosis. J Am Soc Echocardiography 1988; 1:60-68.
123. Rassi Jr. A, Rassi AG, Rassi SG, et al. Freqüência e grau da extrassistolia ventricular à eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter de 24 horas) na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1991; 57:C134.
124. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, et al: Myocardial perfusion defects in chronic Chagas' disease. Assesment with thallium-201 scintigraphy. Am J Cardiol 1992; 69:780-84.
125. Marin-Neto JA, Marzullo P, Ayres-Neto EM, et al: Myocardial perfusion disturbances detected by 99m Tc-microspheres in Chagas' patients with angiographically normal coronary arteries. Circulation 1995; 92:I-471.
126. Sarabanda A, Sosa E, Scanavacca M, et al. Correlação entre a morfologia da taquicardia ventricular sustentada e a ventriculografia esquerda na cardiopatia chagásica crônica. Rev Bras Marcapasso e Arritmias 1994; 7:143.
127. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disase: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1553-8.
128. Kalil Filho R, Bocchi EA, Ferreira BMA, et al. Imagem por ressonância magnética na cardiopatia chagásica crônica. Correlação com biópsia endomiocárdica. Arq Bras Cardiol 1995; 65:413-16.
129. Nunes VL, Ramires FJ, Pimentel WS, et al. The role of storage of interstitial myocardial collagen on the overlife rate of patients with idiopathic and Chagasic dilated cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol 2006; 87:757-62.
130. Marin-Neto JA, Simões MV, Sarabanda AVL. Cardiopatia chagásica. Arq Bras Cardiol 1999; 72:247-63.
131. Moraes AG, Moffa PJ, Sosa EA, et al. Eletrocardiograma de alta resolução na cardiopatia chagásica crônica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4:177-82.
132. Coura JR, Pereira JB. A follow-up evaluation of Chagas' disease in two endemic areas in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1984; 79:107-12.
133. Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1983; 16:79-84.
134. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinicaly "silent" Chagas' disease - a hypothesis. Int J Cardiol 1997; 58:263-68.
135. Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1986; 19:9-12.
136. Andrade Z, Lopez ER, Prata SP. Alterações do sistema de condução do coração em chagásicos acometidos de morte repentina. Arq Bras Cardiol 1987; 48:5-9.
137. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, et al. Terapêutica empírica com amiodarona em portadores de cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular sustentada. Arq Bras Cardiol 1990; 54:367-71.
138. De-Paola AV, Gomes JA, Terzian AB, et al. Ventricular tachycardia on exercise testing is significantly associated with sudden cardiac death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. Br Heart J 1995; 74:293-95.
139. Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita. In Cançado JR, Schuster N. (Ed) Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas,1985; 11-20.
140. Sosa E, Scalabrini A, Ratti M, et al. Successful catheter ablation of the "origem" of recurrent ventricular tachycardia in chronic chagasic heart disease. J Electrophysiol 1987; 1:58-61.
141. De-Paola AV, Myiamoto MH, Cirenza C, et al. Técnicas ablativas para o tratamento de arritmias refratárias em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol 1991; 57:C3.
142. Oliveira JSM, Araujo RRC, Mucillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. Am J Cardiol 1983; 52:147-51.
143. Arteaga-Fernández E, Pereira Barretto AC, Ianni BM, et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol 1989; 52:189-92.
144. Braga JC, Labrunie A, Villaça F. Tromboembolismo em portadores de et al. Cardiopatia chagásica crônica. Rev Soc Bras Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4:187-91.
145. Mady C, Cardoso RHA, Pereira-Barretto AC, et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. Circulation 1994; 90:3098-102.
146. Pereira-Barretto AC, Arteaga E, Mady C, et al. Sexo masculino. Fator prognóstico na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1993; 60:225-27.
147. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006; 355:799-808.
148. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation 2007; 115:1101-8.
149. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Capacidade funcional máxima e função diastólica em portadores de cardiomiopatia chagásica sem insuficiência cardíaca congestiva. Arq Bras Cardiol 1997; 69:237-41.
150. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in chagas' disease. Am Heart J 2001; 141:260-65.
151. Lopes ER, Tafuri WL, Bogliolo L, et al. Miocardite chagásica aguda humana (ganglionite subepicárdica; agressão a fibra cardíaca por linfócitos; relação entre amastigotas e a fibra muscular). Rev Inst Med Trop São Paulo 1977; 19:301-09.
152. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, et al. Myocardial changes in acute trypanosoma cruzi infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. Am J Path 1994; 144:1403-11.
153. Zhang J, Yu ZX, Hilbert ST, et al. Cardiotoxicity of human recombinant interleukin-2 in rats: a morphological study. Circulation 1993; 87:13-40.
154. Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA. Anatomia patológica do coração em chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. Mem Inst Oswaldo Cruz 1981; 76:189-97.
155. Palacios-Pru E, Carrasco H, Scorza C, et al Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg 1989; 41:29-40.

156. Pereira-Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. Am Heart J 1986; 11:307-12.
157. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, et al. Relation between interstititial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. Am J Cardiol 1999; 84:354-56.
158. Andrade SG, Grimaudi JÁ, Guerreti SS. Sequencial changes of the connective tissue matrix components of the myocardium (fibronectin and laminin) and evolution of cardiac fibrosis in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. Am J Trop Med Hyg 1989; 40:252-60.
159. Pereira-Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernández E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. Am Heart J 1986; 111:307-12.
160. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. (Eds). ***Trypanosoma cruzi*** e doença de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; C.17:344-78.
161. Cançado JR. Forma aguda da doença de Chagas no Brasil. Rev Ass Med Brasil 1980; 26:285-88.
162. Ministério da Saúde. Tratamento etiológico da doença de Chagas. 2ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Manual; 1997; 32.
163. Wincker P, Britto C, Pereira JB, et al. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients in rural endemic areas. Am J Trop Med Hyg 1994; 51:771-77.
164. Bronfen E, Chiari E. Potencial de risco da transmissão transfusional da doença de Chagas em Belo Horizonte (MG). Rev Soc Bras Med Trop 1988; 21:29-32.
165. Basso B, Moretti ER. Detección del *trypanosoma cruzi* por hemocultivo en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Medicina 1984; 44:41-47.
166. Camargo ME, Hoshino-Shimizu S, Macedo V, et al. Diagnóstico sorológico da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi*. Estudo comparativo de testes de fixação do complemento, imunofluorescência, hemaglutinação e floculação em 3.624 soros. Rev Inst Med Trop São Paulo 1977; 19:254-60.
167. Guimarães MCS. Chagas' disease serology: specifications and evaluation methods for immunological reagents. Washington, DC: PAHO, 1984.
168. Camargo ME, Segura EI, Kahan IG, et al. Three years of collaboration on the standardization of Chagas' disease serodiagnosis in the Americas: an appraisal. PAHO Bulletin 1986; 20:233-44.
169. Andrade CR, Andrade PP, Wright EP. *Leishmania donovani* antigens recognized by kala-azar patients sera and identification of cross-reacting antigens to Chagas' disease. Braz J Med Biol Res 1988; 21:511-15.
170. Guerreiro C, Machado A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. Brasil Med 1913; 27:225-26.
171. WHO Technical Report Series. Control of Chagas' disease. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Healt Organization, 1991.
172. Camargo ME. Serological diagnosis – an Appraisal of Chagas disease serodiagnosis. In Wendel S, Brener Z, Camargo ME, Rassi A. (Eds) Chagas disease (American trypanosomiasis), its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 1992; 165-78.
173. Luquetti AO, Tavares SBN, Oliveira RA, et al. Presença de anticorpos específicos da classe IgM nas diferentes formas clínicas da fase crônica da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1996; 29:134-35.
174. Araujo-Sobrinho AQ, Pereira-Barretto AC, Camargo M, et al. Reações sorológicas quantitativas na doença de Chagas: relação clínico-laboratorial em 100 pacientes. Arq Bras Cardiol 1981; 36:413-15.
175. Castro CN. Influência da parasitemia no quadro clínico da doença de Chagas. Rev Pat Trop 1980; 9:73-136.
176. Castro CN. Estudo longitudinal da parasitemia na doença de Chagas e sua correlação com a evolução clínica. Rev Pat Trop 1995; 24:323-432.
177 Gusmão R, Rezende JM, Rassi A, et al. Antibody levels to trypanosoma cruzi in infected patients with and without evidence of chronic Chagas´ disease. Am J Trop Med Hyg 1982; 31:452-58.
178. Arteaga E, Pereira-Barretto AC, Ianni BM, et al. Variação temporal dos títulos das reações sorológicas na fase crônica da doença de Chagas e sua possível correlação clínica. Arq Bras Cardiol 1988; 51:143-46.
179. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. Lancet 2002; 360:461-62.
180. Macedo V. Inquérito eletrocardiográfico nacional para doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1993; 26:12-13.
181. Cançado JR. Tratamento específico. In Cançado JR, Chuster (Eds). Cardiopatia chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985; 327-55.
182. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. Rev Soc Med Trop 1990; 23:209-11.
183. Macedo V, Silveira CAN, Maués WR. Influência da terapêutica específica na evolução da forma indeterminada da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop 1984; 17:34.
184. Boainain E, Rassi A. Terapêutica etiológica da doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1979; 32:395-99.
185. Bronfen E, Alvarenga NJ. O xenodiagnóstico e os critérios para avaliar o nível de parasitemia do paciente chagásico crônico. Rev Soc Bras Med Trop 1991; 24:37-42.
186. Boainain E. Tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. Rev Goiana Med 1979; 25:1-60.
187. Levi GC, Lobo IMF, Kallás EG, et al. Etiological drug treatment of human infection by *Trypanosoma cruzi*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1996; 38:35-38.
188. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with benzonidazole: clinical and serologic evolution of patients with long term follow-up. Am Heart J 1994; 127:151-62.
189. Fragata Filho AA. Tratamento etiológico da doença de Chagas. In Moraes Rego Sousa AG, Mansur AJ. (Eds.) SOCESP Cardiologia 1996; 2:598-603.
190. Miranda L, Miranda L, Campos G, et al. História natural da forma crônica da doença de Chagas X tratamento específico. Rev Centro-Oeste de Cardiologia 1994; 1:25-9.
191. Ianni BM, Arteaga E, Mady C, et al. Uso do benzonidazol em chagásicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. Arq Bras Cardiol 1993; 61:II-130.
192. Cançado JR. Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benzonidazol. In Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. (Eds). ***Trypanosoma Cruzi*** e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 389-405.
193. Andrade ALSS, Zicker F, Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benzonidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996; 348:1407-13.
194. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med 2006; 144:724-34.
195. Ministério da Saúde. Tratamento etiológico da doença de Chagas. 2ªed. Brasília: Ed. Fundação Nacional de Saúde, Manual, 1997; 32.
196. Batlouni M, Pereira-Barretto AC, Armaganijan D, et al. Tratamento da insuficiência cardíaca leve e moderada com captopril. Estudo multicêntrico. Arq Bras Cardiol 1992; 58-417-21.
197. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. Eur Heart J 1992; 13:966-70.
198. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the nneurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol 1996; 57:21-29.
199. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. Am Heart J 2007; 153:544.e1-8.
200. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7:162-7.

201. Doval HC, Nul DR, Grancelle HD, et al Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344:493-98.
202. Pereira-Barretto AC. Tromboembolismo na insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiologia Estado de São Paulo 2000; 10:23-32.
203. Bocchi EA. Transplante cardíaco em portadores de cardiopatia chagásica. Rev Soc Cardiologia Estado de São Paulo 1994; 4:198-204.
204. De Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. Circulation 1996; 94:1815-17.
205. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanosoma cruzi. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. Ann Thorac Surg 2001; 71:1833-38.
206. Guarita-Souza LC, Carvalho KA, Woitowicz V, et al. Simultaneous autologous transplantation of cocultured mesenchymal stem cells and skeletal myoblasts improves ventricular function in a murine model of Chagas disease. Circulation 2006; 114(1 suppl):I120-4.
207. Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. Arq Bras Cardiol 2006; 87:159-66.
208. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29:467-70.

Capítulo 4

Cardiomiopatias Tóxicas

Luiz Shiguero Matsubara
Ana Lúcia dos Anjos Ferreira

Pontos-chave

- As cardiomiopatias tóxicas são decorrentes de lesões cardíacas agudas ou crônicas induzidas por agentes externos que podem levar a insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita.
- Os agentes antineoplásicos podem desencadear lesões tóxicas que limitam sua utilização no tramento do câncer.
- Os mecanismos de cardiotoxicidade induzida pelos agentes antineoplásicos não estão totalmente esclarecidos.
- A cardiomiopatia alcoólica tem relevância clínica devido à alta incidência de alcoolismo crônico.
- Nos casos de intoxicação aguda, o comprometimento cardíaco reverte com a retirada do agente tóxico.

Introdução

São consideradas cardiomiopatias tóxicas as doenças do músculo cardíaco secundárias a agentes tóxicos externos. Há na literatura médica descrição de ampla variedade de substâncias que, potencialmente, podem promover o comprometimento do coração.[1] A cardiomiopatia tóxica é o resultado da lesão cardíaca por intoxicação exógena voluntária, como nos casos de tentativa de suicídio, involuntária, ingestão acidental ou efeitos colaterais de medicamentos utilizados no tratamento de doenças específicas como os antineoplásicos ou imunomoduladores.[2] Em todas essas situações, a história clínica é essencial no direcionamento do diagnóstico correto.

No presente capítulo, serão apresentados os agentes mais comumente associados à cardiomiopatia tóxica, tais como os antineoplásicos, o álcool, as aminas tricíclicas, o lítio, os arsenicais e outros (Tabela I). São os mais importantes pela sua freqüência, pelo caráter social, pelo efeito cumulativo tardio e pela morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Cardiotoxicidade induzida por adriamicina

A adriamicina é um antibiótico da classe das antraciclinas e um dos mais eficientes quimioterápicos no tratamento de tumores sólidos e doenças hematológicas malignas. Contudo, o uso clínico prolongado é li-

Tabela I. Agentes promotores de cardiomiopatia tóxica
Antineoplásicos
Antraciclinas, ciclofosfamida, 5-fluorouracil
Álcool
Cocaína
Imunomoduladores
Interferon-α, interleucina-2
Anfetamina
Aminas tricíclicas
Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina doxepina, protriptilina, amoxapina
Lítio
Cobalto
Arsênico
Monóxido de carbono
Anti-retrovirais
Antimaláricos

mitado diante de seu potencial cardiotóxico, dose-dependente, capaz de levar à insuficiência cardíaca congestiva irreversível e com mau prognóstico.[3]

Daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina e epirrubicina são as principais antraciclinas disponíveis no mercado. Contudo, no presente texto, adotaremos para fins didáticos a droga adriamicina (ADR) como termo genérico para nos referirmos à classe das antraciclinas. A molécula ADR isolada a partir do fungo *Streptomyces peucetius* é composta por um aminoaçúcar ligado a quatro anéis antraquinonas.

A insuficiência cardíaca secundária à ADR está associada às lesões histológicas do miócito, que mostram desorganização miofibrilar, necrose de miócitos e fibrose intersticial.[4] As principais alterações ultra-estruturais incluem perda de miofibrilas, edema mitocondrial, grânulos intramitocondriais, vacuolização e rotura de sarcômeros.[5] Acredita-se que a necrose dos miócitos com posterior fibrose intersticial e hipertrofia dos miócitos remanescentes seja decorrente da diminuição da síntese de proteínas contráteis induzida pela ação da adriamicina.

Quadro clínico e eletrocardiográfico

A abordagem do padrão clínico para monitorar a cardiotoxicidade induzida por ADR inclui avaliação do desempenho cardíaco antes do início, durante e após o tratamento. O tratamento com ADR pode necessitar de monitorização ao longo da vida do paciente por meio de procedimentos diagnósticos listados na Tabela II.

Tanto as alterações clínicas cardiovasculares agudas como as crônicas têm sido descritas em pacientes sob tratamento com ADR.[6] A cardiotoxicidade aguda pode ocorrer minutos após a administração da droga e manifesta-se por taquicardia, arritmia e hipotensão, que, em geral, são transitórias. Podem ocorrer alterações inespecíficas da onda T e do segmento ST, redução de amplitude do complexo QRS e alargamento do intervalo QT. As alterações crônicas, que são mais comuns que a forma aguda, ocorrem após semanas, meses ou em até vinte anos após o término do tratamento com ADR. Os sinais clássicos de insuficiência cardíaca irreversível (hipotensão, taquicardia, dilatação e falência ventricular) podem ser acompanhados pelo aumento de TGO, DHL e CPK.

O quadro clínico não é exclusivo da cardiotoxicidade induzida pela ADR, mas a magnitude e a gravidade dos sintomas e das lesões estão intimamente associadas com a dose da droga empregada. Apesar da variação da tolerância individual, é estabelecido empiricamente que 500 mg/m^2 seja a dose máxima de ADR permitida. Quando o cálculo da droga para determinado paciente ultrapassa esse nível, a exclusão da ADR do esquema quimioterápico deve ser considerada. Contudo, essa decisão significa um comprometimento do sucesso terapêutico antitumor. A incidência da forma crônica está diretamente relacionada com a dose da ADR. Assim, as incidências de 36%, 18% e 4% estão associadas com as doses cumulativas > 601, 600-551, 500-550 mg/m^2, respectivamente.[7] Além da dose cumulativa superior a 500 mg/m^2, outros eventos podem contribuir para aumentar a incidência da cardiotoxicidade. Dentre eles, destacam-se a combinação com outros quimioterápicos (ciclofosfamida, citarabina), cardiopatia prévia, idade acima de 70 anos, hipertensão arterial sistêmica e doença hepática.[8]

Seguimento dos pacientes que recebem ADR

Após o cálculo da dose total do tratamento, o aumento gradual da ADR deve ser guiado pelo acompanhamento da lesão cardíaca. As avaliações clínica, eletrocardiográfica, ecocardiográfica ou cintilográfica são as mais utilizadas. A biópsia endomiocárdica também pode ser realizada na suspeita de lesão miocárdica pela

Tabela II. Procedimentos para o diagnóstico da cardiotoxicidade mediada por adriamicina[8]

Procedimentos diagnósticos	Características
Anamnese e exame físico	Ausência de especificidade
ECG: arritmias, diminuição de voltagem da onda R, alargamento do QTc, alteração de repolarização ventricular	Ausência de especificidade
Ecocardiograma e cintilografia seriados: diminuição da fração de ejeção do VE	Alta acurácia Amplamente utilizado
Angiocardiografia anticorpo antimiosina marcado	Alta sensibilidade para necrose celular Baixa especificidade
Angiocardiografia meta-iodo-benzil-guanidina	Alta sensibilidade para função cardíaca e integridade neural miocárdica Baixa especificidade
Biópsia endomiocárdica	Alta acurácia, custo elevado, disponível em poucos centros

ADR[9] e, apesar de seu alto custo e risco, é o método mais sensível para o diagnóstico precoce da cardiomiopatia. As mudanças no eletrocardiograma, como alargamento do segmento ST e achatamento da onda T, constituem sinais indicadores de cardiotoxicidade. A especificidade e outras características de cada técnica são apresentadas na Tabela II.[8]

O ecocardiograma Doppler é um método sensível, não-invasivo e deve ser realizado de maneira sistemática. As possíveis alterações ecocardiográficas correspondem à redução nos índices da fase de ejeção e de função diastólica do VE. Parece que a disfunção diastólica é a alteração mais precoce e pode ser caracterizada pela redução da razão E/A do fluxo diastólico transmitral e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico.[10-12] Embora o ecocardiograma realizado em repouso seja uma ferramenta sensível, sua realização após o esforço físico mostrou disfunção diastólica não identificada no repouso de crianças clinicamente sadias que haviam recebido ADR um ano antes do exame.[13] Esse resultado sugere que a realização desse exame sob estresse físico deve ser considerada estratégica na detecção precoce da cardiotoxicidade em razão do aumento de sua sensibilidade diagnóstica. De acordo com Steinherz et al.,[14] o ecocardiograma deve ser realizado antes do início da quimioterapia com ADR, e repetido três, seis, doze meses após o fim do tratamento, e posteriormente a cada dois anos durante toda a vida do paciente.

De modo geral, deve-se contar com pelo menos um método não-invasivo para guiar o tratamento e que possa ser realizado sempre que necessário, comparando-se com o primeiro exame realizado em condições basais. Uma melhor acurácia na prevenção da cardiotoxicidade pode significar redução de riscos e melhora na eficiência do quimioterápico.

Mecanismos relacionados à ação e à toxicidade da ADR

Várias hipóteses têm sido apontadas para o entendimento do mecanismo antitumor e da patogênese da cardiotoxicidade mediada por ADR. Dentre elas, as mais importantes são as relacionadas com estresse oxidativo, alteração de oxidação de ácidos graxos, alterações do DNA, sobrecarga de cálcio, metabólitos da ADR e prostaglandinas.

Estresse oxidativo

Embora seja aceito que o mecanismo de ação e toxicidade da ADR seja multifatorial, a geração de espécies reativas do oxigênio[15] e nitrogênio[16] (radicais livres) e o conseqüente estresse oxidativo ocupam um papel de destaque na literatura. Acredita-se que o ciclo de óxido-redução e a ruptura da membrana celular, resultante da lipoperoxidação, sejam eventos-chave no desenvolvimento da toxicidade irreversível.[17] São descritas duas vias de geração de espécies reativas do oxigênio induzidas pela ADR.[18] A *via enzimática* (Equação 1) implica a formação do radical livre denominado radical semiquinona, que é resultante da redução da ADR pela enzima NADPH citocromo P450 redutase. O radical semiquinona em contato com o O_2 gera radical superóxido (O_2-$^\bullet$), além de regenerar a molécula de ADR. Além disso, o radical semiquinona reage com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), gerando o radical hidroxil (·OH), uma das espécies mais agressivas. E o radical ·OH por sua vez desencadeia a principal lesão por radicais livres, a lipoperoxidação.[6,19] Na *via não-enzimática* (Equação 2), a geração de radicais livres ocorre quando a molécula de ADR entra em contato com reações que envolvem ferro. Assim, o H_2O_2 pode ser gerado após o radical Adria-Fe^{++} ter entrado em contato com o O_2. É importante destacar que a lipoperoxidação ocupa papel importante nas lesões induzidas pela ADR que se manifesta com ruptura da membrana celular, perda progressiva de miofibrilas e vacuolização mitocondrial.[20]

Equação 1: Via enzimática

Adria + NADPH citochromoP450-redutase → radical semiquinona
Radical semiquinona + $O_2 \rightarrow O_2\text{-}^\bullet$ + Adria
Radical semiquinona + $H_2O_2 \rightarrow OH^\bullet$

Equação 2: Via não-enzimática

Adria + Fe^{+++} → Radical Adria – Fe^{++}
Radical Adria – Fe^{++} + $O_2 \rightarrow H_2O_2$

Destaca-se ainda a importância do estresse oxidativo na cardiotoxicidade em particular, em decorrência da vulnerabilidade do tecido cardíaco à lesão por radicais livres. Dentre outras razões, o alto metabolismo oxidativo e a pobre defesa antioxidante do coração, comparado com outros orgãos como fígado e rim, constituem fatores que amplificam a vulnerabilidade ao estresse oxidativo. De fato, além de os cardiomiócitos apresentarem reduzida atividade enzimática de catalase e de superóxido dismutase,[6,21,22] a presença da ADR ainda diminui a disponibilidade de outros antioxidantes endógenos, como a glutationa (GSH), resultando em aumento do estresse oxidativo seguido por cardiomiopatia e falência cardíaca.[8,23] Ainda com relação às reações oxidativas, deve ser enfatizado que a ADR possui alta afinidade pela cardiolipina, um fosfolipídeo presente na membrana mitocondrial miocítica. Essa alta afinidade, além de resultar em acúmulo de ADR no interior das células cardíacas, também potencializa a toxicidade, pois a ligação ADR e cardiolipina corresponde ao substrato para o início da lipoperoxidação.[24]

Alteração no metabolismo do ácido graxo

A diminuição da oxidação de ácidos graxos (AG) de cadeia longa foi proposta como uma das razões para o desenvolvimento da cardiomiopatia induzida pela ADR. Tal alteração representa redução de energia necessária para o gasto energético basal cardíaco. De fato, os AG de cadeia longa constituem a principal fonte de energia no miocárdio adulto,[25] e a inibição de seu metabolismo acarreta não somente a própria queda de energia, como gera produtos tóxicos ao tecido cardíaco com conseqüente cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. A alteração do metabolismo de AG pela ADR tem sido confirmada por estudos experimentais que avaliaram tanto a cardiotoxicidade aguda como a crônica.[26,27]

Alterações no DNA

A redução da produção de actina, troponina, miosina, creatina cinase, que podem ocorrer após a ação da ADR, está associada às alterações do DNA, que são consideradas um mecanismo antitumor já consagrado. De fato, a indução de quebra de fitas de DNA após o tratamento com ADR foi descrita em células leucêmicas há quase trinta anos por Ross et al.[28] A quebra, o reparo incompleto[29] e a inibição da síntese do DNA são mecanismos propostos para explicar a via biomolecular da ação e da toxicidade. Tais alterações, como a detecção de quebra de fitas simples e duplas, têm sido confirmadas por meio do Ensaio Cometa.[30,31] A Figura 1 compara nucleóide de célula obtida de fragmento de músculo cardíaco (VE) de rato controle (Figura 1A) com o de rato tratado com ADR (Figura 1B). A lesão é identificada por um aumento na migração do DNA em direção ao pólo positivo, o que, após coloração com brometo de etídio, sugere a imagem de um cometa ao microscópio de fluorescência.[31]

Mecanismo relacionado com: cálcio, metabólitos da ADR, prostaglandinas

A hipótese de que a ADR induz sobrecarga de Ca^{++} intracelular está baseada em vários estudos. É descrito que o acúmulo de Ca^{++} no ventrículo e nas mitocôndrias ocorre à custa de gasto energético, resultando em depleção de fosfatos de alta energia.[32] Além disso, a ADR pode alterar o transporte e a liberação de Ca^{++} no miocárdio.[33-35] Paradoxalmente, tem sido mostrado que a cardiomiopatia induzida pela ADR é inicialmente associada mais com a depleção do que com o acúmulo de Ca^{++}.[36] Os metabólitos da ADR também têm sido incluídos nos diversos itens da patogênese da toxicidade. Assim, o metabólito doxorrubicinol é muito mais tóxico do que a própria ADR, o que compromete a função sistólica e diastólica em modelo de coração isolado.[37] Alteração no metabolismo das prostaglandinas tem sido sugerida como outro possível mecanismo da toxicidade da ADR.[38] É aceito também que o aumento de histamina mediada pela ação da ADR possa contribuir com a toxicidade, uma vez que a histamina facilita a entrada de Ca^{++} no tecido cardíaco e pode levar a arritmias.[6]

Controle do tratamento com ADR

A prevenção é a principal ferramenta no controle da cardiopatia induzida pela ADR. De acordo com Steinherz et al.,[39] pacientes com câncer que desenvolveram sintomas de cardiomiopatia dentro do primeiro ano após o tratamento com ADR podem, nos primeiros quatro anos, apresentar melhora clínica com subseqüente deterioração e vir a morrer no sexto ano. Assim, a melhora de função obtida nos primeiros meses após o término do tratamento não significa alívio para o médico. As estratégias que têm sido usadas para prevenir a cardiomiopatia induzida por ADR incluem redu-

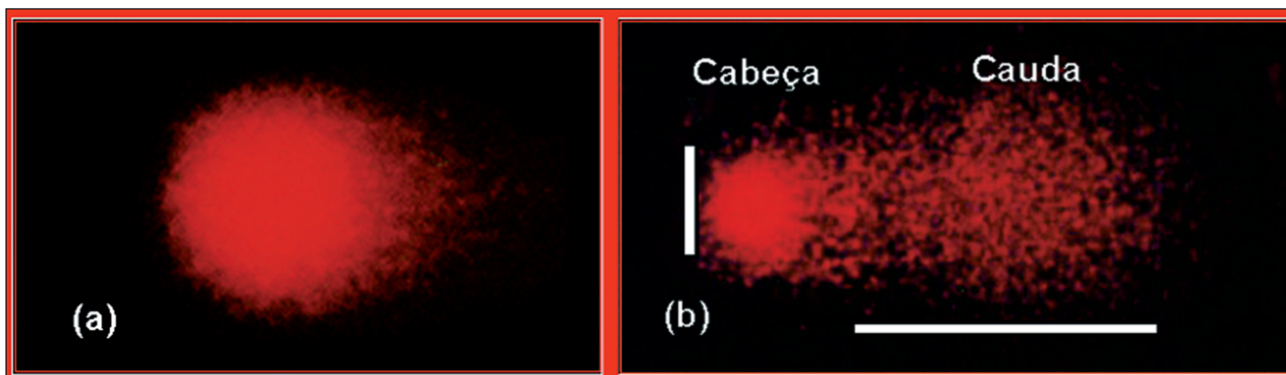


Figura 1. Lesão do DNA em nucleóide de célula obtida de fragmento de músculo cardíaco (VE) de ratos submetidos ou não ao tratamento com ADR. Versão alcalina-padrão do Ensaio Cometa, coloração Brometo de Etídio. A: célula com pouca lesão de DNA; B: célula com alto nível de lesão de DNA (aumento 400x).[29]

ção da velocidade de infusão da droga, utilização de análogos da ADR (idarrubicina) em combinação com agentes cardioprotetores. Contudo, essas estratégias têm tido sucesso limitado.

A administração da ADR em combinação com agentes cardioprotetores deve ser criteriosa, uma vez que eles devem bloquear seu efeito cardiotóxico sem interferir no efeito antitumor. Vários agentes antioxidantes, como dexrazoxana ICRF-187 e amifostina, têm sido tentados com sucesso limitado.[15,40] A maior atenção vem sendo dada ao dexrazoxana, que é um agente antioxidante quelante de ferro (Equação 2, via não-enzimática). Significativa proteção foi mostrada quando a dexrazoxana 40 mg/kg foi administrada imediatamente antes da infusão de 2 mg/kg de ADR. Tal proteção ocorreu não somente pela melhora do processo de acoplamento e desacoplamento da actina-miosina, como também porque reduziu a perda de peso, o edema e a diarréia em ratos.[41] Em estudos clínicos, pacientes com câncer que receberam dexrazoxana/ADR a uma taxa de 10:1 apresentaram melhora da fração de ejeção, quando comparados com pacientes que receberam ADR isoladamente. Contudo, é questionado se a ação protetora da dexrazoxana se mantém na cardiomiopatia tardia.

Vários estudos têm mostrado o benefício do probucol na cardiotoxicidade induzida pela ADR. O **probucol**, um potente antioxidante e controlador da dislipidemia, foi administrado antes e durante o tratamento com ADR e preveniu completamente a cardiomiopatia e a insuficiência cardíaca de ratos,[42] sem a interferência no efeito antitumor da ADR.[43] Recentemente, foi também confirmada a ação antioxidante do probucol ao aumentar a atividade enzimática da glutationa peroxidase e catalase com redução da lipoperoxidação de miocárdio de ratos tratados com ADR.[44] O probucol tem sido considerado um agente promissor na proteção da cardiotoxicidade mediada pela ADR. De fato, além de sua não-interferência antitumor, o probucol é antioxidante hidro e lipossolúvel e parece ser promotor de antioxidantes endógenos. A condução de estudos clínicos com probucol deve ser o próximo passo para buscar mais evidências que uma droga anticâncer pode ser mais segura e eficaz quando associada a um agente cardioprotetor.[45]

Diversos antioxidantes nutricionais têm também sido testados para avaliar a redução da toxicidade mediada pela ADR. Dentre os quais, destacam-se: vitamina E, ascorbato, vitamina A, betacaroteno, coenzima Q, flavonóides, polifenóis, antioxidantes fitoterápicos, componentes do óleo de oliva, selênio[22] e licopeno.[4, 46, 31, 47]

Além do fato do α-tocoferol aparentemente não interferir na ação antitumor da ADR,[22] estudos experimentais têm apontado bons resultados na proteção da cardiotoxicidade induzida pela ADR. Entre eles, citamos a melhora da mortalidade, da perda de peso cardíaco, da vacuolização citoplasmática dos miócitos,[48] a prevenção da apoptose,[49] a diminuição dos níveis de peroxidação lipídica,[50] a atenuação da fibrose intersticial cardíaca com redução de radicais livres, a redução do número de aberrações cromossômicas,[51] o aumento da atividade da superóxido dismutase e a concentração de glutationa, que são antioxidantes endógenos.[50] Apesar dos resultados promissores nos estudos experimentais, essa vitamina não ofereceu proteção substancial contra a cardiomiopatia mediada pela ADR em humanos.

Tratamento da cardiomiopatia induzida por ADR

Em razão do caráter irreversível da toxicidade causada pela droga, são poucas as opções de tratamento para insuficiência cardíaca secundária à ADR. Uma melhora temporária dos sintomas clínicos tem ocorrido com o uso de digoxina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e β-bloqueadores.[52,53] Os resultados com agentes protetores devem ser criteriosamente examinados e há urgência no desenvolvimento de grandes estudos clínicos controlados. O transplante cardíaco é o único tratamento opcional bem-sucedido que tem sido reconhecido.[54]

Perspectiva futura

A redução da incidência da cardiomiopatia induzida pela ADR talvez não dependa da melhora no diagnóstico, uma vez que as técnicas atualmente disponíveis podem ser consideradas próximas do ideal.[8] A prevenção do estresse oxidativo parece ser um caminho promissor.[55] O probucol, agente antioxidante e antilipidêmico, merece séria consideração,[56] além de nova formulação medicamentosa que utiliza o polietileno glicol como substrato.[57]

Cardiomiopatia alcoólica

O uso de álcool como substância lícita, socialmente aceita, é difundido mundialmente e é um problema de saúde pública pelo custo em perdas de dias de trabalho, bem como perda de vidas associada a causas externas. O consumo de álcool na população brasileira varia de acordo com a localidade. Pesquisa realizada em Pelotas (RS) mostrou consumo de álcool em 65,1% da população e o uso abusivo em 14,3% dos indivíduos.[58] Estima-se que no Estado de São Paulo, 53,2% da população façam o uso de álcool, embora apenas 6,6% o façam de maneira abusiva.[59] Em Salvador, foi observada prevalência de 56% no consumo de bebidas alcoólicas e 7% foram classificados como de alto risco para a ingestão de álcool.[60] Nos Estados Unidos da América, o uso abusivo de álcool ocorre em 4,65% da população, e a incidência de cardiomiopatia alcoólica é de 3,8% de todos os casos de cardiomiopatia. No entanto, o uso abusivo de álcool

é a segunda causa de cardiomiopatia dilatada, correspondendo a cerca de 23% a 40% dos casos.[61]

Embora o excesso de álcool seja fator importante no surgimento de cardiomiopatia dilatada, o seu uso leve ou moderado é fator protetor contra eventos cardiovasculares. Assim, trabalhos têm mostrado que os abstêmios e os grandes consumidores de álcool são mais sujeitos a desenvolver a insuficiência cardíaca.[62] A ingestão de até 30 g/dia de álcool é considerada consumo moderado. Acima de 30 g/dia, é definida como consumo pesado de álcool. Em mulheres, essa quantidade deve ser reduzida pela metade.[63] No entanto, a cardiomiopatia com lesão estrutural e funcional foi observada em alcoólicos com consumo de 90 g/dia ou mais, em período superior a cinco anos.[61]

Define-se a cardiomiopatia alcoólica como doença do músculo cardíaco decorrente do uso crônico de álcool, e na ausência de outras causas subjacentes como doença isquêmica coronária, hipertensão arterial, miocardites, comprometimento valvar, doença cardíaca congênita e outras.[61] A fase inicial da cardiomiopatia alcoólica é caracterizada por ser assintomática e apresentar apenas disfunção diastólica na avaliação ecocardiográfica Doppler. Na fase tardia, observa-se dilatação ventricular, diminuição ou manutenção da espessura da parede ventricular e aumento da massa miocárdica.[61]

O quadro clínico de pacientes sintomáticos é semelhante ao de pacientes com cardiomiopatia dilatada na classe funcional III ou IV da New York Heart Association. Há sinais de disfunção sistólica e diastólica, como fraqueza, diminuição do volume urinário, estase jugular, ritmo de galope, crepitações pulmonares e edema periférico,[61] refletindo o baixo débito cardíaco e a congestão venosa pulmonar e sistêmica.

Embora os efeitos cardiovasculares do álcool sejam conhecidos, os mecanismos intrínsecos envolvidos na cardiomiopatia alcoólica não estão totalmente esclarecidos. A lesão cardíaca é atribuída à ação tóxica do álcool e do seu subproduto, o aldeído acético.[64] A formação do aldeído acético, por sua vez, depende das atividades das enzimas álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase: a primeira catalisa a transformação do álcool etílico em aldeído acético, e a segunda catalisa o aldeído acético para o acetato. Assim, os efeitos tóxicos do álcool e do aldeído estão intimamente relacionados com as atividades dessas duas enzimas. O álcool pro-

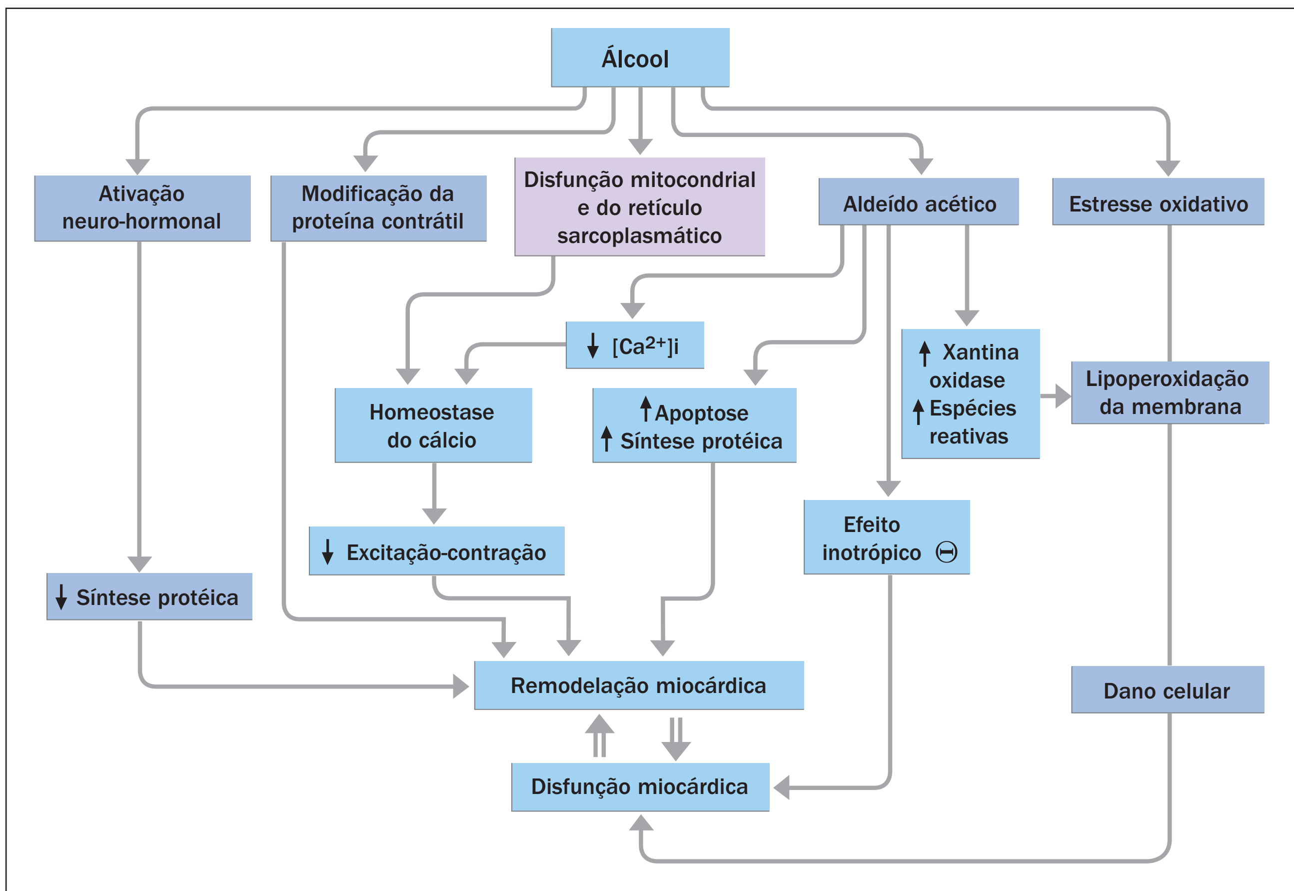


Figura 2. Fisiopatologia da lesão cardíaca induzida pelo uso abusivo de álcool. $[Ca^{2+}]i$: cálcio intracelular.

move a disfunção miocárdica por ativação do sistema neurormonal, modificação na síntese protéica, aumento no estresse oxidativo, alteração mitocondrial e disfunção do retículo sarcoplasmático. O aldeído acético, por sua vez, promove a depressão miocárdica, aumenta a produção de radicais reativos, aumenta o índice de apoptose e reduz o cálcio intracelular.[65] A ação isolada ou conjunta desses agentes tóxicos promove a doença muscular cardíaca, que se manifesta como cardiomiopatia alcoólica (Figura 2).

O tratamento da cardiomiopatia alcoólica baseia-se na retirada total da ingestão de álcool, conjuntamente às medidas terapêuticas farmacológica e não-farmacológica. As medidas não-farmacológicas incluem a modificação de hábito de vida, dieta com suplementação de deficiências nutricionais típicas do alcoolismo e atividade física adequadamente monitorada. As medicações utilizadas no controle da insuficiência cardíaca são as mesmas preconizadas pelos consensos de tratamento, nos quais incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, β-bloqueadores em pacientes sem fenômenos congestivos e antagonista de aldosterona. O diurético é amplamente empregado para diminuir os quadros congestivos e o digitálico para os pacientes com disfunção sistólica.[61,66] É de suma importância o controle de comorbidades que contribuem para a piora da insuficiência cardíaca, como anemia, doenças tireoidianas, arritmias e desnutrição.

Cardiotoxicidade induzida por cocaína

A cocaína é um alcalóide extraído da planta *Erythroxyle coca*, nativa da região andina da América do Sul.[67] O seu uso tem aumentado drasticamente no mundo e, conseqüentemente, registra-se aumento da morbidade e da mortalidade associadas ao seu uso. Estima-se que no Estado de São Paulo, cerca de 2,1% da população fazem ou fizeram o uso de cocaína, e esse dado é cerca de cinco vezes menor que o observado nos Estados Unidos (10,6%).[59] Em pacientes jovens, o uso da cocaína associa-se a eventos cardiovasculares. Há indícios de que no caso de isquemia ou infarto do miocárdio, na ausência de doença coronária, em cerca de um terço dos casos pode haver o envolvimento de cocaína.[67] No entanto, essas estimativas podem estar subestimadas, uma vez que

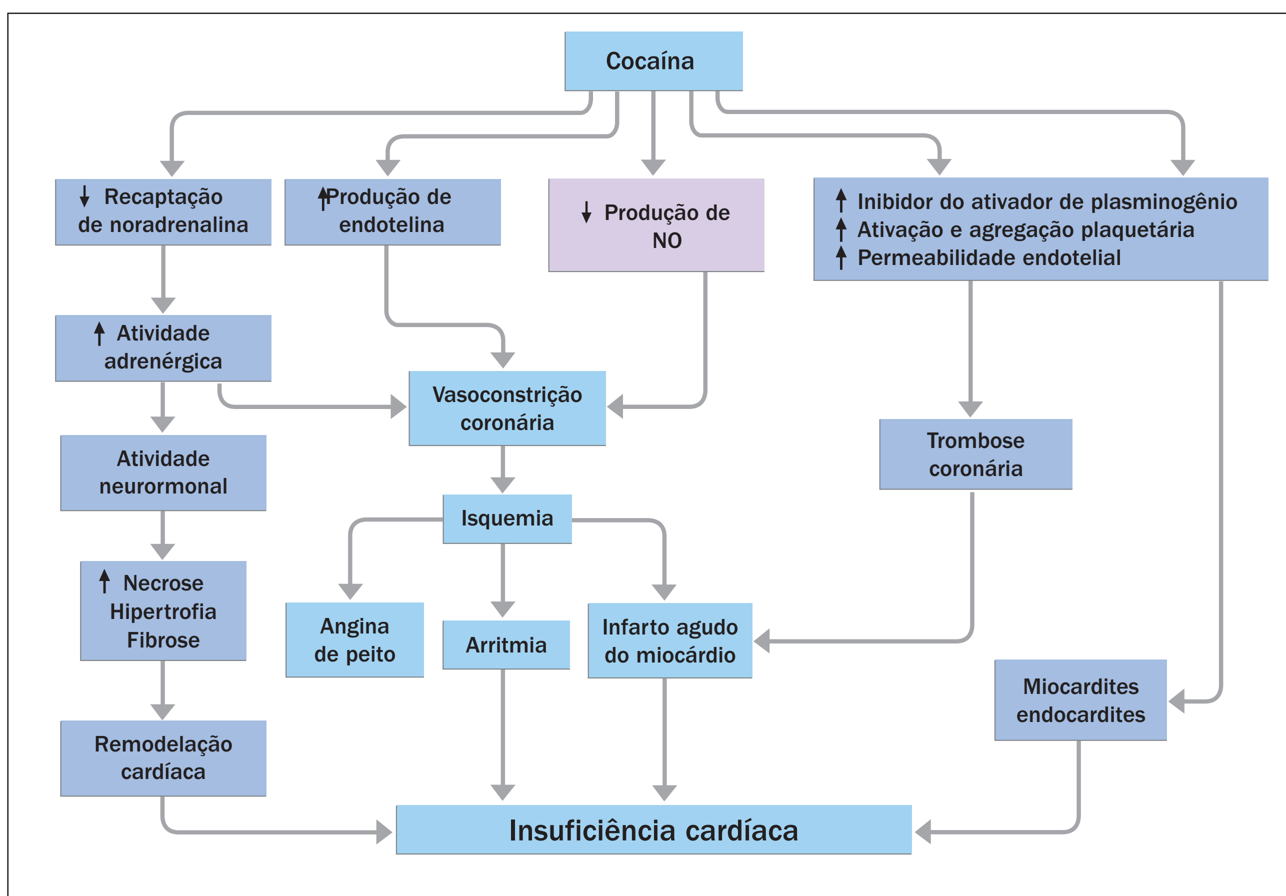


Figura 3. Fisiopatologia da lesão cardíaca induzida por uso de cocaína. NO: óxido nítrico.

nos serviços de emergência, habitualmente, não é questionada a utilização dessa droga pelos pacientes.

Os mecanismos fisiopatológicos (Figura 3) e as principais alterações cardiovasculares são:[67,68]

- Isquemia e infarto agudo do miocárdio. No seu mecanismo de ação, a cocaína bloqueia a recaptação de catecolaminas na pré-sinapse neuronal. Esse estado de hiperestimulação adrenérgica promove taquicardia, vasoconstrição sistêmica e coronária, aumento de agregação plaquetária e trombose. Esses mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na gênese da isquemia e infarto agudo do miocárdio em usuário de cocaína.
- Disfunção miocárdica. O uso crônico associa-se à disfunção cardíaca semelhante à da cardiomiopatia dilatada. Essa fase tardia é decorrente da estimulação adrenérgica persistente associada a isquemia, hipertrofia ventricular, miocardite secundária a efeitos dos aditivos na cocaína, alteração endotelial, modificação na composição do colágeno e apoptose.
- Arritmia por distúrbios de condução. As principais arritmias e distúrbios de condução observadas em indivíduos usuários de cocaína foram: taquicardia supraventricular, bloqueios de ramo, bloqueio atrioventricular, ritmo idioventricular acelerado, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, assistolia e taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Os mecanismos arritmogênicos induzidos pela cocaína ainda não estão totalmente esclarecidos, mas parecem estar associados à alteração na estabilidade elétrica decorrente de isquemia miocárdica e ao aumento da atividade simpática. Foram observados aumento da irritabilidade miocárdica e diminuição do limiar de excitação, favorecendo a fibrilação ventricular e morte súbita. Há ocorrência de aumento da duração do QRS e do intervalo QT em resposta ao bloqueio dos canais de sódio, por inibição na geração e condução de estímulo elétrico. Outra alteração significativa descrita é o aumento da concentração de cálcio intracelular, o que contribui para a ocorrência de potenciais elétricos pós-despolarização, desencadeando arritmias ventriculares complexas.
- Endocardite bacteriana. O uso intravenoso de cocaína constitui fator de risco para o desenvolvimento de endocardite bacteriana. Os mecanismos fisiopatológicos não estão totalmente elucidados. Postula-se que a cocaína, promovendo lesão valvar e vascular, associada ao efeito imunossupressor da droga e, eventualmente, à presença de substâncias utilizadas na composição da coca, pode contribuir para o surgimento da endocardite.
- Dissecção da aorta e artéria coronária. Embora rara, a dissecção da aorta ou da coronária deve ser pesquisada em pacientes jovens com quadro de angina ou infarto, que sejam usuários de cocaína. Os mecanismos que levam à dissecção vascular são bastante complexos e não totalmente entendidos. É possível que a atividade adrenérgica aumentada desempenhe papel na gênese da lesão vascular. O efeito inotrópico e cronotrópico da cocaína, associado ao efeito vasoconstritor, eleva a pressão arterial. O aumento do estresse da parede vascular pode lesar a íntima, que, por sua vez, propicia a dissecção vascular. A dissecção da aorta pode simular sintomas semelhantes a angina[69] e a dissecção da artéria coronária pode levar a uma síndrome isquêmica aguda.[70]

O tratamento pode ser baseado nas recomendações da American Heart Association,[71] conforme a Tabela III. Além da suspensão do uso da droga, é necessário o cuidado com as complicações, como desidratação, hipertermia, comprometimento neurológico e controle de infecções, para as quais se devem providenciar infusão de líquidos de acordo com os parâmetros hemodinâmicos, antitérmicos, benzodiazepínicos para a agitação e antibioticoterapia para as suspeitas de infecção.

As complicações cardiovasculares decorrentes do uso de cocaína têm aumentado com a difusão e facilidade de acesso à droga. Nesse sentido, o conhecimento dos mecanismos de ação e o diagnóstico precoce das alterações cardíacas relacionadas com a intoxicação por cocaína são fundamentais para o tratamento adequado

Tabela III. Recomendações para o tratamento de complicações cardiovasculares associadas ao uso de cocaína

Agentes de 1ª linha	Agentes de 2ª linha
Oxigênio	Verapamil
Nitroglicerina	Fentolamina
Benzodiazepínicos	Trombólise ou angioplastia no caso de oclusão coronária
Agente a ser evitado	
Propranolol	

e a diminuição da morbidade e mortalidade relacionada com essa droga. A possibilidade do uso abusivo de cocaína deve ser aventada nos pacientes jovens com quadro de angina, infarto, arritmias complexas, miocardite ou cardiomiopatia dilatada.

Cardiotoxicidade induzida por ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante amplamente utilizado no tratamento de pacientes portadores de neoplasias malignas, ou como adjuvante no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como lúpus eritematoso sistêmico, vasculites auto-imunes e outras patologias. O uso de doses altas ou por tempo prolongado freqüentemente causa efeitos colaterais, entre os quais se destaca a cardiotoxicidade.[1] Os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade induzida pela ciclofosfamida não estão esclarecidos. A lesão pode ocorrer, inicialmente, no nível endotelial, o qual permite o extravasamento de metabólitos tóxicos que promovem lesão dos miócitos, hemorragia e edema intersticial.[1] A anormalidade inicial pode ser detectada ao ecocardiograma Doppler, que mostra disfunção diastólica com função sistólica preservada.[72] Altas doses de ciclofosfamida em pacientes idosos parecem favorecer o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva em uma taxa de 10%, havendo queda na fração de ejeção em 31% dos casos. A reversibilidade da insuficiência cardíaca depende de vários fatores, como idade do paciente, dose administrada, doenças cardíacas prévias, associação com outras drogas e outras condições mórbidas, como a insuficiência renal.[73] Portanto, todos esses fatores devem ser avaliados, conjuntamente, para diminuir os efeitos cardiotóxicos associados ao uso desse agente antineoplásico; e, uma vez diagnosticada a cardiotoxicidade, o uso da medicação deve ser suspenso e uma alternativa ao tratamento deve ser procurada.

Cardiotoxicidade induzida por 5-fluorouracil

Dor precordial isquêmica, arritmia e insuficiência cardíaca são os efeitos colaterais observados em pacientes que recebem o antineoplásico 5-fluorouracil. Os mecanismos de cardiotoxicidade induzida por 5-fluorouracil não estão elucidados. Estudos têm demonstrado indução ao vasoespasmo coronário, que promove crises de isquemia miocárdica.[74] Outro efeito observado foi o aumento do intervalo QT corrigido (QTc), sugerindo que a alteração na repolarização ventricular poderia ser a responsável pela arritmia presente nos pacientes tratados com essa droga.[75] O efeito vasoconstritor e o aumento do QTc, induzidos pelo 5-fluorouracil, não explicam os mecanismos pelos quais este induz à insuficiência cardíaca. Alguns dos fatores que favoreceriam o aparecimento de complicações seriam idade avançada, hipertensão arterial e diabete melito.[76] Embora as complicações cardiovasculares não sejam comuns, as presenças de angina de peito, arritmias ou insuficiência cardíaca, durante o tratamento, devem alertar o médico para a possibilidade de terapia alternativa na tentativa de minorar os efeitos deletérios crônicos dessa medicação.

Efeitos cardiotóxicos dos imunomoduladores

As substâncias imunomoduladoras são utilizadas como adjuvantes no tratamento de tumores e doenças crônicas, como hepatites e Aids. Dentre esses fármacos, que possuem atividade cardiotóxica, estão o interferon-α e a interleucina-2.[1]

O interferon-α possui atividade antiviral e atividade antiproliferativa, que o credencia para o tratamento de infecções virais, como hepatite por vírus C, e alguns tipos de tumores. Os efeitos adversos cardíacos observados pelo uso de interferon-α são arritmias, cardiomiopatia, isquemia miocárdica e bloqueio atrioventricular.[77,78] Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na cardiotoxicidade induzidos pelo interferon-α não estão totalmente esclarecidos. Alteração no metabolismo de ácidos graxos dos miócitos, associada ao aumento do consumo de oxigênio, secundário à febre e taquicardia, pode estar envolvida no surgimento da insuficiência cardíaca.[79]

A interleucina-2 é utilizada no tratamento de algumas formas de metástases de neoplasias, como carcinoma renal. Hipotensão e taquicardia são os efeitos colaterais mais comuns; no entanto, alguns pacientes podem apresentar disfunção ventricular esquerda.[73] Essa disfunção seria dependente de liberação de citocinas que, por sua vez, inibiriam a produção de adenosina monofosfato cíclica, o que diminuiria a contratilidade miocárdica.[1] Ao se detectar as alterações cardiovasculares decorrentes do uso de imunomoduladores, é aconselhável a suspensão dessas medicações, uma vez que esses efeitos colaterais são reversíveis.

Efeitos cardiotóxicos das aminas tricíclicas

As aminas tricíclicas são medicamentos utilizados no tratamento de síndromes depressivas, dor crônica, doença obsessiva compulsiva, síndrome do pânico, fobias, enxaquecas, insônia e neuropatias periféricas.[80] A intoxicação por aminas tricíclicas é a segunda causa de óbitos nos Estados Unidos.[80] As manifestações clínicas da intoxicação por aminas tricíclicas estão associadas ao comprometimento do sistema nervoso central e cardiovascular. Taquicardia e hipotensão são as manifestações mais comuns encontradas em pacientes que recebem aminas tricíclicas. Por sua ação anticolinérgica, alteração na permeabilidade da membrana, ação semelhante

à quinidina, interferência na captação de noradrenalina e depressão miocárdica direta,[1] as aminas tricíclicas promovem alargamento do complexo QRS, aumento do intervalo QTc, bloqueio atrioventricular do segundo e terceiro graus, além de assistolia e morte súbita.[81] Intoxicação exógena por aminas tricíclicas deve ser considerada em todos os pacientes que chegam em unidade de emergência apresentando alargamento do QRS e do QTc, sem outras causas aparentes. O tratamento da intoxicação aguda envolve as medidas de suporte inicial para a manutenção dos parâmetros vitais, identificação e correção dos problemas potencialmente letais, como insuficiência respiratória, arritmias, choque e convulsões. A hidratação cautelosa associada a alcalinização com bicarbonato de sódio contribui para a eliminação da droga. A lidocaína é o medicamento de escolha para o controle das arritmias ventriculares. A hipotensão pode ser resistente à terapia volêmica, sendo necessária a utilização de drogas vasoativas, como a noradrenalina. As convulsões podem ser controladas com o uso de diazepam, lorazepan ou fenobarbital. Os efeitos cardiotóxicos são as principais causas de mortalidade nos casos de intoxicação por aminas tricíclicas. Assim sendo, a monitoração do ritmo cardíaco e as medidas terapêuticas apropriadas são fundamentais para a diminuição dos casos letais, que ocorrem nas primeiras 24 horas após a ingestão do medicamento.

Efeitos cardiotóxicos da anfetamina

As anfetaminas são medicamentos utilizados como anoréticos para o tratamento de obesidade, tratamento de déficit de atenção e, freqüentemente, como inibidores do sono. Os efeitos tóxicos ocorrem pela estimulação do sistema nervoso central, liberação de catecolamina periférica, inibição de recaptação de catecolamina ou inibição da monoamina oxidase.[80] Os sintomas de intoxicação por anfetamina são: tremores, irritabilidade, agitação, confusão mental e ansiedade. Ao exame físico apresentam midríase, taquicardia, arritmias, hipertensão, hipertermia e hiperreflexia. Poderão ocorrer evidências de isquemia miocárdica, insuficiência renal e/ou hepática, rabdomiólise e de coagulopatia.[80] O infarto do miocárdio é um evento raro em usuários de anfetaminas; no entanto, dependendo da suscetibilidade individual, este pode ocorrer.[82] A ação direta da anfetamina ou via catecolaminas sobre o miocárdio promove hipertrofia ventricular, desarranjo de miofibrilas e fibrose.[83] Essa remodelação cardíaca já é um fator que favorece o surgimento da insuficiência cardíaca e outras morbidades relacionadas com a hipertrofia ventricular.

Além da suspensão do uso do agente, o tratamento inclui assistência ventilatória para o caso de insuficiência respiratória, tratamento da crise hipertensiva com nitroprussiato de sódio, β-bloqueadores para o controle da taquicardia e angina. No caso de trombose coronária confirmada, a trombólise ou a angioplastia primária são indicadas.[82]

Outras drogas cardiotóxicas

Lítio

O lítio é um cátion monovalente utilizado no tratamento de alterações afetivas bipolares. A intoxicação aguda ocorre nas situações de tentativa de suicídio, no uso crônico e em idosos, sendo desencadeada por desidratação grave ou insuficiência renal.[84] As principais alterações cardiovasculares são bradiarritmias secundárias à disfunção do nó sinusal, hipotensão, assistolia e arritmias ventriculares complexas com aumento na duração do QRS. A intoxicação com lítio é tratada agudamente, de maneira satisfatória, por meio da hemodiálise,[85] que habitualmente reverte os efeitos cardiotóxicos.

Cobalto

O cobalto é um oligoelemento com propriedades similares aos íons ferro e níquel. A cardiotoxicidade do cobalto foi inicialmente observada em 1966 em Quebec, Canadá, em bebedores de cerveja de uma determinada marca, justificando a denominação de "cardiomiopatia dos bebedores de cerveja". Essa cardiomiopatia foi caracterizada por derrame pericárdico, poliglobulia e insuficiência cardíaca congestiva. Com a retirada do cobalto da cerveja, a síndrome não foi mais diagnosticada. Atualmente, a intoxicação restringe-se a casos relacionados com exposição ocupacional em trabalhadores que manipulam o cobalto, como em metalurgia, polimento de diamantes e outros.[86] Os mecanismos de lesão relacionados com o excesso de cobalto não são conhecidos. Aventa-se a possibilidade de que a inibição da desidrogenase mitocondrial possa ser o mecanismo da disfunção cardíaca. Em estudo da função cardíaca por meio da ecocardiografia observou-se disfunção diastólica como processo inicial do comprometimento cardíaco.[87] Na fase tardia da insuficiência cardíaca secundária à intoxicação por cobalto, o aspecto clínico é semelhante ao da cardiomiopatia dilatada.

A cardiomiopatia induzida por cobalto, felizmente, é rara no nosso meio. No entanto, seu diagnóstico deve ser excluído em paciente com padrão de cardiomiopatia dilatada que apresente evidência de exposição profissional ao elemento.

Arsênico

O trióxido de arsênico tem se mostrado útil no tratamento de pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda. Pacientes submetidos a terapia com esse

agente apresentaram aumento do intervalo QTc em 36,6% dos casos.[88] Foram observados casos de arritmias complexas como taquicardia ventricular não-sustentada, extra-sístoles ventriculares, *torsades de pointes* e morte súbita. Os mecanismos envolvidos seriam o aumento da duração do potencial de ação, por aumento de corrente de cálcio transmembrana e redução na expressão de canais de potássio.[89] Considerando-se a gravidade dos efeitos adversos cardíacos do trióxido de arsênico, pacientes tratados com essa medicação devem ser submetidos a controle eletrocardiográfico, para a monitoração do intervalo QT.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono é um gás inodoro, incolor e insípido, produto de combustão incompleta de materiais compostos de carbono. As intoxicações são decorrentes de inalação de fumaça proveniente de incêndio, queima de carvão ou lenha em locais fechados, em acidentes ou tentativa de suicídio pela inalação de gases provenientes de escapamento de veículos automotores.[80] O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina com afinidade 240 vezes maior que a do oxigênio, formando a carboxi-hemoglobina. Como conseqüência, há menor saturação da oxi-hemoglobina, o que favorece a hipoxemia periférica. A toxicidade do monóxido de carbono é conseqüência da hipóxia tissular e inibição da respiração celular, pelo bloqueio da citocromo oxidase. As alterações cardíacas ocorrem, apenas, em altas concentrações de carboxi-hemoglobina e consistem na presença de isquemia miocárdica e arritmias ventriculares. Em análise histológicas de corações de indivíduos que faleceram por inalação de monóxido de carbono foram observadas hemorragias puntiformes intramiocárdicas.[90] O tratamento consiste em retirada do meio contendo monóxido de carbono e utilização de oxigênio a 100% ou, se possível, a utilização de oxigênio hiperbárico que diminui a vida média do monóxido de carbono para 15 a 30 minutos.[80]

Anti-retrovirais

O controle da infecção pelo vírus HIV é realizado pelos anti-retrovirais, que são compostos por três classes de drogas distintas: os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos e inibidores de proteases. O zidovudine (AZT), um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo, foi o primeiro anti-retroviral amplamente utilizado no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida. Com o uso em larga escala do AZT, surgiram pacientes com cardiomiopatia dilatada que melhoraram após a retirada da droga.[91] O AZT apresenta efeito tóxico sobre ultra-estrutura mitocondrial e inibição do DNA polimerase mitocondrial. A associação com outros anti-retrovirais, em esquema de dupla ou tripla terapia, tem diminuído consideravelmente a resistência do vírus HIV ao tratamento, bem como diminuído os efeitos cardiotóxicos relacionados ao AZT.

Antimaláricos

Os antimaláricos são drogas utilizadas no tratamento da malária e no controle sintomático de doenças inflamatórias crônicas, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide. As principais alterações cardíacas observadas em pacientes com o uso de antimaláricos foram as extra-sístoles ventriculares, taquicardia ventricular e taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Esses eventos ocorreram com os antimaláricos do grupo aril-amino-álcool que incluem a quinina, a mefloquina e a halofantrina. Esse grupo de drogas possui mecanismo de ação similar a quinidina e antiarrítmicos da classe I de Vaughan-Williams. Todos esses medicamentos levam ao aumento do intervalo QTc.[92]

As principais alterações morfológicas descritas são: aumento do miócito com vacuolização perinuclear, presença de substância mielóide intracelular e corpúsculos curvilineares.[93]

A presença de efeitos colaterais que, potencialmente, podem provocar a morte súbita, deve alertar o médico sobre os riscos associados ao uso crônico de antimaláricos. Nesse sentido, o acompanhamento eletrocardiográfico do paciente em uso dessas drogas é recomendável, e a detecção do aumento no intervalo QTc deve ser seguida de suspensão da medicação.

Resumo

No presente capítulo descrevemos os principais agentes associados à cardiomiopatia tóxica. São relevantes, pela sua incidência e pelo alto custo social, as cardiomiopatias induzidas pelo uso de antraciclinas, álcool, cocaína, imunomoduladores e aminas tricíclicas. As cardiomiopatias decorrentes do uso de anfetamina, lítio, cobalto, arsênico, monóxido de carbono, anti-retrovirais e antimalárico apresentam menor importância clínica, uma vez que as suas incidências são relativamente baixas. As cardiomiopatias alcoólicas, as induzidas pelo cobalto, ciclofosfamida, antraciclinas e anti-retrovirais possuem características semelhantes às da cardiomiopatia dilatada. Assim, o tratamento é semelhante ao da insuficiência cardíaca de outras etiologias, associado à suspensão do agente causal.

As alterações cardiovasculares associadas à intoxicações por cocaína, anfetaminas, 5-fluorouracil, lítio, aminas tricíclicas, monóxido de carbono, arsênico e antimaláricos são de caráter agudo, habitualmente diagnosticadas em unidade de emergências médicas. Nesses casos, as manifestações cardíacas são isquemia ou infarto do miocárdio, hipertensão arterial, arritmias ventriculares e morte súbita. O tratamento do evento agudo baseia-se no diagnóstico etiológico e em medidas de suporte hemodinâmico, respiratório e controle dos eventos neurológicos e renais. A retirada do fator causal, juntamente com a terapia trombolítica, no caso de trombose coronária, vasodilatadores, para a isquemia miocárdica, controle das arritmias e dos defeitos de condução, são fundamentais para a diminuição da morbidade e da mortalidade associadas ao uso dessas substâncias cardiotóxicas.

Bibliografia

1. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, et al. Drug-induced heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1152-62.
2. Kang YJ. New understanding in cardiotoxicity. Curr Opin Drug Discov Dev 2003; 6:110-16.
3. Doroshow JH. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. N Engl J Med 1991; 324:843-45.
4. Ferreira ALA, Rocha NS, Tang GW, et al. Effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity in rats. FASEB J 2002; 16:A628.
5. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. Cancer Tret Rep 1978; 62:865-72.
6. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin Cardiotoxicity: Analysis of Prevailing Hypotheses. FASEB J 1990; 4:3076-86.
7. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973; 32:302-14.
8. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. N Engl J Med 1998; 339:900-05.
9. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. Ann Intern Med 1978; 88:168-75.
10. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. Am Heart J 1989; 118:92-98.
11. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1992; 20:62-69.
12. Cittadini A, Fazio S, D'Ascia C, et al. Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. Eur Heart J 1991; 12:1000-05.
13. Guimarães Filho FV. Avaliação da função ventricular esquerda de crianças e adolescentes tratados com antraciclinas, por meio da ecocardiografia Doppler na situação basal e após esforço físico. Botucatu, 2002. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
14. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac mon-itoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Pediatrics 1992; 89:942-49.
15. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, et al. Combination therapy with probucol prevents Adriamycin-induced cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1995; 27:1055-63.
16. Kotamraju S, Konorev EA, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitrone spin traps and ebselen: role of reactive oxygen and nitrogen species. J Biological Chem 2000; 275:33585-92.
17. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, et al. Adriamycin-induced hepatic and myocardial lipid peroxidation and DNA damage, and enhanced excretion of urinary lipid metabolites in rats. Toxicology 1995; 95:1-9.
18. De Beer EL, Bottone AE, Voest EE. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. Eur J Pharmacol 2001; 415:1-11.
19. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. Life Sci 1998; 63:511-21.
20. Yoon H, Hong YM, Bennett MJ. Effect of L-carnitine supplementation on cardiac carnitine palmitoyltransferase activities and plasma carnitine concentrations in adriamycin-treated rats. Pediatr Res 2003; 53:788-92.
21. Abou El, Hassan M, Heijn M, Rabelink M, et al. The protective effect of cardiac gene transfer of CuZn-SOD in comparison with the cardioprotector monohydroxyethylrutoside against doxorubicin-induced cardiotoxicity in cultured cells. Cancer Gene Ther 2003; 10:270-77.
22. Quiles JL, Huertas JR, Battino M, et al. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. Toxicology 2002; 180:79-95.
23. Luo X, Reichetzer B, Trines J, et al. L-carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats. Free Radic Biol Med 1999; 26:1158-65.
24. Goormaghtigh E, Ruysschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. Biochim Biophys Acta 1984; 779:271-88.
25. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohidrate and lipid metabolism and energy balance of heart muscle. Annu Rev Physiol 1974; 36:413-59.
26. Abdel-aleem S, el-Merzabani MM, Sayed-Ahmed M, et al. Acute and chronic effects of adriamycin on fatty acid oxidation in isolated cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol 1997; 29:789-97.
27. Hong YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. Pediatr Res 2002; 51:249-55.
28. Ross WE, Glaubiger DL, Kohn KW. Protein-associated DNA breaks in cells treated with adriamycin or ellipticine. Biochim Biophys Acta 1978; 519:23-30.
29. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. Science 1984; 226:466-68.
30. Bardeleben RV, Dunkern T, Kaina B, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin protects cells from the antineoplastic drugs doxorubicin and etoposide. Int J Mol Med 2002; 10:473-79.
31. Ferreira ALA, Salvadori DMF, Nascimento MCMO, et al. Tomato-oleoresin supplement prevents doxorubicin-induced cardiac myocyte oxidative DNA damage in rats. Mutation Res 2007; 631:26-35.
32. Ohhara H, Kanaide H, Nakamura M. A protective effect of coenzyme Q10 on the adriamycin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. J Mol Cell Cardiol 1981; 13:741-52.
33. Ondrias K, Borgatta L, Kim DH, et al. Biphasic effects of doxorubicin on the calcium release channel from sarcoplasmic reticulum of cardiac muscle. Circ Res 1990; 67:1167-74.
34. Boucek Jr. RJ, Buck SH, Scott F, et al. Anthracycline-induced tension in permeabilized cardiac fibers: evidence for the activation of the calcium release channel of sarcoplasmic reticulum. J Mol Cell Cardiol 1993; 25:249-59.

35. Dodd DA, Atkinson JB, Olson RD, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. J Clin Invest 1993; 91:1697-705.
36. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, et al. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. Cancer Res 2001; 61:771-77.
37. Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE, et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:3585-89.
38. Robison TW, Giri SN. Effects of chronic administration of doxorubicin on heart phospholipase A2 activity and in vitro synthesis and degradation of prostaglandins in rats. Prostaglandins Leukot Med 1987; 26:59-74.
39. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA 1991; 266:1672-77.
40. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Ann Pharmacother 1994; 28:1413.
41. De Beer EL, Bottone AE, Van Der Velden J, et al. Doxorubicin impairs crossbridge turnover in skinned trabeculae after acute and chronic treatment. Mol Pharmacol 2000; 57:1152-57.
42. Iliskovic N, Singal PK. Lipid-lowering: an important factor in preventing Adriamycin-induced heart failure. Am J Pathol 1997; 150:727-34.
43. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, et al. Probucol protects against Adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. Circulation 1995; 91:10-15.
44. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by Probucol. Circulation 2000; 24:2105-10.
45. Singal PK, Iliskovic N, Li T, et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. FASEB J 1997; 11:931-36.
46. Ferreira ALA, Russell RM, Rocha NS, et al. Effect of lycopene on doxorubicin-induced cardiotoxicity: an echocardiographic, histological, and morphometrical assessment. Basic Clin Pharmachol Toxic 2007; 101:16-24.
47. Ferreira ALA, Yeum K-J, Matsubara LS, et al. Doxorubicin as an antioxidant: maintenance of myocardial levels of lycopene under doxorubicin treatment. Free Radical Biol Med 2007; 43:740-51.
48. Myers CE, McGuire W, Young R. Adriamycin: amelioration of toxicity by a-tocopherol. Cancer Treat Rep 1976; 60:961-62.
49. MacCarthy PA, Shah AM. Oxidative stress and heart failure. Coron Artery Dis 2003; 14:109-13.
50. Wahab MHA, Akoul EEMS, Abdelaziz AH. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. Tumori 2000; 86:157-62.
51. Antunes LM, Takahashi CS. Effects of high doses of vitamins C and E against doxorubicin-induced chromossomal damage in Wistar rat bone marrow cells. Mutat Res 1998; 419:137-43.
52. Tan LB, Williams SG, Goldspink DF. From CONSENSUS to CHARM - how do ACEI and ARB produce clinical benefits in CHF? Int J Cardiol 2004; 94:137-41.
53. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. J Clin Oncol 2004; 22:820-28.
54. Luthy A, Furrer M, Waser M, et al. Orthotopic heart transplantation: an efficient treatment in a young boy with doxorubicin-induced cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant 1992; 11:815-16.
55. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. Cancer Treat Rev 2004; 30:181-91.
56. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004; 56:185-229.
57. Orditura M, Quaglia F, Morgillo F, et al. Pegylated liposomal doxorubicin: Pharmacologic and clinical evidence of potent antitumor activity with reduced anthracycline-induced cardiotoxicity. Oncol Rep 2004; 12:549-56.
58. Costa JSD da, Silveira MF, Gazalle FK, et al. Heavy alcolhol consuption and associated factors: a population-based study. Rev Saúde Publica 2004; 38:1-8.
59. Galduróz JCF, Noto AR, Nappo SA, et al. First household survey on drug abuse in São Paulo, Brazil, 1999: principal findings. São Paulo Med J 2003; 121:231-37.
60. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhães L, et al. Alcohol drinking patterns by gender, ethnicity, and social class in Bahia, Brazil. Rev Saude Publica 2004; 38:45-54.
61. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. Chest 2002; 121:1638-50.
62. Britton A, Marmot M. Different measures of alcohol consumption and risk of coronary heart disease and all-cause mortality: 11-year follow-up of the Whitehall II Cohort Study. Addiction 2004; 99:109-16.
63. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2002; 136:191.
64. Ren T, Brown RA. Influence of chronic alcohol ingestion on acetaldehyde-induced depression of rat cardiac contractile function. Alcohol Alcohol 2000; 35:554-560.
65. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. Proc Nutr Soc 2004; 63:49-63.
66. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. Herz 2001; 26:345-52.
67. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med 2001; 345:351-58.
68. Shanti CM, Lucas CE. Cocaine and the critical care challenge. Crit Care Med 2003; 31:1851-59.
69. Guerot E, Sanchez O, Diehl JL, et al. Acute complications in cocaine users. Ann Med Interne 2002; 153:IS27-IS31.
70. Steinhauer JR, Caulfield JB. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review. Cardiovasc Pathol 2001; 10:141-45.
71. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care - an international consensus on science. Circulation 2000; 102:I3-I370.
72. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m^2) cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2001; 28:277-82.
73. Libersa C, Gautier S, Said NA, et al. Drug-induced heart failure (excluding that caused by anthracyclines). Therapie 2004; 59:127-42.
74. Sudhoff T, Enderle MD, Pahlke M, et al. 5-fluorouracil induces arterial vasocontractions. Ann Oncolo 2004; 15:661-64.
75. Oztop I, Gencer M, Okan T, et al. Evaluation of cardiotoxicity of a combined bolus plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid treatment by echocardiography, plasma troponin I level, QT interval and dispersion in patients with gastrointestinal system cancers. Jpn J Clin Oncol 2004; 34:262-68.
76. Timour Q, Lombard-Bohas C, Slim R, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: report of 6 cases. Therapie 2002; 57:302-06.
77. Teragawa H, Hondo T, Amano H, et al. Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. Jpn Heart J 1996; 37:905-15.
78. Parrens E, Chevalier JM, Rougier M, et al. Third degree atrioventricular block with alpha interferon: a case report. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92:53-56.
79. Kondo Y, Yukinaka M, Nomura M, et al. Early diagnosis of interferon-induced myocardial disorder in patients with chronic hepatitis C: evaluation of myocardial imaging with I-123-BMIPP. J Gastroenterol 2000; 35:127-35.
80. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, et al. Adult toxicology in critical care - Part II: Specific poisonings. Chest 2003; 123:897-922.
81. Buckley NA, Chevalier S, Leditschke IA, et al. The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. Crit Care 2003; 7:R101-R107.

82. Lai TI, Hwang JJ, Fang CC, et al. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine-induced acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 2003; 42:759-62.
83. Yu QL, Larson DF, Watson RR. Heart disease, methamphetamine and AIDS. Life Sci 2003; 73:129-40.
84. Haro L de, Roelandt J, Pommier P, et al. Aetiologies of lithium overdose: 10-year experience of Marseille poison centre. Ann Fr Anesth Reanim 2003; 22:514-19.
85. Newland KD, Mycyk MB. Hemodialysis reversal of lithium overdose cardiotoxicity. Am J Emerg Med 2002; 20:67-68.
86. Barceloux DG. Cobalt. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:201-216.
87. Linna A, Oksa P, Groundstroem K, et al. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. Occup Environ Med 2004; 61:877-85.
88. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2003; 21:3609-15.
89. Drolet B, Simard C, Roden DM. Unusual effects of a QT-prolonging drug, arsenic trioxide, on cardiac potassium currents. Circulation 2004; 109:26-29.
90. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39:35-44.
91. Fantoni M, Autore C, Del Borgo C. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. Ann NY Acad Sci 2001; 946:179-99.
92. Touze JE, Heno P, Fourcade L, et al. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Med Mal Infect 1999; 29:316S-325S.
93. Roos JM, Aubry MC, Edwards WD. Chloroquine cardiotoxicity clinicopathologic features in three patients and comparison with three patients with Fabry disease. Cardiovasc Pathol 2002; 11:277-83.*

Capítulo 5

Cardiomiopatia Hipertrófica

Edson Antonio Bregagnollo
Fábio Cardoso de Carvalho

Pontos-chave

- A cardiomiopatia hipertrófica é de transmissão autossômica dominante, causada por mutações gênicas que codificam as proteínas dos sarcômeros.
- A doença cardíaca genética de maior prevalência é a cardiomiopatia hipertrófica, que afeta 0,2% (1/500) da população geral e 0,5% (1/200) dos portadores de cardiopatias.
- São características anatomopatológicas da cardiomiopatia hipertrófica: hipertrofia miocárdica e septal assimétrica, desorganização da arquitetura miocárdica, fibrose intersticial e perivascular e alterações da vasculatura.
- Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, sinais e sintomas de disfunção diastólica, isquemia miocárdica, arritmias e resposta vascular anormal são as principais manifestações clínicas observadas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.
- O principal método não-invasivo para diagnóstico e seguimento clínico da cardiomiopatia hipertrófica é o ecocardiograma.
- Indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica apresentam como complicações mais graves: morte súbita cardíaca, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, síncope, tromboembolismo e endocardite bacteriana.
- Em casos de cardiomiopatia hipertrófica, o tratamento medicamentoso deve ser a abordagem inicial e os intervencionistas são reservados para quando não há resposta adequada ao tratamento inicial.

Introdução

Coube a Teare,[1] em 1958, descrever a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), estudando um grupo de oito jovens, dos quais sete morreram subitamente. A CMH é uma doença cardíaca primária, genética, autossômica dominante, definida pela presença de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica que ocorre na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica suficiente para justificar o grau de hipertrofia miocárdica existente.[2,3] Em aproximadamente 10% dos casos, pode ocorrer, na fase avançada da doença, dilatação do ventrículo esquerdo (VE).[4] Uma característica peculiar da doença é que aproximadamente 25% dos pacientes apresentam gradiente dinâmico de pressão na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).[2,3] Essa característica por muito tempo atraiu a atenção dos pesquisadores, e muitos termos derivados dela foram utilizados para descrever a doença, como estenose subaórtica hipertrófica idiopática, estenose muscular subaórtica e hipertrofia septal assimétrica, entre outros.[1,5,6] A expressão fenotípica é extremamente heterogênea, variando desde pacientes portadores assintomáticos até aqueles com sintomas graves e incapacitantes. A morte súbita cardíaca (MSC) é a manifestação mais temível, acometendo geralmente indivíduos jovens, durante ou após esforço físico, sendo a causa mais comum de MSC em atletas.

Anatomia patológica

Macroscopia

As características macroscópicas mais exuberantes do coração de pacientes com CMH são: hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, com cavidade pequena; hipertrofia miocárdica importante e aumento da espessura do septo interventricular e da parede livre do VE (Figura 1).

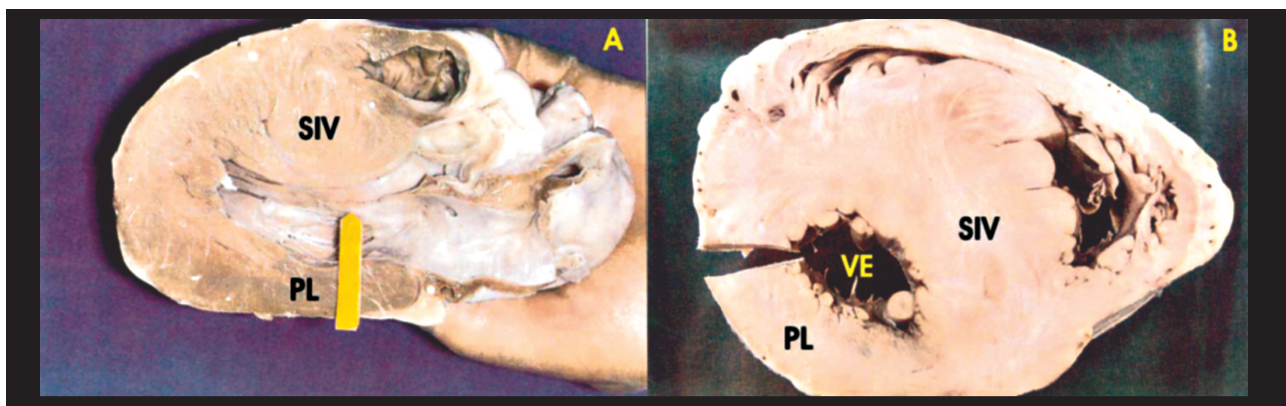


Figura 1. Coração de paciente com cardiomiopatia hipertrófica. A: corte longitudinal mostrando cavidade ventricular esquerda (VE) pequena, parede livre (PL) espessa e obstrução da via de saída do VE. B: corte transversal evidenciando hipertrofia septal assimétrica, sendo o septo interventricular (SIV) cerca de duas vezes mais espesso que a PL.
Sutton GC, Chatterjee K. Miocardiopatias. Cardiologia Clínica. Texto ilustrado. Vivali Editora Ltda. 1998.

A hipertrofia miocárdica é assimétrica em dois terços dos casos, sendo o septo interventricular (SIV) e a parede ântero-lateral desproporcionalmente mais espessos que o segmento posterior da parede livre do VE. Nos restantes, a hipertrofia miocárdica é difusa e concêntrica ou afeta um ou mais segmentos isolados do VE.[2,3,6] O padrão de acometimento afetando predominantemente a região apical do VE é relativamente comum no Japão, estimando-se que represente 25% dos pacientes japoneses com CMH.[7,8] O acometimento concomitante dos ventrículos esquerdo e direito está presente em cerca de 30% dos casos.[7] Nos pacientes com obstrução da VSVE, pode haver espessamento fibroso subendocárdico no SIV causado pelo contato repetido com o folheto anterior da valva mitral.[6,7] A valva mitral freqüentemente apresenta anormalidades, com alongamento dos folhetos e/ou inserção anômala dos músculos papilares.[9,10] A Figura 2 é uma representação esquemática das principais expressões morfológicas do ventrículo esquerdo de pacientes com CMH.

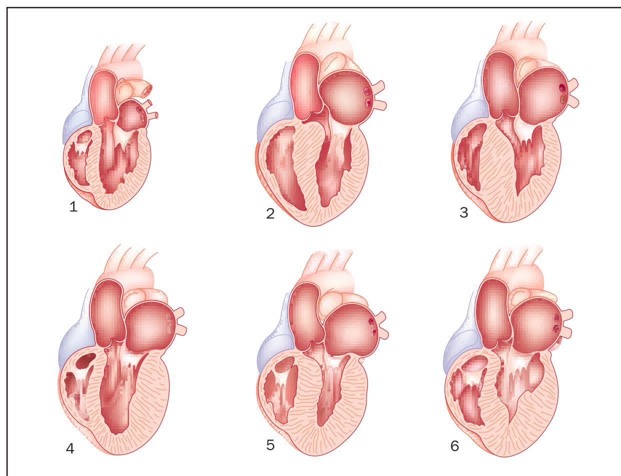


Figura 2. Representação esquemática das principais formas de distribuição da hipertrofia ventricular esquerda na cardiomiopatia hipertrófica (2-6) em comparação com o coração normal (1).
Adaptada de Lesser Jr. et al. 2003, American Heart Association.

O átrio esquerdo geralmente está dilatado e hipertrofiado, refletindo a alta resistência ao enchimento do VE causado pela disfunção diastólica e refluxo através da valva mitral.[6,7,9,10] De modo geral, existe relação inversa entre o grau de hipertrofia e a idade dos pacientes com CMH, sendo controverso se isso é decorrente de morte prematura dos pacientes com hipertrofia mais acentuada ou de redução progressiva do espessamento miocárdico devido à remodelação cardíaca decorrente da disfunção miocárdica progressiva.[2,3,11]

Microscopia

As principais características microscópicas da CMH incluem a hipertrofia acentuada dos cardiomiócitos com perda do alinhamento paralelo, aumento das ramificações laterais e junções freqüentes (Figura 3). Essas alterações, no entanto, não são específicas, sendo também descritas em pacientes portadores de cardiopatias congênitas e adquiridas. Assim, o que realmente caracteriza a CMH é a extensão do acometimento miocárdico, que varia entre 5% e 25%, enquanto nas outras cardiopatias habitualmente não excede 1%.

O desarranjo das fibras musculares normalmente é acompanhado por aumento de fibrose intersticial difusa ou focal, possivelmente devido à perda de cardiomiócitos conseqüente de isquemia miocárdica, necrose

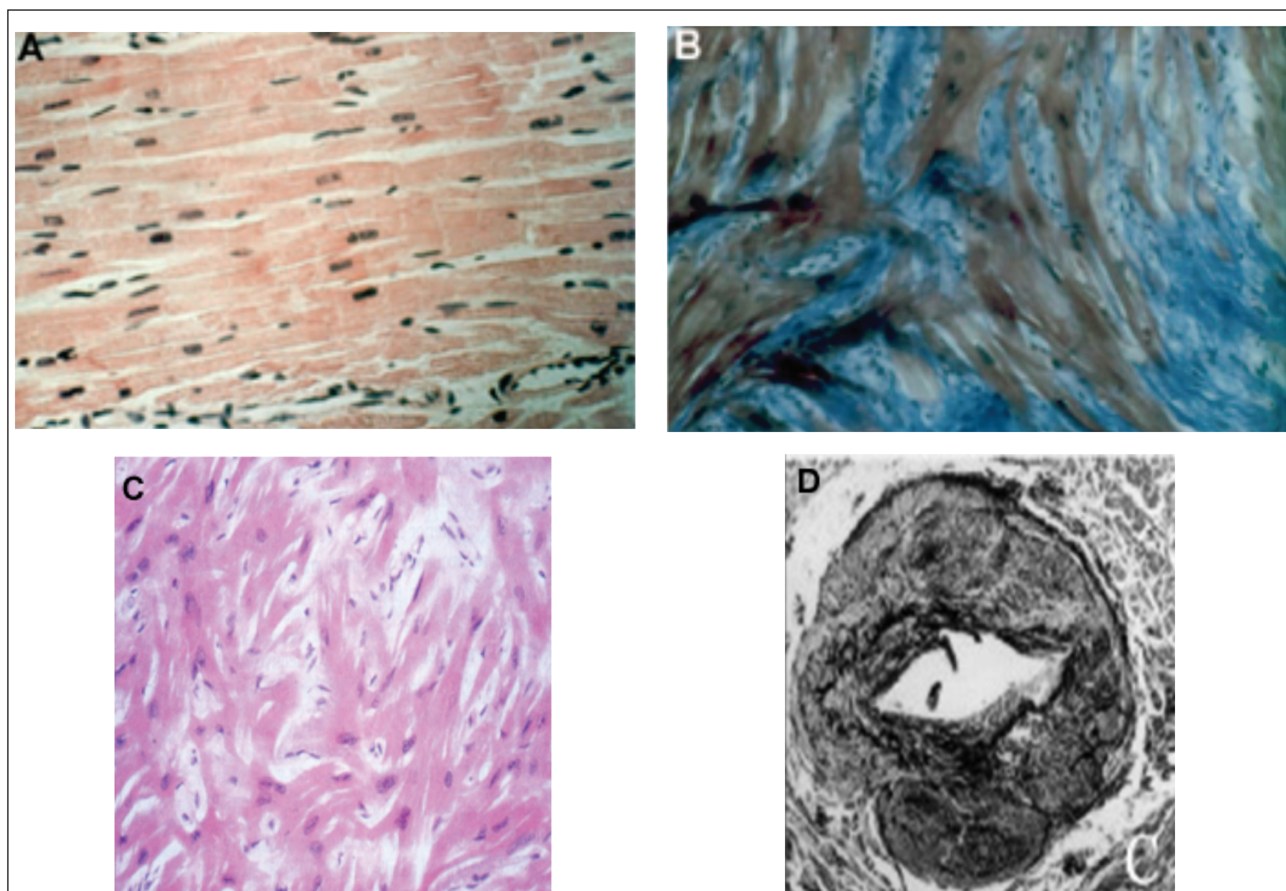


Figura 3. Miocárdio na cardiomiopatia hipertrófica. A: miocárdio normal (ampliação de 90 X); B: desalinhamento dos miócitos e fibrose miocárdica azul; C: desorganização da arquitetura do miocárdio; D: hipertrofia da parede do ramo coronário intramiocárdico.

ou apoptose; e mais recentemente considerada decorrente da participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de outros mediadores neuro-humorais (endotelina, norepinefrina).[12] Em cerca de 50% dos pacientes com CMH as artérias coronárias intramiocárdicas apresentam paredes espessadas, lúmen reduzido e aumento das células musculares lisas e de colágeno nas camadas média e íntima.[6,13]

Na microscopia eletrônica, observa-se acentuada desorganização das miofibrilas e dos miofilamentos e as bandas Z são extremamente espessadas e desalinhadas. Os cardiomiócitos hipertrofiados apresentam aumento e desorganização do aparelho contrátil (sarcômeros), mitocôndrias e glicogênio, sendo também comum o encontro de discos intercalares grandes e irregulares (Figura 4).[13]

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos estimam que a prevalência da CMH na população geral é de 0,2% (1:500) e de 0,5% (1:200) entre os portadores de cardiopatias, conforme levantamentos realizados nos Estados Unidos, no Japão e na China.[14-17] Essa prevalência é maior do que se pensava no passado, e, provavelmente, a CMH é a doença cardíaca genética mais comum. Os dados mais consistentes de prevalência foram obtidos da análise de 4.111 indivíduos no estudo CARDIA[15] e de 8.080 indivíduos avaliados na China[16]. Esses estudos parecem refletir melhor a prevalência da CMH na população geral, pois envolveram grande número de indivíduos sem sintomas cardiovasculares, em faixa etária na qual a doença adquire sua mais completa expressão morfológica. Eles também sugeriram que a CMH é três vezes mais freqüente no sexo masculino e duas vezes mais comum em brancos. No Brasil, de acordo com os dados do IBGE (2000), estima-se que teríamos cerca de 338 mil portadores da doença em nosso país.[18]

Etiologia e penetrância

A CMH é transmitida de forma genética autossômica dominante em 50% a 60% dos casos; naqueles

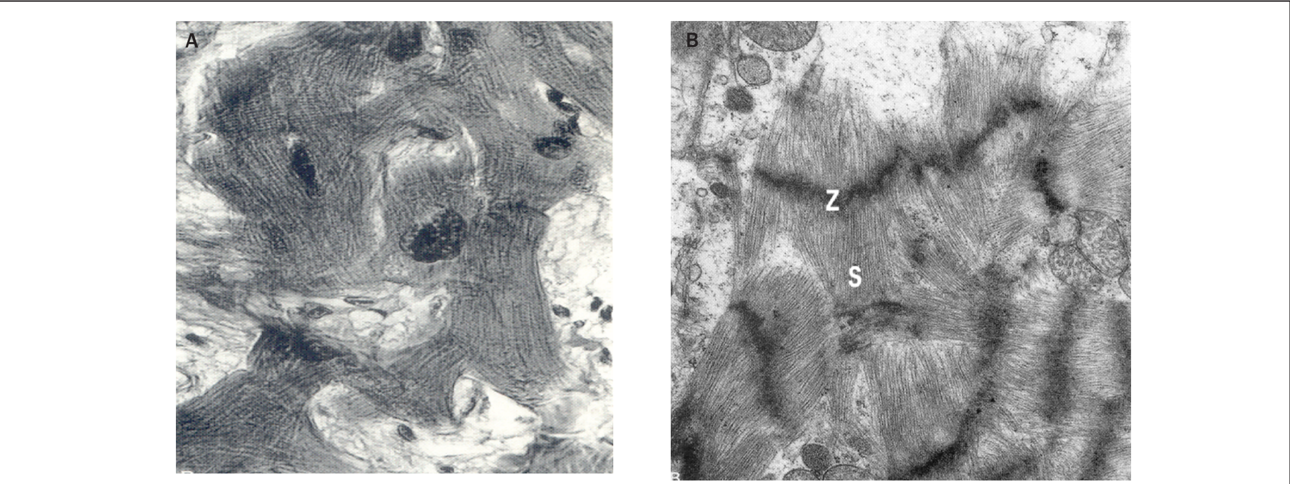


Figura 4. A: microscopia óptica (x 560) mostrando desalinhamento dos miócitos; B: aspecto ultra-estrutural da desorganização dos sarcômeros observado à microscopia eletrônica de paciente com cardiomiopatia hipertrófica. S: sarcômeros; Z: linha Z.
Dingemans KP, Becker AE. Specificity of cellular and myofibrilar disorientation in hypertrofic obstructive cardiomiopathy. Arch Pathol Lab Medical 1977;101: 493-499.

restantes, considerados formas esporádicas, ainda não se tem etiologia definida, podendo ser também formas genéticas devidas a mutações espontâneas ainda não reconhecidas.[19-25] Atualmente, já foram identificadas alterações em onze genes diferentes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco.[18,22,26-30] São eles: gene da cadeia pesada da β-miosina cardíaca (35% a 55% dos casos), gene da troponina T cardíaca (15% dos casos), gene da α-tropomiosina (5% dos casos), gene da proteína C de ligação à miosina (20% a 25% dos casos), gene da troponina I cardíaca (5% dos casos), gene da cadeia leve da miosina reguladora, gene da cadeia leve da miosina essencial, gene da actina, gene da titina e gene da cadeia pesada da α-miosina cardíaca (Tabela I).

Tabela I. Genes envolvidos na cardiomiopatia hipertrófica

Genes envolvidos
Genes das cadeias pesadas a e b da miosina
Genes da troponina T, I e C
Genes da proteína C de ligação à miosina
Genes da α-tropomiosina
Genes das cadeias leves essencial e reguladora da miosina
Tinina
400 mutações
11 genes que codificam proteínas do sarcômero dos cardiomiócitos Cadeia pesada da β-miosina (35%-55%) Troponina T (15%) α-tropomiosina (5%) Proteína C de ligação à miosina (20%-25%) Troponina I (5%)

Até o momento, já foram identificas cerca de quatrocentas mutações,[31] e mais da metade delas ocorre nos genes da cadeia pesada da miosina, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T, sendo as demais de ocorrência mais rara.[18,22,24,26] Recentemente, também foram descritas mutações em outros genes, incluindo aquele que codifica a subunidade reguladora γ-2 da proteína cinase AMP ativada e também alterações no DNA mitocondrial, dois genes não pertencentes ao sarcômero, de ocorrência rara.[18,26,27] Atualmente, a determinação do genótipo dos portadores de CMH ainda é um procedimento complexo, de alto custo e realizado em poucos centros no mundo. Na CMH, a penetrância clínica é extremamente variável, e indivíduos da mesma família, com a mesma mutação gênica, podem apresentar expressão fenotípica distinta, sugerindo que genes modificadores e fatores locais e ambientais podem interferir na extensão e nas características da hipertrofia miocárdica que se desenvolve. Os genes modificadores por si só não causariam a doença, mas afetariam a expressão fenotípica da CMH.[6,24,25,32,33]

O polimorfismo de inserção (I) e deleção (D) do gene da enzima de conversão da angiotensina (ECA), que resulta nos genótipos II, ID e DD, está sendo associado às diferenças fenotípicas.[32,34] Assim, tem sido descrito que indivíduos com CMH e genótipo DD apresentam níveis plasmáticos e teciduais mais elevados da ECA, hipertrofia do ventrículo esquerdo mais acentuada e maior predisposição à MSC.[34] Dada a grande complexidade da biologia molecular na remodelação miocárdica, um grande número de outros genes pode influenciar a expressão fenotípica da CMH, incluindo variantes da endotelina 1 e do fator de necrose tumoral α.[33] Atualmente, os fatores que determinam as características morfoló-

gicas e a evolução clínica dos portadores de CMH ainda não se encontram completamente esclarecidos.

Patogênese

Na CMH, o crescimento miocárdico é caracterizado predominantemente por hipertrofia e desarranjo do alinhamento dos cardiomiócitos e sarcômeros, proliferação de fibroblastos, fibrose miocárdica e alterações vasculares (Figura 3). Os eventos moleculares, desencadeados pelas alterações gênicas que acarretam essas modificações, ainda não foram totalmente esclarecidos. Os principais mecanismos propostos são:

- o alelo defeituoso atua como peptídeo "tóxico" que interfere na função do alelo normal, referido como dominante negativo;
- o alelo defeituoso adquire propriedades capazes de dominar a função do alelo normal.

O resultado final, qualquer que seja o mecanismo, é uma haploinsuficiência, na qual o alelo normal remanescente produz quantidade insuficiente das proteínas necessárias para o funcionamento normal do miocárdio.[12]

As proteínas resultantes das várias mutações que causam a CMH em humanos são também encontradas nas miofibrilas dos cardiomiócitos de felinos, coelhos e camundongos transgênicos portadores da doença. Em humanos com CMH, à semelhança do que se observa nos portadores de hipertrofia cardíaca desencadeada por sobrecarga pressórica, são também expressas isoformas de proteínas fetais (C-fos, C-jun e C-myc), os fatores natriurético atrial e cerebral, a endotelina e maior quantidade de mediadores relacionados com a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[35-37] Nessas condições, admite-se que a pressão ventricular local, juntamente com as características genotípicas, parecem desempenhar papel significativo na determinação dos diferentes fenótipos observados na CMH. Deve ser salientado que embora as proteínas mutantes se encontrem com a mesma abundância nos ventrículos direito e esquerdo, em 80% a 90% dos casos a hipertrofia está confinada ao ventrículo esquerdo, que é a câmara de maior pressão. Além disso, o seguimento de pacientes com CMH que foram submetidos com sucesso à ablação septal com álcool evidenciou redução significativa da massa cardíaca, da espessura parietal e da fibrose miocárdica.[38,39] Esses estudos indicam que na CMH o fenótipo é resultante da interação entre o defeito genético das proteínas sarcoméricas e fatores locais como a pressão. Outros genes, conhecidos como modificadores, também podem participar do processo para determinação dos diferentes fenótipos observados nessa doença.[40]

Em suma, a alteração genética primária, codificada nas proteínas dos sarcômeros, modifica as propriedades funcionais do miocárdio por meio de diversos mecanismos, como defeitos no ciclo, na sensibilidade ao cálcio e na constituição do miocárdio, que juntos tornam o coração suscetível a esses fatores locais e determinam as características e o tipo de crescimento miocárdico. Em resposta aos fatores de crescimento e mediadores neuro-humorais, manifestam-se hipertrofia dos cardiomiócitos, proliferação dos fibroblastos, secreção e acúmulo de colágeno, e alterações da vasculatura e da função contrátil do miocárdio e global do coração. Assim, o desarranjo pode não preceder a resposta ao crescimento, mas a maior parte das evidências indica que ele geralmente ocorre. A Figura 5 ilustra esquematicamente as observações atuais relacionadas com a patogênese da CMH, derivadas de estudos em humanos e modelos experimentais da doença.

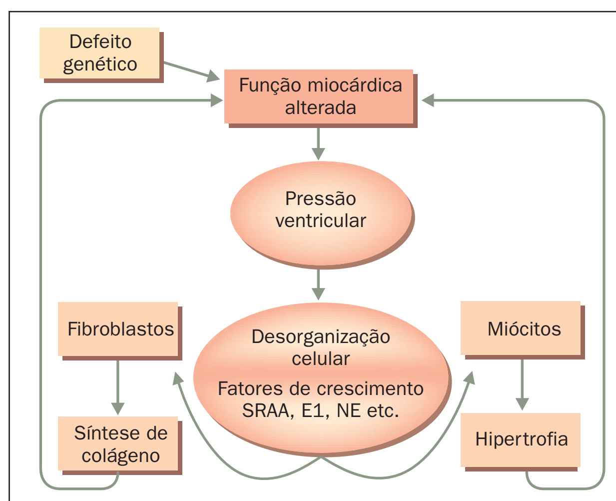


Figura 5. O defeito genético (anormalidade primária) altera a função dos miócitos e de respostas ao crescimento. Essas respostas induzem hipertrofia dos miócitos, proliferação dos fibroblastos e fibrose miocárdica que, em conjunto com fatores e mediadores locais, determinam as características fenotípicas da cardiomiopatia hipertrófica.

Fisiopatologia

Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e regurgitação mitral

Desde as descrições iniciais da CMH, a característica que mais atrai a atenção de médicos e investigadores é a presença do gradiente pressórico dinâmico na VSVE. Embora inicialmente atribuído à ação do esfíncter muscular na região subaórtica ou por vezes mero artefato, atualmente admite-se que ele seja causado principalmente pelo movimento sistólico anterior da valva mitral

(MAS) contra o SIV, podendo também contribuir para isso as dimensões reduzidas da VSVE (hipertrófica septal proeminente) e anormalidades da valva mitral.[41,42] Essas alterações resultam em graus variáveis de obstrução da VSVE e refluxo mitral (Figura 6).

Essa proposição é fundamentada em várias observações: o gradiente pressórico ocorre simultaneamente com o MAS; o valor do gradiente pressórico correlaciona-se diretamente com o momento e a duração da aposição da valva mitral e o SIV; uma proporção significativa da ejeção ventricular ocorre na presença do gradiente subaórtico e de pressão intraventricular esquerda elevada; o tempo de ejeção é prolongado; o perfil do fluxo nos pacientes com gradientes elevados mostra uma desaceleração mesossistólica que coincide com o contato entre a valva mitral e o septo; a melhora clínica observada na maioria dos pacientes após tratamentos que aliviam a obstrução na VSVE.[26,41,43] Existe considerável controvérsia a respeito da causa e do significado do gradiente pressórico na VSVE. O mais provável é que o MAS aconteça por causa do efeito Venturi resultante do aumento da velocidade de ejeção promovida pela orientação e pela geometria anormais da VSVE.[2,41-44]

A gravidade da obstrução tem sido relacionada tanto ao grau de redução da VSVE como ao grau e à duração do MAS. Em geral, para cada 10% de alteração no tempo de contato entre o folheto mitral e o septo, ocorre uma alteração de 30 mmHg no gradiente pressórico e não há desenvolvimento de gradiente pressórico quando o contato entre o folheto mitral e o septo ocorre após 55% do tempo de ejeção do VE (Figura 7).[45]

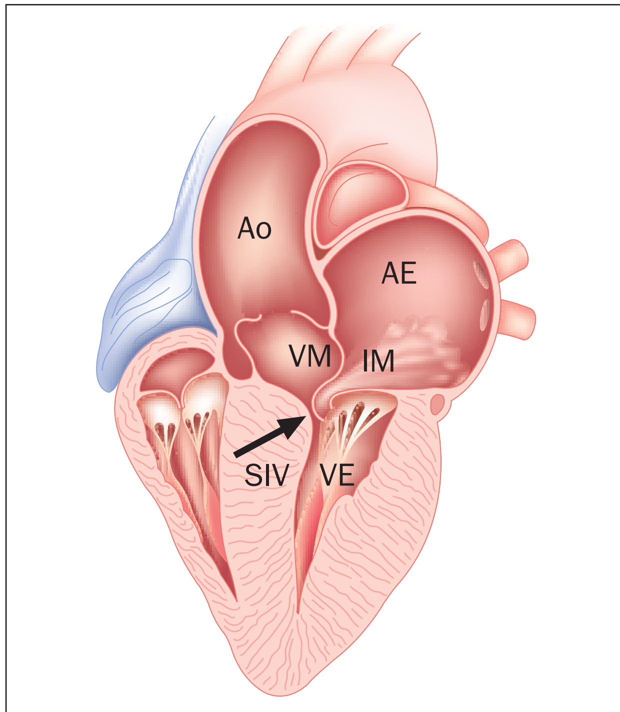


Figura 6. Mecanismo de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo devido ao movimento sistólico anterior da valva mitral. AE e VE: átrio e ventrículo esquerdo; Ao: aorta; VM: valva mitral; SIV: septo interventricular; seta: obstrução da via de saída.

Os mecanismos implicados no MSA da valva mitral são vários. Inicialmente, sua ocorrência foi apontada como decorrente do efeito Venturi em razão do estreitamento da VSVE que, combinado com a ejeção hiperdinâmica, determinava aumento da velocidade de fluxo e energia cinética na VSVE e redução da pressão acima da valva mitral que desencadeava o deslocamento dela em direção ao SIV, provocando obstrução da VSVE.[46] Evidências posteriores demonstraram que esse poderia não ser o único mecanismo implicado na fisiopatologia do MSA,[47] visto que o MSA ocorre predominantemente na região central e nas bordas da valva mitral, que se inicia antes da ejeção ventricular, como seria previsto pelo efeito Venturi. Estudos ecocardiográficos evidenciaram que em pacientes com CMH e MAS, a valva mitral e os músculos papilares estão deslocados anteriormente e para o centro da cavidade do VE, as cúspides mitrais são mais longas que o normal e as cordas tendíneas redundantes, possibilitando coaptação valvar mais anteriorizada. Assim, atualmente admite-se que as alterações anatômicas da valva mitral, associadas ao efeito Venturi, geram a obstrução na VSVE e o aparecimento do gradiente pressórico intraventricular.[25,26,41,42,46,47]

Existe variabilidade significativa no grau de obstrução da VSVE nos pacientes portadores de CMH. Em alguns (25%), a obstrução da VSVE está presente durante o repouso em todas avaliações realizadas. Em outros, o gradiente pressórico não está presente em repouso podendo ser provocado por manobras que reduzem a

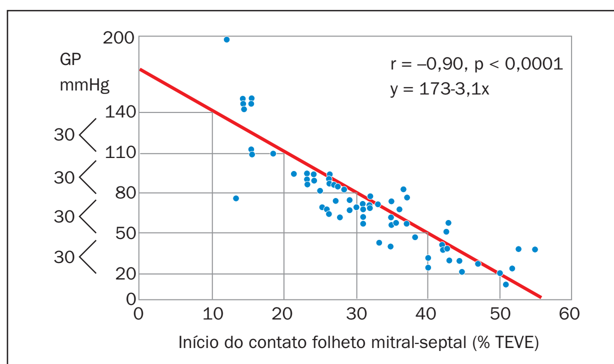


Figura 7. Correlação entre o início do contato entre o folheto mitral e o septo, como porcentagem do tempo de ejeção e magnitude do gradiente pressórico na via de saída do ventrículo esquerdo. TEVE: tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; GP: gradiente pressórico.

Pollicf C. Rakoski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: The quantitative relationship between systolic anterior motion and pressure gradient. Circulation 1984; 69:43-49.

Tabela II. Efeitos das intervenções sobre o gradiente pressórico e o sopro sistólico na VSVE em pacientes com CMH obstrutiva

Intervenção	Gradiente e sopro	Contratilidade	Pré-carga	Pós-carga
Manobra de Valsalva (durante esforço)	↑	–	↓	↓
Manobra de Valsalva (pós-esforço)	↓	–	↑	↑
Pós-extra-sístole	↑	↑	↑	–
Agonistas β-adrenérgicos	↑	↑	↓	↓
Nitrito de amilo	↑	– depois ↑	↓ depois ↑	↓
Exercício	↑	↑	↑	↑
Manobra de Muller	↓	–	↑	↑
Posição de cócoras	↓	–	↑	↑
Fenilefrina	↓	–	–	↑
Bloqueadores β-adrenérgicos	↓	↓	↑	–
Exercício isométrico	↓	–	–	↑

↑: aumenta; ↓: diminui; –: não altera de modo significativo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; CMH: cardiomiopatia hipertrófica.

pré e/ou a pós-carga ou aumentam a contratilidade miocárdica[6,26,41-43] (Tabela II).

A obstrução da VSVE habitualmente coincide com o período de maior crescimento na infância, e quando inicialmente presente, invariavelmente se acentua nesse período.[24,25] Cerca de 30% das crianças com CMH não-obstrutiva desenvolvem sinais ecocardiográficos de obstrução significativa da VSVE na adolescência. O desenvolvimento e a progressão do grau de obstrução são devidos a aumento da hipertrofia septal proximal e migração anterior da valva mitral.[26,41-43,48,49] Redução da espessura da parede ventricular no decorrer da evolução natural ocorre em aproximadamente 10% a 15% dos pacientes, em geral associada com deterioração da função sistólica do VE, podendo, concomitantemente, ocorrer ou não, desaparecimento da obstrução da VSVE.[4,6,42,50]

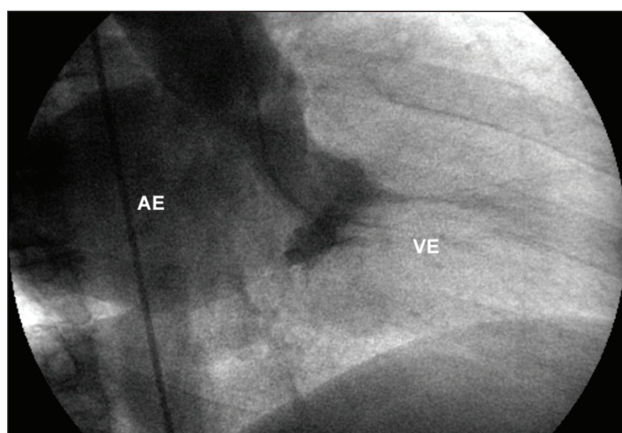


Figura 8. Angiografia ventricular esquerda de paciente com cardiomiopatia hipertrófica e importante refluxo VE-AE em razão do movimento sistólico anterior da valva mitral. AE e VE: átrio e ventrículo esquerdo, respectivamente.
Setor de Hemodinâmica HC-Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

A regurgitação mitral (RM) ocorre na maioria dos pacientes com a forma obstrutiva da CMH, em conseqüência do MSA e da coaptação anormal dos folhetos valvulares. Nos pacientes com CMH não-obstrutiva, a RM acontece em cerca de 30% dos casos, sendo em geral leve e freqüentemente associada a anormalidades dos folhetos, cordoalha tendínea ou inserção anormal dos músculos papilares.[6,26,41-43,50] Na Figura 8, observa-se a angiografia ventricular de paciente com CMH obstrutiva e importante refluxo mitral conseqüente a MSA da valva mitral, o que gerava gradiente intraventricular de 103 mmHg.

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

As anormalidades do relaxamento estão presentes em aproximadamente 80% dos pacientes com CMH, tendo importância fundamental no curso clínico da doença, particularmente na ausência de obstrução da VSVE.[49,51,52] O relaxamento isovolumétrico prolongado associa-se com redução da velocidade e do grau de enchimento ventricular, e em conseqüência há um aumento compensatório da contribuição da contração atrial. Para completar o enchimento ventricular, a contração atrial torna-se mais vigorosa, resultando em remodela-

ção da câmara com elevação da pressão e hipertrofia miocárdica. Essas alterações são as principais responsáveis pelos sinais e sintomas de congestão pulmonar nos pacientes com CMH. Paradoxalmente, a gravidade e a progressão dos sintomas decorrentes da disfunção diastólica não se correlacionam diretamente com a magnitude das alterações morfológicas miocárdicas presentes.[49] Estudos genéticos realizados na fase subclínica em indivíduos com mutações gênicas dos sarcômeros e modernas técnicas de diagnóstico por imagens demonstram que as anormalidades diastólicas detectadas pelo Doppler tecidual precedem o aparecimento da hipertrofia do ventrículo esquerdo.[52,53] Esses estudos sugerem que a hipertrofia não é a manifestação mais sensível e específica da CMH e que as alterações da função diastólica não são, como antes eram consideradas, uma conseqüência secundária da hipertrofia e da fibrose miocárdica, mas sim uma manifestação primária e precoce da disfunção do sarcômero determinada pela mutação genética.[30]

Do ponto de vista clínico, os principais mecanismos responsáveis pela disfunção diastólica são as anormalidades denominadas relaxamento miocárdico e diminuição da complacência ventricular. Atualmente, está claro que as alterações do relaxamento miocárdico são devidas a hipertrofia e desarranjo dos miócitos, anormalidades do ciclo do cálcio intracelular, distorção da geometria ventricular, isquemia miocárdica e alterações da velocidade e da sincronia da repolarização do miocárdio.[25,26,41,42,54] A complacência do VE, expressa pela relação entre as variações de volume e pressão ($\Delta V/\Delta P$) durante o enchimento ventricular, indica as propriedades diastólicas passivas do VE.[55] Na CMH, a complacência do VE está reduzida em razão de alterações na geometria ventricular, aumento da fibrose miocárdica, aumento da espessura da parede ventricular, prolongamento e assincronismo do relaxamento e desorganização dos cardiomiócitos.[25,26,56,57] Na maioria dos pacientes, as anormalidades da função diastólica do VE estão presentes em repouso ou durante estresse. Nenhum padrão de disfunção diastólica é considerado característico da doença, sendo as alterações do relaxamento predominantes em uns e a redução da complacência ventricular em outros.[54,56,58]

Isquemia miocárdica

A isquemia miocárdica é freqüente, e são vários os mecanismos que a determinam: aumento excessivo da massa muscular; redução da densidade capilar; elevação da pressão diastólica do VE; anormalidades anatômicas e funcionais das artérias coronárias intramiocárdicas; redução da reserva vasodilatadora coronária; compressão sistólica das artérias coronárias subepicárdicas, durante a sístole, devido a pontes miocárdicas; desarranjo estrutural dos cardiomiócitos e desvio dos ramos perfurantes septais, com mecanismos que podem atuar de modo isolado ou sinérgico.[26,59-62] Estudos que avaliaram o fluxo sangüíneo coronário em repouso e durante testes provocativos de isquemia ou vasodilatação evidenciaram que a redução da reserva de fluxo é um importante mecanismo responsável pelos fenômenos isquêmicos.[58,60-62]

Arritmias

Em razão das anormalidades da função diastólica, as arritmias usualmente são mal toleradas nos pacientes com CMH, sendo responsáveis pela maioria das mortes súbitas, principalmente em jovens.[51,63,64] Estudos com Holter apontam que as arritmias ventriculares ocorrem em cerca de 75% dos pacientes.[26,51,52,65] Nas maiores casuísticas estudadas, 13% a 20% dos pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares, e 19% a 55%, arritmias ventriculares mais complexas.[51,63-65] A taquicardia ventricular não-sustentada está presente em até 25% dos pacientes, sendo a maioria assintomática e de freqüência relativamente lenta (Figura 9). Admite-se que o desarranjo da citoarquitetura miocárdica, o aumento da fibrose e as alterações do ciclo do cálcio intracelular predispõem a arritmogênese.[42,51,66] Episódios de taquicardia paroxística supraventricular são observados em 30% a 50% dos pacientes, sendo geralmente autolimitados e assintomáticos.[6.51,63-66] A fibrilação atrial é uma complicação grave, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes, podendo resultar em resposta ventricular rápida com conseqüente deterioração clínica grave, como edema agudo de pulmão, devendo ser prontamente tratada.[26,41,42,51]

Atualmente, o acesso aos sistemas de armazenagem de dados dos cardioversores-desfibriladores implantáveis possibilita evidenciar que episódios de fibrilação ventricular podem ser precedidos por taquicardia ventricular, fibrilação atrial ou períodos de taquicardia sinusal (Figura 9). Essas observações sugerem que, em pacientes com substrato arritmogênico apropriado, as alterações do ritmo cardíaco podem induzir a ocorrên-

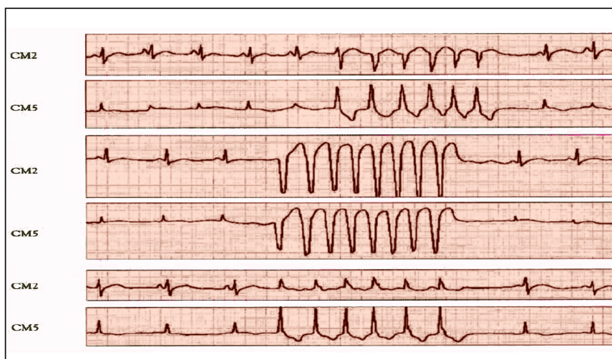


Figura 9. Taquicardia paroxística não-sustentada em paciente com cardiomiopatia hipertrófica.
Sutton GC, Chatterjee K. Miocardiopatias. Cardiologia clínica. Texto ilustrado. Vivali Editora Ltda.; 1998.

cia de outras taquiarritmias e precipitar a morte súbita cardíaca.[66,67]

Um esquema da fisiopatologia e de inter-relações hemodinâmicas entre hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, isquemia e obstrução da via de saída dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica é apresentado na Figura 10.

Manifestações clínicas

Sintomas

A maioria dos pacientes com CMH é assintomática ou apresenta sintomas leves.[6,42,51,68-70] Os sintomas iniciais, avaliados em estudo com 277 pacientes, mostraram durante acompanhamento de oito anos que 69% dos pacientes permaneceram assintomáticos ou apresentaram sintomas leves, e apenas 25% evoluíram para sintomas incapacitantes ou morreram.[5,51,68] O reconhecimento dessa desordem em crianças e jovens é de suma importância, pois, em muitos casos, a MSC é a primeira manifestação da doença.[26,42,71,72] As manifestações clínicas mais freqüentes nos portadores de CMH incluem: dispnéia, dor torácica, síncope e/ou pré-síncope, palpitações e morte súbita cardíaca (Figura 11).

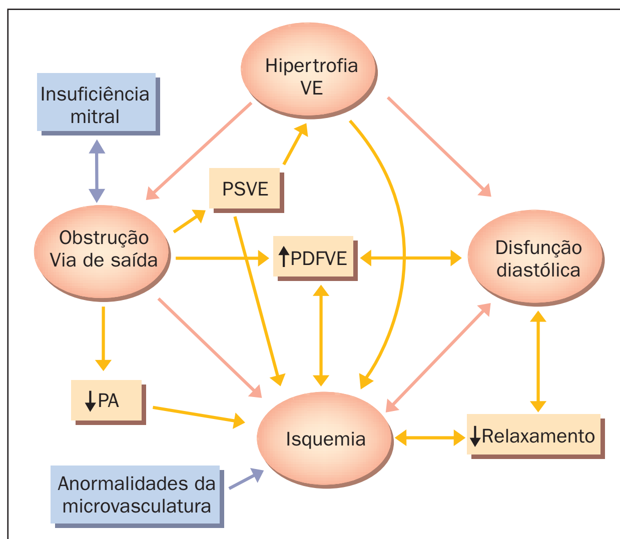


Figura 10. Fisiopatologia e inter-relações hemodinâmicas entre hipertrofia ventricular esquerda (VE), disfunção diastólica, isquemia e obstrução da via de saída na cardiomiopatia hipertrófica. PSVE: pressão sistólica do ventrículo esquerdo; PDFVE: pressão diastólica do ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial. setas: aumento e redução.

Dispnéia

É o sintoma mais comum, verificado em cerca de 90% dos pacientes, decorrente principalmente de disfunção diastólica do VE, piora do esvaziamento ventricular devida a obstrução da VSVE, elevação da pressão atrial esquerda e regurgitação mitral. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam dispnéia decorrente de piora da função sistólica na fase final da doença.[6,42,54,70]

Dor torácica

Manifesta-se habitualmente em forma de dor anginosa e ocorre em cerca de 75% dos pacientes sintomáticos. Pode ocorrer em repouso ou ser precipitada por atividade física, refeições copiosas e arritmias, mesmo na ausência de obstrução coronária.[6,26,51,69,70] Os mecanismos que predispõem à isquemia miocárdica são o comprometimento da microvasculatura, a redução da reserva coronária e o acentuado grau de HVE.[42,51,73,74] Vários estudos relatam que nos pacientes com CMH o fluxo coronário geralmente é anormal durante testes provocativos de isquemia.[3,51,60-63,73-76] Lazzeroni et al.[75] avaliaram 79 pacientes com CMH e observaram que 47% apresentaram evidências de isquemia miocárdica durante estresse medicamentoso com dipiridamol. O acompanhamento desses pacientes durante seis anos evidenciou que a sobrevida livre de eventos era pior naqueles com evidências de isquemia miocárdica (36% *versus* 84%). Por sua vez, Yamada et al.[76] acompanharam mais de duzentos pacientes durante aproximadamente quarenta meses não evidenciando relação entre defeitos da perfu-

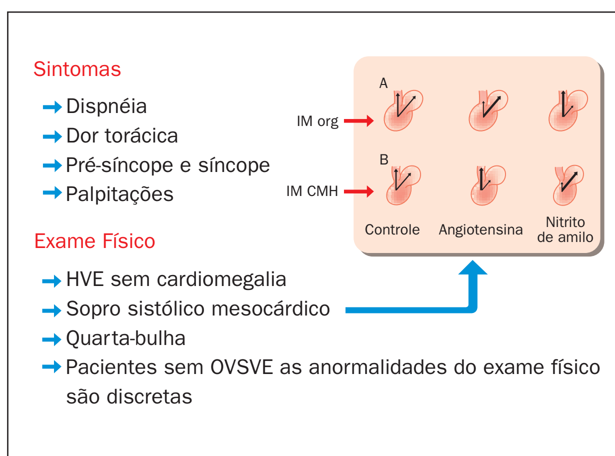


Figura 11. Principais manifestações clínicas da cardiomiopatia hipertrófica. Nota-se que o sopro sistólico da insuficiência mitral se acentua com a administração de nitrito de amilo, efeito diferente do produzido na insuficiência mitral orgânica. IM: insuficiência mitral; CMH: cardiomiopatia hipertrófica.

são coronária e sobrevida. Admite-se que cerca de 20% dos pacientes idosos com CMH possam ter doença arterial coronária obstrutiva concomitante.[6,42,51]

Pré-síncope e síncope

Ocorrem mais comumente em pacientes jovens durante episódios de taquicardia ventricular não-sustentada ou atividade física.[26,51,69,77] Episódios de pré-síncope que são comuns na posição ereta revertem rapidamente com o decúbito horizontal.[42,48,49,51] Em crianças e adolescentes, esses sintomas identificam pacientes com risco aumentado de morte súbita cardíaca.[6,26,42,51,78]

Palpitações

Freqüentemente associadas com contrações cardíacas sintomáticas e ectopia atrial ou ventricular. As arritmias supraventriculares e ventriculares são as causas mais comuns de palpitações prolongadas.[25,26,42,51]

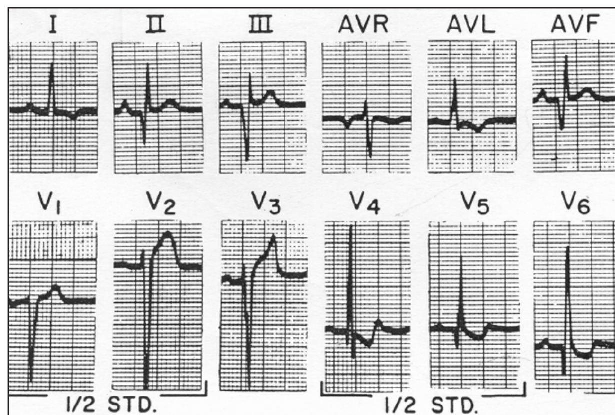


Figura 12. Eletrocardiogramas de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica evidenciando sobrecarga ventricular esquerda e alterações da repolarização ventricular. Notam-se importantes ondas Q nas derivações DII, DIII e AVF semelhantes à zona inativa de parede inferior do ventrículo esquerdo. Padrão: N/2.

Exame físico

Nos pacientes com obstrução da VSVE, os achados geralmente são proeminentes.[6,25,32-34,66] O impulso apical habitualmente é amplo, forte e desviado para a esquerda. Na ausculta, a quarta bulha está geralmente presente, a segunda bulha é desdobrada, podendo ser paradoxal quando a obstrução da VSVE é grave. Na ausculta a característica mais marcante é o sopro sistólico rude, mais audível entre o *ictus cordis* e o bordo esternal esquerdo, de configuração crescendo-decrescendo. Esse sopro inicia-se imediatamente após a primeira bulha e não se irradia para as carótidas. Quando a RM está presente, há também sopro holossistólico na área apical que se irradia para mesocárdio axila esquerda. Em pacientes com CMH, várias manobras podem modificar a intensidade dos sopros sistólicos da VSVE e de RM, auxiliando o diagnóstico clínico da doença (Tabela II). Nos pacientes sem obstrução da VSVE e variantes apical, hipertrofia simétrica ou obliterativa, o exame físico pode ser normal, particularmente nos assintomáticos, salvo pela presença de quarta bulha e aumento da intensidade do *ictus codis* observado em alguns pacientes.[6,41-43,51,79]

Exames laboratoriais

Eletrocardiograma

Embora não exista um padrão específico para a doença, as alterações eletrocardiográficas são freqüentes e incluem:[26,41,51,80,81] alterações do segmento ST e ondas T (padrão isquêmico nas derivações de parede inferior e não raramente anterior); sobrecarga ventricular esquerda; ondas "Q" proeminentes (20% a 50%) envolvendo parede inferior e/ou anterior; sobrecarga atrial esquerda e/ou direita (Figura 12).

Ondas "T" gigantes negativas presentes nas derivações precordiais são características da forma apical. Eletrocardiogramas normais são vistos em apenas 15% a 25% dos pacientes, geralmente na presença de hipertrofia ventricular esquerda localizada.[51,80,81]

Em geral, as alterações eletrocardiográficas são evolutivas, com acentuação dos sinais de sobrecarga ventricular esquerda e piora das alterações da repolarização, muitas vezes com padrão isquêmico (Figura 13).

Ecocardiograma

O ecocardiograma constitui o principal método de investigação para diagnóstico e avaliação da CMH, pois combina atributos de alta resolução com nenhum risco conhecido e permite identificar e quantificar as características anatômicas e funcionais de maneira não-invasiva e modo seriado. Anormalidades ecocardiográficas podem ser observadas em pacientes geneticamente afetados, mesmo na ausência de HVE, o que torna esse método de extrema valia para diagnóstico, avaliação e acompanhamento desses pacientes.[41,42,51,56,69,82] Os achados mais freqüentes (Figura 14) e representativos observados no exame de pacientes com CMH incluem: hipertrofia septal assimétrica (relação entre a espessura do septo interventricular/parede posterior do VE ≥ 1,5), movimento sistólico anterior da valva mitral (MAS), anormalidades do relaxamento e disfunção diastólica, insuficiência mitral e obstrução da VSVE.

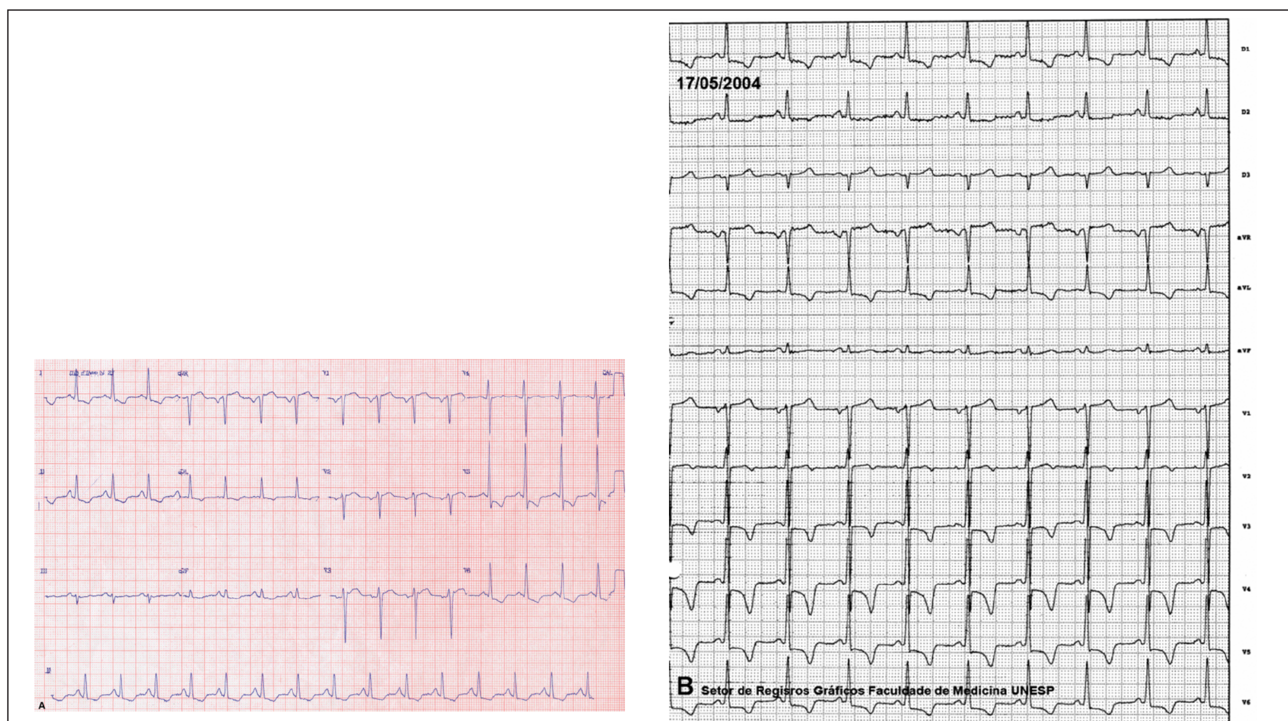


Figura 13. Evolução eletrocardiográfica de paciente com cardiomiopatia hipertrófica. A: 22/03/2002 - SIV = 22 mm e PP = 16 mm; B: 17/05/2004 - SIV = 25 mm e PP = 20 mm. Nota-se que houve nítida piora da repolarização ventricular, com padrão isquêmico nas derivações precordiais. SIV: espessura diastólica do septo interventricular; PP: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo.

Hipertrofia septal assimétrica

A HVE, incluindo o SIV, são os achados mais comuns. A razão espessura do septo/espessura da parede posterior do VE com valores entre 1,3 e 1,5 e espessura septal ≥ que 15 mm são considerados importantes critérios diagnósticos da doença (normal = 11 mm). No entanto, existe ampla faixa de variação desde hipertrofias leves (13 a 15 mm) até maciças (> 50 mm), sendo de 20 mm o valor médio. Quando o valor 1,3 é utilizado para definir assimetria septal, a hipertrofia concêntrica é observada em apenas 1% a 2% dos casos, mas essa proporção aumenta para 31% quando se considera valor ≥ 1,5.[6,26,42,51,56,69]

Movimento anterior sistólico da valva mitral (MAS)

Em geral, a obstrução ocorre se a valva mitral permanece em contato com o SIV por tempo ≥ 30% da sístole ventricular, e a duração do contato correlaciona-se diretamente com a magnitude do gradiente pressórico na VSVE (Figura 7).[26,42,45,46,51] Concomitante com o MAS, ocorrem graus variáveis de refluxo mitral (Figuras 15 e 16).

Anormalidades da função diastólica

Observadas em cerca de 80% dos pacientes com CMH. O padrão de alteração do relaxamento é o mais freqüentemente observado, porém, nas formas mais graves da doença, os padrões pseudonormal ou restritivo também podem ocorrer. As anormalidades não necessariamente se correlacionam com o grau de HVE, os sintomas e o grau de obstrução da VSVE.[42,51,56,82,83]

Alterações do Doppler tecidual

Permite analisar a função diastólica regional, analisando a velocidade de movimentação da parede miocárdica em diferentes áreas do VE.[84,85] Prasad et al.[84] relataram padrão anormal de relaxamento em todos os pacientes com CMH, incluindo aqueles com fluxo transvalvar mitral normal (onda E > A). Esses achados foram observados em área de miocárdio não-hipertrofiado, estão de acordo com as alterações histopatológicas e mostram que na CMH a disfunção diastólica não é confinada à parede hipertrofiada.[86] O Doppler tecidual pode ser superposto ao modo M ou bidimensional, permitindo a quantificação da movimentação da parede ventricular e a análise do grau de disfunção diastólica do VE.[56,84,85]

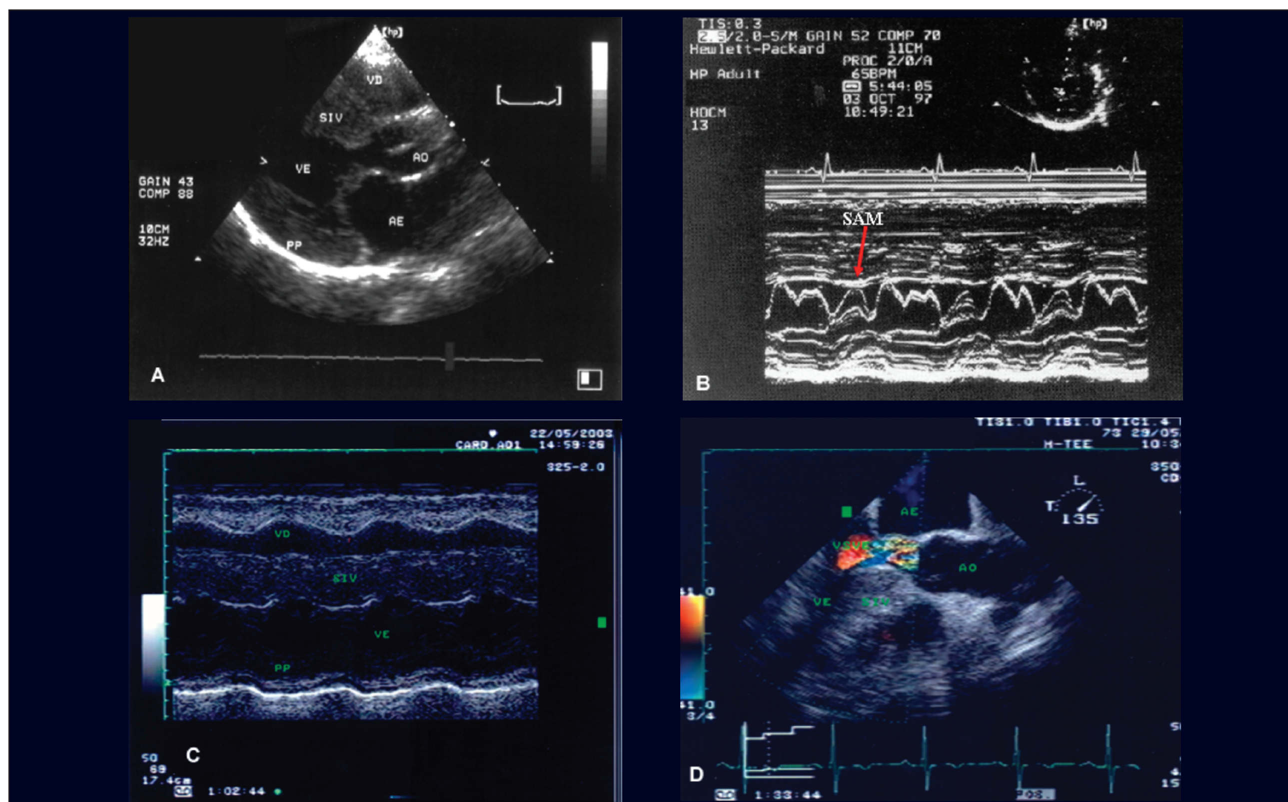


Figura 14. Ecocardiograma de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. A: hipertrofia septal assimétrica; B: hipertrofia septal assimétrica e movimento sistólico anterior da valva mitral (SAM); C: redução da movimentação do SIV em relação à PP do VE; D: fluxo turbulento e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) pela valva mitral (VM) observados ao Doppler colorido. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AO: aorta; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo

Cortesia do Dr. João C. Hueb. Setor de Registros Gráficos do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

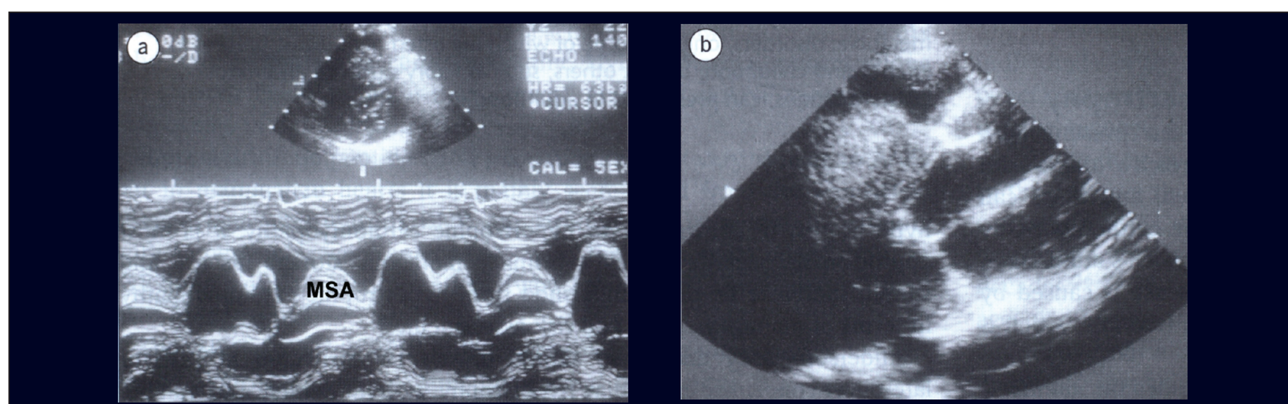


Figura 15. Ecocardiograma modo M (A) e bidimensional (B) mostrando movimento sistólico anterior da valva mitral.

Outras alterações ecocardiográficas

Redução da movimentação e espessamento do SIV durante a sístole; movimentação aumentada ou normal da parede posterior; fechamento precoce ou *flutter* sistólico da valva aórtica, redução da velocidade de fechamento da valva mitral e alteração da textura acústica do miocárdio com padrão granuloso e de alta refringência, verificado nos locais de maior hipertrofia e fibrose, podem estar presentes em pacientes com CMH.[6,51,56,83]

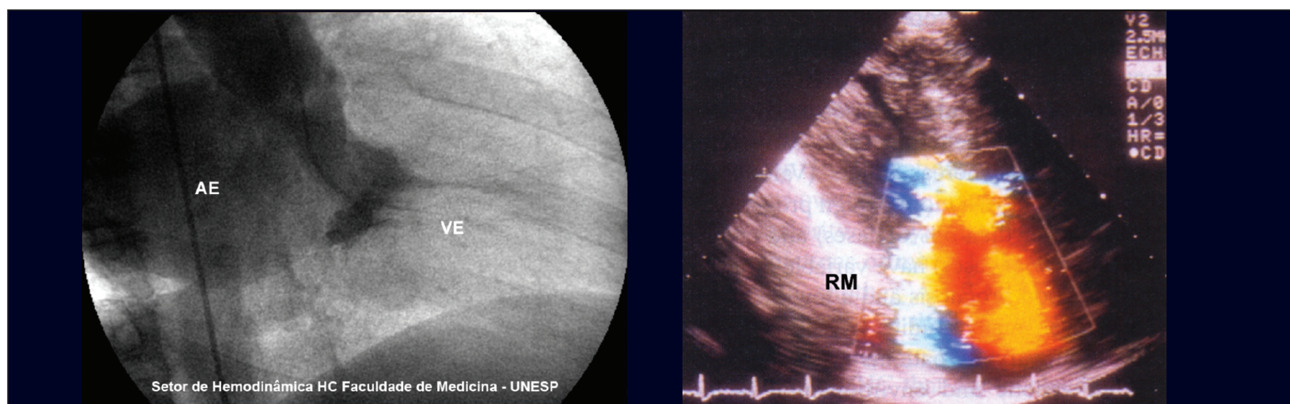


Figura 16. Angiografia ventricular esquerda e ecocardiograma com Doppler colorido de paciente com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva evidenciando importante refluxo VE-AE devido ao movimento sistólico anterior da valva mitral. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; RM: refluxo mitral.

Diagnóstico diferencial ecocardiográfico

Diversas condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial ecocardiográfico da CMH, dada a grande diversidade das formas de apresentação da doença.[51,56,81,85] É importante ressaltar que a interpretação do ecocardiograma deve ser sempre associada ao contexto clínico.

A CMH com hipertrofia septal assimétrica deve ser diferenciada das seguintes condições: tendão (banda) fibromuscular no VE; hipertrofia septal assimétrica de recém-nascidos de mães diabéticas; SIV sigmóide; doenças que determinam hipertrofia ventricular direita e hipertrofia concêntrica do VE associada a infarto cicatrizado de parede posterior do VE. A forma concêntrica da CMH, deve ser diferenciada da hipertrofia ventricular esquerda secundária à sobrecarga pressórica (hipertensão arterial, coarctação da aorta, estenose aórtica) e doenças infiltrativas e de depósito do miocárdio, como amiloidose, doença de depósito de glicogênio. A forma apical da doença é de difícil diagnóstico devendo ser diferenciada de trombo apical e da endomiocardiofibrose do VE.

Atletas de elite podem apresentar hipertrofia predominante do SIV. Nessa condição, é fundamental o diagnóstico diferencial com CMH. O dado ecocardiográfico mais importante para diferenciação é o aumento do diâmetro diastólico final (> 55 mm) no atleta e reduzido nos pacientes com CMH.[41,51,56,83]

Estudo hemodinâmico

A alteração hemodinâmica mais característica da CMH é o gradiente de pressão intraventricular esquerdo (Figura 17). Na maioria dos pacientes com hipertrofia septal assimétrica, observa-se estreitamento da via de saída do VE, o que resulta em um aumento da velocidade do fluxo nessa região. Nessa condição, o folheto anterior da valva mitral é sugado em direção ao septo devido ao efeito Venturi, gerando o MAS e contribuindo para a obstrução do trato de saída do VE. Esse fenômeno exacerba a obstrução do trato de saída e contribui para a regurgitação mitral[87] (Figura 16).

No entanto, há bastante variabilidade e heterogeneidade desses fenômenos entre os pacientes com CMH. O gradiente pressórico em repouso está presente em aproximadamente 25% dos pacientes, podendo, no entanto, estar ausente e ser provocado por manobra de Valsalva, extra-sístole, vasodilatadores (nitrito de amilo) ou estimulação inotrópica com isoproterenol (Figura 18).

A angiografia geralmente se caracteriza por hipertrofia miocárdica acentuada, cavidade ventricular esquerda reduzida, VE hipercinético, fração de ejeção elevada e morfologia alterada[87] (Figura 19).

Embora o estudo hemodinâmico permita identificar características peculiares dessa doença relacionadas com diagnóstico, grau de comprometimento miocárdico e implicações prognósticas presentes, atualmente ele deve ser reservado apenas para condições em que se suspeita de doença arterial coronária concomitante ou quando terapias intervencionistas (cardiomiecotomia transvalvar aórtica e ablação septal com álcool) estão sendo consideradas como formas de tratamento.[6,23,28,29,52] A arteriografia coronária é indicada em pacientes com CMH portadores de angina persistente com idade ≥ 40 anos e fatores de risco para doença arterial coronária.[6,26,41,51,87]

Ressonância cardíaca magnética e tomografia computadorizada

São úteis quando a ecocardiografia é tecnicamente inadequada ou para localizar hipertrofia segmentar do

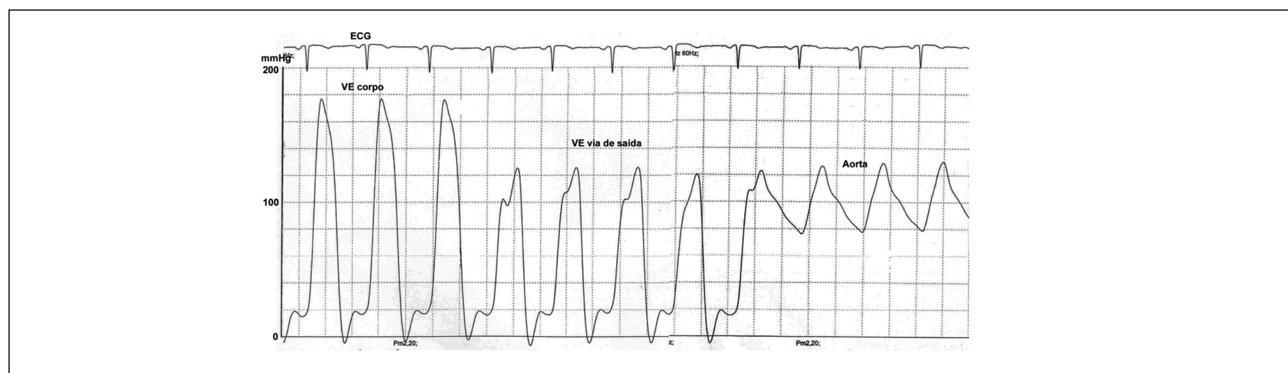


Figura 17. Curva de pressão do VE com gradiente sistólico intraventricular.

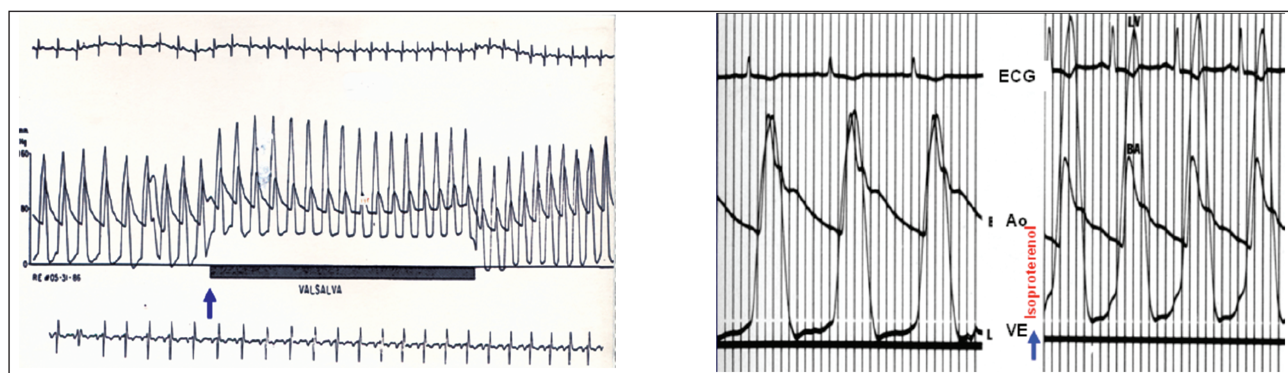


Figura 18. Manobra de Valsalva e administração de isoproterenol em paciente com cardiomiopatia hipertrófica. Nota-se que durante a manobra de Valsalva há elevação da pressão e do gradiente pressórico intraventricular e redução da pressão aórtica. A administração de isoproterenol promove o aparecimento de gradiente pressórico intraventricular que não estava presente na condição basal.

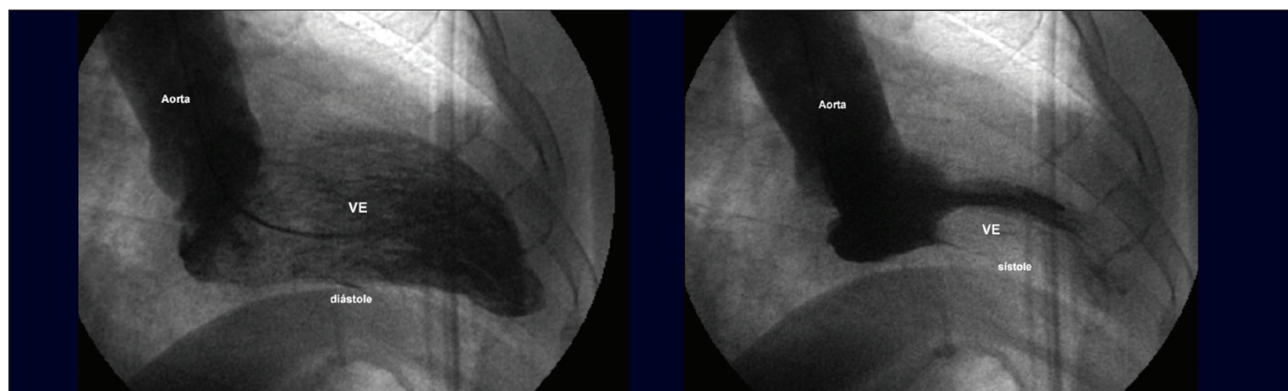


Figura 19. Angiografia evidenciando ventrículo esquerdo hipercinético, hipertrófico e morfologia da cavidade alterada. VE: ventrículo esquerdo.

VE que não é identificável pelo ecocardiograma convencional.[6,26,41,42,51,69]

História natural

A CMH pode manifestar-se clinicamente em qualquer fase da vida. A evolução desfavorável acontece na minoria dos pacientes. Em recente estudo, Artega et al.[88] publicaram seguimento clínico de dezessete anos (média de sete anos) mostrando que a evolução geral da CMH é benigna na maior parte dos casos. Nesse estudo, os autores relataram sobrevida acumulada de 87,9% em quinze anos de seguimento e observaram também que as principais causas de morte relacionadas à doença foram a classe funcional segundo a NYHA e a espessura septal maior que 30 mm. Vários estudos relatam que não existe um valor mínimo de espessamento miocárdico, necessário para o diagnóstico, em um determinado momento da vida. Não raramente, até os treze anos os portadores de genes mutantes não expressam HVE.[6,18,20-22,42,45] É habitual ocorrer um remodelamento substancial e espontâneo, tipicamente na adolescência, e a expressão morfológica característica se completa com a maturidade física, em torno dos dezessete ou dezoito anos. Assim, recomenda-se que jovens, com antecedentes familiares de CMH sejam submetidos a avaliações ecocardiográficas a cada doze a dezoito meses, e que familiares assintomáticos de pacientes com CMH passem por avaliação ecocardiográfica a cada cinco anos.[6,11,41,43,51] Anormalidades eletrocardiográficas e ecocardiográficas podem preceder o aparecimento da HVE,[30,50,53,85,86] indicando que as anormalidades da função diastólica são, na realidade, uma manifestação primária e precoce da doença e não secundária a hipertrofia e fibrose miocárdica, como previamente considerada.[30,52,53]

A taxa de mortalidade anual relatada em centros de referência (pacientes selecionados) é de 6% em crianças e de 3% a 4% em adultos. Esses valores são substancialmente maiores que os verificados em pacientes não-selecionados (0,5% a 1%), que não diferem significativamente da população geral de mesmo sexo e idade.[12,30,68,89] A evolução clínica é bastante variável, grande número de pacientes permanece assintomático durante muitos anos e cerca de 25% têm longevidade normal. Outros apresentam eventos clínicos adversos, entre os quais se destacam MSC, acidente vascular cerebral embólico, arritmias ventriculares, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e endocardite bacteriana.[3,6,41,42,51,69,87]

A ocorrência mais temida da história natural da CMH é a MSC, que acontece com mais freqüência em adultos jovens, pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, geralmente durante ou imediatamente após atividade física vigorosa. Os principais marcadores clínicos não-invasivos de MSC incluem: antecedente de parada cardíaca e/ou taquicardia ventricular sustentada espontânea; história familiar de MSC; síncope ou pré-síncope, particularmente quando recorrente ou associada à atividade física; episódios múltiplos e repetidos ou prolongados de taquicardia ventricular não-sustentada no Holter; hipotensão arterial durante exercício e HVE extrema com espessura da parede ventricular > 30 mm.[6,12,18,30,41,42] Entre todos os fatores prognósticos conhecidos, as mutações de alto risco parecem desempenhar papel importante na determinação do risco de MSC, como o gene do cromossomo 14q1,[90] que codifica a cadeia pesada da β-miosina cardíaca no exon 13, no qual a adenina substitui a guanina no DNA, resultando em mudança na codificação da arginina para glutamina, associando-se a alto risco de MSC.[91] Vários relatos apontam que não existe um fator prognóstico isolado, e que a associação de dois ou mais fatores aumenta o risco de MSC.[18,22,26,41,51,71,92]

Fibrilação e taquicardia ventricular parecem ser os mecanismos primários, embora outras arritmias possam participar, incluindo assistolia, bloqueio atrioventricular avançado e dissociação eletromecânica.[26,41-43,49,92,93] A fibrilação atrial ocorre em cerca de 30% dos pacientes idosos, e de modo geral indica doença avançada, estando associada à piora clínica. A embolização sistêmica ocorre em cerca de 6% dos pacientes, e a endocardite bacteriana em 4% a 5%, sendo as lesões geralmente localizadas no ponto de contato da valva mitral com o SIV.[26,42,49,51,92-95] Aproximadamente 5% a 10% dos adultos com CMH evoluem com disfunção sistólica acentuada, afilamento progressivo da parede e dilatação ventricular, sendo a fase final caracterizada por disfunção sistólica e insuficiência cardíaca congestiva com elevado risco de MSC.[6,26,29,41,42,51,69] A Figura 20 é uma ilustração das principais formas evolutivas da história natural de CMH.

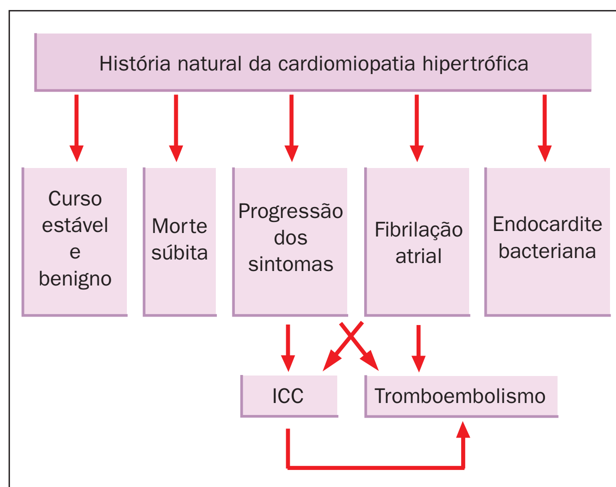


Figura 20. Principais formas possíveis de evolução da história natural da cardiomiopatia hipertrófica. ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Tratamento

Algumas orientações gerais devem ser aplicadas a todos os casos de CMH:[6,26,30,41,69,96]

1. realizar investigação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica dos familiares de primeiro grau;
2. familiares de primeiro grau adolescentes devem ser submetidos a exame ecocardiográfico a cada doze a dezoito meses, principalmente se participam de esportes competitivos;
3. adultos membros da família devem ser reavaliados a cada cinco anos ou antes, se surgirem sinais e/ou sintomas de doença cardiovascular;
4. os familiares devem ser proibidos de participar de atividades físicas vigorosas e competições atléticas;
5. realizar profilaxia para endocardite bacteriana nos pacientes com CMH obstrutiva quando forem submetidos a procedimentos odontológicos ou cirúrgicos;
6. instruir os pacientes para manterem-se bem hidratados a fim de evitar precipitação ou acentuação da obstrução dinâmica da VSVE (Tabela III).

Tabela III. Orientações gerais para pacientes e familiares de portadores de cardiomiopatia hipertrófica
• Investigação clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica dos familiares de primeiro grau
• Adolescentes: exame ecocardiográfico annual principalmente nos que praticam esportes competitivos
• Adultos: reavaliação a cada cinco anos ou se surgiram sintomas e/ou sinais de cardiopatia
• Proibidos de participar de esportes competitivos
• Profilaxia de endocardite nos pacientes OVSVE
• Boa hidratação
• Aconselhamento genético

Os objetivos primários do tratamento são alívio dos sintomas e prevenção das complicações e da MSC. As principais estratégias de tratamento incluem: farmacoterapia, cardiomiectomia transvalvar aórtica, ablação septal com álcool, cardiodesfibrilador implantável e marca-passo dupla câmara. O tratamento mais apropriado para a morte súbita cardíaca é o cardiodesfibrilador implantável. Nas situações em que esse dispositivo não estiver disponível, o tratamento com sotalol e amiodarona deve ser considerado. Terapêuticas intervencionistas são necessárias em 5% a 10% dos portadores de obstrução da VSVE que não respondem de modo satisfatório à terapêutica medicamentosa. Ainda é controverso se pacientes assintomáticos devem ser tratados, devido à inexistência de estudos adequadamente randomizados.[6,25,26,41,42,65,96]

Terapêutica medicamentosa

Deve ser a abordagem inicial para todos os pacientes sintomáticos, sendo os β-bloqueadores, o verapamil e a disopiramida as principais drogas empregadas. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina devem ser evitados em razão de suas propriedades vasodilatadoras. Apesar de atualmente existirem evidências experimentais e relatos de pequenas séries de casos isolados de que drogas desses grupos, quando usadas isoladamente ou em associação com a espironolactona, podem exercer alguns efeitos benéficos em pacientes selecionados, elas ainda não devem ser incorporadas ao arsenal terapêutico utilizado rotineiramente.[49,97-103]

β-bloqueadores

São as drogas mais utilizadas e, usualmente, em dose-padrão, eliminam ou aliviam os sintomas em dois terços dos pacientes e previnem ou limitam a obstrução da VSVE durante a atividade física, sendo, portanto, de escolha nesses pacientes.[6,25,26,41,42,49] O propanolol foi a primeira droga utilizada. Em geral, a dose média empregada varia entre 200 e 400 mg/dia. Em crianças, a dose recomendada é de 2 mg/kg.[104] Atualmente, outros agentes como atenolol, metroprolol e nadolol são empregados com sucesso. A dosagem deverá ser aumentada gradualmente com a meta de se obter freqüência cardíaca de 60 bpm, em repouso. Os efeitos benéficos atribuídos aos β-bloqueadores incluem redução do inotropismo e do consumo de oxigênio miocárdico e melhora do relaxamento e do enchimento ventricular passivo. Os potenciais efeitos colaterais mais comumente relatados são fadiga, impotência, distúrbios do sono, incompetência cronotrópica, predisposição à depressão e comprometimento do crescimento e do desempenho escolar em crianças.[26,41,42,104,105]

Bloqueadores dos canais de cálcio

Verapamil

Largamente utilizado em pacientes com CMH com e sem obstrução da VSVE. Os efeitos mais importantes devem-se à melhora do enchimento diastólico, à redução do assincronismo do relaxamento, à melhora regional do fluxo coronário e à redução da contratilidade miocárdica.[26,41,42,104-106] Não é indicado para crianças em razão de relatos de casos de morte associados à administração endovenosa, e porque a dose oral segura ainda não foi es-

tabelecida.[6,25] Não há evidências de que a associação de β-bloqueadores e verapamil seja superior ao uso isolado dessas drogas.[26,42,104-106] A nifedipina é contra-indicada por causa de seu efeito vasodilatador acentuado.

Disopiramida

Agente antiarrítmico com efeito inotrópico negativo que, na dose de 300 a 600 mg/dia, produz efeitos benéficos em pacientes gravemente limitados. Admite-se que os efeitos benéficos dessa droga são decorrentes da redução da obstrução da VSVE, do MAS e da RM. Dado que essa droga pode acelerar a condução atrioventricular, predispondo a resposta ventricular rápida durante episódios de fibrilação atrial, aconselha-se sempre o uso em associação com β-bloqueadores em baixas doses. Preconizada para pacientes que não respondem satisfatoriamente a doses adequadas dos β-bloqueadores e ao verapamil isoladamente.[6,25,41,104-106]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

A administração de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em humanos com CMH não mostrou-se capaz de promover regressão da hipertrofia miocárdica.[97,98] Esse fato sugere que a hipertrofia na CMH tem uma base molecular diferente daquela que se desenvolve em resposta às sobrecargas pressóricas sustentadas, como na estenose aórtica e na hipertensão arterial sistêmica. A utilização de IECA e de bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina nos portadores de CMH tem fundamentos em bases fisiopatológicas, pelo fato de o gene da enzima de conversão da angiotensina poder mudar a expressão fenotípica dessa doença. Sabe-se que, na presença da CMH, os pacientes que expressam o genótipo DD para o gene da ECA podem evidenciar um aumento no nível sérico dessas enzimas, o que faz com que seus mediadores evoluam com hipertrofia miocárdica mais acentuada, aumentando o risco de MSC.[99,108]

Há estudos evidenciando que a administração intracoronária de maleato de enalapril em humanos com CMH melhorou a função diastólica, sugerindo que o bloqueio do sistema renina-angiotensina tecidual pode ser benéfico. Por sua vez, quando o captopril foi administrado pela via sublingual, a melhora da função diastólica não foi mais observada.[100] Esses conhecimentos têm gerado grande interesse na utilização dos IECA como um grupo de drogas com potencial terapêutico para prevenir ou reduzir o grau de hipertrofia e fibrose miocárdica, o que possibilitaria minimizar o risco de arritmias e MSC. Embora os IECA e os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II sejam substâncias que atuam primariamente como bloqueadores neuro-humorais, alguns autores defendem a hipótese de que sua utilização ainda deve ser desencorajada, em razão de suas propriedades vasodilatadoras.[6,12,106]

Recentemente, alguns estudos foram conduzidos para avaliar melhor o benefício potencial da terapia com IECA na CMH. Taillefer et al.[101] avaliaram 21 gatos com CMH, comparando o benazepril com o diltiazem quanto aos efeitos sobre a relação E/A (melhora da função diastólica) e na diminuição da espessura da parede livre do VE em um período de seis meses. O estudo não mostrou diferença significativa entre os dois grupos estudados quanto a esses parâmetros, mas é importante ressaltar que o tamanho das amostras utilizadas era pequeno e que cinco entre dez gatos do grupo diltiazem foram excluídos do experimento por terem desenvolvido doença sistêmica durante o período de avaliação. MacDonald et al.[102] avaliaram 26 gatos com CMH, sem insuficiência cardíaca, testando o efeito do ramipril sobre a massa do VE, o índice de massa do VE, o Doppler tecidual miocárdico, a pressão arterial e os níveis séricos de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e aldosterona plasmática, em um período de doze meses. Esse estudo mostrou que houve queda de 97% da atividade plasmática da ECA no grupo ramipril, no entanto os autores não identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores das variáveis analisadas.

Apesar de não existirem também ensaios clínicos em grandes amostras populacionais com a utilização de IECA na CMH, o estudo experimental realizado por Resende et al.[103] dever ser destacado. Esses autores avaliaram os efeitos de baixas doses de espironolactona isoladamente ou em associação com IECA sobre a progressão da disfunção ventricular esquerda e as características do remodelamento cardíaco em ratos com CMH congênita. No estudo, foram avaliados 44 animais, divididos em quatro grupos: controle (n = 14), espironolactona (n = 8), captopril (n = 10) e associação espironolactona e captopril (n = 12) para tratamento durante quatro semanas consecutivas, com realização de estudo ecocardiográfico antes e no fim do tratamento. O grupo que recebeu captopril apresentou redução significativa do grau de hipertrofia miocárdica e melhora da função global do coração; no grupo que recebeu a associação espironolactona e captopril, houve uma diminuição ainda mais pronunciada da espessura da parede e do índice de massa do VE e melhora da função global do coração, evidenciando que essa associação pode ser benéfica em portadores de CMH.

Novos estudos são necessários para se confirmar os benefícios reais da utilização dos IECA, em associação ou não com outras drogas, mas os resultados iniciais mostram que pode haver lugar para mais essa opção terapêutica para os portadores de CMH.

Drogas do estágio final

Como relatado anteriormente, cerca de 10% dos pacientes com CMH desenvolvem insuficiência cardía-

ca congestiva na fase final da doença em razão da remodelação adversa e da disfunção sistólica grave VE. Esses pacientes devem ser tratados tal como os portadores de cardiomiopatia dilatada e considerados potenciais candidatos a transplante cardíaco.[6,26,42,49,106]

Cardiomiectomia transvalvar aórtica

Indicada para adultos e crianças com sintomas refratários à terapêutica medicamentosa (classe III ou IV do NYHA, gradiente sistólico na VSVE ≥ 50 mmHg em repouso, gradiente sistólico na VSVE pós-extra-sistólico ≥ 50 mmHg, gradiente sistólico na VSVE ≥ 100 mmHg em pacientes assintomáticos ou insuficiência mitral importante.[26,41,42,106]

Consiste na ressecção das porções média e basal do SIV ampliando a VSVE e eliminando o MAS e o RM na maioria dos pacientes. Cerca de 90% dos pacientes relatam melhora significativa dos sintomas em longo prazo. As taxas de mortalidade cirúrgica em centros de referência variam de 1% a 3% para cardiomiectomia isolada, e de aproximadamente 5% se procedimentos concomitantes (revascularização miocárdica, troca de valva mitral) são realizados. As complicações são pouco freqüentes (1% a 2%), e o bloqueio do ramo esquerdo é inevitável, não estando associado com seqüelas adversas.[6,42,49,106-108] O uso de ecocardiograma transesofágico intra-operatório, auxiliando o cirurgião para adequação da ressecção septal e correção de anormalidades estruturais concomitantes, tem melhorado os resultados cirúrgicos e reduzido as taxas de complicações.[10,40,109]

Ablação septal percutânea com álcool

Descrita inicialmente por Sigwart,[116] em 1995, a ablação septal percutânea com álcool tem se tornado cada vez mais comum, com mais de 4 mil casos já relatados.[6,12,106] O procedimento mimetiza a cardiomiectomia transvalvar aórtica reduzindo a espessura e a movimentação da porção basal do SIV, aumentando a VSVE e reduzindo ou abolindo o MAS e o RM.[42,49,110-113] Ele consiste em uma angiografia coronária seguida pela colocação de cateter-balão no primeiro ramo septal, com auxílio de guia 0,014. Precedendo a alcoolização, um eletrodo de marca-passo temporário deve ser posicionado no ventrículo direito. A seguir, o balão é inflado de tal modo que não possibilite refluxo de contraste para a artéria descendente anterior. Com o balão adequadamente posicionado, uma injeção de contraste ecocardiográfico deve ser utilizada para avaliar a extensão de tecido miocárdico suprida pelo ramo septal da descendente anterior e, a seguir, 1-3 ml de etanol são injetados pelo cateter-balão (Figura 21). A taxa de sucesso do procedimento é superior a 90% e a incidência de complicações é mínima.[6,12,26,49,106,116,117] Os critérios mais importantes para sua indicação incluem:[26]

1. pacientes com sintomas classe III (NYHA ou CCS) na vigência de terapêutica medicamentosa adequada e que apresentam GSVE > 30 mmHg em repouso ou > 60 mmHg provocado;
2. pacientes com sintomas classe II (NYHA ou CCS) com gradiente de repouso > 50 mmHg, > 30 mmHg em repouso ou > 100 mmHg sob estresse;
3. pacientes sintomáticos com a forma obstrutiva que não toleram terapêutica medicamentosa;
4. terapêutica prévia, cirúrgica (miectomia) ou com marca-passo, e espessura septal ≥ 18 mm.

Após a ablação septal com álcool, o processo de remodelamento é contínuo e a redução do gradiente deve ser progressiva até seis a doze meses após o procedimento. A marcada redução dos sintomas é mantida em longo prazo e a mortalidade é de aproximadamente 1%, que é cerca de 50% menor do que a esperada para a forma obstrutiva não-tratada. Em centros experientes, as taxas de mortalidade relatadas variam de 1% a 4% e a necessidade de implante de marca-passo definitivo varia entre 5% e 30%.[49,107,110-114] Distintamente da cardiomiectomia, a ablação septal com álcool comumente produz bloqueio do ramo direito.[110-113] Uma preocupação crescente relacionada com esse procedimento é que, em tese, em médio e longo prazo, pode predispor a arritmias graves ou letais por causa do substrato intramiocárdico criado pela área cicatricial do infarto.[26,111,115] Bloqueio atrioventricular requerendo implante de marca-passo definitivo ocorre em cerca de 5% a 10% dos casos.[12,107,110-114]

Estudos realizados em mais de 4 mil pacientes indicam que, atualmente, a ablação é tão efetiva quanto o tratamento cirúrgico e altamente reproduzível.[12] Com relação à cicatriz do infarto septal remanescente, após a ablação constituir-se em foco arritmogênico, estudos eletrofisiológicos realizados antes e após o procedimento não evidenciaram aumento da incidência de arritmias ventriculares ou morte súbita cardíaca.[118,119] As comparações entre terapêutica cirúrgica e ablação septal com álcool evidenciam resultados comparáveis com relação a resposta hemodinâmica, classe funcional, capacidade para os exercícios e qualidade de vida.[6,12,106,114,118,119]

Em suma, a marcada redução dos sintomas, o aumento da tolerância aos exercícios, a regressão da hipertrofia septal, a redução consistente do gradiente pressórico intraventricular, o aumento da VSVE e a redução ou o desaparecimento do MAS tornam a ablação septal com álcool um procedimento atrativo, com indicação progressivamente crescente e resultados precoces e tardios seguros (Figuras 21 a 23) e comparáveis ao tratamento cirúrgico (Tabela IV). No entanto, apesar de ser uma opção terapêutica ao tratamento cirúrgico, a ablação septal com álcool ainda não pode ser adotada

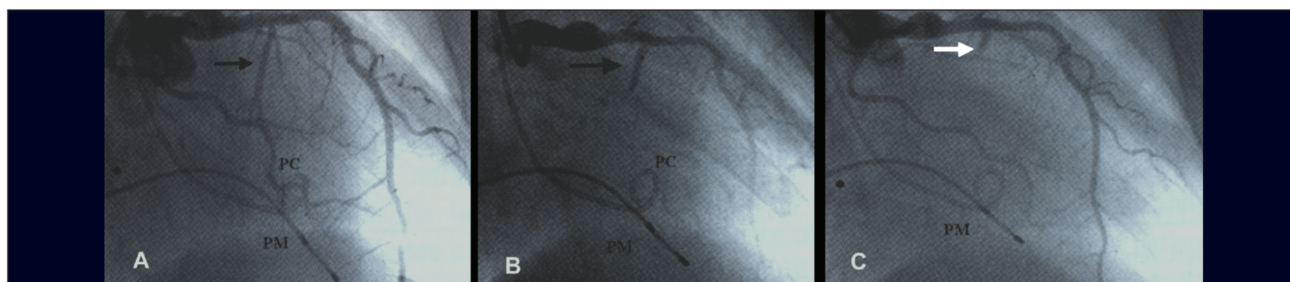


Figura 21. Angiografia coronária da ablação septal com álcool. A: angiografia da coronária esquerda mostrando grande ramo septal (seta); B: balão insuflado e injeção de álcool; C: resultado final com ausência de fluxo no ramo septal e fluxo coronário normal na artéria descendente anterior. PM: eletrodo de marca-passo; PC: cateter *pigtail*.

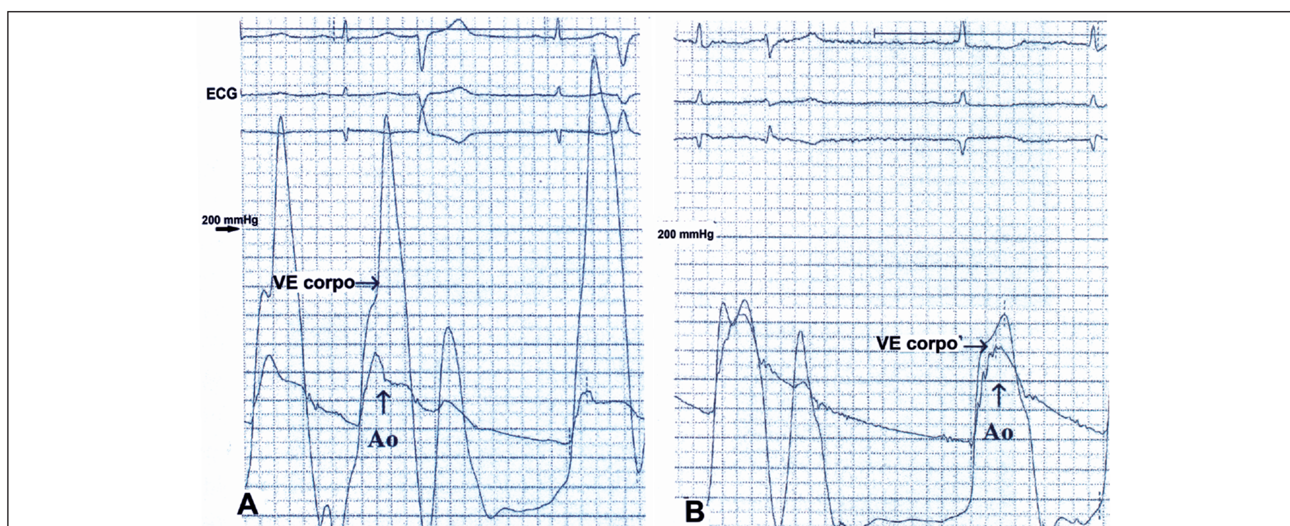


Figura 22. Registros pressóricos antes (A) e após (B) ablação septal com álcool. Nota-se redução significativa do gradiente pressórico intraventricular. VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta.

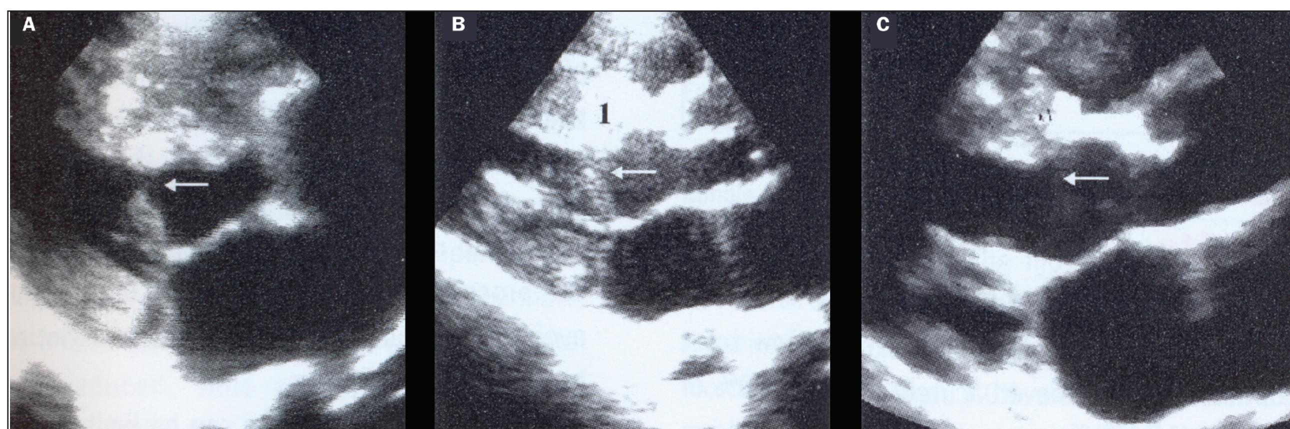


Figura 23. Ecocardiograma de paciente submetido a ablação septal com álcool. A: no controle pré-ablação, nota-se obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e movimento sistólico anterior da valva (MAS) mitral (seta); B: observa-se como resultado imediato a melhora da obstrução na VSVE e do MAS; C: resultado após seis meses mostrando amplo aumento da VSVE e ausência do MAS.

Tabela IV. Resultados comparativos entre os resultados da miectomia e da ablação septal com álcool

Parâmetro	Miectomia	Ablação septal com álcool
Mortalidade operatória	1% a 2%	1% a 2%
Redução do gradiente	< 10 mmHg	< 25 mmHg
Sintomas subjetivos	reduz	reduz
Marca-passo	1% a 2%	5% a 10%
Morte súbita em longo prazo	muito baixa	baixa
Follow-up anos	> 40 anos	cerca de 10
Infarto agudo do miocárdio cicatricial	ausente	presente
Freqüência do procedimento	X	15 a 20 X

Tabela retirada de Maron and Mckenna JACC 2003; 1687-713.

como estratégia primária para tratamento de pacientes com CMH refratários à terapêutica medicamentosa, sendo a cardiomiectomia transvalvar aórtica ainda considerada padrão de referência para o tratamento desses pacientes.[26,41,42,78,106,114]

Marca-passo dupla câmara

No momento, reservado para alguns pacientes com risco inaceitavelmente alto para terapêutica cirúrgica ou ablação septal com álcool em razão das doenças concomitantes associadas. Alguns pacientes se beneficiam, mas na maioria o alívio dos sintomas não é duradouro, a redução da obstrução da VSVE é incompleta e os resultados são inconsistentes.[6,12,42,106,120,121] A eficiência do marca-passo dupla câmara foi avaliada em três estudos randomizados pela ativação e desativação dos geradores. Esses estudos mostraram que a estimulação cardíaca reduz o gradiente na VSVE em apenas 25% a 40%, no entanto houve importante variação individual. De modo geral, os dados disponíveis na atualidade não suportam o implante de marca-passo dupla câmara como tratamento primário para pacientes sintomáticos com forma obstrutiva da CMH. O implante do marca-passo deve ser considerado uma abordagem alternativa nos pacientes que não respondem adequadamente a terapêutica medicamentosa e terapêutica cirúrgica ou ablação septal com álcool, em casos em que esses métodos não são indicados por qualquer razão ou quando há recusa do paciente em aceitá-los.[12]

Prevenção de morte súbita cardíaca

Quando o risco de MSC é inaceitavelmente elevado, necessitando de intervenção, o cardiodesfibrilador implantável (CDI) é o tratamento mais seguro e eficiente para modificar a história natural da doença.[6,26,41,42,78,106,122] Esse dispositivo é comprovadamente seguro para prevenção secundária de MSC em pacientes com antecedentes de parada cardíaca e taquicardia ventricular sustentada ocorrendo espontaneamente.[41,42,73,122] O consenso da ACC/AHA/NASPE[123] preconiza o implante de CDI para prevenção secundária como indicação classe I e para prevenção primária como classe IIb. Alguns estudos[49,71,72,106,122] sugerem o implante de CDI para a prevenção primária de MSC em pacientes com CMH e múltiplos fatores de risco. A Figura 24 é uma representação esquemática dos fatores de risco e da orientação terapêutica para prevenção de morte súbita cardíaca em pacientes com CMH.

Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) deve ser tratada de acordo com as recomendações da ACC/AHA.[124] A cardioversão, elétrica ou medicamentosa, é indicada para pacientes com tempo de instalação da arritmia < 48 horas, considerando-se que a presença de trombo atrial possa ser excluída com razoável segurança. Nessa condição, a ecocardiografia transesofágica é uma importante ferramenta auxiliar para o diagnóstico. A amiodarona é a droga mais eficaz para prevenção das recorrências.[6,26,42,49,124] Na CMH, estratégias agressivas para manutenção do ritmo sinusal justificam-se pela associação dessa arritmia com insuficiência cardíaca, aumento da mortalidade e risco de acidente vascular cerebral.[26,94,106] Na FA crônica, os β-bloqueadores, o verapamil e a digoxina podem ser eficazes no controle da resposta ventricular embora a ablação do nó atrioventricular e o implante de marca-passo permanente pos-

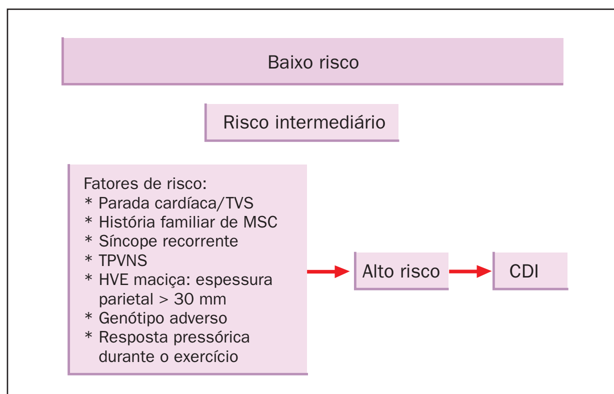


Figura 24. Fatores de risco e orientação terapêutica para prevenção de morte súbita cardíaca. TVS: taquicardia ventricular sustentada; TPVNS: taquicardia paroxística ventricular não-sustentada; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; CDI: cardiodesfibrilador implantável; MSC: morte súbita cardíaca.

sam, ocasionalmente, ser necessários em pacientes selecionados.[6,25,42,49,78,106] A terapêutica anticoagulante é indicada para pacientes com episódios repetidos ou FA crônica.[26,41,78,93,94,124]

Abordagem para cirurgias não-cardíacas

Existem poucas informações disponíveis relacionadas com os riscos cardiológicos de cirurgias não-cardíacas realizadas em pacientes portadores de CMH,[49,125] em virtude da freqüência relativamente baixa de relatos de pacientes com CMH confirmada aos cirurgiões e anestesiologistas. Os pacientes portadores de CMH (com ou sem obstrução de VSVE), no entanto, que são submetidos a cirurgias não-cardíacas, freqüentemente apresentam eventos adversos perioperatórios. Os eventos mais comumente relatados incluem insuficiência cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, hipotensão arterial e arritmias (supraventriculares e ventriculares).[125] Embora a morte e o infarto agudo do miocárdio sejam raramente observados, eventos adversos que ocorrem durante cirurgias não-cardíacas em pacientes jovens com CMH não previamente diagnosticada representam importante preocupação para o cardiologista clínico e os anestesiologistas durante as avaliações de riscos no pré-operatório.

Pacientes com CMH não-diagnosticada podem apresentar hipotensão súbita inesperada ao desenvolver obstrução dinâmica da VSVE.[118] Perdas sangüíneas ou hipovolemia podem ser fatores precipitantes ou contribuintes dessas intercorrências. Deve-se suspeitar do desenvolvimento de obstrução da VSVE por causa da acentuação ou do aparecimento de sopro sistólico no mesocárdio, pela identificação de contorno bífido da onda de pressão ou por resposta paradoxal às drogas vasoativas e aos agentes anestésicos. Nessas circunstâncias, a presença de CMH não previamente diagnosticada deve ser suspeitada e manobras para preservar o volume sistólico, como redução da contratilidade e da atividade simpática (β-bloqueadores) e aumento da pressão de enchimento e da pós-carga (hidratação, α-estimulantes) administrados. A instalação de insuficiência cardíaca aguda que ocorre ocasionalmente em pacientes com CMH durante cirurgias não-cardíacas provavelmente relaciona-se com a disfunção diastólica significativa presente na vasta maioria desses pacientes.[49,125]

Dado que a prevalência de CMH na população geral é de 1:500, a freqüência com que essa doença não é diagnosticada clinicamente no pré-operatório e o aumento crescente de procedimentos cirúrgicos realizados em regime ambulatorial, principalmente em pacientes jovens, evidenciam que na avaliação pré-operatória ela deve ser sempre considerada com o objetivo de se prevenir eventos adversos (Tabela V) e de que estratégias de manejo preventivo dos eventos adversos possam ser tomadas.

Nos pacientes com CMH previamente diagnosticada, a avaliação clínica pré-operatória deve focalizar principalmente o potencial para desenvolvimento de obstrução dinâmica de VSVE, arritmias cardíacas malignas e isquemia miocárdica, visto que esse grupo de pacientes é particularmente predisposto a desenvolver esses eventos no período perioperatório e sob a influência de agentes anestésicos e outras drogas. Hidratação adequada e drogas que deprimem levemente a contratilidade miocárdica e reduzem a demanda de oxigênio, mantendo o volume de fluido intravascular e a resistência vascular sistêmica, são os meios mais eficientes para prevenir o aparecimento ou a acentuação da obstrução da VSVE.

Tabela V. Principais eventos adversos relacionados com cirurgias não-cardíacas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Eventos adversos
Isquemia miocárdica
Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo
Hipotensão arterial
Arritmias
ICC
Preditores de eventos adversos
Tempo de cirurgia
Espessura miocárdica ≥ 30 mm
Medidas preventivas
Avaliação pré-operatória (sopro, manobra de Valsalva, ECG etc.)
Medidas de preservação do volume sistólico e enchimento ventricular

Pacientes sem obstrução da VSVE no pré-operatório não devem ser considerados livres dessa possibilidade no decorrer do procedimento cirúrgico ou após a administração dos agentes anestésicos. Embora não existam relatos seguros de que a magnitude da espessura da parede do VE esteja diretamente relacionada com risco aumentado de complicações, a hipertrofia miocárdica maciça (espessura da parede ≥ 30 mm) é atualmente considerada fator de risco independente de morte súbita,[49,71] e portanto é razoável assumir que os pacientes que apresentam tal característica são mais suscetíveis a desenvolver complicações fatais durante procedimentos cirúrgicos não-cardíacos.

O uso de agentes ansiolíticos e drogas inotrópicas negativas é indicado, no pré-operatório, visto que o aumento das atividades simpática e inotrópica é considerado evento desfavorável nos portadores de CMH. A redução do retorno venoso que ocorre durante a ventilação mecânica é mal tolerada pelos pacientes com CMH, podendo precipitar ou agravar a obstrução da VSVE ou desencadear insuficiência cardíaca aguda. Nessas condições, a ventilação mecânica com menor volume corrente e freqüência mais elevada é aconselhada, com o objetivo de manter o volume-minuto satisfatório enquanto tende

a preservar o retorno venoso e, conseqüentemente, dificultar o aparecimento de eventos adversos.

O tratamento de hipotensão aguda durante o procedimento cirúrgico requer administração rápida de volume e agonistas α-adrenérgicos (fenilefrina). Drogas com atividade β-adrenérgica (dopamina, dobutamina, epinefrina) são contra-indicadas, pois promovem aumento do inotropismo e da freqüência cardíaca, agravando o quadro de hipotensão arterial porque podem induzir e/ou agravar a obstrução da VSVE, aumentando o consumo de oxigênio no miocárdio e, conseqüentemente, predispondo à instalação de isquemia miocárdica e arritmias.

A hipertensão sistêmica deve ser tratada, preferencialmente, com aumento da concentração dos agentes anestésicos ou com a administração de β-bloqueador. O uso de vasodilatadores como a nitroglicerinia ou o nitroprussiato de sódio não é indicado, pois esses promovem redução da pré-carga e da resistência vascular sistêmica, favorecendo o aparecimento ou a acentuação da obstrução da VSVE.

Os pacientes com CMH apresentam predisposição a uma variedade de arritmias cardíacas durante a indução ou a manutenção da anestesia, sendo que as principais arritmias incluem fibrilação atrial paroxística, bradiarritmias, taquicardia paroxística supraventricular, taquicardia paroxística ventricular e fibrilação ventricular. Por outro lado, a manutenção do ritmo sinusal nesses pacientes é fundamental, visto que o enchimento ventricular é criticamente dependente da contração atrial. A ocorrência de fibrilação atrial reduz significativamente o grau de enchimento ventricular e compromete agudamente o desempenho cardíaco, devendo, portanto, ser revertida prontamente com cardioversão.

Na sala de recuperação anestésica, a vigilância deve ser mantida em relação ao aumento da atividade simpática que eleva a freqüência cardíaca e a demanda de oxigênio no miocárdio, facilitando a instalação de isquemia, arritmias e obstrução da VSVE (Tabela VI).

A gestação em pacientes com CMH requer cuidados específicos. Nas fases tardias da gestação e durante o trabalho de parto, a compressão da veia cava ou a perda sangüínea podem reduzir a pré-carga, comprometer o enchimento ventricular e precipitar o desenvolvimento da obstrução da VSVE. Além disso, a dor e o estresse durante o trabalho de parto causam aumento da atividade simpática, que eleva a freqüência cardíaca e aumenta o consumo de oxigênio miocárdico, predispondo também a obstrução da VSVE, isquemia miocárdica e arritmias. Recentes estudos mostram que a mortalidade de gestantes com CMH é baixa e que anestesia regional ou geral podem ser utilizadas com sucesso, sem complicações relevantes durante parto vaginal ou cesárea.[49,71,72,125-128]

Essas considerações são importantes para que se possa antecipar, diagnosticar e manejar adequadamente eventos cardiovasculares adversos durante procedimentos anestésicos de cirurgias não-cardíacas em pacientes com CMH diagnosticada ou não.

Tabela VI. Medidas preventivas de eventos adversos durante cirurgias não-cardíacas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

- Avaliação pré-operatória (sopro, manobra de Valsalva, ECG etc.)
- Medidas de preservação do volume sistólico (hidratação, redução da contratilidade, redução da atividade simpática, administração de agonistas α-adrenérgicos)
- Administração de ansiolíticos
- Evitar atropina (dar preferência para escopolamina)
- Ventilação mecânica (baixo volume corrente e maior freqüência)
- Administração de anestésicos voláteis
- Monitorização invasiva arterial e venosa

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca primária, genética, autossômica dominante, definida pela presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), sem dilatação ventricular, que ocorre na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica suficiente para justificar a hipertrofia miocárdica. Em aproximadamente 10% dos casos, podem ocorrer dilatação do VE e insuficiência cardíaca congestiva na fase avançada da doença. Até o momento, já foram relatadas mais de 400 mutações envolvendo onze genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco. É a doença cardíaca genética mais comum, com incidência de 0,2% (1:500 indivíduos) na população geral e 0,5% (1:200 indivíduos) entre os portadores de cardiopatias. A expressão fenotípica é extremamente variável e habitualmente se expressa na adolescência e em adultos jovens. As características patológicas mais relevantes incluem hipertrofia e desarranjo dos cardiomiócitos, miofibrilas e sarcômeros, fibrose miocárdica e alterações das artérias coronárias intramiocárdicas. As principais alterações funcionais são a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, o movimento anterior sistólico da valva mitral, a regurgitação mitral e a redução da reserva de fluxo coronário. Cerca de 25% dos pacientes apresentam obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo determinada principalmente pelo movimento anterior sistólico da valva mitral. As principais manifestações da doença incluem: dispnéia, precordialgia, síncope, arritmias e morte súbita cardíaca. A morte súbita cardíaca, os fenômenos tromboembólicos e a endocardite bacteriana são as complicações mais temidas. O objetivo primário do tratamento é abolir ou aliviar os sintomas, prevenir as complicações e estratificar risco para prevenção da morte súbita cardíaca. As principais estratégias terapêuticas são farmacoterapia, car-

diomiectomia transvalvar aórtica, ablação septal com álcool, cardiodesfibrilador implantável e marca-passo dupla câmara. Atualmente, a ablação septal com álcool é o procedimento terapêutico intervencionista mais amplamente utilizado. A utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II encontra-se em fase de investigação experimental. Algumas séries de casos clínicos selecionados foram relatadas com resultados iniciais promissores no sentido de melhorar a função ventricular e reduzir a massa e o conteúdo de colágeno miocárdico; no entanto, esses resultados ainda não autorizam a utilização indiscriminada desses grupos de drogas nos portadores de cardiomiopatia hipertrófica. Cuidados específicos devem ser observados durante procedimentos cirúrgicos não-cardíacos e gestação, pois há possibilidades reais de eventos cardíacos adversos. A Figura 25 é um fluxograma resumido para diagnóstico e tratamento de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

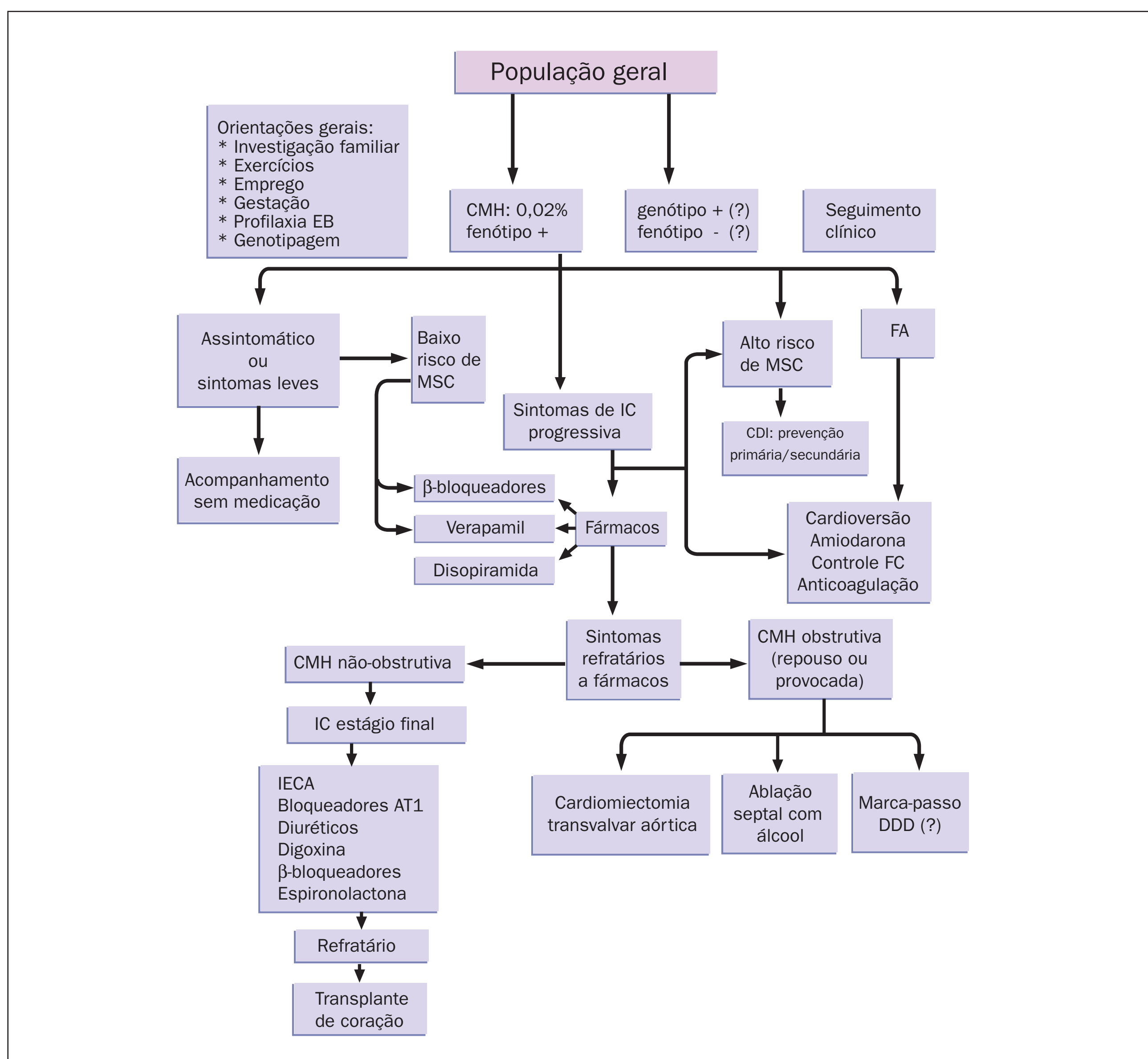


Figura 25. Fluxograma para manejo de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH). EB: endocardite bacteriana; MSC: morte súbita cardíaca; FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantável; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; FC: freqüência cardíaca.

Bibliografia

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J 1958; 20:1-8.
2. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841-2.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350:127-33.
4. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Ocurrence and significance of progressive left ventricular wall thining and relative cavity ditation in hipertrophyc cadiomiophathy. Am J Cardiol 1987; 59:123-9.
5. Criley JM. Unobstructed thinking (and terminology) is called for the understanding and management of hypertrophic cadiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1997; 29:741-51.
6. Wynne JS, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (Eds). Heart disease: a textbook of cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 1751-806.
7. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: pathology and pathogenesis. Histopathology 1995; 26:493-500.
8. Reddy V, Korcarz C, Weinert L, et al. Apical Hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1998; 98:2354.
9. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1992; 85:1651-60.
10. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. Circulation 1998; 98:2505-08.
11. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1998; 338:1248-57.
12. Robests R, Sigwart U. Currents concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2005; 112:293-6.
13. Silver MM, Silver MD. Cardiomyopathies. In Silver DM. (Ed). Cardiovascular Pathology. New York: Churchill Livingston e Inc., 1983; 489-516.
14. Hada Y, Sakamoto T, Amaro K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takehashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. Am J Cardiol 1987; 59:183-84.
15. Maron BJ, Gardin JM, Flack M, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Developmentin (Young) Adults. Circulation 1995; 92:785-9.
16. Yubao Z, Song L, Ahimin W, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China. Apopulation based echocardiographic analysis of 8080 adults. Am J Med 2004; 116:14-8.
17. Miura k, Nakagawa H, Mirikawa Y, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. Heart 2002; 87:126-30.
18. Artega E, Tirone AP. Cardiomiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 3:476-87.
19. Maron BJ, Nichols PF, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihilli D. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984; 53:1087-94.
20. Greaves SC, Roche AH, Neutze JM, Whitlock RM, Veale AM. Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy: a cross sectional and M mode echocardiographic study of 50 families. Am J Cardiol 1987; 58:259-66.
21. McKenna WJ, Ciccolo F, Elliot PM. Genes and diseases expression in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1998; 352:1162.
22. Tirone AP. Aspectos genéticos da cardiomiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10:435-40.
23. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1999; 103:R39-43.
24. Fananapazir L. Advances in molecular genetics and management of hypertrophic cardiomyopathy. JAMA 1999; 281:1746-52.
25. McKenna WT, Elliot PM. Hypertrophic Cardiomyopathy. In Topol EJ. (Ed). Textbook of cardiovascular medicine. Lippincott-Raven, 1998.
26. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology: Committee for Practice Guidelines on Hypertrophic Cardiomyopathy. European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1687-713.
27. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetics basis for hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 2001; 33:655-70.
28. Seidman JG, Seidman C. The genetics basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001; 104:557-67.
29. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults in hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. J Am Coll Cardiol 2001; 38:315-21.
30. Ho CY, Seidman CE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006; 113:2858-62.
31. Richard P, Charron P, Carriert L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. Circulation 2003; 107:2227-32.
32. Lechin M, Quinones MA, Omran A, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:1808-12.
33. Patel R, Lim D-S, Reddy D, Nagueh SF, et al. Variants of trophies factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 2000; 32:2369-77.
34. Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Lancet 1993; 342:1085-86.
35. Marian AJ, Yu QT, Mann DL, et al. Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy disrups sarcomere assembly in adult feline cardiac myocites. Circ Res 1995; 7:98-106.
36. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyophathy. J Mol Cell Cardiol 2001; 33:655-70.
37. Kai H, Murcrishi A, Sugin Y, et al. Expression of proto-oncogeneses and gene mutation of sarcomertic protein in patients with hypertrophies cardiomyopathy. Circ Res 1998; 83:594-601.
38. Lakkis N, Nagueh S, Killip D, et al. Nonsurgical septal reduction therapy for syntomatic hypertrophic cardiomyopathy: the Baylor experience (1996-1999). J Inerv Cardiol 2000; 13:157-9.
39. Mazur W, Naugueh SF, Lakkis NM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsugical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 2001; 103:1492-6.
40. Brugada R, Kelsy W, Lechin M, et al. Role of candidate modifier genes on the phenotype expression of hypertrophic in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Invest Med 1997; 45:542-51.
41. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2002; 287:1308-20.
42. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol 2004; 29:239-91.
43. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. Prog Cardiovasc Dis 1985; 28:1-83.
44. Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer Jr EM. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction

in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993; 22:816-25.
45. Pollick C, Morgan CD, Gilbert BW, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. Circulation 1982; 66:1087-94.
46. Nagata S, Nimura Y, Beppu S, Park YD, Sakakibara H. Mechanism of systolic anterior motion of mitral valve and site of intraventricular pressure gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Br Heart J 1983; 49:234-43.
47. Jiang L, Levine RA, King ME, Weyman AE. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. Am Heart J 1987; 113:633-44.
48. Maron BJ. Evolution of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. In Barold G, Camerini F, Goodwing F. (Eds).Advances in Cardiomyopathies. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1990; 7-24.
49. Polliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypetrophic cardiomyophathy, clinical concepts and commentary. Anesthesiology 2006; 104:183-92.
50. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 81:1339-44.
51. Carrol JD, Hess OM. Assessment of normal and abnormal cardiac function. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Brauwalds E. (Eds.) Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Phyladelphia: Elsevier Saunders; 2005; 491-507.
52. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105:2992-7.
53. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001; 104:128-30.
54. Spirito P. Left ventricular systolic and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. In Barold G, Camerini F, Goodwing F. (Eds).Advances in Cardiomyopathies. Berlin, Heidelber: Springer-Verlag, 1990; 32-7.
55. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. Am J Cardiol 1976; 38:645-53.
56. Tsutsui JM, Caldas MA. Caracterização anatômica e funcional da cardiomiopatia hipertrófica pela ecocardiografia. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10:441-55.
57. Factor SM, Butany J, Sole MJ, et al. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1991; 17:1343-51.
58. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. Eur Heart J 1998; 19:500-07.
59. Hirasaki S, Nakamura T, Kuribayashi T, Shima T, Matsubara K, Azuma A, et al. Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the septal perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1999; 137:109-17.
60. Lorenzoni R, Gistri R, Cecchi F, Olivotto I, Chiriatti G, Elliott P, et al. Coronary vasodilator reserve is impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998; 136:972-81.
61. Yoshida N, Ikeda H, Wada T, Matsumoto A, Maki S, Muro A, Shibata A, Imaizumi T. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1938-42.
62. Lima-Filho MO, Figueiredo GL, Simões MV, Pyntia AO, Marin-Neto JA. Isquemia miocárdica na cardiomiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10:456-61.
63. Stewart JT, McKenna WJ. Management of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8:95-101.
64. Rocha Neto AC, Mesas CE, Farias RL, Paola AAV. Arritmias ventriculares e morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10:480-86.
65. Kuck Kh. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20 (10 Pt 2):2706-13.
66. McKenna WJ, Elliot PM. Arrythmia, sudden death and clinical risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. In Zipes, J. (Ed). Cardiac Electrophysiology. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2000; 555-62.
67. Elliot PM, Sharma S, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1596-602.
68. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. JAMA 1999; 281:650-55.
69. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2004; 363:1881-91.
70. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. Circulation 1995; 92:1680-92.
71. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342:1778-85.
72. Maron BJ, Estes III NA, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2003; 107:2872-75.
73. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, et al. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. Circulation 1982; 65:778-89.
74. Elliot PM, Kaski JC, Prasad K, et al. Chest pain during daily life in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an ambulatory electrocardiographic study. Eur Heart J 1996; 17:1056-64.
75. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, Maurizio AR, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 1997; 96:4268-72.
76. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC, Prasad K, Gane JN, Lowe CM, et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. Eur Heart J 1998; 19:500-07.
77. Manganelli F, Betocchi S, Losi MA, Briguori C, et al. Influence of left ventricular cavity size on clinical presentation in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 83:547-52.
78. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:775-85.
79. Shaver JA, Salerni R, Curtiss EI, Fallansbee WP. Clinical presentation and noninvasive evaluation of the patient with hypertrophic cardiomyopathy. In Shaver JA (Ed). Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differencial Diagnosis and Management. Philadelphia: FA Davis Company, 1988; 149-92.
80. Maron BJ, Wolfson JK, Ciro E, Spirito P. Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1983; 51:189-94.
81. Maron BJ. The electrocardiogram as a diagnostic tool for hypertrophic cardiomyopathy: revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 6:277-79.
82. Hagege AA, Dubourg O, Desnos M, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. Eur Heart J 1998; 19:490-99.

83. Levine RA. Echocardiography assessment of the cardiomyopathies. In Weyman AE. Principles and practice of echocardiography. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; 781-823.
84. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30:474-80.
85. Prasad K, Atherton J, Smith GC, McKenna WJ, Frenneaux MP, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic pitfalls in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Heart 1999; 82 (Suppl 3):III8-III15.
86. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001; 104:128-30.
87. Fang JC, Eisenhauer AC. Perfiles in cardiomyopathy and congestive hear failure. In Donalds SB. (Ed.). Grossmans cardiac catheterization, angiography, and intervention. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Willias & Wilkins: 2006; 694-724.
88. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. Am Heart J 2005; 149:1099-105.
89. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Belloti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an out patient population. N Engl J Med 1989; 320:749-55.
90. Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med 1989; 321:1372-78.
91. Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell 1990; 62:999-1006.
92. Elliot PM, Polonieki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2212-18.
93. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2001; 104:2517-24.
94. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J* Am Coll Cardiol 2002; 39:301-07.
95. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte MR, Bezante GP, Bruzzi P. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. Circulation 1999; 99:2132-37.
96. Rick NA, David RH. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350:1320-7.
97. Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1997; 29:2961-5.
98. Hartmann A, Putz A, Hopf R. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) [abstract]. J Am Coll Cardiol 1995; 25:234A.
99. Lechin M, Quinones MA, Omran A, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:1808-12.
100. Kyriakidis M, Triposkiadis F, Dernellis J, et al. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on the left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1998; 97:1342-7.
101. Taillefer M, Di Fruscia R. Benazepril and subclinical feline hypertrophic cardiomyopathy: a prospective, blinded, controlled study. Can Vet J 2006; 47:437-45.
102. MacDonald KA, Kittleson MD, Larson RF, et al. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure. J Vet Intern Med 2006; 20:1093-105.
103. Resende MM, Kriegel AJ, Greene AS. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 48:265-73.
104. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1813-22.
105. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1998; 97:41-47.
106. Elliot PM, Reith S, Mckena WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In Crawford W, DiMarco P, Paulus WJ. (Eds.). Cardiology, 2nd ed. Edinburg: Mosby; 2004; 961-73.
107. Qin JX, Shiota T, Lever HM, Kapadia SR, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1994-2000.
108. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Losse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long-term results after surgical therapy. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47:213-18.
109. Ommen SR, Park SH, Click RL, Freeman WK, Schaff HV, Tajik AJ. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002; 90:1022-24.
110. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer WH 3rd. Nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: one-year follow-up. J Am Coll Cardiol 2000; 36:852-55.
111. Wigle ED, Schwartz L, Woo A, Rakowski H. To ablate or operate? That is the question! J Am Coll Cardiol 2001; 38:1707-10.
112. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, Murday A, et al. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. Eur Heart J 2002; 23:1617-24.
113. Maron BJ. Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2000; 355:425-26.
114. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1701-06.
115. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, et al. Acute and long-term results after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J 1999; 20:1342-54.
116. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic cardiomyopaphy. Lancet 1995; 346:211-4.
117. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertophic obstrutive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. Circulation 1998; 98:2415-21.
118. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen, et al. Acute of ethanol septal redution after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH): catheter interventional treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J 1999; 37:1342-54.
119. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, et al. Regression of ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 2001; 103:1442-96.
120. Erwin JP 3rd, Nishimura RA, Lloyd MA, Tajik AJ. Dual chamber pacing for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a clinical perspective in 2000. Mayo Clin Proc 2000; 75:173-80.

121. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertropic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol 1999; 34:191-96.
122. Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342:365-73.
123. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation 2002; 106:2145-61.
124. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001; 22:1852-923.
125. Haering JM, Comunale ME, Parker RA, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery in patients with asymmetric septal hypertrophy. Anesthesiology 1996; 85:254-9.
126. Autore C, Conte MR, Piccinnino B, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1864-9.
127. Thaman R, Varnaca A, Hamed MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2003; 89:752-6.
128. Autore C, Brauneis S, Apponi F, Pintp G, Fedele F. Epidural anesthesia for cesarean section in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the three cases. Anesthesiology 1999; 90:1205-7.

Capítulo 6

Cardiomiopatias Restritivas e Infiltrativas

Vera Márcia Lopes Gimenes

Pontos-chave

- Cardiomiopatias restritivas e infiltrativas têm como característica em comum a disfunção diastólica primária.
- Geralmente, os ventrículos são normais e os átrios são muito dilatados.
- Os sintomas podem ser falha do ventrículo direito, do ventrículo esquerdo ou de ambos, dependendo da etiologia.
- O ecocardiograma Doppler avalia a anatomia e as funções diastólica e sistólica, assim como a velocidade de fluxo intracavitária, auxiliando no diagnóstico e no estadiamento desaas doenças.
- O prognóstico dessas doenças em geral é pobre, e não raro a terapêutica pode ser o transplante cardíaco.

Introdução

Cardiomiopatias restritivas ou infiltrativas são as cardiomiopatias que, por ocasionar rigidez do coração, fazem com que este não consiga realizar o enchimento ventricular de maneira adequada. Em geral, os ventrículos são normais ou discretamente dilatados, com importante dilatação dos átrios. A espessura das paredes ventriculares é normal ou aumentada, dependendo da etiologia. Como um ou dois ventrículos podem ser afetados, os sintomas podem ser de falha do ventrículo direito (aumento da pressão venosa jugular, edema periférico e ascite) ou falha do ventrículo esquerdo (dispnéia e edema pulmonar). A cardiomiopatia restritiva deve ser considerada quando o paciente apresentar insuficiência cardíaca sem cardiomegalia ou disfunção sistólica. A cardiomiopatia restritiva é a mais rara das cardiomiopatias, sendo a amiloidose sua forma mais comum.[1]

A cardiomiopatia restritiva pode ser familiar e associar-se à miopatia esquelética ou síndrome de Noonan, o que sugere uma predisposição genética dessa doença.[1] Nas crianças, o prognóstico é pior; nos adultos, a evolução é variável. A cardiomiopatia restritiva idiopática caracteriza-se por discreto a moderado aumento da espessura miocárdica, dilatação biatrial, trombo no apêndice atrial esquerdo, função sistólica do ventrículo esquerdo preservada e ventrículo direito dilatado, dependendo do grau da hipertensão pulmonar[1] (Figura 1).

De acordo com a etiologia, a cardiomiopatia restritiva pode ser classificada de acordo com o Quadro 1.

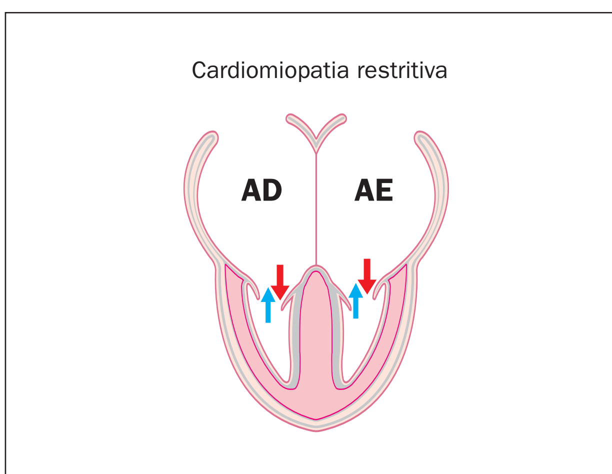


Figura 1. Esquema das cavidades atriais e ventriculares na cardiomiopatia restritiva. Há dilatação importante dos átrios com cavidades ventriculares e diâmetros normais. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo.

Quadro 1. Classificação da cardiomiopatia restritiva

Miocárdica infiltrativa –	Amiloidose: primária, secundária, senil, familiar*
	Sarcoidose*
	Doença de Gaucher*
	Doença de Hurler*
	Infiltração gordurosa*
Miocárdica de depósito –	Depósito de glicogênio*
	Doença de Fabry*
	Hemocromatose*
Miocárdica não-infiltrativa –	Idiopática
	Diabética*
	Pseudoxantoma elástico
	Esclerodermia*
	Familiar
	Hipertrófica
Endomiocárdica -	Endomiocardiofibrose*
	Hipereosinofilia*
	Síndrome carcinóide*
	Radiação
	Pós-antraciclina
	Câncer metastático
	Endocardite fibrosa por drogas (serotonina, ergotamina, agentes mercuriais, busulfan, metisergide)
Não-classificada -	Não compactação isolada do ventrículo esquerdo*

Serão comentadas as cardiomiopatias assinaladas, consideradas as mais comuns na prática clínica.

Cardiomiopatias infiltrativas

Amiloidose

A amiloidose compreende várias doenças de depósito que diferem entre si pela etiologia, pela natureza bioquímica da fibra amilóide, pelo tropismo do depósito amilóide e pelas manifestações clínicas. De acordo com a natureza bioquímica da proteína amilóide de depósito[2] no interstício miocárdico, temos:

- Amiloidose primária – proteína monoclonal de cadeia leve
- Amiloidose secundária – proteína A
- Amiloidose senil – pré-albumina, transtrietina
- Amiloidose familiar – pré-albumina, transtrietina
- Amiloidose dos renais crônicos em diálise – B2 microglobulina.

A amiloidose secundária e a amiloidose dos renais crônicos raramente têm envolvimento cardíaco e, portanto, não serão comentadas.

A amiloidose cardíaca é uma cardiomiopatia decorrente de aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo, dilatação dos átrios, insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal ou discretamente diminuída e disfunção diastólica. A manifestação clínica varia desde assintomático (forma localizada) até falência de múltiplos órgãos (forma sistêmica). A amiloidose deve ser considerada como diagnóstico diferencial para qualquer paciente com mais de quarenta anos com inexplicável insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, neuropatia periférica ou hepatopatia.[3] Seu diagnóstico geralmente é feito na fase tardia da doença pelos sintomas cardíacos, quando o coração já apresenta alterações estruturais e funcionais irreversíveis, sendo o envolvimento cardíaco fator prognóstico negativo. A insuficiência cardíaca ocorre *na fase precoce* por disfunção diastólica e disfunção sistólica longitudinal (resistência anormal ao estiramento por redução da densidade miocárdica dos receptores β-adrenérgicos – resultante da infiltração amilóide); *na fase tardia* ocorre a disfunção sistólica. A disfunção do ventrículo direito é preditor independente de mau prognóstico.[3]

Eletrocardiograma – é freqüente a presença de bloqueios atrioventriculares.

Ecocardiograma transtorácico – mostra aumento da espessura miocárdica, que tem aspecto granuloso, dilatação dos átrios, derrame pericárdico, pleural ou ambos, e disfunção diastólica (Figura 2).

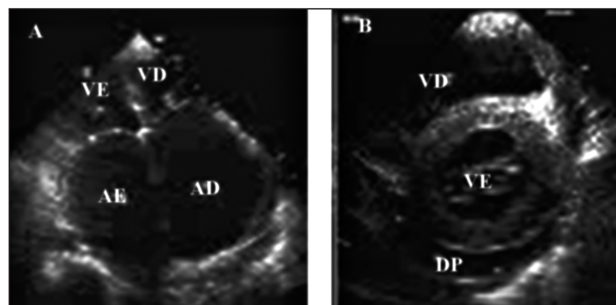


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico bidimensional de pacientes com amiloidose. A) posição apical de quatro câmaras: grandes átrios e ventrículos normais – paciente com amiloidose do idoso; B) posição de eixo menor: espessura miocárdica aumentada, textura muscular granulosa e presença de derrame pericárdico – paciente com amiloidose primária. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; DP: derrame pericárdico.

Ecocardiograma transesofágico – Santarone et al.[4] mostraram que esse exame deve ser considerado em todos os pacientes com amiloidose cardíaca, para avaliar o risco de tromboembolismo.

Medicina nuclear – a cintilografia miocárdica com pirofosfato de tecnécio mostra captação proporcional à intensidade de depósito amilóide.[4]

Biópsia – caracteriza histologicamente a substância amilóide confirmando a suspeita clínica.[4]

Tratamento – conforme a necessidade, com altas doses de quimioterapia, marca-passo, diuréticos e colchicina. Não devem ser prescritos digital, ?-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e inibidores das enzimas de conversão, porque podem induzir à hipotensão e ao distúrbio de condução.[5]

Prognóstico – quanto maior a espessura miocárdica, pior a evolução. Na análise da função diastólica, o padrão diastólico restritivo tem pior prognóstico que o padrão diastólico de redução de relaxamento.

Amiloidose primária

É a amiloidose mais freqüente e caracteriza-se pela presença de proteína monoclonal de cadeia leve, semelhante à proteína de Bence-Jones do mieloma múltiplo, o que dificulta o diagnóstico. Mais de cinqüenta proteínas monoclonais já foram isoladas da urina e de tecidos de depósito de pacientes com amiloidose primária.[2]

Quadro clínico – geralmente ocorre em homens idosos. Os sintomas refletem o órgão ou órgãos mais envolvidos, embora a histologia mostre algum grau de amiloidose em todos os órgãos, menos no sistema nervoso central. Os órgãos mais envolvidos são o coração e os rins, isolados ou associados. Os sintomas geralmente iniciam com fadiga, edema e perda de peso. Podem ter insuficiência cardíaca rapidamente progressiva e sinais de insuficiência cardíaca direita (turgescência jugular, terceira bulha, edema de membros inferiores, hepatomegalia).[2]

Eletrocardiograma – mostra QRS de baixa voltagem e sugere infarto agudo do miocárdio sem doença arterial coronária.

Ecocardiograma – espessura miocárdica aumentada, Doppler com função diastólica tipo restritiva, fração de ejeção normal, e pode ter trombo no átrio esquerdo mesmo em ritmo sinusal.[6] O Doppler tecidual colorido mostra redução da contração longitudinal, e o diagnóstico diferencial com hipertrofia septal assimétrica não-obstrutiva pode ser feito pela biópsia de tecido gorduroso ou ósseo.[7]

Medicina nuclear e ressonância – têm baixa sensibilidade.[6]

Laboratório – proteína-M no sangue e urina em 75% dos pacientes.[6]

Tratamento – associação de prednisona, melfalan e/ou colchicina. Transplante de células hematopoiéticas e quimioterapia. Transplante cardíaco deve ser cogitado, se não houver envolvimento de outros órgãos. Essa doença deve ser lembrada quando o paciente com insuficiência cardíaca piorar com o uso de bloqueador do canal de cálcio.[8]

Prognóstico – varia, mas é pobre se não tratado. A sobrevida é de um a dois anos,[9] e quando o envolvimento cardíaco é sintomático a sobrevida é de até seis meses.[8]

Amiloidose cardíaca do idoso

Essa doença foi descrita em 1908 por Beneke et al.[10] É pouco reconhecida antes do óbito e, quando detectada, geralmente é confundida com amiloidose primária. Consiste na infiltração amilóide do coração do idoso. O depósito amilóide atrial ocorre em 91% dos idosos, e a amiloidose isolada atrial[2] é prevalente nesses indivíduos em até 80%. Pode ocorrer também nas doenças cardíacas crônicas, como as reumáticas e congênitas.[11] Essa infiltração amilóide dos átrios é observada em 50% dos idosos falecidos com mais de noventa anos.[12] A infiltração amilóide ventricular isolada ocorre em 25% das pessoas com mais de noventa anos.[13] Após os sessenta anos, a amiloidose cardíaca isolada é quatro vezes mais freqüente em negros do que em brancos, na América do Norte.[13]

A amiloidose sistêmica do idoso caracteriza-se por depósitos amilóides no coração e pequenos depósitos amilóides na aorta, pulmão, trato gastrointestinal, fígado e rins, e é comum a presença da síndrome do túnel do carpo.[14]

Quadro clínico – os sintomas mais comuns são insuficiência cardíaca e arritmia. O depósito amilóide reduz a complacência ventricular levando a disfunção do enchimento e da diástole, com conseqüente dilatação dos átrios, o que facilita a presença de arritmia e diminui o débito cardíaco. Como a insuficiência cardíaca é comum no idoso, deve-se excluir a presença de doença arterial coronária e valvopatia. Sempre que houver insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, deve-se lembrar de amiloidose cardíaca senil, nos idosos.[15]

Eletrocardiograma – mostra QRS de baixa voltagem e arritmia (fibrilação atrial, extra-sístole ventricular, bloqueio atrioventricular, taquicardia supraventricular e distúrbio de condução).

Raio X – mostra área cardíaca normal ou discretamente aumentada.

Ecocardiograma – é o melhor método diagnóstico não-invasivo. Mostra aumento de espessura das paredes, textura miocárdica granulosa (pelo depósito amilóide), câmaras ventriculares normais, dilatação acentuada dos átrios, espessamento do septo interatrial, insuficiência das valvas atrioventriculares, disfunção diastólica com redução do relaxamento ou da complacência e derrame pericárdico.[14]

Medicina nuclear – mostra que o grau de captação é proporcional ao depósito amilóide.[13]

Biópsia – diferencia a amiloidose primária da amiloidose do idoso.

Tratamento – antiarrítmicos ou marca-passo. Sintomáticos para insuficiência cardíaca, mas os diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela. Agentes quelantes podem ser usados. Não são indicados β-bloqueadores, antagonistas do canal de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina,[16] pois podem piorar o quadro clínico.

Prognóstico – depende da intensidade de depósito amilóide. Pacientes com espessura miocárdica maior que 15 milímetros têm menor sobrevida.[12]

Autópsia – amiloidose é a causa de óbito em 50% dos idosos acima de noventa anos.[13]

Amiloidose cardíaca familiar

A amiloidose cardíaca familiar é conseqüência de fator genético presente desde o nascimento, mas fatores relacionados à idade estão envolvidos na manifestação clínica da doença. A cardiomiopatia está presente em 27% dos pacientes[17] com amiloidose familiar.

Em geral, a amiloidose familiar está associada à mutação gênica, com penetração incompleta, da proteína plasmática transtrietina, que é sintetizada no fígado e que transporta a proteína ligada ao retinol e à tiroxina. É prevalente em negros e portugueses.[14]

Quadro clínico – as manifestações clínicas são tardias. Outras manifestações, como a polineuropatia, estão ligadas às hereditariedades autossômicas dominantes. Deve-se pensar nessa patologia para pacientes com insuficiência cardíaca e cardiomiopatia restritiva. A imunoglobulina monoclonal não está presente no sangue e na urina desses pacientes.[18]

Eletrocardiograma – pode apresentar distúrbio de condução, bloqueio de ramo ou bloqueio atrioventricular.

Raio X – mostra área cardíaca normal ou discretamente aumentada.

Ecocardiograma – é o exame de escolha. Mostra espessamento das paredes, dilatação dos átrios e função diastólica restritiva. Não tem textura miocárdica granulosa.[2]

Biópsia – pode ser feita no ventrículo, quando for necessário o cateterismo cardíaco ou na gordura subcutânea. Se confirmada a amiloidose familiar, deve-se aconselhar os familiares a serem examinados.

Tratamento – não é específico. Tratamento convencional para insuficiência cardíaca; deve-se, porém, evitar inotrópicos negativos, diuréticos potentes e manter o ritmo sinusal. Responde à quimioterapia e pode necessitar de transplante de fígado isolado ou associado ao transplante cardíaco.[19]

Prognóstico – reservado. O óbito ocorre por arritmia ou insuficiência cardíaca em 55% dos pacientes.[17]

Sarcoidose

É uma doença sistêmica de origem desconhecida e seu diagnóstico ocorre por exclusão. Caracteriza-se pela presença de granulomas não-caseosos e inflamação intersticial. Afeta pessoas de qualquer sexo, idade ou raça, sendo mais comum em adultos jovens, e pode mimetizar a cardiomiopatia dilatada idiopática, tendo menor sobrevida.[20]

Quadro clínico – pode ser assintomático ou apresentar a síndrome de Löffgren em 20% a 50% dos casos (eritema nodoso, linfadenopatia hilar bilateral e poliartralgia[20]); outros apresentam fadiga, febre, perda de peso e artralgia; a insuficiência cardíaca ocorre em 20% a 27% dos pacientes; pode ocorrer pericardite, mas não é muito comum; a minoria tem falência de múltiplos órgãos e morte súbita. É mais freqüente em japoneses, nos quais o envolvimento cardíaco chega a 58%.[1] Pode ser autolimitante ou crônica, com episódios de recrudescência e remissão.[21] Como as manifestações não são específicas, o diagnóstico pré-autópsia pode não ser feito em até 50% dos casos.[22] O envolvimento pulmonar ocorre em 95% dos casos; lesão de pele em 25%; lesão oftálmica em 25%; disfunção do sistema nervoso central em 25%; e comprometimento hepático em 40% a 70%.[23]

Eletrocardiograma – são freqüentes as arritmias atriais e ventriculares; os distúrbios de condução aparecem em 22% a 50% dos casos;[21] bloqueio atrioventricular em 67%, por envolvimento direto do sistema de condução.[24]

Raio X – mostra cardiomegalia, podendo ter pneumonia intersticial e linfadenopatia hilar bilateral.

Ecocardiograma – evidencia cardiomiopatia infiltrativa, derrame pericárdico, insuficiência valvar mitral e aneurisma septo-apical. Inicialmente, cursa com disfunção diastólica e função sistólica preservada. Posteriormente, com a instalação de fibrose há disfunção sistólica com hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo.[1] Pode mimetizar a cardiomiopatia hipertrófica e, nesses casos, observa-se hipertrofia isolada do septo proximal não-obstrutiva ou hipertrofia apical.[24] O mecanismo permanece incerto e poderia ser resultado de processo inflamatório.[21] Pode mimetizar a cardiomiopatia dilatada idiopática e, nesses casos, há redução grave da contratilidade ântero-apical do ventrículo esquerdo.[25]

Medicina nuclear – pode apresentar defeito de perfusão não-específico, mas gálio e tecnécio diferenciam a sarcoidose da hipertrofia septal assimétrica não-obstrutiva.[25]

Biópsia endomiocárdica – quando negativa, não exclui o diagnóstico, mas, quando positiva, é o único método que confirma *in vivo* o diagnóstico de sarcoidose.[25]

Tratamento – sintomático: 1) os diuréticos devem ser usados com cautela, pois se houver redução da pressão de enchimento ocorre queda do débito cardíaco e pioram os sintomas de cansaço, hipotensão e hipoperfusão;[25] 2) os antiarrítmicos auxiliam na manutenção do ritmo sinusal ou pode ser necessário o marca-passo com desfibrilador, porque as arritmias graves são freqüentes. Esses pacientes não suportam bem a bradicardia, porque, sendo fixo o volume de ejeção, ela precipita a insuficiência cardíaca; 3) anticoagulantes são necessários se houver fibrilação ou baixo débito, para evitar complicações tromboembólicas;[23] 4) corticóides

como a prednisolona;[24,25] 5) transplante cardíaco pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida, e deve ser cogitado para aqueles que não tiverem doença sistêmica e não responderem às terapêuticas anteriormente mencionadas.

Outras cardiomiopatias infiltrativas e de depósito

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher é genética, de transmissão autossômica recessiva, e é causada pela deficiência de enzima β-glicocerebrosidase que resulta no acúmulo de cerebrosidase em vários órgãos, incluindo coração, fígado, baço e ossos. Manifesta-se como cardiomiopatia restritiva e hipertensão pulmonar.[1] O diagnóstico é feito pela medida da atividade β-glicocerebrosidase nos leucócitos circulantes.[26]

Doença de Hurler

Caracteriza-se pelo depósito de mucopolissacarídeo no interstício do miocárdio, nas valvas cardíacas e nas artérias coronárias, levando a cardiomiopatia restritiva.[27]

Infiltração gordurosa: displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é uma cardiomiopatia caracterizada por progressiva infiltração gordurosa e/ou fibrogordurosa de todas as camadas da parede livre do ventrículo direito (VD). Essa infiltração geralmente leva a arritmia ventricular,[28] dilatação e disfunção do VD.[29] Não é uma doença rara, e a literatura mostra que ocorre em 1:1.000-1.250 casos e em 50 a 80% tem origem familiar.[30] O ventrículo esquerdo (VE) tem graus variados de envolvimento nessa doença.[30]

A primeira descrição da DAVD foi feita em 1961, por Della Volta.[31] Em 1977, Fontaine et al.[32] descreveram a taquicardia ventricular refratária sem cardiopatia com hipocinesia da parede livre do ventrículo direito e presença de grande quantidade de tecido adiposo. Markus et al.,[32] em 1982, fez a primeira descrição clínica da doença. Em 1984, foi sugerida a coexistência do envolvimento do ventrículo esquerdo.[30] Em 1944, a Task Force Working Group estabeleceu critérios maiores e menores para o diagnostico da DAVD.[29]

Quadro clínico – pode ser assintomática ou apresentar síncope, palpitações e insuficiência cardíaca, dependendo do estágio da doença,[30] motivo pelo qual é subdiagnosticada.[33] O início dos sintomas geralmente ocorre próximo aos 30 anos, geralmente em homens com antecedentes familiares.[32] A substituição das fibras miocárdicas por fibrose e/ou gordura dá o substrato para a condução lenta e a reentrada de arritmia ventricular.[34] Morte súbita ou arritmia[32] pode ser o primeiro sintoma em adultos antes dos 50 anos de idade,[35] principalmente em atletas jovens.[29,31,32] Os sintomas são resultado da associação entre genética, exercício e miocardite viral.[28] A manifestação de sintomas clínicos é rara na infância,[36] e eles são idade-dependentes, pois resultam da progressão da doença.[37] Por ordem de freqüência com que aparecem, os sintomas são: arritmia, síncope, palpitações, tonturas e dispnéia.[28,38] A síncope é o fator prognóstico mais importante e sua correlação com morte súbita é alta antes dos 40 anos.[28] O envolvimento do ventrículo esquerdo tem sido observado em 76% dos pacientes, o que aumenta a incidência de arritmias, cardiomegalia e insuficiência cardíaca.[37]

Etiologia – parece ser uma disfunção desmosomal[36] da fibra cardíaca e estar ligada de forma autossômica dominante com penetração incompleta e expressão variável,[31] o que torna a investigação familiar muito importante.[29] Ocorre no chamado triângulo da displasia: via de saída do ventrículo direito, ápice do ventrículo direito e região subtricuspídea.[32] Entre indivíduos com o mesmo genótipo, os sedentários são muito menos sintomáticos que os atletas.[36] Alguns esportes facilitam a ruptura dos desmosomas pelo aumento da freqüência cardíaca e em razão do vigor da contração, entre os quais se destacam a corrida e o ciclismo.[36] Quando a alteração genética afeta a face externa da placa densa desmosomal, causa DAVD típica e quando o envolvimento é também da face interna da placa densa, ocorre disfunção associada do ventrículo esquerdo.[34]

Evolução clínica – os eventos de arritmia são as manifestações mais importantes da DAVD. Metade dos pacientes tem arritmia ventricular maligna ou potencialmente maligna, fato que explica porque o paciente com marca-passo e com cardiodesfibrilador implantável (CDI) tem excelente prognóstico.[28] A prevalência para insuficiência cardíaca varia na literatura, tendo sido relatada como rara (< 10%) , até 20% e freqüente.[28] A DAVD tem várias fases e o início e a duração de cada fase variam individualmente: fase inicial ou hibernante assintomática, fase intermediária com desordem elétrica com insuficiência cardíaca direita e fase final com falha biventricular da bomba.[37]

Diagnóstico diferencial[32,35] – deve ser feito com:

a) Miocardiopatia – nesses casos, o ventrículo esquerdo está associado desde o início;
b) Taquicardia ventricular idiopática benigna – nesses casos, não é indicado o uso de CDI;
c) Arritmia – com indicação para CDI, estão presentes a onda epsilon de V1 a V3 em 30% e a onda S prolongada em 95% dos casos, além de extra-sístoles ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo;

d) Fibrilação ventricular monomórfica idiopática da via de saída do ventrículo esquerdo – sem relação com DAVD,[32] pode progredir para DAVD e na ressonância nuclear magnética observa-se discreta alteração da via de saída do ventrículo direito em 10% a 20% dos casos;[33]
e) Síndrome de Brugada – nos pacientes recuperados de morte súbita sem cardiopatia, esta se sobrepõe à DAVD.[32] Observa-se que em 30% dos pacientes portadores dessa síndrome ocorre substituição fibrogordurosa do miocárdio do ventrículo direito;[33]
f) Enfermidade de Uhl – alteração do ventrículo direito sem antecedente familiar. A insuficiência cardíaca é freqüente e não há depósito de gordura na parede do ventrículo direito.

Métodos diagnósticos – não há exame padrão para o diagnóstico de DAVD, exceto autópsia ou inspeção cirúrgica direta.

a) Ecocardiograma[29,32] – no ventrículo direito, os dados mais característicos da DAVD são: paredes finas, dilatação com alteração segmentar da contratilidade, disfunção póstero-lateral e póstero-septal[37] em 82% dos pacientes, discinesia com abaulamento ínfero-basal, aneurisma localizado em 17%, hiperrefringência da banda moderadora em 34%, hipertrabeculação em 54% e dilatação da via de saída do ventrículo direito em 89%, sendo > 25 mm em 100%. O envolvimento do ventrículo esquerdo geralmente é apical e póstero-inferior.[39] O Doppler tecidual e o ecocardiograma tridimensional mostram envolvimento do ventrículo direito e até do ventrículo esquerdo, mesmo nos estágios precoces da doença.[30]
b) Angiografia do ventrículo direito – foi considerada exame padrão-ouro para DAVD com especificidade de até 90%,[35] valor preditivo positivo maior que 85% e valor preditivo negativo de 95%;[31] no entanto, angiografia normal não descarta a doença.[31] A difícil interpretação da morfologia complexa do ventrículo direito com ventrículo esquerdo normal ou pouco afetado diminui a sensibilidade do método.
c) Ressonância nuclear magnética (RNM) – o uso da RNM tem sido considerado controverso para esse diagnóstico.[41] O exame diferencia gordura de músculo desde que a parede não seja muito fina.[31,35] Assim, ele superdiagnostica a DAVD,[35] pois a presença de gordura no miocárdio pode ser normal em graus variados e é detectada em apenas 40% dos pacientes.[33] Arritmias como extra-sístoles ventriculares causam artefatos na RNM. Esse método, poranto, tem alta sensibilidade e baixa especificidade, possibilitando a ocorrência de erro diagnóstico quando as alterações são detectadas somente na RNM. Por isso, o resultado deve ser interpretado no contexto clínico do paciente.[42] Assim, não facilita o diagnóstico diferencial entre DAVD, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular de via de saída do ventrículo direito.

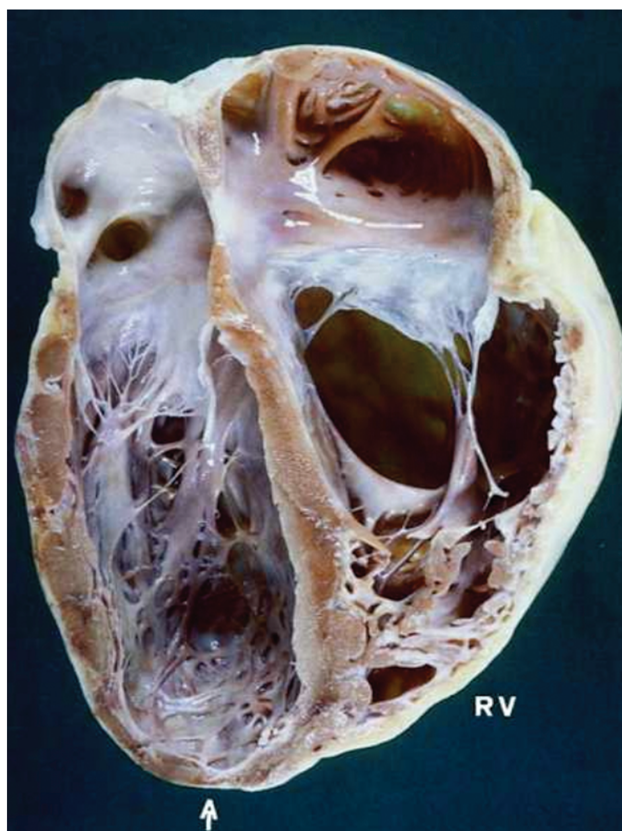


Figura 3. Corte anatômico apical de quatro câmaras. Importante infiltração gordurosa da parede do ventrículo direito (VD); aneurisma apical do ventrículo esquerdo (VE) indicado pela seta.[40]

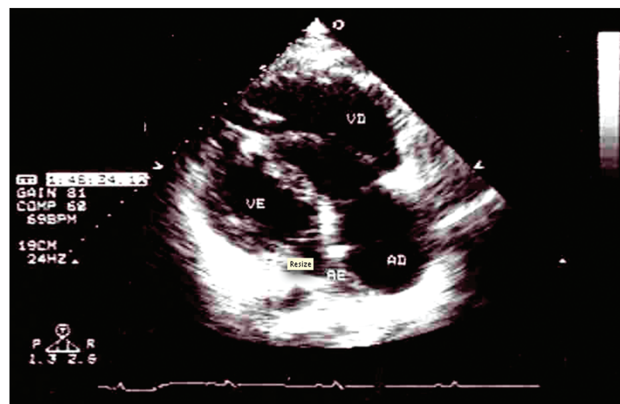


Figura 4. Ecocardiograma bidimensional na posição apical de quatro câmaras em sístole. Dilatação importante do ventrículo direito com múltiplos pequenos abaulamentos na parede livre do mesmo.

d) Biópsia – tem aplicação limitada porque geralmente o septo não é afetado, mas é o local de mais fácil acesso e maior segurança para realização do exame. Assim, são freqüentes resultados falso-negativos, pois a biópsia é focal e septal. Esse método tem alta especificidade e baixa sensibilidade.[39] A parede livre do ventrículo direito tem maior risco de perfuração, com maior sensibilidade e especificidade. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com miocardite e sarcoidose.[35]

Diagnóstico – o diagnóstico de DAVD deve ser feito levando em consideração os critérios diagnósticos de 1994, conforme mostra o Quadro 2.[29] Devem estar presentes dois critérios maiores, um critério maior e dois critérios menores, ou ainda quatro critérios menores. É alta a probabilidade de DAVD na presença de mais de três critérios.[41]

Prognóstico – a DAVD é a causa mais freqüente de morte súbita em atletas jovens, chegando a 75% dos casos.[37] O implante de CDI pode prevenir o óbito. Poucos evoluem para insuficiência cardíaca, que é rara na infância. Quando diagnosticada e tratada, tem bom prognóstico.

Tratamento – visa a suprir as arritmias e prevenir a morte súbita. Raramente tem como objetivo tratar a insuficiência cardíaca direita.[32] No início, o tratamento é medicamentoso com b-bloqueador e amiodarona, e torna-se mais agressivo nos pacientes com taquicardia ventricular mal tolerada ou pós-recuperação de morte súbita. A ablação com radiofreqüência complementa o tratamento medicamentoso nos casos de taquicardia ventricular monomórfica bem tolerada. Nos pacientes com alto risco de morte súbita, recuperação de morte súbita, taquicardia ventricular sincopal ou que não respondem ao tratamento, o implante de marca-passo CDI é indicado. Nos casos com insuficiência cardíaca direita refratária, com ou sem envolvimento do ventrículo esquerdo, é indicado transplante cardíaco.

Quadro 2. Critérios diagnósticos da DAVD[29]

I – Disfunção global e/ou regional e alteração estrutural detectada por ecocardiograma, angiografia ventricular ou ressonância nuclear magnética	
Maior	dilatação severa e redução da fração de ejeção do ventrículo direito(VD) com ventrículo esquerdo (VE) normal aneurisma localizado no VD (acinesia ou discinesia)
Menor	dilatação discreta e global do VD e/ou redução da fração de ejeção com VE normal dilatação discreta ou hipocinesia segmentar do VD
II – Caracterização tecidual das paredes	
Maior	substituição fibrogordurosa do miocárdio na biópsia endocárdica
III – Alteração da repolarização	
Menor	onda T negativa em V2 e V3 em indivíduos com mais de 12 anos e sem bloqueio de ramo direito
IV – Alteração da despolarização e da condução	
Maior	ondas epsilon ou QRS com duração maior que 110 ms de V1 a V3
Menor	potencial tardio
V – Arritmias	
Menor	taquicardia ventricular tipo bloqueio de ramo esquerdo sustentada ou não extra-sístoles freqüentes com mais de 1.000/24 horas
VI – História familiar	
Maior	doença familiar confirmada por cirurgia ou necrópsia
Menor	história familiar por diagnóstico clínico

Depósito de glicogênio

Essa doença ocorre por mutação no gene que regula a ativação do AMP proteína cinase, uma enzima que modula a entrada da glicose e a glicólise. O quadro clínico é de palpitação e insuficiência cardíaca. No eletrocardiograma pode aparecer Wolff-Parkinson-White, fibrilação atrial ou bloqueio atrioventricular. O ecocardiograma evidencia aumento importante da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo com redução das funções sistólica e diastólica deste. O tratamento é com redutor da atividade do AMP cinase.[43]

Doença de Fabry

Resulta da atividade deficiente da enzima galactosidase-A ligada ao cromossomo X. Tem como conseqüência o acúmulo intracelular do glicolipídeo em vários órgãos, incluindo o coração, e se manifesta como cardiomiopatia restritiva.[44] É uma doença rara, mas deve ser investigada sempre que houver hipertrofia ventricular de etiologia inexplicável. O ecocardiograma mostra hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e sinais de restrição diastólica. O tratamento é feito com infusão de galactosidase-A.[45]

Hemocromatose

A hemocromatose é uma enfermidade relativamente rara, conseqüente do acúmulo excessivo de ferro em diversos órgãos, como coração, fígado, pâncreas, hipófise e pele. Pode ser primária por defeito genético de caráter autossômico recessivo, que se manifesta nos homozigotos por aumento de absorção intestinal de ferro.[46] Pode ser secundária por sobrecarga de ferro oral ou parenteral, hepatopatia crônica e transfusão sangüínea repetida, como na talassemia maior, anemia sideroblástica e perda sangüínea.

Quadro clínico – hiperpigmentação da pele, insuficiência cardíaca, dores articulares, diabete melito e cir-

rose hepática. Em 15% dos pacientes, a primeira manifestação clínica é cardíaca, com palpitações. No exame laboratorial há aumento da ferritina sérica.[47]

Eletrocardiograma – pode apresentar fibrilação atrial, *flutter* e bloqueios.[48]

Ecocardiograma – Os achados não são específicos. A espessura miocárdica é normal. No início, há dilatação das câmaras esquerdas e, posteriormente, disfunção sistólica grave e função diastólica restritiva. Há aumento da duração do fluxo reverso pulmonar.[49]

Biópsia – depósito abundante de ferro nos miócitos.

Tratamento – convencional para insuficiência cardíaca e antiarrítmicos. Na hemocromatose primária podem ser feitas flebotomias repetidas, e na secundária, os agentes quelantes de ferro (mesilato de desferroxamina). Pode ser necessário o transplante do coração e do fígado.[50]

Cardiomiopatias não-infiltrativas

Cardiomiopatia diabética

Foi descrita por Rubler[51] em 1972. O diabete está associado a importantes alterações metabólicas caracterizadas por aumento do uso de ácidos graxos, diminuição da utilização de glicose e diminuição do grau de oxidação de lactato. As alterações dos aminoácidos cardíacos reduzem a reserva de energia e levam a alterações quantitativas e qualitativas de proteínas presentes no coração do diabético.[52] Provoca lesões cardíacas em diferentes níveis, como cardiomiopatia, obstrução coronária macro e microvascular e disfunção autonômica. É importante e desafiador o reconhecimento precoce da cardiomiopatia diabética.[53] A disfunção diastólica é precoce e específica, e a disfunção sistólica é tardia. Para se caracterizar a presença de cardiomiopatia diabética devem ser excluídas hipertensão, doença arterial coronária e insuficiência renal.

Eletrocardiograma – estão presentes arritmias supraventriculares e ventriculares.

Ecocardiograma – mostra disfunção diastólica e função sistólica preservada.[54]

Cateterismo cardíaco – as coronárias são normais.

Tratamento – convencional para insuficiência cardíaca.

Esclerodermia

Doença crônica de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela presença de fibrose, inflamação e lesões vasculares que afetam principalmente a pele. O envolvimento cardíaco ocorre em 25% dos pacientes vivos, e em 81% dos pacientes com esclerose sistêmica progressiva. O quadro clínico pode apresentar-se com insuficiência cardíaca, pericardite, angina e morte súbita. O eletrocardiograma evidencia a presença de arritmias e bloqueios. O ecocardiograma mostra disfunção diastólica importante, derrame pericárdico e, freqüentemente, a presença de trombo mural.[55]

Cardiomiopatias endomiocárdicas

Endomiocardiofibrose

A endomiocardiofibrose foi descrita por Davies[56] em 1948, e foi caracterizada pela fibrose endocárdica em qualquer sexo ou raça, sendo mais freqüente em adultos jovens. No Brasil, o predomínio é de mulheres, sendo cinco vezes mais freqüente que nos homens. É uma cardiopatia restritiva rara que acomete exclusivamente o coração.[57] É freqüente a presença de tecido ou trombo no endocárdio apical de um ou de ambos os ventrículos e na via de entrada destes obliterando o ápice.[57] Outra forma de apresentação é a presença de trombo fibroso no ápice e no músculo papilar posterior tracionando o folheto posterior da valva mitral ou tricúspide para baixo, originando insuficiência valvar mitral ou tricúspide, dependendo do ventrículo afetado.[58]

Etiologia – a mais aceita é a pancardite por eosinofilia, principalmente por helmintíase.[59] Pode ser também por fatores imunológicos, fatores genéticos, deficiências nutricionais ou pós-tratamento por radiação e antracíclicos.[59]

Quadro clínico – tem início insidioso, com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita ou esquerda. Quando o envolvimento predominante é de ventrículo direito, apresenta-se com insuficiência cardíaca direita, com ascite volumosa e edema de membros inferiores de grau discreto. Quando o envolvimento predominante é de ventrículo esquerdo, apresenta-se com dispnéia e dor precordial.[60]

Raio X – cardiomegalia de grau variado.

Eletrocardiograma – geralmente está presente a baixa voltagem do QRS, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e fibrilação atrial, principalmente se o acometimento for maior no ventrículo direito.[1]

Ecocardiograma – é o exame de eleição. Mostra que o comprometimento ventricular mais freqüente é o do ventrículo direito.[60] Observa-se espessamento da parede inferior basal e depósito endocárdico de trombo fibroso obliterando o ápice. Diferente dos trombos apicais pós-infarto, em que o trombo se fixa no ápice acinético, esse trombo tem diferentes graus de fibrose ou mesmo calcificação com a contratilidade apical preservada. As insuficiências das valvas atrioventriculares são de graus variados.[57] O espessamento pode envolver também os músculos papilares. O tamanho dos ventrículos é normal e os átrios são dilatados. A função sistólica é preservada e a função diastólica sempre está alterada, variando do padrão de redução do relaxamento até padrão restritivo.[58] O padrão restritivo do fluxo transmitral mostra ondas E altas e estritas e ondas A diminuídas pela pressão diastólica final elevada do ven-

trículo esquerdo, o que explica a dispnéia. Esse padrão de fluxo não varia com a respiração. O fluxo das veias pulmonares mostra ondas diastólicas elevadas, ondas sistólicas diminuídas e amplas ondas de fluxo reverso. Pela insuficiência valvar tricúspide calcula-se a pressão sistólica pulmonar, que geralmente é maior que 40 mmHg. É freqüente a presença de derrame pericárdico de grau discreto a moderado[57] (Figura 5).

Diagnóstico diferencial – pericardite constritiva e doença de Ebstein.[57]

Tratamento – convencional para insuficiência cardíaca. Para a insuficiência cardíaca classes funcionais II e III, a endocardectomia completa é o tratamento de escolha. O tratamento da insuficiência valvar pode ser pela plastia ou por troca valvar.[57]

Prognóstico – é pobre e depende do grau e da localização do envolvimento cardíaco. Roberts et al.[60] relataram óbito em 95% após dois anos do diagnóstico, dependendo do grau funcional e da câmara mais acometida. Geralmente, o óbito é por morte súbita ou insuficiência cardíaca.[57]

Hipereosinofilia

A síndrome hipereosinofílica ou síndrome de Löffler é definida por prolongadas e importantes eosinofilias, e pela presença de cardiomiopatia restritiva. O quadro clínico é de insuficiência cardíaca congestiva, com insuficiência das valvas atrioventriculares, e pode ter embolia sistêmica. O eletrocardiograma não é específico. O ecocardiograma pode mostrar os vários estágios do trombo: necrose, trombo e fibrose. O trombo mural apical obliterando a cavidade com aumento da espessura miocárdica é o achado mais comum.[1] As valvas cardíacas, pela presença da fibrose, podem ser insuficientes ou estenosadas. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo é normal e sua função diastólica é do tipo restritivo.[61]

Biópsia – mostra infiltrado eosinofílico.

Tratamento – glicocorticóide associado ao diurético e anticoagulante ou metilprednisolona, hidroxiuréia e interferon-α.[62]

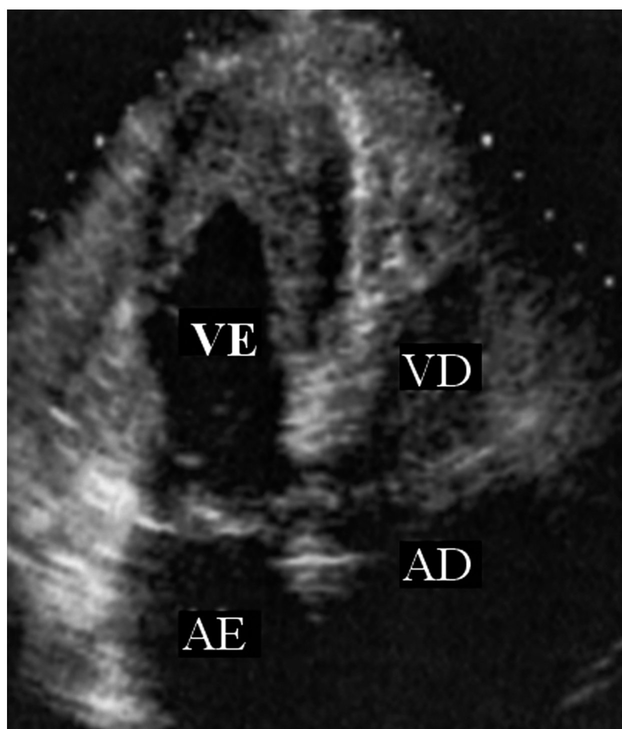


Figura 5. Ecocardiograma bidimensional – posição apical de quatro câmaras – endomiocardiofibrose com obliteração por trombo fibroso do ápice de ambos os ventrículos. VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

Síndrome carcinóide

O tumor carcinóide é um tumor primário de células do trato gastrointestinal e brônquio. É uma doença rara, que secreta grande quantidade de substâncias vasoativas, incluindo a serotonina, que é metabolizada para ácido hidroxindolacetico (5HIAA) no endotélio dos pulmões e/ou vasos hepáticos.[63] A síndrome carcinóide ocorre em menos de 4% dos pacientes com tumor carcinóide, e geralmente está associada a metástase hepática e elevados níveis de 5HIAA.[63] A doença cardíaca carcinóide ocorre como complicação tardia da síndrome carcinóide e afeta de 19% a 66% destes.[63] A lesão cardíaca predominante é o espessamento da valva tricúspide e do endocárdio do ventrículo direito por depósito de colágeno, proliferação de miofibroblastos e de matriz mixóide na valva pulmonar.[1]

Quadro clínico – insuficiência cardíaca direita em 50% dos pacientes, diarréia, vermelhidão na face, broncoconstrição, telangiectasias, aumento do nível urinário do 5HIAA.[64]

Ecocardiograma – as lesões cardíacas são predominantemente no lado direito. A insuficiência valvar tricúspide grave ocorre em 80% dos pacientes. A dupla disfunção valvar, estenose e insuficiência, está presente em 20% das valvas tricúspides, e em 52% das valvas pulmonares.[64]

O envolvimento esquerdo é raro e está associado ao carcinóide brônquico ou *shunt* direita-esquerda através de forame oval permeável. O ecocardiograma deve ser seriado para acompanhamento das lesões cardíacas.

Microscopia – placas de miofibroblastos de grau discreto a moderado em 99% dos pacientes. Depósito importante de colágeno nas placas e matriz mixóide.

Lesões semelhantes – após uso de ergotamina para cefaléia, fenfluramina ou fentermina como anorexígeno e irradiação mediastinal para neoplasia.[64]

Tratamento – Moller et al.[65] sugerem que o tratamento com tostalina não previne a progressão das le-

sões cardíacas, e que a quimioterapia aumenta o risco de progressão das lesões. Além disso, a redução dos níveis de 5HIAA não reduz as lesões orovalvares cardíacas. Podem ser utilizados, além da quimioterapia, análogos da somatostatina, interferon, guanetidinas, ressecção cirúrgica e até embolização da artéria hepática.[65]

Cardiomiopatia não-classificada66

Não-compactação isolada do ventrículo esquerdo (NCIVE)

É uma má-formação congênita rara do ventrículo esquerdo que foi descrita pela anatomia,[67] em 1932, e pela ecocardiografia,[68] em 1984. Essa doença é também conhecida como hipertrabeculação ventricular esquerda, trabeculação anormal isolada do ventrículo esquerdo, miocárdio esponjoso e persistência dos sinusóides miocárdicos.[69] A etiologia pode dever-se à trabeculação excessiva da parede ventricular esquerda com profundos espaços intertrabeculares por parada da compactação miocárdica, que ocorre entre a oitava e décima semanas embrionárias.[70] A NCIVE descarta qualquer má-formação ou alteração hemodinâmica do coração. É mais freqüente em homens e já foi diagnosticada desde o pré-natal até adulto com mais de setenta anos. A ocorrência familiar é de 44%.[71] A NCIVE difere da persistência dos sinusóides embrionários porque esta última se associa a cardiopatias, principalmente à comunicação interventricular, à comunicação interatrial, à persistência do canal arterial[70] e à síndrome de Barth.[72] Esta última se apresenta como conseqüência da alteração do cromossomo Xq28 com cardiomiopatia dilatada, miopatia esquelética, retardo do crescimento, aumento urinário de ácidos orgânicos, baixos níveis de carnitina e alterações mitocondriais. O prognóstico é mau, e geralmente ocorre morte no primeiro ano de vida.[73]

Quadro clínico – os sintomas podem ter início em qualquer idade. A manifestação clínica é variável. Pode ter arritmia, dor precordial sem doença arterial coronária, disfunção neuromuscular por miopatia metabólica, eventos tromboembólicos e morte súbita.[72] Na literatura, a freqüência dos sintomas é variável. Segundo Stöllberger et al.,[69] a insuficiência cardíaca ocorre em 73%, arritmia em 65% e disfunção neurológica em 82% dos pacientes. Para Oechslin et al.,[74] a insuficiência cardíaca ocorre em 53%, arritmia em 41% e tromboembolismo em 24% dos pacientes.

Eletrocardiograma – alterado em 94% dos pacientes.[71] As arritmias variam desde fibrilação atrial até bloqueios, WPW em crianças e taquicardia ventricular não-sustentada.[73]

Ecocardiograma – é o método de escolha, com excelente concordância com os achados de necrópsia.[73] Alterado em 97% dos pacientes.[69] No coração normal, o ventrículo esquerdo tem três trabeculações proeminentes e é sempre menos trabeculado que o ventrículo direito. Nessa doença, as trabeculações são várias, com recessos intertrabeculares profundos no ápice e porção média das paredes lateral e inferior. Há uma camada fina do miocárdio compactada no epicárdio e uma camada espessa não-compactada no endocárdio. A relação endocárdio/epicárdio[68] nessa doença é ≥ 2. O Doppler colorido mostra o fluxo intertrabecular e o ecocardiograma tridimensional mostra com clareza as trabeculações ventriculares. Os ventrículos são pouco dilatados, com remodelamento esférico, com hipocinesia acentuada nos segmentos afetados e função diastólica que varia de redução do relaxamento ao padrão restritivo.[75] É comum o achado de bandas e falsos tendões com fibras de Purkinje, o que facilitaria o aparecimento de arritmias[69] (Figura 6).

Medicina nuclear – geralmente mostra hipoperfusão da área trabeculada.[70]

Ressonância magnética – mostra as trabeculações e o aumento da espessura muscular da área envolvida.[69]

Cateterismo cardíaco – registra a redução do relaxamento, aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e redução da função sistólica.[70]

Biópsia – o endocárdio do ventrículo direito não mostra achado específico. Pode ter fibrose, fibroelastose subendocárdica, fibrose miocárdica, hipertrofia, degeneração miocárdica e sinais inflamatórios.[69]

Diagnóstico diferencial – cardiomiopatia dilatada idiopática, cardiomiopatia hipertrófica apical, fibroelastose endocárdica, hematoma intramiocárdico e endomiocardiofibrose.[69]

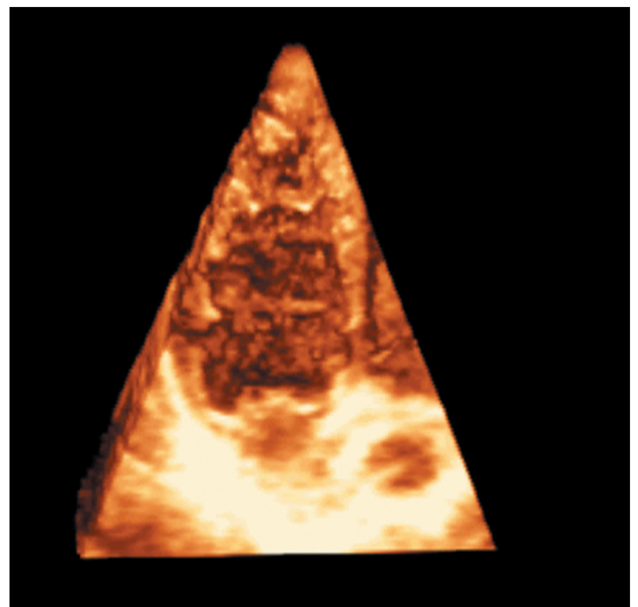


Figura 6. Ecocardiograma tridimensional – posição apical de quatro câmaras – ventrículo esquerdo não compactado com trabeculações proeminentes.

Tratamento – convencional para insuficiência cardíaca: anticoagulante, antiarrítmicos, marca-passo com ou sem desfibrilador e transplante cardíaco.[68]

Prognóstico – é variável. Na literatura, o maior seguimento é de vinte anos.[69] Pelo alto risco de ocorrência familiar, os parentes próximos devem fazer ecocardiograma para detectar os portadores assintomáticos visando diagnóstico precoce e tratamento preventivo das complicações. O exame neurológico deve ser sistemático pela freqüente associação com desordem neuromuscular. A morbidade e a mortalidade são altas, incluindo insuficiência cardíaca, tromboembolismo e arritmias ventriculares. A causa de óbito[73] pode ser morte súbita em 50%, insuficiência cardíaca em 33%, e outras em 17%.

Diferenciação entre cardiomiopatia restritiva e pericardite constritiva

Pode ser difícil a diferenciação clínica entre a cardiomiopatia restritiva e a pericardite constritiva. A pericardite constritiva tem tratamento cirúrgico e geralmente cura, enquanto a cardiomiopatia restritiva não responde bem ao tratamento clínico e pode necessitar de transplante. Daí a importância da diferenciação entre essas duas patologias. Os dados úteis para diferenciá-las[76] pela clínica, obtidos de métodos invasivos e não-invasivos, podem ser vistos na Tabela I.

Pela ecocardiografia Doppler[77] a diferenciação entre as duas doenças se faz principalmente pelo modo Doppler, como se observa na Tabela II.

O Doppler do fluxo diastólico transmitral está representado esquematicamente na Figura 7, onde se observa que, no fluxo normal, a onda de enchimento inicial (onda E) é maior que a onda pós-contração atrial (onda A); na redução do relaxamento, a onda E é menor que a onda A, e no padrão restritivo a onda E é muito maior que a onda A. Na Figura 8, o Doppler colorido modo-M mostra a velocidade de propagação do fluxo transmitral (VPFTM) normal no indivíduo normal, a VPFTM muito lenta na cardiomiopatia restritiva, e a VPFTM muito rápida na pericardite constritiva.

A proposta inicial para diferenciar as duas doenças era a exploração por toracotomia.[77] Atualmente, o uso de várias tecnologias, não com apenas uma técnica, mas

Tabela I. Características úteis na diferenciação entre a pericardite constritiva e a cardiomiopatia restritiva

Característica	Pericardite constritiva	Cardiomiopatia restritiva
História de doença prévia	Pericardite, trauma, cirurgia cardíaca, radioterapia	Ausente
Pulso jugular: X Y	Queda breve	Queda lenta
Pulso paradoxal	Presente	Ausente
Ausculta cardíaca:	Precoce	Tardia
	Terceira bulha	Quarta bulha
Insuficiência mitral ou tricúspide	Ausente	Presente
Eletrocardiograma: onda P	Larga e baixa amplitude	De sobrecarga de volume ou hipertrofia
Raio X: calcificação pericárdica	Presente em 20% a 30%	Ausente
Cateterismo: curva de pressão do VD queda-plateau	Pressão diastólica final mais que 1/3 da pressão sistólica	Pressão diastólica final menos que 1/3 da pressão sistólica
Ressonância magnética mostra espessamento pericárdico	Freqüentemente	Raramente
Biópsia endomiocárdica	Normal	Pode mostrar depósitos

Tabela II. Comparação entre a pericardite constritiva e a cardiomiopatia restritiva, quanto ao comportamento na análise feita pela ecocardiografia Doppler

Ecocardiografia Doppler	Pericardite constritiva	Cardiomiopatia restritiva
Fluxo transmitral	Diminui na inspiração mais que 25%	Não altera
Fluxo transtricúspide	Aumenta na inspiração mais que 25%	Não altera
Doppler colorido modo-M	Velocidade de enchimento inicial – rápida	Velocidade de enchimento inicial – lenta
Doppler da insuficiência tricúspide	Sem hipertensão pulmonar	Com hipertensão pulmonar
Doppler tecidual	Velocidade do anel mitral normal	Velocidade do anel mitral diminuída
Movimento septal brusco no início da diástole	Freqüente	Raro

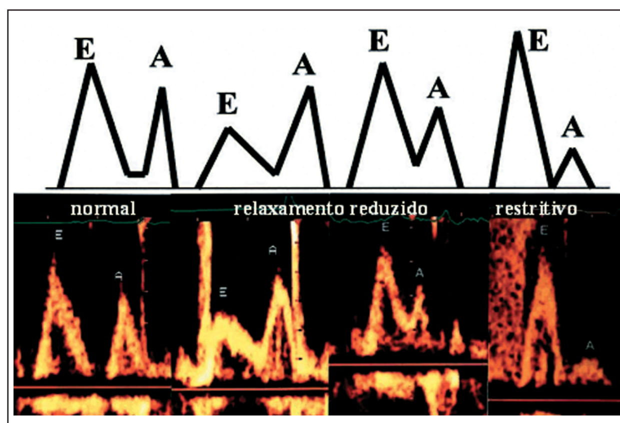


Figura 7. Representação esquemática do fluxo diastólico transmitral normal, na redução do relaxamento e no padrão restritivo. E = velocidade máxima da onda E; A = velocidade máxima da onda A.

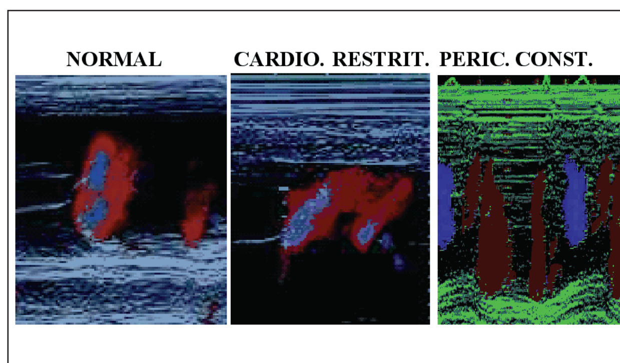


Figura 8. Doppler colorido modo-M no indivíduo normal, na cardiomiopatia restritiva e na pericardite constritiva. Cardio. restrit. = cardiomiopatia restritiva; peric. const. = pericardite constritiva.

com algumas delas, permite a diferenciação entre a cardiomiopatia restritiva da pericardite constritiva de forma não-invasiva.

Considerações finais

As cardiomiopatias restritivas agrupam doenças caracterizadas por disfunção diastólica primária, que é importante causa de morbidade e mortalidade. O desenvolvimento da tecnologia dos aparelhos permitiu à ecocardiografia Doppler uma análise mais acurada da disfunção diastólica e, conseqüentemente, um melhor entendimento dessas doenças. Essa metodologia não contribui somente para o diagnóstico, fornece ainda informações sobre o envolvimento cardíaco muscular, valvar e hemodinâmico, estratificando o prognóstico e auxiliando no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias restritivas. Não é uma metodologia absoluta quando isolada, mas auxilia também na conduta terapêutica das cardiomiopatias restritivas que, como visto, podem ser doenças graves e de prognóstico reservado. A terapêutica e os métodos diagnósticos têm evoluído muito, mas, dependendo da etiologia, as cardiomiopatias restritivas podem, ainda hoje, ter alta mortalidade.

Resumo

As cardiomiopatias restritivas ou infiltrativas constituem um grupo de doenças caracterizado pela disfunção diastólica primária. As mais freqüentes são: entre as infiltrativas, amiloidose, sarcoidose, doença de Gaucher e doença de Hurler; entre as de depósito, hemocromatose, doença de Fabry e depósito de glicogênio; entre as não-infiltrativas, esclerodermia e diabete; entre as endomiocárdicas, endomiocardiofibrose, hipereosinofilia e síndrome carcinóide, e outras.

Em geral, os ventrículos apresentam diâmetros normais e os átrios são muito dilatados. Os sintomas podem ser decorrentes de falha do ventrículo direito, esquerdo ou de ambos, dependendo da câmara afetada. A abordagem não-invasiva pela ecocardiografia Doppler é o método de escolha pela possibilidade de análise da função diastólica, anatomia cardíaca e fluxos intracardíacos, o que contribui muito para o entendimento dessas doenças, seu prognóstico e diferenciação com pericardite constritiva. O tratamento preconizado, de modo geral, é a utilização de drogas que compensam a insuficiência cardíaca. Dependendo da doença e da evolução do quadro clínico, será necessário realizar cirurgia cardíaca ou transplante cardíaco. O prognóstico é variável, mas geralmente é pobre.

Bibliografia

1. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. N Eng J Med 1997; 336:267-77.
2. Falk RH, ComenzoRL, Skinner M. The systemic amiloidose. N Eng J Med 1997; 337:898-909.
3. Palka P, Lange A, Donnelly JE, et al. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:1353-60.
4. Santarone M, Corrado G, Tagliagambe LM, et al. Atrial thrombosis in cardiac amyloidosis: diagnostic contribution of transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:533-36.
5. Barretto ACP, Precoma D, Serro-Azul JB, et al. Amiloidose cardíaca. Uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. Arq Bras Cardiol 1997; 69:89-93.
6. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, et al. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amy-

loidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1998; 136:824-30
7. Koyama J, Davidoff R, Falk RH. Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:36-44
8. Skinner M, Anderson JJ, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only. Am J Med 1996; 100:290-98.
9. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32:45-59.
10. Beneke R, Bönning F. Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens. Beitr Pathol Anat 1908; 44:362-85.
11. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, et al. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. Pathol Int 1995; 45:335-42.
12. Benson, DW. Aging, amyloid and cardiomyophathy. N Eng J Med 1997; 336:502-04.
13. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin(isoleucine122)in late-onset cardiac amyloidosis in black americans. N Eng J Med 1997; 336:466-73.
14. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. Am J Med 1996; 101:395-400.
15. Olson LJ, Gertz MA, Edwards WD, et al. Senile cardiac amyloidosis with myocardial dysfunction. Diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. N Eng J Med 1987; 317:738-42.
16. Ako J, Sagawa K, Iijima K, et al. Senile cardiac amyloidosis. Geriatrics & Gerontology International 2001; 1:1-5
17. Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: a study of 52 North American- born patients examined during a 30 year-period. Mayo Clin Proc 1992; 67:428-40.
18. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Eng J Med 2003; 349:583-96.
19. Lewis WD, Skinner M, Simms RW, et al. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Clin Transplant 1994; 8:107-10.
20. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Eng J Med 1997; 336:1224-34
21. Matsumori A, Hara M, Nagai S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. JPN Circ J 2000; 64:679-83.
22. Hourigan LA, Burstow DJ, Pohlner P, et al. Transesophageal echocardiographic abnormalities in a case of cardiac sarcoidosis. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14:399-402.
23. Fasano R, Rimmerman CM, Jaber WA. Cardiac sarcoidosis: a cause of infiltrative cardiomyopathy. Clev Clin J Med 2004; 71:483-88.
24. Yazaki Y, Isobe M, Hayasaka M, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy. JPN Circ J 1998; 62:465-68.
25. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 82:537-40.
26. Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, et al. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease. Presse Med 2003; 32:503-11.
27. Renteria VG, Ferrans VJ, Roberts WC. The heart in the Hurler syndrome: gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. Am J Cardiol 1976; 38:487-501.
28. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States Experience. Circulation 2005; 112:3823-32.
29. Yoerger DM, Marcus F, Sherril D, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2005; 45:860-5.
30. Kjaergaard J, Svendsen H, Sogaard P, et al. Advanced quantitative echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20:27-35.
31. Frances RJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review and update. Int Journal Cardiol 2006; 110:279-87.
32. Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogenica del ventrículo derecho. Rev Esp Cardiol 1997; 50:541-7.
33. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Int Journal Cardiol 2006; 113:4-11.
34. Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis from preliminary genotype – phenotype assessment. Heart 2006; 92:1720-3.
35. Calkins H. Arrhythmogenic right-ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2006; 21:55-63
36. Marcus F, Towbin JA. The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation 2006; 114:1794-5.
37. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1512-20
38. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation 2004; 110:1879-84.
39. Fletcher A, Ho SY, McCarthy KP, Sheppard MN. Spectrum of pathological changes in both ventricles of patients dying suddenly with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relations of changes to age. Histopathology 2006; 48:445-52.
40. Pinamonti B, Pagnan L Bussani R, et al. Right ventricular dysplasia with biventricular involvement. Circulation 1998; 98:1943-5.
41. Fogel M A, Weinberg PM, Harris M, Rhodes L. Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of right ventricular dysplasia in children. Am J Cardiol 2006; 97:1232-7.
42. Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, et al. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol.
43. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 2002; 109:357-62.
44. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105:1407-11.
45. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. N Eng J Med 2001; 342:25-32.
46. Palka P, Macdonald G, Lange A, et al. The role of Doppler left ventricular filling indexes and Doppler tissue echocardiography in the assessment of cardiac involvement in hereditary hemochromatosis. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:884-90.
47. Fernandez-Yanez J, Palomo J, Castellano N, et al. Repercusión cardíaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis. Rev Esp Cardiol 1997; 50:790-801.
48. Morinigo JL, Luengo CM, Ledesma C, et al. Taquicardia ventricular y hemocromatosis cardíaca. Rev Esp Cardiol 2001; 54:1328-31.
49. Marti VC, Guarinos JO, Aminian N, et al. Insuficiencia cardíaca aguda irreversible debido a hemocromatosis cardíaca secundaria a transfusiones múltiples. Rev Med Chile 2002; 130:430-32.
50. Passen EL, Rodriguez ER, Neumann A, et al. Cardiac hemochromatosis. Circulation 1996; 94:2302-06.
51. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30:595-602.
52. Avogrado A, Kreutzenberg SV, Negut C, et al. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. Am J Cardiol 2004; 93:13A-16A.
53. Picano E. Dibetic cardiomyopathy: the importance of being earliest. J Am Coll Cardiol 2003; 42:454-47
54. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? Diabetes Metab 2003; 29:455-66.

55. Worthley MI, Farouque HMO, McNeil JD, et al. Scleroderma cardiomyopathy presenting with thromboembolism. Int Med J 2001; 31:64-45.
56. Davies JNP. Endocardial fibrosis in Africans. East Afr Med J 1948; 25:10-14.
57. Salemi VMC, Mady C. Aspectos clínicos e fatores prognósticos em pacientes com endomiocardiofibrose. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 4:509-15.
58. Berensztein CS, Pinheiro D, Marcotegui M, et al. Usefulness of ecocardiography and Doppler echocardiography in endomyocardial fibrosis. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:385-92.
59. Kimbally-Kaky G, Ekoba J, Nkoua JL, et al. Endomyocardial fibrosis:report of 22 Congolese cases. Ann Cardiol Angeiol 2000; 49:287-95.
60. Roberts WC, Liegler DG, Carbone PP. Endomyocardial disease and eosinophilia: a clinical and pathologic spectrum. Am J Med 1969; 46:28-42.
61. Pascual JG, Gallarza DG, Jimenez P, et al. Löffler's syndrome: pulmonary vein and transmitral Doppler flow analysis by transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:690-92.
62. Baratta L, Afeltra A, Delfino M, et al. Favorable response to high-dose interferon-alpha in idiopathic hypereosinophilic syndrome with restrictive cardiomyopathy. Angiology 2002; 53:465-70.
63. Denney WD, Kemp Jr WE, Anthony LB, et al. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1017-22.
64. Simula DVBS, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. Mayo Clin Proc 2002; 77:139-47.
65. Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. N Eng J Med 2003; 348:1005-15.
66. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841-42.
67. Bellet S, Gouley BA. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies: report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embrional sinusoidal remains. Am J Med Sci 1932; 183:458-65.
68. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. Am J Cardiol 1984; 53:1733-34.
69. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol 2002; 90:899-902.
70. Stöllberger C, Finsterer J . Left ventricular hypertrabeculation/noncompactation. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:91-100.
71. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of ventricular myocardium. J Am Coll Cardiol 1999; 34:233-40.
72. Alizard A, Seward JB. Echocardiographic features of genetics diseases: part I – Cardiomyopathy – J AM Soc Echocardiogr 2000; 13:73-86.
73. Jenni R, Rojas JR, Oechslin E. Isolated noncompaction of the myocardium. N Eng J Med 1999; 340:966-67.
74. Oechslin En, Jost CHA, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J Am Coll Cardiol 2000; 36:493-500.
75. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Comparison of echocardiographic features of noncompaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. Am J Cardiol 2004; 94:389-91.
76. Hancock EW. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. Heart 2001; 86:343-49.
77. Hancock EW. On the elastic and rigid forms of constrictive pericarditis. Am Heart J 1980; 100:917-23.

Capítulo 7

Endomiocardiofibrose

Vera Maria Cury Salemi
Fábio Fernandes
Charles Mady

Pontos-chave

- A endomiocardiofibrose (EMF) é uma cardiomiopatia restritiva caracterizada pela deposição de tecido fibroso no endocárdio e, em menor extensão, no miocárdio do ápice e da via de entrada de um ou ambos os ventrículos.
- Em nosso meio, foram observados fibrose biventricular em 52,4%, comprometimento exclusivo de ventrículo esquerdo (VE) em 30,7%, e exclusivo de ventrículo direito (VD) em 27,9% dos casos.
- Várias teorias foram formuladas, no entanto, a etiologia da EMF não foi descoberta. A associação entre eosinofilia e fibrose endomiocárdica é a teorias mais aceita.
- O quadro clínico depende da câmara acometida, do grau de fibrose e da presença de insuficiência da valva atrioventricular.
- No comprometimento de ventrículo direito, o diagnóstico diferencial deve ser realizado com pericardite constritiva e doença de Ebstein.
- A EMF de VE deve ser diferenciada de outras cardiopatias, como insuficiência mitral e doença reumática, cardiomiopatias dilatadas, chagásicas ou isquêmicas, miocárdio não-compactado isolado e cardiomiopatia hipertrófica apical
- Os pacientes em classe funcional I e II devem ser tratados clinicamente, e os em classe funcional III e IV devem ser operados.

Introdução

A endomiocardiofibrose (EMF) é uma cardiomiopatia restritiva caracterizada pela deposição de tecido fibroso no endocárdio e, em menor extensão, no miocárdio do ápice, e da via de entrada de um ou ambos os ventrículos. Em geral, a via de saída é preservada. Em nosso meio, foram observados fibrose biventricular em 52,4%, comprometimento exclusivo de ventrículo esquerdo (VE) em 30,7%, e exclusivo de ventrículo direito (VD) em 27,9% dos casos.[1] O aspecto macroscópico do coração se caracteriza por ventrículos de tamanho normal e átrios de grandes proporções. O comprometimento fibroso do músculo papilar e das cordas tendíneas leva à insuficiência mitral e/ou tricúspide.

Há maior prevalência no sexo feminino e, em geral, acomete jovens, havendo, no entanto, relatos em crianças e em adultos acima de 40 anos.

Em 1948, Davies lançou as bases para a identificação da doença, em Kampala, Uganda. No início considerada como enfermidade africana, relatos sucessivos levaram a considerá-la uma cardiopatia tropical. Atualmente, existem referências em outras regiões climáticas e em diversos continentes.[2] É responsável por 10% a 15% das causas de óbito por doença cardíaca na África Equatorial.

Etiologia e fisiopatologia

Diversas teorias foram formuladas, no entanto, a etiologia da EMF não foi descoberta.[3] Na sua primeira descrição, em 1938, foi interpretada como decorrente da sífilis; em 1967, postulou-se como causa de infecção por filárias, e com o tempo, hipóteses de outros agentes infecciosos, como arbovírus, coxsackie B, toxoplasma gondii, malária, uma variante atípica da febre reumática, desnutrição, deficiência de tiamina e de vitamina E, foram levantadas e posteriormente descartadas.[4,5] Nos grupos com baixo poder sócio-econômico, cuja dieta é caracterizada por ingestão excessiva de mandioca, com alta taxa de carboidratos e deficiência de proteína, a EMF é endêmica.[6] Sezi[7] induziu de forma experimental em macacos as alterações cardíacas observadas na EMF, por meio de uma dieta rica em mandioca e pobre em

proteínas, mas estudos adicionais são necessários, pois a doença não é exclusiva de uma classe social mais baixa. A teoria auto-imune não se sustentou, em vista das determinações de anticorpos anti-miocélulas apresentarem variações semelhantes às observadas nos controles. Fatores geoquímicos como solo rico em monzanito, cujos maiores constituintes são o cério e o tório (que estimulam a síntese de colágeno) e deficiência de magnésio (que aumenta a absorção de tório e a sua toxicidade), despertaram ceticismos pela vasta distribuição geográfica da EMF.[8] Foi observado que um derivado de fungo, a metissergida, usada para prevenir a enxaqueca, causou fibrose em vários órgãos, inclusive no coração, tendo sido retirada de uso.[9] Foi questionado se outros derivados de fungos não teriam papel semelhante, mas novamente não se comprovou. A associação com a esquistossomose foi investigada, mas a EMF é encontrada em áreas em que esta parasitose não existe.

A associação entre eosinofilia e fibrose endomiocárdica é a teoria mais aceita. Pode haver associação de EMF com síndrome hipereosinofílica idiopática,[10] doença sistêmica caracterizada por eosinofilia (contagem de eosinófilos maior que 1,5 x $10^3/mm^3$ de sangue) por um período superior a seis meses, sem evidência da doença parasitária, alérgica ou neoplásica. Entretanto, em geral não se observa aumento significativo no número de eosinófilos no sangue periférico em pacientes com EMF no momento em que procuram auxílio médico. Assim, a doença de Löeffler, que foi descrita em 1936, e a EMF pertenceriam a um mesmo processo etiopatogênico, originado a partir da presença de eosinófilos desgranulados que invadiriam o miocárdio.[5] Com a desgranulação, haveria a liberação de proteínas, que exerceriam efeito tóxico sobre a membrana das células cardíacas e sobre enzimas mitocondriais, determinando uma pancardite com hipereosinofilia. Desse modo, a desgronulação é dividida em três fases:

1. Inflamatória ou necrótica: após cinco semanas do início da doença, caracteriza-se por infiltrado inflamatório agudo com predomínio de eosinófilos, determinando uma endomiocardite eosinofílica.
2. Trombótica: processo intraventricular caracterizado pela persistência do infiltrado inflamatório e formação de trombos, que ocorre em média após dez meses do início da doença.
3. Fibrótica: desenvolve-se cerca de 24 meses após o início da doença, sendo a via final do processo.[3]

São descritas diferenças entre a cardiopatia de Loeffler e a EMF: a primeira tem predomínio no sexo masculino, faixa etária mais elevada, acomete com freqüência outros órgãos, ocorre sobretudo em clima temperado, sendo raramente vista no Brasil. No exame histológico do endocárdio removido não existe critério específico para diferenciá-la da EMF.[11] A principal causa de morbidade e mortalidade desta síndrome está associada a envolvimento cardíaco, presente em 40% a 50% dos casos, caracterizado por fibrose endocárdica e trombose mural. Por outro lado, a EMF é uma doença restrita ao coração, e, em nosso meio, é mais comum em mulheres de meia idade. O fator ativador plaquetário pode estar elevado no concentrado leucocitário de pacientes com EMF, podendo ser um dos responsáveis pelos fenômenos tromboembólicos ocorridos nesta doença.[4]

Quadro clínico

Diferente da síndrome de Löeffler, a EMF compromete exclusivamente o coração e, de maneira clínica, caracteriza-se por síndrome restritiva, com sinais e sintomas de ICC de difícil controle. O quadro clínico depende da câmara acometida, do grau de fibrose e da presença de insuficiência da valva atrioventricular.[12] No comprometimento ventricular direito ou biventricular, há manifestação de insuficiência cardíaca direita, com predomínio da intensidade da ascite sobre o edema de membros inferiores.[13] Existe também nessa forma maior incidência de derrame pericárdico, edema e hepatomegalia. O achado de insuficiência mitral, na presença de insuficiência cardíaca direita, indica que o comprometimento é biventricular.[14] Nessa forma, há quadro clínico misto dos tipos esquerdo e direito. Por outro lado, no comprometimento isolado do VE, observa-se dispnéia e dor precordial; entretanto, pode evoluir de forma oligossintomática.[1] A presença de fibrilação atrial está relacionada à sobrecarga atrial. Um estudo realizado em nosso grupo mostrou a presença de fibrilação atrial em um terço dos pacientes, com comprometimento mais intenso do ventrículo direito e/ou biventricular, sendo que seu aparecimento foi um fator de descompensação cardíaca.[15,16]

Em caso de comprometimento do VD ao exame clínico, observa-se pacientes consumidos devido à má absorção conseqüente à grande hipertensão venocapilar sistêmica e precórdio quieto, diferentemente de portadores de dilatações ventriculares. À inspeção das veias jugulares, nota-se descenso Y proeminente, à ausculta pode ocorrer estalido protodiastólico, que com freqüência é confundido com terceira bulha, mas, ao contrário desta, tem timbre agudo. Os sopros sistólicos representam as disfunções atrioventriculares, e comumente são confundidos com valvopatias.[17] O derrame pericárdico pode resultar de aumento da pressão venosa sistêmica associado à queda da pressão oncótica, estase hepática crônica e, também, por carência nutricional, sendo raramente importante.

Exames complementares

Eletrocardiograma: é inespecífico, mas pode ser útil na identificação do tipo de envolvimento ventricular. No envolvimento do VD, nota-se baixa voltagem do complexo QRS no plano frontal, bloqueio incompleto

de ramo direito e baixa voltagem de QR ou QS em V1, em contraste com maior voltagem em V2 e V3. Hemibloqueio anterior esquerdo, áreas inativas e alta voltagem nas precordiais esquerdas são observados nos casos de envolvimento do VE. No grupo BV são observadas alterações mistas.[18] A fibrilação atrial é um achado freqüente.

Radiografia do tórax: é um método simples e eficaz, possibilitando a identificação do tipo de comprometimento ventricular. No reconhecimento do tipo VD, observa-se trama vascular diminuída, presença de cardiomegalia com forma globosa e grande dilatação de átrio desproporcional ao ventrículo direito, mediastino superior alargado e índice cardiotorácico > 0,7 em 80% dos casos. No comprometimento de VE, a área cardíaca é normal, com morfologia triangular do coração em projeção póstero-anterior, assemelhando-se à silhueta da valvopatia mitral e "mitralização" da trama vascular pulmonar. Em geral, o índice cardiotorácico é normal ou pouco aumentado. Nesse grupo, a suspeita diagnóstica é mais difícil, pois não há grandes alterações na silhueta cardíaca, a não ser nas formas mais acentuadas. No grupo BV, a trama vascular pulmonar pode ser pobre ou com aspecto "mitralizado", ressaltando o engurgitamento das veias pulmonares dos lobos superiores. Há, com freqüência, derrames pleurais e átrio direito de grandes proporções responsável pelo índice cardiotorácico aumentado. Calcificação ventricular é outro achado infreqüente que auxilia no diagnóstico da doença e da câmara acometida, devendo ser diferenciado da calcificação pericárdica. O estudo radiológico, por si só não permite o diagnóstico, mas os dados descritos permitem alto grau de suspeita.[19]

Ecocardiograma: após o desenvolvimento da ecocardiografia, a doença passou a ser diagnosticada com maior facilidade e freqüência, permitindo diferenciá-la das outras síndromes restritivas, como a amiloidose[15] e a pericardite constritiva. O ecocardiograma é o método não-invasivo mais utilizado para o diagnóstico, e o achado mais típico da EMF é obliteração apical em um ou ambos os ventrículos que, associado a refluxos valvares atrioventriculares, sinais de restrição diastólica e átrios dilatados, definem o diagnóstico[20,21] (Figura 1). A função sistólica em geral é normal, exceto na fase tardia da EMF, na qual pode haver disfunção.[22] Por outro lado, a disfunção diastólica é a principal responsável pela patogênese da insuficiência cardíaca grave. As alterações do enchimento ventricular vão desde a alteração do relaxamento ao padrão restritivo.[21] A ocorrência do padrão restritivo no fluxo de entrada do VE pelo Doppler pulsado depende da extensão da fibrose e do grau de refluxo mitral, e indica um fluxo de enchimento em um VE restrito pela fibrose, que se opõe à sobrecarga de volume.

Ressonância magnética: é um método complementar recente que pode auxiliar no diagnóstico da EMF. Por meio desse exame podemos analisar a morfologia ventricular, bem como o grau de acometimento e as repercussões hemodinâmicas. Observa-se preenchimento por fibrose na ponta do ventrículo, que se estende, em geral, até a via de entrada, cavidades ventriculares de tamanhos normais e átrios aumentados. Pode-se também aferir a função sistólica e diastólica biventricular e presença de regurgitações valvares, além de ser também importante no diagnóstico diferencial com a pericardite constritiva. Com o uso de gadolínio, tornou-se possível uma melhor avaliação da deposição de tecido fibroso e a quantificação deste tecido[23] (Figura 2). A tomografia computadorizada permite avaliar a fibrose e a calcificação ventricular.[24]

Estudo hemodinâmico: o estudo hemodinâmico foi por muito tempo considerado método de referência no diagnóstico. Os critérios hemodinâmicos para o diagnós-

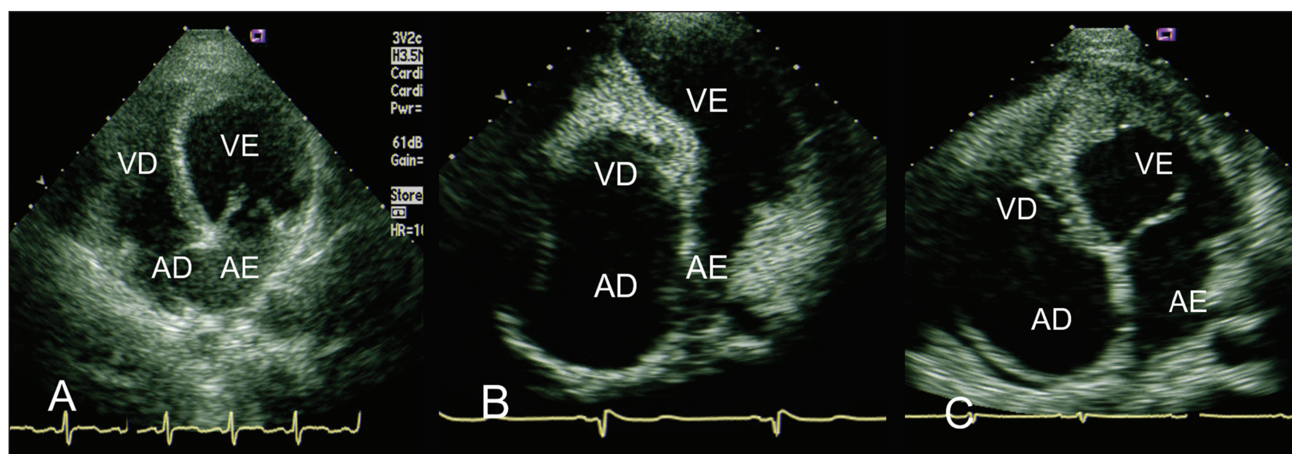


Figura 1. Ecocardiograma bidimensional transtorácico de pacientes com endomiocardiofibrose do ventrículo esquerdo (A), direito (B) e biventricular (C), caracterizada por obliteração apical e aumento do volume atrial relacionado ao ventrículo comprometido.

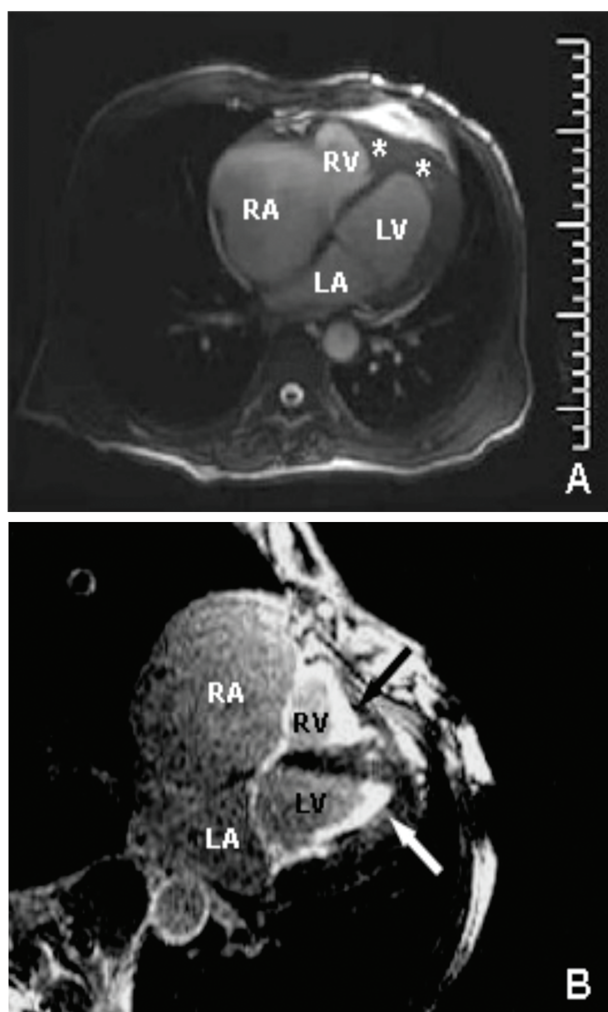


Figura 2. Ressonância magnética em paciente com endomiocardiofibrose biventricular mostrando obliteração apical (A). Com o uso de gadolínio, pode-se evidenciar a deposição de fibrose mais proeminente no ápice ventricular e em menor extensão na via de entrada (B).
LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo; RA: átrio direito; RV: ventrículo direito.

tico da EMF são a elevação da pressão diastólica final do ventrículo acometido, padrão restritivo nos traçados de pressão ventricular e obliteração do ápice ventricular.[13,15] É freqüente o relato de curva de pressão ventricular com morfologia de "raiz quadrada", o que traduz a dificuldade de enchimento ventricular nas diferentes fases diastólicas.

Peptídeo natriurético cerebral (BNP): Em geral, a dosagem do BNP em pacientes com EMF é elevada, e pode ajudar na avaliação do grau de descompensação e no seguimento desses pacientes após o tratamento.

Biópsia endomiocárdica: somente 50% dos casos apresentam fibrose à biópsia endomiocárdica de ventrículo direito. Com a evolução da ecocardiografia e da ressonância magnética, a biópsia raramente tem indicação nesses pacientes.[17]

Diagnóstico diferencial

No comprometimento de ventrículo direito, o diagnóstico diferencial deve ser realizado com pericardite constritiva e doença de Ebstein.[25-28] Muitas vezes essa diferenciação com a pericardite constritiva é difícil, pois ambas as entidades compartilham o mesmo quadro fisiopatológico. Mas, na pericardite constritiva, a valva tricúspide é normal, não há dilatação da via de saída do ventrículo direito nem do átrio direito, há mudança > 25% das velocidades dos fluxos das valvas com a respiração, e algumas diferenças hemodinâmicas permitem distinguir essas duas entidades: (1) equalização da pressão diastólica final do VD e da pressão diastólica final do VE (diferença < 5 mmHg) sugere constrição, enquanto, na restrição, a pressão diastólica final do VE está elevada em pelo menos 5 mmHg tanto em repouso como no exercício; (2) nas restrições, a pressão sistólica do ventrículo direito excede em geral 50 mmHg, e isso raramente ocorre na pericardite constritiva; (3) a elevação de pressão diastólica final do VE acima de 25 mmHg é mais comum na cardiomiopatia restritiva que na pericardite constritiva.

Outras medidas de estresse podem ser utilizadas para exacerbar as alterações hemodinâmicas descritas, como o exercício e a infusão de volume. Nesses casos, pode ocorrer elevação das pressões diastólicas de ventrículo esquerdo e direito, sendo que os pacientes com restrição apresentam aumento mais pronunciado da pressão diastólica de ventrículo esquerdo.[29]

Na doença de Ebstein, fibrilação e *flutter* atriais são vistos em apenas 2% a 5% dos pacientes, não há sinais de restrição, a dilatação do ventrículo direito é limitada à via de saída, o folheto septal da valva tricúspide é redundante e displásico, com fluxo mais apical. A EMF de VE deve ser diferenciada de outras cardiopatias como insuficiência mitral e doença reumática.[27,30-32] Contudo, observa-se neste espessamento e aderência entre os folhetos da mitral e, em geral, há dilatação do VE. Nas cardiomiopatias dilatadas, chagásicas ou isquêmicas, observa-se trombos apicais sobrepostos a áreas hipocinéticas ou acinéticas com valva mitral morfologicamente normal. O miocárdio não-compactado isolado, que é caracterizado por trabeculações numerosas, com recessos intratrabeculares que penetram profundamente no miocárdio, e é mais proeminente no ápice ventricular, deve ser diferenciado da EMF do VE. A ecocardiografia com mapeamento de fluxo a cores e a ressonância magnética com gadolíneo são úteis no diagnóstico diferencial. A cardiomiopatia hipertrófica apical pode ser confundida com EMF de VE. Em particular, a ressonância magnética mostra um realce tardio transmural da primeira, enquanto na última, o realce é tipicamente subendocárdico.

Prognóstico

É uma doença de mau prognóstico. D´Arbela et al., na África, descrevem uma média de sobrevida de 24 meses nos pacientes tratados clinicamente.[33] Em nosso grupo, foi observada sobrevida de 50% em 4 anos.[34] A análise de subgrupos mostrou que os pacientes em classe funcional I e II apresentaram uma sobrevida em torno de 85% em 2 anos. Os determinantes de sobrevida relatados são:[34-36]

- *classe funcional*: os pacientes em classes I e II tiveram prognóstico significativamente melhor do que aqueles em classes III e IV;
- *envolvimento ventricular*: os pacientes com envolvimento severo de VD tendem a deteriorar rapidamente se não tratados por meio de cirurgia; aqueles com envolvimento ventricular esquerdo podem ser tratados clinicamente. Quanto maior o grau de envolvimento do VD, pior o prognóstico. Em relação ao lado esquerdo, os pacientes com comprometimento moderado e severo tiveram evoluções semelhantes, porém piores que aqueles com envolvimento discreto;
- a regurgitação mitral esteve presente em 6% de pacientes em classes I e II e em 61% dos pacientes em classes III e IV, determinando mau prognóstico. Regurgitação tricúspide também foi menos freqüente nas classes I e II, determinando mau prognóstico. Dessa forma, a mortalidade esteve associada de maneira significativa ao tipo de envolvimento ventricular, classes funcionais III e IV e presença de regurgitação mitral e tricúspide.[37] Outros indicadores de mau prognóstico são a fibrilação atrial[16] e a presença de ascite.[38]

Tratamento

Os pacientes nas classes funcionais I e II devem ser tratados clinicamente e, em caso de piora (classes funcionais III e IV), devem ser encaminhados à cirurgia. O tratamento clínico deve seguir as recomendações para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca diastólica.[39] Portanto, devem ser usados diuréticos de acordo com o grau de congestão, bem como inotrópicos negativos como β-bloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio. A digoxina pode ser usada, mas o benefício provavelmente se deve à redução da freqüência cardíaca. Sempre que possível, deve-se tentar a reversão da fibrilação atrial e, em casos de manutenção desse ritmo, o paciente deve ser anticoagulado. Pelo fato da angiotensina II apresentar papel deletério na função diastólica, podem ser utilizados os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Desse modo, a cirurgia é o tratamento de escolha para pacientes nas classes funcionais III e IV, sendo observada melhora tanto da qualidade de vida quanto da sobrevida.[35,40] Tentando modificar este prognóstico, o tratamento cirúrgico foi iniciado em 1971 por Dubost,[41] que propôs ressecção cirúrgica da fibrose, porém a taxa de mortalidade era alta, quase 20% em período pós-operatório precoce na maioria dos centros de pesquisa. Mas essas taxas foram aos poucos caindo, com o ganho de experiência e o aparecimento de novas técnicas cirúrgicas. A remoção do tecido fibroso dos ventrículos pela técnica clássica é realizada utilizando-se a via atrial após remover uma ou ambas as valvas atrioventriculares. Com isso, o implante de uma prótese valvar torna-se necessário. Em 1988, foi desenvolvida no Instituto do Coração (InCor HC-FMUSP) nova técnica cirúrgica para remover o tecido fibroso dos ventrículos e preservar as valvas mitral e tricúspide.[40] Na EMF de VD, é realizada atriotomia com retirada de trombos, em geral localizados no apêndice atrial, então, o tecido fibroso é removido do VD por dissecção, a base do músculo papilar é preservada e, se necessário, é realizada a anuloplastia de Vega para correção do refluxo tricúspide. Em casos de dilatação atrial importante, parte da parede atrial direita é removida. Na EMF de VE, é efetuada incisão no átrio esquerdo para se avaliar o grau de refluxo mitral. Para remoção da fibrose do VE, é realizada uma incisão de 20 mm na parede anterior do VE, perto do ápice, entre as artérias coronárias descendente anterior e diagonais. O plano de clivagem entre o músculo e a fibrose é identificado com facilidade, e a dissecção é realizada do ápice para a base do ventrículo. Por sua vez, a ventriculotomia é fechada e, novamente, a valva mitral é analisada. Caso o refluxo persista, é feita anuloplatia. Em uma série de 43 pacientes operados com a nova técnica, foi observada mortalidade operatória (30 dias da cirurgia) de 4,8%, e tardia, com seguimento médio de 38 meses, de 2,4%.[42] Moraes et al. mostraram sobrevida de 55% em 17 anos nos pacientes operados, incluindo a mortalidade operatória.[43] Schneider et al. mostraram sobrevida de 72% e 68% após 5 e 10 anos de cirurgia, respectivamente. Esse autor mostrou melhora importante da qualidade de vida, diminuição do grau funcional e da pressão diastólica final do VE e aumento do volume diastólico final do VE no pós-operatório.[44]

No comprometimento exclusivo de VD, a nossa conduta tem sido a cirurgia mais precoce, visto que esses pacientes apresentam mau prognóstico e, muitas vezes, evoluem para oligossintomáticos. Dessa forma, a cirurgia é indicada, mesmo se oligossintomáticos, mas com sinais de insuficiência cardíaca direita, antes de haver deterioração renal e hepática.[23,45,46] Após a cirurgia, o aspecto angiográfico do ventrículo esquerdo torna-se quase normal, mas o ventrículo direito permanece distorcido com ausência de zona trabecular, a despeito de evidente melhora na contração.[40]

Os exames complementares realizados nos pacientes em seguimento clínico demonstraram não haver progressão da fibrose. Portanto, a fibrose é irreversível e

parece ser não progressiva. Quanto à recidiva, não existe consenso. Alguns pacientes tiveram que ser reoperados para nova ressecção de fibrose,[43,44,47] mas outros autores não encontraram os mesmos achados.[20,36,40] Parece que a evolução da EMF está muito mais relacionada à piora do quadro hemodinâmico do que do anatômico. Por outro lado, na síndrome hipereosinofílica, em que o fator agressor, ou seja, a eosinofilia, se mantém na evolução da doença, o acometimento cardíaco, em geral, é progressivo.[5]

Resumo

A EMF é uma cardiomiopatia restritiva caracterizada pela deposição de tecido fibroso no endomiocárdio do ápice, e da via de entrada de um ou ambos os ventrículos. O aspecto macroscópico do coração se caracteriza por ventrículos de tamanho normal e átrios de grandes proporções. Em nosso meio, há predileção pelo sexo feminino e, em geral, acomete jovens. A etiologia da EMF ainda não foi descoberta. A associação entre eosinofilia e fibrose endomiocárdica é a teoria mais aceita. No comprometimento ventricular direito ou biventricular, há manifestação de insuficiência cardíaca direita, com predomínio da intensidade da ascite sobre o edema de membros inferiores. O achado de insuficiência mitral, na presença de insuficiência cardíaca direita, indica que o comprometimento é biventricular. Nessa forma há quadro clínico misto dos tipos esquerdo e direito. Por outro lado, no comprometimento isolado do VE observa-se dispnéia e dor precordial; entretanto pode evoluir de forma oligossintomática. O ecocardiograma é o método não-invasivo mais utilizado para o diagnóstico, e o achado mais típico da EMF é obliteração apical em um ou ambos os ventrículos que, associado a refluxos valvares atrioventriculares, sinais de restrição diastólica e átrios dilatados, definem o diagnóstico. A ressonância magnética com gadolíneo tornou possível melhor avaliação e quantificação do tecido fibroso. A mortalidade está associada significativamente ao envolvimento moderado a importante do VD, ao comprometimento biventricular, às classes funcionais III e IV, à presença de regurgitação mitral e/ou tricúspide, à fibrilação atrial e à presença de ascite.

Os pacientes nas classes funcionais I e II devem ser tratados clinicamente e, em caso de piora (classes funcionais III e IV), encaminhados à cirurgia. O tratamento clínico deve seguir as recomendações para a terapêutica de pacientes com insuficiência cardíaca diastólica.

Bibliografia

1. Pereira-Barretto AC, Mady C, Pileggi G. Seguimento longitudinal dos pacientes não submetidos à cirurgia. Arq. Bras Cardiol 1996; 67:285-8.
2. Gonzalez-Lavin L, Friedman JP, Hecker SP, Mcfadden PM. Endomyocardial fibrosis: Diagnosis and treatment. Am Heart J 1983; 105:699-705.
3. Falase AO. Endomyocardial fibrosis in Africa. Postgraduate Medical Journal 1983; 59:170-7.
4. Lira VMC. Patologia. Arq Bras Cardiol 1996;67:273-8.
5. Viana CB, Pereira Barreto AC, Bellotti G. Correlação entre eosinofilia e endomiocardiofibrose. Situação atual. Arq Bras Cardiol 1990; 54/4: 247-50.
6. Sezi CL. Effects of cassava diet on *Cercopithecus aethiops* livers: a case for cassava as the cause of both tropical splenomegaly syndrome (TSS) and endomyocardial fibrosis. East African Medical Journal 1996;73:S24-S28.
7. Sezi CL. Effects of protein deficient cassava diet on *Cercopithecus aethiops* hearts and its possible role in the aetiology and pathogenesis of Endomyocardial fibrosis in man. East African Medical Journal 1996;73:S11-S16.
8. Valiathan MS, Kartha CC, Panday VK, Dang HS, Sunta CM. A geochemical basis for endomyocardial fibrosis. Cardiovascular Research 1986;20:679-82.
9. Harbin AD, Gerson MC, O´Connell JB. Simulation of acute myopericarditis by constrictive pericardial disease with Endomyocardial fibrosis due to methysergide therapy. J Am Coll Cardiol 1984; 4:196-9.
10. Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of Hipereosinophilic syndromes. Am J Cardiol 2000;86:110-3.
11. Brockington IF, Olsen EGJ. Loeffler´s endocarditis and Davies Endomyocardial fibrosis. Am Heart J 1973;85:308-22.
12. Pereira-Barretto AC, Décourt LV. Fibrose endomiocárdica (Doença de Davies) – Considerações sobre o conceito e formas anatomoclínicas. Atualização Cardiológica 1989 jul./ago:14-7.
13. Mady C. Endomiocardiofibrose. Arq Bras Cardiol 1992; 59:483-6.
14. Guimarães AC, Esteves JP, Filho AS, Macedo V. Clinical aspects of endomyocardial fibrosis in Bahia, Brazil. Am Heart J 1971; 81:7-19.
15. Pereira-Barretto AC, Ortiz J, Mady C, Fujioka T, Hironaka FH. Diagnóstico da endomiocardiofibrose. Rev Bras Med Card 1987; VI:214-8.
16. Pereira-Barreto AC, Mady C, Nussbacher A, Ianni BM, Oliveira AS, Jatene A, et al. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis. International Journal of Cardiology 1998;67:19-25.
17. Pereira-Barretto, AC, Mady C, Fernandez EA et al. Quadro clínico da endomiocardiofibrose. Correlação com a intensidade da fibrose. Arq Bras Cardiol 1988;50:401-5.
18. Tobias NMMO, Moffa PJ, Pastore CA et al. O eletrocardiograma na endomiocardiofibrose. Arq Bras Cardiol 1992;59:249-53.
19. Fernandes F, Mady C, Vianna CB et al. Aspectos radiológicos da endomiocardiofibrose. Arq Bras Cardiol 1997;68:269-72.
20. Brindeiro Filho D, Cavalcanti C. O valor do Ecodopplercardiograma na identificação diagnóstica e no manuseio da endomiocardiofibrose. Arq Bras Cardiol 1996; 67:279-84.
21. Salemi VM, Picard MH, Mady C. Assessment of diastolic function in endomyocardial fibrosis: value of flow propagation velocity. Artif Organs 2004; 28(4):343-6.
22. Haertel JC, Castro I. Avaliação ecocardiográfica na endomiocardiofibrose. Arq Bras Cardiol 1980; 35-36:475-80.
23. Salemi VM, Rochitte CE, Barbosa MM, Mady C. Images in cardiology. Clinical and echocardiographic dissociation in a patient with right ventricular endomyocardial fibrosis. Heart 2005; 91(11):1399.
24. Senra T, Shiozaki AA, Salemi VM, Rochitte CE. Delayed enhancement by multidetector computed tomography in endomyocardial fibrosis. Eur Heart J 2007 (no prelo).

25. Falase AO, Kolawole TM, Lagundoye SB. Endomyocardial fibrosis. Problems in differential diagnosis. Br Heart J 1976;38:369-74.
26. Alipour M, Tarbiat C, Nazarian I. Right ventricular Endomyocardial fibrosis simulating Ebstein´s anomaly. Am Heart J 1980;100:859-65.
27. Fawzy ME, Ziady G, Halim M, Guindy R, Mercer EN, Feteih N. Endomyocardial fibrosis: Report of eight cases. J Am Coll Cardiol 1985;5:983-8.
28. Oliveira Júnior MT, Pereira-Barreto AC, Mady C, Luz PL, Stolf N, Gutierrez P et al. Pericardiopatia com falso diagnóstico de endomiocardiofibrose. Relato de caso. Arq Bras Cardiol 1990;54/4:2713.
29. Vaitkus PT, Kussmaul WG. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: A reappraisal and update of diagnostic criteria. Am Heart J 1991;122:1431-41.
30. Metras D, Ouezzin-Coulibaly A, Outtara K, Bertrand E, Chauvet J. Endomyocardial fibrosis masquering as rheumatic mitral incompetence. Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:753-6.
31. Puigbo JJ, Aquactella H, Tortoledo F, Combellas I, Marsiglia I, Casal H, Suarez JA. Endomyocardial disease in South América- reporto n 23 cases in Venezuela. Postgraduate Medical J 1983;59: 162-8.
32. Assis RVC, Mansur AJ, Pereira-Barretto AC, Bellotti G, Pileggi F. Insuficiência da valva mitral por endomiocardiofibrose do ventrículo esquerdo. Relato de caso. Arq Bras Cardiol 1989;52/5: 275-7.
33. D'Arbela PG, Mutazindwa T, Patel AK, Somers K. Survival after first presentation with endomyocardial fibrosis. Br Heart J 1972;34:403-7.
34. Pereira-Barretto AC, Luz Pl, Oliveira SA, Stolf N, Mady C, Bellotti G et al. Determinants of Survival in Endomyocardial fibrosis. Circulation 1989; 80 (suppl I):I-177-I-182.
35. Mady C, Pereira Barreto AC, Oliveira AS, Stolf N, Bellotti G, Jatene AD et al. Endomiocardiofibrose. Evolução de pacientes com tratamento clínico e cirúrgico. Arq Bras Cardiol 1990; 55/4:241-4.
36. Mady C, Pereira Barretto AC, Oliveira SA, Stolf N, Bellotti G, Jatene AD, et al. Effectiveness of operative and nonoperative therapy in endomyocardial fibrosis. The American Journal of Cardiology 1989; 63:1281-2.
37. Pereira-Barretto AC, Luz Pl, Mady C, Pileggi G. Endomyocardial fibrosis: Determinants of survival. In: Vatalian MS, Sommers K, Kartha CC, editors. Endomyocardial fibrosis. 1.ed. Delhi: Oxford University Press, 1993. p.228-36.
38. Pereira-Barretto AC, Mady C, Oliveira SA, Arteaga E, Dal Bo C, Ramires JA. Clinical meaning of ascites in patients with endomyocardial fibrosis. Arq Bras Cardiol 2002; 78(2):196-9.
39. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira MC et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. Arq Bras Cardiol 2005; 85 Suppl 3:49-94.
40. Oliveira AS, Pereira Barreto AC, Mady C, Dallan LAO, Luz PL, Jatene AD et al. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis: A new approach. J Am Coll Cardiol 1990; 16:1246-51.
41. Dubost CH. The surgical treatment of constrictive fibrous endocarditis. J Cardiovasc Surg 1978; 19:581-4.
42. Oliveira SA, Dallan LA, Barretto AC, Mady C, Jatene AD. Endomyocardial fibrosis surgery with atrioventricular valve preservation. Arq Bras Cardiol 1996; 67(4):289-95.
43. Moraes F, Lapa C, Hazin S, Tenório E, Gomes C, Moraes CR. Surgery for endomyocardial fibrosis revised. European Journal of cardio-thoracic surgery. 1999; 15:309-13.
44. Schneider U, Jenni R, Turina J, Turina M, Hess OM. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. Heart 1998; 79(4):362-7.
45. Gonzalez-Lavin L, Friedman JP, Hecker SP, Mcfadden PM. Endomyocardial fibrosis: Diagnosis and treatment. Am Heart J 1983; 105:699-705.
46. Pereira-Barretto AC, Pileggi F. Endomiocardiofibrose: cem casos, dez anos de experiência. Arq Bras Cardiol 1988; 51/1:117-20.
47. Moraes CR, Buffolo E, Moraes Neto F, Rodrigues JV, Gomes CA, Branco JN, Aguiar L. Recurrence of fibrosis after endomyocardial fibrosis surgery. Arq Bras Cardiol 1996; 67(4):297-9.

Capítulo 8

Outras Formas de Cardiomiopatias

Vera Maria Cury Salemi
André Luiz Dabarian
Charles Mady

Pontos-chave

- O miocárdio não compactado isolado é caracterizado por trabeculações numerosas e proeminentes, com recessos intratrabeculares que penetram profundamente no miocárdio.
- A expressão clínica é muito variável. Existem três tipos de manifestações clínicas mais comuns: (1) insuficiência cardíaca, (2) trombos endocárdicos com embolização sistêmica ou pulmonar e (3) arritmias ventriculares.
- O tratamento inclui as drogas utilizadas no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. A anticoagulação oral está indicada em casos de disfunção ventricular, fibrilação atrial ou episódios embólicos prévios.
- A fibroelastose endocárdica (FEE) é caracterizada por espessamento do endocárdio ventricular com acúmulo de fibras colágenas e elásticas, causando disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca em crianças e jovens.
- Pode ser primária na ausência de anormalidades cardíacas estruturais significantes, ou secundária na existência de má-formação cardíaca congênita.
- Possíveis causas de FEE incluem infecção viral intrauterina, isquemia subendocárdica, transmissão transplacentária de anticorpos, drenagem linfática cardíaca danificada, deficiência sistêmica de carnitina ou transmitida geneticamente.
- Displasia arritmogênica de ventrículo direito (DAVD) é uma cardiomiopatia que acomete principalmente o VD caracterizada por substituição de músculo por tecido fibrogorduroso.
- Esse processo fisiopatológico fornece um substrato apropriado para o desenvolvimento de instabilidade elétrica, resultando no aparecimento de taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular e morte súbita.
- O tratamento inclui medicamentos antiarrítmicos, ablação por cateter, implante de CDI e cirurgia em casos selecionados.

Miocárdio não-compactado isolado

Introdução

O miocárdio não-compactado isolado (MNCI) tem sido caracterizado como uma cardiomiopatia não-classificada pela Organização Mundial da Saúde ou, mais recentemente, como cardiomiopatia primária genética.[1] A prevalência é estimada em 0,05% da população geral, baseada em estudos ecocardiográficos.[2] Na população pediátrica da Austrália, a prevalência foi de 9,2%, só perdendo para a cardiomiopatia dilatada e hipertrófica.[3] A anatomia miocárdica é representada por trabeculações numerosas e proeminentes, com recessos intratrabeculares que penetram profundamente no miocárdio. Os recessos intertrabeculares estão cobertos por uma camada de endocárdio e não estão em comunicação com os vasos coronários.[4]

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia é desconhecida. Sabe-se que a camada trabecular das paredes ventriculares em desenvolvimento se compactam da base para o ápice, do endocárdio para o epicárdio, e do septo para a parede lateral.[5] Embora o mecanismo fisiopatológico da falta desta compactação permaneça questionável, é aceito que o MNCI

represente interrupção na morfogênese endomiocárdica entre a quinta e a oitava semana da vida fetal.[6-9] Quando não está associado a outras alterações cardíacas, é considerado isolado. Entretanto, pode estar associado a outras más-formações congênitas como atresia pulmonar, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e origem anômala da artéria coronária esquerda.[10] Pode também estar associado a síndromes, como na síndrome de Barth, que é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X e caracterizada por miopatia cardioesquelética de graus variados, alteração mitocondrial e neutropenia.[11] O padrão de herança no MNCI é, em geral, autossômico dominante. Entretanto, tem sido descrita herança recessiva ligada ao cromossomo X. Muitos genes diferentes têm sido implicados nesta doença, como os localizados no cromossomo 11p15.[12] Também são observadas mutações como a E101K do gene da actina cardíaca VO[13] de genes associados a proteínas do citoesqueleto como VO-distrobrevina,[14] da lamina A/C[15] ou do gene 4.5 do cromossomo Xq28. A ocorrência é mais comum no ventrículo esquerdo, mas pode ocorrer em ambos os ventrículos, e a localização é predominantemente apical.[8] Entretanto, outras regiões como a lateral, inferior e anterior podem também apresentar alterações das mesmas características.[2,10] O septo interventricular é raramente envolvido.[16]

Quadro clínico

A expressão clínica é muito variável. Pode se manifestar na primeira infância, em geral associado a manifestações clínicas graves e história natural desfavorável. Em adultos, pode evoluir desde a forma assintomática a até três tipos de manifestações clínicas: (1) disfunção sistólica, que pode ser significativa, levando a insuficiência cardíaca, (2) trombos endocárdicos com embolização sistêmica ou pulmonar, e (3) arritmias ventriculares.[8] A grande incidência de fenômeno tromboembólico no MNCI resultaria principalmente na formação de trombos nos profundos recessos intertrabeculares da camada não-compactada (NC), associado à presença de disfunção ventricular. As arritmias mais comuns são síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia supraventricular e bigeminismo ventricular.[3] Pode haver necessidade de implante de marca-passo definitivo por bloqueio atrioventricular total.

Dor precordial, a despeito de artérias coronárias angiograficamente normais, pode ocorrer por isquemia subendocárdica. Esta pode estar associada à redução da reserva de fluxo coronariano em áreas de MNCI.[17] As artérias epicárdicas coronárias não se continuam até os recessos profundos, que estão em comunicação com a cavidade ventricular.[2] Assim, a isquemia pode dever-se a alterações funcionais, por demanda regional aumentada de oxigênio e reserva diminuída de fluxo coronariano para a região subendocárdica, com endocárdio espessado e trabéculas proeminentes.[3]

Exames complementares

Eletrocardiograma: estudo realizado com 77 pacientes mostrou que 85% apresentavam alterações eletrocardiográficas na apresentação inicial, incluindo sobrecarga ventricular esquerda (25% dos casos), bloqueio do ramo esquerdo (21%), lentificação da condução intraventricular (11%), bloqueio do ramo direito (4%), fibrilação atrial (12%), alterações inespecíficas da repolarização (10%), infarto do miocárdio antigo em parede anterior (4%), bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo I (3%) e bloqueio atrioventricular de terceiro grau (1%).[18] A síndrome de Wolf-Parkinson-White tem sido encontrada no subgrupo de pacientes pediátricos.[19]

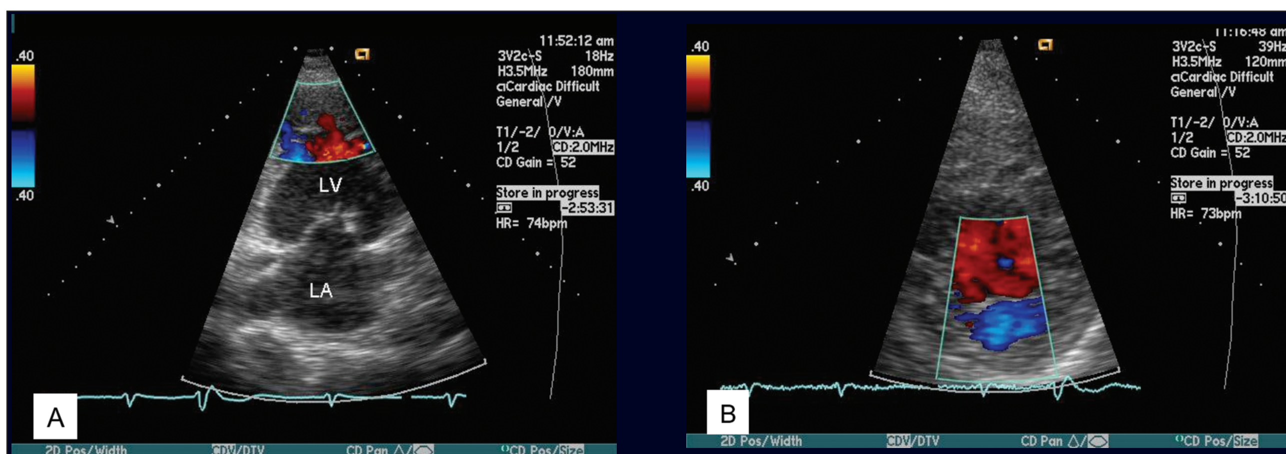


Figura 1. Ecocardiograma bidimensional em corte apical quatro câmaras (A) e eixo curto (B) com múltiplas trabéculas e recessos nas paredes apical e lateral do ventrículo esquerdo, típicas de miocárdio não-compactado isolado. Este paciente era previamente assintomático e apresentou parada cardiorrespiratória revertida; na evolução foi diagnosticado miocárdio não-compactado isolado.

Ecocardiograma: Método de escolha para o diagnóstico do MNCI, observando-se trabeculações ventriculares proeminentes e profundos recessos intratrabeculares na ausência de anomalia extracardíaca, em excelente concordância com os achados de necrópsia[7,8,10] (Figuras 1, 2 e 3, e Vídeo 1). Ritter et al.[2] mostraram que a prevalência do MNCI ao ecocardiograma foi de 0,05% dos casos examinados pelo ecocardiograma, sendo 59% com comprometimento isolado de ventrículo esquerdo e 41% biventricular. Foi observado que as trabeculações eram menos proeminentes próximo à valva mitral em relação ao ápice do ventrículo. Entretanto, trabeculações ventriculares esquerdas proeminentes podem ser encontradas em mais de 68% dos corações sadios e em corações hipertróficos secundário a cardiomiopatia dilatada, valvar ou hipertensiva. Pelo fato de o ventrículo direito ser, em geral, trabeculado, a presença de hipocinesia associada a trabeculação proeminente ajuda no diagnóstico do envolvimento do ventrículo direito.[12] Portanto, a diferenciação entre o ventrículo não-compactado e a variante do normal pode ser difícil.[20,21] Por meio da ecocardiografia com mapeamento de fluxo a cores, pode-se avaliar a continuidade do fluxo com os espaços intratrabeculares.[2] A disfunção diastólica pode ser bem caracterizada por meio de novos métodos ecocardiográficos, como o Doppler tecidual ou o Doppler colorido modo-M.[22] O Doppler pulsado tecidual sugere que pacientes assintomáticos e com função sistólica preservada apresentam disfunção miocárdica subclínica.[23,24]

Os critérios diagnósticos ecocardiográficos de MNCI são: [5,17,20]

1. Parede miocárdica muito espessada com estrutura composta por duas camadas: uma fina, compactada (C), do lado epicárdico, e outra muito mais espessa, não-compactada (NC) e formada por pelo menos três trabeculações proeminentes e recessos intertrabeculares profundos no lado endocárdico em um ou mais segmentos miocárdicos, apicais ao músculo papilar;
2. Relação NC/C > 2 no local de espessura máxima observada no final da sístole;
3. Ao Doppler colorido, observa-se fluxo sangüíneo nos recessos intertrabeculares em contato com a cavidade ventricular;
4. Ausência de outra alteração cardíaca.

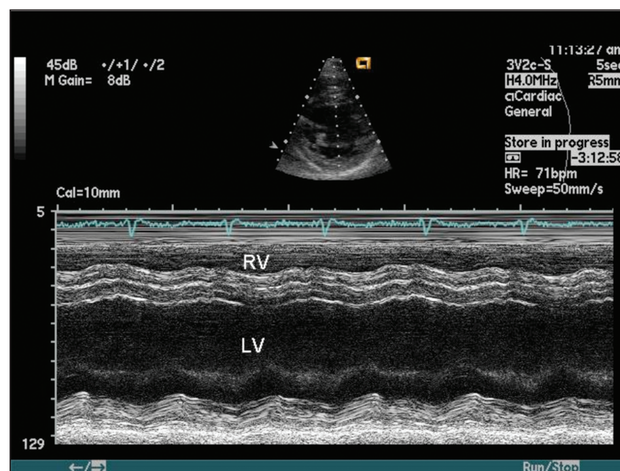


Figura 2. Ecocardiograma modo-M do ventrículo esquerdo com disfunção sistólica importante, à custa de hipocinesia difusa.

A ecocardiografia com contraste pode ser útil para otimizar a visualização das bordas endocárdicas, principalmente do ápice, que é um local mais comum no MNCI.[12,25] A ecocardiografia fetal pode ser útil no diagnóstico pré-natal.[26] As formas familiares têm sido observadas em 25% a 44% dos pacientes.[12,27] Assim, a estratificação familiar por meio de ecocardiograma[28,29] deve ser considerada em parentes de paciente com diagnóstico de MNCI e pode ser útil na prevenção primária, como na indicação de anticoagulação ou no uso de desfibrilador.

Ressonância magnética cardíaca: a ressonância magnética com gadolíneo permite, da mesma forma, a confirmação diagnóstica, com delineamento entre o tecido compactado e o não-compactado. Além disso, permite avaliar formas mais sutis de comprometimento miocárdico, que não apresentam progressão com o tempo.[6,30] A relação NC/C maior de 2,3 na diástole é considerada

Figura 3. Função diastólica avaliada pelo fluxo mitral, fluxo venoso pulmonar e Doppler tecidual compatíveis com padrão de relaxamento lentificado.

diagnóstico de MNCI.[11,31] No Vídeo 2, observa-se ventrículo esquerdo em corte de eixo longo 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras, nas quais observam-se trabeculações em toda a parede ventricular esquerda e relação NC/C > 2,3.

Tomografia computadorizada: A tomografia computadorizada contrastada pode ser um exame complementar para a confirmação diagnóstica, possibilitando delineamento entre o tecido compactado e o não-compactado.[32]

Biópsia endomiocárdica: a biópsia endomiocárdica de pacientes com MNCI mostra a presença de fibrose intersticial, espessamento endomiocárdico e fibroelastose subendocárdica.[33]

Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (Holter): a incidência de arritmia é muito variável, mas estudo realizado com 238 pacientes com uso de Holter a cada 6 meses por 4 anos mostrou que apenas 11 pacientes apresentaram taquicardia ventricular, e esta foi sustentada em apenas dois casos. Esse estudo mostra que o MNCI não é fator de risco para arritmias ventriculares malignas e o implante de cardiodesfibrilador profilático não está indicado.[34] Outro estudo realizado com 53 adultos com MNCI mostrou que 32% apresentaram taquicardia ventricular não-sustentada, enquanto 7,5% apresentaram taquicardia ventricular sustentada.[24]

Considera-se que o paciente deve ser submetido a este exame pelo menos na avaliação inicial e repetido em caso de indicação clínica.

Diagnóstico diferencial: pela preponderância da doença no segmento apical, no diagnóstico diferencial inclue-se a endomiocardiofibrose,[35] as cardiomiopatias hipertrófica apical,[4,36] restritiva[4,37] ou dilatada,[12,38] trombos apicais, tumores e, em caso de comprometimento de ventrículo direito, displasia arritmogênica[17] (que será discutida neste capítulo).

Avaliação neurológica: os pacientes com MNCI podem apresentar, em até 80% dos casos, doenças neuromusculares associadas às alterações cardíacas, sugerindo que o MNCI represente um marcador de miopatia generalizada. As doenças associadas com mais freqüência são distrofia muscular de Becker, miopatia metabólica, distrofia miotônica, neuropatia óptica hereditária de Leber e síndrome de Barth.[17] Os pacientes com suspeita de doença neuromuscular devem ser obrigatoriamente submetidos à avaliação neurológica, que pode incluir dosagem de enzimas musculares, eletroneuromiografia, líquor e biópsia muscular e/ou de nervo.[17]

Tratamento: inclui as drogas convencionais utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca. A anticoagulação oral está indicada em casos de disfunção ventricular, fibrilação atrial ou episódios embólicos prévios. O transplante cardíaco está indicado nos casos refratários ao tratamento convencional da insuficiência cardíaca. O implante do desfibrilador segue as recomendações utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Prognóstico: Estudo de Ritter et al.[2] mostrou que, em 6 anos de diagnóstico, 59% dos pacientes morreram ou foram encaminhados para o transplante cardíaco. Estudo realizado em 53 pacientes mostrou sobrevida de 15 meses em 48%.[12] Nesse estudo, os fatores de mau prognóstico foram NC/C > 3, envolvimento de três ou mais segmentos miocárdicos, classe funcional III/IV e presença de arritmias ventriculares. Outras características de mau prognóstico são dilatação ventricular esquerda no momento da apresentação inicial da doença, fibrilação atrial crônica e bloqueio do ramo esquerdo.[20] Entretanto, outros estudos mostram que a evolução é variável, sendo que em alguns casos há melhora (transitória) da função ventricular seguida por deterioração tardia,[19] e que a história natural e o prognóstico são melhores que o que se considera previamente.[39,40] Outros autores mostram que a disfunção sistólica e dilatação são raras.[13] Claramente, o seguimento dos pacientes assintomáticos está indicado para melhor entendimento da história natural desta doença.

Resumo

O miocárdio não-compactado (MNCI) é uma cardiomiopatia primária genética, cuja anatomia miocárdica é representada por trabeculações numerosas e proeminentes, com recessos intratrabeculares que penetram profundamente no miocárdio. A etiologia é desconhecida. É aceito que o MNCI represente interrupção na morfogênese endomiocárdica entre a quinta e oitava semana da vida fetal. Quando não está associado a outras alterações cardíacas, é considerado isolado. Entretanto, pode estar associado a outras más-formações congênitas ou a síndromes, como na síndrome de Barth. O padrão de herança no MNCI é, em geral, autossômico dominante. É mais comum no ventrículo esquerdo, mas pode ocorrer em ambos os ventrículos, e a localização é predominante apical. Pode evoluir desde a forma assintomática, até três tipos de manifestações clínicas: (1) insuficiência cardíaca, (2) trombos endocárdicos com embolização e (3) arritmias ventriculares. Dor precordial a despeito de artérias coronárias angiograficamente normais pode ocorrer por isquemia subendocárdica. O ecocardiograma é o método de escolha para o diagnóstico do MNCI, assim como para a estratificação familiar. A ressonância magnética permite avaliar formas mais sutis de comprometimento miocárdico. O diagnóstico diferencial inclui endomiocardiofibrose, cardiomiopatias hipertrófica apical, restritiva ou dilatada, trombos apicais, tumores e, em caso de comprometimento de ventrículo direito, a displasia. O tratamento inclui as drogas conven-

cionais utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca. O transplante cardíaco está indicado nos casos refratários ao tratamento convencional da insuficiência cardíaca.

Fibroelastose endocárdica

Introdução

O termo fibroelastose endocárdica (FEE) foi introduzido por Weinberg e Himmelfarb, em 1943, e até hoje é considerada uma doença rara, mais comumente descrita na população pediátrica.[41] A FEE é uma doença causada por um processo patológico difuso, caracterizada por espessamento do endocárdio ventricular com acúmulo de fibras colágenas e elásticas, causando a insuficiência cardíaca em crianças e jovens.[42-46] A FEE é uma cardiomiopatia, podendo ser primária, na ausência de anormalidades cardíacas estruturais significantes, ou secundária, na existência de má-formação cardíaca congênita, sendo as mais comuns: síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico, estenose ou atresia aórtica, coarctação da aorta, defeito septal ventricular, origem anômala da artéria coronária esquerda e da artéria pulmonar, deficiência metabólica ou da carnitina.[43,47] Na FEE secundária, é comum o encontro de hipereosinofilia e desordens leucêmicas.[46,48]

Fisiopatologia

A FEE é caracterizada pelo espessamento difuso do endocárdio e disfunção miocárdica. Acredita-se que o espessamento endocárdico possibilita danos secundários ao miocárdio, regurgitação mitral ou ambos. As modificações são progressivas com a idade e há casos relatados na mesma família (10%). A dilatação miocárdica ocasionada pelo FEE é globular, envolvendo sobretudo o ventrículo esquerdo (VE) e átrio esquerdo (AE) [44,49]. O endocárdio ventricular apresenta coloração branca opaca, com espessamento difuso de 1 a 2 mm, sendo mais importante na via de saída. Os músculos papilares são posicionados mais superiormente na parede ventricular e incorporados parcialmente no processo fibrótico e, associados ao espessamento e à diminuição das cordoalhas tendíneas, causam aparência lisa ao forro da cavidade.[50,51] Embora exista espessamento endocárdio, a espessura ventricular da parede miocárdica está dentro do limite da normalidade. O espessamento endocárdio se estende ao AE e às câmaras direitas.[44,49] Microtrombos podem aderir ao endocárdio. O ventrículo direito (VD) é deslocado anteriormente à direita, a artéria pulmonar pode ser dilatada, mas a aorta e as artérias coronárias parecem normais no calibre. Em aproximadamente 50% dos pacientes, as válvulas mitral e aórtica estão envolvidas, com freqüência produzindo deformidades marcadas e regurgitação ou estenoses.[50-53] O tipo contraído é menos comum na FEE primária e está associado a hipoplasia relativa ou tamanho normal do VE. O AE e as câmaras direitas estão aumentados e hipertrofiados, com mínima ou nenhuma esclerose endocárdica.[52,53] Acredita-se que um evento precoce na vida fetal resulta em FEE dilatada, e eventos tardios resultariam em cardiomiopatia restritiva. FEE secundária, associada a más-formações cardíacas, é atribuída a hipertrofia cardíaca e ao desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio fornecido ao miocárdio. O espessamento fibroelástico resultante é com freqüência focal e menos severo.[41,44,54]

A insuficiência cardíaca (ICC) aguda progressiva resulta em morte em semanas, em geral dentro dos primeiros seis meses da vida.[55] Em um subgrupo dos indivíduos que sobrevivem de alguns meses a diversos anos, o curso mais crônico é comum.[55] Tais pacientes respondem às medicações usadas para o tratamento de ICC. Um curso clínico variável segue com os retornos de ICC relacionados a infecções respiratórias ou com progressão da doença. Remissão pode ocorrer com intensificação da terapia medicamentosa.[56,57]

Etiologia

Possíveis causas de FEE incluem infecção viral intrauterina (caxumba, coxsackievirus B), isquemia subendocárdica, transmissão transplacentária de anticorpos, drenagem linfática cardíaca danificada e deficiência sistêmica de carnitina.[41,58] Ni et al. relataram que o genoma viral da caxumba persistiu no miocárdio das crianças com FEE, e sugeriram que a doença desapareceu após a vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR).[41] Nove pacientes com FEE familial foram relatados em quatro famílias, e os testes padrões de herança genética incluíram forma recessiva ligada ao cromossomo X, autossômico dominante e autossômico recessivo.[43,47] Recentemente, a mutação do gene G4.5 foi associada à FEE e à forma familial ligada ao cromossomo X ou à síndrome de Barth.[45,59]

Histologia

A biópsia endomiocárdica mostra invasão do endocárdio e do subendocárdio por tecido fibroelástico. As anormalidades estão restritas, em sua maior parte, ao endocárdio, com a hiperplasia marcada, especialmente por colágeno e fibras elásticas; a anormalidade básica da FEE parece envolver a síntese de quantidades anormalmente grandes de colágeno e de elastina, mais do que uma mudança qualitativa na estrutura das fi-

bras elásticas. Os depósitos da superfície de fibrina foram detectados por microscópio eletrônico. O miocárdio subjacente aparece geralmente normal.[52,54]

Quadro clínico

Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 1964, demonstrou a incidência de FEE em um a cada 5.000 nascidos vivos. Nos anos subseqüentes, essa incidência foi reduzida, e atualmente quase não são observados casos de FEE.[54] A FEE afeta ambos os sexos igualmente. 80% dos casos ocorre durante os primeiros 3 a 6 meses da vida a idade típica do diagnóstico é 2 a 12 meses. FEE raramente é relatada em adolescentes ou adultos, e é uma causa importante de hidropsia fetal não imune.[48,60] As características clínicas de FEE primária são o aparecimento de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular esquerda precoce, iniciando sinais e sintomas nos primeiros oito meses de vida, e raramente após 1,5 anos de vida.[49] Os sintomas incluem dificuldade de alimentação, sudorese excessiva, dispnéia e vertigem.[60] Tem como sinais a taquipnéia, cianose durante a alimentação ou amamentação, retrações intercostais, sibilos expiratórios finos nas bases do pulmão, palidez, febre, leucocitose, anemia, cardiomegalia com B1 e B2 hipofonéticas, ritmo de galope com terceira bulha audível, sopro pansistólico apical de regurgitação mitral e hepatoesplenomegalia.[44,49] O início agudo pode produzir choque cardiogênico ou morte súbita; é uma causa reconhecida de morte súbita na infância.[55] Aproximadamente 20% dos pacientes têm história de infecções freqüentes ou recentes do trato respiratório.[53] Os episódios de dor abdominal súbita e severa podem indicar insuficiência coronariana.[61] FEE é uma das causas reconhecidas de hidrópsia fetal não imune.[60] Episódios de tromboembolismo podem causar morte súbita, infarto do miocárdio, eventos cerebrovasculares, ou mesmo embolismo pulmonar.

Exames complementares

Eletrocardiograma (ECG): o ECG pode ajudar em alguns aspectos, embora muitos pacientes possam apresentar ECG normal ou com pequenas alterações não significativas. As principais alterações encontradas são onda alta e profunda e onda T invertida ou horizontal nas derivações precordiais ou inferior esquerda. A sobrecarga de VE é encontrada em mais de 75% dos pacientes, enquanto a sobrecarga ventricular direita isolada é mais comum nas primeiras semanas de vida. Sobrecarga de átrio esquerdo, direito, ou biatrial é evidente em 50% dos pacientes. São também observadas anormalidades de condução ou de ritmo incluindo síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueio de ramo esquerdo, arritmias supraventricular e ventricular e vários graus de bloqueio atrioventricular. Traçados de baixa voltagem no estágio inicial da ICC e na fase terminal são encontrados em 5% dos pacientes. Ocasionalmente aparece padrão de infarto do miocárdio, apontando para fibrose e necrose miocárdica extensas.[62]

Radiografia de tórax: cardiomegalia com índice cardiotorácico aumentado é observado em 50% dos pacientes. O alargamento cardíaco está presente em alguns pacientes ao nascimento. Em outros, o tamanho do coração é normal durante poucas semanas até os primeiros meses da vida, tendendo ao alargamento com o passar do tempo. A imagem da silhueta cardíaca varia, embora seja com freqüência globular. É comum o encontro de congestão venosa pulmonar e atelectasias do lobo esquerdo secundário a dilatação do AE, o que é encontrado em 25% dos pacientes.[63,64]

Ecocardiograma: o ecocardiograma tem sido uma ferramenta importante para o diagnóstico dessa doença, sobretudo na população neonatal e pediátrica. Pode-se visualizar Ecos densos ao longo do endocárdio ventricular esquerdo, refletindo o espessamento endocárdico, que pode ser confirmado por biópsia.[54]

As dimensões do AE e do VE estão aumentadas, com morfologia globular e redução da fração da ejeção do VE. O ecocardiograma pode ser utilizado para seguimento após o início do tratamento.[65] O ecocardiograma fetal é uma ferramenta valiosa para a identificação precoce de FEE, particularmente do tipo secundário, podendo-se visualizar más-formações congênitas.[65]

Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas: Pode ser usada para documentar arritmias cardíacas.[62]

Tomografia computadorizada (TC): a TC permite visualização de calcificação cardiovascular, podendo avaliar áreas de fibrose cardíaca, embora haja discrepância em estudos comparando com ressonância magnética (RM) e anatomia patológica.[66] Recentemente, a TC tem sido útil no diagnóstico avançado de FEE pela demonstração de calcificaçao e de fibrose nos ventrículos, especialmente no ápice.[67]

Ressonância magnética cardíaca (RMC): a RMC tem sido a técnica não-invasiva de predileção para avaliar as cardiomiopatias isquêmicas e não-isquêmicas, possibilitando a visualização e quantificação de áreas de fibrose, movimentação das paredes cardíacas, visualização de trombo mural e quantificação da função ventricular direita e esquerda.[68,69]

Estudo hemodinâmico: as câmaras cardíacas e artérias pulmonares apresentam elevação das pressões. Em geral, a pressão sistólica da artéria pulmonar não é mais que 50% da pressão sistêmica, embora a hipertensão pulmonar possa ser observada em crianças mais velhas, alcançando com freqüência níveis sistêmicos na FEE do tipo restritivo. O tipo restritivo de FEE está também associado a elevação da pressão do AE. Na angiografia, pode-se observar dilatação da cavidade do VE, sendo que na FEE do tipo restritivo o ventrículo e o átrio direitos também encontram-se dilatados, e são comuns redução da fração de ejeção com pequeno ou

nenhum espessamento da parede do VE, alteração segmentar da motilidade do VE e insuficiência mitral.

Diagnóstico diferencial: Inclui origem anômala das artérias coronárias a partir da artéria pulmonar, doença de depósito de glicogênio, isquemia coronariana, miocardites virais, hipertrofia de VE, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, deficiência de carnitina, mucopolissacaridoses tipos IH,II, III, IS, IV, VI, VII, lúpus neonatal, lúpus eritematoso cutâneo e miocárdio não-compactado.[70,48,60]

Tratamento

É essencialmente o mesmo da ICC crônica; as exacerbações agudas são precipitadas com freqüência por infecções respiratórias e anemia.[57,61] O tratamento prolongado e precoce com digoxina, β-bloqueadores, inibidores da enzima da conversão da angiotensina e diuréticos é sugerido, além da continuidade da terapia por diversos anos após os sintomas desaparecem. A interrupção do tratamento pode resultar em ICC aguda, mesmo quando o tamanho do coração retornou ao normal. Anticoagulação pode ser necessária na presença de complicações tromboembólicas. Os relatos de caso na literatura citam diagnóstico de FEE pré-natal associado com os anticorpos positivos anti-Ro e anti-La.[72,73] O transplante cardíaco pode ser recomendado para casos extremos ou em falha no tratamento medicamentoso.[42,71]

Prognóstico

O prognóstico da FEE é ruim e, na maior parte das vezes, leva ao óbito. Quanto mais cedo ocorrer sinais e sintomas de ICC, pior é o prognóstico dos pacientes, podendo ocorrer em semanas e dentro dos primeiros seis meses de vida. Nos pacientes que sobrevivem de alguns meses a diversos anos, um curso mais crônico é comum. A ICC progressiva causa morte em um terço dos pacientes. Um terço dos pacientes sobrevive e pode experimentar sintomas persistentes da doença ou ter anormalidades ao ECG ou evidência de cardiomegalia de residual. Alguns autores acreditam que aproximadamente um terço dos pacientes recuperam-se completamente.[54,55,57] O diagnóstico precoce e a administração persistente de medicamentos apropriados podem resultar na melhora dos pacientes.

Resumo

A fibroelastose endocárdica (FEE) é uma doença rara, comumente descrita na população pediátrica. É caracterizada pelo espessamento do endocárdio ventricular com acúmulo de fibras colágenas e elásticas levando a disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca em crianças e jovens. Pode ser primária, na ausência de anormalidades cardíacas estruturais significantes, ou secundária, na existência de má-formação cardíaca congênita. Microtrombos podem aderir ao endocárdio. Possíveis causas de FEE incluem infecção viral intrauterina, isquemia subendocárdica, transmissão transplacentária de anticorpos, drenagem linfática cardíaca danificada e deficiência sistêmica de carnitina ou transmitida geneticamente. As características clínicas de FEE primária são o aparecimento de insuficiência cardíaca, com disfunção ventricular esquerda precoce iniciando sinais e sintomas nos primeiros oito meses de vida, e raramente após 1,5 anos de vida. O ecocardiograma é útil para visualizar ecos densos ao longo do endocárdio ventricular esquerdo, refletindo o espessamento endocárdico, que pode ser confirmado por biópsia. As dimensões do AE e do VE estão aumentadas, e a fração da ejeção do VE é reduzida. A ressonância magnética possibilita a visualização e a quantificação de áreas de fibrose, movimentação das paredes cardíacas, visualização de trombo mural e quantificação da função ventricular direita e esquerda. O tratamento é o mesmo da insuficiência cardíaca crônica; as exacerbações agudas são precipitadas com freqüência por infecções respiratórias e anemia. Anticoagulação pode ser necessária na presença de complicações tromboembólicas. O transplante cardíaco pode ser recomendado para casos extremos ou em falha do tratamento medicamentoso.

Displasia arritmogênica de ventrículo direito (DAVD)

Introdução

A DAVD foi descrita pela primeira vez em 1977 por Fontaine et al.[74] É uma anormalidade na qual o músculo cardíaco é substituído de forma lenta e progressiva por tecido fibrogorduroso. Tal desordem envolve sobretudo o VD, mas pode afetar o ventrículo esquerdo e o septo.[75,76] Recentemente, foi incluída entre as cardiomiopatias por se tratar de alteração no músculo cardíaco.[77,78] Esse processo fisiopatológico fornece um substrato apropriado para o desenvolvimento de instabilidade elétrica, resultando no aparecimento de taquicardia ventricular e/ou fibrilação ventricular e morte súbita.[78,79] Este conceito evoluiu nos últimos anos, e a perspectiva atual é que seja uma cardiomiopatia geneticamente determina-

da. Com o advento da era genética molecular, novos conceitos foram fornecidos para a melhor compreensão do processo fisiopatológico da DAVD, demonstrando ser uma doença desmossomal, resultado do defeito de adesão celular de proteínas.[74,80-84] A disponibilidade molecular para testar a seleção das mutações genéticas da doença oferece a possibilidade de identificar indivíduos geneticamente afetados. O impacto clínico potencial na determinação do genótipo inclui diagnóstico (seleção da família e diagnóstico pré-clínico), predição do fenótipo clínico (manifestações clínicas gene-específico), estratificação do risco, aconselhamento clínico e genético (limitação da atividade, dos planejamentos físicos e familiar) e terapia (prevenção de morte súbita por implante cardioversor/defibrilador (CDI).[85,86] A prevalência estimada da DAVD na população geral varia de 1 em 2.000 a 1 em 5.000. A doença afeta mais homens do que mulheres, com uma relação aproximada de 3:1. A DAVD tem uma associação familial importante, mais de 50% dos pacientes relatam história de desordem na família.[82,87]

Fisiopatologia

A DAVD é caracterizada pela progressiva substituição do músculo cardíaco por tecido fibrogorduroso; a localização mais comum dessa transformação ocorre no infundíbulo anterior, no ápice e na porção inferior do VD, assim chamado "triângulo da displasia".[82,87,88] A displasia nessa região cursa com dilatação ou aneurisma, tendo movimento paradoxal sistólico (expansão com a sístole ao invés de contração). Em nível celular, há uma perda transmural do miocárdio na parede livre do VD. O VE e o septo são, em geral, poupados dessa transformação fibrogordurosa, embora possam estar envolvidos em alguns casos. O sistema de condução cardíaca é poupado. A presença de arritmias é um achado freqüente e pode ser explicada pela dispersão de ondas elétricas nos miócitos, que podem desencadear taquicardia.[85]

Aspecto histológico e anatômico

A biópsia endomiocárdica por cateter deve ser guiada para a topografia da alteração.[89,90] A biópsia carece em sensibilidade, devido às alterações patológicas típicas estarem presentes na parede livre do VD e não no SIV, sítio habitual da biópsia endomiocárdica. Outro aspecto importante é a evidência de placas fibrosas da ordem de 1 a 2 cm de largura, sem relação com as zonas displásicas. Assim, muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico histológico da DAVD pela biópsia endomiocárdica por cateter, mas este não deixa de ser factível.[91] O aspecto que mais chama atenção é a "miogordura" existente no tecido gorduroso subepicárdico e médio-mural. Os cardiomiócitos são anormais ou entrecortados por finos feixes de fibrose hialina distribuídos em intensidade decrescente da região subendocárdica para subepicárdica. A presença de traves fibróticas é forte indicador diagnóstico de DAVD e explica por que, originalmente, considera-se que o mecanismo da displasia é resultado de um tipo específico de degeneração, quando comparado a um processo de transformação em tecido adiposo.[92] A degeneração gordurosa dos leiomiócitos pode levar à obstrução vascular coronária de grau variável. Em número significativo de casos, demonstra-se a presença de grumos de infiltrado linfocitário dentro do tecido fibroso.[83,84,92] Este aspecto é, então, diferente de uma sobrecarga de tecido adiposo, compondo a região do epicárdio de VD normal, no qual o aspecto de fibrose não se mostra presente.[92] Basso et al. propuseram, de acordo com o substrato histopatológico, a subdivisão da DAVD em dois tipos: forma fibrogordurosa e forma gordurosa. De acordo com esses autores, a variedade fibrogordurosa mostrou uma diferença significativa em termos de espessura da parede do VD (2,9±1,0 *versus* 4,3±1,2 mm, P<0,0001), ocorrência de aneurisma do VD (78% *vs* 8%, P<0,001) e miocardite focal (100% *versus* 17%, P<0,001).[93] O envolvimento do VE e SIV foi exclusivo da variedade fibrogordurosa. Essa descrição também não está de acordo com os achados histológicos atribuídos à anomalia de Uhl, na qual se evidencia um desaparecimento total de cardiomiócitos na parede livre do VD, levando ao acoplamento do epicárdio ao endocárdio, de forma localizada ou difusa.[93,94] O VD se mostra, então, extremamente dilatado, sendo descrito como de aspecto "papiráceo", que se opõe a um VE normal. A diferenciação entre estas duas doenças traz importantes implicações clinicocirúrgicas.[94] Essa perda progressiva miocárdica, com substituição peculiar por fibrogordura ou gordura, entremeada por ilhas de miofibrilas parcialmente degeneradas pode formar, em determinadas regiões, uma estrutura de conformação complexa, podendo, assim, justificar a característica de anisotropismo anormal e condução lenta.[93]

Aspectos genéticos

Em geral, a doença é herdada como um traço dominante autossômico com penetrância incompleta e expressão variável. O primeiro *locus* cromossomal (14q23-q24) foi publicado em 1994, após a avaliação clínica e genética de uma grande família italiana.[75,95,96] Há evidência para a heterogenecidade genética com a descoberta seqüencial de diversos *locus* de DAVD nos cromossomos 1, 2, 3, 6, 10, 12 e 14. Uma variante recessiva autossômica da DAVD, chamada doença de Naxos, na qual há alterações cardíacas da DAVD mas com modificações na pele (queratose palmoplantar) e cabelo (cabelo felpudo), foi encontrada no cromossomo 17 (loci 17q21). O primeiro gene causador da doença, o gene JUP, foi identifi-

cado por McKoy et al. nos pacientes com doença de Naxos. Sua descoberta sugeriu que a DAVD é uma doença de junção célula-célula, estimulando a pesquisa em outros genes relacionados. O gene da desmoplaquina (DSP) foi o primeiro gene da proteína desmossomal a ser associado por Rampazzo et al. com a forma mais comum autossômica dominante da DAVD.[92] Esse tipo consistente de alteração da proteína sustenta o conceito de via comum final, determinando geneticamente cardiomiopatias, DAVD, cardiomiopatias hipertróficas e cardiomiopatias dilatadas, com algumas exceções.[75] A descoberta da mutação do gene envolvido na patogênese da DAVD levantou a possibilidade da genética molecular diagnosticar a doença sem critério clínico. A mutação PKP2 tem associação freqüente com a doença. Gerull et al. foram os primeiros a relatarem prevalência de 27% da mutação PKP2 entre os pacientes com DAVD.[83,84,92] Além disso, o estudo holandês mostrou que a DAVD familiar, na grande maioria (70%), é causada pela mutação PKP2.[83,84,92,96] De acordo com precedentes e novos resultados, o diagnóstico genético molecular de DAVC parece ser praticável em uma proporção significativa dos pacientes pela seleção dos mutantes do gene PKP2, e mais amplamente dentro dos genes da proteína desmossomal.[84,92]

Quadro clínico

A DAVD pode acometer pacientes de qualquer idade, sendo que a maioria dos casos é em jovens de meia-idade (33±14 anos), e a maioria são homens. Os principais sinais e sintomas são cansaço, palpitações e síncope. São também observadas dor abdominal, confusão mental, dor torácica e, em alguns casos, morte súbita, que pode ocorrer durante atividades esportivas ou mesmo em repouso, podendo apresentar-se como primeira manifestação da doença (Tabela I). O exame físico é normal em 50% dos pacientes com DAVD. A suspeita clínica deve ocorrer nos pacientes com queixa de taquicardia, palpitações, fadiga e que tenham história familiar de morte súbita precoce em parentes de primeiro e segundo graus. A suspeição clínica começa com uma boa anamnese do paciente e da família. História pessoal de palpitações em jovens com antecedentes de morte súbita na família deve chamar a atenção do clínico.

Tabela I. Sinais e sintomas da displasia arritmogênica do ventrículo direito

Sintomas	Sinais
Dor abdominal	Precordialgia
Intolerância ao exercício	Edema
Vertigem	Morte súbita
Dispnéia (principalmente aos esforços)	Taquicardia
Fadiga	
Confusão mental	
Palpitações	
Síncope	

Critérios diagnósticos

Com freqüência, o diagnóstico de DAVD é difícil por causa da natureza não específica, das características clínicas da doença e do seu largo espectro de manifestações fenotípicas. Baseia-se nos critérios maiores e menores estabelecidos em 1994 pela Força Tarefa[88,89,90,95,97] (Tabela II). Os critérios maiores incluem a demonstração de anormalidades severas do movimento da parede, a substituição de tecido fibrogorduroso no endocárdio visto pela biópsia, ondas épsilon (Figura 4) e história familiar da doença confirmada histologicamente.[76,98] Os critérios menores incluem alterações leves da função ventricular, onda T invertida nas derivações precordiais direitas, potencial tardio no eletrocardiograma de alta resolução, taquicardia ventricular com morfologia de bloqueio do ramo direito ou complexos ventriculares prematuros freqüentes (> 1.000 em 24 horas) e história familial de DAVD.[99] O diagnóstico é confirmado quando são encontrados dois critérios maiores ou um maior e dois menores, ou quatro critérios menores.[76,96,98,99] Outra forma de confirmação diagnóstica baseia-se em estudos não-invasivos, como ecocardiograma e RM, que identificam as áreas de tecido fibrogorduroso, ou estudos invasivos, como biópsia miocárdica e angiografia ventricular.[90,94] É importante ressaltar que o teste genético molecular pode somente dar suporte diagnóstico ou suspeita diagnósti-

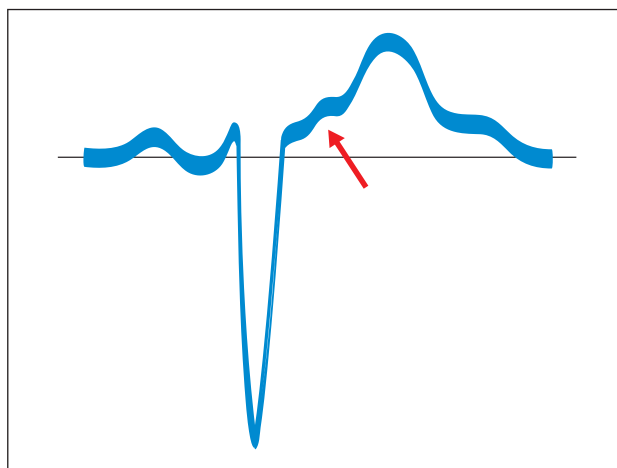


Figura 4. Onda épsilon: deflexões de baixa amplitude e curta duração observadas na porção final do complexo QRS pós-excitação ventricular.

Tabela II. Critérios para diagnóstico de displasia arritmogênica do ventrículo direito

Critérios	Critérios
Ventrículo direito	**Anormalidades na despolarização e condução no ECG**
Disfunção global e/ou regional e alterações estruturais*	■ Maior
■ Maiores	Ondas épsilon ou prolongamentos do QRS (> 110 ms) em derivações precordiais direitas (V1-V3)
Dilatação severa e redução da FE do VD com discreto ou nenhum comprometimento do VE	■ Menor
Aneurismas localizados no VD	Potencial tardio no ECGAR
Dilatação segmentar severa do VD	**Arritmias**
■ Menores	■ Menores
Dilatação global discreta ou redução da FE do VD com VE normal	TV com morfologia de BRE sustentada ou não sustentada documentada no ECG, Holter, Teste de esforço
Características do tecido da parede	Extra-sístoles ventriculares freqüentes (> 1.000 por 24 horas no Holter)
■ Maior	**História familiar**
Substituição fibrogordurosa do tecido miocárdico na biópsia endomiocárdica	■ Maior
Anormalidades de repolarização no ECG	Doença familiar confirmada por necrópsia ou cirurgia
■ Menor	■ Menores
Inversão de onda T nas derivações precordiais direitas (V2 e V3, pacientes > 12 anos de idade e na ausência de BRD)	História familiar de morte súbita em jovens (< 35 anos) causada por suspeita de DAVD/C
	História familiar (diagnóstico clínico baseado no presente critério)

ECG: eletrocardiograma; ECGAR: eletrocardiograma de alta resolução; TV: taquicardia ventricular; DAVD/C: displasia arritmogênica de VD/cardiomiopatia; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo.
* O diagnóstico de DAVD/C é feito na presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores ou quatro menores.
Adaptada de McKenna et al.

ca, mas não fazer um diagnóstico clínico da DAVD por si só.[83,86,100,101] Os portadores de mutação podem não ter nenhum fenótipo da doença (penetrância incompleta) ou, quando presentes, ter vários graus de manifestações clínicas, variando de famílias assintomáticas a membros com anormalidades estruturais do VD ocultas e sem arritmias. Herdar uma mutação não significa que o indivíduo apresentará clínica de DAVD.[83,84,92]

Exames complementares

Radiografia de tórax: este exame pode demonstrar cardiomegalia leve, geralmente atribuída às recidivas dos distúrbios do ritmo. O índice cardiotorácico é < 0,6. Em geral, não existe padrão de infiltração ou redistribuição da vasculatura pulmonar. O tamanho da silhueta cardíaca varia diretamente com o grau de dilatação das câmaras direitas, podendo ser normal.[14]

Eletrocardiograma (ECG): os principais achados eletrocardiográficos incluem a inversão de onda T em derivações precordiais direita, QRS alargado (> 110 ms) nas precordiais direitas (podendo ser vista em indivíduos sem alterações cardíacas), ondas épsilon, que são deflexões de baixa amplitude e curta duração observadas na porção final do complexo QRS pós-excitação ventricular (Figura 4), taquicardia ventricular, bloqueio do ramo direito/distúrbio de condução do ramo direito, complexos de baixa voltagem e sobrecarga de VD.[94,103,104] O ECG durante a taquicardia mostra um aspecto de bloqueio do ramo esquerdo, sugerindo ser o sítio de origem da arritmia localizado no VD. O eixo do QRS é normal ou desviado para a direita, quando a taquicardia ventricular se origina da via de saída do VD, ou pode apresentar desvio esquerdo, quando originária de ápice ou parede diafragmática do VD. Em revisão publicada em 2003 sobre ECG em 265 pacientes com DAVD, foi descrito um sinal típico, no qual a duração do QRS nas derivações precordiais direita em (V1+V2+V3)/(V4+V5+V6) é maior ou igual a 1.2, tendo sensibilidade de 98%, incluindo os pacientes altamente sintomáticos e os assintomáticos sem a necessidade de excluir ECGs com bloqueio de ramo direito incompleto ou completo.[103]

Eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR): pode demonstrar graus diferentes de atraso de condução no VD, especialmente sem bloqueio de ramo direito. Os potenciais tardios revelam zonas eletricamente lentas, demonstrando potencial arritmogênico.[91,104] Alguns grupos consideram o ECGAR o método mais sensível para o diagnóstico da DAVD (85%),[103] embora o ECGAR possa ser normal mesmo em pacientes com

DAVD e arritmia ventricular.[102,103] Estudo utilizando o ECGAR seriado não foi capaz de predizer a suscetibilidade para taquicardia ventricular em portadores de DAVD.[105]

Teste de esforço: É utilizado para avaliar a possibilidade do surgimento de arritmia ventricular durante o esforço ou na fase de recuperação.

Eletrocardiograma contínuo de 24 horas (Holter): pode ser útil para demonstrar arritmias ventriculares, taquicardia ventricular sustentada e não sustentada com intensificação durante esforço ou estresse e extrassístoles ventriculares.[105,106]

Ecocardiograma: o ecocardiograma transtorácico pode ser usado para avaliar as anormalidades estruturais do VD identificando precocemente a DAVD em quase todos os casos, embora seja um exame dependente do examinador. Tem como vantagens a identificação da dilatação das câmaras cardíacas, localização do "triângulo da displasia", visualização de áreas hipocinéticas e acinéticas, discinesia apical, formação de aneurisma, modificações trabeculares, espessamento de parede e medidas dos diâmetros de VD[85,106] (Figura 5 e Vídeo 3 A e B).

Ressonância magnética cardíaca: um dos avanços mais importantes no diagnóstico de DAVD/C foi a introdução da RM. É sugerida como padrão de referência por muitos autores no diagnóstico da DAVD, sendo utilizada em substituição à angiografia e, possivelmente, à biópsia.[107] As vantagens são: por ser não-invasivo e sem interferência do examinador, permite realizar análise morfológica dos dois ventrículos, bem como de suas funções, detectar infiltração fibrogordurosa na parede do VD, desordem trabecular, hipertrofia de parede e aneurismas[107] (Figura 6 e Vídeo 4 A e B). Midiri et al. propuseram o diagnóstico de DAVD pela RM com os achados de substituição fibrogordurosa na parede miocárdica, ectasia da via de saída do VD, imagens discinéticas, dilatação ventricular direita e crescimento atrial direito. Tais achados foram classificados como de alta probabilidade os que apresentassem pelo menos três critérios, moderada com dois critérios e duvidoso com um ou nenhum critério. Os autores consideraram que esta forma de classificação poderia ser útil no diagnóstico da DAVD.[106]

Angiografia ventricular: por muito tempo foi considerada o método padrão de referência no diagnóstico de DAVD. Os principais achados são dilatação de VD, alterações de motilidade global e segmentar, presença de saculações e aneurismas do VD.[85,106]

Estudo eletrofisiológico: usado para detectar os potenciais tardios que podem conduzir aos eventos arrítmicos (alta freqüência e baixa amplitude < 1 mv). Possibilita a indução de taquicardia ventricular e a localização do sítio ablativo. Pode determinar o número de morfologias arrítmicas, a facilidade da indução da taquicardia, a tolerância aos eventos taquicárdicos e a susceptibilidade de a taquicardia tornar-se arritmia letal. Nos casos de difícil indução da TV, pode-se utilizar o isoproterenol.[74,98]

Biópsia endomiocárdica: considerado o método preferido para o diagnóstico de DAVD. Tem especificidade de 92%. Entretanto, sua sensibilidade é baixa, menor que 20%; isto porque a amostragem do tecido é feita no exame do septo, em que o risco da perfuração é baixo e a probabilidade da doença ativa é pequena.[85,91,104]

Diagnóstico diferencial

Quando as arritmias são originadas em câmaras direitas, podem levar a um falso diagnóstico de DAVD. Há muitas arritmias que simulam ou confundem o clínico quanto ao seu diagnóstico, tais como taquicardia ventricular idiopática com origem em via de saída do

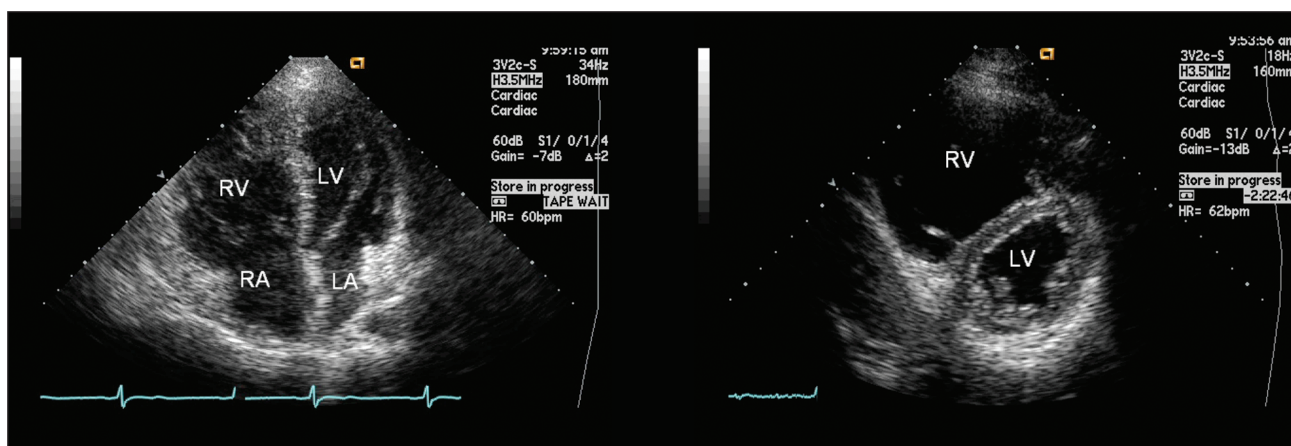


Figura 5. Ecocardiograma em corte apical quatro câmaras e paraesternal eixo curto, mostrando dilatação e hipocinesia do ventrículo direito em paciente com displasia arritmogênica do ventrículo direito recuperado de morte súbita.

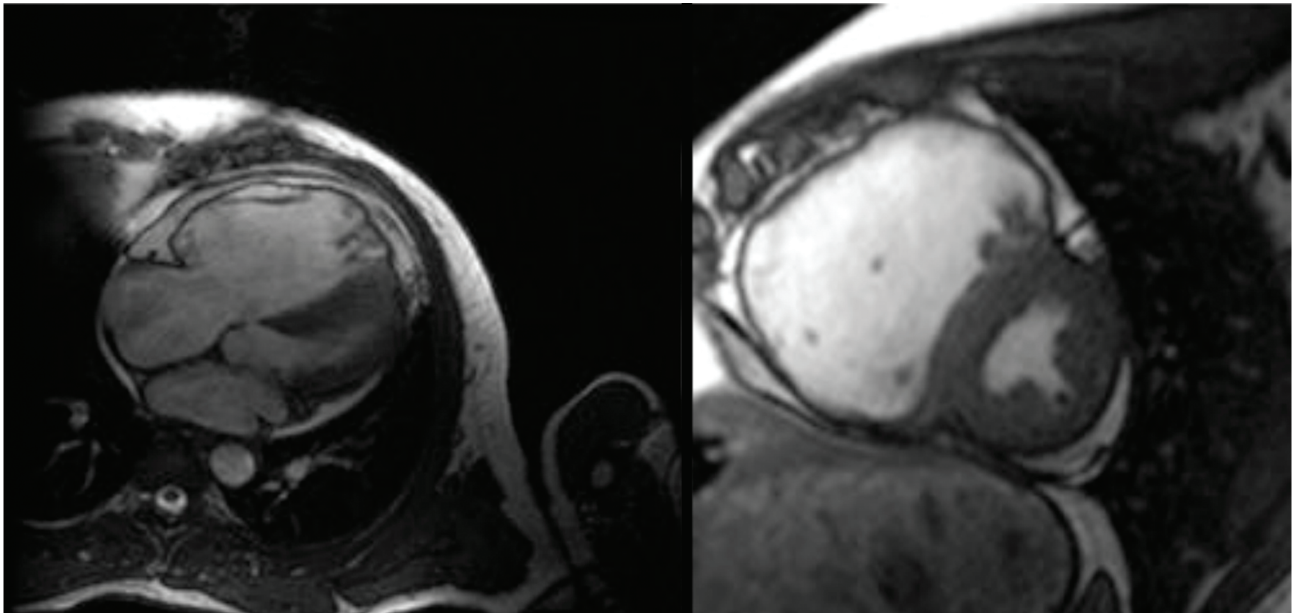


Figura 6. Ressonância magnética em corte apical quatro câmaras e paraesternal eixo curto mostrando dilatação, hipocinesia e afilamento da parede do ventrículo direito em paciente com displasia arritmogênica do ventrículo direito (mesmo paciente da Figura 5).

VD, taquicardias supraventriculares induzidas por isquemia miocárdica, arritmia ventricular direita idiopática, anomalia de Uhl, insuficiência valvar e doença de Naxos[87,89] (Tabela III).

Tabela III. Diagnóstico diferencial de displasia arritmogênica de ventrículo direito
Anatômico
Defeito septal atrial
Displasia biventricular
Miocardites isoladas
Doença de Naxos (displasia arritmogênica de ventrículo direito associada com queratose palmoplantar)
Infarto ventricular direito
Insuficiência valvar
Anomalia de Uhl (ausência congênita de miocárdio ventricular direito)
Arritmias
Extra-sístoles benignas
Cardiomiopatia dilatada
Arritmia ventricular direita idiopática
Doença isquêmica do coração
Taquicardia supraventricular
Taquicardia ventricular idiopática de origem de via de saída do ventrículo direito

Tratamento

Os medicamentos antiarrítmicos são a terapêutica inicial e a mais usada na DAVD.[86] Entretanto, nenhuma droga demonstrou ser completamente eficaz em controlar ou abolir as arritmias.[97] Sotalol e amiodarona (classe III) são o tratamento de escolha, mas não há estudos demonstrando benefícios sobre a mortalidade com o uso dessas drogas. Outras drogas incluem os β–bloqueadores, tais como o propranolol da (classe II), sozinho ou associado a outras drogas da classe IA (procainamida) ou da classe IC (flecainide, propafenona), usados para a manutenção das formas crônicas da DAVD. Essas drogas têm mostrado eficácia variável em cada paciente.[104, 108] Outra técnica empregada é o método ablativo, por fulguração e, mais recentemente, a radiofreqüência, que são opções terapêuticas aceitas; embora seu sucesso seja discutível, fazem parte do arsenal terapêutico. A ablação por radiofreqüência pode também ser utilizada como terapêutica coadjuvante nos pacientes que necessitam de implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e têm na taquicardia ventricular incessante uma contra-indicação para o implante do CDI[101,109,110] (Tabela IV). Enfim, em casos ressuscitados de morte súbita, com fibrilação ventricular documentada ou *flutter* ventricular, sem taquicardia ventricular indutível ou na taquicardia ventricular refratária, o CDI ou, menos comumente, o transplante cardíaco poderá ser utilizado.[101] Ressalta-se a importância de identificar parentes afetados entre as famílias

geneticamente envolvidas com DAVD, evitando assim manifestações clínicas desastrosas como taquicardia ou fibrilação ventricular.[79,96] Esforços devem ser feitos na avaliação do genótipo e controle dos membros mais novos da família com DAVD, pois há risco elevado de morte súbita; nestes casos, justifica-se o implante de CDI.[101,104] O diagnóstico precoce da DAVD por análise genética molecular para estabelecer uma estratégia baseada nas modificações de estilo de vida (limitação do competidor de esporte), observação clínica (identificação de sintomas alarmantes, anormalidades no ECG/ecocardiograma e arritmias ventriculares) e terapia profilática (β-bloqueadores, amiodarona, CDI) é o principal desafio do médico cardiologista na prevenção da morte súbita.[92,105]

Tabela IV. Indicações relativas e contra-indicações para CDI no tratamento da DAVD/C

Indicações
Morte súbita cardíaca ou parada cardíaca
TV refratária a droga
TV/FV com comprometimento hemodinâmico
Idade precoce dos sintomas (> 35 anos de idade)
Envolvimento de VE
Intolerância a drogas ou não-aderência
Contra-indicações
Taquiarritmias freqüentes (TV/FV sustentada) não responsiva ao marca-passo ou a drogas antiarrítmicas
VF/VT com disparador reversível
Doença terminal
Baixa expectativa de vida (< 6 meses)

CDI = cardioversor-defibrilador automático implantável; DAVD = displasia arritmogênica de ventrículo direito; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular

Resumo

A DAVD é uma cardiomiopatia que acomete o músculo cardíaco, principalmente o VD; sua incidência é muito variável na população geral e, muitas vezes, subestimada. Não há exame padrão de referência para diagnóstico de DAVD, sendo feito com dados de diferentes técnicas, como exame clínico, história familiar, ECG e exames de imagens. Os critérios estabelecidos em 1994 pela Força Tarefa carecem de novos complementos, sobretudo quanto à genética molecular. A angiografia e o ecocardiograma carecem de especificidade no diagnóstico de DAVD. A RMC permite melhor avaliação anatômica, funcional e morfológica, principalmente no VD, podendo sugerir o diagnóstico com mais precisão. A biópsia miocárdica é feita na minoria dos casos e possui baixa sensibilidade. A DAVD é responsável por muitos casos de morte súbita, principalmente em jovens e atletas. A análise genética é útil nas famílias com DAVD, pois torna possível estabelecer o diagnóstico da doença entre membros assintomáticos da família, promovendo aconselhamento genético, monitorizando o desenvolvimento da doença e avaliando riscos de transmissão da doença aos filhos. O tratamento inclui medicamentos antiarrítmicos, ablação por cateter, implante de CDI e cirurgia em casos selecionados.

Bibliografia

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113(14):1807-16.
2. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clin Proc 1997; 72(1):26-31.
3. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med 2003; 348(17):1639-46.
4. Duncan RF, Brown MA, Worthley SG. Increasing identification of isolated left ventricular non-compaction with cardiovascular magnetic resonance: A mini case series highlighting variable clinical presentation. Heart Lung Circ 2007 (no prelo).
5. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. Heart 2007; 93(1):11-5.
6. McCrohon JA, Richmond DR, Pennell DJ, et al. Isolated noncompaction of the myocardium: a rarity or a missed diagnosis? Circulation 2002; 106: e22-e23.
7. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. Circulation 1990; 82:507-13.
8. Okutlu S, Ayabakan C, Celiker A, Elshershari H. Noncompaction of ventricular myocardium: a study of twelve patients. J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15(12):1523-8.
9. Kurosaki K, Ikeda U, Hojo Y, Fujikawa H, Katsuki T, Shimada K. Familial isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. Cardiology 1999; 91(1):69-72.
10. Elias J, Valadao W, Kuniyoshi R, Queiroz A, Peixoto CA. Isolated noncompaction of the myocardium. Arq Bras Cardiol 2000; 74(3):253-61.
11. Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, Diegoli M, Pasotti M, Malattia C, et al. Barth syndrome associated with compound hemizygosity and heterozygosity of the TAZ and LDB3 genes. Am J Med Genet A 2007; 143(9):907-15.

12. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Castellanos LM, Jativa-Chavez S, Keirns C. Non-compacted cardiomyopathy: clinical-echocardiographic study. Cardiovasc Ultrasound 2006;4:35.
13. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, RodrÃguez I, Dumont C, Cazan L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. Eur Heart J 2007;28(16):1953-61.
14. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. Circulation 2001;103(9):1256-63.
15. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. Am J Cardiol 2004;94(1):50-4.
16. Pugliatti P, Di Bella G, Recupero A, Patana S, Coglitore S. Non compaction cardiomyopathy and Antiphospholipid syndrome: A catastrophic thromboembolic association. Int J Cardiol 2007 (no prelo).
17. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol 2002;90(8):899-902.
18. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. J Card Fail 2006;12(9):726-33.
19. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. Circulation 2003;108(21):2672-8.
20. Oechlin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J Am Coll Cardiol 2000;36:493-500.
21. Boyd MT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1987;9:323-6.
22. Salemi VMC, Regazini M, Mady C. Assessment of diastolic function in isolated noncompaction of ventricular myocardium. Eur J Echocardiography 2003; S30.
23. Tufekcioglu O, Aras D, Yildiz A, Topaloglu S, Maden O. Myocardial contraction properties along the long and short axes of the left ventricle in isolated left ventricular non-compaction: Pulsed tissue Doppler echocardiography. Eur J Echocardiogr 2007 (no prelo).
24. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 2001;86(6):666-71.
25. Olszewski R, Timperley J, Cezary S, Monaghan M, Nihoyannopoulis P, Senior R, et al. The clinical applications of contrast echocardiography. Eur J Echocardiogr 2007 (no prelo).
26. Ozkutlu S, Bostan O, KaragÃz T, Deren O, Tekinalp G. Prenatal diagnosis of isolated non-compaction of the ventricular myocardium: study of six cases. Pediatr Int 2007;49(2):172-6.
27. Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, Isobe T, Ikemoto Y, Higaki T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. Mol Genet Metab 2006;88(1):71-7.
28. Wong JA, Bofinger MK. Noncompaction of the ventricular myocardium in Melnick- eedles. Am J Med Genet 1997; 71: 72-5.
29. Bley SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq 28-linked ncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. Am J Med Genet 1997; 72: 257-65.
30. Bax JJ, Atsma DE, Lamb HJ, Rebergen SA, Bootsma M, Voogd PJ, et al. Noninvasive and invasive evaluation of noncompaction cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson 2002;4(3):353-7.
31. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46(1):101-5.
32. Dewey J, Conces Jr DJ, Ryan T, Tarver RD. Noncompaction of ventricular myocardium: CT appereance. Am J Roent 1991; 156: 717-8.
33. Ichida F, Hamamichi Y, Toshio M, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium. J Am Coll Cardiol 1999;34:233-40.
34. Fazio G, Corrado G, Zachara E, Rapezzi C, Sulafa AK, Sutera L, et al. Ventricular tachycardia in non-compaction of left ventricle: is this a frequent complication? Pacing Clin Electrophysiol 2007;30(4):544-6.
35. Salemi VM, Araujo AQ, Arteaga E, Mady C. Pitfalls in the echocardiographic diagnosis of isolated non-compaction of the ventricular myocardium. Heart 2005;91(11):1382.
36. Kiernan TJ, Fahy G. Multiple accessory pathways, dual AV nodal physiology, non-compacted myocardium and patent foramen ovale in a patient with Ebstein's anomaly: report of a case. Int J Cardiol 2007;114(3):412-3.
37. Markiewicz-Loskot G, Moric-Janiszewska E, Loskot M, Szydlowski L, Weglarz L, Hollek A. Isolated ventricular non-compaction: clinical study and genetic review. Europace 2006;8(12):1064-7.
38. Lorsheyd A, Cramer MJ, Velthuis BK, Vonken EJ, van der Smagt J, van Tintelen P, et al. Familial occurrence of isolated non-compaction cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2006;8(8):826-31.
39. Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, et al. Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. Heart 2007;93(1):65-71.
40. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. Eur Heart J 2005;26(2):187-92.
41. Ni J, Bowles NE, Kim YH, et al. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. Circulation 1997;95(1):133-9.
42. Al-Ruwaishid A, Vajsar J, Tein I, et al. Centronuclear myopathy and cardiomyopathy requiring heart transplant. Brain Dev 2003;25(1):62-6.
43. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. Am J Med Genet A 2004;126:349–54.
44. Carceller AM, Maroto E, Fouron JC. Dilated and contracted forms of primary endocardial fibroelastosis: a single fetal disease with two stages of development. Br Heart J 1990;63(5):311-3.
45. Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal K. Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. Int J Cardiol 2006;112(2):153-8.
46. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, et al. Maternal Anti-Ro and Anti-La Antibody–Associated Endocardial Fibroelastosis. Circulation 2002;105:843.
47. Carvalho JS, Markiewicz M. Dilated endocardial fibroelastosis:unusual late findings with congenital hydrops. Pediatr Cardiol 1997;389-91.
48. Ito T, Sasaki T, Ono I. Secondary endocardial fibroelastosis associated with Pompe disease and multicystic dysplastic kidney. Heart Vessels 2000;15(5):240-2.
49. Calabrese F, Rigo E, Milanesi O, et al. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathologic features and prognostic implications. Diagn Mol Pathol 2002;11(4):212-21.
50. Akiba T, Nakasato M, Suzuki H, Sato S, Sato T. Contracted form of endocardial fibroelastosis in two siblings. Pediatr Int 1999;41:379-81.

51. Achiron R, Malinger G, Zaidel L, Zakut H. Prenatal sonographic diagnosis of endocardial fibroelastosis secondary to aortic stenosis. Prenat Diagn1988;8(1):73-7.
52. Mielke G, et al. Sequential development of fetal aortic valvestenosis and endocardial fibroelastosis during the second trimester of pregnancy. Am Heart J 1997;133:607-10.
53. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, MarshallAC, Marx GR, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. Circulation 2004;110:2125-31.
54. Ino T, Benson LN, Freedom RM, Rowe RD. Natural history and prognostic risk factors in endocardial fibroelastosis. Am J Cardiol 1988;62(7):431-4.
55. Valdes-Dapena M, Gilbert-Barness E. Cardiovascular causes for sudden infant death. Pediatr Pathol Mol Med 2002;21(2):195-211.
56. Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, et al. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102(6):841-8.
57. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, et al. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. J Am Soc Echocardiogr 2005;18(4):375-80.
58. Burke A, Mont E, Kutys R, Virmani R. Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. Hum Pathol 2005;36(4):403-11.
59. Pyeritz RE. Genetics and cardiovascular disease. In: Braunwald E (ed.). Heart disease. Philadelphia: W.B Saunders, 2002. p.1997.
60. Rodriguez MM, Bruce JH, Jimenez XF, et al. Nonimmune hydrops fetalis in the liveborn: series of 32 autopsies. Pediatr Dev Pathol 2005;8(3):369-78.
61. Ward CJ, et al. Angiographic demonstration of endocardial fibroelastosis in an infant with critical aortic stenosis. Am Heart J 1994;127:1430-1.
62. Tingelstad JB, Shiel FO, McCue CM. The electrocardiogram in the contracted type of primary endocardial fibroelastosis. Am J Cardiol 1971;27(3):304-8.
63. Sparrow P, Kurian J, Jones T, Sivananthan M. MR Imaging of Cardiac Tumors. Radiographics 2005; 25:1255-76.
64. Tworetzky W, del Nido PJ, Powell AJ, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of left ventricular endocardial fibroelastosis in infants after fetal intervention for aortic valve stenosis. Am J Cardiol 2005;96(11):1568-70.
65. Mahle WT, Weinbweg PM, Rychik J. Can echocardiography predict the presence or absence of endocardial fibroelastosis in infants <1 year of age with left ventricular outflow obstruction? Am J Cardiol 1998;82:122-4.
66. Iida M, Inamura N, Takeuchi M. Newborn infant with maternal anti-SSA antibody-induced complete heart block accompanying cardiomyopathy. Circ J. 2006;70(1):147-9.
67. Wang IJ, Chen SJ, Wang JK, et al. Electron beam computed tomography appearance of endocardial fibroelastosis EBCT appearance of endocardial fibroelastosis. Int J Cardiovasc Imaging 2003;19(1):85-90.
68. Prakash A, Powell AJ, Krishnamurthy R, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion and viability in congenital and acquired pediatric heart disease. Am J Cardiol 2004;93:657-661.
69. Tsai-Goodman B, Geva T, Odegard KC, Sena LM, Powell AJ. Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants. Am J Cardiol 2004;94:69-74.
70. Cabanero J, et al. Heart transplant in Ebstein's anomaly withendocardial fibroelastosis. Am Heart J 1992;124:532-4.
71. Fuchs U, Zittermann A, Schulz U, et al. Unusual case of an 18-year-old heart transplant recipient with endocardial fibroelastosis. Transplant Proc 2006;38(5):1511-3.
72. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2002;40(4):796-802.
73. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. Circulation 2002;105(7):843-8.
74. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. Pacing Clin Electrophysiol 1995;18:1298-314.
75. Blomstrom-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Br Heart J 1987;58:477-88.
76. Fontaine G, Chemla D, Fornes P. Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;86:483-4.
77. Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Clin Invest Med 2003;26:167-78.
78. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study design and protocol. Circulation 2003;107:2975-8.
79. Wlodarska EK, Konka M, Kepski R, Zaleska T, Ploski R, Ruzyllo W, et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Kardiol Pol 2004;60:1-14.
80. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. N Engl J Med 1998;339:364-9.
81. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. Am J Med 1990;89:588-96.
82. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. Circulation 2003;108:3000-5.
83. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 2006;113:1171-9.
84. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. Circulation 2006;113:1641-9.
85. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. Circulation 2003;107:2975-8.
86. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sen-Chowdhry S, Ebrahim HY, Evans A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 2006;113:356-64.
87. Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzoli G, Angelini A, Buja G, Scognamiglio R, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. J Am Coll Cardiol 1995;25:655-64.
88. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 1997;30:1512-20.
89. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. Circulation 2004;110:1527-34.
90. Breithardt G, Cain ME, el Sherif N, Flowers N, Hombach V, Janse M, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a Task Force Committee between the Euro-

pean Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. Eur Heart J 1991;12:473-80.
91. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 1994;71:215-8.
92. van Tintelen JP, Entius MM, Bhruiyan ZA, Jongbloed R, Wiesfeld ACP, Wilde AAM, et al. Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation 2006;113:1650-8.
93. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? Cardiovasc Pathol 2005;14:37-41.
94. Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity. A need to broaden diagnostic criteria. Circulation 2004;110:1527-34.
95. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussani R, Camerini F. Long-term evolution of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Am Heart J 1995;129:412-5.
96. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000;36:2226-33.
97. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. J Am Coll Cardiol 2002;40:1445-50.
98. Marcus FI. Update of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Card Electrophysiol Rev 2002;6:54-6.
99. Corrado D, Basso C, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: current diagnostic and management strategies. Cardiol Rev 2001;9:259-65.
100. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? Eur Heart J 2004;25:1772-5.
101. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 2003;108:3084-91.
102. Nasir K, Rutberg MP, Tandri H, Berger R, Tomaselli G, Calkins H. Utility of SAECG in arrhythmogenic right ventricle dysplasia. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003;8:112-20.
103. Peters S, Trummel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia– cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003;8:238-45.
104. Fontaine G, Chemla D, Fornes P. Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;86:483-4.
105. Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Am J Cardiol 2005;95:1070-1.
106. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry: European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:827-32.
107. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, Gear K, Unger E, Axel L, et al. MR imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. Cardiology 2003;99:153-62.
108. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. Heart 2000;83:588-95.
109. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;43:1843-52.
110. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. Circulation 2004;109:1503-8.

Cristo representado curando um leproso no *Echternach Gospels Lectionary* (meados do séc. XI). Um dos muitos tratamentos da Missão Curadora de Cristo. Ms. 9428, fol. 23, Bibliothèque Royale Albert I, Bruxelas. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 11

DOENÇA REUMÁTICA

Editores Setoriais

JOSÉ FRANCISCO KERR SARAIVA

FLÁVIO TARASOUTCHI

Introdução

Nesta seção, destacamos a causa mais comum de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens em todo o mundo. No Brasil, a doença reumática é uma das doenças que acarretam maiores custos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e para a comunidade em geral, pois acomete indivíduos muito jovens e freqüentemente determina múltiplas internações hospitalares e cirurgias. Estima-se que 30% das cirurgias cardíacas no Brasil se devam a seqüelas de febre reumática, porcentual que se eleva a 90% quando consideramos apenas as cirurgias cardíacas infantis. Segundo dados do DATASUS, nos últimos dez anos temos tido uma média de dez mil casos de febre reumática aguda por ano que necessitam de internação hospitalar.

Embora a incidência de doença reumática tenha declinado rapidamente em muitos países desenvolvidos, ela ainda representa um grande problema em muitos países em desenvolvimento. O declínio deve-se, especialmente, à melhora das condições de vida influenciando o microambiente doméstico, como melhora dos níveis econômicos, das condições de moradia, diminuição do número de pessoas nas casas e escolas e acesso a cuidados médicos antes mesmo da introdução de agentes antimicrobianos para o tratamento de faringites estreptocócicas.

Destacamos que a fase aguda da doença reumática é caracterizada por reações inflamatórias proliferativas e exsudativas, envolvendo tecido conjuntivo ou colágeno; entretanto, enfatizamos que o diagnóstico da doença reumática é essencialmente clínico.

Em 1944, T. Duckett Jones formulou seus critérios clínicos para o diagnóstico da doença reumática, que foram modificados, revisados, editados e atualizados pelo Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki do Conselho sobre Doenças Cardiovasculares em Jovens (American Heart Association), sendo utilizados universalmente até nos dias de hoje. Decidiu-se manter o senso clínico do Dr. Jones, dividindo-o em critérios maiores – clínicos – e menores – clínicos e laboratoriais. Ressaltamos que não há terapia específica para o tratamento das reações inflamatórias desencadeadas pela doença reumática. A terapia de suporte pode reduzir os sintomas constitucionais, controlar as manifestações agudas e melhorar a função cardíaca. Assim sendo, a prevenção de ataques primários de febre reumática depende do pronto reconhecimento e tratamento adequado das faringoamigdalites.

A erradicação dos estreptoccos da garganta é essencial. Desse modo, enfatizamos que a terapia precoce é recomendável, por reduzir a morbidade e o período de infectividade, pois há maior probabilidade de recorrência da estreptococcia em razão da possibilidade de se desenvolverem cepas mutantes. Isso faz elevar ainda mais a necessidade de estratégias de prevenção a longo prazo da estreptococcia, incluindo também vacinas em uma visão do futuro.

José Francisco Kerr Saraiva
Flávio Tarasoutchi
Editores Setoriais

Capítulo 1

Imunologia da Febre Reumática

Guilherme Sobreira Spina
Luiza Guilherme Guglielmi

Pontos-chave

- A febre reumática é seqüela de uma infecção da orofaringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield. Acomete entre 1% e 5% das crianças não-tratadas que, portanto, apresentam fatores genéticos que predispõem à suscetibilidade a febre reumática.
- A doença reumática cardíaca aparece no período de quatro a oito semanas.
- Hoje se sabe, por estudos populacionais, que há uma associação da doença com os antígenos de classe II e que cada população tem seu próprio marcador (HLA-DR) para a suscetibilidade a febre reumática.
- Os estudos de Rebecca Lancefield permitiram a classificação do estreptococo como grupo A, e a definição de sua composição celular.
- O estreptococo do grupo A, ou *Streptococcus pyogenes*, contém na camada mais externa as proteínas M, T e R e o ácido lipotecóico (LTA), que é responsável pela adesão da bactéria à fibronectina do epitélio da orofaringe. A proteína M, a proteína mais imunogênica do estreptococo, tem propriedades antifagocitárias.
- A proteína M é a principal responsável pelo desencadeamento de reações cruzadas com proteínas do tecido humano reconhecidas por anticorpos e linfócitos T, causando agressão celular a tecidos próprios. As exotoxinas pirogênicas do *S. pyogenes* (SPEs) possuem propriedades de superantígeno, podendo ativar linfócitos T de forma policlonal.
- A descompensação cardíaca é devida às conseqüências hemodinâmicas das seqüelas cardíacas, e não à atividade inflamatória. A apresentação pode ser bastante tardia, sendo freqüente observar pacientes com mais de sessenta anos que apresentam essa forma da doença com seqüelas reumáticas sem, no entanto, terem rece-

Introdução

A prevalência de febre reumática e da cardiopatia reumática crônica em uma determinada comunidade é reflexo do nível de cuidados preventivos primários.[1] Em muitos países desenvolvidos, essa doença tornou-se rara, enquanto em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, a cardiopatia reumática crônica permanece como maior causa de doença cardíaca entre crianças e adultos jovens.

A febre reumática é seqüela de uma infecção da orofaringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield. Acomete entre 1% e 5% das crianças não-tratadas que, portanto, apresentam fatores genéticos que predispõem à suscetibilidade a febre reumática.

A doença reumática cardíaca aparece no período de quatro a oito semanas, ou mais tardiamente, em aproximadamente 30% das crianças acometidas pela febre reumática. A doença reumática é uma das entidades que acarretam maiores custos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e para a comunidade em geral, pois acomete indivíduos muito jovens e freqüentemente ocasiona múltiplas internações hospitalares e cirurgias.

Estima-se que 30% das cirurgias cardíacas no Brasil se devam a seqüelas de febre reumática, percentual que se eleva para 90% quando consideramos apenas as cirurgias cardíacas infantis. Segundo dados do DataSUS, nos últimos dez anos a média de casos de febre reumática aguda por ano que necessitaram de internação hospitalar chegou a dez mil. Esse número é extremamente elevado se considerarmos que, entre as doen-

ças cardiológicas, a febre reumática é a que apresenta, com certeza, maior facilidade de prevenção.[2]

Marcadores genéticos

Desde o início do século XX, os marcadores genéticos de suscetibilidade a febre reumática vêm sendo pesquisados.[1,2] Inicialmente, pesquisou-se a relação dos grupos sangüíneos e, mais tarde, o estado secretor e não-secretor. Ambas as pesquisas não mostraram correlação. Na década de 1970, com a descoberta do complexo de histocompatibilidade de classe I, pesquisou-se a associação desses marcadores com a FR, e observou-se também que esses marcadores não conseguiam identificar indivíduos mais predispostos a FR.

Mais tarde, Patarroyo, em 1979, identificou o antígeno 883, que estava presente em linfócitos B de 75% dos pacientes com FR na Colômbia e em 80% dos pacientes com FR nos Estados Unidos.[3] Esse foi o primeiro marcador de suscetibilidade descrito para a FR. A partir desses dados, Zabriskie et al.,[4] em 1985, produziram anticorpos monoclonais contra o antígeno de membrana dos linfócitos B identificado como antígeno 883 e, dentre os anticorpos monoclonais produzidos, o anticorpo monoclonal denominado D8/17 identificava quase 100% de pacientes com FR e 20% dos controles,[4] resultado que não foi reproduzível no Brasil.

Posteriormente à descoberta do antígeno 883, foram descritos os antígenos HLA de classe II, na década de 1980, e passou-se a pesquisar a associação desses antígenos com FR. Os antígenos HLA de classe II também estão presentes nos linfócitos B, como o antígeno 883. Esse fato levou alguns pesquisadores a questionarem se o antígeno 883 não seria, na realidade, uma molécula de classe II (HLA-DR) até então não identificada.[5] A questão permanece aberta.

Hoje se sabe, por estudos populacionais, que há uma associação da doença com os antígenos de classe II e que cada população tem seu próprio marcador (HLA-DR) para a suscetibilidade da febre reumática (Tabela I).[6-20] A ordem de grandeza dessa associação é calculada pelo risco relativo (RR) que indica a probabilidade de um indivíduo portador de determinado alelo HLA desenvolver determinada doença (indivíduo suscetível), em comparação com os indivíduos saudáveis. A associação dos alelos HLA de classe II a febre reumática/doença reumática cardíaca varia de 2,3 vezes a 13,6 (RR: 2,3-13,6) (Tabela I) e indica que esses alelos têm papel importante no desenvolvimento da doença. É possível que exista um gene que confere suscetibilidade a FR muito próximo ou dentro da região que codifica os alelos

Tabela I. HLA de class II e FR/DRC

País	População	HLA classe II	Quadro clínico	Risco relativo	Referência
África do Sul	Africanos	DR1, DR6	FR/DRC	5,2/2,6	6
Brasil	Mulatos	DR1	Coréia de Sydenham	–	7
EUA	Negros	DR2	FR/DRC	3,86	8
EUA	Caucasóides	DR4, DR9	FR/DRC	2,3	8 e 9
Arábia Saudita	Árabes	DR4	FR/DRC	13,6	10
Índia	Indianos	DR3, DQW2	FR/DRC	3,76	11
Turquia	Turcos	DR11	FR/DRC	–	12
Turquia	Turcos	DR3, DR7	DRC	–	13
Brasil	Mulatos	DR7, DR53	FR/DRC	3,8/4,2	14
Brasil	Mulatos	[a] Alogenotopo Taql DRbeta 13.81 kb	FR/DRC	–	15
Brasil	Caucasóides	DR7	FR/DRC	2,4	16
Egito	Egípcios	DRB1* 0701 DQ A1* 02 01	DRC – insuficiência mitral	3,0	17
		DRB1* 13 DQ A1* 0501, DQ A1* 0301	DRC	–	
Letônia	Letões	DRB1* 0701 DQB1* 03 02	FR/DRC - MLV	4,18/3,13	18
		DRB1* 0701 DQB1* 04 01	FR/insuficiência mitral e coréia Sydenham	4,18/4,33	
Japão	Japoneses	DQA1* 0104, DQB1* 0503	DRC – estenose mitral	2,8	19
México	Mestiços	DRB1*1602, DQA1* 0501, DQB1* 0301	DRC	5,3	20

[a]: determinação de alelo por DNA; FR: febre reumática; DRC: doença reumática cardíaca.

HLA-DR. Esse achado de diferentes marcadores para cada população é corroborado pela observação de que a incidência de FR após faringite estreptocócica é praticamente a mesma em todo o mundo (em torno de 1% a 5%), não variando entre populações diferentes. É possível que diferentes cepas de estreptococos estejam envolvidas e que as diversas moléculas HLA de classe II reconheçam peptídeos antigênicos diferentes. Há um aspecto familiar na doença; entretanto, os mecanismos de herança não seguem padrões clássicos.

Estreptococo

A correlação entre FR aguda e amigdalites estreptocócicas foi postulada no início do século XX, e mais tarde demonstrada em estudos epidemiológicos nas décadas de 1930 e 1940. Os estudos de Rebecca Lancefield permitiram a classificação do estreptococo como grupo A, e a definição de sua composição celular.

O estreptococo do grupo A, ou *Streptococcus pyogenes*, contém na camada mais externa as proteínas M, T e R e o ácido lipotecóico (LTA), que é responsável pela adesão da bactéria à fibronectina do epitélio da orofaringe, iniciando, assim, a colonização bacteriana. As camadas média e interna são formadas por açúcares e mantêm a rigidez e a forma da bactéria (Figura 1).

A proteína M, a proteína mais imunogênica do estreptococo, tem propriedades antifagocitárias. É uma proteína fibrilar, em α, de hélice dupla, e apresenta similaridade com proteínas do tecido humano, como miosina cardíaca, tropomiosina, ceratina, vimentina e laminina.[21,22] Recentemente, nosso grupo identificou um grande número de proteínas isoladas da valva mitral reconhecidas por anticorpos e por linfócitos T, mostrando que existe grande diversidade no reconhecimento e que, provavelmente, essas diferentes proteínas apresentam homologia de seqüência e/ou estrutura entre si e com a proteína M,[23] e, conseqüentemente, podem ser alvo de reação cruzada.

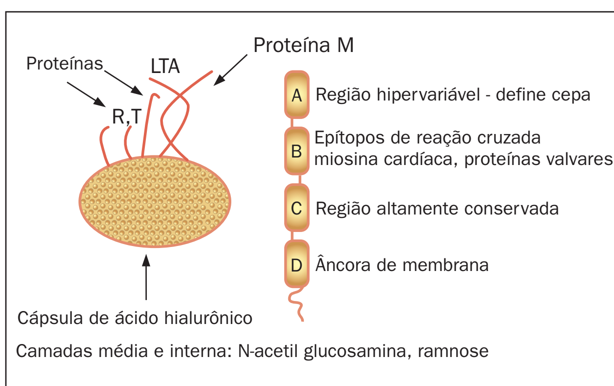


Figura 1. Representação esquemática de estreptococo. A parte externa da parede celular é composta de proteínas M, T e R e ácido lipoteicóico (LTA), um polímero composto de fosfoglicerol que faz a ligação da bactéria à fibronectina do epitélio oral. As camadas interna e média da parede celular contêm carboidratos (N-acetil glucosamina e ramnose) que dividem os estreptococos nos diferentes grupos de Lancefield.

O aspecto fibrilar da proteína M também é importante para a fisiopatologia da FR. Proteínas fibrilares só conseguem ter essa forma por causa de um arranjo específico de domínios hidrofóbicos e hidrofílicos, e, assim, admitem poucas variações em sua composição. Por esse motivo, essas proteínas têm seqüências bastante conservadas em vários organismos diferentes, o que pode explicar o grande número de homologias entre essa proteína e o tecido humano. Pode-se identificar seqüências e epítopos idênticos entre proteínas do microrganismo e do hospedeiro, como a seqüência Gln-Lys-Ser-Lys-Glu, que está presente na tropomiosina, na miosina e na proteína M.[21]

A proteína M contém 450 resíduos de aminoácidos, dispostos em quatro regiões (A, B, C e D), que apresentam repetições de alguns resíduos de aminoácidos. A porção N-terminal é a mais polimórfica e as diferenças nos onze primeiros aminoácidos permitem classificar as diferentes cepas de estreptococos ou subgrupos do grupo A. As regiões C e D são bastante conservadas e fazem parte da região C-terminal, que inclui a âncora de membrana[22] (Figura 1).

Na patogenia da FR, além da proteína M, estão envolvidos os antígenos liberados pelo estreptococo e a cápsula, formada por ácido hialurônico, que tem importante papel antifagocitário, e que não é imunogênica, pois está amplamente presente em tecidos animais. É interessante notar que cepas com maior quantidade de cápsula mucosa, denominadas cepas produtoras de muco ou mucinosas, são responsáveis por grandes epidemias de estreptococcias e induzem FR com mais freqüência. Cepas pobres em muco são menos virulentas e responsáveis por infecções endêmicas em uma dada comunidade.

Mais de cem cepas de estreptococos já foram identificadas, algumas envolvidas com episódios de FR e outras envolvidas na glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica (GNDA), sendo denominadas cepas reumatogênicas ou nefritogênicas, respectivamente. Há a possibilidade de uma cepa causar tanto a FR quanto a GNDA.[24] Cepas produtoras de piodermites não estão relacionadas com a FR. Trabalhos recentes de biologia molecular detectaram variações entre estreptococos do grupo M5, sugerindo a existência de um número ainda maior de cepas virulentas.[25]

Resposta imune

A FR é uma doença auto-imune pós-infecciosa, causada por uma resposta imune celular e humoral

exacerbada a antígenos do estreptococo do grupo A, predisposta por fatores genéticos, causando reação cruzada com tecidos humanos (Figura 2).

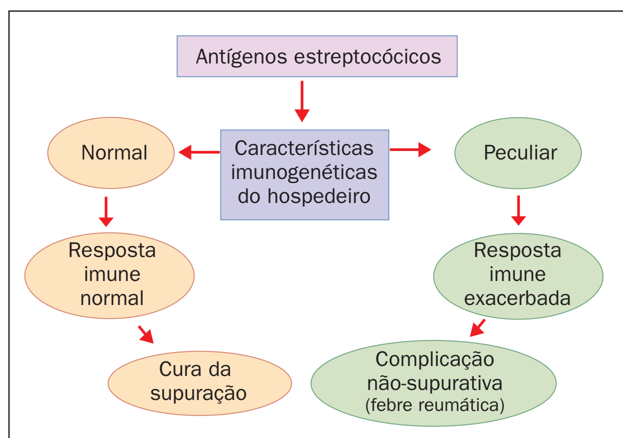


Figura 2. Eventos desencadeadores da FR. Após a exposição a cepas estreptocócicas, crianças portadoras de fatores genéticos de suscetibilidade e não-tratadas desencadeiam resposta imune exacerbada contra a bactéria e que, por mimetismo molecular mediado por anticorpos e por linfócitos T, reconhecem proteínas de tecidos humanos a reações auto-imunes. Nos indivíduos normais, a resposta imune gera a cura da supuração sem desenvolver doença.

A resposta imune a estreptococcia se inicia com os polimorfonucleares e monócitos, por meio da fagocitose. Essas células iniciam o processo inflamatório, por meio de citocinas, recrutando e ativando outras células como linfócitos e macrófagos para ampliar o processo de inflamação. Os macrófagos digerem as proteínas estranhas em fragmentos de sete a vinte aminoácidos, que depois são trazidos à superfície da célula combinados a moléculas HLA. Esse fenômeno é conhecido como apresentação de antígeno ao linfócito T, que irá reconhecer o complexo peptídeo antigênico (fragmentos do estreptococo) e a molécula HLA, e por isso os macrófagos/monócitos são conhecidos como células apresentadoras de antígenos.

Os antígenos HLA são glicoproteínas encontradas na superfície das células, que são codificadas por genes localizados no cromossomo humano 6. Podem ser organizadas em classe I (moléculas A, B e C), que são encontradas em todas as células nucleadas do organismo, ou classe II (moléculas DR e DQ), que são encontradas em apenas algumas células, principalmente as apresentadoras de antígeno, ou seja: macrófagos, monócitos, linfócitos B e células dendríticas. A função principal das moléculas HLA é propiciar o reconhecimento pelo linfócito T do peptídeo antigênico associado aos antígenos próprios e/ou exógenos apresentados pelas células apresentadoras de antígeno, que em razão do reconhecimento da molécula HLA irá desencadear a resposta imune. As moléculas HLA variam de indivíduo para indivíduo; no entanto, existem várias possibilidades de cada pessoa reconhecer uma determinada parte do peptídeo antigênico. Dessa forma, um indivíduo pode reconhecer ou não um determinado antígeno, dependendo da molécula HLA. Em determinadas doenças, principalmente doenças auto-imunes, determinados peptídeos antigênicos são preferencialmente reconhecidos por determinadas moléculas HLA.

A resposta a um antígeno, seja ela celular (mediada por linfócitos T) ou humoral (mediada por anticorpos), depende do reconhecimento inicial do antígeno por linfócitos T CD4+, chamados de *helper* ou auxiliadores. Os linfócitos T só reconhecem o antígeno quando ele está fisicamente associado à membrana de uma célula apresentadora de antígeno, juntamente com as moléculas HLA. Postulava-se que o linfócito T era capaz de reconhecer apenas um único fragmento antigênico, ou epítopo, de uma única proteína, uma vez que cada linfócito T possui um receptor (chamado de receptor de célula T, ou TCR) único. Nos últimos anos, esse conceito vem sendo questionado e sugere-se que o mesmo linfócito T seja capaz de reconhecer mais de um peptídeo antigênico, o que é denominado degeneracidade do linfócito T.[26]

O receptor de célula T é composto por uma cadeia α e uma cadeia β em 90% dos linfócitos; nos linfócitos restantes, ele é constituído por uma cadeia γ e uma cadeia δ. Os receptores são codificados por um grande número de genes que sofrem rearranjo, o que confere uma variedade muito ampla de receptores de células T capazes de reconhecer um vasto número de antígenos. Recentemente, encontramos clones de linfócitos T intralesionais (valva mitral e miocárdio) obtidos de um paciente com doença reumática cardíaca grave que apresentam o mesmo receptor de linfócito T (cadeia α e cadeia β iguais), identificados pelo seqüenciamento do DNA dessas regiões, e que reconhecem diferentes peptídeos da proteína M e várias proteínas do tecido cardíaco, corroborando a teoria da degeneração do linfócito T.[27] Esse múltiplo reconhecimento pode ter implicações importantes na patogênese da doença, bem como em futuras abordagens de tratamento por imunoterapia dos pacientes.

Os linfócitos $CD4^+$ irão reconhecer um peptídeo apresentado em uma molécula de HLA de classe II, enquanto os linfócitos $CD8^+$ (chamados de citotóxicos ou supressores) reconhecem moléculas de antígeno apresentadas em uma molécula de HLA de classe I. Assim, geralmente os linfócitos $CD8^+$ reconhecem antígenos endógenos, como partículas virais, e os linfócitos $CD4^+$ reconhecem peptídeos exógenos, como peptídeos bacterianos, resultados da digestão por células apresentadoras de antígenos. A ativação da célula T $CD4^+$ tem múltiplos efeitos, levando à multiplicação e à prolifera-

ção de linfócitos B, o que garante a produção de anticorpos. A ativação leva também à diferenciação e à multiplicação dos próprios linfócitos T. As citocinas produzidas nessas reações irão direcionar a resposta para humoral ou celular.

A especificidade da reação imune geralmente permite um ataque a agentes infecciosos, sem danificar tecidos e componentes próprios, discriminando corretamente o que é próprio do que é não-próprio. Entretanto, há situações em que o sistema imune reconhece componentes próprios como estranhos, e inicia uma resposta destrutiva, causando as doenças auto-imunes.

A proteína M tem papel importante na resposta imune ao estreptococo, principalmente no desencadeamento de reações cruzadas com proteínas humanas por mimetismo biológico. As exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (SPE) têm propriedade de superantígeno, podendo ativar linfócitos T de forma policlonal, ligando-se à cadeia V-β do receptor da célula T. A resposta proliferativa a superantígenos é, portanto, restrita ao tipo do receptor da célula T, que expressará uma família V-β particular independentemente da especificidade do antígeno. O uso preferencial de uma determinada família V-β do receptor do linfócito T em resposta à proteína M em indivíduos normais foi estudado por diferentes grupos de pesquisadores e os resultados são controversos.[28,29] Nossos estudos em sangue periférico e linfócitos infiltrantes do tecido cardíaco de pacientes com doença reumática crônica (DRC) grave não apontam para a expansão de uma família V-β em particular, no sangue periférico. No tecido cardíaco, contrariamente, ocorre a expansão de várias famílias V-β. Os linfócitos T portadores desses receptores específicos, que provavelmente migraram da periferia para o coração, reconhecem auto-antígenos de reação cruzada com proteínas do estreptococo, mostrando que não existe efeito de superantígeno em pacientes com DRC e que, na realidade, há uma expansão de determinadas populações de linfócitos no tecido cardíaco, em razão dos antígenos que elas reconhecem.[30]

Resposta imune na doença reumática

A existência de processo auto-imune na FR foi postulada após a observação de que as lesões no coração estavam associadas a anticorpos que reconheciam tecido cardíaco. Kaplan confirmou isso experimentalmente com extratos de parede celular de estreptococo, mostrando que os anti-soros obtidos reconheciam tanto o tecido cardíaco quanto o estreptococo.[31]

O mecanismo atualmente postulado para o desenvolvimento da FR envolve o mimetismo molecular entre proteínas do hospedeiro e do estreptococo. Anticorpos do hospedeiro dirigidos contra antígenos estreptocócicos também reconhecem estruturas do hospedeiro, iniciando o processo de auto-imunidade. Assim como acontece o reconhecimento cruzado humoral, também acontece a reação cruzada celular, com linfócitos T ativados com epítopos estreptocócicos passando a reconhecer epítopos próprios, causando uma agressão celular a tecidos próprios. Essa resposta celular parece ser especialmente importante em pacientes que desenvolvem cardite grave. Os anticorpos na FR são importantes durante a fase inicial desta, causam artrite por depósito de imunocomplexos nas articulações. Assim, as manifestações de artrite e coréia de Sydenham da FR estariam mais envolvidas com a resposta humoral, enquanto a cardite grave estaria mais ligada à resposta celular.

Na cardite reumática, só recentemente foi elucidado o papel do anticorpo. O grupo liderado por Cunningham mostrou que anticorpos reativos ao tecido cardíaco, por reação cruzada com antígenos do estreptococo, se fixam à parede do endotélio valvular reumático, aumentam a expressão da molécula de adesão VCAM I que atrai determinadas quimiocinas e, dessa forma, favorecem a infiltração celular por neutrófilos, macrófagos e linfócitos T principalmente, gerando inflamação local, destruição tecidual e necrose.[32]

Estudos histológicos de pacientes com doença reumática cardíaca (DRC) mostraram células plasmáticas cercadas por linfócitos T $CD4^+$, próximos a fibroblastos, sugerindo interação entre a célula plasmática (linfócito B) e o linfócito T.[33] Os nódulos de Aschoff, considerados patognomônicos da doença, são compostos por agregados de células semelhantes a macrófagos e monócitos, que exercem a função de células apresentadoras de antígeno para as células T.[34] Além disso, várias citocinas pró-inflamatórias são produzidas nas diversas fases evolutivas dos nódulos de Aschoff.[35] Dessa forma, além da reação cruzada inicial, temos uma apresentação continuada de antígenos no sítio da lesão, contribuindo para uma amplificação da resposta imune e ativação de maior número de clones auto-reativos de linfócitos T.

A presença de linfócitos T $CD4^+$ foi demonstrada em grande quantidade em pacientes com DRC, o que sugere um papel direto dessas células na patologia da doença.[36] O papel funcional desses linfócitos foi demonstrado a partir do isolamento de clones de linfócitos T infiltrantes do tecido cardíaco (miocárdio e valvas), provenientes de pacientes submetidos a cirurgia para correção valvar, e capazes de reconhecerem tanto antígenos da proteína M do estreptococo quanto antígenos cardíacos, evidenciando pela primeira vez o mimetismo molecular que ocorre entre o tecido cardíaco e o estreptococo, com ativação de linfócitos T $CD4^+$ levando a processo de auto-agressão. Os mesmos epítopos da proteína M e as mesmas frações de proteínas infiltrantes são reconhecidos tanto em linfócitos intralesionais como em clones isolados do sangue periférico de pacientes com FR.[37,38]

Além dos mecanismos descritos, a produção de citocinas influencia de forma decisiva a resposta imune nos pacientes com FR. Os números aumentados de linfócitos T $CD4^+$ no sangue periférico de pacientes com DRC estão ligados a aumento de IL-1, TNF-α e IL-2 no

soro.[39] A análise do perfil de citocinas no tecido cardíaco de pacientes com doença reumática cardíaca grave mostrou predomínio de células mononucleares secretoras de TNF-α e IFN-γ (padrão Th1), enquanto raras células mononucleares infiltrantes das válvulas produzem IL-4, citocina reguladora da resposta inflamatória. Considerando-se que as lesões valvulares reumáticas são lentas e progressivas, a baixa produção de IL-4, e, conseqüentemente, manutenção da inflamação local, está correlacionada com a progressão das lesões valvares na DRC, enquanto no miocárdio, onde há grande número de células produtoras de IL-4, ocorre cura da miocardite após algumas semanas.[40] Portanto, postula-se que a produção de citocinas direciona para uma resposta celular (resposta Th1), causando quadros de cardite grave e seqüela valvar, e provavelmente para uma resposta predominantemente humoral (resposta Th2), que causaria quadro clínico com coréia e artrite. Essa diferença de resposta é vista também na clínica, pois apenas 5% dos pacientes com cardite grave cursaram com coréia, enquanto, entre pacientes com cardite leve, 65% tiveram coréia de Sydenham.[37]

O conjunto desses dados nos permite apresentar um esquema ilustrativo do processo infeccioso pelo *S. pyogenes* levando ao desenvolvimento da febre reumática nos indivíduos suscetíveis (Figura 3).

Tabela II. Critérios de Jones

Critérios maiores	Critérios menores
Artrite	Febre
Cardite	Artralgia
Coréia de Sydenham	Alterações eletrocardiográficas (aumento do intervalo PR)
Nódulos subcutâneos	Alterações de exames laboratoriais (provas de atividade inflamatória)
Eritema *marginatum*	
Evidência de estreptococcia anterior	

Quadro clínico

O quadro clínico clássico da FR inclui manifestações neurológicas, cardiovasculares, osteoarticulares e cutâneas. Essas manifestações foram agrupadas por Jones em critérios maiores e critérios menores para o diagnóstico da FR (Tabela II), e o diagnóstico seria feito se estivessem presentes dois critérios maiores ou um

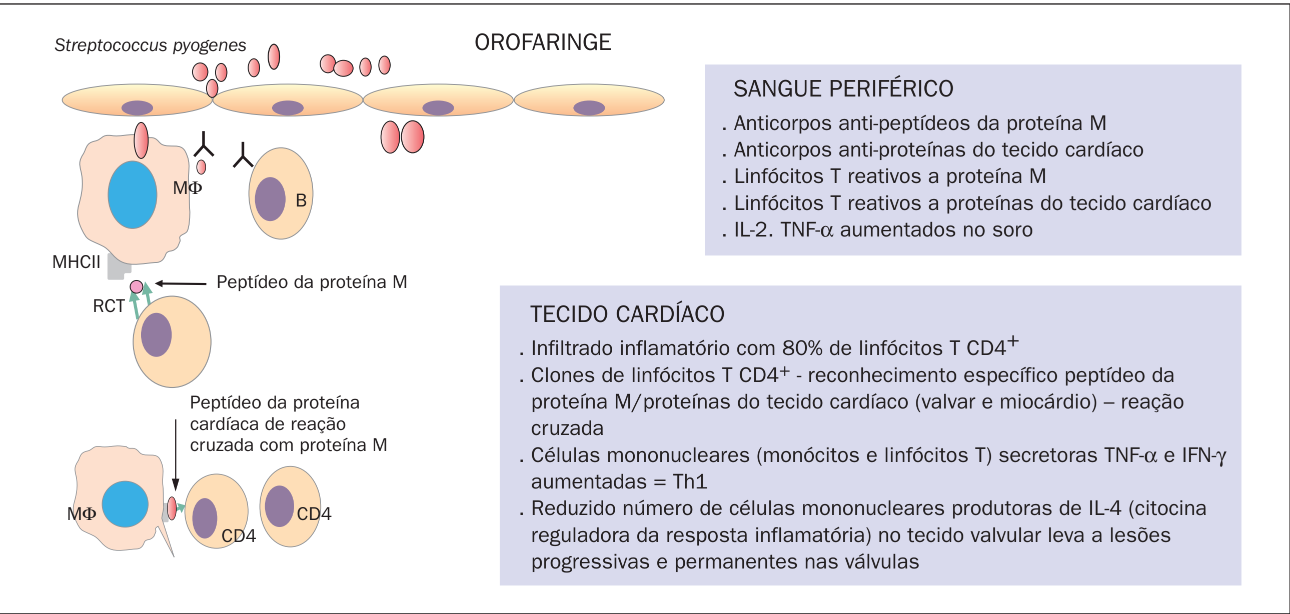


Figura 3. Desenvolvimento das lesões cardíacas a partir da infecção de orofaringe pelo *S. pyogenes*.
O processo de defesa contra a bactéria gera uma resposta auto-imune. Os principais eventos observados na periferia estão resumidos no quadro superior e se referem a dados observados em pacientes portadores de FR. Posteriormente, nos doentes com FR que desenvolvem cardite e doença reumática cardíaca crônica, as células de reação cruzada de memória (linfócitos T e B) infiltram o tecido cardíaco e, juntamente com outras células e moléculas envolvidas no processo inflamatório, desencadeiam inicialmente miocardite reumática e posteriormente lesões valvulares. Os principais eventos que levam às lesões valvulares estão sumarizados no quadro inferior.

critério maior e dois critérios menores de FR.[41] Entretanto, mesmo essa classificação pressupõe exceções, como é o caso da coréia de Sydenham, que isoladamente faz o diagnóstico de FR. Ver Capítulo 2 desta seção.

Como a resposta imune pode definir o quadro clínico

A febre reumática pode se manifestar de formas bastante distintas, que incluem desde doença assintomática que só será diagnosticada após muitos anos até formas graves e potencialmente fatais na fase aguda, com inflamação abundante e miocardite grave. Assim, é possível dividir as manifestações clínicas da febre reumática em cardíacas, que se subdividem em forma assintomática crônica do adulto, forma de rápida evolução da criança e forma aguda clássica; e extracardíacas.

Formas cardíacas

Forma aguda clássica

A forma aguda clássica é a forma mais rara de acometimento cardíaco da febre reumática, acometendo cerca de 1% a 3% dos pacientes com o diagnóstico dessa doença com acometimento cardíaco.

O paciente apresenta, tipicamente, duas a quatro semanas após uma amigdalite estreptocócica, quadro de insuficiência cardíaca de rápida evolução. Geralmente, são pacientes jovens sem sintomas prévios de dispnéia a esforços, que apresentam quadro agudo de insuficiência cardíaca que os motiva a procurar assistência médica.

Os sinais e sintomas clássicos que estão presentes nesse paciente são taquicardia; aparecimento de sopros novos de regurgitação, como insuficiência mitral, insuficiência aórtica ou o sopro de Carrey-Coombs; e aumento da área cardíaca à radiografia de tórax.

O eletrocardiograma pode revelar bloqueio atrioventricular do primeiro grau e o exame ecocardiográfico freqüentemente mostra dilatação de câmaras cardíacas, com função miocárdica no limite inferior, derrame pericárdico e espessamento pericárdico. Se o exame for realizado em boas condições técnicas, é possível visualizar as verrucosidades reumáticas em borda livre das valvas.

As provas de atividade inflamatória, como α-1-glicoproteína ácida, fração α-2 da eletroforese de proteínas, proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação encontram-se bastante elevadas.

Esses pacientes necessitam, em geral, de internação, tratamento intensivo da insuficiência cardíaca e corticoterapia em altas doses, inicialmente com 1 a 2 mg/kg de prednisona, e em casos graves refratários pode até ser necessária pulsoterapia com 1 mg/kg de metil-prednisolona.

Um subtipo dessa forma clássica é a cardite reumática fatal, na qual a disfunção miocárdica secundária à inflamação e em conjunto com a disfunção valvar pode ser tão intensa que leva a choque cardiogênico refratário e óbito.

Esses pacientes provavelmente apresentam a resposta imune exacerbada, com mobilização de células mediadoras de inflamação, como neutrófilos, monócitos/macrófagos, células dendríticas e grande número de clones de linfócitos T (principalmente T-CD4$^+$ autoreativos, ativados após a exposição ao antígeno estreptocócico).

A inflamação do miocárdio gera miocardite e sintomas de insuficiência cardíaca. Segue-se a esse quadro inflamação no tecido valvar que persiste em baixo grau enquanto no miocárdio a atividade inflamatória é resolvida.

A persistência da inflamação de baixo grau no tecido valvar é provavelmente devida à carência de linfócitos produtores de interleucina 4 (IL-4).[40] A IL-4 tem propriedades antiinflamatórias, de modo que é possível que a presença de um número maior de clones produtores dessa citocina no miocárdio faça com que a inflamação seja autolimitada enquanto o processo inflamatório em tecido valvar se torna crônico e leva tardiamente às seqüelas valvares.

Forma assintomática crônica do adulto

A forma assintomática crônica do adulto é a mais freqüente apresentação clínica do acometimento cardíaco da febre reumática. Os pacientes, em geral, têm mais de vinte anos e procuram assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrente de seqüelas valvares reumáticas. Dessa forma, o paciente inicia quadro insidioso de dispnéia a esforços, relacionado não a processo inflamatório, mas, sim, a conseqüências hemodinâmicas das seqüelas reumáticas. Quando da apresentação clínica, esses pacientes não apresentam sinais clínicos ou laboratoriais de atividade inflamatória (as provas de atividade inflamatória em geral são normais).

Não há benefício com o uso de corticosteróides ou imunossupressores para esses pacientes, também por não haver atividade inflamatória detectável. Assim, a descompensação cardíaca é devida às conseqüências hemodinâmicas das seqüelas cardíacas, e não à atividade inflamatória.

A apresentação pode ser bastante tardia, sendo freqüente observar pacientes com mais de sessenta anos que apresentam essa forma da doença com seqüelas reumáticas sem, no entanto, terem recebido o diagnóstico de febre reumática.

O diagnóstico é realizado retrospectivamente, pela detecção de lesões características de febre reumática (como estenose mitral, dupla lesão mitral ou valvopatia mitro-aórtica) ou pelas características anatomopatológicas da valva, pois esses pacientes geralmente são submetidos a correção cirúrgica para correção da valvopatia.

É interessante notar que os pacientes geralmente não apresentam sintomas de febre reumática aguda em sua história clínica. O surto agudo foi provavelmente assintomático ou oligossintomático, não motivando o paciente a procurar assistência médica quando da ocorrência dos sintomas.

A chamada cardite subclínica é extremamente freqüente, sendo que na casuística da Liga de Combate à Febre Reumática mais de 80% dos pacientes adultos com seqüelas reumáticas não apresentavam história de surto agudo clássico.

Alguns autores têm destacado a importância da cardite subclínica.[45] Eles postulam que deveria ser feita uma triagem populacional com vistas à detecção de pacientes com cardite reumática subclínica para apenas realizar a profilaxia secundária nesses pacientes. Essa detecção seria feita com a realização de ecocardiogramas em grande número de crianças, em locais como as escolas, à procura de lesões características de febre reumática, para então prescrever para esses pacientes a profilaxia secundária.

Do ponto de vista imunológico, é possível que esses pacientes durante o surto agudo apresentem inflamação de baixo grau, com baixo número de clones de linfócitos T auto-reativos, ocasionando leve inflamação miocárdica e valvular que apresenta resolução espontânea da inflamação miocárdica e persistência de atividade inflamatória de baixo grau no tecido valvar. Como a inflamação é de muito baixo grau nesses casos, a progressão da doença valvar é bastante lenta e insidiosa, podendo levar décadas até atingir o horizonte clínico.

Devido à ausência de diagnóstico prévio de febre reumática, esses pacientes não recebem a profilaxia secundária e há exposição continuada aos antígenos estreptocócicos, o que provavelmente também contribui para a cronificação do processo auto-imune, uma vez que mesmo décadas após o surto reumático é possível em laboratório verificar a presença em material *ex vivo* obtido de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de clones de linfócitos T auto-reativos.[40] Isso comprova a presença de inflamação persistente e sustentada, de baixo grau, nesses pacientes.

Forma de rápida evolução da criança

É uma variante da forma assintomática crônica do adulto. Nessa forma de manifestação clínica de febre reumática, a criança é levada a procurar assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de seqüelas valvares reumáticas com importante repercussão hemodinâmica. Entretanto, ao contrário da forma aguda clássica, os pacientes não apresentam evidência de atividade inflamatória, uma vez que os exames são normais e a história de insuficiência cardíaca é mais arrastada.

Assim como na forma crônica do adulto, a descompensação cardíaca é devida às conseqüências hemodinâmicas das seqüelas cardíacas, e não à atividade inflamatória. Por esse motivo, os pacientes também não se beneficiam de terapêutica antiinflamatória, sendo tratados para a insuficiência cardíaca, e freqüentemente necessitam de correção cirúrgica da seqüela valvar reumática.

Ocorre em crianças e adolescentes que, em geral, têm história clínica de vários surtos sintomáticos de febre reumática. Por baixa aderência à profilaxia secundária ou falha no diagnóstico de febre reumática no surto inicial, esses pacientes ficam expostos a antígenos estreptocócicos repetidamente e, portanto, apresentam surtos repetidos que levam a graves seqüelas valvares, com comprometimento hemodinâmico importante e necessidade de correção cirúrgica precoce, durante a infância e a adolescência.

Podemos postular que essa forma é o resultado tardio de duas situações em que ocorrem repetidos episódios da forma aguda clássica da febre reumática ou evolução rápida das seqüelas valvares após um surto único da forma clássica. A resposta imune, nesses casos, provavelmente favorece a proliferação de um grande número de clones de linfócitos T auto-reativos presentes no tecido valvar, que levam a rápida evolução das seqüelas valvares, fazendo com que estas atinjam sérias conseqüências hemodinâmicas. Em um paciente, foram isolados 67% de clones de linfócitos T $CD4^+$ (a maioria) e $CD8^+$ auto-reativos, o que mostra a abundância de processo auto-reativo, que leva à rápida progressão da seqüela valvar.[45]

Formas extracardíacas

As formas extracardíacas representam na sua maioria acometimentos por resposta humoral (mediada por anticorpos) definida como resposta imune do tipo Th2. A observação de pacientes que tiveram manifestação de coréia de Sydenham revelou que a maioria deles apresenta cardite leve e, portanto, lesões valvares mais leves. O diagnóstico dos pacientes portadores de coréia de Sydenham é precoce, por se tratar de uma doença de fácil diagnóstico e extremamente desagradável e estigmatizante, o que leva o paciente ou seus pais a procurar rapidamente assistência médica. Esse fato faz com que a maioria dos pacientes com diagnóstico de coréia faça uso de profilaxia secundária para a febre reumática, impedindo a exposição repetida a antígenos estreptocócicos e novos surtos reumáticos. A febre reumática também se manifesta pelo desenvolvimento de nódulos subcutâneos e se caracteriza por uma manifestação extracardíaca que, por sua vez, é mediada por resposta imune do tipo Th1 (resposta celular por linfócitos T). Esse dado corrobora a observação clínica clássica de que o achado de nódulos subcutâneos na febre reumática é um sinal de cardite grave.

Devemos ressaltar que um paciente que apresentou, no surto inicial, uma resposta imune mediada por

anticorpos (Th2) pode, em surto subseqüente, desenvolver uma resposta celular (Th1). Há relatos de pacientes que desenvolveram coréia pura em surto inicial e, em novo surto reumático, tiveram uma mudança de resposta, apresentando cardite grave. Isso pode ser explicado por dois mecanismos:

- Exposição a uma variante da proteína M que, inicialmente, determina uma resposta humoral mais acentuada; e, em surto subseqüente, exposição a um novo tipo de proteína M, de outra cepa estreptocócica, que determina resposta predominante Th1.
- A resposta imune humoral e celular é inicialmente dirigida a epítopos do estreptococo chamados dominantes e, no decorrer de um novo surto pela mesma cepa de estreptococo, reconhece um grande número de epítopos de proteínas do próprio organismo com alguma semelhança a proteínas do estreptococo, por um mecanismo da resposta imune conhecido como espalhamento de epítopos (*epitope spreading*),[42] o que poderia exacerbar a resposta mediado por linfócitos T (Th1) agora no tecido cardíaco.

Perspectivas

O maior desafio para o controle efetivo da febre reumática é o desenvolvimento de uma vacina contra o estreptococo β-hemolítico do grupo A. Essa vacina traz muitos desafios, sendo o principal deles identificar um peptídeo que, ao mesmo tempo, confira proteção e não desencadeie a reação imune tardia que causa a FR. No Instituto do Coração do HC-FMUSP, o grupo do Laboratório de Imunologia tem feito pesquisas relevantes sobre a fisiopatologia da FR[43] e trabalha atualmente para o desenvolvimento de uma vacina, que poderá erradicar definitivamente as complicações tardias de infecções estreptocócicas, como a febre reumática. A vacina compreende um segmento da proteína M, região C-terminal, capaz de gerar uma resposta imune protetora. A seleção desse segmento foi feita usando-se soros de mais de seiscentos indivíduos (saudáveis e pacientes com febre reumática) e também avaliando a resposta por linfócitos T de parte desses indivíduos. O segmento identificado foi clonado por metodologia de biologia molecular, para produção de uma proteína recombinante, e paralelamente também foi sintetizado quimicamente um peptídeo de 55 resíduos de aminoácidos correspondentes à seqüência identificada.[46] Esse peptídeo conjugado a vários adjuvantes foi administrado em modelos experimentais a camundongos e mostrou-se imunogênico e seguro. Os animais desenvolveram altos títulos de anticorpos e ficaram protegidos após o desafio com cepa virulenta do *S. pyogenes*. Além disso, análises histopatológicas e de toxicidade em vários órgãos mostraram não haver reações adversas ao agente vacinal.

Resumo

A febre reumática é a única doença auto-imune com etiologia infecciosa bem estabelecida, servindo, assim, como importante objeto de estudo imunológico. Atualmente, a febre reumática é entendida como uma reação cruzada celular e humoral entre antígenos estreptocócicos, em especial a proteína M e antígenos humanos. As reações celulares são as mais importantes nessa doença, pois geram a cardite e determinam as seqüelas cardíacas, enquanto as reações humorais apenas levam a coréia, artrite e eritema marginado. O conhecimento da fisiopatologia e dos mecanismos envolvidos na resposta imune está no cerne dos estudos que estão sendo conduzidos em nosso Instituto para o desenvolvimento de uma vacina para a doença.

Bibliografia

1. Massel B. Rheumatic fever and streptococcal infection: unraveling the mysteries of a dread disease. Harvard: Harvard University Press, 1997.
2. Tanaka AC. Febre reumática: critérios diagnósticos e tratamento. In Timerman A, Cesar LAM (Ed). Manual de cardiologia - Socesp. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
3. Patarroyo ME, Winchester RJ, Vejerano A, Gibofsky A, Chalem F, Zabriskie JB, Kunkel HG. Association of a B-cell alloantigen with susceptibility to rheumatic fever. Nature 1979; 278:173-4.
4. Zabriskie JB, Lavenchy D, Willians Jr RC, Fu SM, Yeadon CA, Fotino M, Braun DG. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. Arthritis Rheum 1985; 28:1047-105.
5. Ayoub EM. The search for host determinants of susceptibility to rheumatic fever the missing link. Circulation 1984; 69:197-201.
6. Maharaj, B, Hammond, MG, Appadoo, B, Leary, WP, Pudifin, DJ. HLA-A, B, DR and DQ antigens in black patients with severe chronic rheumatic heart disease. Circulation 1987; 76:259-61.
7. Donadi EA, Smith AG, Louzada-Junior P, Voltarelli JC, Nepom GT. HLA class I and class II profiles of patients presenting RF with Sydenham's chorea. J Neurol 2000; 247:122-8.
8. Anastasiou-Nana M, Anderson JL, Carquist JF, Nana, J.N. HLA DR typing and lymphocyte subset evaluation in rheumatic heart disease: a search for immune response factors. Am Heart J 1986; 112:992-7.
9. Ayoub EM, Barrett DJ, MacLaren NK, Krischen JP. Association of class II histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. J Clin Invest 1986; 77:2019-26.
10. Rajapakse CNA, Halim K, Al-Orainey L, Al-Nozha M, Al-Aska AK. A genetic marker for rheumatic heart disease. Br Heart J 1987; 58:659-62.
11. Jhinghan B, Mehra NK, Reddy KS, Taneja V, Vaidya MC, Bhatia ML. HLA, blood groups and secretor status in patients with established rheumatic fever and rheumatic heart disease. Tissue Antigens 1986; 27:172-8.
12. Olmez U, Turgay M, Ozenirler S, Tutkak H, et al. Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. Rheumatol 1992; 22:49-52.
13. Ozkan M, Carin M, Sonmez G, Senocak M, Ozdemir M, Yakut C. HLA antigens in Turkish race with rheumatic heart disease. Circulation 1993; 87:1974-8.

14. Guilherme L, Weidebach W, Kiss MH, Snitcowsky R, Kalil J. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. Circulation 1991; 83:1995-8.
15. Weidebach W, Goldberg AC, Chiarella J, Guilherme L, Snitcowsky R, Pileggi F, Kalil J. HLA class II antigens in Rheumatic Fever: analysis of the DR locus by RFLP and Oligotyping. Hum Immunol 1994; 40:253-8.
16. Visentainer JE, Pereira FC, Dalalio MM, Tsuneto LT, Donadio PR, Moliterno RA. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the Brazilian population. J Rheumatol 2000; 27:1518-20.
17. Guédez Y, Kotby A, El-Demellaway M, Galal A, Thomson G, et al. HLA class II associations with rheumatic heart disease are more evident and consistent among clinically homogeneous patients. Circulation 1999; 99:2784-90.
18. Stanevicha V, Eglite J, Sochevs A, Gardovska D, Zavadska D, Shantere R. HLA class II associations with rheumatic heart disease among clinically homogeneous patients in children in Latvia. Arthritis Research & Therapy 2003; 5:340-6.
19. Koyanagi T, Koga Y, Nishi H, Toshima H, Sasazuki T, et al. DNA typing of HLA class II genes in Japanese patients with rheumatic heart disease. J Mol Cell Cardiol 1996; 28:1349-53.
20. Hernandez-Pacheco G, Aguilar-Garcia J, Flores-Dominguez C, Rodriguez-Perez JM, et al. MHC class II alleles in Mexican patients with rheumatic heart disease. Int J Cardiol 2003; 92:49-54.
21. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13:470-511.
22. Fischetti, V. Streptococcal M protein. Sci Am 1991; 264:32-9.
23. Diefenbach da Silva, D. Reconhecimento humoral e celular de proteínas do tecido cardíaco identificadas por eletroforese bidimensional na doença reumática. São Paulo, 2000. Dissertação (Mestrado) -Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo.
24. Kujala Ga, Doshi H, Brick JE. Rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis: a case report (letter). Arthritis Rheum 1989; 32:236-9.
25. Podbielski A, Melzer B, Lutticken R. Application of the polimerase chain reaction to study the M- protein(-like) gene family in beta-hemolytic streptococci. Med Microbiol Immunol 1991; 180:213-27.
26. Bhardwaj V, Kumar V, Geysen HM, Sercaz, E. Degenerate recognition of a dissimilar antigenic peptide by mielyn basic protein-reactive T cells. Implications for thymic education and autoimmunity. J Immunol 1993; 151:5000-10.
27. Faé K, Kalil J, Toubert A, Guilherme L. Heart infiltrating T cell clones from a rheumatic heart disease patient display a common TCR usage and a degenerate antigen recognition pattern. Mol Immunol 2004; 40:1129-35.
28. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, Beachey E. Superantigenicity of streptococcal M protein. J Exp Med 1990; 172:359-62.
29. Tomai M, Aelion JA, Dockter ME, Majumdar G. Spinella DG, Kotb M. T cell receptor V gene usage by human T cells stimulated with the superantigen streptococcal M protein. J Exp Med 1991; 174:285-8.
30. Guilherme L, Dulphy N, Douay C, Coelho V, Cunha-Neto E, Oshiro SE, Assis RV, et al. Molecular evidence for antigen-driven immune responses in cardiac lesions of rheumatic heart disease patients. Int Immunol 2000; 12.
31. Kaplan MH, Svec KH: Immunologic relation of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue: association with streptococcal infection, rheumatic fever and glomerulonephritis. J Exp Med 1964; 119:651-66.
32. Roberts S, Kosanke S, Dunn ST, Jankelow D, Duran CMG, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. J Infect Dis 2001; 183:507-11.
33. Willians Jr RC. Host factors in rheumatic fever and heart disease. Hosp. Practice 1982; 125-38.
34. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Sareli P, Zabriskie JB. Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. Clin Immunol Immunopathol 1989; 52:225-37.
35. Fraser WJ, Haffejee Z, Jankelow D, Wadee A, Cooper K. Rheumatic Aschoff nodules revisited. II. Cytokine expression corroborates recently proposed sequential stages. Histopathology 1997; 31:460-4.
36. Raizada V, Williams Jr RC, Chopra P, Gopinath N, Prakash K, et al. Tissue distribuition of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cells antibodies. Am J Med 1983; 74:225-37.
37. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pillegi F, Kalil J. Human infiltrating T cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. Circulation 1995; 92:415-20.
38. Guilherme L, Oshiro SE, Faé KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, et al. T cell reactivty against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. Infect Immunity 2001; 69:5345-535.
39. Narin N, Kutukculer N, Ozyurek R, Bakiler AR, Parlar A, Acrasoy M. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2 and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. Clin Immunol Immunopathol 1995; 77:172-6.
40. Guilherme L, Cury P, Demarchi L, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Proinflammatory Cytokines Play a Role in the Progression and Maintenance of Valvular Lesions. Am J of Pathol 2004; 165.
41. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, update. Circulation 1993; 87:302-7.
42. Sercarz EE, Lehmann PV, Ametani A, Benichou G, Miller A, Kamal M. Dominance and crypticity of T cell antigenic determinants. Annu Rev Immunol 1993; 11:729-66.
43. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. Int Arch Allergy Immunol 2004; 134:56-64.
44. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol 2007; 119:54-8.
45. Guilherme L, Cunha-Neto E, Tanaka AC, Dulpy N, Toubert A, Kalil J. Heart-directed autoimmunity: the case of rheumatic fever. J Autommunity 2001; 16:363-7.
46. Guilherme L, Fae KC, Higa F, et al. Towards a vaccine against rheumatic fever. Clin Dev Immunol 2006; 13:125-32.

Capítulo 2

Quadro Clínico da Doença Reumática

Fábio Villaça Guimarães Filho
Alexandre Rodrigues
Cássia Spínola Rodrigues

Pontos-chave

- Doença reumática é uma doença inflamatória que pode se desenvolver após infecção da orofaringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A, principalmente em crianças de 5 a 15 anos.
- A manifestação clínica mais comum da doença reumática é a poliartrite, que acomete grandes articulações e regride em uma semana, sem deixar seqüelas.
- A cardite é a manifestação mais grave da doença reumática. Ela tem apresentação clínica de formas silenciosas a graves, acometendo mais as valvas mitral e aórtica.
- Coréia, nódulos subcutâneos e eritema marginado são raramente vistos na doença reumática, sendo que a coréia tem aparecimento mais tardio no quadro infeccioso da orofaringe.
- O prognóstico é diretamente associado à intensidade da cardite e ao número de recorrências da infecção pelo estreptococo.
- Os critérios de Jones são os mais utilizados para diagnóstico do surto inicial de doença reumática: presença de evidência da infecção pelos estreptococos do grupo A e de duas manifestações maiores (artrite, cardite, coréia, eritema marginado e nódulos subcutâneos) ou de uma maior e duas menores (artralgia, febre, achados laboratoriais).

Introdução

A doença reumática é uma doença inflamatória do tecido conectivo colágeno, que surge como complicação tardia da infecção da orofaringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield, podendo acometer o coração, as articulações, o sistema nervoso central, os vasos sangüíneos e o tecido subcutâneo, em indivíduos com predisposição genética. Embora esteja em declínio, a doença reumática continua sendo um problema maior de saúde pública nos países em desenvolvimento, constituindo-se em uma das principais causas de doença cardíaca adquirida em crianças e adolescentes.[1-3] Em nosso meio, ela é a doença do tecido conectivo mais comum. Embora seja uma doença com envolvimento de vários órgãos, nenhuma de suas manifestações, exceto a cardite, leva a lesão permanente. Acarreta, então, elevado custo social e econômico, decorrente da cardiopatia reumática pela lesão valvar, que pode ser crônica e progressiva, resultando em descompensação cardíaca e morte.[4,5]

Quadro clínico

A forma de apresentação clínica do surto inicial da doença reumática é extremamente variável, podendo ter desde sintomas característicos a quadros pouco expressivos, de tal modo a tornar a suspeita diagnóstica pouco consistente. O surto inicial é mais freqüente na faixa etária entre cinco e quinze anos de idade, e a sua incidência após infecção da orofaringe pelo estreptococo varia de 0,3% a 3% dos indivíduos, após um período de latência de três semanas.[4,6] A infecção da orofaringe pode manifestar-se com um quadro de febre elevada, prostração, dor à deglutição, hiperemia com placas purulentas no palato mole e úvula. Outras vezes, é de apresentação mais leve ou até mesmo assintomática, em até 30% dos casos.

Artrite

É a manifestação clínica mais comum (60% a 85%), em associação com a febre; classicamente é uma poliartrite (Tabela I), acometendo grandes articula-

Tabela I. Artrite
Poliartrite: joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos
Desproporção do discreto quadro inflamatório local com a intensidade da dor e limitação funcional
Migratória e assimétrica
Duração de 4 semanas no máximo
Não deixa seqüelas
Responde bem ao ácido acetilsalicílico
Diagnóstico diferencial com PSRA

ções (joelhos, tornozelos, punhos e cotovelos), com eritema e calor local, destacando-se a desproporção da intensidade da dor e a da limitação funcional em relação ao edema articular discreto. Tem caráter migratório e assimétrico, sendo freqüente a superposição da artrite em outra articulação, enquanto a primeira ainda está ativa. A inflamação articular é mais intensa nas primeiras 48 horas, regredindo em uma semana, não deixando seqüelas; responde prontamente ao uso do ácido acetilsalicílico. É também importante a observação que, se o paciente não apresenta melhora substancial após 48 horas do uso do ácido acetilsalicílico, o diagnóstico de doença reumática deve ser questionado. Raramente, o quadro inflamatório articular dura mais do que quatro semanas, mesmo sem o uso do ácido acetilsalicílico.[7] Alguns pacientes apresentam apenas artralgia de uma ou mais articulações, dificultando o diagnóstico. Indivíduos que apresentam surtos repetidos de doença reumática com artrite podem apresentar um processo crônico e deformante das articulações metacarpofalangianas (fibrosite periarticular), levando a desvio ulnar e subluxação (síndrome de Jaccoud).

Na maioria dos casos, a intensidade da poliartrite da doença reumática é inversamente proporcional à intensidade do acometimento cardíaco.[8] Muito embora seja rara a ocorrência antes dos cinco anos de idade, Tani,[9] em publicação recente, advertiu que a apresentação clínica de poliartrite é muito mais comum do que a cardite e a coréia nessa faixa de idade.

Diante de um paciente com quadro de poliartrite e história recente de faringite estreptocócica, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com a poliartrite reativa pós-estreteptocócica (PSRA). Esta tem um período de latência mais curto após a infecção pelo estreptococos (uma a duas semanas), o quadro de artrite é mais prolongado, simétrico e não-migratório, a febre e o rash cutâneo geralmente estão presentes na fase aguda da faringite e ausentes quando surge o quadro de artrite. Responde pouco ao ácido acetilsalicílico, podendo cursar com manifestações extra-articulares como a tenossinovite e as alterações renais.[10-12]

Cardite

Caracteriza-se por uma pancardite (pericardite, miocardite, endocardite) de intensidade variável, mais freqüente na primeira década da vida. Ocorre em 50% a 70% dos episódios agudos da doença reumática, sendo a manifestação mais grave da doença.[13-15] O quadro clínico da cardite (Tabela II) é muito variável, geralmente acompanhado por febre. Não são infreqüentes as apresentações clínicas silenciosas ou pouco expressivas, diagnosticadas então sob a forma de lesão residual valvar muitos anos após o surto inicial.[14,16] Às vezes, porém, ela é intensa, com descompensação cardíaca, levando a óbito. Na maioria das vezes, contudo, a cardite é menos intensa, sendo sua expressão clínica mais comum a presença de taquicardia desproporcional ao grau de febre, e o sopro cardíaco decorrente da reação inflamatória que atinge os folhetos, a cordoalha tendínea e o anel valvar. As valvas mais freqüentemente comprometidas são a mitral e a aórtica, e os sopros mais comuns da cardite aguda são causados pela insuficiência dessas valvas.

Um fato de grande importância é que, na fase aguda, a presença de um sopro não indica necessariamente disfunção valvar definitiva, podendo ser reversíveis e apenas o reflexo de alterações inflamatórias locais.[17,18]

O sopro da regurgitação mitral é holossistólico apical, iniciando-se com a primeira bulha, de alta tonalidade, com irradiação para a axila esquerda, não se alterando com a mudança de posição ou com a respiração. Mais raramente, pode-se auscultar um sopro mesodiastólico no foco mitral, melhor ouvido em decúbito lateral esquerdo e em apnéia expiratória, achado de grande importância pois expressa a inflamação mitral grave com dilatação do ventrículo esquerdo. A presença de um sopro diastólico longo e persistente no foco mitral, sinal de estenose dessa valva, refere-se, na maior parte dos casos, à existência de surto ativo anterior, eventual-

Tabela II. Cardite
Pancardite (pericárdio, miocárdio, endocárdio)
Quadro clínico de intensidade variável, geralmente acompanhado de febre e taquicardia desproporcional, e sopro cardíaco
Acomete mais freqüentemente as valvas mitral e aórtica, com sopro de insuficiência valvar na fase aguda
Presença de sopro na fase aguda não indica necessariamente lesão definitiva
A presença de sopro diastólico mitral geralmente indica lesão prévia não-diagnosticada
Pericardite e miocardite isoladamente, na ausência de valvite, raramente são decorrentes de doença reumática
Duração média da fase ativa não-tratada de 3 meses
Seqüela valvar mais comum: insuficiência mitral, insuficiência aórtica, estenose mitral

mente não diagnosticado, pois os sinais de estenose valvar surgem apenas meses mais tarde. A regurgitação aórtica é um pouco menos comum, podendo estar associada à regurgitação mitral. O sopro se inicia logo após a segunda bulha, é mais bem auscultado na região paraesternal esquerda alta, em decrescendo. Esse sopro é de grande importância diagnóstica, pois a causa mais comum de regurgitação aórtica recente em crianças é a cardite reumática.

Quanto à pericardite e à miocardite isoladamente, na ausência de valvite, são muito improváveis em razão da doença reumática. A pericardite pode levar a dor precordial com atrito pericárdico, sendo mais comum no início do quadro. Raramente evolui com derrame pericárdico significativo, levando a tamponamento. Nos casos de insuficiência cardíaca grave, geralmente se deve ao envolvimento difuso do miocárdio ou a lesões regurgitantes mitral ou aórtica graves. Ocorre em 5% a 10% nos surtos iniciais, sendo mais freqüente nas recorrências.[7]

A média da duração de um surto de cardite não tratada é de três meses, mas quando o quadro inflamatório é grave, pode persistir por seis meses ou mais. Os pacientes com formas mais graves de cardite têm maior probabilidade de apresentar seqüelas valvares no futuro, sendo a insuficiência da valva mitral a mais comum, seguida pela insuficiência aórtica e pela estenose mitral.

Coréia (coréia de Sydenham)

É uma manifestação tardia da doença reumática, surgindo geralmente após três meses da infecção da orofaringe, pela presença de processo inflamatório no sistema nervoso central na região dos núcleos da base. Ocorre em 10% a 30% dos casos, particularmente entre os sete e os quatorze anos de idade, sendo mais freqüente no sexo feminino. Ao contrário da cardite e da artrite, a presença de febre é rara. Caracteriza-se por movimentos involuntários e descoordenados, principalmente da musculatura da face e dos membros, podendo ser uni ou bilateral; eles acentuam-se com os esforços e as tensões emocionais e melhoram com o sono e repouso. Com freqüência, esses pacientes também apresentam fraqueza muscular e labilidade emocional. A duração média do quadro é de dois meses, podendo haver a remissão completa mesmo sem tratamento. Ocasionalmente, há persistência de tremores finos de extremidades, podendo ser bem observada por uma escrita irregular. A avaliação da escrita é um método utilizado para o seguimento desses pacientes.[1,18] Os principais diagnósticos diferenciais em pacientes com quadro de coréia são: tiques, atetose, histeria, doença de Wilson, reação a drogas (metoclorpramida, haloperidol), hipercinesia, lúpus, coréia de Huntington.

Nódulos subcutâneos

São raros (menos de 3%), em geral vinculados a cardite. Localizados principalmente nas superfícies das articulações na face extensora dos membros superiores, joelhos e região occipital. São duros, indolores, móveis sob a pele, não-pruriginosos, com dimensões variando de milímetros até 2 cm, demorando algumas semanas para desaparecer. Histologicamente, os nódulos são semelhantes aos da artrite reumatóide juvenil, com área central de necrose e células em paliçada ao redor.[7,19]

Eritema marginado

É uma manifestação rara, surgindo precocemente como máculas róseas com centro claro, não-pruriginosas, fugazes, aparecendo principalmente no tórax, no abdome, no dorso, nas faces internas do antebraço e da coxa, quase nunca na face. É visto com maior freqüência associado a cardite.[7,17]

Outras manifestações

Febre e artralgia são manifestações clínicas freqüentes nos pacientes com doença reumática, porém de valor limitado, pois não são específicos, e podem ocorrer em várias outras doenças. Mais raramente, a epistaxe, a dor abdominal e as manifestações pleuropulmonares (pleurite, pneumonia) também podem ocorrer. As epistaxes repetidas podem ser a expressão clínica das alterações vasculares do processo inflamatório da doença reumática. Quanto às manifestações pleuropulmonares, a pleurite é rara como processo isolado, mas pode ocorrer no surto inicial ou nas recorrências.[17]

Formas evolutivas

Forma recorrente

A recorrência é uma das características da doença reumática, podendo ocorrer após nova infecção da orofaringe pelo estreptococo aparente clinicamente ou não, sendo mais freqüentes nos primeiros três anos após o surto inicial, e se tornam mais raras à medida que o tempo passa (menos freqüentes após os vinte anos de idade). A mesma manifestação clínica presente no surto inicial tende a se dar nas recorrências, sendo esse fato mais significativo nos pacientes cuja primeira manifestação foi de cardite, pelo agravamento das lesões preexistentes. Feinstein e Spagnuolo[20] também alertaram que os pacientes que apresentaram cardite no surto inicial têm uma maior freqüência das recorrências. Nos adolescentes, que anteriormente já apresentaram no surto inicial a cardite, a recorrência pode se manifestar

como arritmia cardíaca (fibrilação atrial), ou, ainda, insuficiência cardíaca.[21] Em alguns casos, o diagnóstico de recorrência torna-se mais difícil, principalmente se o paciente já tem uma seqüela de cardite de um surto anterior. Nessa situação, a menos que uma outra valva seja acometida (novo sopro cardíaco), a intensificação de um sopro preexistente ou, ainda, um quadro de pericardite seja diagnosticado, o novo surto pode não ser diagnosticado.[7] As recorrências guardam uma relação direta com a morbidade, mortalidade e progressão da doença.[22-24] Em publicação recente, Meira e colaboradores, realizando seguimento de 258 crianças e adolescentes que apresentaram doença valvar reumática, chamaram a atenção para a associação entre quadros de cardite mais graves na apresentação inicial, maior número de recorrências e baixa escolaridade das mães.[24]

Formas crônicas

Não devem ser confundidas com a cardiopatia reumática residual, que é seqüela da lesão reumática. Não ultrapassam 5% dos pacientes, em que as manifestações clínicas são persistentes, mesmo não havendo infecção pelo estreptococo e, segundo Décourt,[21] são graves e evoluem com franca insuficiência cardíaca.

Seqüelas valvares

A doença cardíaca reumática é a seqüela mais importante da doença reumática, em geral manifestando-se clinicamente dez a vinte anos após o surto inicial. É a maior causa de doença valvar adquirida no mundo, sendo responsável por 35% a 40% das admissões nos hospitais, bem como uma das causas predominantes de indicação de cirurgia cardíaca nos países em desenvolvimento.[25] A regurgitação mitral crônica é a lesão mais comum, seguida da regurgitação aórtica, sendo a gravidade dessas lesões associada ao número das recorrências, com valvites repetidas, culminando com um grau maior de lesão valvar.

Muito embora apenas 50% a 70% dos pacientes portadores de estenose mitral refiram um surto bem definido no passado, a doença reumática é a principal causa da estenose mitral. Geralmente, esses pacientes apresentam um período de latência quanto ao aparecimento dos sintomas da valvulopatia, entre o surto inicial e a manifestação dos sintomas da estenose, que varia de quinze a quarenta anos. Alguns autores acreditam que a lesão progressiva na valva mitral seja decorrente de um quadro inflamatório persistente subclínico, enquanto outros acreditam na resposta do tecido valvar ao estresse da turbulência crônica do fluxo através da valva.[26]

Diagnóstico clínico

Jones, em 1944, elaborou um conjunto de critérios clínicos, classificando as manifestações clínicas da febre reumática (FR) em maiores e menores, procurando assim criar critérios que auxiliassem os médicos no diagnóstico dessa doença.[27] Objetivando melhorar a especificidade desses critérios, em 1992 a American Heart Association publicou uma revisão modificada desses critérios, que é apresentada na Tabela III. Essa revisão chamou a atenção para os seguintes pontos: tais critérios atualizados são designados para o diagnóstico do surto inicial da FR; eles não devem ser utilizados para avaliar a intensidade do processo inflamatório; eles não devem ser utilizados para estabelecer o diagnóstico de doença cardíaca reumática crônica ou inativa ou, ainda, predizer qual é a evolução clínica desses pacientes. Nessa revisão, foi incluída a evidência de antecedentes de infecção pelos estreptococos do grupo A (cultura do exsudato da faringe positiva, teste rápido positivo para o estreptococo β-hemolítico e/ou elevação dos anticorpos antiestreptococos).[7]

A American Heart Association publicou, em 2002, uma nova revisão,[28] procurando rever e adequar as diretrizes existentes para o diagnóstico do surto inicial de doença reumática, uma vez que a ecocardiografia Doppler poderia ajudar no diagnóstico da agressão cardíaca. Nessa nova publicação, não obstante os autores reconhecerem a importância que tal método proporciona, seja por confirmar os achados clínicos, seja por propiciar a avaliação qualitativa e quantitativa da lesão valvar cardíaca e da função ventricular esquerda e do pericár-

Tabela III. Diretrizes para o diagnóstico do surto inicial da doença reumática (critérios de Jones, atualização de 1992)

Manifestações maiores	Manifestações menores
Cardite	Achados clínicos: artralgia, febre
Poliartrite	Achados laboratoriais: proteína C reativa positiva, velocidade de hemossedimentação elevada, intervalo PR aumentado no ECG
Coréia	
Eritema marginado	
Nódulos subcutâneos	
Evidência de infecção prévia pelo estreptococo	
Cultura positiva da orofaringe, elevação do anticorpo antiestreptococo, teste do antígeno estreptocócico positivo	

dio, eles optaram por manter os critérios de Jones da revisão de 1992 como guia para os surtos iniciais da doença reumática. Tal afirmação baseou-se nas observações de que ainda é controverso o diagnóstico de cardite aguda pela ecocardiografia em pacientes que não apresentam alterações (sopro cardíaco) no exame físico. A declaração final desse comitê é que, na ausência de um padrão de referência para o diagnóstico da doença reumática, as diretrizes de 1992 permanecem como guia diagnóstico para essa doença, uma vez que não há um exame laboratorial específico que seja patognomônico para o quadro agudo ou para as recorrências.[28]

Assim, segundo esses critérios, se houver a evidência de infecção prévia por estreptococos do grupo A, a presença de duas das manifestações maiores ou de uma maior e duas menores indica alta probabilidade de doença reumática aguda. Quanto ao diagnóstico das recorrências, tais critérios geralmente são suficientes para o seu diagnóstico. Em algumas situações, no entanto, o diagnóstico da recorrência pode ser feito com apenas uma manifestação maior ou se várias menores estiverem presentes, em um paciente com cardiopatia reumática já diagnosticada previamente, com evidência de estreptococcia recente.

Diagnóstico diferencial

Muitas outras doenças compartilham características clínicas com o surto agudo da doença reumática, notadamente as que cursam com quadro febril, artrite e sopro cardíaco: artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, doença de Lyme, artrite infecciosa (gonococos, hepatite B, rubéola), artrites reativas (pós-entéricas, pós-infecções do trato urinário), doença de Lyme, doença de Kawasaki, anemia falciforme, leucemia linfóide aguda, miocardite viral, sopro inocente com quadro febril, púrpura de Henoch-Shönlein, endocardite bacteriana, doença de Legg-Calvé-Perthes.

Resumo

A doença reumática é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo colágeno, que surge como complicação tardia da infecção da orofaringe pelo estreptococo, podendo acometer o coração, as articulações, o sistema nervoso central, os vasos sangüíneos e o tecido subcutâneo, em indivíduos com predisposição genética. A manifestação clínica mais comum é a artrite, com acometimento das grandes articulações de caráter migratório e simétrico. A inflamação articular é mais intensa nas primeiras 48 horas e responde prontamente ao ácido acetilsalicílico. A cardite ocorre com intensidade muito variável. É mais freqüente em crianças e considerada a manifestação mais grave da doença. Pacientes com formas mais importantes de cardite na fase aguda têm maior probabilidade de apresentar seqüelas valvares no futuro, sendo a valva mitral a mais freqüentemente acometida.

Quanto ao diagnóstico clínico, foram elaborados critérios que são designados para o diagnóstico do surto inicial da doença reumática, não devendo ser utilizados para avaliar a intensidade do processo inflamatório ou estabelecer o diagnóstico da doença crônica ou inativa. Quando houver evidência de infecção prévia por estreptococo do grupo A, a presença de duas manifestações maiores ou de uma maior e duas menores indica alta probabilidade de doença reumática aguda.

Bibliografia

1. Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349:935-42.
2. Oliver C. Rheumatic fever - is it still a problem? J Antimicrob Chemother 2000; 45:13-21.
3. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13:470-511.
4. Gus I. Perspectivas da doença reumatismal no Rio Grande do Sul. Arq Bras Cardiol 1984; 43:209-11.
5. Silva CHM. Rheumatic fever: a multicenter study in the state of São Paulo. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1999; 54:85-90.
6. Dajani AS. Current status of nonsuppurative complications of group A streptococci. Pediatr Infec Dis J 1991; 10:525-7.
7. Dajani AS, Ayoub EM, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of Rheumatic Fever. Jones Criteria, updated. JAMA 1992; 268:2069-73.
8. Feinstein AR, Spagnuolo M. The clinical patterns of acute rheumatic fever: a reappraisal. Medicine 1962; 41:279-305.
9. Tani LY. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? Pediatrics 2003; 112:1065-68.
10. Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. Ann Rheum Dis 1989; 48:686.
11. Schaffer FM, Agarwal R, Helm J, et al. Post-streptococcal-reactive arthritis and silent carditis. A case report and review of the literature. Pediatrics 1999; 93:937.
12. Ahmed S, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:1081-82.
13. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med 1987; 313:421-27.
14. Folger GM, Hajar R, Robida A, et al. Occurrence of valvar heart disease in acute rheumatic fever without evident carditis: color flow Doppler identification. Br Heart J 1993; 67:434-38.
15. Abernethy M, Bass N, Sharp N, et al. Doppler echocardiography and early diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. Aust N Z Med 1994; 24:530-35.
16. Bland EF, Jones TD. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. Circulation 1951; 4:836-46.

17. Décourt LV. Doença reumática. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1972; 64-80.
18. Giannoulia-Karantana A, Anagnostopoulos G, Kostaridou S, et al. Childhood acute rheumatic fever in Greece: experience of the past 18 years. Acta Paediatr 2001; 90:809-12.
19. Kiss MHB, Shainberg CG. Febre reumática. In Yorlinari NH, Bonfa ESDO. Reumatologia para o clínico. São Paulo: Roca, 2000; 94-103.
20. Feinstein AR, Spagnuolo M. Mimetic features of rheumatic fever recurrences. N Engl J Med 1960; 262:533-40.
21. Décourt LV. Doença reumática. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1972; 98-106.
22. Edwards BS, Edwards JE. Congestive heart failure in rheumatic carditis valvular or myocardial origin? J Am Coll Cardiol 1993;22:830-1
23. Thakur JS, Negi PC, Ahluwalia SL, et al. Epidemiological survey of rheumatic fever among school children in the Shimla Hills of northem India: prevalence and risk factors. J Epidemiol Community Health 1996;50:62-7
24. Krishnaswami S, Joseph G, Richard J. Demands on tertiary care for cardiovascular diseases in India: analysis of data for 1960-89. Bull World Health Organ 1991; 69:325-30.
25. Stapleton JF. Natural history of chronic valvular disease. In Frank WS, Brest NA. (Ed). Cardiovascular Clinics. Valvular heart diseases: comprehensive evaluation and management. Phliadelphia: FA Davis, 1986; 128.
26. Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Motta CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart 2005;91:1019-22
27. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. JAMA 1944; 126:481-84.
28. Ferrieri P, Baddour L, Bolger A, et al. Proceedings of the Jones Criteria workshop. Circulation 2002; 106:2521.

Capítulo 3

Exames Laboratoriais para o Diagnóstico da Doença Reumática

Maria Helena Vidotti
José Francisco Kerr Saraiva

Pontos-chave

- A classificação do estreptococo do grupo A de Lancefield e a evolução do conhecimento dos seus diferentes tipos, em função da proteína M, permitiram avanços na compreensão da patogênese e na investigação laboratorial.
- Existem dois tipos de provas laboratoriais de valor diagnóstico: resposta anticórpica do organismo a produtos liberados pelo agente etiológico e reações da fase aguda da doença.
- As provas laboratoriais não são de modo algum específicas e exigem sempre um diagnóstico diferencial.
- Essas provas mostram apenas existência de infecção anterior pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A de Lancefield ou modificações presentes no soro durante a fase aguda de múltiplas afecções.
- As reações de fase aguda são absolutamente inespecíficas, mas são muito úteis para revelar processo ”ativo”, sua presença, sua permanência e suas oscilações na evolução da doença.
- A dosagem de mucoproteínas e α-2-globulinas é útil para avaliar a evolução da doença.

Introdução

Não existem sintomas ou sinais clínicos, nem mesmo provas laboratoriais específicas, para o diagnóstico de certeza da febre reumática. Desse modo, é a partir da associação entre quadro clínico e quadro laboratorial que se faz o diagnóstico. Na prática, sabemos que essas provas laboratoriais não possuem caráter específico, ou seja, nenhuma delas pode garantir a presença da doença, exigindo sempre um diagnóstico diferencial. Existem dois tipos de exames laboratoriais: os que vão mostrar a resposta anticórpica do organismo ao produto liberado pelo agente etiológico, que vai mostrar se houve infecção prévia pelo estreptococo β-hemolitico do grupo A de Lancefield; e as reações da fase aguda da doença, que documentam a presença de processo inflamatório, isto é, que medem a atividade do processo inflamatório.

Provas que avaliam a resposta imunitária do organismo

Em virtude do processo etiológico da febre reumática, são encontrados, no plasma dos pacientes infectados, elevados títulos de anticorpos contra substâncias liberadas pelos estreptococos do grupo A. Essas bactérias fabricam vários produtos extracelulares, como estreptolisinas A e S; desoxirribonucleases A, B, C e D; hialuronidase; proteinases; nicotinamida-adenina-deaminase; estreptoquinase; e exotoxinas pirogênicas (Figura 1). Os anticorpos tituláveis nessa situação, na prática clínica, são:

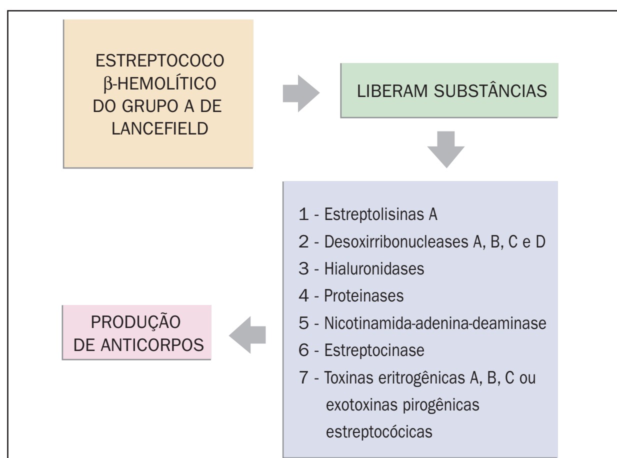


Figura 1. Fisiopatologia da infecção estreptocócica.

1. ASLO: antiestreptolisina O, anticorpo mais usado na clínica diária por causa da facilidade de obtenção e da homogeneidade dos resultados, atingindo seu pico três a seis semanas após a infecção.
2. AEQ: antiestreptoquinase.
3. AH: anti-hialuronidase.
4. Anti-DNAse: antidesoxirribonuclease, pode ser útil nos casos de síndrome de Coréia reumática, atingindo pico mais tardiamente (seis a oito semanas após a infecção).

Na maioria dos serviços, seguem-se os critérios determinados por Décourt para a ASLO,[1] considerando-se o nível de 250 unidades Todd (UT) como normal para crianças com menos de cinco anos de idade e, para finalidades práticas, as taxas acima de 333 UT como anormais para crianças dessa faixa etária. Para crianças com mais de cinco anos de idade, são consideradas anormais taxas acima de 500 UT.

A experiência universal mostra que os níveis normais de ASLO podem variar com fatores ligados a idade, classe socioeconômica e até condições do meio ambiente, como promiscuidade e estações do ano. A redução dos títulos é geralmente lenta, com variação de paciente para paciente, ao contrário do que acontece nas estreptococcias simples, cuja queda é mais rápida. Após o surto agudo de febre reumática, os níveis voltam ao normal em quatro a seis meses, mas a permanência de títulos elevados por tempo prolongado não indica persistência da atividade da doença. Também podemos salientar que a determinação de outros anticorpos aumenta a sensibilidade na identificação da infecção estreptocócica, mas não é usada na prática clínica.[2]

A anti-DNAse-B tende a permanecer circulando por mais tempo, podendo ser praticamente a única indicação de infecção estreptocócica nas manifestações neurológicas tardias da febre reumática (coréia de Sydenham).[3]

Hemograma

O hemograma é pouco expressivo e o achado de grandes alterações pode sugerir presença de outras doenças.[4] É importante, portanto, o diagnóstico diferencial com outras entidades mórbidas, como anemia falciforme, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, leucemias etc.

Na fase ativa da febre reumática, o hemograma revela discreta leucocitose, com predomínio de polimorfonucleares e com neutrofilia, além de um desvio para a esquerda pouco acentuado. Com maior freqüência, e particularmente em crianças, manifesta-se anemia hipocrômica, normocítica ou discretamente microcítica,[5] não-responsiva à terapêutica com ferro. Em determinados casos, pode servir de alerta em crianças com outras manifestações muitos discretas.

Provas ligadas ao processo inflamatório

As denominadas "reações da fase aguda do soro", sendo inespecíficas, não possuem e não pretendem possuir valor diagnóstico de febre reumática entre diferentes processos clinicamente comparáveis. Entretanto, são muito úteis em sua capacidade de revelar processo "ativo", definindo-o em sua presença, em sua permanência e em suas oscilações no tempo.

Na febre reumática, como em qualquer outra condição, as provas realmente expressivas são as:

- que se desviam da normalidade logo no início da afecção;
- que oscilam em seus valores de acordo com as próprias oscilações da doença;
- que não se modificam artificialmente com o uso de medicamentos;
- que só se normalizam quando do desaparecimento da doença.

As diferentes provas laboratoriais apresentam na febre reumática aspectos de comportamento muito expressivos para a avaliação clínica, ao contrário do que é admitido por muitos autores.[1,4,6] As principais provas desse grupo são: velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, mucoproteínas e eletroforese de proteínas.

Velocidade de hemossedimentação

A alteração da velocidade de hemossedimentação (VHS) geralmente ocorre de forma acentuada, sendo os desvios precoces, contemporâneos das manifestações iniciais da doença. Valores mais elevados são observados em casos mais graves, embora não se tenha uma correlação linear desse achado. Seus valores normais situam-se abaixo de 10 a 20 mm. A velocidade de hemossedimentação depende de múltiplos fatores, como tamanho das hemácias, presença de macromoléculas que alteram a carga elétrica da membrana celular das hemácias, nível de fibrinogênio, α e γ-globulinas (sobretudo da IgM), alteração da viscosidade e da alimentação. Dessa maneira, em processo inflamatório agudo como na febre reumática, em que existe aumento significativo do fibrinogênio e das mucoproteínas, ocorre aumento da velocidade de hemossedimentação. Ressalte-se, no entanto, que várias outras doenças podem alterar a velocidade de hemossedimentação, além da febre reumática, entre elas: anemias graves, neoplasias, colagenoses, infecções, traumatismos e processos inflamatórios em geral. Além deles, na gestação, particularmente a partir do segundo trimestre, ocorre aumento progressivo da velocidade de hemossedimentação sem significado patológico. O uso crônico de alguns fármacos, como antiinflamatórios hormonais e não-hormonais, contraceptivos e penicilina benzatina, também pode alterar essa medida. Dessa forma, a velo-

cidade de hemossedimentação não constitui um instrumento específico para o acompanhamento e a evolução no tratamento da febre reumática.

Outro fator que pode induzir erro de interpretação é a persistência habitual de valores elevados da velocidade de hemossedimentação durante longo período, sem relação com a evolução favorável do quadro clínico, que pode confundir o médico e sugerir de maneira imprópria a continuidade da terapêutica.

Trata-se, portanto, de prova importante, mas não fiel, por causa das circunstâncias limitantes da real expressividade dos resultados (Tabela I).

Proteína C-reativa

A proteína C-reativa é sintetizada no fígado, ocorrendo em baixas concentrações no plasma de indivíduos normais.[7] Trata-se de proteína imunitariamente anômala, que precipita com o carboidrato C de pneumococos. Ela pode elevar-se de forma sensível no início do processo reumático, estando elevada em praticamente 100% dos casos antes do final da segunda semana de evolução.[6]

A não-elevação seqüencial da proteína C-reativa dosada em dias alternados sugere ausência de febre reumática, ou seja, embora inespecífica, é extremamente sensível nas fases iniciais da doença. Entretanto, de maneira semelhante ao que ocorre com a velocidade de hemossedimentação, constitui método apropriado para o seguimento de pacientes com febre reumática, e títulos mais elevados não representam necessariamente falta de controle da doença. Por outro lado, seus níveis podem diminuir durante o curso ativo da doença (Tabela I). É importante lembrar que a proteína C-reativa não sofre habitualmente interferência da alimentação ou de medicação antiinflamatória. No seguimento do paciente reumático, o reaparecimento da proteína C-reativa no soro obriga a pesquisa de reativação do processo inflamatório, exigindo cuidados na reavaliação do estado clínico.

Mucoproteínas

As mucoproteínas elevam-se em qualquer processo inflamatório, infeccioso ou neoplásico. Seu metabolismo é realizado no fígado e é excretado pelos rins. As técnicas utilizadas para sua medição são trabalhosas e com possibilidade de erros, o que tem causado seu abandono em muitos centros e sua substituição pela α-1-glicoproteína ácida, de mais fácil dosagem. A mucoproteína encontra-se elevada em cerca de 95% dos pacientes com diagnóstico de febre reumática, mantendo-se alterada enquanto durar a fase ativa. Assim, o retorno de seus níveis à normalidade costuma refletir a regressão da doença e a manutenção de níveis persistentemente elevados indica atividade da doença. É importante comentar que não sofre alteração com o uso de medicação antiinflamatória, mesmo com corticosteróides,[8] sendo um bom guia para o critério de cura. Apesar de suas limitações como reação inespecífica, comporta-se, na prática clínica, como prova sensível, expressiva e de confiança.

Como cifras superiores da normalidade, podem ser aceitas[8] as de 4,0 mg% para a tirosina e de 14,5 mg% para o polissacarídeo da mucoproteína; na prática, habitualmente é utilizada apenas a taxa de tirosina.

Tabela I. Comportamento das "reações da fase aguda do soro"[4]

	Períodos da doença		
Provas	**Fases iniciais**	**Período de estado**	**Momento da "cura"**
Eritrossedimentação	Desvio freqüente	Oscilações também dependentes de outros fatores	Persistência eventual de desvios moderados, sem significação
Proteína C-reativa	Presença constante	Desaparecimento (ou redução) em número progressivo de enfermos	Ausência, já há dias ou semanas, em certo número de enfermos
Mucoproteína	Elevação quase constante	Manutenção dos desvios	Normalização dos níveis
Frações protéicas:			
• albumina	Redução freqüente, em particular nas formas graves e em crianças	Tendência à normalização	Valores normais já presentes em certo número de enfermos
• α-1-globulina	Elevação freqüente	Normalização precoce	Valores normais já presentes há dias ou semanas
• α-2- globulina	Elevação quase constante	Manutenção dos desvios	Normalização dos níveis
• γ-globulina	Elevação inconstante e/ou discreta	Manutenção dos desvios ou elevação progressiva dos níveis	Eventual persistência dos desvios

Eletroforese de proteínas

As modificações das proteínas do soro não diferem das alterações que ocorrem em vários outros processos agudos e se exteriorizam basicamente por queda do teor de albumina e por elevação da taxa das frações α e γ-globulinas[9] (Tabela I). A redução importante da albumina pode ser precoce, principalmente nas formas mais graves em crianças portadoras de febre reumática, sem relação com seu estado nutricional. Uma redução dos níveis de albumina (valores < 3,5 g/dl) é habitual. A normalização das taxas em qualquer situação é ocorrência de prognóstico mais favorável. A elevação da γ-globulina é lenta e em períodos tardios, principalmente quando ocorrem agressões viscerais. As elevações das α-globulinas são precoces e nítidas ao final da primeira semana de doença, observando-se nítida diferença de comportamento entre os dois tipos dessas frações. A fração α-1-globulina tem alterações transitórias e inconstantes, mesmo diante da persistência de processo ativo. Não apresentam valor prático.[9] As elevações da fração α-2-globulina são constantes e tendem a se manter durante toda a atividade reumática, sendo um indicador satisfatório da permanência da doença.[9]

Em resumo, na prática clínica aconselha-se a utilização rotineira das determinações da mucoproteína e da α-2-globulina do soro como provas realmente satisfatórias no acompanhamento da evolução clínica de pacientes com febre reumática aguda. Essa constatação só admite o término da "atividade" da doença quando da normalização de ambas as reações.

α-1-glicoproteína ácida

A α-1-glicoproteína ácida seria outro componente mucoprotéico que se eleva em qualquer processo inflamatório agudo.[10] É um excelente antígeno, podendo ser dosada por técnicas imunológicas e por turbidimetria sem grandes dificuldades, fato que tem permitido, em muitos centros clínicos, a substituição da dosagem de mucoproteínas, cujas técnicas são mais trabalhosas e com possibilidade de erros.

Resumo

Embora não haja provas laboratoriais patognomônicas para o diagnóstico de certeza da febre reumática, existem alguns achados de laboratório e algumas considerações que auxiliam tanto na conclusão de uma hipótese clínica como no acompanhamento e nos critérios de cura da doença. Por isso, é sempre bom lembrar que o diagnóstico dessa doença se faz com um conjunto de dados clínicos como história e exame físico, além de resultados de provas laboratoriais. Existem dois tipos de exames laboratoriais que são úteis no diagnóstico e na avaliação da evolução, assim como na cura: os que pesquisam processos imunogênicos (celulares, moleculares e humorais), importantes para determinar a gênese da afecção; e os que reconhecem a existência de um processo inflamatório agudo, que seriam as chamadas "reações da fase aguda do soro". Entre estas, encontram-se as mucoproteínas e a fração α-2-globulina, que se comportam como provas seguras e sensíveis, devendo-se considerar o o desaparecimento do processo inflamatório somente após a normalização das mesmas.

É importante lembrar, ainda, que tanto a velocidade de hemossedimentação como a proteína C-reativa, que estão quase sempre elevadas durante a fase aguda da doença em pacientes com cardite ou poliartrite, são usualmente normais em pacientes com Coréia.[15]

Bibliografia

1. Décourt LV. Nuestra experiencia con las pruebas de laboratorio en la enfermedad reumática. I Sympos Internac Fiebre Reumática. México: Instituto Nacional de Cardiología, 1958; 359-77.
2. Gerber MA, Wright LL, Randolph MF. Streptozyme test for antibodies to group A streptococcal antigens. Pediatr Infect Dis J 1987; 6:36.
3. Ayoub EM, Wannamaker LW. Evaluation of the streptococcal desoxy ribonuclease B and diphosphopyridine nuceotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. Pediatrics 1962; 29:527-38.
4. Décourt LV. Doença reumática. São Paulo: Sarvier 1972; 81-95.
5. Mauer AM. The early anemia of acute rheumatic fever. Pediatrics 1961; 27:707.
6. Décourt LV, Cossermelli W, Fava Neto C, et al. Estudo de alguns aspectos do soro na doença reumática ativa. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo 1957; 12:311-22.
7. Anderson CH, McCarty M. Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of activity of disease process in acute rheumatic fever. Am J Med 1950; 8:445-55.
8. Décourt LV, Ferri RG, Papaleo Neto M, et al. Provas sorológicas no diagnóstico da atividade reumática: determinação da mucoproteína. Arq Bras Cardiol 1955; 8:361-78.
9. Décourt LV, Cossermelli W. Electrophoretic study of serum proteins in active rheumatic fever. Arch Intern Rheumat 1958; 1:53-80.
10. Todd S, Davidsohn I. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia: WB Saunders, 1979; 245-6.
11. Kaplan EL. The rapid identification for group A beta-hemolytic Streptococci in the upper respiratory tract. Pediatr Clin North Am 1988; 35:535.
12. Wannamaker LW, Ayoub EM. Antibody titers in acute rheumatic fever. Circulation 1960; 21:598-614.
13. Rantz LA, Randall E. A modification of the technique for the determination of the antistreptolysin titer. Proc Soc Exp Biol Med 1945; 59:22-5.
14. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med 1982; 27:345.
15. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 2093-9.

Capítulo 4

Ecocardiografia na Doença Reumática

Henry Abensur

Pontos-chave

- O exame ecocardiográfico é essencial no caso de doença reumática em todas as suas fases.
- O estudo de ecocardiografia Doppler realizado na fase aguda da doença reumática pode revelar alterações subclínicas que podem persistir ao longo dos anos.
- O primeiro passo na avaliação do paciente com doença valvar do coração é o estudo anatômico da valva pelo ecocardiograma.
- O estudo ecocardiográfico realizado em paciente com estenose mitral deve fornecer a quantificação da gravidade da estenose mitral, a descrição morfológica da valva, a avaliação de insuficiência mitral associada e a estimativa da pressão da artéria pulmonar.
- A abordagem mais utilizada de avaliação da morfologia da valva mitral é a aplicação do escore de Wilkins.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de doze milhões de pessoas são afetadas pela febre reumática ou doença reumática do coração, com registro de mais de quatrocentas mil mortes anualmente, sobretudo de crianças e adultos jovens. Em muitos países, mais de 50% dos pacientes com doença reumática do coração não sabem de seu diagnóstico e, portanto, não estão recebendo profilaxia secundária para prevenção da febre reumática recorrente. Tanto o episódio primário de febre reumática como a seqüela reumática tardia implicam custos médicos substanciais para uma condição em que se pode atuar de modo preventivo.[1] Na maioria dos casos de doença reumática do coração, a valva mitral é afetada, tendo-se como lesão mais comum a estenose mitral, mas o envolvimento das valvas aórtica e tricúspide também está presente.

A febre reumática é uma doença imunológica com manifestações inflamatórias que acometem o coração, as articulações e a pele; ela ocorre na seqüência de infecção da faringe pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A. A patogênese está relacionada a uma reação auto-imune iniciada pela infecção estreptocócica ou por uma resposta imunológica aumentada aos antígenos estreptocócicos, os quais evocam anticorpos que reagem de forma cruzada com antígenos humanos tissulares.[2]

A doença reumática do coração resulta da organização da lesão endocárdica da febre reumática aguda. Apesar de a lesão aguda geralmente não ocasionar anormalidade funcional significativa, a cicatriz do processo inflamatório resulta em deformação da valva. Estudos ecocardiográficos basais devem ser realizados em pacientes com suspeita de doença reumática aguda. Pacientes que não apresentam evidências claras de cardite reumática nos primeiros exames devem ser monitorizados de perto por algumas semanas, na busca de algum envolvimento cardíaco. A incidência atualmente maior de cardite nos casos de febre reumática aguda pode ser explicada pela melhora metodológica da ecocardiografia na avaliação do acometimento cardíaco.[3] O risco de sobrevalorização do diagnóstico de incompetência valvar pelo ecocardiograma deve ser enfatizado e evitado. A valvulite envolvendo a valva mitral e aórtica e a cordoalha da valva mitral é o componente mais característico da cardite reumática. A regurgitação mitral é o principal achado da cardite reumática. A regurgitação aórtica é menos comum e, em geral, é associada à regurgitação mitral. Miocardite e pericardite não associadas de valvulite provavelmente não são devidas à doença reumática. Miocardite ou regurgitação valvar grave leva à insuficiência cardíaca. A inflamação do pericárdio parietal e visceral resulta em acúmulo de líquido pericárdico (Figura 1).

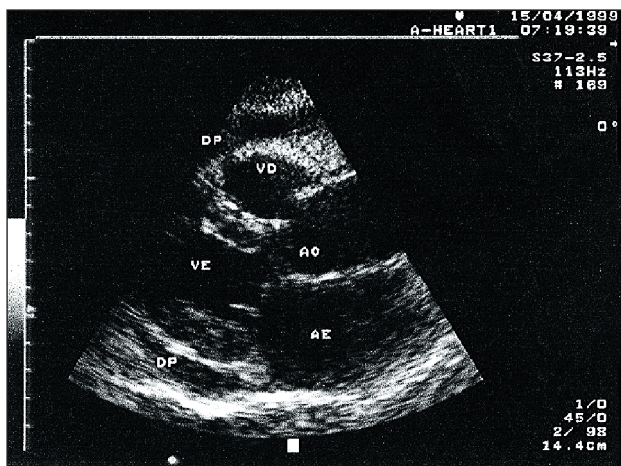


Figura 1. Derrame pericárdico discreto. Corte paraesternal-longitudinal. DP – derrame pericárdico, VD – ventrículo direito, AO – aorta, VE – ventrículo esquerdo e AE – átrio esquerdo.

Cardite na forma de valvulite geralmente ocorre em mais de três quartos dos pacientes com doença reumática. Tem-se encontrado índices maiores em alguns estudos devido ao uso sistemático do ecodopplercardiograma. Apesar de qualquer tecido do coração poder ser acometido, a insuficiência mitral está presente em mais de 90% dos pacientes que realizam ecodopplercardiograma.[4] O diagnóstico da doença reumática continua difícil devido à inexistência de um marcador laboratorial de doença reumática, acometimento clínico atípico do envolvimento articular, indisponibilidade do ecodopplercardiograma em áreas de maior necessidade e baixa sensibilidade dos critérios de Jones (com exigência compulsória de evidência de infecção estreptocócica prévia). Esses aspectos indubitavelmente contribuem para o subdiagnóstico da entidade.

O estudo ecodopplercardiográfico realizado na fase aguda da doença reumática pode revelar alterações subclínicas que podem persistir ao longo dos anos.[5] A doença reumática aguda sem manifestação clínica de cardite não é uma entidade benigna, e os achados ecodopplercardiográficos de insuficiência valvar subclínica devem ser considerados como cardite quando se estabelece o diagnóstico de doença reumática aguda.[6] A valvulite subclínica deve ser considerada como cardite leve, desde que critérios estritos sejam observados no diagnóstico diferencial da regurgitação fisiológica e de que os achados ecodopplercardiográficos sejam analisados no contexto das outras manifestações da doença reumática.[7-8] Em uma revisão sistemática de 23 artigos da literatura, a prevalência de cardite subclínica variou de 0% (somente um estudo) a 53%; com uma prevalência de 18,1% quando foram analisados os dez artigos que seguiram os critérios mais rígidos de diagnóstico de cardite subclínica.[9] Para que se possa considerar como patológica uma regurgitação mitral, é preciso que haja a presença de jato colorido maior que 1,0 cm no interior do átrio esquerdo em pelo menos dois planos, área do jato regurgitante maior ou igual a 1 cm^2, persistência do jato durante toda sístole no Doppler pulsado ou contínuo e pico sistólico do jato regurgitante no Doppler contínuo maior que 3,2 m/s. E para considerar insuficiência aórtica patológica deve haver persistência do jato regurgitante durante toda diástole (holodiastólico) no Doppler pulsado e contínuo e largura do jato maior que 1 mm na via de saída do ventrículo esquerdo.[10-11]

A marca macroscópica da lesão valvar pós-reumática é a fusão comissural associada à fibrose dos folhetos, com subseqüentes espessamento, calcificação e retração dos folhetos. Geralmente, ocorre fusão de cordoalha nas valvas atrioventriculares.

A apresentação mais comum é o acometimento isolado da valva mitral, seguido pelo acometimento combinado das valvas mitral e aórtica. O acometimento da valva tricúspide é menos comum, sendo tipicamente associado à doença da valva mitral, com ou sem envolvimento valvar aórtico. O acometimento da valva pulmonar é raro.[12]

A ecocardiografia fornece informações detalhadas de forma não-invasiva sobre a anatomia e a etiologia da doença valvar, graduando a gravidade da estenose e/ou da regurgitação e o impacto da lesão valvar sobre os ventrículos em relação ao seu tamanho e função. Ela fornece, ainda, dados de outras cardiopatias associadas. A avaliação ecocardiográfica é considerada a abordagem diagnóstica padrão em pacientes com suspeita de lesão valvar ou acometimento valvar previamente conhecido.

O primeiro passo na avaliação do paciente com doença valvar do coração é o estudo anatômico da valva pelo ecocardiograma, mediante, inicialmente, a análise da imagem bidimensional do coração, quando é possível verificar a anatomia da valva e a etiologia do seu acometimento, avaliar a área valvar por planimetria (na estenose mitral) e analisar qualitativamente a função global e regional do ventrículo esquerdo. Pode-se, ainda, avaliar as dimensões, os volumes, a fração de ejeção e a massa ventricular esquerda, verificar se outras câmaras estão aumentadas (átrios), analisar a anatomia e a função das câmaras direitas e, por fim, as complicações das doenças valvares, como a presença de trombos em átrio esquerdo. Nas estenoses valvares com estudo Doppler, avaliam-se os dados da velocidade de fluxo, os gradientes médios e máximos, a área valvar (equação de continuidade e/ou o tempo de meia pressão) e outras medidas menos rotineiras do grau de estenose (área de isovelocidade proximal - PISA),[13] se necessário. Nas lesões regurgitantes, o estudo pode ser realizado pelo mapeamento de fluxos em cores com análise qualitativa. Mediante fórmulas matemáticas, com a utilização do mapeamento de fluxos em cores e da modalidade bidimensional, é possível definir a área do orifício regurgitante. Pode-se também, mediante estudo Dop-

pler, analisar a função diastólica e verificar a pressão da artéria pulmonar. Faz-se necessário um cuidadoso exame das quatro valvas do coração, bem como a verificação de outras possíveis lesões que possam ser ocultadas pela doença valvar.

A imagem transtorácica fornece o diagnóstico na vasta maioria dos pacientes com doença valvar do coração. O ecocardiograma transesofágico é reservado aos casos em que a imagem transtorácica não é diagnóstica ou quando são necessárias imagens de alta resolução. Com ultra-sonografistas treinados e experientes, o diagnóstico por imagem pode ser obtido na maioria dos pacientes com ecocardiograma transtorácico; as exceções incluem os pacientes com acesso ecocardiográfico prejudicado em razão de pulmão hiperexpandido, estados pós-operatórios e deformidades torácicas. O estudo transesofágico intra-operatório se impõe para pacientes submetidos a reparo de valvas nativas.

O acometimento reumático da valva mitral é caracterizado pela fusão comissural, que resulta no aspecto "em domo" dos folhetos da valva mitral, na diástole, visto na imagem bidimensional (Figura 2). No modo unidimensional, tem-se a figura clássica da doença reumática, em que o folheto posterior acompanha a movimentação do folheto anterior (Figura 3). A ponta dos folhetos apresenta-se, em geral, espessada, e o restante dos folhetos apresenta graus variáveis de espessamento e/ou calcificação. O processo reumático também atinge o aparelho subvalvar com fusão, encurtamento, fibrose e calcificação da cordoalha da valva mitral. A obstrução do fluxo ocorre pela associação da reduzida abertura dos folhetos, ocasionada por fusão comissural, aumento da rigidez dos folhetos e por obstrução no nível do aparelho subvalvar.[14-16] A alteração fisiopatológica primária dos pacientes com estenose mitral é a obstrução mecânica valvar mitral. A conseqüência secundária da obstrução da valva mitral é o efeito do gradiente pressórico transmitral elevado sobre o átrio esquerdo e a vasculatura pulmonar. Com o progresso da obstrução, o gradiente pressórico transmitral diastólico aumenta, podendo atingir níveis de gradiente transvalvar mitral médio entre 10 e 25 mmHg nos pacientes com obstrução grave[17-19] (Figura 4). O gradiente transvalvar mitral depende também do volume de fluxo através da valva na diástole, podendo apresentar-se aumentado nas situações de febre, anemia, exercício ou na presença de insuficiência mitral associada. Dessa forma, a avaliação da área valvar anatômica ou funcional fornece dado mais consistente relativo ao grau da estenose mitral. O grau de dilatação do átrio esquerdo geralmente está relacionado à gravidade e à cronicidade da estenose mitral (Figura 5). Pacientes com estenose mitral grave

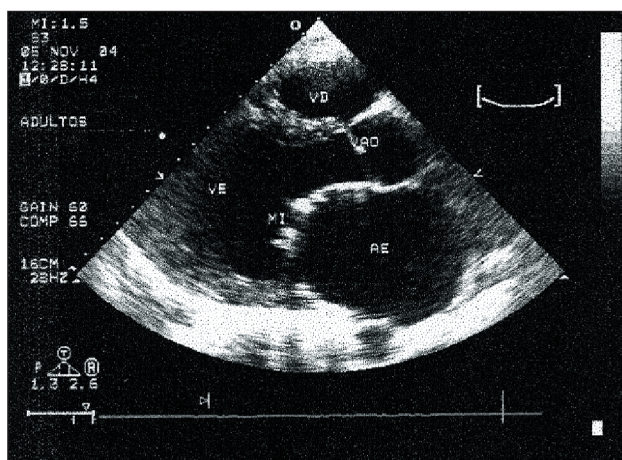


Figura 2. Aspecto em "domo" da valva mitral. Corte paraesternal-longitudinal. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo, VAO: valva aórtica, AE: átrio esquerdo e MI: valva mitral.

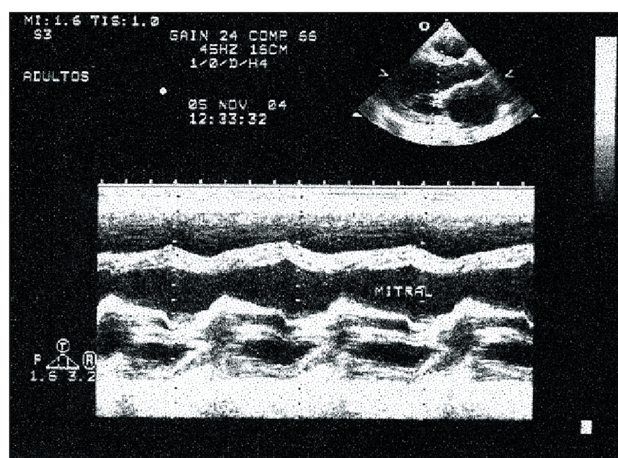


Figura 3. Fusão comissural mitral ao modo unidimensional. O folheto posterior acompanha o movimento do folheto anterior.

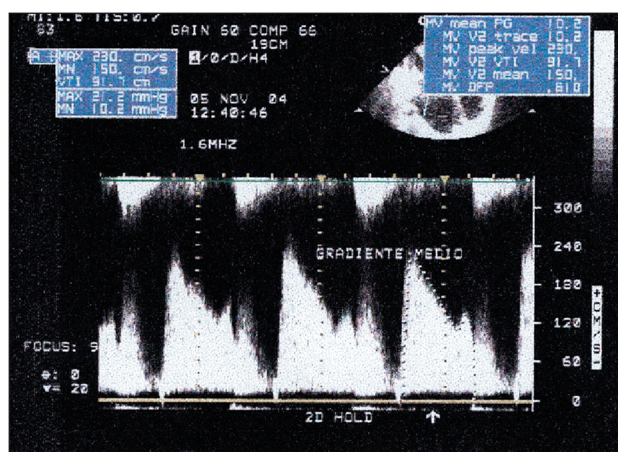


Figura 4. Gradiente transvalvar mitral médio. Curva espectral Doppler contínua transvalvar mitral com gradiente médio de 10 mmHg.

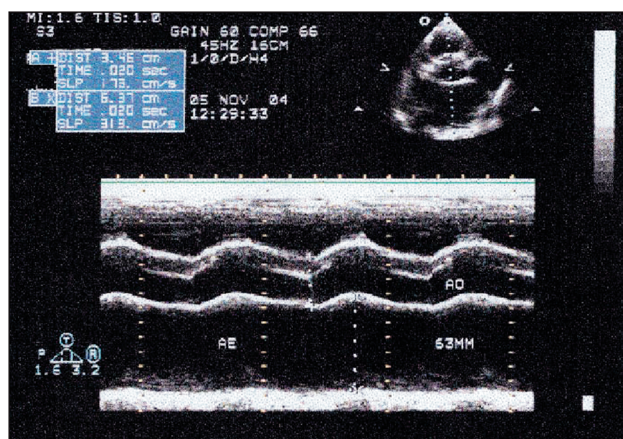


Figura 5. Aumento do átrio esquerdo. Modo unidimensional. AO – raiz da aorta e AE - átrio esquerdo. Dimensão do átrio esquerdo = 63 mm.

apresentam hipertensão pulmonar, o que, ao longo do tempo, leva a hipertrofia, dilatação e eventual falência ventricular direita.

O estudo ecocardiográfico realizado em paciente com estenose mitral deve fornecer a quantificação da gravidade da estenose mitral, a descrição morfológica da valva, a avaliação de insuficiência mitral associada e a estimação da pressão da artéria pulmonar. A dimensão e a função sistólica do ventrículo esquerdo e a presença de outras lesões valvares também devem ser avaliadas. A gravidade da estenose mitral pode ser medida pela planimetria da valva mitral pelo exame bidimensional no corte paraesternal de eixo curto e pelo método do tempo de meia pressão obtido pelo estudo Doppler no corte apical de quatro câmaras. A equação de continuidade é método pouco utilizado para cálculo da área valvar mitral. Pode-se utilizar também a área de isovelocidade proximal.[13] O ecocardiograma de estresse com esforço físico ou com dobutamina pode ser utilizado para avaliação de pacientes com estenose mitral moderada e com sintomas para estudo da variação do gradiente médio e da pressão da artéria pulmonar.[20] Alguns serviços já estão utilizando o ecocardiograma tridimensional na avaliação e na quantificação da estenose mitral, com resultados superiores aos obtidos com a metodologia tradicional em estudos com casuísticas pequenas.[21-26]

Apesar de a avaliação de trombo não ser necessária no manuseio rotineiro dos pacientes com estenose mitral, a presença de trombo atrial esquerdo significa contra-indicação para valvoplastia percutânea. Em razão da baixa sensibilidade do ecocardiograma transtorácico para detecção de trombo atrial esquerdo, o estudo transesofágico se torna necessário antes da valvoplastia mitral em candidatos apropriados para esse procedimento.[27]

Para candidatos ao procedimento de valvoplastia mitral por balão, é no estudo ecocardiográfico minucioso que se encontra a conduta adequada a ser tomada, em associação com os dados clínicos do paciente. Uma vez determinado que a estenose mitral é grave, verifica-se o grau da insuficiência mitral, pois a associação de insuficiência mitral não é salutar nesse procedimento em razão do risco de piora de seu grau. Deve-se verificar no estudo ecocardiográfico a existência de outras valvas cardíacas com indicação para tratamento cirúrgico.

A avaliação detalhada da morfologia da valva mitral pela ecocardiografia permite a exclusão de pacientes com alto risco de complicações. Existem várias formas de descrever a morfologia da valva mitral estenótica, nas quais os elementos-chave para predizer a evolução pós-procedimento de valvoplastia por balão são o grau de deformidade e a calcificação valvar. Pacientes com folhetos finos, flexíveis, com pouca calcificação dos folhetos e das comissuras e mínimo acometimento da cordoalha terão melhores resultados hemodinâmicos e melhor evolução a longo prazo. Pacientes com valvas muito calcificadas e deformadas terão prognóstico pior e piores resultados a longo prazo, bem como maiores riscos de complicações durante o procedimento.

A abordagem mais utilizada de avaliação da morfologia da valva mitral é a aplicação do escore de Wilkins,[28] (Tabela I). Por meio do estudo ecocardiográfico bidimensional, aplicam-se valores de 1 a 4 para mobilidade, espessamento, calcificação e aparelho subvalvar. A soma total do escore é 16. Nesse esquema, quanto maior for o escore, mais acentuado será o grau de comprometimento da valva. O escore ecocardiográfico maior do que 8 estaria associado a resultado subótimo.[29]

O exame ecocardiográfico transesofágico pode ser de utilidade na monitorização do procedimento da valvoplastia mitral por balão, ou seja, no posicionamento dos cateteres, no posicionamento do balão, na avaliação de complicações agudas, como o tamponamento cardíaco em razão da perfuração do coração pelo cateter-guia ou pelo cateter dilatador.

A insuficiência mitral aguda e grave resultante do rasgo do folheto da valva mitral durante o procedimento de valvoplastia mitral é avaliada na maioria dos casos pelo ecocardiograma transtorácico e requer correção cirúrgica. Outras complicações da valvoplastia mitral, como a presença de comunicação interatrial, insuficiência mitral e reestenose mitral, são avaliadas pelo estudo transtorácico e, quando necessário, pelo exame transesofágico.

A escolha do procedimento para o tratamento da estenose mitral não depende apenas de dados ecocardiográficos como morfologia da valva mitral, gravidade da insuficiência mitral coexistente e presença e gravidade de outras lesões valvares. Depende também da preferência do paciente e da presença de comorbidades.

Na febre reumática aguda, a dilatação do ventrículo esquerdo e a manifestação de insuficiência cardíaca estão, geralmente, relacionadas à lesão regurgitante, e não à disfunção contrátil do miocárdio.[30-32] Em algumas casuísticas, detectou-se dilatação do anel mitral, alonga-

Tabela I. Escore morfológico de Wilkins da valva mitral

Grau	Mobilidade	Espessamento	Calcificação	Subvalvar
1	Altamente móvel; somente a ponta do folheto é restrita	Folhetos com espessamento próximo ao normal (4 a 5 mm)	Uma única área com ecogenicidade aumentada	Mínimo espessamento logo abaixo dos folhetos
2	Porção média e basal dos folhetos com mobilidade normal	Considerável espessamento das margens (5 a 8 mm)	Áreas coalescentes de maior ecogenicidade confinadas às margens dos folhetos	Espessamento das cordas no terço proximal aos folhetos
3	A valva continua a se mover na diástole, principalmente na sua base	Espessamento estendendo-se por todo o folheto (5 a 8 mm)	Ecogenicidade estendendo-se à porção média dos folhetos	Espessamento dos folhetos estendendo-se ao terço distal
4	Ausência ou mínimo movimento dos folhetos durante a diástole	Considerável espessamento de todo o folheto (> 8 a 10 mm)	Extensa ecogenicidade envolvendo a maior parte dos folhetos	Extenso espessamento e encurtamento de todas as cordas, estendendo-se até os músculos papilares

mento e ruptura de cordoalha e prolapso do folheto anterior da valva mitral, em associação com atividade reumática, em pacientes que foram para cirurgia para correção de lesão regurgitante mitral.[33] Outras casuísticas mostraram que, em associação com cardite reumática, a valva mitral estava espessada, com nódulos focais, e havia restrição da mobilidade dos folhetos. Tipicamente, a regurgitação mitral ocorre pela dilatação ventricular associada à restrição da mobilidade do folheto e prolapso e dilatação anular são vistos mais raramente.[30-32]

Nos casos crônicos, o processo cicatricial dos folhetos da valva mitral leva à regurgitação mitral pelo encurtamento e aumento da rigidez dos folhetos da valva em associação com encurtamento e fusão da cordoalha. Essas modificações alteram a coaptação dos folhetos.[34]

Muitos pacientes com regurgitação mitral apresentam algum grau de estenose mitral, e alguns apresentam envolvimento das valvas aórtica e/ou tricúspide.

É pelo estudo ecocardigráfico que se avalia a etiologia e a gravidade da regurgitação mitral, o tamanho e a função do ventrículo esquerdo, o tamanho do átrio esquerdo, a pressão da artéria pulmonar e a presença de outras anormalidades associadas. Pelo estudo se define a anatomia da valva, o mecanismo de regurgitação e avalia-se a progressão do acometimento. O estudo ajuda ainda na definição do melhor momento cirúrgico e na avaliação dos resultados dos procedimentos médicos e cirúrgicos. Quando a qualidade da imagem não é adequada, deve-se considerar o estudo transesofágico. Atualmente, também é possível contar com a tecnologia tridimensional para análise da anatomia da valva mitral e do fluxo regurgitante.

A gravidade da regurgitação é avaliada pelo mapeamento de fluxos em cores nas múltiplas janelas acústicas (Figura 6). A presença de fluxo sistólico reverso nas veias pulmonares é sinal de regurgitação mitral acentuada. A dimensão do átrio esquerdo apresenta correlação linear com a gravidade da insuficiência mitral. Métodos que utilizam o mapeamento de fluxo em cores, como o estudo da área de superfície proximal de isovelocidade e a largura da *vena contracta*, são necessários em algumas situações de indefinição por uso de outros métodos.

A estenose valvar aórtica de etiologia reumática está relacionada à fusão das comissuras das cúspides aórticas, similar ao acometimento patológico verificado na estenose mitral. O estudo ecocardiográfico mostra aumento da ecogenicidade ao longo das margens dos folhetos, fusão comissural e o domo sistólico das cúspides da valva aórtica. Entretanto, freqüentemente o aspecto ecocardigráfico mostra-se indistinguível da estenose valvar aórtica calcificada.

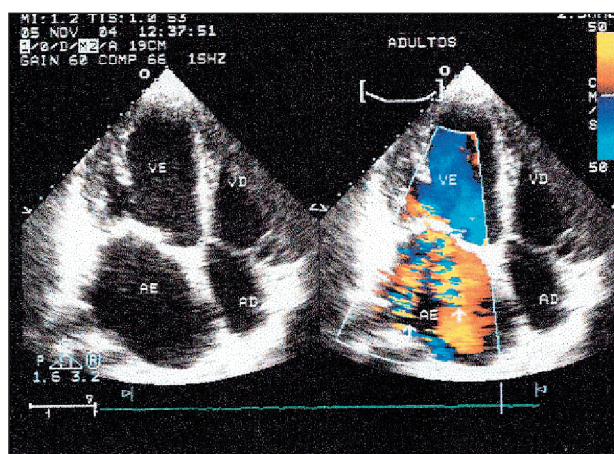


Figura 6. Mapeamento de fluxos em cores na insuficiência mitral. Mapeamento de fluxos em cores no corte apical de quatro câmaras. VE - ventrículo esquerdo, VD - ventrículo direito, AE - átrio esquerdo, AD - átrio direito e flechas - regurgitação mitral importante no Doppler colorido.

A avaliação ecocardiográfica do paciente com estenose valvar aórtica fornece dados sobre a gravidade da estenose, o grau da insuficiência aórtica associada, o tamanho e a função do ventrículo esquerdo, além de possibilitar a estimativa da pressão da artéria pulmonar e a identificação de anormalidades associadas. O estudo transesofágico raramente é necessário na avaliação do paciente com estenose aórtica, e pode haver dificuldade de alinhamento paralelo do sinal do Doppler na quantificação adequada da gravidade da estenose aórtica. O exame transesofágico permite a avaliação planimétrica do orifício estenótico em situações nas quais a valva aórtica não está muito calcificada e deformada. O método mais utilizado para considerar a gravidade da estenose aórtica é a avaliação do gradiente transvalvar aórtico máximo por meio da equação de Bernoulli (Figura 7). A equação de continuidade é utilizada para avaliação da área valvar aórtica funcional nos casos nos quais a análise simples do gradiente não fornece dados sobre a gravidade da estenose aórtica, situação comum nos casos de pacientes com estenose aórtica associado à disfunção ventricular esquerda, nos quais o gradiente transvalvar aórtico máximo está subestimado pela disfunção ventricular esquerda.

Na regurgitação aórtica reumática pura, a fusão comissural está ausente, existindo um processo de fibrose das cúspides por fora de suas bordas, ocasionando a sua retração. Dessa maneira, ocorre uma má coaptação das cúspides no centro da valva. Mas a regurgitação pura é rara em pacientes com doença valvar aórtica, em geral associada a algum grau de fusão comissural e estenose. São poucos os casos relatados em que apenas uma das cúspides está fibrótica e retraída, enquanto as outras cúspides estão normais.[35]

A avaliação da regurgitação valvar aórtica é realizada pela integração da abordagem bidimensional com a metodologia Doppler. Várias formas de avaliação são utilizadas em um mesmo paciente para se obter uma estimativa do grau da regurgitação aórtica. No exame rotineiro, utilizam-se o mapeamento de fluxos em cores (Figura 8), estudo com Doppler pulsado dos fluxos reversos (Figura 9) e o Doppler contínuo (tempo de meia pressão) (Figura 10). Pelo mapeamento de fluxos em cores, podemos medir a largura da *vena contracta*, usualmente medida no corte paraesternal do eixo longo, sendo que a *vena contracta* maior que 6 mm representa regurgitação aórtica severa.[36]

O estudo ecocardiográfico fornece também a dimensão do ventrículo esquerdo, seus volumes e a função sistólica. Esses dados são as bases para a tomada de decisão no acompanhamento dos pacientes com regurgitação valvar aórtica crônica. Quando ocorrem modificações nesses parâmetros, é prudente repetir o exame em um período de tempo mais curto para confirmar a magnitude da alteração e sua direção.

O envolvimento valvar tricuspíde ocorre dentre 30% e 50% dos pacientes com doença valvar mitral reumática. A avaliação das valvas do lado direito do coração segue os mesmos princípios utilizados no lado esquerdo do coração, com a avaliação pelo método bidimensional da anatomia e da dinâmica das valvas; com o estudo Doppler contínuo é medida a velocidade anterógrada através da valva estenótica, e pelo mapeamento do fluxo em cores é avaliado o grau do refluxo regurgitante. No exame bidimensional, a valva tricúspide pode ser avaliada por vários cortes ecocardiográfi-

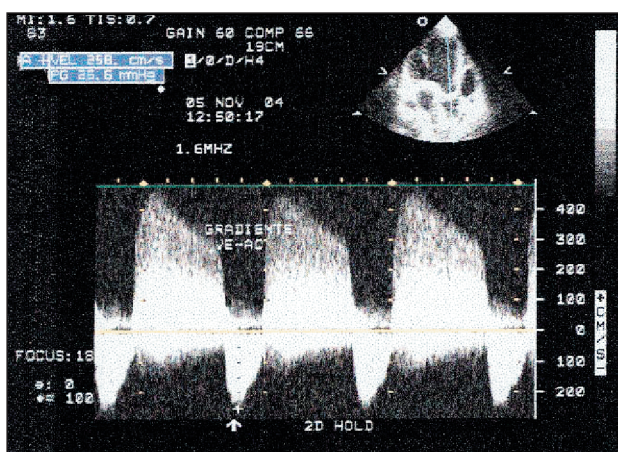


Figura 7. Gradiente transvalvar aórtico máximo. Corte apical de cinco câmaras. Doppler contínuo transvalvar aórtico. Seta – gradiente transvalvar aórtico máximo.

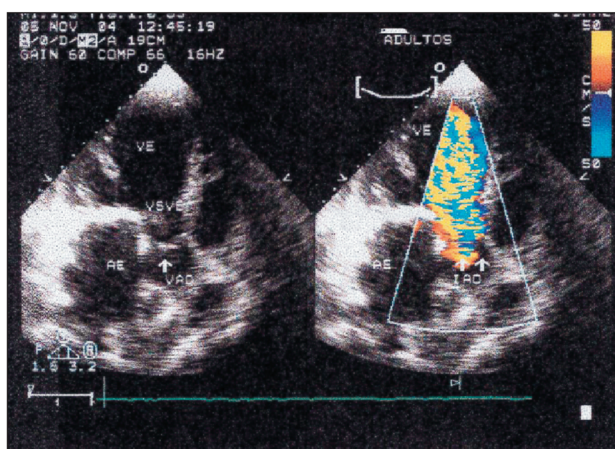


Figura 8. Mapeamento de fluxos em cores na insuficiência aórtica. Corte apical de cinco câmaras. VE – ventrículo esquerdo, AE – átrio esquerdo, VSVE – via de saída do ventrículo esquerdo, VAO – valva aórtica, IAO – insuficiência aórtica e flecha – Doppler colorido da insuficiência aórtica.

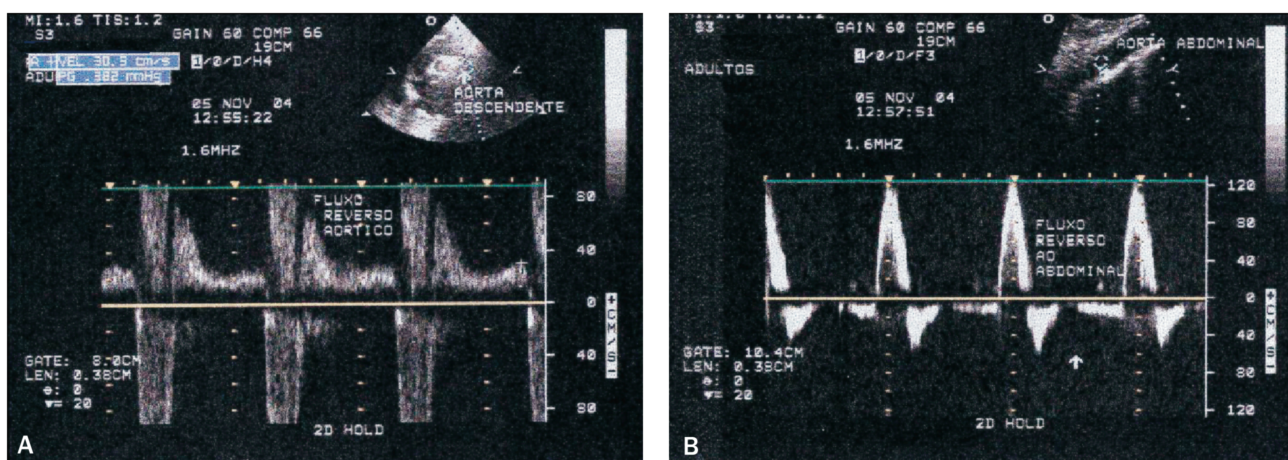


Figura 9. Fluxo reverso da insuficiência aórtica.
A - Fluxo reverso diastólico na aorta descendente.
B - Fluxo reverso diastólico na aorta abdominal.

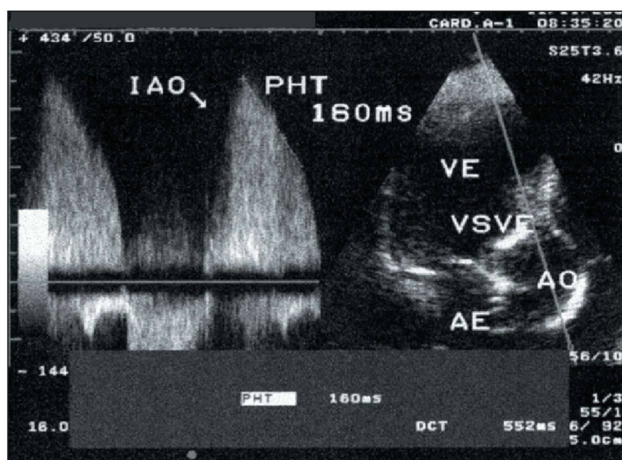


Figura 10. Doppler contínuo na insuficiência aórtica. Corte apical de cinco câmaras. VE – ventrículo esquerdo, AE – átrio esquerdo, VSVE – via de saída do ventrículo esquerdo, AO – aorta, IAO – insuficiência aórtica, PHT – tempo de meia pressão de 160 ms.

cos, ou seja, via de entrada do ventrículo direito e eixo curto pela janela paraesternal; o corte de quatro câmaras pode ser avaliado pela janela apical e subcostal.

No estudo transesofágico, a valva tricúspide pode ser avaliada em vários cortes ecocardiográficos do procedimento. A avaliação do grau da estenose tricúspide inclui o cálculo do gradiente transvalvar médio e do tempo de meia pressão. A regurgitação é graduada pelo mapeamento de fluxo em cores dentro de uma escala de 1 a 4+, dependendo da extensão do fluxo regurgitante no átrio direito. Na regurgitação tricúspide grave, há fluxo sistólico reverso nas veias hepáticas.

Pacientes com regurgitação tricúspide importante diagnosticada pelo ecodopplercardiograma que não receberam correção durante a cirurgia para tratamento da valva mitral apresentam evolução desfavorável no pós-operatório.[37,38] O mesmo pode ocorrer com pacientes com estenose tricúspide que não foi corrigida no momento do tratamento cirúrgico da valva tricúspide.[39]

A doença reumática apresenta como manifestação principal o acometimento das valvas cardíacas, principalmente as valvas mitral, aórtica e tricúspide. As Tabelas II a VIII foram retiradas da Diretriz da SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia) – Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica, para referendar as indicações do ecocardiograma em pacientes com alterações de ausculta cardíaca relacionada às valvas do coração.

Tabela II. Indicações da ecocardiografia para pacientes adultos assintomáticos com sopros cardíacos

Indicação	Classe
Sopros sistólico, diastólico ou contínuo	I
Sopro associado à palpação e ausculta normais	IIa
Sopro associado a ECG e RX de tórax normais	IIa
Sopro mesossistólico de grau leve, identificado como inocente ou funcional por observador experiente	IIb
Detecção de regurgitações mitrais ou aórticas silenciosas em pacientes sem sopros cardíacos, com o intuito de fazer profilaxia da endocardite infecciosa	III

Tabela III. Indicações da ecocardiografia para pacientes sintomáticos com sopros cardíacos

Indicação	Classe
Sintomas ou sinais de ICC, angina ou síncope	I
Sintomas ou sinais de endocardite infecciosa ou tromboembolismo	I
Diferenciação de sintomas ou sinais ocasionados por doenças cardíacas e extracardíacas, não elucidados por avaliação cardiológica básica	IIa
Sintomas ou sinais de doença extracardíaca associados com sopro mesossistólico "inocente" isolado	III

Tabela IV. Indicações da ecocardiografia na estenose mitral (EM)

Indicação	Classe
Diagnóstico, avaliação da gravidade (gradiente médio, área valvar e pressão arterial pulmonar) e avaliação do tamanho e da função do ventrículo direito	I
Avaliação da morfologia valvar para determinar a possibilidade de tratamento por meio da valvotomia percutânea com cateter	I
Diagnóstico e avaliação de lesão valvar associada	I
Reavaliação de pacientes sabidamente portadores de EM que apresentaram alterações dos sinais ou sintomas	I
Reavaliação da pressão arterial pulmonar em pacientes assintomáticos, portadores de EM moderada ou grave	IIb
Reavaliação rotineira de pacientes assintomáticos com EM de grau discreto e achados clínicos estáveis	III

Tabela V. Indicações da ecocardiografia sob esforço físico na estenose mitral

Indicação	Classe
Avaliação da resposta hemodinâmica do gradiente médio e da pressão arterial pulmonar durante o exercício, quando há discrepância entre os achados clínicos e hemodinâmicos de repouso	IIa

Tabela VI. Indicações de ecocardiograma transesofágico na estenose mitral

Indicação	Classe
Uso na orientação de procedimento intervencionista (valvotomia por cateter balão)	I
Determinação da presença ou ausência de trombo atrial esquerdo em candidatos a valvotomia transmitral percutânea por cateter	IIa
Avaliação da morfologia da valva mitral e hemodinâmica quando os achados transtorácicos são inadequados	IIa
Avaliação rotineira da morfologia da valva mitral e hemodinâmica quando os dados obtidos por meio do exame transtorácico são satisfatórios	III

Tabela VII. Indicações da ecocardiografia na insuficiência mitral (IM)

Indicação	Classe
Avaliação inicial da gravidade da IM e função ventricular esquerda em qualquer paciente com suspeita dessa doença	I
Determinação do mecanismo da IM	I
Avaliação anual/semestral da função VE (estimada pela fração de ejeção ou diâmetro sistólico final do VE) em pacientes assintomáticos com IM grave	I
Avaliação cardíaca após alteração de sintomas	I
Avaliação cardíaca inicial após implante de prótese ou cirurgia reparadora (valvoplastia)	I
Avaliação rotineira da IM discreta com função e dimensão normais do VE	III

Tabela VIII. Indicações de ecocardiograma transesofágico na insuficiência mitral (IM)

Indicação	Classe
Avaliação transesofágica intra-operatória para estabelecer as causas anatômicas da IM e auxiliar no reparo valvar	I
Avaliação de pacientes com IM, nos quais o exame transtorácico mostrou-se insatisfatório para a determinação da gravidade e/ou do mecanismo da regurgitação, assim como para a avaliação da função do VE	I
Acompanhamento rotineiro ou avaliação de pacientes com IM em portadores de valva nativa	III

Resumo

O exame ecocardiográfico é essencial no caso de doença reumática em todas as suas fases. Na fase inicial, caracterizada pela pancardite, o ecocardiograma possibilita a análise do pericárdio, do miocárdio e do endocárdio. É capaz de identificar alterações valvares subclínicas com implicações importantes para o futuro dos pacientes. Trata-se de exame não-invasivo e passível de repetição por quantas vezes for necessário para a elucidação das dúvidas que surgirem da prática clínica. Na doença reumática crônica, a ecocardiografia, pela sua peculiaridade no estudo de estruturas intracardíacas – no caso, as valvas do coração – permite que o cardiologista acompanhe o processo evolutivo contínuo do acometimento das valvas e suas repercussões no restante das estruturas do coração.

Ela é útil na correlação dos sintomas com as alterações anatômicas e funcionais do coração e permite, com a ação clínica, orientar a indicação do melhor momento do tratamento das valvopatias, bem como ajudar na seleção da abordagem mais adequada de tratamento das valvopatias; ou seja, clínico, cirúrgico ou por abordagem percutânea. O exame ecocardiográfico é utilizado na monitorização dos procedimentos como valvoplastias com emprego de cateteres, nos procedimentos cirúrgicos e também no acompanhamento evolutivo pós-procedimentos.

Bibliografia

1. North DA, Heynes RA, Lennon DR, et al. Analysis of costs of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Auckland. N Z Med J 1993; 964:400-03.
2. Quin A, Kosanke S, Fischetti VA, et al. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal protein. Infect Immun 2001; 6:4072-78.
3. Dajani AS. Current status of nonsuppurative complications of group A streptococci. Pediatr Infect Dis J 1991; S25:10.
4. Pereira BA, da Silva NA, Andrade LE, et al. Jones criteria and underdiagnosis of rheumatic fever. Indian J Pediatr 2007; 74(2):117-21.
5. Figueroa FE, Fernández MS, Valdés P et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. Heart 2001; 85(4) : 407-10.
6. Ozkutlu S, Ayabakan C, Saraçlar M . Can subclinical valvitis detected by echocardiography be accepted as evidence of carditis in the diagnosis of acute rheumatic fever? Cardiol Young 2001; 11(3):255-60.
7. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV et al. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. Cardiol Young. 2003; 13(5): 431-8.
8. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. 2003; 13(6):495-9.
9. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Int J Cardiol. 2007; 119(1):54-8.
10 Minich LL, Tani LY, Pagotto LT et al. Doppler echovardiography distinguishes between physiologic and pathologic “silent” mitral regurgitation in patients with rheumatic fever. 1997; 20(11): 924-6.
11. Caldas AM, Terreri MT, Moises V A et al. The case for utilizing more strict quantitative Doppler echocardiographic criterions of subclinical rheumatic carditis. 2007; 17(1):42-7.
12. Schoen FJ, Levy RJ. Pathology of substitute heart valves: new conceptions and developments. J Card Surg 1994; S2:222-27.
13. Lee TY, Tseng CJ, Chiao CD et al. Clinical applicability for the assessment of the valvular mitral stenosis severity with Doppler echocardiography and the proximal isovelocity surface area (PISA) method. 2004; 21(1):1-6
14. Roberts WC, Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically, is a disease of the mitral valve. Circulation 1978; 4:803-07.
15. Virmani R, Roberts WC. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and papillary muscles: frequency and clinical significance. Circulation 1977; 4:559-63.
16. Rusted IE, Scheiflay CH, Edwards JE. Studies of mitral valve: certain anatomic features of mitral valve and associated structures in mitral stenosis. Circulation 1956; 14:398.
17. Pan M, Medina A, Suarez de Lezo J. Factors determining late succes after mitral balloon valvulotomy. Am J Cardiol 1993; 13:1181-85.
18. The National Heart, Lung, and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Multicenter experience with ballon mitral commissurotomy: NHLBI Balloon valvuloplasty register report on immediate and 30-day follow-up results. Circulation 1992; 2:448-61.
19. Chen CR, Cheng TO. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: a multicenter study of 4832 patients in China. Am Heart J 1995; 6:1197-203.
20. Reis G, Motta MS, Barbosa MM et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. 2004; 43(3):393-401.
21. Binder TM, Rosenhek R, Porenta G, et al. Improved assessment of mitral valve stenosis by volumetric real-time three-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 2000; 4:1355-61.
22. Martin RP. The fish mouth and three-dimensional echocardiography: new technology catches and old problem. J Am Coll Cardiol 2000; 4:1362-64.
23. Zamorano J, Cordeiro P, Sugeng L et al. Real-time three-dimensional echocardiography for rheumatic mitral valve stenosis evaluation: an accurate and novel approach. 2004; 43(11):2091-6.
24. Sugeng L, Weinert L, Lammertin G et al. Accuracy of mitral valve area measurements using transthoracic rapad frenad 3-dimensional scanning: comparison with noninvasive methods. 2003; 16(2):1292-300.
25. Zamorano J, Perz de Isla L, Sugeng L et al. Non-invasive assessment of mitral valve area during percutaneous balloon mitral valvuloplsty: role of real-time 3D echocardiography. Eur Heart J. 2004; 25(23):2086-91.
26. Perez de Isla L, Casanova Carlos, Almeria Carlos et al Wich method to evaluate the severity of rheumatic mitral stenosis? Gorlin,s method versus 3D-echo. Europ J of Echoc Article in Press.
27. Cormier B, Vahanian A, Michel PL, et al. Transesophageal echocardiography in the assessment of percutaneous mitral commissurotomy. Eur Heart J 1991; 12:61-65.
28. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to autcome and the mechanism of dilation. Br Heart J 1988; 4:299-308.
29. Abascal VM, Wilkins GT et al. Prediction of successful outcome in 130 patients undergoing percutaneous balloon mitral valvotomy. Circulation 1990; 2:448-56.
30. Essop MR, Wisenbaugh T, Sareli P. Evidence against a myocardial factor as the cause of left ventricular dilation in active rheumatic carditis. J Am COLL Cardiol 1993; 3:826-29.
31. Barlow JB, Marcus RH, Pacock WA, et al. Mechanisms and management of heart failure in active rheumatic carditis. S Afr Med J 1990; 4:181-86.
32. Vasan RS, Shrivastava S, Vijayakumar M, et al. Echocardiographic evaluation of patients with acute rheumatic fever and rheumatic carditis. Circulation 1996; 1:73-82.
33. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, et al. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country: correlations among clinical presentation, surgical pathologic find-

ings, and hemodynamic sequelae. Ann Intern Med 1994; 3:177-83.

34. Hickey AJ, Wilcken DE, Wright JS et al. Primary (spontaneous) chordal rupture: relation to myxomatous valve disease a mitral valve prolapse. J Am Coll Cardiol 1985; 6:1341-46.
35. Davies MJ. Pathology of cardiac valves. Londres: Buitterworths, 1980.
36. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography.Journal of the American Society of Echocardiography. 2003; 16: 777-802.
37. Boyaci A, Gokce V, Topaloglu S et al Outcome of significant functional tricuspid regurgitant late after mitral valve replacement for predominant rheumatic mitral stenosis. Angiology. 2007; 58(3):336-42.
38. Henein My, O,Sullivan CA, LiW et al Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: the role of 3D echo reconstruction. 2003; 12(5):566-72.
39. Anwar Ashraf M, Geleijnse Marcel l, Soliman Osama IL et al Evaluation of rheumatic tricuspid valve stenosis by real-time three-dimensional echocardiography. Heart 2007;93:363-364.

Capítulo 5

Profilaxia da Febre Reumática

Flávio Tarasoutchi
Guilherme Sobreira Spina

Pontos-chave

- No Brasil, a febre reumática é responsável por 80% das cirurgias cardíacas em crianças e 30% das cirurgias cardíacas em adultos e é a mais prevenível das cardiopatias.
- Para agravar ainda mais a situação, a cirurgia cardíaca para a correção das seqüelas reumáticas não é definitiva.
- A única maneira de diminuir o enorme custo econômico e social da febre reumática é prevenir a doença.
- A profilaxia primária pressupõe a erradicação precoce da infecção de orofaringe por estreptococos β-hemolíticos do grupo A.
- O diagnóstico rápido é essencial, devendo a infecção ser tratada nos primeiros dias do quadro, pois a persistência do microrganismo por mais de uma semana acarretará, nos indivíduos suscetíveis, a seqüência de reações imunológicas que irá provocar o surto de febre reumática.
- O antibiótico de eleição para a profilaxia primária da febre reumática é a penicilina G benzatina.
- Para pacientes alérgicos pode-se usar a penicilina eritromicina.
- A profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina intramuscular com intervalo máximo de três semanas.

Como a fisiopatologia dificulta analisar o impacto da febre reumática

A febre reumática (FR) é doença de alta prevalência em países em que o acesso à saúde é difícil. No Brasil, é responsável por 80% das cirurgias cardíacas em crianças e 30% das cirurgias cardíacas em adultos. Certamente é a mais prevenível das cardiopatias, pois se a profilaxia primária, ou seja, o tratamento correto das amigdalites estreptocócicas com erradicação do microrganismo, for realizada corretamente, evita-se completamente o desenvolvimento da doença.

Infelizmente, ainda hoje vivemos situação de alta prevalência das seqüelas mais terríveis da febre reumática: as valvopatias. E estamos vivendo o pior dos cenários: os pacientes procuram atenção médica por sintomas de insuficiência cardíaca, na maioria das vezes sem diagnóstico de doença cardíaca. Desta forma, os pacientes já apresentam seqüelas gravíssimas decorrentes da doença e, na maioria das vezes, irão necessitar de cirurgia cardíaca e estão em estágio que em geral a prevenção não é possível.

Para agravar ainda mais a situação, a cirurgia cardíaca para a correção das seqüelas reumáticas não é definitiva: se o tratamento conservador é possível, a valva corrigida dificilmente manterá suas propriedades hemodinâmicas intactas pelo resto da vida do paciente. Se é necessário o implante de prótese, metálica ou biológica, os próprios implantes têm vida útil limitada e estão associados a inúmeros problemas, tanto por degradação das propriedades hemodinâmicas desses implantes quanto por morbidade relacionada ao implante, como predisposição à infecção e necessidade de anticoagulação.

Estatísticas internacionais indicam que o Brasil ainda é dos países com maior incidência de febre reumática. Os dados que embasam essas estatísticas são resultado de pequenos levantamentos estatísticos, em geral em estados do Sul e Sudeste. Há motivo para acreditarmos que o valor real de incidência é ainda maior.

Mas, podemos perguntar, por que não conseguimos diagnosticar esses pacientes mais precocemente?

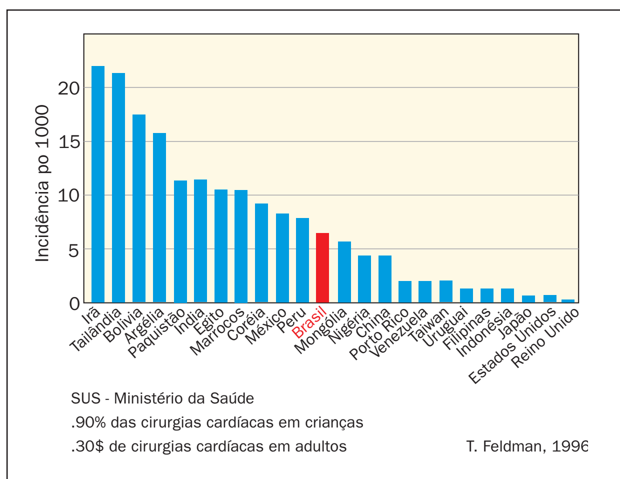


Figura 1. Estimativa da incidência de febre reumática no Brasil e em outros países.
Adaptada de Feldman 1996.

A resposta se esconde na fisiopatologia da febre reumática. Um paciente predisposto à febre reumática pode ter dois tipos de resposta imune quando confrontado com o estreptococo β-hemolítico: uma resposta baseada em anticorpos, chamada de resposta humoral ou Th2 (*t-helper* tipo 2), ou uma resposta baseada em células, conhecida como resposta Th1 (*t-helper* tipo 1).[1]

Clinicamente, a resposta humoral (Th2) é a que mais determina sinais e sintomas clínicos. Os sintomas mais freqüentes da febre reumática, a artrite e a Coréia de Sydenham, são manifestações predominantemente humorais. Em geral, essas manifestações permitem o diagnóstico mais precoce da febre reumática, o que permite que o prognóstico do paciente a longo prazo seja bom, já que pela natureza da resposta humoral esses pacientes com freqüência têm lesões cardíacas leves, as quais não tendem a progredir se for observada a profilaxia secundária adequada.

A observação de pacientes que tiveram manifestação de Coréia de Sydenham revelou que a maioria tem lesões valvares mais leves que pacientes com FR com outras manifestações. Esta observação é favorável à teoria de que há pacientes em que a manifestação humoral é predominante, e por isso há menor seqüela cardíaca. Uma explicação alternativa para esse fato é que a maioria dos pacientes com Coréia tem o diagnóstico precoce de FR, função da severidade das manifestações clínicas, e assim tem risco menor de novos surtos de FR. Além disso, Coréia é uma manifestação extremamente desagradável e estigmatizante, e os pacientes que a desenvolveram em geral têm aderência melhor à profilaxia secundária por temerem recorrência da doença.[2]

Já a resposta celular se traduz em quadro clínico de mais difícil diagnóstico, já que a maioria dos pacientes não tem manifestações clínicas quando da cardite aguda, e os nódulos subcutâneos, outra manifestação de resposta celular, são raros. Muitos pacientes que têm resposta predominantemente celular (Th1) apresentam quadros clínicos frustros, e assim não têm sua patologia diagnosticada, o que leva a maior probabilidade de novos surtos de febre reumática, já que o paciente não estará em uso de profilaxia secundária. Assim, o paciente apresenta pior prognóstico em termos de seqüela valvar tanto pela natureza da resposta celular quanto pelo fato de ter um diagnóstico mais difícil, permanecendo mais tempo sem profilaxia secundária. Por este motivo, não é incomum encontrarmos pacientes adultos jovens com lesões cardíacas reumáticas graves e sem história clínica compatível de febre reumática.[2,3]

Assim, teríamos dois tipos básicos de manifestações da FR, uma predominantemente humoral, com manifestações como artrite e Coréia, e uma predominantemente celular, de diagnóstico mais difícil, que cursa com cardite e, mais raramente, nódulos subcutâneos. Cabe ressaltar que, com freqüência, no mesmo paciente, observamos os dois tipos de resposta, havendo concomitantemente manifestações humorais, como a artrite, e celulares, como a cardite.

Devemos ressaltar que um paciente que em um surto inicial teve resposta predominantemente humoral pode em um surto subseqüente desenvolver resposta principalmente celular. Há relatos de pacientes que desenvolveram Coréia pura em surto inicial e em novo surto desenvolveram cardite grave, ou seja, tiveram uma mudança de resposta. Assim, independentemente da manifestação clínica do surto, é importantíssimo que o paciente tenha boa aderência à profilaxia secundária. Um paciente que tem cardite leve pode, em novo surto de FR, desenvolver lesões cardíacas importantes.[3]

O impacto das seqüelas reumáticas na saúde pública

Ao analisarmos então o impacto da febre reumática, nos deparamos com dois tipos de dados: o impacto da febre reumática aguda e o impacto das seqüelas valvares reumáticas.

Infelizmente, nenhum desses dados tem o poder de revelar o real impacto da febre reumática. Os dados sobre cirurgias cardíacas relacionadas à valvopatia reumática demonstram como a doença esteve ativa nas últimas décadas; do surto reumático inicial até seqüelas valvares graves que determinam insuficiência cardíaca podem se passar de uma a três décadas. Um paciente que necessita cirurgia cardíaca hoje reflete um surto de febre reumática ocorrido dez ou vinte anos atrás, que muito provavelmente não foi diagnosticado de forma correta ou, como é a maioria dos casos, foi assintomático.

Os números relativos a internações por febre reumática aguda são ainda mais traiçoeiros: estudos realizados na Liga de Combate à Febre Reumática do HC-FMUSP revelam que apenas cerca de 2% a 3% dos

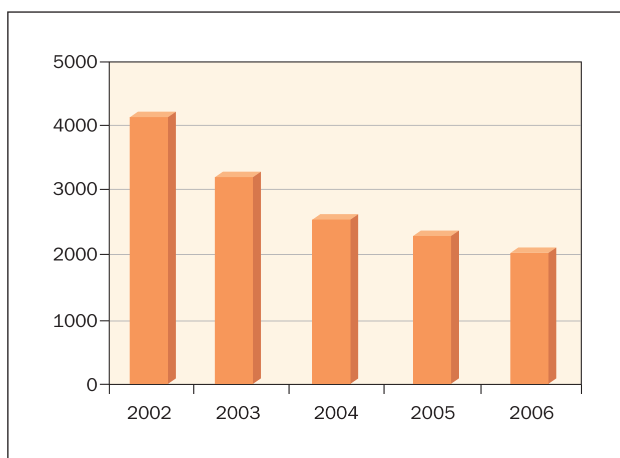


Figura 2. Número de casos internados por febre reumática aguda no Brasil. Figura adaptada de Ministério da Saúde. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS).

pacientes com febre reumática aguda necessitam de internação: a maioria pode ser mantida em tratamento domiciliar, com seguimento ambulatorial cuidadoso e freqüente. Ao analisarmos números de internações decorrentes de febre reumática, para ter uma estimativa mais próxima da realidade, deveríamos multiplicar esses números por 80 ou 90. Para cada caso internado, temos uma multidão de pacientes com febre reumática aguda, assintomática ou não-diagnosticada, muitos dos quais só procurarão assistência médica depois de uma ou duas décadas, quando iniciarem sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de suas valvopatias.

Pensando desta forma, ainda há um número muito alto de internações decorrentes de febre reumática. Ainda mais se pensarmos que em uma população, apenas cerca de 3% dos indivíduos são predispostos a desenvolver febre reumática após episódio de amigdalite estreptocócica. Ou seja, dos 188.000.000 de habitantes no Brasil (segundo o IBGE), aproximadamente 5.640.000 têm risco de desenvolver febre reumática após amigdalite esteptocócica. Se aproximadamente 2.500 pacientes são internados ao ano com diagnóstico de FR, e estes perfazem 2% da população de pacientes com FR aguda, estimamos que 125.000 pacientes no Brasil tenham FR aguda todos os anos.

Em geral, 30% dos pacientes com FR aguda apresentam acometimento cardíaco (37.500 pacientes por ano, aproximadamente). Se imaginarmos que 30% destes irão desenvolver seqüelas valvares graves, temos um total de pelo menos 11.200 pacientes com possível seqüela grave decorrente de febre reumática.

E o pior, essa população de pacientes irá demorar de 10 a 30 anos para procurar atenção médica, quando muitos deles estarão com graves seqüelas cardíacas de febre reumática, muitos com necessidade de cirurgia cardíaca. As estatísticas da febre reumática aguda apontam para um futuro sombrio, no qual as seqüelas reumáticas ainda serão freqüentes, dificilmente desaparecendo da prática médica neste século.

Os números de cirurgias cardíacas para correção de seqüelas reumáticas são igualmente alarmantes: apontam para um passado de negligência da profilaxia primária da febre reumática. No Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP, são realizadas aproximadamente 400 cirurgias cardíacas valvares por ano, 65% delas por seqüelas de febre reumática. Pacientes valvopatas em necessidade de cirurgia têm cada vez maior dificuldade em conseguir hospitais que realizem o tratamento pelo sistema único de saúde, e todos os centros brasileiros que realizam cirurgias valvares têm extensas listas de espera para cirurgia. Apenas no InCor-HCFMUSP estima-se que ao menos 2.500 pacientes aguardem cirurgia para valvopatias, a grande maioria destes decorrentes de seqüelas da febre reumática.

Segundos dados do DATASUS/Ministério da Saúde, são realizadas aproximadamente 10 mil cirurgias cardíacas para implante de prótese valvar e 2 mil cirurgias cardíacas com plástica valvar por ano no Brasil. Se considerarmos que aproximadamente 65% dessas cirurgias são decorrentes de seqüelas reumáticas (número que pode variar, de acordo com a incidência de febre reumática em cada estado), podemos ter idéia do enorme impacto econômico das seqüelas reumáticas no Brasil. Ressaltamos que em todo o Brasil a capacidade instalada é insuficiente para a demanda de pacientes com valvopatias em necessidade de cirurgia cardíaca, e, dessa forma, estes números apontam para um número ainda maior, e crescente, de valvopatas graves que buscam tratamento cirúrgico.

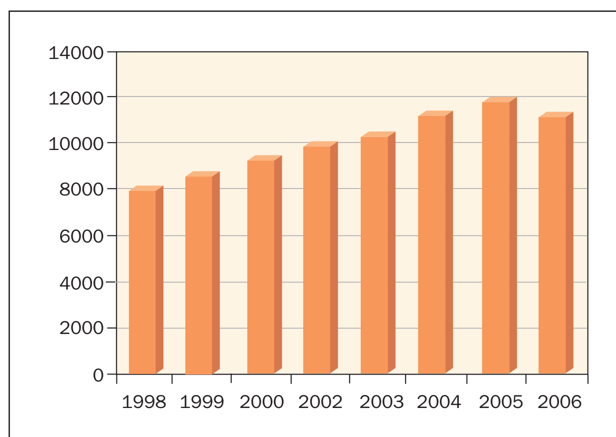


Figura 3. Número de cirurgias cardíacas para implante de prótese valvar. Figura adaptada de Ministério da Saúde. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Mais de 50% das cirurgias valvares são realizadas na região Sudeste, em geral em pacientes vindos de outras regiões, especialmente Norte e Nordeste, onde a prevalência de febre reumática ainda é maior. Infelizmente, estes estados não têm capacidade cirúrgica instalada suficiente para atender à sua população, resultando em migração de pacientes em busca de assistência médica e tratamento cirúrgico. Esse fato intensifica o impacto da valvopatia reumática, fazendo com que pacientes e suas famílias tenham que deixar suas cidades natais em busca de tratamento em lugares distantes, amplificando o impacto social da febre reumática.

Por fim, o paciente valvopata sempre será valvopata: como já dito, a cirurgia corretiva das seqüelas reumáticas não é definitiva. Das cirurgias cardíacas valvares realizadas no InCor HCFMUSP, 35% são reoperações, tanto para troca de próteses valvares com disfunção como para implante de próteses em plásticas valvares que não mais apresentam propriedades hemodinâmicas adequadas, levando à insuficiência cardíaca. E os pacientes são afetados na fase mais produtiva de suas vidas, entre os vinte e os quarenta anos.

Só há uma maneira de diminuir o impacto das seqüelas reumáticas

A única maneira de diminuir o enorme custo econômico e social da febre reumática é prevenir a doença, ou seja, realizar a profilaxia primária de forma eficaz e procurar ativamente pacientes com seqüelas cardíacas da FR, de forma a fazer com que estes realizem a profilaxia secundária de forma adequada.

A World Heart Federation tem um programa específico para a febre reumática (disponível em www.worldheart.org). Uma constatação dessa organização é que os recursos disponíveis para a febre reumática hoje são gastos com procedimentos de alta complexidade, destinados à correção das seqüelas valvares tardias nos pacientes.

Esses recursos teriam impacto muito maior se aplicados na prevenção primária e na detecção de pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica em estágio inicial. Este grupo tem especial benefício da instituição de profilaxia secundária: se esses pacientes não desenvolverem surtos recorrentes de febre reumática, muito provavelmente a progressão da valvopatia será retardada. Pacientes com valvopatia reumática leve em uso correto de profilaxia secundária dificilmente progridem para valvopatia com grave repercussão hemodinâmica.

A febre reumática ainda provoca seríssimas conseqüências sociais e econômicas no Brasil: a única maneira de lidarmos com essa terrível situação é investirmos maciçamente em prevenção (profilaxia primária) e procura ativa de pacientes com cardiopatia reumática crônica (profilaxia secundária). Sucessivas gerações de brasileiros ainda padecerão pelas seqüelas da febre reumática se não conseguirmos mudar o foco da atenção sobre a doença.

Profilaxia primária da febre reumática

Para impedir que novos casos continuem surgindo, o mais importante é realizar a profilaxia primária da febre reumática de maneira adequada, impedindo que os indivíduos suscetíveis venham a contrair a doença. Infecções (faringites e amigdalites) por estreptococos β-hemolíticos do grupo A não diagnosticadas e não tratadas adequadamente, em indivíduos sensíveis, podem levar a um surto de febre reumática. Assim, é necessário um esquema eficaz não só de tratamento, mas de prevenção de infecções pelos estreptococos.

Alguns autores[3] têm questionado a utilidade e a custo-efetividade da profilaxia primária. Esses autores argumentam que a profilaxia primária, com a realização de testes como o teste rápido de orofaringe para a detecção de estreptococos, é cara e pouco efetiva. Por este motivo, esses autores postulam que deveria ser feita uma triagem populacional com vistas à detecção de pacientes com cardite reumática subclínica e apenas realizar a profilaxia secundária nestes pacientes. A detecção de pacientes com cardite subclínica, segundo esses autores, seria feita com a realização de ecocardiogramas em grande número de crianças, como em escolas, a procura de lesões características de febre reumática, para então prescrever a estes pacientes profilaxia secundária.

Entretanto, acredita-se que essa conduta não seja a mais adequada ou custo-efetiva. Além do alto custo e dificuldade logística de realizar um grande número de ecocardiogramas, a abordagem sugerida de não realizar a profilaxia primária deixa de prevenir as formas graves da febre reumática, como a cardite reumática grave, que pode até ser fatal.

Devemos lembrar que fatores socioeconômicos estão relacionados a essas infecções e, portanto, a casos de febre reumática. A febre reumática classicamente é considerada uma doença derivada de más condições de vida da população, aglomerações e de um sistema de saúde que não consegue dar à população assistência adequada. Assim, o tratamento correto das infecções estreptocócicas passa pela melhora das condições de vida da população, especialmente aquela de mais baixa renda, que por viver em condições favoráveis à disseminação dos estreptococos (condições de higiene precárias, aglomerações e maior promiscuidade) e sem acesso ao sistema de saúde é a mais suscetível à febre reumática. Um dos fatores que levaram ao declínio da febre reumática na Europa e na América do Norte foi a melhoria das condições de vida da população, combinado a um adequado sistema de tratamento de infecções estreptocócicas, com identificação e tratamento

precoce dos portadores de amigdalites estreptocócicas. Se todos os casos de amigdalites estreptocócicas pudessem ser tratados da forma adequada, poderia se esperar praticamente a erradicação da doença.

A profilaxia primária pressupõe a erradicação precoce da infecção de orofaringe por estreptococos β-hemolíticos do grupo A, prevenindo assim o aparecimento da febre reumática. Ela é baseada no diagnóstico precoce dos portadores de infecções estreptocócicas de orofaringe e seu tratamento é feito com antibióticos bactericidas. O diagnóstico rápido é essencial, devendo a infecção ser tratada nos primeiros dias do quadro, pois a persistência do microrganismo por mais de uma semana acarretará, nos indivíduos suscetíveis, a seqüência de reações imunológicas que irá provocar o surto de febre reumática.[4,5]

O quadro clínico da amigdalite estreptocócica inclui dor de garganta, por vezes intensa, impedindo a deglutição, febre alta (acima de 38°C), adenopatia cervical e submandibular e petéquias em palato e úvula. Em geral, não há secreção nasal ou tosse, sendo o diferencial feito com outras infecções das vias aéreas superiores, como as causadas por vírus. Podem ser realizados exames laboratoriais para o diagnóstico da estreptococcia, como a cultura de orofaringe, que em geral tem baixa positividade, e os testes rápidos. Esses testes muitas vezes são de difícil obtenção e retardariam o tratamento adequado da estreptococcia, motivo pelo qual comumente em saúde pública o procedimento mais adequado é tratar com antibióticos todas as infecções de garganta com a mínima possibilidade de serem bacterianas. Esse regime mais agressivo de uso de antibióticos é adequado a situações de alta prevalência de estreptococos no ambiente ou em surtos epidêmicos de amigdalite aguda.[6,7]

O antibiótico de eleição para a profilaxia primária da febre reumática é a penicilina G benzatina em dose única de 600.000 UI para crianças de até 25 kg e 1.200.000 UI para pacientes acima deste peso, em injeção intramuscular profunda, em dose única. A grande vantagem desse regime é seu baixo custo e grande eficácia e a vantagem de não haver necessidade de repetir o tratamento. Considerando-se o tratamento por via oral, o agente de escolha ainda é a Fenoximetilpenicilina (penicilina V), na dose de 500.000 UI de 12 em 12 horas para crianças e em intervalo mais freqüente (de 8/8 ou 6/6 horas) para adultos.[5-7] Devemos lembrar que o tratamento antibiótico deve ser mantido por pelo menos 10 dias para que possamos prevenir a ocorrência de febre reumática. Devemos lembrar que as penicilinas ocupam lugar de destaque no combate às estreptococcias também pela ausência de resistência destes microrganismos a esses agentes. Novos tratamentos para a amigdalite, como por exemplo com macrolídeos ou cefalosporinas,[8-14] podem ser efetivos na erradicação do estreptococo, mas por serem medicamentos de alto custo têm seu emprego limitado na amigdalite estreptocócica, principalmente quando se tem um tratamento tão efetivo e de baixo custo disponível.[14] Para pacientes alérgicos a penicilina pode-se usar a eritromicina 10 a 12 mg/kg 8/8 horas ou 500 mg de 6/6 horas, também durante 10 dias. As sulfas são inadequadas para o tratamento das amigdalites estreptocócicas, pois não são bactericidas e assim não previnem a febre reumática.[5,7]

Devemos aqui ressaltar que o diagnóstico de amigdalite estreptocócica, mesmo que esta cause aumento nos títulos de anti-estreptolisina O (ASLO), não caracteriza o diagnóstico de febre reumática. Para o seu diagnóstico é necessário um quadro clínico típico compatível, que em geral se instala após, e não durante, a amigdalite. Em estudos clássicos em populações confinadas em quartéis verificou-se que após um surto de amigdalites estreptocócicas apenas 3% dos infectados desenvolveu quadro clínico compatível com febre reumática. Assim, não basta a estreptococcia, o paciente tem que ser suscetível à febre reumática. Ressaltando, portanto, que títulos elevados de ASLO apenas demonstram estreptococcia anterior, sem caracterizar diagnóstico de febre reumática.

Profilaxia secundária da febre reumática

Para pacientes que já têm o diagnóstico de febre reumática, é indicada a profilaxia secundária para a prevenção de novos surtos. Aqui devemos ressaltar que o diagnóstico correto da patologia é fundamental, e a melhor ferramenta para fazê-lo é a história clínica detalhada do paciente e um exame físico minucioso. Tal cuidado é fundamental para evitar que, por exemplo, pacientes sem febre reumática recebam profilaxia apenas por serem portadores de altos títulos de anti-estreptolisina O e que pacientes com valvopatia grave não recebam a adequada profilaxia, que pode melhorar o prognóstico do paciente em longo prazo.

O agente de escolha é a penicilina G benzatina, nas mesmas doses de 600.000 UI para crianças com até 25 kg e 1.200.000 UI para crianças acima desse peso. A freqüência das doses de penicilina é motivo de controvérsia, que vem ganhando mais definição graças a muitos estudos comparando diversos regimes de profilaxia. Segundo a American Heart Association,[7] o uso de aplicações mensais seria adequado, reservando-se as aplicações a cada três semanas para localidades com alta incidência de FR ou de amigdalites estreptocócicas. Entretanto, vários trabalhos mostram que, ao menos fora dos Estados Unidos e da Europa, o regime de uma aplicação de penicilina a cada quatro semanas é inadequado.[15-18] Assim, em nosso meio a profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina intramuscular[19] com intervalo máximo de três semanas. Considerando-se que o maior risco de recorrência da FR ocorre nos dois primeiros anos após o surto reumático, a penicilina deve ser administrada a cada 15 dias nos dois primeiros anos após o surto reumático e,

depois desse período deverá ser administrada com intervalos de 21 dias.[5,7] Em nosso meio, pela alta prevalência de FR e de infecções estreptocócicas, não devemos usar aplicações mensais de Penicilina Benzatina por não proporcionarem proteção adequada aos portadores de doença reumática. Para pacientes com alergia a penicilina está indicada a Sulfadiazina, na dose de 1 g/dia, sendo necessário o controle de possíveis quadros leucopênicos.

Os critérios de suspensão à profilaxia são os seguintes:[5] pacientes sem acometimento cardíaco, apenas com manifestação articular ou Coréia "pura" – suspender aos 18 anos ou 5 anos após o surto reumático; pacientes com cardite durante o surto agudo que não apresentam seqüelas tardias – suspender aos 25 anos ou dez anos após o último surto reumático; pacientes nos quais é retirada a profilaxia e os sintomas retornam deverão ter profilaxia mantida por mais 5 anos. Pacientes com acometimento cardíaco, mesmo discreto, deverão ter profilaxia prolongada, de preferência por toda a vida, e quando isso não for possível até a quarta década.[5,7] Devemos ter cuidado especial com pacientes que têm contato ocupacional freqüente com os estreptococos, como os que trabalham em escolas e creches, que devem fazer uso da profilaxia secundária enquanto trabalharem em tais atividades, independentemente da idade.

Desde os primeiros trabalhos sobre a profilaxia, vem sendo incentivada a formação de centros para o acompanhamento da profilaxia secundária da febre reumática. Esses centros seguiriam os portadores de febre reumática e seriam capazes de pesquisa ativa nos casos de absenteísmo, pois a falta de aderência entre adolescentes e famílias migrantes leva a grande incidência de recidivas.

Em nosso meio, destacamos a atuação da Liga de Combate à Febre Reumática da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, criada pelo Prof. Dr. Luiz Venére Décourt apenas alguns anos após os trabalhos que embasaram a profilaxia primária e secundária da febre reumática.[5] Com a atuação de acadêmicos, internos e residentes, esse programa piloto de profilaxia, criado em 1956, até hoje continua a assistir os pacientes portadores de doença reumática, contando atualmente com sessenta acadêmicos e oito residentes, realizando cerca de 2.500 atendimentos ao ano a pacientes com febre reumática. A liga desenvolve atividades para melhorar a aderência dos pacientes à profilaxia[20] e também projetos multidisciplinares de prevenção e promoção à saúde, como o cuidado odontológico aos pacientes.[21]

Tabela II. Duração da profilaxia antibiótica em pacientes com febre reumática

Categoria	Duração
Febre reumática sem cardite	5 anos ou até os 18 anos - o que for mais longo
Febre reumática com cardite sem seqüela valvar, ou com seqüela valvar mínima	Pelo menos 10 anos após o último surto ou até os 25 anos, - o que for mais longo
Febre reumática com cardite e seqüela valvar grave	Pelo menos até os 40 anos Algumas vezes pela vida inteira (exposição ocupacional)

Tabela I. Prevenção da febre reumática

Agente	Dose	Via	Duração
Profilaxia primária			
Penicilina G benzatina	600.000 UI para pacientes < 27 kg 1.200.000 para pacientes ≥ 27 kg	IM	Dose única
Amoxicilina	50 mg/kg a cada 8 horas para crianças 500 mg a cada 8 horas para adultos	VO	10 dias
Para pacientes alérgicos à penicilina			
Eritromicina	40 mg/kg/dia a cada 6 horas para crianças 500 mg a cada 6 horas para adultos	VO	10 dias
Profilaxia secundária			
Penicilina G benzatina	1.200.000 UI a cada 15 ou 21 dias	IM	Ver Tabela II
Penicilina V	250 mg duas vezes ao dia	VO	Ver Tabela II
Para pacientes alérgicos à penicilina			
Sulfadiazina	0,5 g uma vez ao dia para pacientes < 27 kg 1 g uma vez ao dia para pacientes > 27 kg	VO	Ver Tabela II
Para pacientes alérgicos à penicilina e à sulfadiazina			
Eritromicina	250 mg duas vezes ao dia	VO	Ver Tabela II

Resumo

No Brasil, é responsável por 80% das cirurgias cardíacas em crianças e 30% das cirurgias cardíacas em adultos. O tratamento correto das amigdalites estreptocócicas com erradicação do microrganismo, for realizada corretamente, evita-se completamente o desenvolvimento da doença.

Estatísticas internacionais indicam que o Brasil ainda é dos países com maior incidência de febre reumática.

Um paciente predisposto a febre reumática pode ter dois tipos de resposta imune quando confrontado com o estreptococo _-hemolítico: uma resposta baseada em anticorpos, chamada de resposta humoral ou Th2 (t-helper tipo 2), ou uma resposta baseada em células, conhecida como resposta Th1 (t helper tipo 1).

A observação de pacientes que tiveram manifestação de Coréia de Sydenham revelou que a maioria destes tem lesões valvares mais leves que pacientes com FR com outras manifestações.

Já a resposta celular se traduz em quadro clínico de mais difícil diagnóstico, já que a maioria dos pacientes não tem manifestações clínicas quando da cardite aguda e os nódulos subcutâneos, outra manifestação de resposta celular, são raros. Por este motivo, não é incomum encontrarmos pacientes adultos jovens com lesões cardíacas reumáticas graves e sem história clínica compatível de febre reumática.

Assim, teríamos dois tipos básicos de manifestações da FR, uma predominantemente humoral, com manifestações como artrite e coréia, e uma predominantemente celular, de diagnóstico mais difícil, que cursa com cardite e, mais raramente, nódulos subcutâneos.

Devemos ressaltar que um paciente que em um surto inicial teve resposta predominantemente humoral pode em um surto subseqüente desenvolver resposta principalmente celular.

Surto reumático inicial até seqüelas valvares graves que determinam insuficiência cardíaca podem se passar de uma a três décadas, como é a maioria dos casos, foi assintomático.

Revelam que apenas cerca de 2% a 3% dos pacientes com febre reumática aguda necessitam de internação.

Apenas cerca de 3% dos indivíduos são predispostos a desenvolver febre reumática após episódio de amigdalite estreptocócica.

30% dos pacientes com FR aguda apresentam acometimento cardíaco.

Apenas no InCor-HCFMUSP estima-se que ao menos 2.500 pacientes aguardem cirurgia para valvopatias, a grande maioria destes decorrentes de seqüelas da febre reumática.

A única maneira de diminuir o enorme custo econômico e social da febre reumática é prevenir a doença, ou seja: realizar a profilaxia primária de forma eficaz e procurar ativamente pacientes com seqüelas cardíacas da FR de forma a fazer com que estes realizem a profilaxia secundária de forma adequada.

A febre reumática classicamente é considerada uma doença derivada de más condições de vida da população, aglomerações e de um sistema de saúde que não consegue dar à população assistência adequada. Se todos os casos de amigdalites estreptocócicas pudessem ser tratados da forma adequada, poderia se esperar praticamente a erradicação da doença.

A profilaxia primária é baseada no diagnóstico precoce dos portadores de infecções estreptocócicas de orofaringe e seu tratamento com antibióticos bactericidas. O diagnóstico rápido é essencial, devendo a infecção ser tratada nos primeiros dias do quadro, pois a persistência do microrganismo por mais de uma semana acarretará, nos indivíduos suscetíveis, a seqüência de reações imunológicas que irá provocar o surto de febre reumática.

Mais adequado é tratar com antibióticos todas as infecções de garganta com a mínima possibilidade de serem bacterianas.

O antibiótico de eleição para a profilaxia primária da febre reumática é a penicilina G benzatina em dose única de 600.000 UI para crianças de até 25 kg e 1.200.000 UI para pacientes acima deste peso, em injeção intramuscular profunda, em dose única.

Devemos lembrar que o tratamento antibiótico deve ser mantido por pelo menos 10 dias para que possamos prevenir a ocorrência de febre reumática.

Pacientes com valvopatia grave não recebam a adequada profilaxia, que pode melhorar o prognóstico do paciente em longo prazo.

Segundo a American Heart Association, o uso de aplicações mensais seria adequado, reservando-se as aplicações a cada três semanas para localidades com alta incidência de FR ou de amigdalites estreptocócicas. Assim, em nosso meio a profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina intramuscular com intervalo máximo de três semanas. Considerando-se que o maior risco de recorrência da FR ocorre nos dois primeiros anos após o surto reumático, a penicilina deve ser administrada a cada 15 dias nos dois primeiros anos após o surto reumático e após isso deverá ser administrada com intervalos de 21 dias.

Pacientes sem acometimento cardíaco, apenas com manifestação articular ou coréia "pura" – suspender aos 18 anos ou 5 anos após o surto reumático; pacientes com cardite durante o surto agudo que não apresentam seqüelas tardias – suspender aos 25 anos ou dez anos após o último surto reumático; pacientes nos quais é retirada a profilaxia e os sintomas retornam deverão ter profilaxia mantida por mais 5 anos. Pacientes com acometimento cardíaco, mesmo discreto, deverão ter profilaxia prolongada, de preferência por toda a vida, e quando isso não for possível até a quarta década.

Bibliografia

1. Guilherme L, Oshiro SE, Faé KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, Tanake AC, Pomerantzeff P, Kiss MH, Silva C, Guzman F, Patarroyo ME, Southwood S, Sette A, Kalil J. T cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. Infect Immunity 2001; 69(9):5345-535.
2. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pillegi F, Kalil J. Human infiltrating T cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. Circulation 1995; 92:415-20.
3. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. Int J Cardiol 2006 Oct 9.
4. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, update. Circulation 1993; 87:302-7.
5. Snitcowsky R. Rheumatic fever prevention in industrializing countries: problems and approaches. Pediatrics 1996 Jun; 97(6 Pt 2):996-8.
6. Tanaka ACS. Febre reumática: critérios diagnósticos e tratamento. In: Timerman A, Cesar LAM (eds.). Manual de Cardiologia - Socesp. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
7. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Pediatrics 1995 Oct; 96(4 Pt 1):758-64.
8. Hooton T. Acomparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. Am. J.Med 1991 91:23S.
9. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillin in the treatment of group A streptococcal pharyngitis: A meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:275.
10. Still JG. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis: Treatment options. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:S57.
11. Block S.., edrick, J.A.,nd yle.: Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. Pediatr. Inect. Dis J. 192;11:919, 1992.
12. Dajani AS, Kessler SL, Mendelson R, et al. Cefpodoxime proxetil vs penicillin V in pediatric streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:275.
13. Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: Reports of penicillin's demise are premature. J Pediatr 1993; 123:679.
14. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Three-versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. Pediatrics 1996 Jun; 97(6 Pt 2):984-8.
15. Oran B, Tastekin A, Karaaslan S, Bas L, Aycicek A, Ceri A, Sutcu A, Erkul I. Prophylactic efficiency of 3-weekly benzathine penicillin G in rheumatic fever. Indian J Pediatr 2000 Mar; 67(3):163-7.
16. Kassem AS, Madkour AA, Massoud BZ, Zaher SR. Benzathine penicillin G for rheumatic fever prophylaxis: 2-weekly versus 4-weekly regimens. Indian J Pediatr 1992 Nov-Dec; 59(6):741-8.
17. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Long-term outeome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J Pediatr 1994; 125:812.
18. Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever – a systematic review. S Afr Med J 2003 Mar; 93(3):212-8.
19. Weiller C, Dias K, Spina GS, Pedrotti C, Zambon L, Pavani L, Grinberg M. Consulta coletiva na Liga de Combate à Febre Reumática : Uma ferramenta bioética para educação em saúde. In: 58º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2003, Salvador. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2003; 81:118.
20. Moscardi MF, Andrade ACP, Accorsi TD, Zanbon L, Pedrotti C, Prado EFGB, Spina GS. Atendimento odontológico na liga de combate à febre reumática: uma experiência de integração multidisciplinar. In: XXV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2004, Campos do Jordão. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 2004; 14:119.

Capítulo 6

Tratamento Clínico da Doença Reumática

Roberto Alexandre Franken
Marcelo Franken

Pontos-chave

- O tratamento da doença reumática ativa constitui-se até hoje em desafio.
- O tratamento da doença ativa deve contemplar a erradicação do agente causal e alívio dos sintomas.
- O uso de ácio acetilsalicílico produz melhora sintomática prontamente.
- O uso de corticosteróides ainda é controvertido.
- Na prevenção primária, o uso da penicilina é fundamental.
- Prevenção continuada se faz necessária em pacientes que sofreram um episódio de doença reumática.

Introdução

Em 1945, quando livros nacionais eram uma exceção, Chiaverini[1] lançava *Doenças do Coração* (patologia e terapêutica). No capítulo III, "Reumatismo cárdio-articular", no item "Tratamento", constava: "O repouso pode ser considerado como a arma terapêutica fundamental e principal no tratamento do reumatismo (...) o único meio de que dispomos para impedir ou minorar a ofensa cardíaca do reumatismo. Repouso fisiológico prolongado permitirá reduzir a cicatriz ao mínimo".

O autor ainda observava: "Instituída a terapêutica salicílica, geralmente as dores cessam em poucos dias (...) mas ela não deve, em absoluto, constituir pretexto para a suspensão do repouso".

Décourt,[2] em 1969, na sua monografia *Doença Reumática*, volta a enfatizar o repouso, porém já de modo menos enfático e menos duradouro, insistindo que na presença de cardite ele deverá ser absoluto.

O tratamento da doença reumática ativa constitui-se até hoje em um desafio para o médico, tanto na maneira de fazê-lo quanto na duração, apesar de tratar-se de doença longamente conhecida. Não há consenso em relação ao assunto no mundo.

O manejo da doença pode ser dividido considerando-se o tratamento da doença ativa e a prevenção da doença ou das recorrências.

Tratamento da doença ativa

O tratamento da doença ativa deve contemplar dois aspectos:

a. Erradicação do agente desencadeador da doença, o estreptococo β-hemolítico grupo A.
b. Alívio sintomático das manifestações articulares agudas e prevenção das seqüelas.

a) Erradicação do agente desencadeador da doença, o estreptococo β-hemolítico grupo A

O fato de o estreptococo ser o fator desencadeante da doença tornou como única medida de consenso geral a erradicação da bactéria mediante o uso de penicilina por dez dias, apesar da cultura da orofaringe se mostrar, em geral, negativa. Em seguida, indica-se o uso de penicilina benzatina. Para pacientes que não podem usar medicação intramuscular (por exemplo, doentes em uso de anticoagulantes), indica-se penicilina V, oral. Para pacientes alérgicos à penicilina, a opção é a eritromicina.

b) Alívio sintomático das manifestações articulares agudas e prevenção das seqüelas

Conforme salientado anteriormente, a primeira medida recomendada é o repouso que varia em inten-

sidade devido a própria limitação imposta pela doença com suas dores articulares e pela presença ou não de cardite com ou sem insuficiência cardíaca.

O alívio sintomático articular é prontamente obtido com o uso de ácido acetilsalicílico.[3] A melhora é espetacular, sendo essa resposta usada no diagnóstico diferencial com outras artrites trans ou pós-infecciosas na infância, situação em que a melhora da dor e a recuperação funcional não são tão imediatas.

A dose preconizada para crianças é de 80 a 100 mg/kg/dia, e para adultos, 4 g a 8 g ao dia dividida em quatro ou cinco tomadas.

O tempo de uso do fármaco é variável e depende da melhora clínica e das provas de atividade inflamatória, porém não menos que trinta dias.

O uso de altas doses de aspirina traz o risco dos efeitos colaterais gástricos, sangramentos, zumbido auditivo e em crianças com hiperpnéia. As doses devem ser ajustadas de acordo com o aparecimento ou não dessas complicações.

O uso de corticosteróide no tratamento da doença ativa, isoladamente ou associado ao ácido acetilsalicílico, é ponto de controvérsia na literatura. Estudos têm demonstrado que o uso de corticosteróide diminui o tempo e melhora o prognóstico da doença em sua fase aguda, porém aumenta o número de recidivas precoces. Outro fato ainda não esclarecido é se o uso de corticóide diminui o risco de seqüelas valvares.

Hench et al.,[4] em 1949, foram os primeiros a utilizar o antiinflamatório hormonal 17-hidroxi-11-desidrocorticosterona em quatro pacientes, tendo constatado melhor resposta com o hormônio do que com salicilatos.

Daniel,[5] em 1995, em extensa metanálise sobre o tratamento da febre reumática, analisa 105 artigos publicados desde 1966. Entre onze estudos controlados e não-randomizados com ACTH, cortisona ou prednisona, em dez o uso do hormônio foi melhor que o uso de salicilato. Enquanto um deles não mostrou diferença.

Entre os estudos randomizados, o uso de corticosteróide diminuiu a presença de sopro sistólico apical em relação ao grupo aspirina, mas não se obteve significância estatística, o que não permitiu conclusões definitivas.

O RFWP[6] (*Rheumatic Fever Working Party*) estudou 505 crianças e não observou, depois de um ano de acompanhamento, vantagem da terapia com hormônio sobre ácido acetilsalicílico, apesar da resolução clínica da fase aguda ser mais rápida com corticosteróide. Em contrapartida, a recidiva precoce foi mais freqüente com o uso de hormônio. Em pacientes com insuficiência cardíaca grave, não houve diferença no desfecho final. Observe-se, porém, que o estudo foi caracterizado como intenção de tratar; portanto, vários pacientes mais graves saíram do grupo aspirina e fizeram uso de corticosteróide.

Por sua vez, o estudo RFSG[7] (*Rheumatic Fever Study Group*) concluiu que a maioria dos pacientes fica melhor com o uso de corticosteróide, e aqueles que não se beneficiaram não tiveram pior resultado, salientando que o uso em pacientes com insuficiência cardíaca pode ser salvador.

A maioria dos autores está de acordo que, em pacientes com insuficiência cardíaca ou pericardite, o uso de corticosteróide está indicado, porém, saliente-se que não há embasamento definitivo de trabalhos randomizados ou consensos que justifiquem tal conduta, exceto por abreviarem o tempo da fase sintomática da doença.[8] Não existem evidências também de que o uso de corticosteróide venha a diminuir as seqüelas tardias da doença.[9]

O tempo de tratamento também não tem consenso. O acompanhamento deve ser feito através do quadro clínico e da melhora dos marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa) e eletrocardiograma. A dose inicial de corticosteróide (prednisona, 1 corticóidea 2 mg/kg/dia – máximo 60 mg/dia) é mantida por duas semanas e então diminuída lentamente de acordo com a evolução, podendo o tratamento durar até três meses.

Saliente-se, conforme Décourt,[2] que o fato de haver remissão clínica e laboratorial não garante ter havido remissão do processo inflamatório tecidual.

A aspirina deve ser mantida no mínimo por trinta dias, ou até que dados laboratoriais justifiquem a suspensão do tratamento.

O uso de corticosteróide aumenta o risco de recidiva precoce, sendo indicado por alguns autores o uso associado de aspirina quando se diminui a dose do hormônio.

Não há evidências de que antiinflamatórios não-hormonais tenham melhor desempenho que aspirina. São uma opção para tratamento sintomático em pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico.

Para pacientes cujo quadro se complica com insuficiência cardíaca, medidas adequadas devem ser tomadas, como dieta com restrição de sódio, oxigênio, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, digitálicos com extremo cuidado, e até o uso temporário de circulação assistida pode excepcionalmente ser necessário.[10,11]

A coréia de Sydenham, manifestação neurológica da doença reumática ativa, deve ser tratada com as medidas previamente relatadas associadas ao uso de sedativos, como fenobarbital, ou neurolépticos, como haloperidol ou clorpromazina. Recomenda-se que o paciente repouse em local tranqüilo e silencioso. A plasmaferese e o uso de imunoglobulinas para formas intratáveis de coréia estão em estudo.[12]

Prevenção da doença reumática e de sua recorrência

A prevenção da doença reumática é dividida em primária e secundária, sendo a primária referente às medidas para impedir o primeiro surto da doença e a

secundária por meio de medidas que visem à prevenção da recorrência da doença.

Prevenção primária

Classicamente, a prevenção da doença reumática deve ser feita por meio de pronto e adequado tratamento da infecção estreptocócica e da prevenção da própria estreptococcia. A penicilina é a medicação de escolha, e deve ser iniciada nos nove primeiros dias da infecção.[13] Não se descreveu ainda cepas do estreptococo do grupo A resistentes à penicilina. Para pacientes alérgicos a penicilina, eritromicina, claritromicina, azitromicina e clindamicina podem ser indicados.

Como medidas complementares, deve-se afastar a criança do contato com outras para evitar a contaminação. O uso de penicilina torna o paciente não-contagioso após 24 horas de tratamento.

Durante episódios endêmicos de estreptococcia em grupos fechados como asilos e quartéis, a administração de penicilina G benzatina indiscriminadamente para toda a população obtém sucesso na supressão do surto.[14]

Procura-se, agora, para a prevenção primária uma vacina antiestreptocóccica que evite o aparecimento da estreptococcia e, conseqüentemente, da doença reumática. Estuda-se a síntese de uma vacina baseada na proteína M do estreptococo para tal função. O risco está na fisiopatologia da doença, provavelmente auto-imune, com risco potencial de piora da doença reumática após realização de vacinação. Atualmente, estão sendo analisados sorotipos específicos da proteína M para minimizar esse risco.[15] A vacina poderia ser usada para prevenção primária em populações de risco e também na prevenção secundária.

Prevenção secundária

Pacientes que sofreram um episódio de doença reumática são sensíveis à recorrência se sofrerem novos episódios de estreptococcia. Esses pacientes requerem, portanto, prevenção continuada. A indicação clássica é para o uso de penicilina G benzatina na dose de 1.200.000 U, mensalmente, para adultos e crianças com mais de 25 kg, e em doses de 600.000 U, para crianças com menos de 25 kg. Estudos demonstram que esse esquema diminui o risco de recorrência anual para 0,4:100 pacientes.[16] Esse risco pode ser diminuído se o uso da penicilina for feito a cada três semanas.[17]

Sulfadiazina ou penicilina V são alternativas por via oral à peniclina G benzatina, mas não são tão efetivas. Para pacientes alérgicos a penicilina, recomenda-se o uso da eritromicina. Pacientes em uso de anticoagulantes também não podem fazer uso de medicação intramuscular e devem usar medicação oral. Após alguns anos de uso de penicilina G benzatina, quando o risco de recorrência é menor, pode-se indicar o uso de medicação diária por via oral.

A duração para o tratamento profilático é também controversa (Tabela I). O risco de recorrência diminui com o passar dos anos após o último surto, assim como com a maioridade do paciente. O risco de recorrência ainda é relacionado com a presença prévia de cardite ou de seqüelas cardíacas, assim como com o risco do paciente adquirir infecção estreptocóccica, como em professores em contato íntimo e diário com crianças e médicos pediatras em pronto-socorros ou crianças em idade escolar.

O tempo mínimo recomendado para profilaxia secundária é de cinco anos após o último episódio agudo e não deve ser suspenso antes dos 22 anos de idade.[18] Em pacientes que durante o surto agudo de febre reumática tiveram cardite ou naqueles com seqüelas valvares, o tempo de profilaxia recomendado é de pelo menos dez anos após o último surto ou até no mínimo os quarenta anos de idade.[19] Observe-se, ainda, que pacientes submetidos a cirurgia de correção valvar também deverão ser mantidos sob tratamento preventivo.

A tonsilectomia tão defendida por Chiaverini em sua publicação tem hoje poucas indicações na prevenção de futuras infecções estreptocóccicas.[20]

Conclui-se, assim, que a doença reumática ativa ainda é campo para investigações para a melhor forma e o melhor tempo de tratamento, com o objetivo de minimizar a morbidade, a mortalidade e as seqüelas tardias. A prevenção deve ser consensualmente realizada, apesar de ainda ser controverso o tempo por que deve ser mantida.

Tabela I. Profilaxia secundária da febre reumática

Ausência de cardite	Penicilina benzatina 21/21 d.# até os 18 anos ou 5 anos após útimo surto*
Cardite sem seqüela ou seqüela mínima	Penicilina benzatina 21/21 d.# até os 25 anos ou 10 anos após útimo surto*
Cardite com seqüela	Penicilina benzatina 21/21 d.# até os 40 anos$

Nos dois primeiros anos após o surto, recomenda-se profilaxia a cada quinze dias e só então a cada 21 dias. Não se recomenda profilaxia a cada trinta dias, uma vez que o Brasil é país com alta prevalência do estreptococo.

* O que ocorrer mais tarde.

$ Em indivíduos considerados de alto risco (alta exposição ao estreptococo: funcionário da saúde, creches, escolas infantis etc.), recomenda-se profilaxia por tempo indeterminado.

Quadro 1. Destaques no tratamento da febre reumática

- Erradicação do estreptococo (antibioticoterapia)
- Artrite: AINH (AAS 80-100 mg/kg/dia ou naproxeno 10-20 mg/kg/dia ou ibuprofeno 30-40 mg/kg/dia)
- Cardite: prednisona 1-2 mg/kg/dia – máximo 60 mg/dia e suporte clínico da insuficiência cardíaca (inibidores da ECA, diuréticos etc.)
- Coréia: neurolépticos (haloperidol), sedativos ou anticonvulsivantes

Novos estudos para esclarecimento de todos os fatos são dificultados pelos ciclos da doença com fases de alta prevalência e outras de quase desaparecimento, como ocorre no momento nos países desenvolvidos.

Resumo

Apesar das dúvidas existentes em relação à melhor forma de se tratar a doença reumática ativa, atualmente devemos nos basear no tripé repouso, ácido acetilsalicílico e corticosteróide. O tratamento deve ser acompanhado da erradicação do estreptococo com penicilina ou, em caso de alergia, com eritromicina.

Ao lado do tratamento da doença ativa, a prevenção deve contemplar a prevenção primária, referente ao pronto-tratamento da estreptococcia, e a prevenção dos surtos epidêmicos; para a profilaxia secundária, indica-se penicilina G benzatina a cada três semanas, por tempo ainda não definitivamente esclarecido.

Em nosso meio, foram publicadas em 2002 as diretrizes para febre reumática dentro do projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina, patrocinadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

Bibliografia

1. Chiaverini R. Doenças do coração (patologia e terapêutica). São Paulo: Renascença SA, 1945.
2. Décourt LV. Doença reumática. In Monografias médicas. São Paulo: Servier, 1969.
3. United Kingdom and United States Join Report: the treatment of acute rheumatic fever in children. Cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. Circulation 1955; 11:343.
4. Hench PS, Slocumb CH, Barnes AR, et al. The effect of the adrenal cortical hormone 97 17-hydroxi-11-dehydrocortisone sterone (compound E) on the acute phase ou rheumatic fever, preliminary report. Proc Staff Meeting Mayo Clinic 1949; 24:277-97.
5. Albert DA, Harel L, Karrison T. The Treatment of Rheumatic Carditis: a Review and Meta-Analysis Medicine (Baltimore) 1995; 74:1-12.
6. Rheumatic Fever Working Party (RFWP), of the MRC, Great Britain, and the Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. The treatment of acute rheumatic fever in children: a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. Circulation 1955; 2:343-71.
7. Combined Rheumatic Fever Study Group (RFSG) A comparison of the effect of prednisone and acetylsalycilic acid on the incidence of residual rheumatic carditis N Engl J Med 1960; 262:895-62.
8. Braunwald E. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. WB Saunders Co., 2001.
9. Stollerman GH. Rheumatic Carditis (commentary). Lancet 1995; 346:390-92.
10. Barlow JB, Middlemost SJ, Kinsley RH, et al. Ann Thorac Surg 1997; 63:920-21.
11. Swedo SE. Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. JAMA 1994; 272:1789-91.
12. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris LJ, et. al. Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease: the role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. Am J Med 1954; 17:749-56.
13. Stollerman GH. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349:935-42.
14. Good MF. Progress towards developing a vaccine for group A streptococcus based on the M protein. Int Med J 2002; 32:132-3.
15. Wood HF, Feinstein AR, Taranta A, et. al. Rheumatic fever in children and adolescents: a long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis, streptococcal infections, and clinical sequelae – comparative efectiveness of three prophylaxis regimens in preventing streptococcal infections and rheumatic recurrences. Ann Intern Med 1964; 60(suppl.):31-46.
16. Lue HC, Wu Mh, Wang Jk, et. al. Three-versus four week administration of benzatine penicillin G: effects of incidence of streptococcal infections and recurrence of rheumatic fever. Pediatrics 1996; 97:984-8.
17. Berrios X, del Campo E, Guzman B, et. al. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: a prospective study. Ann Intern Med 1993; 118:401-6.
18. Dajani AS, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Pediatrics 1995; 96:758-64.
19. Discolo CM, Darrow DH, Koltay PJ. Infectious indication for tonsillectomy. Ped Clin N Am 2003; 50(2):445-58.
20. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Pediatria. Febre reumática. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/051.pdf. Acessado 30/07/2007.

Santa Luzia, conforme imaginada no século XV por Francesco del Cossa, era popularmente evocada para proteger das moléstias oculares. National Gallery of Art, Washington, D.C. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 12

DOENÇAS VALVARES

Editores Setoriais

Valdir Ambrósio Moisés

Max Grinberg

Introdução

Muitos pacientes com doenças adquiridas das valvas cardíacas são atendidos em vários serviços e consultórios de cardiologia no Brasil e no mundo. Isso se deve, principalmente em nosso meio, à ainda alta prevalência de doença reumática e suas seqüelas, além de outras doenças, como o prolapso da valva mitral e o acometimento da valva aórtica nos idosos. Embora muitos pacientes com doença valvar tenham acometimento discreto, a maioria precisará de seguimento por anos, ou mesmo por toda a vida, ou terá complicações e poderá precisar de intervenção cirúrgica. Desde as primeiras cirurgias cardíacas para correção de doenças valvares, nos anos de 1950, houve um grande avanço no conhecimento das doenças valvares, facilitado pelo desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, como a ecocardiografia Doppler. Esses fatos, associados ao valor inestimável dos sintomas e do conhecimento da história natural das doenças, facilitaram a compreensão dos mecanismos da doença, a utilização de medicamentos e a determinação do momento mais adequado de intervenção.

Os variados capítulos desta seção – escritos por autores de grande competência clínica e didática, conhecedores da realidade nacional, com vasta experiência na área – possibilitam uma atualização dos critérios diagnósticos e da terapêutica de cada doença específica, bem como de técnicas de tratamento cirúrgico ou de intervenções percutâneas. Apesar da ausência de grandes estudos clínicos multicêntricos em doenças valvares, vários estudos com número significativamente grande de pacientes proporcionaram avanços importantes nos últimos anos. Isso modificou a avaliação da gravidade das lesões e causou impacto na conduta clínica ou cirúrgica.

Nos primeiros capítulos, serão abordados os principais aspectos que auxiliam o clínico quanto à necessidade do procedimento cirúrgico e o momento adequado dessa indicação para cada doença e situação clínica. Vale lembrar que as restrições ao tratamento cirúrgico estão se reduzindo graças ao conhecimento da fisiopatologia das doenças valvares e suas complicações, e ao avanço das técnicas cirúrgicas, como na insuficiência das valvas mitral e aórtica.

Na doença da valva aórtica do idoso, surgiu o conceito de esclerose aórtica, que se caracteriza por aumento discreto da espessura dos folhetos aórticos ou pequenas áreas de ecogenicidade aumentada detectadas ao ecocardiograma, com leve aumento da velocidade de fluxo, usualmente menores que 2,5 m/s, encontrada em até 25% dos indivíduos com mais de 65 anos.[1] O que tem chamado a atenção dos pesquisadores é a similaridade entre as lesões iniciais da esclerose aórtica e a aterosclerose, pela presença de células inflamatórias e de níveis elevados de proteína C-reativa ultra-sensível. Observou-se que a incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com esclerose aórtica está associada a doença arterial coronária e inflamação, e não ao comprometimento funcional da valva.[2] Além disso, pelo me-

nos um estudo recente sugere que o uso de estatinas pode modificar a evolução e o curso da esclerose aórtica e da estenose leve ou moderada, diminuindo o comprometimento funcional.[3]

O capítulo sobre prolapso da valva mitral é de grande importância, em vista dos avanços do diagnóstico, que modificaram a incidência da doença, e do melhor entendimento da história natural. Observou-se que o anel mitral não tem uma forma plana, o que permitiu melhor definição dos critérios diagnósticos pelo ecocardiograma, fazendo diminuir os diagnósticos falso-positivos. Com base nesses critérios, foi demonstrada, ainda, menor incidência da doença na população geral. Além disso, formas específicas e avançadas da doença parecem estar associadas com morte súbita, o que pode mudar a orientação terapêutica.[4]

A valvotomia com cateter-balão, introduzida há pouco mais de vinte anos, pode ser considerada técnica de escolha no tratamento de pacientes com estenose mitral significativa, morfologia valvar adequada e sintomas, com resultados imediatos e tardios semelhantes aos obtidos pela comissurotomia cirúrgica. Novas técnicas de intervenção em desenvolvimento permitem o implante percutâneo de próteses em doenças das valvas aórtica e pulmonar, com resultados clínicos iniciais efetivos, além de correção de insuficiência mitral.

Em relação ao tratamento cirúrgico, os autores do capítulo dão ênfase à cirurgia reparadora da valva mitral. Na literatura cardiológica, nota-se a consolidação dos conhecimentos adquiridos de que a preservação da valva mitral, ou, pelo menos, a conservação da cordoalha e dos músculos papilares, é significativa para manutenção ou diminuição menos acentuada da função ventricular no pós-operatório. A plástica da valva mitral foi realizada em 26% dos pacientes em 1993, e em 45%, em 2001, o que demonstra o interesse e a capacidade crescentes dos cirurgiões de realizar um procedimento de alta complexidade.[5] Há instituições em que essa possibilidade é mais alta, principalmente de etiologia não-reumática.

Max Grinberg
Valdir Ambrósio Moisés
Editores Setoriais

Bibliografia

1. Agnon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. J Am Coll Cardiol 2001; 38:827-34.
2. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflamation. J Am Coll Cardiol 2004; 43:169-75.
3. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110:1291-5.
4. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiographic features in the framingham heart study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1298-304.
5. Society of Thoracic Surgeons. Disponível em: http:/www.ctsnet.org/file/2002ExecutiveReport_Rev.pdf.

Capítulo 1

Insuficiência Aórtica

Flávio Tarasoutchi

Pontos-chave

- A insuficiência aórtica classifica-se não só como uma sobrecarga de volume, à semelhança da insuficiência mitral, mas também como sobrecarga de pressão.
- As causas da insuficiência aórtica envolvem doença primária das válvulas semilunares, sendo doença reumática a causa mais comum em 80% dos casos; comprometimento da parede da aorta, influenciando a coaptação das válvulas; e, mais raramente, comprometimento de ambas – parede da aorta e válvulas.
- A sobrecarga progressiva de volume e de pressão do ventrículo esquerdo com elevação da tensão diastólica e sistólica, por aumento da impedância da aorta, a diferencia da sobrecarga de volume observada na insuficiência mitral crônica, com conseqüente hipertrofia excêntrica ventricular.
- O sopro da insuficiência aórtica se caracteriza por um sopro diastólico iniciado na protodiástole, com alta freqüência, de caráter aspirativo decrescente, melhor audível no terceiro espaço intercostal esquerdo, sendo sua gravidade correlacionada mais à duração do que à intensidade do sopro.
- Pacientes com lesão discreta a moderada têm excelente prognóstico, com taxas de sobrevida em dez anos de 85% a 95%
- O aumento da cavidade ventricular com diâmetro diastólico > 70 mm ou diâmetro sistólico > 55 mm estão relacionados com rápida progressão da doença e aparecimento de sintomas.
- O uso de diuréticos e vasodilatadores pode ser empregado para alívio dos sintomas, mas não modifica a história natural da doença, sendo necessário o seguimento clínico evolutivo e o rastreamento freqüente da função ventricular por meio de métodos de imagem.

Introdução

As valvopatias aórticas (tanto insuficiência como estenose), apesar de todo conhecimento fisiopatólogico existente, continuam gerando “ansiedade” nos médicos para o momento ideal de interromper a história natural e indicar o tratamento cirúrgico. Essa ansiedade ocorre, de um lado, pelo risco de morte súbita na estenose aórtica (EAo) e, de outro, pela possibilidade de desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda na insuficiência aórtica (IAo).

A nossa linha de pensamento é evitar interromper precocemente a evolução natural, especialmente para não antecipar as conhecidas morbidade e mortalidade da prótese valvar. De acordo com o que Braunwald expressou há mais de dez anos, “os sintomas espelham o momento fisiopatológico e definem a conduta, sendo a maior causa de morte inesperada a própria cirurgia cardíaca”.

O progresso tecnológico representado pela ecocardiografia Doppler acrescentou imagens e índices para o desenvolvimento de critérios preditivos da evolução clínica e a melhor compreensão da complexa remodelação ventricular adaptativa.

Neste capítulo, cumpre-nos reunir a análise crítica sobre o valor da velha clínica soberana e dos exames complementares, objetivando a atualização dos aspectos relevantes da insuficiência aórtica e da estenose aórtica.

Apresentamos, também, aspectos sobre o manuseio clínico do paciente assintomático, com a finalidade de fortalecer as decisões sobre a melhor terapêutica de cada fase da história natural, incluindo informações sobre os marcadores de risco para morte súbita e disfunção ventricular esquerda. Terminamos enfatizando aspectos sobre as perspectivas da terapêutica farmacológica e sobre as bases de interromper a evolução natural pela pós-operatória. Procuramos não só destacar uma leitura puramente técnica, ou seja, índices puramente matemáticos e, sim, se esses números devem ser

parâmetros decisivos para o clínico enviar o caso para o cirurgião.

Classifica-se atualmente a insuficiência aórtica não somente como uma sobrecarga de volume, à semelhança da insuficiência mitral, mas também como sobrecarga de pressão. Esse conceito de sobrecarga de volume-pressão[1] justifica as recentes aplicações terapêuticas e as diferenças de evolução e de prognóstico pós-operatório entre as insuficiências mitral e aórtica.

Etiologia

A insuficiência aórtica caracteriza-se pelo fluxo retrógrado de sangue, durante a diástole, da aorta para o ventrículo esquerdo. As causas incluem doença primária das válvulas semilunares, comprometimento da parede da aorta influenciando a coaptação das válvulas, e, mais raramente, o comprometimento de ambas – parede da aorta e válvulas.[2]

A origem congênita é rara, em geral associada à comunicação interventricular, o que determina falta de suporte da valva, aneurisma de seio de Valsalva, valva bicúspide e prolapso valvar. A forma adquirida é secundária à lesão nas próprias válvulas ou à aortopatia.

Na *doença reumática,* causa mais comum (em torno de 80%) de insuficiência aórtica em nosso meio, ocorre um espessamento das válvulas semilunares por edema e infiltrados celulares inflamatórios. A infiltração pelo exsudato inflamatório resulta em fibrose e, como conseqüência do processo de cicatrização, ocorre retração do tecido valvar. A evolução é habitualmente crônica. Com freqüência, esse processo é acompanhado por fusão das comissuras, com possível restrição à abertura da valva, resultando em insuficiência aórtica e estenose aórtica.

A *endocardite infecciosa* costuma acometer estruturas previamente lesadas, determinando maior destruição valvar pela deposição de vegetações sobre a superfície ventricular das válvulas. Ela apresenta implicações práticas prognósticas e terapêuticas significativas, pela deterioração súbita das condições hemodinâmicas relacionadas com a ruptura ou perfuração, formação de abscessos de anel e fístulas aortocavitárias.

Outras causas mais raras de acometimento das válvulas são: a proliferação mixomatosa das valvas aórticas nas *síndromes de Marfan* e de Ehlers-Danlos, o lúpus *eritematoso sistêmico*, a a*rtrite reumatóide* pela presença de nódulos reumatóides que interferem no fechamento da valva aórtica, e as doenças de *Whipple* e de *Crohn* sem espondilite anquilosante, por acometimento inflamatório focal.

Entre as doenças que acometem a aorta e que determinam insuficiência aórtica por ectasia da aorta ascendente podem ser citadas: necrose média cística da aorta subseqüente a sífilis, osteogênese imperfeita, *síndrome de Marfan* e *hipertensão arterial sistêmica.*

A *espondilite anquilosante,* a síndrome de *Bechet*, a *síndrome de Reiter* e as *artrites* associadas à colite ulcerativa são doenças que podem comprometer a raiz da aorta, com conseqüente dilatação do anel valvar. Merece destaque o aparecimento de dissecção da aorta em portadores de dilatação da aorta ascendente, principalmente na *síndrome de Marfan* e na *hipertensão arterial.*

Fisiopatologia

Há sobrecarga progressiva de volume e de pressão do ventrículo esquerdo, com elevação da tensão diastólica e sistólica por aumento da impedância da aorta. Esse fato a diferencia da sobrecarga de volume observada na insuficiência mitral crônica, na qual o ventrículo esquerdo ejeta um volume de sangue em uma câmara de baixa pressão como é o átrio esquerdo. Essa peculiaridade corresponde ao aumento da pós-carga na insuficiência aórtica, representando o aspecto de sobrecarga de volume e de pressão.[3] O aumento da pré e da pós-carga repercute no ventrículo esquerdo, provocando modificações na estruturação protéica do miocárdio pela adição em paralelo de novos sarcômeros. Como conseqüência, desenvolve-se a hipertrofia excêntrica, que é capaz de manter a proporcionalidade dos três componentes – muscular, vascular e intersticial – do ventrículo esquerdo no decorrer da evolução da insuficiência crônica.

No componente muscular, ocorre acentuação do diâmetro dos miócitos e síntese da miosina; no vascular, aumento da superfície e da luz dos vasos; e no intersticial, aumento proporcional entre os colágenos tipos I e III. Tais modificações preservam a função sistólica e a relação volume-massa, mantendo o paciente em classe funcional I/II por longo período de tempo até mesmo na insuficiência aórtica grave.

Tão complexa remodelação ventricular esquerda faz com que o ventriculo dilatado se adapte à sobrecarga de volume, tornando-se complacente, ou seja, capaz de acomodar grande volume com pressão diastólica praticamente normal. O aumento da espessura ventricular, por sua vez, em função da hipertrofia miocárdica, mantém a disponibilidade energética suficiente para atender um maior trabalho cardíaco.

A interação do ventrículo esquerdo, da valva aórtica e da aorta (circulação periférica), básica no desenvolvimento de pré-carga, pós-carga, freqüência cardíaca e contratilidade, influencia o grau de regurgitação aórtica e determina, assim, a evolução natural da insuficiência aórtica. Quanto maior for a retração ou o prolapso das válvulas e a pressão diastólica da aorta, maior será o refluxo. Entretanto, quanto maior for a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a freqüência cardíaca (diminuição do tempo de diástole), menor será o refluxo, alteração hemodinâmica capaz de dificultar o diagnóstico clínico pela diminuição do sopro diastólico (freqüente na insuficiência aórtica aguda).

O agravamento da insuficiência aórtica crônica grave pode não vir acompanhado, em determinado momento, de elevação proporcional da pré-carga (aumento do volume diastólico final) e, conseqüentemente, da espessura miocárdica. Isso porque há limitação para o crescimento dos miócitos com conseqüente aumento do estresse sistólico, diminuição do encurtamento da fibra miocárdica e disfunção ventricular.

Em pacientes com insuficiência aórtica crônica grave, a sobrecarga sobre o ventrículo leva a uma redução da reserva coronária, que pode ser responsável por isquemia miocárdica, a qual sucessivamente pode desempenhar um papel importante na deterioração da função ventricular esquerda. O índice de oxigenação, ou seja, a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio, pode estar diminuído. Isso pode ocorrer em conseqüência da diminuição da oferta, pelo limite de crescimento dos vasos coronários na fase avançada da doença ou pela menor perfusão coronária (decorrente do menor fluxo coronário na diástole); ou ainda em conseqüência do aumento do consumo pela hipertrofia ventricular ou pela maior tensão diastólica sobre as paredes ventriculares na fase de desadaptação.

Na insuficiência aórtica aguda ou subitamente agravada não há tempo suficiente para desenvolvimento da hipertrofia ventricular excêntrica. Essa situação ocorre, em geral, na endocardite infecciosa, na dissecção ou no trauma da aorta, e é acompanhada por súbito aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo que está despreparado para acomodar maior volume de sangue. Nesses casos, o aumento da pressão já é evidente no início da diástole e pode provocar fechamento precoce da valva mitral, impedindo, inclusive, a transmissão retrógada do regime hipertensivo para o átrio esquerdo. Isso, entretanto, não evita a hipertensão venocapilar pulmonar, porque no momento da contração atrial a pressão diastólica do ventrículo esquerdo (pouco complacente) é máxima.

Quadro clínico

Pacientes com insuficiência aórtica crônica de etiologia reumática com grau severo de acometimento valvar podem ser classificados em subgrupos, nos quais o prognóstico vai depender da presença de sintomas e da disfunção ventricular esquerda. Os sintomas geralmente iniciam na quarta ou na quinta décadas de vida e marcam o momento em que a evolução natural precisa ser interrompida. Sem a interrupção da evolução natural da doença, 30% dos pacientes evoluem para óbito no primeiro ano; 65%, no segundo ano; e 87%, até o sétimo. São três as conseqüências da evolução clínica desfavorável: insuficiência cardíaca congestiva, precordialgia tipo anginosa e síndrome de baixo débito.

A insuficiência cardíaca, representada por dispnéia a esforços habituais, decorre geralmente da desadaptação ventricular, e, mais raramente, de disfunção do miocárdio. A precordialgia surge pela alteração do índice de oxigenação do miócardio, ou seja, pela diminuição da oferta por redução do fluxo coronário na diástole ou por aumento do consumo por hipertrofia ventricular com aumento do trabalho cardíaco. Menos freqüentemente ocorrem sintomas de baixo débito, como lipotimia e síncope por déficit de contratilidade ou por presença de arritmias cardíacas. Palpitações desencadeadas por esforço físico ou emoção são freqüentes em conseqüência do grande volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo.

Na insuficiência aórtica aguda, em vista da capacidade limitada do ventrículo esquerdo de tolerar a regurgitação grave e aguda, pacientes com essa lesão valvar freqüentemente desenvolvem manifestações clínicas súbitas de colapso cardiovascular, como fraqueza, dispnéia grave e hipotensão secundária à redução do volume de ejeção e à elevação da pressão atrial esquerda.

Exames clínicos

Na ocorrência de insuficiência aórtica acentuada, a inspeção dos pulsos arteriais é informativa, principalmente pelos amplos batimentos arteriais visíveis.[4] Essas alterações representam o grande volume sistólico ejetado na raiz da aorta. O aumento da amplitude do pulso carotídeo com tempo de ascensão rápido indica uma pressão diferencial elevada. Os sinais periféricos são numerosos, incluindo pulso em martelo d'água (pulso de Corrigan), leves oscilações da cabeça para baixo e para a frente (sinal de Musset), pulsação na base da língua (sinal de Minervini), pulso capilar (sinal de Quincke), sensação de choque à ausculta de certas artérias, como a pediosa (pistol shot), duplo sopro auscultado à compressão da femoral (sinal de Duroziez) e ausculta na artéria femoral de um primeiro ruído tipo pré-sistólico e um segundo ruído correspondente à segunda bulha (duplo som de Traube).

A pressão sistólica apresenta-se elevada e a pressão diastólica anormalmente baixa. Os sons de Korotkoff freqüentemente persistem até zero. A modificação da intensidade desse som corresponde à pressão diastólica (amortecimento do som de Korotkoff na fase IV). É interessante ressaltar que, com o desenvolvimento da disfunção ventricular, ocorre vasoconstrição periférica com aumento da pressão diastólica. Entretanto, esse achado não deve ser interpretado como diminuição do grau de lesão valvar, e sim como agravamento da insuficiência aórtica.

Ao exame do precórdio verifica-se *ictus cordis* hiperdinâmico e impulsivo deslocado para baixo e para a esquerda. À ausculta, a primeira bulha é normo ou hipofonética, e a segunda é de difícil análise, isso porque o componente aórtico é hipofonético e o pulmonar é ocultado pelo sopro diastólico. A terceira bulha correlaciona-se com o aumento do volume sistólico final e,

portanto, com a gravidade da insuficiência aórtica, o que pode auxiliar na escolha do momento do tratamento cirúrgico.

O sopro diastólico inicia-se na protodiástole, tem alta freqüência, caráter aspirativo decrescente e é ouvido com mais facilidade no terceiro espaço intercostal esquerdo (foco aórtico acessório). Em casos de insuficiência aórtica por dilatação da aorta (sífilis, síndrome de Marfan), o sopro é ouvido com mais facilidade à direita do esterno, no foco aórtico clássico.

A gravidade da insuficiência aórtica correlaciona-se melhor com a duração do sopro do que com a sua intensidade. Embora a regurgitação de sangue ocorra durante toda a diástole, sua velocidade diminui à medida que o gradiente diastólico aorta-ventrículo esquerdo torna-se menor. O sopro diastólico pode até desaparecer na presença de uma lesão acentuada com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo muito aumentada. Algumas manobras simples podem torná-lo mais evidente, como a posição sentada, com flexão máxima do tronco ou o decúbito ventral. Na posição de cócoras, uma vez que se eleva a resistência periférica, há aumento do volume regurgitante.

Na presença de acentuada regurgitação, o aumento do volume sistólico leva a hiperfluxo através da valva aórtica, cuja máxima intensidade é no início da ejeção, podendo determinar turbulência. Em conseqüência, ausculta-se nesses casos um sopro protossistólico por estenose funcional da aorta, o qual se diferencia do sopro da estenose aórtica orgânica por apresentar intensidade máxima na protossístole; além disso, raramente ele é acompanhado por frêmito.

Na presença de insuficiência aórtica grave, pode-se encontrar, na área mitral, sopro mesodiastólico de baixa freqüência (sopro de Austin Flint), relacionado às vibrações provocadas pelo grande volume de sangue regurgitado de encontro ao fluxo normal no aparelho mitral. Ele se diferencia da estenose mitral orgânica pela normalidade da primeira bulha cardíaca e ausência do estalido de abertura. O sopro de Austin Flint pode se acentuar com o exercício isométrico e com vasopressores e diminuir com o uso de nitrito de amilo.

Eletrocardiograma

Na insuficiência aórtica aguda não há modificações. Na insuficiência aórtica crônica hemodinamicamente acentuada, encontra-se sobrecarga ventricular esquerda com desvio do eixo de QRS para a esquerda; com o passar do tempo, essas forças iniciais diminuem, mas a amplitude total do QRS aumenta. As ondas T podem ser altas e positivas nas derivações precordiais esquerdas no início da evolução; porém, mais comumente, elas se mostram invertidas, com depressões do segmento S-T. O padrão *strain* do ventrículo esquerdo correlaciona-se com a presença de dilatação e hipertrofia. Muitas vezes, a análise é dificultada pelo uso de digital e por diuréticos. A onda P costuma estar normal; em casos mais avançados, é possível observar sinais de sobrecarga atrial esquerda.

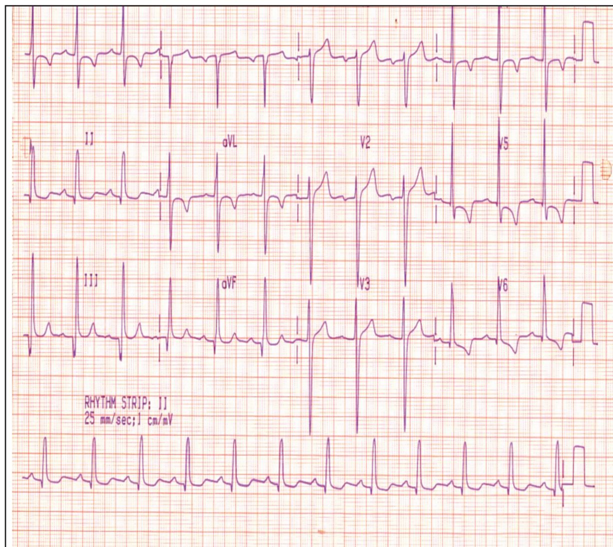


Figura 1. Eletrocardiograma com ritmo sinusal: sobrecarga ventricular esquerda com alteração da repolarização ventricular.

Radiografia de tórax

Na presença de insuficiência aórtica aguda pode-se encontrar área cardíaca normal.[5] Dependendo da etiologia, observam-se sinais de congestão pulmonar, pela baixa capacidade de adaptação do ventrículo esquerdo.

Figura 2. Radiografia de tórax com insuficiência aórtica grave com aumento da área cardíaca pela dilatação, hipertrofia do ventrículo esquerto e aumento da aorta torácica.

Na insuficiência aórtica crônica acentuada encontra-se cardiomegalia à custa do ventrículo esquerdo. A dilatação da aorta sugere como causa de insuficiência valvar uma aortopatia. Aumento do átrio esquerdo e retificação do arco médio podem indicar lesão mitral associada.

A dilatação aneurismática grave da aorta sugere uma doença da raiz aórtica (por exemplo, síndrome de Marfan, medionecrose cística ou ectasia ânulo-aórtica). Calcificações lineares na parede da aorta ascendente são vistas em aortites sifilíticas, mas são inespecíficas e também observadas em doença degenerativa.

Ecocardiograma Doppler

O ecocardiograma Doppler pode identificar o grau de insuficiência aórtica e se o comprometimento localiza-se no nível da valva ou na raiz da aorta. Os aspectos morfológicos da valva e a presença ou não de vegetação facilitam o reconhecimento da endocardite infecciosa, da dissecção da aorta e do prolapso com degeneração mixomatosa.[6] O exame pode mostrar espessamento das cúspides valvares, prolapso da valva, um folheto frouxo, vegetações ou dilatação da raiz aórtica.

O exame também é significativo na avaliação da função ventricular esquerda, destacando-se os valores dos diâmetros ventriculares, as frações de encurtamento e de ejeção, a relação massa-volume ventricular e o cálculo de estresse sistólico. Esses dados são importantes para a escolha do tratamento.

Na insuficiência aórtica aguda ou agudizada, o ecocardiograma Doppler revela-se importante para o diagnóstico; por exemplo, nos casos de edema agudo de pulmão, pela dificuldade de auscultar o sopro diastólico no precórdio. Ele fornece dados da gravidade da lesão pela presença do fechamento precoce da valva mitral, indicativo de aumento da pressão diastólica dentro do ventrículo esquerdo.

Vale ressaltar que a vibração diastólica de alta freqüência do folheto anterior da valva mitral durante a diástole é um achado ecocardiográfico importante na insuficiência aguda e crônica da valva aórtica; entretanto, ela não ocorre quando a valva mitral é rígida, como ocorre no envolvimento reumático. Esse sinal, que, ao contrário do ruflar de Austin Flint, ocorre mesmo na insuficiência aórtica discreta, resulta do movimento conferido ao folheto anterior da valva mitral pelo jato de sangue regurgitante da aorta.

Ecocardiografia Doppler e imagens Doppler com fluxo colorido são as técnicas não-invasivas mais sensíveis e precisas para a detecção de insuficiência aórtica.

Ventriculografia radioisotópica

À semelhança da ecocardiografia Doppler, a ventriculografia por radioisótopos[7] tem sido utilizada para se obter informações sobre a função ventricular pelo cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tanto em repouso como após exercício isotônico, com o intuito de avaliar a reserva funcional cardíaca.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada mostra-se útil no diagnóstico das doenças da aorta torácica que, eventualmente, possam causar insuficiência aórtica. Apresenta sensibilidade em torno de 90% no diagnóstico de dissecção aórtica, semelhante à encontrada na angiografia e na ressonância magnética.

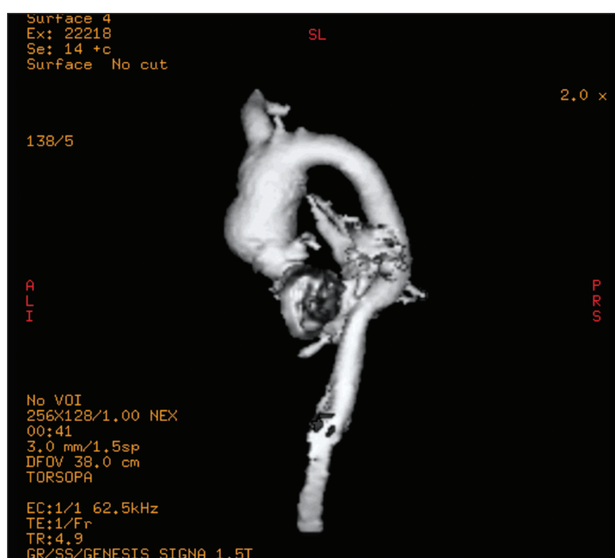


Figura 3. Ressonância magnética nuclear: presença de aneurisma de aorta ascendente.

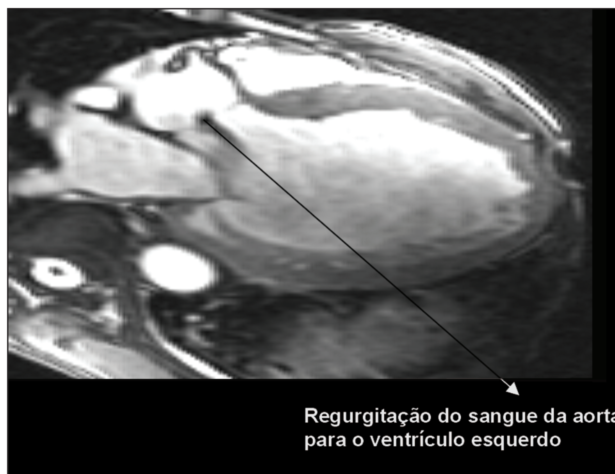


Figura 4. Ressonância aórtica com a presença de dilatação ventricular e regurgitação de sangue da aorta para o ventrículo esquerdo.

Ressonância magnética nuclear

Essa técnica fornece medidas precisas principalmente na avaliação dos diâmetros e no acompanhamento da aorta, dos volumes de refluxo, dos volumes diastólico e sistólico finais ventriculares, do orifício regurgitante e da massa ventricular. Embora dispendiosa, a imagem por ressonância magnética nuclear parece ser a técnica não-invasiva mais precisa para avaliação do paciente com insuficiência aórtica.

Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco só deve ser realizado para avaliação das artérias coronárias na fase pré-operatória da cirurgia valvar, ou quando os exames clínicos e laboratoriais são duvidosos ou discordantes quanto ao diagnóstico e à gravidade da regurgitação e dos mecanismos. A aortografia, além de avaliar o grau de regurgitação, permite um diagnóstico da aortopatia, sobretudo quando há suspeita de aneurisma ou dissecção.

Atualmente, os métodos não-invasivos (tomografia de tórax e ressonância magnética) fornecem informações precisas para o diagnóstico de doença da aorta.

História natural e prognóstico

A evolução clínica da insuficiência aórtica crônica depende principalmente da etiopatogenia e do grau de regurgitação aorta-ventrículo esquerdo.[8]

Pacientes com lesão discreta a moderada têm excelente prognóstico, com taxas de sobrevida de dez anos de 85% a 95%. Entre os pacientes com insuficiência aórtica crônica grave, principalmente de etiologia reumática, com fração de ejeção normal e assintomáticos, em torno de 50% permanecem assintomáticos com função ventricular normal ao final de dez anos.[9]

Em pacientes assintomáticos e com função ventricular normal, verificam-se gradual deterioração da função ventricular, que apesar de rara pode ocorrer em < 3,5% ao ano; progressão desses pacientes para sintomas e disfunção ventricular esquerda < 6% ao ano; e morte súbita < 0,6% ao ano. A taxa de progressão para sintomas em pacientes assintomáticos que desenvolveram disfunção sistólica, no entanto, é de 25% ao ano.

A análise laboratorial seriada da função sistólica ventricular esquerda pode não definir quando ocorrerá exatamente o aparecimento de sintomas.[9] As dificuldades envolvem entender a grande quantidade de variáveis catalogadas na literatura,[10-14] com baixa participação de cada uma na predição de eventos da evolução natural, e estabelecer um valor de corte ideal. Karaian et al.,[15] por exemplo, encontraram relação de classe funcional somente com parâmetros que medem de maneira indireta a função diastólica ventricular esquerda.

Pacientes com insuficiência aórtica crônica grave em classe funcional III/IV apresentaram aumentos de pressão diastólica final ventricular esquerda e capilar pulmonar, sem, necessariamente, depressão da função sistólica concomitante. Durante a evolução desses pacientes, alguns autores[13,14] realcionaram o aumento da cavidade ventricular com diâmetro diastólico ≥ 70 mm e diâmetro sistólico > 55 mm, com rápida progressão da doença e aparecimento de sintomas. Esses dados são utilizados como parâmetros de indicação cirúrgica.

Deve-se enfatizar que o aparecimento da disfunção ventricular esquerda não é um processo irreversível;[8,9] ao contrário, geralmente melhora e pode até normalizar após a correção cirúrgica da valva. Entretanto, uma vez ultrapassada a fase ideal de correção anatômica da insuficiência, quando a sobrecarga hemodinâmica superpõe o dano miocárdico, limita-se o benefício que o paciente pode ter com o tratamento cirúrgico.

A insuficiência aórtica aguda evolui, em geral, para insuficiência cardíaca esquerda rapidamente progressiva e óbito, caso o tratamento cirúrgico não seja adotado de imediato. Raramente apresenta dor precordial em sua evolução; quando isso ocorre, deve-se pensar em dissecção aórtica aguda.

Tratamento

A insuficiência aórtica aguda deve ser sempre considerada uma urgência. Pela incapacidade de acomodação do volume sangüíneo regurgitante ocorrem rapidamente sinais e sintomas de insuficiência cardíaca esquerda. A terapêutica clínica deve ser iniciada de imediato. A intervenção cirúrgica deve ser baseada em dados clínicos e em exames complementares.

Além da história, do exame físico, da radiografia de tórax e do eletrocardiograma, o ecocardiograma Doppler transtorácico ou esofágico, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear são muitas vezes necessários para o diagnóstico. Quando se indica o tratamento cirúrgico, o cateterismo cardíaco pode trazer informações sobre o grau de regurgitação e a anatomia da raiz da aorta e das artérias coronárias. A determinação da causa da lesão valvar deve ser feita com rapidez, pois isso traz informações decisivas para a conduta cirúrgica, principalmente em relação à abordagem da valva, isoladamente ou em conjuto com a aorta ascendente.

O uso de diurético para diminuir a pré-carga pode ser útil no alívio dos sintomas e para estabilizar o quadro hemodinâmico; entretanto, os agentes vasodilatadores com ação arterial e venosa são mais efetivos. A diminuição da resistência arterial periférica contribui para redistribuição do volume de sangue ejetado com diminuição da regurgitação. O nitroprussiato de sódio, por causa de sua ação arterial e venosa, parece ser o agente de escolha. Recentemente, os inibidores da enzi-

ma conversora da angiotensina têm sido utilizados, demonstrando resultados satisfatórios. Os agentes de ação inotrópica e vasopressores possuem ação limitada, pois a função cardíaca geralmente não está deteriorada e o aumento da resistência periférica pelos agentes vasopressores pode agravar a regurgitação.

Na insuficiência aórtica crônica, o manuseio do paciente deve ser considerado de acordo com a evolução clínica. O digital é utilizado em pacientes sintomáticos com cardiomegalia, e nos assintomáticos em ritmo sinusal. Os agentes β-bloqueadores devem ser evitados em pacientes com insuficiência aórtica acentuada.

Os vasodilatadores arteriais têm sido preconizados para diminuir a pós-carga e minimizar as influências sobre a remodelação ventricular.[16] Sua aplicação poderia retardar a evolução da doença, daí a indicação cirúrgica sem prejuízo da função do ventrículo esquerdo. Parece benéfica no alívio dos sintomas enquanto se aguarda o tratamento cirúrgico.

Na década de 1990, a experiência com vasodilatadores arteriais sobre a história natural suscitou reflexões sobre os limites dos tratamentos clínico e cirúrgico na busca do momento ideal. Dentro da linha de pensamento de evitar interromper precocemente a evolução natural e, portanto, não antecipar a morbidade e a mortalidade inerentes à prótese valvar, percebeu-se com o uso da hidralazina que portadores assintomáticos de insuficiência aórtica com dilatação cardíaca apresentavam redução do índice de volume diastólico do ventrículo esquerdo, abrindo a perspectiva de se conseguir influência farmacológica, via ação sobre a pós-carga e sobre a história natural da insuficiência perante função ventrículo esquerdo normal.

A subseqüente utilização de nifedipina reduziu a incidência de sintomas e de disfunção ventricular esquerda, bem como a necessidade de tratamento cirúrgico (15±3% x 34±6%, $p < 0,001$) em relação ao uso da digoxina. Os vasodilatadores, porém, devem ser utilizados com cuidado, pois podem ocultar os sintomas de alerta da manifestação clínica diante de uma insuficiência aórtica hemodinamicamente importante, suscitando a questão de até que ponto o uso prolongado comprometeria a confiabilidade dos sintomas como marcadores da terapêutica cirúrgica.

Na confirmação dessa linha de pensamento, o trabalho de Evangelista et al.[17] demonstra que a terapia com vasodilatadores como enalapril (20 mg/dia) ou nifedipina (40 mg/dia) não reduz e não retarda a necessidade de troca da valva aórtica em pacientes assintomáticos com função de ventrículo esquerdo normal quando comparados com grupo controle (sem medicação). Desse modo, pode-se afirmar que os vasodilatadores não reduziram o volume regurgitante e tampouco diminuíram as medidas dos diâmetros ventriculares ou melhoraram a função do ventrículo esquerdo. Assim, é preciso manter os pacientes assintomáticos, quando medicados com vasodilatador, sob observação clínica evolutiva e rastreamento freqüente da função ventricular por meio de métodos de cardio-imagem.

Ressalte-se que os resultados conhecidos[18] sobre a desaceleração da evolução natural são aqueles perante função ventricular considerada normal; em presença de disfunção ventricular esquerda e sintomas, o uso de vasodilatadores é tão somente terapêutica pré-operatória, e não um teste terapêutico ou sequer adia o tratamento cirúrgico.

Atualmente, há um consenso quanto ao tipo de vasodilatador a ser prescrito, privilegiando o inibidor da enzima conversora da angiotensina. Nesse sentido, tem-se demonstrado efeito hemodinâmico do captopril sobre a nifedipina em portadores assintomáticos de insuficiência aórtica, principalmente durante o exercício.

Indicação cirúrgica

A experiência acumulada tem reforçado a validade de se considerar a manifestação de sintomas como o momento que marca o limite entre o tratamento clínico e o cirúrgico nos pacientes com insuficiência aórtica crônica grave. Em consonância com o observado por Bonow et al.,[7] os sintomas precederam o rebaixamento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso.[9] Ressalte-se que os diâmetros ventriculares geralmente melhoram e podem até se normalizar após a correção cirúrgica da valva.

A cirurgia não é indicada para pacientes assintomáticos com função ventricular esquerda normal e boa capacidade no exercício (i. e., um diâmetro diastólico < 70 mm e diâmetro sistólico < 50 mm). Da mesma maneira, não há contra-indicação para a cirurgia em pacientes com sintomas em presença de disfunção ventricular esquerda. As técnicas atuais, especialmente a proteção do miocárdio, proporcionaram melhores resultados cirúrgicos e bom prognóstico a longo prazo, mesmo na presença de disfunção ventricular acentuada. Entre esses dois pólos do espectro estão muitos pacientes: por um lado, deve-se confrontar os riscos imediatos da cirurgia e os riscos da implantação de uma valva protética; por outro, deve-se avaliar os riscos de permitir que uma grave sobrecarga de volume e pressão danifique o ventrículo esquerdo.

Entretanto, uma vez ultrapassada a fase ideal de correção anatômica da insuficiência aórtica, quando a sobrecarga miocárdica superpõe o dano hemodinâmico, limita-se o benefício que o paciente pode ter com o tratamento cirúrgico. Os sintomas (NYHA CF III/IV) com disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção < 40% são fatores de riscos independentes, levando a um pior prognóstico pós-operatório. A justificativa de indicação cirúrgica em pacientes assintomáticos e oligossintomáticos é a verificação, por meio de exames de imagem seriados, da presença de disfunção ventricular esquerda. Assim, a integração entre os dados clí-

nicos e os do ecocardiograma e da ventriculografia radioisotópica é indispensável para avaliação do momento ideal da intervenção cirúrgica.

Na tentativa de minimizar o risco de uma evolução pós-operatória desfavorável, esforços foram feitos para identificar níveis de corte que sejam indicadores de alerta para o melhor benefício operatório, independentemente da qualidade de vida do paciente. Assim, Henry et al.[13] encontraram como índices de pior prognóstico pós-operatório o diâmetro sistólico ventricular esquerdo $\geq$ 55 mm e a fração de encurtamento $\leq$ 25%. Outros autores,[19,20] contudo, não estão de acordo com essa proposta. Eles questionaram a validade de índices, como o diâmetro sistólico $\geq$ 55 mm ou a fração de encurtamento $\leq$ 25%, quando utilizados isoladamente.

Ao contrário do que ocorre com outras cardiopatias, a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no exercício não parece significar disfunção do miocárdio ou perda acentuada da reserva cardíaca, como admitido inicialmente por Borer et al.[21] A fração de ejeção ao exercício vai diminuindo com a evolução natural da doença, ainda que sem mudança da classe funcional. Esse comportamento não reflete necessariamente uma redução real da reserva cardíaca, porém, ele tem utilidade no seguimento do paciente, mediante exames comparativos, para determinar a necessidade de retornos em intervalos menores.

Em pacientes assintomáticos com insuficiência aórtica crônica grave, devem ser obtidos ecocardiogramas seriados ou ventriculogramas por radionuclídeos para detectar alterações no tamanho e na função do ventrículo esquerdo. Ambas as técnicas permitem avaliação repetida da fração de ejeção e do volume (ou diâmetro) sistólico final (ou dimensões) no repouso e durante o exercício. A função ventricular prejudicada em repouso é a base para a seleção cirúrgica dos pacientes; a incapacidade de uma fração de ejeção normal em repouso responder normalmente ao exercício não é considerada uma indicação de cirurgia *per se*, mas é um sinal de alerta precoce para potencial possibilidade de reavaliação em intervalos menores.

Tarasoutchi et al.[9] e Bonow et al.[7] registraram que pacientes assintomáticos com insuficiência aórtica crônica grave, mas função ventricular esquerda normal, têm um excelente prognóstico e não se beneficiam com a operação profilática.[7,8] Menos de 4% ao ano requerem cirurgia em razão do desenvolvimento de sintomas de disfunção ventricular esquerda. O diâmetro sistólico final determinado por ecocardiografia bidimensional é útil na previsão dos resultados em pacientes assintomáticos. Pacientes com insuficiência aórtica crônica grave e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo inferior a 40 mm quase invariavelmente permanecem estáveis sem necessidade de cirurgia cardíaca imediata. Entretanto, pacientes com diâmetro sistólico final superior a 55 mm, e volume sistólico final superior a 55 ml/m^2, um volume diastólico final maior que 200 ml/m^2 ou uma fração de ejeção inferior a 50%, têm aumento de risco de óbito secundário à disfunção ventricular esquerda. Bonow et al.[7] registraram, ainda, que pacientes com disfunção ventricular esquerda prolongada exibiram uma pior sobrevida pós-operatória.

Assim, a decisão de recomendar tratamento cirúrgico para alguns pacientes com insuficiência aórtica crônica grave permanece difícil.

Nosso estudo[9] envolvendo 75 pacientes com insuficiência aórtica crônica grave (90% de etiologia reumática), em ausência de vasodilatador, concluiu ao final de dez anos que 50% permaneciam assintomáticos e que entre os demais, que foram operados à medida que desenvolveram sintomas, nenhum óbito ocorreu devido a disfunção ventricular esquerda. Desse modo, a cirurgia deve ser adiada em pacientes assintomáticos com função ventricular esquerda normal e estável, e deve ser recomendada em pacientes sintomáticos.

Pacientes assintomáticos com disfunção ventricular esquerda devem ser tratados individualmente; a decisão deverá levar em conta não só a simples mensuração anormal, mas as várias observações do desempenho ventricular deprimido e tolerância a exercícios prejudicada, efetuadas em intervalos de aproximadamente 2 a 4 meses. Se as evidências de disfunção ventricular esquerda estiverem no limite da normalidade ou não forem consistentes, o paciente deve ser acompanhado cuidadosamente. Se as anormalidades forem progressivas ou consistentes (i. e., se a fração de ejeção ventricular esquerda declina de 55% para 50%, o diâmetro sistólico final ventricular esquerdo fica acima de 55 mm, ou o volume sistólico final ventricular esquerdo excede 55 ml/m^2 [regra "55"]), a cirurgia deverá ser seriamente considerada, mesmo em pacientes assintomáticos.

Pacientes com rebaixamento acentuado da função ventricular (fração de ejeção < 25%) apresentam maior risco cirúrgico e um prognóstico reservado mesmo com o sucesso da substituição valvar. O prognóstico também é ruim quando eles recebem o tratamento clínico; assim, o manuseio desses pacientes deverá ser considerado individualmente.

A indicação de cirurgia em pacientes com insuficiência aórtica grave secundária à doença da raiz da aorta é similar para pacientes com doença valvar primária. Entretanto, a expansão progressiva da raiz da aorta e/ou o diâmetro maior que 50 mm pelo ecocardiograma com algum grau de regurgitação é também indicação de cirurgia em caso de doença de raiz da aorta.

A Tabela I e a Figura 5 reproduzem as recomendações do American Heart Association publicadas em 2006.[22]

Tabela I. Grau de recomendação para cirurgia de troca de valva aórtica em portadores de insuficiência aórtica crônica grave

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Pacientes com insuficiência aórtica grave sintomáticos independentemente da função ventricular. Pacientes com insuficiência aórtica grave assintomáticos com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 50%) ao repouso. Pacientes com insuficiência aórtica grave assintomáticos que serão submetidos a cirurgia de aorta e revascularização miocárdica ou em outras valvas.	Pacientes com insuficiência aórtica grave assintomáticos com função sistólica de ventrículo esquerdo normal, porém com grande dilatação ventricular (DD > 75 mm e/ou DS > 55 mm).	Pacientes com insuficiência aórtica moderada que serão submetidos a cirurgia na aorta ascendente. Pacientes com insuficiência aórtica moderada que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Pacientes com insuficiência aórtica grave assintomáticos, com fração de ejeção normal ao repouso, dilatação progressiva de câmaras, declínio da tolerância ao esforço e resposta hemodinâmica normal ao exercício.	Pacientes com insuficiência aórtica leve, moderada ou grave, assintomáticos, com fração de ejeção normal ao repouso e sem dilatação de câmaras.

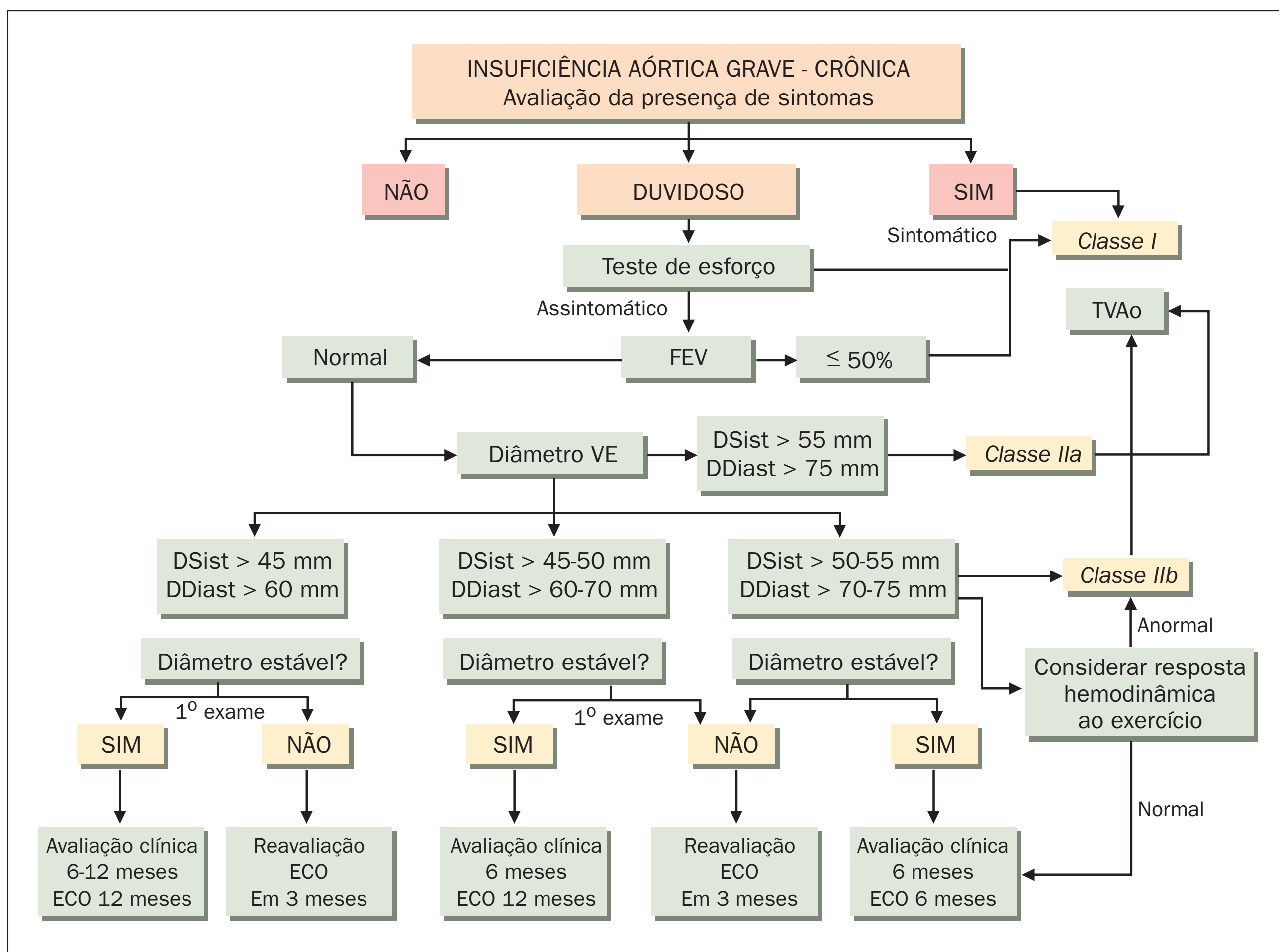


Figura 5. Fluxograma da conduta em pacientes com insuficiência aórtica crônica grave.
Figura adaptada de ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease.

Resumo

A valvopatia aórtica crônica é uma valvopatia de evolução lenta na qual o paciente mantém-se assintomático por longo período graças a uma complexa remodelação ventricular esquerda. O ventrículo dilatado se adapta à sobrecarga e acomoda grande volume com pressão diastólica praticamente normal. O aumento da espessura ventricular, por sua vez, em função da hipertrofia miocárdica, mantém disponibilidade energética suficiente para atender um maior trabalho cardíaco. Essa interação do ventrículo esquerdo, da valva aórtica e da aorta (circulação periférica), básicas no desenvolvimento de pré-carga, pós-carga, freqüência cardíaca e contratilidade, influencia o grau de regurgitação aórtica e determina, assim, a evolução natural da insuficiência aórtica. Todos esses mecanismos fisiopatológicos tornam difícil obter a melhor decisão terapêutica. Não há dúvida que os dados de cardio-imagem fortalecem as decisões sobre a melhor terapêutica de cada fase da história natural na insuficiência aórtica, uma valvopatia com fisiopatologia complexa pela associação de sobrecargas de volume e de pressão. Todavia, os números não são suficientes e podem levar a erros de avaliação se não forem interpretados à luz da clínica; até porque inexiste índice fidedigno de prognóstico. Para isso, basta lembrar que a complexidade de interações causa dificuldades na interpretação da função ventricular esquerda como exatidão da função miocárdica propriamente. Desse modo, destacamos os aspectos etiopatogênicos, clínicos e diagnósticos dessa complexa doença.

Bibliografia

1. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation. Choosing the optimal time for surgical correction. Cardiol Clin 1991; 9:239-53.
2. Alpert JS. Chronic aortic regugitation. In: Dalen JE, Alpert JS. (Ed). Valvular Heart Disease, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1987; 283-318.
3. Wisenbaugh T, Spann JF, Crabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 1984; 3:916-23.
4. Pileggi F, Sosa EA, Tarasoutchi F, Serro-Azul LG. Disfunções da valva aórtica. Propedêutica cardiológica: bases fisiopatológicas. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988:268-78.
5. Spagnuolo M, Kloth H, Taranta A, Doyle E, Pasternak B. Natural history of rheumatic aortic regurgitation. Criteria predictive of death, congestive heart failure, and angina in young patients. Circulation 1971; 44:368-80.
6. Borras X, Caccera F, Auge JM. Prospective validation of detection and quantitative assessment at chronic aortic regurgitation by a combined echocardiographic and doppler method. J Am Soc Echo 1988; 1:422-9.
7. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991; 84:1625-35.
8. Rappaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. Am J Cardiol 1975; 35:221-7.
9. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina G, et al. Ten-year clinical - laboratory follow-up after application of a simptom-based. therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominat rheumatic etiology. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1316-24.
10. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, Herrejon MP, Camprecios M. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. Am Heart J 1995; 130:333-9.
11. American College of Cardiology/American Heart Association. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 1998; 98:1949-84.
12. Tarasoutchi F, Grinberg M, Parga J, et al. Symptoms, left ventricular function and the timing of valve replacement surgery in patients with aortic regurgitation. Am Heart J 1999; 138:477-85.
13. Henry WL, Bonow RO, Borer JS, Ware JH. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. I. Evaluation of results of aortic valve replacement in symptomatic patients. Circulation 1980; 61:471-83.
14. Carabello BA, Williams H, Gash AK. Hemodynamic predictors of outcome in patients undergoing valve replacement. Circulation 1986; 74:1309-16.
15. Karaian CH, Greenberg BH, Rahimtoola SH. The relation between functional class and cardiac performance in patients with chronic aortic insufficiency. Chest 1988; 88:553-7.
16. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Volta SD. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. The New England J Med 1994; 331:689-94.
17. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. N Engl J Med 2005; 353(13):1342-9.
18. Tarasoutchi F, Grinberg M. Insuficiência aórtica crônica. Peculiaridades fisiopatológicas e clínicas. Arq Bras Cardiol 1995; 64:417-8.
19. Fioretti P, Roelanandt J, Bos RJ, Meltzer RS, Serruys RS, Nauta J. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end - systolic dimension reaches 55 mm? Circulation 1983; 67:216-21.
20. Daniel WG, Hood WP, Siart A, Hausmann D, Nellessen U, Oelert H, Lichtlen PR. Chronic aortic regurgitation: reassesment of the prognostic value of preoperative left ventricular end-systolic dimension and fractional shortening. Circulation 1985; 71:669-85.
21. Borer JS, Bacharach SL, Green M, Kent KM, Henry WL. Exercise-induced left ventricular dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with aortic regurgitation: assessment with radionuclide cineangiography. Am J Cardiol 1978; 42:352.
22. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with heart disease. J Am Col Cardiol 2006; 48(3).

Capítulo 2

Estenose Mitral

Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Dorival Júlio Della Togna

Pontos-chave

- Houve queda expressiva da doença reumática nos países desenvolvidos, nos últimos cinqüenta anos, porém há ainda cerca de 12 milhões afetadas por ano pela forma aguda ou por sua seqüela.
- O envolvimento reumático leva a espessamento, fibrose, retração e fusão das cúspides, além de fusão e encurtamento das cordas tendíneas.
- Há um grande período assintomático entre o surto de febre reumática e o aparecimento dos sintomas.
- Embora a intervenção cirúrgica tenha excelentes resultados com baixa morbidade e mortalidade, ela deve ser evitada em pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos.

Etiologia

Embora somente 50% dos pacientes apresentem história clínica compatível com atividade reumática, a febre reumática é, sem dúvida, a causa mais comum de estenose mitral (EM), sendo as mulheres mais afetadas que os homens, na razão de dois a três para um.[1] Causas raras de EM devem ser lembradas, como síndrome carcinóide, mucopolissacaridose, doença de Wipple, artrite reumatóide e deformidades congênitas.[2-4]

Nos últimos cinqüenta anos, houve uma queda expressiva da doença reumática nos países desenvolvidos, porém a Organização Mundial de Saúde estima que cerca de doze milhões de pessoas ainda são afetadas por ano pela doença reumática aguda ou por sua seqüela.[5]

O aparato valvar mitral é constituído por vários componentes (anel mitral, cúspides, cordas tendíneas e músculos papilares) que funcionam em perfeita harmonia. A valva mitral é composta por uma cúspide anterior com base contínua à válvula coronária esquerda da valva aórtica, dividindo a cavidade ventricular esquerda em duas porções (via de entrada e via de saída) e por uma cúspide posterior menor e mais alongada que a anterior.

O envolvimento reumático leva a espessamento, fibrose, retração e fusão das cúspides, além de fusão e encurtamento das cordas tendíneas. Há formação de pequenas vegetações distribuídas ao longo da linha de fechamento das cúspides e calcificação de graus variados, ocorrendo principalmente nos homens, nos idosos e nas estenoses mais graves. Como resultado, observa-se a estenose valvar mitral isolada ou associada a regurgitação mitral.[6,7]

Fisiopatologia

A área valvar mitral normal varia entre 4 a 6 cm^2. A repercussão hemodinâmica capaz de desencadear sintomas clínicos de insuficiência cardíaca inicia-se quando há uma redução de 50% dessa área, elevando o gradiente diastólico entre o átrio e o ventrículo esquerdo. A pressão atrial esquerda (PAE) em pacientes com EM grave varia entre 15 a 20 mmHg em repouso, com um gradiente transvalvar médio de 10 a 15 mmHg, que se eleva com o exercício.[8] Há dilatação e fibrose atrial, a qual se correlaciona à gravidade da lesão, com a duração da doença, o envolvimento inflamatório e a complacência dessa cavidade. A elevação crônica da pressão intra-atrial leva a vários graus de dilatação dessa câmara; ou seja, alguns pacientes com EM grave cursam com discretas ou moderadas dilatações, ao passo que outros, com o mesmo grau de EM, apresentam grandes dilatações. Pacientes em ritmo sinusal cursam com pressão atrial média elevada, elevação da onda a, seguida pelo gradual declínio após a abertura mitral. A elevação crô-

nica da pressão atrial leva a hipertrofia dessa câmara, fibrilação atrial e formação de trombo.

Mesmo em pacientes com ritmo sinusal, o aumento do volume atrial esquerdo, associado ao padrão de fluxo lento, propicia o desenvolvimento do trombo, particularmente na aurícula esquerda. Após a instalação da fibrilação atrial, o fluxo sangüíneo no átrio esquerdo torna-se ainda mais desorganizado, facilitando a formação de trombo. Em cerca de 17% dos pacientes encaminhados para cirurgia é encontrado trombo na cavidade atrial ou no apêndice atrial esquerdo.[9] Em trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo, foi identificado trombo atrial no momento da intervenção cirúrgica em 7,9% dos pacientes.[10]

A resposta da pressão arterial pulmonar (PAP) à EM está na dependência do grau de estenose, da vasoconstrição pulmonar reativa e das mudanças morfológicas da vasculatura pulmonar. Na EM discreta ou moderada, a resistência vascular pulmonar (RVP) pode não se elevar e a PAP permanece normal em repouso, elevando-se no exercício ou quando houver aumento da freqüência cardíaca. Nas EM graves, tanto a RVP como a PAP estão elevadas, mesmo em repouso. Quando a PAP excede 60 mmHg, ocorre elevação da impedância para o esvaziamento do ventrículo direito com elevação da pressão em átrio direito. Inicialmente, as alterações do sistema arterial pulmonar são reversíveis, com vasoconstrição arteriolar seguida por hipertrofia da camada média. Nos estágios finais, as alterações tornam-se irreversíveis, com dilatação da artéria pulmonar, grave hipertensão arterial pulmonar (HAP), hemossiderose e formação de granulomas de colesterol.[11] Os estudos sugerem que, além da gravidade da EM, a associação com uma doença pulmonar crônica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da resistência vascular.

Outra possível explicação para os diferentes graus de hipertensão, diante de um mesmo grau de EM, é o papel das endotelinas que apresentam efeitos contráteis e proliferativos nas células musculares. A endotelina I foi encontrada em maiores concentrações no átrio esquerdo do que no átrio direito de pacientes submetidos a valvoplastia mitral percutânea. O mesmo não aconteceu com a angiotensina II e com trombomodulina, que não mostraram diferenças nas suas concentrações entre os átrios.[12] A hipertensão atrial produz vasoconstrição e elevação da resistência pulmonar. Quando a PAE excede 30 mmHg acima da pressão oncótica, há transudação de líquido para o interstício pulmonar e redução da complacência pulmonar. A hipertensão pulmonar crônica leva a hipertrofia, dilatação e, posteriormente, falência do ventrículo direito e insuficiência da valva tricúspide.

O padrão de enchimento ventricular esquerdo em pacientes com EM é anormal em razão da dificuldade de enchimento ventricular. O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo é normal ou diminuído e a pressão diastólica final é baixa. O débito cardíaco cai, e 25% dos pacientes com EM grave têm função sistólica do VE comprometida.[13] A disfunção sistólica do VE pode ser explicada pelo débito cardíaco baixo e crônico e pela conseqüente elevação da pós-carga, ou secundária a vasoconstrição reflexa em associação com outras doenças cardíacas, como: outras valvopatias, doença isquêmica, miocardite reumática ou fibrose ventricular. Em países em desenvolvimento, onde o processo inflamatório decorrente da doença reumática é muito agressivo, disfunção da contratilidade miocárdica pode estar presente.

Apresentação clínica

Há uma boa correlação entre a gravidade da lesão mitral estenótica e a presença dos sintomas. Entretanto, a exata classificação do grau de insuficiência cardíaca pode ser imprecisa por sofrer interferência da relação médico-paciente, da dificuldade de comunicação do paciente e, inclusive, da auto-limitação aos exercícios físicos. Os sintomas aparecem de maneira lenta e progressiva, decorrentes da congestão venosa pulmonar e da queda do débito cardíaco. A dispnéia é desencadeada por eventos que elevam a PAE, como exercício, estresse e fibrilação atrial. Ocorre inicialmente aos esforços; depois, mesmo em repouso, seguida por dispnéia paroxística noturna. A fadiga e a intolerância ao exercício são freqüentes. Hemoptise ocorre na fase inicial das formas mais avançadas da doença, possivelmente pela pressão atrial elevada e aumento do volume sangüíneo. Também podem ocorrer infecção pulmonar de repetição e tosse, mimetizando uma doença pulmonar obstrutiva crônica. Sinais de insuficiência cardíaca direita, como edema de membros inferiores, distensão hepática e estase jugular, fazem parte do quadro.

Com o aparecimento dos sintomas de insuficiência cardíaca direita, o débito cardíaco para os pulmões e para o átrio esquerdo cai e os sintomas respiratórios podem ser atenuados. Rouquidão decorrente da compressão do nervo laríngeo recorrente pelo átrio esquerdo dilatado pode estar presente. Freqüentemente, a embolia arterial central ou periférica e o desconforto secundário à fibrilação atrial paroxística são os primeiros sintomas da doença. Embolia de repetição ocorre em 25% dos pacientes. Pelo menos 40% dos fenômenos embólicos são para o território cerebral, 15% para os vasos viscerais e 15% para as extremidades.[14]

Em razão dos mecanismos adaptativos e da própria autolimitação dos pacientes, muitos deles só apresentam sintomas quando estes complicam com quadros infecciosos, anemia ou gravidez.

Exame clínico

Com a precocidade do diagnóstico da EM nos dias atuais, a fácies mitral, caracterizada por nariz fino e

manchas róseas maxilares, decorrente do baixo débito cardíaco e da vasoconstrição periférica, tem sido pouco encontrada. Os pacientes, em geral, são magros e os pulsos arteriais periféricos são normais ou diminuídos.

À palpação, o *ictus cordis* é normal; pode haver levantamento do mesocárdio nos casos em que há hipertensão pulmonar e hipertrofia ventricular direita. Frêmito diastólico em área mitral e segunda bulha palpável são freqüentes. O ritmo cardíaco pode ser regular ou irregular, decorrente da fibrilação atrial. A ausculta clássica da EM é composta por: uma primeira bulha hiperfonética, em razão do fechamento súbito e amplo das cúspides da valva mitral; um sopro diastólico em ruflar de tambores, às vezes bem localizado em um determinado ponto entre o ápice e a borda esternal esquerda, de baixa intensidade, o que o torna melhor audível em decúbito lateral esquerdo e com a campânula do estetoscópio; um reforço pré-sistólico, correspondente à contração atrial e à elevação do gradiente transvalvar, observado nos pacientes em ritmo cardíaco sinusal; e um estalido de abertura que ocorre precocemente na diástole, nas valvas com algum grau de mobilidade, correspondente à abertura máxima das cúspides. A segunda bulha é hiperfonética e se aproxima do componente aórtico nos casos em que já existe hipertensão arterial pulmonar. Com o agravamento da EM e a calcificação das cúspides, a ausculta cardíaca torna-se mais silenciosa, o sopro diastólico diminui de duração e intensidade e o estalido de abertura torna-se mais precoce ou desaparece.

Com o desenvolvimento da insuficiência tricúspide, ausculta-se sopro sistólico em foco tricúspide que aumenta de intensidade com a inspiração. Nota-se estase jugular, fígado distendido e doloroso, edema de membros inferiores e até mesmo ascite. A turgência jugular desenvolve-se de maneira lenta e progressiva, acompanhando a evolução gradual da HAP e da insuficiência ventricular direita. Também é possível auscultar sopro diastólico, denominado Graham-Steel, em área pulmonar.[15]

Exames subsidiários

Radiografia de tórax e eletrocardiograma

A telerradiografia de tórax é um dos principais exames complementares para a avaliação da repercussão hemodinâmica e, principalmente, para acompanhamento ambulatorial do paciente com EM.

Na EM grave com repercussão hemodinâmica, a dilatação atrial esquerda é o achado radiológico mais precoce, identificado pela presença de um duplo contorno à direita e um quarto arco à esquerda e pela elevação do brônquio fonte esquerdo. A HAP é reconhecida pela retificação ou abaulamento do tronco da artéria pulmonar e pelo aumento do átrio e do ventrículo direitos. Nos campos pulmonares há sinais de congestão pulmonar, linhas horizontais B de Kerley[16] e derrames pleurais.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma, em geral, guarda estreita relação com a gravidade da EM. Os diferentes traçados devem ser sempre comparados entre si na evolução do paciente com EM. A sobrecarga atrial esquerda, reconhecida pela onda P entalhada em D2 e bifásica em V1, é a alteração mais precoce. O ritmo pode ser sinusal ou de fibrilação atrial, e o eixo pode estar desviado para a direita, secundário à hipertrofia ventricular direita.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é o padrão de referência para confirmar o diagnóstico da EM, sugerir a etiologia da lesão, avaliar lesões subjacentes em outras valvas e estimar a pressão arterial pulmonar.[17] Ultimamente, o ecocardiograma também tem grande utilidade na seleção dos pacientes para o tratamento percutâneo com cateter-balão, descrevendo o grau de mobilidade, calcificação, espessamento e comprometimento do aparelho subvalvar, graduando cada um dos itens descritos entre um e quatro pontos, segundo o escore de Wilkins.[18,19]

O quadro característico da EM ao ecocardiograma bidimensional é o aspecto em *domus* do corpo das cúspides da valva mitral durante a diástole. A gravidade da estenose mitral é avaliada pela área valvar e pelo gradiente diastólico de pressão transvalvar. Embora também utilizados para quantificação da lesão, os gradientes transvalvares sofrem influência do fluxo sangüíneo por meio da mitral na diástole, o qual depende do débito cardíaco e da freqüência cardíaca.[20]

A gravidade da EM pode ser graduada com base na história clínica, nos exames complementares, no débito cardíaco, na PAP e na área valvar. De acordo com a área valvar, a EM é leve quando esta se encontra entre 1,5 e 2,0 cm^2; moderada, entre 1,0 e 1,5 cm^2; e grave, abaixo de 1,0 cm^2. Ultimamente, recomenda-se que a área valvar seja indexada à superfície corporal para se obter uma classificação mais adequada.

O ecocardiograma transesofágico deve ser utilizado em pacientes com janela ecocardiográfica inadequada, e tem sido de grande utilidade para identificação de pacientes de alto risco para tromboembolismo, incluindo a identificação de trombo atrial, a função e o diâmetro do átrio esquerdo, a presença e a quantificação de contraste espontâneo e a presença de placas na aorta. É indicado tanto para candidatos à valvoplastia percutânea como para pacientes que apresentaram um fenômeno embólico.[17,21]

Teste ergométrico

Embora possa trazer contribuições valiosas à avaliação da resposta do paciente ao exercício físico, o tes-

te de esforço (TE) não é um exame empregado com freqüência em pacientes com EM. O teste de esforço é indicado para pacientes nos quais há discrepância entre os sintomas e os dados hemodinâmicos, ou seja, pacientes muito sintomáticos em vigência de EM discreta, ou pacientes com lesão grave e poucos sintomas.[22] A associação do teste de esforço ou da infusão de dobutamina com o ecocardiograma Doppler tem a finalidade de aferir a pressão da artéria pulmonar, a freqüência cardíaca e a pressão arterial após o esforço físico.[23,24] Pacientes com sintomas de dispnéia que, ao teste ou à infusão de dobutamina, apresentam elevação da PAP acima de 60 mmHg, gradiente transmitral acima de 15 mmHg e pressão capilar pulmonar acima de 25 mmHg, devem ser considerados para intervenção.[25]

Cateterismo cardíaco

Como o diagnóstico e o grau da repercussão hemodinâmica são facilmente identificados pelo exame físico e pelos exames complementares, sobretudo pela Dopplerecocardiografia, a realização do cateterismo cardíaco está limitada a alguns casos. O estudo hemodinâmico deve ser solicitado nas seguintes ocasiões: esclarecimento diagnóstico, quando houver uma pobre correlação entre os sintomas do paciente, o exame físico e os exames complementares; avaliação da anatomia coronária nos pacientes com idade superior a 35 anos ou naqueles menores de 35 anos com sintomas sugestivos de angina e com um ou mais fatores de risco para doença coronária.[26]

Peptídeo natriurético cerebral (BNP)

A dosagem do BNP plasmático tem sido descrita como um teste útil para identificar doença valvar, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular. Um estudo realizado com 51 pacientes com doença valvar submetidos a tratamento cirúrgico, treze dentre eles com EM grave, mostrou que os níveis de BNP foram significativamente mais elevados nos pacientes que nos controles (214 ± 48 pg/ml *versus* 18 pg/ml). Além disso, os níveis de BNP foram significativamente mais elevados entre os pacientes com estenose aórtica e com estenose mitral (314 ± 112 pg/ml *versus* 67,5 ± 9,7 pg/ml). Os níveis de BNP foram mais elevados nos pacientes em CF III e IV que naqueles com CF I e II, e não houve diferença entre os pacientes com e sem disfunção ventricular esquerda. Os pacientes com níveis elevados de BNP no pré-operatório tiveram pior evolução clínica no pós-operatório.[27]

História natural

Há um grande período assintomático entre o surto de febre reumática e o aparecimento dos sintomas, os quais aparecem mais precocemente nos pacientes dos países em desenvolvimento que nos industrializados. Numa casuística de 200 pacientes submetidos a valvoplastia mitral percutânea no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[28] a média de idade dos pacientes foi 35,2 ± 12,9 anos, ao passo que, na Europa e nos Estados Unidos, a média de idade foi 45 a 55 anos, e mais de um terço dos pacientes tem idade superior a sessenta anos.[29]

Os estudos disponíveis sobre a sobrevida são baseados em dados obtidos na época em que não havia uma grande disponibilidade para o tratamento cirúrgico. A sobrevida depende da classe funcional em que se encontra o paciente, da gravidade da EM e do grau de HAP. De uma maneira geral, em dez anos, os pacientes com EM que não recebem tratamento têm uma sobrevida de 50% a 60%. Mais recentemente, numa casuística de pacientes com EM grave, sintomáticos, que recusaram intervenção, a sobrevida observada em cinco anos foi 44 ± 6%, demonstrando a má evolução clínica nesse grupo de pacientes.[30]

A progressão da EM é muito variável e individual. Tem sido descrita uma perda na área valvar mitral na ordem de 0,3 cm^2 por ano, e as valvas mais deformadas, calcificadas e com maiores gradientes transvalvares parecem ser as que mais rapidamente se agravam.[31]

A complicação mais comum na EM é a fibrilação atrial (FA), a qual torna-se mais freqüente com a elevação da idade. Em uma população da América do Norte, a prevalência de FA em pacientes com idade superior a 65 anos submetida a VMP foi de 74%.[32] A FA, além de agravar ou desencadear os sintomas de ICC, propicia a formação de trombo atrial e eleva o risco de embolia. O estudo de Framingham[33] mostrou que pacientes com FA e EM têm um risco doze vezes maior de desenvolver embolia que aqueles com FA sem EM. Além disso, pacientes com FA associada a EM cursam com uma sobrevida, em cinco anos, inferior àqueles com FA sem valvopatia (64% *versus* 85%).[34]

Exame clínico detalhado, radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma fazem parte da avaliação inicial. O primeiro passo é quantificar a gravidade da lesão, avaliar a repercussão hemodinâmica e identificar as complicações.

Tratamento clínico

Prevenção de febre reumática – todos os pacientes devem ser esclarecidos sobre a doença reumática e a necessidade da profilaxia para febre reumática. A profilaxia deve ser mantida até, pelo menos, quarenta anos de idade, inclusive nos pacientes que já se submeteram a correção percutânea ou cirúrgica da EM.[35]

Prevenção de endocardite infecciosa – os portadores de EM fazem parte de uma população de moderado risco para desenvolverem EI; logo, devem ser orientados sobre a necessidade de profilaxia antibiótica quan-

do se submeterem a procedimentos com possibilidade de cursarem com bacteremia.[35,36] Em 2007 foram publicadas diretrizes sobre a prevenção de endocardite infecciosa, que sugerem que não seja prescrito antibiótico antes da intervenção dentária em pacientes com EM. Porém, é necessário lembrar que essas recomendações são nível C de evidência e dirigidas para populações com higiene bucal diferente da encontrada em nosso meio. Por essa razão, enquanto não existirem evidências mais robustas para sustentação de tais recomendações, é mais prudente manter a prescrição da profilaxia nos pacientes com doença valvar.[37]

Orientação de atividade física – pacientes com EM discreta em ritmo sinusal não têm restrição para participar de atividades esportivas. Pacientes com EM discreta em ritmo de FA ou aqueles com EM moderada com FA ou RS e PAP < 50 mmHg podem participar de esportes competitivos de baixa e moderada intensidade estática ou dinâmica (IA, IB, IIA, IIB) da classificação de esportes publicada em 1994,[38] como bilhar, golfe, arco e flecha, tênis de mesa e voleibol, entre outros. Por sua vez, pacientes com EM com FA ou RS e PAP entre 50 e 80 mmHg devem se restringir a esportes de baixa e moderada estática e baixa dinâmica (IA, IIA). Pacientes com EM grave devem ser desencorajados à prática de qualquer atividade física profissional ou competitiva.[39] A elevação do fluxo cardíaco e a queda do período de enchimento diastólico, causadas pela taquicardia, elevam a pressão no átrio esquerdo, gerando sintomas de dispnéia.

Fibrilação atrial – alterações estruturais secundárias à sobrecarga atrial de volume e de pressão, além de uma possível fibrose causada pela própria FR, alteram as propriedades eletrofisiológicas do átrio esquerdo, propiciando a FA. A reversão deve ser imediata nos casos de FA paroxística. Porém, se o paciente tem EM grave, a reversão deve ser tentada após a abertura da valva mitral. O controle da freqüência cardíaca é fundamental. Com a elevação da freqüência cardíaca, há queda do período de enchimento ventricular e perda da contração atrial, com conseqüente queda do débito cardíaco, elevação da pressão do átrio esquerdo e piora dos sintomas de congestão pulmonar. A FA acomete mais os idosos e está associada à piora do prognóstico, com queda na sobrevida de 46% para 25%, quando comparados aos pacientes da mesma faixa etária em ritmo sinusal.[40]

Os β-bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio e os digitálicos podem ser administrados para o controle da freqüência cardíaca. A cardioversão elétrica deve ser reservada para os pacientes com instabilidade hemodinâmica. Pacientes com FA com mais de 48 horas de duração devem ser submetidos ao esquema de anticoagulação oral por três semanas antes da tentativa da reversão. Se houver necessidade de agilizar a cardioversão, pode-se optar pelo esquema de anticoagulação com heparina, iniciada após a realização do ecocardiograma transesofágico, para afastar a presença de trombo atrial. Após a realização da cardioversão inicia-se o anticoagulante oral, mantendo-se a heparina até o RNI atingir níveis entre 2,0 e 3,0.[41-43]

Na maioria dos estudos randomizados, desenhados para avaliação de tromboembolismo, os pacientes com doença valvar reumática foram excluídos, em razão da forte evidência do papel do anticoagulante oral na prevenção da embolia nesse grupo de pacientes. Até o momento, não há evidências de que a aspirina possa substituir o anticoagulante oral no paciente com FA secundária a doença valvar reumática.[44,45]

Insuficiência cardíaca – os β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio são indicados aos pacientes que cursam com elevação da freqüência cardíaca. Os digitálicos oferecem pouco benefício aos pacientes em ritmo sinusal e sem sinais de disfunção ventricular esquerda. Se houver sinais de congestão pulmonar, indica-se a prescrição de diuréticos de alça associados à restrição salina e hídrica. Os pacientes que cursam com ICC devem ser medicados com diuréticos e β-bloqueadores ou digitálicos, enquanto aguardam a intervenção mecânica para correção da EM. Quando um paciente com EM necessita de medicação para compensar a ICC, provavelmente ele já necessita de correção da EM.[46]

Intervenção – a indicação do alívio mecânico da EM moderada ou grave tem três objetivos: 1) prevenir a descompensação cardíaca em pacientes assintomáticos com PAP acima de 50 mmHg em repouso e acima de 60 mmHg após exercício, que desejam engravidar ou que necessitam se submeter a grandes cirurgias; 2) prevenir fenômenos embólicos como presença de contraste espontâneo graus III e IV, história prévia de embolia ou episódios de FA paroxística, em pacientes de alto risco; 3) aliviar os sintomas de insuficiência cardíaca nos pacientes que já se encontram em CF II, III ou IV[26,29,47] (Figuras 1 e 2).

Também devem ser levados em consideração a idade do paciente, o tipo de atividade por ele desenvolvida, a possibilidade de descompensação cardíaca e as comorbidades associadas no momento de indicar intervenção percutânea ou cirúrgica em um paciente com EM.

Se não houver contra-indicação técnica ou clínica para sua realização, incluindo a experiência do serviço, a valvotomia mitral percutânea é a primeira opção para tratamento da EM, principalmente nos pacientes pouco sintomáticos. A mortalidade decorrente do procedimento é baixa (0,1%) e o índice de sucesso é elevado (91%), resultando em significativo aumento da área valvar e queda expressiva do gradiente transvalvar. Em estudos randomizados, os resultados imediatos e tardios obtidos com a valvotomia mitral percutânea foram similares aos obtidos com a comissurotomia mitral cirúrgica.[48]

A cirurgia cardíaca para correção de EM é indicada para pacientes sintomáticos com contra-indicação para a dilatação percutânea, incluindo: valva calcificada; grave doença subvalvar; escore de Wilkins elevado; pre-

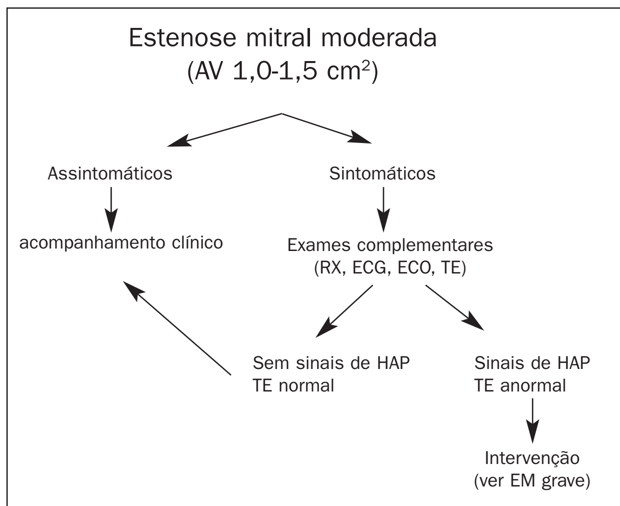


Figura 1. Fluxograma sugerido para pacientes com estenose mitral moderada (AV = área valvar mitral; RX = radiografia de tórax; ECG = eletrocardiograma; ECO = ecocardiograma Doppler; TE = teste de esforço; HAP = hipertensão arterial pulmonar; EM = estenose mitral).

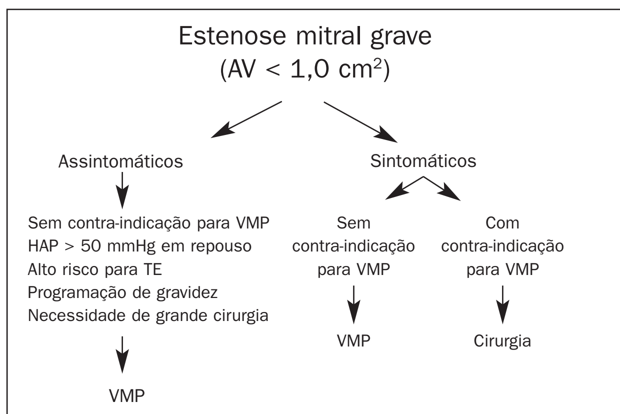


Figura 2. Fluxograma sugerido para pacientes com estenose mitral grave (AV = área valvar mitral; TE = teste de esforço; HAP = hipertensão arterial pulmonar; VMP = valvoplastia percutânea por balão; EM = estenose mitral).

sença de trombo atrial que não desaparece com uso prolongado de anticoagulante oral; pacientes sintomáticos com FA ou com contraste espontâneo graus III ou IV, com dilatação do átrio esquerdo e sem tempo hábil para anticoagulação prévia para realizar valvotomia percutânea; presença de regurgitação mitral moderada ou grave; doença valvar tricúspide avançada; associação com outras valvopatias ou com outras doenças cardíacas cirúrgicas (Quadro 1).

Quadro I. Contra-indicações relativas e absolutas para valvotomia percutânea por balão (VMP = valvoplastia mitral percutânea por balão; FA = fibrilação atrial)

- Regurgitação mitral > 2+
- Trombo em átrio esquerdo
- Escore de Wilkins > 12
- Equipe médica sem experiência com VMP
- Indicação de intervenção cirúrgica em outra valva ou na aorta
- Impossibilidade de anticoagulação oral antes do procedimento em pacientes de alto risco para tromboembolismo: FA crônica ou paroxística, tromboembolismo prévio, átrio esquerdo > 50 mm, contraste espontâneo graus III e IV.
- Má-formação torácica
- Alteração vascular, ilíaca, femoral ou na cava inferior

Embora a intervenção cirúrgica tenha excelentes resultados, com baixa morbidade e mortalidade, ela deve ser evitada em pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos. Dentre as possibilidades cirúrgicas para alívio da EM, a comissurotomia e a papilotomia são os procedimentos mais indicados e acompanhados de melhores resultados imediatos e tardios, no entanto nem sempre podem ser realizados. Em uma casuística de 1.280 pacientes com estenose mitral que foram encaminhados para tratamento cirúrgico, a comissurotomia mitral foi realizada em 21% dos casos. A mortalidade cirúrgica e no seguimento de 65 meses foi zero. Três pacientes desenvolveram regurgitação mitral e necessitaram de correção cirúrgica em menos de trinta dias. A área valvar mitral, avaliada pelo ecocardiograma antes da alta hospitalar, variou entre 1,4 e 3,5 cm^2 (média de 2,6 ± 0,6 cm^2). A incidência de tromboembolismo foi de 0,5% dos pacientes/ano.[49,50] A troca valvar por prótese biológica ou mecânica fica reservada para os casos em que a anatomia valvar não permite que a valva seja preservada.

Quando contra-indicar intervenção na EM – embora pacientes com EM e hipertensão pulmonar cursem com pior prognóstico, a pressão pulmonar geralmente regride para níveis normais ou próximos ao normal após o alívio da estenose. A presença de grave HAP e de insuficiência cardíaca direita não contra-indica o procedimento. Testes com óxido nítrico podem ser utilizados para avaliação da PAP.[51] Recentemente, estudos com sildenafil, um inibidor seletivo da fosfodiesterase, têm demonstrado eficácia e segurança no manuseio de pacientes sintomáticos com HAP, embora já existam relatos de casos clínicos em que o sildenafil foi utilizado no pós-operatório de correção valvar mitral em pacientes que evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento convencional.[52]

Resumo

Estenose mitral é a valvopatia reumática mais freqüentemente encontrada em nosso meio. Os pacientes devem ser avaliados por história clínica, radiografia de tórax, eletrocardiograma, Doppler-ecocardiograma e, em alguns casos, pelo teste de esforço e cateterismo cardíaco. Para indicação de intervenção percutânea ou cirúrgica, devem ser levados em consideração os sintomas de insuficiência cardíaca, sinais de hipertensão arterial pulmonar e risco de tromboembolismo. Também devem ser avaliados a idade do paciente, o tipo de atividade por ele desenvolvida e as comorbidades associadas. O tratamento clínico consiste em acompanhamento anual dos pacientes com EM discreta a moderada e orientação para profilaxia de febre reumática e endocardite infecciosa. A intervenção percutânea é a primeira opção para tratamento de pacientes com EM grave sem contra-indicação para o procedimento. A intervenção cirúrgica deve ser reservada a pacientes sintomáticos e, sempre que possível, deve ser realizada comissurotomia mitral.

Bibliografia

1. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: part I. BMJ 1954; 1:1051-63.
2. Pellika PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoide heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation 1993; 87:1188-96.
3. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. Am J Cardiol 1983; 51:1005-28.
4. Rose AG. Mitral stenosis in Whipple´s disease. Thorax 1978; 33:500-3.
5. World Health Organization: Bull World Health Organization 1995; 72:583-7.
6. Roberts WC, Virmani R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease: evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically is a disease of the mitral valve. Circulation 1978; 57:803-7.
7. Rusted IE, Scheiflay CH, Edwards JE. Studies of the mitral valve: certain anatomic features of the mitral valve and associated structures in mitral stenosis. Circulation 1956; 14:398.
8. Braunwald E, Moscovitz HL, Amran SS, et al. The hemodynamics of the left side of the heart as studied by simultaneous left atrial, left ventricular and aortic pressures: particular reference to mitral stenosis. Circulation 1955; 12:69-81.
9. Waller BF. Etiology of mitral stenosis and pure mitral regurgitation. In Waller BF.(Ed). Pathology of the Heart and Great Vessels. New York: Churchill Living-Stone, 1988; 101-48.
10. Ramos AIO, Magalhães HM, Maldonado M, et al. Incidência de trombo intracardíaco e de tromboembolismo nos três primeiros meses após o implante de bioprótese valvar. Arq Bras Cardiol 2004; 83:46-52.
11. Dalen JE. Mitral stenosis. In Dalen JE, Alpert JS(Eds). Valvular Heart Disease. Boston: Little, Brown, 1987.
12. Yamamoto K, Ikeda KB, Mito H, et al. Endothelium production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. Circulation 1993; 89:2093-8.
13. Gaash WH, Folland ED. Left ventricular function in rheumatic mitral stenosis. Eur Heart J 1991; 12:66-69.
14. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, et al. Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J 1970; 32:26-34.
15. Braunwald E. Doença valvar cardíaca. In Brunwlad E. Tratado de medicina cardiovascular. São Paulo: Roca, 2003; 1701-2.
16. Beiser GD, Epstein SE, Braunwald E, et al. Studies on digitalis. XVIII. Effects of ouabain on the hemodynamic response to exercise in patients with mitral stenosis in normal sinus rhythm. N Engl J Med 1968; 278:131.
17. Pomerantzeff PM, Barbosa GV, et al. Diretrizes de cirurgia de revascularização miocárdica, valvopatias e doenças da aorta. Arq Bras Cardiol 2004; 82:23-33.
18. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988; 60:299-308.
19. Reid CL, Otto CM, Davis KB, et al. Influence of mitral valve morphology on mitral balloon comissurotomy: immediate and six-month results from NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Am Heart J 1992; 123:1610-32.
20. Otto CM. Echocardiographic evaluation of valvular heart disease. In Otto CM(Ed). Valvular Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders Co., 1999; 56-62.
21. Hwang J, Chen J, Lin S, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. Am J Cardiol 1993; 72:677.
22. Lev EI, Sagie A, Vaturi M, et al. Value of exercise echocardiography in rheumatic mitral stenosis with and without significant mitral regurgitation. Am J Cardiol 2004; 93:1060-3.
23. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:393-401.
24. Cheitlin MD. Stress echocardiography in mitral stenosis: when is it useful? J Am Coll Cardiol 2004; 43:402-4.
25. Leavitt JI, Coats MH, Falk RH. Effects of exercise on transmitral gradient and pulmonary artery pressure in patients with mitral stenosis or a prosthetic mitral valve: a Doppler echocardiographic study. J am Coll Cardiol 1991; 17:1520-6.
26. Rahimtoola SH, Duraraj A, Mehra A, et al. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. Circulation 2002; 106:1183-8.
27. Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, et al. Is measurement of plasma brain natriuretic peptide levels a useful test to detect for surgical timing of valve disease? Internat J Cardiol 2004; 96:21-4.
28. Gomes NL, Esteves CA, Braga SL, et al. Valvotomia mitral percutânea por cateter-balão. Análise de 200 casos. Arq Bras Cardiol 1992; 58:269-74.
29. Multicenter experience with balloon mitral commissurotomy. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Report on immediate and 30-day follow-up results. The National Heart Lung and Blood Institute Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Circulation 1992; 85:448-61.
30. Horstkote D, Niehues R, Straue BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mital valve stenosis. Eur Heart J 1991; 12: 55-60.
31. Gordon SP, Douglas OS, Come PC, et al. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis; implications for follow-up. J Am Coll Cardiol 1992; 19:968-73.
32. Tuzcu EM, Block PC, Griffin BP, et al. Immediate and long-term outcome of percutaneous mitral valvotomy in patients 65 years and older. Circulation 1992; 85:963-71.

33. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987; 258:1183-6.
34. Gajewiski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. JAMA 1981; 245:1540-4.
35. Bonow, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. ACC/AHA Task Force Report. JACC 1998, 5:1486-588.
36. Lung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. On behalf of the Working Group on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2002; 16:1253-66.
37. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia e Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. J Am Dent Assoc 2007; 138(6):739-60.
38. Mitchell JH, Haskell, WL, Raven PB. Classification of sports. JACC 1994; 4:864-6.
39. Cheittlin MD, Douglas PS, Parmley WW. Task Force 2: acquired valvular heart disease. JACC 1994; 4:874-80.
40. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 1962; 24:349-57.
41. Laupacis A, Albers G, Dunn M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1992; 102:426-33.
42. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4,5-year study. J Am Cardiol 1995; 25:1354-61.
43. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. Ann Intern Med 2003; 139:1018-33.
44. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. Circulation 1991; 84:527-39.
45. Ezekiwitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. N Engl J Med 1992; 327:1406-12.
46. Boon NA, Bloomfield P. Medical management of valvar heart disease. Heart 2002; 87:395-400.
47. Esteves CA, Ramos AIO, Braga SLN, et al. Effectiveness of percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnacy. Am J Cardiol 1991; 68:930-4.
48. Iung B, Garbarz E, Michand P, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotimy in a series of 1024 patients: analysis of late clinical deterioration: frequency, anatomic findings and predictive factors. Circulation 1999; 99:3272-8.
49. Choudhary SK, Dhareshwar J, Govil A, et al. Open mitral commissurotomy in the current era: indications, technique and results. Ann Thorac Surg 2003; 75:41-6.
50. Groves, P. Surgery of valve disease: late results and late complications. Heart 2001; 86:715-21.
51. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? J Am Coll Cardiol 2004; 44:376-83.
52. Bomma C, Ventura HO, Daniel G, Patel H. Adjunctive sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension after mitral valve replacement. Congestive Heart Failure 2006; 12(6):347-8.

Capítulo 3

Insuficiência Mitral

Max Grinberg
Marcelo Katz

Pontos-chave

- A insuficiência mitral tem como principais etiologias a doença reumática e o prolapso da valva mitral.
- O diagnóstico de insuficiência mitral se baseia na anamnese, no exame físico e em avaliação complementar.
- O ecocardiograma é importante para confirmar o diagnóstico de insuficiência mitral e quantificar o grau da insuficiência.
- A indicação do tratamento cirúrgico para pacientes com insuficiência mitral considera, principalmente, os sintomas e a função ventricular esquerda.
- As modalidades de tratamento cirúrgico incluem o reparo valvar (plástica) e a troca por prótese biológica ou metálica.

Tabela I. Causas de insuficiência mitral[3,4]

Anormalidade das cúspides
Degeneração mixomatosa
Doença reumática
Endocardite infecciosa
Doenças congênitas
Cardiomiopatia hipertrófica
Agentes anorexígenos: fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina
Anormalidade do anel mitral
Dilatação do anel mitral secundária à dilatação ventricular
Calcificação do anel mitral (principalmente degenerativa em idosos)
Anormalidade das cordas tendíneas
Ruptura de corda por degeneração mixomatosa
Calcificação e fibrose de cordas tendíneas por doença reumática
Anormalidade do músculo papilar
Ruptura associada a infarto do miocárdio
Disfunção de músculo papilar por isquemia, processos infiltrativos ou congênitos

Introdução

Os dados de prevalência da insuficiência mitral (IM) na população são controversos. Nos Estados Unidos, ocorrem 500 mil internações ao ano por IM. Desse total, 18 mil pacientes são operados anualmente.[2]

As principais etiologias relacionadas à IM são: doença reumática, síndrome do prolapso de valva mitral, doença coronária, endocardite infecciosa e degeneração mixomatosa.[3,4] Recentemente, estudos demonstraram a relação entre a utilização de agentes anorexígenos e IM. Particularmente fenfluramina e dexfenfluramina isoladas ou combinadas à fentermina associaram-se à IM.[1,4] A Tabela I resume as etiologias para a IM.[3,4]

A IM pode instalar-se agudamente ou de forma crônica e gradual. Esses dois tipos de apresentação determinam diferentes manifestações clínicas e, portanto, devem ser analisados distintamente.

Insuficiência mitral aguda

A IM aguda gera uma sobrecarga abrupta de volume sobre o ventrículo esquerdo. Esse aumento súbito da pré-carga encontra o ventrículo esquerdo, na grande maioria das vezes, despreparado ou desadaptado à sobrecarga volumétrica.[1,4] O débito cardíaco diminui e o átrio e o ventrículo esquerdos não conseguem acomodar o volume regurgitante; o resultado é a congestão pulmonar.[1,4] Dentre as causas de IM aguda, merecem destaque a endocardite infecciosa com perfuração das cúspides valvares ou ruptura de cordas tendíneas, a dis-

função ou ruptura de músculos papilares por isquemia e a disfunção de prótese valvar mitral.[1]

O paciente freqüentemente é sintomático. A queixa mais comum é dispnéia. O paciente pode relatar desde dispnéia leve, com congestão pulmonar discreta, até, em casos mais graves, dispnéia em repouso com edema agudo dos pulmões. O comprometimento hemodinâmico, contudo, costuma ser grave, tendo o choque cardiogênico como apresentação mais séria.[1,4]

Ao exame físico, a ausculta cardíaca é variável, e a presença de sopro holossistólico mitral, característico da regurgitação, não é obrigatória;[3] 3ª e 4ª bulhas podem ser audíveis. A perfusão periférica pode estar comprometida pelo baixo débito. A ausculta pulmonar revela congestão em grau variável.[1,4]

O ecocardiograma é exame fundamental na avaliação do paciente com insuficiência mitral aguda.[1,3,4] Ele permite o diagnóstico e a determinação da gravidade da regurgitação mitral. Além disso, ele fornece informações acerca da etiologia. O ecocardiograma pode ser feito em sua modalidade transtorácica ou transesofágica. Outros exames menos específicos incluem radiografia de tórax e eletrocardiograma, realizados rotineiramente, sem, entretanto, influenciarem na decisão terapêutica.

O tratamento dos pacientes com IM aguda inclui medicações que diminuam a pré e a pós-carga ventricular esquerda.[1,3,4] Em uma fase inicial, o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina, ambos em apresentação endovenosa, podem ser utilizados, desde que os pacientes não estejam hipotensos, objetivando-se a melhora do desempenho ventricular e dos sintomas congestivos. Com a melhora progressiva, vasodilatadores orais, como hidralazina, e inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem ser utilizados.

Em casos de instabilidade hemodinâmica, com choque cardiogênico, a dobutamina é uma opção, e o balão intraórtico pode ser utilizado.[1,3,4] Esse dispositivo diminui a pós-carga ventricular e serve como ponte para o tratamento cirúrgico definitivo.

A grande maioria dos pacientes com IM aguda necessita de intervenção cirúrgica, e em alguns desses casos a cirurgia deve ser realizada em caráter emergencial.[1,3,4] Quando a causa da IM aguda não é isquêmica e não há suspeita de doença coronária associada, não há necessidade de cineangiocoronariografia antes da cirurgia.[4]

O prognóstico da IM aguda depende da causa subjacente, do estado clínico do paciente e do tratamento instituído.[1,4] Casos como endocardite infecciosa com perfuração de cúspides e instabilidade hemodinâmica têm altas taxas de mortalidade cirúrgica; entretanto, em situações extremas como essa, a conduta expectante apresenta um risco ainda maior.

Insuficiência mitral crônica

A evolução gradual da IM crônica permite uma adaptação inicial.[1-4] Ocorre uma hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, em que os sarcômeros se dispõem em série, aumentando o comprimento das fibras miocárdicas. Observa-se um aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, que é compensatório, permitindo um aumento do volume sistólico e do débito cardíaco. O átrio esquerdo sofre o mesmo processo adaptativo, de forma que as câmaras esquerdas passam a acomodar o volume regurgitante sob baixas pressões de enchimento, sem gerar congestão pulmonar. A fase compensada da IM tem duração variável, chegando a anos, e o paciente pode estar completamente assintomático.[1-4] Com o passar do tempo, entretanto, a dilatação ventricular atinge um limite funcional, a partir do qual se instala um processo progressivo de disfunção. O ventrículo esquerdo, dilatado e agora desadaptado, torna-se incapaz de manter um volume sistólico adequado. Observa-se, então, um aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, uma diminuição progressiva do débito cardíaco e o aparecimento gradual de congestão pulmonar.

Quadro clínico

O quadro clínico guarda relação com a fase evolutiva em que se encontra o paciente.[1,4] A história clínica do paciente deve ser detalhada com ênfase na sua capacidade funcional. O paciente pode estar assintomático, ou relatar dispnéia progressiva aos esforços. A quantificação do grau de dispnéia é importante na avaliação. Os sintomas podem ser precipitados ou piorados por condições associadas a IM, como infecção, anemia ou

Tabela II. Classe funcional do paciente conforme New York Heart Association

Classe funcional I	Pacientes com doença cardíaca, sem limitação às atividades físicas, assintomático em tarefas habituais.
Classe funcional II	As atividades diárias e habituais podem desencadear dispnéia, sem limitar o paciente. Assintomático em repouso.
Classe funcional III	O paciente apresenta limitação nas atividades diárias, e dispnéia em esforços mínimos. Assintomático em repouso.
Classe funcional IV	O paciente apresenta dispnéia em repouso. Muito limitado.

gravidez. Utilizamos a classificação da New York Heart Association, apresentada na Tabela II, para a definição da classe funcional.[1,4]

O exame físico do paciente é importante no diagnóstico e estadiamento da IM. A inspeção e palpação do *ictus cordis* pode revelar seu desvio para a esquerda e para baixo, indicando dilatação ventricular esquerda. A ausculta cardíaca é fundamental. Muitas vezes o paciente é assintomático e a detecção de um sopro é o primeiro sinal de uma IM.[1,4] A ausculta revela a primeira bulha hipofonética, um sopro holossistólico regurgitativo, mais audível em ápice, podendo ter irradiação para a região axilar. A gradação do sopro não necessariamente estima a gravidade da IM, mas guarda boa correlação.[1,4] Nesse sentido, a pesquisa de frêmito, a irradiação e a intensidade do sopro são características que devem ser analisadas. O paciente com IM pode apresentar terceira bulha na ausculta, e ela pode ou não representar disfunção ventricular.

Avaliação complementar

A avaliação complementar tem como objetivo confirmar o diagnóstico e, principalmente, determinar a gravidade da doença.[1,2,4] O paciente deve realizar inicialmente uma radiografia de tórax, um eletrocardiograma com determinação do ritmo cardíaco e um ecocardiograma. O ecocardiograma inicial confirma a IM, define sua etiologia, fornece dados iniciais sobre volume do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo, estima a função ventricular esquerda e a gravidade da regurgitação mitral. Alterações posteriores são utilizadas para embasar a melhor conduta terapêutica para os pacientes.[1,2,4-6] Além disso, quando o paciente apresenta insuficiência tricúspide, mesmo que discreta, o ecocardiograma permite o cálculo da pressão de artéria pulmonar. O achado de hipertensão pulmonar indica doença mais avançada, com prognóstico pior.

As indicações de ecocardiograma transtorácico na IM, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),[5,6] são:

a) Avaliação e quantificação do grau da IM e da função ventricular em pacientes com suspeita de IM.
b) Esclarecimento do mecanismo da IM.
c) Observação anual ou semestral da função ventricular esquerda em pacientes assintomáticos com IM grave.
d) Determinação do estado cardíaco após alteração dos sintomas.
e) Avaliação após substituição da valva mitral ou plástica mitral, para estabelecer o estado basal.

O ecocardiograma transesofágico pode ser utilizado em algumas situações. De acordo com a SBC,[5,6] as indicações são:

a) Ecocardiograma transesofágico intra-operatório para estabelecer a base anatômica da IM e orientar a correção.
b) Avaliação de pacientes com IM, nos quais o ecocardiograma transtorácico fornece imagens não-diagnósticas quanto à gravidade da IM, ao mecanismo da IM, e/ou quanto ao estado da função ventricular esquerda.

Acompanhamento médico

Os pacientes com IM devem ser acompanhados regularmente. A avaliação médica periódica deve atentar para o aparecimento de sintomas e mudança da classe funcional. A função ventricular deve ser revisada, assim como a tolerância ao exercício. Pacientes assintomáticos, com insuficiência mitral leve, sem dilatação ou disfunção ventricular e sem hipertensão pulmonar, podem ser acompanhados anualmente.[4] Não há necessidade de ecocardiograma anual, a menos que haja evidência clínica de que a IM piorou. Nos pacientes com IM moderada, a avaliação pode ser anual, com ecocardiograma.[4] Pacientes assintomáticos, com IM grave, devem ser observados a cada seis a doze meses, com ecocardiograma na mesma periodicidade, com ênfase no desenvolvimento de disfunção ventricular.[4] Radiografia de tórax e eletrocardiograma seriados têm menor valor nesses casos. Um teste de esforço pode ser utilizado como forma de se avaliar objetivamente a tolerabilidade do paciente ao exercício.[4] Casos de IM sintomático devem ser avaliados individualmente quanto à possibilidade de indicação cirúrgica. As indicações de cirurgia em IM serão discutidas adiante.

Alguns pacientes, durante o acompanhamento, necessitarão realizar estudo hemodinâmico com coronariografia e ventriculografia. As indicações para a cineangiocoronariografia em portadores de IM, de acordo com a SBC,[5,6] são:

a) Pacientes que serão submetidos a cirurgia valvar mitral com antecedente de angina ou infarto do miocárdio.
b) Pacientes que serão submetidos a cirurgia valvar mitral com um ou mais fatores de risco para coronariopatia (considerando idade $\geq$ 35 anos).
c) Quando há suspeita de isquemia como etiologia relacionada à IM.
d) Testes não-invasivos inconclusivos quanto à gravidade da IM, à função ventricular esquerda, ou à necessidade de cirurgia.

Tratamento: princípios gerais

O tratamento da IM deve levar em conta a etiologia e a gravidade da IM. A presença de fibrilação atrial e de hipertensão pulmonar é marcador prognóstico e esses dados também são levados em conta na decisão terapêutica.[2,4-7]

A presença de sintomas indica o tratamento intervencionista, ao passo que o diâmetro sistólico final do

ventrículo esquerdo (DSF) e a fração de ejeção ventricular (FE) são os principais parâmetros ecocardiográficos utilizados na indicação cirúrgica.[2,4-7] É importante ressaltar que na IM crônica ocorre aumento da pré-carga, com pós-carga normal ou diminuída, o que facilita o esvaziamento ventricular, determinando valores de fração de ejeção supranormais quando a contratilidade ventricular é preservada. Por esse motivo, a queda da fração de ejeção abaixo de 0,60 indica disfunção ventricular incipiente, prognóstico pior e necessidade de intervenção.[7] A presença de diâmetro sistólico final maior que 45 mm também indica desadaptação, prognóstico pior e necessidade de cirurgia.[7]

Tratamento medicamentoso

Não há necessidade de tratamento medicamentoso para os pacientes com IM crônica assintomáticos que apresentam função ventricular normal.[4,7] Os pacientes com IM podem permanecer assintomáticos por muitos anos, com uma média de dezesseis anos entre o diagnóstico e o início dos sintomas. Não há evidências de que o tratamento com vasodilatadores, a longo prazo, traga benefício para esses pacientes.[4,7] Para os pacientes que desenvolvem sintomas, a cirurgia é o tratamento de escolha.

Para os pacientes que apresentam fibrilação atrial, o tratamento se baseia no controle da freqüência cardíaca e na anticoagulação.[4] O controle da freqüência pode ser feito com digital, β-bloqueador, bloqueador de canal de cálcio e, eventualmente, amiodarona. A função ventricular deve ser observada para orientar a terapêutica apropriada. A anticoagulação oral, com varfarina sódica ou potássica, visa atingir um valor de INR (*international normalized ratio*) entre 2 e 3. Em alguns casos selecionados, a cirurgia é uma opção, como apresentado adiante.

Tratamento cirúrgico

Existem três modalidades cirúrgicas para o tratamento da IM: (1) plástica ou plastia da valva mitral, (2) troca valvar mitral por prótese biológica ou metálica, com manutenção do aparato valvar, e (3) troca valvar mitral por prótese biológica ou metálica com remoção de todo o aparato valvar.[4-6,8]

Cada procedimento tem vantagens e desvantagens, com indicações específicas. De modo geral, a plástica mitral, com reconstrução da valva sem necessidade de troca, é a cirurgia de escolha, desde que as condições do paciente permitam.[8] Essa cirurgia evita as complicações inerentes à prótese valvar, além de preservar o aparelho valvar, apresentando melhores taxas de sobrevida e manutenção da função ventricular.[8] Entretanto, a plástica mitral, em alguns casos, é tecnicamente mais complexa do que a troca, demandando maior tempo cirúrgico e maior tempo de circulação extracorpórea. Além disso, a calcificação valvar e o comprometimento da cúspide anterior da mitral dificultam ainda mais o ato operatório, aumentando as chances de insucesso na reconstrução.

A troca valvar mitral, por outro lado, é a única alternativa em pacientes nos quais as condições clínicas não permitem um tempo cirúrgico prolongado, e/ou a anatomia valvar seja desfavorável para a plástica. Nesses casos, a preservação do aparato valvar é sempre preferível,[4,8] uma vez que ela está relacionada à manutenção da geometria e da função ventricular, com melhores taxas de sobrevida. A remoção total do aparato valvar deve ser feita nos pacientes que tiverem todo o sistema subvalvar comprometido, com calcificação e distorções importantes, encontradas principalmente nos reumáticos.[4,8]

Indicações para o tratamento cirúrgico

As indicações para cirurgia da valva mitral na insuficiência mitral grave não-isquêmica são baseadas, principalmente, na sintomatologia, no diâmetro sistólico e na função ventricular.[4-6] A presença de arritmias ou hipertensão pulmonar tem importância secundária na indicação.

Pacientes com disfunção ou dilatação ventricular grave (FE < 30%, DSF > 55 mm), quando não há possibilidade de preservação das cordas tendíneas, podem ter benefício reduzido na correção cirúrgica, com possível disfunção irreversível. Nesses pacientes, se houver sintomatologia refratária à medicação, deve-se considerar terapêuticas alternativas, como ressincronização ventricular e transplante cardíaco.[5,6]

A Sociedade Americana de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia definem as indicações para tratamento cirúrgico da valva mitral.[4-6] As recomendações dessas sociedades levam em consideração as evidências disponíveis para se indicar o tratamento. Assim, são definidas indicações:[5,6]

Classe I – indicação excelente.
Classe II – indicação aceitável.
Classe IIa – evidência muito boa.
Classe IIb – evidência razoável.
Classe III – inaceitável (pacientes que não foram contemplados com as outras indicações).

Indicações para o tratamento cirúrgico da IM grave não-isquêmica de acordo com a SBC[5,6]

1. Indicação classe I

- Insuficiência mitral aguda sintomática.
- Pacientes com ICC CF II, III ou IV (NYHA), com fração de ejeção ventricular (FE) > 0,60 e diâmetro sistólico final (DSF) < 45 mm.
- Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com disfunção ventricular leve (FE = 50–60%) e diâmetro sistólico final = 45-50 mm.

- Pacientes sintomáticos ou assintomáticos com disfunção moderada ou dilatação ventricular (FE = 30%-50% ou DSF = 50-55).

2. Indicação classe IIa

- Pacientes com fibrilação atrial, assintomáticos, com função ventricular preservada.
- Pacientes com hipertensão pulmonar (pressão da artéria pulmonar – PAP > 50 mmHg em repouso ou > 60 mmHg durante o esforço), assintomáticos, com função ventricular preservada.
- Pacientes assintomáticos com disfunção ventricular leve (FE = 50%-60%), mas diâmetro ventricular normal (DSF < 45 mm).
- Pacientes assintomáticos, com função ventricular normal, mas com DSF de 45 a 55 mm.
- Pacientes com disfunção ou dilatação ventricular grave (FE < 30% ou DSF > 55 mm), se houver grande probabilidade de preservação das cordas tendíneas.

3. Indicação classe IIb

- Pacientes assintomáticos, com IM crônica, função ventricular preservada e grande probabilidade da realização de plástica mitral com sucesso.
- Pacientes com prolapso de valva mitral, função ventricular preservada que apresentam arritmias ventriculares recorrentes, apesar da terapia medicamentosa.

4. Indicação classe III

- Pacientes assintomáticos, com função ventricular preservada, nos quais há dúvida sobre a possibilidade de plástica mitral.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia propõe um algoritmo de tratamento para os pacientes com IM crônica grave (Figura 1).

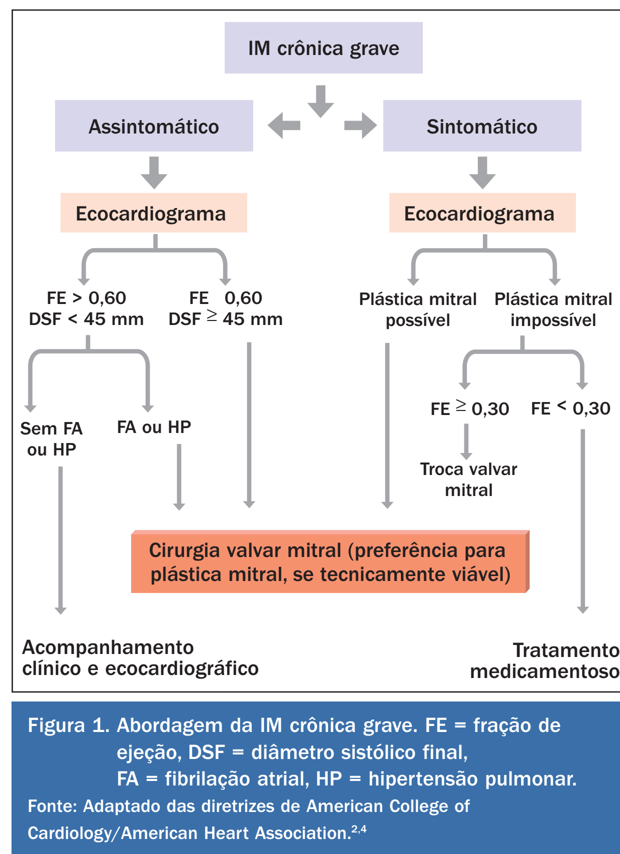


Figura 1. Abordagem da IM crônica grave. FE = fração de ejeção, DSF = diâmetro sistólico final, FA = fibrilação atrial, HP = hipertensão pulmonar.
Fonte: Adaptado das diretrizes de American College of Cardiology/American Heart Association.[2,4]

Situações especiais

1. Insuficiência mitral isquêmica

A IM de etiologia isquêmica costuma apresentar prognóstico pior quando comparada às outras etiologias.[4] Isso se deve ao fato de que, na grande maioria das vezes, a IM está associada à disfunção ventricular secundária a cardiomiopatia isquêmica. A valva pode ser anatomicamente normal, e a insuficiência decorre da ruptura ou disfunção de músculo papilar, cuja correção cirúrgica é mais trabalhosa. Por outro lado, alguns pacientes se beneficiam da revascularização miocárdica, com redução da regurgitação mitral.[4]

2. Pacientes idosos

Os pacientes idosos, especialmente os acima dos 75 anos de idade, têm um risco cirúrgico elevado. A cirurgia nessa população visa a manutenção da qualidade de vida. Por esse motivo, a presença de sintomas é o maior determinante na indicação de cirurgia. Muitas vezes pacientes que apresentem disfunção ventricular, mas que estejam assintomáticos, são mantidos em tratamento clínico.[4]

3. Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia muito associada a IM. A presença de FA no período pré-operatório é um preditor independente de menor sobrevida no pós-operatório. Algumas evidências embasam a indicação de cirurgia nos pacientes com IM e FA, mesmo que a função ventricular esteja normal e os pacientes assintomáticos.[4]

Acompanhamento dos pacientes operados

Após a cirurgia valvar mitral, o acompanhamento médico é necessário para detectar falha do tratamento cirúrgico, precoce ou tardia, e reavaliar a função ventricular. Para os portadores de prótese biológica, o desgaste ocorre mais precocemente, devendo ser diagnosticado

em fases iniciais de disfunção. Para os portadores de próteses metálicas, a anticoagulação é um cuidado fundamental, devendo ser orientado pelo tempo de protrombina, mantendo-se um INR entre 2,5 e 3,5. Em algumas situações de alto risco para eventos tromboembólicos, a Aspirina® na dose de 80 a 100 mg pode ser associada ao esquema anticoagulante.[4] Outro cuidado fundamental é a profilaxia para endocardite, realizada em todos os portadores de valvopatia mitral, antes de procedimentos específicos.

Prognóstico

Em pacientes com IM grave sintomáticos, o prognóstico é ruim. A mortalidade, em média, é de 5% ao ano.[2] As causas de óbito são insuficiência cardíaca e também arritmias fatais. Outras complicações incluem fibrilação atrial com eventos embólicos, acidente vascular cerebral isquêmico e endocardite. O prognóstico da IM relacionada ao prolapso de valva mitral e doença reumática depende do grau de regurgitação mitral. Na IM isquêmica a evolução depende da doença coronária subjacente. Na IM secundária à dilatação do anel valvar em associação com cardiomiopatia dilatada, a função ventricular é o parâmetro mais importante na definição do prognóstico.

Resumo

O aparato valvar mitral consiste em duas cúspides (anterior e posterior), anel mitral, cordas tendíneas e músculos papilares. A insuficiência mitral decorre do mal funcionamento de um desses componentes. As principais etiologias relacionadas à IM são doença reumática, endocardite infecciosa, isquemia, síndrome do prolapso de valva mitral e degeneração mixomatosa.

A instalação da IM pode ser aguda ou crônica, e o quadro clínico variável, na dependência do tempo de instalação da IM, da gravidade da IM e das comorbidades associadas do paciente.

O diagnóstico é feito por meio de anamnese, exame físico e avaliação complementar. O ecocardiograma é o principal exame realizado, permitindo o diagnóstico da IM, definição etiológica e determinação da gravidade da IM.

A decisão terapêutica na IM leva em conta a presença de sintomas e parâmetros ecocardiográficos como função ventricular esquerda (fração de ejeção – FE) e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSF). Sintomas como dispnéia aos esforços, FE < 0,60 e DSF > 45 mm são indicativos de cirurgia.

Ao se optar por tratamento cirúrgico, a plástica mitral é o procedimento de escolha, seguida da troca mitral com manutenção do aparato valvar.

Para os pacientes com IM grave, assintomáticos, com função ventricular preservada, não há necessidade de tratamento medicamentoso. O uso de vasodilatadores, nessa situação, não traz benefício. Caso apresentem fibrilação atrial, deverá ser instituído tratamento específico. Em casos de IM isquêmica, o tratamento fundamental é a abordagem da doença coronária subjacente.

O acompanhamento dos pacientes com IM crônica deve ser regular, clínico e ecocardiográfico. O prognóstico é variável, dependendo da gravidade da IM e da etiologia responsável pela valvopatia.

Bibliografia

1. Braunwald E. Valvular heart disease. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001; 1653-65.
2. Otto CM. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med 2001; 345:740-6.
3. Thamilarasan M, Civello K, Griffin BP. Mitral valve disease. In Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004; 204-26.
4. Bonow RO, Carabello B, Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. ACC/AHA Task Force Report. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1486-588.
5. Guimarães JI, Pomerantzeff PM, Barbosa GV, et al. Diretrizes de cirurgia nas valvopatias. Arq Bras Cardiol 2004; 82: 22-33.
6. Guimarães JI, Pomerantzeff PM, Barbosa GV, et al. Diretrizes para conduta nos pacientes com doença das valvas cardíacas. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso.
7. Carabello BA, Crawford FA. Valvular heart disease. N Engl J Med 1997; 337:32-41.
8. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. Circulation 1995; 91:1022-8.
9. Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al. Recommendation on the management of asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur Heart J 2002; 23:1253-66.
10. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. American Heart Association 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 Guideline). **Circulation** 2006; 114(5):e84-231.

Capítulo 4

Prolapso da Valva Mitral

Orlando Campos Filho
Cristiano Vieira Machado

Pontos-chave

- No prolapso da valva mitral primário, ocorrem alterações estruturais peculiares que afetam o conjunto do aparelho valvar, tendo a degeneração mixomatosa como substrato anatômico que leva ao deslocamento posterior sistólico de um ou de ambos os folhetos valvares em direção à cavidade atrial.
- A prevalência de prolapso da valva mitral foi superestimada no passado, e estudos mais recentes sugerem uma prevalência significativamente inferior, de cerca de 2,4% de prolapso da valva mitral na comunidade.
- A apresentação clínica se manifesta em um amplo espectro, indo de indivíduos assintomáticos com diagnóstico casual; passando pela síndrome do prolapso da valva mitral, que inclui dor torácica atípica, fadiga, intolerância ao exercício e palpitações; e chegando a pacientes altamente sintomáticos com graus avançados de disfunção valvar.
- O achado típico de exame físico corresponde ao *click* mesossistólico não-ejetivo, tardio e após a primeira bulha cardíaca, mais audível em área mitral.
- Os parâmetros ecocardiográficos para diagnóstico de prolapso da valva mitral incluem diversos critérios associados e o critério maior, caracterizado pelo deslocamento sistólico posterior de um ou de ambos os folhetos da valva mitral em direção ao átrio, maior que 2 mm em relação à linha do anel mitral no plano longitudinal paraesternal, sendo classificado como clássico quando o espessamento dos folhetos é > 5 mm.
- A maioria dos pacientes permanece assintomática e requer apenas observação clínica, sendo que pacientes sintomáticos demonstram boa resposta aos β-bloqueadores, com excelente prognóstico, reservando-se intervenções cirúrgicas apenas para pacientes com insuficiência mitral grave e demais critérios clínicos que norteiam outras etiologias.
- Parece razoável admitir profilaxia de endocardite no prolapso da valva mitral na existência de refluxo mitral clinicamente detectável.

Introdução

O prolapso da valva mitral (PVM) constitui condição freqüente de avaliação cardiológica na prática diária, o que tem despertado discussões sobre aspectos diagnósticos, evolução natural e abordagem terapêutica desde sua descrição inicial.[1] Isso se deve, em grande parte, às diversas definições de prolapso decorrentes de múltiplos critérios diagnósticos propostos ao longo do tempo, no início apenas sugestivos, posteriormente mais rígidos, que tornaram essa condição supervalorizada na população geral até um passado recente.

O objetivo deste capítulo é rever pontos relevantes dessa doença cardíaca quanto a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, critérios diagnósticos, exames complementares e principais condutas atualmente adotadas para o tratamento clínico, profilaxia de complicações e tratamento cirúrgico, quando indicado.

Será focalizado especificamente o prolapso primário da valva mitral, resultante de alterações estruturais e funcionais intrínsecas do aparelho valvar, com sinais clínicos típicos, acompanhados ou não de sintomas. Existem outras condições clínicas de natureza diversa, tais como cardiopatia isquêmica ou doença reumática, ou situações que causam redução da cavidade ventricu-

lar esquerda, a exemplo da comunicação interatrial, que podem resultar secundariamente no efeito "prolapso" de parte da estrutura valvar mitral (Tabela I), e que não serão abordadas neste capítulo.

Tabela I. Classificação do prolapso da valva mitral[2]

A – Prolapso primário
- Familiar
- Não-familiar
- Síndrome de Marfan
- Outras colagenoses

B – Prolapso secundário
- Doença arterial coronária
- Doença reumática
- Redução da cavidade ventricular esquerda (cardiomiopatia hipertrófica, comunicação interatrial, hipertensão pulmonar, anorexia nervosa, desidratação, tórax plano)

C – Variante normal
- Ausculta imprecisa
- Falso prolapso ecocardiográfico

Histórico e sinonímia

Datam de 1963 as primeiras publicações de Barlow et al.[1] relatando a existência de determinado quadro cardiovascular associado a sopro telessistólico, relacionado à deformidade anatômica da valva mitral. Em 1966, os mesmos autores caracterizaram a chamada síndrome de Barlow, que era constituída de *click* mesossistólico, seguido de sopro telessistólico mitral, associados a ondas T invertidas nas derivações DII, DIII e aVF do eletrocardiograma.[3]

O termo prolapso da valva mitral, como é mais conhecido atualmente, foi sugerido por Criley et al.[4] e resultou da correlação entre os achados clínico-auscultatórios com dados angiocardiográficos.

Outros termos também são utilizados para descrever a doença: síndrome do *click* sistólico; doença de Barlow; síndrome da valva mitral mixomatosa; síndrome da cúspide redundante e síndrome do *floppy* ou do *flail leaflet* da valva mitral. Estas duas últimas nomenclaturas são consideradas variantes do prolapso, com graus intermediários de projeção da estrutura da valva para dentro da cavidade atrial. O termo síndrome de Reid foi utilizado por alguns autores para casos de PVM com insuficiência mitral grave que acomete homens mais velhos.

Aspectos anatomopatológicos

O aparelho valvar mitral compreende um conjunto de estruturas (anel fibroso, folhetos ântero-septal e póstero-lateral, cordas tendíneas de primeira, segunda e terceira ordens, músculos papilares ântero-lateral e póstero-medial e musculatura miocárdica da parede ventricular adjacente), cuja integridade anatomofuncional permite uma coaptação adequada durante a sístole, evitando o refluxo.[5] Em indivíduos normais, sem substrato estrutural ou funcional de doença valvar, podem ocorrer pequenos escapes ou refluxos mínimos das valvas atrioventriculares, considerados "fisiológicos", sem que isso represente, necessariamente, uma condição patológica.

No PVM primário, ocorrem alterações estruturais peculiares que afetam o conjunto do aparelho valvar, tendo a degeneração mixomatosa como substrato anatômico. A conseqüência final desse processo é o deslocamento posterior sistólico de um ou de ambos os folhetos valvares em direção à cavidade atrial, ultrapassando o plano do anel mitral, sem disfunção valvar ou com graus variáveis de refluxo induzido por coaptação sistólica anormal, constituindo a base do conceito de prolapso mitral.[2,6]

A valva mitral mixomatosa apresenta comprometimento de sua matriz por causa de alteração em sua composição tecidual provocada pelo desequilíbrio na quantidade de ácidos mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos,[7] normalmente presentes. A degeneração mixomatosa é resultante da proliferação acentuada da camada *spongiosa*, composta por tecido mixomatoso, interposto entre duas lâminas de suporte conjuntivo dos folhetos (*atrialis e fibrosa ou ventricularis).* O excesso de mucopolissacarídeos e a ação de metaloproteinases pelas células intersticiais ativadas[52] causa fragmentação do colágeno, principal constituinte da matriz fibrosa, determinando menor rigidez do esqueleto fibroso e maior suscetibilidade às forças de tensão que acabam por produzir abaulamento de segmentos dos folhetos (*scalops* ou protuberâncias), comprometendo também outras estruturas do aparelho valvar mitral, com espessamento e alongamento das cordas tendíneas.[2] Tais alterações podem ocorrer simultaneamente nas outras valvas cardíacas, por vezes com disfunção, mais freqüentes na tricúspide e mais raras nas semilunares, em particular nos pacientes com síndrome de Marfan, levando à ocorrência de prolapsos valvares múltiplos.[2] Modificações na constituição do próprio colágeno e no padrão de fibrilina-elastina da valva acometida também estão presentes, supostamente atribuídas a causas genéticas.[8]

Do ponto de vista anatomopatológico, a valva tipicamente mixomatosa apresenta-se à macroscopia como uma estrutura frouxa (*floppy*), com folhetos grosseiros, espessados e redundantes, com área total aumentada, com aspecto de conchas ou cúpula (Figura 1). O envolvimento mais freqüente e intenso ocorre no folheto posterior, particularmente da boceladura (*scalop*) média (P2 na correlação anatomocirúrgica), seguindo-se na ordem pelas boceladuras medial (P3) e lateral (P1).

O processo degenerativo pode acometer os componentes subvalvares, com alongamento e espessamento das cordas tendíneas, que se tornam redundantes, sujeitas a ruptura espontânea, afetando predominantemente aquelas relacionadas ao folheto posterior. Parece que o prolapso univalvular está mais propenso à ruptura de corda do que o bivalvular, devido à resposta assimétrica das cordas à tensão sistólica.[52] O anel valvar pode apresentar graus variáveis de dilatação.[9,11]

Figura 1. Espécime cirúrgico de valva mitral totalmente removida, demonstrando o prolapso do folheto posterior (protuberância média).

O *flail leaflet*, especificamente, é descrito ao ecocardiograma quando se identifica eversão da extremidade do folheto mitral para o interior do átrio esquerdo, de forma parcial por alongamento da corda tendínea, ou de forma total quando há ruptura de cordoalha.

Alterações da integridade da superfície endocárdica de valvas redundantes foram observadas, com deposição de microagregados de fibrina e plaquetas, que podem constituir um fator predisponente ao tromboembolismo e à endocardite.[9]

Alguns autores têm descrito alterações pós-inflamatórias em pacientes com PVM e insuficiência mitral importante, em alguns pacientes jovens com manifestações clínicas mais precoces e graves.[12] Não se pode excluir a possibilidade de prolapso secundário a doença reumática nesses casos, em que ocorre principalmente o envolvimento do folheto anterior.[2]

Dados epidemiológicos

Nas três últimas décadas, foi muito difundida no meio médico e na população geral a idéia da alta prevalência dessa doença. Sabe-se hoje, entretanto, que muitos desses casos foram erroneamente diagnosticados como PVM, por causa da hipervalorização de sintomas, associada às limitações das técnicas de imagem da época e à inexistência de critérios específicos e consensuais para se estabelecer o diagnóstico definitivo.

Estudos epidemiológicos anteriores descreveram alta prevalência de PVM na população geral, alguns deles sugerindo níveis superiores a 30% na amostra estudada.[13,14] Em 1999, Freed et al.,[15] tendo como referência a população-amostra do estudo de Framingham, demonstraram, segundo os critérios clínicos e ecocardiográficos atualmente utilizados, uma prevalência significativamente inferior de cerca de 2,4% de PVM na comunidade. Índices ainda menores têm sido descritos em levantamentos epidemiológicos e ecocardiográficos mais recentes, refletindo maior rigor nos critérios diagnósticos atuais de PVM.

O PVM apresenta ampla distribuição entre indivíduos na faixa dos 30 aos 80 anos; é menos comum em crianças, tornando-se mais presente a partir da adolescência.[9] Durante muito tempo, pensou-se tratar de uma condição muito mais prevalente no sexo feminino, principalmente nas mulheres de biótipo longilíneo ou astênico. Dados mais recentes demonstram que o PVM incide cerca de apenas duas vezes mais nas mulheres e que, quando associado a refluxos significativos, ocorre com mais freqüência em homens mais velhos que nas mulheres mais jovens.[16]

Etiologia

Na maioria dos pacientes com PVM, a etiologia é desconhecida, apresentando-se como casos isolados e esporádicos.[12,52] Ocasionalmente ocorrem formas familiares com transmissão autossômica dominante de penetrância variável, dependente de sexo e idade, com heterogeneidade de apresentação clínica entre os acometidos.[2,15,52] Uma vez que recém-nascidos não apresentam PVM, supõe-se que a penetrância seja dependente do tempo e de prováveis fatores ambientais.[52] Pesquisas recentes têm sido desenvolvidas para isolar os genes ligados ao PVM primário, e tentar esclarecer a variabilidade de manifestações clínicas e de evolução dessa doença. Além dos cromossomos 11 e 16, foram identificados novos *loci* no cromossomo 13 de casos familiares de PVM, abrindo perspectivas futuras de desenvolvimento de intervenções para reduzir a expressão gênica e a progressão da doença.[17,52] A contribuição de fatores genéticos no PVM tem sido sugerida em estudos que tentam vincular as alterações da matriz colágena, com mutações no polimorfismo genético desses pacientes em relação aos genes para os receptores de interleucina-1 b, interleucina 4 e Interleucina 10.[8] Já está bem estabelecida a relação do PVM primário com outras doenças, principalmente aquelas do tecido conjuntivo, a exemplo da síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, *osteogenesis imperfecta,* poliarterite nodosa, *pseudoxantoma elasticum.*[16] Outras condições as-

sociadas ao PVM são distrofia miotônica, hipertireoidismo, doença de von Willebrand, síndrome de Holt-Oram e doença de Ebstein.[16]

Quadro clínico e correlações fisiopatológicas

A apresentação clínica dos pacientes com síndrome do PVM se manifesta dentro de um amplo espectro. Em um extremo, estão os indivíduos assintomáticos, nos quais o diagnóstico é feito casualmente por meio de exames complementares e assim permanecem durante toda a vida, desde que não ocorram complicações intercorrentes. Na faixa intermediária, estão aqueles com sintomas isolados ou múltiplos, alguns inespecíficos, outros de natureza cardiovascular, autonômica ou neuropsiquiátrica, que completam a constelação de sintomas da denominada síndrome do PVM.[19] No outro extremo, encontram-se aqueles pacientes altamente sintomáticos, com graus avançados de disfunção valvar e manifestações de insuficiência cardíaca, candidatos à cirurgia.[18]

As queixas mais comuns relacionadas à síndrome do PVM são dor torácica atípica (precordial ou retroesternal em aperto ou pontada, com ou sem irradiação para membros superiores, com ou sem relação com o esforço físico), fadiga, intolerância ao exercício e palpitações. Também são referidos sintomas relacionados à pré-síncope, síncope e hipotensão postural.[19] Dores torácicas decorrentes de alterações da motilidade esofagiana podem estar presentes de forma associada nesses pacientes e dificultar o diagnóstico diferencial.[27] Palpitações podem representar uma ampla variedade de arritmias cardíacas benignas, desde extra-sístoles atriais e ventriculares ocasionais, até taquiarritmias supra e ventriculares, ou mais raramente arritmias ventriculares complexas. Foi descrita maior incidência de vias anômalas predispondo a arritmias supraventriculares.[2] Taquicardia paroxística supraventricular é a arritmia sustentada sintomática mais comum.[16] Fibrilação atrial paroxística pode ocorrer independentemente do grau de refluxo mitral; as formas persistentes associam-se a refluxo mitral crônico acentuado, com acentuada dilatação atrial esquerda.

Transtornos psiquiátricos com quadros de ansiedade são descritos em pacientes com PVM. Ataques de pânico, uma forma específica de ansiedade, podem provocar sintomas superponíveis aos do PVM (dor torácica atípica, palpitações, dispnéia e pré-síncope), não havendo dados convincentes de uma verdadeira associação entre ambos,[20] assim como tem sido observada com a agorafobia nesses pacientes.[2] Podem ocorrer manifestações de disautonomia, como hipotensão ortostática e sudorese, acompanhadas de níveis aumentados de catecolaminas urinárias, sugestivos de um estado hiperadrenérgico, aumento da afinidade com os β-receptores, responsividade vagal reduzida e hipovolemia.[2,52]

Quadros neurológicos frustros, episódios de isquemia cerebral transitória, ou acidentes vasculares instalados têm sido imputados ao PVM com degeneração mixomatosa exuberante e provável embolia de microagregados fibrinoplaquetários.[9] Alterações visuais de natureza embólica cerebral ou ocular podem ocorrer (amaurose fugaz, hemianopsia, oclusão de artéria retiniana).

Os sinais e sintomas associados à insuficiência valvar e sua repercussão sobre a circulação pulmonar são mais incomuns, dependentes de um acometimento mais intenso e prolongado da estrutura e função valvares. Os casos com insuficiência mitral crônica moderada ou grave tendem a ter uma longa evolução assintomática, favorecida pelos mecanismos de adaptação cardíaca, particularmente pela alta complacência do átrio esquerdo. A dilatação crônica dessa câmara permite a acomodação de volumes regurgitantes consideráveis, com aumentos modestos da pressão atrial esquerda, protegendo a circulação pulmonar. Entretanto, a instalação progressiva de uma disfunção miocárdica latente resultante da sobrecarga volumétrica crônica termina por se tornar manifesta com o desenvolvimento de sintomas de hipertensão venocapilar (dispnéia de esforço), ou de baixo débito (fadiga), que podem progredir para franca insuficiência cardíaca congestiva ao final de sua história natural, selada por comprometimento miocárdico irreversível.

Casos assintomáticos com refluxo discreto ou moderado, entretanto, podem ter uma manifestação súbita de dispnéia ou piora de seu tipo funcional, causada por ruptura de cordoalha, espontânea ou secundária a endocardite infecciosa, evoluindo até para edema agudo de pulmão em situações extremas. Essa condição de insuficiência mitral aguda é mal tolerada, devido à impossibilidade da atenuação do impacto pressórico do volume regurgitante instalado de forma súbita, por um átrio esquerdo pequeno e pouco complacente. A repercussão imediata desse processo para a circulação pulmonar se faz com hipertensão venocapilar rapidamente progressiva, evoluindo com graus variáveis de hipertensão pulmonar e hipertensão venosa sistêmica. Entretanto, a ruptura de cordas no PVM pode ocorrer de forma silenciosa, e nem sempre resulta em deterioração hemodinâmica imediata, sendo por vezes tolerada sobretudo nos casos já adaptados a refluxos crônicos.[21] A ruptura de cordoalha foi detectada em cerca de 10% dos pacientes submetidos a exames ecocardiográficos de rotina, dos quais 70% eram assintomáticos.[21]

Na ausculta cardíaca, encontra-se a pedra angular da avaliação clínica do portador da síndrome do PVM. O achado típico corresponde ao *click* mesossistólico não-ejetivo, tardio e após a primeira bulha cardíaca, mais audível em área mitral. Admite-se que seja secundário à tensão produzida pelo alongamento das cordas tendíneas pelas cúspides que se prolapsam em direção ao átrio esquerdo. Pode haver *clicks* múltiplos. Há uma

variabilidade natural do momento de aparecimento do *click* durante a sístole, dependendo das condições de carga e contratilidade. Manobras posturais, na chamada "ausculta dinâmica", podem caracterizar esses fenômenos: a posição ortostática ou a manobra de Valsalva podem antecipar o aparecimento do *click* para fases mais precoces da sístole, devido à redução do tamanho da cavidade ventricular esquerda;[2,5] efeito contrário teriam as condições que causam aumento do volume ventricular ou elevação da resistência periférica (posição de "cócoras"), ou ainda redução da contratilidade, que atrasariam o *click*.[2] Com freqüência, associa-se sopro sistólico tardio, meso ou telessistólico suave, crescente, com início após o *click* e que se prolonga até a segunda bulha cardíaca, correspondente ao refluxo mitral, quando presente (Figura 2). Quando há ruptura de cordoalha do folheto posterior, o sopro sistólico apical é geralmente alto, irradiado para os lados e para a base do coração, por vezes simulando um sopro ejetivo de obstrução à via de saída do ventrículo esquerdo.[5]

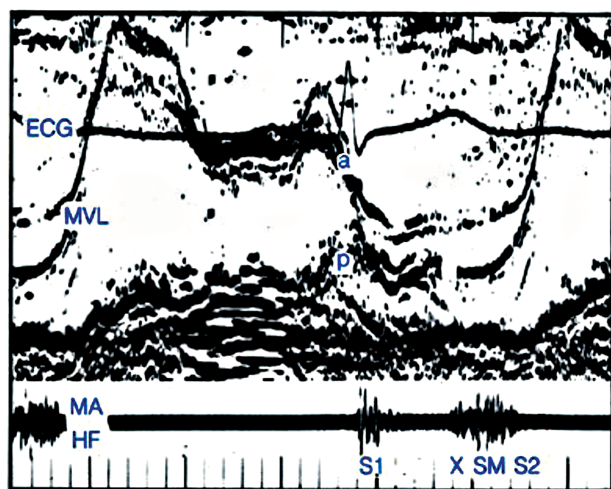


Figura 2. Ecocardiograma modo-M associado ao fonocardiograma (traçado inferior) de um caso de prolapso mesotelessistólico da valva mitral. Observe a relação temporal entre o deslocamento posterior dos folhetos e o sopro sistólico tardio.

Curiosamente, a intensidade do sopro do PVM pode variar ao longo do tempo, ou do estado fisiológico do paciente. Mais importante ainda é a sua intermitência:[52] não raro, na evolução ambulatorial, pode ser difícil auscultar-se um sopro sistólico bem caracterizado em consultas anteriores. Para tanto, deve-se ter o cuidado de proceder à ausculta em decúbito lateral esquerdo, em expiração, com as manobras descritas, que podem facilitar o reconhecimento dessas características auscultatórias. A ausculta logo após exercício pode revelar o sopro sistólico, já que o esforço físico pode desmascarar o refluxo em pacientes com PVM competente.[22,52] Caso o grau do refluxo seja mais significativo, a duração do sopro sistólico mitral é maior, podendo abranger toda a sístole, dificultando o reconhecimento do *click*, que pode até mesmo estar ausente nessas circunstâncias. O sopro do PVM pode ser de difícil diferenciação com aquele presente na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, uma vez que possuem características semelhantes e comportamentos idênticos durante a manobra de Valsalva. Outras condições podem produzir *clicks* na ausência de prolapso mitral ou tricúspide, como o aneurisma do septo interatrial e o ruído pleuropericárdico. A valva aórtica bicúspide e eventualmente o mixoma atrial podem produzir *clicks* sistólicos mais precoces.[52]

O *click* mesotelessistólico e o sopro telessistólico, isolados ou associados, constituem um dos *critérios maiores* para o diagnóstico de PVM, definidos por Perloff et al.[6] O típico complexo *click*-sopro mesotelessistólico completo, ou apenas um de seu elementos eventualmente pode ocorrer na ausência de evidências ecocardiográficas de prolapso, o que não invalida o diagnóstico estabelecido em bases clínicas.

Os níveis de pressão arterial sistêmica são normais ou relativamente baixos, com alguns pacientes apresentando hipotensão ortostática. Porém, são achados ocasionais e sem representação característica da síndrome.[16]

Indivíduos com síndrome do PVM tendem a ser mais magros, com constituição astênica e baixos índices de massa corpórea.[9] Hipomastia é observada em mulheres. Anomalias da caixa torácica podem estar presentes: redução do diâmetro ântero-posterior do tórax, *pectus escavatum* ou escoliose dorsal.[5] Sinais da síndrome de Marfan podem ser evidentes.

Exames complementares

Uma vez que o conceito de PVM é de natureza dinâmica, é natural que sua confirmação exija a realização de exames de imageamento cardíaco, preferencialmente em "tempo real". Tais características estão presentes no exame ecocardiográfico, que se destaca em relação aos demais métodos diagnósticos por ser capaz de fornecer imagens em movimento dos folhetos e do anel mitral, e da relação entre ambos durante o ciclo cardíaco, base para a caracterização do PVM. O ecocardiograma tem tido papel relevante no esclarecimento de aspectos fisiopatológicos do PVM, melhorando a compreensão dos mecanismos anatomofuncionais que ocorrem nessa doença, e participando de forma decisiva no estabelecimento de critérios diagnósticos mais objetivos e definidos. Os principais aspectos diagnósticos do ecocardiograma no PVM serão abordados dentre os demais métodos, a seguir:

Eletrocardiograma – na maioria dos indivíduos com PVM, especialmente os assintomáticos, o eletrocardiograma em repouso é normal. Quando alterado, são ob-

servadas alterações inespecíficas das ondas T (invertidas ou bifásicas), ondas "u", e eventualmente prolongamento do intervalo QT.[2] Especula-se que tais alterações eletrocardiográficas estariam relacionadas a vasoespasmo, isquemia de músculo papilar ou alterações de microcirculação, mas os reais mecanismos envolvidos permanecem sem esclarecimento.[52] Sinais sugestivos de sobrecarga de cavidades esquerdas, principalmente do átrio, estão presentes na insuficiência mitral, na dependência do seu grau e duração.[16] Alguns autores têm relacionado a dispersão do intervalo QT com o grau de alterações ecocardiográficas e com arritmias ventriculares mais complexas.[23]

Teste ergométrico – o eletrocardiograma de esforço tem sido indicado a pessoas com PVM, principalmente para avaliação de arritmias esforço-induzidas e da tolerância ao exercício físico. A avaliação de isquemia miocárdica na presença de alterações inespecíficas de repolarização ou de dor torácica atípica fica limitada pela reduzida especificidade deste exame nos pacientes com PVM,[24] sobretudo mulheres. Testes falso-positivos para isquemia miocárdica podem ocorrer no PVM, na ausência de doença arterial coronária obstrutiva.[5] As causas dessas alterações permanecem obscuras, talvez relacionadas à resposta autonômica alterada.[52] Exames falso-negativos ocorrem em até 21% dos casos de PVM.[24] Durante a prova de esforço é freqüente a ocorrência de extra-sístole ventricular e supraventricular, bem como de alterações transitórias da onda T, além da acentuação ou desenvolvimento do desnível do segmento ST, alterações inespecíficas da doença. De um modo geral, os pacientes apresentam bom desempenho nos protocolos a que são submetidos e não indicam prejuízo da capacidade física, mesmo quando há queixas de dispnéia ou fadiga.[2] A dor precordial induzida pelo exercício ocorre na minoria dos casos.[25]

Eletrocardiografia dinâmica – o sistema Holter pode ser útil na caracterização clínica de casos em que arritmia ou síncope sejam a principal manifestação da doença, e na monitorização da eficácia terapêutica de antiarrítmicos. O papel fundamental do exame, além de detectar eventuais arritmias e estabelecer sua gravidade, é analisar sua relação com a sintomatologia. Muitas arritmias não têm significado prognóstico, assim como queixas de palpitações nem sempre se relacionam com arritmias.[2]

Radiografia do tórax – a maioria dos casos discretos se apresenta com exame radiográfico normal. Em presença de refluxo mitral de grau moderado ou importante, observa-se cardiomegalia, com trama vascular normal nos casos compensados. Sinais de estase pulmonar ocorrem na fase tardia, com insuficiência cardíaca manifesta. Alterações esqueléticas da caixa torácica ou da coluna dorsal podem ser também observadas (*pectus excavatum*, redução do diâmetro ântero-posterior e escoliose).[2,52]

Ecocardiografia – dentre os demais exames complementares, a ecocardiografia tem a mesma importância que a ausculta cardíaca em relação ao exame clínico, no que se refere ao diagnóstico do PVM. O ecocardiograma é essencial para a confirmação diagnóstica, identificando as diversas alterações da valva mitral, estabelecidas de forma objetiva, detalhada e criteriosa. Nas suas diferentes modalidades (uni e bidimensional, técnicas de Doppler espectral, mapeamento de fluxo em cores e, mais recentemente, a ecocardiografia tridimensional), o estudo ecocardiográfico permite caracterizar o prolapso de um ou ambos os folhetos mitrais, pela análise dos elementos fundamentais para estabelecer-se o diagnóstico não-invasivo: textura valvar, grau de deslocamento sistólico dos folhetos envolvidos, ponto de coaptação dos folhetos e características do refluxo valvar (origem, distribuição na cavidade atrial, duração e gravidade), avaliando suas variações temporais durante a sístole, e analisando as relações espaciais com as demais estruturas cardíacas. Em geral, os refluxos apresentam uma distribuição assimétrica no interior da cavidade atrial esquerda: o acometimento do folheto posterior (mais freqüente) determina jatos com distribuição anterior; o contrário ocorre quando há prolapso isolado do folheto anterior (mais raro). Refluxos mais acentuados tendem a ocorrer nos prolapsos de ambos os folhetos.

O ecocardiograma avalia a repercussão hemodinâmica da disfunção valvar nas câmaras esquerdas pelo seu grau de dilatação, e possibilita a análise da função ventricular esquerda e o nível de pressão sistólica arterial pulmonar. O acompanhamento da evolução desses dados ao longo do tempo, por meio de exames ecocardiográficos periódicos, é essencial para a identificação precoce de disfunção miocárdica latente nos casos com refluxo significativo. É necessário enfatizar que, nos casos com insuficiência mitral crônica significativa, um exame isolado com valores aparentemente normais dos índices sistólicos (fração de encurtamento e fração de ejeção) não afasta a possibilidade de disfunção miocárdica latente, que deve ser definida pela queda progressiva desses índices durante monitorização ecocardiográfica periódica da função ventricular ao longo do tempo. Tal fato se justifica pelo estado "hiperdinâmico" determinado pela presença de refluxo significativo, com valores "supernormais" dos índices ejetivos no início do quadro, que podem gradativamente se reduzir e atingir valores normais antes de caírem para níveis francamente anormais, em uma fase tardia, porém assintomática, de insuficiência cardíaca. O ecocardiograma também é capaz de detectar complicações associadas, como ruptura de cordas tendíneas ou vegetações endocárdicas. As diversas aplicações do ecocardiograma convencional no PVM são descritas na Tabela II.

A existência de degeneração mixomatosa pode ser presumida pela presença de espessamento tênue e difuso do(s) folheto(s) acometido(s), que apresenta(m) padrão aveludado ao ecocardiograma modo-M, associado à redundância de tecido valvar.[2]

Tabela II. Recomendações para realização de ecocardiograma no prolapso da valva mitral (PVM)

Indicação	Classe
Diagnóstico, avaliação da gravidade hemodinâmica da RM, morfologia da cúspide e compensação ventricular, em pacientes com sinais físicos de PVM	I
Exclusão da possibilidade de PVM em pacientes que tenham recebido este diagnóstico, quando não há evidência clínica que o sustente	I
Exclusão da possibilidade de PVM em pacientes que tenham parentes em primeiro grau com doença da valva mixomatosa conhecida	IIa
Estratificação de risco em pacientes com sinais físicos de PVM ou com PVM conhecido	IIa
Exclusão da possibilidade de PVM em pacientes sem achados físicos sugestivos de PVM ou que tenham histórico familiar positivo	III
Repetição de rotina de ecocardiograma em pacientes com PVM que apresentam insuficiência leve ou que não apresentam insuficiência ou alterações nos sinais ou sintomas clínicos	III

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia[49]

Os critérios ecocardiográficos para diagnóstico de PVM têm variado ao longo dos anos, e certamente contribuíram para que essa condição fosse "superdiagnosticada" no passado. No princípio, a limitada técnica unidimensional e, posteriormente, avaliações pouco objetivas pela técnica bidimensional supervalorizaram variações fisiológicas da mobilidade valvar, responsabilizando-se, em parte, pela banalização diagnóstica da síndrome até anos recentes. A utilização de critérios distintos por diferentes serviços de ecocardiografia e, não raro, por diferentes examinadores de um mesmo laboratório também foi fator contribuinte.[26,27] Além disso, a inexistência de um padrão de referência para o diagnóstico de PVM, que servisse de base para comparação, dificultou o estabelecimento de marcadores específicos pelos métodos não-invasivos.[27]

Para conferir maior objetividade e especificidade ao diagnóstico ecocardiográfico do PVM, Levine et al.[28] analisaram, com a técnica tridimensional, a morfologia espacial do anel mitral, caracterizando a conformação não planar dessa estrutura, que assume o formato de "sela". Eles observaram, de forma dinâmica, em tempo real, as diferenças de posicionamento dos folhetos em relação ao anel, em função do corte tomográfico em que tais estruturas são analisadas. O plano longitudinal (paraesternal ou apical 3-câmaras), no qual cúspides e anel

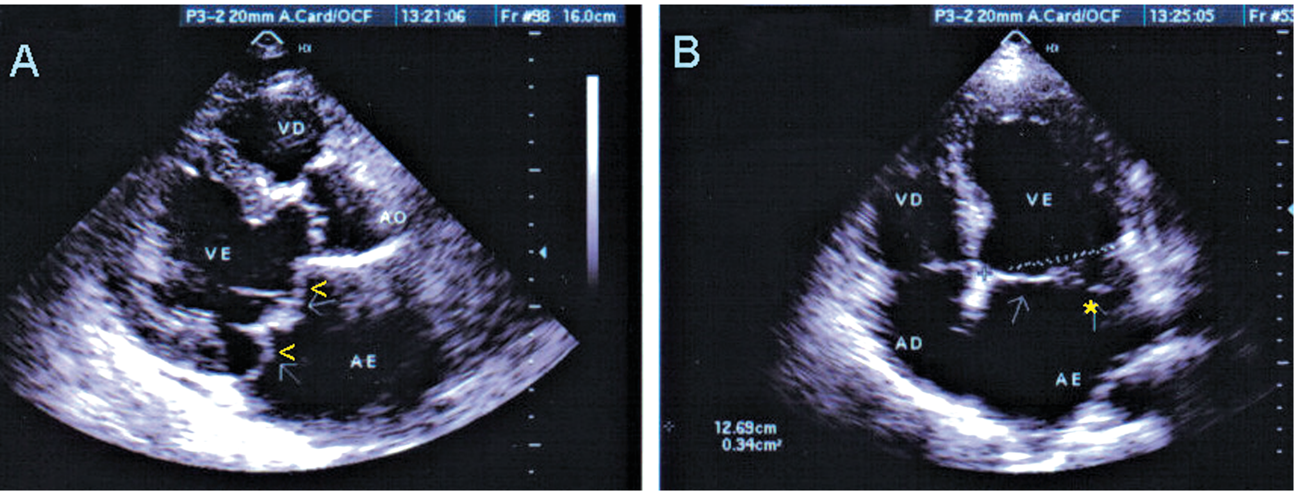


Figura 3. Ecocardiograma bidimensional de um caso de prolapso mitral associado a insuficiência mitral grave em paciente adulto do sexo masculino (exame pré-operatório). À esquerda (A), observa-se ao corte longitudinal paraesternal, prolapso de ambos os folhetos (setas), com discreto espessamento e redundância. À direita (B), ao corte apical 4-câmaras, nota-se prolapso mais evidente do folheto posterior (*), ultrapassando linha imaginária ao nível do anel mitral. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AO: aorta; AE: átrio esquerdo.

valvar (estrutura de referência) são visibilizados simultaneamente, ficou estabelecido para definir o PVM. Os achados ecocardiográficos foram relacionados às complicações clínicas, conferindo maior especificidade aos critérios selecionados pelos cortes longitudinais. Por conseguinte, diagnósticos realizados apenas pelo plano apical 4-câmaras são menos precisos e, portanto, menos específicos de PVM. De acordo com esses conhecimentos, os critérios atualmente utilizados pela ecocardiografia transtorácica para o diagnóstico de PVM são:

Critério maior: deslocamento sistólico posterior de um ou ambos os folhetos da valva mitral em direção ao átrio esquerdo, maior que 2 mm em relação à linha do anel mitral, no plano longitudinal paraesternal (ou apical 3-câmaras) ao ecocardiograma bidimensional,[2,6,15,28] sobretudo quando a coaptação dos folhetos ocorre na face atrial do plano do anel[2] (Figura 3). Em razão do grau de espessamento dos folhetos, que traduzem a magnitude de degeneração mixomatosa, define-se "prolapso clássico", quando esse espessamento é superior a 5 mm, e "não-clássico", quando inferior a 5 mm.[9,20]

Critérios associados: deslocamento mesotelessistólico acentuado da valva mitral ao ecocardiograma unidimensional (modo-M);[26] (Figura 2) deslocamento sistólico posterior do ponto de coaptação das cúspides além do plano do anel mitral no corte apical 4-câmaras associado ao deslocamento posterior da(s) cúspide(s);[6,29] redundância de tecido dos folhetos, alongamento de cordas e dilatação do anel mitral;[2] refluxo mitral tardio, de aparecimento mesotelessistólico.[6]

O prolapso da protuberância média (P2) do folheto mitral posterior é o mais comum,[11] e pode ser diagnosticado facilmente no plano paraesternal longitudinal. O prolapso da protuberância lateral (P1) é melhor apreciado no plano apical 4-câmaras.[52] Já o diagnóstico de prolapso do folheto anterior exige cautela, e não deve ser baseado no corte apical 4-câmaras.[2] Pacientes com abaulamento discreto de folheto(s) não espessado(s), no corte apical 4-câmaras, com o ponto de coaptação na região ventricular esquerda, aquém do nível do anel, com refluxo ausente, ou mínimo e precoce (protomesossistólico), representam provavelmente variantes normais, erroneamente diagnosticados como PVM.[2] O prolapso bivalvular é menos freqüente que o univalvular, acometendo indivíduos mais jovens, que apresentam folhetos mais longos e espessos, cujo reparo cirúrgico por plastia é mais difícil, tendo maiores chances de serem encaminhados à troca valvar.[11]

Coaptações assimétricas dos folhetos são mais propensas a deterioração hemodinâmica progressiva, particularmente em relação à ruptura de corda.[9] Em virtude da grande sensibilidade dos equipamentos modernos de ecocardiografia, mínimas regurgitações típicas de PVM de aparecimento meso ou telessistólico, podem ser surpreendidas, sem equivalente auscultatório.

Um importante papel da ecocardiografia em pacientes com PVM é o uso para estratificação de risco de complicações,[20] ao identificar elementos que permitem classificar subgrupos mais suscetíveis ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca (refluxo mitral importante, dilatação ventricular esquerda > 60 mm em diástole), endocardite infecciosa ou fenômenos embólicos (redundância/espessamento dos folhetos ≥ 5 mm).[2,30]

O papel da ecocardiografia transesofágica no diagnóstico do PVM é de complementar informações que eventualmente não foram obtidas no exame transtorácico: detalhes anatômicos e funcionais da valva como ruptura de cordas tendíneas, detecção de vegetações ocultas e quantificação dos refluxos em casos duvidosos (principalmente nos jatos excêntricos, múltiplos ou murais).[29,31] O uso intra-operatório do ecocardiograma transesofágico é uma importante aplicação prática dessa técnica. Na abordagem cirúrgica do PVM, o exame permite a monitorização nos casos de plastia mitral, facilitando a análise instantânea da anatomia valvar, auxiliando o cirurgião na decisão da melhor técnica reparadora e possibilitando uma análise imediata do resultado do procedimento. Estudos de correlação cirúrgica mostraram excelente acurácia do método para identificar o local exato do prolapso: protuberâncias lateral, média e medial (respectivamente P1, P2, P3 do folheto posterior, segundo a nomenclatura de Carpentier[52]) ou prolapso bivalvar.[32]

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina em pacientes com PVM sem doença coronária tem sido proposto para análise da reserva miocárdica. Um estudo recente demonstrou relação entre função ventricular esquerda e sintomas, ao verificar nos pacientes sintomáticos menor elevação de freqüência cardíaca e menor reserva contrátil, e até disfunção regional em alguns casos.[33] O ecocardiograma sob esforço físico, por sua vez, foi utilizado para pesquisa de doença arterial coronária associada ao PVM, tendo demonstrado maior acurácia e melhor custo-efetividade em relação ao teste ergométrico isolado.[24] Em pacientes com insuficiência mitral significativa assintomática, o ecocardiograma sob esforço pode ser útil na avaliação do comportamento da função ventricular esquerda e dos níveis de pressão arterial pulmonar, com a possibilidade de detectar disfunção ventricular latente.[34] Além disso, o exame permite avaliar a presença de refluxo induzido pelo esforço físico em pacientes com prolapso aparentemente competente em repouso. Essa situação, presente em um terço dos pacientes de uma casuística, parece se associar com o desenvolvimento futuro de síncope, insuficiência mitral progressiva e insuficiência cardíaca, mas sem relação com eventos embólicos ou morte súbita.[22,52]

A ecocardiografia tridimensional constitui recurso atual cuja real contribuição diagnóstica no PVM ainda se encontra em processo de investigação.[9,11] A reconstrução tridimensional obtida inicialmente pelo acesso transesofágico ou a imagem transtorácica tridimensional em tempo real dos equipamentos de última geração

têm o potencial de aumentar o número de informações sobre dados anatômicos que possam contribuir para um melhor resultado do ato cirúrgico. Porém, mesmo nos dias atuais, tem a limitação da disponibilidade em poucos centros e da inexistência de critérios diagnósticos bem definidos.[35]

Tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca – constituem exames complementares que pouco acrescentam aos dados obtidos pela ecocardiografia e que, pela disponibilidade e pelo custo, têm pouca indicação para o diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes com síndrome do PVM.

Medicina nuclear – do ponto de vista específico da síndrome, a cintilografia miocárdica com radioisótopos não tem impacto diagnóstico importante que justifique sua indicação rotineira. Nos pacientes em que se deseja excluir quadro isquêmico coronário subjacente, sobretudo na presença de teste ergométrico alterado ou duvidoso, o estudo da perfusão miocárdica com radioisótopos pode servir de método coadjuvante, associado às provas ergométricas ou farmacológicas.[5,36] A ventriculografia radioisotópica pode ser utilizada para análise não-invasiva da função ventricular esquerda, complementado o exame ecocardiográfico.

Cineangiocardiografia – embora possa detectar o PVM e caracterizar o refluxo mitral, o estudo hemodinâmico invasivo é considerado desnecessário para o diagnóstico específico da síndrome. A cinecoronariografia é indicada em casos de PMV com angina típica aos esforços, ou quando há anormalidades na cintigrafia miocárdica ou na ressonância magnética, ou ainda para candidatos a cirurgia de plastia ou troca valvar após os quarenta anos que necessitem de avaliação da anatomia coronária.[5,37]

Estudo eletrofisiológico invasivo – reservado a casos selecionados, "sobreviventes de morte súbita", ou pacientes com síncopes recorrentes sem causa esclarecida, e para casos com taquicardia supraventricular ou ventricular sustentadas, sintomáticas.

Tratamento

Após confirmação diagnóstica de PVM, a decisão terapêutica deverá ser individualizada em razão da forma clínica, do tipo e da intensidade dos sintomas, da presença e do grau de disfunção valvar e de sua repercussão sobre hábitos e qualidade de vida do paciente, além da existência de complicações associadas.

A grande maioria dos pacientes permanece assintomática e requer apenas observação clínica periódica. Aqueles sem sopro ou refluxo ao ecocardiograma devem ser tranqüilizados em relação à natureza usualmente benigna da evolução da síndrome.[10]

Pacientes oligossintomáticos cujas principais queixas são de natureza psiquiátrica (ansiedade, transtorno do pânico) ou disautonômica (dispnéia, fadiga, tonturas), ou que exibem algum tipo de arritmia não-complexa (extra-sistolia supraventricular/ventricular simples, infreqüente e isolada, sem fenômenos repetitivos, ou ainda taquiarritmias fugazes), demonstram boa resposta à administração de β-bloqueadores e apresentam excelente prognóstico. Esse grupo de medicamentos favorece não só a melhora das palpitações, como a redução da intensidade e freqüência do desconforto torácico, ou da dor torácica atípica.[38] A amiodarona e outros agentes antiarrítmicos estariam indicados àqueles pacientes com arritmias ventriculares complexas. Não há, até o momento, evidências convincentes de que a morte súbita, secundária a arritmias graves nos pacientes com PVM, seja prevenida pelo uso regular de agentes antiarrítmicos.[19] Ablação por radiofreqüência pode ser necessária em casos de vias anômalas atrioventriculares com arritmias refratárias ao tratamento farmacológico. Casos com hipotensão ortostática e taquicardia respondem a expansão volêmica e liberação de sal; eventualmente necessitam de mineralocorticóides ou clonidina.[2]

Nas situações de insuficiência mitral crônica com progressão do grau de refluxo e piora do tipo funcional de insuficiência cardíaca, é necessário tratamento de suporte com diuréticos e vasodilatadores. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina parece retardar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca; esses fármacos podem ser utilizados na tentativa de protelar a cirurgia em pacientes assintomáticos com refluxo mitral significativo.[39] Em pacientes oligossintomáticos com PVM e insuficiência mitral significativa, o uso em médio prazo do enalapril provocou reduções significativas dos diâmetros ventriculares e do volume regurgitante, embora sem efeito nos índices ejetivos e na capacidade cardiopulmonar.[40]

A indicação de profilaxia de endocardite infecciosa no PVM tem sido motivo de controvérsias recentes. Apesar da possibilidade de ocorrência de endocardite com efeitos deletérios sobre o quadro clínico no PVM, sua incidência na população com PVM tem sido considerada extremamente baixa.[2,50] Embora alguns considerem um risco três a oito vezes maior de endocardite em pacientes com PVM,[52] outros argumentam que não há dados objetivos disponíveis para que se possa estabelecer nível de evidência suficiente para recomendação efetiva da profilaxia antibiótica nos pacientes portadores de PVM.[50] Baseando-se na relação custo-benefício (risco baixo de endocardite *versus* desvantagens de reações alérgicas ou resistência antibiótica), as recentes recomendações da American Heart Association sobre a prevenção de endocardite[50] não contemplam o PVM como condição de necessidade estabelecida para a profilaxia antibiótica. Contrariamente, publicações anteriores como as diretrizes da European Society of Cardiology de 2004 consideram o PVM condição de alto risco para endocardite na presença de regurgitação mitral e/ou espessamento valvar significativo, sendo necessária profilaxia nessas condições.[51] Segundo o comitê americano

sobre valvopatias da ACC/AHA, em publicação de 2006, a prevenção no PVM é recomendada em situações de bacteremia, sobretudo na presença de regurgitação mitral; ou sem refluxo mas com espessamento valvar, alongamento de cordoalha ou dilatação das câmaras esquerdas.[2] De acordo com as diretrizes vigentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia,[49] a antibioticoterapia profilática no PVM estaria diretamente relacionada à existência ou não de refluxo valvar clinicamente detectável. A ausência de sopro audível deve ser interpretada com cautela na exclusão de refluxo, dado ao caráter dinâmico da insuficiência mitral no PVM, que pode ser intermitente.[52] Apesar dessa discussão, parece-nos razoável admitir o uso da profilaxia da endocardite no PVM, uma vez que uma simples medida preventiva em um caso com refluxo discreto pode ser crucial para se evitar complicações catastróficas que podem mudar radicalmente o panorama de uma doença benigna, porém potencialmente sujeita a complicações graves como a ruptura de cordoalha e a insuficiência mitral aguda em presença de endocardite ativa. A Tabela III resume as indicações de profilaxia da endocardite no PVM, de acordo com as diretrizes da SBC[49] de 2003. Preconiza-se o uso de amoxicilina na dose 2 g administrada por via oral (ou ampicilina/cefalozina 2 g, por via parenteral intramuscular/intravenosa, ou ainda clindamicina, nos casos de alergia à amoxicilina), em dose única, 30 a 60 minutos antes de procedimentos de risco (sobretudo manipulações dentárias de gengiva/região periapical/perfurações de mucosa oral,[50] além de procedimentos geniturinários, ginecológicos, gastrointestinais e cutâneos[2,49,51]).

Nos casos com PVM discreto sem sintomas, sugere-se a profilaxia para endocardite naqueles pacientes com perfil de risco e um acompanhamento clínico regular com reavaliação clínica e ecocardiográfica a cada dois anos. Já aqueles pacientes com refluxo moderado ou importante, além da profilaxia para endocardite, deverão ser submetidos a reavaliação clínica e ecocardiográfica mais freqüente, de preferência anual, até que se considere a possibilidade de indicação cirúrgica.[2]

Tabela III. Recomendações para profilaxia antibiótica da endocardite para pacientes com prolapso da valva mitral (PVM) submetidos a procedimentos associados com bacteremia

Indicação	Classe
Pacientes com complexo estalido-sopro sistólico característico	I
Pacientes com estalido sistólico isolado e evidência ecocardiográfica de PVM e IM	I
Pacientes com estalido sistólico isolado e evidência ecocardiográfica de alto risco de PVM	IIa
Pacientes com estalido sistólico isolado e com evidência equivocada ou sem evidência de PVM	III

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia[49]

Para pacientes com PVM discreto, assintomáticos, deve-se recomendar vida normal, incluindo prática de esportes.[2] Aos pacientes oligossintomáticos, ou com desproporção entre achados físicos e ecocardiográficos, sugere-se o condicionamento físico após teste de esforço sem anormalidades. Restrição de esportes competitivos, limitação ou até mesmo contra-indicação de algumas atividades extenuantes deverão ser preconizadas para pacientes com refluxo mitral significativo, com dilatação ou disfunção ventricular esquerda, arritmias ventriculares complexas (sobretudo se precipitadas ou agravadas pelo exercício), taquiarritmias não controladas, QT longo, síncope de causa indeterminada, morte súbita reanimada, dilatação aórtica associada (síndrome de Marfan), ou antecedentes familiares de morte súbita.[2]

Atenção especial deve ser dada ao controle rigoroso dos níveis de pressão arterial sistêmica desses pacientes, evitando-se aumento dos níveis tensionais que possam agravar o grau de refluxo e do tipo funcional, ou contribuir para ocorrência de ruptura de cordoalha por causa do aumento da tensão intracavitária.

Para pacientes com episódios isquêmicos cerebrais transitórios embólicos relacionados ao PVM, recomenda-se uso a longo prazo do ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/dia),[2,41] desde que não haja fibrilação atrial ou trombos em átrio esquerdo/apêndice atrial esquerdo ou forame oval patente detectados ao ecocardiograma transesofágico. Anticoagulante oral se reserva apenas quando há recorrência de eventos neurológicos transitórios apesar do uso de ácido acetilsalicílico, ou após acidente vascular cerebral embólico, sobretudo em vigência de fibrilação atrial sustentada, em pacientes idosos (> 65 anos), ou em presença de hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca (Tabela IV). Alguns autores sugerem ainda o uso profilático de ácido acetilsalicílico em baixas doses, para eventos embólicos, em indivíduos com PVM assintomático, com espessamento/redundância valvar ao ecocardiograma.[2]

A indicação cirúrgica deve ser considerada nos casos com insuficiência mitral crônica grave cuja decisão segue os mesmos parâmetros clínicos e de exames complementares que norteiam as outras etiologias de insuficiência mitral, incluindo manifestações de insuficiência cardíaca congestiva ou evidências de disfunção ventricular esquerda progressiva, mesmo sem sintomas (diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo > 45 mm, fração de ejeção < 60%).[2,52] O desenvolvimento de fibrilação atrial ou hipertensão pulmonar em repouso ou induzida pelo esforço podem pesar na decisão cirúrgica.[2,52] A necessidade de intervenção cirúrgica ocorre em fases avançadas da doença, quando já existe intensa de-

Tabela IV. Recomendações para administração de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes orais no prolapso da valva mitral (PVM) complicado por eventos embólicos

Indicação	Classe
Terapia com ácido acetilsalicílico para ataques isquêmicos cerebrais transitórios.	I
Terapia com dicumarínicos para pacientes com idade superior a 65 anos, portadores de fibrilação atrial e hipertensos, com sopro sistólico em área mitral ou história de insuficiência cardíaca.	I
Terapia com ácido acetilsalicílico para pacientes com idade inferior a 65 anos, com fibrilação atrial, que não tenham história de IM, hipertensão ou insuficiência cardíaca.	I
Terapia com dicumarínicos para pacientes pós-AVC.	I
Terapia com dicumarínicos para ataques isquêmicos transitórios apesar da terapia com ácido acetilsalicílico.	IIa
Terapia com ácido acetilsalicílico para pacientes pós-AVC com contra-indicações a anticoagulantes.	IIa
Terapia com ácido acetilsalicílico para pacientes em ritmo sinusal com evidência ecocardiográfica de PVM de alto risco para tromboembolismo*	IIb

* Espessamento valvar ≥ 5 mm e/ou redundância dos folhetos.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia[49]

generação da estrutura valvar, ou excepcionalmente precoce, quando há complicações como a ruptura de corda tendínea (*flail*) ou endocardite infecciosa refratária à antibioticoterapia. A opção pode ser pela plastia com reconstrução da anatomia da valva, ou substituição por prótese mecânica ou biológica. Sempre que possível, a depender da anatomia valvar e experiência da equipe cirúrgica envolvida, deve-se optar pela tentativa de preservação da estrutura valvar, uma vez que ela oferece menor mortalidade cirúrgica, com melhor conservação da função ventricular. Além disso, essa conduta previne complicações precoces e tardias associadas às próteses valvares, diminui a necessidade de anticoagulante oral, reduz a taxa de tromboembolismo e melhora a sobrevida em longo prazo.[2,52] A difícil decisão do momento ideal de cirurgia nos casos de refluxo mitral crônico acentuado, oligo ou assintomáticos, secundário ao PVM, será objeto de discussão detalhada no Capítulo 3.

A possibilidade de transmissão familiar pode ser investigada naqueles pacientes com PVM e alto risco de complicações,[2] justificando o rastreamento nos parentes de primeiro grau pelos exames clínico e ecocardiográfico (Tabela II).

Evolução e prognóstico

A descrição da evolução natural e a ocorrência de complicações na síndrome do PVM têm sido revistas à luz dos novos conceitos diagnósticos. Critérios ecocardiográficos atuais, mais específicos e objetivos, têm sido utilizados na estratificação de risco, definindo subgrupos com maiores chances de complicações a longo prazo.[15,20]

A despeito da preocupação inicial de várias décadas atrás, a síndrome do PVM é, em geral, benigna, considerando sua forma mais freqüente de apresentação representada pelo discreto prolapso do folheto posterior com refluxo ausente ou mínimo, cuja sobrevida equivale à da população geral. Dores torácicas atípicas, dispnéia e alterações eletrocardiográficas inespecíficas parecem não ter significado clínico, uma vez que ocorrem em taxas semelhantes nos indivíduos sem cardiopatia evidente.[15]

Apenas 15% a 20% dos pacientes com PVM têm redundância pronunciada e estão sujeitos a complicações, sobretudo quando há insuficiência mitral associada, que impõe necessidade de acompanhamento mais próximo.[42] Algumas séries têm demonstrado maior incidência de insuficiência mitral importante, necessidade de cirurgia, endocardite infecciosa e eventos embólicos nos pacientes com padrão "clássico" de PVM definido à ecocardiografia.[2,9,52]

Desde que não haja ruptura de cordoalha, refluxos inicialmente mínimos ou discretos tendem, contudo, a permanecer estáveis por vários anos. Apenas uma minoria dos PVM "clássicos" (7%) apresenta refluxo importante,[15] relacionados a idade, sexo masculino, acometimento do folheto posterior e maior redundância/espessamento ao ecocardiograma.[42] A insuficiência mitral moderada pode assumir caráter progressivo, sobretudo em homens a partir dos cinqüenta anos de idade,[9] com dilatação gradual do anel mitral e das cavidades esquerdas, resultando em disfunção ventricular esquerda a longo prazo, hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e insuficiência cardíaca. A dilatação atrial esquerda progressiva pode desencadear fibrilação atrial, agravando a insuficiência cardíaca. Nos casos com refluxo importante, é necessário estar atento para a evolução dos índices ejetivos do ventrículo esquerdo, avaliados pelo ecocardiograma, que podem revelar o desenvolvimento insidioso de disfunção ventricular esquerda latente, com implicações na indicação cirúrgica. Dilatação inicial do

ventrículo esquerdo superior a 60 mm é o melhor preditor ecocardiográfico de intervenção cirúrgica.[30] A insuficiência mitral relacionada ao PVM constitui a principal causa de plastia ou troca valvar na América do Norte, e tem adquirido importância crescente em nosso meio, apesar da alta prevalência de doença reumática.

A endocardite infecciosa está relacionada à presença de insuficiência mitral, idade > 45 anos, sexo masculino e redundância/espessamento dos folhetos mitrais ao ecocardiograma.[9,30,52]

Acidentes embólicos cerebrais foram descritos em 1,2% dos pacientes com PVM,[15] chegando a ocorrer em até 7% dos casos de uma grande casuística acompanhada por dez anos, representando o dobro do risco da população geral.[43] Fatores de risco identificados foram idade > 50 anos, espessamento ≥ 5 mm, redundância dos folhetos, fibrilação atrial e insuficiência mitral importante.[30,43] A suposta associação entre eventos embólicos cerebrais em jovens e a presença de PVM tem sido atualmente questionada. Estudos baseados em ecocardiografia tridimensional demonstraram que a ocorrência de PVM em pacientes jovens (< 45 anos) com acidentes embólicos cerebrais ou ataques isquêmicos transitórios são bem menos freqüentes do que se supunha.[44] Embora outras pesquisas não garantam suporte a essa relação, não podem excluí-la definitivamente.[9] Consensos recentes recomendam o tratamento antitrombótico nessas situações.[2,41]

A fibrilação atrial foi observada em cerca de 45% dos casos de insuficiência mitral moderada ou grave, ao longo de dez anos de evolução, associada ao risco de morte súbita e insuficiência cardíaca. Ela foi maior nos pacientes acima de 65 anos, com diâmetro do átrio esquerdo superior a 50 mm.[45]

Arritmias ventriculares malignas são incomuns (0,1% ao ano), com prevalência próxima à da população geral, mas que aumenta em presença de insuficiência mitral significativa (0,9% a 2% ao ano).[46,52] Podem ocorrer casualmente até mesmo em casos com refluxo discreto e função ventricular esquerda preservada.[47] São geralmente sintomáticas, com pré-síncopes ou síncopes recorrentes. Raros casos evoluíram para morte súbita a longo prazo, a despeito do controle da arritmia com sotalol,[47] o que suscita a possibilidade do uso de desfibriladores automáticos implantáveis para prevenir essa complicação.

A morte súbita, complicação temida, foi muito valorizada no passado. Sabe-se hoje que é acontecimento extremamente raro no PVM, com incidência inferior a 2% em longo prazo, porém com o dobro da chance observada na população geral.[2,48,52] O provável mecanismo implicado é a taquicardia ventricular precedida por ectopia ventricular complexa ao Holter.[9] Fatores de risco incluem principalmente a insuficiência mitral significativa (moderada ou grave) com ou sem *flail*, além da disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 50%),[2] fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva.[52] Provavelmente não se relaciona a aspectos anatômicos da valva mitral,[9] conforme se acreditava anteriormente.[30] Apesar de infreqüente, a morte súbita foi mais prevalente na forma familiar, ou em pacientes com QT longo.[2] A associação com aumento da dispersão do QT foi descrita, porém com importância desconhecida.[52]

A mortalidade cardiovascular global no PVM foi estimada em 19% em dez anos, sendo relacionada principalmente à insuficiência mitral moderada a grave,[48] que, ao que tudo indica, parece constituir o principal determinante de mau prognóstico dessa entidade clínica.

Resumo

O prolapso da valva mitral (PVM) primário se caracteriza por alterações valvares estruturais peculiares, resultantes de um distúrbio no arcabouço fibroso mitral ocasionando abaulamento e deslocamento posterior do(s) folheto(s) envolvido(s), associados ou não a graus variáveis de refluxo valvar. A apresentação clínica varia em um amplo espectro, desde sintomas inespecíficos (dor torácica atípica, dispnéia, fadiga, palpitações, tonturas) nas formas mais leves com disfunção valvar ausente ou irrelevante, até casos com sintomas de hipertensão venocapilar decorrentes de insuficiência mitral significativa. A síndrome do PVM completa inclui também sintomas associados à disfunção autonômica, distúrbios neuropsiquiátricos e deformidades torácicas leves, em indivíduos geralmente magros. Excluem-se desse cenário as condições que podem produzir secundariamente o "efeito prolapso", como na isquemia miocárdica por doença coronária e na cardite reumática aguda, ou ainda quando há redução da cavidade ventricular esquerda.

O diagnóstico clínico do PVM se fundamenta na presença do *click* mesossistólico, seguido de sopro mesotelessistólico em presença de refluxo mitral associado. A ecocardiografia é o exame fundamental para confirmação diagnóstica, capaz de definir as alterações morfofuncionais da valva mitral, identificar e quantificar o grau de refluxo valvar, estratificar o risco para embolia, além de detectar complicações como ruptura de cordoalha ou vegetações endocárdicas. Critérios ecocardiográficos recentes mais rigorosos permitiram a classificação de subgrupos com prognósticos diferentes. A evolução é geralmente benigna nos casos leves, que constituem a maioria. Subgrupos de alto risco constituem minoria, mas merecem atenção especial quanto à possibilidade de complicações como insuficiência mitral crônica progressiva, dis-

função valvar aguda por ruptura de corda, arritmias malignas, síncope, fenômenos embólicos e endocardite infecciosa. Formas graves de PVM com refluxo importante são menos comuns, cursam de forma lenta, evoluindo insidiosamente para disfunção ventricular manifesta e insuficiência cardíaca congestiva, e têm pior prognóstico. O tratamento clínico do PVM em geral inclui β-bloqueadores para os sintomas inespecíficos ou arritmias ocasionais, amiodarona para arritmias mais complexas, inibidores de enzima conversora da angiotensina nos casos de insuficiência mitral significativa e ácido acetilsalicílico para eventos embólicos sistêmicos.

Apesar das controvérsias, consideramos que todos os pacientes com refluxo mitral, independentemente do seu grau, devem receber antibioticoterapia profilática para endocardite infecciosa, quando necessário, para evitar complicações que podem afetar de maneira dramática o curso benigno do PVM. A cirurgia cardíaca deve ser recomendada nos casos com refluxo valvar importante e sintomas congestivos. Pode ser considerada a antecipação de uma indicação cirúrgica em casos oligossintomáticos selecionados, com evidências de disfunção ventricular latente progressiva, potenciais candidatos à cirurgia reparadora com plastia da valva mitral.

Bibliografia

1. Barlow JB, Pocock WA, Marchand P. The significance of late systolic murmurs. Am Heart J 1963; 66:443-52.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 48:e1-e148.
3. Barlow JB, Bossman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. Am Heart J 1966; 71:166-78.
4. Criley JM, Lewis KB, Humphries JO, et al. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. Brit Heart J 1966; 28:488-96.
5. Hurst JW, Anderson RH, Becker AE. Atlas do coração. São Paulo: Manole; 1990.
6. Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. N Engl J Med 1986; 57:1124-8.
7. Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB, et al. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. J Am Coll Cardiol 2003; 42:271-7.
8. Chou HT, Hung JS, Chen YT, et al. Association between col3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral prolapse. Int J Cardiol 2004; 95:299-305.
9. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. Rev Cardiovasc Med 2001; 2:73-81.
10. Devereux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P, et al. Mitral valve prolapse: causes, clinical, manifestations and management. Ann Intern Med 1989; 111:305-17.
11. Mills WR, Barber JE, Skiles JA, et al. Clinical, echocardiographic and biomechanical differences in mitral valve prolapse affecting one or both leaflets. Am J Cardiol 2002; 89:1394-9.
12. Tomaru T. The multifactorial etiology of mitral valve prolapse: a new entity of postinflammatory mitral valve prolapse. Herz 1998; 13:271-6.
13. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. Am Heart J 1983; 106:577-81.
14. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, et al. Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women. N Engl J Med 1976;294:1086-8.
15. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral prolapse valve. N Engl J Med 1999; 341:1-7.
16. Flack JM, Kvasnicka JH, Gardin JM, et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA Study. Am Heart J 1999; 486-92.
17. Nesta F, Leyne M, Yosefy C, Simpson C. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies. Circulation 2005; 112:1924-6.
18. Zuppiroli A, Rinaldi M, Framer-Fox, et al. Natural history of mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1995; 75:1028-33.
19. Boudoulas H, Kolibash AJ, Baker P, et al. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. Am Heart J 1989; 118:796-801.
20. Alpert MA, Mujerji V, Sabeti M, et al. Panic disorder and chest pain. Med Clin North Am 1991; 75:1119-23.
21. Grenadier E, Keidar S, Sahn DJ, et al. Ruptured mitral chordae tendinae may be a frequent an insignificant complication in the mitral valve prolapse syndrome. Eur Heart J 1985; 6:1006-15.
22. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S, et al. Exercise-induced mitral regurgitation as a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. J Am Coll Cardiol 1995; 25:693-9.
23. Zouridakis EG, Parthenakis FI, Kochiadadis GE, et al. QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of prolapse and leaflet thickness. Europace 2001; 3:292-8.
24. Leung DY, Dawdson JG, Marwick TH, et al. Accuracy and cost-effectiveness of exercise echocardiogram for detection of coronary artery disease in patients with mitral valve prolapse. Am Heart J 1997;137:1052-7.
25. Vivacqua, R, Hespanha, R. Ergometria e reabilitação em cardiologia: prolapso da valva mitral. S. l.: Medsi, 1992.
26. Silva CES, Ortiz JO. Critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de prolapso da valva mitral. Rev Soc Cardiol ESP 1997; 7:569-77.
27. Ortiz JO. Prolapso da valva mitral: influências de um termo ambíguo e de um estudo anatômico competente. Arq Bras Cardiol 1991; 57:75-6.
28. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippl AJ, et al. Three dimensional reconstruction of mitral valve, with implications of the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation 1989; 80:589-98.
29. Silva CES, Ferreira LD, Monaco CG, et al. Prolapso da valva mitral: quem te viu, quem te vê. Rev Bras Ecocardiografia 2003; 4:10-8.
30. Nishimura RA, Mc Goon MD, Shub E, et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse: long term follow-up in 237 patients. N Engl J Med 1985; 313:1303-5.
31. Sochowski RA, Chan KL, Ascah KJ, et al. Comparison of accuracy of transesophageal versus transthoracic echocardiography for the detection of mitral valve prolapse with ruptured chordae tendineae (flail mitral leaflet). Am J Cardiol 1991; 67:1251-5.
32. Russel S, Monin JK, Garot J, et al. Localization of mitral valve prolapse with multiplane transesophageal echocardiography. Arch Mal Coeur Vaiss 2004;97:101-5.
33. Tikiz H, Balbay Y, Kukal T, et al. Assessment of left ventricular systolic function in patients with idiopathic mitral valve prolapse during dobutamine stress echocardiography. Clin Cardiol 2000; 23:781-5.

34. Wu WC, Azir GF, Sadaniantz A. The use of echocardiography in the assessment of mitral valve disease. Echocardiography 2004;21:451-8.
35. Goktekin O, Matsumura M, Omoto R, et al. Evaluation of mitral valve prolapse using newly developed real-time three-dimensional echocardiographic system with real-time volume rendering. Int J Cardiovasc Imaging 2003;19:43-9.
36. Klein GJ, Kostuk WJ, Boughner DR, et al. Stress myocardial imaging in mitral leaflet prolapse syndrome. Am J Cardiol 1978; 42:746-51.
37. Cohen MV, Shah PK, Spindola-Franco H, et al. Angiographic-echocardiographic correlation of mitral valve prolapse. Am Heart J 1979; 97:43-8.
38. Zwanzger P, Baghai T, Schule C, et al. Treatment of mitral valve prolapse and panic disorder with metoprolol. World J Biol Psychiatry 2000; 1:124-5.
39. Boudoulas H, Wooley CF. Curr Treat Option Cardiovasc Med 2001; 3:15-25.
40. Sampaio RO, Grinberg M, Tarasoutchi F, et al. Effect of enalapril on left ventricular diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. Am J Cardiol 2005; 96:117-21.
41. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease: native and prosthetic-The 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy. Chest 2004; 126:456S-482S.
42. Fukuda N, Oki T, Iuchi A, et al. Predisposing factors for severe mitral regurgitation in idiopathic mitral valve prolapse. Am J Cardiol 1995; 76:503-7.
43. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, et al. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community based study of incidence and predictive factors. Stroke 2003; 34:1339-44.
44. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral valve prolapse and stroke in young adults. N Engl J Med 1999; 341:813-6.
45. Grigioni F, Avierinos JF, Lingh H, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long term outcome. J Am Coll Cardiol 2002; 40:84-92.
46. Faucher JP, Babuty L, Faucher L, et al. Mitral valve prolapse: arrhythmias and sudden death. Arch Ma Coeur Vaiss 2000;93:1541-7.
47. Vohra J, Sathe S, Warren R, et al. Malignant ventricular arrhytmias in patients with mitral valve prolapse and mild mitral regurgitation. Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16:387-93.
48. Avierinos JF, Gersch BJ, Melton J, et al. Natural history of asymptom-atic mitral valve prolapse in the community. Circulation 2002; 102:1355-61.
49. Pomerantzeff PM, Barbosa GV, Souza BS, et al. Diretrizes para a conduta nos pacientes com doença das valvas cardíacas. http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2003/site/036.pdf.
50. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. American Heart Association. Guidelines on prevention of infective endocarditis. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee. Circulation 2007; 116:1736-54.
51. Horstkotte D, Follath F, Erno Gutschik E, et al. European Society of Cardiology guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary. Task Force on Infective Endocarditis. Eur Heart J 2004; 267-76.
52. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. Lancet 2005; 365:507-18.

Capítulo 5

Doenças das Valvas Tricúspide e Pulmonar

Daniela Fernanda Alli Hemerly
Alberto Takeshi Kiyose

Pontos-chave

- O diagnóstico clínico precoce da endocardite e o reconhecimento etiológico específico são de fundamental importância.
- A ecocardiografia é um exame não-intervencionista que oferece importantes subsídios anatômicos e funcionais no diagnóstico da endocardite.
- As principais indicações da opção pelo tratamento cirúrgico na endocardite infecciosa incluem insuficiência cardíaca grave, instabilidade hemodinâmica, embolização sistêmica, presença de grandes vegetações com risco de embolização, insuficiência valvar grave, abscesso de anel valvar, infecções fúngicas, acometimento em próteses valvares, febre persistente e bacteremia.
- A mortalidade dos pacientes portadores de endocardite infecciosa em valva aórtica é elevada. Cerca de metade deles necessita de tratamento cirúrgico precoce.
- O número de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico na endocardite tem aumentado durante a última década.
- Insuficiência cardíaca congestiva ou grave comprometimento hemodinâmico representam atualmente cerca de 60% das indicações cirúrgicas.
- Independentemente da melhora da terapêutica clínica, em algumas situações os antibióticos isoladamente não são suficientes para erradicar a infecção.

Estenose tricúspide

Etiologia

A causa mais comum de estenose tricúspide é a doença reumática[1] e usualmente associa-se ao envolvimento das valvas mitral e/ou aórtica; a maioria dos casos de valvopatia tricúspide de origem reumática manifesta-se com insuficiência ou combinação de estenose e insuficiência, sendo incomum a estenose isolada. A estenose tricúspide é encontrada em necrópsia em aproximadamente 15% dos casos de doença reumática e em cerca de 5% tem significado clínico.[2,3]

Outras causas de estenose tricúspide são raras e incluem estenose tricúspide congênita, fibroelastose, endomiocardiofibrose, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome carcinóide, endocardite infecciosa com obstrução do fluxo de entrada do ventrículo direito e uso crônico de ergotamina. Tumores extracardíacos, massas localizadas no átrio direito e eletrodos de marca-passo[4,5] são causas não-valvares de obstrução ao orifício tricúspide.

Patologia

As alterações anatômicas encontradas na estenose tricúspide reumática assemelham-se às da estenose mitral, com fusão e encurtamento das cordas tendíneas e das comissuras, o que determina a típica abertura em cúpula; e entretanto a calcificação valvar é rara. É mais comum no sexo feminino e aparece entre os vinte e os sessenta anos de idade.

Os achados associados ao uso de ergotamina incluem proliferação irregular de miofibroblastos numa matriz avascular mixóide ou colagenosa que forma uma capa envolvendo as cúspides e as cordas, dificultando o adequado funcionamento.[6]

O átrio direito geralmente encontra-se dilatado e com as paredes espessadas. Podem existir sinais de congestão venosa sistêmica.

Fisiopatologia

Existe um gradiente diastólico de pressão entre o átrio e o ventrículo direitos, sendo considerado suficiente para o diagnóstico um gradiente médio de apenas 2 mmHg. Quando esse gradiente ultrapassa 5 mmHg, a pressão atrial média apresenta-se elevada a ponto de ocasionar congestão venosa sistêmica e, conseqüentemente, estase jugular, ascite e edema. Exercícios, inspiração profunda e infusão de líquidos podem aumentar o gradiente diastólico em decorrência do maior fluxo transvalvar, enquanto, durante a expiração, o gradiente é reduzido ou mesmo abolido. O débito cardíaco em repouso apresenta-se usualmente reduzido e em geral não aumenta durante o esforço.

Manifestações clínicas

Os pacientes freqüentemente se queixam de fadiga em razão do débito cardíaco reduzido e do desconforto abdominal relacionado a hepatomegalia, ascite ou anasarca.[8] A ascite pode ser acentuada, contrastando com pouco ou nenhum edema periférico. Há, ainda, relato de sensação de batimento no pescoço, associado à onda "a" gigante no pulso venoso, que corresponde à pressão atrial direita contra uma resistência aumentada. Os pacientes apresentam pouca dispnéia, de esforço ou decúbito, mesmo na presença de estenose mitral, uma vez que a estenose tricúspide impede o acúmulo de sangue no leito vascular pulmonar. Aliás, a ausência de sintomas de congestão pulmonar num paciente com estenose mitral evidente deve sugerir a possibilidade de estenose tricúspide.

Exame físico

Onda "a" proeminente no pulso venoso e onda "y" com descenso lento indicativo de ausência do enchimento rápido normal podem ser apreciadas à inspeção.

Habitualmente, não há abaulamento sistólico visível no epigástrio e na borda esternal esquerda, podendo, aliás, haver retração. Pode-se evidenciar frêmito diastólico no foco tricúspide e imediações. Palpa-se o frêmito usualmente na base do apêndice xifóide. É recomendada a verificação do *ictus cordis* pela inspeção, ou verificação do pulso radial ao mesmo tempo em que se palpa o frêmito, para adequada localização deste no ciclo cardíaco. O frêmito será percebido depois do aparecimento do *ictus*, ou seja, no período diastólico ventricular.[9] À ausculta, nota-se sopro proto ou holodiastólico e hiperfonese da primeira bulha no foco tricúspide.

Exames subsidiários

Eletrocardiograma

Há evidência de dilatação do átrio direito desproporcional à hipertrofia ventricular direita. A amplitude da onda P nas derivações II e V_1 excede 0,25 mV. Como a maioria dos pacientes portadores de estenose tricúspide também apresenta valvopatia mitral, os sinais de sobrecarga biatrial são achados comuns. A amplitude do complexo QRS na derivação V1 pode estar diminuída em decorrência da dilatação do átrio direito.

Achados radiológicos

Campos pulmonares sem sinais de congestão com cardiomegalia à custa de dilatação do átrio direito – proeminência da borda cardíaca direita, que se estende até as veias cava superior e ázigos dilatadas, mas sem dilatação visível da artéria pulmonar, são os achados típicos.

Observa-se a diminuição do volume do ventrículo direito e o aumento do átrio direito em oblíqua anterior direita, tanto na radioscopia como na radiografia.

Ecocardiograma

O ecocardiograma Doppler permite a avaliação da morfologia valvar, do mecanismo e da etiologia da lesão e a estimativa da gravidade.[10] Podem ser apreciados, ainda, os diâmetros das cavidades, a função ventricular e a presença de outra valvopatia ou cardiopatia associadas, e diagnósticos diferenciais.

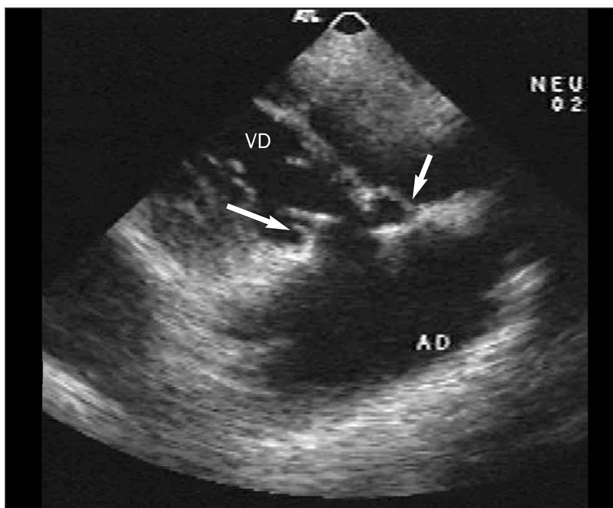


Figura 1. Imagem ecocardiográfica da via de entrada do ventrículo direito de um paciente na fase tardia de pós-operatório de troca da valva mitral e anel protéico da valva tricúspide. Observe o aumento da espessura das cúspides anterior e septal e da cordoalha, e restrição da abertura (em cúpula). AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

Os achados na estenose tricúspide de etiologia reumática assemelham-se aos encontrados na estenose mitral: aumento da espessura com restrição do movimento das cúspides, principalmente das bordas, e redução no diâmetro do orifício da valva[11,12] (Figura 1). A avaliação da gravidade da lesão é baseada nos dados fornecidos pelo estudo com Doppler do fluxo diastólico transvalvar, cuja velocidade e, conseqüentemente, os gradientes encontram-se aumentados, e na estimativa da área valvar.[13] Indiretamente, o ecocardiograma bidimensional pode sugerir a gravidade pela dilatação do átrio direito e da veia cava inferior, achados, entretanto, não-específicos.

Terapêutica

Restrição de sódio e de água e uso de diuréticos são importantes para o alívio dos sintomas de congestão periférica. O tratamento cirúrgico da estenose tricúspide é normalmente recomendado por ocasião da cirurgia da valva mitral, nos pacientes com gradiente diastólico médio de pressão superior a 5 mmHg e área do orifício tricúspide inferior a 2 cm^2. Entretanto, a decisão final é tomada durante o ato operatório.

A simples comissurotomia digital não é recomendada, já que, com freqüência, a insuficiência valvar coexiste e pode ser agravada com tal procedimento. A valvotomia aberta é, então, o método recomendado. Caso esta técnica não restaure a função valvar, a substituição por prótese pode ser necessária, dando-se preferência às próteses biológicas devido ao elevado risco de trombose associado às próteses mecânicas nessa posição.[15] Tem-se demonstrado a possibilidade de valvoplastia tricúspide por balão; o desenvolvimento de insuficiência, contudo, é freqüente, e está associado ao pior prognóstico.[16,17] A indicação de cirurgia na estenose isolada é restrita aos pacientes com obstrução grave e persistência de sintomas e sinais de congestão venosa sistêmica, apesar do tratamento adequado.

Insuficiência tricúspide

Etiologia e patologia

Pode ser primária ou, com maior freqüência, secundária. A causa mais comum de insuficiência tricúspide secundária é a dilatação do anel que pode ser decorrente de insuficiência ventricular direita de qualquer origem, como as doenças da valva mitral com hipertensão pulmonar, o infarto do ventrículo direito ou da parede septal, cardiomiopatias, cardiopatia isquêmica crônica,[18,19] hipertensão pulmonar primária e *cor pulmonale*.

A pressão sistólica ventricular direita acima de 55 mmHg pode causar insuficiência tricúspide funcional.

Algumas doenças primárias da valva tricúspide, congênitas ou adquiridas, podem causar insuficiência; entre as doenças congênitas que podem cursar com insuficiência tricúspide estão: anomalia de Ebstein, displasia da valva tricúspide e defeito do septo atrioventricular. Na transposição corrigida dos grandes vasos pode haver comprometimento primário (degeneração), ou a insuficiência pode dever-se à disfunção do ventrículo direito sistêmico. Estudos de necrópsia em pacientes com transposição corrigida das grandes artérias revelam que a valva tricúspide pode estar acometida em aproximadamente 91%, sendo que o aspecto mais comum é semelhante à anomalia de Ebstein; refluxo significativo tem sido descrito em 20% a 50% dos casos.[24,25]

Entre as doenças adquiridas, a doença reumática pode comprometer diretamente a valva, causando fibrose e retração das cúspides e/ou da cordoalha, ocasionando insuficiência pura, e eventualmente combinada com estenose.

Há relatos de insuficiência tricúspide em doença de Whipple (lipodistrofia funcional) e uso de metisergida (derivado de ergotamina usado em pacientes com cefaléia vascular).

A síndrome carcinóide é outra possibilidade e caracteriza-se por depósito focal ou difuso de material fibroso sobre o endocárdio das cúspides valvares e câmaras cardíacas e sobre a íntima de grandes veias e do seio coronário. Essas lesões são mais extensas do lado direito do coração e se depositam na superfície ventricular da valva tricúspide que pode estar aderida à parede do ventrículo direito subjacente, com restrição da mobilidade e produzindo insuficiência tricúspide ou dupla disfunção.[26,27]

Prolapso da valva tricúspide, causado por alterações mixomatosas das cúspides, pode ocorrer de forma isolada[28-31] ou associado ao prolapso da valva mitral (em aproximadamente um terço dos pacientes) e está associado a graus variados de incompetência valvar.[29,32]

Regurgitação tricúspide pós-traumática é condição pouco freqüente após trauma torácico fechado, com cerca de pouco mais de uma centena de casos descritos na literatura.[33-35] Pode haver ruptura de cordoalha e/ou músculo papilar e laceração de cúspide.[33,36]

A endocardite infecciosa, particularmente por *Staphilococcus aureus* em usuários de drogas, é outra condição que pode causar insuficiência tricúspide, e pode ocorrer em pacientes com ou sem lesões predisponentes.[37]

Outras causas incomuns de insuficiência tricúspide incluem tumores cardíacos (mixoma ou hemangioma[38] de átrio direito), cabos de marca-passos,[39] biópsia endomiocárdica de repetição em pacientes após transplante cardíaco,[40] fibrose endomiocárdica, doença valvar induzida por metisergida ou fenfluramina-fentermina (agentes inibidores do apetite, já retirados do mercado),[41] lúpus eritematoso sistêmico,[7,42] artrite reumatóide[43] e exposição a radiação ionizante.[7]

Fisiopatologia

É habitualmente bem tolerada na ausência de hipertensão pulmonar. Quando ambas coexistem, há redução do débito cardíaco e as manifestações de insuficiência cardíaca direita se intensificam. Os sintomas são, portanto, decorrentes do débito cardíaco comprometido e da congestão venosa sistêmica.

As formas orgânicas de insuficiência tricúspide são menos freqüentes e o diagnóstico diferencial é difícil. Sua presença é presumida quando suas manifestações acentuadas não se acompanham de sinais de hipertensão pulmonar.

À medida que progride a hipertensão pulmonar, o ventrículo direito dilata-se, há diminuição da complacência ventricular direita, que dificulta o esvaziamento atrial direito, determinando aumento de volume e hipertensão atrial direita. A dilatação ventricular afasta os músculos papilares, dificultando o fechamento valvar que causa mais insuficiência tricúspide.

Manifestações clínicas

Perda de peso, caquexia, cianose e icterícia são freqüentemente encontradas na inspeção de pacientes com insuficiência tricúspide grave. Pulsação da veia cava superior e do fígado pode estar presente quando a insuficiência for grave.

A ausculta revela sopro sistólico mais audível na borda esternal esquerda baixa (foco tricúspide), que é acentuado pela inspiração. Terceira bulha (B3) originando-se do ventrículo direito também pode ser auscultada nas insuficiências graves. Quando a insuficiência tricúspide associa-se com hipertensão pulmonar, a segunda bulha é hiperfonética.

Exames subsidiários

Eletrocardiograma

Pode haver sinais de sobrecarga de átrio e/ou ventrículo direitos, taquicardia paroxística ou fibrilação atrial, e bloqueio incompleto do ramo direito. O exame deve ser realizado a cada consulta.

Achados radiológicos

O aumento da área cardíaca, secundário à dilatação das cavidades direitas, é o achado mais freqüente nos pacientes com insuficiência tricúspide significativa. O átrio direito aumentado pode ser identificado pelo abaulamento da silhueta cardíaca direita inferior. Durante o seguimento clínico do paciente o exame deve ser repetido quando necessário.

Ecocardiograma

Assim como para as outras valvopatias, o ecocardiograma é o método de escolha para o diagnóstico e a quantificação da lesão. O objetivo é detectar o mecanismo, estimar a gravidade do refluxo e avaliar a pressão arterial pulmonar mediante o estudo Doppler, além de avaliar a função ventricular direita e o acometimento de outras valvas ou estruturas. Normalmente, o mecanismo do refluxo é por falha de coaptação entre as cúspides em razão de dilatação do anel e/ou retração do tecido valvar (Figuras 2 e 3).

Nos refluxos importantes geralmente há dilatação das cavidades direitas, movimentação anômala do septo interventricular e a veia cava inferior pode estar dilatada e apresentar expansão sistólica em decorrência do jato de regurgitação. Tal fato pode ser demonstrado também nas veias hepáticas.[44]

Nos pacientes com insuficiência primária ou secundária da valva tricúspide, a pressão pulmonar pode ser estimada pelo método do refluxo tricúspide, que consiste em estimar o gradiente máximo de pressão entre o ventrículo e o átrio direito em sístole, acrescendo-se um valor estimado da pressão atrial direita com base no grau de dilatação da veia cava inferior (Figura 4). Se o orifício de refluxo é amplo, a pressão pulmonar pode ser subestimada por esse método. Deve-se lembrar que refluxo tricúspide de grau mínimo ou discreto pode ser detectado ao ecocardiograma Doppler com freqüência em indivíduos sadios, sem anomalias estruturais da valva, e é considerado fisiológico e sem significado clínico; entretanto, é útil para estimar a pressão sistólica pulmonar.

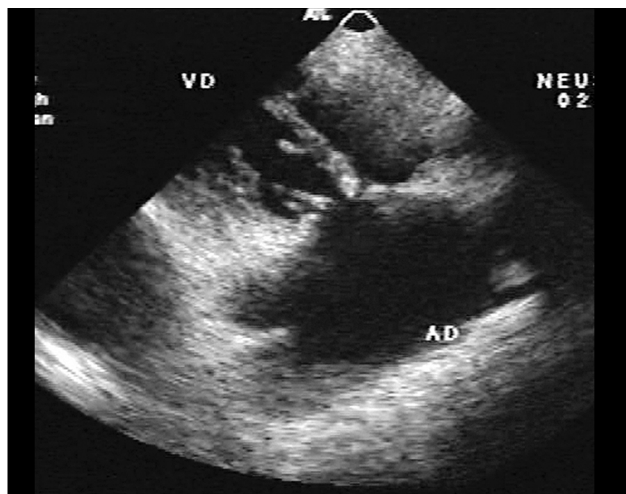


Figura 2. Corte ecocardiográfico da via de entrada do ventrículo direito mostrando a valva tricúspide em sístole com aumento da espessura e falha de coaptação significativa; mesmo paciente da Figura 1 que tem dupla disfunção tricúspide de causa reumática. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito.

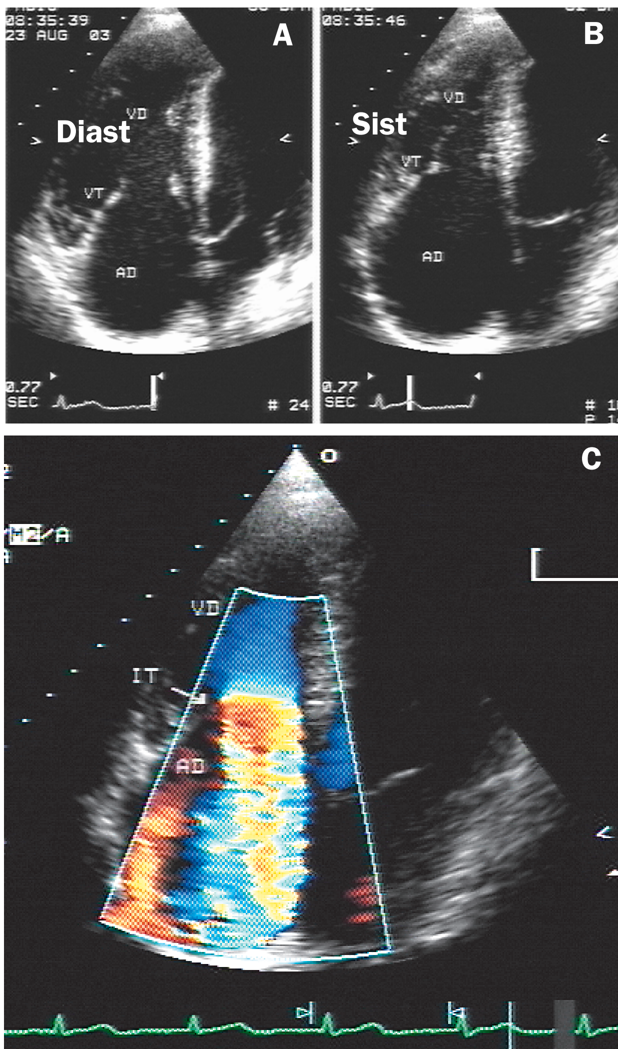


Figura 3. Imagens ecocardiográficas de um paciente com síndrome carcinóide; A– em diástole, demonstra a restrição leve da abertura da valva tricúspide (seta) que sugere estenose discreta; B– em sístole, demonstrando a falha de coaptação responsável por insuficiência; C– imagem do jato de insuficiência tricúspide de grau importante que se inicia no ventrículo direito, atravessa a valva tricúspide e se espalha no átrio direito durante a sístole. AD: átrio direito; IT: insuficiência tricúspide; VD: ventrículo direito; VT: valva tricúspide.

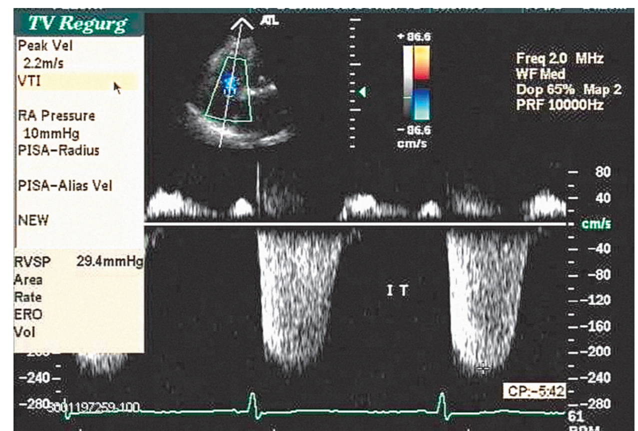


Figura 4. Curva de refluxo tricúspide de grau leve em um paciente com prótese biológica em posição mitral em que foi estimada pressão sistólica pulmonar em 29 mmHg. IT: insuficiência tricúspide.

Terapêutica

Os pacientes com insuficiência tricúspide importante isolada, sem sintomas ou sinais de congestão venosa sistêmica, podem permanecer sem medicação por longo tempo, principalmente se não houver hipertensão pulmonar. Entretanto, quando há sintomas ou sinais periféricos de insuficiência cardíaca, o uso de diuréticos pode ser benéfico. Pacientes com refluxo tricúspide importante de qualquer etiologia têm prognóstico reservado devido à falência do ventrículo direito e/ou à congestão venosa sistêmica.[47]

A cirurgia da valva tricúspide é indicada em pacientes com insuficiência tricúspide importante e que tenham doença da valva mitral com hipertensão pulmonar e necessidade de tratamento cirúrgico. Ainda teriam indicação cirúrgica os pacientes com insuficiência tricúspide primária importante, com sintomas de difícil tratamento clínico e pressão pulmonar menor que 60 mmHg.

As técnicas mais recomendadas são as que conservam o aparelho valvar tricúspide, como a reconstrução valvar para as insuficiências secundárias a trauma, endocardite e prolapso,[33,49-51] a anuloplastia, usualmente durante a cirurgia de valva mitral,[52-54] e a técnica de Alfieri.[55] Muitas vezes, entretanto, a cirurgia conservadora não é possível, e a substituição por prótese valvar deve ser realizada. O risco de trombose de prótese é considerado maior na posição tricúspide devido à baixa velocidade de fluxo, e por isso as próteses biológicas são as mais recomendadas. Vale lembrar que estas próteses, na posição tricúspide, têm taxa de deterioração mecânica menor que nas posições mitral ou aórtica.

Estenose pulmonar

Etiologia e patologia

A etiologia mais comum é a congênita e compreende cerca de 10% de todas as más-formações congênitas em pacientes adultos. O acometimento reumático é incomum. Pacientes de mais idade podem desenvolver calcificação na valva.

Na etiologia congênita, a forma mais freqüente tem graus variados de fusão e espessamento das comissuras,

causa redução da mobilidade das cúspides e abertura em cúpula da valva. Com menor freqüência a valva é espessada e displásica, o que impede a abertura, achado mais comum na síndrome de Noonan. A alteração hemodinâmica fundamental caracteriza-se pelo aumento de pressão no ventrículo direito, com gradiente de pressão entre esta câmara e a artéria pulmonar.

Um estudo sobre a história natural das cardiopatias congênitas, publicado em 1977, revelou que a maioria dos pacientes com estenose pulmonar permaneceu estável por longo tempo de seguimento, exceto aqueles menores de dois anos de idade ou os que possuíam gradiente de pressão entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar > 40 mmHg, que apresentaram maior propensão à progressão da doença.[56] Um segundo estudo, publicado em 1993 e baseado na mesma população, com tempo médio de seguimento de 22 anos, revelou taxa de sobrevida em 25 anos de 96% aproximadamente.[57]

Manifestações clínicas

A história natural é relacionada à gravidade da obstrução. Raramente a estenose pulmonar em crianças e adultos jovens é sintomática, mesmo em pacientes com obstrução significativa, sendo muitas vezes surpreendida em exame de rotina. Entretanto, adultos com estenose grave de longa evolução podem apresentar dispnéia e fadiga decorrentes da incapacidade de elevar o débito cardíaco sob esforço. Síncope, relacionada ao esforço, e tontura, raramente podem ser vistas; morte súbita é extremamente incomum.

Pode haver cianose decorrente da redução do débito pulmonar nos casos de obstrução crítica, insuficiência cardíaca direita e arritmia.

Geralmente, não existe abaulamento do precórdio; entretanto, nas estenoses mais graves, encontram-se impulsões sistólicas na borda esquerda do esterno e no epigástrio, em decorrência da sobrecarga do ventrículo direito. Essa situação hemodinâmica é corroborada por uma onda "a" expressiva no pulso venoso.

O choque da ponta só é deslocado e impulsivo quando há dilatação acentuada do ventrículo direito. No foco tricúspide, pode-se encontrar a primeira bulha hiperfonética, o que significa hipertensão da câmara ventricular direita.

No foco pulmonar, a intensidade da segunda bulha é normal ou discretamente diminuída, nos casos de obstruções leves ou moderadas, e mais diminuída nos pacientes com estenoses mais graves. Estalido ou clique sistólico indica dilatação pós-estenótica de tronco da artéria pulmonar.

O sopro sistólico, que habitualmente se acompanha de frêmito, é granuloso e em crescendo e decrescendo, com reforço precoce ou tardio.

Exames subsidiários

Eletrocardiograma

Pode ser normal em estenoses discretas, sobretudo em crianças.

As obstruções moderadas mostram sobrecarga ventricular direita com ou sem alterações da onda T. Quando a pressão nas câmaras direitas for igual ou superior à das esquerdas, o quadro de sobrecarga de ambas as câmaras será evidente e caracterizado por ondas P aumentadas, complexos ventriculares amplos nas derivações direitas, alteração da repolarização ventricular com ST infradesnivelado e onda T negativa.

Achados radiológicos

A área cardíaca geralmente é normal ou pouco aumentada. A silhueta cardíaca é característica, com dilatação do arco médio e trama vascular diminuída nas estenoses mais graves. Ocorre aumento de átrio e ventrículo direitos (Figura 5).

Ecocardiograma

É possível visualizar a valva pulmonar por meio de ecocardiograma transtorácico, através do corte paraesternal transverso ao nível da base. As cúspides podem ser espessadas, com abertura em cúpula e mobilidade

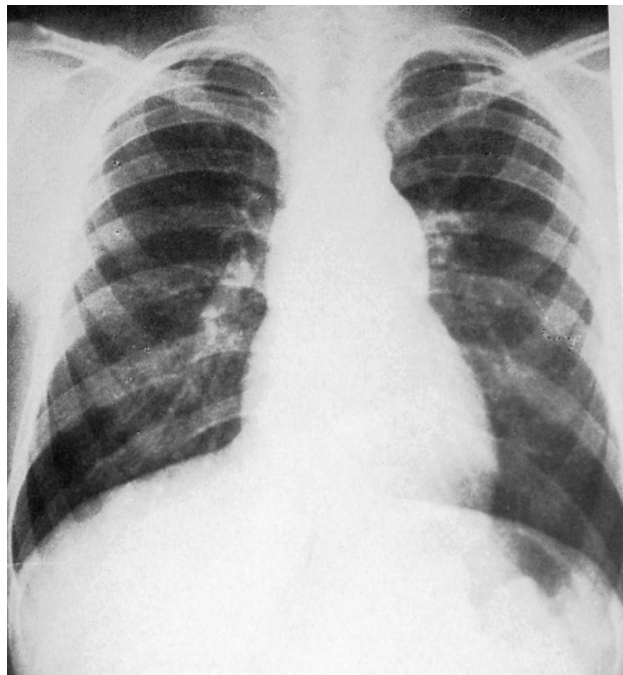


Figura 5. Imagem de radiografia de tórax de paciente com diagnóstico de estenose valvar pulmonar; observe os achados descritos no texto.

reduzida.[58] A quantificação da gravidade da lesão é analisada pela estimativa do gradiente de pressão transvalvar (ventrículo direito-artéria pulmonar) pelo Doppler contínuo; é considerada discreta se o gradiente for < 30 mmHg; moderada, quando for de 30 a 50 mmHg; e grave, quando for > 50 mmHg (Figuras 6A e 6B).

Terapêutica

A valvotomia percutânea com cateter-balão é a mais indicada para os pacientes com fusão e abertura em cúpula da valva, em razão dos bons resultados a curto e médio prazos (até dez anos); a cirurgia ficou reservada aos casos em que a valva é displásica.

Alguns pacientes com estenose grave podem desenvolver hipertrofia infundibular, e esta pode causar obstrução secundária após realização de valvoplastia por balão. Habitualmente, é reversível sem tratamento, embora alguns advoguem o uso de β-bloqueadores. A intervenção na estenose valvar pulmonar é recomendada nos pacientes sintomáticos (dispnéia, angina, síncope ou pré-síncope aos esforços) ou nos assintomáticos com gradiente de pressão sistólico máximo superior a 50 mmHg.

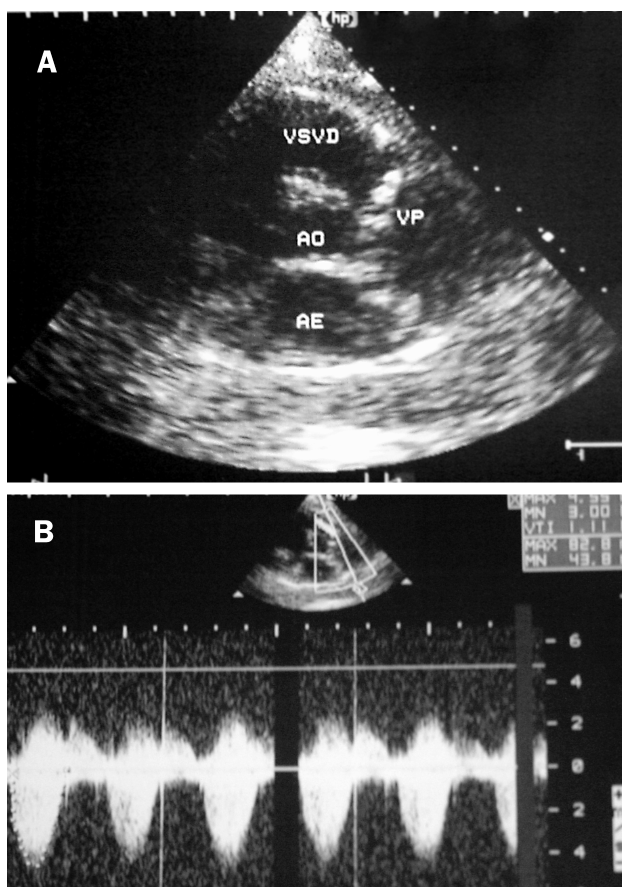


Figura 6. A – Imagem ecocardiográfica no plano paraesternal transversal, mostrando a valva pulmonar com aumento da espessura e da ecogenicidade em paciente adulto com estenose valvar pulmonar. B – curva de velocidade de fluxo pela valva pulmonar do mesmo paciente, utilizada para estimar o gradiente de pressão máximo que foi de 82 mmHg. AE: átrio esquerdo; AO: valva aórtica; VP: valva pulmonar; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

Insuficiência pulmonar

Etiologia e patologia

É doença incomum em adultos. As causas mais freqüentes são dilatação do anel valvar secundária à hipertensão pulmonar, associada à dilatação idiopática da artéria pulmonar, conseqüente a doenças do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan; a ausência congênita da valva pulmonar, após valvotomia cirúrgica ou com cateter-balão, após cirurgia da tetralogia de Fallot; e a endocardite infecciosa. Outras causas menos freqüentes são as más-formações congênitas da valva, como cúspides supernumerárias, ausentes, malformadas ou fenestradas, trauma, síndrome carcinóide, comprometimento reumático, lesão produzida por cateter alocado na artéria pulmonar e sífilis.

Manifestações clínicas e exame físico

A insuficiência pulmonar causa sobrecarga de volume ventricular direito, podendo ser tolerada por muitos anos sem dificuldade, a menos que evolua com hipertensão pulmonar. Nas insuficiências graves, de longa duração, como em adultos, os principais sintomas são fadiga e dispnéia. Tonturas e síncope são eventuais. Ao exame físico podem ser observados sinais de insuficiência cardíaca direita, pulsações sistólicas palpáveis na região paraesternal esquerda, ausculta de sopro de ejeção mesossistólico e/ou sopro diastólico aspirativo no segundo espaço intercostal esquerdo; pode ser audível hiperfonese da segunda bulha em pacientes com hipertensão pulmonar.

Exames subsidiários

Eletrocardiograma

A insuficiência pulmonar secundária à hipertensão pulmonar, ou de grau significativo de outra etiologia, pode associar-se aos sinais eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular direita.

Achados radiológicos

O ventrículo direito e a artéria pulmonar estão geralmente dilatados, mas são sinais inespecíficos.

Ecocardiograma

O ecocardiograma com Doppler é o método não-invasivo que permite confirmar o refluxo e estimar a gravidade da lesão.[59] Fluxo turbulento com velocidade elevada é detectado no ventrículo direito, próximo à valva, durante a diástole.

Nos pacientes com lesões significativas pode haver dilatação do ventrículo direito e movimentação anormal do septo interventricular. Em pacientes com hipertensão pulmonar as alterações decorrentes desta são visualizadas, e a curva de velocidade do refluxo pulmonar ao Doppler contínuo pode ser útil para estimar a pressão diastólica da artéria pulmonar.

Terapêutica

Os sintomas podem ser aliviados com uso de diuréticos e/ou digitálicos. O tratamento cirúrgico deve ser indicado nos pacientes sintomáticos que não tiveram melhora com tratamento clínico e usualmente envolvem a substituição por prótese biológica.

Resumo

As valvopatias tricúspide e pulmonar são menos freqüentes e, geralmente, associam-se a outras valvopatias. A maioria dos casos de valvopatia tricúspide é de origem reumática, manifestando-se por insuficiência ou disfunção dupla (estenose e insuficiência). Quanto à valvopatia pulmonar, a etiologia mais comum da lesão estenótica é a congênita, responsável por 10% de todas as más-formações congênitas em pacientes adultos.

O comprometimento reumático é incomum. Por outro lado, a causa mais freqüente de insuficiência pulmonar é a dilatação do anel valvar, secundária à hipertensão pulmonar ou à dilatação da artéria pulmonar de origem idiopática ou decorrente de doença do tecido conjuntivo.

Bibliografia

1. Ewy GA. Tricuspid valve disease. In: Chatterje K, Cheitlin MD, Karliner J, et al. (eds.). Cardiology: an illustrated text reference. Philadelphia: JB Lippincott, 1991, p 991, v.2.
2. Wooley CF, et al. Tricuspid stenosis: atrial systolic murmur, tricuspid opening snap and right atrial pressure pulse. Am J Med 1985; 78:375.
3. Kitchin A, Turner R. Diagnosis and treatment of tricuspid stenosis. Br Heart J 1964; 26:354.
4. Hagers Y, Koole M, Schoors D, van Camp G. Tricuspid stenosis: a rare complication of pacemaker-related endocarditis. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:66.
5. Heaven DJ, Henein MY, Sutton R. Pacemaker lead related to tricuspid stenosis: a report of two cases. Heart 2000; 83:351.
6. Braunwald, et al. Doenças da tricúspide, pulmonar e multivalvar. In: Tratado de medicina cardiovascular. 6.ed. São Paulo: Roca, 2003.
7. Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. Hellenic J. Cardiol 2002; 43:183-8.
8. Tricuspid Valve Disease. In: Fowler NO. Diagnosis of Heart Disease. New York: Springer-Verlag; 1991:181-6.
9. Serro Azul LG, Pileggi FJ, Moffa PJ. Valvopatias. In: Propedêutica cardiológica: bases fisiológicas. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
10. Fawzy Me, Mercer EN, Dunn B, et al. Doppler echocardiography in the evaluation of tricuspid stenosis. Eur Heart J 1989; 10:985.
11. Pillai MG, et al. Value of echocardiography in detecting tricuspid rheumatic stenosis. J Cardiovasc Ultrasonogr 1985; 4:185.
12. Ribeiro PA, Al-Zaibag M, Sawyer W. A prospective study comparing the haemodynamic with the cross-sectional echocardiographic diagnosis of rheumatic tricuspid stenosis. Eur Heart J 1989; 10:120.
13. Parris TM, et al. Doppler echocardiographic findings in rheumatic tricuspid stenosis. Am J Cardiol 1987; 60:1414.
14. Rigby ML, et al. Recognition of imperforate atrioventricular valves by two-dimensional echocardiography. Br Heart J 1982; 47:329.
15. Boskovic D, et al. Late thrombosis of the Bjork-Shiley tilting disc valve in tricusp position. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91:1.
16. Orbe LC, et al. Initial outcome of percutaneous balloon valvuloplasty in rheumatic tricuspid stenosis. Am J Cardiol 1993; 71:353.
17. Onate A, et al. Balloon dilatation of tricuspid and pulmonary valves in carcionoid heart disease. Tex Heart Ins J 1993; 20:115.
18. Vatterott PS, Nishimura RA, Gersh BJ, Smith HC. Severe isolated tricuspid insufficiency in coronary disease. Int J Cardiol 1987; 14:295.
19. Morrison DA, Ovitt T, Hammermeister KE. Functional tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 62:108.
20. Allwork SP, et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries: morphologic study of 32 cases. Am J Cardiol 1979; 38:910-23.
21. McGrath LB, et al. Death and other events after cardiac repair in discordant atrioventricular connection. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:711-23.
22. Lundstrom U, et al. The natural and unnatural history of congenitally corrected transposition. Am J Cardiol 1990; 65:1222-9.
23. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Pathologic spectrum of dysplasia of the tricuspid valve: features in common with Ebstein's malformation. Arch Pathol 1971; 91:167-78.
24. Hwang B, et al. Surgical repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: results and follow-up. Am J Cardiol 1982; 50:781-5.
25. Metcalfe J, Somerville J. Surgical repair of lesions associated with corrected transposition: late results. Br Heart J 1983; 50:476-82.
26. Ohri SK, et al. Carcinoid heart disease: Early failure of an allograft valve replacement. Ann Thorac Surg 1994; 58:1161.
27. Lundin L, et al. Carcionoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. Circulation 1988; 77:264.
28. Son JA van, Miles CM, Starr A. Tricuspid valve prolapse associated with mixomatous degeneration. Ann Thorac Surg 1995; 59:1237-9.
29. Jackson D, Gibbs HR, Zee-Cheng CS. Isolated tricuspid valve prolapse diagnosed by echocardiography. Am J Med 1986; 80:281-4.
30. Mittal SR, Swaroop A, Gokhroo R. Gross tricuspid incompetence due to isolated tricuspid valve prolapse. Int J Cardiol 1990; 29:85-6.
31. Kriwisky M, et al. Isolated tricuspid valve prolpse. Cardiology 1988; 75:145-8.

32. Schlamowitz RA, et al. Tricuspid valve prolapse: a common oc-cur-rence in the click-murmur syndrome. J Clin Ultrasound 1982; 10:435.
33. Bonis M de, et al. A novel technic for correction of severe tricuspid valve regurgitation due to complex lesions. Eur Heart J of Cardiothorac Surg 2004; 25:760.
34. Grande AM, Rinaldi M, Alloni A, Vigano M. Traumatic tricuspid valve rupture treated by minimally invasive thoracotomy. Ital Heart J 2003; 4:888-90.
35. Jiang CL, Gu TX, Zhang ZW, Xiu Zy. Diagnosis and treatment of traumatic tricuspid valve insufficiency. Chin J Traumatol 2003; 6:379-81.
36. Ramis LJD, et al. Rotura traumática de la válvula tricúspide: presentación de casos. Rev Esp Cardiol 2004; 53:874.
37. Varona JF, Guerra JM. Endocarditis infecciosa aislada de la válvula tricúspide en paciente no adicto a drogas y sin cardiopatía previa prediponente. Rev Esp Cardiol 2004; 57:993.
38. Lapenna E, Bonis M de, Toracca L, Conna G la, Dell Antonio G, Alfieri O. Cavernous hemangioma of the tricuspid valve: minimally invasive surgical resection. Ann Thorac Surg 2003; 76:2097-9.
39. Celiker C, Kuçukoglu MS, Arat-Ozkan A, Yazivogh N, Uner S. Right ventricular and tricuspid valve function in patients with two ventricular pacemaker leads. Jpn Heart J 2004; 45:103-8.
40. Wiklund L, Caidanl K, Kjellstrom C, Nilsson B, Svensson G, Berglin E. Tricuspid valve insufficiency as a complication of endomyocardial biopsy. Transpl Int 1992; 5:5255-8.
41. Mason JW, Billingham ME, Friedman JP. Methysergide induced heart disease: a case of multivalvular and myocardial fibrosis. Circulation 1977; 56:889.
42. Laufer J, Frand M, Milo S. Valve replacement for severe tricuspid regurgitaion caused by Libman-Sacks endocarditis. Br Heart J 1982; 48:294.
43. Shimaya K, et al. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve incompetence. Int J Cardiol 1999; 71:181.
44. Blanchard D, et al. Doppler echocardiographic diagnosis and evaluation of tricuspid regurgitation. Arch Mal Coeur 1982; 75:1357.
45. Ports TA, Silverman NH, Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic assessment of Ebstein's anomaly. Circulation 1978; 58:336.
46. Ludstrom NR. Echocardiography in the diagnosis of Ebstein's anom-aly of tricuspid valve. Circulation 1973; 47:813.
47. Sagie A, et al. Significant tricuspid valvular regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol 1994; 24:696.
48. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1486.
49. Lange R, et al. Tricuspid valve reconstruction: an option in acute endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg 1996; 10:320.
50. Sutlic Z, Schmid C, Borst HG. Repair of flail anterior leaflets of tricuspid and mitral valves by cusp remodeling. Ann Thorac Surg 1990; 50:927.
51. Choi JB, et al. Partial annular plication for atrioventricular valve regurgitation. Ann Thorac Surg 1995; 59:891.
52. Holper K, et al. Surgery for tricuspid insufficiency: long-term follow-up after the De Vega annuloplasty. Thorac Cardiovasc Surg 1993; 41:1.
53. Minale C, et al. Selective annuloplasty of the tricuspid valve: two-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:846.
54. Paulis R de, et al. The De Vega tricuspid annuloplasty: perioperative mortality and long-term follow-up. J Cardiovasc Surg 1990; 31:512.
55. Alfieri O, et al. The "clover technique" as a novel approach for correction of post-traumatic tricuspid regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 26:75.
56. Nadas AS, Ellison RC, Weidman WH (ed.). Report from the joint study on the natural history of congenital heart defects. Circulation 1977; 56:I-1-I-87.
57. O'Fallon WM, Weidman WH (ed.). Long-term follow-up of congen-ital aortic stenosis, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect: report from the Second Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects (NHS-2). Circulation 1993; 87:I-1-I-126.
58. Richards KL. Assessment of aortic and pulmonic stenosis by echocardiography. Circulation 1991; 84:182-7.
59. Patel, et al. Pulsed Doppler echocardiography in diagnosis of pulmonary regurgitation: its value and limitations. Am J Cardiol 1982; 49:1801.

Capítulo 6

Manuseio da Dupla Disfunção

Valdir Ambrósio Moisés
Alexandra Alberta dos Santos

Pontos-chave

- As causas de dupla disfunção valvar são semelhantes às das lesões isoladas.
- A etiologia mais comum na valva mitral é a doença reumática.
- O diagnóstico é clínico, seja pelos sintomas ou pelos achados do exame físico.
- A ecocardiografia Doppler é importante para confirmar o diagnóstico e avaliar a repercussão e a gravidade de cada uma das lesões.
- Não há diretrizes bem estabelecidas para o tratamento das duplas disfunções valvares.

Introdução

A dupla disfunção valvar corresponde à existência de estenose associada à insuficiência de uma mesma valva, com mais freqüência das valvas mitral e aórtica. É uma situação relativamente comum na prática clínica. Em geral, há predomínio de uma das lesões, mas a gravidade de ambas as disfunções pode ser semelhante, o que é chamado de dupla disfunção balanceada. Neste capítulo, serão descritas as características clínicas, do diagnóstico e do tratamento da dupla disfunção das valvas mitral ou aórtica.

Etiologia

As causas são semelhantes às das lesões isoladas. Na valva mitral, a mais comum entre as adquiridas é a doença reumática, mas também pode ser por calcificação do anel valvar, como ocorre nos idosos, ou por anomalias congênitas da valva mitral. Em estudo cirúrgico, de um total de 712 pacientes com doença da valva mitral, 530 pacientes tinham como causa a doença cardíaca reumática, dos quais 277 tinham dupla disfunção.[1] Em outro estudo, realizado na África do Sul, dos 714 pacientes com doença valvar mitral, 220 (31%) apresentavam dupla disfunção, cuja freqüência aumentou de forma progressiva até os 40 anos de idade, ao contrário da insuficiência mitral pura, que era mais freqüente no jovem e diminuiu progressivamente com a idade.[2] Na valva aórtica, a causa pode ser congênita, como a valva bivalvular, adquirida como na doença reumática, que é a mais comum, ou na calcificação valvar dos idosos. Alguns pacientes com estenose de uma das valvas podem desenvolver insuficiência após episódio de endocardite infecciosa.

Fisiopatologia

Em geral, há predomínio de uma das lesões. Se há predomínio de estenose, mitral ou aórtica, e a insuficiência é de grau leve ou menor, o quadro fisiopatológico predominante é de estenose, assim como os aspectos que orientam a conduta. Porém, se numa mesma valva com estenose significativa houver insuficiência maior que leve, pode haver modificações funcionais e hemodinâmicas relevantes.[3] Em pacientes com estenose aórtica significativa, há hipertrofia do ventrículo esquerdo, usualmente do tipo concêntrica. A associação de insuficiência maior que leve pode deslocar a curva de relação pressão-volume do ventrículo esquerdo para o segmento mais inclinado, com aumento da pressão diastólica e congestão pulmonar. O resultado disso é que, isoladamente, nenhuma das lesões teria indicação cirúrgica, mas, juntas produzem alterações hemodinâmicas substanciais em que a cirurgia pode ser necessária. Outro aspecto fisiopatológico interessante que deve ser considerado nesse grupo de pacientes é que, pela equação de Gorlin, o gradiente de pressão transvalvar varia com a raiz quadrada do fluxo transvalvar. Por isso, devido ao

refluxo valvar, o fluxo anterógrado aumentado, nas valvas mitral ou aórtica, causa aumento da velocidade e, conseqüentemente, maior gradiente de pressão do que seria esperado para a área valvar existente isoladamente. Assim, nas duplas disfunções valvares com predominância de insuficiência, o gradiente de pressão transvalvar não representa a gravidade real da estenose.

Diagnóstico

O diagnóstico das duplas disfunções valvares, assim como na maioria das doenças valvares, é clínico, seja pelos sintomas, caso existentes, ou pelos achados do exame físico. Os sopros e outras características do exame físico de cada uma das disfunções, estenose ou insuficiência, são identificados e têm as mesmas características das lesões isoladas. Os sopros de estenose ou insuficiência devem ser descritos separadamente, ou seja, o sopro de insuficiência e o de estenose, e não como sopro sisto-diastólico, que é o termo usado para descrição dos sopros contínuos causados por fístulas, por exemplo. Sinais de hipertensão pulmonar podem ser detectados sobretudo nas duplas disfunções da valva mitral de grau importante. As características do exame radiológico do tórax e do eletrocardiograma dependem da gravidade das disfunções e de qual tipo de disfunção predomina. Nas disfunções balanceadas de grau significativo, sinais de ambas as lesões poderão ser identificados por estes métodos (Figuras 1 e 2).

A ecocardiografia Doppler, assim como nas disfunções valvares isoladas, é importante para confirmar o diagnóstico e avaliar a repercussão e a gravidade de cada uma das lesões. O diagnóstico deve ser analisado considerando os aspectos morfológicos e funcionais das valvas, ou seja, o tipo de comprometimento, a mobilidade das cúspides ou folhetos e a abertura. Além disso, a análise com mapeamento de fluxo em cores e com Doppler espectral facilita em muito a confirmação do diagnóstico. Nas duplas disfunções com predomínio de estenose, o diâmetro do ventrículo esquerdo é, em geral, preservado; ventrículo esquerdo com diâmetro normal não é compatível com insuficiência valvar crônica grave importante. Se houver insuficiência das valvas mitral ou aórtica de grau moderado ou importante, a dilatação ventricular esquerda pode estar presente. Nas disfunções com predomínio de insuficiência, as medidas dos diâmetros e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo são importantes para decisão clínica, principalmente nos pacientes sem sintomas ou pouco sintomáticos.[3,4]

A gravidade da estenose, mitral ou aórtica, associada a insuficiência de grau maior que leve, deve ser avaliada pela área valvar, uma vez que os gradientes de pressão podem estar superestimados em função do refluxo. Entretanto, os gradientes de pressão devem ser sempre medidos e informados. Segundo alguns autores, a área valvar mitral deve ser avaliada pela planimetria, evitando-se o método do tempo de meia pressão, que pode subestimar a área valvar devido ao aumento da velocidade do fluxo anterógrado secundário ao refluxo mitral associado.[5,6] Os parâmetros quantitativos do grau de insuficiência valvar devem ser analisados pelos métodos com mapeamento de fluxo em cores uma vez que a existência de estenose significativa limita ou prejudica a obtenção de medidas precisas de fluxo transvalvar pela ecocardiografia bidimensional combinada com Doppler pulsátil. Assim, para a análise subjetiva do grau de refluxo mitral recomenda-se a medida da área do jato de refluxo. Para análise mais quantitativa, a medida do diâmetro da *vena contracta*, bem como da área do orifício

Figura 1. Exame radiológico do tórax de paciente com dupla disfunção da valva mitral de etiologia reumática. Observa-se congestão hilar discreta, retificação do contorno cardíaco esquerdo médio (artéria pulmonar) e aumento do átrio esquerdo (duplo contorno).

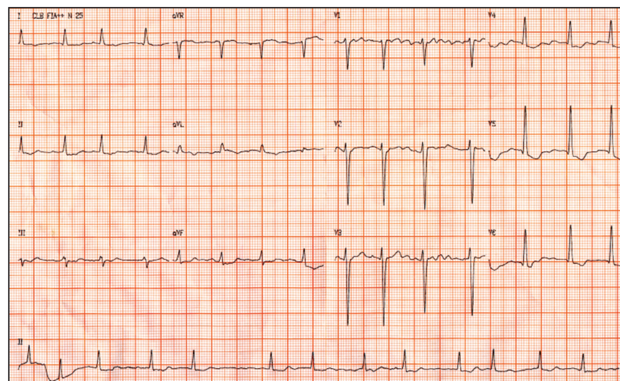


Figura 2. Eletrocardiograma de paciente com dupla disfunção da valva mitral. O ritmo é de fibrilação atrial e as ondas S de V_2 e V_3 e as ondas R de V_5 e V_6 sugerem sobrecarga de ventrículo esquerdo.

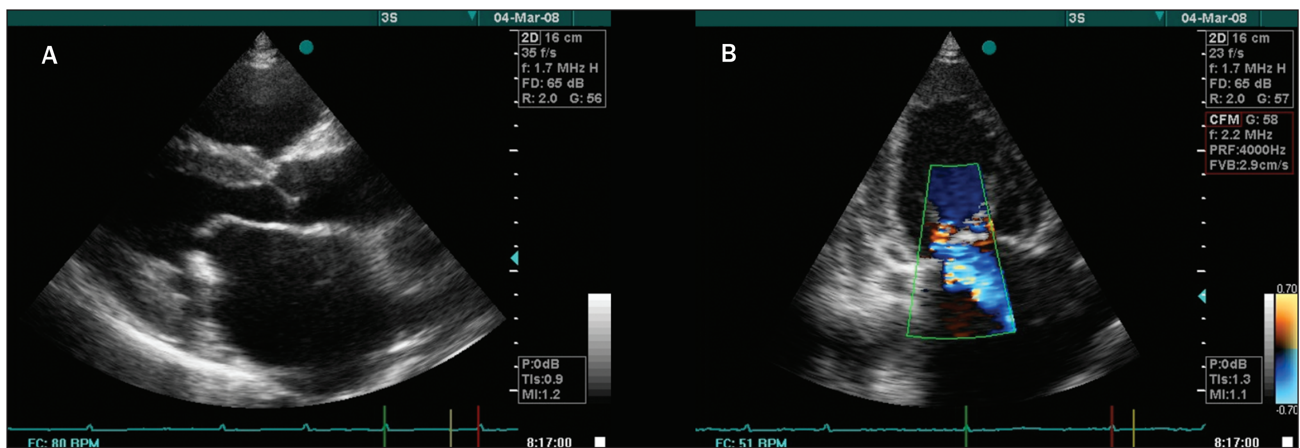


Figura 3. Paciente com diagnóstico clínico de dupla disfunção mitral confirmado à ecocardiografia. Havia aumento das câmaras esquerdas. A: calcificação de parte da cúspide posterior e restrição da abertura valvar. B: jato de refluxo mitral através da valva mitral e no átrio esquerdo, codificado em azul pelo mapeamento de fluxo em cores.

de refluxo e do volume regurgitante por batimento, pelo método da região de convergência de fluxo devem ser obtidos. O grau de insuficiência aórtica nos pacientes com estenose aórtica associada deve ser analisado pela relação diâmetro do jato/diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo, diâmetro da vena contracta, tempo de meia pressão e desaceleração da curva de velocidade do refluxo ao Doppler contínuo e pela análise da existência ou não de fluxo reverso em diferentes níveis da aorta torácica.[4] Como não há estudos em pacientes com duplas disfunções, o grau de refluxo destas lesões por esses métodos deve ser classificado conforme estabelecido para os refluxos isolados.[4]

Embora muitos dados quantitativos possam ser obtidos pela ecocardiografia nos pacientes com duplas disfunções valvares, em alguns pacientes pode ser necessário o estudo hemodinâmico para esclarecer detalhes da gravidade de cada lesão. Na dupla disfunção mitral, o padrão hemodinâmico é semelhante ao verificado quando há estenose ou insuficiência isolada. A pressão média de átrio esquerdo deve estar elevada e a onda "V" do átrio esquerdo no padrão intermediário ao encontrado nas lesões mitrais puras. Haverá aumento do gradiente de pressão transmitral e da pressão do ventrículo direito, semelhante ao verificado na estenose mitral isolada, porém, diferente da insuficiência isolada, a pressão diastólica do ventrículo esquerdo estará usualmente normal, pois a estenose restringe o fluxo e o protege da elevação da pressão diastólica.[2]

Tratamento

Não há diretriz bem estabelecida para o tratamento das duplas disfunções valvares. Desta forma, recomenda-se indicar cirurgia para os pacientes com dupla disfunção mitral, balanceada ou não, e nos com dupla disfunção aórtica, balanceada ou com predomínio de insuficiência, que tenham repercussão hemodinâmica e sintomas mais que leves. Nos pacientes com dupla disfunção aórtica com predomínio de estenose, a cirurgia deveria ser indicada nos pacientes com sintomas mínimos. Os pacientes com disfunção mitral com predomínio de estenose que cursam com hipertensão pulmonar possivelmente se beneficiarão do tratamento cirúrgico.

Por outro lado, os pacientes que tem insuficiência valvar mitral ou aórtica predominante e importante devem ser mantidos em seguimento até que surjam sintomas ou disfunção assintomática de ventrículo esquerdo. Nesse último caso, sugere-se seguir os mesmos parâmetros usados para as insuficiências valvares puras. No caso de insuficiência mitral, diâmetro sistólico maior ou igual a 40 mm e/ou fração de ejeção menor do que 0,60. Nos pacientes com insuficiência aórtica, diâmetro sistólico maior ou igual a 55 mm ou fração de ejeção menor que 0,50. Nos pacientes com dupla disfunção valvar mitral com insuficiência maior do que leve, a valvotomia com balão é contra-indicada e a plástica valvar é, em geral, difícil de ser realizada com sucesso, sendo com freqüência necessária a substituição da valva por prótese valvar. Da mesma forma que nos pacientes com lesões valvares isoladas, nos com dupla disfunção de uma das valvas, uma delas, de grau moderado a importante ou grave, possivelmente se beneficiará de tratamento cirúrgico caso tenham que ser submetidos a cirurgia de outra valva, da aorta, ou de revascularização miocárdica.[3]

O uso de vasodilatadores deve ser considerado nos pacientes com predomínio de insuficiência e com sintomas, mas não para prevenir dilatação ventricular em

pacientes sem sintomas. Anticoagulantes orais devem ser indicados aos pacientes com disfunção mitral em ritmo de fibrilação atrial, que tenham tido embolia ou com diagnóstico de trombo no átrio ou apêndice atrial esquerdo.[3]

Resumo

A dupla disfunção valvar corresponde à existência de estenose associada à insuficiência numa mesma valva, tendo como causas as mesmas de uma lesão isolada. O agente etiológico mais comum é a doença reumática. O diagnóstico é clínico, podendo a ecocardiografia Doppler confirmar, bem como avaliar, a repercussão de cada lesão. Recomenda-se cirurgia para os pacientes sintomáticos com dupla disfunção mitral ou aórtica de grau importante, balanceada ou não. Nos pacientes assintomáticos com dupla disfunção importante, o aparecimento de hipertensão pulmonar ou sinais de disfunção do ventrículo esquerdo, caracterizada por aumento do diâmetro sistólico ou diminuição da fração de ejeção, o tratamento cirúrgico, usualmente a substituição valvar, é também recomendado.

Bibliografia

1. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. Mayo Clin Proc 1987; 62:22-34.
2. Marcus RH, Sareli P, Pocock WP, Barlow JB. The Spectrum of Severe Rheumatic Mitral Valve Disease in a Developing Country: Correlations among Clinical Presentation, Surgical Pathologic Findings, and Hemodynamic Sequelae. Annals of Internal Medicine 1994; 120(3):177-83.
3. Robert OB, Blase AC, Kanu C, Antonio CL Jr, et al. J. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Am Coll Cardiol 2006; 48; 1-148.
4. William AZ, Maurice ES MD, Elyse FMD, et al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:777-802.
5. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2007; 28: 230-68.
6. Mohan JC, Mukherjee S, Kumar A, Arora R, Patel AR, Pandian NG. Does chronic mitral regurgitation influence Doppler pressure half-time–derived calculation of the mitral valve area in patients with mitral stenosis? Am Heart J 2004; 148:703-9.

Capítulo 7

Dilatações Valvares Percutâneas

Luiz Francisco Cardoso
André Moreira Bento

Pontos-chave

- O desenvolvimento de técnicas de tratamento percutâneo das valvopatias iniciou-se na década de 1980.
- A dilatação percutânea da estenose pulmonar e da estenose mitral é considerada atualmente procedimento eletivo.
- Os resultados da dilatação percutânea da estenose aórtica em crianças e adultos jovens são considerados satisfatórios.
- Os resultados da dilatação percutânea da estenose aórtica degenerativa do idoso são desalentadores.
- Novas técnicas percutâneas têm sido descritas para o implante de bioprótese aórtica e de bioprótese pulmonar e para a correção da insuficiência mitral.

Introdução

O tratamento das valvopatias sofreu impacto substancial com o advento da cirurgia há mais de cinqüenta anos. Mesmo antes da introdução da circulação extracorpórea, os resultados mostravam-se promissores. Após a introdução da circulação extracorpórea, a cirurgia conservadora e a substituição das valvas por próteses tornaram-se o tratamento de escolha para as doenças valvares, permanecendo assim durante décadas. No entanto, a morbidade e a mortalidade inerentes aos procedimentos continua sendo um desafio para a prática clínica.[1] Com o envelhecimento da população acarretando diversas comorbidades e a necessidade de reintervenção freqüente, esses riscos podem se elevar de forma significativa.[2]

O advento da terapia percutânea dos vasos periféricos e das artérias coronárias estimulou o desenvolvimento de técnicas que possibilitam o tratamento das valvopatias. O primeiro procedimento percutâneo ocorreu para a dilatação da estenose pulmonar. Desde então, a valvoplastia mitral por cateter-balão e a valvoplastia aórtica para crianças e adultos jovens foram incorporadas com rapidez ao tratamento das lesões valvares estenóticas. Recentemente, o tratamento percutâneo tem sido indicado para lesões regurgitantes, e o implante de próteses biológicas por cateter tem ganhado interesse cada vez maior.[3]

Neste capítulo, procuramos consolidar as informações relativas aos procedimentos já considerados tradicionais e discutir os fatos mais relevantes aos procedimentos recém-incorporados no tratamento percutâneo das valvopatias.

Valvoplastia mitral por cateter-balão

A estenose mitral (EM) é ainda valvopatia freqüente em nosso meio. Decorrente de seqüela tardia da cardite reumática, essa doença detém alto índice de prevalência. De modo geral, 40% dos indivíduos que desenvolvem cardite reumática apresentam estenose mitral isolada. Em 75% dos pacientes que apresentam estenose mitral pura pode-se identificar história de doença reumática.[4] Admite-se, ainda, que a etiologia reumática esteja presente em quase todos os pacientes portadores de EM submetidos a tratamento cirúrgico. Apresenta caráter progressivo e curso com freqüência fatal dentro da evolução de sua história natural. Estima-se mortalidade de aproximadamente 85%[5,6] dentro de um período de cinco anos, quando o portador de EM atinge classe funcional (CF) IV, segundo os critérios da New York Heart Association (NYHA).

A história natural dos pacientes com estenose mitral foi demonstrada a partir de estudos realizados nos

anos de 1950 e 1960.[7-9] Trata-se de uma cardiopatia de evolução crônica, contínua e progressiva, que se estende durante a vida do paciente e que é caracterizada por evolução silenciosa nos períodos iniciais. Quando o paciente demonstra antecedentes de febre reumática em sua história clínica, o período latente, ou seja, aquele período livre de sintomas, costuma variar de duas a três décadas. A partir do aparecimento dos primeiros sintomas, é necessário cerca de uma década até que a doença provoque limitação na classe funcional do paciente.

De modo geral, a evolução da história natural da estenose mitral determina que a sobrevida em dez anos, em pacientes não-tratados, é de 40% a 60%, e depende dos sintomas presentes no momento do diagnóstico. Em pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos, a sobrevida é superior a 80% em dez anos, com 60% dos pacientes não tendo progressão dos sintomas. Entretanto, uma vez que os sintomas se tornem mais limitantes, observa-se decréscimo significativo na sobrevida. Alguns autores citam taxas de até 15% em dez anos.[8-10]

Rowe et al.[11] demonstraram que a sobrevida em dez anos de pacientes portadores de estenose mitral, tratados clinicamente, foi de 85% para pacientes em classe funcional I (NYHA), 50% para pacientes em classe funcional II, e 20% para pacientes em classe funcional III. Nenhum paciente em classe funcional IV sobreviveu após o quinto ano de seguimento. Em outro estudo, a presença de hipertensão pulmonar grave determinou sobrevida média menor que três anos,[12] sendo atualmente considerada um fator de mau prognóstico.

As principais causas de óbito em pacientes portadores de estenose mitral tratados clinicamente são insuficiência cardíaca congestiva, em 60% a 70% dos casos, embolismo sistêmico, em 20% a 30%, embolismo pulmonar, em 10%, e infecção, em 1% a 5%.[7,13]

Embora o uso de terapêutica medicamentosa permita o controle dos sintomas por período de tempo variável, ela não parece ser efetiva em aumentar a sobrevida desses pacientes. Intervenções sobre a anatomia valvar mitral que promovam aumento do seu orifício funcional, melhorando as condições hemodinâmicas do esvaziamento atrial, permitem, entretanto, acentuado alívio dos sintomas associados a significativa melhora da sobrevida, interferindo assim na evolução natural dessa cardiopatia.[14,15]

O tratamento cirúrgico da EM foi inicialmente proposto por Brunton, em 1902. Em 1923, Souttar, introduzindo o dedo através da aurícula esquerda, fez a dilatação digital da valva mitral alcançando melhora clínica do paciente. Essa técnica de comissurotomia digital foi aprimorada, tendo sido utilizada de forma ampla em todo o mundo.[16] A comissurotomia mitral cirúrgica a céu fechado (CMF) obteve resultados imediatos expressivos, promovendo o alívio dos sintomas congestivos associados à melhora da sobrevida dos pacientes.[17]

Apesar da diversificação das técnicas operatórias a céu fechado, as complicações pós-operatórias, decorrentes do procedimento, permaneciam em taxas elevadas.[18,19] Além disso, a ocorrência de reestenose, evidente em porcentagem variável de casos a médio prazo, tornou-se um problema a ser resolvido, em virtude da necessidade de nova intervenção cirúrgica e seus riscos inerentes, aumentando a morbidade e a mortalidade perioperatórias.

O advento da circulação extracorpórea permitiu o tratamento cirúrgico da valva mitral estenótica sob visão direta, possibilitando abertura valvar mais efetiva, com a vantagem de reduzir as complicações anatômicas observadas na valvotomia a céu fechado. Situações como abertura valvar inadequada (excessiva ou insuficiente), laceração inadvertida do aparelho valvar e embolismo sistêmico, decorrentes da presença de trombos intra-atriais, puderam então ser parcialmente evitadas.

Tanto as técnicas a céu fechado como aquelas a céu aberto permitem a eliminação das complicações relacionadas ao implante de prótese valvar, mas não evitam o risco operatório e a inconveniência da reestenose, que pode ocorrer em aproximadamente 7% a 37% dos casos, por volta do sétimo ao décimo ano de acompanhamento.[19,20] A busca por procedimentos menos invasivos, com custo reduzido e menor morbidade, direcionou naturalmente as pesquisas para técnicas percutâneas para o tratamento da EM sintomática, objetivando também prolongar a sobrevida livre de tratamento cirúrgico.

Em 1984, Inoue et al.[21] descreveram uma técnica de dilatação percutânea da valva mitral estenótica em seres humanos, com resultados encorajadores. Desde então, inúmeros trabalhos têm demonstrado o sucesso clínico e hemodinâmico, imediato e a curto prazo,[22-25] da valvoplastia mitral por cateter-balão. Esse procedimento, no qual um ou mais balões são inflados através da valva mitral, direcionados por um cateter, tornou-se uma aceitável alternativa ao tratamento cirúrgico em portadores de estenose mitral selecionados. A efetividade do procedimento está relacionada ao grau de abertura das comissuras, fusionadas pelo processo reumático, promovendo, por conseguinte, diminuição do gradiente transvalvar médio e aumento na área valvar mitral funcional. No entanto, ainda persiste significativa taxa de complicações, e a incidência de insuficiência mitral e a taxa de reestenose podem atingir porcentual de 4% e 7%, respectivamente, no primeiro ano de evolução pós-procedimento. Portanto, tanto na EM como em outras cardiopatias valvares, não existe uma abordagem terapêutica definitiva e, em conseqüência, o tratamento tem por objetivo aliviar sintomas, interferir na evolução da história natural ou prevenir complicações.

Na década de 1990, foram incorporados grandes avanços na técnica e nos equipamentos, bem como mudanças na seleção dos pacientes. Atualmente, os critérios de seleção usados com mais freqüência são:

a. presença de sintomas de hipertensão venocapilar pulmonar, ou seja, classe funcional II, III e IV, conforme critérios da New York Heart Association;
b. escore ecocardiográfico[26] igual ou inferior a 9;
c. ausência de insuficiência mitral além de grau discreto;
d. ausência de outra cardiopatia com indicação operatória;
e. ausência de imagem compatível com trombo intracavitário ao ecocardiograma transtorácico com Doppler.

A técnica do duplo balão foi o procedimento inicial usado por muitos investigadores. Atualmente, a técnica que utiliza o balão de Inoue[21] tem sido realizada pela maioria dos centros. O balão de Inoue (Figura 1) tem uma configuração em ampulheta. As porções distal média e proximal são seqüencialmente insufladas, permitindo melhor adaptação do balão à valva estenótica, diminuindo a sua instabilidade durante o procedimento. Além disso, aumentos gradativos do volume do balão são realizados. Entre uma insuflação e outra é possível, com o mesmo balão, realizar medidas de gradiente através da mitral. Também é possível o acompanhamento de insuficiência mitral, uma complicação que pode ocorrer em até 25% dos casos. O procedimento por si só é desafiante e com freqüência envolve uma "curva de aprendizado".[27-29]

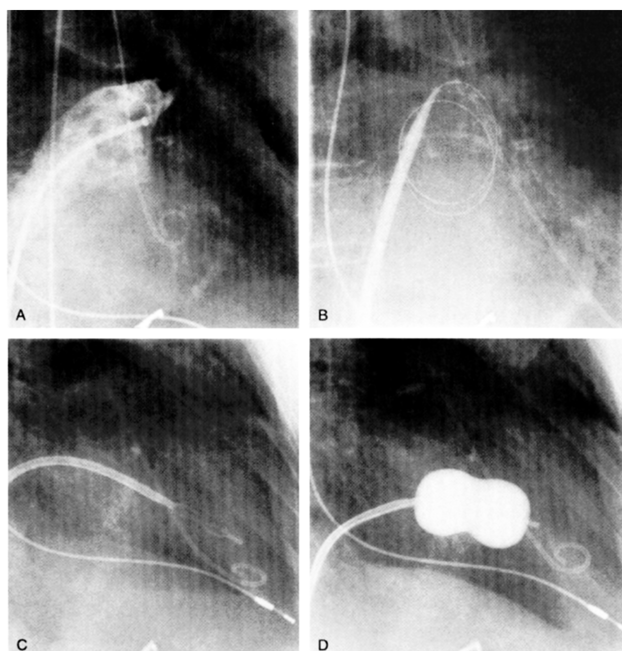


Figura 1. Técnica de Inoue. A) Punção transeptal; B) Dilatação do septo e colocação do guia no átrio esquerdo; C) Colocação do balão desinsuflado no ventrículo esquerdo através da valva mitral; D) Insuflação do balão.

Taxas de sucesso elevadas, associadas a baixa incidência de complicações, têm sido observadas em centros experimentados com elevado número de procedimentos. A extensão da melhora clínica e hemodinâmica é também dependente da morfologia do aparelho valvar. Pacientes com valvas móveis, pouco calcificadas e com leve fibrose em cordas e músculos papilares alcançam, em geral, melhores resultados imediatos e a médio prazo.[29-31]

A possibilidade de sua realização, mesmo em situações em que há elevado risco cirúrgico, evitando as complicações inerentes ao binômio toracotomia-circulação extracorpórea, contribuiu para que se tornasse opção promissora em relação ao tratamento cirúrgico de pacientes com estenose mitral sintomática.[32] Redução do tempo de internação hospitalar, diminuição de custos hospitalares, baixas morbidade e mortalidade são outras vantagens que tornam esse método extremamente atrativo, como alternativa à cirurgia.[33]

Observações posteriores demonstraram que os efeitos benéficos imediatos obtidos com a valvoplastia mitral por cateter-balão, tanto clínicos quanto hemodinâmicos, persistem também em observações de médio prazo, sendo inclusive comparáveis àqueles alcançados com a comissurotomia cirúrgica a céu aberto ou fechado.[34-37]

Em estudo clínico realizado por Iung et al.,[37] 76% dos 528 pacientes submetidos a valvoplastia mitral por cateter-balão estavam em classe funcional I/II da NYHA, cinco anos após a realização do procedimento com sucesso, sem necessidade de reintervenção sobre a valva mitral. A maioria dos estudos que compararam a valvoplastia mitral por cateter-balão e a comissurotomia a céu fechado ou aberto concluiu que os métodos apresentam resultados semelhantes. Reyes et al.,[38] em estudo randomizado, compararam os resultados clínicos e hemodinâmicos entre a comissurotomia mitral a céu aberto e a valvoplastia mitral por cateter-balão, no tratamento de portadores de estenose mitral sintomática com anatomia valvar favorável. A área valvar mitral imediatamente após o procedimento foi semelhante em ambos os grupos. Após 36 meses de acompanhamento, a área valvar mitral foi superior no grupo tratado com valvoplastia mitral por cateter-balão, embora a taxa de eventos e as complicações permanecessem iguais nos dois grupos durante o seguimento.

Cardoso et al.[39] compararam os dados obtidos por meio de avaliação clínica e laboratorial não-invasiva – eletrocardiograma e ecocardiograma com Doppler – da aplicação de comissurotomia a céu aberto ou de valvoplastia por cateter-balão em 81 portadores selecionados de estenose mitral sintomáticos ao longo de cinco anos de seguimento. Eles concluíram que ambos os métodos obtiveram 100% de sucesso com baixa taxa de complicações, associadas a queda da classe funcional, queda do gradiente mitral e aumento da área valvar mitral no pós-procedimento imediato. Durante o acompanhamento, houve manutenção da classe funcional na

maioria dos casos (Figura 2), elevação discreta do gradiente mitral (Figura 3) e queda de área valvar mitral (Figura 4) em ambos os grupos, mais notadamente no grupo submetido à comissurotomia.

A análise dos resultados a longo prazo da valvoplastia mitral por cateter-balão ainda é objeto de estudo de vários investigadores na literatura. Hamasaki et al.,[40] em seguimento de dez anos de 68 pacientes submetidos com sucesso ao procedimento, demonstraram sobrevida livre de eventos no primeiro, quinto e décimo ano de seguimento, respectivamente, de 90%, 85% e 66%. O fator preditivo mais importante para eventos, segundo esses autores, foi o escore ecocardiográfico.

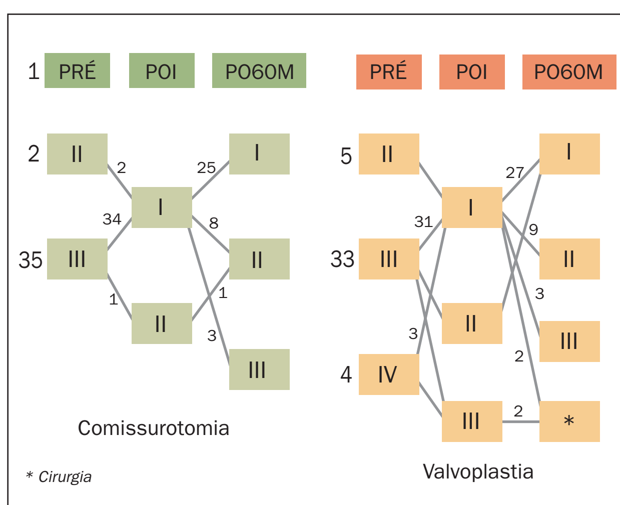


Figura 2. Evolução da classe funcional (NYHA) em ambos os grupos do procedimento (PRÉ), imediatamente antes da alta hospitalar (POI) e após 60 meses de acompanhamento (PO60M).

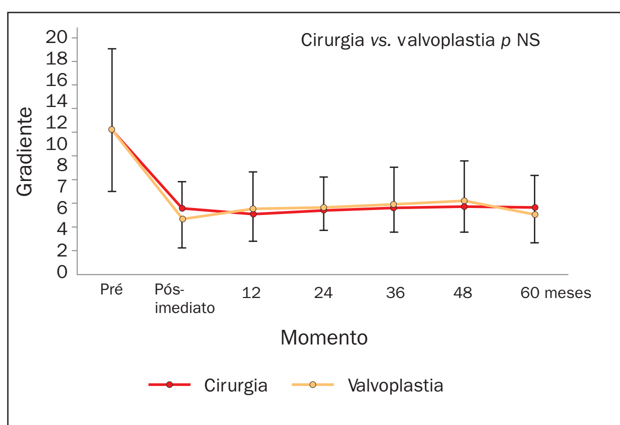


Figura 3. Comportamento da média do gradiente transvalvar mitral (mmHg) pelo ecocardiograma em ambos os grupos durante o estudo.

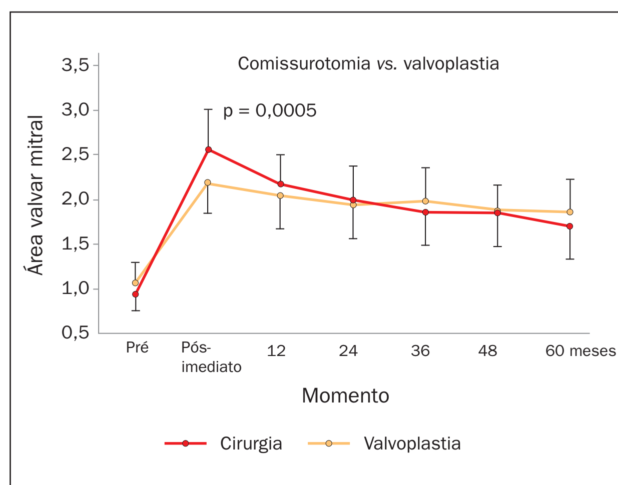


Figura 4. Comportamento da média da área valvar mitral (cm^2) pelo ecocardiograma Doppler em ambos os grupos durante o estudo.

Hernandez et al.[41] identificaram que 69% dos 561 pacientes avaliados durante seu estudo estiveram livres de eventos aos sete anos de acompanhamento. Para eles, os principais preditores de eventos foram o escore ecocardiográfico, a área valvar mitral e o gradiente transvalvar mitral obtidos imediatamente após o procedimento. Nessa casuística, os pacientes que apresentaram eventos eram mais idosos (63 ± 14 anos), com valvas mais espessadas e calcificadas (58% tinham escore superior a 8 e grau de calcificação valvar superior a 2,5) e maior restrição na área valvar mitral no pré-procedimento. Langerveld et al.[42] relataram que 80% dos seus pacientes estavam livres de eventos no quarto ano de seguimento. Os fatores preditores de eventos identificados foram a fibrilação atrial no pré-procedimento e o gradiente transvalvar mitral imediatamente após o procedimento.

Pavlides et al.[43] observaram menor taxa de sobrevida. Apenas 56,3% dos seus pacientes estavam livres de eventos após quatro anos de acompanhamento. Nesse estudo, foram analisadas quarenta variáveis envolvendo informações obtidas antes e após os procedimentos. Os preditores de sobrevida livre de eventos identificados foram idade elevada, grau de calcificação valvar mitral, escore ecocardiográfico, área valvar mitral e gradiente transvalvar médio. Orrange et al.,[27] estudando os resultados hemodinâmicos obtidos após a valvoplastia mitral por cateter-balão, encontraram sobrevida livre de eventos de 65% ± 6% aos sete anos de seguimento. Também identificaram área valvar mitral imediatamente após o procedimento $\geq$ 1,5 cm^2 e pressão média no capilar pulmonar inferior a 18 mmHg como preditores de sobrevida livre de eventos.

Em nosso meio, Ayres et al.[44] analisaram os resultados imediatos e tardios de 330 portadores sintomáticos

Tabela I.Recomendações para valvoplastia mitral por cateter balão

Indicação	Classe
Pacientes sintomáticos (classe funcional II, III ou IV da NYHA) com EM moderada ou grave (área da valva mitral ≤ 1,5 cm^2) e morfologia da valva favorável a valvoplastia por cateter balão na ausência de trombo atrial esquerdo ou IM de moderada a grave.	I
Pacientes assintomáticos com EM moderada ou grave (área da valva mitral ≤ 1,5 cm^2) e morfologia da valva favorável a valvoplastia por cateter balão, que apresentam hipertensão pulmonar (pressão sistólica da artéria pulmonar 60 mmHg em repouso ou 60 mmHg após esforço) na ausência de trombo atrial esquerdo ou IM de moderada a grave.	IIa
Pacientes com sintomas de classe funcional III–IV da NYHA, EM moderada ou grave (área da valva mitral ≤ 1,5 cm^2), e com valva calcificada não flexível, que apresentam alto risco para cirurgia, na ausência de trombo atrial esquerdo ou IM de moderada a grave.	IIa
Pacientes assintomáticos, com EM moderada ou grave (área da valva mitral ≤ 1,5 cm^2) e morfologia da valva favorável a valvoplastia por cateter balão, que apresentam novo início de sintoma de fibrilação atrial, na ausência de trombo atrial esquerdo ou IM de moderada a grave.	IIb
Pacientes na classe funcional III–IV da NYHA, com EM moderada ou grave (área da valva mitral ≤ 1,5 cm^2) e com valva calcificada não flexível, que são candidatos de baixo risco para cirurgia.	IIb
Pacientes com EM leve	III

de estenose mitral pura, submetidos consecutivamente a valvoplastia mitral por cateter-balão, no período de agosto de 1987 a dezembro de 1997. A média etária total foi de 35 ± 13 anos, sendo 294 (89,09%) pacientes do sexo feminino. A média do escore ecocardiográfico foi de 6,77 ± 2,27.

A taxa de sucesso imediato foi de 92,42%. Quinze pacientes (4,54%) apresentaram insuficiência mitral importante. A área valvar mitral média aumentou de 1,00 ± 0,23 para 2,03 ± 0,41 cm^2 ($p < 0,001$), e o gradiente transvalvar médio diminuiu de 11,90 ± 5,11 para 5,47 ± 3,12 mmHg ($p < 0,001$), associado a significativa melhora da classe funcional. Sucesso ocorreu em pacientes com média etária significativamente menor ($p = 0,001$), escore 1 ou 2 para análise morfológica do aparelho subvalvar ($p = 0,002$), espessamento ($p = 0,019$) e mobilidade valvar ($p = 0,034$) e escore ≤ 8 ($p < 0,001$).

A análise multivariada identificou escore ≤ 8 como único fator preditivo de sucesso. Reestenose ocorreu em 77 (23,33%) pacientes ao longo do seguimento. Os fatores preditivos de reestenose foram: calcificação valvar 3 ou 4 ($p = 0,029$), área valvar inicial significativamente menor ($p = 0,018$) e área valvar inferior a 2,0 cm^2 após procedimento ($p = 0,015$). Análise multivariada identificou que calcificação valvar 3 ou 4 e menor área valvar inicial foram os principais fatores preditivos de reestenose. A sobrevida livre de eventos (cirurgia, valvoplastia ou óbito) determinada foi de 94,99% em um ano, 75,14% em cinco anos e 61,44% em dez anos. Eventos ocorreram em pacientes com média etária significativamente maior ($p = 0,010$), área valvar inicial significativamente menor ($p = 0,009$), escore 3 ou 4 para mobilidade ($p = 0,021$) e calcificação valvar ($p = 0,001$), escore > 8 ($p = 0,029$), gradiente transvalvar médio significativamente maior ($p < 0,001$) e área valvar inferior a 2,0 cm^2 ($p = 0,009$) após procedimento. Análise multivariada identificou que a idade, a área valvar inicial e o gradiente transvalvar médio após o procedimento estavam mais relacionados à presença de eventos de longo prazo.

A conclusão desse estudo foi que a valvoplastia mitral por cateter-balão foi método efetivo com elevada taxa de sucesso e baixa taxa de complicações, associado a expressiva melhora da classe funcional. A análise das variáveis clínicas e ecocardiográficas antes e imediatamente após o procedimento permitiu avaliar a probabilidade de sucesso, a ocorrência de eventos e a reestenose durante o seguimento. A alta taxa de sobrevida livre de eventos a longo prazo indica que a valvoplastia mitral por cateter-balão é opção terapêutica em portadores selecionados de estenose mitral sintomática.

Dessa forma, esses resultados favoráveis a longo prazo são encorajadores e sugerem que a valvoplastia mitral por cateter-balão pode ser uma alternativa aceitável ao tratamento cirúrgico da estenose mitral em selecionado grupo de pacientes sintomáticos. As recomendações para a realização de valvoplastia mitral por cateter-balão estão apresentadas na Tabela I.

Plástica percutânea da valva mitral

Durante as duas últimas décadas, o tratamento percutâneo das valvopatias foi dedicado de forma exclusiva a lesões valvares estenóticas. A maioria dos portadores de lesões regurgitantes tem como etiologia a doença reumática e o prolapso da valva mitral. A cirurgia conservadora e a substituição valvar mitral têm mostrado resultados consistentes com baixas taxas de morbidade

e mortalidade. No entanto, com o aumento da longevidade da população, ocorre um incremento neste risco. Este fato tem determinado a procura por métodos alternativos menos agressivos e de menor risco. Muitos dos procedimentos percutâneos são variações dos procedimentos cirúrgicos. O procedimento mais reconhecido é a anuloplastia. A realização percutânea deste procedimento deriva do fato de que o seio coronário corre paralelo ao anel mitral.[45] A colocação do anel pelo seio coronário é obtida através da veia coronária. A colocação correta pode levar ao envolvimento de cerca de dois terços ou três quartos da circunferência do anel mitral e a diminuição significativa da regurgitação mitral. Estudos em animais,[46] em modelos de regurgitação mitral funcional, demonstraram redução importante do grau de insuficiência mitral. Procedimentos realizados durante o ato cirúrgico têm demonstrado também benefício na redução da regurgitação mitral, porém ainda sem avaliação a longo prazo. Portanto, ainda não temos dados suficientes para considerar o implante percutâneo do anel mitral pela via do seio coronário.

Outra estratégia empregada por Webb et al.[47] utilizou o implante de dois *stents* com uma conexão contrátil entre eles. Este estudo não demonstrou ainda bons resultados devido a falha nos materiais empregados. Entre cinco pacientes tratados, três apresentaram fratura do equipamento (Figura 5).

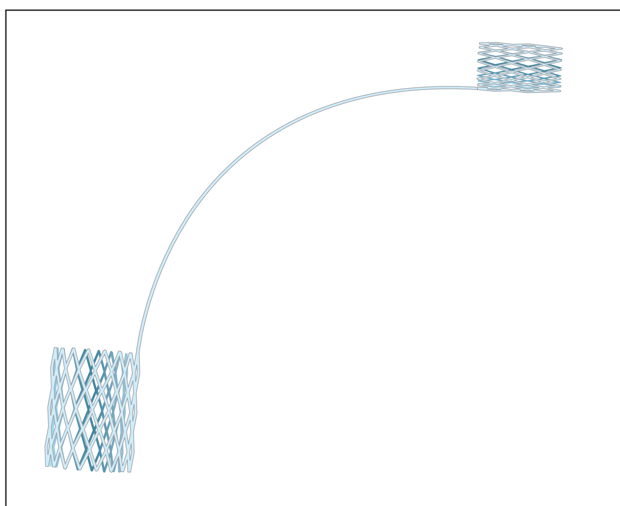


Figura 5. Produto conhecido com Monarch (Edwards Lifescience), utilizado para realização de anuloplastia percutânea. Figura adaptada de http://www.edwards.com.

Um terceiro acesso envolve a via transpericárdica.[48] A colocação de pás adesivas na superfície pericárdica unidas por um cabo que as tensiona provoca uma modificação na orientação geométrica dos músculos papilares. Esta reorientação geométrica provoca diminuição da dimensão septal-lateral do anel, resultando na melhora da coaptação do folheto anterior da valva mitral (Figura 6).

Figura 6. Equipamento Coapsys (www.myocor.com) utilizado para anuloplastia mitral por via transpericárdica.

Embora a técnica mais comum seja a anuloplastia, Alfieri et al.[49] descreveram uma técnica que permite a plástica dos folhetos da valva mitral por meio da plicatura das bordas livres dos folhetos da valva mitral. Este procedimento foi inicialmente proposto para portadores de prolapso da valva mitral e criava um orifício valvar mitral duplo. Um procedimento percutâneo tem sido testado em animais. Por meio de cateter de grande calibre guiado por via transeptal, um *clip* metálico pode ser colocado no orifício valvar mitral através do átrio esquerdo. O procedimento é guiado por fluoroscopia e por ecocardiografia transesofágica simultaneamente. A formação do duplo orifício e da redução da regurgitação

mitral pode ser avaliada imediatamente após o procedimento. Dessa forma, o procedimento pode ser refeito ou ser colocado um *clip* adicional caso o resultado não tenha sido satisfatório. Um estudo clínico de fase I do equipamento conhecido como Evalve[50] (Evalve, Menlo Park, CA – www.evalveinc.com) (Figuras 7 e 8), conhecido como EVEREST I, demonstrou que para 24 pacientes portadores de insuficiência mitral grau III ou IV sintomáticos nos quais o *clip* foi implantado, quatorze pacientes tiveram o grau de insuficiência mitral reduzido. Em treze, este resultado se manteve por pelo menos seis meses. Não houve complicações relacionadas ao procedimento. Em três pacientes houve soltura do *clip*, e um paciente apresentou acidente vascular cerebral.

Evidentemente, todos estes métodos ainda estão em fase de pesquisa e devem apresentar resultados definitivos em um curto espaço de tempo. Estas técnicas são interessantes para serem aplicadas em indivíduos idosos ou nos quais a morbidade e a mortalidade operatória é elevada.

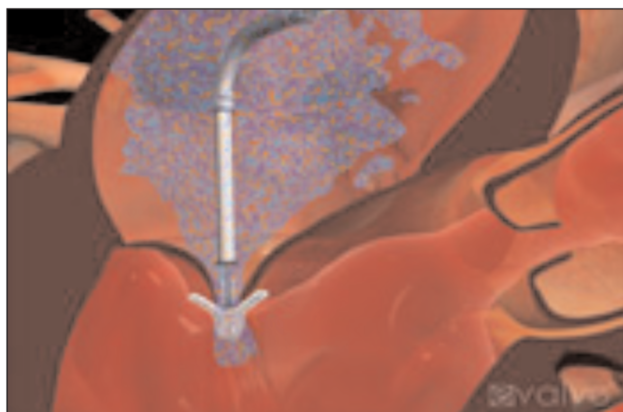


Figura 7. Evalve MitraClip, equipamento utilizado para a realização de plástica mitral percutânea.

Figura 8. Evalve MitraClip após a sua colocação.

Valvoplastia aórtica por balão

A valvoplastia aórtica por balão foi descrita no início da década de 1980. Esta terapêutica tem apresentado resultados duradouros com redução dos sintomas em crianças e adultos jovens. Porém, para indivíduos idosos portadores de estenose aórtica senil, os resultados iniciais e a longo prazo foram desapontadores. O procedimento não demonstrou melhora na sobrevida e os resultados no acompanhamento de 6 meses não se mantiveram na grande maioria dos pacientes.[51,52] Atualmente é considerado um procedimento paliativo e pode ser empregado em indivíduos de alto risco para a cirurgia. Nestes casos, o objetivo é apenas melhorar os sintomas ou realizar o procedimento como uma "ponte" para a cirurgia de substituição valvar. Faixas etárias mais elevadas, como octagenários e nonagenários, apresentam-se com restrição importante da classe funcional, experimentam internações repetidas e, com freqüência, são acompanhados de comorbidades graves. Acredita-se que neste grupo de pacientes o risco hospitalar da cirurgia de troca valvar possa chegar a valores entre 15% e 18%. A mortalidade fora do hospital pode chegar a 50% em 1 ano, o período de reabilitação pode levar cerca de 3 a 4 meses, e a chance de reinternação ocorre em até 20% dos pacientes.

Os melhores candidatos ao procedimento de valvoplastia aórtica são os indivíduos acima de 80 anos, com várias comorbidades que aumentam o risco para a cirurgia.

A técnica por via retrógrada é a descrita mais comumente para a realização da valvoplastia aórtica. Mais recentemente, foi descrita a técnica anterógrada por via transeptal. Na prática clínica atual, a valvoplastia aórtica é pouco realizada para indivíduos portadores de estenose aórtica degenerativa. As principais indicações são idade avançada, aorta em porcelana, esternotomia prévia, baixo índice de massa corpórea e comprometimento de múltiplos órgãos ou sistemas.

Substituição percutânea da valva aórtica

A cirurgia da valva aórtica e a valvoplastia aórtica por balão apresentam resultados limitados para portadores de estenose aórtica degenerativa. Há muito tempo esforços têm sido alocados no sentido do desenvolvimento do implante de próteses biológicas por via percutânea.

Em 1992, Andersen et al.[53] descreveram uma bioprótese montada em um cateter que poderia ser implantada como um *stent*. Bonhoeffer et al.[55] demonstraram o implante de uma bioprótese por cateter em crianças portadoras de estenose pulmonar congênita. Em 2001, Cribier et al.[54] descreveram o implante de bioprótese aórtica por via percutânea. A via de acesso empregada foi a transeptal anterógrada. Os resultados demonstravam restauração do fluxo aórtico normal e

queda do gradiente transvalvar aórtico. Inicialmente, o procedimento somente foi autorizado para pacientes que foram recusados para a cirurgia, em estado de choque ou que foram submetidos a ressuscitação cardiopulmonar. Os resultados, neste grupo de pacientes, demonstravam alta taxa de mortalidade. Recentemente, foram apresentados os resultados de fase I do implante de bioprótese percutânea de Cribier por via retrógrada (Figura 9). A técnica é bastante simples quando comparada com a via anterógrada, porém não está livre de apresentar complicações como migração da valva ou embolização. Os resultados hemodinâmicos são muito significativos quando o procedimento ocorre com sucesso. Há redução importante do gradiente transvalvar aórtico com conseqüente melhora hemodinâmica.

Dessa maneira, a substituição valvar aórtica por via percutânea tem evoluído significativamente e pode tornar-se opção atrativa para pacientes de alto risco, incluindo os muito idosos.

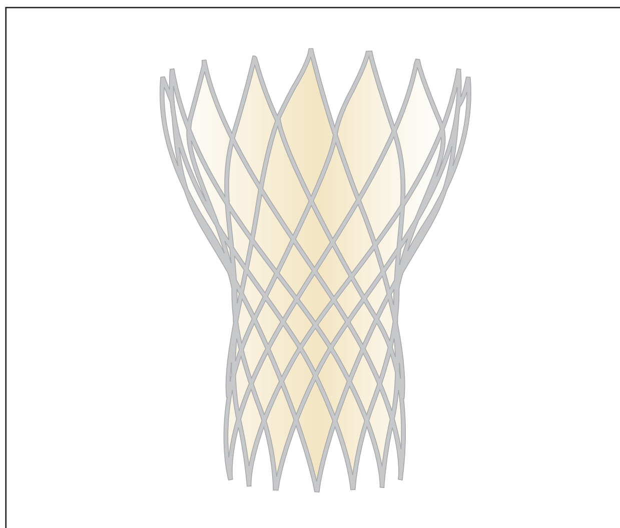


Figura 9. Valva aórtica utilizada para implante percutâneo (Corevalve). Figura adaptada de http://www.corevalve.com.

Substituição percutânea da valva pulmonar

Doenças congênitas que envolvem a valva pulmonar, como a Tetralogia de Fallot e suas variantes, promovendo uma estenose da continuidade entre a via de saída do ventrículo direito e a artéria pulmonar, exigiam a correção cirúrgica da valva pulmonar ou por meio de plástica ou substituição da valva pulmonar por bioprótese. Com freqüência, todas as técnicas empregadas exigiam a necessidade de reoperação. O tempo correto para a indicação da cirurgia nem sempre é fácil de ser determinado. O contraponto entre o grau de falência do ventrículo direito/sintomas e a necessidade de reoperações sempre foi uma das questões mais examinadas nos últimos anos. Portanto, uma alternativa menos invasiva e que não inviabilizasse uma cirurgia no futuro tornou-se o alvo dos pesquisadores. O primeiro relato de implante percutâneo de uma bioprótese na valva pulmonar foi descrito em 2000 por Bonhoeffer et al.[55] em estudo experimental. Cinco anos após, a técnica foi descrita pela primeira vez em humanos com bom resultado. Desde então, com algumas modificações, a técnica já foi empregada em mais de uma centena de pacientes com bons resultados. É descrito após o implante percutâneo da bioprótese uma melhora da pressão do ventrículo direito, da regurgitação pulmonar e da capacidade ao exercício. A taxa de sucesso é de aproximadamente 98%. Porém, alguns eventos adversos podem ocorrer, como por exemplo: ruptura da bioprótese, deslocamento/migração ou fratura do *stent* e compressão da artéria coronária.[56,57]

Indivíduos que apresentam tronco de artéria pulmonar maior do que 30 mm não são bons candidatos a implante percutâneo de bioprótese. Para estes casos, técnicas minimamente invasivas de redução do anel pulmonar tem sido testadas.

Resumo

O desenvolvimento da intervenção percutânea das valvopatias foi inicialmente descrito para a estenose pulmonar congênita. Nas últimas três décadas, vários trabalhos e novas técnicas foram descritas. No início, a tecnologia empregada ganhou um incremento significativo e os resultados tem sido bastante animadores para o tratamento da estenose mitral reumática e estenose aórtica em crianças e adultos jovens. Os resultados desalentadores da valvoplastia aórtica por balão na estenose aórtica degenerativa do idoso levaram a busca de alternativa mais consistente. A descrição da substituição da valva aórtica e da valva pulmonar e a correção da insuficiência mitral por via percutânea são técnicas recém descritas e de resultados promissores no futuro da prática clínica.

Bibliografia

1. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Pratice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 1998;98:1949-84.

2. Levinson JR, Akins CW, Buckley MJ, et al. Octagenarians with aortic stenosis. Outcome after aortic valve replacement. Circulation 1989;80:I49-I56.
3. Feldman T, Hermann HC, Goar F. Percutaneous Treatment of Valvular Heart Disease: Catheter-Based Aortic Valve Preplacement and Mitral Valve Repair Therapies. The American Journal of Geriatric Cardiology 2006;15:291-301.
4. Argüelles E, Fiszman P, Fakoury L. Febre reumática e doenças valvulares do coração. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1989. p.157-308.
5. New York Heart Association criteria committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 8.[h]ed. Boston: Little Brown, 1979.
6. Goldmann L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. Circulation 1981; 64:1227-34.
7. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 1962; 24:349-57.
8. Wood P. An appreciation of mitral stenosis: part I. Br Medical Journal 1954; 1:1051-63.
9. Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review. Circulation 1972; 45:878-90.
10. Munhoz S, Gallardo J, Diaz-Gorrin JR, Medina O. Influence of surgery on the natural history of rheumatic mitral and aortic valve dis-ease. Am J Cardiol 1975; 35:234-42.
11. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB. The course of mitral stenosis with-out surgery: ten and twenty year perspectives. Ann Intern Med 1960; 52:741-9.
12. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease: natural history and results of surgery. Br Heart J 1975; 37:74-8.
13. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease: a clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. Ann Intern Med 1972; 77:939-75.
14. Carabello BA. Valvular Heart Disease. New England Journal of Med-icine 1997; 337:32-41.
15. Roy SB, Gopinath N. Mitral Stenosis. Circulation 1968; 38:68-76.
16. Pomerantzeff PMA, Stolf NAG, Jatene AD. Tratamento cirúrgico conservador das valvopatias. In: SOCESP Cardiologia. São Paulo: Atheneu, 1996; 2:671-8.
17. John S, Bashi VV, Jairaj PS, Muralidharan S, Rajarajeswari T, Sukumar IP, Sundar Rao PSS. Closed mitral valvotomy: early results and long-term follow-up of 3724 consecutive patients. Circulation 1983; 68:891-6.
18. Ben Farhat M, Boussadia H, Gandjbakhch I, Mzali H, Chouaieb A, Ayari M, Ben Salah K. Closed versus open mitral commissurotomy in pure noncalcific mitral stenosis: hemodynamic studies before and after operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:639-44.
19. Heger JJ, Wann lS, Weymann AE, Eillon JC, Feigenbaum H. Long-term changes in mitral valve area after successful mitral commissurotomy. Circulation 1979; 59:443-8.
20. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, Betbout F, Gamra H, Jarra M, Tiss M, Hammami S, Thaalbi R, Addad F. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. Circulation 1998; 97:245-50.
21. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Niyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new ballon catheter. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:394-402.
22. Vahanian A, Michel PL, Cormier B, Vitoux B, Michel X, Enriquez M, et al. Results of percutaneous mitral commissurotomy in 200 patients. Am J Cardiol 1989; 63:847-52.
23. Herrman HC, Wilkins GT, Abascal VM, Weymann AE, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon mitral valvotomy for patients with mitral stenosis: analysis of factors influencing early results. J Thorac Cardiovasc Sur 1988; 96:33-8.
24. Cardoso lF, Ratti MAN, Grinberg M, Medeiros CCJ, Tarasoutchi F, Rossi EG, et al. Valvoplastia mitral por cateter-balão, resultados imediatos e seguimento de 1 ano. Arq Bras Cardiol 1992; 58:445-51.
25. Ayres CV, Cardoso LF, Grinberg M, Rati MAN, Medeiros CCJ, et al. Correção de estenose mitral através de valvoplastia por técnica de duplo cateter-balão. Arq Bras Card 1995; 64:27-31.
26. Wilkins GT, Weymann AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiography variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988; 60:299-308.
27. Orrange SE, Kawanishi DT, Lopez BM, Curry SM, Rahimtoola SH. Atuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. Circulation 1997; 95:382-9.
28. Lau KW, Hung JS, Ding ZP, Johan A. Controversies in balloon mitral valvuloplasty: the when (timing for interventio), what (choice of valve), and how (selection of technique). Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1995; 35:91-100.
29. Cardoso LF, Rati MAN, Grinberg M. Valvoplastia mitral e aórtica por cateter-balão. In: SOCESP Cardiologia. São Paulo: Atheneu, 1996; 2:651-9.
30. Palacios I, Block PC, Brandi S, Blanco P, Casal H, Pulido JI, et al. Percutaneous balloon valvotomy for patients with severe mitral stenosis. Circulation 1987; 75:778-84.
31. Zhang HP, Ruiz CE, Allen JW, Lau FYK. A novel prognostic scoring system to predict late outcome after percutaneous balloon valvotomy in patients with severe mitral stenosis. Am Heart J 1997; 134:772-8.
32. Palacios IF, Tuzcu ME, Weymann AE, Newell JB, Block PC. Clinical follow-up of patients undergoing percuteous mitral balloon valvotomy. Circulation 1995; 91:671-6.
33. Cardoso LF, Grinberg M, Ayres CV, Rati MAN, Medeiros CCJ, Tarasoutchi F, et al. Valvoplastia mitral por cateter-balão em pacientes de alto risco operatório. Arq Bras Cardiol 1993; 5:301-5.
33a. Oakley CM. Management of valvular stenosis. Current Opinion in Cardiology 1995; 10:117-23.
34. Turi ZG, Reyes VP, Rajee BS, Raju A, Kumar DN, Rajagopal P, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. A prospective, randomized trial. Circulation 1991; 83:1179-85.
35. Patel JJ, Shama D, Mitha AS, Blyth D, Hassen F, Leroux BT, Chetty S. Balloon valvuloplasty versus closed commissurotomy for pliable mitral stenosis: a prospective hemodynamic study. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1318-22.
36. Cohen JM, Glowe DD, Harrison JK, Bashore TM, White WD, Smith LR, et al. Comparison of balloon valvuloplasty with operative treatment for mitral stenosis. Ann Thorac Surg 1993; 56:1254-62.
37. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, Porte JM, Nallet O, Michel PL, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27:407-14.
38. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, Stephenson lW, Raghava R, Fromm BS, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med 1994; 331:961-7.
39. Cardoso LF, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Comparison of open commissurotomy and balloon valvuloplasty in mitral stenosis. A five-year follow-up. Arq Bras Cardiol 2004; 83:248-52.
40. Hamasaki N, Nosaka H, Kimura T, Nakagawa Y, Okoi H, Iwabuchi M, et al. Ten-years clinical follow-up following successful percutaneous transvenous mitral commissurotomy: single-center experience. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2000; 49:287-8.
41. Hernandez R, Bañuelos C, Alfonso F, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, Escaned J, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvuloplasty with the Inoue balloon. Circulation 1999; 99:1580-6.
42. Langerveld J, Thijs Plokker HW, Ernst SMPG, Kelder JC, Jaars-

ma W. Predictors of clinical events or restenosis during follow-up after percutaneous mitral balloon valvotomy. European Heart Journal 1998; 20:519-26.
43. Pavlides GS, Nahhas GT, London J, Gangadharan C, Troszak E, Barth-Jones D, et al. Predictors of long-term event-free survival after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. Am J Cardiol 1997; 79:1370-4.
44. Ayres CV. Evolução imediata e a longo prazo de portadores de estenose mitral submetidos à valvoplastia mitral percutânea por cateter-balão. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
45. Byrne MJ, Kaye DM, Mathis M, et al. Percutaneous mitral annular reduction provides continued benefit in an ovine model of dilated cardiomyopathy. Circulation 2004;110:3099-2.
46. Byrne MJ, Power JM, Alferness CA, et al. Percutaneous mitral annular reduction: a novel approach t the management of heart failureassociated mitral regurgitation. Circulation 2003;108:S20-42.
47. Webb JG, Harnek J, Munt BI, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. Circulation 2006, 113:851-5.
48. Grosssi EA, Saunders PC, Woo J, et al. Intraoperative effects of the Coapsys annuloplasty system in a randomized evaluation (RESTOR-MV) of functional ischemic mitral regurgitation. Ann Thorac Surg 2005;80-1706-11.
49. Alfieri O, Maisano F, DeBonis M, et al. The edge-to-edge technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:674-81.
50. Feldman T, Wasserman HS, Hermann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol 2005;46:2134-40.
51. Feldman T, Glagov S, Carrol JD. Reestenosis following successful balloon valvuloplasty; bone formation in aortic valve leaflets. Cathet Cardiovasc Diagn 1993;29:1-7.
52. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Theree-year outcome after balloon aortic valvuloplsty, Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 1994,89:642-50.
53. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkan JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. Eur Heart J 1992;13:704-8.
54. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2004,43:698-703.
55. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonaryvalve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve disfunction. Lancet 2000;356:1403-5.
56. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. Ann Thorac Surg 2004;78:2199-206.
57. Babaliaros V, Block P. State of the Art Percutaneous Intervention for the Treatment of Valvular Heart Disease: A rewiew of the Current Technologies and Ongoing Research in the Field of Percutaneous Valve Replacement and Repair.

Capítulo 8

Tratamento Cirúrgico das Valvopatias

Pablo Maria Alberto Pomerantzeff
Carlos Manuel de Almeida Brandão
Miriam Magalhães Pardi

Pontos-chave

- São aceitas como vantagens da reconstrução valvar mitral em relação à substituição valvar: menores morbidade e mortalidade operatórias, menores taxas de tromboembolismo e endocardite, melhores índices de sobrevida, preservação da função ventricular esquerda, necessidades reduzidas de anticoagulação e menores custos.
- A ecocardiografia tem sido o método de eleição para avaliação anatômica e funcional das valvopatias.
- A avaliação ecocardiográfica pré-operatória é útil para planejar o tipo e a extensão do reparo valvar e o momento da indicação cirúrgica.

Avaliação ecocardiográfica pré e intra-operatória

A ecocardiografia tem sido o método de eleição para a avaliação anatômica e funcional das valvopatias, no que diz respeito a diagnóstico e análise evolutiva das lesões. O método permite identificar alterações estruturais e suas repercussões hemodinâmicas, bem como definir os mecanismos fisiopatológicos das disfunções valvares. No tratamento cirúrgico das valvopatias, a ecocardiografia transesofágica intra-operatória assume papel importante por proporcionar refinamento diagnóstico das alterações morfofuncionais valvares, melhor compreensão da doença e definição da estratégia cirúrgica, além da avaliação imediata dos resultados cirúrgicos.

Diversos trabalhos têm demonstrado o valor da ecocardiografia intra-operatória nas cirurgias reparadoras da valva mitral.[1-5] Por ser a plástica valvar o tratamento de escolha em pacientes selecionados com insuficiência mitral clinicamente significativa, torna-se necessária a descrição pré-operatória detalhada da doença mitral e a quantificação acurada do grau da regurgitação valvar. A melhora das técnicas cirúrgicas conservadoras disponíveis na atualidade tem encorajado a intervenção cirúrgica mais cedo, por causa do baixo risco desse procedimento.[6-8] De fato, a cirurgia reparadora da valva mitral é uma alternativa bastante atraente por apresentar menor índice de mortalidade e melhor evolução tardia, quando comparada à cirurgia de substituição valvar.[9,10] Desse modo, uma alta probabilidade de reparo valvar com sucesso é um incentivo à decisão de tratamento cirúrgico precoce.

A avaliação ecocardiográfica pré-operatória é útil para planejar o tipo e a extensão do reparo valvar, bem como o momento da indicação cirúrgica. A seleção apropriada para cirurgia reparadora valvar depende da identificação e localização dos defeitos regurgitantes. Vários estudos têm documentado a capacidade da ecocardiografia transesofágica para identificar anomalias, com boa correlação com os achados cirúrgicos.[11-13] A indicação do momento cirúrgico ideal depende da avaliação clínica e da identificação de pacientes que apresentem baixo risco cirúrgico e alta probabilidade de boa evolução a longo prazo, o que está diretamente relacionado ao grau de reparabilidade da valva mitral.[14,15] Segundo Enriquez-Sarano et al.,[16] a classificação anatômica fornecida pela ecocardiografia é um forte preditor de reparabilidade valvar, mortalidade operatória e evolução tardia. Em sua casuística, 248 pacientes foram operados por insuficiência mitral e classificados quanto à etiologia pela ecocardiografia transesofágica em valva com prolapso (181 pacientes), disfunção valvar orgânica sem prolapso (35 pacientes) e regurgitação isquêmica ou funcional (32 pacientes). Pacientes com prolapso valvar apresentaram menor mortalidade operatória, maior porcentual de reparos feitos e maior sobrevida em cinco anos, enquanto as demais classes de pacientes mostraram evolução inversa. Portanto, a anatomia funcional definida pela ecocardiografia é de

maior importância na tomada de decisão clínica, particularmente na indicação cirúrgica em pacientes oligossintomáticos.

Lesões valvares mais favoráveis à cirurgia reparadora incluem as disfunções localizadas na cúspide posterior ou em segmentos focais da anterior. Inversamente, a plástica valvar com freqüência não é bem-sucedida quando há doença extensa da cúspide anterior ou acometimento de múltiplos segmentos de ambas as cúspides.

Com a abordagem transesofágica multiplanar é possível identificar e localizar com acurácia defeitos regurgitantes, como espessamento das cúspides que reflete o grau da degeneração mixomatosa, prolapso valvar, rotura de cordoalha, borda da cúspide livre (*flail leaflet*), perfuração valvar ou dilatação anular (Figura 1). Acometimento valvar reumático definido como redução da mobilidade valvar, espessamento e retração das cúspides, encurtamento e fusão de cordas pode ser identificado como causa de regurgitação mitral. A insuficiência mitral de origem isquêmica é definida pela presença de alteração miocárdica segmentar e ausência da alteração estrutural valvar, ou ainda, com presença de sinais de fibrose dos músculos papilares. Define-se insuficiência mitral secundária na presença de cardiomiopatia dilatada sem doença valvar orgânica concomitante.

A distribuição dos defeitos valvares na doença degenerativa mitral é predominante na cúspide posterior e com maior acometimento do segmento médio, como mostrado em várias casuísticas.[10,11] Embora a exeqüibilidade do reparo valvar seja maior nos pacientes com prolapso da cúspide posterior, atualmente, com os avanços das técnicas cirúrgicas, um número crescente de pacientes tem se tornado candidato à plástica valvar. Reparos da valva mitral podem ser realizados com inúmeras técnicas, a serem escolhidas de acordo com o tipo de defeito demonstrado. Portanto, a avaliação ecocardiográfica pré-operatória detalhada é mandatória na seleção de pacientes e na definição da probabilidade de sucesso do reparo valvar.

Outra importante aplicação da avaliação ecocardiográfica transesofágica é a identificação dos mecanismos e quantificação das disfunções protéticas. O método é capaz de demonstrar com precisão alterações estruturais da prótese e suas repercussões hemodinâmicas. Próteses biológicas podem apresentar alterações degenerativas, como espessamento ou calcificação dos folhetos, com subseqüente redução da mobilidade dos folhetos ou falta de coaptação. Presença de vegetações, trombo, abscesso de anel, refluxo paravalvar são alterações estruturais detectadas com acurácia pela abordagem transesofágica. Cortes multiplanares podem localizar pequenos defeitos regurgitantes paravalvares, orientando a correção cirúrgica focal.[11]

Estudos mostram que a análise intra-operatória pré-circulação extracorpórea (pré-CEC) leva a mudanças na estratégia cirúrgica em 19% a 40% dos procedimentos cirúrgicos, principalmente nas correções cirúrgicas da valva mitral.[1,17] As informações fornecidas ao cirurgião pela avaliação ecocardiográfica permitem uma análise ímpar dos mecanismos fisiopatológicos em estado hemodinâmico fisiológico, diferentemente do momento da inspeção cirúrgica, no qual o coração se apresenta despressurizado e distorcido morfologicamente, por causa da apresentação cirúrgica e da circulação extracorpórea.

Uma das maiores aplicações da ecocardiografia intra-operatória é a capacidade do método de avaliar os resultados imediatos do tratamento cirúrgico das valvopatias, sobretudo das cirurgias reparadoras da valva mitral, permitindo a correção dos defeitos residuais no mesmo ato operatório (Figura 2). Trabalhos mostram incidência de modificação da conduta cirúrgica após avaliação ecocardiográfica pós-CEC que varia de 6% a 12%.[1,17] O uso da ecocardiografia intraoperatória pré e pós-CEC otimiza os resultados do reparo valvar mitral e a evolução clínica do paciente. O estudo transesofágico intra-operatório cuidadoso é idealmente desejável para prover as informações necessárias para uma cirurgia reparadora da valva mitral de sucesso e o tratamento cirúrgico adequado das demais valvopatias.

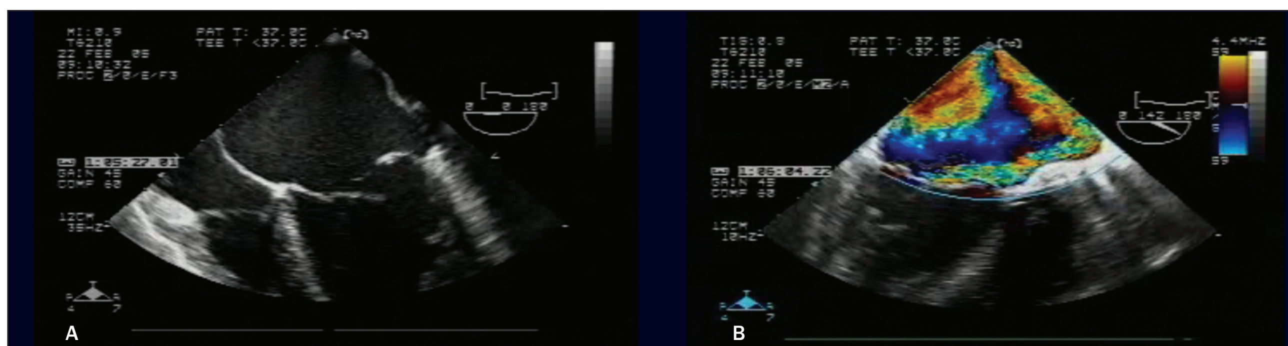


Figura 1. A: prolapso da cúspide posterior com ruptura de cordoalha. B: mapeamento do fluxo em cores mostrando insuficiência mitral importante (jato excêntrico anterior).

Cirurgia conservadora da valva mitral

Comissurotomia mitral

A comissurotomia mitral tem como objetivo restabelecer a área valvar adequada mediante a secção da fusão comissural e dos papilares, mantendo a competência valvar. Os primeiros relatos com a comissurotomia mitral a céu aberto demonstraram bons resultados hemodinâmicos e significativa redução da área cardíaca em relação à técnica fechada, com mortalidade semelhante.[18] Situações como abertura valvar inadequada, laceração inadvertida do aparelho valvar e tromboembolismo decorrente da presença de trombos intracavitários tornaram-se menos freqüentes. A experiência acumulada certificou a eficácia da comissurotomia mitral a céu aberto e seu baixo índice de morbidade e mortalidade.[19]

Com o surgimento da valvoplastia por cateter-balão, a comissurotomia mitral a céu aberto tem sido rediscutida. São encaminhados habitualmente para valvoplastia por balão os pacientes com escore ecocardiográfico inferior a 9. No Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP,[20] foram avaliados 50 pacientes com escore ecocardiográfico < 9 submetidos a comissurotomia mitral a céu aberto. Não houve mortalidade hospitalar. Em onze anos, a sobrevida actuarial foi de 94,3 ± 4,0%, a sobrevida livre de óbito relacionado à valvopatia foi de 96,4 ± 3,5%. Pacientes com maior escore ecocardiográfico tiveram piores resultados na evolução tardia quanto à área valvar mitral, e o componente subvalvar, isoladamente, não influenciou nessa evolução. Esse estudo demonstrou uma correlação entre o escore ecocardiográfico e os resultados da comissurotomia mitral, demonstrou também uma tendência à estabilização da área valvar mitral no pós-operatório tardio e apontou a potencial vantagem da comissurotomia mitral a céu aberto nos casos em que as lesões do plano subvalvar são predominantes.

Plástica mitral

São aceitas como vantagens da reconstrução valvar mitral em relação à substituição valvar menores morbidade e mortalidade operatórias, menores taxas de tromboembolismo e endocardite, melhores índices de sobrevida, preservação da função ventricular esquerda, necessidades reduzidas de anticoagulação e menores custos.[21,22]

Para a obtenção de bons resultados com a plástica da valva mitral, é necessário o conhecimento da estrutura dinâmica tridimensional da valva e do seu funcionamento no ciclo cardíaco, bem como o domínio das diversas técnicas de reconstrução valvar. A configuração do anel mitral pode ser comparada com uma sela, na qual a parte mais alta corresponderia às cúspides durante a sístole ventricular, e a mais baixa ao segmento das comissuras. Essa forma possibilita que o anel anterior da mitral circunde a via de saída do ventrículo esquerdo sem prejuízo desta. Além disso, o anel mitral é submetido a alterações periódicas em formato e tamanho durante o ciclo cardíaco, com evidente contração deste durante a sístole.[23]

Dilatação patológica do anel mitral ocorre na maioria das vezes na porção correspondente à cúspide posterior, pois a porção do anel anterior entre os trígonos fibrosos tende a ser mais estável. Essas considerações demonstram por que na grande maioria das plásticas mitrais são realizados alguns tipos de anuloplastia posterior. Estes podem ser realizados com implante de anel, bem como uma tira de tecido sintético ou biológico. Os anéis também podem ser rígidos ou flexíveis, totais ou parciais. No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor), é utilizada a tira de pericárdio bovino tratado em glutaraldeído de trígono a trígono para anuloplastia posterior, com excelentes resultados em longo prazo.[24]

O prolapso da valva mitral apresenta como mecanismo mais freqüente de insuficiência o alongamento ou a ruptura de cordas, e hoje tem indicação precisa de plástica valvar. Em vários países, o prolapso é a causa

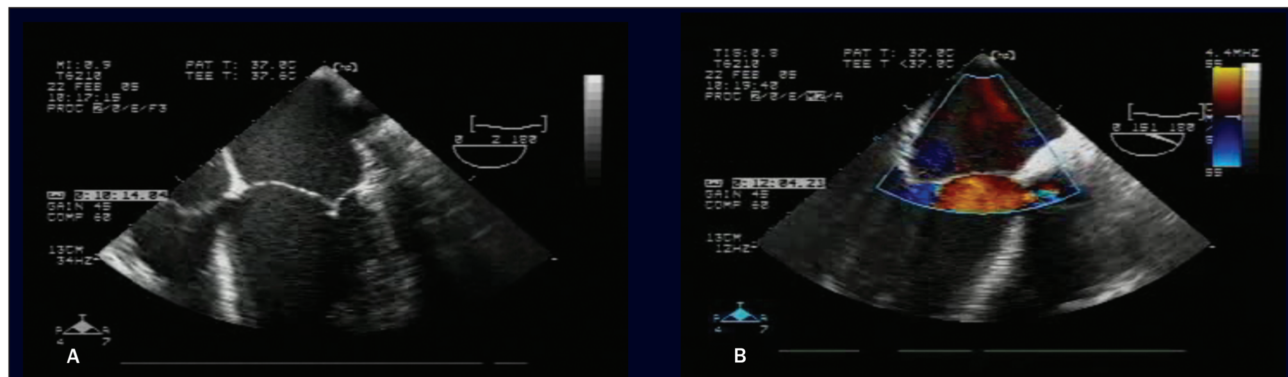


Figura 2. A: avaliação pós-plástica mostrando coaptação adequada das cúspides. B: ausência de refluxo residual ao Doppler colorido.

mais freqüente de insuficiência mitral.[25] Em pacientes portadores de degeneração mixomatosa com ruptura ou alongamento de cordas tendíneas da cúspide posterior, realizamos a ressecção quadrangular da cúspide posterior, com resultados similares aos da literatura.[26] Nesses pacientes, desde abril de 1994 utilizamos a técnica do "duplo teflon" (Figura 3), com bons resultados.[27] Pacientes que apresentam ruptura de corda de cúspide anterior da valva mitral têm sido preferencialmente tratados pela técnica de ressecção em cunha paralela ao anel do segmento acometido, sutura dessa cúspide e anuloplastia posterior complementar.[28] Cordas tendíneas podem ser encurtadas no nível dos papilares ou junto à borda livre das cúspides. Na existência de rotura de corda de cúspide anterior, existe a possibilidade de transferência de corda da cúspide posterior para a anterior. Cordas artificiais, como de PTFE (politetrafluoretileno expandido), podem ajudar na correção de segmentos prolapsados de cúspides.[29]

Apesar de resultados tardios menos satisfatórios, acreditamos que a plástica mitral em pacientes portadores de valvopatia reumática deva ser realizada quando existe boa mobilidade da cúspide anterior, principalmente em pacientes jovens.[30] Geralmente, nesses pacientes encontram-se duplas lesões mitrais. A correção é realizada por meio de comissurotomia para abertura da fusão comissural, papilarotomias múltiplas para liberação da cúspide posterior e anuloplastia posterior com tira de pericárdio bovino. Quando a cúspide posterior é muito retraída, realizamos a sua extensão com pericárdio bovino, após a liberação junto ao anel posterior.

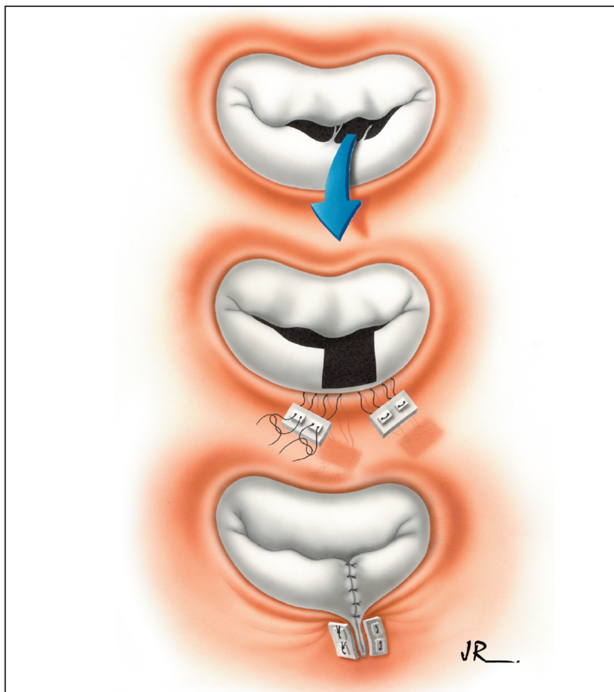


Figura 3. Plástica da valva mitral em paciente com endocardite infecciosa aguda: remendo de pericárdio bovino.

Utilizamos retalhos de pericárdio bovino para substituir segmentos de cúspides de pacientes que apresentam perfuração das mesmas após endocardite bacteriana, com bons resultados comprovados pela literatura, não apenas na endocardite curada, mas também na fase aguda da doença (Figura 4).

Cirurgia conservadora da valva aórtica

Na estenose aórtica congênita, a valva aórtica pode se apresentar com três, duas ou, mais raramente, uma valva indiferenciada. Nos casos mais graves, existe hipoplasia do anel aórtico ou hipoplasia do ventrículo esquerdo. Nestes, deve-se realizar a comissurotomia, de forma a obter abertura satisfatória do orifício valvar sem criar refluxo. Na estenose aórtica calcificada, degenerativa ou reumática, a comissurotomia associada à descalcificação e ao desbastamento das valvas pode ser realizada, apresentando bons resultados.

A plástica da valva aórtica pode ser realizada em algumas situações específicas. Quando existe prolapso das válvulas, geralmente associado à comunicação interventricular, pode-se fixar as valvas junto às comissuras, ou plicar a parte central das valvas prolapsadas. Em pacientes com retração destas, geralmente reumáticos, pode-se alongar as valvas com remendos de pericárdio bovino, além de anuloplastias parciais.[31] Essas técnicas são bastante úteis nas crianças, pois para esses procedimentos o anel aórtico é pequeno, dificultando o implante da prótese em muitos casos.[32]

A experiência mundial com a plástica da valva aórtica é pequena.[33] No InCor, entre 1980 e 2005, foram realizadas 47 plásticas da valva aórtica em pacientes com valvopatia reumática e congênita, com sobrevida de 96,4 ± 4,3% em doze anos.

Cirurgia conservadora da valva tricúspide

Na literatura, entre 5% e 10% das valvas tricúspides são substituídas.[34] No InCor, no período compreendido entre 1986 e 2005, foram realizados 1.239 procedimentos na valva tricúspide, com a substituição de apenas 116 valvas.

A estenose tricúspide isolada é rara, e geralmente tem origem reumática. Nesses casos, a comissurotomia é possível na maioria das vezes.

A insuficiência tricúspide geralmente é secundária à dilatação do anel tricuspídeo, em pacientes com hipertensão pulmonar com dilatação do ventrículo direito. Várias técnicas podem ser utilizadas para a correção dessa insuficiência, como a anuloplastia de Vega,[35] de Revuelta,[36] bem como a bicuspidização da valva tricúspide.[37]

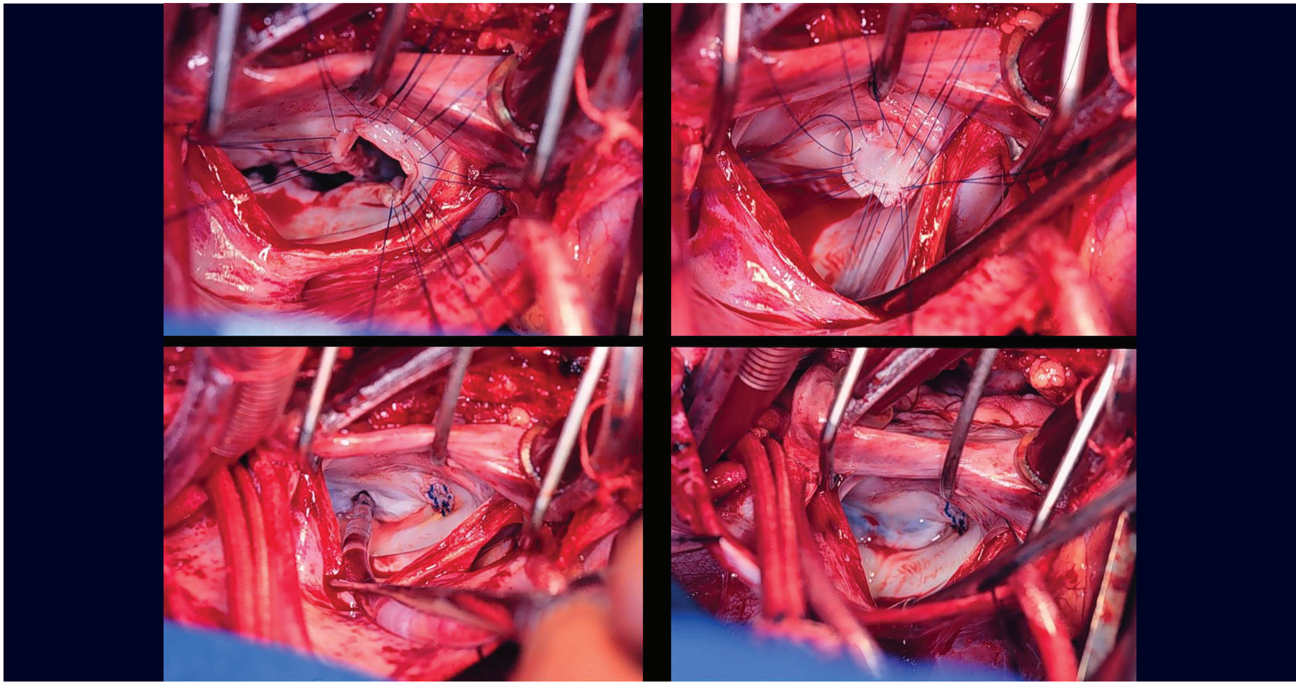


Figura 4. Plástica de "duplo teflon": ressecção quadrangular da cúspide posterior, anuloplastia segmentar com reforço de Teflon e sutura borda a borda da cúspide.

Substituições valvares

As substituições valvares apresentam maior morbidade e mortalidade operatórias e maiores taxas de tromboembolismo, hemólise e endocardite, quando comparadas às cirurgias conservadoras. As limitações das biopróteses estão relacionadas à sua durabilidade, associada principalmente à ruptura e à calcificação (disfunção estrutural). Tromboembolismo e hemorragia são as complicações mais temidas nos pacientes portadores de próteses mecânicas. O escape paravalvar, pouco freqüente, associa-se geralmente à fragilidade do anel valvar.

Biopróteses

Os substitutos valvares biológicos se caracterizam por baixa trombogenicidade, baixa turbulência em razão de seu fluxo central, boa hemodinâmica, facilidade de implante e ausência de ruído. As opções atuais de substitutos valvares biológicos vão desde biopróteses com anel de sustentação e sem anel de sustentação (*stentless*), até enxertos homólogos frescos ou criopreservados. As biopróteses mais utilizadas são confeccionadas com pericárdio bovino ou com válvulas aórticas porcinas.

A experiência do InCor com a utilização das próteses de pericárdio bovino,[38] no período de março de 1982 a dezembro de 1995, constitui-se de 2.607 biopróteses implantadas em 2.259 pacientes. A mortalidade hospitalar foi de 4,7% para a substituição aórtica, de 8,6% para a substituição mitral, e de 12,8% para a dupla substituição mitral e aórtica. As taxas linearizadas para as complicações relacionadas a prótese foram baixas. A sobrevida actuarial em quinze anos foi de 49,1%.

Em estudo multicêntrico com a prótese de pericárdio bovino, Carpentier-Edwards, Perimount, Marchand et al.[39] apresentaram 37,1% de sobrevida actuarial com 68,8% livre de disfunção estrutural em quatorze anos. As taxas linearizadas dos eventos endocardite e tromboembolismo foram baixas, mostrando o bom desempenho dessas biopróteses.

A experiência do InCor com as biopróteses porcinas é semelhante à do uso de pericárdio bovino. Em quinze anos de seguimento, a sobrevida actuarial foi de 45,0 ± 15,8% para a posição mitral, com 84,0 ± 9,8% livre de disfunção estrutural em pacientes com idade superior a sessenta anos.[40]

A disfunção estrutural é a principal complicação tardia das biopróteses e é diretamente dependente da idade. Jamieson et al.,[41] em estudo com 21 anos de seguimento com próteses porcinas Carpentier-Edwards, apresentaram resultados muito satisfatórios, especialmente nos pacientes acima de setenta anos, com sobrevida livre de disfunção estrutural de 40,6% para a posição aórtica e 15,5% para a posição mitral, e essas expectativas de sobrevida aumentam para 82,9% e 89,8% no grupo acima

de setenta anos. No InCor HC-FMUSP, foram obtidos resultados semelhantes nessa faixa etária de pacientes com a utilização de próteses de pericárdio bovino.[42]

Próteses mecânicas

A escolha de um tipo de prótese mecânica é realizada de acordo com a sua hemodinâmica e durabilidade, bem como a sua incidência de tromboembolismo e hemorragia secundária à anticoagulação. As próteses mecânicas de duplo folheto apresentam boas características hemodinâmicas, baixo perfil e baixas taxas de trombose e tromboembolismo, sendo as mais utilizadas na atualidade.

A indicação das próteses mecânicas está bem estabelecida em crianças e adultos jovens, já que esse grupo está associado a alta incidência de disfunção estrutural com a utilização de biopróteses. Emery et al.,[43] em recente publicação de vinte anos de seguimento com próteses St. Jude Medical em posição aórtica, mostraram excelentes resultados em pacientes abaixo de cinqüenta anos de idade, com baixa incidência de eventos e boa taxa de sobrevida.

Os resultados tardios com a utilização da prótese mecânica St. Jude Medical são bastante satisfatórios, como os demonstrados por Lund et al.,[44] com baixa incidência de tromboembolismo, hemólise e hemorragia relacionada a anticoagulação, baixa mortalidade relacionada à valva e ausência de falha mecânica aos dezoito anos de evolução.

Os resultados clínicos tardios com a utilização de próteses mecânicas de duplo folheto no InCor HC-FMUSP foram publicados.[45] A incidência de eventos tardios relacionados à prótese foi baixa, incluindo o tromboembolismo e a hemorragia.

Homoenxertos

Os homoenxertos apresentam vantagens sobre os heteroenxertos, como maior resistência a infecção, restauração do fluxo normal na raiz aórtica e seios coronários e baixos gradientes transvalvares. No entanto, a experiência mundial com esses enxertos é limitada, por causa de fatores como escassez de doadores, dificuldades de conservação e esterilização, necessidade de criação de bancos de valvas para processamento e armazenamento e dificuldades técnicas relativas ao implante. As indicações mais comuns na atualidade incluem crianças e adultos jovens, reconstruções congênitas complexas e, principalmente, endocardite infecciosa, devido a sua alta resistência a infecção.

No Brasil, a experiência com homoenxertos é reduzida.[46] A experiência mundial é mais extensa, porém poucos autores publicaram séries expressivas com longo tempo de seguimento. O'Brien et al.,[47] em casuística de 1.022 homoenxertos aórticos com 29 anos de seguimento, apresentaram resultados bastante satisfatórios, com sobrevida livre de reoperação de 50% em vinte anos, sem diferenças quanto ao tipo de preservação.

Resumo

A ecocardiografia tem sido o método de eleição para a avaliação anatômica e funcional das valvopatias. No pré-operatório, é útil para planejar o tipo e a extensão do reparo, bem como o momento cirúrgico, sendo a abordagem transesofágica multiplanar ideal para identificação e localização com acurácia dos defeitos mais variados da valva mitral. A distribuição dos defeitos valvares na doença degenerativa mitral é predominante na cúspide posterior e com maior acometimento do segmento médio. Outra importante aplicação do ecocardiograma transesofágico é a identificação dos mecanismos e a quantificação das disfunções protéticas. Com o surgimento da valvoplastia por cateter-balão, a comissurotomia mitral a céu aberto tem sido rediscutida.

Na reconstrução valvar mitral as vantagens são menores taxas de morbidade e mortalidade operatórias, menores taxas de tromboembolismo e endocardite, melhores índices de sobrevida, preservação da função ventricular esquerda, necessidader reduzidas de anticoagulação e menores custos.

Na estenose aórtica, deve-se realizar a comissurotomia de forma a não causar refluxo, e quando houver estenose aórtica calcificada, degenerativa ou reumática, a comissurotomia associada à descalcificação e ao desbastamento das valvas pode apresentar bons resultados. Quanto à valva tricúspide, 5% a 10% são substituídas, sendo a estenose isolada rara.

As opções atuais de substitutos valvares biológicos vão desde bioprótese com anel de sustentação até enxertos homólogos frescos ou criopreservados. A escolha de um tipo de prótese mecânica é realizada de acordo com a sua hemodinâmica e durabilidade, bem como a incidência de tromboembolismo e hemorragia secundária à anticoagulação.

Bibliografia

1. Sheikh KH, DeBruijn NP, Rankis JS, et al. The utility of transesophageal echocardiography and Doppler color flow imaging in patients undergoing cardiac valve surgery. J Am Coll Cardiol 1990; 15:363-72.
2. Freeman WK, Khandheria BK, et al. Intraoperative of mitral valve regurgitation and repair by transesophageal echocardiography: incidence and significance of sistolic anterior motion. J Am Coll Cardiol 1992; 20:599-609.

3. Caldarera I, Herwerden LA van, Taams MA, et al. Multiplane transesophageal echocardiography and morphology of regurgitant mitral valves in surgical repair. Eur Heart J 1995; 16:999-1006.
4. Shah PM, Raney AA, Duran CMG, et al. Multiplane transesophageal echocardiography: a roadmap for mitral valve repair. J Heart Valve Dis 1999; 8:625-9.
5. Saiki Y, Kasegawa H, Kawase M, et al. Intraoperative TEE during mitral valve repair: does it predict early and late postoperative mitral valve dysfunction? Ann Thorac Surg 1998; 66:1277-81.
6. Stewart WJ. Choosing the "golden moment" for mitral valve repair. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1544-6.
7. Thomas JD. How leaky is that mitral valve? Simplified Doppler methods to measure regurgitation orifice area. Circulation 1997; 95:548-50.
8. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. Circulation 1997; 96:1819-25.
9. Otto CM. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med 2001; 345:740-6.
10. David TE, Armstrong S, Sun Z, et al. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. Ann Thorac Surg 1993; 56:7-14.
11. Foster GP, Isselbacher EM, Rose GA, et al. Accurate localization of mitral regurgitation defects using multiplane transesophageal echocardiography. Ann Thorac Surg 1998; 65:1025-31.
12. Agricola E, Oppizzi M, Bonis M, et al. Multiplane transesophageal echocardiography performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography in pacients with mitral valve prolapse, flail and endocarditis: diagnostic accuracy in the identification of mitral regurgitation defects by correlation with surgical findings. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:61-6.
13. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. Guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:884-900.
14. Hellemans IM, Pieper EG, Ravelli ACJ, et al. Prediction of surgical strategy in mitral valve regurgitation based on echocardiography. Am J Cardiol 1997; 79:334-8.
15. Kay GL, Zubiate P, Prejea Jr. CA, et al. Probability of valve repair for pure mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:871-9.
16. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1129-36.
17. Moraes AV, Medeiros CJ, Abensur H, et al. Ecocardiografia transesofágica intra-operatória na cirurgia cardíaca. Rev Brasileira Ecocardiogr 1992; 15:5-11.
18. Kay EB, Rodrigues P, Haghighi D, Suzuki A, Zimmerman HA. Mitral stenosis: comparative analysis of postoperative results following the closed and open operative approach. Am J Cardiol 1964; 14:139-47.
19. Herrera JM, Vega JL, Bernal JM, Rabasa JM, Revuelta JM. Open mitral commissurotomy: fourteen to eighteen year follow-up clinical study. Ann Thorac Surg 1993; 55:641-5.
20. Souza LR. Evolução tardia de pacientes com baixo escore ecocardiográfico submetidos a comissurotomia mitral. São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
21. Moss RR, Humphries KH, Gao M, et al. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. Circulation 2003; 108(Supl II):II-90-7.
22. Northrup III WF, Kshettry VR, Dubois KA. Trends in mitral valve surgery in a large multi-surgeon, multi-hospital practice. J Heart Valve Dis, 2003; 12:14-24.
23. Gatti G, Pugliese P. Preliminary experience in mitral valve repair using the Cosgrove-Edwards annuloplasty ring. Interactive Cardiovasc Thorac Surg 2003; 2:256-61.
24. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Albuquerque JMA, Pomerantzeff PY, Takeda F, Oliveira SA. Mitral valve annuloplasty with a bovine pericardial strip: 18-year results. Clinics 2005; 60(4):305-10.
25. Gallomay AC, Colvin SB, Baumann FG, Harty S, Spencer FC. Current concepts of mitral valve reconstruction for mitral insufficiency. Circulation 1988; 78:1087-98.
26. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Rossi EG, et al. Plástica da valva mitral: ressecção quadrangular da cúspide posterior em pacientes portadores de degeneração mixomatosa. Arq Bras Cardiol 1999; 73:273-6.
27. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Souza LR, et al. Posterior mitral leaflet repair with a simple segmental annulus support: the Double- Teflon technique. J Heart Valve Dis 2002; 11:160-4.
28. Fasol R, Joubert-Hubner E. Triangular resection of the anterior leaflet for repair of the mitral valve. Ann Thorac Surg 2003; 71:381-3.
29. David TE, Bos J, Rakowski H. Mitral valve repair by replacement of chordae tendinae with polytetrafluoroethylene sutures. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:495-501.
30. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Faber CN, et al. Mitral valve repair in rheumatic patients. Heart Surg Forum 2000; 3:273-6.
31. Neves Jr MT, Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, et al. Plástica da valva aórtica em pacientes portadores de insuficiência aórtica: resultados imediatos e tardios. Rev Bras Cir Cardiovasc 1996; 11:155-60.
32. Kalangos A, Beguetti M, Baldovino A, et al. Aortic valve repair by cusp extention in children with rheumatic aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:225-36.
33. Carr JA, Savage EB. Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: a contemporary review and comparison with replacement techniques. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25:6-15.
34. Cohen SR, Sell JE, Mcintosh CL, Clark RE. Tricuspid regurgitation in patients with acquired, chronic, pure mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94:488-97.
35. Vega NF. La anuloplastia selectiva, regulable y permanente. Rev Esp Cardiol 1972; 25:555.
36. Revuelta JM. Segmental tricuspid annuloplasty: a new technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97(5):799-801.
37. Kay JH. Surgical treatment of tricuspid insufficiency. Ann Surg 1965; 162:53-8.
38. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Cauduro P, et al. Fisics-InCor bovine pericardial bioprosthesis: 15 years results. Heart Surg Forum 1998; 1:130-5.
39. Marchand MA, Aupart MR, Norton R, et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards perimount pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 2001; 71:236-9.
40. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Albuquerque JMA, Stolf NAG, Grinberg M, Oliveira SA. Long-term follow-up of the biocor porcine bioprosthesis in the mitral position. J Heart Valve Dis 2006; 15:763-7.
41. Jamieson WRE, Burr LH, Munro AI, Miyagishima, RT. Carpentier-Edwards Standard Porcine Bioprosthesis: A 21-Years Experience. Ann Thorac Surg 1998; 66:40-43.
42. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Puig LB, et al. Valve replacement in elderly with bovine pericardial bioprosthesis. 15 Years results. Cardiovasc Eng 1997; 2:267-70.
43. Emery RW, Erickson CA, Aron KV, et al. Replacement of the aortic valve in patients under 50 years of age: long-term follow-up of the St. Jude Medical Prosthesis. Ann Thorac Surg 2003; 75:1815-9.
44. Lund O, Nielsen SL, Arildsen H, Ilkjaer LB, Pilegaard HK. Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. Ann Thorac Surg 2000; 69:1459-65.
45. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Cunha CR, et al. Substituição valvar com próteses mecânicas de duplo-folheto. Rev Bras Cir Cardiovasc 2000; 15(3):227-33.
46. Costa FDA, Costa MBA, Costa IA, Poffo R, Sardeto EA, Matte E. Clinical experience with heart valve homografts in Brazil. Artif Organs 2001; 25:895-900.
47. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, et al. The homograft aortic valve: a 29-years, 99,3% follow-up of 1022 valve replacements. J Heart Valve Dis 2001; 10:334-44.

Capítulo 9

Terapia Antitrombótica nas Doenças Valvares

Zilda Machado Meneghelo
Idelzuita Leandro Liporace
Cecilia Maria Quaglio Barroso

Pontos-chave

- A embolia sistêmica é uma das mais devastadoras complicações secundárias à doença valvar.
- As principais valvopatias que cursam com uma incidência elevada de tromboembolismo são a doença valvar mitral e o implante de próteses valvares, principalmente as mecânicas.
- A terapia antitrombótica é de extrema importância para a prevenção desses eventos. O seu objetivo principal é prevenir os episódios de tromboembolismo sem, entretanto, aumentar os riscos de sangramento.
- Os benefícios potenciais da anticoagulação oral podem ser otimizados com uma análise individual cuidadosa dos riscos de embolia e hemorragia levando-se em consideração a aderência ao tratamento, as comorbidades associadas e as condições socioeconômicas e cognitivas.
- O conhecimento do profissional de saúde no uso do anticoagulante oral, no controle laboratorial rigoroso, nas interações medicamentosas e dietéticas, no manuseio adequado do perioperatório e da elevação excessiva do tempo de protrombina (INR) é também importante para o sucesso dessa terapia.

Introdução

As doenças valvares estão entre as causas mais importantes para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e de morte súbita.[1-3] Estudos epidemiológicos utilizando métodos de avaliações clínicas e de imagens não invasivas revelam um curso longo dessas doenças. Devido às novas opções terapêuticas e intervencionistas, os riscos de complicações e óbito vêm diminuindo; entretanto, o tromboembolismo sistêmico ainda é a complicação mais temida, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A terapia antitrombótica é a mais recomendada para reduzir a ocorrência dessas complicações, mas acarreta um risco substancial de sangramento relacionado principalmente à medicação utilizada, à intensidade da anticoagulação e à condição clínica do paciente.

As seqüelas permanentes decorrentes de um evento tromboembólico são, em geral, mais graves que as complicações hemorrágicas com essa terapia. O índice médio anual de sangramento fatal varia de 0,07% a 0,7%,[4] enquanto que na embolia arterial, os episódios fatais são de aproximadamente 20% ao ano, e 40% destes resultam em incapacidades permanentes. A recorrência de um tromboembolismo venoso apresenta índice de mortalidade de 6% e de incapacidades permanentes graves em 2%.[5-7]

A proposta deste capítulo é avaliar os riscos de tromboembolismo nas várias formas de doença valvar nativa e nas próteses valvares, mecânicas e biopróteses, e sugerir estratégias para o uso da terapia antitrombótica com o objetivo de prevenir a embolia sistêmica.

Abordaremos também, de forma resumida, os mecanismos de ação dos vários agentes antitrombóticos, enfatizando o uso dos anticoagulantes orais e suas particularidades como a faixa terapêutica ideal, as interações medicamentosas e dietéticas, o manuseio perioperatório e a elevação excessiva do INR.

Agentes antitrombóticos

Os medicamentos utilizados para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de doenças valvares são os antiagregantes plaquetários, a heparina e os anticoagulantes orais.

Antiagregantes plaquetários

São medicamentos com uma das seguintes propriedades: inibição da função plaquetária (adesão e agregação), inibição da liberação ou da secreção de substâncias pelas plaquetas, redução dos agregados plaquetários circulantes e inibição da formação *in vivo* de trombos induzidos predominantemente pelas plaquetas.[8] Os principais representantes dessa classe de medicamentos são o ácido acetilsalicílico e os tienopiridínicos (clopidogrel e ticlopidina).

O ácido acetilsalicílico (AAS) inibe, de forma irreversível, a prostaglandina H sintase (ciclooxigenase-1) nas plaquetas e megacariócitos com conseqüente bloqueio da formação de tromboxano A_2, um potente vasoconstritor e agregante plaquetário. Devido à plaqueta ser incapaz de gerar cicloxigenase, o efeito antitrombótico imediato do AAS permanece durante a meia-vida média das plaquetas (8 a 10 dias). O AAS é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal e o pico de concentração plasmática ocorre em 30 a 40 minutos. Quando administrado em dose única oral, no mínimo 160 mg são necessários para inibição máxima da função plaquetária.[9]

O tratamento com o AAS está associado com sintomas dose-dependente de toxicidade gastrintestinal (náusea, queimação e dor epigástrica). O risco desses sintomas aumenta de forma significativa com a elevação gradativa das doses. O AAS de liberação entérica pode causar índice menor dessa complicação. O uso de AAS causa aproximadamente 60% a 70% de aumento de hemorragia extracraniana não fatal (a maioria no trato gastrointestinal), o que corresponde a um aumento absoluto de risco de cerca de 1 ou 2 por 1.000 pacientes tratados por ano. Também eleva o risco de hemorragia intracraniana de aproximadamente 1 para cada 1.000 pacientes tratados durante 3 anos.[9]

Os antiagregantes plaquetários tienopiridínicos (clopidogrel e ticlopidina) são metabolizados no fígado e formam compostos ativos que inibem a agregação plaquetária induzida pelo ADP (adenosina fosfato). Uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel produz inibição detectável da agregação plaquetária induzida pelo ADP após 2 horas, com efeito máximo após 6 horas. Se não for utilizada uma dose de ataque, a administração de repetidas doses de 75 mg/dia atinge um estado de equilíbrio máximo da inibição plaquetária que é comparável com a administração de ticlopidina 250 mg, duas vezes ao dia.[9]

Comparado com AAS, os tienopiridínicos estão associados com menor risco de hemorragia e sintomas gastrintestinais e com aumento do risco de diarréia e *rash* cutâneo. A ticlopidina aumenta o risco de neutropenia, particularmente nos primeiros meses de terapia. Ao contrário do clopidogrel, a ticlopidina aumenta de maneira significativa o risco de trombocitopenia e púrpura trombocitopênica trombótica. Assim, no início do uso da ticlopidina, deve ser realizada monitoração hematológica a cada duas semanas durante os primeiros quatro meses de terapia.[9]

Nas doenças valvares, o uso isolado de antiagregantes plaquetários está indicado principalmente nos três primeiros meses de pós-operatório de bioprótese aórtica e em pacientes com prolapso de valva mitral que apresentam acidente isquêmico transitório (AIT). É recomendada a sua associação com o anticoagulante oral quando ocorre uma complicação tromboembólica na vigência de um nível terapêutico ideal de anticoagulação oral.

Heparina não-fracionada

As heparinas não-fracionadas são anticoagulantes de amplo espectro. Seu efeito é mediado por sua capacidade de ligar-se à antitrombina III (ATIII). O complexo heparina/ATIII inativa um número de enzimas de coagulação, incluindo a trombina (fator IIa) e os fatores Xa, XIIa, XIa e IXa. Seu efeito anti-fator Xa ou antitrombina difere de acordo com o tipo de preparação e principalmente com o peso molecular. Há necessidade de monitoração laboratorial para avaliação do seu efeito, que é em geral realizada por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).[10]

Heparina de baixo peso molecular

Essas heparinas têm, em média, um terço do peso molecular das heparinas não-fracionadas. O seu efeito anticoagulante está relacionado a uma inativação mais seletiva do fator Xa.[11,12]

Devido a uma forte ligação com as proteínas plasmáticas, apresentam maior efeito anticoagulante quando comparada com as heparinas não-fracionadas. Além disso, tem uma ligação menos efetiva com os macrófagos e células endoteliais e, portanto, vida média maior. A sua farmacocinética mais previsível permite que a dose seja calculada com base no peso do paciente e reduz a necessidade de monitoração, a não ser nos pacientes com insuficiência renal crônica, nos obesos e na gravidez, nos quais há necessidade da avaliação da atividade do fator Xa.[11]

As principais complicações do uso da heparina são a hemorragia, a trombocitopenia e a osteopenia. A trombocitopenia apresenta uma forma benigna, que é a mais comum (incidência de ± 15%) e, em geral, não há grande redução do número de plaquetas e também não há necessidade de suspensão da terapia. A segunda é uma forma auto-imune e geralmente inicia-se entre o quarto e o 15º dia após o início do tratamento. Apresenta grande redução do número de plaquetas e pode cursar com um evento trombótico. A sua incidência é de aproximadamente 1% e é influenciada por vários fatores, entre

eles o tipo de heparina (menor com a heparina de baixo peso molecular), a duração do tratamento e a exposição prévia com este fármaco. Nesse caso, há necessidade de suspensão imediata da heparina.[13,14] A osteopenia está associada ao uso da heparina em longo prazo.[15]

O uso das heparinas na doença valvar está restrito a curtos períodos como tratamento antitrombótico inicial de algumas condições clínicas, trombose venosa profunda e embolias pulmonar e periférica. Também é indicado naqueles períodos em que há necessidade de interrupção dos anticoagulantes orais, como no manuseio peri-operatório de cirurgias cardíacas ou não-cardíacas e na gravidez, durante a embriogênese e o peri-parto.[16]

Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais são os fármacos mais utilizados na terapia antitrombótica há mais de 50 anos; entretanto, ainda se apresentam como um desafio na prática clínica diária devido a inúmeros fatores: janela terapêutica estreita, variabilidade significativa na dose-resposta entre os indivíduos e a interação medicamentosa e dietética. Além disso, sofrem influência da idade e de doenças associadas (diarréia, febre, insuficiência renal, hepática e cardíaca). Outras dificuldades encontradas são a necessidade de controles laboratoriais constantes e o manuseio peri-operatório.[17] Estudos genéticos têm revelado que alguns pacientes são resistentes ao tratamento anticoagulante e outros apresentam uma sensibilidade maior necessitando de doses mínimas para permanecerem no nível ideal de anticoagulação.[18-20]

Mecanismo de ação

Os anticoagulantes orais exercem sua ação por meio de um bloqueio da biossíntese, a nível hepático, dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X).[16] Também inibem as proteínas C e S, que são anticoagulantes naturais e, deste modo, podem apresentar um efeito pró-coagulante.[21]

Em condições fisiológicas, a vitamina K é absorvida sob a forma de quinona (vitamina K_1). Esta é transformada em hidroquinona (vitamina KH_2) logo após a sua absorção, sendo convertida e armazenada como vitamina K epóxido. Entretanto, para ser utilizada na ativação dos fatores de coagulação, deve retornar para a forma de hidroquinona (KH_2).[22]

As proteínas coagulantes dependentes da vitamina K devem ser carboxiladas na posição gama para se tornarem ativas, e a vitamina KH_2 é um cofator essencial nessa reação. Os anticoagulantes orais limitam a gama-carboxilação dessas proteínas por bloquear as enzimas vitamina K quinona-redutase e vitamina K epóxido-redutase, diminuindo assim a metabolização para a liberação da hidroquinona (KH_2) e, conseqüentemente, a liberação de fatores de coagulação ativos[22] (Figura 1).

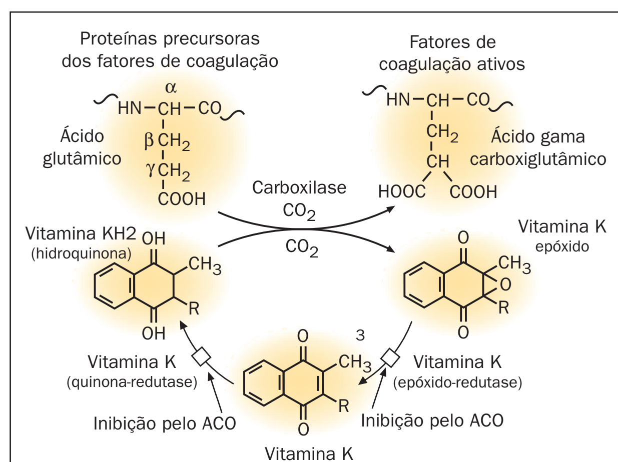


Figura 1. Ciclo da vitamina K e sua inibição pelo anticoagulante oral. ACO: anticoagulante oral.

A inibição do ciclo de conversão da vitamina K pelo anticoagulante oral reduz de 30% a 50% os fatores de coagulação e 10% a 40% a atividade biológica dos fatores secretados.[23] Esse efeito anticoagulante não é imediato e depende do *clearance* dos fatores de coagulação. A vida média de cada um desses fatores está descrita na Tabela I.[24-26]

Tabela I. Vida média dos fatores de coagulação

Fatores de coagulação	Vida média (horas)
Fator VII	7
Fator IX	21-30
Fator X	27-42
Fator II (protrombina)	60-72
Proteína C	8
Proteína S	30

O efeito anticoagulante que ocorre nas primeiras 24 horas é devido à inibição do fator VII que tem uma vida média de 7 horas. Entretanto, o pico da atividade antitrombótica se realiza em 72 a 96 h, com a diminuição da protrombina (fator II).[27] Desse modo, durante os primeiros dias de tratamento, o tempo de protrombina reflete principalmente a redução do fator VII e, por esse motivo, nessa fase o paciente pode apresentar sangramento. Por outro lado, devido à depleção rápida do anticoagulante natural, a proteína C, pode-se observar um potencial estado protrombótico.[28] Por isso, a prática de administrar uma dose de ataque do anticoagulante nos primeiros dias é desnecessária, porque só vai potencializar esses efeitos mais intensamente.[29,30]

O principal efeito adverso do anticoagulante oral é o sangramento. O índice anual médio de sangramento maior (aquele que causa risco de morte, necessita inter-

venção como hospitalização ou transfusão sangüínea ou que resulta em significativa morbidade) varia de 0,9% a 2,7%, e o índice médio anual de sangramento fatal é de 0,07% a 0,7%.[4] O principal fator preditivo dessa complicação é o nível de anticoagulação, que aumenta de forma substancial com um INR maior que 4. Outros fatores predisponentes de sangramento são: doenças associadas, uso de fármacos que interferem com a hemostasia, não aderência do paciente ao tratamento,[31] hipertensão arterial sistêmica não controlada, monitoração inadequada, sangramento gastrintestinal prévio e tempo de terapia.[17] Estudos demonstraram sangramento dez vezes maior no primeiro mês de tratamento quando comparado com os 12 meses seguintes.[32] Outros efeitos adversos menos comuns são: necrose de pele que, em geral, ocorre após 3 a 8 dias do início do tratamento, alergia, alopecia e desconforto gastrintestinal.[33]

Tipos de anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais ou antagonistas da vitamina K mais amplamente utilizados são os derivados cumarínicos, e os principais representantes dessa classe são a varfarina e a femprocumona. Suas características estão listadas na Tabela II.[34-36]

Principais indicações do anticoagulante oral

A eficácia clínica dos anticoagulantes orais está estabelecida por grandes estudos bem desenhados em uma grande variedade de condições clínicas. São eficazes na prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso e embolia arterial; em pacientes com próteses valvares cardíacas; na fibrilação atrial; na presença de trombos intracavitários e na doença reumática valvar.[33]

Principais contra-indicações ao uso dos anticoagulantes orais

As contra-indicações ao uso dos anticoagulantes orais são condições físicas locais ou generalizadas ou características individuais em que os riscos de sangramento são maiores que o potencial benefício clínico da prevenção de tromboembolismo, tais como: falta de condições socioeconômicas e cognitivas para o controle da anticoagulação oral, tendências à hemorragia ou discrasia sangüínea, cirurgia recente ou possibilidade de cirurgia, tendências a sangramento associados à ulceração ativa ou sangramento evidente, ameaça de abortamento, pacientes senis não supervisionados, punção vertebral, anestesia regional de grande porte, anestesia de bloqueio lombar, hipertensão não controlada (pressão arterial > 180/100 mmHg) e hipersensibilidade conhecida aos anticoagulantes orais.[37]

Monitoração

O teste laboratorial mais comumente utilizado na mensuração dos efeitos do anticoagulante oral é o tempo de protrombina (TP). Seus resultados sofrem influência de diferentes tromboplastinas tissulares utilizadas pelos diversos laboratórios, que variam de forma considerável em sensibilidade e na resposta ao anticoagulante. Para solucionar esse problema, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu uma tromboplastina de referência internacional, e recomenda que o TP deva ser expresso como um índice de normatização internacional (INR), promovendo maior reprodutibilidade dos resultados entre os diversos laboratórios. A conversão do TP para o INR é calculada por meio da seguinte fórmula:[33]

$$INR = \left(\frac{\text{TP paciente}}{\text{TP médio normal}}\right)^{ISI}$$

INR = a razão entre o valor do TP em segundos obtido no plasma do paciente e o valor do TP de um lote de plasma obtido de indivíduos normais ou fornecido pelo próprio fabricante da tromboplastina; ISI = índice de sensibilidade internacional da tromboplastina.

Por definição, a tromboplastina da OMS tem ISI = 1. Quanto mais próximo de 1, mais responsivo é o reagente e mais próximo o INR estará do tempo de protrombina obtido. Quanto mais sensível o reagente, menor é o valor do ISI. A recomendação das entidades College of American Pathologists, American College of

Tabela II. Características dos anticoagulantes orais

Medicamento	Varfarina amorfa	Varfarina cristalina	Femprocumona
Nome comercial	Marevan®	Coumadin®	Marcoumar®
Via de administração	Oral	Oral	Oral
Meia-vida de eliminação	20 a 60 horas	20 a 60 horas	160 horas
Pico de resposta	3 a 4 dias	3 a 4 dias	5 a 7 dias
Eliminação	92% renal	92% renal	40 a 60% renal, restante: fezes
Apresentação comercial	5 mg e 7,5 mg	1 mg; 2,5 mg e 5 mg	3 mg

Chest Physicians e American Heart Association/American College of Cardiology Foundation é que os laboratórios utilizem reagentes com ISI entre 0,9 e 1,7.[33,38]

A monitoração do INR pode ser realizada de duas maneiras: por meio de coleta laboratorial ou utilizando monitores portáteis (sangue capilar ou venoso).

O controle em clínicas de anticoagulação especializadas comprovadamente reduz a incidência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos.[39,40]

Pesquisas vêm demonstrando que os testes realizados no domicílio do paciente, por meio de monitores portáteis, são eficientes e resultam em menores variações do INR quando comparados com os exames convencionais realizados em laboratórios.[41]

Faixa terapêutica ideal

A faixa terapêutica ideal para portadores de próteses mecânicas é um INR entre 2,5 e 3,5. Em pacientes com próteses mecânicas em posição aórtica, de última geração (duplo-disco) e sem fatores de risco para tromboembolismo, o INR pode ser mantido entre 2 a 3. Para as demais condições clínicas que necessitam de anticoagulação oral, deve-se manter um INR entre 2,0 e 3,0. Níveis abaixo ou acima desses valores apresentam risco maior de embolia e de sangramento, respectivamente. Um estudo demonstrou que a grande variabilidade nos resultados do INR foi o mais forte fator preditivo de redução de sobrevida dos pacientes em uso de anticoagulante oral, em longo prazo.[42] Essa observação enfatiza a importância de um manuseio adequado.

Antes do início da terapia antitrombótica, o paciente deve receber uma orientação detalhada sobre esse tratamento. Um conhecimento adequado referente à anticoagulação, a aderência à medicação, a importância dos controles de INR, as interações dietética e medicamentosa e, ainda, a atividade física resultarão em melhores resultados e segurança para o paciente.[33]

Como já descrito, doses de ataque do anticoagulante oral não são necessárias. Quando um efeito anticoagulante rápido é imprescindível (trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou pós-operatório imediato de implante de próteses valvares cardíacas), uma heparinização plena, intra-hospitalar, deve ser prescrita concomitantemente ao anticoagulante oral. Nesses casos, a heparina pode ser interrompida quando o INR estiver na faixa terapêutica após dois dias consecutivos.

Quando não há urgência na anticoagulação, o tratamento pode ser iniciado de acordo com as Tabelas III e IV. Em geral, obtém-se efeito satisfatório em 5 a 7 dias, dependendo do tipo de anticoagulante administrado. Dose inicial menor pode ser necessária no paciente sensível a varfarina, incluindo os idosos e aqueles com alto risco de sangramento.[19,20]

O controle ambulatorial dos pacientes anticoagulados pode ser dividido em duas partes: a fase inicial e o controle em longo prazo.

Fase inicial[43]

Apesar de não haver padronização específica na freqüência da monitoração, no Setor de Anticoagulação da nossa instituição, o controle é realizado da seguinte maneira com a varfarina:

1. Coleta de um exame de INR inicial e introdução do anticoagulante oral;
2. Avaliar o tempo de protrombina (INR) no 4º, 7º e 14º dias; dependendo da alteração do valor de INR, realizar ajuste da dose em cada um desses controles (Tabela III).
3. Com a estabilização do INR na faixa terapêutica, o exame deve ser realizado após quinze dias para confirmação do nível da anticoagulação oral e, posteriormente, os controles devem ser mensais.

Em geral, observam-se alterações do nível de INR no 4º dia após o início da varfarina (Tabela III). Ver exemplo do cartão de controle (Tabela IV).

Tabela III. Esquema de alteração da dose para a varfarina segundo o valor do INR

Dia de coleta	INR	Dose de varfarina
1º	1-1,3	1 cp (5 mg)
4º	1-1,3	1 cp (5 mg)
	1,4-1,9	3/4 cp (3,75 mg)
	2,0-2,5	1/2 cp (2,5 mg)
	2,6-3,0	1/4 cp (1,25 mg)
	3,1-4,0	Suspender dose do dia. Após, 1/4 cp até o 6º dia
7º	Avaliar a alteração da dose segundo valores de INR encontrados no primeiro e no quarto dias. Se houve redução da dose no quarto dia, pode haver necessidade de nova redução no sétimo dia	

cp: comprimido.

Tabela IV. Cartão controle de anticoagulação – Fone: xx.xxxxxxxx

Paciente: xxxxxxxxxx — Registro: xxxxxxxx

ISI = (1,18) — Hora do exame: 16:00

Fármaco: Marevan® 5 mg — Início: 24/09/2007 — Idade: 74 — Diagnóstico: PBMi + FA + MCP

Data	TAP	INR	2a-feira	3a-feira	4a-feira	5a-feira	6a-feira	Sábado	Domingo	Próximo	Anotações
24/09/2007	53,8	1,37	1	1	1					27/09/2007	
27/09/2007	28,5	2,26				1/2	1/2	1/2	1/2	30/09/2007	Diminuímos a dose
30/09/2007	25,4	2,56	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	08/10/2007	
08/10/2007	25,0	2,57	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	22/10/2007	
22/10/2007	25,5	2,52	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	05/11/2007	
05/11/2007	31,5	2,05	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	07/12/2007	
Seguir a dose desta linha											

Cartão de controle do paciente anticoagulado com varfarina. ISI = índice de sensibilidade internacional; FA = fibrilação atrial; PBMi = bioprótese mitral; MCP = miocardiopatia; TAP = tempo de atividade de protrombina (%); INR = relação normatizada internacional.

Tabela V. Esquema de alteração da dose para a femprocumona segundo o valor do INR

Dia de coleta	INR	Dose de femprocumona
1º	1-1,3	1 cp (3 mg)
4º	1-1,3	1 cp (3 mg)
		Raramente acontecem alterações neste dia. Nesses casos, o fracionamento da dose é o mesmo que o da varfarina
7º	1,4-1,9	3/4 cp (2,25 mg)
	2,0-2,5	1/2 cp (1,5 mg)
	2,5-3,0	1/4 cp (0,75 mg)
	3,1-4,0	Suspender dose do dia. Após, 1/4 cp até o 10º dia
11º	Avaliar alteração da dose segundo valores de INR encontrados no primeiro e no sétimo dias. Se houve redução da dose no sétimo dia, pode haver necessidade de nova redução no 11º dia	

cp: comprimido.

Tabela VI. Cartão controle de anticoagulação – Fone: xx.xxxxxxxx

Paciente: xxxxxxxxxx — Registro: 000000

ISI = (1,18) — Hora do exame: 16:00

Fármaco: Marcoumar® 3 mg — Início: 26/11/2007 — Idade: 55 — Diagnóstico: FA + DLM

Data	TAP	INR	2a-feira	3a-feira	4a-feira	5a-feira	6a-feira	Sábado	Domingo	Próximo	Anotações
26/11/2007	100,0	0,98	1	1	1					29/11/2007	
29/11/2007	90,3,5	1,06				1	1	1	1	03/12/2007	
03/12/2007	41,3	1,66	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	10/12/2007	Diminuímos a dose
10/12/2007	29,8	2,17	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	16/12/2007	
17/12/2007	19,3	3,29	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	04/01/2008	Diminuímos a dose
04/01/2008	21,0	3,05	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	3/4	1/2	28/01/2008	
Seguir a dose desta linha											

Cartão de controle do paciente anticoagulado com femprocumona. ISI = índice de sensibilidade internacional; FA = fibrilação atrial; DLM = dupla lesão mitral; TAP = tempo de atividade de protrombina (%); INR = relação normatizada internacional.

As alterações do INR com a femprocumona, em geral, ocorrem no 7º dia após o início da medicação. Nesses casos, o fracionamento da dose é o mesmo que o realizado com a varfarina no 4º dia (Tabela V). Ver exemplo do cartão de controle (Tabela VI).

Uma regra básica para não aumentar o risco de sangramento nos primeiros dias do uso dos anticoagulantes orais é nunca aumentar a dose na primeira semana de tratamento, mesmo que o INR se mantenha no seu valor inicial. Isso é importante principalmente com a femprocumona, como já exposto. Na nossa instituição, esse anticoagulante somente é utilizado em pacientes com idades entre 18 e 60 anos e que não tenham risco aumentado de sangramento, devido à meia-vida de eliminação mais longa desse fármaco.

Uma outra conduta importante é reduzir a dose naqueles pacientes que atingem o nível terapêutico no 4º e 7º dias de tratamento correspondente ao 2º e 3º controles do INR para varfarina e femprocumona respectivamente, como demonstrado nas tabelas IV e VI.

Os pacientes idosos são mais sensíveis ao tratamento e costumam entrar na faixa terapêutica com mais rapidez e com doses mais baixas do anticoagulante oral.

Fase após a estabilização[43]

É aconselhável que a monitoração do INR seja mensal mesmo que este se mantenha na faixa terapêutica ideal por longos períodos.[44]

Se houver alteração dessa faixa devem ser avaliadas possíveis causas determinantes dessa variação, como por exemplo, interações medicamentosas ou dietéticas e doenças associadas.

Interações medicamentosas

As enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 são responsáveis pelo metabolismo oxidativo do anticoagulante oral e da maioria dos fármacos. Portanto, todas as medicações que utilizam essa via metabólica apresentarão interações medicamentosas. Além disso, os medicamentos podem também influenciar a farmacodinâmica e a farmacocinética dos anticoagulantes orais por meio de alterações de sua absorção ou *clearance* e de modificações da resposta hemostática (efeito sinérgico).[33,42,43,45] Outras propriedades desfavoráveis dos anticoagulantes orais que favorecem a

Tabela VII. Interações medicamentosas que aumentam o risco de sangramento por alteração no INR (necessidade de controle do INR)

Ácido etacrínico	Clofibrato	Fenoprofeno	Lovastatina	Quinidina
Ácido flufenâmico	Clomipramina	Floctafenina	Meloxicam	Rabeprazol
Ácido mefenâmico	Cloranfenicol	Fluconazol	Metronidazol	Ranitidina
Ácido nalidíxico	Cloxacilina	Fluoracil	Miconazol	Rofecoxib
Alopurinol	Condroitina	Fluoxetina	Moricizina	Rosuvastatina
Amiodarona	Danazol	Flurbiprofeno	Moxalactam	Roxitromicina
Amitriptilina	Delavirdina	Flutamina	Neomicina	Saquinavir
Amoxicilina	Demeclociclina	Fluvastatina	Nilutamida	Sertralina
Amprenavir	Desipramina	Fluvoxamina	Norfloxacino	Sinvastatina
Aspirina (altas doses)	Dextrotiroxina	Fosamprenavir	Nortriptilina	Sulfametoxazol
Atazanavir	Diazóxido	Gatifloxacino	Ofloxacina	Sulfinpirazona
Azitromicina	Dicloxacilina	Genfibrozila	Omeprazol	Sulfisoxazol
Benzbromarona	Diflunisal	Ginkgo Biloba	Orlistat	Sulindac
Bicalutamida	Disopiramida	Glucosamina	Oxaprozina	Tamoxifeno
Bivalirudina	Dissulfiram	Hidrato de cloral	Oxifembutazona	Telitromicina
Bufexamaco	Dotiepina	Ifosfamida	Oxitetraciclina	Tenidap
Capecitabina	Doxepina	Imipramina	Pantoprazol	Tenoxicam
Cefamandol	Doxiciclina	Indometacina	Paroxetina	Terbinafina
Cefazolina	Droxicam	Ipriflavona	Paracetamol	Tetraciclina
Cefoperazona	Enoxacina	Isoniazida	Piracetam	Tireoglobulina
Cefotetan	Erlotinibe	Isoxicam	Piroxicam	Tolterodina
Celecoxibe	Eritromicina	Itraconazol	Propafenona	Toremifeno
Cetoconazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Propoxifeno	Tramadol
Cetoprofeno	Etodolac	Levamisol	Propranolol	Trimipramina
Cimetidina	Felbamato	Levofloxacina	Propifenazona	Valdecoxibe
Ciprofloxacino	Fenbufeno	Levotiroxina	Proquazona	Vancomicina
Cisaprida	Fenitoína	Liotironina	Protriptilina	Zileuton
Claritromicina	Fenofibrato	Lornoxicam	Quetiapina	Zotepina

interação medicamentosa são a alta ligação protéica e um índice terapêutico estreito.[42]

Existem, na literatura, inúmeros relatos de interação de muitos fármacos com os anticoagulantes orais e, deste modo, é prudente que, ao se iniciar qualquer outra terapia, seja feito um controle antecipado do INR (aproximadamente cinco a sete dias após o início do uso associado do fármaco).

As interações medicamentosas com os anticoagulantes orais podem ser classificadas de forma didática entre aquelas que aumentam o risco de sangramento por alteração do INR ou por alteração de outras vias de coagulação e aquelas que inibem a ação do anticoagulante. As interações descritas na literatura segundo essa classificação estão listadas em ordem alfabética nas Tabelas VII a IX.[45,46] Os anticoncepcionais orais, a terapia de reposição hormonal e a metilprednisolona podem tanto aumentar quanto diminuir a eficácia anticoagulante. O uso associado com glipizida pode aumentar o risco de hipoglicemia.[45,46]

Tabela VIII. Interações medicamentosas que aumentam o risco de sangramento por atuação em outras vias de coagulação (necessidade de controle clínico)

Arnica	Dipirona
Aspirina® (baixas doses)	Heparinas e análogos
Benoxaprofeno	Ibuprofeno
Bronfenaco	Indoprofeno
Cilostazol	Nabumetona
Clopidogrel	Naproxeno
Diclofenaco	Nimesulida

Tabela IX. Interações medicamentosas que inibem a ação anticoagulante

Azatioprina	Metimazol
Barbitúricos	Metiltiouracil
Bosentan	Mitotano
Carbamazepina	Nafcilina
Carbimazol	Nevirapina
Ciclosporina	Primidona
Clordiazepóxido	Propiltiouracil
Clorpromazina	Raloxifeno
Colestiramina	Rifabutina
Erva de São João	Rifampicina
Espironolactona	Rifapentina
Etretinato	Ritonavir
Ginseng	Sucralfato
Griseofulvina	Tibolona
Mercaptopurina	

Dieta

A principal fonte de vitamina K dos alimentos são os vegetais, particularmente as folhas verdes. As tabelas existentes sobre a quantidade de vitamina K nos alimentos podem variar de acordo com a localização do cultivo, a estação climática e a temperatura. O objetivo da orientação dietética para o paciente em uso de anticoagulante oral é que ele mantenha uma dieta equilibrada, procurando consumir aproximadamente a mesma quantidade de vitamina K por dia. Isto é essencial para ajudá-lo a manter o tempo de protrombina (INR) dentro da variação terapêutica desejada para uma determinada dose de anticoagulante oral.

No Setor de Anticoagulação Oral de nossa instituição é comum adequar essa dose do antiacoagulante oral à dieta do paciente mantendo sua alimentação habitual. Com isso, há aumento da aderência do paciente ao tratamento sem afetar de forma significativa a sua qualidade de vida.

Recomendações da terapia antitrombótica nas doenças e próteses valvares

Há uma carência de grandes estudos randomizados que suportem um alto grau de recomendação no tratamento antitrombótico dos pacientes com doenças e próteses valvares. As recomendações que serão descritas neste capítulo são baseadas nas mais recentes diretrizes sobre o tema: European Society of Cardiology – 2007,[47] American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) – 2006[48] e Eighth American College of Chest Physicians (ACCP) – 2008.[49] Seus graus de recomendação estão descritos nos Tabelas X a XII.

Doença valvar

Pacientes com doenças valvares apresentam anormalidades na reologia sangüínea, no fibrinogênio, na viscosidade plasmática e na agregação das células vermelhas.[50] As hipóteses responsáveis pelo aumento dos níveis de fibrinogênio são a hemoconcentração, devido principalmente ao uso de diuréticos, e a turbulência sangüínea. Esta situação estimula a formação de produtos de degradação de fibrina, que são conhecidos como estimulantes da síntese hepática de fibrinogênio. Este, por sua vez, é o maior determinante da agregação das células vermelhas por formar pontes de fibrina entre as hemácias.

Tabela X. Graus de recomendação e níveis de evidência do consenso sobre valvopatias da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do consenso da American Heart Association/American College of Cardiology

Classe I (excelente)	Condições para as quais há evidências e/ou concordância geral de que um dado procedimento ou tratamento é útil e eficaz
Classe II (aceitável)	Condições para as quais há evidência conflitante e/ou divergência de opinião acerca da utilidade e eficácia do procedimento ou tratamento
IIa (evidência muito boa)	O peso da evidência e da opinião está a favor da utilidade e eficácia
IIb (evidência razoável)	A utilidade e a eficácia estão bem menos estabelecidas pela evidência e opinião
Classe III (inaceitável)	Condições para as quais há evidências e/ou concordância geral de que o procedimento ou tratamento não é útil e em alguns casos podem ser danosos

Tabela XI. Graus de recomendação e níveis de evidência do Eighth American College of Chest Physicians

Grau de recomendação*	Evidência do risco *versus* benefício	Qualidade metodológica para suporte das evidências	Implicações
1 A (forte recomendação; evidência de alta qualidade)	Efeitos desejáveis claramente a favor dos indesejáveis ou vice-versa	Evidências consistentes de ECR sem limitações importantes ou, excepcionalmente, fortes evidências de estudos observacionais	Recomendação pode ser aplicada para a maioria dos pacientes: novas pesquisas dificilmente irão alterar a confiança na avaliação do efeito
1 B (forte recomendação; evidência de moderada qualidade)	Efeitos desejáveis claramente a favor dos indesejáveis ou vice-versa	Evidências de ECR com importantes limitações (resultados inconsistentes, problemas na metodologia indireta ou imprecisa) ou evidências muito fortes de estudos observacionais	Recomendação pode ser aplicada para a maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias; pesquisas de maior qualidade podem ter um importante impacto na confiança em estimar o efeito e podem alterar a avaliação
1 C (forte recomendação; evidência de baixa a muito baixa qualidade)	Efeitos desejáveis claramente a favor dos indesejáveis ou vice-versa	Evidência com pelo menos uma crítica nos resultados oriundos de estudos observacionais, série de casos ou ECR com sérios problemas ou evidências indiretas	Recomendação pode ser aplicada para a maioria dos pacientes em muitas circunstâncias; pesquisas de maior qualidade comumente provocam importante impacto na confiança em estimar o efeito e podem alterar a avaliação
2 A (fraca recomendação; evidência de alta qualidade)	Efeitos desejáveis bem equilibrados com os indesejáveis ou vice-versa	Evidências consistentes de ECR sem limitações importantes ou, excepcionalmente, fortes evidências de estudos observacionais	A melhor ação pode diferir dependendo das circunstâncias, do paciente ou de valores sociais; novas pesquisas dificilmente irão alterar a confiança na avaliação do efeito
2 B (fraca recomendação; evidência de moderada qualidade)	Efeitos desejáveis bem equilibrados com os indesejáveis ou vice-versa	Evidências de ECR com importantes limitações (resultados inconsistentes, problemas na metodologia indireta ou imprecisa) ou evidências muito fortes de estudos observacionais	A melhor ação pode diferir dependendo das circunstâncias, do paciente ou de valores sociais; pesquisas de maior qualidade podem ter um importante impacto na confiança em estimar o efeito e podem alterar a avaliação
2 C (fraca recomendação; evidência de baixa a muito baixa qualidade)	Efeitos desejáveis bem equilibrados com os indesejáveis ou vice-versa	Evidências de no mínimo um resultado crítico de estudos observacionais, série de casos ou ECR com sérios problemas ou evidência indireta	Outras alternativas podem ser igualmente razoáveis. Pesquisas de maior qualidade comumente têm um importante impacto na confiança em estimar o efeito e podem alterar a avaliação

* Utiliza-se o termo recomendado para fortes recomendações (grau 1) e o termo sugerido para fracas recomendações (grau 2).
ECR: estudos clínicos randomizados.

Além disso, a doença valvar está associada a um padrão de fluxo anormal em regiões próximas à lesão, proporcionando áreas de baixo fluxo que promovem a formação de agregados de hemácias. Estes são expressos por contraste espontâneo, encontrado com mais freqüência no átrio esquerdo e caracterizado por uma imagem ultra-sonográfica, descrita pela primeira vez por Feigenbaum.[51] Há aumento de sua incidência em condições de baixa velocidade do sangue, tais como estenose mitral, prótese em posição mitral, fibrilação atrial, dilatação do átrio esquerdo e discinesia ventricular esquerda. A presença de contraste espontâneo está associada a maior freqüência de trombo e embolia arterial.[52]

Tabela XII. Graus de recomendação e níveis de evidência do European Society of Cardiology

Classe I	Evidências e/ou concordância geral de que um dado procedimento ou tratamento é benéfico, útil e eficaz
Classe II	Evidência conflitante e/ou divergência de opinião acerca da utilidade e eficácia do procedimento ou tratamento
IIa	O peso da evidência e da opinião está a favor da utilidade e eficácia
IIb	A utilidade e a eficácia estão bem menos estabelecidas pela evidência e opinião
Nível de evidência:	
A	Dados retirados de vários estudos clínicos randomizados ou metanálise
B	Dados retirados de um único estudo clínico randomizado ou grandes estudos não-randomizados
C	Consenso de opinião de especialistas e/ou pequenos estudos; estudos retrospectivos, registros

Doenças da valva mitral

A incidência de embolia sistêmica é maior na doença mitral que em qualquer outra forma de doença valvar. Em geral, resulta da formação de trombo atrial devido ao baixo fluxo em uma câmara atrial esquerda dilatada, com ou sem fibrilação atrial associada.[53,54]

A embolia sistêmica pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes com estenose mitral.[55-59] O risco de embolia está relacionado com a idade e a presença de fibrilação atrial.[57-61] Um terço dos eventos embólicos ocorre no primeiro mês após o início da FA e dois terços em um ano. A freqüência de eventos embólicos não parece estar relacionada à gravidade da estenose mitral, ao débito cardíaco, tamanho do átrio esquerdo, ou mesmo à presença ou ausência de sintomas de insuficiência cardíaca.[58,60] Em pacientes que apresentam um evento tromboembólico, a freqüência de recorrência é tão alta quanto 15 a 40 eventos por 100 pacientes/mês sem uma terapia antitrombótica adequada.[60-64]

Embora não existam estudos randomizados, não há dúvidas de que a terapia anticoagulante é efetiva em reduzir a incidência de embolia sistêmica em pacientes com doença valvar reumática mitral.[65] Esta evidência é resultante também da extrapolação dos resultados de grandes estudos[66-69] randomizados que demonstraram redução de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial não valvar tratados com varfarina.

A terapia anticoagulante em pacientes com estenose mitral e trombo de átrio esquerdo tem sido efetiva na resolução desses trombos em 62% dos casos.[70]

Em vista desses resultados, todos os pacientes com doença valvar mitral reumática e fibrilação atrial ou com alto risco para tromboembolismo, como antecedentes de embolia sistêmica prévia e presença de trombo de átrio esquerdo, devem ser tratados com terapia anticoagulante em longo prazo.

Apesar do potencial tromboembólico da FA na doença valvar mitral, pacientes em ritmo sinusal ainda têm risco substancial de embolia sistêmica. Isso é particularmente verdadeiro se o paciente tem um episódio de FA prévio ou necessita de uma medicação antiarrítmica para manter o ritmo sinusal ou apresenta átrio esquerdo grande (maior que 55 mm).[65,71]

O atual consenso da AHA/ACC e a diretriz européia recomendam o uso de anticoagulante oral em pacientes com estenose mitral e ritmo sinusal na presença de trombo em átrio esquerdo ou evento tromboembólico prévio (nível de evidência: IB e IC, respectivamente).[47,48] A diretriz européia ainda preconiza o uso de anticoagulante oral em pacientes com átrio esquerdo > 50 mm e contraste espontâneo denso visualizado por ecocardiografia transesofágica (IIaC).[47] Um resumo das recomendações está descrito na Tabela XIII.

Paciente candidato a valvotomia mitral percutânea (VMP)

Pacientes com estenose mitral, mesmo em ritmo sinusal, têm risco elevado de desenvolver embolia sistêmica, como já descrita.

Durante uma valvotomia mitral percutânea (VMP), há uma pequena possibilidade de deslocamento de um trombo atrial esquerdo preexistente durante o procedimento, independente da presença ou não de FA. Devido a isso, alguns centros têm preconizado o uso de anticoagulantes orais por um mínimo de três semanas antes e quatro semanas após se submeterem a esse procedimento.[49] Com a evolução ecocardiográfica, uma estratégia alternativa é a realização de um ecocardiograma transesofágico (ETE) imediatamente antes da VMP. Se o paciente estiver em ritmo sinusal e não houver trombos no átrio esquerdo pelo ETE, o procedimento pode ser feito sem tratamento prévio com o anticoagulante oral.[72-74] Um grupo de 629 pacientes, com as características citadas, foi submetido à VMP sem prévia anticoagulação. Não foi observada embolia imediatamente após ou durante um seguimento clínico de três meses.[69]

Uma contra-indicação para a VMP é a presença de trombo em átrio esquerdo. O ETE deverá ser realizado principalmente para avaliação do apêndice atrial.

Tabela XIII. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes com lesões mitrais

	Recomendação	Grau de evidência	
		AHA/ACC	ACCP
Doença reumática mitral e fibrilação atrial ou tromboembolismo prévio	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IB	1 A
Doença reumática mitral e fibrilação atrial ou tromboembolismo prévio que apresenta tromboembolismo com INR na faixa	Adição de ácido acetilsalicílico (50 a 100 mg/dia)	NA	2 C
EM e trombo em átrio esquerdo	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IB	1 A
Doença reumática mitral em ritmo sinusal			
AE > 55 mm e CE III/IV*	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IIbC	NA
AE ≥ 55 mm*	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IIbB	2 C
AE < 55 mm**	Sem terapia antitrombótica		2 C

* Pacientes com EM grave (consenso AHA/ACC).
** O consenso da AHA não recomenda o uso de anticoagulantes orais nesses pacientes.
ACO: anticoagulante oral; AE: átrio esquerdo; NA: não avaliado; ACCP: Eighth American College of Chest Physicians; AHA/ACC: Oitavo Consenso da American Heart Association/American College of Cardiology.

Na presença de trombo, a anticoagulação oral deve ser instituída, durante um mínimo de 2 e um máximo de 6 meses, na faixa terapêutica ideal (INR = 2,5 a 3,5), na tentativa de resolução antes do procedimento.[48,49] Se após esse período não houver desaparecimento do trombo ou nos casos em que o paciente apresente instabilidade clínica, deverá ser realizada a cirurgia.[49,70,75]

A presença de contraste espontâneo em átrio esquerdo foi um fator preditivo independente de embolia arterial.[52]

Na Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, a anticoagulação oral pré-VMP é preconizada durante três semanas antes e quatro semanas após o procedimento nas seguintes situações: pacientes com fibrilação atrial paroxística ou permanente; antecedentes de acidente vascular cerebral nos últimos seis meses; presença de contraste espontâneo graus III e IV, avaliado pelo ecocardiograma transesofágico; trombo em átrio esquerdo e cavidade atrial esquerda > 55 mm associada ou não à presença de contraste espontâneo. O resumo das recomendações descritas está na Tabela XIV.

Prolapso de valva mitral (PVM)

Com o uso da ecocardiografia bidimensional houve alteração nos critérios diagnósticos do PVM, resultando em diminuição na sua prevalência e, conseqüentemente, dos eventos embólicos devido a essa doença. As avaliações feitas pelo estudo de Framingham não evidenciaram diferenças significativas na prevalência de AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) em indivíduos com prolapso, quando comparados com aqueles sem essa doença.[66] Estima-se que o risco de AVC em adulto jovem com PVM seja de apenas um em cada 6 mil pacientes/ano.[76] Devido a esta baixa incidência, pacientes com PVM e que apresentam evidências consistentes de AIT sem outros fatores de risco associados para tromboembolismo devem receber terapia antitrombótica com antiagregantes plaquetários.[65] Esses pacientes devem evitar o tabagismo e o uso de contraceptivos orais.[48]

O consenso da American Stroke Association recomenda AAS para pacientes com PVM que tiveram um AVC isquêmico prévio (classe IIa, nível de evidência C).[77] Não há nenhum estudo randomizado que avalie a eficá-

Tabela XIV. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes com estenose mitral candidatos à valvotomia mitral percutânea

Consenso ACCP	Em pacientes com trombo em átrio esquerdo, recomenda-se o uso de ACO (INR = 2,5-3,5) até resolução do trombo documentado por ecocardiografia transesofágica (1 C). Se não houver resolução do mesmo, a valvotomia mitral percutânea não deve ser realizada (1 C)[49]
Consenso AHA/ACC	ACO somente na vigência de trombo em átrio esquerdo na tentativa de resolução antes do procedimento[48]
Instituto Dante Pazzanese	ACO em portadores de fibrilação atrial, acidente vascular cerebral nos últimos seis meses, contraste espontâneo graus III e IV, trombo em átrio esquerdo* ou átrio esquerdo > 55 mm com ou sem contraste espontâneo

* Vide texto.
ACC/AHA: American Heart Association/American College of Cardiology; ACCP: Eighth American College of Chest Physicians; ACO: anticoagulantes orais; AE: átrio esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; INR: relação normatizada internacional.

cia de terapia antitrombótica no grupo de pacientes com PVM. Nesse consenso, o comitê recomenda AAS para pacientes com PVM e história de AVC, sem evidência de insuficiência mitral (IM), FA, trombo em átrio esquerdo ou evidência ecocardiográfica de espessamento (> 5 mm) ou redundância dos folhetos valvares. Entretanto, preconiza terapia anticoagulante em longo prazo (classe I C) para pacientes com PVM e história de AVC com as características descritas. O INR deve ser mantido, em todas as condições, entre 2,0 e 3,0.[77]

De acordo com o consenso do American Heart Association, em pacientes com PVM e FA, o uso de anticoagulantes orais é preconizado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e nos portadores de IM, HAS ou com história de insuficiência cardíaca (INR 2 a 3). O uso de AAS é satisfatório em pacientes com idade inferior a 65 anos, e sem os fatores de risco descritos anteriormente. AAS diariamente é recomendado com freqüência em pacientes com características ecocardiográficas de alto risco para PVM.[68,78]

Calcificação do anel mitral

A verdadeira incidência de embolia sistêmica nessa condição não é conhecida.[79] Talvez a melhor estimativa do potencial tromboembólico da calcificação do anel mitral venha do estudo de Framingham. Em 1.159 pacientes, o risco relativo de AVC associado com a calcificação do anel mitral foi 2,1 vezes maior do que aqueles sem calcificação ($p < 0,006$), independente dos fatores de risco tradicionais para AVC.[79] Em geral, a calcificação do anel mitral está associada à doença aterosclerótica difusa, incluindo ateromas na aorta e carótidas. Além disso, outros fatores contribuem para o risco de tromboembolismo incluindo fibrilação atrial, estenose ou insuficiência valvar mitral e fragmentação do tecido anular calcificado.[80,81]

De acordo com essas observações, a terapia anticoagulante profilática deve ser instituída apenas naqueles pacientes com FA ou com uma história de um evento tromboembólico prévio em uso de antiagregante plaquetário.

Doenças da valva aórtica

As complicações tromboembólicas são muito menos comuns na doença valvar aórtica que na mitral. Em geral, elas estão associadas a outros fatores de risco como a doença valvar mitral, a fibrilação atrial, a endocardite infecciosa ou a disfunção ventricular esquerda.

O consenso mais recente do ACCP[49] preconiza o uso de AAS (50 a 100 mg/dia) em pacientes que apresentem AVC isquêmico ou AIT associado a doença valvar aórtica calcificada isolada (2C) ou lesões ateroscleróticas aórticas (1C) sem outras causas identificadas. Pacientes com trombo móvel em arco aórtico podem fazer uso de anticoagulante oral (INR = 2,0 a 3,0) ou AAS na dose de 50 a 100 mg/dia (2C).[49]

Tabela XV. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes com prolapso da valva mitral e calcificação do anel mitral

		Grau de evidência	
	Recomendação	**AHA/ACC**	**ACCP**
Prolapso de valva mitral			
- Sem TE, FA ou AIT ou AVC	Sem terapia antitrombótica	NA	1 C
- Com AIT ou AVC documentado e inexplicável por outras origens	AAS (50 a 100 mg/dia) – ACCP AAS (75 a 325 mg/dia) – AHA	IC	1 B
- Com FA, TE, AIT recorrente em uso de AAP	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IIa	2 C
Calcificação do anel mitral			
- Com TE, AVC ou AIT sem FA	AAS (50 a 100 mg/dia)	NA	1 B
- Com FA, TE, AIT recorrente em uso de AAP	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	NA	2 C
- Com FA	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	NA	1 C
Doenças da valva aórtica			
- Calcificação isolada com AVC isquêmico ou AIT sem outras causas identificadas	AAS (50 a 100 mg/dia)	NA	2 C
- Lesões ateroscleróticas aórticas com AVC isquêmico ou AIT sem outras causas identificadas	AAS (50 a 100 mg/dia)	NA	1 C
- Trombo móvel no arco aórtico	AAS (50 a 100 mg/dia) ou ACO (INR = 2,0 a 3,0)	NA	2 C

TE: tromboembolismo; FA: fibrilação atrial; AIT: acidente isquêmico transitório; Aco: anticoagulante oral; AAP: antiagregante plaquetário; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IM: insuficiência mitral; IC: insuficiência cardíaca; NA: não avaliado; AVC: acidente vascular cerebral; AHA/ACC: Consenso da American Heart Association/American College of Cardiology; ACCP: Eighth American College of Chest Physicians.

A anticoagulação em longo prazo somente é justificada, na presença de fibrilação atrial ou de complicação tromboembólica prévia.[65]

Próteses valvares

A terapia antitrombótica em pacientes com substituições de valvas cardíacas depende do tipo de prótese implantada (biológica ou mecânica), a posição do implante, idade do paciente e comorbidades associadas, tais como presença de fibrilação atrial, aumento das câmaras cardíacas esquerdas, anormalidades regionais da contração ventricular, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e hipercoagulabilidade.[82,83]

A opção pela prótese deve ser realizada após uma análise cuidadosa da aderência do paciente e manuseio adequado do anticoagulante oral. Isso porque mais de 75% de todas as complicações relacionadas às próteses valvares são secundárias ao uso inadequado desse medicamento. Essas complicações são o tromboembolismo, a hemorragia e, mais raramente, a trombose de prótese.[84] Elas ocorrem com mais freqüência nos primeiros 6 meses após a cirurgia, sendo o sangramento a complicação mais prevalente.[48,85] Além disso, o risco de formação de trombo é cerca de sete vezes maior dentro do primeiro mês após o implante protético quando comparado com os meses e anos seguintes, e isso é independente da posição da prótese.[86]

Os estudos de seguimento clínico em longo prazo têm relatado que a sobrevida após uma troca valvar está mais relacionada ao estado funcional do paciente (fatores de risco associados) do que a presença da prótese.[82,85,87]

Prótese mecânica

Pacientes com próteses valvares mecânicas apresentam alto risco para trombose e embolia sistêmica predominantemente acidente vascular cerebral. Por isso, o tratamento antitrombótico, nessa população, é de extrema importância para a prevenção dessas complicações. A incidência de embolia ou trombose de prótese, sem essa terapia, varia entre 15% na posição aórtica e 22% na mitral.[88,89] Um tratamento com anticoagulante oral eficiente tem demonstrado taxa de eventos tromboembólicos de 0,7% a 1,1% para a posição aórtica e de 1,2% a 2,2% para a posição mitral.[49]

Os consensos do AHA/ACC e do American College of Chest Physicians[48,49] recomendam INR de 2,5 a 3,5 para a maioria dos pacientes com próteses mecânicas e de 2,0 a 3,0 para os pacientes com valvas protéticas aórticas de duplo disco sem fatores de risco para tromboembolismo.

O consenso da Sociedade Européia de Cardiologia[47] orienta o uso do anticoagulante de acordo com o tipo de prótese utilizada: de primeira geração, INR de 3,0 a 4,5 e para próteses de segunda geração em posição mitral, INR de 3,0 a 4,5 e em posição aórtica, INR de 2,5 a 3,0. Entretanto, os riscos de sangramento aumentam de forma consideravelmente com um INR > 4,0.[90]

Na Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia preconiza-se um nível de INR de 2,5 a 3,5 para todas as próteses mecânicas em qualquer posição. A administração da heparina não-fracionada ou HBPM imediatamente após a inserção da prótese justifica-se pela presença de fatores como a ativação do sistema de coagulação pela superfície de contato da circulação extracorpórea e o contato do sangue a superfícies estranhas (fio de sutura, e não endotelização do anel de sutura). Esta deve ser iniciada tão logo seja seguro (sangramentos controlados no pós-operatório imediato) e continuar a terapia até 2 dias após INR dentro da faixa terapêutica ideal.[91]

Na vigência de um evento tromboembólico em pacientes com INR na faixa terapêutica recomenda-se adição de AAS (50 a 100 mg/dia) e/ou elevação do nível de anticoagulação oral.[48,49]

O resumo das recomendações está descrito na Tabela XVI.

Biopróteses

As biopróteses são menos trombogênicas que as próteses mecânicas e, em geral, não requerem terapia antitrombótica em longo prazo,[47] exceto em pacientes com fatores de risco para tromboembolismo. Entretanto, a incidência de eventos embólicos nos primeiros três meses de implante é elevada. Sem terapia anticoagulante atinge 5,9%[92] e é maior em pacientes com prótese em posição mitral, idade avançada e história de tromboembolismo prévio.[93] Na posição aórtica, a terapia antitrombótica é controversa. Estudos indicam que essa terapia deva ser instituída até que a prótese esteja totalmente endotelizada.[94] Algumas pesquisas não evidenciaram superioridade do anticoagulante oral em relação aos antiagregantes plaquetários nesses pacientes, no que diz respeito à incidência de eventos isquêmicos cerebrais, sangramento e sobrevida.[95]

Em um outro estudo de 184 pacientes com biopróteses em posição mitral e aórtica a incidência de trombos nos três primeiros meses de pós-operatório foi significativamente mais elevada em pacientes com prótese mitral ou mitro-aórtica (21,0%) do que em posição aórtica (2,8%), $p < 0,001$. No seguimento clínico de três meses, o ecocardiograma transesofágico evidenciou trombo em 31,7% em biopróteses mitrais e 3,1% em aórticas, $p < 0,001$.[96]

As sociedades do AHA e ACC recomendam o uso de AAS (75 a 100 mg/dia) nos 3 primeiros meses de implante de biopróteses em posição aórtica ou mitral em pacientes sem fatores de risco. Naqueles com fatores de risco, preconizam o uso de anticoagulantes orais com

Tabela XVI. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes portadores de próteses mecânicas

	Recomendação	Grau de evidência AHA/ACC*	Grau de evidência ACCP
Próteses mecânicas (todas)	Uso de ACO	IA	1 A
- Uso de heparina não-fracionada ou heparina de baixo peso molecular até 48 horas após INR na faixa		NA	2 C
Tipos de próteses			
- St. Jude Ao sem FR	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IB	1 A
- Carbomedics ou Medtronic-Hall Ao (AE nl, RS)	ACO (INR = 2,0 a 3,0)	IB	1 B
- Próteses mitrais	ACO (INR = 2,5 a 3,5)	IC	1 B
- Starr-Edwards	ACO (INR = 2,5 a 3,5)	IB	1 B
PM com FR (FA, IAM, AE, dano endotelial e ↓ FE)	ACO (INR = 2,5 a 3,5) + AAS** (50 a 100 mg/dia)	IB	1 B
PM com TE e INR na faixa terapêutica	Aumento do nível de INR (até 4,0) e/ou adição de AAS (50 a 100 mg/dia)	VT	2 C

AHA/ACC = Consenso American Heart Association/American College of Cardiology; ACCP= Oitavo Consenso da American College of Chest Physicians; HNF = heparina não-fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; Mi = mitral; Ao = aórtica; INR = índice de normatização internacional; ACO = anticoagulante oral; PM = prótese mecânica; AE = átrio esquerdo; RS = ritmo sinusal; AAS = ácido acetilsalicílico; nl = normal; TE = tromboembolismo; VT: vide texto.

Fatores de risco (FR): fibrilação atrial, tromboembolismo prévio, disfunção do VE e hipercoagulabilidade.

* AHA/ACC recomenda AAS em todos os pacientes com implante de próteses valvares.

** Não é recomendado o uso de AAS associado ao ACO em pacientes de alto risco para sangramento, como história prévia de sangramento gastrintestinal e idosos > 80 anos.

INR = 2,0 a 3,0 e 2,5 a 3,5 para a posição aórtica e mitral, respectivamente[48] (Tabela XVII).

O consenso do ACCP preconiza o uso de anticoagulantes orais nos três primeiros meses de implante de prótese mitral (INR = 2,0 a 3,0). Em posição aórtica, sugerem o uso de AAS (50 a 100 mg/dia) ou anticoagulantes orais (INR = 2,0 a 3,0)[49] (Tabela XVIII).

Os consensos concordam que, após esse período, o uso de anticoagulantes orais é utilizado somente se o paciente apresentar fatores de risco para tromboembolismo. Na ausência destes, preconizam o uso de AAS em longo prazo.[48,49]

Na Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, preconiza-se o uso de anticoagulante oral (INR = 2,0 a 3,0) nos três primeiros meses após o implante de bioprótese mitral e AAS na posição aórtica.

Associação de anticoagulante e antiagregante plaquetário em pacientes com próteses valvares

O consenso da AHA/ACC[48] preconiza a adição de AAS (75 a 100 mg) ao anticoagulante oral em todos os pacientes com próteses mecânicas ou biopróteses com fatores de risco para tromboembolismo. Entretanto, sabe-se que essa combinação aumenta o risco de sangramento. Na Seção de Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, essa combinação somente é realizada após análise do benefício na prevenção de eventos cardiovasculares e/ou tromboembolismo *versus* risco aumentado de sangramento. Por exemplo, essa conduta é preconizada em pacientes com doença arterial coronária e naqueles casos em que ocorre um tromboembolismo na vigência de uma anticoagulação adequada (faixa terapêutica). Esta recomendação é concordante com a publicação recente da diretriz européia sobre o manuseio de doenças valvares.[47]

Endocardite infecciosa e trombótica não-bacteriana

A embolia sistêmica é a complicação mais comum da endocardite infecciosa.[97] Estudos demonstram uma incidência em 22% a 50% dos casos. Com freqüência, ela envolve as grandes artérias incluindo pulmonares, coronárias, esplênicas, intestinais e cerebrais. Em média, 65% dos casos atingem o sistema nervoso central. Pode ocorrer antes do diagnóstico, durante ou após o tratamento embora a maioria dos casos ocorra nas duas primeiras semanas da terapia.[98] Freqüentemente, é um episódio subclínico e, neste caso, é encontrado somente em autópsias.[99,100] Outras vezes, o diagnóstico de embolia antecede o da endocardite infecciosa.

Os eventos tromboembólicos estão relacionados ao agente causal (Gram-negativo, estafilococo, fungos), à endocardite em valva mitral, ao tamanho e mobilidade das vegetações e a uma história de embolia prévia. Estudos têm revelado que a introdução de uma terapia antibiótica eficaz promove redução significativa desses

Tabela XVII. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes portadores de biopróteses de acordo com as diretrizes da AHA/ACC

Prótese biológica	Aspirina (75-100 mg)	ACO (2–3)	Sem ACO
Aórtica (baixo risco)			
- < 3 meses	Classe I	Classe IIa	Classe IIb
- > 3 meses	Classe I	–	Classe IIa
Aórtica (alto risco)	Classe I	Classe I	–
Mitral (baixo risco)			
- < 3 meses	Classe I	Classe IIa	–
- > 3 meses	Classe I	–	Classe IIa
Mitral (alto risco)	Classe I	Classe I	–

Uso de HNF ou HBPM até 48 horas após INR na faixa terapêutica ideal. AHA = consenso American Heart Association; Mi = mitral;

Ao = aórtica; ACo = anticoagulante oral; INR = índice de normatização internacional; HNF = heparina não-fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular.

Tabela XVIII. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes portadores de biopróteses segundo o ACCP

	Recomendação	Grau de evidência
Primeiros três meses após implante		
Bioprótese Mi	ACo (INR = 2,0 a 3,0)	1 B
Bioprótese Ao	AAS (50 a 100 mg/dia)	1 C
Biopróteses com TE prévio	ACo (INR = 2,0 a 3,0) no mínimo por 3 meses após o implante	1 C
Bioprótese com trombo AE após cirurgia	ACo (INR = 2,0 a 3,0)	1 C
HNF ou HBPM deve ser prescrita desde o 1º dia de pós-operatório até 48 h após INR atingir faixa terapêutica ideal (2 C)		
Após três meses do implante		
Bioprótese com FR	ACo (INR = 2,0 a 3,0)	1 C
Bioprótese em RS e sem FR	AAS (50-100 mg/dia)	1 B
Bioprótese com FR e doença vascular aterosclerótica*	ACO (INR = 2,0 a 3,0) + AAS (50-100 mg/dia)	2 C

ACCP = Oitavo Consenso da American College of Chest Physicians; Aco = anticoagulante oral; Mi = mitral; Ao = aórtica; Aco = anticoagulante oral; INR = índice de normatização internacional; TE = tromboembolismo; AE = átrio esquerdo; HNF = heparina não-fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; RS = ritmo sinusal.
Fatores de risco (FR): estado de hipercoagulabilidade, fator de ejeção baixo e tromboembolismo prévio.

* Não é recomendado o uso de AAS associado ao ACO em pacientes de alto risco para sangramento, como história prévia de sangramento gastrintestinal e idosos > 80 anos.

eventos.[101,102] Ao contrário, os anticoagulantes não diminuem essas complicações e algumas vezes pode contribuir para aumentar a incidência de hemorragia cerebral, particularmente nos pacientes com antecedentes de infarto cerebral recente ou aneurisma micótico.[103]

Portanto, a endocardite em si não justifica a prescrição de terapia antitrombótica. Ela não deve ser iniciada para profilaxia em pacientes com endocardite em próteses valvares que não necessitem de anticoagulantes.[104]

Uma análise da literatura com mais de 200 pacientes com endocardite infecciosa demonstrou que portadores de próteses mecânicas anticoagulados de forma inadequada apresentaram maior risco de tromboembolismo na vigência de endocardite infecciosa.[105]

No momento do diagnóstico de endocardite infecciosa o anticoagulante oral deve ser substituído por Heparina não-fracionada. Com a estabilidade clínica do paciente e afastada a possibilidade de procedimentos invasivos, o ACO deve ser reiniciado.[49,106]

Se ocorrerem complicações do sistema nervoso central, como acidente vascular cerebral, a terapia anticoagulante deve ser suspensa imediatamente.[103] O resumo das recomendações está descrito na Tabela XIX.

Tabela XIX. Recomendação de terapia antitrombótica para pacientes com endocardite

	Recomendação	Grau de evidência ACCP
EI em pacientes sem uso de ACO	Sem terapia antitrombótica	1 B
EI em pacientes em uso de ACO	Substituição do ACO por heparina não-fracionada	2 C

Recomendação AHA/ACC = em pacientes portadores de próteses mecânicas e que apresentam EI, o Aco deve ser suspenso e trocado por heparina.

PM: próteses mecânicas; EI: endocardite infecciosa; ACO: anticoagulante oral; IV: intravenosa; SC: subcutânea; SBC/AHA: consenso Sociedade Brasileira de Cardiologia/American Heart Association; ACCP: Oitavo Consenso da American College of Chest Physicians.

Manuseio perioperatório

Para a recomendação do manuseio perioperatório de pacientes em uso de anticoagulantes orais, deve-se previamente classificá-los em risco alto, médio ou baixo para tromboembolismo.[107,108]

Paciente com alto risco para tromboembolismo:

- próteses mecânicas;
- doença valvar reumática mitral associada à fibrilação atrial e/ou TE prévio e/ou átrio esquerdo grande;
- tromboembolismo venoso na fase aguda (1 a 3 meses);
- trombos intracavitários;
- trombofilias.

Manuseio dos pacientes com risco alto para tromboembolismo:[33]

- suspender o anticoagulante oral 5 dias antes do procedimento**;
- iniciar com heparina em doses terapêuticas – heparina não-fracionada (HNF) 15.000 U, subcutâneo (SC), a cada 12 horas ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) 1 mg/kg, SC, de 12 em 12 horas;
- suspender a heparina 24 horas antes do procedimento;
- reiniciar com heparina 12 a 24 horas após o procedimento;
- reiniciar o anticoagulante oral no mesmo dia ou no primeiro pós-operatório (se não houver risco aumentado de sangramento);
- manter a heparina até 48h após o INR retornar à faixa terapêutica.

Em casos especiais, em que a manutenção de uma terapia anticoagulante é estritamente necessária no pré-operatório, pode-se administrar heparina em dose plena (1.300 U/hora), intravenosa e contínua. Esta deve ser suspensa 5 horas antes do procedimento permitindo retorno do TTPa para níveis normais.

Pacientes com risco moderado para tromboembolismo:[107,108]

- biopróteses nos 3 primeiros meses de pós-operatório;
- biopróteses após os 3 meses de pós-operatório em pacientes com fatores de risco para tromboembolismo;
- fibrilação atrial não-valvar em pacientes com fatores de risco;
- tromboembolismo venoso após o 3º mês em pacientes com fatores de risco.

Manuseio dos pacientes com risco moderado de tromboembolismo:[33]

- estabelecer as mesmas condutas adotadas para os pacientes de alto risco para tromboembolismo, com exceção da dose da heparina, que pode ser administrada em doses profiláticas: HNF, 5.000 U, SC, a cada 12 horas e HBPM, 0,5 mg/kg, SC, de 12 em 12 horas.

Pacientes com risco baixo para tromboembolismo:[107,108]

- fibrilação atrial isolada.

Manuseio de pacientes com risco baixo para tromboembolismo:[33]

- não há necessidade da utilização de heparina no pré-operatório, devendo-se somente diminuir a dose do anticoagulante oral 5 dias antes do procedimento; o retorno do anticoagulante oral no pós-operatório pode ser associado a uma dose baixa de heparina (5.000 U ou heparina de baixo peso molecular), administrada de forma subcutânea, se necessário.

Os níveis seguros de INR para prevenção de sangramento variam de acordo com o tipo de procedimento que o paciente irá realizar. Por exemplo, em grandes cirurgias, o INR deve estar próximo do normal (1,3 a 1,5); em intervenções percutâneas, tais como estudo hemodinâmico, o INR pode permanecer abaixo de 2,0; nas extrações dentárias, está comprovado que o INR deve ser mantido na faixa terapêutica (entre 2,0 a 3,5), promovendo uma hemostasia local mais rigorosa.[33]

Manuseio de níveis elevados de INR

Existe uma estreita relação entre os valores do INR e o risco de sangramento. Este risco aumenta com um INR maior que 4,0 e se eleva de forma acentuada com valores de INR superiores a 5,0.[109]

A Tabela XX mostra as recomendações do manuseio de pacientes com valores elevados de INR com a presença ou ausência de sangramento.[33]

Deve-se ter cautela no uso excessivo de vitamina K. Pacientes que recebem altas doses dessa vitamina podem apresentar resistência ao anticoagulante oral por mais de uma semana. Isso ocorre pelo acúmulo de vitamina K no fígado, onde fica disponível para ser reduzida pela enzima vitamina K epóxido-redutase com conseqüente ativação dos fatores de coagulação.[33]

Tabela XX. Manuseio do paciente com níveis elevados de INR

Situação clínica	Conduta
INR acima da faixa terapêutica, porém com INR < 5 e sem sangramento ou sangramento menor*	Suspender a dose de 1 dia e avaliar: - causas associadas (uso de medicamentos, alteração de dieta etc.): reduzir a dose até cessar a causa - sem fatores associados: reduzir a dose
INR entre 5 a 9, sem sangramento ou sangramento menor*	Suspender a dose de 1 ou 2 dias e avaliar: pacientes com risco baixo de sangramento e com causa associada: reduzir a dose até cessar a causa e monitorar com maior freqüência o INR - sem fatores associados: reduzir a dose e monitorar com maior frequência o INR - pacientes com risco de sangramento: administrar vitamina K (1,0 a 2,5 mg, via oral [VO])
INR > 9, sem sangramento ou sangramento menor*	- Suspender ACO e monitorar o INR - Administrar vitamina K (3 a 5 mg VO)
INR > 9 e com sangramento maior** (ou INR > 20)	- Suspender ACO - Administrar vitamina K (10 mg, IV lentamente) - Se necessário (urgência), plasma fresco e concentrado de complexos protrombínicos
Sangramento com risco de vida	- Suspender ACO - Administrar plasma fresco, concentrado de complexos protrombínicos e vitamina K (10 mg, IV lentamente)

*sangramento menor = sangramento não-fatal; consiste primariamente de epistaxe e hematomas.
**sangramento maior = aquele que necessita intervenção como hospitalização ou transfusão ou resulta em significativa morbidade, como por exemplo, sangramento intra-articular ou cerebral.

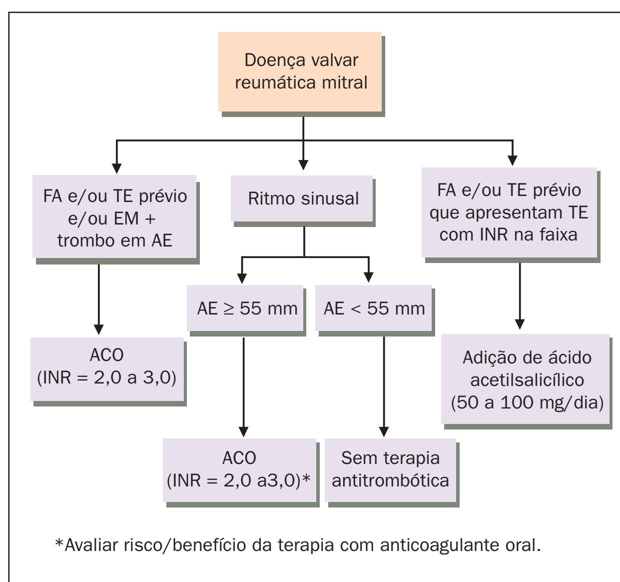


Figura 2. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com lesões mitrais. ACO: anticoagulante oral; AE: átrio esquerdo; EM: estenose mitral; FA: fibrilação atrial; TE: tromboembolismo.

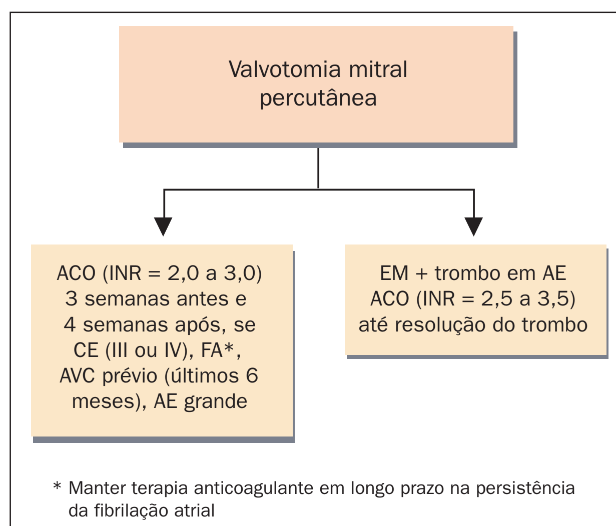


Figura 3. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes candidatos à valvoplastia mitral percutânea. ACO: anticoagulante oral; AE: átrio esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; CE: contraste espontâneo; EM: estenose mitral; FA: fibrilação atrial.

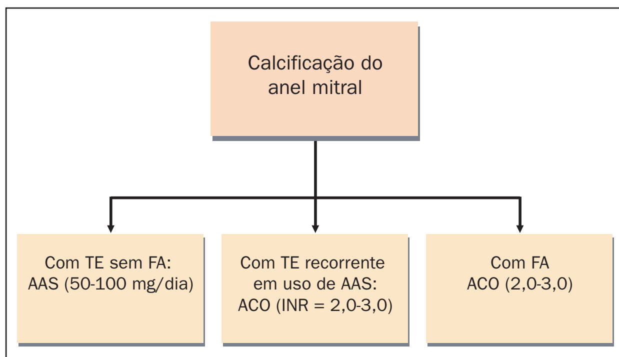


Figura 4. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com calcificação do anel mitral. ACO: anticoagulante oral; FA: fibrilação atrial; TE: tromboembolismo.

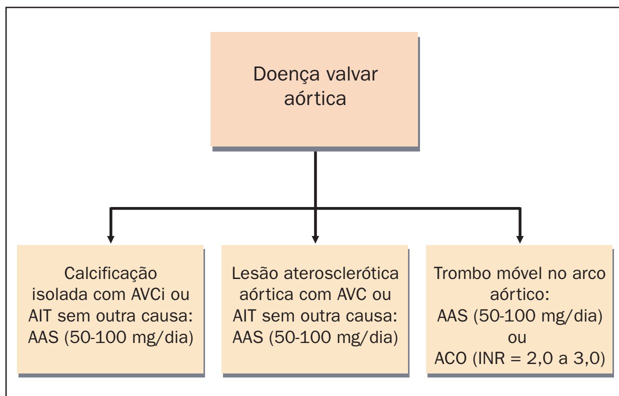


Figura 5. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com doença valvar aórtica. ACO: anticoagulante oral; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; AIT: acidente isquêmico transitório.

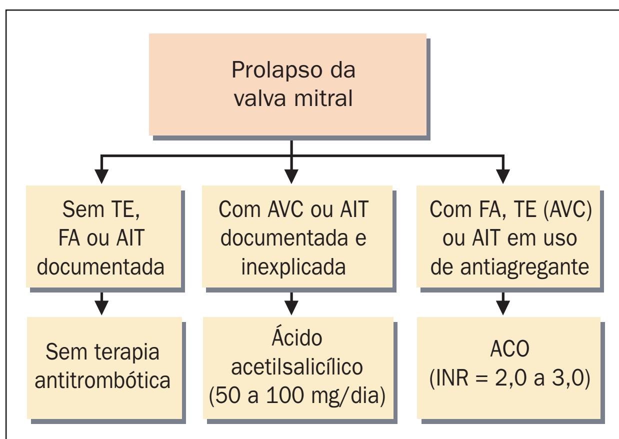


Figura 6. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com prolapso da valva mitral. ACO: anticoagulante oral; AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; FA: fibrilação atrial; TE: tromboembolismo.

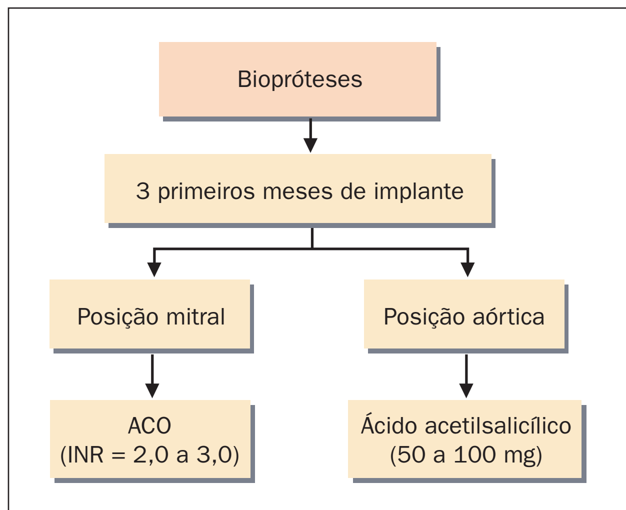


Figura 7. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com biopróteses nos três primeiros meses. ACO: anticoagulantes orais.

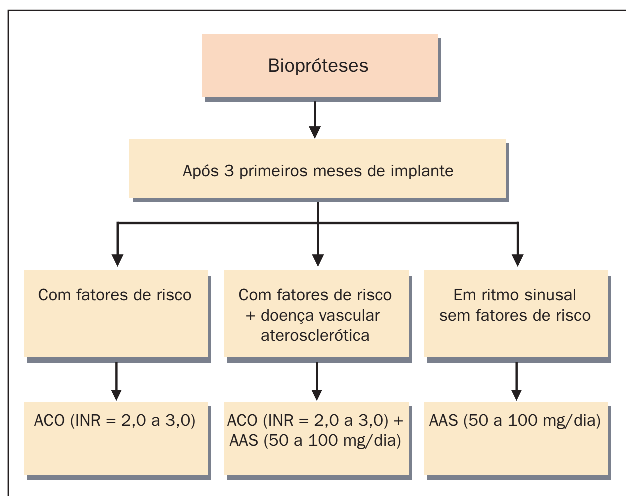


Figura 8. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com biopróteses após os três primeiros meses. ACO: anticoagulantes orais.

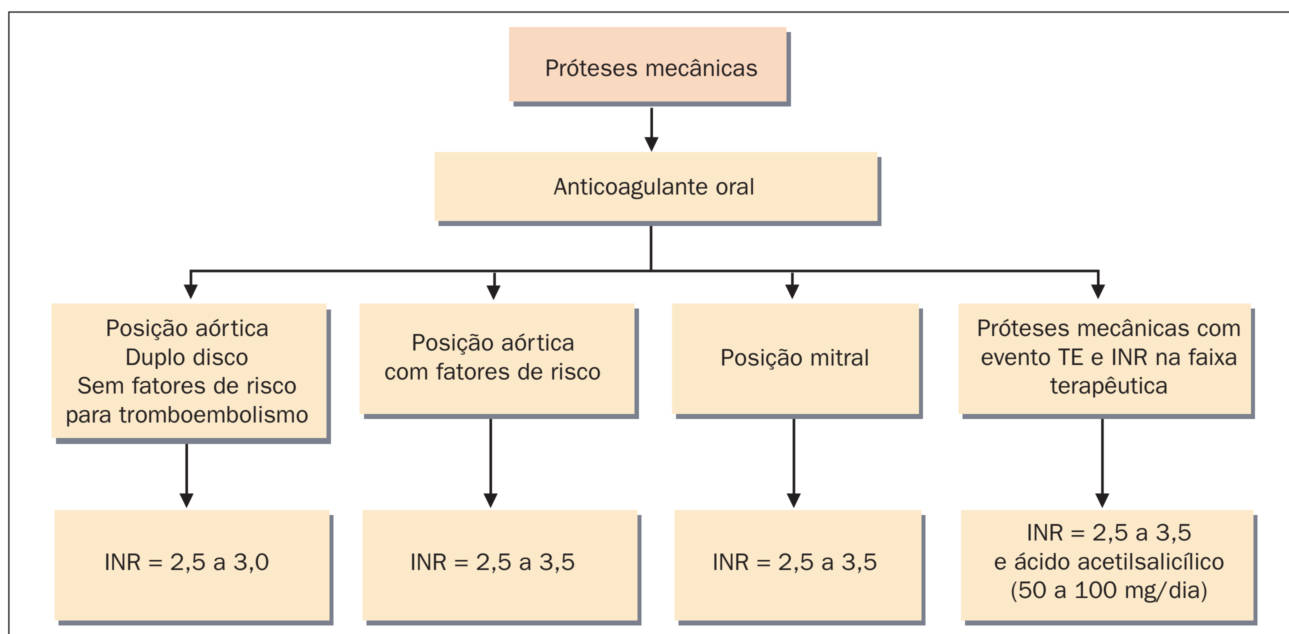


Figura 9. Recomendações de terapia antitrombótica para pacientes com próteses mecânicas. TE: tromboembolismo.

Resumo

O tromboembolismo é uma das complicações mais temidas na prática clínica diária, sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo, e um agente importante de morbidade e mortalidade entre os pacientes portadores de valvopatias e próteses valvares cardíacas.

Uma terapia antitrombótica eficaz e segura está indicada nesses pacientes com o objetivo de reduzir a incidência dessas complicações.

Atualmente, os antitrombóticos disponíveis são os antiagregantes plaquetários, a heparina e os anticoagulantes orais que têm a finalidade de prevenir e tratar eventos embólicos em pacientes portadores de doenças valvares.

Neste capítulo, foram analisados os mecanismos de ação dos vários agentes antitrombóticos, o manuseio do anticoagulante oral na prática clínica, os tipos de anticoagulantes orais, a monitoração laboratorial, as interações medicamentosas e dietéticas, o manuseio na elevação do INR, as indicações nas doenças valvares e nas próteses e, finalmente, o manuseio no período perioperatório.

Bibliografia

1. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. Am J Cardiol1997;80:3J-8J.
2. Mangion JR, Tighe DA. Aortic valvular disease in adults. A potentially lethal clinical problem. Postgrad Med 1995;98:127-35.
3. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. J Am Coll Cardiol 1999;34:2086-7.
4. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. Am Fam Physician1999;59(3):635-45.
5. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: an observational study. BMJ 2001;323: 1218-22.
6. Hirsch J. Drug therapy: oral anticoagulant drugs. N Engl J Med 1991;324:1865-75.
7. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. New Eng J Med 1997; 336(21):1506-11.
8. Batlouni M. Antiplaquetários. In: Batlouni M, Ramires JAF. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p.297-326.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. MJA 2003; 178: 568-74.
10. Shafer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwauld E, Zipes DP, Levine GN. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6.ed. 2001. p.2099.
11. Morris TA. Heparin and low molecular weight heparin: Background and pharmacology. Clin Chest Med 2003; 24:39-47.
12. Hirst J, Warkentin TE, Shayghnessy S, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of actions, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001; 119:64S-94S.
13. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332:1330-5.
14. Aster RH. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med1995; 332: 1374-6.
15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight he-

parin: the Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy. Chest 2008; 126(3 suppl): 1885-2035.
16. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse reactions. J Clin Pharmacol 1992;32:196-209.
17. Rosendaal FR. The scylla and charybdis of oral anticoagulant treatment. N Engl J Med 1996;335:587-9.
18. Eby CS, et al. Pharmacogentic factors affecting INR control during warfarin Initiation. J Thromb Thrombolysis 2008;25(1):98.
19. James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. J Clin Pathol 1992;45:704-6.
20. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. Lancet 1999; 353:688-9.
21. Hirsh J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiviness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119:8S-21S.
22. Whitlon DS, Sadowski JÁ, Suttie JW. Mechanisms of coumadin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry1978; 17:1371-7.
23. Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, et al. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumadin treated patients. Biochim Biophys Acta 1977;494:271-6.
24. O'Reilly RA, Aggeler PM. Determinants of the reponse to oral anticoagulant drugs in man. Pharmacol Rev 1970;22:35-96.
25. Hellemans J, Vorlat M, Verstraete M. Survival time of prothrombin and factors VII, IX and X after completely syntesis blocking doses of coumarin derivatives. Br J Haematol 1963; 9: 506-12.
26. Vigano S, Mannucci PM, Solinas S, et al. Decrease in Protein C antigen and formation of an abnormal protein soon after starting oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 1984;57:213-20.
27. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. N Engl J Med 1984;311:645-52.
28. Patel P, Weitz J, Brooker LA, et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma. Pediatric Res 1996;39 (5): 826-30.
29. Harrison L, Johnston M, Massicotte P, et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med 1997;126(2):133-6.
30. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1997; 335: 540-6.
31. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsch J. Hemmorrhage complications of anticoagulant treatment. Chest 1995; 108 (Suppl 4):276S-90S.
32. Landefield CS, Beyth HJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, predictions, and preventio. Am J Méd 1993; 95: 315-28.
33. Hirsh J, Fuster V. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003;107:1692-711.
34. Product information: Coumadin, warfarin. Du Pont Pharmaceuticals, Wilmington, DE, (PI revised 11/99) reviewed 07/2000.
35. Kitteringham NR, Bustgens L, Brundert E, et al. The effect of liver cirrhosis on the pharmacokinetics of phenprocoumon. Eur J Clin Pharmacol 1984;26:65-70.
36. AMA Department of drugs: AMA Drugs Evaluation, 6th ed. American Medical Association, Chicago, IL, 1986.
37. Borosak M, Choo S, Street A. Warfarin: balancing the benefits and harms. Aust Prescr 2004; 27:88-92.
38. Olson JD, Brandt JT, et al. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1641-7.
39. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch Intern Med 1998;158:1641-7.
40. Comheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. Lancet 2000;356:97-102.
41. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, et al. A randomised controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol 2002; 55: 845-9.
42. Butchart EG, Payne N, Li HH, et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 715-23.
43. Clinical Practice Guidelines: The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. J Am Geriatr Soc 2000;48:224-7.
44. Ansell J, Rirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolyticTherapy. Chest 2004;126(3 suppl):2045-335.
45. www.micromedex.com/about_us/legal/cite. Acessado em 16 de março de 2007.
46. Harder S, Thurmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants: an update. Clin. Pharmacokinet 1996;30:416-44.
47. Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease – The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J 2007;28:230-68.
48. Bonow, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):598-675.
49. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest 2008; 133(593S-629S).
50. Koppensteiner R, Moritz A, Moidl R, et al. Blood rheology in patients with native heart valve disease and after valve replacement. Am J Cardiol 1998;81:250-2.
51. Feigenbaum H. Echocardiography. In: Coronary artery disease. Philadelphia: Lea & Febiger; 1975. p.341-80.
52. Hang J, Kuan P, Chen J, et al. Significance of left atrial espontaneous echo contrast in rheumatic mitral valve disease as a predictor of systemic arterial embolization: a transesophageal echocardiographic study. Am Heart J 1994;127:880-5.
53. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis. Eur Heart J 1991;12(Suppl B): 55-60.
54. Chiang CW, Lo SK, Kuo CT, et al. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis: an echocardiographic and clinical study of 500 patients. Chest 1994;106:396-9.
55. Ellis LB, Harken DE. Arterial embolization in relation to mitral valvuloplasty. Am Heart J 1961; 62:611-20.
56. Levine HJ. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? J Cardiovasc Med 1981; 6: 483-7.
57. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, I: clinical features. Br Med J 1954;4870:1051-63.
58. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. Ann Intern Med 1960;52:741-9.
59. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J 1970;32: 26-34.
60. Abernathy WS, Willis PW III. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. Cardiovasc Clin 1973;5:131-75.

61. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. Am Heart J 1951;42:566-81.
62. Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1992;102:426S-33S.
63. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. J Am Coll Cardiol 1995;25: 1354-61.
64. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. J Neurol Neurosurg Psych 1974;37:378-83.
65. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. BMJ 2002 Oct 5;325(7367):762-5. Review.
66. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial complication: the Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989;1:175-9.
67. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med1990; 323: 1505-11.
68. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. N Engl J Med1990; 322: 863-8.
69. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrhreumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1992; 327:1406-12.
70. Silaruks S, Thinghamrop B, Tantikosum W, et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 886-91.
71. Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. Mod Concep Cardiovasc Dis 1982;51:131-6.
72. Abraham KA, Chandraskar B, Sriram R. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy without heparin. J Invasive Cardiol 1997;9:575-7.
73. Grimm RA, Stewart WJ, Black IW, et al. Should all patients undergo transesopfageal echocardiografy before electrical cardiovertion of atrial fibrillation? J Am Coll Cardiol 1994;23:533-41.
74. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesopfageal echocardiografy does not preclude embolism after cadioversion of atrial fibrillation:a multicenter study. Circulation 1994;89:2509-13.
75. Silaruks S, et al. Resolution of left atrial thrombus after 6 months of anticoagulation in candidates for percutaneous transvenous mitral comissurotomy. Ann Intern Med 2004; 104: 101-5.
76. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. Stroke 1982;13:429-30.
77. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attacks. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Stroke. Stroke 2006;37:577-617.
78. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. Am J Cardiol 1994;74:374-80.
79. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Engl J Med 1992; 327:374-9.
80. Adler Y, Vaturi M, Fink N, et al. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. Atherosclerosis 2000; 152:451-6.
81. Boon A, Cheriex E, Lodder J, et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. Heart 1997; 78:472-4.
82. Butchart EG, Ionescu A, Payne N, et al. A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement . Circulation 2003; 108 (Suppl 1):II68-74.
83. Butchart EG, Moreno de la Santa P, Rooney SJ, et al. Arterial risk factors and cerebrovascular events following aortic valve replacement. J Heart Valve Dis 1995; 4: 1-8.
84. Körtke H, Körfer R. International standardized ratio self-management after mechanical valve replacement: is an start advantageous. Ann Thorac Surg 2001; 72:44-8.
85. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, et al. The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis:a 25-year experience with single valve replacement. Ann Thorac Surg 2005; 79:776-83.
86. Recommendations of the French Society of Cardiology concerning the indications and surveillance of oral anticoagulant therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 1998;(1 Suppl):63-79.
87. Khan S, Tronto A, DeRobertis M, et al. Twenty–year comparison of tissue and mechanical valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:257-69.
88. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. Thromb Res 2003;108:3-13.
89. Baudet EM Puel V, McBride JT, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:858-70.
90. Akins CW. Long-term results with the Medtronic-Hall valvular prosthesis. Ann Thorac Surg 1996; 61:806-13.
91. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. Circulation 2000; 101:1083-6.
92. Dahm M. Early antithrombotic management after valve replacement. Eur Heart J Suppl 2001; 3 (Suppl Q): Q12-Q15.
93. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: tem years experience with mitral replacement. Ann Thorac Surg 1982; 34:265-77.
94. Bettadapur MS, Griffin BP, Asher CR. Caring for patients with prosthetic heart valves. Clev Clin J Med 2002;69(1): 75-87.
95. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, D'Amico R, Beghi C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. Circulation 2004 Aug 3;110(5):496-500.
96. Ramos AIO, Magalhães HM,Maldonado M, et al. Incidência de trombo e de tromboembolismo nos três primeiros meses após o implante de bioprótese valvar. Arq Bras Cardiol 2004;83:46-52.
97. Weinstein L. Heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
98. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998; 98(25):2936-48. Review.
99. Bayer AS, et al. Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. Circulation 1998;98:2936-48.
100. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. Clin Infect Dis 1996;22:276-86.
101. Mansur AJ, Grinberg M, Lamos da Luz P. The complications of infective endocarditis: A reappraisal in the 1980s. Arch Intern Med 1992;152:2428-32.
102. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. Am J Med 1996;100:90-7.

103. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 1991;114(8):635-40.
104. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. Neurology 1991 Jul;41(7):1015-20.
105. Francioli PB. Central nervous system complications of infective endocarditis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infections of the Central Nervous System. New York: Raven press, 1991.
106. Davenport J, Hart RG. Prosthetic valve endocarditis 1976-1987: antibiotics, anticoagulation and stroke. Stroke 1990;21:993-9.
107. Schussheim EA, Fuster V. Thrombosis, antithrombotic agents and the antithrombotic approach in cardiac disease. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40(3): 205-38.
108. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerue N. Whem patients on warfarin need surgery. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2003;70(11): 973-84.
109. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological heart valves. Chest 2001; 119:220S-7S.

São Benedito, fundador da Ordem dos Beneditinos (c. 529), em afresco por Spinello Aretino (c.1378). São Benedito encorajava seus monges a cuidar dos doentes, mas proibia o estudo da Medicina por acreditar que as curas somente eram possíveis pela intervenção divina. San Miniato al Monte, Florença. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 13

ENDOCARDITE INFECCIOSA

Editores Setoriais

Alfredo José Mansur

Auristela Isabel de Oliveira Ramos

Introdução

Os aspectos conceituais e práticos da endocardite infecciosa evoluíram recentemente[1,2,3] e delineiam para o futuro novos conhecimentos sobre o tema. Nesse contexto, esta seção reúne oito capítulos sobre endocardite infecciosa que apresentam temas de relevância para a prática clínica. Em relação à edição anterior, foram feitas atualizações nos capítulos, acrescentados novos capítulos e ampliado o número de colaboradores.

No primeiro capítulo, são analisados os sintomas e o diagnóstico da endocardite infecciosa, o que constitui o primeiro passo para o tratamento de pacientes. Ainda que os recursos diagnósticos atuais tenham experimentado grande progresso, comparações recentes de diagnósticos clínicos e de necropsia revelaram que discrepâncias diagnósticas podem ocorrer na endocardite infecciosa.[4]

No segundo, é analisada a contribuição da ecocardiografia para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com endocardite infecciosa, incluindo a contribuição da repetição do ecocardiograma em pacientes com suspeita diagnóstica. Ainda neste capítulo, é examinado o diagnóstico diferencial do ponto de vista ecocardiográfico, bem como situações de dificuldade diagnóstica, e é também apresentada a experiência inicial com a técnica tridimensional.

O terceiro capítulo avalia conceitos morfológicos importantes para a interpretação dos dados clínicos e laboratoriais e para o manuseio e tratamento dos pacientes.

Os tratamentos clínico e cirúrgico são examinados nos capítulos 4 e 5, e o capítulo seguinte aborda o tema da endocardite infecciosa no pós-operatório da cirurgia cardíaca, além de incluir o diagnóstico diferencial da febre no período pós-operatório. Recentemente, os resultados do tratamento cirúrgico têm suscitado novas análises.[5]

O tema da endocardite infecciosa na qual há dificuldade de identificação do agente etiológico e com hemoculturas negativas é examinado no capítulo 7, e encerra a seção o novo capítulo destinado às particularidades da endocardite infecciosa na criança, incluindo as recomendações de prevenção.[1]

Alfredo José Mansur
Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Editores Setoriais

Bibliografia

1. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular

Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007 Oct 9;116(15):1736-54.

2. Duval X, Leport C, Danchin N. The new American Heart Association guidelines on the prevention of infective endocarditis: culmination of a long process of thought. Heart. 2008;94:715-6.
3. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Georgescu G, Ghomrawi HM, Hoskin TL, Enders FB, et al. The association between the timing of valve surgery and 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. Heart. 2008;94:892-6.
4. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH, Gutierrez PS, Mansur AJ. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. Heart. 2007;93:1414-9.
5. Rahimtoola SH. The year in valvular heart disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51:760-70.

Capítulo 1

Quadro Clínico, Diagnóstico e Complicações da Endocardite Infecciosa

Victor Sarli Issa

Pontos-chave

- A endocardite infecciosa é uma doença causada pela infecção da face endotelial de estruturas cardiovasculares, requerendo a presença de microorganismos.
- Apesar de grande progresso do conhecimento médico e de seus recursos tecnológicos, o diagnóstico da endocardite infecciosa pode ser ainda difícil. O uso prévio de antibióticos modifica a apresentação da doença e é motivo freqüente de retardo no diagnóstico da endocardite.
- O diagnóstico da endocardite é feito quando, durante infecção sistêmica, é detectada bacteremia persistente e acometimento do endocárdio. Portanto, o diagnóstico tem como base o quadro clínico, hemoculturas positivas e achados ecocardiográficos.
- Pacientes com quadro clínico sugestivo de endocardite infecciosa devem ser submetidos inicialmente a ecocardiograma transtorácico; quando o exame é realizado sob condições técnicas adequadas, a ausência de vegetação torna o diagnóstico pouco provável. Recomenda-se prosseguir a investigação quando o quadro clínico é fortemente indicativo de endocardite, o exame inicial tecnicamente dificultado, quando há suspeita de endocardite em valva aórtica ou endocardite em prótese valvar cardíaca.
- Quando coletadas antes da administração de antibióticos, a positividade das hemoculturas chega a 95%, e o agente é recuperado na primeira coleta em 80% dos casos.
- Se não tratada, a endocardite é uma doença fatal. Apesar do tratamento clínico e cirúrgico ser capaz de modificar o curso da doença, a mortalidade persiste elevada.

Introdução

A endocardite infecciosa é uma doença causada pela infecção da face endotelial de estruturas cardiovasculares, requerendo a presença de microorganismos. No coração, é acometida a superfície endotelial de estruturas cardíacas, particularmente das valvas atrioventriculares ou semilunares; além disso, também pode ser acometido o endocárdio dos átrios, ventrículos e grandes vasos (coarctação de aorta, fístulas arteriovenosas, ducto arterioso). A lesão inicial é formada por agregado de microorganismos, plaquetas e fibrina sobre a superfície endotelial. Nessa condição, microorganismos se multiplicam e produzem bacteremia constante e de baixa magnitude.

O fenômeno primordial para a ocorrência de endocardite infecciosa é a lesão do endotélio. O fluxo sangüíneo turbulento, presente nas valvopatias, é forma comum de lesão endotelial e pode resultar em adesão e agregação de plaquetas. Admite-se que estruturas ricas em fibrina e plaquetas, denominadas endocardite trombótica não-infecciosa, ocorram freqüentemente em portadores de cardiopatias, e representem local inicial de adesão de microorganismos. Portanto, presença de cardiopatia que predisponha a lesão endotelial e ocorrência de bacteremia por microorganismo com capacidade de adesão são os dois eventos necessários para ocorrência de endocardite infecciosa.

A endocardite infecciosa é uma doença rara. Estudo populacional das décadas de 1950 a 1980 encontrou incidência de 3,8 casos/100 mil pessoas/ano.[1] Em casuística mais recente, a incidência foi de 19/1 milhão de pessoas/ano, e aumentou com a idade nos homens. Doença reumática e cardiopatias congênitas foram as lesões predisponentes mais freqüentes.[2] Em população do Reino Unido e do País de Gales, e incidência encontrada foi de 2/100 mil habitantes. Em outro estudo, que considerou a ocorrência de endocardite infecciosa em população urbana da Suécia, foi encontrada incidência

de 6,2/100 mil habitantes/ano. Entre pessoas com idade acima de oitenta anos, a incidência foi de 30/100 mil habitantes/ano. Não foi detectada diferença entre homens e mulheres.[3]

A média de idade de pacientes com endocardite infecciosa vem crescendo gradativamente. Em 1926, a média de idades era inferior a 26 anos;[4] chegou a 39 anos na década de 1940 e, atualmente, a maior parte dos pacientes com endocardite infecciosa tem idade superior a cinqüenta anos.[5,6] Essa mudança de perfil epidemiológico tem sido atribuída a: 1) redução da freqüência da cardiopatia reumática e aumento das lesões cardíacas degenerativas; 2) aumento da idade das populações com aumento do número de pacientes submetidos a operações cardíacas (principalmente próteses valvares, marca-passos e correções de cardiopatias congênitas); e 3) aumento do número de casos de endocardite infecciosa hospitalar. Estima-se que endocardite adquirida em ambiente hospitalar seja responsável por cerca de 14% casos, e que, destes, 64% dos pacientes tenham idade superior a sessenta anos.[7]

Qualquer forma de defeito estrutural cardíaco pode predispor a endocardite infecciosa, especialmente se houver surgimento de fluxo turbulento. Em cardiologia, as condições cardíacas predisponentes mais encontradas são: valvopatias (37%), próteses valvares (30%) e cardiopatias congênitas (10%).[8] Muitas outras condições podem predispor a endocardite infecciosa, como aortite luética, fístulas arteriovenosas e cabos de marca-passo. A endocardite infecciosa também ocorre com mais freqüência em pacientes criticamente doentes, em especial quando são necessários procedimentos intravasculares. Outras populações de risco são os usuários de drogas ilícitas intravenosas e portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).

Diferentes estruturas cardíacas ou intravasculares podem ser acometidas. A valva mitral é acometida isoladamente em 28%-45% dos casos; a valva aórtica, em 5%-36%; as duas valvas, concomitantemente, em até 35% dos casos; a valva tricúspide, em até 6%; e a valva pulmonar é raramente acometida.[6,9]

Quadro clínico

Muito embora tenha se verificado grande progresso do conhecimento médico e de seus recursos tecnológicos, o diagnóstico da endocardite infecciosa pode ser ainda difícil, devido à baixa freqüência da doença, à expressão sutil de alguns dos seus sintomas, ao baixo limiar de suspeita clínica em certas circunstâncias epidemiológicas, ou à duração prolongada dos sintomas.[8] O uso prévio de antibióticos modifica a apresentação da doença e é motivo freqüente de retardo no diagnóstico da endocardite.

A apresentação clínica da endocardite infecciosa é bastante diversa e depende de fatores como agente etiológico, estado cardíaco prévio e condições associadas. A endocardite foi classificada na era pré-antibioticoterapia em aguda (quadro clínico com duração inferior a seis semanas) e subaguda (quadro clínico com duração superior a seis semanas). Até mesmo formas crônicas da doença foram descritas. Na endocardite infecciosa aguda o quadro toxêmico é intenso e a progressão dos sintomas, rápida; essa apresentação da doença é classicamente associadas a infecção por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Neisseria gonorrhoeae*. Na endocardite subaguda a apresentação da doença é insidiosa, ao longo de semanas ou meses, e associa-se à infecção por estreptococos do grupo viridans e enterococo. Recentemente, a caracterização dos doentes com base no agente etiológico e em outras características clínicas (idade, uso de drogas ilícitas, hospitalização) tem sido preferida.

Estima-se que o período de tempo entre a exposição a um evento capaz de produzir bacteremia (extração dentária, por exemplo) e surgimento de sintomas – período de incubação – seja curto, e em casuística de 76 casos de endocardite por estreptococo foi de duas semanas.[10] Entretanto, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico tende a ser longo (em média, cinco semanas).

A apresentação clínica da endocardite infecciosa compartilha sintomas e sinais comuns às infecções de caráter sistêmico, como febre, astenia, anorexia, taquicardia, e nos casos de evolução prolongada, emagrecimento, hepatomegalia e esplenomegalia. Freqüentemente esses achados levam à necessidade de estabelecer diagnóstico diferencial com neoplasias, tuberculose e doenças auto-imunes. Há também manifestações decorrentes do estímulo imunológico e antigênico persistentes, tais como petéquias em mucosas e em extremidades, hemorragia subungueal, nódulos de Osler (pequenas formações nodulares dolorosas na polpa e face lateral dos dedos), manchas de Janeway (máculas eritêmato-hemorrágicas nas palmas das mãos e plantas dos pés), hemorragias retinianas (manchas de Roth) e subungueais, e glomerulonefrite por depósito de imunocomplexos.

As alterações estruturais cardíacas podem levar à insuficiência valvar aguda e a graus variáveis de insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca é causada por destruição ou distorção das valvas e rotura de cordas tendíneas; podem também contribuir para o surgimento da insuficiência cardíaca a ocorrência de fístulas intercavitárias, miocardite e embolia coronária. O achado de sopro cardíaco novo, ou modficação auscultatória de sopro preexistente (especialmente o aparecimento de sopro diastólico), constitui sinal de alto valor diagnóstico da endocardite; o sopro cardíaco é raro na endocardite direita e em idosos.

Embolias sistêmicas podem ocorrer no curso da endocardite e ser a primeira manifestação da doença; embolias para órgãos como baço, rins e fígado são fre-

qüentemente assintomáticas, constituindo muitas vezes achado de necropsia. Embolias para o sistema nervoso central ocorrem em 10% a 20% dos pacientes com endocardite infecciosa,[11,12] e podem apresentar-se na forma de agitação psicomotora, convulsões, meningite, abscesso cerebral e formação de aneurisma micótico.

Diagnóstico

O diagnóstico de endocardite é feito quando, durante infecção sistêmica, é detectada bacteremia persistente e acometimento do endocárdio. Portanto, o diagnóstico tem como base o quadro clínico, hemoculturas positivas e achados ecocardiográficos.

Achados laboratoriais

Anormalidades hematológicas estão quase sempre presentes, mas não são específicas. Anemia é encontrada em até 90% dos casos, especialmente quando a duração dos sintomas é prolongada, e segue o perfil da anemia das doenças crônicas. A contagem de leucócitos está elevada nos casos agudos; leucopenia é rara e está associada a esplenomegalia ou toxicidade por drogas. Trombocitopenia é encontrada em 10% a 15% dos casos. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está aumentada em praticamente todos os casos, e o seu valor médio é de 57 mm/h. O achado de valor normal de VHS põe em questão o diagnóstico de endocardite. Da mesma forma, a proteína C-reativa está aumentada em virtualmente todos os casos. Outros achados são: hipergamaglobulinemia (23% a 30% dos casos), hipocomplementemia (5% a 10% dos casos), fator reumatóide positivo (40% a 50% dos casos). Resultado falso-positivo para Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) é achado incomum (0,2%).

A análise da urina mostra anormaliades, sendo proteinúria e hematúria microscópica os achados mais freqüentes. Cilindros hemáticos, piúria, cilindros leucocitátios e bacteriúria também podem ser encontradas.

Ecocardiografia

Pacientes com quadro clínico sugestivo de endocardite infecciosa devem ser submetidos inicialmente a ecocardiograma transtorácico; quando o exame é realizado sob condições técnicas adequadas, a ausência de vegetação torna o diagnóstico pouco provável. Há, entretanto, situações em que se recomenda seguir a investigação, mesmo quando ecocardiograma inicial não mostra sinais de endocardite; essas situações são: quadro clínico indicativo de endocardite, exame inicial tecnicamente dificultado (p. ex., ausência de janela acústica), suspeita da endocardite em valva aórtica, endocardite em prótese valvar cardíaca. Nos pacientes com suspeita de endocardite em prótese valvar, o ecocardiograma transesofágico traz informações diagnósticas mais precisas do que o ecocardiograma transtorácico.[13]

A sensibilidade do ecocardiograma em detectar vegetações é de 50%, e está reduzida em presença de vegetações pequenas (inferiores a 5 mm), janela acústica inadequada ou de prótese valvar. A sensibilidade do ecocardiograma transesofágico varia de 88% a 100%, com especificidade de 90% a 100% e valor preditivo negativo de 68% a 97%.[14]

São considerados achados ecocardiográficos indicativos de endocardite a presença de vegetação (massa ecodensa móvel aderida ao endocárdio valvar ou mural), abscessos ou fístulas. A ecocardiografia não permite diferenciar entre vegetações antigas cicatrizadas e vegetações ativas, não sendo método indicado para critério de cura. O ecocardiograma permite, ainda, a detecção de complicações como deformação valvar, ruptura de cordoalha tendínea, perfuração de cúspides, formação de abscessos, fístulas e pseudo-aneurismas.

O ecocardiograma deve ser repetido na evolução quando a probabilidade diagnóstica é considerada suficientemente elevada.[15] Entretanto, estudo recente demonstrou que as informações diagnósticas diminuem de freqüência à medida que aumenta o número de exames; excepcionalmente houve acréscimo de informação diagnóstica quando mais do que três exames transtorácicos ou transesofágicos foram realizados.[16]

Microbiologia

Hemoculturas são de extrema importância para o diagnóstico de endocardite infecciosa; a bacteremia em geral é constante e de baixo grau. Quando coletadas antes da administração de antibióticos, a positividade das hemoculturas chega a 95%, e o agente é recuperado na primeira coleta em 80% dos casos. Quando houve administração prévia de antimicrobianos e o quadro clínico é estável, recomenda-se postergar o tratamento para que seja possível fazer coletas seriadas de culturas.

A coleta pode ser feita de veia periférica com técnica asséptica a qualquer momento; não é necessário que a coleta seja feita durante os episódios de febre ou por punção arterial. São necessárias ao menos três coletas separadas durante 24 horas para que se possa avaliar a existência de bacteremia persistente.

Os estreptococos são isolados em 30%-65% dos casos de endocardite infecciosa em valva nativa. A maior parte dos estreptococos pertence ao grupo viridans, e 27% são Streptococcus bovis, freqüentemente relacionados ao achado de pólipos e câncer de cólon. Os estreptococos podem ser categorizados de acordo com sua sensibilidade à penicilina em sensíveis (concentração inibitória mínima – CIM – inferior a 0,1 mg/ml), relativamente resistentes (CIM entre 0,1 e 0,5 mg/ml) e

resistentes (CIM maior e 0,5 mg/ml). Os enterococos representam 10% dos casos de endocardite em valva nativa, e sua fonte mais freqüente são as manipulações do trato urinário. Os estafilococos são encontrados em 20%-30% dos casos, sendo o *Staphylococcus aureus* o mais comum (80%-90%) e sua freqüência em casos de endocardite é crescente. Dentre os estafilococos coagulase-negativos (há treze diferentes espécies), destaca-se o *Staphylococcus epidermidis*, importante agente na endocardite em próteses valvares.

Em casuística recente em nosso meio, que avaliou 703 casos de endocardite infecciosa, os agentes etiológicos encontrados foram estreptococos em 39,5% dos casos; *S. aureus* em 18,5%; bactérias gram-negativas em 6,3%; *Enterococcus faecalis* em 6,5%; fungos em 2,6%. Houve 11% de culturas negativas.[8]

São causas de culturas negativas o uso prévio de antimicrobianos e infecções por microorganismos de isolamento mais difícil, como microorganismos do grupo HACEK e fungos. Nesses casos, é boa prática comunicar o laboratório a possibilidade diagnóstica de endocardite.

Outros métodos de detecção do agente etiológico da endocardite são sorologia (Chlamydia, Coxiella, Bartonella, Legionella), cultura de valvas e de êmbolo

Quadro 1. Diagnóstico da endocardite infecciosa

Diagnóstico **definido** de endocardite infecciosa
- Critério patológico
  - Microorganismo demonstrado por cultura ou histologia em vegetação, ou em êmbolo, ou em abscesso intracardíaco, ou
  - Histologia de vegetação ou de abscesso intracardíaco demonstrando endocardite ativa
- Critério clínico
  - Dois critérios maiores, ou
  - Um critério maior e três menores, ou
  - Cinco critérios menores

Diagnóstico **possível** de endocardite infecciosa
- Quadro compatível com endocardite infecciosa, sem critérios para diagnóstico definido, ou para se rejeitar o diagnóstico

Diagnóstico **rejeitado** de endocardite infecciosa
- Diagnóstico alternativo estabelecido para as manifestações atribuídas à endocardite
- Resolução completa de sintomas com quatro ou menos dias de tratamento antimicrobiano
- Ausência de achados histopatológicos indicativos de endocardite em material cirúrgico ou em autópsia com quatro dias ou menos de tratamento antimicrobiano

Quadro 2. Critérios para diagnóstico de endocardite infecciosa

Maiores

- Hemocultura positiva
  - Microorganismo característico de endocardite infecciosa em duas hemoculturas separadas:
    - *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, ou
    - *Staphylococcus aureus* ou enterococo na ausência de foco primário
  - Hemocultura persistentemente positiva, definida como recuperação de agente característico de endocardite infecciosa a partir de:
    - Hemocultura colhida com intervalo superior a 12 horas, ou
    - Três ou mais hemoculturas separadas positivas coletadas durante intervalo de 1 hora

Evidência de comprometimento endocárdico

- Ecocardiograma positivo
  - Massa intracardíaca móvel em valvas cardíacas ou local de
  - Jato-regurgitante, ou
  - Abscesso, ou
  - Deiscência de prótese valvar
- Nova regurgitação valvar
- Novo sopro cardíaco, ou
  - Mudança de padrão em sopro preexistente

Menores

- Condição cardíaca predisponente ou uso de drogas ilícitas intravenosas
- Febre
- Fenômenos vasculares: embolia arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, manchas de Janeway
- Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatóide
- Microbiologia: culturas positivas sem preencher critérios maiores ou sorologia positiva
- Ecocardiograma com achados compatíveis com endocardite, sem critérios maiores

séptico e reação da polimerase em cadeia para detecção no sangue do DNA de microorganismos.

Diretrizes e critérios diagnósticos para endocardite infecciosa têm sido propostos (Quadros 1 e 2).[13,17]

Situações específicas

Endocardite nosocomial

Infecções de cateteres são responsáveis por até 65% das endocardites infecciosas adquiridas em hospitais (excluindo-se pós-operatório cardíaco); outras fontes são manipulações gastrointestinais e genitourinárias. A manifestação inicial é em geral febre persistente ou choque; sinais clássicos de endocardite são raros e a mortalidade pode chegar a 50%.[18,19] O *Staphylococcus aureus* é o principal agente, e sua fonte, cateteres infectados. Recomenda-se atualmente o estudo ecocardiográfico de pacientes com infecção de corrente sangüínea relacionada a cateteres causadas por *Staphylococcus aureus*.

Endocardite em pacientes submetidos a diálise

Infecções são a segunda maior causa de morte em pacientes sob tratamento dialítico, seguindo as causas cardiovasculares. Essa população apresenta maior predisposição s infecção pela exposição recorrente a bacteremias durante as sessões de hemodiálise por fístulas arteriovenosas ou cateteres de longa permanência. Além disso, existe redução da proteção imunológica devido à uremia.

O número de bacteremias é dependente do tipo de acesso vascular, podendo variar de 0,2-0,5/1.000 cateteres/dia em fístulas até 1,6-7,7/1.000 cateteres/dias em cateteres de longa permanência. A principal complicação desses fenômenos é a endocardite infecciosa, cuja incidência é de 308/100 mil pacientes/anos. A mortalidade nessas condições varia de 30% a 56% em um ano, sendo o *Staphylococcus aureus* o principal microorganismo.[20]

Endocardite em usuário de drogas intravenosas

Infecções são causa de 60% das internações de usuários de drogas. Estima-se que até 15% dessas infecções sejam por endocardite infecciosa. O diagnóstico de endocardite nessa situação é especialmente difícil, em especial quando baseado exclusivamente em dados de anamnese e semiologia.[21] Os maiores preditores de endocardite infecciosa nessa condição são os fenômenos embólicos e o achado de vegetação em ecocardiograma. Apenas 35% dos pacientes têm sopro cardíaco e dois terços não possuem lesão estrutural cardíaca predisponente. A valva tricúspide é acometida isoladamente ou em associação em 52% dos casos.[22] Casuísticas mais recentes mostraram maior acometimento de valvas esquerdas.[23] A idade dos pacientes é, em geral, de 24-40 anos, e a doença é mais comum em homens. O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais comum.

Complicações

Se não tratada, a endocardite é uma doença fatal. Apesar do tratamento clínico e cirúrgico ser capaz de modificar o curso da doença, a mortalidade persiste elevada, variando de 17% a 36% dos casos.[8]

Complicações podem ocorrer durante curso do tratamento, e a freqüência varia de acordo com a casuística estudada. Do ponto de vista prático, as complicações podem ser categorizadas em:

a) complicações hemodinâmicas que podem se beneficiar do tratamento cirúrgico: o exemplo mais freqüente é a disfunção valvar aguda acentuada, que acarreta dispnéia por congestão pulmonar. Nesses casos, a mortalidade varia de 50%-90%, especialmente nos casos de insuficiência aórtica. Nessa categoria também se incluem as fístulas intercavitárias, que são mais raras;
b) complicações não-hemodinâmicas que podem se beneficiar do tratamento cirúrgico extracardíaco: como exemplo claro cita-se a embolia arterial com sinais de isquemia de membros. Há, ainda, abscessos esplênicos, que podem ocorrer em até 5% dos pacientes com endocardite infecciosa e que são causa de febre persistente; o diagnóstico pode ser feito por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada. O tratamento cirúrgico envolve punção ou drenagem e, em casos de abscessos múltiplos, esplenectomia;
c) complicações não-hemodinâmicas que podem se beneficiar do tratamento cirúrgico cardíaco: essa complicação se deve essencialmente à falha do tratamento etiológico, isto é, infecção sem controle com o tratamento antimicrobiano, e é mais freqüente nos portadores de infecções em próteses valvares ou em infecções da valva aórtiva nativa. Pode haver extensão da infecção para tecidos adjacentes com formação de abscessos e fístulas. Sinais de alerta são presença de febre persistente, surgimento de pericardite, ou anormalidades eletrocardiográficas persistentes da condução do estímulo elétrico cardíaco. O ecocardiograma transesofágico é superior ao transtorácico para a detecção de abscessos. Em casos duvidosos, a ressonância magnética pode ser de valor;
d) complicações não-hemodinâmicas para as quais a indicação de tratamento cirúrgico tem eficácia discutível: envolve parte das complicação neurológicas como a embolia cerebral. Aneurismas micóticos ocorrem em até 10% dos casos de endocardite infecciosa, com embolia da vasa vaso-

rum ou oclusão arterial e conseqüente arterite séptica. Em geral, há acometimento de porções distais do córtex cerebral. Os sintomas podem incluir febre persistente, cefaléia, déficits neurológicos focais, irritação meníngea e confusão mental. Pode haver resolução com continuidade de tratamento clínico, e o tratamento cirúrgico é indicado quando há sinais de sangramento ou de aumento da lesão;

e) complicações não-hemodinâmicas que não necessitam ou não se beneficiam do tratamento cirúrgico cardíaco: incluem-se nessa categoria a reação ao tratamento medicamentoso, como febre, granulocitopenia e erupção cutânea relacionada ao uso prolongado de antibióticos β-lactâmicos, glomerulonefrite e falência de múltiplos órgãos.

Resumo

Endocardite infecciosa é uma doença causada pela infecção da face endotelial de estruturas cardiovasculares, requerendo a presença de microorganismos. A presença de cardiopatia que predisponha a lesão endotelial e ocorrência de bacteremia por microorganismo com capacidade de adesão são os dois eventos necessários para ocorrência de endocardite infecciosa. No coração, é acometida a superfície endotelial de estruturas cardíacas, particularmente das valvas atrioventriculares ou semilunares.

Muito embora tenha se verificado grande progresso do conhecimento médico e de seus recursos tecnológicos, o diagnóstico da endocardite infecciosa pode ser ainda difícil. Se não tratada, a endocardite é uma doença fatal. Apesar dos tratamento clínico e cirúrgico serem capazes de modificar o curso da doença, a mortalidade persiste elevada.

Bibliografia

1. Griffin MR, Wilson WR, Edwards WD, et al. Infective endocarditis. Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1981. JAMA 1985; 254:1199-202.
2. Meer JTM van der, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands I. Patients characteristics. Arch Intern Med 1992; 152:1863.
3. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. Medicine 1995; 74:324-39.
4. Delahaye JP, Loire R, Milon H, et al. Infective endocarditis on stenotic aortic valves. Eur Heart J 1988; 9:S43-S49.
5. Durack DT, Petersdorf RG. Changes in the epidemiology of endocarditis. In Kaplan EL, Taranta AV. (Ed). Infective Endocarditis. An American Heart Association Symposium. Dallas: American Heart Association, 1977; 3.
6. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis: An evolving disease. Medicine 1978; 57:105.
7. Terpenning MS, Buggy BP, Kaufmann CA. Hospital-acquired infective endocarditis. Arch Intern Med 1988; 148:1601-03.
8. Sarli Issa V, Fabri Jr J, Pomerantzeff PM, et al. Duration of symptoms in patients with infective endocarditis. Int J Cardiol 2003; 89:63-70.
9. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. Medicine 1977; 56:287.
10. Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. Yale J Biol Med 1977; 50:49.
11. Fabri Jr J. Distribuição temporal, fatores de risco e influência prognóstica da embolia arterial sistêmica em portadores de endocardite infecciosa. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.
12. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. Neurology 1991; 41:1015-20.
13. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. Chest 1994; 105:377-82.
14. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25:267-76.
15. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1999; 98:2936-48.
16. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, et al. Repeated echocardiographic examinations in patients with suspected infective endocarditis. Heart 2004; 90:1020-24.
17. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994; 96:200.
18. Sobel JD. Nosocomial infective endocarditis. In Kaye D. (Ed). Infective Endocarditis. 2.ed. New York: Raven Press, 1992; 361.
19. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: An emerging problem. Clin Infect Dis 1995; 20:16.
20. Kamalakannan D, Manohara R, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. Ann Thorac Surg 2007; 83:2081-6.
21. Weisse AB, Heller DR, Schimenti RJ, et al. The febrile parenteral drug user: A prospective study in 121 patients. Am J Med 1993; 94:274.
22. Watanakunakorn C. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. Adv Intern Med 1977; 22:21.
23. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. South Med J 1992; 85:387.

Capítulo 2

Ecocardiografia nos Pacientes com Hipótese Diagnóstica de Endocardite Infecciosa

Marcelo Luiz Campos Vieira

Pontos-chave

- Os achados ecocardiográficos foram incorporados à categorização diagnóstica dos pacientes com hipótese de endocardite infecciosa em 1994.
- Os achados ecocardiográficos devem ser analisados levando-se em consideração a possibilidade clínica pré-teste do diagnóstico de endocardite infecciosa.
- O emprego do ecocardiograma transesofágico apresenta maior sensibilidade do que o uso do ecocardiograma transtorácico para o diagnóstico de vegetações cardíacas, abscessos valvares cardíacos e de deiscência parcial de prótese valvar cardíaca.
- O ecocardiograma transesofágico deve ser realizado em situações em que há maior dificuldade diagnóstica, como em pacientes portadores de próteses valvares cardíacas, marca-passo cardíaco artificial ou cateteres cardíacos, pacientes cujas culturas sangüíneas são negativas, em período pós-operatório imediato, e pacientes que apresentam uso prévio de antimicrobianos.
- O ecocardiograma (transtorácico ou transesofágico) deve ser repetido quando o primeiro exame foi não-diagnóstico, sem que tenha sido encontrada outra justificativa para o quadro clínico.
- A repetição do ecocardiograma (transtorácico ou transesofágico) pode acrescentar informações diagnósticas até a realização do terceiro exame.
- Os achados ecocardiográficos (vegetações valvares cardíacas, abscessos valvares, deiscência parcial de prótese valvar cardíaca) apresentam implicação prognóstica para a evolução dos pacientes portadores de endocardite infecciosa.

Introdução

A endocardite infecciosa apresenta-se como doença pleiomórfica, considerada ainda hoje como grave, podendo representar grande desafio diagnóstico. Dentro da evolução do conhecimento da doença, guardam importância histórica, clínica e conceitual, a primeira evidenciação feita na França no século XVI por Rivière, as descrições do século XIX do médico canadense William Osler e a importância da presença da bacteremia contínua para a ocorrência da doença em 1910. As primeiras grandes casuísticas de portadores de endocardite foram observadas entre as décadas de 1930 e 1960 por Rabinovich. A introdução da penicilina na década de 1940 também representa fato significativo na modificação da terapêutica da endocardite, bem como o emprego do tratamento cirúrgico na fase aguda da doença na década de 1960.

No Brasil, são significativas para o entendimento da doença as casuísticas descritas por Mansur et al. na década de 1990.[1,2] A primeira categorização diagnóstica da doença foi realizada em 1977 por Pelletier e Petersdorf[3] a partir de casuística de pacientes da Universidade de Washington, e a segunda foi descrita por Von Reyn et al.[4] em 1981 em casuística de pacientes do Hospital Beth Israel, em Boston. Dentro desse contexto histórico, a ecocardiografia significou grande contribuição tanto para o diagnóstico da doença, e das complicações por ela ocasionadas, como para o direcionamento do tratamento cirúrgico. As primeiras descrições ecocardiográficas do comprometimento endocárdico em decorrência da endocardite infecciosa foram realizadas por Dillon et al.[5] em 1973. A contribuição ecocardiográfica tornou-se comum na década de 1980, de tal forma que, em 1994, Durack et al.,[6] da Universidade de Duke, na Carolina do Norte, descreveram a terceira categorização diagnóstica para a endocardite infecciosa

incluindo, dessa feita, aspectos ecocardiográficos nos critérios de diagnóstico.

O emprego clínico pioneiro do ecocardiograma para a identificação das estruturas cardíacas data da década de 1950 e início da década de 1960, quando o interesse da época estava voltado para o entendimento estrutural das imagens oriundas da valva mitral e do pericárdio.[7] Nessa época, a imagem ecocardiográfica era restrita ao ecocardiograma em modo M. A evolução tecnológica permitiu que novas modalidades ecocardiográficas, como o ecocardiograma bidimensional, a ecocardiografia Doppler e a ecocardiografia tridimensional, se tornassem disponíveis para a investigação diagnóstica. O advento da modalidade transesofágica, inicialmente monoplanar e posteriormente biplanar e multiplanar, permitiu a melhor avaliação morfológica e funcional de pacientes com suspeita diagnóstica e de portadores de endocardite[8-12] e das suas complicações,[13-15] como os abscessos de anéis valvares. Contribuiu também para a indicação do tratamento cirúrgico[16-18] e para a avaliação prognóstica.[19-22] Dessa forma, a incorporação da ecocardiografia à prática clínica trouxe grande avanço ao exame de pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa.[6,23]

Aspectos ecocardiográficos: critérios diagnósticos

Os aspectos ecocardiográficos considerados como critérios maiores para a categorização diagnóstica da endocardite são a evidenciação de imagens caracterizadas como vegetações, abscessos valvares cardíacos e deiscência parcial de prótese valvar cardíaca[6] (Figuras 1, 2, 3 e 4). Imagens de espessamento estrutural tam-

Figura 1. Imagem de vegetação aderida à face ventricular de cúspide anterior da valva mitral (seta), evidenciada em ecocardiograma transtorácico. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo.

Figura 2. Imagem de duas vegetações aderidas aos folhetos coronários esquerdo e direito da valva aórtica (seta simples), e de abscesso valvar justaposto ao folheto coronário esquerdo da valva aórtica (seta dupla), evidenciado em ecocardiograma transesofágico multiplanar. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; Ao – aorta; PBMI – prótese biológica em posição mitral.

Figura 3. Imagem de deiscência parcial de prótese biológica em posição mitral (seta), evidenciada em ecocardiograma transesofágico multiplanar. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; PBMI – prótese biológica em posição mitral.

bém podem ser representativas da agressão endocárdica decorrente da endocardite, mas não são consideradas critérios maiores para o diagnóstico da doença. As imagens de perfuração de folhetos valvares, de abscessos de folhetos valvares (Figuras 5 e 6) e de fístulas entre câmaras cardíacas geralmente são acompanhadas de imagens de vegetações ou de abscessos valvares, ou podem ser observadas como imagens residuais após o curso da doença (Figura 7).

As imagens identificadas como vegetações caracterizam-se como estruturas com formato irregular, historicamente descritas como de aspecto algodoento,[5] apresentando mobilidade independentemente da estrutura

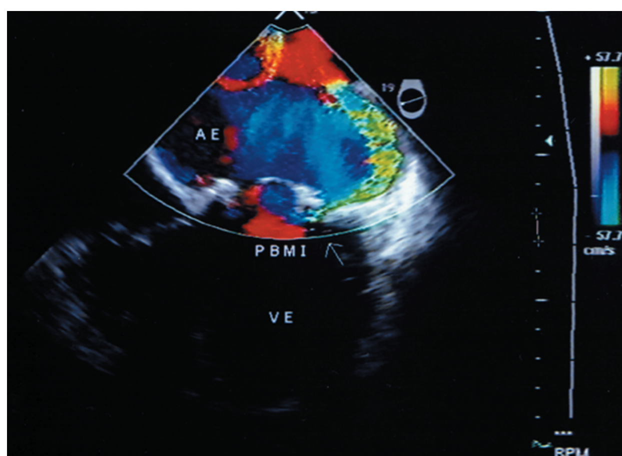


Figura 4. Imagem de fluxo de regurgitação periprotética em prótese biológica em posição mitral (seta), evidenciada em ecocardiograma transesofágico multiplanar com o emprego do mapeamento de fluxo em cores (Doppler). AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; PBMI – prótese biológica em posição mitral.

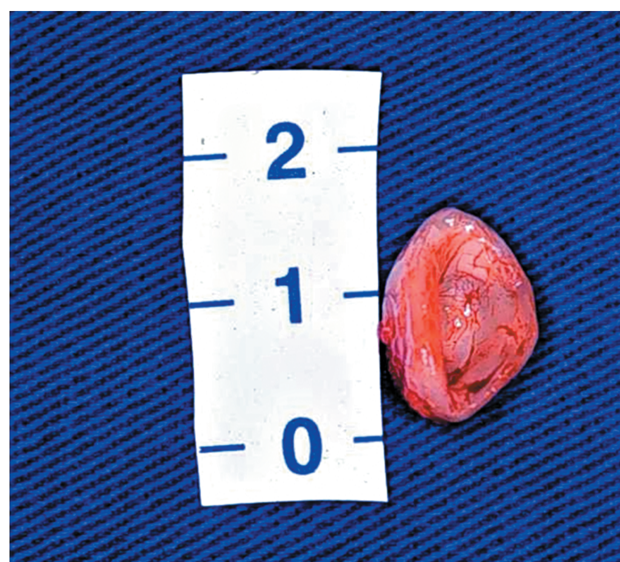


Figura 6. Massa (abscesso) retirada de cúspide anterior da valva mitral correspondente à imagem observada na Figura 5.

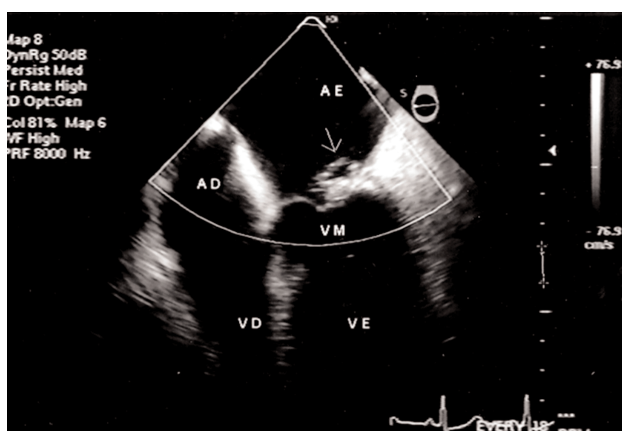


Figura 5. Imagem de abscesso valvar aderido à face atrial de cúspide anterior da valva mitral, evidenciado em ecocardiograma transesofágico multiplanar. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; AD – átrio direito; VD – ventrículo direito; VM – valva mitral.

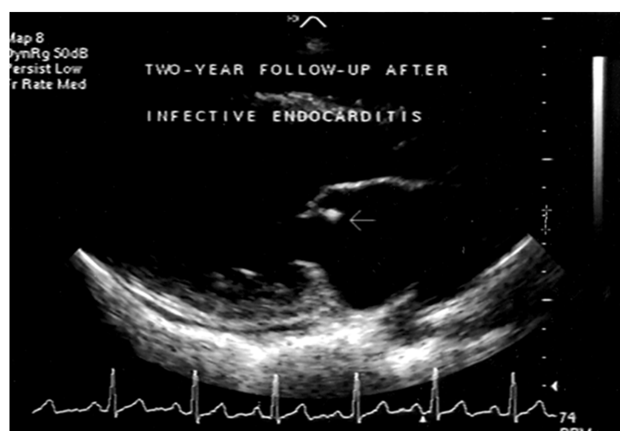


Figura 7. Imagem residual de vegetação aderida à face atrial de cúspide anterior da valva mitral (seta), evidenciada em ecocardiograma transtorácico dois anos após episódio de endocardite infecciosa por *S. aureus*.

sobre a qual se assentam. Podem apresentar ecogenicidade semelhante ou diversa da superfície endocárdica, o que pode corresponder à cronicidade de sua formação e ter como expressão histológica o depósito de cálcio, traduzido como maior ecogenicidade e intensidade de brilho evidenciados na imagem. Habitualmente as vegetações são observadas aderidas a estruturas móveis como folhetos e cúspides valvares, em folhetos das próteses valvares cardíacas ou em regiões em que ocorra lesão endocárdica decorrente de jatos sangüíneos, como na insuficiência valvar aórtica ocasionada pela endocardite em valva aórtica. Com relação à descrição de imagens de vegetações, é mister que sejam observadas: 1) sua localização em relação às diferentes estruturas cardíacas; 2) a sua dimensão em seu maior diâmetro (até 5 mm, de 6 a 10 mm, > 10 mm); 3) a sua refringência em relação à do endocárdio (com o ganho do equipamento ecocardiográfico em valores mínimos capazes de identificação da imagem definida como vegetação); e 4) a sua mobilidade (firmemente aderida à estrutura sobre a qual se assenta; base fixa com borda livre móvel; prolapsante). Essas características estruturais e funcionais podem denotar implicação prognóstica durante o curso da doença.

As estruturas identificadas como abscessos valvares cardíacos são imagens de cavidades neoformadas, com ausência ou pequena presença de refringência ultra-sônica em seu interior, acompanhadas de espessamento pericavitário ou de espessamento da raiz da aorta > 10 mm, de aneurisma dos seios de Valsalva ou espessamento do septo interventricular > 14 mm.[24,25] Dependendo do tempo de formação do abscesso é possível identificar apenas algumas dessas características estruturais. Quando ocorre extravasamento do material do interior do abscesso, observamos imagens correspondentes ao pertuito de comunicação geralmente para câmaras cardíacas de baixa pressão (câmaras direitas) (Figura 8).

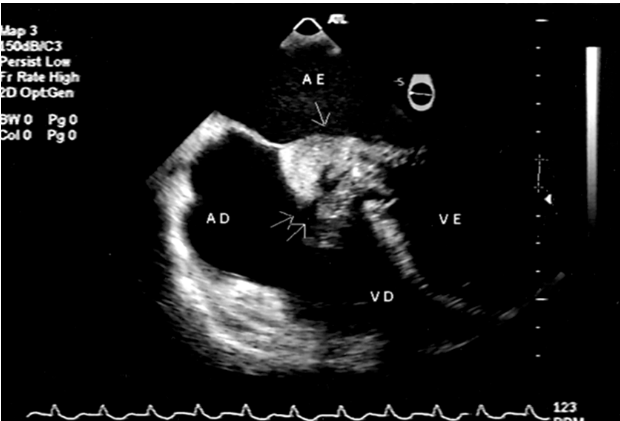


Figura 8. Imagem de abscesso em septo interatrial (seta) com extravasamento do seu conteúdo para o átrio direito (seta dupla), evidenciado em ecocardiograma transesofágico multiplanar. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; AD – átrio direito; VD – ventrículo direito.

As imagens de deiscência parcial de prótese valvar cardíaca correspondem à evidência de descontinuidade estrutural em local de sutura cardíaca, ocasionando insuficiência periprotética. O emprego do ecocardiograma transtorácico e transesofágico permite demonstrar a correspondência anatômica da lesão, e a utilização da ecocardiografia Doppler com o mapeamento de fluxo

Tabela I. Características clínicas de 262 pacientes com 266 episódios suspeitos de endocardite infecciosa

	Categoria diagnóstica (Durack et al.[6])			
Características clínicas	**Total n (%)**	**Definido n (%)**	**Possível n (%)**	**Rejeitado n (%)**
Pacientes	262 (100)	125 (47,7)	79 (30,2)	58 (22,1)
Episódios	266 (100)	127 (47,8)	81 (30,4)	58 (21,8)
Idade em anos, média + desvio padrão	47,6+17,9	42,9+15,7	51,8+18,8	51,3+17,1
Sexo				
Masculino	139 (52,2)	66 (52)	42 (51,8)	31 (53,5)
Feminino	127 (48,8)	61 (48)	39 (48,2)	27 (46,5)
Cardiopatia prévia				
Prótese valvar cardíaca	147 (55,3)	80 (63)	40 (49,3)	27 (46,5)
Bioprótese	132 (49,6)	73 (57,5)	35 (43,2)	24 (41,3)
Prótese mecânica	15 (5,7)	7 (5,5)	5 (6,1)	3 (5,2)
Doença cardíaca valvar	76 (28,6)	39 (30,7)	20 (24,7)	17 (29,3)
Doença cardíaca congênita*	9 (3,3)	5** (3,9)	2 (2,5)	2 (3,4)
Marca-passo cardíaco artificial	10 (3,8)	3 (2,4)	4 (5)	3 (5,3)
Outra ***	19 (7,1)	–	12 (14,8)	7 (12,1)
Sem cardiopatia prévia	5 (1,9)	–	3 (3,7)	2 (3,4)
Administração prévia de antimicrobianos	49 (18,4)	28 (22)	12 (14,8)	9 (15,5)
Tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização (dias)				
0-10	142 (53,4)	76 (59,8)	39 (48,1)	27 (46,5)
11-20	33 (12,4)	20 (15,7)	8 (09,8)	5 (08,6)
21-30	19 (07,1)	13 (10,3)	4 (04,9)	2 (03,4)
Tratamento				
Clínico	124 (46,6)	34 (26,8)	51 (63)	39 (67,3)
Cirúrgico	142 (53,4)	93 (73,2)	30 (37)	19 (32,7)
Mortalidade intra-hospitalar	73 (27,8)	44 (35,2)	23 (29,1)	6 (10,3)
Alta hospitalar	189 (72,2)	81 (64,8)	56 (70,9)	52 (89,7)

n: número; * valva aórtica bivalvular em 4, Tétrade de Fallot em 2, transposição de grandes vasos em 2, cardiopatia complexa em 1; ** valva aórtica bicúspide em 1, Tétrade de Fallot em 2, transposição de grandes vasos em 1, cardiopatia complexa em 1; *** doença arterial coronária em 8, cardiomiopatia dilatada em 7, doença de Chagas em 2, cardiomiopatia hipertrófica assimétrica em 2.

Tabela II. Achados nos exames ecocardiográficos transtorácico e transesofágico em 262 pacientes com 266 episódios suspeitos de endocardite infecciosa[26]

Características clínicas	Categoria diagnóstica (Durack et al.[6])			
	Total n (%)	Definido n (%)	Possível n (%)	Rejeitado n (%)
Episódios	266 (100)	127 (47,8)	81 (30,4)	58 (21,8)
Exames transtorácicos (n/média por grupo)				
n (%)	629 / 2,4	363 / 2,8	170 / 2,1	96 / 1,6
Vegetação	63 (23,7)	61 (48)	2 (2,5)	–
Abscesso perivalvar cardíaco	5 (1,9)	5 (3,9)	–	–
Insuficiência periprotética aguda	2 (0,75)	2 (1,6)	–	–
Derrame pericárdico	26 (9,8)	16 (12,6)	6 (7,4)	4 (6,9)
Fístula intercavitária	1 (0,4)	1 (0,8)	–	–
Rotura de cordas valvares	5 (1,9)	5 (3,9)	–	–
Exames transesofágicos (n/média por grupo)				
n (%)	330 / 1,2	183 / 1,4	87 / 1,1	60 /1
Vegetação	120 (45,1)	112 (88,2)	8 (9,9)	–
Abscesso perivalvar cardíaco	37 (13,9)	37 (29,1)	–	–
Insuficiência periprotética aguda	6 (2,2)	6 (4,7)	–	–
Derrame pericárdico	27 (10,1)	16 (12,6)	6 (7,4)	5 (8,6)
Fístula intercavitária	2 (0,7)	2 (1,6)	–	–
Rotura de cordas valvares	5 (1,9)	5 (3,9)	–	–

n = número.

em cores possibilita a identificação da implicação hemodinâmica da agressão endocárdica.

Experiência clínica: situações de dificuldade diagnóstica

Situações de dificuldade diagnóstica ocorrem quando a contribuição ecocardiográfica é mobilizada na suspeita diagnóstica de endocardite em portadores de doença aguda, de infecção em próteses valvares cardíacas,[8,9] de infecção em prótese no período pós-operatório imediato,[10,11] em portadores de marca-passo cardíaco artificial,[12,13] em pacientes que receberam terapêutica antimicrobiana prévia ou que apresentem hemoculturas negativas.[14,15] Dentro desse cenário clínico, realizamos estudo no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a finalidade de avaliar a correlação prognóstica dos achados ecocardiográficos após investigação transtorácica e transesofágica multiplanar em casuística de número grande de pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite e que pudessem apresentar dificuldade diagnóstica.

Estudamos prospectivamente por um período de três anos 262 pacientes em 266 episódios de doença, nos quais o diagnóstico diferencial incluiu a hipótese diagnóstica de endocardite infecciosa.[26] As características demográficas e clínicas da população estudada são demonstradas na Tabela I. Os pacientes estudados foram submetidos tanto à investigação ecocardiográfica transtorácica quanto ao estudo transesofágico. O diagnóstico da endocardite obedeceu às recomendações dos critérios previamente publicados.[6] Estudamos aspectos demográficos e clínicos (idade, sexo, tempo entre início dos sintomas e hospitalização, uso prévio de antimicrobianos, categorização diagnóstica da endocardite, agentes etiológicos, cardiopatia, tratamento, evolução) e a sua relação com os achados ecocardiográficos (vegetação e suas características morfofuncionais, abscesso perivalvar, insuficiência periprotética, fístula entre câmaras cardíacas). Os achados ecocardiográficos são demonstrados na Tabela II.

Os agentes microbiológicos identificados nos 127 episódios com o diagnóstico definido de endocardite infecciosa foram: estafilococos coagulase-negativo em 26 episódios (20,5%); *S. aureus* em 21 (16,5%); estreptococos do grupo *viridans* em 20 (15,7%); estreptococos não pertencentes ao grupo *viridans* em 6 (4,7%); bactérias gram-negativas em 10 (7,9%); *E. faecalis* em 5 (3,9%); fungos em 3 (2,4%) associação de 2 agentes infecciosos em 3 (2,4%) episódios. Não foram identificados agentes infecciosos em hemoculturas em 33 (26%) episódios.

As imagens de vegetações foram identificadas em prótese valvar mitral em 46 (36,1%) de 127 episódios, em prótese aórtica em 33 (26%) episódios, em prótese pulmonar em 1 (0,8%), em valva mitral nativa em 15 (11,8%), em valva aórtica nativa em 9 (7,1%), em valva tricúspide em 2 (1,6%), em valva pulmonar nativa

em 1 (0,8%), em valva mitral e em valva aórtica em 15 (11,8%), na extensão de marca-passo cardíaco artificial em 3 (2,4 %) e em endocárdio ventricular em 2 (1,6%) episódios. As dimensões das imagens identificadas como vegetações foram < 5 mm em 24 de 135 (17,8%), entre 6 e 10 mm em 78 (57,8%) e > 10 mm em 33 (24,4%). A refringência das imagens de vegetações foi igual à do endocárdio em 132 (97,8%) imagens e maior que a do endocárdio em 3 (2,2%). As imagens de vegetações apresentaram base fixa com borda livre móvel em 45 (33,3%) caracterizações e estruturas prolapsantes em 90 (66,7%) imagens.

Nesse estudo, as imagens de vegetações foram mais freqüentes em pacientes com endocardite por estreptococos do grupo *viridans* e enterococos (p = 0,02) e com duração dos sintomas < 10 dias (p = 0,001). Acidente vascular cerebral foi mais freqüente em pacientes que apresentaram vegetação > 10 mm (p = 0,02). Em outros relatos da literatura[27-33] há controvérsia entre a freqüência de fenômenos embólicos em relação às dimensões das vegetações. Em alguns estudos, observou-se maior freqüência de fenômenos embólicos em pacientes que apresentavam vegetações com dimensões > 10 mm,[27,30] com grande mobilidade[27,30] e com envolvimento da valva mitral.[29] Em outras casuísticas, não foi observada maior freqüência de fenômenos embólicos em pacientes com vegetações > 10 mm e com grande mobilidade.[31,33] Esses diferentes achados nos diversos estudos são relacionados aos diferentes métodos empregados para a investigação diagnóstica. Em alguns estudos foi empregada somente a investigação transtorácica[30,32] e, em outros, foi utilizado o ecocardiograma transesofágico.[27,29,31,33]

Em nosso estudo, as imagens de abscesso valvar foram mais freqüentes em pacientes com duração dos sintomas < 10 dias (p = 0,001), nos portadores de endocardite com vegetações com dimensão > 10 mm (p = 0,01) e com mobilidade prolapsante (p = 0,02). As vegetações de maiores dimensões e com maior mobilidade podem representar envolvimento endocárdico mais acentuado, com maiores possibilidades de desenvolvimento de abscessos valvares. Os pacientes que apresentaram imagens de abscessos também apresentaram maior incidência de insuficiência renal (p = 0,04), maior necessidade de tratamento cirúrgico (p = 0,004) e maior taxa de mortalidade (p = 0,003). Os pacientes com imagens de deiscência parcial de prótese cardíaca apresentaram maior necessidade de tratamento cirúrgico (p = 0,001). Dessa forma, imagens de abscessos valvares cardíacos e de deiscência parcial de prótese valvar evidenciam grande implicação terapêutica e prognóstica.

A maior ocorrência de imagens de vegetações e de abscessos valvares em pacientes com duração dos sintomas < 10 dias demonstra a importância da valorização de sinais e sintomas clínicos iniciais e da investigação diagnóstica em pacientes nos quais é possível o diagnóstico de endocardite infecciosa.

Em nossa investigação, o diagnóstico definido de endocardite foi obtido por critérios clínicos envolvendo aspectos ecocardiográficos em 112 dos 127 (88,2%) episódios com diagnóstico final de endocardite, e em 61 (48%) episódios os achados ecocardiográficos transtorácicos contribuíram para a definição do diagnóstico. O emprego do ecocardiograma transesofágico ocasionou acréscimo de informação diagnóstica em 51 (40,1%) episódios, o que certamente está relacionado às características da população estudada, constituída por 55% dos pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite apresentando próteses valvares cardíacas.

A escolha do tipo de modalidade ecocardiográfica, transtorácica ou transesofágica, utilizado para a investigação diagnóstica inicial em pacientes com suspeita de endocardite infeciosa, deve levar em consideração a probabilidade clínica pré-teste da doença. O emprego do ecocardiograma transtorácico tem sido considerado boa estratégia diagnóstica quando a probabilidade pré-teste da doença está situada entre 2% e 3%, ao passo que o uso da investigação transesofágica apresenta-se como estratégia diagnóstica adequada quando a probabilidade pré-teste encontra-se entre 4% e 60%.[34]

Outros importantes fatores na determinação da escolha da modalidade ecocardiográfica como investigação diagnóstica inicial são a sensibilidade e a especificidade de cada técnica ecocardiográfica na identificação de imagens de vegetações, de abscessos valvares e de deiscência parcial de prótese, assim como o tipo de cardiopatia prévia apresentada pelo paciente com suspeita de endocardite e a disponibilidade e custo de cada técnica ecocardiográfica. A modalidade transtorácica apresenta menor custo na sua realização e maior disponibilidade nos centros hospitalares,[35] ao passo que o uso da modalidade transesofágica implica maior acurácia diagnóstica. O emprego do ecocardiograma transtorácico apresenta sensibilidade de 26% a 60% e especificidade de até 98%[8,23,36-39] para a identificação de imagens identificadas como critérios maiores para o diagnóstico de endocardite.

A grande variação na sensibilidade está relacionada à investigação em pacientes com valvas nativas (maior sensibilidade) e em portadores de próteses valvares e de marca-passos cardíacos artificiais (menor sensibilidade), e também é muito dependente da qualidade da imagem ecocardiográfica transtorácica. O emprego do ecocardiograma transesofágico apresenta sensibilidade de 75% a 95% e especificidade de 85% a 98% [8,23,36,37,38,39] para a identificação de imagens categorizadas como critérios maiores para o diagnóstico de endocardite. Dessa forma, em grupos específicos, como em portadores de próteses valvares cardíacas, a investigação ecocardiográfica transesofágica pode ser evidenciada como método de investigação diagnóstica inicial, tendo-se em vista a maior acurácia diagnóstica da técnica transesofágica em relação ao ecocardiograma transtorácico. Para pacientes com marca-passos cardíacos artificiais também pode ser

utilizado o estudo transesofágico como investigação diagnóstica inicial. Em nosso estudo, os três portadores de marca-passos artificiais com o diagnóstico definido de endocardite somente apresentaram evidenciação de imagens de vegetações após o exame transesofágico.

Experiência clínica: repetição dos exames ecocardiográficos

Exames ecocardiográficos seriados têm sido recomendados em pacientes com alta suspeita clínica de endocardite e que não tenham apresentado achados ecocardiográficos compatíveis com a doença na primeira investigação ecocardiográfica.[23] Observamos, em contrapartida, que ocorre também a excessiva indicação de exames ecocardiográficos em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de apresentar a doença. Poucos estudos investigaram a repetição dos exames ecocardiográficos em pacientes com suspeita de endocardite.[40] Dentro desse cenário clínico, realizamos estudo no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em que objetivamos analisar a contribuição diagnóstica de exames ecocardiográficos seriados em pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite.[41]

Estudamos prospectivamente por período de três anos 262 pacientes com 266 episódios de suspeita clínica de endocardite, que foram submetidos à investigação tanto ecocardiográfica transtorácica quanto transesofágica seriada. Nesse estudo, ocorreram 127 episódios com o diagnóstico definido de endocardite, 112 por critérios clínicos, 15 por critérios anatomopatológicos. Foram realizados 629 exames transtorácicos (2,4 por episódio) e 330 exames transesofágicos (1,2 por episódio). Os pacientes realizaram de 1 (correspondendo a 100% dos episódios) até 6 (2,2%) exames transtorácicos; e realizaram de 1 (100%) a 5 (0,3%) exames transesofágicos. A repetição de um exame transtorácico ocorreu em 192 (72,2%) episódios, e de um exame transesofágico em 49 (18,4%) episódios. Os achados do primeiro ecocardiograma transtorácico ocasionaram informação diagnóstica em 27 (21,2%) dos 127 episódios com o diagnóstico definido de endocardite; enquanto os achados do primeiro ecocardiograma transesofágico redundaram em informação diagnóstica em 87 (68,5%) dos 127 episódios. Observamos acréscimo de informação diagnóstica até a realização tanto do terceiro ecocardiograma transtorácico quanto do terceiro ecocardiograma transesofágico (Figuras 9 e 10). Após o terceiro estudo, tanto transtorácico como transesofágico, não houve acréscimo de informação diagnóstica. A repetição dos exames transtorácicos contribuiu para o diagnóstico definido de endocardite em 61 (48%) dos 127 episódios de endocardite, e a repetição dos ecocardiogramas transesofágicos ocasionou informação diagnóstica em 112 (88%) dos 127 episódios com endocardite. De forma semelhante à escolha da modalidade ecocardiográfica de investigação diagnóstica, a solicitação da repetição dos exames ecocardiográficos deve levar em consideração a probabilidade clínica pré-teste da doença, evitando, dessa forma, a excessiva repetição dos exames. Estudos futuros são necessários para a determinação de diferentes características clínicas na predição da probabilidade de ocorrência de endocardite.[42]

Outro aspecto importante com relação à necessidade da repetição dos exames ecocardiográficos para a modificação da categorização diagnóstica em pacientes com suspeita de endocardite é determinar o intervalo de tempo mais adequado para a repetição do ecocardiograma. Diretrizes internacionais têm recomendado a repetição do exame em intervalo de sete a dez dias.[23] Em nosso estudo, a realização do segundo ecocardiograma transtorácico foi em média 7,4 dias após o primeiro exame, com variação de um a dez dias. Após o se-

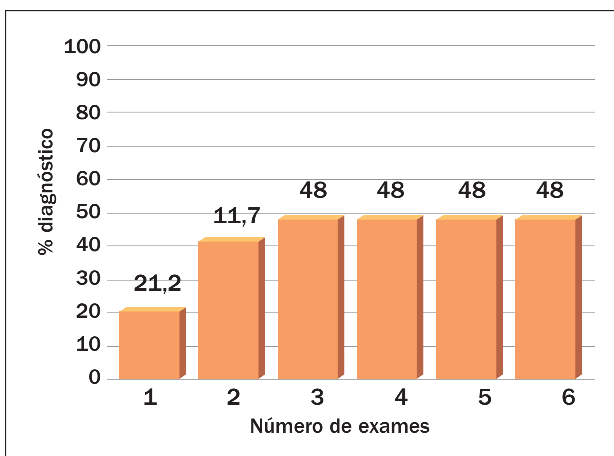


Figura 9. Diagnóstico definido de endocardite infecciosa após ecocardiogramas transtorácicos repetidos.

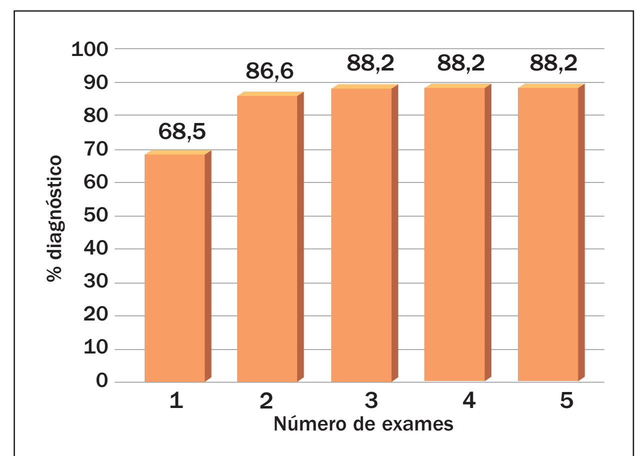


Figura 10. Diagnóstico definido de endocardite infecciosa após exames ecocardiográficos transesofágicos repetidos.

gundo ecocardiograma transtorácico, observamos aumento do intervalo de tempo entre os exames subseqüentes, até intervalo médio de 14,6 dias entre o quinto e o sexto exames. Com relação ao ecocardiograma transesofágico, a média de intervalo de tempo entre o primeiro e o segundo exames foi de 6,6 dias, com variação de dois a 29 dias. Após o segundo exame, também observamos aumento de tempo entre os exames seriados, até intervalo médio de 17,8 dias entre o quarto e o quinto exames. O aumento do intervalo de tempo entre os exames seriados, tanto transtorácicos quanto transesofágicos, espelha a menor expectativa de obtenção de informação diagnóstica a partir da repetição da investigação ecocardiográfica.

Experiência clínica: diagnóstico ecocardiográfico diferencial

O diagnóstico ecocardiográfico diferencial de imagens de vegetações em pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa é muito importante e deve ser considerado dentro do contexto clínico do paciente e da probabilidade pré-teste de ocorrência da doença. O diagnóstico diferencial inclui imagens de estruturas nativas, como espessamento e degeneração valvares, cordoalha valvar, estruturas nodulares encontradas sobretudo em valva aórtica nativa, como as excrescências de Lambl e os nódulos de Arantius. Na endocardite marântica (trombótica), na endocardite não-infecciosa de Libman-Sacks, em pequenos tumores, como o fibroelastoma papilar, e na presença de trombos cardíacos também podemos encontrar estruturas com morfologia semelhante à vegetação decorrente da endocardite infecciosa. A diferenciação morfológica de pequenas vegetações e de fios de sutura cirúrgica ou de estruturas denominadas filamentos de fibrina pode ocasionar maior dificuldade diagnóstica.[43,44]

Em nosso estudo, encontramos imagens analisadas como vegetações em oito (9,8%) de 81 episódios em que o diagnóstico final foi de possível endocardite, tendo sido as oito imagens identificadas pela investigação transesofágica e duas imagens identificadas pelo exame transtorácico. Desses oito casos, todos apresentavam culturas sangüíneas negativas, cinco receberam antibioticoterapia por curto prazo de tempo (inferior a catorze dias), com remissão do quadro, com manutenção das imagens em exame transesofágico posterior, e receberam alta hospitalar, com seguimento clínico por pelo menos seis meses, sem terem apresentado novo quadro suspeito de endocardite infecciosa. Dos oito pacientes com imagem considerada como vegetação, três foram submetidos a tratamento cirúrgico, não sendo encontrado material macroscópico ou histológico compatível com vegetações, tendo sido as imagens vistas no ecocardiograma caracterizadas como fio de sutura cirúrgica. Os oito pacientes não apresentavam história pregressa de episódio de endocardite. Em pacientes em que o diagnóstico foi categorizado como rejeitado para endocardite, não foram encontradas imagens consideradas como vegetações.

Na casuística em que critérios ecocardiográficos foram introduzidos para a categorização diagnóstica de endocardite,[6] foram identificadas imagens definidas como vegetações em onze (7%) casos com o diagnóstico possível para endocardite, e em quatro (8%) casos em que o diagnóstico foi rejeitado.

No diagnóstico diferencial de imagens de abscessos valvares cardíacos é fundamental a comparação com exames ecocardiográficos anteriores, principalmente quando o paciente tiver sido submetido previamente a cirurgias cardíacas valvares ou tiver apresentado episódio pregresso de endocardite em que houve a formação de abscesso valvar. O manuseio cirúrgico pode ocasionar imagens de espessamento periaórtico muito semelhantes às imagens iniciais da formação dos abscessos valvares. Igualmente, a imagem de um abscesso valvar tratado cirurgicamente pode muito assemelhar-se à formação de novo abscesso. Nesse sentido, o emprego do ecocardiograma transesofágico intra-operatório auxilia no entendimento das imagens suspeitas futuras, servindo como modelo de comparação e como ecocardiograma de identidade. Dessa forma, a contextualização clínica dos achados ecocardiográficos na suspeita diagnóstica de endocardite é de grande valia.

Futuro: ecocardiografia tridimensional

A ecocardiografia tridimensional foi desenvolvida de forma pioneira na década de 1970, tendo evoluído em decorrência do desenvolvimento tecnológico dos equipamentos de ultra-sonografia e, sobretudo, da informática aplicada à medicina. Atualmente, a ecocardiografia tridimensional é uma modalidade ecocardiográfica que apresenta validação com outros métodos de investigação diagnóstica por imagem, como a ressonância magnética nuclear. Pode ser realizada como ecocardiograma tridimensional transtorácico em tempo real (Figura 11) ou como ecocardiograma tridimensional transesofágico (Figura 12). Com relação à sua aplicação em pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa, possibilita a análise estrutural cardíaca a partir de novos planos espaciais de investigação anatômica, podendo ser especialmente útil em situações de dúvida clínica e para a decisão cirúrgica.[45-47]

Resumo

O emprego da ecocardiografia na avaliação de pacientes com suspeita diagnóstica de endocardi-

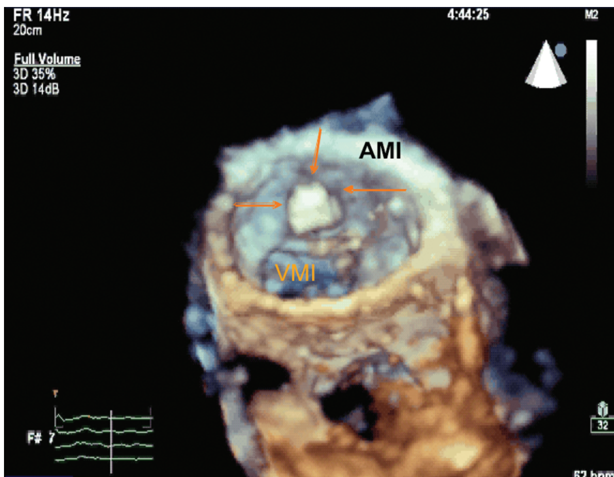


Figura 11. Imagem de vegetação (setas) aderida à valva mitral em paciente portador de endocardite infecciosa, evidenciada em ecocardiograma transtorácico em tempo real a partir da visualização ventricular esquerda. VMI: valva mitral; AMI: anel valvar mitral.

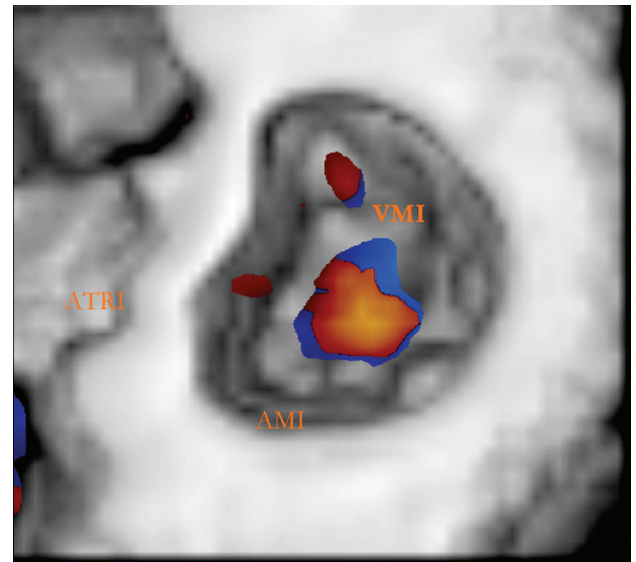


Figura 12. Imagem de fluxo de regurgitação mitral (imagem em vermelho) em paciente portador de endocardite infecciosa, evidenciada em ecocardiograma transesofágico tridimensional a partir da visualização atrial esquerda. VMI: valva mitral; AMI: anel valvar mitral; ATR: anel valvar tricuspídeo.

te infecciosa contribuiu para a categorização diagnóstica, bem como para a indicação do tratamento cirúrgico e para a determinação prognóstica. Os critérios ecocardiográficos considerados maiores ao diagnóstico da endocardite são imagens de vegetações, abscessos valvares cardíacos e de deiscência parcial de prótese valvar cardíaca. A caracterização morfológica das vegetações é importante em virtude de sua implicação prognóstica. De forma semelhante, imagens de abscessos valvares cardíacos e de deiscência parcial de prótese valvar representam grande implicação prognóstica e terapêutica. A escolha da modalidade ecocardiográfica, transtorácica ou transesofágica, utilizada para a investigação diagnóstica inicial em pacientes com hipótese de endocardite, deve considerar a probabilidade clínica pré-teste da doença, a cardiopatia prévia do paciente, bem como a acurácia de cada técnica ecocardiográfica. Em pacientes portadores de próteses valvares cardíacas e de marca-passos cardíacos artificiais, a investigação ecocardiográfica transesofágica pode ser evidenciada como método de investigação diagnóstica inicial, considerando-se a maior acurácia diagnóstica da técnica transesofágica em relação ao ecocardiograma transtorácico. Pacientes com alta suspeita diagnóstica de endocardite cuja primeira investigação ecocardiográfica não ocasionou informação diagnóstica têm indicação de repetição do estudo ecocardiográfico. Em nossa experiência, a repetição da investigação ecocardiográfica possibilitou informação diagnóstica até o terceiro ecocardiograma, tanto transtorácico como transesofágico.

O diagnóstico diferencial das imagens de vegetações é extenso, ao passo que o diagnóstico diferencial de abscessos valvares cardíacos deve levar em consideração cirurgias valvares prévias, assim como episódios pregressos de endocardite. A contextualização clínica dos achados ecocardiográficos é aspecto muito significativo na análise das imagens em pacientes com hipótese diagnóstica de endocardite infecciosa.

Bibliografia

1. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, et al. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. 1996; 44:2-10.
2. Mansur AJ, Grinberg M, da Luz PL, et al. The complications of infective endocarditis. A reappraisal in the 1980s. 1992; 152:2428-32.
3. Pelletier Jr LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. 1977; 56:287-313.
4. Reyn CF von, Levy BS, Arbeit RD, et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. 1981; 94:505-18.
5. Dillon JC, Feigenbaum H, Konecke LL, et al. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. Am Heart J 1973; 86:698-704.
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of

infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994; 96:200-09.
7. Feigenbaum H. Evolution of echocardiography. From bench to bedside. Circulation 1996; 93:1321-27.
8. Vered Z, Mossinson D, Peleg E, et al. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J 1995; 16:63B-67B.
9. San Roman JA, Vilacosta I, Sarriá I. Clinical course, microbiologic profile, and diagnosis of periannular complications in prosthetic valve endocarditis. Am J Cardiol 1999; 83:1075-79.
10. Aslamaci S, Dimitri WR, Williams BT. Operative considerations in active native valve infective endocarditis. J Cardiovasc Surg 1989; 30:328-33.
11. Farina G, Vitale N, Piazza L, et al. Long term results of surgery for prosthetic valve endocarditis. J Heart V Dis 1994; 3:165-71.
12. Victor F, de Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. Heart 1999; 81:82-87.
13. Voet JG, Vandekerckhove YR, Muyldermans LL, et al. Pacemaker lead infection: report of three cases and review of the literature. Heart 1999; 81:88-91.
14. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. N Engl J Med 1992; 326:1215-17.
15. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one year nationwide survey in France. Clin Infect Dis 1995; 20:501-06.
16. Fowler VG, Sanders LL, Kong LK, et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up. Clin Infect Dis 1999; 28:106-14.
17. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. A negative transtoracic echocardiogram obviates the need for transesophageal echocardiography in patients with suspected native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol 1996; 78:101-03.
18. Lindner JL, Case RA, Dent JM, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based on the pretest probability of disease. Circulation 1996; 93:730-36.
19. Thalme A, Nygren AT, Julander I, et al. Endocarditis: clinical outcome and benefit of transesophageal echocardiography. Scand J Infect Dis 2000; 32:303-07.
20. Roe MT, Abranson MA, Li J, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis. Am J Cardiol 2000; 139:945-51.
21. Henry WL, De Maria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. Circulation 1980; 62:212-15.
22. Seward JB, Khanderia BK, Oh JK, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications. Mayo Clin Proc 1988; 63:649-80.
23. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998; 98:2936-48.
24. Ellis SG, Goldstein J, Popp RL. Detection of endocarditis-associated perivalvular abscesses by two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1985; 5:647-53.
25. Wilson BH, Schillig S. Infective perivalvular abscess of the aortic ring: echocardiographic features and clinical course. Am J Cardiol 1990; 66:102-05.
26. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, et al. Achados ecocardiográficos em pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa. Arq Bras Cardiol 2004; 83:191-96.
27. Di Salvo G, Habbib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1069-76.
28. Mügge A, Daniel W. Echocardiographic assesment of vegetations in patients with infective endocarditis: prognostic implications. Echocardiography 1995; 12:651-61.
29. Rohmann S, Erbe LR, George G. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. Eur Heart J 1992; 13:446-52.
30. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. Am J Coll Cardiol 1991; 18:1191-202.
31. Heinle S, Wilderman N, Harrison K, et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Am J Cardiol 1994; 74:799-801.
32. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, et al. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. Am Heart J 1986; 112:107-13.
33. De Castro S, Magni G, Beni S. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. Am J Cardiol 1997; 80:1030-34.
34. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. Am J Med 1999; 107:198-208.
35. Barbosa MM. Endocardite infecciosa: perfil clínico em evolução. Editorial. Arq Bras Cardiol 2004; 83:89.
36. Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. Infect Dis Clin North Am 1993; 7:877-98.
37. Daniel WG, Mugge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. Am J Cardiol 1993; 71:210-15.
38. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. Chest 1991; 100:351-56.
39. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. Herz 1995; 20:390-98.
40. Kuruppu JC, Corretti M, Mackowiak P, et al. Overuse of transthoracic echocardiography in the diagnosis of native valve endocarditis. Arch Intern Med 2002; 162:1715-20.
41. Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart 2004; 90:1020-24.
42. Cabell CH, Fowler Jr VG. Repeated echocardiography after the diagnosis of endocarditis: too much of a good thing? Heart 2004; 90:975-76.
43. Stoddard MF, Dawkins PR, Longaker RA. Mobile strands are frequently attached to the St. Jude medical mitral valve prosthesis as assessed by two-dimensional transesophageal echocardiography. Am Heart J 1992; 124:671-74.
44. Isada LR, Torelli JN, Stewart W. Detection of fibrous strands on prosthetic mitral valves with transesophageal echocardiography: another potential embolic source. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7:641-45.
45. de Isla P, Zamorano J, Malangatana G, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography in the assessment of infective endocarditis: initial experience. J Ultrasound Med 2005; 24(2):231-3.
46. Mukhtari O, Horton CJ, Nanda NC, et al. Transesophageal color Doppler three-dimensional echocardiographic detection of prosthetic aortic valve dehiscence: correlation with surgical findings. Echocardiography 2001; 18(5):393-7.
47. Vieira Ml, Pomerantzeff PM, Brandão CM, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiographic imaging of mitral valve bioprothesis leaflets perforation due to infective endocarditis. Arq Bras Cardiol 2007; 88(1):e21.

Capítulo 3

Aspectos Morfológicos Úteis para o Manuseio Clínico de Pacientes com Endocardite Infecciosa

Alfredo José Mansur
Paulo Sampaio Gutierrez

Pontos-chave

- A vegetação em pacientes com endocardite geralmente é única, não-pedunculada, aderida ao folheto valvar, movendo-se conjuntamente com este.
- Raramente o achado morfológico é o principal critério para o diagnóstico da endocardite, que depende mais de dados clínicos e de cultura.
- A presença de prótese valvar e a doença reumática estão entre os principais fatores subjacentes à instalação de endocardite infecciosa, sendo as valvas mitrais nativas e as próteses valvares aórticas os sítios mais comuns da lesão.
- Do ponto de vista morfológico, os principais diagnósticos diferenciais da endocardite infecciosa são a endocardite trombótica não-infecciosa e o fibroelastoma papilífero.
- O tamanho da vegetação pode variar tanto pela evolução da doença quanto como resposta à terapêutica, porém de modo irregular; por isso, o tratamento deve ser guiado mais pela evolução clínica do que por modificações da lesão estimadas no ecocardiograma.
- São potenciais complicações da endocardite infecciosa a embolia séptica e a extensão da lesão ao anel, causando abscessos e/ou escapes perivalvares, ou ainda comunicações intercavitárias.
- A endocardite em próteses traz dificuldades diagnósticas, pois a reação inflamatória tende a ser mais restrita, com expressão morfológica diferente da encontrada nas valvas nativas.

Introdução

O conhecimento das características morfológicas é útil para a interpretação dos dados clínicos de achados ecocardiográficos e auxilia nas decisões do tratamento de portadores de endocardite infecciosa. Examinaremos, a seguir, conceitos que relacionam dados morfológicos e clínicos desenvolvidos em nossa prática médica em relação a dados selecionados da literatura.

Vegetação valvar

A endocardite infecciosa se caracteriza macroscopicamente pela presença de vegetação cuja coloração é uma variação de vermelho, castanho e cinza; muitas vezes há uma mescla dessas cores (Figura 1). É, em geral, única, e seu tamanho varia desde as muito pequenas até situações mais raras, nas quais ela é grande o suficiente para causar obstrução do fluxo sangüíneo através das valvas cardíacas (particularmente nas próteses valvares). A vegetação mais freqüentemente fica aderida às cúspides ou válvulas cardíacas, e mais raramente às cordas tendíneas ou ao endocárdio mural. Grandes vegetações pedunculadas são incomuns. Em portadores de coarctação de aorta e de persistência do canal arterial, a infecção pode se restringir ao segmento arterial no lo-

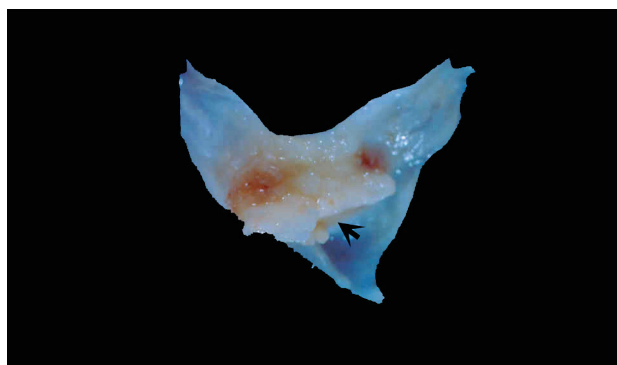


Figura 1. Folheto valvar aórtico mostrando grande vegetação de endocardite infecciosa (seta).

cal do defeito, poupando as valvas cardíacas que, conseqüentemente, não demonstram vegetação valvar.

Histologicamente, as vegetações são constituídas por inflamação aguda, com predomínio de neutrófilos e número menor de macrófagos e outras células de permeio a uma rede de fibrina e produtos da destruição tecidual (Figura 2).

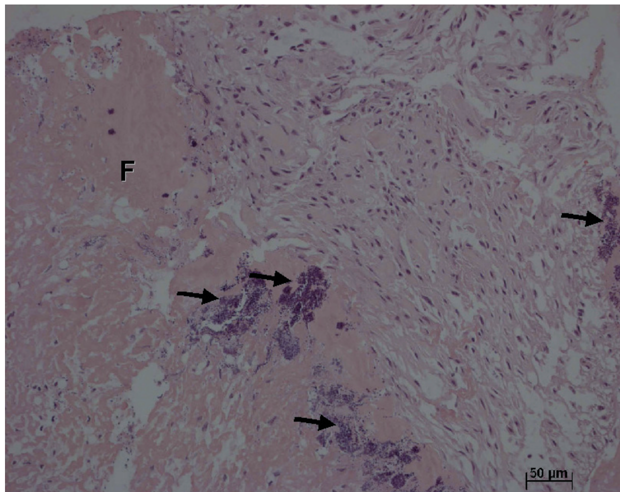


Figura 2. Corte histológico de valva cardíaca com endocardite infecciosa caracterizada pelo depósito de fibrina (F) e por infiltrado inflamatório (núcleos celulares corados em cor escura). Há colônias bacterianas, algumas das quais apontadas pelas setas (hematoxilina e eosina, aumento da objetiva 20 ×).

Os microrganismos se situam na profundidade dessa estrutura, a partir da qual acarretam bacteremia constante de baixa magnitude. O agente etiológico pode ser isolado em hemoculturas e essa identificação é necessária para o diagnóstico. Entretanto, em algumas situações clínicas menos freqüentes, a identificação do agente etiológico é mais difícil, seja em razão de tratamento antibiótico prévio, seja por ser causada por agente etiológico raro e de crescimento em cultura mais problemático;[1] esta última eventualidade é mais incomum. Essa mesma dificuldade de identificar agentes etiológicos pode verificar-se também na peça cirúrgica ou mesmo na necrópsia.

Estando as vegetações aderidas sobre a superfície das valvas, elas são sempre móveis, uma vez que as valvas se movimentam de acordo com o ciclo cardíaco.

O achado de microrganismos

A quantidade de microrganismos encontrada nas vegetações é variável. Para que sejam encontrados no exame microscópico, é em geral necessário que ele seja bastante cuidadoso. Por isso, a hemocultura ou a cultura direta do tecido valvar acometido, quando retirado em intervenção cirúrgica cardíaca, é o fundamento do diagnóstico etiológico das endocardites infecciosas. Raramente o principal critério diagnóstico é o achado morfológico na intervenção cirúrgica cardíaca (10/480 pacientes, 2%).[2] As endocardites com hemoculturas negativas, no entanto, representam grande desafio diagnóstico, como a rara condição de acometimento de valvas cardíacas na doença de Whipple. Além das dificuldades clínicas, como a possibilidade de falha dos próprios critérios de Duke, o diagnóstico histopatológico dessa condição depende de uma coloração específica simples (coloração pelo ácido periódico e reagente de Schiff – PAS)., mas que em geral não é solicitada pelos patologistas para investigação de endocardite.[3]

A caracterização histológica de bactérias é feita com o emprego da coloração por hematoxilina e eosina, depois confirmada mais comumente por métodos que adaptam a coloração de Gram ao tecido preparado em bloco de parafina; os mais utilizados são os de Brown/Hoppes e Brown/Brenn (Figura 3). O diagnóstico diferencial entre bactérias com restos teciduais pode não ser simples, particularmente quando colônias com aspecto característico não são encontradas.

Para algumas bactérias, é necessária a utilização de outras técnicas de coloração, como a de Giemsa e a de Ziehl-Neelsen (para bacilos álcool-ácido resistentes), ou ainda reações de imuno-histoquímica. Nestas, aplica-se nos cortes histológicos anticorpos específicos contra o agente que se quer pesquisar. Tais anticorpos só ficarão no tecido se lá estiver o agente, com o qual

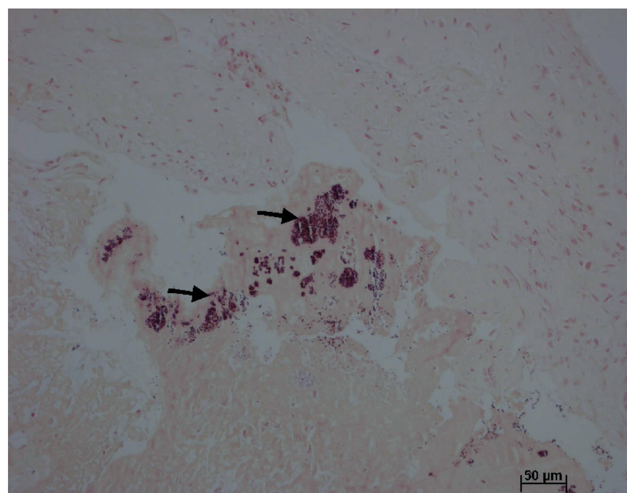


Figura 3. Corte histológico de valva cardíaca com endocardite infecciosa, adjacente ao da Figura 2, corada por método de Gram adaptado. Nota-se a presença de colônias de cocos Gram-positivos, de cor roxa, salientadas por setas (coloração pelo método de Brown/Hoppes, aumento da objetiva 20 ×).

eles se ligarão. Em seguida, com o uso de anticorpos marcados, que de alguma forma (há diversas técnicas, e a imunoperoxidase e a imunofluorescência são as mais comuns) possam ver vistos nas lâminas, consegue-se detectar e localizar o agente. A pesquisa de bactérias por meio dessas colorações e reações mais incomuns só é efetuada quando já existe suspeita clínica que justifique seu emprego. Por outro lado, foi relatada uma técnica interessante e não muito complicada que consiste basicamente em tratar o tecido com soro do próprio paciente, que ajudou na detecção de bactérias.[4] É possível que seu uso venha a ser mais empregado no futuro.

O achado de esporos ou de hifas permite o diagnóstico da infecção fúngica, em especial quando se lança mão de colorações específicas como a do PAS ou a da impregnação pela prata de Grocott. Já o diagnóstico histológico do fungo depende de detalhes morfológicos. Por isso, também nesses casos a cultura é extremamente importante. De todo modo, considerando-se que os microrganismos do gênero *Candida* ou *Aspergillus* são os fungos que mais freqüentemente causam endocardite, a distinção morfológica pode ser feita no exame histológico.[5]

Quando não há certeza sobre a presença de microrganismos na lesão ou de seu tipo, pode-se lançar mão de exame por microscopia eletrônica,[6] mas esse é um método de pouca aplicação prática.

O tratamento prévio com antimicrobianos faz com que haja peças anatômicas retiradas dos pacientes com pequena quantidade ou mesmo sem o agente infeccioso. Atualmente é raro que o médico patologista examine casos de endocardite infecciosa nos quais o paciente não tenha sido previamente submetido a tratamento antibitico.

Outra característica interessante é que, em razão do tratamento antimicrobiano, podem ocorrer mudanças na estrutura da parede dos microrganismos, que se refletem em suas propriedades tintoriais. Assim, cocos Gram-negativos são encontrados com certa freqüência, e na verdade quase sempre correspondem a cocos Gram-positivos (às vezes identificados nas hemoculturas) que tiveram a parede modificada pelo tratamento antibiótico, que alteraram as afinidades pelos corantes,[7] o que reforça a importância fulcral da cultura do sangue e do tecido.

Alterações prévias à instalação da endocardite

Na maioria dos casos, para que as infecções se instalem, há no endocárdio lesões cardiovasculares prévias. Por gerar turbulência no fluxo sangüíneo, e assim eventuais danos ao endotélio, elas favorecem não só a trombose, mas também a adesão de bactérias. É interessante salientar que as bactérias que mais comumente causam endocardite têm a propriedade de alta capacidade de ligação com as células endoteliais.[8] Colabora para isso o estado imunológico do indivíduo.[6] Pacientes transplantados, com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), com neoplasias, especialmente se em tratamento quimioterápico, com doenças do colágeno ou crianças com desnutrição têm maior propensão à endocardite infecciosa.

A Tabela I mostra as entidades associadas às endcardites nas necrópsias realizadas entre 2002 e 2006 no Laboratório de Anatomia Patológica do InCor – HCFMUSP.

Tabela I. Estados associados à endocardite infecciosa em casos de necrópsia entre 2002 e 2006

Estados associados	Número de casos	Porcentagem
Próteses valvares	32	46,38
Valvopatias degenerativas e prolapsos	9	13,04
Cateteres e enxertos	7	10,14
Cardiopatias congênitas diversas	5	7,25
Imunodepressão	5	7,25
Doença reumática	4	5,80
Sem lesão prévia reconhecível	4	5,80
Septicemia	3	5,00
Insuficiência por dilatação do anel valvar	1	1,45
Dissecção aórtica	1	1,67
Total	69	100,0

Houve, no período, 69 casos de endocardite. Quase metade deles (32 casos) correspondem a infecção de próteses valvares. Se a esse número somarmos os acometimentos de retalhos cirúrgicos ou tubos valvares, bem como os associados a cateteres intravasculares, a proporção ultrapassa 50% (39 casos). Entre os demais, nove casos eram de valvopatias degenerativas, cinco de cardiopatias congênitas diversas (incluindo-se um de valva aórtica bicúspide) e quatro de doença reumática. Cinco dos pacientes eram imunossuprimidos. Em outros quatro casos, não havia nem doenças como as mencionadas nem lesão valvar prévia, ou esta ficou irreconhecível em decorrência das próprias alterações agudas. As próteses que vieram a sofrer endocardite haviam sido implantadas por causa de doença reumática em 65,63% dos casos; número que, se somado ao de endocardites em valvas originais lesadas pela doença reumática, atingiria um total de 25, mostrando que esta é o principal fator envolvido nas endocardites. De todo modo, sua proporção relativa não parece estar diminuindo nos últimos anos, e somente é observada quando se faz comparação com levantamentos mais antigos do mesmo serviço.

Por outro lado, às vezes o próprio diagnóstico morfológico de doença reumática é difícil. O estudo histo-

lógico de valvas, e por vezes até mesmo de todo o coração em necrópsias, pode não ser conclusivo, e a informação clínica sobre se o paciente preenche critérios de doença reumática ou outra é bastante relevante. O prolapso da valva mitral com insuficiência mitral é a segunda causa em ordem de freqüência relacionada à endocardite infecciosa.

A endocardite em valvas previamente normais ocorre com maior freqüência em usuários de drogas endovenosas ou quando é causada por microrganismos mais virulentos como o *Staphylococcus aureus*, e os dados a esse respeito dependem fundamentalmente de informações clínicas.

Locais da infecção

Entre os 69 casos de necrópsia, houve um acometimento semelhante de endocardite em posição aórtica (33 casos) e mitral (30 casos, sendo que alguns deles têm comprometimento de ambas). No entanto, a localização aórtica está mais relacionada a lesão de próteses (22 casos, 66,67%), em contraste com as infecções mitrais, que atingem mais as valvas naturais (18 casos, 60%).

Instalação e detecção da endocardite

O ecocardiograma, em suas diversas modalidades, tem limitações como método de abordagem inicial de quadros febris,[9] mas ocupa atualmente papel de destaque em casos com suspeita clínica de endocardite.[9,10]

Uma questão freqüentemente colocada é se a vegetação é anterior ou é formada posteriormente aos primeiros sintomas da doença. Admite-se que a manifestação clínica seja conseqüência da bacteremia constante, e, para tanto, há a necessidade da vegetação instalada. Assim, no caso de não haver identificação da vegetação na presença de sintomas, recomenda-se a repetição do exame ecocardiográfico na evolução.[7] Entretanto, a informação diagnóstica que traz a repetição do ecocardiograma decresce com o aumento do número de exames em um mesmo paciente, e em geral não é informativa a partir do terceiro exame.[11]

A endocardite pode surgir, como em um dos casos apresentados na Tabela I, em decorrência de infecção sistêmica. No entanto, é difícil ter certeza de que uma bacteremia tenha gerado endocardite em seu decorrer, exceto quando há outro foco bem caracterizado, seguido da bacteremia e só então do comprometimento valvar. Ainda assim, é preciso pensar na possibilidade de que a endocardite já estivesse presente desde o começo, sem ser detectada.

Em estudo de comparação de diagnósticos clínicos com diagnósticos de necrópsias, nas quais o diagnóstico pode não ter sido feito antes do óbito, a endocardite infecciosa aparece como quinta doença cardiovascular em ordem de freqüência, depois de embolia pulmonar, infarto do miocárdio, edema pulmonar, dissecção de aorta.[12]

Diagnóstico morfológico diferencial

Um dos principais diagnósticos diferenciais das lesões da endocardite infecciosa, quer nas valvas atrioventriculares quer nas valvas aórtica ou pulmonar, deve ser feito com a endocardite trombótica não-infecciosa (ETNI).[13,14]

Macroscopicamente, elas têm em comum o fato de serem raramente pedunculadas, mas situam-se de preferência nas bordas de fechamento das valvas (e não nas superfícies livres), acometem mais freqüentemente as superfícies atriais das valvas atrioventriculares e a superfície ventricular nas valvas arteriais. A maior diferença é que as vegetações da ETNI têm maior propensão a serem múltiplas e menores.

No estudo microscópico, tanto a endocardite infecciosa quanto a endocardite trombótica não-infecciosa apresentam deposição de fibrina e infiltrado inflamatório de intensidade variável. Ainda que quanto maior seja este último, mais se cogite o aumento da probabilidade de etiologia infecciosa, por vezes esta se acompanha de infiltrado celular de pequenas proporções; mais ainda, a agregação de neutrófilos faz parte também da trombose, e, portanto, sua presença é habitual na ETNI. Assim, só o isolamento do agente infeccioso na hemocultura, cultura da vegetação ou a identificação no exame histológico permite o diagnóstico da natureza infecciosa da lesão. Mas há limitações de ordem técnica que devem ser consideradas. A primeira é a da amostragem – um corte histológico tem 4 µm; mesmo que microrganismos sejam a causa da lesão, eles podem estar ausentes no corte amostrado em uma lâmina. Seu achado fica ainda mais dificultado se tiver havido tratamento antibiótico, fato atualmente muito comum.

Embora nos casos típicos seja fácil caracterizar a infecção valvar, há situações em que isso é dificultado. Nas próteses, a reação inflamatória tende a ser menor. Outras vezes, mesmo em valvas naturais, ela não é muito grande e pode haver confusão entre a inflamação e os elementos figurados que podem fazer parte do trombo. Finalmente, na ausência de quadro clínico, nem mesmo a presença de microrganismos pode dar certeza de que a doença existe. Diante das dificuldades para a detecção do agente, e ainda das grandes semelhanças com a endocardite trombótica não-infecciosa, nota-se a importância da adequada correlação clínico-morfológica para o estabelecimento do diagnóstico. História de doença reumática, outra doença do conjuntivo, em fase aguda e neoplasias são indícios de ETNI, ao passo que manipulação dentária em portadores crônicos dessas doenças, uso de drogas injetáveis, queimaduras, uso prolongado de sondas uretrais e procedimentos invasivos, em parti-

cular colocação de cateteres intravasculares e hemodiálise levam à suspeita de endocardite infecciosa.

As neoplasias valvares, raras, constituem outro tipo de lesão que pode ser confundido com endocardite infecciosa,[15-17] em particular o fibroelastoma papilífero. Trata-se de tumor benigno, arborescente, que acomete qualquer região das valvas. É mais freqüente na valva aórtica. Tem cor esbranquiçada e superfície lisa e brilhante, aspectos que facilitam bastante a diferenciação com as endocardites, porém não acessíveis aos exames de diagnóstico por imagem. Microscopicamente, é composto por tecido conjuntivo, e não há nem inflamação nem trombose, embora esta apareça como complicação em alguns casos. Na maior parte dos casos, esses tumores são assintomáticos e correspondem a achados cirúrgicos ou de necrópsia. Em quase tudo, exceto por seu tamanho um pouco maior e pela ausência de predisposição de ocorrência também nas bordas de fechamento das valvas, eles são iguais às excrescências de Lambl, que constituem uma variação anatômica do endocárdio valvar.

Em enxertos e em torno de cateteres, é comum a deposição de fibrina e outros componentes do trombo. O aspecto macroscópico desse tecido é semelhante ao da endocardite infecciosa que surge nessas situações. O estudo microscópio e, fundamentalmente, a presença de agentes são necessários para a conclusão diagnóstica.[18,19]

Por vezes, existe a hipótese diagnóstica clínica de que o paciente seja portador de endocardite infecciosa, e a necrópsia revela a existência de outra doença com sintomas semelhantes. Há algumas situações que devem ser lembradas:

a. o diagnóstico diferencial entre atividade reumática e endocardite infecciosa é difícil em determinadas circunstâncias; assim, há casos em que se pensa em um desses diagnósticos e o exame patológico evidencia que na verdade o outro seria correto;[20]
b. crianças portadoras de defeito do septo atrioventricular podem ter valva atrioventricular única, displásica, com boceladuras nas faces atrial ou ventricular. Na vigência de quadro infeccioso (p. ex. broncopneumonia), não é raro levantar-se a suspeita de endocardite infecciosa;
c. caso os achados ecocardiográficos sejam hipervalorizados, sem colocá-los em um contexto com os demais indicadores clínicos, pode-se tanto superestimar quanto subestimar os achados morfológicos interpretados como vegetações. Por exemplo, já houve em nosso hospital um caso em que, pelo ecocardiograma, pensou-se em vegetação de endocardite infecciosa e a necrópsia esclareceu tratar-se de músculo papilar roto.[21] Dificuldade diagnóstica também aconteceu em outro paciente febril, com desabamento da valva da aorta devido a dissecção na parede da aórtica.

Em estudo de 262 pacientes com 266 episódios com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa, foram encontradas imagens no ecocardiograma transesofágico atribuídas a vegetação valvar em oito (9,8%) entre 81 episódios com endocardite possível, e em outros dois (2,5%) episódios com o ecocardiograma transtorácico. As hemoculturas foram negativas nos oito pacientes, cinco haviam recebido antibioticoterapia por menos de quatorze dias com permanência das imagens na avaliação evolutiva do ecocardiograma transesofágico. Três desses pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica cardíaca sem que houvesse confirmação da endocardite infecciosa no procedimento cirúrgico. Algumas imagens foram interpretadas como associadas à presença de fio de sutura (sete eram portadores de bioprótese valvar).[22]

Resposta ao tratamento e evolução clínica em relação aos achados morfológicos

Com o tratamento antimicrobiano eficiente, as bactérias que se situam no interior da vegetação são atacadas pelos antibióticos e morrem, mas seus restos podem aí permanecer. A morte dos microrganismos não induz, em curto prazo, a mudança do tamanho da vegetação. Por um lado, há diminuição dos elementos responsáveis pela fase aguda da resposta inflamatória, como a fibrina e os neutrófilos, bem como da quantidade de microrganismos (ao menos dos viáveis); por outro, no entanto, em substituição ocorre deposição de colágeno. As cicatrizes em geral são mais deformadoras do que extensas.

Ainda que raramente, pode existir aumento do tamanho da vegetação durante a evolução da doença. Estudo evolutivo de 32 pacientes que realizaram o ecocardiograma evolutivo em média 48 dias (desvio-padrão de dezenove dias) depois do início do tratamento revelou os seguintes achados: a) houve casos com tratamento bem-sucedido no qual se verificou aumento do tamanho da vegetação; b) não se verificou relação entre a diminuição do tamanho da vegetação e a ocorrência de embolia; c) as alterações morfológicas das vegetações não foram preditivas de eventos tardios. Os autores verificaram que a persistência das vegetações é comum após o tratamento clínico bem-sucedido de portadores de endocardite infecciosa.Eles salientaram que, na ausência de disfunção valvar acentuada, a presença de vegetações foi independentemente associada a complicações tardias. Além disso, eles concluíram que, quando a resposta ao tratamento clínico é bem-sucedida, o tratamento deve ser guiado mais pela avaliação clínica do que pelas modificações ecográficas da vegetação.[7] Também em outro estudo que procurou fatores preditivos de mortalidade intra-hospitalar,[23] os achados ecocardiográficos não tiveram valores relevantes, mas sim outros, como a concomitância de diabete

melito, o agente da infecção ser o *Staphylococcus aureus* e a existência de episódios embólicos.

A evolução da doença se dá em decorrência de bacteremia constante. Portanto, nos portadores de endocardite subaguda causada por microrganismos menos virulentos (estreptococos), a evolução não se dá pelo aumento do tamanho da vegetação. Nos portadores de infecção por microrganismos muito virulentos, como os *Staphylococcus aureus*, podem ocorrer destruição local, perfuração valvar e comunicação entre câmaras cardíacas.

Particularmente nos microrganismos menos virulentos, como os estreptococos, a infecção não se espraia de uma valva para outra. Foram descritas vegetações em lesões do jato. A contigüidade é mais importante para organismos virulentos.

Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico depois do tratamento antimicrobiano eficaz podem revelar no exame anatomopatológico a presença de restos bacterianos, sem que eles signifiquem infecção ativa. No estudo de 480 pacientes submetidos a 506 intervenções cirúrgicas, os autores verificaram que sinais de inflamação aguda e presença de bactérias não-viáveis podiam permanecer semanas ou meses na vegetação estéril após a cura microbiológica. Eles concluíram que o achado de microrganismos na coloração pelo Gram no exame histológico das valvas excisadas não deveria ser considerado indicador de infecção ativa.[2]

Complicações

A endocardite infecciosa tem o potencial de acarretar complicações em decorrência do processo infeccioso, da repercussão funcional de lesões nas estruturas cardíacas, pelo desprendimento das vegetações que acarretam embolia, e do estímulo antigênico prolongado que medeia depósitos de imunocomplexos, particularmente nos glomérulos renais.

Podem ocorrer ulcerações nas margens de fechamento das válvulas, destruição ou perfuração das cúspides, ruptura das cordas tendíneas, e, por vezes, destruição acentuada da valva. A infecção pode ainda estender-se aos anéis valvares, causando "escapes" ou abscessos perivalvares; mais raramente, leva a aneurisma do seio de Valsalva e mesmo a comunicações intercavitárias.

A extensão da infecção do anel valvar é uma complicação de que muitas vezes não se consegue suspeitar com base em dados clínicos, sendo necessário que exames de diagnóstico por imagem (que também podem ter resultado falso-negativo, especialmente em posição mitral[24]) ou a visão direta pelo cirurgião ou pelo patologista a detectem. Sua importância é muito grande, pois pode determinar persistência do quadro, contaminação e/ou deiscência de prótese usada para tratamento da doença valvar e formação de lesões cavitárias. Essas últimas podem ter óstios subvalvares ou no seio de Valsalva; após a cura da endocardite, elas ficam revestidas por densa capa fibrosa. Não havendo história clínica de endocardite, não é possível saber se ela foi a causa do processo, já que há outros fatores relacionados com essas lesões cavitárias.[25] A despeito de que os abscessos paravalvares tragam, em tese, essas possibilidades de piora do prognóstico, não se demonstraram diferenças significativas em estudo que comparou pacientes portadores de endocardite ativa com e sem eles.[26]

Entre as complicações da endocardite infecciosa estão a falência cardíaca decorrente da insuficiência valvar (sobretudo aórtica) ou do comprometimento miocárdico por abscessos, destruição das cúspides e/ou das cordas tendíneas com insuficiência valvar aguda, obstrução valvar por trombos volumosos, comunicações intercavitárias, pericardite fibrino-purulenta e infarto do miocárdio por êmbolos nas coronárias.

Parte da vegetação pode desprender-se, constituindo-se em um êmbolo séptico, potencialmente causador tanto de infarto quanto de infecção em órgãos à distância. No entanto, em geral as embolias encontradas no baço e nos rins são estéreis e não levam a abscessos. A incidência de embolia na endocardite foi estimada em 10 a 50%[27] – 21,1% dos casos em nossa experiência com casuística acumulada no decorrer de anos.[28] Parte delas não tem maior importância clínica. Entre as que causam sintomas, destacam-se as complicações neurológicas.[27] Vale realçar que, embora em trabalho citado anteriormente[23] as embolias tenham sido fator preditivo de mortalidade intra-hospitalar, mas o tamanho das lesões não, há estudos que indicam que as embolizações costumam acontecer mais quando as vegetações são grandes.[27] Em uma casuística, a média do tamanho das lesões, avaliado por ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, foi de 15 ± 9,2 mm, entre os pacientes que tiveram embolização no período de internação hospitalar, e de 10,2 ± 7,1 mm, nos que não tiveram tal complicação. O mesmo estudo indicou que a proteína C-reativa alta e a idade baixa são variáveis independentes associadas à elevação do risco de eventos embólicos dessa doença infecciosa.[29]

Além disso, tais êmbolos podem determinar, no local onde se alojam, vasculites agudas. Por causa da infecção, há reação sistêmica do sistema imune e circulação de imunocomplexos, os quais, com significativa freqüência, levam a glomerulopatias secundárias.

No paciente portador de endocardite infecciosa sobrepõem-se alterações decorrentes da insuficiência cardíaca com as causadas pelo componente séptico. O estudo morfológico consegue discernir, na maioria dos casos, o que depende de um ou de outro desses fatores. Já o tipo de choque e as lesões que dele dependem não costumam ser específicos. Não é possível saber, pelos dados morfológicos, se o choque é cardiogênico ou séptico; é preciso lembrar ainda que, em alguns raros casos, pode haver choque hipovolêmico secundário à hemorragia.

Valva natural em relação a próteses valvares

As expressões morfológicas das infecções em valvas naturais e em próteses são diferentes. Enquanto na valva natural com freqüência pode ser encontrada a vegetação, nas biopróteses nem sempre se forma uma massa anômala com as características de vegetação. Nas próteses metálicas pode haver trombo infectado de difícil interpretação.

Por isso, a endocardite em próteses traz grandes dificuldades diagnósticas, pois nelas a reação inflamatória tende a ser mais restrita. Alguns casos podem exemplificar isso. Em um deles, uma bioprótese foi retirada cirurgicamente em razão de endocardite bacteriana, que o exame microscópico inicialmente não mostrou. Como o quadro clínico era fortemente sugestivo da doença, novos cortes foram feitos e só quando todo o material biológico foi submetido a exame histológico encontrou-se um pequeno número de bactérias. Em outro, nem a ecocardiografia nem o exame macroscópico do coração à autópsia eram indicativos de infecção; no entanto, microscopicamente foi encontrada grande quantidade de bactérias, formando um fino filme que recobria ambas as faces dos folhetos valvares (Figura 4).

No último dos exemplos, a própria caracterização da doença é duvidosa. Uma paciente portadora de prótese metálica em posição aórtica chegou ao hospital em estado agônico, vindo a morrer em poucas horas. Na necrópsia, encontrou-se obstrução total da prótese por trombo, em meio ao qual microscopicamente foram vistos uns poucos cocos Gram-positivos; não havia qualquer outro sinal sistêmico de infecção. Será que a endocardite bacteriana fica caracterizada?

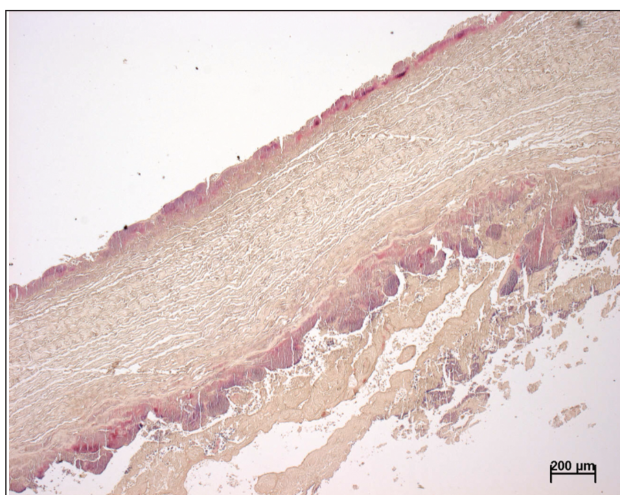


Figura 4. Corte histológico de valva cardíaca com endocardite infecciosa. Nota-se a presença de colônias de cocos Gram-positivos, com cor roxa, revestindo ambos os lados do folheto valvar (coloração pelo método de Brown/Hoppes, aumento da objetiva de 5 ×).

Para ajudar a resolver as dificuldades no diagnóstico histopatológico das endocardites em próteses, foi proposto um método que mede, com uso de programa computadorizado, a vegetação e a área ocupada por células infecciosas.[30,31] Tal método ajudaria na suplantação dos limites da análise qualitativa. Não há relatos de diferença no tamanho e no formato das vegetações entre as endocardites de valvas naturais e as de próteses biológicas.

Resumo

A correlação entre os dados clínicos e os morfológicos na endocardite infecciosa é útil tanto para o melhor entendimento da evolução do processo quanto para o tratamento dos pacientes. As vegetações da endocardite infecciosa são, em geral, únicas, com tamanho variável de caso para caso. Normalmente elas não são pedunculadas. Como situam-se em estruturas móveis, como as valvas cardíacas, sua posição muda conforme o ciclo cardíaco. Do ponto de vista anatomopatológico, os principais diagnósticos diferenciais da endocardite bacteriana são a endocardite trombótica não-bacteriana e os tumores valvares, como o fibroelastoma papilífero.

Os microrganismos nem sempre são encontrados nas lesões, especialmente se antes do exame histopatológico tiver sido feita antibioticoterapia, o que atualmente acontece na grande maioria das vezes. Por causa dessas dificuldades, maiores ainda em próteses valvares, os critérios para o diagnóstico da endocardite são mais clínicos e de cultura que morfológicos. De todo modo, na tentativa de detecção microscópica de agentes infecciosos, deve-se lançar mão de colorações específicas, de reações pela técnica da imunoperoxidase e, em casos muito esporádicos, de microscopia eletrônica.

A instalação do microrganismo depende de questões próprias a ele, como capacidade de ligação ao endotélio, e de outras referentes ao hospedeiro, como seu estado imunológico e alterações cardiovasculares prévias. Entre os casos de necrópsia que revisamos, as mais comuns entre elas são a existência de próteses valvares, cateteres intra-arteriais ou enxertos cirúrgicos; em casos não-manipulados, a participação das cardiopatias congênitas e das valvopatias degenerativas parece estar aumentando, em detrimento da doença reumática.

É duvidosa a influência do tamanho das vegetações na evolução dos pacientes. Sua avaliação, baseada no ecocardiograma, principal método de diagnóstico por imagem na tentativa de demons-

trar os aspectos anatomopatológicos macroscópicos dessas lesões, mostra que as grandes vegetações costumam causar mais embolização, mas o tamanho da vegetação parece não ter valor preditivo, nem quanto a eventos tardios nem quanto a mortalidade hospitalar. De todo modo, o ecocardiograma tem valor no diagnóstico da endocardite, e deve ser repetido se negativo em casos suspeitos; todavia, ele pouco acrescenta depois do terceiro exame, e a avaliação de melhora após tratamento deve basear-se mais em dados clínicos do que nos obtidos por esse método.

Bibliografia

1. Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H. A mechanic with a bad valve: blood-culture-negative endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):777-84.
2. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(6):697-704.
3. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. New Engl J Med 2007; 356:55-66.
4. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: a new method for the histologic diagnosis of infective endocarditis. J Infect Dis 2006; 193(12):1711-7.
5. Ramos A de O, Medeiros AR, Paulista PP, et al. Infecção por *Aspergillus* em aorta ascendente em portador de próteses aórtica e mitral. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(4):417-8.
6. Mansur AJ, Grinberg M, Assis RV, et al. Late failure of bioprosthesis excision for treatment of recurrence of *Pseudomonas aeruginosa* tricuspid valve endocarditis previously treated by valve replacement. *Am Heart J* 1987; 114(3):666-8.
7. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, Picard MH. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994; 128(6 Pt 1):1200-9.
8. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363(9403):139-49.
9. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98(25):2936-48.
10. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(3):267-76.
11. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90(9):1020-4.
12. Saad R, Yamada AT, da Rosa FH, Gutierrez PS, Mansur AJ. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. Heart 2007.
13. Mansur AJ, Gutierrez PS, Nobre MRC. Endocardite não infecciosa. *In*: Porto CC. **Doenças do coração**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; 775-78.
14. Leung KL, Milewicz DM, Phillips MD, Barasch E. Nonbacterial thrombotic endocarditis in three members of a family. *N Engl J Med* 1997; 336(23):1677-8.
15. Benvenuti LA, Mansur AJ, Lopes DO, Campos RV. Primary lipomatous tumors of the cardiac valves. *South Med J* 1996; 89(10):1018-20.
16. Cesena FH, Pereira AN, Dallan LA, et al. Papillary fibroelastoma of the mitral valve 12 years after mitral valve commissurotomy. *South Med J* 1999; 92(10):1023-8.
17. Alessi A, Gomes de Carvalho R, Bertolin Precoma D, et al. Fibroelastoma de valva mitral como causa de acidente vascular isquêmico transitório. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(1):77-80.
18. Abuhad A, Segre CA, Demarchi LM, Aiello VD. Insuficiência cardíaca progressiva em paciente de 65 anos de idade portador de marcapasso cardíaco artificial. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85:437-43.
19. Harada P, Morita F, Arteaga E, Shiozaki AA, Castelli JB. Paciente feminina jovem portadora de forma familiar de cardiomiopatia hipertrófica que evoluiu com síncopes, arritmia ventricular complexa e choque cardiogênico. Arq Bras Cardiol 2008.
20. Velloso LGC, Mansur AJ, Grinberg M, Assis RVC. Doença reumática ativa fatal. Estudo de 13 casos de necropsia. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56(4):269-73.
21. Rossi EG, Assis RVC, Moffa PJ, Suso FV. Correlação anatomoclínica: homem de 56 anos de idade com dispnéia de intensidade progressiva. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55(5):325-8.
22. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Achados ecocardiográficos em pacientes com suspeita diagnóstica de endocardite infecciosa. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(3):191-6.
23. Chu VH, Cabell CH, Benjamin Jr DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109(14):1745-9.
24. Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular Abscesses French Multicentre Study. *Eur Heart J* 1999; 20:232-41.
25. Gutierrez PS, Mansur AJ, Peranovich JOS. Cavitary lesions close to the heart valve rings: a necropsy study of 13 cases. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32(2):259-64.
26. Langiulli M, Salomon P, Aronow WS, et al. Comparison of outcomes in patients with active infective endocarditis with versus without paravalvular abscess and with and without valve replacement. *Am J Cardiol* 2004; 94(1):136-7.
27. Cabell CH, Fowler Jr VG. Vegetations in endocarditis: big is bad, but is there more to it? *Am Heart J* 2003; 146(2):189-90.
28. Fabri Jr J, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110:334-9.
29. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146(2):311-6.
30. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collard F, Raoult D. Quantitative histologic examination of mechanical heart valves. *Clin Infect Dis* 2005; 40:655-61.
31. Lepidi H, Casalta JP, Fournier PE, Habib G, Collart F, Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin Infect Dis* 2006.

Capítulo 4

Tratamento da Endocardite Infecciosa

Alberto Takeshi Kiyose
Nabil Mitre
Nelson Kasinski

Pontos-chave

- A endocardite infecciosa se manifesta como doença de alta morbidade e mortalidade, apesar dos avanços no seu diagnóstico e na sua terapêutica clínica ou cirúrgica.
- Tem-se detectado mudanças no perfil microbiológico desta patologia. Os estafilococos vem ocupando lugar de destaque como agentes causadores de endocardite em detrimento dos estreptococos.
- Surgiram mudanças nos fatores predisponentes. Usuários de agentes endovenosos, próteses valvares, esclerose valvar com degeneração e procedimentos invasivos com bacteremia vem ocupando lugar de destaque em substituição a presença de cardiopatias reumáticas ou congênitas prévias. Por outro lado, a incidência de endocardite infecciosa vem crescendo entre os pacientes mais idosos.
- Hemoculturas negativas têm surgido com maior freqüência pelo uso prévio indiscriminado no tratamento de febre de origem indeterminada. As hemoculturas também são freqüentemente negativas quando estão envolvidos germes Gram-negativos ou do Grupo HACEK. As culturas são sempre negativas quando as bactérias são intracelulares, como no caso de *Coxiella*, *Bartonella*, *Chlamydia*, *Legionella* e *Tropheryma whipplei*.
- Podem significar sucesso terapêutico o desaparecimento da febre, a negativação das hemoculturas e a normalização dos marcadores inflamatórios durante o tratamento propriamente dito, assim como no seguimento de 4 semanas, considerado período de máximo risco de reativação.
- Tratamento de curta duração de duas semanas com β-lactâmicos associados a aminoglicosídeos é uma opção válida para endocardite de valva nativa não complicada, sensível à penicilina. Tripla combinação associando-se a rifampicina é sempre recomendada para tratamento de endocardite de prótese por estafilococo. Profilaxia para endocardite é obrigatória nos pacientes de alto risco como os portadores de próteses valvares, endocardite prévia e cardiopatias congênitas cianogênicas. A profilaxia deve ser considerada caso a caso quando se tratar de valvopatias reumáticas ou prolapso de valva mitral.

Introdução

A endocardite infecciosa, assim como muitas outras patologias, vem sofrendo ao longo dos últimos anos o impacto da resistência antibiótica entre os patógenos comuns e a mudança dos perfis microbiológico e epidemiológico.[1-5]

A mortalidade continua relevante, atingindo patamar de até 40%.[6]

Sintomas e sinais comuns às infecções de caráter sistêmico, como febre, astenia, anorexia, emagrecimento e hepatoesplenomegalia, podem estar presentes. Outras manifestações decorrentes de estímulos imunológicos e antigênicos persistentes, como petéquias, hemorragias ungueais, nódulos de Osler, lesões de Janeway, manchas de Roth, podem estar associadas. A detecção de um "novo" sopro cardíaco ou a modificação auscultatória de um sopro preexistente constituem elementos propedêuticos fundamentais que identificam comprometimento valvar. Vale salientar que sopros cardíacos podem estar ausentes em idosos ou quando há acometimento do lado direito do coração.

O diagnóstico definitivo é baseado nas hemoculturas e/ou nos achados ecocardiográficos. O diagnóstico de endocardite é muitas vezes difícil, porque podem ocorrer verdadeiras EI com culturas negativas, especialmente se o paciente recebeu antibioticoterapia prévia por síndrome febril não corretamente diagnosticada.

O papel da ecocardiografia tem sido valorizado pela visualização direta da vegetação por ecocardiograma transtorácico em aproximadamente 60% a 75% dos pacientes e por ecocardiografia transesofágica em mais de 95% dos casos.[7]

Os critérios diagnósticos propostos anteriormente por Van Reyn et al. basearam-se em hemoculturas, sinais clínicos e sintomas.[8]

Durack et al. propuseram uma nova abordagem diagnóstica incluindo achados ecocardiográficos compatíveis com lesões endocárdicas em conjunto com as hemoculturas.[9]

Os critérios de DUKE[10] designaram como "definido", "rejeitado" ou "possível" o diagnóstico de endocardite infecciosa baseado em critérios maiores e menores. Recentemente, inclui-se nos critérios maiores a bacteremia nosocomial ou adquirida na comunidade por *Staphylococcus aureus.*

Eliminou-se achado ecocardiográfico duvidoso antes considerado como critério menor. Manteve-se como diagnóstico definitivo os critérios patológicos, como a presença de microrganismos demonstrados por hemocultura ou observados em exame histológico de vegetação locada na válvula. Testes sorológicos e reação da polimerase em cadeia (PCR) para organismos dificilmente cultiváveis, como *Bartonella quintana* e *Tropheryma whippleii*, também estão em discussão para inclusão como critério maior. A expansão de critérios menores que incluem aumento da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa positiva, esplenomegalia e hematúria microscópica estão sendo considerados para melhorar a sensibilidade sem perder a especificidade.

A heterogeneidade da doença com múltiplas formas de apresentação faz com que os critérios adotados por DUKE[10] não sejam absolutamente suficientes, prevalecendo sempre o bom julgamento de cada clínico para tratar ou não o paciente de forma individualizada.

É fundamental a lembrança de causas não-infecciosas de vegetações valvulares no diagnóstico diferencial. Entre as causas, podemos citar as vegetações de Libmann-Sacks no lúpus eritematoso associadas ou não à síndrome de anticorpo antifosfolípide. Doenças neoplásicas benignas, como o mixoma, o fibroelastoma papilar, ou malignas, a exemplo dos sarcomas ou linfomas primários, podem mimetizar vegetações semelhantes as da EI. Trombos, material cirúrgico pós-operatório e cordas tendíneas rotas da valva mitral compõem a lista de diagnósticos diferenciais.

Outros aspectos são relevantes no manejo desta patologia. A contagem de dias de antibioticoterapia deverá começar no primeiro dia em que as hemoculturas se tornam negativas. Esta contagem não deve incluir o primeiro dia de positividade do exame quando então se inicia a antibioticoterapia. Sempre que possível, administrar simultaneamente antibióticos visando maximizar seus efeitos sinérgicos.

Descrevemos a seguir o padrão atual de tratamento clínico,[11] indicações cirúrgicas e profilaxia, sugerindo sempre a ação terapêutica multidisciplinar envolvendo cardiologista clínico, microbiologista, cirurgião cardíaco e infectologista para mudar o prognóstico desta doença otimizando a terapêutica.

Tratamento clínico

Endocardite de valva nativa causada por grupo de estreptococos altamente sensíveis à penicilina e *Streptococcus bovis*

O esquema habitual compreende a utilização de penicilina cristalina na dose habitual de 12 a 18 milhões de unidades/24 horas de forma contínua ou dividida em quatro ou seis doses iguais por 4 semanas. Pode ser empregada também a ceftriaxona na dose de 2,0 g IV em dose única por 4 semanas.

Constitui terapia alternativa a utilização de penicilina cristalina ou ceftriaxona associadas à gentamicina na dose máxima de 240 mg nas horas por um período de 2 semanas. Esta associação não deve ser utilizada em pacientes com depuração de creatinina menor que 20 ml/min, acometimento do oitavo nervo craniano, ou algumas variantes do *Streptococcus viridans*, como *Abitrophia*, *Granulicatella* e *Gemella spp.*

Outro tratamento alternativo consiste na prescrição de vancomicina na dosagem de 30 mg/kg (máximo de 2 g/24horas) em duas doses na presença de intolerância a penicilina ou ceftriaxona.

Os principais efeitos colaterais da penicilina são anafilaxia, convulsões, leucopenia, anemia hemolítica e hiperpotassemia quando o agente é administrado rapidamente. Os principais efeitos colaterais da gentamicina incluem necrose tubular e insuficiência renal, surdez pela toxicidade coclear e vertigem devido a lesões de órgãos vestibulares. Os principais efeitos colaterais da vancomicina são insuficiência renal, liberação de histamina com edema angioneurótico, ototoxicidade, neuropenia e *rash* cutâneo.

Endocardite de prótese valvar ou outro material protético causada por *Streptococcus viridans* e *Streptococcus bovis*

Está indicada a utilização de penicilina cristalina ou ceftriaxona por 6 semanas com ou sem gentamicina por 2 semanas.

Estreptococos incomuns na endocardite (*S. pneumoniae*, grupos B, C e G)

No caso dos *Streptococcus pneumoniae*, podem ser usadas a penicilina cristalina, a cefazolina ou a ceftriaxona por período de 4 semanas. A vancomicina pode ser boa opção nos casos em que se detecta intolerância aos β-lactâmicos. Os *Streptococcus pyogenes* também podem ser tratados pelo mesmo esquema antibiótico. Deve ser considerada a adição de gentamicina a penicilina ou cefalosporinas por período de 2 semanas no tratamento dos grupos B, C e G.

Endocardite de valva nativa causada por *Staphylococcus aureus*

As endocardites por *Staphylococcus* devem ser sempre consideradas graves pela capacidade do germe de destruir tecidos, formar abscessos ou êmbolos sépticos. Deve ser levada em conta a capacidade imunológica do paciente.

O esquema habitual para cepas sensíveis à oxacilina compreende a administração de 12 g/24 horas por via IV divididos em quatro a seis tomadas durante 6 semanas com opção de associação à gentamicina na dose de 3 mg/kg nas 24 horas por via intravenosa ou intramuscular, em duas ou três tomadas durante 3 a 5 dias. Pacientes alérgicos podem necessitar de cefazolina na dose de 6 g nas 24 horas IV divididas em três doses por 6 semanas. Os principais efeitos colaterais da oxacilina incluem reações alérgicas como urticária, febre e *rash* cutâneo, além de toxicidade hepática.

Cepas resistentes a este antibiótico devem ser tratadas com vancomicina na dose de 30 mg/kg em 24 horas, prescrita em duas doses por 6 semanas.

Endocardite de prótese valvar causada por *Staphylococcus aureus*

Trata-se de problema clínico que se complica com freqüência por abscessos perivalvares e disfunção valvar, determinando a indicação de remoção cirúrgica da prótese. O regime adotado para cepas sensíveis a oxacilina compreende a prescrição deste agente na dose de 12 g/24 horas IV dividida em seis tomadas por período de 6 semanas, cabendo a associação à gentamicina por 2 semanas e a rifampicina na dose de 900 mg/24 horas por via IV ou oral por período mínimo de 6 semanas.

Cepas resistentes a oxacilina devem ser tratadas com vancomicina.

Endocardite de valva nativa ou de prótese valvar causada por enterococos

Devem-se prescrever 12 g diárias de ampicilina fracionadas a cada 4 horas por 6 semanas associadas a gentamicina na dose de 1 mg/kg a cada 8 horas. Nos casos de resistência a gentamicina, pode ser utilizada a estreptomicina na dose de 15 mg/kg em 24 h por via IM ou IV em duas doses por 4 a 6 semanas.

O esquema alternativo consiste na administração de penicilina G cristalina na dose de 18 a 24 milhões de unidades associada a gentamicina na dosagem de 80 mg IV a cada 8 horas.

O esquema para cepas produtoras de β-lactamase envolve a prescrição de 12 g diárias de ampicilina sulbactam na dose de 12 g/24 horas associada a gentamicina durante 6 semanas.

A vancomicina deve substituir a penicilina nos pacientes alérgicos e naqueles que apresentam infecções enterocócicas resistentes a penicilina.

Nos casos em que se detecta a presença de *E. faccium* ou *fecalis*, pode-se optar por terapêutica que compreende a utilização da linezolida ou de imipenem-cilastatina associados a ampicilina por período mínimo de 8 semanas.

Muitas vezes a resposta clínica aos antibióticos referidos pode ser inexpressiva, cabendo a necessidade de intervenção cirúrgica precoce.

Endocardite de valva nativa ou prótese valvar causada por microrganismos do grupo HACEK

As bactérias do grupo Hacek compreendem *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actimycetmcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingellakingae*. Esta modalidade clínica representa 5% a 10% das EI de valva nativa adquiridas na comunidade por não-usuários de drogas. Representam microrganismos de crescimento lento com longo período de incubação. Podem ser utilizadas a ampicilina, na dose de 12 g/dia, a ceftriaxona na dose de 2 g/24 horas ou, ainda, a ciprofloxacina na dose de 2 g/24 horas. O período de utilização destes fármacos deve ser de 4 semanas.

Endocardite por anaeróbios

O melhor esquema terapêutico consiste na aplicação de penicilina G cristalina e gentamicina nas doses acima preconizadas. Na presença de *Bacteroides fragilis* devem ser prescritas 500 mg IV de 8/8 horas de metronidazol ou 1 g IV de cefoxetina a cada 6 horas.

Endocardite por enterobactérias

Pertencem a este grupo as diferentes espécies de *Salmonella*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilia* e *Klebsiella*. O tratamento combina cefalosporina de terceira geração com aminoglicosídeos. Com relativa

freqüência, faz-se necessário o tratamento cirúrgico, especialmente nos casos em que há prótese valvar.

Endocardite por pseudomonas

O principal representante deste grupo é a *Pseudomonas burkholderia*, que se acompanha de freqüentes complicações locais e maior mortalidade, necessitando muitas vezes de intervenção cirúrgica. O melhor esquema terapêutico medicamentoso consiste na combinação de doses máximas de ticarcilina (300 mg/kg/dia divididas a cada 4 horas), piperacilina (12 a 18 g/dia divididas a cada 6 ou 8 horas), ou ceftazidima (2 a 3 g/dia divididas a cada 6 ou 8 horas) associadas a tobramicina (8 mg/kg/dia) por período de 6 semanas.

Endocardite por fungos

Incluem-se neste grupo os pacientes portadores de próteses valvares e cateteres venosos centrais. Os principais agentes causadores desta infecção são as espécies de Cândida e *Aspergillus*.

O esquema antibiótico clássico consiste na administração da anfotericina B na dose de 0,25 mg/kg/dia diluídos em 200 ml/SG 5%, infundidos por período de 4 a 6 horas. Deve haver progressão na utilização da dose para atingir o máximo de 50 mg diários.

Os principais efeitos colaterais são reações sistêmicas, como febre e calafrios, além da deterioração da função renal. Deve haver controle rigoroso dos níveis séricos de creatinina, que podem determinar até a suspensão definitiva do agente.

Preconiza-se a administração simultânea de flucitosina oral na dose de 150 mg/kg/dia a cada 6 horas com a pretensão de se obter efeito sinérgico a anfotericina B. O uso de formulações lipídicas, como a anfotericina lipossolúvel, fica restrito aos casos nos quais se detecta nefrotoxicidade pelo emprego da preparação convencional.

Apesar do tratamento clínico e das intervenções cirúrgicas, a sobrevida nestas endocardites é menor do que 20%.

Endocardites com hemoculturas negativas

Estes casos representam 20% das endocardites e se manifestam seja por técnica microbiológica inadequada, microrganismos de difícil cultivo ou uso prévio de antibióticos sem diagnóstico definitivo. O tratamento empírico deve levar em consideração os aspectos epidemiológicos da infecção, assim como a presença de valva nativa ou prótese.

Na terapêutica para valva nativa associa-se ampicilina/sulbactan 12 g/24 horas IV em intervalos de 6 horas associados a gentamicina nas doses habituais por 4 a 6 semanas. Recomenda-se vancomicina para pacientes intolerantes a penicilina. Outro esquema consiste na aplicação IV de vancomicina 30 mg/kg nas 24 horas, associada a gentamicina 3 mg/kg/24 horas, e ciprofloxacina na dose de 800 mg/24 horas.

O tratamento desta modalidade de EI em prótese valvar implantada em intervalo inferior a 1 ano consiste na utilização de vancomicina, cefepima e rifampicina por 6 semanas associados a gentamicina por 2 semanas.

A abordagem para prótese valvar colocada após 12 meses é semelhante a da valva nativa, mantendo-se sempre prescrição por 6 semanas.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia cada vez mais se aplica dentro do arsenal terapêutico, seja pela resistência antibiótica e abordagem apenas clínica não curativa seja pela agressividade dos patógenos determinando complicações mecânicas.

Sendo assim, em pacientes que cursam com insuficiência cardíaca, a cirurgia é mandatória antes que o paciente deteriore, assim como infecção não-controlada com evidência de disfunção de valva ou infecção persistente por sete a dez dias de antibiótico apropriado, presença de febre e bacteremia sem outras causas. A duração da antibioticoterapia antes da cirurgia não afeta a mortalidade, sendo a recorrência da endocardite bastante baixa mesmo após poucas doses de antibioticoterapia pré-operatória. Portanto, não se deve adiar a cirurgia em função da extensão da duração da antibioticoterapia.

Constituem outras indicações recomendadas as complicações na estrutura valvar ou destruição perivalvar, prótese valvar implantada recentemente com menos de 2 meses de pós-operatório, embolia recorrente após terapia antibiótica apropriada e vegetações móveis acima de 10 mm, principalmente folheto anterior da valva mitral, são outras indicações recomendadas.

Representam alerta máximo para encaminhamento cirúrgico as endocardites infecciosas nas quais os microrganismos envolvidos têm alta virulência. Constituem exemplos relevantes as EI causadas por *Streptococcus* não viridans – *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* coagulase negativas –, *S. lugdunensis*, fungos, enterobactérias e *Pseudomonas sp*.

Profilaxia

Certamente, neste tópico, ocorreram as principais modificações com a publicação de novas diretrizes na profilaxia de endocardite infecciosa após estudos em modelos animais de endocardite experimental, e estudos retrospectivos e prospectivos na prevenção desta patologia.

A razão principal para mudança brusca nas diretrizes foi a constatação de que a bacteremia é freqüente

em atividades de rotina diária. Assim, pode ocorrer após escovação e gargarejo (20% a 68%), uso de palito de dente (20% a 40%) e mesmo após mastigar alimentos (7% a 51%). Não há dados consistentes na literatura demonstrando a prevenção em procedimentos invasivos, como manipulação do trato gastrointestinal ou geniturinário. Existe ainda o risco de "superutilização" de antibióticos excedendo os benefícios da possível profilaxia na determinação de desenvolvimento precoce de resistência antimicrobiana.

Finalmente, a manutenção de ótima higiene e saúde bucal seria o objetivo mais importante que os antibióticos na redução de risco de endocardite infecciosa.[12-23]

A profilaxia recomendada na endocardite infecciosa foi reduzida para alguns grupos de pacientes, tais como portadores de próteses valvares, aqueles que apresentaram endocardite infecciosa previamente, portadores de cardiopatias congênitas cianogênicas não corrigidas, inclusive com *shunts*, cardiopatias congênitas corrigidas com material protético ou "*devices*" durante os seis primeiros meses e cardiopatias congênitas corrigidas com defeitos residuais e também pacientes submetidos a transplante cardíaco que adquiriram valvopatia.

Foram excluídos portadores de prolapso de valva mitral, com refluxo ou sem, doenças reumáticas de forma generalizada, valva aórtica bicúspide, estenose aórtica calcificada e cardiopatias congênitas tipo comunicação interventricular e cardiomiopatia hipertrófica.[24]

Na diretriz européia mais recente,[25] seguindo as mesmas recomendações de 2004, a profilaxia é indicada para quaisquer pacientes com doença valvar diferentemente da diretriz americana.

A antibioticoterapia profilática para procedimento dentário, sempre em dose única de 30 a 60 minutos pré-procedimento, segue a recomendação da Tabela I.

Este esquema profilático é recomendado para procedimentos dentários que envolvam manipulação de tecido gengival ou região periapical dos dentes e perfuração da mucosa oral apenas para os pacientes portadores de condições de alto risco já mencionados. É igualmente recomendada para procedimentos do trato respiratório que envolvam incisão ou biópsia da mucosa, tais como adenoidectomia e amigdalectomia; não se aplica a broncoscopia.

Não é recomendada para endoscopia e colonoscopia ou outros procedimentos geniturinários e gastrointestinais, considerando-se aumento substancial na freqüência de resistência antibiótica a cepas de enterococos para penicilina, vancomicina e aminoglicosídeos.

A profilaxia antibiótica é válida para procedimentos cutâneos infectados contra estafilococos e estreptococos β-hemolíticos.

Perspectivas futuras

Aspectos importantes em relação à terapêutica das endocardites se referem ao tratamento ambulatorial denominado terapia antibiótica parenteral ambulatorial – OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy). Existem relatos de eficácia, segurança e custo/efetividade para uma gama de infecções crônicas que requerem prolongada terapia parenteral e que não precisam necessariamente de hospitalização.[26-28]

Em breve, novos agentes antiestafilocócicos e vacinas farão parte do arsenal terapêutico. A daptomicina constitui antibiótico bactericida derivado da fermentação de *Streptomyces roseosporus*. É eficaz para estafilococos resistentes à oxacilina, enterococos resistentes à vancomicina e estreptococos resistentes à β-lactâmicos com dose única e perfil favorável para efeitos colaterais e resistência. Outro antibiótico, a tigeciclina, constitui uma glicilciclina semi-sintética com abrangência para Gram-positivo e negativo (exceto Pseudomonas e *Proteus mirabilis*), mas atuante sobre *Acinetobacter ssp*, *Stenotrophomonas maltophilia* e também anaeróbios do grupo *Bacteroides fragilis* e *Clostridium difficile*.[29-37]

Um anticorpo monoclonal estafilocócico está em fase 2 de estudo. Trata-se do Tefibazumab, que tem alta afinidade e especificidade para *Staphylococcus aureus*.[38]

Uma vacina antiestafilocócica (Staphvax) está na fase 3.[39]

Tabela I. Antibioticoterapia profilática recomendada para procedimento dentário de adultos e crianças.

		Adultos	Crianças
Oral	Amoxacilina	2 g	50 mg/kg
Impossibilidade VO	Ampicilina	2 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
Cefazolina ou ceftriaxona	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV	
Alérgicos à penicilina	Cefalexina	2 g	50 mg/kg
Clindamicina	600 mg	20 mg/kg	
Azitromicina/claritromicina	500 mg	15 mg/kg	
Alérgicos à penicilina/impossibilidade VO	Cefazolina ou ceftriaxona	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
Clindamicina	600 mg IM ou IV	20 mg/kg IM ou IV	

Outra perspectiva é a engenharia de tecidos e confecção de biomaterial modificado para próteses cardíacas e material protético intracardíaco pouco susceptíveis às endocardites infecciosas. O diagnóstico molecular com uso de PCR e seqüenciamento de DNA com amplificação do gene 16S rRNA para identificação de microrganismos não cultiváveis em função de coleção subótima ou antibioticoterapia prévia poderá otimizar informações bacteriológicas importantes.

Resumo

O diagnóstico de endocardite pode ser difícil. O não reconhecimento precoce pela multiplicidade de formas de apresentação e identificação do agente etiológico pode determinar um curso fatal para esta doença.

O tratamento clínico ideal é sempre baseado nas hemoculturas, nos antibiogramas e na concentração inibitória mínima que demonstra a sensibilidade a um antimicrobiano específico.

Estão bem definidas as indicações operatórias. Entretanto, o momento ideal para sua aplicação pode não ser claro, devendo-se lembrar que o encaminhamento cirúrgico precoce, mesmo na fase ativa, pode ser determinante da evolução.

Novos agentes antiestafilocócicos e vacinas poderão constituir, em breve, coadjuvante no arsenal terapêutico desta patologia.

Bibliografia

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. **Lancet** 2004;363:139-49.
2. Hoen B, Alla F, Béguinot I, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a one-year survey in France in 1999. **JAMA** 2002;288:75-81.
3. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. **Ann Intern Med** 2002;137:791-7.
4. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. **Arch Intern Med** 2002;162:90-4.
5. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. **JAMA** 2005;293:3012-21.
6. Costa MAC, et al. Indice de risco de mortalidade por endocardite infecciosa: um modelo logístico multivariado. **RBCCV** 2007;22:192-200.
7. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocaditis: reassessment of prognostic implicatons of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. **J Am coll Cardiol** 1989;14:631-8.
8. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. **Ann Intern Med** 1981;94:505-18.
9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. **Am J Med** 1994;96:200-9.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council n Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Disease Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. **Circulation** 2005;111:e394-e434.
11. Bonow, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. **JACC** 2006; 48(3): e1-148.
12. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. **J Am Dent Assoc** 1973;87:616-22.
13. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. **J Clin Periodontol** 2006;33:401-7.
14. Tanner A, Maiden MF, Paster BJ, Dewhirst. The impact of 16S ribosomal RNA –based phylogeny on the taxonomy of oral bacteria. **Periodontal** 2000. 1994;5:26-51.
15. Lockart PB, Schmidtke MA. Antibiotic considerations in medically compromised patients. **Dent Clin North Am** 1994;38:381-402.
16. Lazansky JP, Robinson L, Rodofsky L. Factors influencing the incidence of bacteremias following surgical procedures in the oral cavity. **J Dent Res** 1949;28:533-43.
17. Bender IB, Montgomery S. Nonsurgical endodontic procedures for the patient at risk for infective endocarditis and other systemic disorders. **J Endod** 1986;12:400-7.
18. Conner HD, Haberman S, Collings CK, Winford TE. Bacteremias following periodontal scaling in patients with healthy appearing gingival. **J Periodontol** 1967;38:466-72.
19. McEntegart MG, Porterfield JS. Bacteraemia following dental extractions. **Lancet** 1949;2:596-8.
20. Robinson L, Kraus FW, Lazansky JP, Wheeler RE, Gordon S, Johnson V. Bacteremias of dental origin, II: a study of the factors influencing occurrence and detection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1950;3:923-36.
21. Eldirini AH. Effectiveness of epinephrine in local anesthetic solutions on the bacteremia following dental extraction. **J Oral Ther Pharmacol** 1968;4:317-26.
22. Elliott RH, Dunbar JM. Strepococcal bacteraemia in children following dental extractions. **Arch Dis Child** 1968;43:451-4.
23. Vargas B, Collings CK, Polter L, Haberman S. Effects of certain factors on bacteremias resulting from gingival resection. **J Periodontal** 1959;30: 196-207.
24. Walter Wilson, Kathryn A, Taubert, Michael Gewitz, Peter B. Lockhart, Larry M. Baddour, Matthew Levison, Ann Bolger, Christopher H.Cabell, Masato Takahashi, Robert S. Baltimore, Jane W. Newburger, Brian L. strom, Lloyd y. Tani, Michael Gerber, Robert o. Bonow, Thomas Pallasch, Stanford T. Shulman, Anne H. Rowley, Jane C. Burns, Patricia Ferrieri, Timothy Gardner, David Goff and David t. Durack. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation** 2007;115.

25. Alec Vahanian, et al. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal** 2007;28:230-68.
26. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by Staphylococcus aureus in injection drug users. **Ann Intern Med** 1994;121;873-6.
27. Kaye D. Treatment of infective endocarditis. **Ann Intern Med** 1996;124:606-8.
28. Francioli PB. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. **Infect Dis Clin North Am** 1993;7:97-115.
29. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention,diagnosis and treatment of infective endocarditis: executive summary. The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2004; 25 (3):276-76.
30. Elliott TSJ, Foweraker J, Gould FK, et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. **J Antimicrob Chemother** 2004;54 (6): 971-81.
31. Fenton C, Keating GM, Curran MP. Daptomycin. **Drugs** 2004; 64(4):445-55.
32. Rybak M, amjad M, Cheung C, et al. Evaluaton of daptomycin and other anti-staphylococcal antibiotics against clinical strains of community-and hospital-derived MRSA. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2006 Apr 1-4;Nice.
33. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, et al. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Antimicrob Agents Chemother** 2003; 47 (5):1714-8.
34. Kanafani ZA, Federspiel JJ, Fowler VG Jr.Infective endocarditis caused by daptomycin-resistant enterococcus faecalis: a case report. **Scand J Infect Dis** 2007; 39 (1):75-7.
35. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused byStaphylococcus aureus. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. **N Engl J Med** 2006; 355(7): 653-65.
36. Luperchio SA, Mortin LI, Silverman JA, et al. MIC shifts in patients treated for Staphylococcus aureus bacteremia and infective endocarditis. 46th annual Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy; 2006 Sept 27-30; San Francisco (CA).
37. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for diagnosis of infective endocarditis. **Clin Infect DIs** 2000;30 (4): 633-8.
38. Weems Jr JJ, Steinberg JP, Filler S, et al. Phase II, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Tefibazumab to Placebo for treatment of Staphylococcus aureus Bacteremia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 2006; 50(8):2751-5.
39. Fattom AI, Horwith G, Fuller S, Propst M, Naso R. Development of StaphVax, a polysaccharide conjugate vaccine against S. aureus infection: from the lab bench to phase III clinical trials. **Vaccine** 2004;22(Issue 7): 880-7.

Capítulo 5

Tratamento Cirúrgico da Endocardite Infecciosa

Alfredo Inácio Fiorelli
José de Lima Oliveira Junior

*Uma das características mais importantes da endocardite e para a qual menos atenção se dá é a ocorrência de manchas efêmeras de um eritema nodular doloroso, especialmente na pele das mãos e dos pés, do francês **nodosités cutanées éphemères**. A situação mais comum é a presença destas manchas próximo à ponta dos dedos, que podem estar ligeiramente edemaciados.*

William Osler (1909)

Pontos-chave

- O diagnóstico clínico precoce da endocardite e o reconhecimento etiológico específico são de fundamental importância.
- A ecocardiografia é um exame não-intervencionista que oferece importantes subsídios anatômicos e funcionais no diagnóstico da endocardite.
- As principais indicações da opção pelo tratamento cirúrgico na endocardite infecciosa incluem insuficiência cardíaca grave, instabilidade hemodinâmica, embolização sistêmica, presença de grandes vegetações com risco de embolização, insuficiência valvar grave, abscesso de anel valvar, infecções fúngicas, acometimento em próteses valvares, febre persistente e bacteremia.
- A mortalidade dos pacientes portadores de endocardite infecciosa em valva aórtica é elevada. Cerca de metade deles necessita de tratamento cirúrgico precoce.
- O número de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico na endocardite tem aumentado durante a última década.
- Insuficiência cardíaca congestiva ou grave comprometimento hemodinâmico representam atualmente cerca de 60% das indicações cirúrgicas.
- Independentemente da melhora da terapêutica clínica, em algumas situações os antibióticos isoladamente não são suficientes para erradicar a infecção.

Introdução

A endocardite infecciosa é uma infecção que acomete as estruturas intracardíacas, podendo se estender para os vasos intratorácicos e corpos estranhos intracardíacos, como próteses vasculares e valvares. A lesão apresenta características variáveis e, na forma infecciosa, apresenta alto poder lesivo nos tecidos cardíacos acometidos, com formação até de abscessos. Em geral, as valvas cardíacas são as estruturas-alvo.

Os fatores epidemiológicos que afetam o aparecimento da endocardite estão mudando principalmente nos centros desenvolvidos e novos fatores predisponentes têm surgido e aumentado os casos hospitalares. A incidência real da endocardite infecciosa na população em geral é desconhecida, todavia, estima-se que a doença ocorra entre dezesseis e 62 casos por milhão de pessoas por ano.[1-3] Em países industrializados, a sua incidência é menor, e estatísticas americanas apontam para quinze a trinta casos por milhão de habitantes por ano e indicam que ocorrem aproximadamente quatro mil a oito mil novos casos por ano.[2,3] Os homens são mais afetados que as mulheres na proporção de 1,7:1.

O aumento da longevidade da população tem incrementado a ocorrência de doença valvar degenerativa, implantes de próteses valvares, maior exposição às infecções bacterianas nosocomiais, entre outras. A média da idade dos pacientes mudou da era pré-antibiótico de trinta a quarenta anos para 47 a 69 anos nas últimas décadas. A endocardite secundária ao uso de drogas ilícitas injetáveis tem maior tendência de ocorrer em pacientes

jovens, e a incidência nesse grupo pode atingir cifras da ordem de 150-2.000:100.000 pessoas por ano, superando os valores observados em pacientes com doença valvar.

Outras comorbidades que aumentam a incidência de endocardite infecciosa são diabete melito, hemodiálise prolongada, higiene oral precária, uso de cateteres vasculares de longa permanência e síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), sendo que o risco eleva-se fortemente na associação desses fatores.[4,5]

A terapia antibiótica prolongada, preferencialmente guiada pelo reconhecimento do agente agressor, continua sendo o componente mais importante no tratamento de pacientes com endocardite infecciosa. A antibioticoterapia prolongada é necessária em função de diferentes fatores que atuam dificultando a ação dos antibióticos, como as altas concentrações do agente etiológico no interior das vegetações, podendo atingir cifras da ordem de 10^6 até 10^9 por grama de tecido. A cobertura da vegetação por fibrina e plaquetas dificulta a penetração do antibiótico empregado e torna precária a atuação do sistema imunológico.[4,5]

O *Staphylococcus aureus* é o principal agente etiológico da endocardite infecciosa em diferentes regiões do mundo, e a mortalidade aumenta muito na presença de Aids.[6-8] Atualmente, a ocorrência diagnóstica de *Staphylococcus aureus* tem aumentado muito na endocardite infecciosa, estimando-se que esteja presente em cerca de 25% a 50% destes casos,[6-10] e, excluindo-se os fungos, o prognóstico e a mortalidade hospitalar são maiores do que as infecções causadas por outros agentes patogênicos.[11-13]

Os fatores que elevam a mortalidade hospitalar em pacientes com endocardite infecciosa com diagnóstico etiológico de *Staphylococcus aureus* ainda não foram claramente identificados. Jean Paul Remadi et al.,[14] em 2007, analisando pacientes com diagnóstico de endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus*, observaram que a despeito da evolução dos métodos diagnósticos e das terapêuticas clínica e cirúrgica, a mortalidade ainda continua elevada, principalmente nos casos com instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca congestiva, embolia para sistema nervoso central ou infecção em próteses valvares, e a indicação cirúrgica precoce é um fator independente de redução da mortalidade hospitalar.

O conceito de que microrganismos menos virulentos, como o *Streptococcus viridans*, são sensíveis aos antibióticos está equivocado, porque mesmo essas bactérias podem causar danos graves às valvas cardíacas e aos tecidos circundantes se não forem tratadas de forma adequada, podendo tornar alguns casos inoperáveis, devido à ocorrência de complicações graves, como o dano cerebral extenso.[15]

O diagnóstico clínico precoce da endocardite e o reconhecimento etiológico específico são de fundamental importância, bem como a identificação da valva acometida e de sua extensão; o local exato, o tamanho e a mobilidade das vegetações e do acometimento dos tecidos adjacentes ao aparelho valvar, e isto se faz presente não apenas na escolha da melhor forma terapêutica, mas também no seguimento e na determinação dos critérios de cura dos pacientes. As manifestações clínicas da endocardite com freqüência estão associadas à extensão da infecção intracardíaca, incluindo febre (sintoma mais comum); sinais de insuficiência cardíaca; queda do estado geral; insuficiência renal; insuficiência hepática; anorexia e perda de peso; suor noturno; aparecimento de sopro cardíaco; petéquias e hemorragias de pele e mucosa; esplenomegalia; sepse e manifestações de embolia séptica (Figura 1).

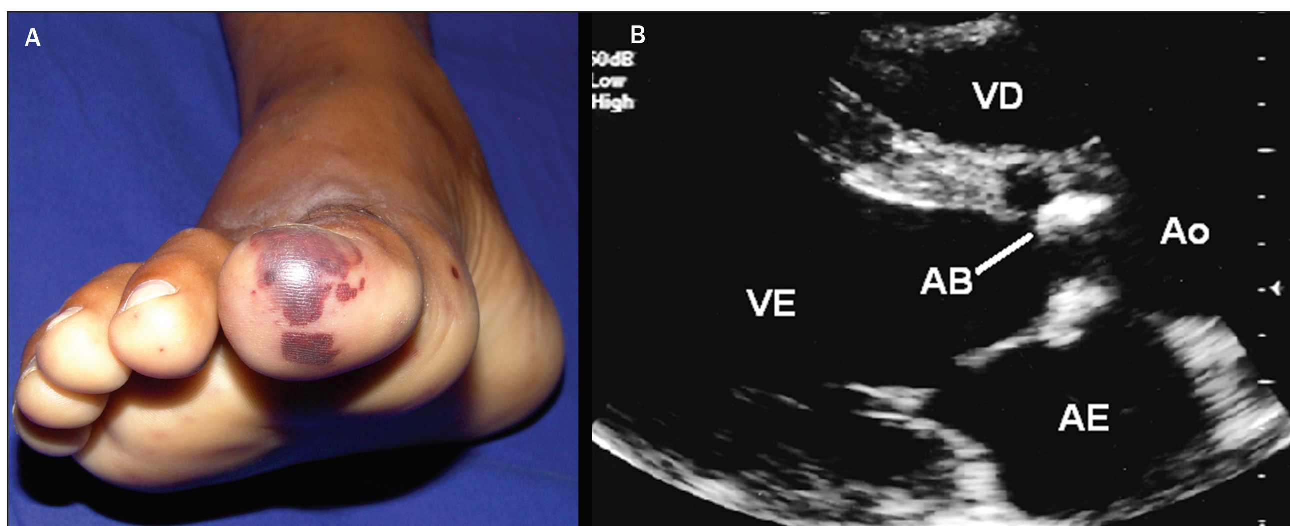


Figura 1. A: As manifestações periféricas da embolização séptica podem ser observadas com freqüência nas extremidades distais com áreas de tamanho variado de hemorragia e necrose. B: Ecocardiograma mostrando imagem de abscesso no anel aórtico por endocardite. AB: abscesso; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

A ecocardiografia é um exame não-intervencionista que oferece importantes subsídios anatômicos e funcionais no diagnóstico da endocardite, permitindo o acompanhamento dos pacientes durante o curso do tratamento clínico, e auxilia na identificação daqueles que não respondem de forma adequada, sinalizando o melhor momento para realização da intervenção cirúrgica.[16,17]

Durante muito tempo, o tratamento cirúrgico foi indicado com muito receio pela possibilidade de disseminação séptica, desprendimento da prótese valvar implantada, risco de complicações cirúrgicas intra-operatórias sem possibilidade de correção, entre outros motivos. Wallace et al.,[18] em 1965, realizaram pioneiramente a correção cirúrgica de um caso de endocardite infecciosa que acometia a valva aórtica pela sua substituição por uma prótese valvar. Ao longo dos anos, o temor pelo elevado risco cirúrgico ainda persiste, porém, atualmente o tratamento cirúrgico da endocardite é uma realidade sempre presente, que deve ser utilizada sempre que a terapêutica farmacológica se mostrar ineficaz.

As principais indicações da opção pelo tratamento cirúrgico na endocardite infecciosa incluem: insuficiência cardíaca grave, instabilidade hemodinâmica, embolização sistêmica, presença de grandes vegetações com risco de embolização, insuficiência valvar grave, abscesso de anel valvar, infecções fúngicas, acometimento em próteses valvares, febre persistente, bacteremia ou associação desses fatores na vigência de antibioticoterapia adequada.[19-23] Nos casos de endocardite em valva nativa, sem outras complicações, os resultados obtidos com a substituição valvar são similares àqueles alcançados em cirurgias limpas de mesma magnitude e o tratamento farmacológico é o método de eleição.

O tratamento cirúrgico com implante de prótese valvar na endocardite de valva mitral foi proposto no início da década de 1960 e o tratamento conservador passou a ser proposto mais recentemente. O reparo conservador da insuficiência mitral degenerativa já está bem estabelecido e é uma meta sempre a ser seguida, propiciando vantagens e resultados superiores aos da substituição valvar. Entretanto, no cenário da endocardite infecciosa o reparo da valva mitral nem sempre é possível tecnicamente pela ampla destruição do aparelho valvar, o que poderia comprometer a durabilidade e a eficácia do tratamento realizado.

Recentemente, tem-se sugerido cada vez mais melhora da sobrevida com o tratamento cirúrgico conservador da valva mitral, mesmo em pacientes portadores de endocardite infecciosa; entretanto, essas observações são baseadas em estudos com pequenas amostras não-aleatórias, o que suscita a necessidade de maiores investigações para auxiliar os cirurgiões a tomarem essa decisão técnica durante o ato operatório.[1]

A mortalidade dos pacientes portadores de endocardite infecciosa em valva aórtica é elevada,[24-26] cerca de metade deles necessita de tratamento cirúrgico precoce durante a fase ativa da doença em função das complicações graves e freqüentes.[27] O desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica rapidamente progressiva pela insuficiência valvar aguda que se instala e a extensão da infecção para o anel aórtico levando a abscessos de extensão variável destacam-se como fatores agravantes da morbidade elevada no acometimento desta valva.[24-26]

O número de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico na endocardite tem aumentado durante a última década,[28,29] todavia, a indicação precoce da operação é muitas vezes difícil mesmo que diferentes estudos sugiram que esta possa ser benéfica.[30-31]

Diferentes orientações e recomendações foram recentemente publicadas sobre as indicações do tratamento cirúrgico em pacientes com endocardite infecciosa.[32-34] Apesar disso, tanto a decisão de se realizar a operação, quanto a escolha do melhor momento ainda são baseadas, principalmente, na experiência clínica e individual, devido à ausência de estudos aleatórios controlados e os inevitáveis vícios de seleção dos pacientes em diversos estudos publicados.[32-34]

A despeito da melhora dos métodos diagnósticos e terapêuticos, a mortalidade da endocardite infecciosa permanece relativamente elevada, nas últimas duas décadas, em parte pelo desenvolvimento de resistência medicamentosa dos microrganismos, em parte pelo surgimento de uma nova forma desta doença, a endocardite em próteses, de diagnóstico e conduta terapêutica também difícil.

Atualmente, pelos fatores expostos, o diagnóstico de endocardite infecciosa requer ampla integração entre a observação clínica, os exames laboratoriais e a ecocardiografia. As alterações laboratoriais são inespecíficas e podem incluir anemia, leucocitose, elevação na velocidade de hemossedimentação e aumento nos valores da proteína C reativa. Em 1944, o grupo da Duke University propôs a padronização de critérios no estabelecimento do diagnóstico de endocardite infecciosa, apoiados em fatores predisponentes dos pacientes para endocardite, hemoculturas, bacteremias persistentes, alterações clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas.[35] Estudos subseqüentes validaram os critérios por eles adotados, e uma versão simplificada desses critérios encontra-se no Quadro I.

Endocardite em valva mitral

Indicações cirúrgicas

Pacientes com endocardite infecciosa e insuficiência cardíaca grave associada, independentemente do mecanismo envolvido, devem ser avaliados de imediato, pois o tratamento cirúrgico é considerado classe I pelo mau prognóstico da terapêutica clínica isolada ou da indicação tardia do tratamento cirúrgico. Apesar da maior taxa de mortalidade nos pacientes portadores de endocardite infecciosa que desenvolvem insuficiência cardíaca con-

Quadro I. Critérios modificados da Duke University para o diagnóstico de endocardite infecciosa

Critérios	Comentários
Critérios maiores	
Microrganismos típicos isolados de duas hemoculturas: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* ou enterococos sem foco primário.	As duas hemoculturas devem ser colhidas com intervalo de 1 hora. Se o paciente estiver em choque são necessárias três amostras positivas colhidas com intervalo de 5 a 10 minutos.
ou	
Hemoculturas persistentemente positivas.	
ou	
Hemocultura única positiva para *Coxiella burnetti* ou anticorpo IgG com título > 1:800. Evidência de envolvimento endocárdico ou aparecimento de insuficiência valvar.	A *Coxiella burnetti* não é facilmente cultivada em laboratório.
ou	
Achados ecocardiográficos positivos para endocardite.	Três achados ecocardiográficos constituem critério maior: vegetação intracardíaca, ecogênica, oscilando ou aderida à valva cardíaca, abscesso perianular ou deiscência de prótese.
ou	
Critérios menores	
Condições que predispõem ao aparecimento de endocardite que incluem anormalidades cardíacas ou o uso de drogas ilícitas injetáveis.	As anormalidades cardíacas são classificadas em três categorias: Alto risco: endocardite prévia, doenças da valva aórtica, febre reumática, prótese cardíaca, coarctação da aorta e cardiopatias congênitas cianóticas. Médio risco: prolapso da valva mitral com insuficiência, estenose mitral, doenças da valva tricúspide, estenose pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica. Baixo risco: defeito do septo atrial, doença isquêmica, revascularização do miocárdio prévia e prolapso mitral com espessamento sem regurgitação.
ou	
Febre	> 38°C
Fenômenos vasculares	Petéquias e hemorragias.
Fenômenos imunológicos	Fator reumatóide, glomerulonefrite, nódulos de Osler e manchas de Roth.
Achados microbiológicos	Evidência sorológica de infecção ativa e *Staphylococcus* coagulase negativa.

HACEK: espécie *haemophylus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

gestiva, o tratamento cirúrgico ainda oferece melhores resultados que a terapêutica clínica isolada.

Outras situações clínicas que orientam o tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa são: etiologia fúngica, infecção agressiva sem resposta adequada à antibioticoterapia, infecção por germes Gram-negativos com hemocultura positiva após uma semana de tratamento clínico adequado ou ocorrência de eventos embólicos. Alguns achados ecocardiográficos também constituem indicação classe I, como presença de deiscência de próteses; ruptura ou perfuração de prótese valvar; fístulas; abscesso perivalvar e grandes vegetações levando a obstrução valvar. A presença de vegetação no cúspide anterior da valva mitral com mais de 10 mm após evento de embolização sistêmica constitui indicação classe IIa. A Tabela I apresenta as principais características ecocardiográficas que orientam o tratamento cirúrgico.

A intervenção cirúrgica precoce para prevenção de episódios de embolização sistêmica deve ser considerada no contexto de pacientes com antecedentes de fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca congestiva, infecção por germes agressivos ou em próteses. O risco de embolização é maior com vegetações maiores que 10 mm de diâmetro na cúspide anterior da valva mitral e nas duas primeiras semanas de tratamento.

Tabela I. Características ecocardiográficas que sugerem indicação cirúrgica

Vegetação	Persistência após embolização sistêmica.
	Localização na cúspide anterior da valva mitral com tamanho maior que 10 mm
	Aumento de tamanho, apesar da adequada terapia antimicrobiana
Disfunção valvar	Insuficiência aórtica ou mitral aguda com sinais de insuficiência ventricular
	Perfuração ou ruptura valvar
Extensão perivalvar	Formação de fístulas
	Ampliação da lesão infecciosa com formação de abscesso, apesar de terapia antimicrobiana apropriada

A extensão do processo infeccioso além do anel valvar, como nos casos de abscessos, e perivalvar está intimamente associada a maior taxa de mortalidade, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva refratária a tratamento clínico e a necessidade de intervenção cirúrgica precoce.

Os episódios de endocardite em prótese valvar, sobretudo naquelas implantadas há menos de um ano, são freqüentemente causados por infecção por *Staphylococcus aureus* e, em geral, estão associadas a quadros clínicos mais graves; por estas razões a intervenção cirúrgica é indicada com mais freqüência que em episódios acometendo valvas nativas.

Tratamento cirúrgico conservador na valva mitral

Princípios

A substituição da valva mitral tem sido o padrão cirúrgico para pacientes com endocardite infecciosa, contudo, mais recentemente, diferentes estudos têm analisado os resultados com reparo valvar com o propósito de melhorar a evolução pós-operatória, principalmente em longo prazo. Com o tratamento conservador, evita-se o implante de próteses em um tecido infectado, o agravamento da insuficiência cardíaca pela preservação do aparelho valvar e a progressão da destruição tecidual pelo processo infeccioso.

Como, em geral, a condição do paciente é crítica e a extensão da lesão tecidual é ampla, a possibilidade de reconstrução valvar torna-se mais difícil. Em estudos recentes, a incidência de reparo da valva nativa variou entre 33% e 78%,[36,39] situação em que esta ampla variação apóia-se nos diferentes critérios de seleção dos pacientes para a intervenção cirúrgica, nas populações heterogêneas analisadas e no nível de experiência de cada equipe cirúrgica.

Aspectos técnicos

Os pacientes com infecção superficial do tecido valvar mitral sem destruição valvar extensa das cúspides ou do aparelho subvalvar são os melhores candidatos ao tratamento cirúrgico conservador. Nos pacientes com endocardite infecciosa, os princípios cirúrgicos que regem a reparação da valva mitral consistem em remoção completa do tecido infectado e reconstrução anatômica do aparelho valvar como um todo. As vegetações devem ser totalmente removidas e quando não houver lesões adjacentes, a prática da constrição do anel posterior após a ressecção da vegetação pode ser suficiente.

As lesões da cúspide posterior podem ser ressecadas até o limite de um terço seguido da sua reconstrução e constrição do anel adjacente. Nas lesões que envolvem as comissuras, pode-se proceder a ressecção da porção lateral de ambas as cúspides seguida das respectivas fixações. Nestes casos, pode ser necessária a ampliação da cúspide posterior, preferencialmente com a utilização de pericárdio bovino, para reduzir a tensão e o risco de deiscência.

Nos casos com grave insuficiência mitral associada ao processo infeccioso, mesmo não havendo dilatação importante do anel posterior, pode-se realizar anuloplastia com pericárdio bovino, com o objetivo de reduzir a tensão nas linhas de sutura.

No caso do envolvimento da cúspide anterior, mesmo com perfurações, a remoção do tecido infectado seguido de reparação com placa de pericárdio autólogo ou bovino pode ser uma alternativa eficaz, principalmente se não houver envolvimento das cordas tendíneas subjacentes. Devem ser tomados cuidados especiais para evitar o excesso de tensão nas linhas de sutura. Em pacientes em que a dilatação acomete o anel anterior pode ser necessária a utilização de prótese anelar rígida para facilitar a redução do diâmetro ântero-posterior e o seu remodelamento, permitindo assim melhores resultados funcionais e durabilidade no reparo.

Em nosso meio, Pomerantzeff et al., em 1999, apresentaram a experiência da plástica em valva mitral em 545 pacientes com diferentes técnicas operatórias e ressaltaram as vantagens do emprego da ressecção quadrangular da cúspide posterior, associada ou não ao emprego de uma tira de pericárdio bovino na anuloplastia, e a taxa linearizada para endocardite foi de apenas 0,3% dos pacientes por ano.[40] Mais tarde, o mesmo grupo salientou as vantagens da utilização do duplo teflon na plástica da valva mitral com regurgitação, na qual se pratica a ressecção quadrangular da cúspide posterior e o respectivo encurtamento do anel apoiado em duas almofadas de teflon para oferecer maior resistência ao procedimento.[41]

Resultados

A Society of Thoracic Surgeons, analisando os dados de 661 centros americanos de cirurgia cardiovascular, onde foi possível coletar uma série de 6.627 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico conservador da valva mitral, observou que a freqüência foi menor nos casos de endocardite infecciosa ativa (15,9%) e, quando comparada com as diferentes opções terapêuticas, verificou que a taxa de mortalidade foi de 10,6% para operação conservadora e 15,7% para substituição valvar. Essas diferenças podem ser explicadas entre outras causas pela maior benignidade do processo infeccioso naqueles pacientes em que foi possível aplicar a plástica valvar.[42-45]

Outras séries mostraram igual distribuição, em que a mortalidade hospitalar variou entre 0% e 11,8% nos

casos de reparação valvar e de 0% a 21,9% nos de substituição da valva mitral, devendo-se ressaltar que estes geralmente apresentam maior destruição do aparelho valvar,[42-45] o que pode levar a resultados enganosos nas análises retrospectivas de séries de pacientes.

A durabilidade da reparação da valva mitral na vigência de endocardite infecciosa também tem sido avaliada em diferentes estudos que têm demonstrado taxas de reoperação, imediata e tardia, após reparação da valva mitral inferiores aos da substituição. Provavelmente estes achados correlacionem-se com complicações ainda freqüentes com este procedimento, como o escape perivalvar, a presença de vegetações ou a disfunção de prótese valvar.[45-47]

O risco de recidiva de endocardite tardiamente após reparação mitral também é menor que após a substituição.[42-45] Ruttmann et al. observaram que a sobrevida livre de recorrência de infecção em cinco anos de seguimento foi de 96% nos pacientes submetidos à plástica valvar e de 83% nos casos com substituição, o que provavelmente está associado a preservação do tecido da válvula nativa com a reparação valvar e a menor extensão do processo infeccioso.[46]

O momento da intervenção cirúrgica é um fator determinante de bons resultados na reparação mitral. Quando a endocardite é complicada pelo aparecimento de regurgitação valvar e há significativa diminuição da função ventricular, a realização precoce da operação é recomendada antes do desenvolvimento de grave disfunção hemodinâmica e insuficiência de múltiplos órgãos, independentemente da duração da terapêutica antimicrobiana.

Substituição valvar

O tratamento cirúrgico conservador valvar é uma meta a ser seguida mesmo na endocardite, como já foi anteriormente bem salientado, todavia, nem todos os pacientes são candidatos a essa prática em função da extensão da lesão valvar determinada pela infecção ou pela presença de lesão valvar primária prévia. A substituição valvar encontra-se bem padronizada a despeito dos substitutos valvares que sofreram inúmeros aperfeiçoamentos, mas ainda estão muito longe do que se considera ideal. Os resultados da substituição valvar melhoram muito ao longo dos anos para as diferentes situações em função dos avanços da cirurgia cardíaca e dos métodos de proteção miocárdica.[46,47]

A substituição deve sempre ser considerada quando o tratamento cirúrgico conservador for tecnicamente complicado, não se deve permitir o reparo adequado com risco de permanecer lesão residual e a operação deve exigir tempos prolongados de circulação extracorpórea ou anóxia miocárdica. Os homoenxertos são igualmente utilizados com bons resultados, tendo como grande fator limitante a sua disponibilidade para uso de rotina. Acredita-se que as próteses mecânicas parecem mais apropriadas para uso em pacientes mais jovens com infecção em válvula nativa, enquanto as biopróteses ofereceriam melhores vantagens àqueles indivíduos acima de 60 anos de idade.

A despeito dos bons resultados obtidos com a substituição valvar na endocardite infecciosa o procedimento não é isento de riscos e pode se seguir de complicações devastadoras, como acidente vascular cerebral; recidivas

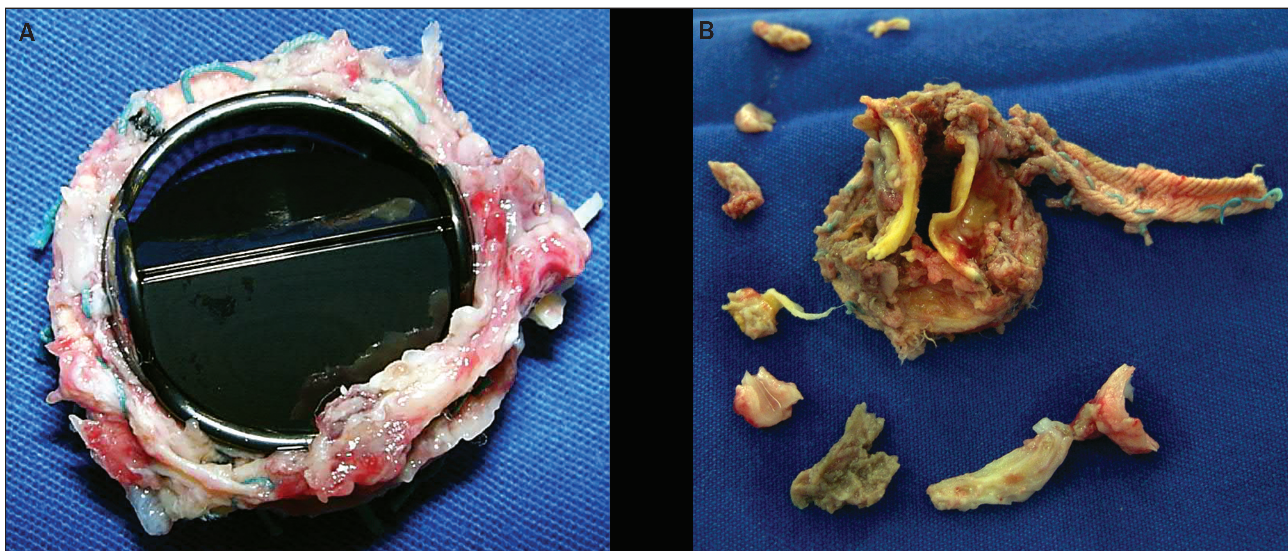


Figura 2. A: Válvula mecânica com endocardite – nota-se que a vegetação levou a disfunção pela redução da abertura de um dos discos; B: biprótese de pericárdio bovino com endocardite repleta de vegetações nas válvulas, que levou a tromboembolismo séptico.

da endocardite; hemorragia intracraniana, o que freqüentemente ocorre em conseqüência da terapêutica anticoagulante ou secundária a fenômenos tromboembólicos. Deve-se ressaltar que estes últimos eventos são mais freqüentes com o uso de próteses mecânicas pela sua maior natureza trombogênica ou como conseqüência da anticoagulação exigida por estes substitutos valvares.

A endocardite em próteses, biológicas ou mecânicas, e as manifestações clínicas são, em geral, semelhantes àquelas que comprometem valvas nativas, e as disfunções protéticas ocorrem com rupturas do tecido biológico ou por impedir a movimentação adequada dos discos metálicos, como apresentado na Figura 2.

Endocardite em valva aórtica

Indicações cirúrgicas

As indicações do tratamento cirúrgico em pacientes portadores de endocardite infecciosa em valva aórtica podem ainda suscitar amplas discussões, em vista do polimorfismo da doença, da situação clínica do paciente na escolha do melhor momento operatório, na escolha do melhor substituto valvar para o caso considerado e da elevada mortalidade associada a esta doença. Tanto a decisão de se realizar a operação, quanto a escolha do melhor momento ainda são baseadas em protocolos bem estabelecidos, todavia a experiência clínica acumulada pela equipe cirúrgica exerce papel preponderante nos resultados obtidos.

Seguindo a mesma orientação, anteriormente descrita, indicação precoce do tratamento cirúrgico na endocardite da valva aórtica pode evitar a ocorrência de embolia sistêmica; morte causada pela insuficiência cardíaca rapidamente progressiva ou agravo dos quadros pregressos; extensão da infecção para o anel aórtico com o desenvolvimento de abscessos e bloqueio no sistema de condução; desenvolvimento de septicemia, como o surgimento de falência de múltiplos órgãos ou lesões sistêmicas irreversíveis decorrentes do quadro séptico.

Insuficiência cardíaca e comprometimento hemodinâmico

Atualmente, insuficiência cardíaca congestiva ou grave comprometimento hemodinâmico representam cerca de 60% das indicações cirúrgicas. Quando o comprometimento valvar é grave, com freqüência as repercussões hemodinâmicas são intensas e precoces, sendo fundamental a correlação dos achados clínicos e ecocardiográficos para indicação precoce da operação. Na Tabela II encontram-se descritos os principais critérios clínicos e ecocardiográficos que orientam a adoção do tratamento cirúrgico precoce, e nas situações discriminadas a operação deve ser realizada nas primeiras 24 horas.

Quando os sinais de insuficiência cardíaca desaparecem rapidamente com o início do tratamento clínico ou quando não há grave regurgitação valvar isolada, a operação pode ser postergada por duas ou três semanas. Nestas situações, o seguimento clínico intensivo, a antibioticoterapia adequada e o acompanhamento ecocardiográfico seriado são fundamentais, considerando-se a idade do paciente e a presença de comorbidades. Esta orientação visa levar o paciente à operação em melhores condições clínicas e com o processo infeccioso total ou parcialmente debelado, objetivando-se apenas a correção da lesão valvar preexistente ou determinada pela endocardite.

Mesmo nos casos em que a operação não é necessária durante a fase aguda da endocardite infecciosa, pode ocorrer persistência de regurgitação aórtica importante ou que se agrave gradativamente após a cicatrização valvar. Nestas situações, o tratamento cirúrgico estará indicado em função das manifestações clínicas e da evolução ecocardiográfica, seguindo orientação semelhante àquela adotada nas demais disfunções valvares.

Tabela II. Características clínicas e ecocardiográficas que sugerem indicação cirúrgica precoce

Achados clínicos	Edema agudo dos pulmões persistente
	Hipotensão grave, principalmente com redução da pressão arterial diastólica
	Rebaixamento do nível de consciência
	Oligúria
Achados ecocardiográficos	Fechamento precoce da valva mitral
	Perfuração ou ruptura valvar
	Lesão maciça das válvulas aórticas
	Comprometimento perivalvar grave
	Aparecimento de fístulas aortocavitárias
	Ampliação da lesão e formação de abscesso, apesar de terapia antimicrobiana apropriada

Infecção severa, persistente ou acometimento perivalvar

Independentemente da melhora da terapêutica clínica, em algumas situações os antibióticos isoladamente não são suficientes para erradicar a infecção. O surgimento de novos bloqueios atrioventriculares deve levantar a suspeita da formação de abscessos perivalvares, o que só pode ser confirmado com a realização de um estudo ecocardiográfico. A Tabela III apresenta as principais situações clínicas e alterações ecocardiográficas secundárias às complicações que ocorrem durante ou após a erradicação do processo infeccioso com acometimento valvar ou perivalvar.

Estudos recentes apontam maior mortalidade operatória nos pacientes com endocardite por *Staphylococcus aureus* que evoluem com a formação de abscessos perivalvares ou fístulas aortocavitárias, em valva aórtica nativa ou em próteses valvares. Nestes subgrupos de pacientes a operação precoce deve sempre ser considerada com ressecção completa do tecido infectado, o que muitas vezes exige a ampliação de anel ou da própria aorta; colocação de tubos valvulados ou não; uso de placas para correção de abscessos ou fístula. Os homoenxertos parecem oferecer importante alternativa de substituição valvar e da aorta e com bons resultados, todavia, existem limitações quanto a sua disponibilidade rotineira sobretudo em operações de emergência.

Excepcionalmente, o tratamento clínico isolado pode ser tentado, nos casos de endocardite infecciosa de etiologia não estafilocócica e com surgimento de pequenos abscessos perivalvares com superfície inferior a 1 cm? e sem grave regurgitação valvar ou insuficiência cardíaca. O choque séptico é um fator de muito mau prognóstico e a indicação cirúrgica depende da análise criteriosa da condição clínica geral do paciente, com especial atenção a seu estado neurológico.

Embolia sistêmica

Embolias sistêmicas em pacientes com endocardite infecciosa são relativamente freqüentes e, em geral, graves, estando relacionadas com o tamanho e a mobilidade das vegetações. Estima-se que a incidência de eventos embólicos varia entre 30 % e 50%, sendo menor o risco de ocorrência após início da antibioticoterapia. A embolia cerebral é a mais freqüente, provavelmente por exibir manifestações clínicas mais evidentes, e tem clara associação com aumento da mortalidade.

Diferentes fatores têm sido associados com maior risco de ocorrência de embolias, incluindo-se características ecocardiográficas da vegetação do tipo tamanho, mobilidade, localização, ecogenicidade, resultado sob terapêutica e acometimento da cúspide anterior da valva mitral. No entanto, o tamanho da vegetação é claramente o mais potente fator de risco de ocorrência de embolias, sobretudo quando a vegetação tem mais de 10 mm de diâmetro. O risco de embolia é maior nos primeiros dias após o diagnóstico, principalmente nas primeiras 24 horas, reduzindo-se com rapidez após o início da antibioticoterapia.

Por todas estas razões, uma estratégia terapêutica agressiva, com cirurgia precoce, parece razoável para se evitar embolia nas situações de maior risco, e na Tabela IV pode-se observar as principais situações clínicas predisponente à embolia. A decisão pelo tratamento cirúrgico com o objetivo de se evitar o tromboembolismo séptico deve ser avaliada individualmente e baseada nos aspectos clínicos e ecocardiográficos.

Diferentes estudos vêm sendo realizados com o objetivo de se identificar fatores prognósticos da endocardite infecciosa na valva aórtica e pacientes considerados de alto risco que necessitariam de estratégias terapêuticas mais agressivas e precoces. A Tabela V apresenta os principais fatores de risco de morte para pacientes com endocardite na valva aórtica.

Tabela III. Indicações do tratamento cirúrgico por complicações infecciosas ou acometimento perivalvar

Achados clínicos	Insuficiência cardíaca persistente
	Hipotensão dependente de fármacos vasoativos
	Sinais de infecção persistente na vigência de antibioticoterapia adequada
	Ausência de resposta clínica após 7-10 dias do início de antibioticoterapia
	Infecções fúngicas
Achados ecocardiográficos	Fechamento precoce da valva mitral
	Perfuração ou ruptura valvar
	Lesão maciça das válvulas aórticas
	Comprometimento perivalvar grave. Pseudoaneurismas
	Aparecimento de fístulas aortocavitárias
	Ampliação da lesão e formação de abscesso, apesar de terapia antimicrobiana apropriada

Tabela IV. Situações clínicas de maior risco de ocorrência de embolia na endocardite da valva aórtica

Presença de vegetações com mais de 10 mm de diâmetro associadas a	Ocorrência de um evento embólico, mesmo que silencioso. Insuficiência cardíaca congestiva grave. Infecção persistente em vigência de terapêutica adequada. Abscesso perivalvar.
Presença de vegetações com mais de 15 mm de diâmetro ou móveis.	

Tabela V. Fatores de risco associados ao aumento da mortalidade em pacientes com endocardite em valva aórtica

Idade
Sexo feminino
Infecção em prótese valvar
Insuficiência renal
Endocardite por *Staphylococcus aureus*
Insuficiência cardíaca grave
Grandes vegetações
Diabete melito
Embolia séptica
Rebaixamento do nível de consciência
Complicações neurológicas
Abscessos perivalvares
Falência de múltiplos órgãos

Pacientes com endocardite em prótese valvar aórtica ou com complicações neurológicas constituem um grupo em que a indicação cirúrgica é bem mais complexa. A endocardite em prótese valvar está associada com elevados índices de mortalidade, oscilando entre 20% e 80%, havendo muitas controvérsias quanto a melhor opção terapêutica nestes pacientes. Os principais fatores prognósticos, de mortalidade hospitalar, nestes pacientes são infecção por *Staphylococcus aureus* e presença de complicações perivalvares. Este subgrupo de pacientes poderia se beneficiar do tratamento cirúrgico precoce.

As lesões cerebrais ocorrem em cerca de 35% dos pacientes com endocardite em valva aórtica e podem ser exacerbadas com a intervenção cirúrgica precoce pelos riscos adicionais inerentes da circulação extracorpórea e a anticoagulação obrigatória durante o ato operatório. Diretrizes atuais recomendam abordagem cirúrgica precoce apenas nos pacientes que apresentam eventos isquêmicos transitórios e sem alterações tomográficas; nas demais situações a operação deve ser adiada sempre que possível.[33]

Endocardite em valva tricúspide

A endocardite da valva tricúspide ocorre com mais freqüência em pacientes imunodeprimidos, em uso de cateteres venosos centrais de longa permanência, septicemias graves de longa evolução, portadores de cardiopatias congênitas ou usuários de drogas ilícitas injetáveis. A endocardite neste último subgrupo acomete em 76% dos casos a valva tricúspide, entretanto, eles representam apenas 5% a 10% do total de casos. O agente etiológico mais freqüente é o *Streptococcus viridans*. Na Figura 3 pode-se notar as grandes vegetações que cresceram sobre a valva tricúspide ocupando praticamente todo o átrio direito, cuja etiologia da endocardite está relacionada a um cateter venoso central mantido por longo período por infecção abdominal.

Na maioria das vezes o tratamento clínico é efetivo e o tratamento cirúrgico fica reservado aos pacientes com grandes vegetações, sepse persistente ou ampla destruição do aparelho valvar.

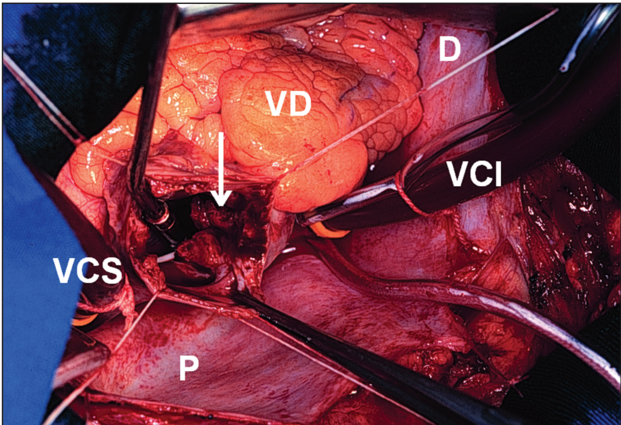


Figura 3. Paciente que desenvolveu endocardite em valva tricúspide após longa permanência com cateter venoso central durante tratamento de peritonite. As vegetações adquiriram grandes proporções (seta), ocupando parcialmente a cavidade do átrio direito (AD). Nota-se as cânulas de drenagem venosas introduzidas na veia cava superior (VCS) e inferior (VCI), nas quais P refere-se à face direita do pericárdio e D à face diafragmática.

A anatomia da valva tricúspide permite maior flexibilidade no tratamento conservador da valva e com bons resultados. O tratamento cirúrgico depende do grau de acometimento do aparelho valvar, podendo ser conservador em situações menos complexas e com pouca destruição do aparelho valvar, restringindo-se apenas à ressecção da vegetação ou correção de perfurações com placas de pericárdio. Nos casos em que a infecção é mais extensa pode-se praticar a ressecção parcial das cúspides valvares e suas respectivas cordas tendíneas, tornando a valva bicúspide.

Nos casos mais graves, pode-se proceder à correção cirúrgica em dois tempos, ressecção da valva tricúspide em um primeiro tempo, deixando-se o implante de uma prótese valvar após o controle total da infecção. Esta alternativa cirúrgica não é viável no acometimento das demais valvas cardíacas.

Os resultados operatórios são melhores que os obtidos com tratamento cirúrgico das endocardites do lado esquerdo do coração, em virtude da menor gravidade das lesões e pela maior tolerância com regurgitações residuais, nos casos de tratamento conservador.

Conclusões

Embora a endocardite infecciosa seja geralmente tratada de forma conservadora com a terapêutica antimicrobiana, em muitas situações a intervenção cirúrgica torna-se necessária em decorrência do surgimento de complicações como: insuficiência cardíaca progressiva; infecção persistente sem resposta à terapêutica clínica; presença de grandes vegetações e pedunculadas que podem se desprender com facilidade; manifestações clínicas de tromboembolismo séptico e endocardite em prótese valvares. A indicação cirúrgica deve estar pautada em protocolos bem definidos e diretrizes construídas à luz de uma revisão sistemática bem estabelecida.[48] Uma vez indicado o tratamento cirúrgico, observa-se que a precocidade na intervenção é um dos principais fatores que interfere diretamente na redução da mortalidade tanto precoce quanto tardia.

Na endocardite infecciosa com acometimento da valva mitral sem destruição do aparelho valvar, sempre que possível, deve-se optar pelo tratamento cirúrgico conservador da valva, pois os resultados em médio e longo prazo são semelhantes àqueles observados no tratamento da regurgitação mitral por degeneração valvar. As pequenas vegetações sobre as valvas cardíacas podem ser retiradas com cautela juntamente com tecido valvar subjacente, evitando-se ressecções extensas que podem requerer a colocação de placa de reparo. Em geral, esta última modalidade é realizada com placa de pericárdio bovino preservada em glutaraldeído e denomina-se vegectomia.

A viabilidade da reparação valvar depende do grau de destruição tecidual e da presença de grandes defeitos da cúspide anterior ou de lesões que englobem mais de um terço de toda a cúspide posterior. Os abscessos de anel não são, a princípio, passíveis de tratamento conservador, principalmente quando houver acometimento simultâneo da valva aórtica. O desenvolvimento de instabilidade hemodinâmica abrevia a indicação cirúrgica e sugere no pré-operatório que a substituição valvar primária é a melhor opção ao invés de se tentar a reparação conservadora pelo risco de se prolongar os tempos de circulação extracorpórea e de anóxia miocárdica. Dessa forma, o tratamento cirúrgico da endocardite infecciosa com acometimento da valva mitral pode alcançar bons resultados por intervenção precoce tanto pela reparação do aparelho valvar como pela substituição protética.

Na endocardite infecciosa da valva aórtica, o momento e os critérios da indicação do tratamento cirúrgico seguem os mesmos princípios adotados para a valva mitral, respeitando-se a individualidade de cada caso. Todavia, a instabilidade hemodinâmica e a disfunção valvar grave com ou sem manifestações de sepse são os principais indicativos de falha no tratamento farmacológico. A intervenção precoce pode trazer benefícios importantes, principalmente nos pacientes com diagnóstico de endocardite infecciosa recente identificada pelos achados clínicos, ecocardiográficos ou ambos. Outras indicações para cirurgia precoce incluem: grave envolvimento perivalvar, extensa destruição das válvulas da valva aórtica e alto risco de ocorrência de eventos embólicos. O ecocardiograma pode desempenhar papel importante na avaliação desse risco, auxiliando na escolha da melhor estratégia terapêutica.

Estudos recentes têm identificado maior risco nos subgrupos de enfermos com endocardite infecciosa complicada por insuficiência cardíaca congestiva e submetida exclusivamente à terapêutica clínica. Pacientes com próteses valvares, complicações embólicas no sistema nervoso central, compõem um subgrupo no qual a indicação cirúrgica mais precoce é muito controversa.

Resumo

Os fatores epidemiológicos que afetam o aparecimento da endocardite estão mudando, principalmente nos centros desenvolvidos, e novos fatores predisponentes têm surgido e aumentado os casos hospitalares. O aumento da longevidade da população tem incrementado a ocorrência de doença valvar degenerativa e os implantes de próteses valvares, além de aumentar a exposição às infecções bacterianas nosocomiais.

As principais indicações da opção pelo tratamento cirúrgico na endocardite infecciosa incluem: insuficiência cardíaca grave, instabilidade

hemodinâmica, embolização sistêmica, presença de grandes vegetações com risco de embolização, insuficiência valvar grave, abscesso de anel valvar, infecções fúngicas, acometimento em próteses valvares, febre persistente, bacteremia ou associação desses fatores na vigência de antibioticoterapia adequada. Nos casos de endocardite em valva nativa sem outras complicações, os resultados obtidos com a substituição valvar são similares àqueles alcançados em cirurgias limpas de mesma magnitude, e o tratamento medicamentoso é o método de eleição.

Bibliografia

1. Feringa HHH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RAE, Bax JJ. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: A systematic review of literature. **Ann Thorac Surg** 2007; 83:564-71.
2. Smith RH, Radford DJ, Clark RA, Julian DG. Infective endocarditis: a survey of cases in the South-East region of Scotland, 1969-72. **Thorax** 1976; 31:373-9.
3. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. Patient characteristics. **Arch Intern Med** 1992; 152:1863-8.
4. Durak DT, Benson PB. Experimental bacterial endocarditis. Survival of bacterias in endocardial vegetations. **Brit J Exp Path** 1972: 53: 50-3.
5. Caryengleberg N. Medical treatment and prevention of infective endocarditis in Vlessis AA. Bolling endocarditis: A multidisciplinary approach to modern treatment. **Futura Publishing** 1999; 209-33.
6. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. **JAMA** 2005; 293:3012-21.
7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon SJ. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. **JAMA** 2002; 288:75-81.
8. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. **Arch Intern Med** 2002; 162:90-4.
9. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. **Medicine** (Baltimore) 1995; 74:324-9.
10. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. **Circulation** 2004; 109:1745-9.
11. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. **Arch Intern Med** 1990; 150:1305-9.
12. Mourvillier B, Trouillet JL, Timsit JF, Baudot J, Chastre J, Régnier B, et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. **Intensive Care Med** 2004; 30:2046-52.
13. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. **Chest** 1995; 108:688-94.
14. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Amel Brahim, Franck Thuny, Casalta JP, et al. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. **Ann Thorac Surg** 2007; 83:1295-302.
15. Udekem Y, David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Long-term results of operation for paravalvular abscess. **Ann Thorac Surg** 1996; 62:48-53.
16. El Sayed AA. Value of 3-dimensional echo in the assessment of infective endocarditis. Quantification and weights of vegetation. **J Am Col Cardiol** 1998; 215:99-113.
17. Schmidt A, Almeida Filho OC, Pazin Filho A, Marin-Neto JA, Maciel BC. Valvular regurgitation by color echocardiography. **Arq Bras Cardiol** 2000; 74: 273-81.
18. Pomerantzeff PM, Brandão CMA, Albuquerque JM, Oliveira JL Jr, Dias AR, Mansur AJ, et al. Risk factor analysis of hospital mortality in patients with endocarditis with ring abscess. **J Card Surg** 2005 j 20(4):329-31.
19. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA II, Jaumin PM, Geraci JE. Valve replacement in patients with active infective endocarditis. **Circulation** 1978; 58:585-8.
20. Karalis DG, Blumberg EA, Vilaro JF, Covalesky VA, Wahl JM, Chandrasekaran K, Mintz GS. Prognostic significance of valvular regurgitation in patients with infective endocarditis. **Am J Med** 1991; 90:193-7.
21. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Surgery for infective endocarditis. **JAMA** 1979; 242:77-9.
22. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. Management of complications of infective endocarditis. **Mayo Clin Proc** 1982; 57:162-70.
23. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, et al Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. **Ann Intern Med** 1991; 114:635-40.
24. Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S. Treatment of bacterial acute endocarditis by valve excision and replacement. **Circulation** 1965; 31:450-3.
25. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis: Role of transesophageal echocardiography. **Curr Cardiol Rep** 2003; 5:129-36.
26. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. **N Engl J Med** 2001; 345:1318-30. 3
27. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980–1995. **Heart** 2000; 84:25-30.
28. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf Ch, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro-Heart Survey. **Heart** 2005; 91:571-5.
29. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. **J Am Med Assoc** 2002; 288:75-81.
30. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. **Heart** 2004; 90:618-20.
31. Croft CH, Woodward W, Elliot A, Commerford PJ, Barnard CN, Beck W. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. **Am J Cardiol** 1983; 51:1650-5.
32. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native endocarditis. **J Am Med Assoc** 2003; 290:3207-14.
33. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2004; 25:267-76.
34. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the

Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. **Circulation** 2005; 111:e394–e433.
35. Carabello BA, Lyttle BW, Chatterjee K. ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol** 2006; 48:e1-e148.
36. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. **Clin Infect Dis** 2000; 30:633-8.
37. Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, Garbarz E, Fondard O, Brochet E, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43:386-92.
38. Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Daly RC, Schaff HV. The advantage of repair of mitral valve in acute endocarditis. **J Heart Valve Dis** 2002; 11:91-7.
39. Lee EM, Shapiro LM, Wells FC. Conservative operation for infective endocarditis of the mitral valve. **Ann Thorac Surg** 1998; 65:1087-92.
40. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Faber CN, Fonseca MA, Puig LB, Grinberg M, et al. Plástica da valva mitral: resultados aos 17 anos de experiência. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 1999; 14(3): 185-90.
41. Pomerantzeff PM, Brandão CM, Souza LR, Vieira ML, Grimberg M, Ramires JA, et al. Posterior mitral leaflet repair with a simple segmental annulus support: the 'double-Teflon technique'. **J Heart Valve Dis** 2002;11(2):160-4.
42. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Surgical treatment of mitral valve endocarditis in North America. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2199–204.
43. Iung B, Paziaud JR, Cormier B. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43: 386-92.
44. Podesser BK, Rödler S, Hahn R, Eigenbauer E, Vodrazka M, Moritz A, et al. Mid-term follow up of mitral valve reconstruction due to active infective endocarditis. **J Heart Valve Dis** 2000; 9: 335-40.
45. Muehrcke DD, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Burgar AM, Durnwald CP, Loop FD. Is there an advantage to repairing infected mitral valves? **Ann Thorac Surg** 1997; 63: 1718-24.
46. Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Souza LR, Tarasoutchi F, Grimberg M, Oliveira SA. Fatores de risco para mortalidade hospitalar nas reoperações valvares. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2002; 17(4): 345-51.
47. Dias AR, Pomerantzeff PMA, Brandão CM, Dias RR, Grinberg M, Lahoz EV, Oliveira SA. Surgical treatment of active infectious endocarditis: a study of 361 surgical cases. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2003, 18(2): 172-7.
48. Pomerantzeff PMA, Barbosa GV. Diretrizes de Cirurgia nas Valvopatias. **Arq Bras Cardiol** 2004; 82 (supl V).

Capítulo 6

Endocardite Precoce em Prótese Valvar

Roney Orismar Sampaio
Guilherme Sobreira Spina
Max Grinberg

Pontos-chave

- A endocardite infecciosa persiste como afecção de alto índice de morbidade e mortalidade, com taxas de óbito atualmente em torno de 20% a 30%, elevando-se em até mais de 50% em grupos de alto risco.
- A febre no pós-operatório de cirurgia cardíaca, especialmente a cirurgia valvar, persiste, entretanto, como grande desafio diagnóstico.
- Agentes de crescimento lento (grupo HACEK, Bartonella, Abiotrophia), de difícil recuperação – como algumas espécies de fungos, *Coxiella* e *Brucella* – por vezes são erroneamente rotulados como de hemocultura negativa. Meios de cultura especiais, coleta de sorologias específicas ou identificação do DNA do agente por técnicas de reação de cadeia de polimerase podem ser úteis para o esclarecimento etiológico.
- Os agentes mais freqüentes foram os estafilococos coagulase negativo (41,8%), seguidos por bacilos Gram-negativos (12,2%), *S. aureus* (10,6%), *Enterococcus spp.* (7,3%), *Streptococcus spp.* (5,7%) e fungos (1,6%).
- Identificamos como principais fatores de risco para mortalidade hospitalar a endocardite por *S. aureus* e a endocardite em prótese aórtica.
- O tratamento cirúrgico da endocardite precoce é quase sempre necessário.
- Falha do tratamento clínico deve ser considerada em todo paciente com febre persistente, acima de dez dias, apesar de antibioticoterapia adequada ou nos quais há evidências de toxemia, insuficiência cardíaca ou renal ou extensão da infecção para região perianular.
- Deve-se considerar tratamento cirúrgico na presença de duas ou mais embolias após a instituição da terapêutica.
- O tratamento cirúrgico é obrigatório na endocardite fúngica.

Introdução

A endocardite infecciosa persiste como afecção de alto índice de morbidade e mortalidade, com taxas de óbito atualmente em torno de 20% a 30%, elevando-se em até mais de 50% em grupos de alto risco. O prognóstico correlaciona-se com a rapidez no diagnóstico e a instituição terapêutica adequada.

Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos iniciados por Osler há mais de cem anos, baseados em dados clínicos, foram revistos em 1981 por von Reyn et al. (Beth Israel Hospital), os quais ressaltaram o valor de achados clínicos como cardiopatia predisponente, febre, novo sopro regurgitante, fenômenos vasculares, a importância da hemocultura e do estudo anatomopatológico. Critérios atuais foram estabelecidos pela reavaliação de 1994 por Durack et al.[1] (Duke University, Quadro 1), que combinaram achados clínicos, agente etiológico relevante e alterações ecocardiográficas típicas (vegetação, abscesso, deiscência parcial de prótese valvar). Apesar da alta especificidade e do valor preditivo negativo acima de 92% do diagnóstico segundo os critérios da Duke University, em algumas situações podem ocorrer discordâncias, relacionadas especialmente à hemocultura ne-

gativa, bacteremias recorrentes por estafilococos e prótese valvar recém-implantadas. Em 2000 foi proposta uma pequena modificação nos critérios originais.[2] Outros achados, como esplenomegalia, provas de atividade inflamatória positiva (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, mucoproteínas), são importantes para o diagnóstico da infecção endocárdica, e poderão ser incluídos em futuras revisões.

A experiência no Instituto do Coração – HC-FMUSP, onde cerca de setecentos pacientes por ano são submetidos ao tratamento cirúrgico valvar, associa febre pós-operatória a 25% a 30% dos pacientes, muitas vezes de origem obscura. O diagnóstico diferencial é feito habitualmente entre quadros inflamatórios, como a síndrome pós-pericardiotomia, e quadros infecciosos, com especial interesse para a endocardite infecciosa precoce, pelo acréscimo de morbidade e mortalidade. A suspeita de endocardite infecciosa implica uso de antibióticos por, no mínimo, seis semanas e pode requerer reintervenção cirúrgica. A endocardite precoce atingiu índices muito elevados de mortalidade (até 54%), ocorrendo redução atualmente para 34%, em um universo de 106 pacientes acompanhados de 1997 a 2005 em nosso serviço. Acreditamos que, embora ainda elevada, a expressiva redução na mortalidade deve-se à implementação de medidas visando a mais rápido diagnóstico e terapêutica.[3,4]

Entre essas estratégias, a rápida indicação cirúrgica em caso de insuficiência cardíaca refratária ou na presença de distúrbios na condução atrioventricular, sugerindo invasão perianular, beneficiou os pacientes com redução da mortalidade.[1]

Febre no pós-operatório

A febre no pós-operatório de cirurgia cardíaca, especialmente a cirurgia valvar, persiste, entretanto, como grande desafio diagnóstico. Recentes publicações sugeriram que o nível sérico de procalcitonina, uma proteína inflamatória, parece ser uma ferramenta confiável para o diagnóstico precoce de infecção bacteriana, pois o seu nível tem elevação precoce e em níveis proporcionais à resposta à infecção.[5,6] A concentração de procalcitonina parece estar relacionada à gravidade da inflamação sistêmica e predizer mortalidade.

Assim, a elevação do nível de procalcitonina poderá se tornar uma importante arma para o diagnóstico diferencial de endocardite infecciosa e da síndrome pós-pericardiotomia. Avaliando 202 pacientes submetidos a cirurgia valvar no Instituto do Coração do HC-FMUSP (InCor), notamos que a elevação do nível sérico da procalcitonina no segundo pós-operatório correlacionou-se, com maior freqüência, com infecção durante o período de internação hospitalar.[7]

A investigação de paciente sob suspeita de endocardite infecciosa inclui a obtenção de três coletas (pares) de hemocultura e a realização de ecocardiograma com Doppler. Em algumas situações, por proporcionar maior sensibilidade e especificidade, o estudo transesofágico se faz necessário (Figura 1). As indicações são, sobretudo, para pacientes com janela acústica inadequada, como os obesos; no estudo de próteses valvares; na avaliação de invasão perivalvar, abscesso de anel e formação de fístula; no caso de dúvida diagnóstica; ou, ainda, se houver persistência de suspeita clínica apesar de resultados iniciais negativos obtidos pelo ecocardiograma transtorácico.[8,9]

O ecocardiograma poderá ser repetido de acordo com a evolução clínica da endocardite precoce, geralmente a cada duas a três semanas se houver boa evolução ou, mais precocemente e com maior freqüência, caso haja piora clínica. As indicações de reavaliação mais precoce são falha no tratamento etiológico (ou seja, persistência de febre e/ou evidência de infecção), verificação de aumento de vegetações ou novas vegetações, aparecimento de insuficiência cardíaca, suspeita de disfunção ventricular esquerda ou de extensão perianular.[9-11]

Dificuldade ocorre se as hemoculturas estiverem negativas em ausência de diagnóstico alternativo, como é observado em cerca de 5%-15% dos casos.[12,13] A administração de antibióticos antes da coleta de hemoculturas reduz a possibilidade de recuperação do agente infeccioso em até 35% a 40% (Tabela I).[12-14] Agentes de crescimento lento (grupo HACEK, Bartonella, Abiotrophia), de difícil recuperação – como algumas espécies de fungos, *Coxiella* e *Brucella* – por vezes são erroneamente rotulados como de hemocultura negativa. Meios de cultura especiais, coleta de sorologias específicas ou identificação do DNA do agente por técnicas de reação de cadeia de polimerase podem ser úteis para o esclarecimento etiológico. Além disso, a evolução clínica auxiliará no diagnóstico diferencial no qual incluí-

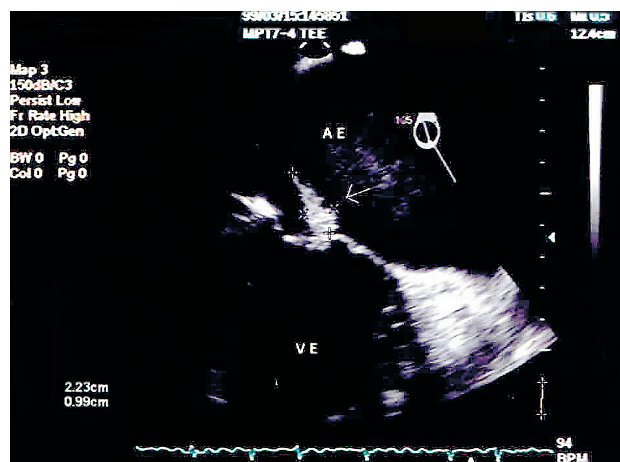


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico demonstrando vegetação em face atrial de valva mitral em paciente com endocardite por *Staphylococcus aureus*. Imagem cedida pelo Dr. Marcelo Vieira, do Serviço de Ecocardiografia – InCor – HC-FMUSP.

Tabela I. Agentes etiológicos na endocardite infecciosa em próteses valvares

Microrganismo	Prótese valvar recente	Prótese valvar tardia
Estreptococo	5-10	20-30
Grupo *viridans*	5-10	20-30
S. bovis	< 1	< 5
Estafilococo	40-60	40
S. aureus	15	10
Coagulase negativo	35-50	30
Enterococo	< 5	5
Grupo Hacek	< 5	< 5
Bacilo Gram-negativo	10-15	10
Fungo	10	5
Outros e cultura negativa	5	5

Freqüência em porcentagem.
Dados aproximados; modificado de Saccente e Cobbs[14] e Taubert et al.[15]

mos a febre reumática (especialmente em crianças e adolescentes), sepse de origem desconhecida, broncopneumonia, infecção intestinal ou urinária e miocardite.

Agentes etiológicos

A endocardite de pós-operatório freqüentemente se inicia como uma síndrome febril, na qual nem sempre é fácil a diferenciação entre inflamação e infecção. A procura da causa da febre envolve a coleta de hemograma, sedimento e bacterioscópico de urina, e provas de atividade inflamatória. Reforçamos que a coleta de três pares de hemocultura *sempre antes do início de eventual antibioticoterapia* é fundamental. Em prótese valvar que tenha sido recentemente implantada (até sessenta dias de pós-operatório), embora seja considerado o risco de germes relacionados até um ano após o implante), o agente mais comum é o estafilococo coagulase negativo (*Staphylococcus epidermidis*).

Definido o agente, é importante a determinação da sensibilidade e da concentração inibitória mínima (MIC – *minimum inhibitory concentration*) para orientar a escolha da antibioticoterapia. Os agentes utilizados devem ter poder bactericida e ser administrados por ao menos seis semanas.

Avaliando 106 pacientes com endocardite precoce de prótese valvar, acompanhados por período médio de dois anos, observamos predomínio da infecção no sexo masculino (78 pacientes), em idade média de 49 anos e atingindo mortalidade de 34%, a maioria durante a internação hospitalar (cerca de 80%). Os agentes mais freqüentes foram os estafilococos coagulase negativo (41,8%), seguidos por bacilos Gram-negativos (12,2%), *S. aureus* (10,6%), *Enterococcus spp.* (7,3%), *Streptococcus spp.* (5,7%) e fungos (1,6%).

Fatores prognósticos

Os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram presença de infecção pós-operatória, falha no tratamento ou recorrência da endocardite precoce, endocardite em mais de uma valva e infecção em posição aórtica.[4] Outros fatores de risco para mortalidade hospitalar relacionaram-se a presença de infecção em atividade na ocasião do diagnóstico, como hemocultura positiva por qualquer germe, em especial por *S. aureus*; endocardite diagnosticada após trinta dias do implante da prótese; e identificação do microrganismo no exame histológico ou na vegetação. Na análise multivariada, identificamos como principais fatores de risco para mortalidade hospitalar a endocardite por *S. aureus* e a endocardite em prótese aórtica. Esses últimos fatores de risco, associados à infecção em mais de uma valva ou hemocultura positiva, também foram relacionados à mortalidade tardia.[4]

Esses achados confirmaram nossas observações iniciais e reforçam o papel do diagnóstico mais rápido para que o tratamento seja mais efetivo na endocardite em prótese valvar. A insuficiência cardíaca e a sepse refratária foram fatores de mau prognóstico, elevando a mortalidade em torno de 50%, especialmente quando se associou à disfunção ventricular. Esta deveu-se quase sempre à ruptura ou à deiscência parcial de prótese e foi mais observada nos primeiros casos de nossa série (Figura 2).[15]

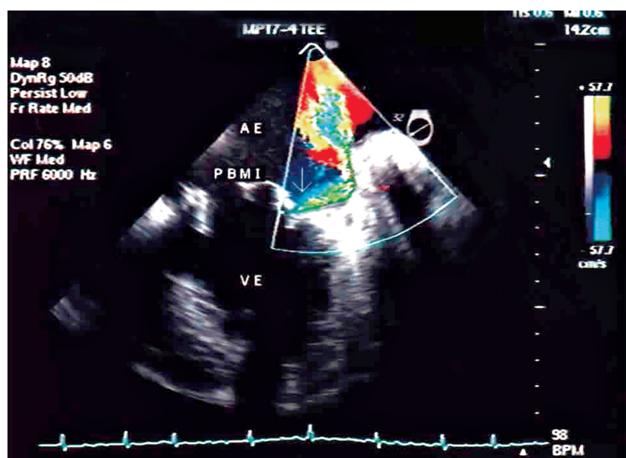


Figura 2. Ecocardiografia transesofágica demonstrando prótese biológica mitral com deiscência parcial e insuficiência paravalvar importante. Imagem cedida pelo Dr. Marcelo Vieira, do Serviço de Ecocardiografia – InCor – HC-FMUSP.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da endocardite precoce é quase sempre necessário.[16] Raros casos foram resolvidos somente com a terapêutica medicamentosa. Vale considerar a indicação cirúrgica imediata nos casos de:[8-10]

1. Falha do tratamento clínico: deve ser considerada em todo paciente com febre persistente, acima de dez dias, apesar de antibioticoterapia adequada ou nos quais há evidências de toxemia, insuficiência cardíaca ou renal ou extensão da infecção para região perianular.
2. Abscesso perianular: a extensão da infecção além do anel valvar é mais comum em portadores de prótese aórtica, sendo reconhecida pela presença de bloqueio atrioventricular de grau variado ao eletrocardiograma ou por novo sopro, sugestivo de comunicação intracardíaca. O ecocardiograma transesofágico aumentou o reconhecimento da extensão perianular permitindo intervenção cirúrgica mais precoce, evitando destruição do esqueleto fibroso cardíaco, incluindo a região septal e o sistema de condução, com melhora no prognóstico.
3. Episódios embólicos: ocorrem em 20% a 50% dos casos de endocardite, sendo a maioria assintomática. A maior parte atinge o sistema nervoso central (SNC), principalmente (90%) a artéria cerebral média, e até duas semanas após o início da antibioticoterapia, embora o risco de embolia persista meses após a cura da endocardite. Podem ocorrer, também, para as coronárias, o

Tabela II. Tratamento de endocardite por enterococos

Antibiótico	Posologia	Duração (semanas)[c]
Ampicilina	12 g/24 h (fracionada 4/4 h) EV	4-6
Penicilina G cristalina	18 a 30 milhões U/24 h, contínua ou fracionada 4/4 h EV	4-6
Vancomicina[a]	30 mg/kg/24 h (máximo 2 g/d) – fracionada em 2 a 4 doses	4-6
+		
Gentamicina[b]	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d), 8/8h EV ou IM	4-6

[a] Pacientes alérgicos à penicilina.
[b] Em todos os esquemas prefere-se a associação com o aminoglicosídeo, exceto se houver resistência. Controle da função renal é desejável por causa da nefrotoxicidade.
[c] A maioria dos casos necessita de tratamento por seis semanas. Em casos refratários, considerar tratamento cirúrgico e antibioticoterapia prolongada (até doze semanas).

Tabela III. Tratamento de endocardite por estafilococos

Antibiótico	Posologia	Duração (semanas)[c]
	Estafilococos sensíveis à meticilina	
Oxacilina[a]	12 a 18 g/d (fracionada 4/4 h) EV	4-6
+		
Gentamicina	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d) 8/8 h EV ou IM	2[b]
Vancomicina (pacientes alérgicos à penicilina)	30 mg/kg/24 h (máximo 2 g/d) – fracionada em 2 a 4 doses	4-6
	Estafilococos resistentes à meticilina	
Vancomicina	30 mg/kg/24 h (máximo 2 g/d) – fracionada em 2 a 4 doses	4-6
	Presença de prótese valvar de implante recente (< 60 dias)[d]	
Vancomicina	30 mg/kg/24 h (máximo 2 g/d) – fracionada em 2 a 4 doses	≥ 6
+		
Amicacina[e]	7,5 mg/kg/dose (máximo 1 g/d) 12/12 h EV ou IM	2

[a] Opção: cefalosporina de primeira geração.
[b] Duração de tratamento freqüentemente por seis semanas.
[c] Variável: alguns grupos preferem tratamento curto (três a cinco dias).
[d] Antibioticoterapia empírica até isolamento do germe e testes de sensibilidade. Considerar associação com tratamento cirúrgico.
[e] Opção: gentamicina.

baço, o pulmão, o intestino e as extremidades. Deve-se considerar tratamento cirúrgico na presença de duas ou mais embolias após a instituição da terapêutica.

4. Vegetação: presença de grandes vegetações (acima de 10 mm) ou aumento destas na vigência de antibioticoterapia adequada pode representar risco maior de embolia, sobretudo em pacientes portadores de endocardite por fungos, estafilococos ou grupo HACEK. A terapêutica cirúrgica é reservada para a endocardite por fungos, por causa da má resposta terapêutica, ou seja, independentemente do tamanho da vegetação, devendo ser considerada na presença de embolia de repetição para os demais.
5. Agente etiológico: o tratamento cirúrgico é obrigatório na endocardite fúngica. Outros agentes como as bactérias Gram-negativas e os estafilococos, sobretudo o *S. aureus*, devido a dificuldade no tratamento freqüentemente necessitam de correção cirúrgica.
6. Aneurisma micótico: ocorre por causa de embolia para os vasavasorum, com infecção local, reação inflamatória e enfraquecimento da parede do vaso. Fenômeno de alto risco na endocardite infecciosa, a maioria ocorre para artérias do SNC, com mortalidade em torno de 80% se houver aneurisma micótico cerebral roto. A instituição da terapêutica é benéfica para regressão do aneurisma, embora a ruptura possa ocorrer meses após o término do tratamento. O acompanhamento é realizado com arteriografia cerebral ou angiorressonância magnética seriada, na tentativa de identificação de casos com iminência de rotura, embora a opção pela correção cirúrgica seja difícil e decidida em conjunto com equipe de neurocirurgia.

O tratamento medicamentoso deve, preferencialmente, ser direcionado pelo antibiograma. As Tabelas II, III e IV resumem o tratamento para os principais agentes etiológicos causadores de endocardite precoce.

Tabela IV. Tratamento de endocardite por bactérias Gram-negativas[a] e grupo HACEK

Antibiótico	Posologia	Duração (semanas)[c]
	***E. coli/Proteus miriabilis*/HACEK**	
Ceftriaxona +	2 g/d (fracionada 12/12 h) – EV	4-6
Gentamicina[b]	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d) 8/8 h EV ou IM	4-6
	***Klebsiella* sp/*Serratia* sp/*Proteus* sp**	
Ceftriaxona +	2 g/d (fracionada 12/12 h) – EV	4-6
Gentamicina	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d) 8/8 h EV ou IM	4-6
	***Pseudomonas* sp**	
Ceftazidima[d] ou	6 g (fracionada 8/8 h) – EV	4-6
Cefoperazona +	6-12 g (fracionada 6 a 12 h)	4-6
Gentamicina	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d) 8/8 h EV ou IM	4-6
	***Salmonella* sp**	
Ciprofloxacina	800 mg/d (fracionada 12/12 h) – EV	4-6
Ampicilina ou	12 g/24 h (fracionada 4/4 h) EV	4-6
Cloranfenicol +	4 g/d (fracionada 12/12 h) – EV	4-6
Gentamicina	1,5 mg/kg/dose (máximo 240 mg/d) 8/8 h EV ou IM	2

[a] Tratamento por seis semanas é o mais utilizado por resistência ao tratamento clínico. Considerar abordagem cirúrgica.
[b] Utilizar após testes de sensibilidade (resistência elevada).
[c] Outros aminoglicosídeos podem ser utilizados (amicacina, tobramicina).
[d] Penicilina antipseudomonas (carbenicilina) é uma opção após testes de sensibilidade.

Resumo

A presença de febre em pós-operatório de cirurgia cardíaca, especialmente se houve intervenção valvar, levanta a possibilidade de endocardite infecciosa. O diagnóstico diferencial inclui entidades inflamatórias, como a síndrome pós-pericardiotomia e atelectasias e infecciosas, como infecções de trato urinário e infecções respiratórias. O diagnóstico diferencial é freqüentemente difícil e demorado. Algumas novas abordagens para esse problema são a dosagem sérica de procalcitonina e a reação de polimerase em cadeia para determinação etiológica.

Bibliografia

1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. **Am J Med** 1994; 96:200-09.
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. **Clin Infect Dis** 2000; 30:633-38.
3. Sampaio RO, Grinberg M. Treating infective endocarditis. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 2000; 139-43.
4. Siciliano RF, Strabelli TMV, Dela Vega A, et al. Mortalilty risk factors in early prosthetic valve endocarditis. **Clin Res Cardiol** 2007; 96(6):439.
5. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery – first results of the procalcitonin in heart surgery study (ProHearts). **Intens Care Med** 2000; 26:S193-S198.
6. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. **Infection** 1997; 25:133-4.
7. Tarasoutchi F, Spina GS, Moreira LFP, et al. A procalcitonina é marcador precoce de infecção pós-operatória em cirurgia valvar. **Arq Bras Cardiol** 2007; 89(Supl I):12.
8. Sampaio RO, Siciliano RF, Grinberg M. Endocardite infecciosa em valva nativa. In Grinberg M, Sampaio RO, eds. **Doença valvar**. Barueri: Manole 2006; 297-308.
9. Erbel R, Liu F, Ge J, et al. Identification of high risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. **Eur Heart J** 1995; 16:588-602.
10. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. **Circulation** 2005; 111:394-434.
11. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: Cleveland Clinic experience, 1992-1997. **Ann Thorac Surg** 2000; 69(5):1388-92.
12. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. **Circulation** 1998; 98:2936-48.
13. Grinberg M, Décourt LV. Princípios de Osler, critérios de Jones e métodos propedêuticos modernos no diagnóstico da endocardite infecciosa. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo** 1995; 5:389-97.
14. Saccente M, Cobbs G. Clinical approach to infective endocarditis. **Cardiology Clinics – Diagnosis and Management of Infective Endocarditis** 1996; 14:351-62.
15. Sampaio RO, Nigri M, Spina GS, Tarasoutchi F, Benjo A, Sodré G, et al. Revisão dos critérios da Duke aumenta a sensibilidade para endocardite precoce de prótese valvar. LVII Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2002. **Arq Bras de Cardiologia** 2002; 79:24.
16. Yu VL, Fang D, Keys TF, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. **Ann Thorac Surg** 1994; 58:1073-7.

Capítulo 7

Endocardite Infecciosa: Hemocultura Negativa

Auristela Isabel de Oliveira Ramos
Cely Saad Abboud

Pontos-chave

- A endocardite infecciosa com hemocultura verdadeiramente negativa é rara.
- A causa mais comum de endocardite com hemocultura negativa é a administração de antibióticos antes da coleta das culturas..
- Microorganismos como *Bartonella quintana*, *Coxiella burnetti*, *Brucella* ssp., por não se desenvolverem nos meios de cultura habituais, devem ser pesquisados por meio de sorologia nos pacientes com endocardite infecciosa e hemocultura negativa.
- O refinamento dos meios de cultura e a monitorização contínua possibilitaram uma maior incidência de positividade das culturas.
- O exame patológico do tecido valvar ou fragmento dos êmbolos constitui-se no padrão de referência para o diagnóstico definitivo de endocardite infecciosa.
- A escolha do antibiótico deve ser sempre baseada na hemocultura.

Introdução

A endocardite infecciosa com hemocultura negativa (EIHN) é uma situação enfrentada com relativa freqüência, tanto pelos cardiologistas, como pelos infectologistas. A prevalência de EIHN varia largamente de acordo com as séries publicadas, e encontra-se em torno de 0% a 64%.[1] Essa grande variação, provavelmente, é decorrente dos diferentes critérios de inclusão utilizados para o diagnóstico de endocardite infecciosa (EI), das variadas técnicas de hemocultura empregadas nos diversos laboratórios e dos casos de EI com hemocultura falso-negativa. A hemocultura negativa retarda o diagnóstico e o início do tratamento, influenciando de forma negativa no prognóstico do paciente. De maneira geral, a incidência de EIHN era maior nas séries mais antigas, nas quais o diagnóstico clínico era mais flexível e os meios de culturas mais primitivos. Hoje, com a utilização dos critérios de Duke[2] para diagnóstico da EI, com o emprego dos métodos automatizados para isolamento dos microrganismos e com a aquisição dos novos conhecimentos sobre os microrganismos que não se desenvolvem em meios de cultura habituais, as hemoculturas são positivas em mais de 95% dos casos de EI.[3-5]

Para que ocorra EI, é necessário que haja interação entre o hospedeiro e os microrganismos capazes de se aderir à superfície endocárdica. As lesões mecânicas ou inflamatórias danificam o endotélio, as substâncias endoteliais são expostas e entram em contato com as células sangüíneas, formando um coágulo rico em fibrinogênio, fibrina, fibronectina, proteínas plasmáticas e plaquetas. Quando ocorre invasão da corrente sangüínea por patógenos, estes se ligam a essa estrutura colonizando-a, atraindo e ativando os monócitos a produzirem mais fatores teciduais e citocinas. As citocinas e os fatores pró-coagulantes contribuem para o crescimento dessa estrutura chamada vegetação. Os patógenos que possuem adesina em sua superfície são os que possuem maior habilidade de se aderir ao endotélio lesado.[6]

Historicamente, a confirmação do diagnóstico de EI tem sido difícil e, muitas vezes, impossível. O laboratório clínico tem papel fundamental na identificação objetiva do microrganismo responsável pela bacteremia causada por uma infecção endovascular. Os avanços tecnológicos, desenvolvidos ao longo dos anos, no sistema de monitorização contínua e a disponibilidade de outros métodos de identificação de microrganismos causadores de infecção refinaram o diagnóstico de EI.[4]

Nesse grupo de pacientes, com EIHN, a sensibilidade dos critérios de Duke[2] é baixa, visto que a hemocultura em associação aos achados ecocardiográficos desempenha papel de grande importância na confirmação diagnóstica de EI. A hemocultura é dita como critério

maior quando: positiva para *Streptococcus viridans, bovis,* grupo HACEK, *Staphylococcus aureus,* e *Enterococcus*, na ausência de um foco primário, em pelo menos duas amostras, colhidas em locais diferentes; positiva para microrganismos consistentes com EI em pelo menos duas amostras colhidas com intervalo de 12 horas; positiva em três ou em quatro amostras colhidas consecutivamente no período de uma hora; persistentemente positiva para microrganismos típicos de EI; positiva em uma única amostra quando o germe for a *Coxiella burnetti* ou quando houver um título de IgG fase I maior que 1:800. Se houver crescimento de um *Staphylococcus* coagulase-negativo ou de um microrganismo não típico de EI, em uma única amostra de hemocultura, não deve ser considerado critério maior.

Causas de EI com hemocultura negativa

Em países em desenvolvimento, a incidência de EI com hemoculturas negativas pode chegar a 50% dos casos. Durante muito tempo se pensou que o fato das hemoculturas serem negativas era decorrente da metodologia empregada, mas com o decorrer do tempo observou-se que muitos casos eram devido a microrganismos relacionados a zoonoses como *Bartonella quintana, Coxiella burnetti* ou *Brucella* spp. A suspeita clínica do agente etiológico da EI deve ser feita levando-se em consideração o tipo de EI (aguda, subaguda, domiciliar, hospitalar), o tempo de implante da prótese (superior ou inferior a um ano), as possíveis portas de entrada dos microrganismos, como pele, cavidade oral, sistema geniturinário ou gastrointestinal e outras comorbidades. A história epidemiológica deve ser obtida de forma detalhada, questionando-se sobre viagens, contato com animais e exposição a objetos contaminados. Tendo em vista tantas variáveis que podem acarretar em falha diagnóstica, a coleta de hemocultura de forma adequada, a realização de testes sorológicos e o uso de técnicas diagnósticas, como biologia molecular, devem ser utilizados, visando aprimorar o diagnóstico das endocardites.[7-11]

Vários fatores, no entanto, podem estar relacionados ao não-isolamento do microrganismo nas hemoculturas, entre eles:

- administração prévia de antibióticos;
- EI causada por bactérias de crescimento lento;
- EI subaguda do lado direito do coração;
- culturas realizadas no final do curso da EI (> 3 meses);
- tempo de incubação muito curto para determinados microrganismos;
- EI intramural;
- EI fúngica;
- EI causada por microrganismos intracelulares;
- endocardite não-infecciosa (marântica, Libman-Sacks), tumores cardíacos, síndrome anticorpo antifosfolípides;
- uremia;
- diagnóstico incorreto.

Dentre as causas de EIHN descritas, a mais comum é a administração de antibióticos antes da coleta das hemoculturas. A chance de isolar um microorganismo após a utilização de antibiótico cai para 35 a 60%, configurando um resultado falso negativo.[1,4,7,9] A maioria dos S*treptococcus viridans*, principal agente de EI em nosso meio, é extremamente sensível à penicilina, aos macrolídeos e às fluoroquinonas. As hemoculturas permanecem negativas durante alguns dias após a interrupção dos antibióticos, principalmente após períodos de tratamento superiores a sete dias. Por esta razão, sabe-se que nos casos de EI subaguda o benefício de aguardar o resultado da hemocultura é superior à prescrição empírica dos antibióticos. Logo, EIHN deve ser definida quando não houver crescimento de nenhum microrganismo em hemoculturas colhidas antes do início dos antibióticos, em meios de cultura habituais e em sistemas automatizados, após um período de dez dias.

Embora rara, em torno de 5%, a segunda causa mais comum é a presença de microrganismos que não se desenvolvem em meios habituais de cultura, que tenham crescimento lento ou que necessitam de meios especiais para se desenvolverem, os quais constituem as EI com hemoculturas verdadeiramente negativas. Entre os microrganismos com dificuldade de crescimento nos meios habituais estão: os fungos (*Candida* spp. e *Aspergilus* spp.), *Coxiella, Abiotrophia,* anteriormente classificado como *Streptococcus* nutricionalmente deficiente, *Bartonella, Brucella, Legionella, Neiseria*, bactérias anaeróbicas e as de crescimento intracelular, tais como *Mycobacterium, Chlamydia, Mycoplasma* e os organismos do grupo HACEK (*Haemophylus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eiknella corrodens* e *Kingella kingae*).[7-9] Para os microrganismos descritos serem isolados, são necessários procedimentos especiais de cultura, prolongamento no tempo de incubação e realização de sorologia de aglutinação ELISA, fixação de complemento, PCR e pesquisa do DNA bacteriano.[10-14]

A incidência de hemocultura falso-positiva também é bastante variável e prejudicial tanto para o paciente como para o sistema de saúde, e representa cerca de metade de todas as hemoculturas.[15,16] Em geral, quando se trata de contaminação, a hemocultura é positiva em apenas um frasco e o seu aparecimento é mais tardio. Enquanto nos pacientes com EI, as hemoculturas são positivas em 97% dos casos, nos pacientes com bacteremia secundária a outro tipo de infecção, como uma pneumonia, por exemplo, a probabilidade da hemocultura ser positiva é de 75% a 80%.

EI pode ser causada por uma grande variedade de microrganismos; contudo, os *Streptococcus*, os *Staphylococcus*, os *Enterococccus* e alguns Gram-negativos são

responsáveis pela grande maioria das infecções. Em geral, esses microrganismos são cultivados nos meios de cultura disponíveis na maioria dos hospitais.

Staphylococcus, Eschericia coli, Enterobacter, Pseudomonas, Streptococcus e cândida, quando isolados, representam infecção em 90% dos casos. Por outro lado, os *Bacillus* spp. e os *Proprionibacterium acnes* raramente estão associados à infecção. A maior dificuldade, contudo, está na interpretação das hemoculturas positivas para microrganismos como *Corynebacterium* e *Staphylococcus* coagulase-negativo, os quais podem representar infecção ou contaminação.[15,16] Logo, o resultado da hemocultura só pode ser valorizado se houver alta suspeita clínica.

Métodos para identificação de microrganismos que não se desenvolvem em meios de cultura habituais

O resultado das hemoculturas depende da técnica de antissepsia, do número de amostras colhidas, da quantidade adequada do sangue, do meio de cultura utilizado, do sistema de cultura empregado e da correta interpretação do resultado da cultura. Um dos maiores avanços na técnica de hemocultura foi a monitorização contínua e o refinamento dos meios de cultura, o que possibilitou maior incidência de positividade das culturas.

A padronização e o treinamento da coleta de hemoculturas são fundamentais e devem ser rigorosamente seguidos pelos profissionais de saúde para que se obtenham resultados corretos. Abaixo estão descritas as recomendações para a coleta de hemoculturas, segundo o Manual de Microbiologia Clínica elaborado pelo Ministério da Saúde.[17]

- Colher antes da administração de antibióticos;
- lavar as mãos e secá-las;
- remover os selos das tampas dos frascos de hemocultura e realizar assepsia prévia com álcool a 70%;
- garrotear o braço do paciente e selecionar uma veia adequada. Essa área não deverá mais ser tocada com os dedos. Fazer a antissepsia com álcool a 70% de forma circular e de dentro para fora. Aplicar solução antisséptica também de dentro para fora (PVPI ou Clorexidine alcoólica);
- coletar o sangue;
- remover a solução antisséptica com álcool a 70%;
- identificar o frasco.

Volume coletado

- Deve corresponder a 10% do volume total do frasco da coleta;
- em crianças, coletar um volume entre 0,5 e 3 ml de sangue.

Endocardite bacteriana aguda

- Coletar três amostras de punções venosas diferentes com intervalo entre 15 e 30 minutos, uma a duas horas antes do início da antibioticoterapia.

Endocardite bacteriana subaguda

- Coletar três amostras nas primeiras 24 horas, com intervalo mínimo de 15 minutos, punções venosas diferentes, preferencialmente antes do início da febre. Se após 24 horas de cultivo não houver crescimento bacteriano, colher mais três amostras.

Três amostras de cultura de sangue colhidas em um período de quatro horas são, em geral, adequadas para detectar a maioria dos microrganismos.[2]

Não foi demonstrada nenhuma vantagem da coleta arterial sobre a venosa. Em razão da contínua bacteremia que ocorre na EI, as amostras podem ser coletadas independentes do pico febril. Quando se utilizam os métodos de monitorização contínua computadorizada, o número de amostras pode ser reduzido para duas, que podem ser repetidas com intervalo de 12 a 24 horas. Quanto maior o número de amostras de sangue cultivado maior a possibilidade de identificação de bacteremias ou fungemias. Em geral, o tempo de incubação necessário para o isolamento do microrganismo varia entre cinco e sete dias. Quando a suspeita clínica de EI for grande, recomenda-se que o período de incubação seja prolongado.

Os sistemas de identificação automatizados facilitam a identificação de microrganismos fastidiosos incluindo bactérias do grupo HACEK, que são identificadas em torno de cinco dias de incubação,[10] e de agentes como *Brucella* spp., *Legionella, Mycobacterium* e fungos que necessitam de até seis semanas de cultivo para se desenvolverem. Meios de cultura contendo resina devem ser utilizados em todas as ocasiões em que o paciente tenha recebido antibioticoterapia antes da coleta das culturas. Embora haja uma recomendação para que a cultura de sangue seja realizada em meio aeróbico e anaeróbico, na maioria dos centros não é rotina a utilização dos meios anaeróbicos, em razão da baixa incidência de EI secundária a esse tipo de agente.

Dois sistemas de monitorização contínua computadorizada são disponíveis: BacT/Alert FAN e Bactec-Plus Aerobic/F.[10] Estes sistemas produziram significante aumento na sensibilidade, na detecção e na redução do tempo necessário para isolar os microrganismos, bactérias ou fungos responsáveis pela infecção.

A cultura e o estudo histopatológico da vegetação, das valvas, ou do material protético devem ser realizados sempre que houver suspeita de EI. Todo material ressecado ou explantado deve ser colocado em recipiente estéril e encaminhado para cultura e patologia com a suspeita diagnóstica de EI descrita nas respectivas requisições. Por outro lado, a cultura de rotina não é recomendada quando não houver suspeita de infecção. Giladiat et al.[18] enviaram próteses valvares explantadas de 224 pacientes e obtiveram 12% de cultura positiva. Não havia suspeita clínica pré-operatória de EI em nenhum paciente, e a histologia do material não demonstrou tratar-se de infecção.

Pacientes com EIHN evoluem com elevada mortalidade e morbidade.[8] A demora no diagnóstico e o posterior retardo no início do tratamento adequado têm sido as principais causas para o mau prognóstico. A utilização da ecocardiografia é de grande auxílio para o esclarecimento diagnóstico nos pacientes com alto grau de suspeita clínica da infecção. Qualquer paciente com suspeita clínica de EI deve ser encaminhado para um estudo ecocardiográfico, inicialmente transtorácico (ETT). Se não forem evidenciadas vegetações e a suspeita clínica for relevante, o ecocardiograma transesofágico (ETE) deve ser realizado. Se ainda assim a suspeita for grande, o ETE deve ser repetido em sete dias. Se as hemoculturas forem verdadeiramente negativas e o ETE não evidenciar imagens de infecção valvar, a chance de se tratar de EI é remota.[19]

Lamas et al.[9] analisaram 63 pacientes com diagnóstico clínico definitivo de EI, segundo os critérios de Duke, porém com hemoculturas negativas. A despeito de não ter havido crescimento bacteriano, foi identificado o microrganismo em 31 dos 63 casos (49%) por meio de sorologia, microscopia, histologia, cultura ou pelo emprego da técnica de PCR no material excisado ou embolizado. Da mesma forma, Zamorano,[1] analisando 107 pacientes com diagnóstico confirmado de EI, observou que 18,7% tinham hemocultura negativa, dos quais 70% haviam recebido antibiótico antes da coleta das hemoculturas e 30% tinham hemoculturas verdadeiramente negativas.

O exame patológico do tecido valvar retirado durante a cirurgia cardíaca, ou fragmento de êmbolos, constitui o padrão de referência no diagnóstico definitivo de EI e está incluído no diagnóstico definitivo dos critérios de Duke.[2] Colorações especiais e imuno-histologia podem distinguir condições que mimetizam vegetação, como tumores valvares, fibroelastomas ou nódulos reumatóides. A microscopia eletrônica tem elevada sensibilidade e pode ajudar na identificação de novos microrganismos, nos casos em que os métodos habituais não foram capazes de identificá-los. Critérios histológicos para o diagnóstico de EI têm sido propostos e uma variedade de colorações e técnicas imuno-histoquímicas e de imunofluorescência estão disponíveis para aumentar a identificação de alguns fungos e microrganismos de crescimento intracelular. *Coxiella burnetti*, por exemplo, pode ser identificada por testes sorológicos usando imunofluorescência indireta ou ELISA. Análise imunológica da urina pode também detectar produtos de degradação e detecção de ELISA de espécies como *Legionella* spp. Várias estratégias moleculares (PCR) têm sido testadas na identificação de patógenos.[20] Grijalva et al.[13] publicaram um trabalho sobre a utilização desses métodos na identificação de microrganismos em 14 pacientes com EI e hemocultura negativa. Com a utilização desses testes foi possível identificar o agente etiológico em 14 dos 15 pacientes (93%).

Tratamento

A escolha do antibiótico deve ser sempre baseada na hemocultura. Se o estado geral do paciente for bom, ou seja, nos quadros subagudos, o início do tratamento deve ser adiado por 24 a 48 horas, na tentativa de se isolar o microrganismo responsável e colher maior número de hemoculturas. Se não houver crescimento após 48 horas, o antibiótico deve ser iniciado baseado no quadro clínico e na possível porta de entrada, detectada pela história clínica, epidemiológica ou pelo exame físico. Nos casos de EI em valva nativa, com curso clínico arrastado, pacientes com bom estado geral, o antibiótico de escolha é a penicilina cristalina associada à gentamicina, visto que o *Streptococcus* do grupo *viridans* é o agente mais comum. Se houver história de infecção de pele antecedendo o quadro de EI, ou se o quadro clínico for agudo, com febre elevada, calafrios e hemograma infeccioso, a oxacilina deve ser associada, com o objetivo de tratar o *Staphylococcus*.

Pacientes portadores de próteses valvares implantadas há mais de um ano também podem ser tratados com o mesmo esquema descrito para as EI em valva nativa. Por outro lado, se o tempo do implante for inferior a um ano, vancomicina e gentamicina estão indicadas para cobrir germes nosocomiais, principalmente *Staphylococcus oxacilina-resistente*. Também nestes casos recomenda-se a associação com rifampicina. Da mesma forma, os pacientes usuários de drogas ilícitas por via endovenosa, também devem ser medicados com vancomicina e gentamicina, devido a alta incidência de recidivas de EI e de *Staphylococcus* oxacilina-resistente.[21]

Se não houver melhora do quadro clínico após sete a dez dias do início do tratamento e se as hemoculturas persistirem negativas, deve-se pensar em complicações da EI, como envolvimento perivalvar ou focos infecciosos extracardíacos. Se estas causas forem excluídas e se houver epidemiologia positiva para germes que não crescem em meios de cultura habituais, a pesquisa de microrganismos raros deve ser iniciada, pelos métodos já descritos anteriormente.

A suspeita diagnóstica e o tratamento específico para cada tipo de microrganismo estão descritos a seguir e resumidos na Tabela I.

Coxiella burnetti

Este é o agente etiológico da febre Q, um cocobacilo pleomórfico Gram-negativo, intracelular, denominado anteriormente de *Ricketsia burnetti*.

A *C. burnetti* pode ser encontrada em artrópodes, roedores, aves, marsupiais, gado e ovelhas. Em geral, o microrganismo infecta um carrapato ou outro artrópode, que pode ser um ectoparasita de um animal doméstico.

Atualmente, é considerada uma doença que afeta profissionais como fazendeiros, veterinários, trabalha-

Tabela I. Agente etiológico, epidemiologia e método diagnóstico nas endocardites infecciosas com hemoculturas negativas

Agente	Prevalência	Prótese valvar	Lesão valvar prévia	Clínica/Epidemiologia	Diagnóstico
Coxiella burnetti	Comum	Muito comum	Muito comum	Vegetação e febre podem estar ausentes, contato com gatos, neutropenia, raro em alcoolismo	Teste sorológico específico, PCR do sangue ou válvula' Teste sorológico para *Bartonella* e *Coxiella*
Bartonella henselae	Comum (1%-3%)	Raro	Comum	Vegetação, contato com gatos, febre pode estar ausente, alcoolismo raro	Teste sorológico específico, hemocultura especifica, PCR da válvula, teste sorológico para *Bartonella* e *Coxiella burnetti*
Bartonella quintana	Comum (0,5%-12%)	Muito raro	Raro	Vegetação, contato raro com gatos, hábitat rural, febre pode estar ausente, alcoolismo comum	Teste sorológico específico, PCR da válvula ou sangue hemocultura específica, PCR da válvula, teste sorológico para *Bartonella* e *Coxiella burnetti*
Streptococcus (granulicatella e *abiotrophia* spp.)	Comum	Comum	Muito comum	Vegetação, ausência de febre, alcoolismo raro	Uso de meio enriquecido com cisteína para hemocultura, PCR para sangue e válvula
Tropheryma whipplei	Muito raro	Muito raro	Muito raro	Vegetação rara, alcoolismo raro, artralgia crônica precedendo a doença	Exame histológico da válvula, hemocultura específica, PCR do sangue e válvula
Mycoplasma e *Ureaplasma* spp.	Muito raro				PCR da e válvula, cultura específica da válvula
Legionella spp.	Muito raro			Infecção nosocomial de prótese	Teste sorológico, cultura específica, PCR da válvula
Brucella spp.	Raro em países desenvolvidos, comum em países em desenvolvimento			Hábitat rural	Teste sorológico, cultura específica, PCR da válvula
Mycobacterium spp.	Muito raro				PCR da válvula
Fungo	Raro na população em geral	Muito comum	Muito comum	Vegetação, alcoolismo, uso de drogas EV, prótese valvar, raramente ausência de febre	Teste sorológico específico, hemocultura específica, PCR da válvula e do sangue, cultura de êmbolo

Tabela adaptada do NEMJ.[23]

dores de abatedouros; porém a infecção por ingestão de leite contaminado também já foi relatada. Não há descrição até o momento de transmissão inter-humana.

A infecção ocorre no ser humano por inalação de partículas de aerossóis que contenham o microrganismo e em um período médio de 20 dias de incubação pode ocorrer a manifestação clínica da doença, que varia de um quadro febril auto-limitado, com febre, cefaléia, calafrios, fadiga e mialgia a endocardite infecciosa.[14,22,23]

A *Coxiella burnetti* é o agente etiológico da EI em 3% a 10% dos casos, provavelmente refletindo aumento do reconhecimento desta entidade na atualidade. Pode acometer tanto valvas nativas como próteses, além de qualquer segmento do sistema vascular. A doença pode se apresentar de forma crônica, sem aparecimento de febre ou vegetações, causando apenas mal-estar em pacientes com valvopatia. Além disso, pode-se encontrar também hipergamaglobulinemia, hepatoesplenomegalia e vasculite em cerca de 20% dos casos.[24]

O diagnóstico é feito por teste sorológicoe faz parte dos critérios de Duke. Título acima de 1:800 de IgG por microimunofluorescência é considerado positivo.

Não há um consenso entre os autores em relação ao tratamento ideal. A doxicilina é o tratamento de escolha e deve ser mantido por dois anos.[23]

Minocilina e hidroxicloroquina também podem ser recomendados. A ciprofloxacina pode ser substituída por outras quinolonas (moxifloxacina, pefloxacina, ofloxacina).

Em geral, a válvula acometida deve ser trocada. A eficácia do tratamento deve ser monitorizada pela sorologia, que deve ser solicitada a cada seis meses. O controle de cura deve ser realizado durante dois anos após o término do tratamento, por meio de sorologia colhida de três em três meses. Testes indiretos para avaliação da resposta clínica, como redução da hemossedimentação, correção da anemia e regressão da hipergamaglobulinemia, são úteis no acompanhamento do tratamento.

Bartonella spp.

A *Bartonella quintana* e a *B. henselae* estão entre os microrganismos que podem causar EIHN. São distribuídos mundialmente, estão relacionados a locais com baixa condição de higiene, onde há predisposição ao contato com *Pedicullus humanus*, vetor da *Bartonella quintana*. A *Bartonella henselae* também tem distribuição mundial, podendo causar bacteremias em gatos; as pulgas são os vetores primários. O homem parece ser um hospedeiro acidental. Nos pacientes HIV positivos, as *Bartonellas* estão relacionadas também à doença da arranhadura do gato e à angiomatose bacilar.[25,26]

A EI causada por este microrganismo tem evolução geralmente subaguda, pode cursar com fenômenos tromboembólicos e, em geral, acomete pacientes com doença valvar prévia (57% dos casos).[23]

O diagnóstico é sorológico, podendo haver reação cruzada com a sorologia da febre Q e da *Clamydia*, dificultando o diagnóstico etiológico.

É uma bactéria Gram-negativa de crescimento lento. Em geral, acomete pacientes com história de alcoolismo crônico, contato com gatos, doença valvar crônica ou portadores de prótese valvar. A *Bartonella* não cresce com facilidade em meios de cultura habituais, e por esta razão requer que o tempo de cultivo seja prolongado e enriquecido. Subculturas em agar chocolate ou agar sangue e incubação com CO_2 elevado e umidade acentuada são necessárias. A sorologia é o meio diagnóstico mais sensível (97%), seguido pelo PCR da valva ou da vegetação (81%), e pela hemocultura em meios especiais (44%). Títulos de 1:64 a 1:100 indicam infecção por *Bartonella*, enquanto títulos 1:1600 ou mais têm valor preditivo positivo para diagnóstico de EI.[23] Métodos moleculares incluindo amplificação do DNA pela técnica do PCR têm sido utilizados.

O tratamento deve ser endovenoso com macrolídeos durante 8 a 12 semanas, associados a aminoglicosídeo por duas semanas.

O tratamento combinado, clínico e cirúrgico, é necessário na maioria dos casos.

Brucella spp.

A *Brucella* é um cocobacilo Gram-negativo, considerada uma zoonose. Tem distribuição mundial, pode ser encontrada em camelos, búfalos, ovelhas e suínos, sendo atualmente considerada uma doença relacionada a abatedouros. A contaminação do homem ocorre por contato direto da pele e das mucosas, inalação ou ingestão do microrganismo no leite não pasteurizado.

As manifestações clínicas são inespecíficas (febre, calafrios, sudorese e cefaléia) e os sintomas podem ocorrer duas a quatro semanas após a sua inoculação.

A EI pode ocorrer em cerca de 2% dos casos e geralmente é fatal. Acomete valvas nativas ou próteses e pode complicar com pericardite, aneurisma micótico e envolvimento cerebral ou da aorta.

O diagnóstico é sorológico ou por meio de cultura automatizada e com meios especiais.[27]

Clamydia spp.

São bactérias de crescimento intracelular, que infectam o homem, podendo causar infecção assintomática. Dependendo da espécie da *Clamydia*, podendo ser sexualmente transmissível, pode levar a infecções perinatais, pneumonia atípica, psitacose, meningoradiculoneurite, eritema nodoso e eventualmente EI.

O diagnóstico é sorológico, com teste IgM positivo com títulos acima de 16 para fase aguda que perduram por duas a três semanas. Após o contato, em torno de 6 a 8 semanas, a IgG se torna positiva.

Não existe tratamento específico para *Mycoplasma*, porém esse microrganismo se mostrou sensível *in vitro* às novas fluoroquinolonas.[23,24]

Tropheryma whipple

É a bactéria responsável pela doença de Wipple, que é rara, crônica, com lipodistrofia intestinal acometendo principalmente homens de meia idade. Acredita-se que a bactéria é adquirida por ingestão de água contaminada. Do ponto de vista clínico, o paciente pode apresentar perda de peso, artralgia, diarréia e dor abdominal. Esta bactéria também foi encontrada em paciente com EI. O diagnóstico é feito pelo PCR e pela histologia do material das valvas, vegetações ou do duodeno.[28]

Ceftriaxone por via endovenosa é o agente de eleição, o qual deve ser mantido por quatro a oito semanas, seguido por cotrimoxazole por tempo prolongado. O tratamento cirúrgico é indispensável para o sucesso da terapia.

Abiotrophia spp.

Abiotrophia spp. são Gram-positivos do grupo dos *Streptococcus.* Apresentam durante o procedimento de cultura deficiência nutricional, o que pode atrapalhar o

crescimento das cepas em cultura, dificultando o isolamento do agente. Nesses casos, é necessário o enriquecimento do meio com cisteína ou piridoxina. Nos sistemas automatizados, e em meios de cultura enriquecidos, é possível a identificação. O tratamento de escolha é a penicilina ou a ampicilina, associados a gentamicina por um período de quatro semanas. Na presença de quadro clínico infeccioso superior a três meses, nos pacientes em que há complicação com abscesso ou nos portadores de próteses, o tratamento deve se estendido para seis semanas.[25]

Endocardite por fungos

A incidência de EI por fungo tem aumentado nas últimas décadas. Ocorre principalmente em usuários de drogas ilícitas, após cirurgia cardíaca, após uso prolongado de antibióticos e em pacientes com imunodeficiência. Em geral, cursa com grandes vegetações, infecções metastáticas, infecção perivalvar e embolia.

O tratamento antifúngico isolado é ineficaz na grande maioria dos casos. A complementação cirúrgica, para troca valvar, quase sempre é necessária. Apesar da sua toxicidade, a anfotericina B é o agente mais utilizado. Dentre os efeitos colaterais, febre, cefaléia, anorexia, anemia, hipocalemia, acidose tubular renal, nefrotoxicidade, náusea e vômitos são os mais comuns.[23,25]

Em conclusão, EIHN, na grande maioria dos casos, é secundária à falta de suspeita clínica de EI, ao erro diagnóstico e ao uso de antibiótico antes da coleta das hemoculturas. No entanto, em cerca de 5% dos casos EIHN é secundária a microrganismos que não se desenvolvem em meios de culturas habituais. Portanto, é necessário que haja a suspeita clínica de acordo com os aspectos epidemiológicos e que se inicie a investigação apropriada para o isolamento do agente etiológico.

Resumo

A incidência de endocardite infecciosa com hemocultura negativa varia de 0 a 64%. A endocardite infecciosa tem prevalência em torno de 0% a 64%. A hemocultura negativa retarda o diagnóstico e o início do tratamento, influenciando negativamente o prognóstico. Para que ocorra a endocardite infecciosa, é necessário que haja uma interação entre o hospedeiro e os microrganismos capazes de aderir à superfície endocárdica. Deve ser feita a suspeita clínica do agente etiológico da endocardite infecciosa levando-se em conta a sua forma (aguda, subaguda, domiciliar e hospitalar); o tempo de implante da prótese; e possíveis portas de entrada dos microrganismos, como pele, cavidade oral, sistema genitourinário ou gastrointestinal. O tratamento é baseado na hemocultura, podendo ser adiado por 24 a quarenta horas, na tentativa de isolar o microrganismo responsável e colher um maior número de hemoculturas.

Bibliografia

1. Zamorano J, Sanz J, Almeria C, et al. Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. 2003;12:256-60, 1,5 9.
2. Durak DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New Criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. 1994;96:200-9.
3. Tunkel AR, Kaye D. Culture negative endocarditis. 1992;326:1215-7.
4. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: Clinical concepts, technology and Interpretation of results. 1996;23:40-6.
5. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Cardiovascular Infections in Mandell, Douglas and Bennett, Principles and Practice of Infectious Diseases. 6.ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
6. Dahl J, Vlessis AA. Pathological and Clinical Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. Chapter 2. pg. 19-76 in Endocarditis A multidisciplinary Approach to Modern Treatment. Vlessis AA; Bolling SF. Futura Publishing Company, Inc Armonk, NY, 1999.
7. Ali AS, Trivedi, Lesch M. Culture-negative endocarditis: A historical review and 1990s update. 1994;3:149-60.
8. Barnes PD, Crook DW. Culture-negative endocarditis. 1997;35:209-13.
9. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. 2003; 89:258-62.
10. Weinstein MP, Mirret S, Wilson Ml, et al. Controlled evaluation of BacT/Alert standard aerobic and FAN aerobic blood culture bottles for detection of bacteremia and fugemia. 1995;33:978-81.
11. Raoult D, Casalta JP, Richet H, et al. Contribution of systemic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. 2005;43:5238-42.
12. Raoult D, Laurent JC, Mutillod M. Monoclonal antibodies to *Coxiella burnetti* for antigenic detection in cell cultures and paraffin-embedded tissues. 1994; 101:318-20.
13. Grijalva M, Harvath R, Dendis M, et al. Molecular diagnosis of culture-negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients. 2003;89:263-8.
14. Baron EJ, Scott JD, Thompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standart automated blood cultures. 2005; 41:1677-80.
15. Peacock SJ, Bowler CJW, Cook DWM. Positive predictive value of blood cultures growing coagulase-negative sataphylococci. 1995;346:191-2.
16. Bates DW, Boldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: The true consequences of false-positive results. 1991;265:365-9.
17. Ministério da Saúde, Manual de Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica para Controle de Infecção Hospitalar. Brasília, 2001.
18. Giladiat M, Szold O, Alami A, et al. Microbiological cultures of heart valves and valve tags are not valuable for patients without infective endocarditis who are undergoing valve replacement. 1997; 24:884-8.
19. Evangelista A, Gobzález-Alujas MT. Echocardiography in infec-

tive endocarditis. 2004;90:614-7.
20. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. 2004;90:611-3.
21. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci and HACEK microorganisms. 1995; 274 (21) 1706-13.
22. Marrie TJ, Raoult D. Coxiella burnettii (Q fever). In: Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
23. Raoult D, Abbara S, Jassal DS. Case 5-2007: A 53-year old man with a prosthetic aortic valve and recent onset of fatigue, dyspnea, weight loss, and sweats. 2007;356:715-25.
24. Maurin M, Raoult D. Q fever. 1999;12:518-53.
25. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. 2006;47:1-13.
26. Slater LN, Welch D. Bartonella, including cat-scratch disease. IN Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
27. Jacobs F, Abramowics D, Vereerstraeten P. Brucella endocarditis: The role of combined medical and surgical treatment. 1990; 12:740-4.
28. Hinrikson HP, Dutly F, Nair S. Detection of three different types of Tropheryma whipplei directly from clinical specimens by sequencing, single standart confirmation polymorfism analysis and type-specific PCR of their 16S-23S ribosomal intergenic-spacer region. 1999; 4:1701-6.

Capítulo 8

Endocardite Infecciosa: Particularidades da Criança

Maria Angélica Binotto

Pontos-chave

- As cardiopatias congênitas e o uso prolongado de cateteres centrais são os principais fatores de risco para endocardite na faixa etária pediátrica.
- O quadro clínico da endocardite em recém-nascidos e lactentes é inespecífico, sendo necessário um alto grau de suspeita para que o diagnóstico seja feito.
- Os critérios de Duke revisados são também aplicáveis nessa faixa etária. A ecocardiografia transtorácica, associada aos achados clínicos e ao isolamento do agente em hemoculturas, tem boa sensibilidade para o diagnóstico de endocardite em crianças.
- A obtenção correta de material para hemoculturas é essencial para o diagnóstico etiológico e a orientação terapêutica, especialmente em pacientes com uso prévio de antibióticos.
- A bacteremia por *Staphylococcus aureus* associa-se a endocardite com freqüência, sendo particularmente relevante em recém-nascidos prematuros. O estudo ecocardiográfico deve ser considerado em todos os pacientes com bacteremia por este agente.
- Os recém-nascidos prematuros são também particularmente susceptíveis à endocardite fúngica. O diagnóstico é difícil, e a evolução, muitas vezes, desfavorável.

Introdução

A endocardite é uma doença rara em crianças. Nos últimos anos, ocorreram mudanças na epidemiologia, nos agentes causadores e nos fatores de risco da endocardite infecciosa nessa faixa etária. Com o aumento da sobrevida de crianças portadoras de cardiopatias complexas e a redução da ocorrência da cardiopatia reumática crônica, em particular nos países desenvolvidos, as cardiopatias congênitas são atualmente os principais fatores de risco para endocardite em pediatria. Com o aumento da complexidade do atendimento nas unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica, a endocardite causada por germes hospitalares relacionados ao uso de cateteres centrais tem sido diagnosticada com maior freqüência, incluindo recém-nascidos prematuros com corações estruturalmente normais. Por outro lado, a ocorrência de complicações e a mortalidade diminuíram nos últimos anos pela melhoria das técnicas de diagnóstico, em particular da ecocardiografia, pelo uso eficiente de antibióticos e pela melhora das medidas de suporte durante o curso da infecção.[1]

Achados clínicos em crianças

A apresentação clínica da endocardite nessa faixa etária em geral consiste de febre prolongada e sintomas somáticos, tais como fadiga, fraqueza, mialgias, artralgias, náuseas, dor abdominal, calafrios e sudorese. Tais sintomas, sem causa evidente quando em um paciente com cardiopatia de base, devem chamar a atenção do pediatra para a possibilidade de endocardite no diagnóstico diferencial. A falta de um quadro clínico característico faz com que muitas vezes sejam prescritos antibióticos sem comprovação diagnóstica, que é um dos fatores associados a hemoculturas negativas em pacientes com endocardite na faixa etária pediátrica.

Manifestações extracardíacas, tais como petéquias, lesões de Janeway, nódulos de Osler, esplenomegalia e manchas de Roth, são muito menos freqüentes em lactentes e pré-escolares. Crianças maiores podem apresentar um quadro clínico mais característico, semelhante ao adulto, relacionado à bacteremia (ou

fungemia), à valvulite e aos fenômenos imunológicos e embólicos. A apresentação clínica em crianças cianóticas portadoras de um *shunt* sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig modificado) pode ser por febre associada à piora importante da cianose, secundária a oclusão do *shunt* por vegetações e requer tratamento cirúrgico de emergência.

A endocardite no recém-nascido é associada à mortalidade elevada.[2] O diagnóstico muitas vezes é feito por meio da necropsia, já que as manifestações clínicas nessa idade são ainda menos específicas do que em lactentes. Na maioria das vezes, a apresentação é indistinguível da septicemia ou da insuficiência cardíaca grave neonatal. Desconforto respiratório, hipotensão, apnéia e convulsões com freqüência fazem parte do quadro clínico. Meningite, pneumonia, osteomielite secundárias à embolia séptica são relativamente comuns.[1]

Aplicabilidade dos critérios diagnósticos de endocardite em crianças

Da mesma forma que em adultos, o diagnóstico da endocardite em crianças é clínico, daí a necessidade de critérios uniformes e, na medida do possível, precisos. Os critérios elaborados por von Reyn et al.[3] anteriormente à introdução da ecocardiografia baseavam-se em achados clínicos e patológicos, incluindo a demonstração da infecção por histologia ou hemoculturas positivas. Esses critérios tinham valor limitado na ausência de culturas positivas. Posteriormente, Durack et al.[4] propuseram uma nova classificação (critérios de Duke), que incluía parâmetros clínicos e ecocardiográficos. Os critérios de Duke mostraram-se mais sensíveis que os de von Reyn e foram amplamente validados em adultos e crianças.[5,6]

Recentemente, Li et al.[7] propuseram modificações dos critérios de Duke, com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica. Esses critérios foram testados em adultos e crianças, mostrando-se mais sensíveis que os anteriores. Ainda, cerca de 10% dos casos estudados não puderam ser classificados como “definitivos” quando analisados segundo os critérios de Duke revisados, enfatizando a importância de hemoculturas positivas como critério maior no diagnóstico da endocardite em crianças.[8]

A dificuldade na obtenção de volumes adequados para hemoculturas é outra limitação no diagnóstico da endocardite em crianças. Em geral, o volume de sangue necessário para hemoculturas em recém-nascidos e lactentes é menor do que comumente requerido em adultos, já que, nessa faixa etária, o nível de bacteremia é proporcionalmente maior que em pacientes maiores e adultos.[9] Ainda assim, na prática clínica, o fator isolado mais importante associado a hemoculturas negativas em crianças é o volume de sangue insuficiente enviado ao laboratório.[10]

Ecocardiografia

O uso da ecocardiografia na avaliação de crianças com suspeita de endocardite tornou-se a principal modalidade para a detecção do envolvimento endocárdico. A qualidade das imagens da ecocardiografia transtorácica nessa faixa etária faz com que raramente seja necessário o uso da via transesofágica. A sensibilidade do exame transtorácico é relatada em 81%.[1] No entanto, seu valor preditivo positivo é baixo quando não existem evidências clínicas ou microbiológicas para suportar o diagnóstico de endocardite.[11-14] A ecocardiografia transesofágica em pacientes pediátricos é reservada para casos em que as imagens transtorácicas são inadequadas.

A ecocardiografia pode determinar o sítio de infecção e a extensão da lesão valvar, além de permitir a monitorização da função ventricular. Os achados incluem vegetações, abcessos, insuficiências valvares e outras alterações dos fluxos intracardíacos (Figura 1). Alguns achados, da mesma forma que em adultos, estão associados a complicações, sugerindo possível indicação de tratamento cirúrgico. Estes incluem: vegetações > 1 cm, em particular no folheto anterior da valva mitral; aumento do tamanho durante o tratamento antimicrobiano; piora da disfunção valvar com insuficiência cardíaca não responsiva à terapêutica clínica e extensão perivalvular, com deiscência, ruptura ou formação de fístulas. Finalmente, é importante enfatizar que a ausência de vegetações não afasta o diagnóstico de endocardite.[1]

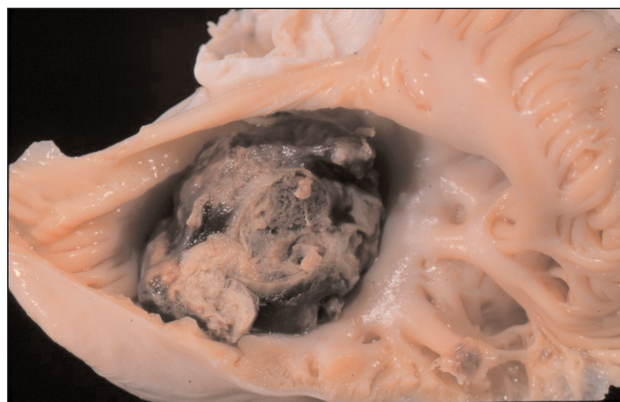


Figura 1. Peça anatômica do coração de uma criança portadora de uma comunicação interventricular pequena, mostrando o átrio direito aberto, com uma grande vegetação ocupando quase toda a cavidade.

Risco de endocardite e indicação de intervenção em pacientes com comunicação interventricular

A comunicação interventricular é a cardiopatia congênita mais comum na população geral. Sua história natural depende do tamanho do defeito, localização

e anomalias associadas. A correção cirúrgica classicamente é indicada na presença de um *shunt* da esquerda para a direita significante, resultando em uma relação Qp/Qs maior que dois. A associação com prolapso de um dos folhetos da valva aórtica ou com obstrução da via de saída do ventrículo direito também faz parte das indicações típicas do tratamento cirúrgico. O seguimento clínico em geral é recomendado para pacientes com comunicações pequenas, sem repercussão hemodinâmica, baseado na ausência de sintomas e na história natural favorável, com possibilidade de fechamento espontâneo do defeito em mais de 60% dos casos.[15] Até o que se sabe, não existem relatos de endocardite após o fechamento espontâneo.

Existem, no entanto, controvérsias na literatura quanto à indicação da correção de defeitos unicamente com a finalidade de prevenir a ocorrência da endocardite.[16,17] O risco estimado de endocardite em pacientes portadores de comunicação interventricular varia de 0,3 a 3,8 por 1.000 pacientes-ano, com média de 1,6 por 1.000 pacientes-ano.[18,19] Apesar da mortalidade pós-operatória < 1% em serviços de referência em cirurgia cardíaca pediátrica, ocasionalmente podem ocorrer complicações, tais como bloqueio atrioventricular total e infecções. Por outro lado, acredita-se que a cirurgia corretiva sem defeitos residuais praticamente elimina o risco dessa complicação, seis meses após a cirurgia.[20] Episódios de endocardite após o tratamento cirúrgico foram reportados, mas somente após fechamento incompleto do defeito, resultando em jatos de alta velocidade nesses locais ou na presença de insuficiência aórtica residual. A freqüência de defeitos residuais é variável, mas não desprezível, principalmente quando a indicação cirúrgica foi feita com o objetivo exclusivo de prevenção de endocardite. Um outro ponto de discussão é quanto à indicação de cirurgia para um paciente portador de CIV pequena que teve um episódio de endocardite tratado. Não há, até o momento, evidências que suportem essa indicação.[15]

Agentes etiológicos isolados em hemoculturas

Deve-se obter sangue para hemoculturas em todos os pacientes portadores de cardiopatia congênita e febre de origem inexplicada. Recomenda-se obter três amostras de sangue no primeiro dia, em frascos de hemocultura para germes aeróbicos, e duas outras amostras no segundo dia. Pacientes que receberam tratamento antibiótico prévio e com hemoculturas negativas devem, se o quadro clínico for estável, aguardar novas hemoculturas sem a introdução de antibióticos. Pacientes com comprometimento mais grave devem ter três ou quatro hemoculturas colhidas em uma hora e tratamento empírico com antibióticos iniciado.[1]

A maioria dos agentes causadores de endocardite em crianças são cocos Gram-positivos, incluindo *Streptococcus* do grupo *viridans*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*[6,21,22] (Tabela I). Bactérias do grupo HACEK são agentes menos freqüentes. Após o primeiro ano de vida, os *Streptococcus* do grupo *viridans* são os mais freqüentes, seguidos pelo *Staphylococcus*. *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativo e espécies de *Candida sp* são os agentes mais comuns em recém-nascidos.[1]

Tabela I. Principais agentes patogênicos em séries recentes

Organismo	Série		
	Martin et al.[21] (n = 76)	Stockhelm et al.[6] (n = 111)	Takeda et al.[22] (n = 185)
Streptococcus do grupo *viridans*	38	32	106
Staphylococcus aureus	32	27	19
Staphylococcus coagulase-negativo	4	12	7
Enterococcus	7	4	4
HACEK	5	4	ND
Streptococcus pneumoniae	4	12	ND
Cultura negativa	7	5	29

Endocardite entre crianças com bacteremia por *Staphylococcus aureus*

A bacteremia por *Staphylococcus aureus* é uma infecção grave tanto em adultos como em crianças, e está com freqüência associada ao uso de cateteres intravenosos. A endocardite é uma complicação séria, ocorrendo em torno de 12% dos pacientes adultos com bacteremia por esse agente.[23,24] A freqüência dessa complicação em crianças não é bem estabelecida. Estudo prospectivo recente[25] avaliando tanto características clínicas como achados ecocardiográficos indicou o diagnóstico de endocardite como **definitivo** em 12% dos pacientes e como **possível** em 8%. A maioria das crianças (73%) desenvolveu bacteremia como conseqüência de um cateter intravascular infectado, particularmente recém-nascidos prematuros, associação essa bem estabelecida na literatura. Nesse estudo, a taxa de mortalidade entre aqueles que preencheram critérios para endocardite foi de 40%. A presença de cardiopatia congênita e/ou múltiplas hemoculturas positivas foram fatores de risco para óbito. O estudo ecocardiográfico deveria ser considerado em todos os pacientes com bacteremia por *Staphylococcus*, mesmo quando um foco extracardíaco óbvio está presente.

Endocardite por fungos em recém-nascidos e crianças

A endocardite fúngica é menos freqüente tanto em adultos como em crianças, com uma incidência entre 0% e 12% dos casos em idade pediátrica. Mais da metade dos pacientes reportados na literatura tinha menos de um ano de idade e antecedente de prematuridade. Nestes, o agente causal mais freqüente foi a *Candida* spp. (87%), principalmente *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Em lactentes menores que um ano nascidos a termo, houve freqüência maior de *Aspergillus* spp (21%), em relação à *Candida* spp. (64%). Nos pacientes maiores que um ano de idade, a freqüência de endocardite por *Candida* spp. foi menor, ao redor de 50% dos casos.[14]

Existem dois grupos principais de pacientes particularmente sob risco de desenvolver endocardite fúngica: (1) recém-nascidos prematuros, cujos fatores primários são a inserção de cateteres centrais, o uso de nutrição parenteral prolongada e a exposição a antibióticos de amplo espectro e (2) crianças portadoras de cardiopatias congênitas, nas quais o uso de material sintético e enxertos em procedimentos cirúrgicos paliativos e/ou corretivos constitui-se em fator de risco para a aquisição de infecção fúngica. Outros fatores de risco são a imunossupressão crônica, os transplantes e as doenças linfoproliferativas.[14]

O diagnóstico da endocardite na criança é por vezes difícil, particularmente de etiologia fúngica. Essas crianças estão, na maioria das vezes, em estado muito grave, e nem sempre a apresentação clínica é sugestiva de endocardite. A obtenção de volumes de sangue adequados para cultura costuma ser problemática, em especial em recém-nascidos prematuros, fazendo com que, com freqüência, as hemoculturas sejam negativas. A esse respeito, técnicas de biologia molecular, particularmente a reação da cadeia de polimerase (PCR), têm permitido a identificação dos organismos causadores da endocardite, incluindo aquelas de etiologia fúngica.[26]

O tratamento antifúngico, em geral, não é suficiente para a resolução da endocardite em crianças, sendo, na maioria das vezes, recomendada a associação de tratamento cirúrgico. No entanto, existem vários relatos na literatura de tratamento clínico com bom resultado, particularmente nos casos de endocardite por *Candida* e, em menor extensão, por outros agentes, tais como *Saccharomyces* spp. e *Aspergillus* spp.

O tratamento antifúngico recomendado é principalmente a anfotericina B, associado ou não a 5-flucitosina. Considera-se que a anfotericina B não penetra efetivamente nas vegetações e a adição da 5-flucitosina tem ação sinérgica. A anfotericina na forma lisossomal está indicada em pacientes com disfunção renal e outros efeitos colaterais importantes (febre, flebite, anemia, hipocalemia). O fluconasol é considerado um agente de segunda linha e também está indicado em tratamentos prolongados, particularmente quando a cirurgia é contra-indicada.[14]

Endocardite com hemoculturas negativas

O diagnóstico dessa condição é feito quando um paciente tem evidências clínicas e ecocardiográficas de endocardite, mas as hemoculturas são persistentemente negativas. Isso pode ocorrer pelo uso recente de antibióticos, pela coleta de volumes de sangue insuficientes ou ainda, com menor freqüência, na faixa etária pediátrica, pela presença de germes com crescimento lento em meio de cultura. A notificação do laboratório quanto a suspeita de endocardite, o uso prévio de antibióticos e de hemoculturas negativas otimiza a chance de identificação do agente etiológico.[1]

Prevenção da endocardite

A prevenção da endocardite com antibióticos nem sempre é possível. Muitas situações em que é provável haver bacteremia não são previamente identificáveis e, em outras situações, a ocorrência pode ser espontânea (por exemplo, durante a higiene bucal). Todas as crianças consideradas de risco devem ser orientadas a manter a saúde bucal nas melhores condições possíveis, para reduzir o risco de bacteremia.

Considerando-se que é muito mais provável que a endocardite resulte de exposições freqüentes a bacteremias ao acaso, associadas às atividades diárias, do que as causadas por procedimentos odontológicos, do trato geniturinário ou gastrointestinal e que, provavelmente, a profilaxia antibiótica poderia prevenir um número extremamente pequeno de casos de endocardite, a American Heart Association publicou recentemente novas recomendações quanto à prevenção da doença.[27]

Assim, a profilaxia para procedimentos odontológicos deveria ser recomendada somente para pacientes considerados de alto risco (Tabela II). Nesses casos, a profilaxia estaria indicada para todos os procedimentos

Tabela II. Condições associadas a risco elevado de evolução adversa por endocardite para as quais a profilaxia para procedimentos odontológicos estaria recomendada[27]

Próteses valvares
Endocardite infecciosa prévia
Cardiopatias congênitas
Cardiopatias cianogênicas não corrigidas, incluindo *shunts* paliativos e tubos
Cardiopatias corrigidas utilizando implante de material protético, por cirurgia ou cateterismo intervencional, durante os primeiros 6 meses após a intervenção
Cardiopatias operadas com defeitos residuais adjacentes ao local de um retalho ou prótese
Receptores de transplante cardíaco com valvulopatia

envolvendo manipulação de tecido gengival ou da região periapical ou perfuração da mucosa oral. Ainda, segundo as novas recomendações, a profilaxia não estaria mais indicada para pacientes que se submeterão a procedimentos nos tratos geniturinário e gastrointestinal.

Parece claro que maior ênfase deve ser dirigida a esforços para se garantir uma saúde bucal adequada, em particular para indivíduos portadores de condições consideradas de alto risco para evolução adversa da endocardite. Em nosso meio, garantir o acesso a atendimento odontológico para crianças e adultos cardiopatas ainda é o maior desafio.

Resumo

A endocardite é rara em crianças. As cardiopatias congênitas e o uso prolongado de cateteres centrais são os principais fatores de risco na faixa etária pediátrica. O quadro clínico em recém-nascidos e lactentes é inespecífico, consistindo de febre prolongada e sintomas somáticos, sendo necessário um alto grau de suspeita para que o diagnóstico seja feito. Os critérios de Duke revisados foram também validados nessa faixa etária. A ecocardiografia transtorácica, associada aos achados clínicos e ao isolamento do agente em hemoculturas, tem boa sensibilidade para o diagnóstico de endocardite em crianças. O fator isolado mais importante associado a hemoculturas negativas em crianças é o volume de sangue insuficiente enviado ao laboratório. Assim, a obtenção correta de material para hemoculturas é fundamental para o diagnóstico etiológico. A bacteremia por *Staphylococcus aureus*, muitas vezes relacionada ao uso de cateteres venosos, associa-se a endocardite com freqüência. O estudo ecocardiográfico deve ser considerado em todos os pacientes com bacteremia por este agente. As etiologias estafilocócica e fúngica são particularmente relevantes no recém-nascido prematuro com coração estruturalmente normal. O diagnóstico, nessas condições, pode ser difícil, e a evolução, muitas vezes, desfavorável.

Bibliografia

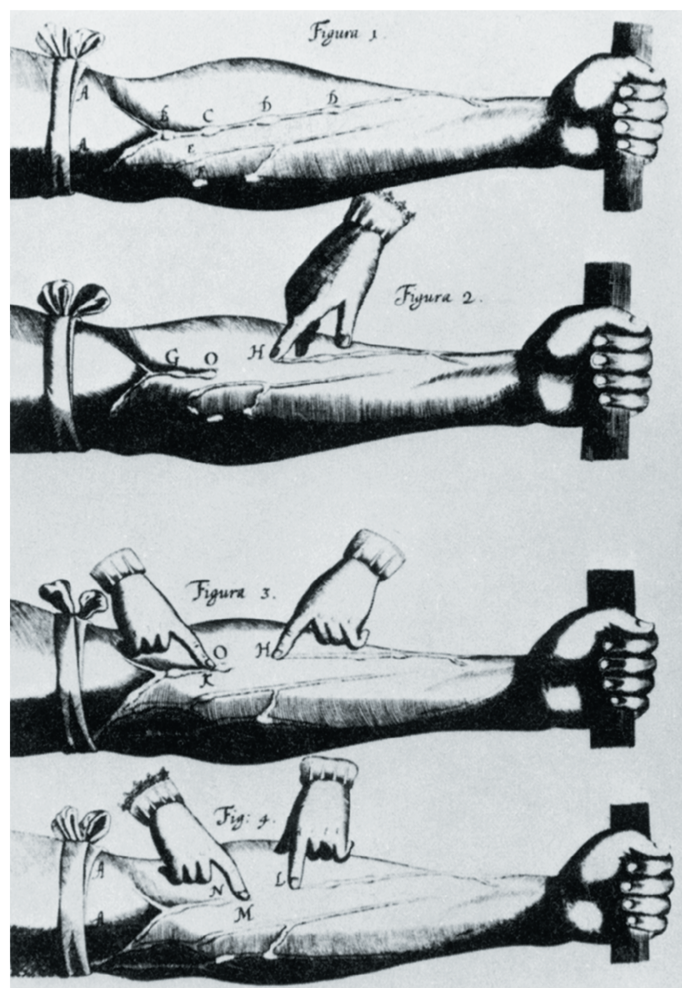
1. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, Newburger JW, Dajani AS, Shulman ST, et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. **Pediatrics** 2002 May;109(5):931-43.
2. Pearlman SA, Higgins S, Eppes S, Bhat AM, Klein JD. Infective endocarditis in the premature neonate. **Clin Pediatr** (Phila) 1998 Dec;37(12):741-6.
3. von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. **Ann Intern Med** 1981 Apr;94(4 pt 1):505-18.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. **Am J Med** 1994 Mar;96(3):200-9.
5. Del Pont JM, De Cicco LT, Vartalitis C, Ithurralde M, Gallo JP, Vargas F, et al. Infective endocarditis in children: clinical analyses and evaluation of two diagnostic criteria. **Pediatr Infect Dis J** 1995 Dec;14(12):1079-86.
6. Stockheim JA, Chadwick EG, Kessler S, Amer M, bdel-Haq N, Dajani AS, et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? **Clin Infect Dis** 1998 Dec;27(6):1451-6.
7. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. **Clin Infect Dis** 2000 Apr;30(4):633-8.
8. Tissieres P, Gervaix A, Beghetti M, Jaeggi ET. Value and limitations of the von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children. **Pediatrics** 2003 Dec;112(6 Pt 1):e467.
9. Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 1989 Sep;8(9):838-42.
10. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. **Pediatrics** 2007 May;119(5):891-6.
11. Lindner JR, Case RA, Dent JM, Abbott RD, Scheld WM, Kaul S. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. An evaluation based on the pretest probability of disease. **Circulation** 1996 Feb 15;93(4):730-6.
12. Sable CA, Rome JJ, Martin GR, Patel KM, Karr SS. Indications for echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis in children. **Am J Cardiol** 1995 Apr 15;75(12):801-4.
13. Michelfelder EC, Ochsner JE, Khoury P, Kimball TR. Does assessment of pretest probability of disease improve the utility of echocardiography in suspected endocarditis in children? **J Pediatr** 2003 Mar;142(3):263-7.
14. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. **Pediatr Cardiol** 2005 Sep;26(5):517-36.
15. Guntheroth WG, Spiers PS. Is operative closure of a small ventricular septal defect required after an episode of infective endocarditis? **Am J Cardiol** 2005 Apr 15;95(8):960-2.
16. Backer CL, Winters RC, Zales VR, Takami H, Muster AJ, Benson DW, Jr., et al. Restrictive ventricular septal defect: how small is too small to close? **Ann Thorac Surg** 1993 Nov;56(5):1014-8.
17. Waldman JD. Why not close a small ventricular septal defect? **Ann Thorac Surg** 1993 Nov;56(5):1011-2.
18. Gersony WM, Hayes CJ. Bacterial endocarditis in patients with pulmonary stenosis, aortic stenosis, or ventricular septal defect. **Circulation** 1977 Aug;56(1 Suppl):I84-I87.
19. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. **Circulation** 1993 Feb;87(2 Suppl):I38-I51.
20. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. **JAMA** 1998 Feb 25;279(8):599-603.
21. Martin JM, Neches WH, Wald ER. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. **Clin Infect Dis** 1997 Apr;24(4):669-75.
22. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. **Pediatr Int** 2005 Aug;47(4):392-6.
23. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr., Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. **Medicine** (Baltimore) 2003 Sep;82(5):322-32.
24. Fowler VG Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller

LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Arch Intern Med** 2003 Sep 22;163(17):2066-72.
25. Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler VG, Jr., Corey GR, Bengur AR, et al. Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Pediatrics** 2005 Jan;115(1):e15-e19.
26. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2004 May;23(5):353-65.
27. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association. A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation** 2007.

2

Tratado de Cardiologia

SOCESP



Xilogravura usada por William Harvey para demonstrar
sua prova de circulação sangüínea em *De Motu Cordis*...
(1628), um dos livros mais importantes de medicina
e biologia. World Health Organization, Geneva. Extraído
de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 14

ARRITMIAS CARDÍACAS

Editores Setoriais

Angelo Amato Vincenzo de Paola

Eduardo A. Sosa

Introdução

A importância das arritmias cardíacas na prática médica consolidou a eletrofisiologia clínica como uma das grandes áreas da cardiologia. Nas últimas duas décadas, a possibilidade de intervenção terapêutica com o auxílio de cateteres aumentou significativamente o interesse pela especialidade, que apresenta, em muitos procedimentos, os maiores índices de sucesso e cura da cardiologia invasiva.

Os grandes avanços científicos e tecnológicos continuarão acontecendo e modificarão muitos dos conceitos aqui expostos. Nos últimos anos, essa defasagem foi atenuada pela rapidez editorial da SOCESP, que conseguiu obter, em curto período de tempo, capítulos reunidos e expostos de forma atualizada e didática pelos maiores especialistas brasileiros, resumindo de forma clara as evidências mais sólidas do "estado da arte da prática eletrofisiológica" para o cardiologista geral.

O entendimento dos principais *mecanismos das arritmias*, descritos no Capítulo 1 desta seção, os distúrbios isolados ou associados da formação e condução do impulso cardíaco representados por automatismo, atividade deflagrada e reentrada, facilitam a racionalização das bases diagnósticas e terapêuticas para as situações clínicas mais freqüentes. A estrutura molecular dos canais iônicos, a genética molecular e a farmacogenômica possibilitarão, em um futuro próximo, o melhor entendimento dos complexos mecanismos dos distúrbios do ritmo cardíaco.

A *história clínica*, no Capítulo 2, valoriza o dado propedêutico mais importante da atuação médica, muitas vezes subestimado pela presença maciça da tecnologia que freqüentemente confunde o raciocínio diagnóstico. Em todas as áreas do conhecimento médico, a história é a fonte de informações mais importante da doença do paciente e a sua subutilização diminui claramente a qualidade do atendimento médico. Palpitações, pré-síncopes ou síncopes, independentemente da sua etiologia ou prognóstico, podem ser interpretadas pelo paciente como risco de vida iminente. A elucidação diagnóstica permite ao clínico oferecer com clareza os recursos terapêuticos adequados para o alívio sintomático ou a prevenção de morte súbita, como também, em muitas vezes, verificar que em um grande número de casos as arritmias são benignas, bastando esclarecer e tranqüilizar o paciente, sem a necessidade de nenhum tratamento complementar.

Os *exames complementares na avaliação diagnóstica* das arritmias, descritos no Capítulo 3, contam com a propedêutica não-invasiva, o eletrocardiograma de repouso, de exercício, de duração prolongada (Holter, monitor de eventos) e com a ampliação dos potenciais tardios. A função ventricular e a presença de cardiopatia estrutural são geralmente estudadas pela ecocardiografia. Apesar de invasivo, o estudo eletrofisiológico pode fornecer informações extremamente valiosas para o diagnóstico correto da arritmia cardíaca.

O *diagnóstico diferencial das taquiarritmias cardíacas*, no Capítulo 4, fornece ao médico as estratégias eletrocardiográficas e eletrofisiológicas para a elucidação di-

agnóstica de muitas arritmias que, dependendo da correta interpretação, exigem condutas completamente diferentes. Útil para os serviços de emergência, é também indispensável para a conduta ambulatorial dos pacientes.

O Capítulo 5 aborda a *terapêutica das arritmias supraventriculares*, responsáveis por palpitações que, apesar de serem freqüentemente benignas, podem comprometer de modo significativo a qualidade de vida dos pacientes. Apesar do grande arsenal terapêutico disponível, poucas drogas são realmente efetivas e têm o seu uso justificado. A utilização da ablação por radiofreqüência possibilita que um grande número de pacientes obtenha a cura definitiva, sem a necessidade de tratamento farmacológico complementar.

No Capítulo 6 foram revisados os mecanismos, o diagnóstico e a terapêutica da *fibrilação atrial*, a arritmia supraventricular mais comum na prática clínica. O domínio dessa importante entidade clínica compete não só ao cardiologista, mas também ao clínico geral, freqüentemente presente no atendimento dos pacientes por ela acometidos. A escolha da melhor opção terapêutica para essa arritmia permanece um grande desafio, que tem a missão de diminuir o impacto na morbidade, nos custos e, provavelmente, também na mortalidade.

Já no Capítulo 7, são descritas as *arritmias ventriculares*, que podem ser fenômenos benignos e dispensar completamente qualquer tipo de intervenção médica, podem exigir tratamento farmacológico ou não-farmacológico para alívio sintomático e, finalmente, também podem ser indicadoras de morte súbita, quando associadas à insuficiência coronária ou às cardiomiopatias. Nesta última situação, o auxílio definitivo pode ser conseguido apenas com os cardioversores-desfibriladores implantáveis.

As *técnicas terapêuticas percutâneas de ablação* por radiofreqüência, amplamente desenvolvidas e difundidas em nosso meio, revolucionaram o tratamento não-medicamentoso com um dos maiores índices de cura da cardiologia invasiva. Elas tornaram-se a primeira opção terapêutica de muitas arritmias.

As *bradiarritmias*, descritas no Capítulo 9, utilizam a história e a propedêutica não-invasiva para a definição diagnóstica e terapêutica.

Na multidisciplinaridade do estudo da *síncope*, no Capítulo 10, a participação do cardiologista é fundamental para o diagnóstico diferencial e para a orientação terapêutica. A abordagem terapêutica dos quadros de síncope relativamente benignos, relacionados com mecanismos vagais, difere completamente dos fenômenos sincopais de altíssima mortalidade, quando decorrentes de arritmias ventriculares.

Por fim, os marcadores de *morte súbita cardíaca* e as estratégias para prevenção primária e secundária estão inseridos no Capítulo 11.

Angelo Amato Vincenzo de Paola
Eduardo A. Sosa
Editores Setoriais

Capítulo 1

Mecanismos Eletrofisiológicos das Arritmias Cardíacas: uma Visão para o Clínico

Guilherme Fenelon
Thais Aguiar do Nascimento
Angelo Amato Vincenzo de Paola

Pontos-chave

- Revisão da gênese e condução do impulso cardíaco normal.
- Classificação dos mecanismos das arritmias: alteração da formação do impulso, alteração da condução do impulso e a combinação dos mesmos.
- Definição de automatismo anormal, atividade deflagrada por pós potencias (precoces e tardios) e sua correlação clínica.
- Ressaltar as propriedades e as condições necessárias para formação dos circuitos reentrantes e suas implicações no diagnóstico e tratamento das arritmias.
- Esclarecer as bases moleculares dos mecanismos de arritmia.
- Enfatizar a relevância clínica do conhecimento dos mecanismos arritmogênicos.

Introdução

Durante as últimas duas décadas, poucas especialidades médicas avançaram tanto como a eletrofisiologia clínica. De ciência eminentemente diagnóstica, a eletrofisiologia evoluiu para a intervenção pela ablação por cateter, oferecendo cura a uma parcela significativa de pacientes acometidos por taquiarritmias supraventriculares e ventriculares.[1-4] Houve também progressos notáveis na prevenção primária e secundária da morte súbita arrítmica em populações de risco com o advento dos desfibriladores automáticos implantáveis.[5,6] Além disso, novos fármacos vêm sendo desenvolvidos, buscando controlar os distúrbios do ritmo de maneira eficaz e segura.[7-9] Sem surpresa, esses avanços modificaram substancialmente o manuseio clínico das arritmias cardíacas. Com freqüência cada vez maior, o clínico se depara com a necessidade de indicar e interpretar os resultados de um estudo eletrofisiológico, além de avaliar e tratar pacientes com arritmias complexas e/ou desfibriladores implantáveis. Todavia, a utilização clínica racional desse amplo arsenal diagnóstico e terapêutico comumente suscita dúvidas, mas pode ser muito facilitada pelo entendimento dos mecanismos fundamentais das arritmias cardíacas.

Este capítulo tem como objetivo descrever os mecanismos básicos das arritmias cardíacas com ênfase em seus aspectos relevantes à prática clínica.

Formação e condução do impulso cardíaco

Antes de descrever os mecanismos de arritmia, é importante rever brevemente a gênese e a condução do impulso cardíaco normal. O coração é formado por miocárdio atrial e ventricular e tecidos especializados na formação e na condução de impulsos. As células cardíacas apresentam um potencial de membrana em repouso que é dado pelo equilíbrio da distribuição dos íons intra e extracelulares e têm uma propriedade especial que é a excitabilidade. Após a exposição a um estímulo capaz de alcançar o limiar de excitabilidade, o miócito sofre alterações transitórias na voltagem de sua membrana, através dos canais iônicos, que são denominadas potencial de ação. O potencial de ação é, então, propagado entre as células, de forma que o impulso segue até as porções terminais do miocárdio.

A morfologia do potencial de ação depende dos tipos de correntes iônicas envolvidos na sua formação.[8] No coração, são descritos dois tipos principais de potencial de ação (Figura 1):

Resposta rápida: encontrada nas células atriais e ventriculares de contração e condução. É composta por cinco fases: fase 0 ou despolarização rápida, que decorre da entrada rápida de sódio na célula pela corrente rá-

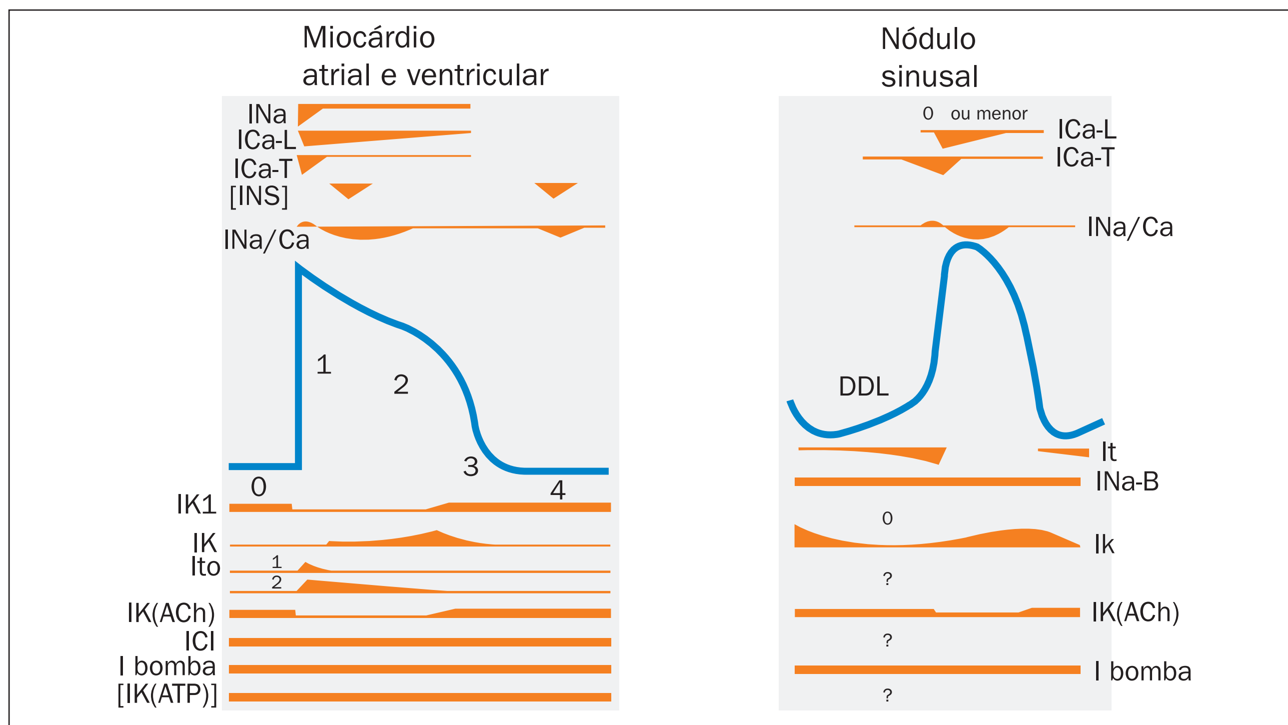


Figura 1. Desenho esquemático com a representação temporal das diversas correntes iônicas e dos canais implicados na geração dos potenciais de ação das células atriais e ventriculares e do nódulo sinusal. A espessura das barras indica a magnitude aproximada das correntes. Os canais mostrados entre chaves só são ativados sob condições patológicas e aqueles com interrogação ainda carecem de confirmação. Observar a despolarização diastólica (DDL) na fase 4 do potencial do nódulo sinusal.

pida de sódio (INa); fase 1 ou repolarização precoce, que resulta da inativação da entrada de sódio e da saída de potássio mediada pela corrente transitória de saída de potássio (Ito); fase 2 ou platô, que é mantida pela entrada de cálcio pelos canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo L (ICa) e também pela entrada de sódio pela corrente lenta de sódio (INa); fase 3 ou repolarização tardia, em que as correntes retificadoras de potássio IKr e IKs geram o efluxo de potássio que repolariza a célula; e fase 4 ou potencial de repouso, em que se dá a saída de sódio e a entrada de potássio através da bomba de sódio/potássio.

Resposta lenta: encontrada nas células do nó sinusal, em outros locais atriais (*crista terminalis*, veias pulmonares), na junção atrioventricular e no sistema His-Purkinje. Nessas células, a fase 0 do potencial de ação é mediada pela corrente lenta de cálcio, uma vez que as correntes rápidas de sódio estão inativas por causa do seu baixo potencial de membrana. Os tecidos com resposta lenta são especializados e têm capacidade de gerar atividade automática rítmica (atividade de marca-passo). A atividade de marca-passo é definida pelo fenômeno de despolarização diastólica, ou seja, quando a fase de repouso (fase 4) do potencial de ação não é estável e diminui progressivamente até que o limiar excitatório seja atingido, deflagrando um novo potencial de ação. A despolarização diastólica é promovida por uma corrente de entrada (corrente de marca-passo – If) mediada por sódio e potássio. Como a despolarização diastólica é mais rápida no nódulo sinusal, normalmente é ele que dispara primeiro, gerando, assim, um impulso que despolarizará os demais marca-passos, impedindo que eles o façam por si mesmo.

É importante salientar que as correntes iônicas que compõem o potencial de ação não estão homogeneamente distribuídas nas cavidades cardíacas (Figura 2). Além das diferenças já apontadas entre as células de resposta rápida e lenta, algumas correntes predominam nos átrios, enquanto outras são mais prevalentes nos ventrículos.[7,8] Essas desigualdades se refletem não apenas na morfologia do potencial de ação (platô menos acentuado nos átrios), mas também na ação de agentes antiarrítmicos. Diversas condições patológicas como a insuficiência cardíaca, a hipertrofia miocárdica e a fibrilação atrial também alteram a densidade das correntes iônicas atriais e ventriculares, o que tem sido chamado de remodelamento elétrico. Esse importante fenômeno tem sido implicado na gênese e na perpetuação de várias arritmias.[10-12]

A rapidez com que o impulso se propaga através dos tecidos denomina-se velocidade de condução, sendo diretamente proporcional à ascensão e à amplitude

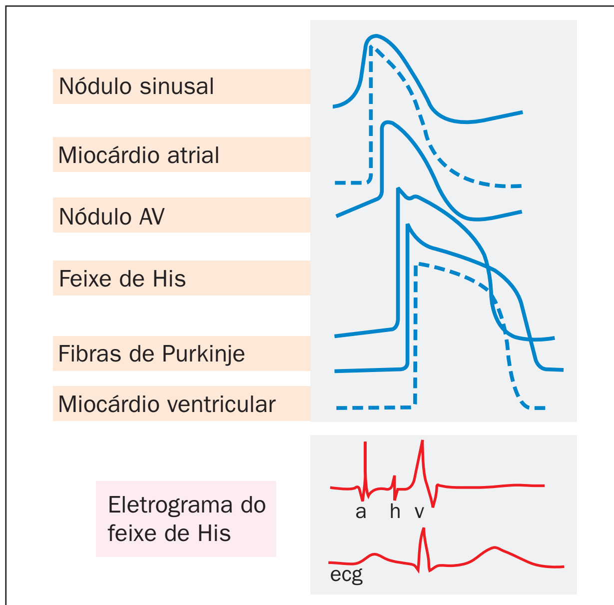


Figura 2. Desenho esquemático ilustrando a ativação normal do coração. Os potenciais de ação são mostrados em relação ao eletrograma do feixe de His e ao eletrocardiograma de superfície. Notar que a morfologia dos potenciais de ação varia bastante conforme a localização anatômica.

da fase 0 do potencial de ação. Quanto mais lenta e menos ampla for essa ascensão, menor será a velocidade de condução tecidual. Outra propriedade importante das células cardíacas é a refratariedade. Uma vez despolarizadas, as células só poderão sofrer nova despolarização após o tempo de recuperação que define os períodos refratários. Durante o período refratário absoluto, nenhum estímulo é capaz de despolarizar o tecido. No período refratário efetivo, o estímulo promove apenas uma resposta local, não havendo propagação do impulso. O período refratário relativo está compreendido entre o final do período refratário efetivo até o momento em que o tecido recupera plenamente sua excitabilidade. Um estímulo deflagrado durante esse período se propaga mais lentamente em relação àquele iniciado após a recuperação completa da refratariedade tecidual.

A velocidade de condução e a refratariedade teciduais são bastante afetadas por doenças cardíacas, medicamentos antiarrítmicos e pelo sistema nervoso autônomo, que exerce grande influência sobre o miocárdio atrial e os nódulos sinusal e atrioventricular. O parassimpático deprime o automatismo sinusal, encurta a refratariedade dos átrios e, no nódulo atrioventricular, prolonga a refratariedade e retarda a condução. A estimulação simpática produz efeitos opostos, além de aumentar a velocidade de condução atrial. Os ventrículos são muito influenciados pelo simpático, que promove o encurtamento da refratariedade e o aumento da velocidade de condução, mas não pelo parassimpático.

Mecanismos das arritmias

Os mecanismos eletrofisiológicos das arritmias cardíacas são classicamente alinhados em três categorias:[13-15] distúrbios da formação do impulso, distúrbios da condução do impulso e distúrbios simultâneos da formação e da condução do impulso. Digno de nota, cada uma dessas categorias apresenta subdivisões (Tabela I) que serão discutidas a seguir.

Tabela I. Mecanismos básicos das arritmias cardíacas

Mecanismo	Arritmia clínica (exemplo)
Formação anormal do impulso	
Automatismo	
Automatismo normal exacerbado	Ritmos ectópicos pós-cocaína
Automatismo anormal	Taquicardia atrial incessante
Atividade deflagrada	
Pós-potenciais precoces	*Torsade de pointes*
Pós-potenciais tardios	Arritmias na intoxicação digitálica
Reentrada	
Anatômica	Vias acessórias atrioventriculares
Funcional	Fibrilação atrial e ventricular
Anisotrópica	Taquicardia ventricular no pós-infarto
Formação e condução anormais do impulso	
Parassístole	Extra-sístoles ventriculares

Distúrbios da formação do impulso

Essas arritmias podem se originar em uma única célula ou em um pequeno grupo de células conectadas anatômica e eletricamente. De forma análoga ao que ocorre no nódulo sinusal, uma vez gerado o impulso elétrico, sua propagação ocorre pelo miocárdio (Figura 3). A manutenção dessas arritmias requer um foco gerador de impulsos. Se o foco for suprimido ou isolado, a arritmia será interrompida. A formação anormal do impulso pode ser causada por automatismo ou por atividade deflagrada.

Automatismo

Automatismo normal[13-15]

Como visto na Figura 1, o automatismo, ou atividade de marca-passo, é uma propriedade das células que possuem despolarização diastólica (nódulos sinusal e atrioventricular e sistema His-Purkinje). A veloci-

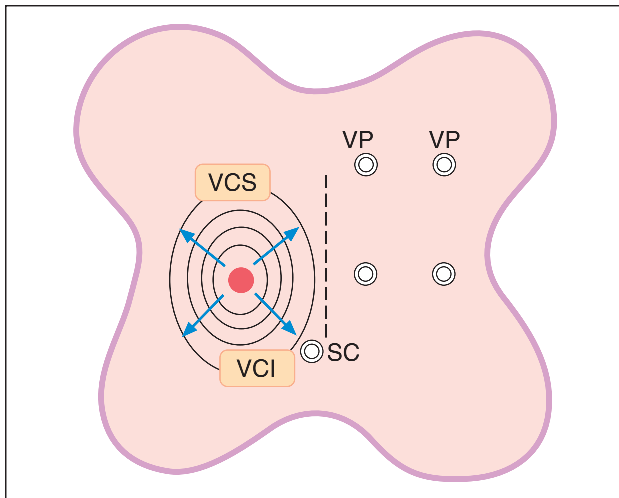


Figura 3. Desenho esquemático dos átrios ilustrando arritmias por formação anormal do impulso. As setas representam ondas de ativação radiais que se propagam a partir de foco automático no átrio direito (ponto cheio). Explicação no texto. O pontilhado representa o septo interatrial. SC = seio coronário; VCI = veia cava inferior; VCS = veia cava superior; VP = veias pulmonares.

dade com que ocorre essa despolarização é largamente influenciada pelas catecolaminas, o que faz com que a freqüência sinusal se acelere durante atividades físicas. Entretanto, quando há liberação acentuada de catecolaminas, como no feocromocitoma e na intoxicação por cocaína,[16] o automatismo normal pode estar muito aumentado, o que chama-se de automatismo normal exacerbado. Nessas circunstâncias, podem ocorrer ritmos automáticos originados no nódulo atrioventricular ou no sistema His-Purkinje.

Automatismo anormal

As células miocárdicas atriais e ventriculares normalmente não apresentam despolarização diastólica espontânea (Figura 1). Entretanto, quando o potencial de repouso dessas células é reduzido a um nível crítico, pode ocorrer despolarização diastólica, ocasionando formação repetitiva de impulsos, o que se denomina automatismo anormal. Esse fenômeno pode ser idiopático ou desencadeado por diversas doenças, como isquemia miocárdica, hipóxia e acidose. As arritmias causadas por automatismo anormal podem apresentar caráter incessante, muitas vezes de difícil controle medicamentoso. Esse mecanismo parece estar implicado na gênese de algumas taquicardias atriais incessantes que ocorrem no coração estruturalmente normal, principalmente em crianças, e em algumas arritmias ventriculares na fase aguda do infarto do miocárdio.[2,17,18]

Atividade deflagrada

O termo atividade deflagrada refere-se à formação do impulso causada por pós-potenciais (Figura 4). Trata-se de oscilações do potencial de membrana que ocorrem durante ou após o potencial de ação.[13-15,19,20] Os pós-potenciais são dependentes do potencial de ação precedente, ou seja, é necessário que a célula se despolarize para haver formação de pós-potenciais. Quando os pós-potenciais têm intensidade suficiente para despolarizar a célula, o potencial de ação resultante é chamado de atividade deflagrada. Os pós-potenciais podem ser precoces, quando ocorrem durante as fases 2 e 3 da repolarização, ou tardios, quando acontecem após a mesma (fase 4).

Pós-potenciais precoces

Essas anormalidades estão associadas a situações em que há prolongamento da repolarização, caso típico das síndromes do QT longo congênito e adquirido (secundário a drogas).[21] Além disso, os pós-potenciais precoces, por si sós, prolongam a duração do potencial de ação. Os pós-potenciais precoces ocorrem com maior intensidade na vigência de bradicardia, hipocalemia ou hipomagnesemia. Digno de nota é que várias drogas antiarrítmicas das classes IA e III podem causar pós-potenciais precoces, especialmente a quinidina, a procainamida, o sotalol e o ibutilide.[7-9] Esses medicamentos e outros que prolongam a repolarização devem ser usados com cuidado, principalmente em cardiopatas que fazem uso de diuréticos.[10] Os pós-potenciais precoces parecem estar relacionados à onda U do eletrocar-

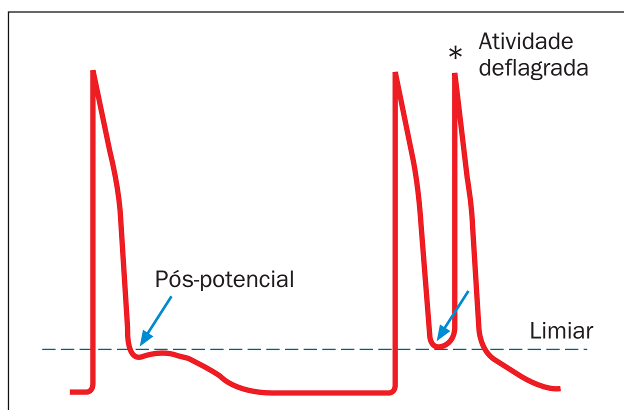


Figura 4. Desenho esquemático ilustrando pós-potenciais precoces ocorrendo na fase 3 da repolarização (potencial da esquerda). Note que o pós-potencial retarda a repolarização celular. Quando o pós-potencial atinge o limiar de excitabilidade da célula (potencial da direita), um novo potencial de ação é gerado, denominado atividade deflagrada.

diograma, sendo que a respectiva atividade deflagrada tem sido implicada na gênese de arritmias ventriculares polimórficas, especialmente a *torsade de pointes*.[19,20] É interessante observar que essas arritmias freqüentemente são autolimitadas. Isso decorre do fato dos pós-potenciais precoces serem bradicardia-dependentes. Como a taquicardia encurta a repolarização, a geração de pós-potenciais precoces é inibida, cessando, portanto, a arritmia. Essas mesmas razões explicam a eficácia da aceleração da freqüência cardíaca através do marcapasso temporário no controle das arritmias ventriculares no QT longo adquirido.[21]

Pós-potenciais tardios

Caracteristicamente, os pós-potenciais tardios estão relacionados a condições em que a concentração intracelular de cálcio aumenta substancialmente.[19] Esses potenciais parecem ser causados por uma corrente transitória de entrada carreada por sódio e modulada pelo cálcio. O cenário clássico para a formação de pós-potenciais tardios é a intoxicação digitálica.[13-15] Os glicosídeos cardíacos bloqueiam a bomba de sódio/potássio fazendo com que a concentração intracelular de sódio se eleve. Isso estimula a troca eletrogênica de sódio por cálcio, aumentando, portanto, a concentração intracelular de cálcio. Não obstante, os pós-potenciais tardios têm sido descritos em várias outras circunstâncias clinicamente relevantes, como excesso de catecolaminas, hipertrofia do miocárdio, insuficiência cardíaca, fase aguda do infarto do miocárdio e reperfusão pós-isquemia.[18,19] Em contraste com os pós-potenciais precoces, os pós-potenciais tardios são taquicardia-dependentes. Isso porque freqüências cardíacas elevadas tendem a aumentar o cálcio intracelular. A atividade deflagrada secundária aos pós-potencias tardios tem sido relacionada às arritmias atriais e ventriculares da intoxicação digitálica. Contudo, os pós-potenciais tardios também parecem contribuir para o desenvolvimento de taquicardias atriais paroxísticas, de arritmias ventriculares idiopáticas com origem no trato de saída do ventrículo direito e de arritmias ventriculares induzidas pelo exercício.[2,3,22]

Relatos recentes sugerem a participação de pós-potenciais tardios em alguns casos de fibrilação atrial paroxística com origem nas veias pulmonares.[4] Corroborando essas observações clínicas, nosso grupo demonstrou em cães que o desenvolvimento da insuficiência cardíaca através de estimulação ventricular rápida por três semanas (taquicardiomiopatia) promove a inducibilidade de taquicardia atrial focal mediada por pós-potenciais tardios.[23] Tipicamente, essas arritmias originam-se no átrio direito, ao longo da *crista terminalis*, e nas veias pulmonares.[24] Dependendo da freqüência de disparo do foco, há o desenvolvimento de condução fibrilatória, resultando em padrão intracavitário e eletrocardiográfico de fibrilação atrial. Especula-se que essa taquicardia atrial possa contribuir para a gênese da fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca.

Distúrbios da condução do impulso – reentrada

Inegavelmente, a reentrada é o mais importante, mais freqüente e mais bem estudado mecanismo causador de arritmias ventriculares e supraventriculares.[13-15,17,22] Para entender melhor esse fenômeno, faz-se necessário revisar alguns conceitos fundamentais da ativação cardíaca normal. É interessante observar que o estímulo sinusal extingue-se após despolarizar os átrios e ventrículos (Figuras 2 e 3). Isso ocorre porque, ao final da ativação ventricular, o impulso não encontra tecido miocárdico em condições de ser despolarizado (excitável), já que ele, por ter sido recentemente ativado, encontra-se no seu período refratário. Dessa forma, ao deparar com o miocárdio refratário (sem condições de ser despolarizado), o impulso sinusal se extingue e os tecidos cardíacos ficam em repouso até que um novo estímulo sinusal os despolarize. Dizemos que existe reentrada quando o impulso cardíaco, em vez de se extinguir, encontra um caminho de tecido excitável (fora do período refratário), que permite que o estímulo inicial retorne e novamente despolarize o coração total ou parcialmente (Figura 5). Contudo, vários pré-requisitos são necessários para que esse fenômeno se processe.

Formação de circuitos reentrantes

Para que um circuito reentrante se forme, é necessário que ocorra bloqueio unidirecional da condução e

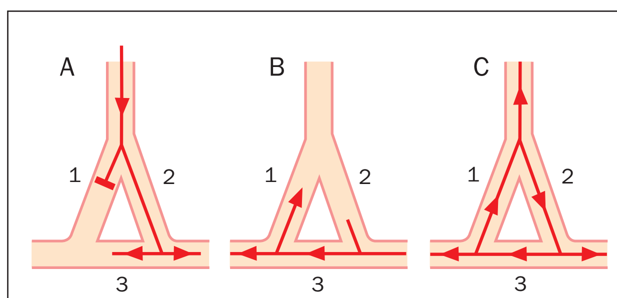


Figura 5. Formação da reentrada. No painel A, o impulso é bloqueado na via 1, sendo conduzido exclusivamente pela via 2 (bloqueio unidirecional). No painel B, o impulso trafega pela via 3, atingindo retrogradamente a via 1. Se a parte proximal da via 1 (onde ocorreu o bloqueio unidirecional) tiver recuperado sua excitabilidade, o impulso poderá retornar ao ponto de origem, sendo então novamente conduzido pela via 2, ou seja, reentrando no circuito (painel C).

que o tempo de recirculação do impulso até o local de origem seja mais longo do que o período refratário do segmento proximal do circuito. Caso esse tempo seja mais curto, o impulso chegará ao local de origem durante a refratariedade do segmento proximal do circuito e a reentrada não se completará (Figura 5). Em outras palavras, o comprimento anatômico do circuito precisa ser igual ou mais longo do que a distância percorrida pela onda de ativação durante o período refratário. Esse conceito define o chamado comprimento de onda (Figura 6A), que equivale ao produto do período refratário e da velocidade de condução.[25] Para uma mesma massa de tecido, comprimentos de onda curtos, sejam resultantes de períodos refratários curtos ou de velocidades de condução lentas, ou ambos, são mais propícios a desenvolverem circuitos reentrantes do que comprimentos de onda longos. A diferença de área entre o comprimento de onda e o comprimento anatômico do circuito define o intervalo de excitabilidade, ou seja, define o segmento do circuito reentrante que é excitável (despolarizável) durante o percurso do impulso ao redor do circuito. O intervalo pode ser total ou parcialmente excitável, dependendo do grau de recuperação da refratariedade do tecido à frente do impulso. Quando o comprimento de onda excede o comprimento anatômico do circuito, o intervalo de excitabilidade deixa de existir e a reentrada cessa. Portanto, quanto maior for o intervalo de excitabilidade, mais estável será o circuito.[26] Como veremos adiante, o conceito do intervalo de excitabilidade é de grande importância terapêutica.[6,27]

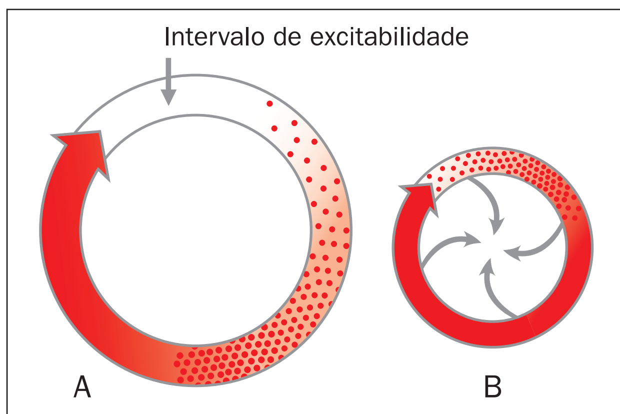


Figura 6. Desenho esquemático ilustrando circuito reentrante anatômico (A) e funcional do tipo círculo condutor (B). Explicação no texto. A seta sólida representa o comprimento de onda e a parte pontilhada indica tecido parcialmente refratário (período refratário relativo). O intervalo de excitabilidade é a área compreendida entre a testa e a cauda do impulso, sendo constituída por tecido plenamente (área branca) ou parcialmente (pontilhado) excitável. Observar que o impulso circulando ao redor de obstáculo anatômico (A) é conduzido através de tecido plenamente excitável, ao passo que no círculo condutor (B) o impulso trafega em tecido parcialmente refratário (mais propenso a bloqueio na condução). Essa característica confere estabilidade ao circuito anatômico.

Tipos de reentrada

Os circuitos reentrantes podem ser classificados em anatômicos ou funcionais.[13-15] No primeiro caso, o impulso circula ao redor de uma barreira anatômica fixa e bem definida (Figura 6A). Já nos circuitos funcionais, a área de bloqueio de condução ao redor da qual o impulso circula é determinada pelas condições eletrofisiológicas do miocárdio, sendo, portanto, variável (Figura 6B). Nesses casos, se as condições da condução e da refratariedade tecidual forem propícias, um impulso poderá desencadear um circuito reentrante na ausência de um obstáculo anatômico. Todavia, devemos ter em mente que circuitos reentrantes podem ser mistos, ou seja, formados pela combinação de componentes anatômicos e funcionais.

Reentrada anatômica

Clinicamente, o exemplo clássico de circuito reentrante anatomicamente determinado é a taquicardia atrioventricular reentrante relacionada às vias acessórias atrioventriculares (Wolff-Parkinson-White).[1] Nesse circuito, o impulso passa pelos átrios, nódulo atrioventricular, ventrículos, pela via acessória e novamente pelos átrios. Todo circuito reentrante possui ao menos um componente essencial à sua perpetuação. Nesse caso específico, deve-se observar que a manutenção da arritmia depende da condução do impulso através da via acessória e do nódulo atrioventricular, o que serviu de base para a cura dessa síndrome através da ablação por cateter do feixe anômalo. Reentradas anatômicas também são observadas nas taquicardias atriais incisionais, nas quais o impulso circula ao redor de cicatrizes oriundas de atriotomia em pacientes com cardiopatia congênita corrigida, assim como nas taquicardias ventriculares por reentrada ramo a ramo, nas quais o impulso geralmente é conduzido anterogradamente pelo ramo direito e retrogradamente por um dos fascículos esquerdos.[17,22]

Reentrada funcional

Para que haja formação de um circuito reentrante, nem sempre é necessário um obstáculo anatômico. Como vimos, na taquicardia atrial incisional, o impulso circula ao redor de uma cicatriz de atriotomia. Imaginemos que a cicatriz de atriotomia, em vez de fibrose, seja constituída por tecido em seu período refratário (eletricamente inexcitável). Nesse caso, dizemos que há uma

reentrada funcional do tipo círculo condutor (Figura 6B), pois a própria revolução do impulso ativa constantemente a área de bloqueio central mantendo-a refratária.[15,28] É importante atentar que, quando ocorre interrupção da reentrada, a área de bloqueio da condução ao redor da qual o impulso se propaga se desfaz, retornando à normalidade, ao passo que nos circuitos anatômicos ela é permanente. Essa forma de reentrada caracteriza-se pela instabilidade, ou seja, o circuito muda de tamanho, forma e localização a cada ciclo e parece ser responsável pelas múltiplas ondas reentrantes que trafegam aleatoriamente pelos átrios durante a fibrilação atrial.[28,29]

Recentemente, foi descrita uma forma complexa de reentrada funcional baseada em rotores (Figura 7) cuja rotação origina impulsos que se propagam em espiral.[30] Diferentemente do círculo condutor, os rotores giram em torno de uma pequena área central de tecido em condições de ser despolarizado (excitável), mas que não é excitado durante a reentrada. Os rotores parecem ser estáveis e têm sido implicados na gênese tanto da fibrilação atrial como da ventricular. Tal como um foco automático, especula-se que a ativação rápida dos rotores leve à condução fibrilatória atrial e à ventricular.[30]

Acredita-se que uma forma peculiar de reentrada funcional possa ocorrer em regiões que apresentam potenciais de ação prolongados. Tomemos como exemplo duas regiões contíguas cujos potenciais de ação tenham duração bastante diferente ou, em outras palavras, que apresentem grande dispersão da repolarização (Figura 8). Nessas circunstâncias, o potencial de ação mais longo ainda estará em sua fase 2 (platô) quando o potencial de ação mais curto já tiver se encerrado (fase 4). Essa diferença no potencial de membrana entre as duas regiões gera uma corrente elétrica de intensidade suficiente para despolarizar a região já repolarizada. Quando esse potencial de ação atingir seu platô (fase 2), a região com potencial de ação prolongado já terá se repolarizado (fase 4); portanto, um novo gradiente elétrico é gerado em sentido contrário, fazendo com que a célula de potencial de ação curto despolarize a de potencial longo, perpetuando, assim, a reentrada. Essa forma de reentrada é chamada de reentrada de fase 2 (referência ao platô) e tem sido bastante estudada experimentalmente.[19,20] Apesar de ainda não haver confirmação clínica, acredita-se que a reentrada de fase 2 esteja implicada na gênese das arritmias ventriculares polimórficas das síndromes do QT longo congênito e de Brugada, condições em que sabidamente há pronunciadas alterações regionais da repolarização ventricular.[21,31] Pode-se especular também que esse tipo de reentrada possa contribuir para o desenvolvimento de arritmias ventriculares em pacientes com acentuada dispersão da repolarização ventricular, como na insuficiência cardíaca severa.[10,11] Mecanismo análogo ao da reentrada de fase 2 tem sido postulado nas arritmias relacionadas à isquemia aguda, envolvendo a corrente de lesão gerada em regiões com potencial de membrana de repouso reduzido.[18]

Figura 7. Mapeamento óptico ilustrando rotor. Contrariamente ao círculo condutor, os rotores giram em torno de uma pequena área central (parte mais escura) de tecido em condições de ser despolarizado (excitável), mas que não é excitado durante a reentrada.

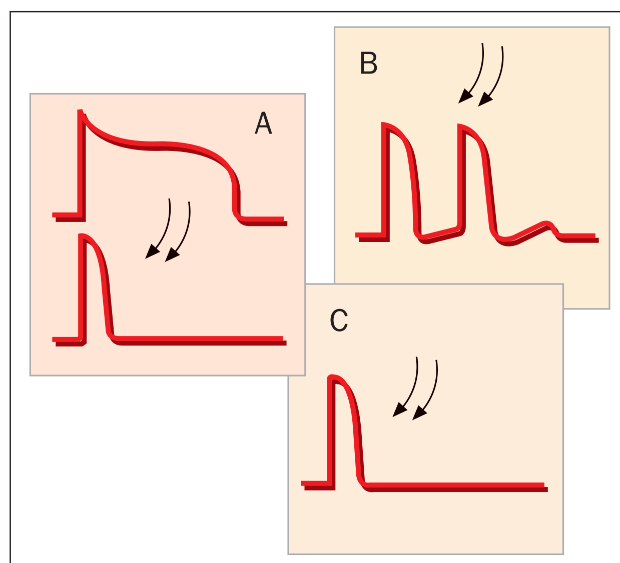


Figura 8. Desenho esquemático de reentrada de fase 2. A diferença no potencial de membrana entre duas regiões adjacentes (A) gera uma corrente elétrica que despolariza a região repolarizada (B). Esse potencial de ação gera um novo gradiente elétrico, seja em sentido contrário ou com outras áreas em condições de serem despolarizadas (C), perpetuando, então, a reentrada. Explicação no texto.

Reentrada anisotrópica

No coração normal, a velocidade de condução do impulso é maior no sentido longitudinal da fibra cardíaca do que no transversal. Entretanto, o fator de segurança para a condução do impulso é maior no sentido transversal do que no longitudinal, ou seja, um estímulo é bloqueado mais facilmente no sentido longitudinal. Essa propriedade do miocárdio conduzir impulsos desigualmente, em razão da orientação espacial da fibra cardíaca (longitudinal ou transversal), é denominada anisotropia. A exacerbação dessa característica tem o potencial de desencadear circuitos reentrantes.[32] Imaginemos um estímulo prematuro (extra-sístole) atingindo um grupo de fibras cardíacas anisotrópicas. Esse estímulo pode ser bloqueado nas fibras orientadas longitudinalmente em relação ao impulso, mas não nas fibras orientadas transversalmente. Se a propagação transversal for suficientemente lenta, o impulso irá encontrar as fibras longitudinais já fora do seu período refratário possibilitando, então, a reentrada.

A reentrada anisotrópica combina elementos anatômicos e funcionais, sendo considerada por muitos autores como uma reentrada mista.[14,15] Contudo, não há uma barreira anatômica bem definida e o bloqueio da condução necessário ao desenvolvimento de reentrada dependerá das condições eletrofisiológicas teciduais (Figura 9). Circuitos reentrantes anisotrópicos constituem causa importante de arritmias ventriculares relacionadas à fase crônica dos infartos do miocárdio.[14,26] O desarranjo da arquitetura tecidual na borda da cicatriz do infarto, caracterizado por fibras cardíacas viáveis entremeadas a tecido conjuntivo e fibrose, cria substrato propício à reentrada anisotrópica. Esse mecanismo também tem sido associado a arritmias ventriculares nas cardiomiopatias não-isquêmicas e a algumas taquicardias supraventriculares.[32,33] Entre as últimas, destacam-se a taquicardia por reentrada nodal e o *flutter* atrial. É interessante observar que tanto o nódulo atrioventricular como o istmo localizado entre a valva tricúspide, o seio coronariano e a veia cava inferior (área de condução lenta essencial à perpetuação do *flutter*) são regiões cujas fibras apresentam acentuada anisotropia.[32]

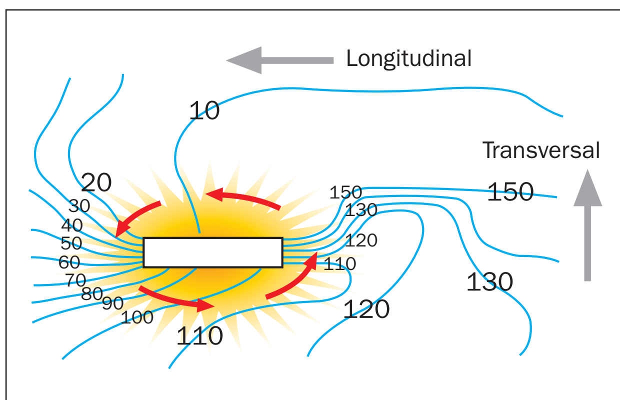


Figura 9. Reentrada anisotrópica na fase crônica do infarto do miocárdio. O impulso reentrante (setas menores) circula ao redor de uma área central de bloqueio. Os números e as respectivas linhas (isócronos), correspondem aos tempos de ativação do impulso (ms). Quanto mais próximos os isócronos, mais lenta é a velocidade de condução do impulso. Observar que o impulso é conduzido rapidamente no sentido longitudinal das fibras e muito lentamente no sentido transversal. Explicação no texto.

Reentrada anatômica *versus* funcional *versus* anisotrópica

Cada um desses tipos de circuito reentrante possui características próprias, algumas delas com implicações clínicas. Os circuitos anatômicos e anisotrópicos são comumente estáveis, persistentes e possuem intervalo de excitabilidade (Figura 6). Em contrapartida, os circuitos funcionais são intrinsecamente instáveis, em geral não possuem intervalo de excitabilidade (o impulso se propaga em tecido parcialmente excitável) e tendem a terminar espontaneamente.[13-15] Por isso, os circuitos anatômicos e anisotrópicos em geral estão associados a arritmias monomórficas,[26] ao passo que os circuitos funcionais estão relacionados a ritmos fibrilatórios.[28] A estabilidade e a presença do intervalo de excitabilidade dos circuitos anatômicos e anisotrópicos propiciam várias intervenções terapêuticas. A estabilidade é muito importante para o mapeamento (localização) e a ablação do circuito durante estudo eletrofisiológico.[26,27] Já o intervalo de excitabilidade é a janela que possibilita que estímulos elétricos programados interajam de maneira reprodutível com o circuito, seja para mapeamento da taquicardia (encarrilhamento) ou para sua interrupção por meio de estimulação rápida.[27] Contudo, deve-se lembrar que essas técnicas também podem acelerar a taquicardia com degeneração para fibrilação. Com efeito, os desfibriladores implantáveis freqüentemente utilizam a estimulação rápida como terapia inicial das taquicardias ventriculares.[6] A instabilidade e a ausência de intervalo de excitabilidade das reentradas funcionais as tornam pouco suscetíveis à ablação por cateter e à estimulação elétrica programada. Portanto, esses circuitos geralmente são tratados com medicamentos.[7]

Macrorreentrada *versus* microrreentrada

A macrorreentrada envolve circuitos anatômicos de grande extensão, tais como o *flutter* atrial, as taquicardias atrioventriculares da síndrome de Wolff-Parkinson-White e taquicardias ventriculares por reentrada ramo a ramo.

Já a microrreentrada caracteriza-se por circuitos menores. Dependendo da resolução do mapeamento, pode-se caracterizar circuitos confinados em poucos milímetros. Esses circuitos são observados nas taquicardias ventriculares da fase crônica do infarto do miocárdio e de outras cardiopatias, em algumas taquicardias atriais e, eventualmente, nas veias pulmonares, contribuindo para gênese da fibrilação atrial.

Distúrbios simultâneos da formação e da condução do impulso

Nessa categoria, alinham-se as parassístoles,[34] que, em sua forma clássica, são focos ectópicos (extra-sístoles) que apresentam despolarização diastólica (automatismo) e bloqueio de entrada (Figura 10), que protegem o foco parassistólico da supressão pelo ritmo dominante (geralmente sinusal). Essas propriedades fazem com que a parassístole dispare a uma freqüência constante, produzindo despolarização do miocárdio sempre que ele se encontre excitável. Portanto, os intervalos entre os batimentos ectópicos são múltiplos da freqüência básica de disparo do foco. Tipicamente, o intervalo de acoplamento entre a parassístole e o ritmo sinusal é variável, sendo comuns os batimentos de fusão entre eles. Contudo, na realidade, o ritmo dominante é efetivamente capaz de aumentar ou reduzir a freqüência de disparo do foco parassistólico, caracterizando a chamada parassístole modulada. Raramente, o foco parassistólico pode apresentar bloqueio de saída. Apesar de ser mais bem caracterizada nos ventrículos, a parassístole também ocorre nos átrios e nódulos sinusal e atrioventricular.[13]

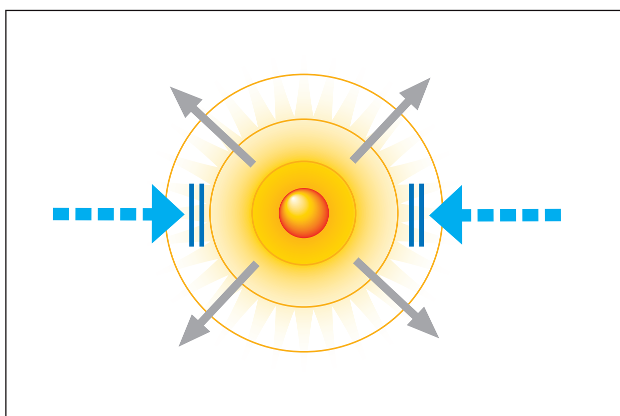


Figura 10. Desenho esquemático ilustrando a parassístole. As setas cheias representam ondas de ativação radiais que se propagam a partir do foco parassistólico (ponto cheio). Observar que esses focos apresentam bloqueio de entrada (barras duplas), que os protege dos estímulos do ritmo dominante (setas pontilhadas). Explicação no texto.

Arritmias cardíacas: múltiplos mecanismos?

Em contraste com os modelos experimentais em nível celular,[13] clinicamente, nem sempre é possível atribuir uma arritmia cardíaca a um mecanismo isolado. Em certas situações (talvez a maioria), as arritmias podem ser causadas por uma conjugação de mecanismos.[14] Por exemplo, uma extra-sístole ventricular automática poderia desencadear uma taquicardia ventricular reentrante. Ou uma taquicardia atrial por atividade deflagrada secundária a pós-potenciais tardios poderia induzir fibrilação atrial focal.[4] Nesse aspecto, é fundamental salientar que a gênese das arritmias cardíacas depende de interações complexas entre os componentes do chamado triângulo de Coumel: substrato (infarto, fibrose, hipertrofia, anisotropia etc.), gatilhos (extra-sístoles, mais freqüentemente) e fatores moduladores (sistema nervoso autônomo, eletrólitos, isquemia etc.). Sob condições propícias, sejam elas espontâneas ou artificiais (estudos eletrofisiológicos), poderá haver desenvolvimento de arritmias.

Bases moleculares das arritmias

Como visto anteriormente, o ritmo cardíaco normal requer uma atividade orquestrada de diversos canais iônicos e transportadores, além da propagação ordenada dos impulsos elétricos através do miocárdio, de forma que a interrupção de qualquer parte desse processo pode ter conseqüências deletérias e resultar em arritmias potencialmente letais. Por esse motivo, a investigação das bases moleculares das arritmias vem ganhando relevância.

Os canais iônicos são proteínas transmembrana com várias subunidades capazes de realizar o transporte seletivo de milhões de íons por segundo através da membrana celular. Essas macromoléculas são as unidades funcionais da eletricidade biológica de todas as células excitáveis. Nas últimas décadas, foram clonados, seqüenciados e caracterizados funcionalmente os genes responsáveis pela codificação das unidades principais dos canais iônicos (formadoras dos poros), denominadas subunidades alfa, e as subsidiárias, denominadas subunidades beta (Figura 11). No entanto, para o funcionamento normal dos canais iônicos, além das subunidades alfa e beta, são necessários vários outros produtos dos genes para regular, por exemplo, transporte, fosforilação, montagem e ancoramento. A existência de mutações desses produtos tem sido relacionada a arritmias hereditárias.

É crescente o reconhecimento de que pequenas variações nas seqüências dos genes, denominadas polimorfismos, que acometem parcela significativa da população, podem alterar dramaticamente, até de forma letal, a resposta das drogas antiarrítmicas que atuam nos canais iônicos. Como exemplos são descritas variantes do gene SCN5A dos canais de sódio, que podem aumentar o risco de pró-arritmias.[36,37]

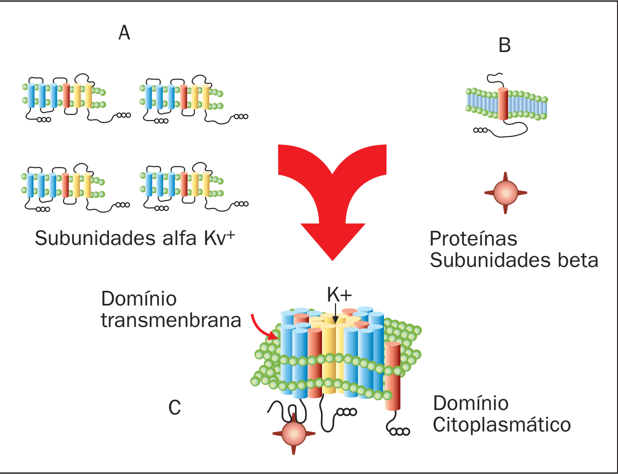


Figura 11. Desenho esquemático dos canais de potássio. A: quatro subunidades alfa Kv^+, cada uma com seis domínios transmembrana; B: subunidades beta, que podem se apresentar tanto na face citoplasmática quanto transmembrana e interagem com as subunidades alfa com papel de modular a função do canal; C: subunidades alfa agrupadas de quatro em quatro para formar o canal seletivo de potássio.

As doenças elétricas primárias se referem às raras arritmias cardíacas decorrentes de mutações nos genes dos canais iônicos e, tipicamente, ocorrem na ausência de anormalidades cardíacas estruturais. Seus principais exemplos são a síndrome do QT longo congênito (SQTL), a síndrome do QT curto (SQTC), a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Essas arritmias constituem parcela significativa dos casos de morte cardíaca súbita (MCS) em jovens[38] (Tabela II).

Inicialmente, a caracterização molecular de síndromes arrítmicas envolvendo somente um gene forneceu dados importantes da patogênese das arritmias, como a mutação dos genes que codificam as correntes retificadoras tardias de potássio [KCNH2 (hERG)] e a corrente de sódio [SCN5A (Nav1,5)] como base da síndrome do QT longo tipos 2 e 3, respectivamente. No entanto, a evolução do conhecimento demonstrou a existência da sobreposição de síndromes, posto que a mutação de um único gene pode produzir arritmias hereditárias distintas (por exemplo, uma mutação no SCN5A produz síndrome de Brugada e SQTL tipo 3). Isso pode ser resultado da influência do ambiente ou de "genes modificadores" que alteram a suscetibilidade individual à expressão de um fenótipo específico.

As mutações dos canais iônicos também têm sido implicadas em doenças multissistêmicas associadas a repolarização ventricular anormal e risco aumentado de MCS, como as síndromes de Timothy e Andersen.[39,40] Além disso, formas hereditárias de doença ventricular estrutural podem se associar a arritmias atriais e risco aumentado de MCS. Entre elas, cardiomiopatias hipertrófica e dilatada e displasia arritmogênica do ventrículo direito, estão relacionadas a mutações no sarcômero, no citoesqueleto e nas proteínas da junção intercelular (desmossomas), respectivamente. Relacionar essas síndromes às suas bases genéticas e moleculares oferece ferramentas práticas para o diagnóstico acurado e também determina novos marcadores para determinação do risco de MCS. Infelizmente, estratégias de maior alcance,

Tabela II. Doenças elétricas primárias que produzem arritmias ventriculares

Síndrome	Gene	Proteína	Padrão de herança
QT longo			
QTL1	KCNQ1	KvLQT1	AD, AR
QTL2	KCNH2	hERG (IKr)	AD
QTL3	SCN5A	Canal sódio	AD
QTL4	ANK2	Ankirina B	AD
QTL5	KCNE1	minK (IKs)	AD/AR
QTL6	KCNE2	MIRP1 (IKr)	AD
QTL7	KCNJ2	IK1	AD
QT curto			
QTC	KCNH2	hERG (IKr)	AD
QTC	KCNQ1	KvLQT1 (IKs)	AD
Brugada	SCN5A (>30)	Canal sódio	AD
TVPC			
TVPC1	RYR2	Recep. rianodine cardíaco	AD
TVPC2	CASQ2	Calsequestrina	AR
TVPC3?	?	?	AD

esquemas de estratificação de risco e terapêuticas moleculares são limitadas pelo amplo espectro de fenótipos clínicos associados com uma única alteração gênica.

Em contraste com as raras arritmias primárias, a maioria das alterações do ritmo cardíaco está associada à presença de doença cardíaca estrutural. As arritmias adquiridas são dependentes de interações complexas entre o substrato miocárdico e os gatilhos que definem o risco de suscetibilidade arrítmica, conforme mostra a Figura 12. O risco é em parte geneticamente determinado. Os polimorfismos dos genes que alteram a estrutura ou a excitabilidade do substrato arrítmico miocárdico, assim como aqueles que geram gatilhos (metabolismo, trombose e inflamação) irão influenciar o risco arrítmico.[41] Nesse contexto, um estudo recente correlacionou alterações genéticas que aumentam o risco de um paciente apresentar fibrilação ventricular durante infarto agudo.[42]

O fator isolado mais importante para o desenvolvimento de arritmias adquiridas é a presença de doença estrutural. A alteração estrutural e o remodelamento elétrico em resposta ao dano miocárdico, a sobrecarga hemodinâmica, e as mudanças na sinalização neuro-humoral podem levar a alterações na função dos canais iônicos, no cálcio intracelular, na comunicação intercelular e na composição da matriz intercelular, todas conspirando para criar um substrato para arritmias atriais e ventriculares. Alterações eletrolíticas, ativação neuro-humoral, terapia farmacológica, isquemia, entre ouros, podem servir como gatilhos para desencadear arritmias.[41]

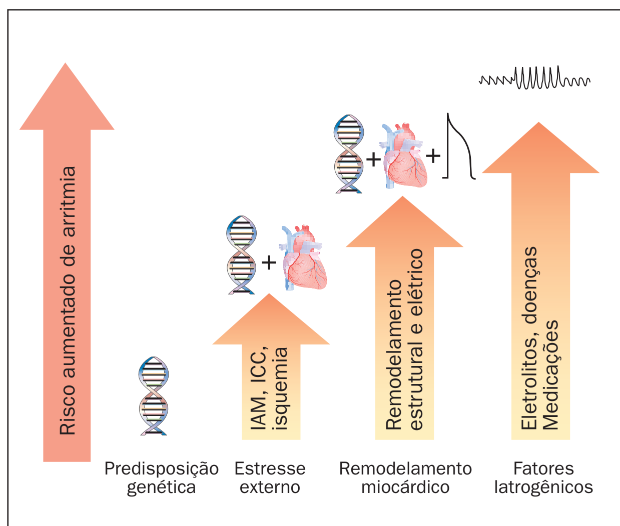


Figura 12. Elementos-chave que contribuem com o desenvolvimento das arritmias adquiridas. As arritmias fatais são resultado de vários fatores e da complexa interação gene-ambiente. O indivíduo tem o risco baseado na sua predisposição genética, e esse é afetado pelo estresse externo, pela resposta do miocárdio a tal estresse, e por fatores iatrogênicos.

Mecanismos de arritmia: relevância clínica

A elucidação dos mecanismos fundamentais das arritmias cardíacas tem possibilitado o desenvolvimento de terapias eficazes e seguras para uma ampla gama de taquicardias supraventriculares e ventriculares.[1-3,27] Essas terapias são descritas em detalhe nos capítulos desta seção e abordadas de forma sucinta a seguir.

Taquicardias supraventriculares

A cura percutânea da síndrome de Wolff-Parkinson-White,[1] assim como da taquicardia por reentrada nodal e do *flutter* atrial, foi propiciada pelo entendimento do mecanismo reentrante, em que uma vez identificada a região crítica para manutenção do circuito, a mesma é cauterizada por aplicação de radiofreqüência com altas taxas de sucesso.

A fibrilação atrial é a arritmia clínica mais prevalente; no entanto, o esclarecimento dos mecanismos desencadeadores e mantenedores ainda é um desafio. A etiologia da fibrilação atrial está relacionada a alteração estrutural atrial, sobretudo a fibrose. Por sua vez, a fibrose se correlaciona com diversos mecanismos como apoptose, defeitos genéticos, processos inflamatórios, atividade auto-imune e envelhecimento, que alteram as propriedades elétricas celulares.[43] Atraso de condução interatrial, dispersão do período refratário atrial[44] e sobrecarga de cálcio intracelular são exemplos dessas alterações elétricas implicadas na gênese da fibrilação atrial.[45] Nesse emaranhado de fatores, cada um isoladamente pode ser alvo de medidas para prevenção e tratamento da fibrilação atrial, como a inibição do sistema renina-angiotensina, que atua na atenuação do remodelamento estrutural atrial.[46,47] O uso das estatinas com suas propriedades antioxidantes e antiinflamatórias tem sido estudado em modelos animais,[48] nos quais parece reduzir o grau de fibrose. Dessa forma, entende-se que o estudo dos mecanismos das arritmias é fundamental para a evolução das terapêuticas. No tocante aos mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial, a teoria dos focos automáticos e a hipótese das múltiplas ondas reentrantes, que não são excludentes, são os mais aceitos atualmente.[43] A partir deles foram desenvolvidas as técnicas atuais de ablação da fibrilação atrial como o isolamento elétrico das veias pulmonares e a ablação circunferencial anatômica das veias pulmonares.[49-51]

Taquicardias ventriculares

No cenário das arritmias ventriculares também se aplicam os conhecimentos citados anteriormente. A evolução do entendimento dos mecanismos arritmogênicos reentrantes possibilitou o desenvolvimento de novas técnicas de mapeamento percutâneo com cateteres, que acoplam o elétrico ao anatômico e, com precisão, identificam a origem da arritmia (Figura 13), assim

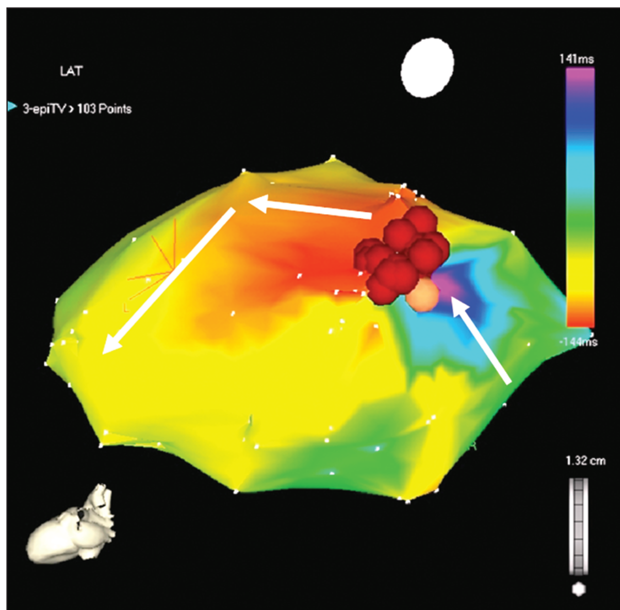


Figura 13. A figura colorida é a representação de um mapa de ativação do epicárdio do ventrículo esquerdo, em projeção lateral, confeccionado com o sistema eletroanatômico CARTO durante taquicardia ventricular. A disposição das cores representa o circuito de reentrada da taquicardia com o sentido da ativação representado pelas setas brancas. A região de ativação mais precoce está em vermelho, e a mais tardia, em púrpura. As esferas vermelhas representam os pontos de ablação do tecido viável responsável pela manutenção da taquicardia.
Figura retirada do arquivo da UNIFESP.

como as características dos circuitos, possibilitando a ablação do substrato arrítmico mesmo durante ritmo sinusal (Figura 14).[52-55] Esse mapeamento consiste na identificação das áreas de alteração anatômica, ou seja, de cicatrizes, que contêm em seu interior tecido viável capaz de propiciar taquicardias ventriculares por reentrada. Uma vez identificadas, essas regiões podem ser eliminadas pela ablação. Essa mesma tecnologia também pode ser utilizada para identificação precisa de focos automáticos, a partir da precocidade do sinal elétrico identificado na geometria anatômica construída. Dessa forma, a ablação por cateter com energia de radiofreqüência das taquicardias ventriculares é hoje uma alternativa terapêutica plausível,[56,57] cujo desenvolvimento se baseou no entendimento dos mecanismos arritmogênicos.

Estimulação cardíaca

A estimulação cardíaca artificial apresentou um grande avanço a partir dos conceitos da eletrofisiologia básica. A demonstração das respostas eletrofisiológicas dos circuitos reentrantes aos diferentes métodos de estimulação deu origem aos algoritmos antitaquicardia que são utilizados nos cardiodesfibriladores implantáveis.[58] Além disso, a ressincronização cardíaca, que tem amplo papel no tratamento da insuficiência cardíaca, é fundamentada no conhecimento da propagação do estímulo elétrico (atraso de condução interventricular) promovendo dissincronia ventricular, e também no conceito de remodelamento elétrico com conseqüente alteração na dispersão da repolarização.[59] Outro exemplo é a utilização do marca-passo ventricular em pacientes selecionados com síndrome do QT longo congênito, em que o alicerce fundamental foi a observação de que as arritmias relacionadas à atividade deflagrada por pós-potenciais precoces são bradicardia-dependentes.[19]

Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa das arritmias cardíacas tem sido igualmente beneficiada pelos avanços na eletrofisiologia básica.[7,8] A identificação dos mecanismos celulares das arritmias tem facilitado o desenvolvimento de drogas mais específicas, e portanto mais eficientes e, principalmente, mais seguras. Exemplo disso é o novo fármaco da classe III, RSD1235, em investigação para tratamento da fibrilação atrial, que bloqueia preferencialmente canais de potássio atriais, agindo pouco

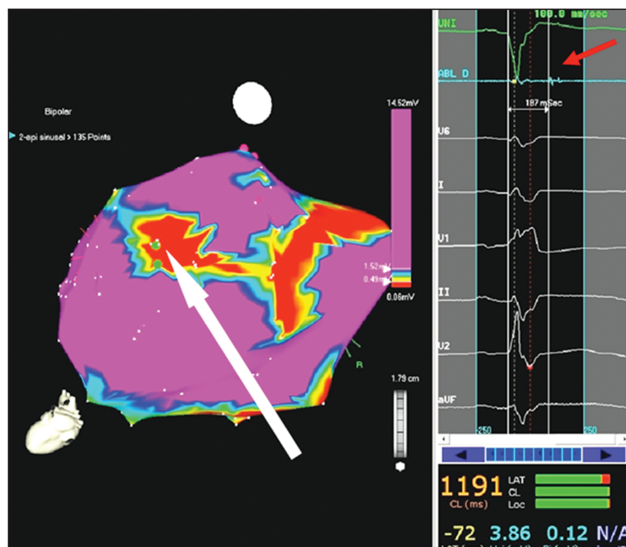


Figura 14. Mapa de voltagem do ventrículo esquerdo, em ritmo sinusal, confeccionado com o sistema eletroanatômico CARTO, identificando zonas de tecido normal (púrpura) e cicatriz (vermelho). As bordas da cicatriz estão representadas como áreas coloridas. Essa técnica de mapeamento permite a localização de áreas responsáveis pela manutenção de taquicardias ventriculares e a ablação dessas regiões em ritmo sinusal. A seta branca identifica o ponto verde no mapa que representa a área com presença de potencial diastólico, que é visualizado no traçado à direita (seta vermelha).
Figura retirada do arquivo da UNIFESP.

sobre canais ventriculares, reduzindo, assim, o risco de pró-arritmias ventriculares polimórficas.[60,61]

O conhecimento dos mecanismos básicos das arritmias também auxilia o clínico na utilização racional das drogas antiarrítmicas (Tabela III). É mister enfatizar que os efeitos antiarrítmicos e pró-arrítmicos desses fármacos serão determinados pela complexa interação entre a droga e os componentes do triângulo de Coumel (substrato, gatilhos, moduladores).[45] Portanto, o uso da droga deve ser sempre considerado individualmente em cada cenário clínico. Isso se torna ainda mais evidente na classificação de drogas antiarrítmicas proposta pelo Sicilian Gambit, que incorpora o mecanismo da arritmia, o parâmetro eletrofisiológico cuja modificação tem efeito antiarrítmico e o alvo capaz de afetar esse parâmetro (canais iônicos, bombas, receptores etc.). O fármaco é então selecionado com base nesses fatores.[8] Atualmente, com base nos conhecimentos moleculares, a utilização de drogas não-antiarrítmicas na prevenção, na reversão e no controle dos processos envolvidos no remodelamento elétrico, como os inibidores da enzima de conversão, vem sendo preconizada.[46-48]

Tabela III. Fatores que modulam a eficácia clínica das drogas antiarrítmicas

Relacionados a arritmia	Relacionados aos fármacos
Substrato	**Freqüência cardíaca**
Mecanismo(s) da arritmia	***Status* neuroumoral**
Cardiopatia de base	**Ações eletrofisiológicas**
Gatilhos	Classe I, II, III ou IV
Extra-sístoles	**Potencial de repouso da célula**
Fatores moduladores	**Canais iônicos**
Sistema nervoso autônomo	Anormalidades funcionais e estruturais
Eletrólitos	Tecido (atrial, ventricular, Purkinje)
Isquemia	**Receptores e bombas iônicas**

Resumo

As arritmias podem ser causadas por distúrbios da geração ou da condução do impulso cardíaco, ou ainda pela combinação de ambos. A elucidação desses mecanismos contribuiu significativamente para que a eletrofisiologia clínica evoluísse da diagnose para o tratamento, muitas vezes curativo, dos distúrbios do ritmo cardíaco. O manuseio clínico desse amplo arsenal terapêutico medicamentoso e não-medicamentoso pode ser otimizado pelo entendimento dos mecanismos básicos das arritmias cardíacas. Este capítulo descreve esses mecanismos com ênfase em seus aspectos relevantes à prática clínica.

Bibliografia

1. Calkins H, Sousa J, El-Atassi R, et al. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. N Eng J Med 1991; 324:1612-16.
2. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms and effects of radiofrequency ablation. Circulation 1994; 90:1262-78.
3. Iwai S, Lerman BB. Management of ventricular tachycardia in patients with clinically normal hearts. Curr Cardiol Rep 2000; 2:515-21.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-66.
5. Josephson ME, Callans DJ, Buxton AE. The role of the implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death. Ann Intern Med 2000; 133:901-10.
6. Cannom D. Prevention of sudden cardiac death. 2005; 16:S21-S24.
7. Fenelon G, Stambler B. Class III antiarrhythmic drugs: an update on electrophysiology, pharmacology, and clinical indications. In Crawford M (Ed). Cardiology Clinics of North America: Annual of Drug Therapy Vol.1. Philadelphia: WB Saunders 1997; 137-58.
8. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 1991; 84:1831-49.
9. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood M, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose response study. J Am Coll Cardiol 1996; 28:130-4.
10. Tomaselli G, Beuckelmann D, Calkins H, Berger, R, Kessler P, Lawrence J, et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. Circulation 1994; 90:2534-9.
11. Marban E. Heart failure: the electrophysiologic connection. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10:1425-8.
12. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54:230-46.
13. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. Circ Res 1981; 49:1-15.
14. Wit AL. Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. Cardiol Clin 1990; 8:393-409.
15. Waldo AL, Wit A. Mechanisms of cardiac arrhythmias. Lancet 1993; 341:1189-93.
16. Fenelon G, Uchoa J, Otobone J, et al. Characterization of the in vivo cardiac electrophysiologic effects of high-dose cocaine in closed-chest, propofol anesthetized dogs with normal hearts. Arq Bras Cardiol 2003; 81:29-34.
17. Josephson ME, Wellens HJ. Electrophysiologic evaluation of supraventricular tachycardia. Cardiol Clin 1997; 15:567-86.
18. Wit AL, Janse MJ. Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction. Circulation 1992; 85:I32-42.
19. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations: the role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. J Am Coll Cardiol 1994; 23:259-65.
20. Volders PG, Vos MA, Szabo B, et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. Cardiovasc Res 2000; 46:376-92.
21. Camm AJ, Janse M, Roden DM, et al. Congenital and acquired long QT syndrome. Eur Heart J 2000; 21:1232-7.
22. Wellens HJ. Electrophysiology: Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. Heart 2001; 86:579-85.
23. Stambler BS, Fenelon G, Shepard RK, et al. Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. Journal of Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:499-507.

24. Fenelon G, Sheppard R, Stambler B. Focal origin of atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. Journal of Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:1093-102.
25. Rensma P, Allessie M, Lammers W, et al. The length of the excitation wave as an index for the susceptibility to reentrant atrial arrhythmias. 1988; 62:395-410.
26. Richardson AW, Callans DJ, Josephson ME. Electrophysiology of postinfarction ventricular tachycardia: a paradigm of stable reentry. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10:1288-92.
27. Stevenson WG, Sager PT, Friedman PL. Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6:201-16.
28. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1996; 77:10A-23A.
29. Fenelon G, de Paola A. Novas idéias sobre os mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial e suas implicações terapêuticas. 2000; 13:5-12.
30. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002; 54:204-16.
31. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1665-71.
32. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5:182-209.
33. Fenelon G, Brugada P. Unipolar waveforms and monophasic action potentials in the characterization of slow conduction in human atrial flutter. PACE 1997; 21:2580-7.
34. Antzelevitch C. Clinical application of new concepts of parasystole, reflection, and tachycardia. Cardiol Clin 1983; 1:39-50.
35. Roden DM. Mechanisms and management of proarrhythmia. Am J Cardiol 1998; 82:49I-57I.
36. Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. Science 2002; 297:1333-6.
37. Viswanathan PC, Benson DW, Balser JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. J Clin Invest 2003; 111:341-6.
38. Sarkozy A, Brugada P. Sudden death and inherited arrhythmia syndromes. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16:S18-S20.
39. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electricalal phenotypes of Andersen's syndrome. Cell 2001; 105:511-9.
40. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. Cell 2004; 119:19-31.
41. Shah M, Akar GF, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhymias. Circulation 2005; 112:2517-29.
42. Hu D, Viskin S, Oliva A, et al. Novel mutation in the SCN5A gene associated with arrhythmic storm development during acute myocardial infarction. Heart Rhythm 2007; 4(8):1072-80.
43. Fuster, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. JACC 2006; 48(4):149-246.
44. Oliveira MM, da Silva N, Timóteo AT, et al. Enhanced dispersion of atrial refractoriness as an electrophysiological substrate for vulnerability to atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Rev Port Cardiol 2007; 26(7-8):691-702.
45. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002; 415:219-26.
46. Anand K, Moss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of rennin-angiotensin system prevents new onset atrial fibrillation. Am Heart J 2006; 152(2):217-22.
47. Madrid AH, Peng J, Zamora J, Marín I, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensina converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27(10):1405-10.
48. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. Circulation 2004; 110:2313-9.
49. Oral H, Knigth BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxismal and persistent atrial fibrillation. Circulation 2002; 105:1077-81.
50. Paponne C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circunferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 2000; 102:2619-28.
51. Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:1467-71.
52. Volkmer M, Ouyang F, Deger F, et al. Substrate mapping vs tachycardia mapping using CARTO in patients with coronary artery disease and ventricular tachycardia: impact on outcome of cateter ablation. Europace 2006; 8(11):968-76.
53. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuits isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. Circulation 2002; 106(13):1678-83.
54. Kessler EJ, Knight BP. Catheter ablation for ventricular tachycardia: indications and techiques. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5(5):977-88.
55. Verma A, Marrouche NF, Schweitkert RA, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16(5):465-71.
56. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, et al. Idiopathic outflow tachycardias: current perspectives. Herz 2007; 32(3):218-25.
57. Satomi K, Kurita T, Suyama K, et al. Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17(5):469-76.
58. Cooper JM, Katcher MS, Orlov MV. Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 346:2062-8.
59. Turitto G, El-Sherif N. Cardiac resynchronization therapy: a review of proarrhythmic and antiarrhythmic mechanisms. Pacing Clin Eletrophysiol 2007; 30(1):115-22.
60. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomized control trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004; 21:44(12):2355-61.
61. Fedida D, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16:1227-38.

Capítulo 2

História Clínica das Arritmias Cardíacas

Marcelo Garcia Leal
Richard Crevelaro
Simão Gonçalves Maduro

Pontos-chave

- O avanço tecnológico possibilitou um grande salto no diagnóstico e no tratamento das arritmias cardíacas, particularmente da eletrofisiologia clínica, além da evolução dos marca-passos e cardiodesfibriladores automáticos, elevando de maneira substancial o sucesso terapêutico e, por vezes, a cura.
- Algumas arritmias não manifestam sintomas que poderiam alertar sobre risco de comprometimento orgânico. Outras, freqüentemente, são mencionadas como palpitações que podem ou não estar associadas a outros sintomas, como a síncope.
- A história é a etapa mais importante da investigação clínica do paciente portador de palpitações.
- A ausência de cardiopatia praticamente exclui o diagnóstico de síncope de origem cardíaca, com poucas exceções.
- Na avaliação do paciente com arritmias, deve-se procurar pelos fatores de risco para morte cardíaca súbita, inerente ao paciente, assim como antecedentes familiares.

Introdução

A história clínica é, sem dúvida, um grande desafio para o médico. Uma boa história, além de estabelecer o relacionamento médico-paciente, pode direcionar a diagnósticos precisos ou reduzir para duas ou três possibilidades diagnósticas, e, obtendo-se a confiança do paciente, os resultados tanto para ele (paciente) quanto para o médico podem significar a diferença entre o sucesso e o fracasso no desenrolar do caso.

A evolução tecnológica tem contribuído em muito para os diagnósticos da medicina como um todo. Contudo, tem-se observado uma inversão de valores nesse contexto. Exames complementares são de grande valor, porém nunca devem superar a importância da história e do exame físico. Alguns médicos lançam intermináveis questionários do tipo "marque com um X", que podem ser, inclusive, aplicados por pessoal não-médico, ou mesmo indicam um número cada vez maior de exames justificando a "documentação clínica", seja por motivos legais ou mesmo por insegurança do examinador.

Interpretar a história coletada para formular uma ou mais hipóteses ou mesmo firmar um diagnóstico depende muito da habilidade do médico. A queixa do paciente pode estar super ou subestimada, como um indivíduo com extra-sístoles ocasionais que são sintomáticas e que o levam ao medo constante de morrer; ou ainda, outros que, por temerem perda do emprego, omitem informações sobre seu estado atual, escondendo dados importantes que podem fazer a diferença no tratamento.

Algumas arritmias não manifestam sintomas significativos, que poderiam alertar sobre risco do comprometimento orgânico; porém, quando existe uma correlação entre doença estrutural cardíaca e os sintomas, há maior relevância do quadro clínico, levando à necessidade de apurar as informações coletadas, correlacioná-las com o exame físico e determinar a propedêutica armada a ser instituída, a terapêutica necessária e o seu prognóstico.

Não cabe aqui uma nova proposta de técnica de anamnese. Existem várias técnicas, todas consagradas pela "arte médica". O que se propõe é uma maneira de abordagem do paciente com arritmia, explorando os sintomas mais freqüentes.

Principais sinais e sintomas relacionados a arritmias cardíacas

Para o diagnóstico de arritmias, há de se considerar as manifestações subjetivas e as objetivas diretamente relacionadas a elas, além das manifestações que decorrem de eventuais distúrbios hemodinâmicos por elas causados.

Nas taquiarritmias extra-sinusais e nas bradiarritmias, podem ocorrer os mais importantes distúrbios hemodinâmicos em razão do baixo débito cardíaco. A bradicardia nem sempre diminui o débito cardíaco e a taquicardia nem sempre o aumenta. Quando a freqüência cardíaca está abaixo de 40 ou acima de 160, rompem-se muitas vezes os mecanismos de compensação do débito cardíaco, com redução do fluxo sangüíneo para os diferentes órgãos.[1]

A intensidade da sintomatologia está, em geral, diretamente relacionada à freqüência cardíaca, ao tempo de duração da arritmia e ao estado do miocárdio (cardiopatia de base).[1]

A hipoperfusão cerebral pode ser causada tanto pelas bradi, quanto pelas taquiarritmias, desde que determinem diminuição do débito cardíaco. É denominada síndrome do baixo débito cardíaco e constitui-se em um conjunto de manifestações sistêmicas decorrentes da diminuição do débito cardíaco, provocado pelas arritmias. Os sintomas são: astenia, fadiga, confusão mental, mal-estar geral, e às vezes o paciente torna-se inquieto e irritadiço, com pele fria, pulso fino, hipotensão arterial com convergência dos níveis pressóricos, taquicardia, ritmo de galope de terceira bulha e oligúria (< 20 ml/h).[1]

Palpitação

Definição

As palpitações significam percepção incômoda dos batimentos cardíacos, sendo descritas pelos pacientes de diferentes maneiras, tais como "batimentos mais fortes", "falhas", "arrancos", "paradas", "tremor do coração", "coração que deixa de bater", "coração que parece que vai sair pela boca", "coração que pula" e outras comparações.

Significado clínico

A percepção incômoda dos batimentos cardíacos, em grande parte das vezes, não está associada a alterações do ritmo cardíaco ou cardiopatia estrutural.

São contrações cardíacas mais fortes e intensas, lentas ou rápidas, rítmicas ou arrítmicas, podendo ser decorrentes de transtornos do ritmo ou da freqüência cardíaca (p. ex., taquicardias, pausas compensatórias, aumento do débito cardíaco, estados hipercinéticos, hipertrofia ventricular, início súbito de bradicardia em decorrência de bloqueio completo, após exercício físico ou emoções fortes).[1]

Ao avaliar o paciente com palpitações, o médico deve determinar os seguintes conceitos: sintoma (palpitação), distúrbio funcional (arritmia), substrato (cardiopatia subjacente) e fatores precipitantes.

O objetivo da investigação médica deve ser a avaliação de cada uma dessas dimensões do problema do paciente, propiciando uma base sólida para a conduta futura.

História clínica

A história é a etapa mais importante da investigação clínica do paciente portador de palpitações e deve ser meticulosa para detalhar uma série de informações, tais como:

- Freqüência dos episódios.
- Duração do episódio.
- Modo de instalação e desaparecimento.
- Ritmo (regular ou irregular, rápido ou lento).
- Sintomas associados (dispnéia, dor torácica, tontura etc.).
- Horário de aparecimento (noturno, diurno, pós-prandial etc.).
- Fatores desencadeantes, como estresse psicológico, exercício físico, uso de bebidas (chás, café, bebidas à base de cola, energéticos, álcool), drogas lícitas e ilícitas, tabagismo e outros estados (anemia, hipoglicemia, hipoxemia, hipertireoidismo, feocromocitoma e tumor carcinóide).[1]
- Presença de cardiopatia subjacente (doença coronária, valvopatias, cardiopatias congênitas, cardiomiopatias, insuficiência cardíaca).[2]

Freqüência dos episódios: pode variar de muitos episódios diários a apenas um único episódio na vida. Apenas por essa informação, coletada na anamnese, o médico pode escolher diferentes exames laboratoriais para registrar esses episódios: Holter de 24 horas, monitor de eventos ou mesmo indução de arritmia provável causadora das palpitações, pelo estudo eletrofisiológico invasivo ou transesofágico, nos casos em que as palpitações são muito infreqüentes.

Duração dos episódios: podem ser referidos como muito breves (apenas falhas) ou até como palpitações de longa duração (horas ou mesmo dias), podendo informar sobre as diversas formas de arritmias como meras extra-sístoles ou pausas sinusais, bloqueio de segundo grau e até os diversos tipos de taquicardias.

Modo de instalação e desaparecimento: quando inicia e termina de maneira gradual pensa-se em taquicardia sinusal, ao passo que as de início e fins súbitos são indicativas de taquicardia paroxística por reentrada (ventricular ou supraventricular).

Ritmo e freqüência do episódio: o relato de taquicardia com batimentos irregulares pode levantar a suspeita de fibrilação atrial. Uma freqüência cardíaca (FC) de

100 a 130 leva a pensar em taquicardia sinusal e > 150 bpm em taquicardia extra-sinusal. Habitualmente, o paciente percebe mais o batimento pós-extra-sistólico do que a contração prematura, de modo que a sensação de "deixar de bater" coincide com a pausa compensatória. Extra-sístoles em salvas são descritas como "disparos do coração" de curta duração. Essa percepção é dependente do paciente e da presença ou não de cardiopatia de base. Um paciente com cardiopatia estrutural apresenta em geral mais sintomas durante uma taquicardia do que o com coração estruturalmente normal. Mesmo nos pacientes sem cardiopatia estrutural, a taquicardia pode ser percebida ou não, e não necessariamente quando percebida é expressa em alteração eletrocardiográfica compatível.

Sintomas associados (dispnéia, dor torácica, tontura etc.): as palpitações que acompanham distúrbios emocionais (comuns em pacientes neuróticos) podem ser acompanhadas de precordialgia, dispnéia suspirosa, síndrome de astenia neurocirculatória e outras manifestações de cunho emocional.

Horário de aparecimento (noturno, diurno, pós-prandial etc.) e situação em que surge: a queixa de palpitação ao se levantar está mais associada à taquicardia sinusal reflexa.

Fatores desencadeantes: a anamnese permite ainda que conheçamos os fatores precipitantes das palpitações, como esforço físico ou outro estado hiperadrenérgico, ingestão de substâncias como café, chá, chocolate e outras que contenham xantinas, drogas β-agonistas, álcool etc. Isso ajuda no diagnóstico da arritmia e de sua gravidade.

Presença de cardiopatia subjacente (doença coronária, valvopatia, cardiopatias congênitas, cardiomiopatias, insuficiência cardíaca) ajuda a elucidar o tipo de arritmia. A anamnese *per se* permite explorar a presença ou não de uma cardiopatia de base. Por exemplo, em um paciente com história de estenose mitral, é mais comum que a palpitação esteja relacionada a episódios de fibrilação atrial.

A característica dos episódios é muito importante, pois podemos inferir muitas vezes o tipo de arritmia causadora de tais palpitações apenas pela informação detalhada dos episódios. Devemos, para tanto, pedir ao paciente que simule com as mãos o ritmo e a freqüência da palpitação ou mesmo que batuque sobre uma mesa, imitando o distúrbio do ritmo (rápido ou lento, regular ou irregular etc.).

Algumas informações são muito interessantes, como as pulsações no pescoço ou mesmo o aumento do volume do mesmo durante as crises, pelo aumento da turgência jugular (sinal do sapo).[3] Isso ocorre durante a taquicardia por reentrada nodal atrioventricular, em que os átrios e ventrículos são ativados simultaneamente, servindo para diferenciar de outras formas de taquicardia supraventricular. Outra informação que pode sugerir a possibilidade de taquicardia com participação dos átrios é a poliúria, referida pelos pacientes, após as crises, pela liberação do fator natriurético atrial.

Tonturas, pré-síncope e síncope

Definição

Síncope refere-se à perda súbita da consciência e do tônus postural, por uma redução do fluxo sangüíneo cerebral, sem requerer tratamento medicamentoso ou elétrico para sua reversão. O metabolismo cerebral é extremamente dependente de sua perfusão e a interrupção de seu fluxo leva à perda de consciência em aproximadamente 10 segundos.

A pré-síncope diferencia-se da síncope pela ausência de perda da consciência.

A tontura é um estado de difícil caracterização, descrito por muitos pacientes na vigência de arrritmias. Pode ser descrita como uma sensação iminente de desmaio, desequilíbrio ou sensação desagradável na cabeça, podendo ou não estar associada a vertigens (sensação de rotação).

História clínica

Consiste no mais importante método diagnóstico na avaliação da síncope e na sua causa, às vezes sendo necessária sua repetição com as testemunhas do evento sincopal.

Não existe um método laboratorial considerado padrão de referência no diagnóstico da tontura, pré-síncope e síncope. A avaliação inicial do paciente deve incluir história clínica, exame físico e eletrocardiograma de doze derivações (método barato, de fácil acesso, pode ser diagnóstico se identificar alguma arritmia durante a síncope e pode demonstrar alguma alteração que direcione a investigação futura).[4]

Na avaliação inicial do paciente, em seu primeiro passo, o clínico deve responder a três questões:

1. A perda da consciência pode realmente ser atribuída à síncope ou não?
2. Existe cardiopatia de base ou não?
3. Existem achados clínicos na história que sugiram a causa da síncope?

A diferenciação da síncope verdadeira de outras condições não-sincopais associadas com a perda real ou aparente da consciência consiste no primeiro desafio diagnóstico e influencia a estratégia diagnóstica subseqüente, como exemplificado no Quadro 1.

A ausência de cardiopatia praticamente exclui o diagnóstico de síncope de origem cardíaca, com poucas exceções. O contrário não é verdadeiro, pois o cardiopata pode, com muita freqüência, ter síncopes não-cardíacas. Em um estudo de Brignole et al., a presença de cardiopatia foi um preditor independente de causa cardíaca de síncope, com uma sensibilidade de 95% e es-

Quadro 1. Causa de ataques não-sincopais, comumente mal-diagnosticados como síncope. Distúrbios com diminuição da capacidade cognitiva ou perda da consciência[4]

Distúrbios metabólicos (hipoglicemia, hipóxia, hiperventilação com hipocapnia)
Epilepsia
Intoxicação
Acidente isquêmico transitório vértebro-basilar
Distúrbios que lembram síncope, sem perda da consciência
Catalepsia
Drop attacks
Síncope psicogênica (somatização)
Acidente isquêmico transitório com origem em carótida

pecificidade de 45%; em contraste, a ausência de cardiopatia descartou uma causa cardíaca de síncope em 96% dos pacientes.[5]

Finalmente, uma história detalhada pode dar o diagnóstico *per se* da causa de síncope ou sugerir a melhor propedêutica armada para seu diagnóstico.

Dados importantes da história clínica em pacientes com síncope são:

Questões sobre as circunstâncias antes da síncope

- Posição: supina (arritmia, convulsão), sentado (qualquer causa), ortostática (qualquer causa).
- Atividade: repouso (arritmia), mudança de postura (hipotensão ortostática), durante ou após exercício (obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo ou direito), exercício das extremidades superiores (roubo pela subclávia), movimento da cabeça (hipersensibilidade do seio carotídeo), uso de drogas (hipotensão ortostática com anti-hipertensivos, hipoglicemia com insulina), durante ou imediatamente após micção/defecação/tosse/deglutição (síncope situacional), posição supina prolongada (vasovagal), qualquer outra posição (arritmias cardíacas, convulsão).
- Fatores predisponentes: ambientes quentes ou lotados, posição ortostática prolongada, pós-prandial; dor intensa ou estresse emocional (síncope vasovagal, hiperventilação).
- Eventos precipitantes: medo e dor intensa (vasovagal), movimentos do pescoço (hipersensibilidade do seio carotídeo).
- Náusea, vômito, desconforto abdominal, sensação de frio, sudorese, aura, dor na nuca ou nos ombros, visão turva (vasovagal).

Questões sobre o início da síncope

- Tipo de início: abrupto (convulsão, arritmias supraventriculares e/ou ventriculares), rápido com premonição (vasovagal, aura/neurológico), gradual (hiperventilação, hipoglicemia).

Questões sobre a síncope (testemunhas)

- Tipo de queda (brusca ou sobre os joelhos), cor da pele [palidez (vasovagal), cianose e rubor (arritmias e convulsões)], duração da perda da consciência, tipo de respiração (roncos), movimentos (tônico, clônico, tônico-clônico ou mioclonias mínimas, automatismo) e sua duração, início dos movimentos em relação a queda, mordedura da língua.

Questões sobre o fim da síncope

- Náusea, vômito, sudorese, sensação de frio, confusão, dores musculares, cor da pele, injúrias, mordedura de língua (neurológico), dor torácica, palpitações, incontinência urinária ou fecal.
- Tempo de recuperação: lento (neurológico), rápido (todas as outras causas).

Questões sobre os antecedentes

- História familiar de morte súbita, cardiopatia congênita ou desmaios.
- Doença cardíaca prévia.
- História de doença neurológica (Parkinson, epilepsia, narcolepsia).
- Distúrbios metabólicos (diabete etc.).
- Medicações (anti-hipertensivo, antianginosos, antidepressivos, antiarrítmicos, diuréticos e outros agentes que podem prolongar o intervalo QT).
- (No caso de síncope recorrente.) Informações sobre as recorrências, como o tempo desde o primeiro episódio e sua freqüência.
- No Quadro 2, podemos vislumbrar os achados clínicos sugestivos de causas específicas de perda da consciência real ou aparente.

Após a avaliação inicial, o segundo passo é responder às outras questões:

- Identificar medicações como causa da síncope;
- Quantificar o número de episódios e há quanto tempo os apresenta;
- Determinar a presença ou não de pródomos e a sua característica;
- Determinar a presença ou não de sintomas na recuperação.

É importante lembrar que uma convulsão sem os sintomas pós-ictais típicos pode sugerir uma etiologia

Quadro 2. Achados clínicos de causas específicas de síncope

Achados clínicos	Causa possível
Após visão, som ou cheiro, súbitos e inesperados	Vasovagal
Posição ortostática prolongada ou ambientes quentes e cheios	Vasovagal ou disautonomia
Náuseas e vômitos associados com síncope	Vasovagal
Após 1 hora da alimentação	Pós-prandial (disautonomia)
Após exercício	Vasovagal ou disautonomia
Síncope com dor em face ou garganta	Neuralgia (glossofaríngeo ou trigêmeo)
Com a rotação da cabeça, pressão do seio carotídeo (barbeando, colarinho apertado)	Hipersensibilidade do seio carotídeo
Segundos ou minutos após se levantar rapidamente	Hipotensão ortostática
Relação temporal com o início de medicação ou mudança de doses	Induzido por drogas
Durante exercício ou posição supina	Síncope cardíaca
Precedida por palpitação	Taquiarritmia ou vasovagal
História familiar de morte súbita	Síndrome do QT longo, Síndrome de Brugada, displasia do VD, cardiomiopatia hipertrófica
Associada com vertigens, disartria, diplopia	Ataque isquêmico transitório
Com exercício dos braços	Fenômeno de roubo pela subclávia
Diferença na pressão arterial ou no pulso dos membros superiores	Fenômeno de roubo pela subclávia ou dissecção aórtica
Confusão após a síncope, por mais de 5 min.	Convulsão
Movimentos tônicos-clônicos, automatismo, mordedura de língua, face azul, aura epiléptica	Convulsão
Ataques freqüentes, com queixas somáticas, sem doença orgânica comprovada	Doença psiquiátrica

extraneurológica, devendo-se pesquisar outros diagnósticos.

A síncope causada por arritmia é de início rápido, com duração curta, sem sintomas precedentes (aura) e não é seguida de estado pós-ictal. Ela pode estar associada com injúrias se o paciente tornar-se inconsciente. Convulsão é incomum, assim como mordedura da língua ou incontinência, mas pode ocorrer se a arritmia que provocou a síncope tiver longa duração.

O início abrupto da síncope é consistente com taquicardia por reentrada; o início mais gradual sugere uma taquicardia sinusal. Quando a taquicardia reverte com a manobra de Valsalva ou massagem do seio carotídeo, indica que o circuito da arritmia incorpora o nó atrioventricular.

A tontura descrita por alguns pacientes com síncope pode estar associado a arritmias cardíacas assim como distúrbios psiquiátricos.

Os pacientes idosos podem ter várias causas de síncope, principalmente com o uso de medicações, assim como por arritmias cardíacas, hipotensão postural e causas neurológicas (por exemplo, AIT). As medicações comumente implicadas em quadros sincopais são: anti-hipertensivos, antidepressivos, vasodilatadores (antianginosos), analgésicos e depressores do sistema nervoso central. Os efeitos colaterais das medicações podem ser documentados pelo achado de bradicardia, hipotensão postural e QT longo. A prova terapêutica pode ser obtida com a descontinuação da medicação e a conseqüente resolução da recorrência do quadro sincopal.

A história coletada com familiares ou testemunhas pode ajudar a elucidar o diagnóstico, pois muitas vezes o paciente não consegue informar adequadamente o que ocorreu, o que pode ser resolvido com a aquisição de uma boa história de um familiar ou uma testemunha do evento.

O Quadro 3 ajuda a diferenciar síncope neuromediada das síncopes causadas por convulsões e arritmias.

Apesar da síncope poder ser comum na gravidez, existem poucos dados sobre ela na literatura médica. A

Quadro 3. Diagnóstico diferencial de síncope de origem cardiogênica, neuromediada e convulsiva

	Hipotensão neuromediada	Arritmias	Convulsões
Situações clínicas e demográficas	Sexo feminino > masculino Idade < 55 anos Mais episódios (> 2) Posição ortostática, ambiente quente, alteração emocional	Sexo masculino > feminino Idade > 54 anos Poucos episódios (< 3) Ocorre em qualquer situação	Idades < 45 anos Ocorre em qualquer situação
Sintomas premonitórios	Duração longa (> 5 s) Palpitações Visão turva Calor Diaforese Tontura	Duração curta (< 6 s) Palpitações menos comuns	Início súbito ou aura breve (*dejà vu*, olfatório, gustatório ou visual).
Observações durante o evento	Palidez Diaforese Pupilas dilatadas Pulso lento, pressão baixa Incontinência pode ocorrer Movimentos clônicos breves podem ocorrer	Pele azulada e não-pálida Incontinência pode ocorrer Movimentos clônicos breves podem ocorrer	Face azul e não-pálida Síncope prolongada (> 5 min) Mordedura da boca Desvio horizontal dos olhos Pulso e pressão elevados Incontinência é mais comum Movimentos tônico-clônicos no grande mal
Sintomas residuais	Sintomas residuais comuns Fadiga prolongada (> 90%) Orientado	Sintomas residuais incomuns (exceto na perda de consciência prolongada) Orientado	Sintomas residuais são comuns Mialgia Fadiga Cefaléia Recuperação lenta Arritmias Convulsões

compressão da aorta e da veia cava pelo útero gravídico, especialmente na posição supina em pacientes no terceiro trimestre de gestação, pode acarretar síncope.[6]

Pacientes gestantes com cardiopatia conhecida, arritmias ou sopros, palpitações com síncope e síncope ao exercício devem ser melhor avaliadas.[7]

A síncope de origem metabólica é rara, correspondendo a 5% dos casos. Dentre elas, as causas mais comuns são hipoglicemia, hipóxia e hiperventilação (a hiperventilação *per se* não é capaz de causar síncope, devendo ter outros fatores associados, como a origem psicogênica).[8]

Distúrbios psiquiátricos também podem causar síncope. Em estudo, foi identificado que 25% dos pacientes sem diagnóstico etiológico de síncope podem ter distúrbios psiquiátricos, sendo a síncope sua manifestação.[9]

Prognóstico

Por ser uma manifestação multifatorial, o médico precisa saber se a causa da síncope é benigna ou ameaçadora à vida. A síncope de origem extracardíaca impõe um bom prognóstico.

Dor, dispnéia e fadiga

A dispnéia é definida como desconforto respiratório. Sem dúvida, é um dos principais sintomas relacionados tanto com aparelho cardiovascular quanto pulmonar, o que exige uma atenção maior por parte do examinador, na elaboração do diagnóstico diferencial. Pode estar presente em pacientes com ou sem cardiopatia de base. Pacientes com cardiopatia de base e com disfunção ventricular esquerda estão mais propensos a ter dispnéia durante episódios de arritmias.

A dispnéia está diretamente relacionada com a freqüência cardíaca durante a arritmia, bem como com arritmias que alteram o intervalo atrioventricular (AV) ideal (p. ex., sístole atrial com valvas AV fechadas).

A fadiga é um sintoma relativamente comum nos portadores de disfunção sinusal.

A dispnéia que é desencadeada subitamente pode estar relacionada a episódios de fibrilação atrial, principalmente em pacientes com estenose mitral e com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

As arritmias podem promover dor precordial por aumentarem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, bem como pela diminuição do período diastólico.

Pacientes que já possuem coronariopatia de base têm maior chance de desenvolver dor durante episódios de taquicardia, por isquemia miocárdica.

Morte súbita

Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define morte súbita como aquela que ocorre durante as primeiras 24 horas do início dos sintomas. Entretanto, vários especialistas reduziram esse tempo, descrevendo morte súbita como uma morte inesperada, com perda abrupta da consciência dentro da primeira hora de início dos sintomas agudos em indivíduo com ou sem cardiopatia preexistente.[10]

História clínica

A importância da história clínica reside no paciente recuperado da morte súbita.

A principal causa de morte cardíaca súbita são as doenças arteriais coronárias, seguidas pelas cardiomiopatias (dilatada e hipertrófica) e a minoria causada por distúrbios genéticos (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, displasia do VD).

Em pacientes com síndrome do QT longo, exercício ou estresse emocional pode precipitar a síncope nos com LQT1; o exercício, assim como estresse emocional e síncope durante o decúbito ou sono estão relacionadas com o LQT2; a síncope após estímulo auditivo está mais relacionado com LQT3.[11]

Na avaliação do paciente com arritmias, deve-se procurar pelos fatores de risco para morte cardíaca súbita, inerente ao paciente, assim como antecedentes familiares.

Antecedentes, hábitos e vícios pessoais

Inclui aqui a pesquisa de todas as situações precedentes que poderiam causar ou servir de gatilho para as arritmias cardíacas, por exemplo o uso de drogas, lícitas ou não.

História familiar de arritmias cardíacas

É de extrema importância a procura de histórico familiar de diversas cardiopatias arritmogênicas, por exemplo:

- Cardiomiopatia dilatada familiar.
- Cardiomiopatia hipertrófica.
- Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica.
- Doenças dos canais iônicos: síndrome do QT longo, síndrome de Brugada e taquicardia catecolaminérgica.

A presença ou não de cardiopatia de base e sua etiologia

Um ponto fundamental na história clínica é a presença ou não de cardiopatia de base (Quadro 4), o que pode determinar uma grande diferença em sua investigação e até interferir no valor prognóstico. As arritmias podem ocorrer tanto no coração estruturalmente normal (Quadro 5) ou não.

Quadro 4. Cardiopatias estruturais relacionadas às arritmias cardíacas

1. Cardiomiopatias (dilatada e hipertrófica)
2. Cardiopatia hipertensiva
3. Prolapso de valva mitral
4. Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica
5. Miocardite aguda
6. Síndrome isquêmica aguda e crônica

Quadro 5. Principais arritmias cardíacas no coração estruturalmente normal

Supraventricular

1. Taquicardia atrial, *flutter* atrial, fibrilação atrial (idiopáticas)
2. Taquicardia por reentrada nodal
3. Taquicardia mediada por feixe anômalo
4. Disfunção do nó-sinusal
5. Bloqueio atrioventricular

Ventriculares

1. Idiopáticas (via de saída de ventrículo direito ou esquerdo, e fasciculares)
2. Síndrome de Brugada
3. Síndrome do QT longo
4. Síndrome do QT curto
5. Taquicardia ventricular catecolaminérgica

Resumo

Este capítulo destina-se a apresentar um roteiro na investigação do paciente com arritmia cardíaca, com base na história clínica apenas.

A anamnese é muitas vezes relegada a segundo plano diante do apelo de que novos métodos diagnósticos exercem no clínico; porém, a história clínica é o único método que permite conhecer tanto a arritmia do paciente quanto o paciente com arritmia.

Bibliografia

1. Porto CC, Rassi S, Silva EP. Sistema cardiovascular. In Semiologia médica. 3ª ed. 1997; 302-09.
2. Calkins H, Zipes DP. Hypotension and syncope. In Heart Disease. 6ª ed. 2001; 932-7.
3. Brugada P, Gursoy S, Brugada J, Andries E. Investigation of palpitations. Lancet 1993; 341:1254-58.
4. Brignole M, Alboni P, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur H J 2001; 22:1256-306.
5. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1921-28.
6. Bass EB, Élson JJ, Fogoros RN, Peterson J, Arena VC, Kapoor WN. Long-term prognosis of patientes undergoing electrophysiologic studies for syncope of unkown origin. Am J Cardiol 1988; 62:1186-91.
7. Crozier IG, Low CJ, Dow LJ, Ikram H. Cardiaca electrophysiological assessment and the natural history of unexplained syncope. N Z Med J 1988; 101:106-08.
8. Racco F, Sconocchini C, Reginelli R. La sincope in una popolazonegenerale: Diagnosi ezilogoca e follow-up. Min Med 1993; 84:294-61.
9. Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC: Psychiatric illness in patients with syncope. Am. J. Med 1995; 99:505-12.
10. Cruz FES. Epidemiologia da morte cardíaca súbita – Impacto médico-social do problema. In Morte súbita no novo milênio. 1ª ed. 2003; 1:3-38.
11. Zipes DP, Miles WM. Assessment of the patient with a cardiac arrythmia. In Cardiaca Electrophysiology (from cell to bedside). 4th ed. 2004; 82:759-64.

Capítulo 3

Exames Complementares na Avaliação Diagnóstica das Arritmias Cardíacas

Cesar José Grupi
Mônica Lima
Silvio Alves Barbosa

Pontos-chave

- Arritmias cardíacas são distúrbios da atividade elétrica do coração, o que torna o eletrocardiograma de repouso de doze derivações exame fundamental para o diagnóstico dessas condições.
- A realização do eletrocardiograma nos permite analisar o ritmo cardíaco, a freqüência cardíaca basal, a condução atrioventricular e intraventricular e a repolarização ventricular. São observadas ainda a presença de ectopias ventriculares ou atriais e a presença de áreas eletricamente inativas.
- Muitas arritmias se apresentam de forma paroxística, sendo necessárias técnicas de monitorização prolongada do eletrocardiograma, como a monitorização ambulatorial (sistema Holter).
- Métodos para identificação de risco de novos eventos arrítmicos compreendem os que ampliam o eletrocardiograma para identificação de potenciais de muito baixa amplitude, quanto estudando a repolarização ventricular, duração do intervalo QT, microalternância da onda T e variabilidade da freqüência cardíaca.
- O estudo eletrofisiológico também é muito útil para a estratificação do risco de eventos arrítmicos, através da estimulação programada de possíveis focos de arritmia.
- A avaliação global do paciente e da função ventricular por meio de métodos de imagem como ecocardiograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca também contribuem para avaliação diagnóstica das arritmias.

Introdução

Todos os indivíduos com suspeita clínica de alterações do ritmo cardíaco devem ser submetidos a uma boa anamnese e a um exame físico minucioso. Essa abordagem inicial objetiva a obtenção de informações sobre a sua forma de apresentação, freqüência, duração, gravidade e possível ocorrência de sintomas associados, bem como sobre a cardiopatia de base. Faz parte, ainda, desse interrogatório o questionamento sobre o uso de drogas e a presença de doenças sistêmicas prévias ao quadro arrítmico.

Uma variedade de manifestações clínicas poderá decorrer de uma arritmia cardíaca. Pode se apresentar como palpitação, sendo essa uma das queixas mais freqüentes referidas no consultório de cardiologistas e em pronto-socorro. Na sua grande maioria, tais queixas devem-se a condições benignas.[1]

Em estudos com monitorização ambulatorial, observou-se que em 40% a 43% dos relatos de palpitação o ritmo encontrado foi o sinusal regular.[2] No estudo de Weber et al.,[3] 43% dos pacientes apresentaram comprovadamente palpitações de origem cardíaca e 31%, de causa psiquiátrica. Embora a causa emocional possa justificar quadros de palpitação, ela deve ser aventada depois de excluídas causas orgânicas.

Estudos na população geral demonstraram que as extra-sístoles ventriculares e supraventriculares são muito freqüentes, embora em baixa densidade;[4,5] entretanto, podem ocorrer formas complexas de arritmias ventriculares em 10% a 20% de indivíduos aparentemente saudáveis com prevalência de 1% a 3% de taquicardia ventricular[6,7] em indivíduos idosos.

Poderão, ainda, apresentar-se com tontura, pré-síncope, síncope ou de forma catastrófica, como uma parada cardiorrespiratória.

Em geral, palpitação taquicárdica seguida de perda da consciência levanta a hipótese de síncope arrítmica, podendo ser conseqüente a taquicardia (taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia supraventricular com freqüência de condução muito elevada) ou a bradicardia (parada sinusal ou bloqueio atrioventricular).

Por apresentar uma possível correlação com risco de morte súbita, a síncope requer um maior cuidado, devendo-se ter sempre em mente que a sua próxima

apresentação poderá ocorrer de forma trágica com parada cardíaca. Além disso, pacientes recuperados de parada cardiorrespiratória devem ser submetidos à investigação dentro do ambiente hospitalar.

A morte súbita em atletas causa um forte impacto emocional na população em geral. Descreve-se na literatura médica que a causa mais freqüente de parada cardíaca na população jovem dos Estados Unidos deve-se à cardiomiopatia hipertrófica, uma doença genética relativamente comum com incidência de 1 em 500 pessoas na população geral, nesses casos. A morte nessa doença decorre de taquicardia ventricular reentrante.[8]

Além de esclarecer sintomas, como palpitação, alguns dos exames complementares abordados neste capítulo têm sua aplicabilidade na estratificação do risco do paciente apresentar novo evento cardíaco.

Algumas arritmias, como a taquicardia sinusal, estão mais relacionadas a condições extracardíacas como o hipertireoidismo, feocromocitoma, anemia, uso de drogas anorexígenas ou ilícitas, em que avaliações específicas devem ser realizadas.

Métodos eletrocardiográficos

Eletrocardiograma de repouso

O eletrocardiograma de doze derivações deverá ser realizado em todos os pacientes com suspeita clínica de arritmia. Sua realização permite analisar o ritmo cardíaco, a freqüência cardíaca basal, a condução atrioventricular e a intraventricular e a repolarização ventricular. Observam-se, ainda, a ocorrência de ectopias atriais ou ventriculares e a presença de áreas eletricamente inativas. Além disso, fora da crise, algumas características eletrocardiográficas permitem uma forte correlação com a arritmia que está sendo investigada.

Bradicardia sinusal pode ser um indício de disfunção sinusal em pacientes com queixas de tontura, dispnéia ou fadiga, por exemplo. A presença de intervalo PR curto e onda Δ (empastamento inicial do QRS) fará o diagnóstico de pré-excitação ventricular, o que explicará, por exemplo, uma queixa de palpitação taquicárdica, fazendo-se pensar que a causa de tal sintoma decorra de uma taquicardia reentrante atrioventricular. A presença de onda P *mitrale*, sinais de hipertrofia do ventrículo esquerdo e despolarizações atriais prematuras levantam a hipótese diagnóstica de fibrilação atrial. Áreas inativas representam fibrose miocárdica, um possível substrato para arritmias ventriculares complexas.

Despolarizações ventriculares prematuras, de acordo com a sua morfologia, em pacientes sem cardiopatia estrutural, poderão sugerir a presença de taquicardia ventricular idiopática. O prolongamento do intervalo QT e/ou uma morfologia alterada da onda T poderá sugerir a possibilidade da síndrome do QT longo, que poderá ser congênito ou adquirido.

Embora difícil, a realização do eletrocardiograma de repouso no momento do episódio sintomático ("eletrocardiograma da crise") elucidará o seu diagnóstico. Dessa forma, a presença de uma onda P retrógrada no final do QRS nas derivações D_2, D_3 e aVF (pseudo s) e em V_1 (padrão r') fará o diagnóstico de taquicardia por reentrada nodal. Onda P retrógrada visualizada após o final do QRS com RP longo levanta as suspeitas de taquicardia atrial, taquicardia por reentrada nodal (forma incomum), taquicardia atrioventricular ortodrômica ou taquicardia de Coumel. Taquicardias de QRS largo poderão fazer jus ao diagnóstico de taquicardia ventricular ou taquicardia supraventricular com aberrância de condução.

Sendo essa uma maneira possível de se diagnosticar a arritmia responsável pela apresentação clínica do episódio, deve-se orientar o paciente a procurar imediatamente o serviço de emergência médica sempre que apresentar sintoma, na tentativa do registro eletrocardiográfico da arritmia. Além disso, torna-se imprescindível que o paciente atendido em serviços de emergência médica tenha acesso a esse traçado, a fim de que seja avaliado pelo seu médico assistente.

O eletrocardiograma convencional deverá ser realizado como avaliação inicial em todos os indivíduos com síncope, pois sua causa pode ser estabelecida em 5% dos pacientes e ser aventada em outros 5% somente com esse exame.[9]

Observada inicialmente em 1953[10] como uma síndrome caracterizada por elevação do segmento ST, a síndrome de Brugada foi descrita como uma entidade clínica associada à morte cardíaca súbita, em 1992.[11] Caracterizada por síncope e morte súbita em jovens com coração estruturalmente normal, o seu diagnóstico é eminentemente clínico e eletrocardiográfico, sendo importante o seu reconhecimento mediante o traçado do eletrocardiograma de repouso. Seu padrão típico demonstra supradesnivelamento do segmento ST nas derivações V_1, V_2 e V_3, associado a padrão que simula bloqueio do ramo direito (Figura 1).[12] Tal alteração pode estar ausente ou apresentar-se de forma intermitente, o que dificultará o seu diagnóstico. Em razão de seu prog-

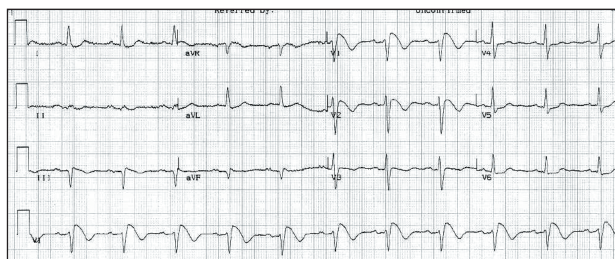


Figura 1. Eletrocardiograma de paciente com síndrome de Brugada: é caracterizado por padrão de bloqueio de ramo direito e supradesnivelamento persistente do segmento ST nas derivações V_1 a V_3.

nóstico sombrio, deve-se sempre lembrar da possibilidade dessa doença em jovens recuperados de parada cardíaca, nos quais não exista uma explicação plausível para tal ocorrência. Em alguns casos, a alteração aqui descrita poderá ser demonstrada ao Holter em razão das alterações autonômicas nos momentos de bradicardia.

Determinados padrões anormais de repolarização ventricular e ocorrência de morte súbita ou arritmias ventriculares complexas já estão bem determinados. Diante disso, utilizam-se índices ou modelos de repolarização ventricular para estratificação do risco de um grupo específico vir a apresentar um evento arrítmico fatal. São mais comumente usadas a medida da duração do intervalo QT, sua dinâmica, a presença de alternância elétrica e medidas de dispersão do intervalo QT.

Intervalo QT

O intervalo QT é medido no eletrocardiograma de repouso do início do complexo QRS até o final da onda T e representa a sístole ventricular. A sua medida é feita na derivação em que a amplitude e a duração da onda T são maiores, o que torna mais precisa a visualização de seus limites. Em algumas situações, sua inscrição de maneira imprecisa no eletrocardiograma ou a presença da onda U poderá dificultar sua medida e o intervalo QT poderá ser medido incorretamente.

Como a duração do intervalo QT é dependente da duração do ciclo cardíaco, é necessária a sua correção para a freqüência cardíaca. Várias fórmulas foram propostas, sendo a de Bazzet a mais utilizada: QTc = QT/ √ RR (valores em segundos).

O prolongamento do intervalo QT e/ou uma morfologia alterada da onda T diagnosticam a síndrome do QT longo. A duração do intervalo QT corrigido para a freqüência cardíaca é de 0,46 segundos no sexo masculino e 0,47 segundos no feminino. Estudos têm demonstrado que uma duração > 0,50 segundos[13] tem alta correlação com eventos maiores como a morte súbita em pacientes portadores da síndrome do QT longo congênito.

Embora de difícil detecção pela sua natureza transitória, a alternância da onda T em despolarizações sucessivas, seja em sua polaridade seja em sua amplitude, pode estar presente por breves períodos no repouso e mais comumente durante o estresse físico ou emocional. A sua ocorrência é característica da síndrome do QT longo, podendo estar associada a risco de arritmias ventriculares malignas do tipo *torsade de pointes*.[14]

Dispersão do QT

A quantificação da variação da duração do intervalo QT no eletrocardiograma de superfície é utilizada como um índice de dispersão da repolarização ventricular. Esse índice é calculado pela diferença entre o maior e o menor intervalo QT obtidos no eletrocardiograma de doze derivações. Representa índice de avaliação da eficácia de terapia antiarrítmica com β-bloqueador na síndrome do QT longo e a sua variação poderá estar relacionada à instabilidade elétrica e risco de arritmias ventriculares.[15] Estudos têm demonstrado que o aumento da dispersão do QT está associado a uma maior mortalidade por arritmias ventriculares na população de coronários,[16] síndrome do QT longo, cardiomiopatia hipertrófica. O valor definido como significativo de risco é de 100 ms.[17]

Vetocardiograma

Tem a sua importância estabelecida na confirmação de alterações encontradas no eletrocardiograma basal como na hipertrofia de ventrículo esquerdo, nos distúrbios da condução e nas síndromes de pré-excitação ventricular.

Cardioestimulação atrial transesofágica (CETE)

De uma maneira geral, é eficaz em induzir e interromper taquiarritmias supraventriculares clínicas.[18] Durante o procedimento pode ocorrer fibrilação atrial e os pacientes com o diagnóstico de pré-excitação ventricular podem apresentar resposta ventricular rápida; no entanto, a indução de fibrilação ventricular é rara. Sua realização deve ser feita em ambiente hospitalar com médico e equipamento disponível para atendimento de emergência.

Sua indicação é preconizada no diagnóstico de palpitação taquicárdica, sendo que nessa situação a sua indução pode variar de 70% a 100%[19] no adulto e 60% a 72% na criança.[20] Pode ser empregada em pacientes que foram submetidos a ablação de taquicardia e que apresentam recorrência dos sintomas, podendo facilitar o diagnóstico do insucesso terapêutico. Avalia ainda a capacidade de condução de via anômala manifesta, porém não tem boa sensibilidade diagnóstica para bradiarritmias.

Pode ser indicada em casos selecionados para o diagnóstico de palpitações paroxísticas, quando outros métodos falharam em documentar uma arritmia. Não deve ser indicada nos centros em que o estudo eletrofisiológico invasivo estiver disponível.

São comuns as queixas de náusea e vômito durante a passagem do cateter, o que em alguns pacientes impossibilita a sua realização. O paciente pode, ainda, apresentar tosse por estimulação da carina e dor tipo queimação dependente da intensidade da corrente elétrica. Raramente, se induz fibrilação ventricular decorrente de estimulação da porção basal do ventrículo esquerdo.

Teste ergométrico

É um teste de baixo custo e de fácil execução, porém, ele deverá ser realizado por médico habilitado e em laboratório com equipamentos disponíveis para atendimento de parada cardiorrespiratória.

Arritmias cardíacas podem ser induzidas por modificações neuroumorais, eletrofisiológicas e hemodinâmicas provocadas pela atividade física. Arritmias induzidas por esforço durante ou imediatamente após o exercício podem ser assintomáticas ou se manifestar por sintomas como palpitação transitória ou síncope. A aplicação do teste ergométrico na avaliação de sintomas tem especial importância quando eles têm relação com o esforço físico, ocorrendo durante ou imediatamente após este.

A supressão da atividade parassimpática, o aumento do tônus simpático e o elevado consumo de oxigênio poderão desencadear taquiarritmias durante a sua execução. No entanto, sua reprodutibilidade é baixa.[21]

As arritmias ventriculares podem se apresentar no teste ergométrico durante a fase de esforço ou na recuperação. Sua prevalência tem relação direta com a idade, sendo maior nos idosos, podendo ocorrer em mais de 50% dos indivíduos normais. Podem se mostrar de maneira isolada, em pares ou com episódios de taquicardia ventricular não-sustentada. Durante o esforço, são consideradas anormais se a sua prevalência exceder dez extra-sístoles monomórficas por minuto. Se isoladas, têm baixa especificidade para o diagnóstico de coronariopatia.[22] A ocorrência de arritmia ventricular durante o teste ergométrico pode ser considerada um elemento de risco aumentado para eventos em um ano. A ocorrência de arritmias ventriculares isoladas apresentou taxas de eventos em um ano de 14%, quando as complexas subiram para 29% nos testes negativos, e para 42% em testes positivos na doença coronária.[23]

A presença de taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada, *flutter* ventricular, taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular, durante a fase de recuperação no teste ergométrico em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda, poderá ser fator independente de risco para morte súbita nessa população.[24]

Síncope desencadeada por esforço físico pode ser decorrente de taquiarritmias, bradiarritmias ou síncope reflexa, sendo esse um exame importante na sua investigação.

Síncope reflexa pode ocorrer durante esforço físico, sendo resultado de uma vasodilatação exagerada nos vasos de capacitância dos membros inferiores. Esta é caracterizada por uma hipotensão grave sem bradicardia associada.[25] Quando ocorre após esforço físico, é explicada pela falência autonômica ou tem mecanismo neuralmente mediado, sendo caracterizada por hipotensão arterial associada a marcada bradicardia ou assistolia, sendo típica do paciente com coração estruturalmente normal.[26] Esse exame não apresenta uma boa relação custo-efetividade quando realizado na população geral (1%)[9] com síncope; no entanto, se realizado em indivíduos com síncope relacionada ao esforço físico, representa uma arma importante no seu diagnóstico.

Em crianças com quadro de síncope, habitualmente desencadeada por estresse físico ou emocional, a realização do teste ergométrico poderá mostrar a ocorrência de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (Figura 2).

O controle terapêutico das arritmias por esforço induzidas poderá ser baseado na repetição de teste ergométrico após o tratamento; entretanto, é uma estratégia limitada, tendo em vista a baixa reprodutibilidade dos eventos ocorridos nesse exame.

Microalternância de onda T (MAOT)

A microalternância da onda T refere-se à variabilidade, batimento a batimento, da duração e da forma da onda T no eletrocardiograma de superfície. Reflete a heterogenicidade temporal ou a dispersão da repolarização ventricular, importante mecanismo responsável por arritmias reentrantes.[27]

Foi descrita inicialmente como macroalternância, visível no ECG de repouso, em cardiopatias isquêmicas e na síndrome do QT longo, sendo relacionada à presença de arritmias ventriculares.

O desenvolvimento de novas tecnologias permitiu a análise da variação da onda T na ordem de microvolts, apresentando elevada sensibilidade e especificidade em predizer arritmias ventriculares, sendo aprovada pelo FDA (United States Food and Drug Administration) como método não invasivo de estratificação de risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares potencialmente fatais (FV/TV).[28,29]

A microalternância de onda T (MAOT) é concordante com os achados da estimulação ventricular pro-

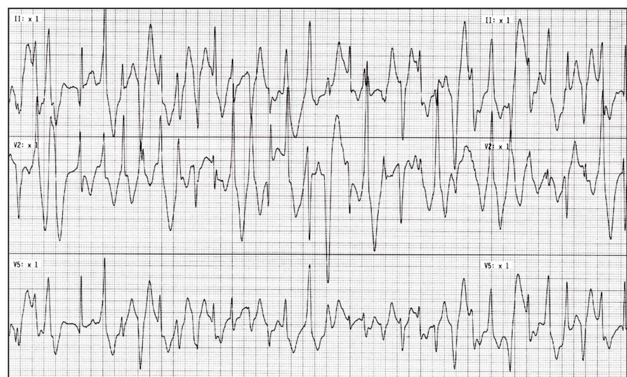


Figura 2. Registro durante ECG de esforço nas derivações D_2, V_2 e V_5 de criança de 9 anos de idade com história de síncopes de repetição. Durante o exame ela desenvolveu taquicardia ventricular polimórfica.

gramada em estudo eletrofisiológico, na análise de risco de morte súbita, predizendo o risco de arritmia ventricular espontânea. Porém, o paciente deve apresentar alta probabilidade pré-teste, visto que a relação entre a MAOT e as arritmias em corações estruturalmente normais é menos evidente.[30]

Comparando-se a ocorrência de MAOT com a inducibilidade de arritmias ventriculares no estudo eletrofisióligico, vários estudos demonstraram que os exames apresentam boa correlação com sensibilidade de 81% a 88% e especificidade de 78% a 84% para a indução de FV/TV.[28,29]

A microalternância apresenta bom valor preditivo negativo para FV/TV (em torno de 97% a 99%), porém baixo valor preditivo positivo (6% a 19%).

Já na avaliação de pacientes com disfunção ventricular de qualquer causa (FE < 40%, isquêmicos e não-isquêmicos), a sensibilidade do exame é menor, em torno de 52% a 58%, com especificidade de 83% a 92%.[31]

Entretanto, um outro estudo nos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática revelou que a MAOT não tem valor para a estratificação do risco de arritmia.[32]

Na síndrome do QT longo congênito, embora se tenha conhecimento do valor da macroalternância da onda T, presente em aproximadamente 2% dos pacientes, ainda faltam estudos com a MAOT na estratificação de risco.

Na avaliação de risco na cardiomiopatia hipertrófica, dados preliminares de pequenos estudos sugerem que a MAOT é capaz de predizer os pacientes com maior risco de arritmia ventricular grave.[33]

Atualmente, a MAOT, juntamente do EEF e do ECGAR, apresenta indicação classe IIb na estratificação de risco de morte súbita na cardiomiopatia isquêmica e ICC nas diretrizes americanas.[34]

Monitorização ambulatorial do eletrocardiograma (sistema Holter)

A monitorização contínua do eletrocardiograma é também conhecida como monitorização ambulatorial do eletrocardiograma, eletrocardiografia dinâmica, monitorização prolongada do eletrocardiograma ou sistema Holter.

As principais informações do exame são: o padrão circadiano do ritmo e da freqüência cardíaca, quantificação das arritmias, além de documentar as alterações do eletrocardiograma no momento do sintoma do paciente e distúrbios de ritmo assintomáticos presumindo a causa de sua queixa.[35] De acordo com a avaliação médica, o paciente poderá ser submetido a gravações de 48 ou 72 horas; entretanto, dados da literatura médica têm demonstrado um melhor custo efetivo para as gravações de 24 horas.

O encontro de alterações significativas do ritmo cardíaco é extremamente incomum em jovens. O achado de bradicardia sinusal com freqüência de 35 a 40 bpm, bloqueio atrioventricular de segundo grau mobitz tipo I mais freqüentemente durante o sono, arritmia sinusal com pausa > 3 segundos, bloqueio sinoatrial, ritmo de escape juncional e atividade ectópica atrial e ventricular não necessariamente são marcadores de anormalidade. Esses achados deverão ser correlacionados com o sintoma do paciente e a presença de cardiopatia estrutural.

Sua realização é indicada nas seguintes situações:

- esclarecimento de sintomas provavelmente relacionados a arritmias cardíacas;
- controle terapêutico;
- avaliação de risco para um evento arrítmico.

Esclarecimento dos sintomas

Essa é a indicação clássica para a realização desse exame. Palpitações, tonturas, síncope ou pré-síncope podem ser diagnosticadas com o registro eletrocardiográfico durante a queixa do paciente.

Nos pacientes com sintomas infreqüentes, tal procedimento é limitado, uma vez que é tempo-dependente. Sintomas pouco freqüentes, como aqueles que se manifestam uma vez por semana, a cada quinze dias ou mais, certamente não serão detectados por tal método, devendo o cardiologista lançar mão de monitorização mais prolongada para a sua elucidação. A gravação de ritmo sinusal durante o evento sintomático é capaz de excluir com eficácia uma arritmia cardíaca como a responsável pelos sintomas do paciente. Durante monitorização pelo sistema Holter, cerca de 25% a 50% dos pacientes apresentarão queixas e 2% a 15% delas serão de causa arrítmica.[36]

Avaliação de risco

Arritmias ventriculares malignas podem ser decorrentes da interação de três condições: presença de substrato (fibrose, cicatriz), fator disparador (extra-sístoles) e fator modulador (sistema nervoso autônomo). O sistema Holter permite avaliar duas dessas condições; a presença de ectopia ventricular e o sistema nervoso autônomo pela variabilidade da freqüência cardíaca.

Arritmia

A ocorrência de ectopia ventricular em gravações de 24 horas é comum e não necessariamente estará relacionada a maior risco de morte, especialmente na população idosa saudável, na qual a sua incidência é maior.[7]

A presença de arritmias ventriculares complexas após a fase aguda do infarto do miocárdio é indicativa

de mau prognóstico na evolução de médio prazo. A especificidade e o valor preditivo negativo desses achados são elevados e a sensibilidade e o valor preditivo positivo são baixos.[34]

A existência de arritmias ventriculares associadas à baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE < 40%) em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem isquêmica ou não é um preditor de maior risco de morte súbita.[34]

A presença de ectopia ventricular durante a gravação tem baixo valor preditivo positivo para a morte súbita. Porém, se associado a outros marcadores, como fração de ejeção, cardiopatia de base, eletrocadiograma de alta resolução positivo e variabilidade do RR, tem seu valor preditivo aumentado.[22]

Variabilidade da freqüência cardíaca

O sistema nervoso autônomo atuando sobre o coração provoca variação na freqüência de disparo do nó sinusal. O estudo desse comportamento chama-se estudo da variabilidade da freqüência cardíaca. Existem várias técnicas para a sua avaliação, sendo as mais utilizadas a análise no domínio do tempo e a análise no domínio da freqüência.

A análise no domínio do tempo utiliza índices baseados no desvio-padrão da média dos intervalos RR de batimentos normais do período estudado e é dependente do número de intervalos estudados e da freqüência cardíaca. Seus resultados são fornecidos em milissegundos. A análise no domínio da freqüência decompõe a série de intervalos RR dos batimentos normais e apresenta os seus ciclos de variação.

As medidas da variabilidade da freqüência cardíaca podem ser determinadas tanto em períodos de 5 minutos quanto em gravações de 24 horas, fazendo parte dos programas de análise de Holter. A presença de artefatos, de extra-sístoles atriais ou ventriculares, pacientes portadores de marca-passo artificial, fibrilação atrial e bloqueio atrioventricular limita o uso da técnica. Além disso, alguns medicamentos interferem no resultado, como a propafenona, a procainamida e a mexiletina, tornando-o de pouca confiabilidade.

O único índice válido para estratificação de risco é o desvio-padrão da média dos intervalos entre os batimentos em ritmo sinusal (SDNN), sendo o seu valor de corte de 70 ms.[35]

Apresenta baixa sensibilidade e valor preditivo positivo na estratificação de risco por morte arrítmica, devendo, portanto, seu uso ser feito em associação com outros métodos.

É conhecido que valores muito baixos de variabilidade da freqüência cardíaca em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e doença isquêmica miocárdica correlacionam-se com um pior prognóstico dessas doenças.[38]

Controle terapêutico

Agentes

Na avaliação da eficácia terapêutica de medicamentos deve-se considerar a variação espontânea da arritmia. Em pacientes com doença coronária, ela pode chegar a 65%[39] do total de extra-sístoles de um dia para o outro e, na doença de Chagas, a 53%.[40]

O controle terapêutico da fibrilação atrial constitui uma condição especial, pela importância e dificuldade da identificação de episódios assintomáticos, os quais somente a monitorização prolongada poderá identificar.

Quando a opção for o controle da freqüência cardíaca, o Holter é a ferramenta ideal, pois permite avaliar a curva da freqüência cardíaca com seu padrão circadiano. Para o controle da freqüência cardíaca, ela não deverá ultrapassar 140 bpm durante as atividades diárias com média em torno de 90 bpm nas 24 horas.[41]

Simultaneamente ao controle da eficácia terapêutica antiarrítmica, faz-se a investigação da presença de pró-arritmia. O aumento na densidade de arritmias ventriculares complexas e sobretudo a ocorrência de taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes*, assim como a transformação de arritmias não-sustentadas em sustentadas são critérios dessa situação.[42] Além disso, deve-se estar atento para o comportamento do intervalo QT, especialmente após batimentos ectópicos e pausas, acentuação de bloqueios preexistentes e bradicardia acentuada.

Marca-passo e desfibriladores cardíacos

Em portadores de marca-passo, o sistema Holter avalia o comportamento da estimulação artificial durante as atividades rotineiras do paciente, permitindo a adequação das funções do marca-passo às necessidades específicas do paciente e uma correlação dos sintomas com alterações de seu funcionamento ou com arritmias próprias do indivíduo. Ele é capaz de detectar falhas no comando ou na sensibilidade do marca-passo, o que facilitará a sua reprogramação. Nos portadores de desfibrilador cardíaco, esse exame identifica a ocorrência de terapias inapropriadas, falhas de protocolos antitaquicardia, detecção inadequada de arritmias, além de avaliar a sua função como marca-passo convencional frente a episódios de bradicardia.[35]

Avaliação após terapia ablativa e cirúrgica

Tem aplicação semelhante ao uso de agentes, especialmente no esclarecimento de sintomas após a terapia.

Monitor de eventos

São duas as principais técnicas:

- Monitor de eventos sintomáticos externo.
- Monitor de eventos sintomáticos implantável.

Monitor de eventos sintomáticos externo

Tem como sinônimo gravador de memória circular ou *loop event recorder* ou *looper*. Consiste em um pequeno gravador digital com memória circular, podendo gravar de uma a doze derivações. Pelo seu pequeno tamanho e fácil manipulação, permite ser utilizado por longo período, tornando-se, dessa forma, vantajoso para diagnóstico de sintomas esporádicos.

O sistema permanece conectado ao paciente durante todo o tempo. Ao ser ativado pelo paciente por causa do sintoma (Figura 3), o aparelho retém o traçado eletrocardiográfico de alguns minutos antes e depois de ser acionado, de acordo com a maneira que foi programado. Em seguida, a gravação é transmitida via transtelefônica para uma central, em que os traçados serão analisados, permitindo-se, assim, uma perfeita correlação do sintoma com a arritmia.

Esse exame tem melhor aplicação nos pacientes com queixas raras,[43] mostrando-se mais eficaz e de menor custo se comparado ao sistema Holter no diagnóstico de palpitação esporádica.[1] Em observação em que a palpitação foi a queixa mais freqüente (67,7%), o monitor de eventos usado por um período médio de quinze dias permitiu correlação entre sintoma e eletrocardiograma em 62,2% dos casos.[2]

Vários estudos têm demonstrado que o período de duas semanas é suficiente para o diagnóstico na maioria dos pacientes com palpitações. Para síncope, o período de monitorização comprovadamente eficaz foi de trinta dias, podendo ser prolongado, caso necessário.[1,2]

Monitor de eventos sintomáticos implantável

Cerca de um terço[44] dos pacientes com síncope permanece sem diagnóstico etiológico apesar de terem sido extensamente estudados. Monitores implantáveis são pequenos dispositivos inseridos debaixo do tecido subcutâneo na região infraclavicular do paciente para uma monitorização por até dezoito meses. De acordo com a programação, ele grava os momentos de bradicardia e taquicardia, além do evento sentido pelo paciente quando ele aciona o aparelho.

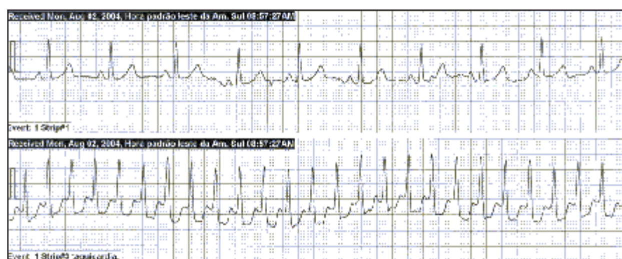


Figura 3. Registros na derivação V_5, em monitor de eventos sintomáticos, de paciente com história de crises de palpitações de curta duração com freqüência de uma a duas vezes por semana. Traçado superior com ritmo sinusal e FC de 72 bpm. Traçado inferior mostra taquicardia supraventricular regular com FC de 170 bpm, obtido após cinco dias de monitorização. A paciente já havia realizado quatro gravações de Holter.

Sua utilidade pôde ser comprovada em vários estudos,[45] como o ISSUE,[46] o EASYAS,[47] bem como na observação de Krahn et al., que encontraram uma causa arrítmica para a síncope em 55% dos pacientes estudados com o monitor implantável, contra 19% com os testes convencionais. A monitorização prolongada mais provavelmente fornecerá um diagnóstico em vez dos testes convencionais, em pacientes com síncope inexplicada. Desse modo, deve-se considerar a utilização mais precoce da monitorização.[48]

Eletrocardiograma de alta resolução

É também conhecido como eletrocardiograma promediado, eletrocardiograma de alta freqüência ou ECG-AR. Trata-se de um registro eletrocardiográfico de superfície capaz de detectar potenciais de baixa amplitude (uV) e alta freqüência, não detectados pelo eletrocardiograma convencional. Esses potenciais, chamados de tardios, ocorrem no final do QRS e refletem a existência de áreas de tecido miocárdico normal entremeadas por tecido de condução anormal (cicatriz), considerados uma condição básica para o mecanismo de reentrada. Para a realização desse exame, o paciente deverá estar em ritmo sinusal, sendo utilizadas as três derivações ortogonais X, Y e Z e os sinais elétricos filtrados e amplificados.

Os registros poderão ser obtidos em domínio do tempo (ms) e da freqüência (Hz). No domínio do tempo, a interpretação leva em conta três variáveis:

1. Duração total do complexo QRS filtrado, devendo ser > 114 ms nos pacientes com condução intraventricular normal e > 145 ms nos pacientes com distúrbio de condução.
2. Raiz quadrada da média da voltagem dos 40 ms terminais do complexo QRS filtrado, devendo ser < 20 uV nos pacientes com condução intraventricular normal e < 17 uV nos casos de distúrbio de condução intraventricular.
3. Duração total dos potenciais com valores < 40 uV no final do complexo QRS filtrado > 38 ms e 45 ms nos pacientes com condução intraventricular normal e alterada, respectivamente.[49]

A positividade desse exame requer que dois desses parâmetros estejam alterados.

É indicado na estratificação de risco de pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, em pacientes com arritmias ventriculares complexas e na investigação de pacientes com síncope provavelmente arrítmica. Na

suspeita de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, se mostrará alterado em 85% dos pacientes[50] com sensibilidade de 65% e especificidade de 92%.[51]

A incidência de potencial tardio na cardiomiopatia hipertrófica é de 20%, porém, ela não indica risco aumentado de taquicardia ventricular sustentada espontânea ou induzida ao estudo eletrofisiológico.[52]

Quando se estuda o final da onda P, obtém-se o eletrocardiograma de alta resolução da onda P e a presença de potenciais tardios atriais indica risco de ocorrência de fibrilação atrial paroxística decorrente de alterações na condução interatrial e intra-atrial.[53]

Teste de inclinação ortostática

A perda súbita e transitória do nível de consciência em pacientes em sua maioria jovens e sem cardiopatia estrutural pode ser decorrente de uma síndrome denominada neurocardiogênica ou vasovagal. O teste de inclinação ortostática ou *tilt table test* possibilita esse diagnóstico além de outras síndromes associadas com intolerância a ortostase, como a síndrome disautonômica, a síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT), a hipotensão ortostática e a síndrome do seio carotídeo.

Deve ser realizado em ambiente hospitalar com médico e enfermeiro treinados em atendimento de emergência e dispor de equipamento de reanimação cardiorrespiratória.

Após um período de 20 minutos de repouso em decúbito dorsal, para estabilização e obtenção dos limites normais de freqüência cardíaca e pressão arterial, a mesa será inclinada a 60 ou 70 graus, estando o paciente seguro por uma plataforma para os pés e por um cinto de segurança. O tempo de inclinação ortostática deverá ser de 40 minutos para o adulto e de 20 minutos para a criança. Durante a realização desse exame, a pressão arterial e a freqüência cardíaca serão aferidas de forma intermitente ou contínua.[54]

O prolongamento do teste e o aumento do ângulo de inclinação aumenta a sensibilidade, porém, diminui a especificidade desse exame.[55]

Os protocolos utilizados na atualidade são o basal e o sensibilizado.

Protocolo basal

Consiste na permanência do paciente em ortostase sem receber medicamento.

Protocolo sensibilizado

Consiste em introduzir um agente (isossorbida ou isuprel) com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame.

O teste é positivo se há reprodução dos sintomas clínicos associada a colapso hemodinâmico. A ocorrência de hipotensão assintomática e autolimitada não deve ser valorizada. Vários são os tipos de respostas observadas.[54]

Resposta vasovagal clássica

Observa-se queda da pressão arterial e/ou da freqüência cardíaca associada a sintomas. Ela pode ser dividida em resposta vasodepressora, cardioinibitória ou mista.

Síndrome disautonômica

Nos pacientes com diabete melito e doença de Parkinson, entre outros, observa-se queda gradual e progressiva da pressão arterial ao longo da exposição à inclinação ortostática, estando algumas vezes associada a aumento discreto da freqüência cardíaca.

Síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT)

Consiste no aumento da freqüência cardíaca em mais de 30 bpm ou elevação dela acima de 120 bpm, se comparada ao repouso mantida por pelo menos 30 minutos e associada a sintomas de intolerância a ortostase.[40] Poderá haver hipotensão arterial; no entanto, ela será incapaz de desencadear perda de consciência. Esse diagnóstico não poderá ser feito no teste sensibilizado.

Síncope cerebral

O diagnóstico é feito quando se associa sintoma de hipofluxo cerebral ao Doppler transcraniano sem queda significativa da pressão arterial.[56]

Hipotensão ortostática

A observação de hipotensão ortostática é definida como queda da pressão arterial acima de 20 mmHg imediatamente após se assumir a posição ortostática. Essa doença é mais prevalente na população idosa (30%).

Hipersensibilidade do seio carotídeo

A realização de massagem do seio carotídeo durante a realização do teste de inclinação ortostática é preconizada aos pacientes com mais de 50 anos de idade, salvo contra-indicação (sopro carotídeo denotando a possibilidade de estenose carotídea).[57]

Estudo eletrofisiológico invasivo

O estudo eletrofisiológico invasivo teve um extraordinário avanço desde 1969, quando Scherlag fez o primeiro registro do eletrograma do feixe de His utilizando cateteres.[58] Atualmente, este é realizado na maioria dos serviços de cardiologia e se tornou uma impor-

tante ferramenta para o diagnóstico e tratamento das arritmias cardíacas.

O estudo eletrofisiológico típico envolve o registro simultâneo da atividade elétrica de múltiplos locais das cavidades cardíacas direitas que é feito através de cateteres eletrodos multipolares que são introduzidos por punções venosas. Quando se pretende atingir o lado esquerdo do coração, o acesso é feito por punção do septo interatrial ou via aórtica retrógrada.[59] Em alguns casos, a abordagem do epicárdio é feita através de punção subxifóide.[60] Além disso, a estimulação elétrica programada é realizada por estes cateteres e, com isto, podem-se determinar parâmetros eletrofisiológicos importantes, como o período refratário das diversas estruturas cardíacas, e induzir e interromper taquicardias. De acordo com a arritmia que se está estudando, os protocolos de estimulação variam; normalmente se faz a estimulação em condições basais e, eventualmente, sob a ação concomitante de drogas como isoproterenol, atropina, procainamida ou adenosina. O exame é bem tolerado, mas geralmente se faz uma leve sedação do paciente para seu maior conforto.

O estudo eletrofisiológico, para fins de diagnóstico, é capaz de confirmar a presença e a natureza de uma arritmia em particular e pode caracterizar seu mecanismo eletrofisiológico. Além disso, com a mesma técnica, pode-se proceder à ablação de determinadas estruturas cardíacas e, assim, se obter o tratamento de prevenção de recorrência de algumas taquicardias, tornando-se o tratamento de eleição para casos selecionados.[59]

Em linhas gerais, o estudo eletrofisiológico é indicado na avaliação da função sinusal, nas doenças do sistema de condução, na avaliação de arritmias supraventriculares e ventriculares e na investigação de síncope de origem desconhecida. Também é indicado para a estratificação de risco de eventos cardíacos futuros, inclusive de morte súbita cardíaca, e serve para averiguar a eficácia de uma determinada terapêutica antiarrítmica.

A acurácia do estudo eletrofisiológico na avaliação de arritmias ventriculares e na avaliação de risco de morte súbita varia de acordo com: o tipo e a gravidade da cardiopatia de base, a presença ou ausência de taquicardia ventricular espontânea, a ação de agentes antiarrítmicos, o protocolo de estimulação e o sítio da estimulação. As taxas de indução e de reprodutibilidade são mais altas nos pacientes após infarto do miocárdio, sendo o exame indicado àqueles com sintomas de palpitações, pré-síncope e síncope; nestes últimos também é indicado para avaliar a eficácia da ablação da taquicardia ventricular e para o diagnóstico de taquicardias com QRS largo cujo mecanismo não esteja claro. Em pacientes com cardiomiopatia dilatada, o estudo eletrofisiológico tem papel limitado na avaliação de arritmias ventriculares, em conseqüência da baixa reprodutibilidade e baixo valor preditivo da taquicardia ventricular induzida. Também não é útil na síndrome do QT longo. Na síndrome de Brugada, o uso do estudo eletrofisiológico é questionável e ainda está por ser definido com base em estudos mais amplos, uniformes e com seguimento adequado. Na cardiomiopatia hipertrófica, atualmente, a utilização do estudo eletrofisiológico também é controvertida e na cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito o estudo pode ser útil para avaliação de risco de morte súbita, embora o seu valor seja desconhecido nos pacientes que se apresentam com extra-sístoles ventriculares isoladas ou taquicardia ventricular não sustentada.[34]

O estudo eletrofisiológico também foi utilizado em alguns estudos como MADIT, BEST-ICD e CARISMA. Neste último, que avaliou pacientes pós-infarto do miocárdio com baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o estudo eletrofisiológico realizado 6 semanas após o infarto foi capaz de predizer o risco de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular potencialmente tratáveis num período de 2 anos após o infarto do miocárdio.[61]

Estudo eletrofisiológico negativo não descarta a presença de arritmia e cerca de 35% dos indivíduos continuam a apresentar seus eventos clínicos, embora a morte súbita seja uma raridade.[61]

Métodos de imagem

Raio X do tórax

É um método simples, de baixo custo e disponível em quase todas as localidades. Os dados de interesse são: o tamanho da área cardíaca expresso pelo índice cardiotorácico, a informação de aumentos específicos de câmaras cardíacas e o grau de congestão pulmonar.

No caso da doença de Chagas, os estudos de Rassi et al. mostraram ser um índice poderoso para e estratificação de risco de mortalidade.[62]

Ecocardiograma

A função ventricular é medida ao ecocardiograma transtorácico pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), um marcador de risco de morte cardíaca, em especial súbita, independentemente da presença de arritmia ventricular.[63] Além do ecocardiograma, dispõe-se ainda de métodos de imagem que utilizam radioisótopos e ressonância magnética cardíaca (RMC) para a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Avalia-se o grau de disfunção ventricular e identifica-se se ela é sistólica ou diastólica. Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2002[35] sobre avaliação não-invasiva das arritmias cardíacas, todo paciente que, por qualquer motivo, for submetido à estratificação de risco para taquicardia ventricular sustentada e morte súbita, deverá ter sua função ventricular determinada por meio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Lembre-se ainda que, por meio desse exame, é possível o diagnóstico de: doenças com risco au-

mentado de morte súbita, como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada de origem isquêmica ou não ou valvopatias.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) apresenta um papel ainda limitado na avaliação das arritmias cardíacas. Ela permite muito mais a análise indireta de variáveis relacionadas à função cardíaca e ao tratamento das arritmias do que o diagnóstico das mesmas.

Em algumas situações bastante específicas, ela pode ser de auxílio, como na avaliação da topografia coronária e alterações pericárdicas antes de procedimentos eletrofisiológicos epicárdicos.

Pode ser utilizada nos pacientes com arritmia ventricular, nos quais o ecocardiograma não consegue avaliar com boa acurácia a função ventricular esquerda ou direita e/ou alterações estruturais.[34]

Nos pacientes que serão submetidos à ablação de fibrilação atrial, a TC com múltiplos canais (*multislice*) permite avaliar o tamanho do átrio esquerdo, a anatomia das veias pulmonares, suas anomalias congênitas e sua inserção na parede atrial,[64-66] em alguns casos com reconstrução em 3D das imagens, que serão usadas durante o procedimento para guiar a ablação.[67] Também permite identificar possíveis complicações do procedimento, como estenoses, dissecções ou perfurações. Através da TC pode-se avaliar o septo interatrial e a posição do forame oval, quando se planeja a ablação através de punção transeptal.[67]

Ainda na ablação da fibrilação atrial, a tomografia pré-procedimento permite a análise da topografia esofágica, na tentativa de previnir lesões deste órgão durante a ablação.[68]

Ressonância nuclear magnética

Na displasia arritmogênica do ventrículo direito, a RNM tem particular importância, pois permite identificar alterações típicas da doença, como aumento do ventrículo, alterações da via de saída, espessamento regional da parede, aneurismas segmentares, desarranjo trabecular e infiltração gordurosa do miocárdio, permitindo seu diagnóstico com boas sensibilidade e especificidade.[69-71]

Nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, pode ser utilizada principalmente quando o ecocardiograma apresentar limitações técnicas ou quando a hipertrofia segmentar estiver confinada a locais não usuais.[72] Em pacientes com esta doença, a presença de áreas hiperatenuantes tem correlação direta com a presença de TVNS no Holter, quando comparado com indivíduos com a mesma doença que não apresentam tal arritmia (97% $\times$ 66%, $p < 0{,}05$).[73]

Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a RNM pode ser de grande utilidade na análise do tamanho das câmaras cardíacas, assim como na análise da função segmentar dos ventrículos, especialmente por permitir avaliar a viabilidade miocárdica e a presença de aneurismas de ventrículo esquerdo e/ou áreas de cicatrizes, ambos potencialmente arritmogênicos, em pacientes com miocardiopatia isquêmica.[74]

Resumo

As arritmias cardíacas são anormalidades da atividade elétrica do coração e, como tal, seu diagnóstico é feito fundamentalmente pelo eletrocardiograma e por técnicas dele derivadas. Como muitas são paroxísticas, as técnicas de monitorização prolongada do eletrocardiograma são as mais indicadas, acompanhadas pelos métodos de estimulação programada para a sua indução. Além disso, métodos para identificação do risco de novos eventos arrítmicos também são necessários, tanto ampliando o eletrocardiograma, para identificação de potenciais de muito baixa amplitude, quanto estudando a repolarização ventricular, duração do intervalo QT, microalternância da onda T e a atividade do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinusal através do estudo da variabilidade da freqüência cardíaca. A estratificação desse risco poderá ainda ser feita por meio da estimulação programada pelo estudo eletrofisiológico. A avaliação global do paciente e a avaliação específica de sua função ventricular também são necessários.

Bibliografia

1. Zimetbaum P, Josephson MU. Evaluation of Patients with Palpitations. N Engl J Med 1998; 338:1369-73.
2. Grupi CJ, Barbosa AS, Sampaio CR, et al. Contribuição do Monitor de Eventos no Diagnóstico de Sintomas. Arq Bras Cardiol 1998; 70:309-14.
3. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with palpitations. Am J Med 1996; 100:138-48.
4. Messino FC. Ventricular ectopy activity: prevalence and risk. Am J Cardiol 1989; 64:53J-56J
5. De Paula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, Mansur AJ. Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. Cardiology 2007;108(2):111-6.
6. Marcus FI. Ventricular arrhythmias. In Moss AJ, Stern S. (Eds). Noninvasive electrocardiology: clinical aspects of Holter monitoring. Philadelphia: WB Saunders Co.,1996; 49-57.
7. Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, Da Luz PL, Azul LG, et al. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. J Electrocardiol 1990; 23:171-76.
8. Maron, BJ. Sudden Death in Young Athletes. N Eng J Med 2003; 349:1064-75.
9. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. Medicine 1990; 69:160-75.

10. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. Am J Med Sci 1953; 226:541-45.
11. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1391-96.
12. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report. Circulation 2002; 106:2014-19.
13. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. N Eng J Med 2003; 348:1866-74.
14. Campbel RWF, Gardiner P, Amos PA, et al. Measurement of the QT interval. Eur Heart Journal 1985; 6:81-83.
15. Day CP, McComb JM, Campbell RW.QT dispersion in sinus beats and ventricular extra systoles in normal hearts. Br Heart J 1992; 67:39-41.
16. Zareba W, Moss A, Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. A J Cardiol 1994; 74: 550-53.
17. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1749-66.
18. Pachon MJC. Estudo eletrofisiológico transesofágico. Reblampa 1989; 1:12.
19. Harte MT, Teo KK, Horgan JH. The diagnosis and management of supraventricular tachycardia by transesophageal cardiac stimulation and recording. Chest 1988; 93:339.
20. Benson Jr DW, Dunningan. A transesophageal electrocardiography and cardiac pacing: state of the art. Clinics in Perinatology 1988; 15:619.
21. Podrid PJ, Venditti FJ, Levine PA, et al. The role of exercise testing in evaluation of arrhythmias. Am J Cardiol 1988; 62:24H-33H.
22. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. N Engl J Med 2003; 348:781-90.
23. Udall JA, Ellestad MH. Predictive implications of ventricular premature contractions associated with treadmill stress testing. Circulation 1977; 56:985-89.
24. O'Neil JO, Young JB, Pothier CE, et al. Is ventricular ectopy during recovery after exercise testing prognostically useful? J Am Coll Cardiol 2004; 18:44:820-26.
25. Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, et al. Exercise induced vasodepressor syncope. Br Heart J 1994; 71:554–57.
26. Huycke EC, Card HG, Sobol SM, et al. Postexertional cardiac asystole in a young man without organic heart disease. Ann Intern Med 1987; 106:844-45.
27. Narayan, SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2006; 47:269.
28. Gold, MR, Bloomfield, DM, Anderson, KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2247.
29. Narayan, SM, Smith, JM. Exploiting rate-related hysteresis in repolarization alternans to improve risk stratification for ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1485
30. Gehi, AK, Stein, RH, Metz, LD, Gomes, JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 46:75.
31. Ikeda, T, Saito, H, Tanno, K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. Am J Cardiol 2002; 89:79.
32. Grimm, W, Christ, M, Bach, J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. Circulation 2003; 108:2883.
33. Momiyama, Y, Hartikainen, J, Nagayoshi, H, et al. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Jpn Circ J 1997; 61:650.
34. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2006;27:2099–2140.
35. Diretriz para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Avaliação não invasiva das arritmias cardíacas. Arq Bras Card 2002; 7-17.
36. Miller MJ, Zipes PD. Diagnosis of Cardiac Arrhythmias in Braunwald's. In Heart Disease. A Text Book of Cardiovascular Medicine. 7th ed. 2004; 697-711.
37. Crawford MH, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1999; 34:912-48.
38. Malik M. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of The European Society pf Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93:1043-65.
39. Sami M, Kraemer H, Harrison D, et al. A New Method for Evaluating antiarrhythmic Drug Efficacy. Circulation 1980; 62:1172-79.
40. Grupi CJ, Sosa EA, De Carvalho JF, et al. Variabilidade espontânea da extra-sistolia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol 1991; 56:445-50.
41. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1825-33.
42. Podrid PJ. Aggravation of arrhythmia: A complication of antiarrhythmic drug therapy. Eur Heart J 1989; 10:66-72.
43. Blomström-Lundvinst, S, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. 2003; 1-50.
44. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of the implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. Europace 2004; 6:70-76.
45. Nierop PR, van Mechelen R, van Elsacker, et al. Heart Rhythm During Syncope and Presyncope: Results of Implantable Loop Recorders. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1532-38.
46. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Mechanism of Syncope in Patients With Bundle Branch Block and Negative Electrophysiological Test. Circulation 2001; 104:2045-50.
47. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke AN. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2004; 25:1257-63.
48. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional Diagnostic Testing Versus a Prolonged Monitoring Strategy. Circulation 2001; 104:46-51.
49. Moffa PJ, Sanches PCR. O eletrocardiograma de alta resolução. In Eletrocardiograma normal e patológico. 7ª ed. São Paulo: Roca, 2001.
50. Breithardt G, Cain ME, El-Sherifn, et al. Standards for analysis of ventricular late potential using high resolution or signal averaged electrocardiography. A Statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology. The American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1991; 17:999.
51. Wichter T, Martinez-Rubio A, Borggrefe M, et al. Clinical value of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Eur Heart J 1992; 13:378.
52. Cripps TR, Counihan PJ, Frenneaux MP, et al. Signal-averaged electrocardiography in hipertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1990; 15:956-61.
53. Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, et al. Detection of patients of risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. Circulation 1991; 83:162-69.
54. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Task Force on Syncope. European Society of Cardiology: Guidelines on management: diagnosis and treatment of syncope. Eur Heart Journ 2001; 22:1256-306.

55. Sutton R, Bloomfield D. Indications, Methodology and Classification of Results of Tilt Table Test. Am J Cardiol 1999; 84:10-19.
56. Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med 2000; 343:1856-61.
57. Mc Intonsh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. Am J Med 1993; 100:418-22.
58. Scherlag BJ, Helfant RH, Damato AN. Catheterization technique for his bundle stimulation and recording in the intact dog. J Appl Physiol, 1968; 25: 425.
59. Tracy CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association 2006 update of the clinical competence statement on invasive electrophysiologystudies, catheterablation,andcardioversion: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2006; 48(7): 1503-17.
60. Sosa E, et al. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7(6): 531-6.
61. Huikuri HV, et al. Prediction of fatal or near fatal ventricular tachyarrhythmias in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction: the CARISMA study. European Society of Cardiology Congress 2007. Abstract P545.
62. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation 2007 Mar 6;115(9):1101-8.
63. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, et al. PROMISE Investigators Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. Circulation 2000; 101:40-6.
64. Stanford W, Breen JF. CT evaluation of left atrial pulmonary venous anatomy. Int J Cardiovasc Imaging 2005; 21: 133-9.
65. Selby Jr JB, Poghosyan T, Wharton M. Asymptomatic partial anomalous pulmonary venous return masquerading as pulmonary vein occlusion following radiofrequency ablation. Int J Cardiovasc Imaging 2006; 22:719-22.
66. Matsuo S, Matsumoto T, Nakae I, Ito M, Horie M. Anomaly of the left atrium in patients with atrial fibrillation detected by ECG-gated multi-slice computed tomography. Int J Cardiovasc Imaging 2005; 21: 455-8.
67. Mikaelian BJ, Malchano ZJ, Neuzil P, Weichet J, Doshi SK, Ruskin JN, Reddy VY. Integration of 3-dimensional cardiac computed tomography images with real-time electroanatomic mapping to guide catheter ablation of atrial fibrillation. Circulation 2005; 112: 35-6.
68. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJG, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. Europace 2007; 9:335-79.
69. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Pennell DJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value of the cardiac MRI in relation to arrhythmia-free survival. Int J Cardiovasc Imaging 2003; 19: 545-7.
70. Keller DI, Osswald S, Bremerich J, Bongartz G, Cron TA, Hilti P, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value of the cardiac MRI in relation to arrhythmia-free survival. Int J Cardiovasc Imaging 2003; 19: 537-43.
71. ESC Task Force Report: The clinical role of magnetic resonance in cardiovascular disease. European Heart Journal 1998;19:19-39.
72. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003; 42:2-27.
73. Dimitrow PP, Klimeczek P, Vliegenthart R, Pasowicz M, Oudkerk M, Podolec P, et al. Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia. Int J Cardiovasc Imaging 2008; 24: 77-83.
74. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1-82.

Capítulo 4

Diagnóstico Diferencial das Taquiarritmias Cardíacas

João Pimenta
José Marcos Moreira

Pontos-chave

- O diagnóstico diferencial é um tópico relevante na avaliação das taquiarritmias cardíacas. Neste contexto destaca-se a presença de aberrância da condução intraventricular do estímulo. Esta propicia uma alteração eletrocardiiográfica que, na presença de taquicardia paroxística, pode levar a interpretações errôneas e conseqüentemente diagnósticos e condutas equivocados, inclusive com possíveis danos ao paciente.
- O principal enfoque deste capítulo é delinear os aspectos mais marcantes no eletrocardiograma das arritmias supraventriculares com aberrância de condução, de modo a facilitar o seu reconhecimento para que se possa tomar uma conduta correta.
- Os detalhes mais corriqueiros para a diferenciação de um batimento com condução normal daquele com aberrância são enumerados, principalmente para o reconhecimento de um batimento ectópico atrial com ou sem aberrância, ainda com laudos com diagnósticos equivocados.
- É dedicada ênfase especial para o diagnóstico diferencial das taquiarritmias supraventriculares com aberrância de condução com as taquicardias ventriculares, já que esta necessita de maior atenção na conduta terapêutica.
- Os mecanismos de início, manutenção e término das arritmias por reentrada estão apresentados com muitos detalhes no texto. Traçados eletrocardiográficos e eletrofisiológicos bem como diagramas explicativos e de fácil aprendizado estão dispostos ao longo do capítulo, sempre com a finalidade de facilitar o entendimento e sua possível aplicação na conduta terapêutica.
- Os diversos mecanismos eletrofisiológicos do *flutter* atrial e suas implicações na terapia ablativa estão contemplados no presente capítulo. Os traçados ilustrativos bem como os diagramas tentam auxiliar no entendimento dessa arritmia, atualmente com solução numa taxa de sucesso bastante gratificante.
- As referências bibliográficas enfocaram principalmente as descrições históricas e originais, dando crédito aos autores que mais contribuíram para que hoje possamos entender com detalhes os meandros eletrofisiológicos das arritmias supraventriculares apenas por meio da avaliação detalhada do "velho" eletrocardiograma.

As cardiopatias freqüentemente se manifestam com arritmias, cujo reconhecimento enseja uma terapêutica adequada. As formas de taquicardias paroxísticas merecem um enfoque particular devido às suas manifestações clínicas, que requerem uma abordagem médica imediata. Dessa forma, o diagnóstico diferencial das taquicardias torna-se um capítulo essencial em qualquer compêndio médico, principalmente a diferenciação entre taquicardia supraventricular com aberrância de condução intraventricular e taquicardia ventricular. Este capítulo analisa o diagnóstico diferencial das taquicardias paroxísticas – supraventriculares e ventriculares.

Introdução

O diagnóstico diferencial das taquiarritmias é um ato médico de grande importância, principalmente nas salas de emergência, pois conduz a uma opção terapêu-

tica adequada. Às vezes, o diagnóstico diferencial pode ser feito apenas pela análise de uma determinada manifestação clínica e eletrocardiográfica da arritmia, mas, não raro, o estudo eletrofisiológico (EEF) torna-se imprescindível. Desse modo, o conhecimento dos vários tipos de arritmia propicia uma maior facilidade diagnóstica. Habitualmente, as taquicardias são classificadas como supraventriculares e ventriculares, embasando-se sempre em características eletrocardiográficas.

As taquicardias supraventriculares (TSV) são definidas pelos aspectos eletrocardiográficos ou eletrofisiológicos. Baseando-se nos primeiros, identificam-se TSV quando são exibidos complexos QRS com morfologia de ativação de origem supraventricular, na grande maioria de duração normal, e aproximadamente 10% com padrões de bloqueio de ramo, conhecidos como condução intraventricular com aberrância. Podem ser definidas, também, quando a origem se localiza acima da bifurcação do feixe de His, dados todos calcados apenas em características presentes no eletrocardiograma (ECG). Esta definição é sujeita a várias objeções, pois, não raramente, uma TSV mantida por uma via anômala ou pela presença de dupla via de condução intranodal atrioventricular (AV) pode originar-se a partir de um batimento ectópico ventricular. Por isso, prefere-se uma definição eletrofisiológica, sendo assim caracterizada como *toda taquiarritmia que necessita das estruturas localizadas acima da bifurcação do feixe de His para sua manutenção.*[1,2] Contudo, é mais importante o reconhecimento da arritmia do que detalhes semânticos e acadêmicos em torno de sua definição, pois daí derivam as condutas que devem ser seguidas.

Assim, as taquiarritmias cardíacas classificadas como supraventriculares (Quadro 1) incluem as que se originam e se mantêm nas estruturas atriais e as que necessitam essencialmente do sistema juncional AV. Contudo, para discorrer sobre diagnóstico diferencial das taquiarritmias cardíacas, é preferível uma abordagem que enfoque aquelas que se perpetuam nos átrios (as taquiarritmias com complexos QRS estreitos) e as com QRS alargados. Assim, esta apresentação torna-se mais prática e didática.

Taquicardias paroxísticas com complexos QRS estreitos

A morfologia estreita ou normal dos complexos QRS é característica específica de TSV, pois, pelos conhecimentos atuais, não é possível a existência de uma taquicardia ventricular (TV) com complexos QRS estreitos (< 0,12 s). São bastante semelhantes aos complexos ventriculares em ritmo sinusal (Figura 1, A e B), pois a condução anterógrada se faz pelas vias normais de condução e o estímulo usa o nódulo AV, o feixe de His e os ramos direito e esquerdo simultaneamente para despolarizar os ventrículos. Um atraso ou bloqueio num dos ramos irá produzir uma ativação ventricular aberrante (QRS > 0,12 s), com morfologia de bloqueio de ramo (Figura 1C). Entre estas, estão as que se desenvolvem nos átrios e aquelas que se mantêm por movimento circular por reentrada AV.

Taquicardias atriais

Usam essencialmente as estruturas atriais para a sua manutenção, destacando-se a taquicardia atrial (TA) ectópica, o *flutter* atrial e a fibrilação atrial. Serão enfocados os principais tipos de *flutter* atrial, com detalhes específicos de suas características eletrofisiológicas, já que em análises eletrocardiográficas exibem poucas variações.

Taquicardia atrial focal

É uma arritmia cuja prevalência na população pediátrica pode variar de 11% a 34%, não sendo inco-

Quadro 1. Classificação das taquiarritmias cardíacas, segundo critérios clínicos, eletrocardiográficos e eletrofisiológicos

Taquiarritmias supraventriculares	Taquiarritmias ventriculares
Utilizam as estruturas atriais	Utilizam as estruturas localizadas abaixo da bifurcação do feixe de His
– Taquicardia sinusal inapropriada	– Taquicardia ventricular
– Taquicardia atrial paroxística	– Taquicardia idiopática do ventrículo direito
– *Flutter* atrial	– Taquicardia idiopática do ventrículo esquerdo (fascicular)
– Fibrilação atrial	– Taquicardia bidirecional
Utilizam as estruturas juncionais AV	– Fibrilação ventricular
– Taquicardia por reentrada intranodal (microrreentrada)	– *Torsade des pointes*
– Taquicardia por reentrada AV (macrorreentrada)	

mum a forma incessante.[3] Compreende menos de 10% das TSV em populações com menos de quarenta anos, mas acomete mais de 20% dos pacientes acima de sessenta anos. A história de doença cardíaca ou cirurgia cardíaca prévia aumenta as chances de seu aparecimento, porém estudos recentes de pacientes submetidos a ablação por radiofreqüência demonstraram que mais de 70% dos pacientes com taquicardia atrial não apresenta doença cardíaca definível.[1] Não requer a participação do nódulo AV ou do ventrículo para sua iniciação ou perpetuação, diferentemente da reentrada AV. Os principais mecanismos da taquicardia atrial incluem reentrada, automaticidade normal e atividade deflagrada.[4] A TA pode se apresentar como uma arritmia paroxística ou incessante, sendo geralmente desencadeada por extra-sístoles atriais (Figura 2). As incessantes geralmente são ocasionadas por automaticidade anormal, uma vez que não são iniciadas nem terminadas por extra-sístole atrial ou estimulação elétrica programada, geralmente originando-se na *crista terminalis* ou em veias pulmonares.

A relação entre átrios e ventrículos pode tanto ser 1:1 quanto apresentar graus variados de bloqueio AV e a onda P geralmente precede o complexo QRS durante a

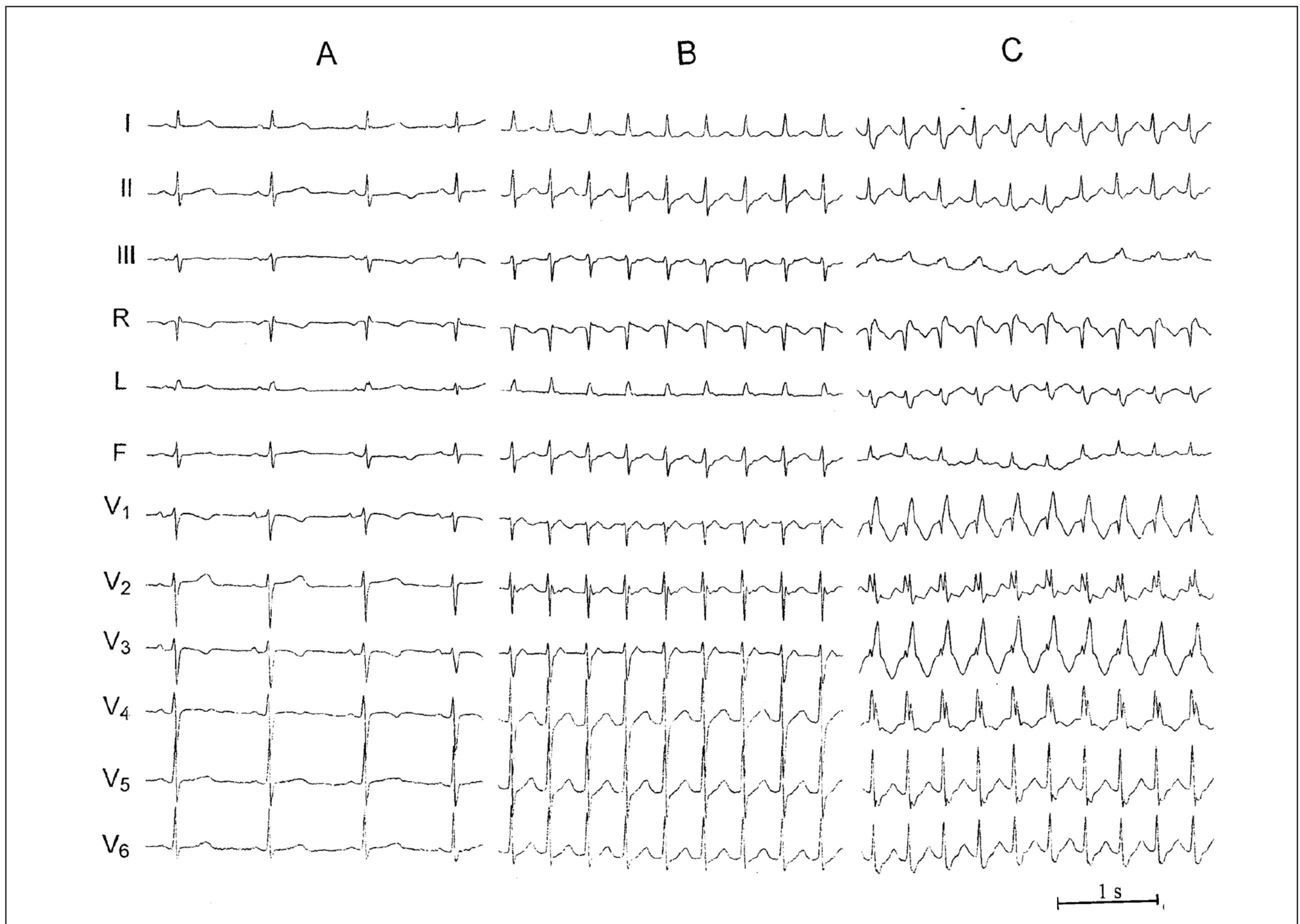


Figura 1. Traçados eletrocardiográficos de TSV por reentrada nodal AV. A) Ritmo sinusal. B) Durante taquicardia com complexos QRS estreitos. C) Durante taquicardia com complexos QRS alargados, exibindo bloqueio completo do ramo direito. Notar as semelhanças entre os complexos QRS nos traçados A e B, já que a ativação ventricular nas duas ocasiões é semelhante, ou seja, as conduções pelo sistema juncional AV e pelo intraventricular são normais. É interessante notar também que durante taquicardia com QRS alargados, a freqüência cardíaca é ligeiramente maior (intervalo RR durante a TSV com QRS estreito é de 375 ms, isto é, FC = 160 bpm, enquanto com bloqueio de ramo é de 350 ms/FC = 172 bpm), identificando um bloqueio de ramo direito funcional dependente da taquicardia, já que não há distúrbio da condução intraventricular em ritmo sinusal. Observar, ainda, as diferenças nas porções terminais dos complexos QRS, sobre o ponto J, entre taquicardia com QRS estreito e durante ritmo sinusal, indicando a presença de uma onda de ativação atrial retrógrada P', com intervalo RP' de ± 70 ms, melhor visualizada nas derivações II, III, F e V_1. Como a reentrada ocorre dentro do nódulo AV, o intervalo RP' seria o mesmo quando a taquicardia provocasse bloqueio de ramo. Nessas condições, em C, é impossível identificar a onda P', já que a duração do complexo QRS é de 130 ms e a onda P' deve estar sendo registrada sobre a ativação ventricular. As alterações observadas na fase final dos complexos QRS, mais evidentes em II e R, são dependentes das forças finais da ativação ventricular.

Figura 2. Taquicardia atrial. Taquicardia atrial desencadeada por extra-sístole atrial com condução intraventricular com bloqueio do ramo direito (onda P extra-sistólica indicada pela seta, na derivação V_1). Notar a indução de taquicardia com conseqüente mudança da polaridade das ondas P nos batimentos subseqüentes, indicando taquicardia atrial ectópica.

taquicardia. A polaridade, o intervalo PR e a relação entre as ondas P e os complexos QRS irão depender do sítio de origem, da velocidade de condução do circuito atrial, da freqüência de formação do impulso atrial e das propriedades de condução do nódulo AV. Análises da configuração da onda P nas derivações V_1 e L demonstraram ser úteis para distinguir focos atriais direitos de esquerdos; e as derivações II, III e F, úteis em diferenciar foco superior de inferior. Além disso, a sensibilidade e a especificidade de uma onda P positiva ou bifásica na derivação L utilizadas para predizer um foco atrial direito foram de 88% e 79%, respectivamente.[1] Sítios localizados em parede lateral alta do átrio direito podem apresentar uma onda P negativa ou bifásica em V_1.

Algumas taquicardias atriais originadas na região póstero-medial do átrio esquerdo (por exemplo, veia pulmonar superior direita) podem gerar ondas P similares ao ritmo sinusal, uma vez que essa veia se localiza próxima à porção superior do nódulo sinusal. A ativação rapidamente atravessaria o septo interatrial pelo feixe de Bachman para ativar o átrio direito. Nesse caso, a derivação V_1 seria fundamental no diagnóstico diferencial, com sensibilidade e especificidade de 93% e 88%, respectivamente, se a onda P for positiva na derivação V_1, podendo indicar a origem da taquicardia como de um foco atrial esquerdo[5] (Figura 3A). Já TA originada na porção da *crista terminalis* apresenta morfologia muitas vezes semelhante ao ritmo sinusal, sendo difícil sua diferenciação apenas pelo ECG.

As principais arritmias cardíacas cujo diagnóstico diferencial com a TA merecem consideração são as taquicardias por reentrada nodal (TRN) atípica, taquicardia mediada por via acessória com condução decremental tipo Coumel,[6] *flutter* atrial e taquicardia sinusal que serão apresentadas adiante.

Análise eletrocardiográfica: a TA pode ser diferenciada da taquicardia sinusal por ter início e término abruptos, e pelo fato de o aquecimento ou o resfria-

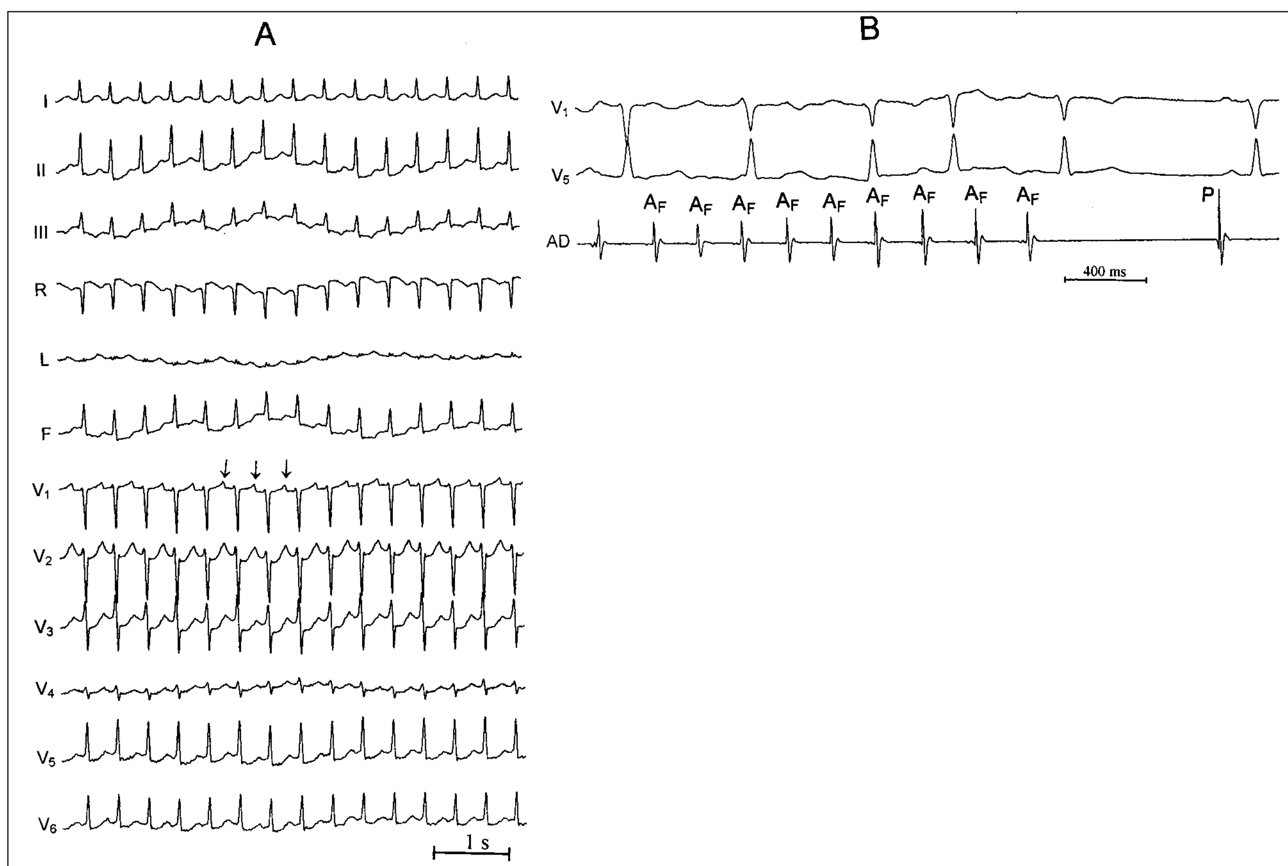


Figura 3. Taquicardia atrial esquerda. A) Taquicardia atrial originada na veia pulmonar superior direita. Nesse ECG de doze derivações, a polaridade da onda P nas precordiais não é bem nítida; no entanto, pode-se notar uma onda P com polaridade francamente positiva em V_1, denotando ser taquicardia originada no átrio esquerdo. B) Mesmo paciente com derivações eletrocardiográficas periféricas V_1 e V_5 e atrial direita alta (AD), com uma rajada de batimentos atriais A_F, proveniente da veia pulmonar superior direita, simulando fibrilação atrial – fenômeno também denominado de taquicardia atrial venosa (ritmo pré-fibrilação atrial). Notar o bloqueio AV fisiológico em decorrência da alta freqüência atrial. Esse paciente foi submetido a estudo eletrofisiológico com ablação do foco da taquicardia na porção inicial da veia pulmonar superior direita com sucesso.

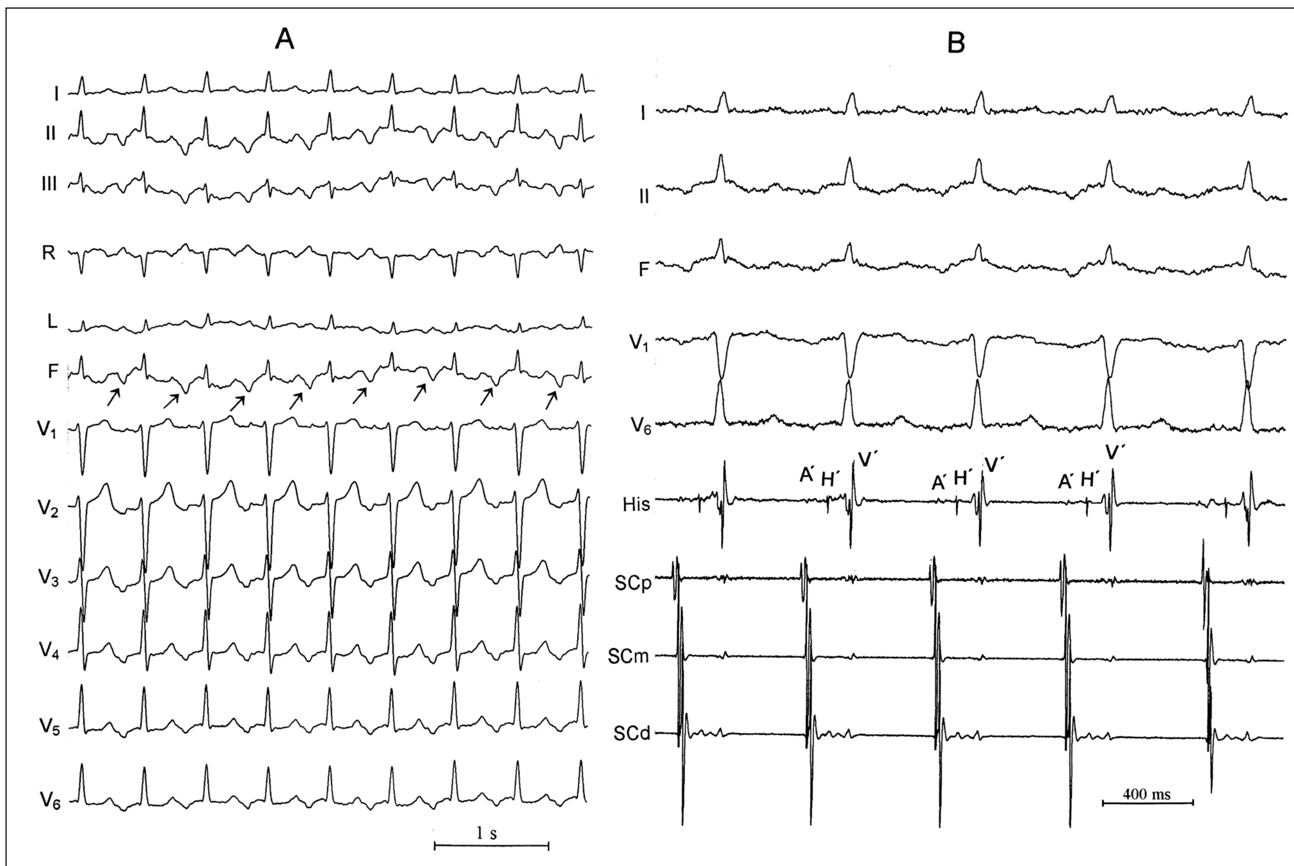


Figura 4. Taquicardia incessante usando via anômala com condução decremental (tipo Coumel). A) ECG de doze derivações, com intervalo RP' longo e ondas P' negativas em II, III e F (setas), decorrente de ativação atrial retrógrada. B) Derivações eletrocardiográficas I, II, F, V_1 e V_6, registradas simultaneamente com eletrograma na região do feixe de His (His); potenciais atriais esquerdos registrados no seio coronário proximal (SCp), no médio (SCm) e no distal (SCd), mostrando intervalo prolongado entre ativação ventricular (V') e atrial retrógrada (A'). Pode ser notada ativação atrial retrógrada A' precoce no eletrodo localizado no seio coronário proximal, na região póstero-septal direita, local mais comum dessa via acessória.

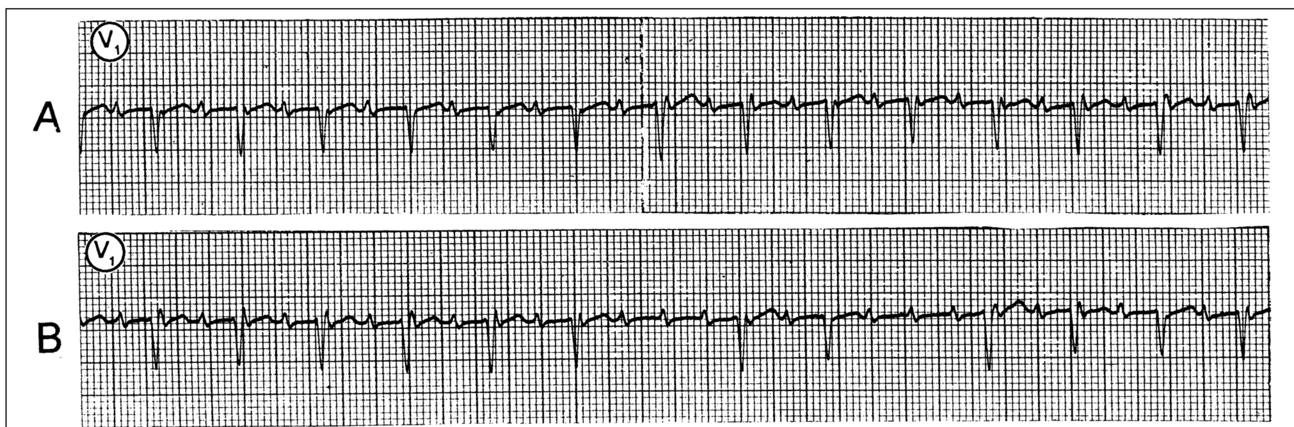


Figura 5. Efeito de manobra vagal (no caso, massagem do seio carotídeo) no diagnóstico de taquicardia atrial. A) Derivação V_1 mostrando taquicardia com bloqueio AV 2:1. Embora possa parecer uma taquicardia atrial com bloqueio AV do 1° grau, pode-se notar uma variação no final dos complexos QRS, decorrente da ativação atrial. B) Com a massagem do seio carotídeo, a taquicardia atrial é desmascarada, mostrando um bloqueio AV variável e ondas atriais facilmente identificáveis. Isso pode ser facilmente obtido com o emprego de fármacos com ações sobre o nódulo AV, como a adenosina.

mento do episódio da TA geralmente se darem utilizando três ou quatro batimentos, enquanto a taquicardia sinusal gradualmente acelera ou decresce a freqüência cardíaca (FC) de 30 segundos a alguns minutos. A aplicação de isoproterenol endovenoso durante EEF também é uma estratégia valiosa na diferenciação dessas duas entidades: na TA, há um aumento da FC sem mudar o local de ativação mais precoce, enquanto na taquicardia sinusal o aumento da FC é acompanhado de uma movimentação superior da ativação mais precoce na *crista terminalis*.

Na diferenciação entre TA e TRN ou taquicardia por reentrada atrioventricular (TRAV) mediada por via acessória, existem algumas características eletrocardiográficas que podem ser utilizadas. Uma delas é a relação RP', que geralmente varia na TA mas é constante nas outras duas entidades. O eixo da onda P quando exibe polaridade com orientação inferior (onda P positiva em D_2, D_3 e aVF) denota uma ativação atrial proveniente do átrio direito alto, descartando reentrada mediada por via acessória. Já uma ativação atrial com vetor orientado para cima (onda P negativa em D_2, D_3 e aVF) pode significar TRN, TRAV ou TA originada no óstio do seio coronário.[7]

A TA é diferenciada do *flutter* e da fibrilação atrial pela baixa freqüência de manifestação, geralmente < 250 bpm (podendo variar de 90 a 300 bpm) e pela presença de linha isoelétrica entre as ondas P. No entanto, o ECG apresenta limitações, uma vez que algumas taquicardias atriais focais podem mimetizar *flutter* atrial ou até fibrilação atrial (Figura 3B), e de forma inversa, *flutter* atrial com FC menor pode mimetizar taquicardia atrial, especialmente sob efeito de drogas antiarrítmicas. Nesses casos, o EEF tem papel fundamental no diagnóstico diferencial. A variação do intervalo PP durante a taquicardia é uma característica que reforça a

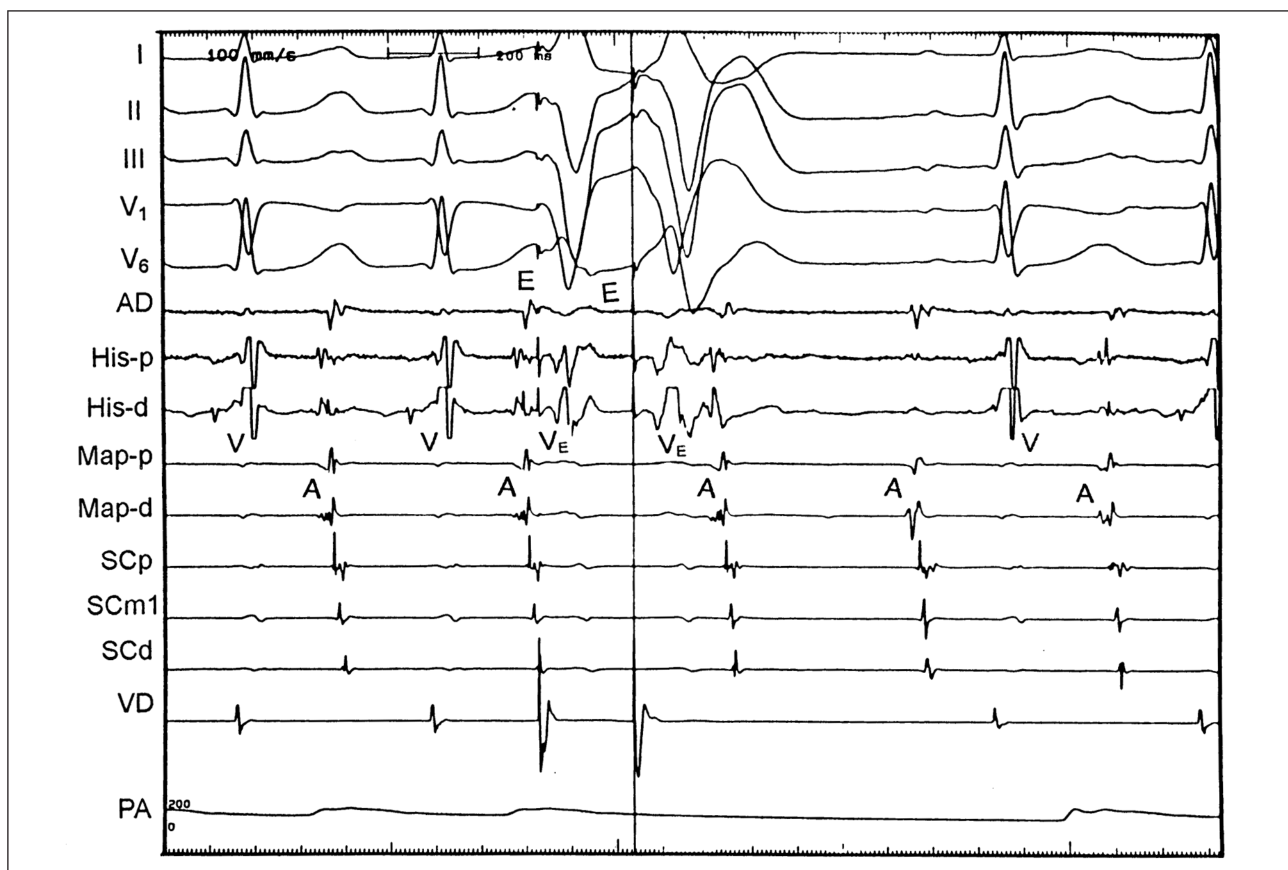


Figura 6. Manobra eletrofisiológica no diagnóstico de uma taquicardia com RP' longo. Aplicação de dois extra-estímulos ventriculares para dissociar atividade atrial da ventricular e expor a onda P durante taquicardia atrial originária da região anterior do forame oval. A dissociação AV é claramente demonstrada entre o terceiro e quarto complexos atriais, excluindo completamente taquicardia por reentrada AV por condução decremental e muito improvável de ser taquicardia por reentrada nodal atípica. Notar que o intervalo AA não é alterado pelos extra-estímulos ventriculares, a despeito do bloqueio de condução nodal AV.

Fonte: modificado de Huang SKS, Wilber DJ. Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Armonk, New York: Futura Publishing Company, Inc.; 2000:149.

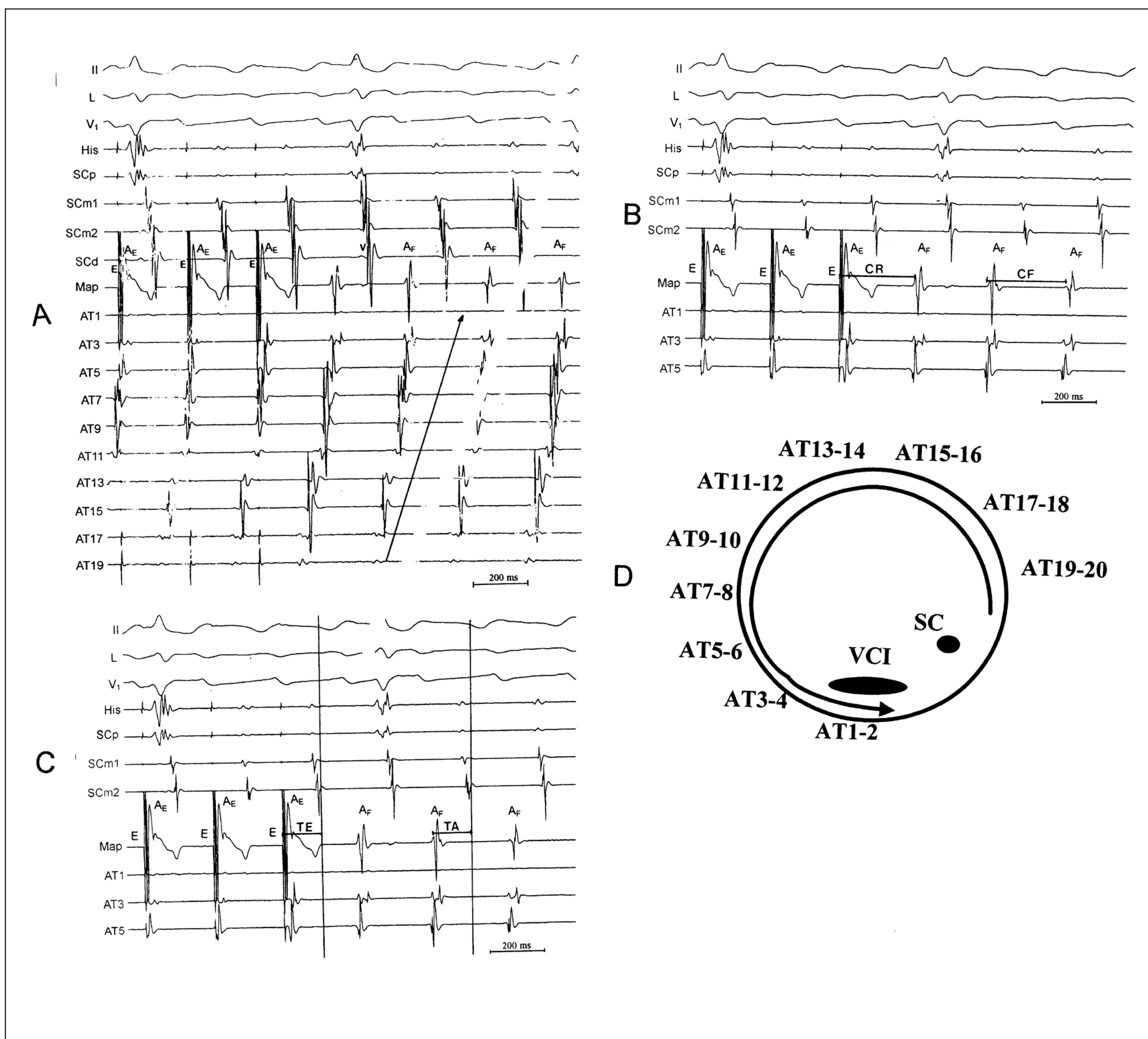


Figura 7. Manobras eletrofisiológicas para diagnóstico diferencial das taquiarritmias macrorreentrantes atriais. Em A), registro de derivações eletrocardiográficas de superfícies II, L e V_1 simultâneas, com as intracavitárias registradas na região do feixe de His (His) e seio coronário proximal (SCp), médio (SCm 1 e 2) e distal (SCd); eletrodo para mapeamento e aplicação de energia de radiofreqüência; e eletrodo multipolar posicionado no anel tricúspide (AT1 a AT19). Os três batimentos à esquerda são decorrentes de estimulação artificial (E) provocando ativação atrial (AE), enquanto os batimentos subseqüentes são decorrentes da taquicardia (AF). A seta aponta a seqüência da ativação anti-horária do impulso atrial. A estimulação por meio do eletrodo Map posicionado no istmo cavotricuspídeo, com freqüência maior que a do *flutter* atrial, assume o comando do ritmo, sem alterar a seqüência de ativação atrial. Isso é explicado pelo fato de essa estimulação ser gerada a partir de um ponto que se localiza dentro do circuito reentrante, e toda ativação atrial registrada é proveniente do mesmo sítio de saída, da mesma maneira que a taquicardia espontânea. Tal fenômeno é denominado "fusão oculta". Compare a seqüência de ativação durante a estimulação atrial com aquela durante *flutter* atrial, logo após cessar a estimulação. B) Nota-se que o ciclo de retorno (CR), ou seja, o intervalo entre o último batimento estimulado (terceiro da esquerda para a direita) e o primeiro batimento espontâneo da taquicardia é exatamente igual ao ciclo de freqüência da mesma (CF, intervalo AF-AF), indicando que o eletrodo Map encontra-se dentro do circuito da taquicardia. C) Mesmas abreviações dos traçados anteriores. O tempo de estimulação TE (intervalo entre o batimento estimulado e o início da onda AF registrado no ECG de superfície) é quase igual ao tempo de ativação TA (intervalo entre o batimento espontâneo da taquicardia e o início da onda AF do ECG), demonstrando que o eletrodo Map se encontra num ponto dentro do circuito da taquicardia. D) Desenho esquemático mostrando o anel tricúspide na projeção oblíqua anterior esquerda: AT1-2 – eletrodos do cateter duodecapolar localizados em posição póstero-lateral do átrio direito, AT19-20 – eletrodos do cateter duodecapolar posicionados na região septal do átrio direito. A seta indica o sentido anti-horário de ativação do circuito reentrante do *flutter* atrial típico.

suspeita de taquicardia atrial, sendo raramente observada nos casos de TRN atípica ou TRAV mediada por via acessória com condução decremental[6] (Figura 4).

Existem estratégias que podem ser utilizadas para diferenciar tais arritmias. A aplicação de adenosina endovenosa ou massagem do seio carotídeo são intervenções úteis no diagnóstico de taquicardia atrial por causar bloqueio AV transitório e, conseqüentemente, o reconhecimento adequado das ondas P no ECG (Figura 5). Por outro lado, estudos mostram que a taxa de sucesso em interromper a taquicardia atrial com adenosina varia de 50% a 80%.[8] Portanto, a demonstração de bloqueio AV com ou sem a interrupção da taquicardia pode indicar taquicardia atrial. No entanto, o inverso

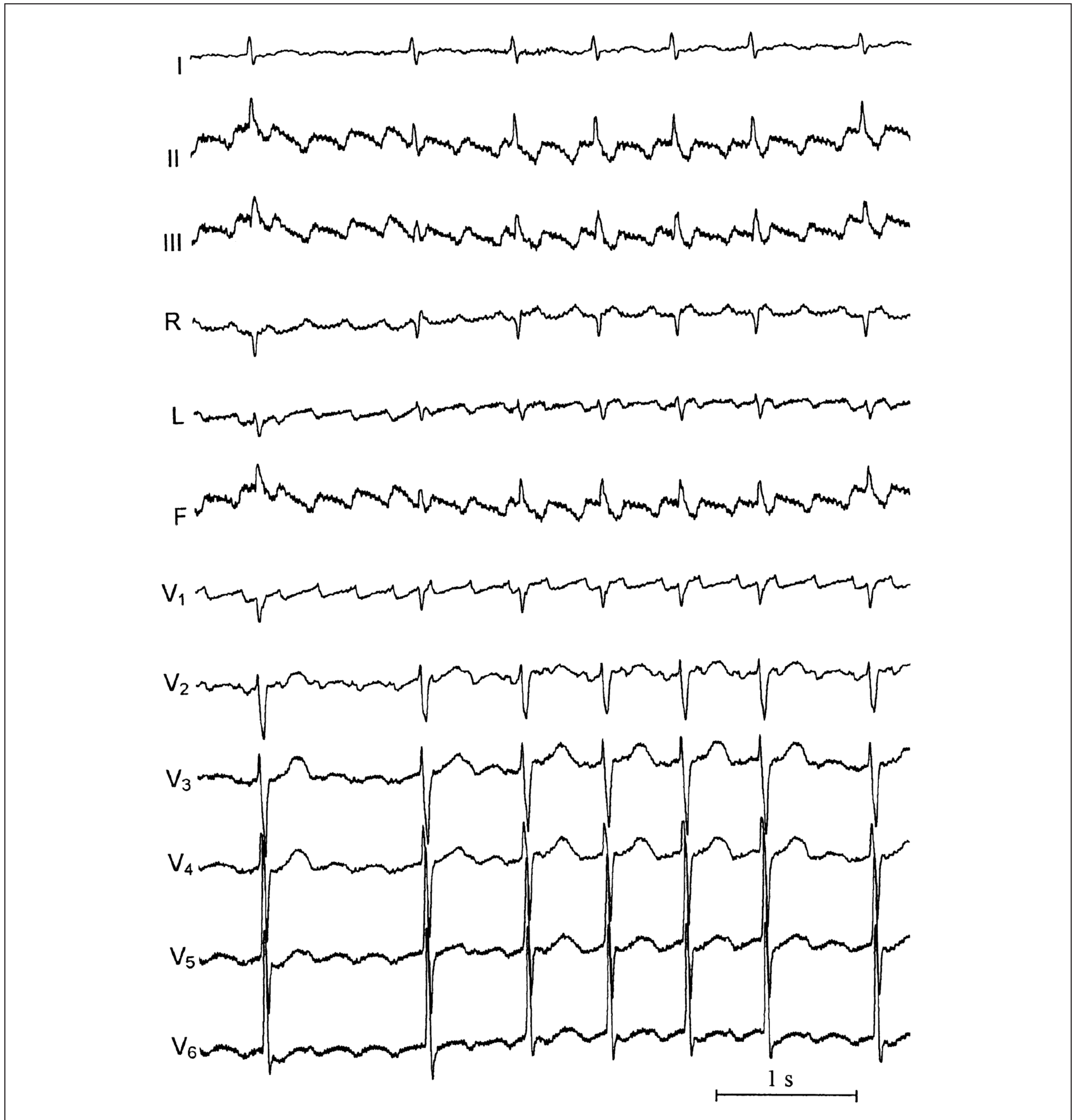


Figura 8. *Flutter* atrial típico. Exemplo de ECG de *flutter* atrial típico com bloqueio AV variável. Notar as ondas de ativação atrial nitidamente negativas e com aspecto de "serra" nas derivações inferiores II, III e F.

não é verdadeiro. A interrupção da taquicardia sem bloqueio AV não descarta outras formas de taquicardia.

No EEF, a estimulação ventricular, seja pela aplicação de extra-estímulos ventriculares ou com freqüências fixas provocando condução retrógrada ventriculoatrial 1:1, durante a taquicardia pode causar dissociação AV, o que já é o bastante para se descartar taquicardia AV mediada por via acessória. Além disso, a presença de bloqueio AV sem alterar o intervalo AA (ou PP) e a chamada resposta A-A-V após cessar a estimulação ventricular afasta a possibilidade de TRN atípica, confirmando, assim, uma taquicardia atrial (Figura 6).[9,10]

Taquicardias atriais macrorreentrantes

Tem havido muita confusão quanto à sua nomenclatura. Termos como *flutter* comum *versus* incomum, típico *versus* atípico, tipo I *versus* tipo II têm sido ventilados para classificar tais arritmias, mostrando serem inadequados para definir os diferentes tipos de *flutter*. Recentemente, surgiu uma nova classificação de *flutter* e taquicardia atrial de acordo com os aspectos anatômicos e eletrofisiológicos manifestados durante essas arritmias.[11] As TA macrorreentrantes foram classificadas em *flutter* atrial típico, *flutter* atrial típico reverso, TA macrorreentrante incisional, taquicardias macrorreentrantes de átrio direito (reentrada inferior, reentrada superior e dupla onda reentrante) e taquicardia reentrante de átrio esquerdo.

Análise eletrocardiográfica: o diagnóstico diferencial das TA macrorreentrantes utilizando uma freqüência de corte ou ausência de linha isoelétrica entre as deflexões atriais no ECG é bastante limitado, uma vez que essa freqüência pode variar dependendo de medicamentos e de alterações anatômicas ou funcionais da condução atrial. Por isso, foram criadas ferramentas eletrofisiológicas para definir claramente o circuito reentrante:

a. O mapeamento da seqüência de ativação endocavitária, geralmente com o auxílio de cateteres multipolares posicionados nos átrios direito e esquerdo (nesse último caso, utilizando-se de cateter colocado dentro do seio coronário). Isso permite dizer se a seqüência é horária, anti-horária ou variável, e também inicia-se em átrio direito ou esquerdo[12] (Figura 7A).
b. Encarrilhamento com fusão oculta da taquicardia: método de captura do circuito reentrante utilizando uma freqüência de estimulação maior que a da taquicardia, sem alterar a morfologia da onda P ou F do ECG e/ou sem alterar a seqüência de ativação atrial endocavitária. Geralmente, identifica um istmo estreito ou protegido entre duas barreiras[12,13] (Figura 7A).
c. Ciclo de retorno (intervalo entre o último estímulo atrial e o primeiro eletrograma atrial no sítio de estimulação) ≤ 30 ms em relação ao ciclo de freqüência da taquicardia indica que esse sítio se localiza dentro do circuito reentrante[14] (Figura 7B).

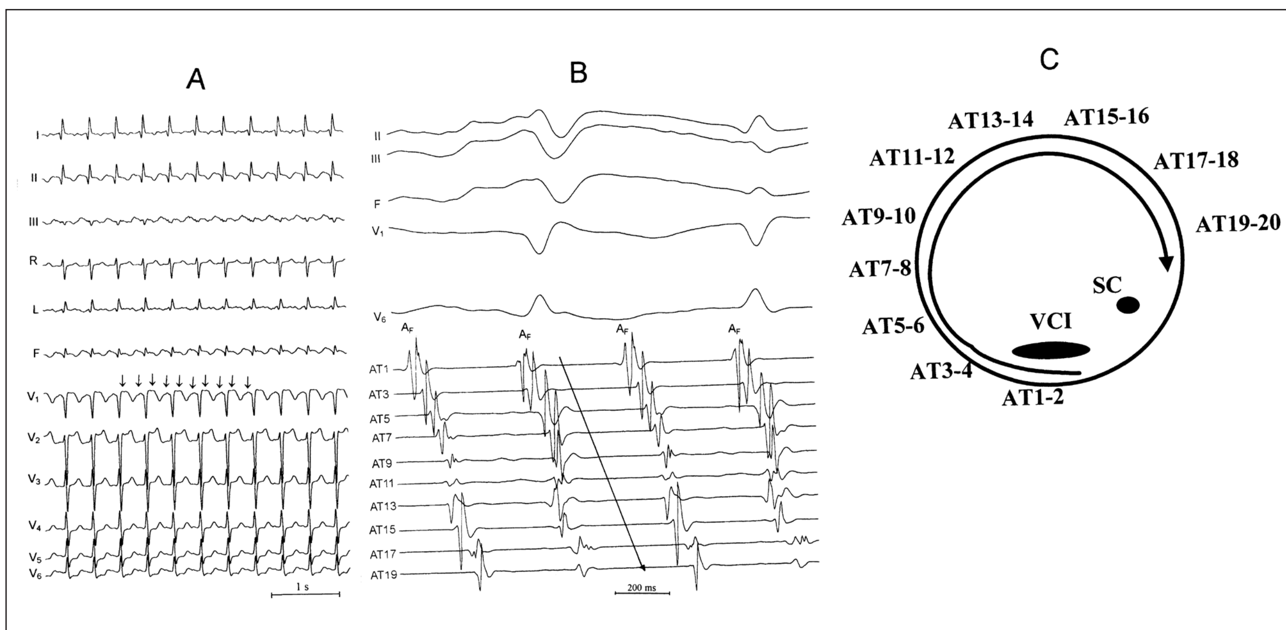


Figura 9. *Flutter* atrial típico reverso. A) ECG de doze derivações, em que se observa uma atividade atrial bem menos definida, porém, ondas F positivas, com melhor visibilidade em III, F e V_1 (setas). B) No mapeamento endocárdico, a seta aponta um sentido de ativação caudocranial, sentido inverso ao *flutter* típico. C) Diagrama mostrando anel tricúspide em projeção OAE.

d. A diferença entre o tempo de estimulação (intervalo entre o último estímulo e o início da primeira P registrada no ECG) e o tempo de ativação (intervalo do último eletrograma e o início da primeira P registrada no ECG) ≤ 30 ms também indica que o cateter está dentro do circuito de reentrada[14] (Figura 7C).

Essas manobras eletrofisiológicas são especialmente importantes para indicar se o circuito macrorreentrante está localizado no istmo entre a veia cava inferior e o anel tricúspide, local comum de alguns circuitos como o *flutter* atrial típico, *flutter* atrial típico reverso e reentrada inferior do átrio direito (*low looper reentry*), sendo todas essas situações suscetíveis a tratamento curativo pela moderna eletrofisiologia.

Flutter *atrial típico*: é o tipo mais comum de TA macrorreentrante e que geralmente ocorre em pacientes que se submeteram a cirurgias cardíacas com atriotomia direita, podendo acometer também indivíduos com coração "aparentemente" normal. A ativação do átrio direito é reentrante, limitado anteriormente pelo orifício do anel tricúspide e posteriormente por uma combinação de obstáculos anatômicos (orifícios da veia cava superior e inferior e ponte de Eustáquio) e barreiras funcionais (*crista terminalis*).[13] O papel do istmo cavotricuspídeo[15] (espaço entre o orifício da tricúspide e da veia cava inferior) é de fundamental importância no tratamento por cateter dessa arritmia, pois a interrupção desse trajeto por uma lesão linear interrompe a taquicardia e pode prever sua recorrência.[16-17]

O característico padrão de serrilhado está presente com deflexões atriais negativas nas derivações II, III e/ou F (Figura 8), compatível com padrão de ativação endocavitário com sentido anti-horário, semelhante à Figura 7A.

Flutter *atrial típico reverso*: assim denominado por cursar o mesmo caminho que o *flutter* típico, só que no sentido inverso (ativação endocavitária no sentido horá-

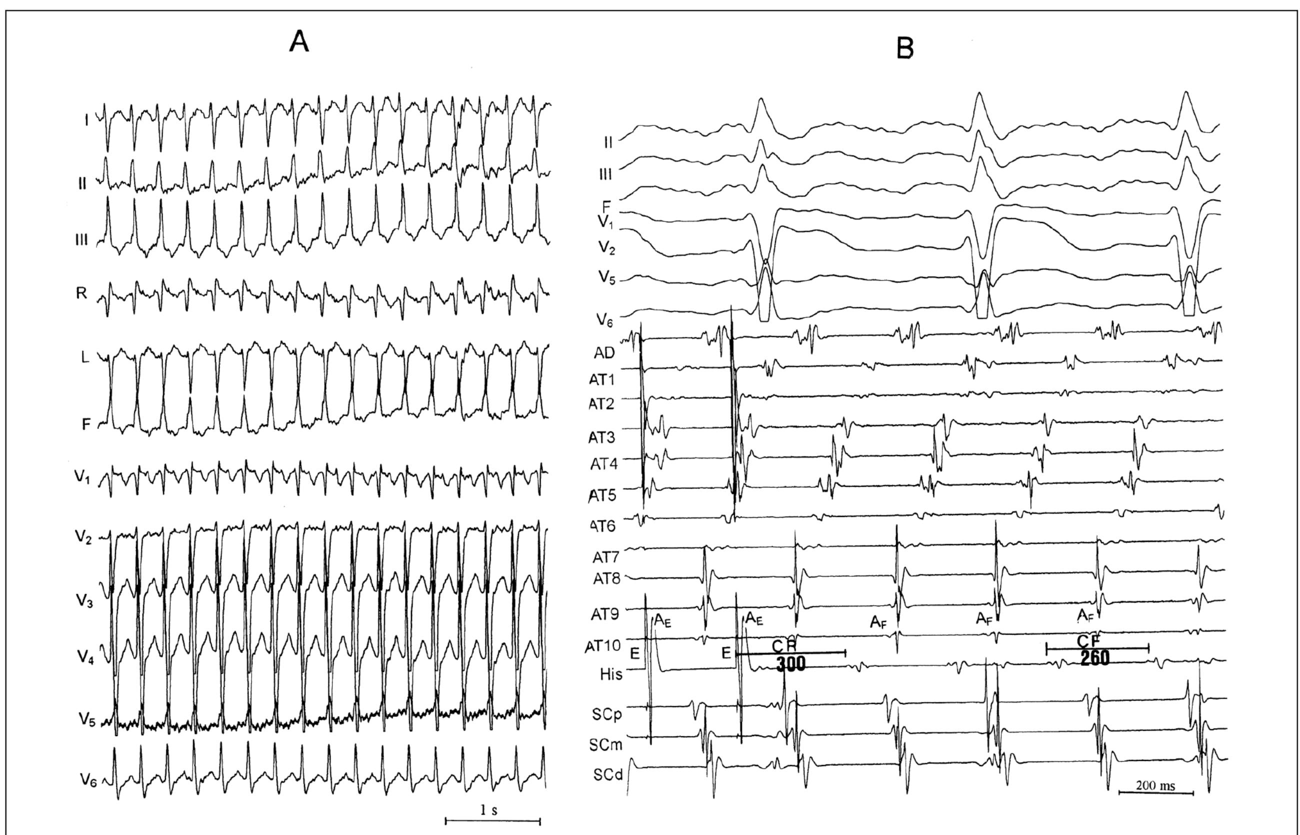


Figura 10. Taquicardia atrial incisional. A) ECG de superfície de uma taquicardia atrial incisional, observando-se deflexões atriais negativas nas derivações inferiores II, III e F, simulando ser um *flutter* atrial típico. B) Embora a seqüência de ativação atrial demonstre um padrão de seqüência anti-horário, tal como um *flutter* atrial típico, a manobra de encarrilhamento da taquicardia com estimulação na região do istmo cavotricuspídeo mostra que o ciclo de retorno (CR) nesse ponto é 40 ms maior que o ciclo de freqüência (CF) da taquicardia, evidenciando que essa estrutura não pertence ao circuito reentrante. Essa taquicardia foi eliminada, realizando-se uma linha de ablação entre uma cicatriz (provável ponto de canulação para circulação extracorpórea da cirurgia corretiva de CIA) e a *crista terminalis*.

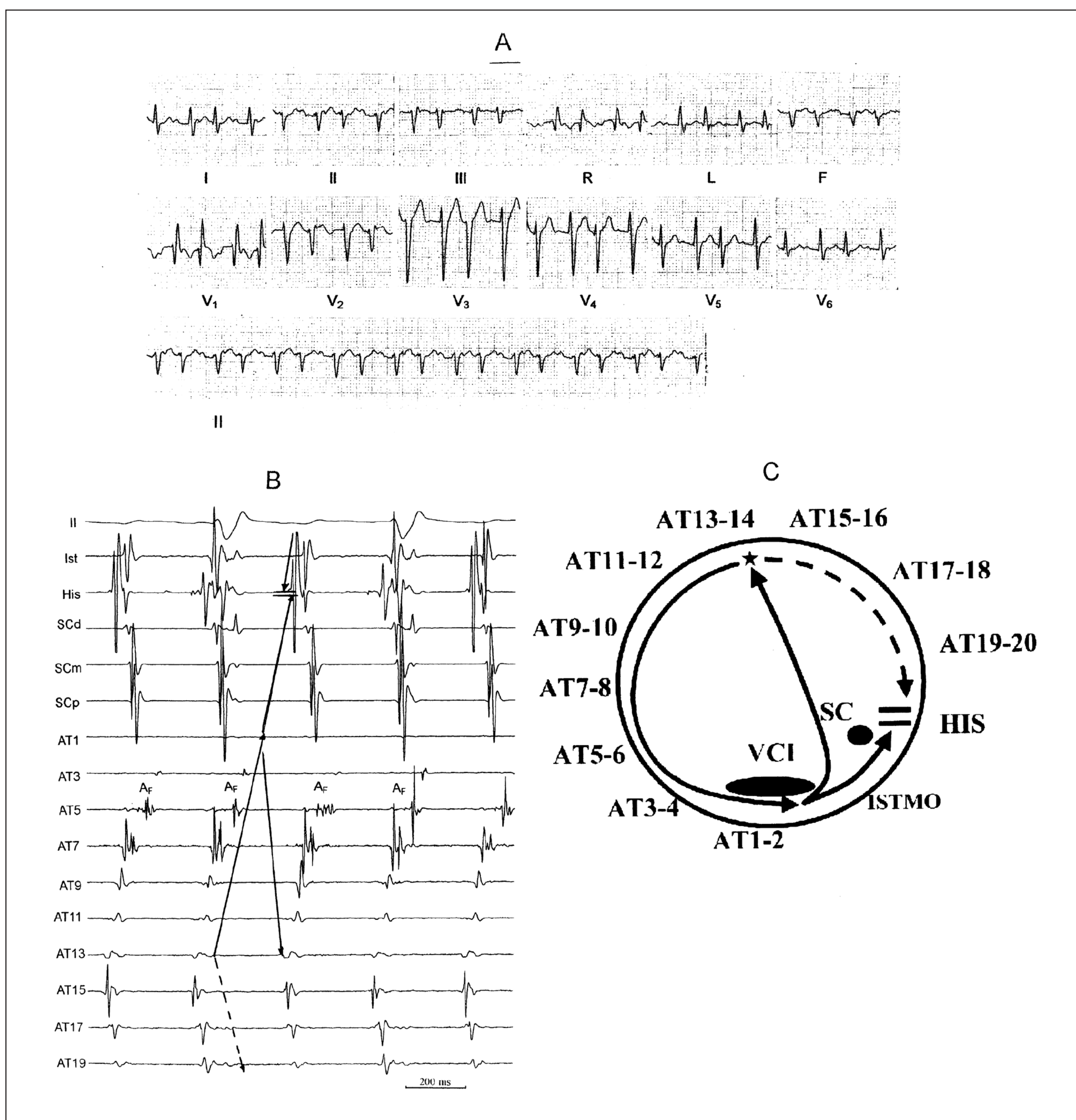


Figura 11. Reentrada inferior do átrio direito (*lower loop reentry*). A) ECG de superfície de um paciente previamente submetido a correção cirúrgica de CIA, mostrando um padrão eletrocardiográfico com ondas de ativação atrial que à primeira vista sugere uma taquicardia atrial. B) O registro intracardíaco mostra um padrão de ativação endocavitário completamente atípico. As setas indicam o sentido de ativação do impulso atrial. Partindo-se da região lateral alta do átrio (AT13), a onda de ativação assume dois sentidos, um anti-horário, indo até a região póstero-lateral (AT1-AT3) e daí para o septo (His); e um horário percorrendo a região superior até o septo (His), sendo este o ponto de encontro das duas ondas de ativação atrial (=). No entanto, nota-se também uma ativação que parte da região póstero-lateral (AT1- AT3) e se dirige à região lateral alta (AT13), formando um outro circuito, que comunga da mesma passagem no átrio baixo, o istmo cavotricuspídeo. Nesse ponto, foi realizada linha de ablação por cateter que interrompeu a taquicardia. Mesmas abreviações que figuras anteriores. Ist – eletrodo em região do istmo cavotricuspídeo. C) Diagrama mostrando anel tricúspide em projeção OAE. As setas indicam o caminho das ondas de ativação atrial envolvidas na taquicardia e a barra dupla, o ponto de encontro das ondas de ativação ao redor do anel tricúspide. O asterisco indica o ponto de encontro da ativação atrial ascendente horária e a onda de ativação ao redor da veia cava inferior (*lower loop reentry*).

Fonte: traçados gentilmente cedidos pelo GAC (Grupo de Arritmias de Campinas – Drs. Fernando, Halim e José Marcos).

rio),[18] utilizando as mesmas barreiras anatômicas descritas no *flutter* típico, ocorrendo clinicamente em cerca de 10% dos casos de *flutter* atrial. Como no *flutter* atrial típico, o completo bloqueio do istmo cavotricuspídeo por aplicação de energia de radiofreqüência interrompe o *flutter* reverso e pode prever a sua possível recorrência.[19]

O padrão eletrocardiográfico de um *flutter* típico reverso é caracterizado pela positividade das deflexões atriais em II, III e/ou F e a ativação atrial no sentido horário obtido no registro endocavitário (Figura 9).

Taquicardia macrorreentrante incisional: o obstáculo central do circuito é uma cicatriz de atriotomia, um *patch* septal protético ou uma linha de bloqueio fixo secundário à ablação por radiofreqüência.[20,21] Trata-se de taquicardia comum após correção cirúrgica de cardiopatias congênitas (Mustard, Senning, Fontan, correção de CIA) ou após ablação endocárdica de fibrilação atrial.[22] A realização de uma linha de bloqueio, por radiofreqüência, entre dois obstáculos anatômicos, interrompe e previne a taquicardia. Atualmente, a nova técnica de mapeamento eletroanatômico tem contribuído para melhor elucidação desses circuitos.[23]

Análise eletrocardiográfica: a morfologia do complexo atrial no ECG pode variar daquela similar ao *flutter* atrial típico até a clássica TA (Figura 10). Geralmente, mais de um mecanismo de taquicardia atrial pode ser demonstrado e relacionado com mais de um tipo de padrão eletrocardiográfico.

Outras taquicardias, até recentemente denominadas de *flutter* atípico, foram estudadas, utilizando-se o mapeamento eletroanatômico como principal ferramenta para elucidação do trajeto do circuito e visualização das barreiras anatômicas envolvidas. Em geral, os indivíduos que as manifestam não apresentam história de correção cirúrgica de cardiopatias ou alguma cardiopatia detectável pelos métodos diagnósticos normais. As principais são: reentrada inferior do átrio direito, reentrada superior do átrio direito, dupla onda reentrante e *flutter* atrial esquerdo.

Reentrada inferior do átrio direito (*lower loop reentry*): caracteriza-se por uma reentrada no sentido anti-horário ao redor da veia cava inferior, onde o braço anterior do circuito é o istmo cavotricuspídeo e o braço posterior é a parede atrial posterior com condução através da *crista terminalis*, o que faz esse tipo de taquicardia ser uma variante do *flutter* atrial típico, cuja volta superior é baixa.[24] É um circuito que possui característica istmo-dependente, sendo passível de ablação por radiofreqüência. Os complexos atriais podem assumir qualquer morfologia, simulando *flutter* típico, típico reverso ou até mesmo TA. O diagnóstico diferencial pode ser feito somente pelo mapeamento endocavitário, que demonstra um padrão endocavitário completamente "atípico" (Figura 11).

Reentrada superior do átrio direito (upper loop reentry): é uma taquicardia que apresenta orientação horária, envolvendo a porção superior do átrio direito e condução transversa pela *crista terminalis*. Nesse tipo de taquicardia, a estimulação por *overdrive* do istmo cavotricuspídeo prova não ser este parte integrante do circuito, o que dificulta, sobremaneira, o tratamento por cateter.[25] Apresenta complexos atriais positivos nas derivações inferiores, sendo difícil sua diferenciação eletrocardiográfica do *flutter* atrial típico reverso. Daí o papel do mapeamento endocavitário nesses casos.

Dupla onda reentrante (double-wave reentry): esse tipo de arritmia caracteriza-se como macrorreentrante na qual duas frentes de onda circulam simultaneamente no mesmo circuito reentrante. É geralmente transitória, sendo manifestada pela aceleração da freqüência de um *flutter* e podendo servir como um deflagrador de fibrilação atrial.[26] Não apresenta um padrão eletrocardiográfico típico, exibindo a mesma morfologia do ECG de superfície ou eletrograma intracavitário.

Flutter *atrial esquerdo*: pode apresentar circuitos ao redor do anel mitral, no septo interatrial ou na parede posterior do átrio esquerdo. Somente são detectáveis por mapeamento eletroanatômico, sendo passíveis de tratamento por cateter.[27] Ondas de *flutter* (ou F) de larga amplitude em V_1 associadas a ondas planas nas derivações inferiores são patognomônicas de *flutter* atrial esquerdo.[28] Além disso, esses circuitos têm uma tendência a apresentar grandes intervalos isoelétricos, refletindo largas áreas de condução lenta.[29]

Taquicardias sinusais

As taquicardias sinusais ou perisinusais também são exemplos de TSV que merecem atenção e diferenciação adequada pelo clínico.

Taquicardia sinusal reentrante

Foi descrita com base nos achados dessa taquicardia, por apresentar indução e término por estimulação programada, onda P de morfologia idêntica ou similar às ondas P espontâneas e ciclo de freqüência de 350 a 550 ms.[30,31] No entanto, a precisa identificação da taquicardia sinusal reentrante permanece indefinível. Embora o foco da taquicardia seja sempre sobre a *crista terminalis*, muito próxima à suposta localização do nódulo sinusal, reentrada estritamente limitada ao nódulo sinusal nunca foi demonstrada e até mesmo por vezes, questionada.[32]

Taquicardia sinusal inapropriada (TSI)

É uma taquicardia focal originada no nódulo sinusal, com freqüências acima da fisiológica, mas sem relação com demandas metabólicas ou fisiológicas.[33] O Holter de 24 horas demonstra uma freqüência sinusal média > 90 bpm, próxima do normal durante o sono e

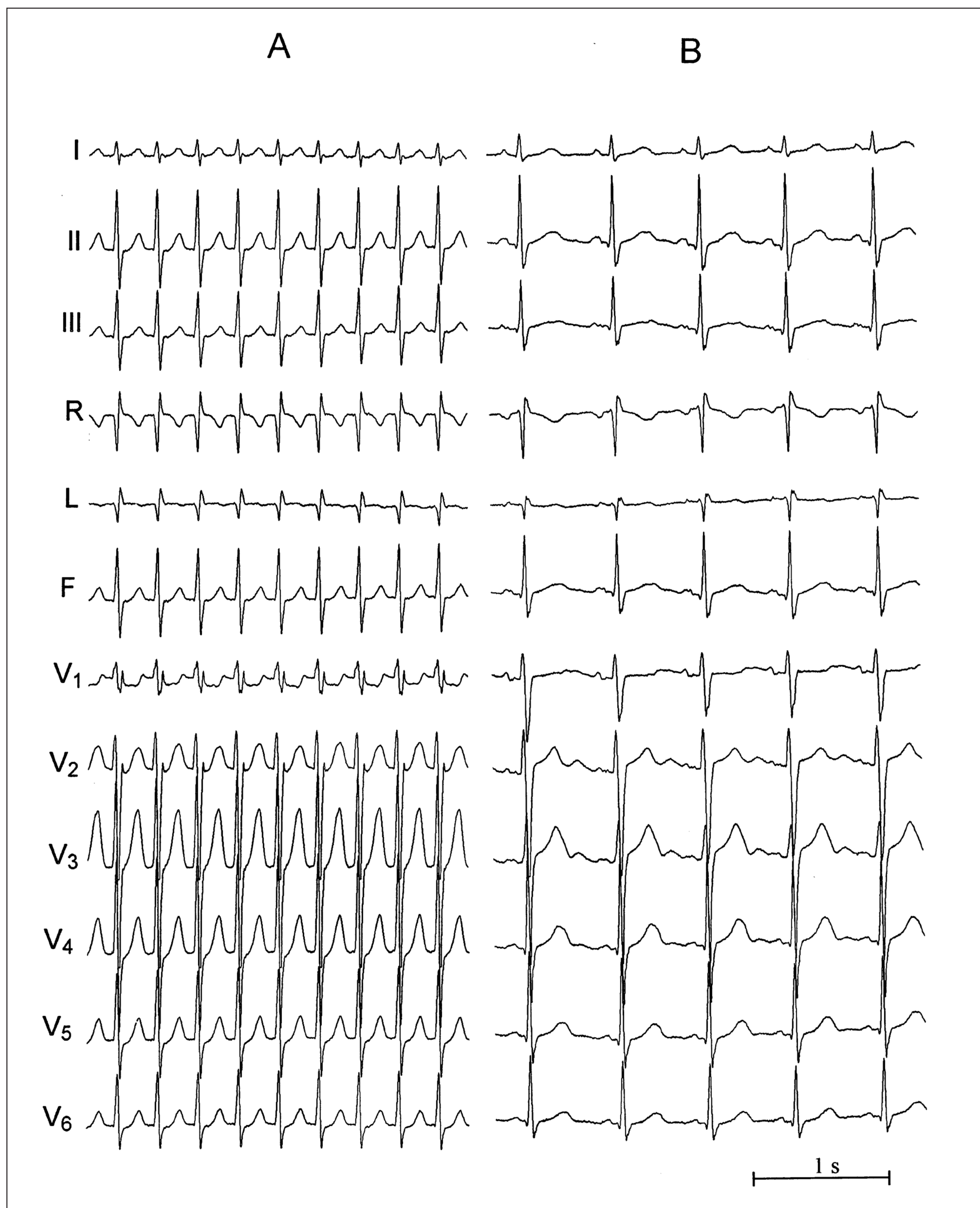


Figura 12. Reentrada nodal AV com ativação atrial retrógrada simultaneamente com a ativação ventricular. A) Traçado durante taquicardia. B) Ritmo sinusal. Observar deformação dos complexos QRS durante taquicardia, mais visível em V_1, certamente pelo registro das ondas P' simultaneamente como o complexo QRS. Ver também Figura 13.

uma resposta >100 bpm durante a vigília. O teste ergométrico reflete exagerado incremento da FC ao mínimo esforço físico. Dentro dos primeiros 90 segundos do protocolo de Bruce, o paciente apresenta uma resposta > 130 bpm. A diferenciação entre a taquicardia sinusal inapropriada e uma TA focal originada na *crista terminalis* é imprecisa. Deve-se realizar também o diagnóstico diferencial entre a síndrome da taquicardia ortostática postural, termo designado para uma forma de disautonomia sem base anatomicamente definida, mas que pode ser identificada durante o teste de inclinação (*tilt test*) e melhorada com a administração de fludrocortisona.[34] Em análises eletrocardiográficas, apresenta eixo da onda P em sentido craniocaudal, com ondas P positivas nas derivações inferiores e na derivação I. Eventualmente, a TSI pode ser flagrada num registro longo de ECG de um paciente em repouso, notando-se a elevação progressiva da FC.

Fibrilação atrial

É um distúrbio rítmico muito comum em adultos, aumentando progressivamente com a idade e na presença de cardiopatia, em especial na vigência de insuficiência cardíaca. Seu diagnóstico diferencial se dá basicamente com *flutter* atrial com alta freqüência e ativação atrial mais desorganizada, portanto, com pouca definição da linha isoelétrica. O diagnóstico diferencial por meio do ECG não costuma apresentar dificuldades, mas o EEF é fundamental na diferenciação de ambos.

Taquicardias paroxísticas com complexos QRS estreitos – reentrantes

Podem ocorrer por mecanismo de reentrada intranodal AV (microrreentradas) ou por reentrada no anel atrioventricular (macrorreentradas). As primeiras, descritas há várias décadas,[35-38] são mais comuns entre a terceira e quinta décadas da vida, com ligeiro predomínio no sexo feminino, caracterizando-se por episódios de início e término súbitos, com complexos ventriculares com morfologia supraventricular, geralmente com sintomas de palpitação, bem toleradas em termos hemodinâmicos, raramente provocando pré-síncope ou síncope. Apresentam-se com FC entre 150-230 bpm (comumente ao redor de 170), embora possam manifestar-se com

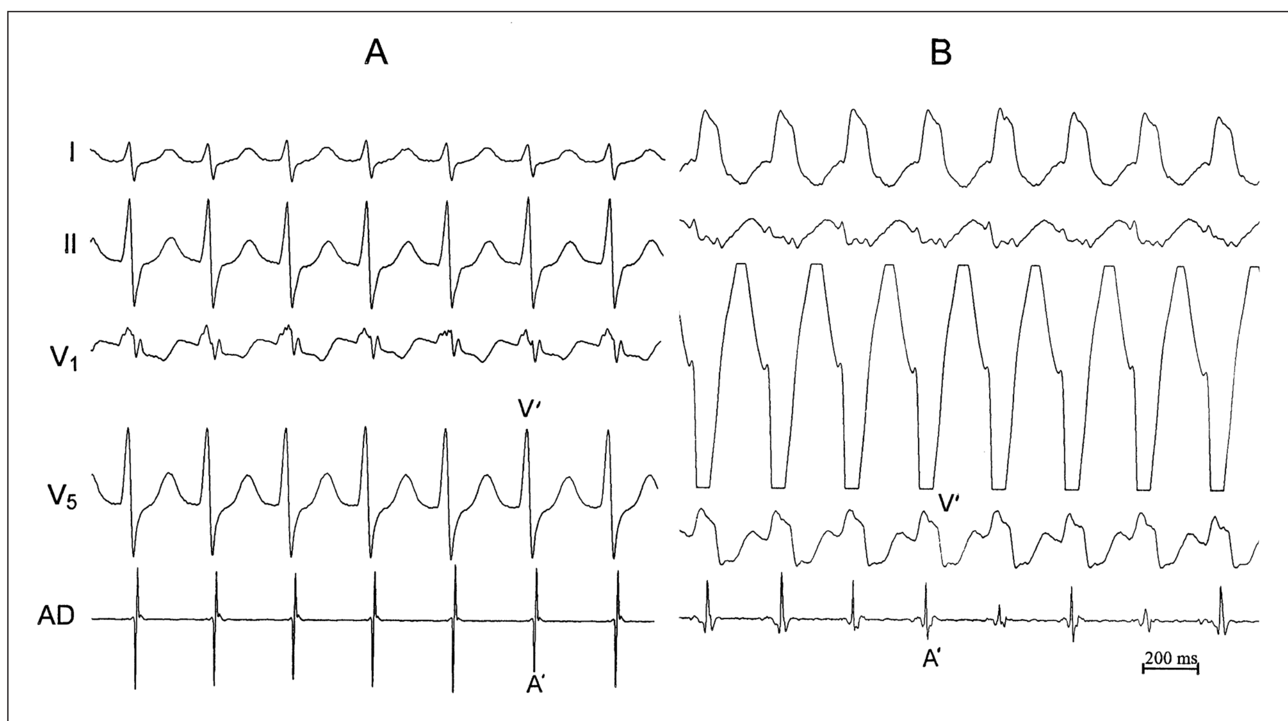


Figura 13. Reentrada nodal AV com ativação atrial retrógrada identificada por registro intra-atrial direito. Traçados eletrocardiográficos periféricos simultaneamente registrados com derivação intra-atrial direita (AD), do mesmo paciente ilustrado na Figura 12. A) TSV com complexos QRS estreitos, mas deformados pela ativação atrial retrógrada A', registrada simultaneamente com a despolarização ventricular. B) TSV com bloqueio de ramo esquerdo pela freqüência cardíaca alta e registro da ativação atrial A' no meio da ativação ventricular, tornando-se impossível a identificação de onda P' no traçado de doze derivações, pois a duração do QRS é de 120 ms e o intervalo RP' de 60 ms.

FC de 90-110 bpm, sempre em decorrência das condições de condutibilidade do nódulo AV. Assim, FC mais altas são observadas em nódulo AV com capacidade de condutibilidade mais rápida (crianças), enquanto as mais baixas, nos mais idosos. Aquelas que são mantidas por meio de conexões anômalas entre os átrios e os ventrículos, conhecidas como síndrome de pré-excitação ou síndrome de Wolff-Parkinson-White, freqüentemente merecem diferenciação com as primeiras. Essa anomalia eletrocardiográfica descrita em 1930 é facilmente identificada quando, ao se analisar o ECG em ritmo sinusal, padrões de pré-excitação ventricular podem ser identificados.[39] Porém, na ausência destes, quando a via anômala só apresenta condução retrógrada ventriculoatrial (via anômala oculta),[40] o diagnóstico diferencial com TSV por reentrada intranodal AV torna-se necessário.

Em pacientes portadores de dupla via intranodal AV, independentemente da origem do batimento ectópico desencadeante, os complexos ventriculares são determinados por condução anterógrada, dos átrios para os ventrículos, conduzindo através do nódulo AV, geralmente com intervalo PR prolongado (via de condução anterógrada lenta), daí padrões de complexos ventriculares normais. Em razão de uma reentrada dentro do nódulo AV, a condução retrógrada ventriculoatrial se faz de forma rápida (via de condução retrógrada rápida), atingindo as porções inferiores do átrio direito, propiciando uma onda de ativação atrial, que neste ca-

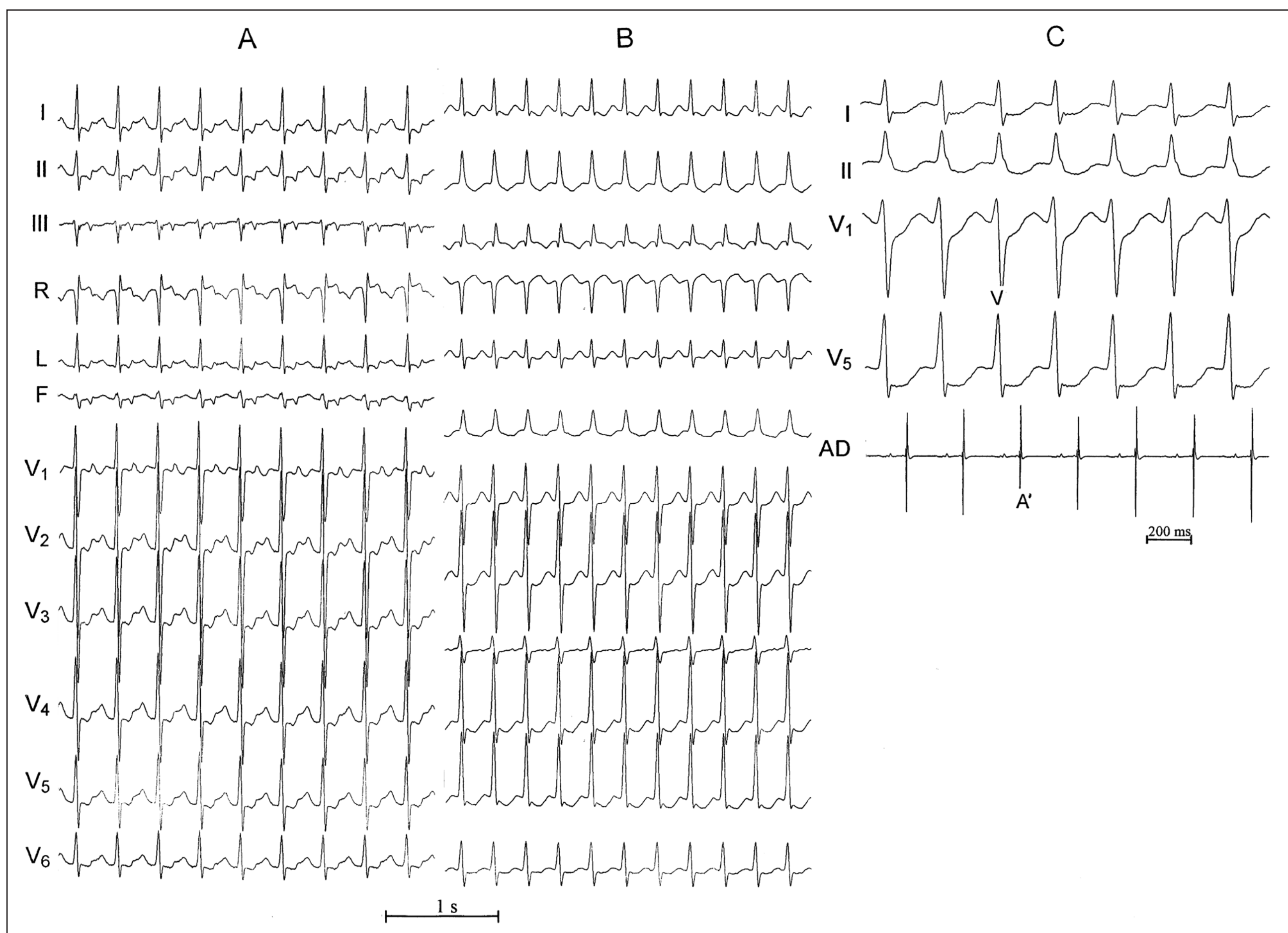


Figura 14. Taquicardia supraventricular (TSV) por mecanismo de reentrada AV usando via anômala. A) TSV por mecanismo de movimento circular no anel AV, usando via anômala lateral esquerda. Observar nítidos entalhes no segmento ST, caracterizando onda de ativação atrial retrógrada. A polaridade das ondas P' é negativa nas derivações esquerdas I, L, V_2 a V_6, assim como em II, III e F, indicando que a orientação da ativação retrógrada é de baixo para cima e da esquerda para a direita, indicando via anômala lateral esquerda. Em B), a visibilização da onda P' já não é tão nítida, parecendo mais uma alteração da repolarização ventricular tipo isquêmico, às vezes assim erroneamente interpretada. Já em C), derivações com a mesma disposição que a Figura 13 e mesmo paciente que em B mostram o registro da ativação atrial A' totalmente fora da despolarização ventricular. Ver também Figura 15 para melhor entendimento.

pítulo será chamada de P', de conformação negativa nas derivações inferiores, inscrevendo-se, quando a ativação intraventricular for normal (QRS estreito), nas porções finais do complexo QRS ou imediatamente após o seu registro, com um intervalo entre o início da ativação ventricular e o início da inscrição da onda P' (intervalo RP') comumente menor que 80 ms (Figura 1B). Porém, existem formas nas quais a onda P' se localiza dentro do complexo QRS, dificultando a sua identificação, conseqüentemente deformando-o, somente comprovada por derivações atriais intracavitárias (Figuras 12 e 13). Em casos mais raros, as ondas P' poderão ser identificadas ou suspeitadas no início dos complexos QRS, mais bem registradas nas derivações intracavitárias atriais, quando as ondas P' retrógradas se inscrevem antes do registro do complexo QRS, dentro do intervalo HV, deformando-o.

Em pacientes portadores de via anômala, oculta ou manifesta, em aproximadamente 90% dos casos, a condução anterógrada se faz à semelhança dos portadores de dupla via nodal, através do nódulo AV, produzindo complexos QRS com configurações supraventriculares. Contudo, a onda P' se inscreve fora do complexo QRS, já que o trajeto do estímulo para voltar aos átrios terá obrigatoriamente que ser realizado por tecido ventricular, havendo um tempo de condução RP' maior, geralmente ultrapassando 100 ms (Figuras 14 e 15).

Análise eletrocardiográfica

O melhor, mais rápido, econômico e prático método de se fazer o diagnóstico diferencial entre as TSV com QRS estreito é a análise detalhada do ECG. Embora nos casos de TSV por reentrada intranodal AV possam existir essas três variantes de padrões de inscrição da onda P' retrógrada – antes, no meio e na fase terminal do QRS –, a mais comum seria a inscrição no final

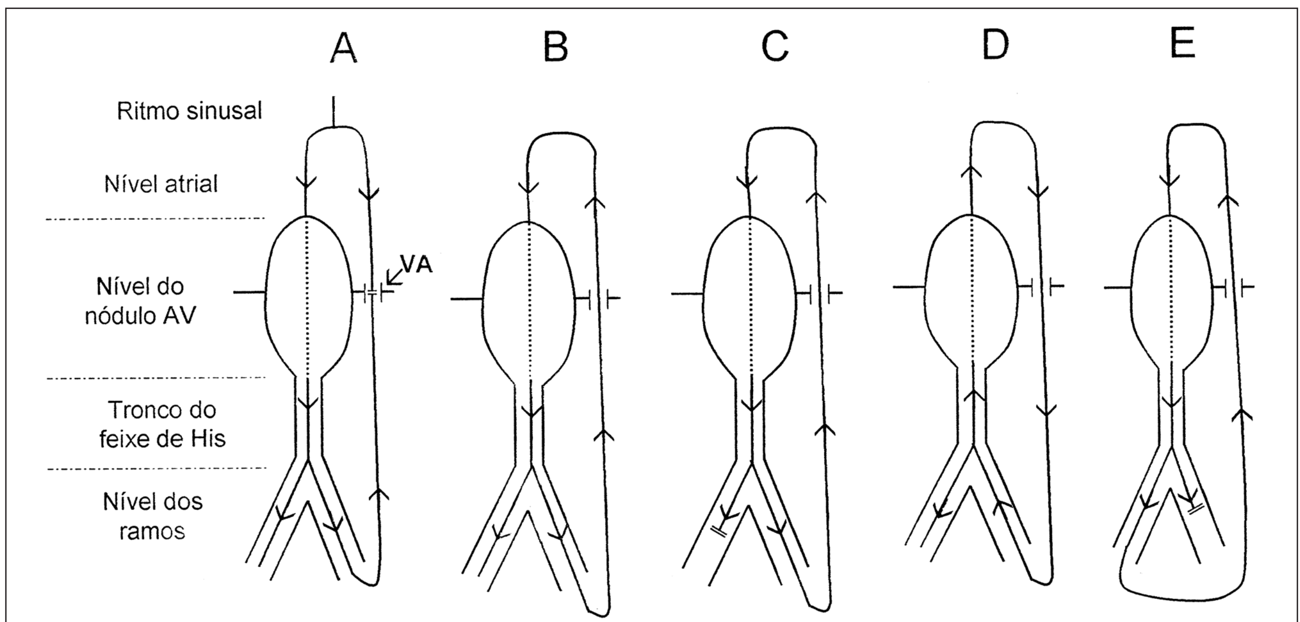


Figura 15. Desenho esquemático dos mecanismos de taquicardia supraventricular (TSV) na presença de via anômala. A) Presença de via anômala (VA) com bloqueio bidirecional, sem condução anterógrada nem retrógrada, mantendo uma ativação intraventricular normal, não sendo possível notar a presença de pré-excitação pelo ECG de superfície. B) Durante TSV, com condução retrógrada ventrículo-atrial pela via anômala e anterógrada pelas vias normais de condução, provocando ativação intraventricular normal e complexos QRS estreitos ou com bloqueio de ramo, mas com características de origem supraventricular. Esse tipo de taquicardia é conhecido como ortodrômica. C) Mesma forma de manutenção da taquicardia que em B, com a diferença de que ocorre bloqueio de ramo direito, provocando complexos QRS alargados. Nesse caso, a freqüência da taquicardia durante bloqueio de ramo é ligeiramente maior, provocando bloqueio de ramo funcional, inversamente ao bloqueio de ramo na taquicardia com fenômeno de Coumel (ver Figura 20). D) TSV do tipo antidrômica, já que a condução retrógrada se faz pelas vias normais de condução AV e a anterógrada pela via anômala. Provoca complexos QRS alargados, aberrantes, com tendência a manter morfologia de pré-excitação semelhante ao ritmo sinusal, quando esta for manifesta (ver Figura 22). E) TSV com fenômeno de Coumel, usando via anômala retrogradamente, com freqüências diferentes de manifestação. Após trafegar pelo nódulo AV e pelo feixe de His, a onda de excitação encontra o ramo esquerdo sem condições de condução (no caso da figura), penetrando no ramo direito, no septo interventricular e na massa ventricular esquerda, para depois ganhar a via anômala e excitar o átrio esquerdo. Esse percurso maior do estímulo traduz-se numa menor freqüência cardíaca quando há bloqueio do ramo localizado no lado da via anômala (ver Figura 20).

do complexo QRS, quando este se manifesta de forma normal, isto é, estreito. Na porção terminal ou logo após a sua inscrição, aparece uma deflexão, alterando o contorno final do complexo QRS, mais bem identificado na derivação V_1, muito fácil de perceber quando se compara com o traçado do mesmo paciente em ritmo sinusal (Figura 1, A e B). Outra característica eletrocardiográfica, facilmente perceptível quando se consegue registrar o desencadeamento da taquicardia, é o aumento súbito do intervalo PR que se segue a um batimento atrial prematuro. Isso é mais fácil de se observar em gravações de Holter, como mostrado na Figura 16, já que nem sempre se consegue um registro com o ECG convencional, em razão de seu caráter ocasional. Desse

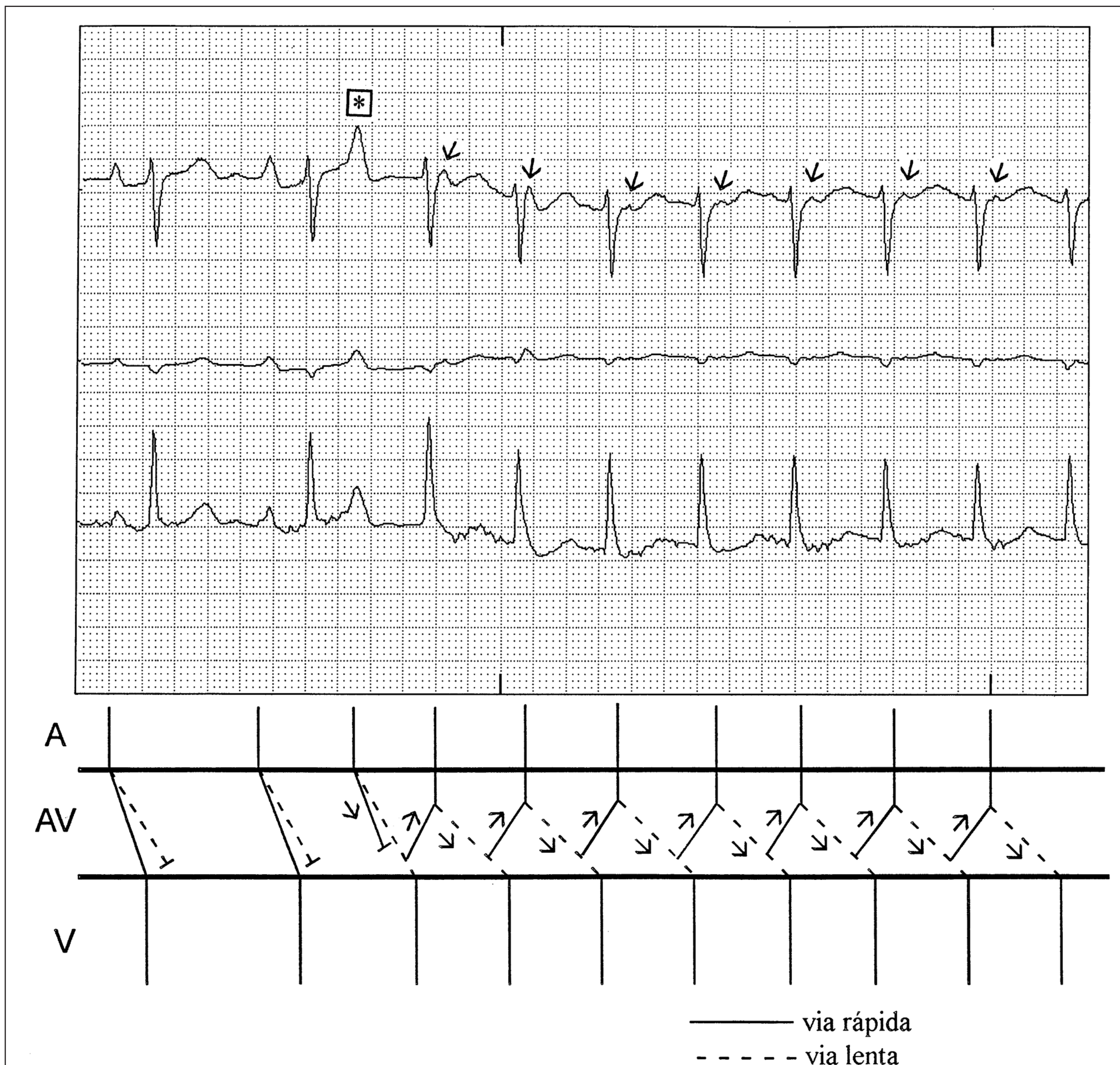


Figura 16. Indução espontânea de taquicardia em portador de dupla via de condução intranodal AV. Traçado eletrocardiográfico de três derivações simultâneas obtido por monitorização ambulatorial. Da esquerda para a direita, observam-se dois batimentos de origem sinusal, com intervalo PR discretamente aumentado, e um batimento atrial ectópico (asterisco) seguido de um intervalo PR prolongado e de um desencadeamento de taquicardia com ativação ventricular normal. Notam-se ondas P' retrógradas no final do QRS (setas), inexistentes nos dois batimentos de origem sinusal. É importante analisar o diagrama que indica a não-utilização dos átrios ou dos ventrículos para a manutenção da taquicardia, já que a reentrada é perpetuada dentro do nódulo AV.

modo, a uma extra-sístole atrial segue-se um intervalo PR anormalmente prolongado e um batimento ventricular com configuração de origem supraventricular, com entalhe na fase final do complexo QRS, e intervalo R-P' sempre menor que 100 ms, diferentemente do QRS do batimento sinusal que o antecedeu. Isso torna indubitável o diagnóstico de TSV por reentrada nodal AV. Recentemente, estudo do ECG de 148 crianças com TPSV identificou cinco achados eletrocardiográficos discriminadores de TRN e TRVA. Os preditores para TRVA foram: onda P visível em 74% dos casos (sensibilidade 92%; especificidade 64%), intervalo R-P' ⩾ 100 ms em 91% (sensibilidade 84%; especificidade 91%), e depressão do segmento ST ⩾ 2 mm em 73% dos casos (sensibilidade 52%; especificidade 82%). Os preditores para TRN foram: onda pseudo-r' em V_1 e onda pseudo-S nas derivações II, III e aVF durante a taquicardia, em 100% dos casos (sensibilidade 55% e 20%, respectivamente; especificidade 100% para ambos). Dois observadores testaram esse algoritmo em 46 casos adicionais e diagnosticaram corretamente 91% dos casos de TRN e 87% dos casos de TRVA.[41]

A gravação ambulatorial do ECG também fornece outros dados importantes para o diagnóstico diferencial entre dupla via de condução intranodal AV e via anômala oculta. O simples registro de intervalos PR diferentes numa gravação contínua, sendo um PR normal, isto é, curto, e outro subitamente prolongado, sem caracterizar um período de Wenckebach típico, sugere fortemente a existência de dissociação longitudinal dentro do nódulo AV pela presença de dupla via intranodal AV. Se após o intervalo PR prolongado se seguir uma ativação atrial retrógrada (P'), o diagnóstico então se encerra, afastando a possibilidade de outras formas de TSV.

Não raramente, os primeiros batimentos ventriculares poderão exibir morfologia aberrante, geralmente com padrões de bloqueio completo do ramo esquerdo. Isso se deve ao fato de que no início do episódio taquicárdico, os ramos direito ou esquerdo não estão com a sua refratariedade adaptada ao aumento súbito da FC; logo, poderão propiciar bloqueios funcionais e transitórios em sua condução. Rapidamente, existe um fenômeno de adaptação e os ramos passam a conduzir de forma normal, desaparecendo a condução aberrante vista nos primeiros batimentos. Porém, quando há um distúrbio latente na condução de um dos ramos, a taquicardia poderá perdurar com morfologia de bloqueio de ramo, mimetizando uma possível TV. Mesmo assim, o diagnóstico de TSV torna-se possível pela análise dos mecanismos de desencadeamento do episódio, bem como das configurações dos complexos QRS, facilmente identificáveis em seu início e em seu final, diferentemente daquele durante a TV. Contudo, nesses casos, a identificação da onda P' torna-se problemática. Como

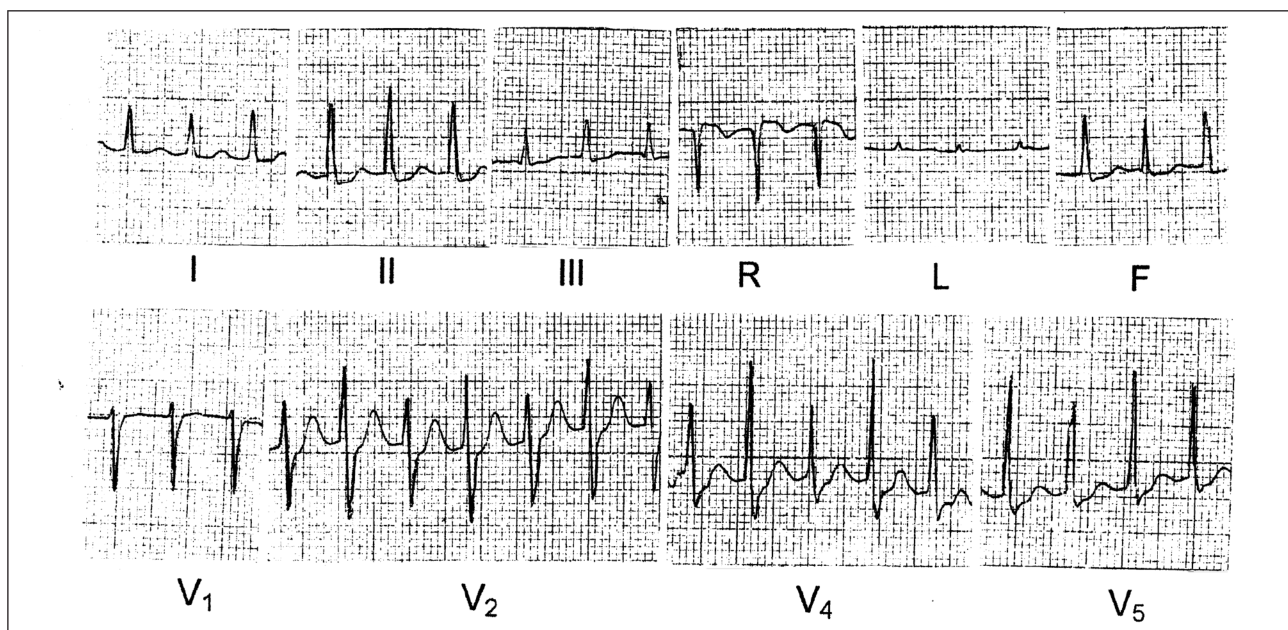


Figura 17. Taquicardia supraventricular (TSV) com alternância na amplitude dos complexos QRS. Traçado de doze derivações de portador de via anômala lateral esquerda, exibindo taquicardia com alternância elétrica de amplitude dos complexos QRS melhor observada nas precordiais. Isso é considerado característico de taquicardia por movimento circular usando via anômala, sendo desnecessário cogitar diagnóstico diferencial. Não deixar de considerar que uma arritmia atrial com ondas P ou F, como no caso de *flutter*, registradas sobre os complexos QRS, poderá trazer dúvidas, mas, nesse caso, costuma haver arritmia (ver derivação V_4 da Figura 11A).

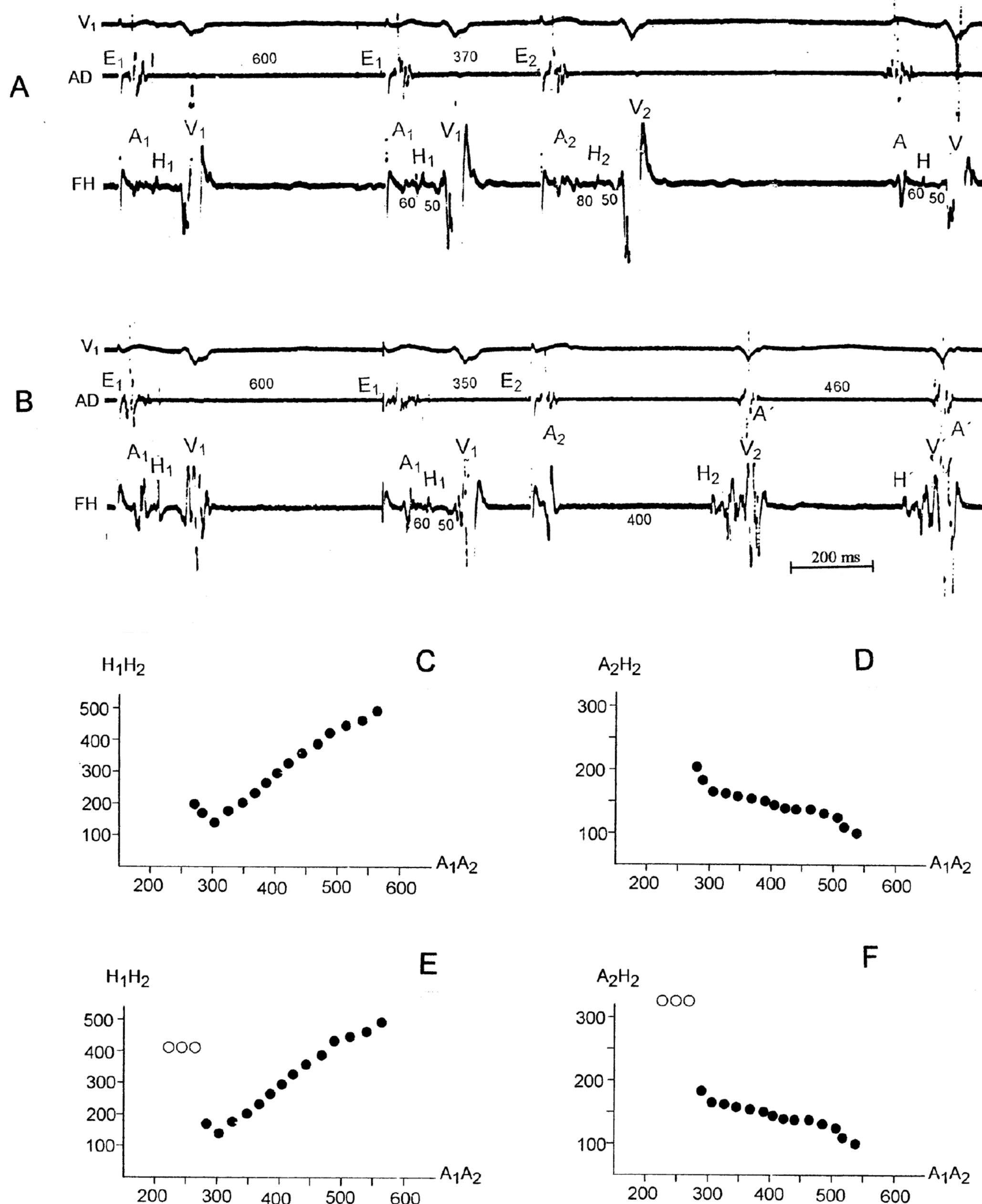


Figura 18. Padrões eletrofisiológicos de identificação de dupla via de condução intranodal AV. A e B) Traçados eletrofisiológicos sob estimulação atrial programada, com derivações simultâneas V_1 e intracavitárias atrial direita (AD) e da região do feixe de His (FH). C e D) Parâmetros obtidos dispostos em gráficos para análise da função do nódulo AV. Medidas em milissegundos. Em A, estimulação atrial basal fixa (E_1) com intervalo de ciclo de 600 ms e liberação de um extra-estímulo E_2 com acoplamento de A_1A_2 de 370 ms, obtendo resposta A_2H_2 de 80 ms, ligeiramente superior ao A_1H_1, com estimulação atrial basal que era de 60 ms. O intervalo H_1H_2 é de 390 ms. Em B, com acoplamento A_1A_2 de 350 ms, observa-se um súbito aumento do intervalo H_1H_2 para 670 ms, decorrente do aumento do intervalo A_2H_2 que "saltou" de 80 para 400 ms. Nessa situação, ocorre reentrada no nódulo AV e ativação atrial retrógrada (A'). Os gráficos mostram duas formas de dispor o comportamento funcional do nódulo AV, colocando em abscissas o acoplamento dos extra-estímulos A_1A_2 aplicados no átrio direito e, em ordenadas a resposta do batimento seguinte, H_1H_2, ou A_2H_2 (interprete-se A_2H_2 como intervalo PR no ECG de superfície). Em C e D, curvas normais de função do nódulo AV e, em E e F, presença de dupla via de condução intranodal AV. Observar que, num determinado acoplamento A_1A_2, a curva que era normal (pontos negros) subitamente muda para uma reta, em posição mais alta (círculos claros), quando ocorre desencadeamento de TSV, indicando que o estímulo mudou de via de condução, da via rápida (pontos negros) para a via lenta (círculos claros).

a condução retrógrada costuma ter uma duração de até 100 ms, a inscrição da onda P' se fará no meio do complexo QRS, que tem uma duração de, no mínimo, 120 ms (0,12 s). Isso só poderá ser bem identificado com registros intracavitários, quando aparecem inscrições da onda de ativação atrial temporalmente sobre os complexos QRS, como ilustrados na Figura 13. A análise global do traçado, enfocando o desencadeamento da taquicardia ou a sua reversão, facilita o diagnóstico.

Quando há taquicardia paroxística usando via anômala, que possui propriedades de condução no sentido retrógrado, o intervalo RP' costuma ser maior que 120 ms, propiciando a inscrição de onda P' após o final do QRS, geralmente fora deste (Figura 14).[42]

Os padrões da ativação ventricular e atrial retrógrada são semelhantes, mas, com a utilização da via anômala, o intervalo RP' costuma ser mais prolongado, geralmente acima de 120 ms, já que o estímulo que ativa o átrio trafega pela massa muscular do ventrículo, gastando um tempo maior até atingir o átrio. Similarmente, a morfologia de inscrição da onda P' é observada no segmento ST, deformando-o, não raramente retificando-o, como se "uma ponta de lápis estivesse empurrando o segmento ST para baixo", dando a imaginar, em alguns casos, uma conformação isquêmica do eletrocardiograma, nada mais sendo que a inscrição negativa da onda P' deprimindo o segmento ST (Figura 14B). Nessa entidade, embora não freqüente, mas se observada, a presença de complexos QRS alternantes permite, de forma alternativa, estabelecer o diagnóstico de via anômala (Figura 17), eliminando qualquer outra possibilidade diagnóstica. Assim, mais fácil de observar nas derivações unipolares precordiais, a alternância em amplitude dos complexos QRS confere uma especificidade de presença

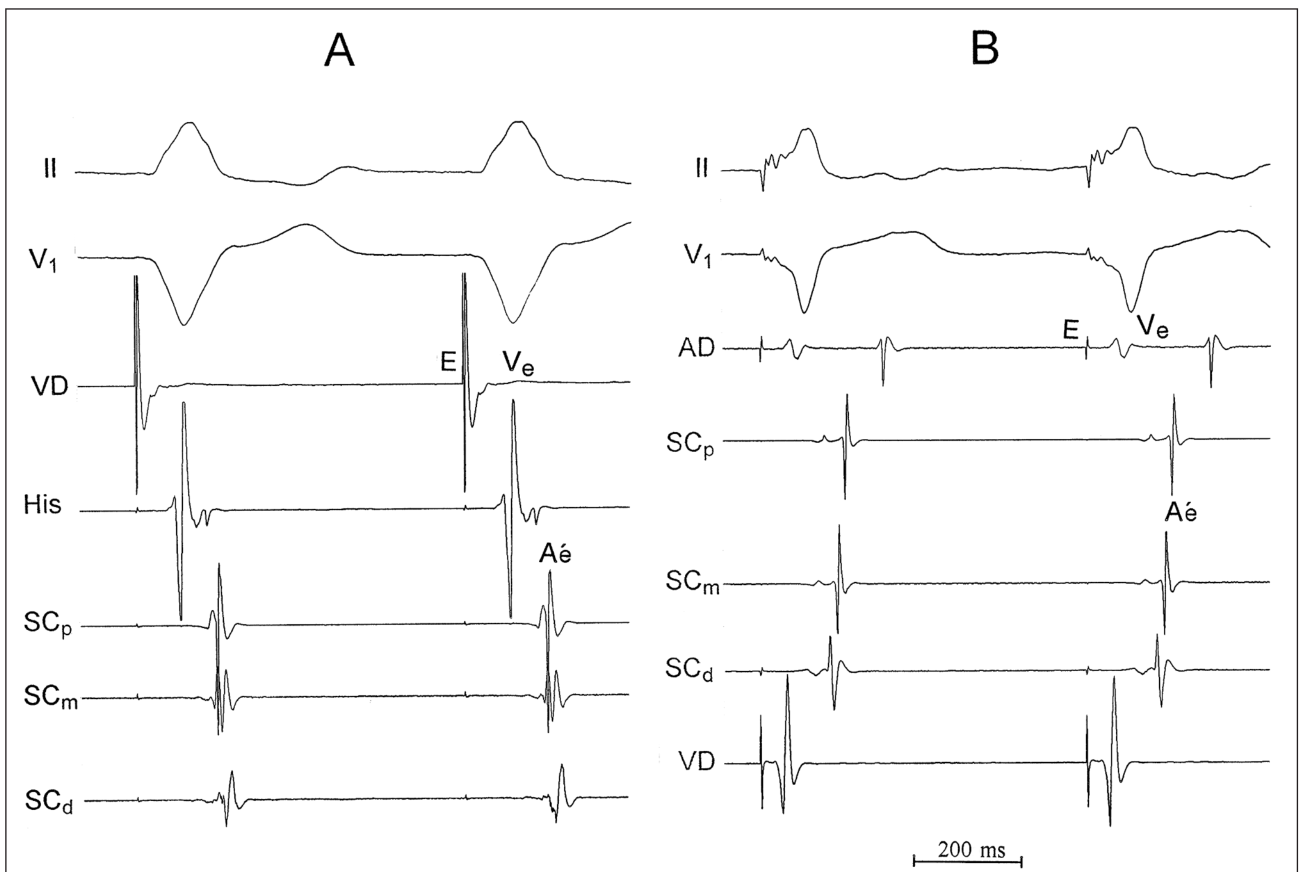


Figura 19. Padrões eletrofisiológicos da condução retrógada ventrículo-atrial nas taquicardias supraventriculares (TSV). Derivações periféricas II e V_1 simultaneamente registradas com derivações intracavitárias ventricular direita (VD), atrial direita (AD), na região do feixe de His (His) e nas regiões proximal, média e distal do seio coronário (respectivamente, SC_p, SC_m e SC_d), durante estimulação ventricular direita. A'e = ativação atrial retrógrada e Ve, despolarização ventricular induzida artificialmente pelo estímulo E. A) Portador de conduções atrioventricular e ventrículo-atrial normais, chamada de ativação atrial retrógrada concêntrica, já que o estímulo ativa mais precocemente a região do feixe de His e depois atinge o átrio esquerdo de forma seqüencial. B) Portador de via anômala de localização lateral esquerda, onde se observa ativação retrógrada, chamada de excêntrica, com despolarização atrial mais precoce na região do seio coronário distal, depois na região média, na entrada do seio coronário e, finalmente, no átrio direito, seqüência totalmente aberrante.

de via anômala. Esse mecanismo ainda carece de uma explicação que possa qualificá-lo como patognomônico.

Análise eletrofisiológica

Por meio dessa avaliação, torna-se tarefa mais fácil a conclusão diagnóstica. Assim, se afortunadamente for possível registrar uma indução espontânea de um episódio de taquicardia por reentrada nodal, observar-se-ão um ou mais batimentos ectópicos atriais que se seguem por um intervalo PR anormalmente prolongado, um batimento com morfologia de origem supraventricular e um entalhe em sua fase final, melhor visível em V_1, tornando-o diferente do batimento ventricular anterior, à semelhança do mostrado na Figura 16. Isso também poderá ser observado, habitualmente de forma mais prática, com o emprego de extra-estímulo atrial. Pode-se, também, iniciar um episódio de taquicardia por meio de uma extra-sístole ventricular ou estimulação ventricular. Nesse caso, haverá condução retrógrada por meio da via rápida, despolarização atrial e retorno aos ventrículos pela via lenta, induzindo taquicardia. Assim que a taquicardia é iniciada, observa-se na derivação intra-atrial a inscrição das ondas de ativação retrógrada quase que simultaneamente com os complexos QRS, com intervalo RP' < 100 ms (Figura 13).

Mesmo nos casos em que não se consegue a indução de taquicardia, poderá ser observada uma súbita mudança nos padrões de condução anterógrada AV. Assim, como ilustra a Figura 18, sob estimulação atrial com freqüências fixas e com extra-estímulos com acoplamento progressivamente menores, o intervalo PR irá gradualmente se prolongando; mas, subitamente, mostra um "salto", indicando que o estímulo, que ora transitava por uma via de condução rápida, atingiu o

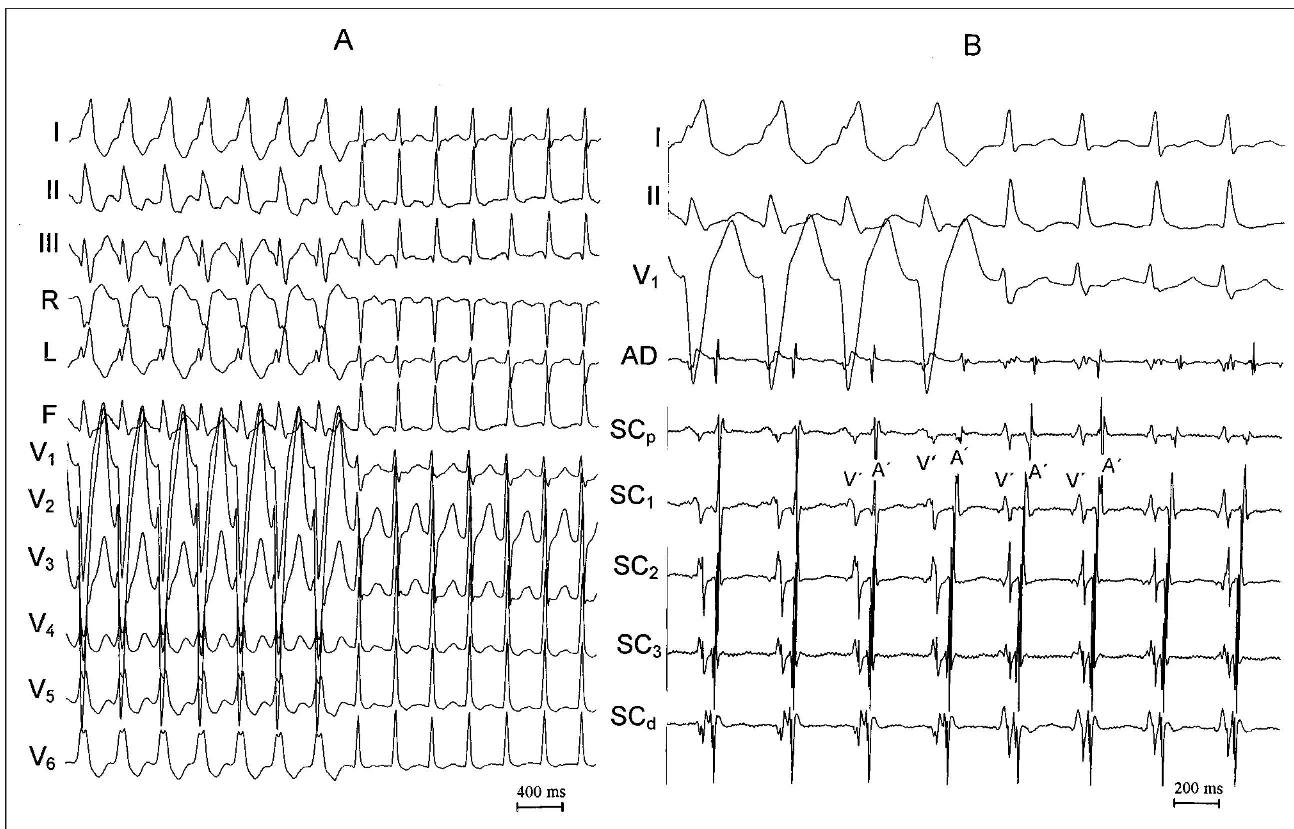


Figura 20. Taquicardia supraventricular (TSV) com fenômeno de Coumel. A) Traçado eletrocardiográfico de doze derivações mostrando TSV com complexos QRS com morfologia de bloqueio completo do ramo esquerdo que subitamente desaparece e se mantém com padrões de condução intraventricular normal. Observar que a taquicardia com morfologia de bloqueio de ramo se mantém com uma freqüência ligeiramente menor em relação à taquicardia com QRS estreito. Em B, o intervalo V'V' ou A'A' é de 330 ms quando a morfologia é com bloqueio de ramo e 300 ms quando a condução intraventricular é normal. Observar, também, que essa maior duração do intervalo V'V' deve-se ao maior tempo de condução do intervalo V'A', com 140 ms durante bloqueio de ramo e 110 com condução intraventricular normal. AD – derivação intra-atrial direita; SC_p, SC_1, SC_2, SC_3 e SC_d indicam derivações registradas no seio coronário, de seu óstio até a parede lateral do ventrículo esquerdo e do distal (SC_d).

período refratário efetivo dessa via e passou a ser conduzido pela via lenta. Se esses dados forem dispostos numa curva de função do nódulo AV, poderão ser identificados dois momentos distintos, que claramente indicam a presença de duas vias de condução AV. Daí derivou o nome que também se usa para essa entidade eletrofisiológica, dupla via de condução intranodal AV, uma lenta e outra rápida.[35-38]

Com relação a aspectos eletrofisiológicos, é de extrema importância a análise dos padrões da ativação atrial retrógrada (Figura 19). Assim, na presença de reentrada nodal AV, o padrão de ativação atrial retrógrada, durante o episódio taquicárdico, após uma extra-sístole ventricular ou sob estimulação ventricular programada, é identificado como concêntrico ou normal, pois a despolarização atrial se faz através do nódulo AV, ativando inicialmente as porções baixas do átrio direito, posteriormente as porções iniciais do átrio esquerdo, registrado no eletrodo posicionado na região da entrada do seio coronário, e posteriormente se espalha pelo resto do átrio direito e esquerdo. Na presença de uma via anômala oculta, geralmente à esquerda, a ativação retrógrada é chamada de excêntrica, pois se inicia despolarizando o átrio esquerdo para depois ativar outros níveis atriais (Figura 19).

Ocorrência incomum e que quando presente identifica não só a existência de via anômala, mas também a sua provável localização, é o fenômeno de Coumel[43,44] (Figura 20). Trata-se de uma taquicardia que usa via anômala e manifesta-se com complexos QRS estreitos ou alargados e com morfologia de bloqueio de ramo, mas, quando nesta morfologia, se mantém com FC ligeiramente menor (Figura 20A). Isso se deve ao fato de que a taquicardia com complexos QRS estreitos tem condução intraventricular normal e atinge os dois ventrículos e a reentrada pela via anômala se faz diretamente do ventrículo onde está situada a via anômala (Figura 15B). Quando ocorre bloqueio de ramo, a FC é menor porque o estímulo atingiu um dos ventrículos de forma normal, sem atraso na condução e, por causa do bloqueio de ramo do outro ventrículo, o estímulo atravessa o septo interventricular e a massa ventricular do lado do ramo bloqueado para alcançar a via anômala e, assim, atingir o átrio, visando manter o movimento circular (Figura 15E). Isso leva mais tempo, de modo que o intervalo RR da taquicardia torna-se maior, com

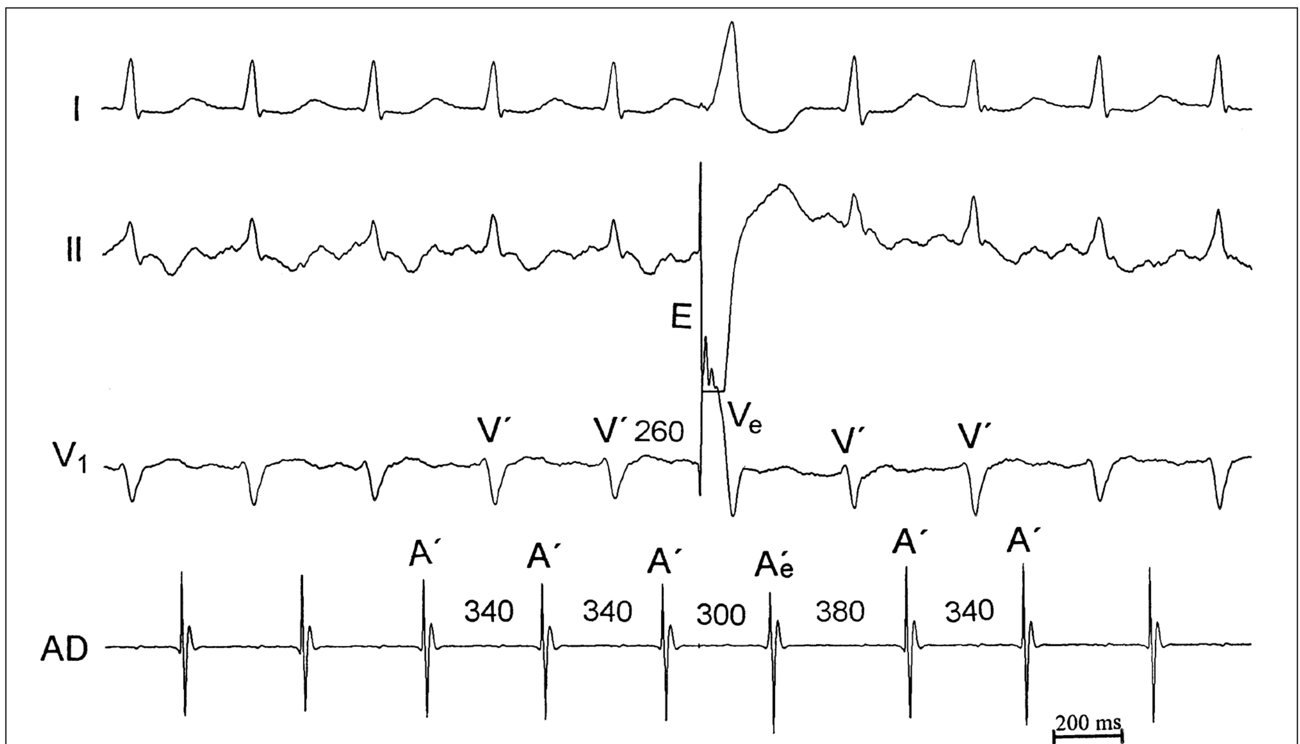


Figura 21. Extra-estímulo ventricular aplicado durante a fase em que o feixe de His é refratário. Derivações eletrocardiográficas periféricas registradas simultaneamente com derivação intra-atrial direita, AD. Durante a taquicardia, com intervalo V'V' de 340 ms com as correspondentes ativações atriais retrógradas A'A', é aplicado um estímulo ventricular prematuro com acoplamento de 260 ms, provocando uma resposta ventricular Ve e ativação atrial retrógrada correspondente a A'e, com precocidade de 40 ms, indicando que o átrio foi "pré-excitado". Isso sugere fortemente que o estímulo ventricular encontrou retrogradamente o sistema juncional em período refratário e ganhou os átrios através de uma outra via, a via anômala.

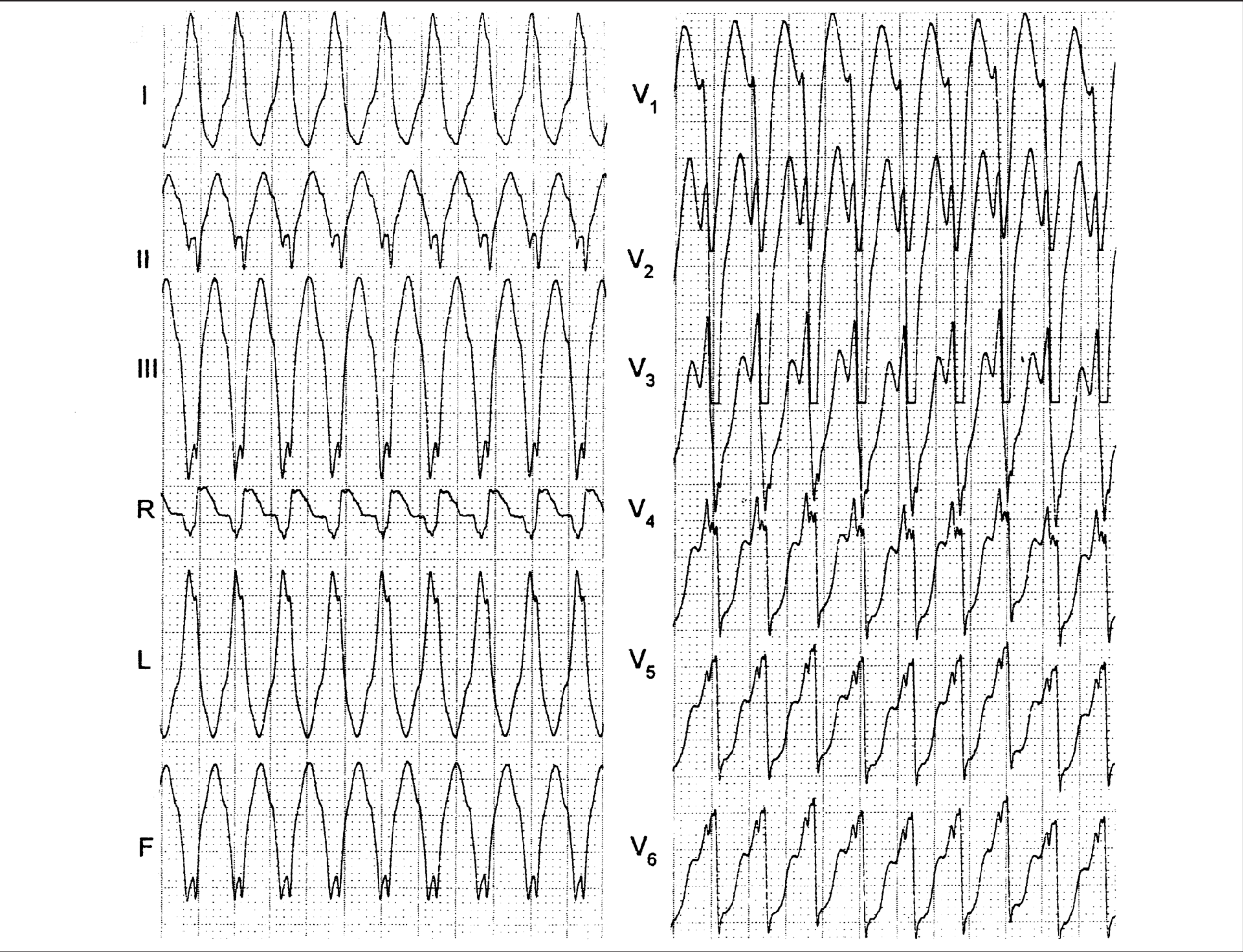


Figura 22. Taquicardia supraventricular (TSV) usando via anômala, tipo antidrômica. Traçado eletrocardiográfico de doze derivações exibindo ritmo taquicárdico com complexos QRS alargados com morfologia de bloqueio do ramo esquerdo e AQRS desviado para a esquerda, mimetizando taquicardia ventricular. Observar empastamentos iniciais na maioria das derivações, assim como segmento ST deformado, sugerindo a possibilidade de registro de ativação atrial retrógrada. A presença de pequenas ondas R em V_1 e V_2 fortemente afasta TV pelo algoritmo de Brugada et al. (ver Figura 14). Interpreta-se essa taquicardia como condução retrógrada pela via normal de condução AV e anterógrada pela via anômala, provocando complexos QRS com sinais de pré-excitação. A comparação desse traçado com o ECG em ritmo sinusal, se houver, é fundamental para o diagnóstico *a posteriori*, já que a pré-excitação dos complexos QRS durante a taquicardia segue a mesma polaridade que durante o ritmo sinusal.

Quadro 2. Formas de taquiarritmias cardíacas que podem se manifestar com complexos QRS alargados

Taquiarritmias supraventriculares	Taquiarritmias ventriculares
Bloqueio de ramo	Espontâneas
– Funcional	– Origem ventricular
– Prévio	– Origem fascicular
– Dependente de freqüência	– Reentrada ramo-a-ramo
Pré-excitação ventricular	Mediada por marca-passo
– Forma antidrômica	
– Fibras de Mahaim	

conseqüente FC reduzida (Figura 20, A e B). Quando esse fenômeno está presente, indica que a via anômala localiza-se no lado do ramo bloqueado.

Finalmente, em caso de dificuldade diagnóstica durante o EEF, pode-se lançar mão de um elegante método diagnóstico que é a introdução de um estímulo artificial ventricular programado durante o período refratário do feixe de His.[45,46] Como essa estrutura está refratária, todo estímulo ventricular lançado nesse momento obrigatoriamente deverá trafegar para os átrios pela via anômala, se esta existir. Assim ocorrendo, haverá uma ativação atrial mais precoce (pré-excitação atrial) após o estímulo ventricular, indicando a presença de uma outra via além do sistema juncional AV (Figura 21).

Taquicardias paroxísticas com complexos QRS alargados

Aproximadamente 90% das taquicardias que se manifestam com complexos QRS alargados são TV, cujas causas estão dispostas no Quadro 2. Os 10% restantes, taquicardias designadas como supraventriculares, devem-se à condução intraventricular aberrante por

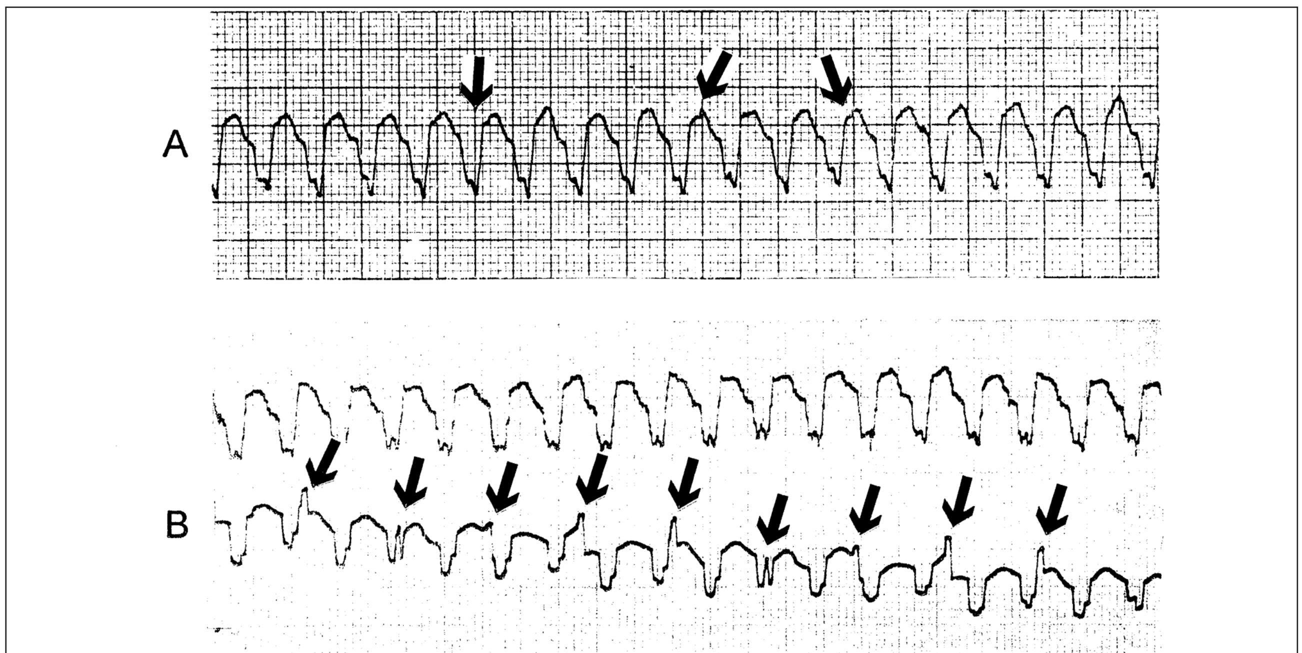


Figura 23. Taquicardia ventricular (TV) com evidência de dissociação AV. Traçados eletrocardiográficos de uma TV exibindo claramente dissociação AV. Em A, derivação II, observa-se ritmo taquicárdico com QRS alargados com pequenos entalhes nos complexos QRS ou durante a diástole (os mais evidentes indicados pelas setas). B) Mesmo paciente de A, com derivações simultâneas II e esofagiana, identificando claramente a presença de ondas P sinusais, dissociadas dos complexos QRS.

Quadro 3. Principais aspectos que podem sugerir o diagnóstico diferencial entre TV com QRS alargado e TSV

Taquiarritmias supraventriculares	Taquiarritmias ventriculares
Término por manobra vagal	QRS alargados maior que 0,14 s
Início por ativação atrial, espontânea ou artificial	Dissociação AV
Salto no intervalo PR no primeiro batimento da taquicardia	Batimentos de fusão
RP' geralmente curto (menor que 100 ms)	Capturas sinusais
Relação P' e QRS presentes	Nunca o batimento ventricular depende do P sinusal (exceto nas fusões e capturas)
Presença de P' no final do QRS, quando visível (V_1)	
P'R geralmente maior que RP'	Sempre inicia com batimento ventricular prematuro

bloqueios de ramo, e à taquicardia que usa uma via anômala como condução anterógrada (taquicardia antidrômica – Figura 22). O diagnóstico diferencial entre uma TSV com complexos QRS alargados e uma TV é o maior problema dos médicos que atendem em serviços de pronto-socorro, embora em grande porcentagem o diagnóstico possa ser estabelecido apenas pelo ECG.[47-50] Habitualmente, essa tarefa costuma ser difícil até nas mãos dos mais experimentados em arritmias, conforme resume o Quadro 3. Porém, alguns aspectos merecem ser considerados: as supraventriculares com distúrbio da condução intraventricular, seja por bloqueio de ramo preexistente seja por bloqueio funcional, apresentam-se com poucos sintomas, geralmente não se instalam em pacientes sem cardiopatia prévia e exibem complexos QRS de contornos nítidos, com início e término da despolarização ventricular bem definidos, pois a relação ventriculoatrial em quase todos os casos é de 1:1. Já a TV instala-se na maioria das vezes em indivíduos previamente cardiopatas, provocam sintomas de instabilidade hemodinâmica e mostram uma difícil definição dos contornos dos complexos ventriculares, de onde começa até onde termina uma despolarização ventricular. Outro fator diagnóstico importante é considerar que a grande maioria das taquiarritmias ventriculares tem dissociação AV, pois os átrios se despolarizam com uma freqüência normal, enquanto os ventrículos o fazem de forma taquicárdica, levando a

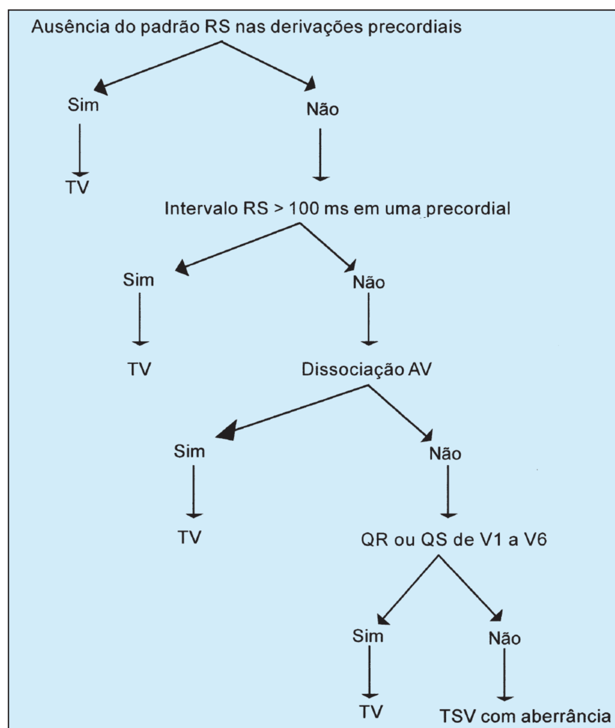


Figura 24. Fluxograma para diagnóstico diferencial das taquicardias ventriculares (TV) com QRS aberrantes proposta por Brugada et al.[43]

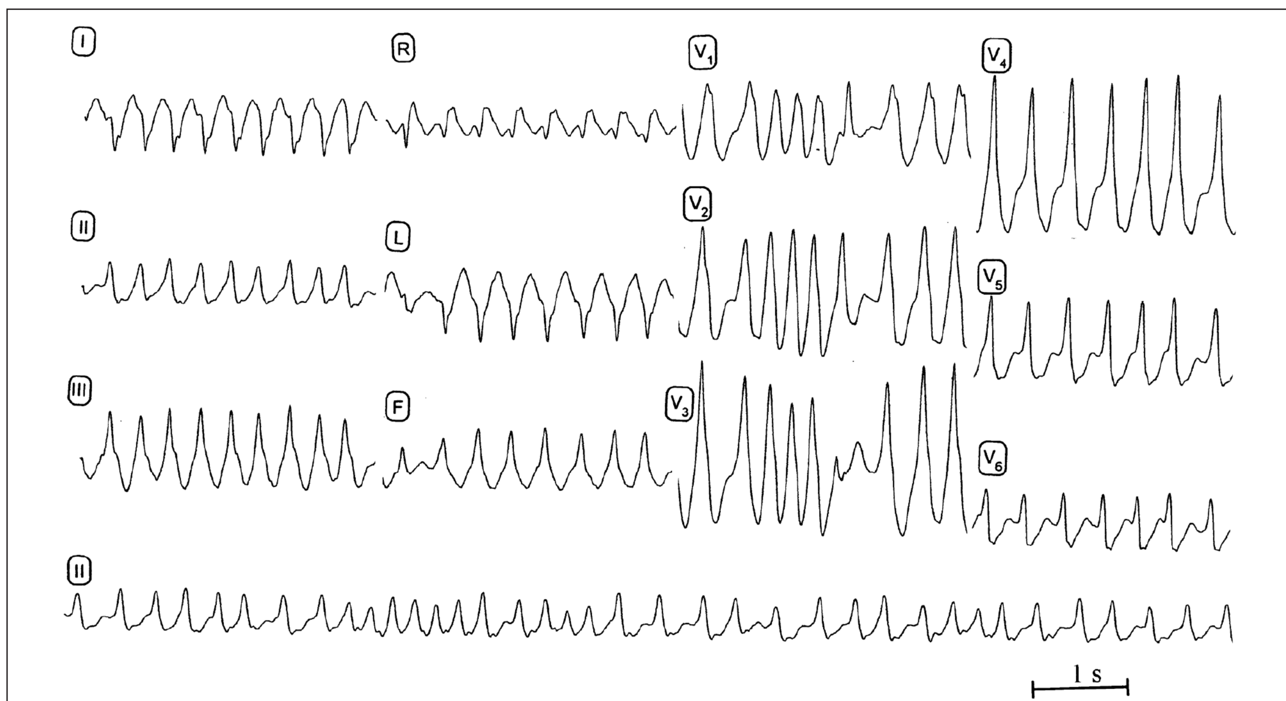


Figura 25. Fibrilação atrial na presença de via anômala. Traçado eletrocardiográfico de doze derivações, exibindo momentos de alta freqüência, irregular, com complexos QRS morfologicamente diferentes, mimetizando uma TV polimórfica, mormente na derivação longa, II. Numa mais acurada observação, identificam-se complexos ventriculares diferentes, alguns até mesmo com aparência normal (observe derivação V_3) entremeados a outros totalmente aberrantes.

uma dissociação AV (Figura 23A). Isso provoca diferenças morfológicas entre as ondas de despolarização e repolarização, tornando o traçado não-uniforme.

Um método semiótico que poderá facilitar a identificação é observar o traçado a uma distância de pelo menos 40 cm para uma visualização mais abrangente. Desse modo, torna-se mais fácil a análise e definir se há uniformidade do traçado, se todos os complexos QRS parecem semelhantes, bem como as ondas T. Outro método semiótico de grande valia, mas pouco usado nas emergências, é o ECG esofagiano. Por meio de um cateter-eletrodo posicionado no esôfago, a aproximadamente 35 cm das narinas, conectado a uma derivação unipolar V, pode-se registrar com grande clareza ondas P ampliadas do ECG, dispersas aleatoriamente no traçado sem relação com os complexos QRS, facilitando o diagnóstico de TV (Figura 23B). Esse artifício de ampliação das dimensões da onda P torna-se mais importante nas TV que se confundem com a TSV com condução aberrante e com a taquicardia idiopática ventricular esquerda (conhecida também como fascicular ou "verapamil sensitiva"), embora esta se manifeste com padrões típicos de bloqueio do ramo direito e eixo elétrico desviado para a esquerda, acometa pessoas mais jovens, sem cardiopatia evidente e seja muito bem tolerada em aspectos hemodinâmicos.

O diagnóstico diferencial torna-se um pouco mais difícil quando a taquicardia é supraventricular e seu mecanismo envolve a reentrada intranodal ou AV, já que a visibilização da onda P' é difícil, mormente quando o mecanismo for reentrada nodal. Nesse caso, a condução retrógrada, ocorrendo pela via rápida, faz que a onda de ativação alcance o átrio durante a despolarização ventricular, inscrevendo-se simultaneamente com o QRS, impossibilitando a sua identificação. Quando houver participação de uma via anômala, a onda P' será inscrita nas porções finais do QRS, ou até fora dele, facilitando a sua caracterização. Porém, diagnóstico diferencial deverá ser feito com TA paroxística com bloqueio AV do primeiro grau, quando a onda P ectópica estiver inserida sobre o complexo QRS precedente.

Outro tipo de taquicardia com complexos QRS alargados são as que usam via anômala de condução decremental, geralmente localizadas à direita, conhecidas como fibras de Mahaim.[51-53] Em razão de sua mais freqüente localização à direita, provocam taquicardias com morfologia de bloqueio do ramo esquerdo, muito semelhante a taquicardias decorrentes de outros mecanismos reentrantes, com bloqueio de ramo funcional. O diagnóstico diferencial, sem avaliação eletrofisiológica invasiva é muito difícil.

Na tentativa de minimizar as dificuldades de diagnóstico diferencial, várias propostas foram feitas e todas com sensibilidade e especificidades não convincentes.[48-50,54-56] A mais simples e útil foi sugerida por Brugada et al.,[48] sempre se baseando em critérios eletrocardiográficos (Figura 24). Fácil e prático pode ser o uso da adenosina, não só como forma diagnóstica, mas também tera-

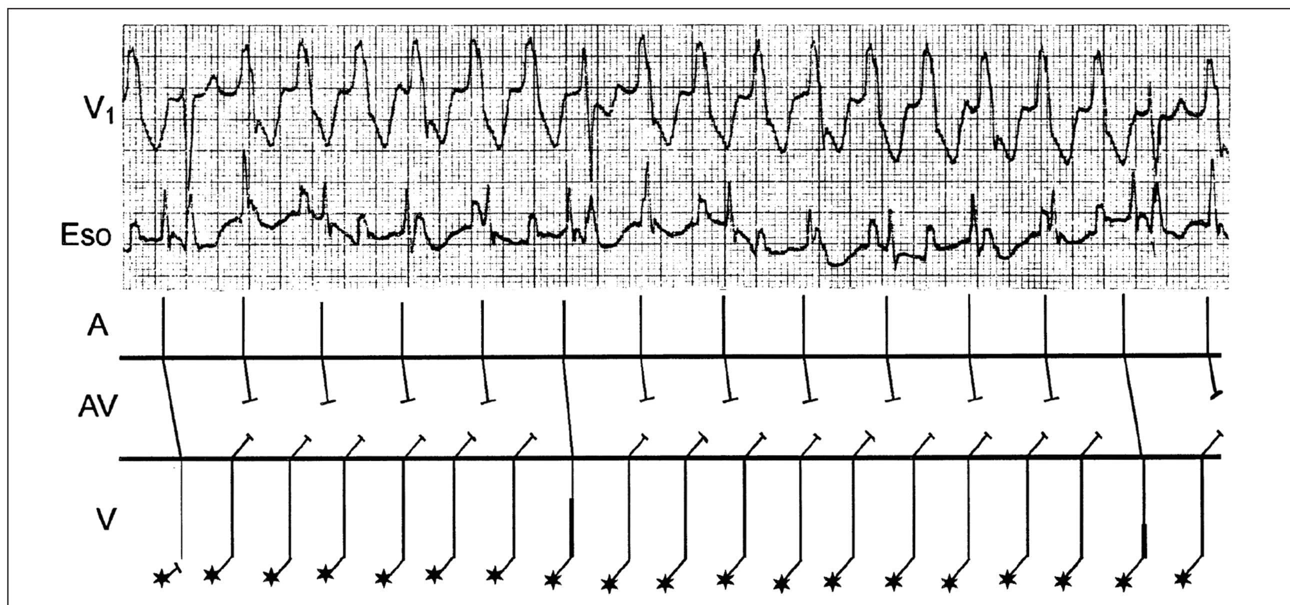


Figura 26. Taquicardia ventricular (TV) com capturas ventriculares pelo ritmo sinusal. Traçado com duas derivações eletrocardiográficas simultâneas, mostrando dissociação AV e presença de complexos QRS estreitos dispersos no traçado. Observando o diagrama, constata-se que três batimentos sinusais conseguem penetrar nos ventrículos, com graus de fusão variáveis, sendo o primeiro da esquerda para a direita no diagrama, e complexo QRS totalmente supraventricular. Quando isso for registrado num traçado, interpreta-se como sinal indiscutível de TV, sem mais necessidade de procurar outro diagnóstico diferencial.

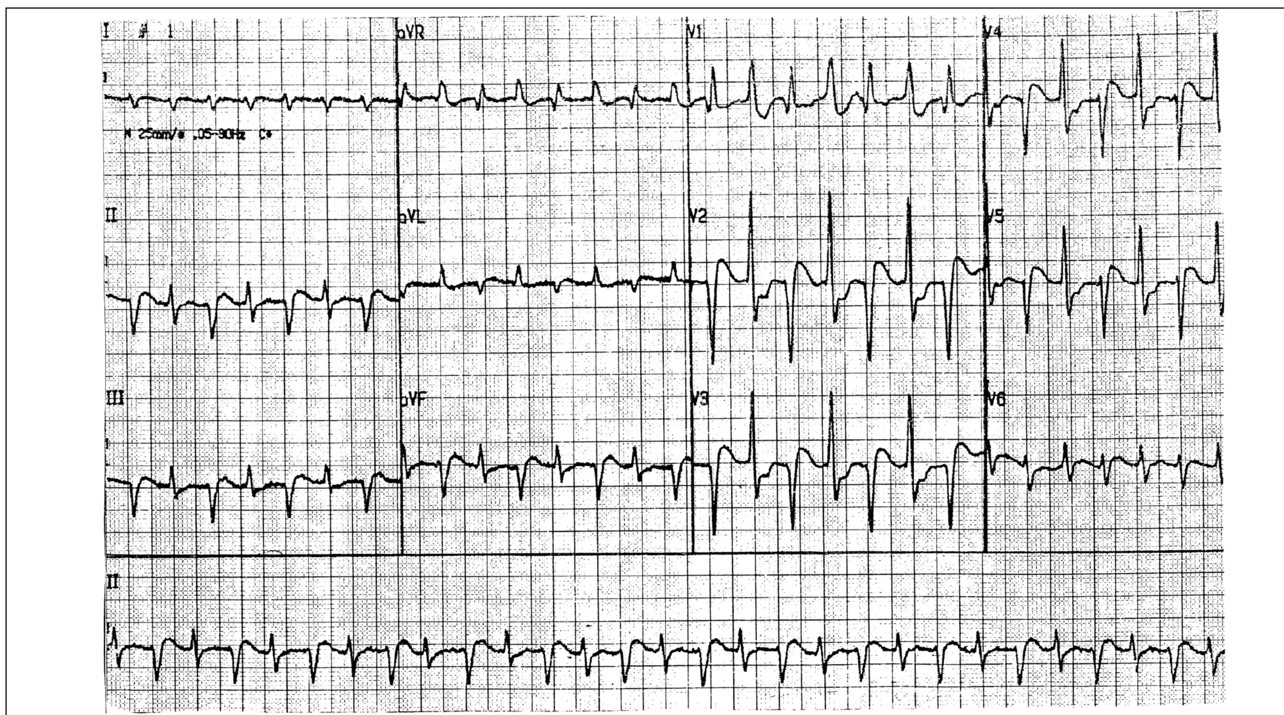


Figura 27. Taquicardia ventricular (TV) bidirecional. ECG de doze derivações com traçado longo na parte inferior de um tipo de taquicardia que não merece diagnóstico diferencial em razão de suas ímpares características, como ritmicidade, distúrbio de condução no ramo direito – observado em V_1 – e alternância na polaridade dos batimentos ventriculares nas derivações inferiores, sugerindo alternância entre hemibloqueio anterior e posterior esquerdos.

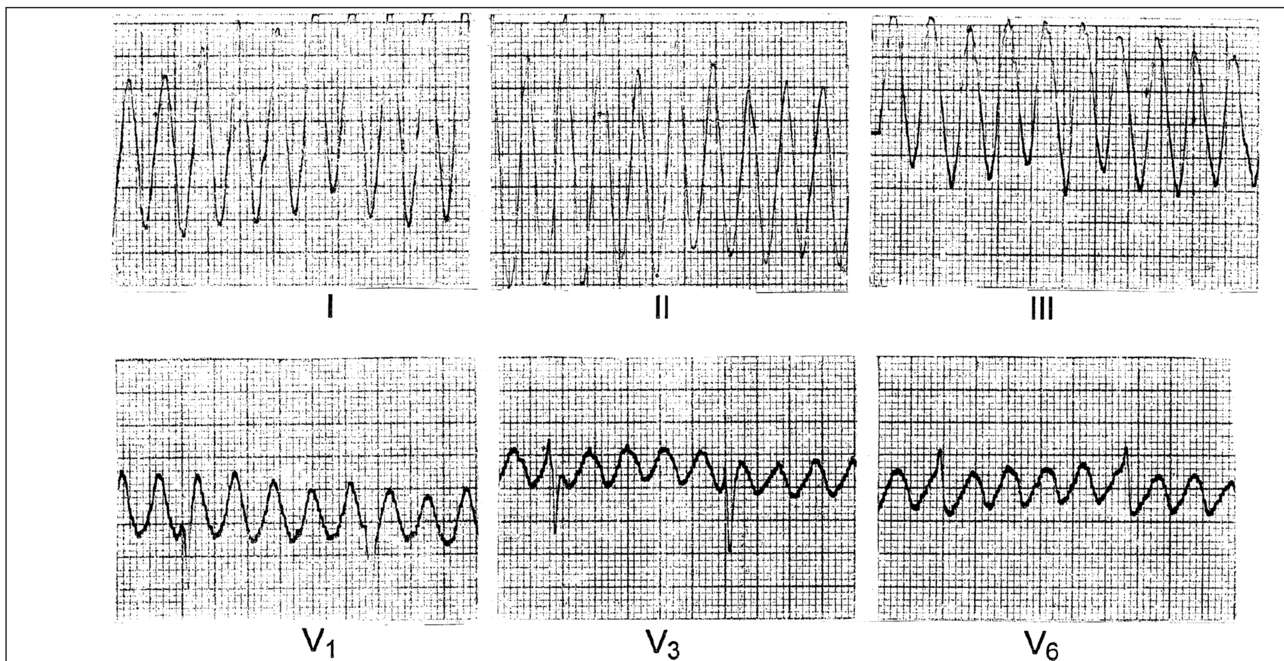


Figura 28. Artefato técnico simulando taquicardia ventricular (TV). Derivações eletrocardiográficas periféricas com traçado que pode ser interpretado como TV. Porém, pela melhor acurácia nas derivações precordiais, podem ser observados complexos QRS distintos entre as ondas que poderiam ser interpretadas como despolarização taquicárdica, tratando-se de um caso com mal de Parkinson. Numa emergência, monitorizando apenas uma derivação periférica, poderão ocorrer interpretações e condutas errôneas, evidentemente na dependência do quadro clínico do paciente, que ajudará no diagnóstico diferencial.

Fonte: Traçado gentilmente cedido pelo Dr. Rogério Montenegro, Vitória, ES.

pêutica.[57] Assim, diante de uma taquicardia com complexos QRS alargados, a administração desse medicamento poderá elucidar o diagnóstico e, se for por mecanismo de reentrada, obter resposta terapêutica, pela sua intensa e específica ação sobre o nódulo AV.

Problema crítico para os médicos que atuam em emergência é a fibrilação atrial paroxística em portadores de pré-excitação. Pode ser confundida com TV monomórfica, mas alguns pequenos detalhes podem fornecer dados para a sua correta diferenciação. Assim, na TV, geralmente o traçado é uniforme, com pequenas diferenças nos complexos QRS ou nas ondas T por causa da dissociação AV, enquanto, na fibrilação atrial da síndrome de pré-excitação, sempre existe uma marcada heterogeneidade do traçado, por momentos de ativação ventricular normal, exibindo complexos QRS com morfologia próxima do normal (Figura 25).

Achado fundamental no diagnóstico diferencial e na característica de TV é o encontro de "capturas sinusais", conforme ilustra a Figura 26. Embora a sua ocorrência seja incomum, o registro de batimentos claramente de origem sinusal durante um quadro eletrocardiográfico de taquicardia com complexos QRS alargados estabelece de forma inequívoca o diagnóstico de TV.

Finalmente, as arritmias ventriculares específicas, como TV bidirecional (Figura 27), TV polimórfica, fibrilação ventricular e *torsades de pointes,* não costumam apresentar dificuldades diagnósticas e, portanto, não merecem ênfase em seu diagnóstico diferencial.

Cuidados extremos devem ser tomados quando existem artefatos técnicos (Figura 28). Isso poderá ocorrer em mãos experientes se não for feita uma criteriosa análise do paciente como um todo, visto já ter sido verificado em centros médicos de referência mundial.[58] É importante lembrar ainda do distúrbio de condução intraventricular causado por bloqueio dos canais de sódio, ocasionado por medicamentos como antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, hipercalemia, fibrilação atrial ou TPSV com condução ventricular por via acessória. No caso de intoxicação por antidepressivos tricíclicos, o ECG de doze derivações pode demonstrar uma aberrância de condução com características próprias como onda S alargada em DI e onda R alargada em aVR.[59]

Resumo

As taquiarritmias cardíacas fazem parte dos grupos que contemplam os objetivos de estudos da cardiologia moderna, em razão de sua prevalência, por provocar sintomatologia, e, não raramente, a morte. Nesse ínterim, é de grande valor a discussão sobre o diagnóstico diferencial das várias formas de manifestação das taquiarritmias cardíacas, como as que se mantêm à custa das estruturas atriais, as que necessitam do anel atrioventricular e as taquicardias ventriculares. Dessa forma, foram discutidos os diagnósticos diferenciais das taquicardias supraventriculares com QRS estreito, como as taquicardias que se originam e se perpetram nas estruturas atriais, as decorrentes das reentradas atrioventriculares e as taquicardias ventriculares. Ênfase especial foi creditada ao diagnóstico diferencial entre as taquicardias com QRS alargados, ou seja, entre as taquicardias ventriculares e as supraventriculares com aberrância de condução. Como estratégia diagnóstica, apresenta-se um maior número de exemplos eletrocardiográficos de cada tipo particular de taquiarritmia, entendendo-se que as diferenciações entre os tipos se estabelecem pela discussão de seus detalhes individuais, sempre com base nas características eletrocardiográficas. Entre as taquiarritmias atriais, foram apresentadas as taquicardias atriais ectópicas, o flutter atrial e a fibrilação atrial, nestes enfatizando os aspectos eletrocardiográficos e eletrofisiológicos. Entre as taquicardias que se mantêm por movimento circular no anel atrioventricular, a reentrada intranodal AV e as que utilizam via anômala também tiveram tratamento especial na tentativa de serem diferenciadas, especialmente usando o ECG. Por fim, as taquicardias ventriculares foram apresentadas enfocando o diagnóstico diferencial com as taquicardias supraventriculares com complexos QRS aberrantes.

Bibliografia

1. Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. N Engl J Med 1995; 332:162-73.
2. Jazayeri MR, Akhtar M. Wide QRS complex tachycardia. Electrophysiological mechanisms and electrocardiographic features. In Zipes DP, Jalife J. (Eds). Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. 2nd ed. Pennsylvania: Saunders Co., 1995; 977-89.
3. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, et al. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. Am J Cardiol 1992; 1028-32.
4. Chen AS, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients: electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. Circulation 1994; 90:1262-78.
5. Tang CW, Sheinman MM, Hare GF van, et al. Use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1315-24.
6. Coumel P, Cabrol C, Fabiato A, et al. Tachycardie permanente par rythme réciproque. I. Preuvres du diagnostic par stimulation auriculaire et ventriculaire. Arch Mal Coeur 1967; 60:1830-49.
7. Roberts-Thonson KC, Kistler PM, Kalman JM. Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms and anatomic location. PACE 2006; 29:643-52.
8. Hsieh I-C, Yeh S-J, Wen M-S, et al. Effects of adenosine on paroxysmal atrial tachycardia. Am J Cardiol 1994; 74:279-81.

9. Knight BP, Zivin A, Morady F, et al. A technique for the rapid diagnosis of atrial tachycardia in the electrophysiology laboratory. J Am Coll Cardiol 1999; 33:775-81.
10. Knight BP, Ebinger M, Oral Hakan, et al. Diagnostic value of tachycardia features and pacing maneuvers during paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2000; 36:574-82.
11. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical basis. Eur Heart J 2001; 22:1162-82.
12. Cosio FG, Lopez Gil M, Arribas F, et al. Mechanisms of entrainment of human common flutter studied with multiple endocardial recordings. Circulation 1994; 89:2117-25.
13. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter: identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. Circulation 1992; 86:1233-40.
14. Kalman JM, Olgin JE, Saxon LA. Activation and entrainment mapping defines the tricuspid annulus as the anterior barrier in typical atrial flutter. Circulation 1996; 94:398-406.
15. Chan DP, Hare GF van, Mackall JA, et al. Importance of atrial flutter isthmus in postoperative intra-atrial reentrant tachycardia. Circulation 2000; 102:1283-89.
16. Poty H, Saoudi N, Abdel Aziz A. Radiofrequency ablation of type I atrial flutter: Prediction of late success by electrophysiological criteria. Circulation 1995; 92:1389-92.
17. Nakagawa H, Lazzara R, Khastigir T, et al. Role of the tricuspid annulus and the Eustachian valve/ridge on atrial flutter: relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. Circulation 1996; 94:407-24.
18. Cosio FG, Goicochea A, López-Gil M, et al. Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter. Am J Cardiol 1991; 66:715-20.
19. Tai C-T, Chen S-A, Chiang C-E, et al. Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation in patients with clockwise atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 8:24-34.
20. Lesh MD, Hare GF van, Epstein LM, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias: results and mechanisms. Circulation 1994; 89:1074-89.
21. Kalman JM, Hare GF van, Olgin JE, et al. Ablation of "incisional" reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Circulation 1996; 93:502-12.
22. Triedman JK, Jenkins KJ, Colan SD, et al. Intra-atrial reentrant tachycardia after palliation of congenital heart disease: characterization of multiple macroreentrant circuits using fluoroscopically based three-dimensional endocardial mapping. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8:259-70.
23. Love BA, Collins KK, Walsh EP, et al. Electroanatomic characterization of conduction barriers in sinus/atrially paced rhythm and association with intra-atrial reentrant tachycardia circuits following congenital heart disease surgery. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:17-25.
24. Cheng J, Cabeen WR, Sheinmann MM, et al. Right atrial flutter due to lower loop reentry. Mechanism and anatomic substrate. Circulation 1999; 99:1700-05.
25. Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, et al. Atypical right atrial Flutter patterns. Circulation 2001; 103:3092-98.
26. Cheng J, Sheinman MM. Acceleration of typical atrial flutter due to double-wave reentry induced by programmed electrical stimulation. Circulation 1998; 97:1589-96.
27. Jais P, Sha DC, Haissaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation 2000; 101:2928-34.
28. Bochoeyer A, Yang Y, Cheng J, et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter. Circulation 2003; 108:60-66.
29. Schoels W, Offner B, Bachmann J, et al. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model: relation of characteristics of the surface electrocardiogram and conduction properties of the reentrant pathway. J Am Coll Cardiol 1994; 23:799-808.
30. Wu D, Amat-y-Leon F, Denes P, et al. Demonstration of sustained sinus and atrial reentry as a mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1975; 51:234-43.
31. Gomes JA, Harimam RJ, Kang PS, et al. Sustained clinical symptomatic sinus node reentrant tachycardia: incidence, clinical significance, electrophysiologic observations and the effects of antiarrhythmic agents. J Am Coll Cardiol 1985; 5:45-57.
32. Kirchhof CJHJ, Bonke FIM, Alessie MA. Sinus node reentry – Fact or fiction? In Brugada P, Wellens HJJ (Eds). Cardiac arrhythmias. Where to go from Here? Mt Kisco, NY: Futura Publishing Co.; 1987:53.
33. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of "inappropriate" sinus tachycardia: role of sympathovagal balance. Circulation 1994; 90:873-77.
34. Karras B, Grubb BP, Boehm K, et al. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. PACE 200; 23:344-51.
35. Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for dual AV transmission system. Circ Res 1956; 4:357-61.
36. Moe GK, Cohen W, Vick RL. Experimentally induced paroxysmal "case report" AV nodal tachycardia in the dog. Am Heart J 1963; 65:87-92.
37. Rosen KM, Mehta A, Miller RA. Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man. Am J Cardiol 1974; 33: 291-91.
38. Denes P, Wu D, Dhingra RC, et al. Demonstration of dual AV nodal pathway in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1973; 48:549-55.
39. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. Am Heart J 1930; 5:685-89.
40. Slama R, Coumel P, Bouvrain Y. Les syndromes de Wolff-Parkinson-White de type A inapparents ou latents en rytme sinusal. Arch Mal Coeur 1973; 66:639-53.
41. Jaeggi ET, Gilljam T, Bauersfeld U, et al. Electrocardiographic differentiation of typical atrioventricular node reentrant tachycardia from atrioventricular reciprocating tachycardia mediated by concealed accessory pathway in children. Am J Cardiol 2003; 91:1084-9.
42. Riva SI, Della BP, Fassini G, et al. Value of analisis of ST segment changes during tachycardia in determining type of narrow QRS complex tachycardia. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1480-5.
43. Coumel P, Attuel P. Reciprocating tachycardia in overt and latent preexcitation. Influence of functional bundle branch block on the rate of the tachycardia. Eur Heart J 1976; 1:423-36.
44. Kerr CR, Gallagher JJ, German LD. Changes in ventriculoatrial intervals with bundle branch block aberration during reciprocating tachycardia in patients with accessory pathways. Circulation 1982; 66:196-201.
45. Sellers TD Jr, Gallagher JJ, Cope GO, et al. Retrograde atrial preexcitation following premature ventricular beats during reciprocating tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Eur J Cardiol 1976; 4:283-94.
46. Miles WM, Yee R, Klein GJ, et al. The preexcitation index: an aid in determining the mechanism of supraventricular tachycardia and localizing accessory pathways. Circulation 1986; 74:493-500.
47. Zipes DP, DeJoseph RL, Rothbaum D. Unusual properties of accessory pathways. Circulation 1974; 49:1200-11.
48. Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation 1991; 83:1649-59.
49. Kindwall KE, Brown J, Josephson ME. Electrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle branch block morphology tachycardias. Am J Cardiol 1988; 61:1279-83.
50. Wellens HJJ. Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. Heart 2001; 86:579-85.
51. Atie J, Brugada P, Brugada J, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of patients with antidromic circus movement

tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Cardiol 1990; 66:1082-91.
52. Becker AE, Anderson RH. The anatomical substrates of Wolff-Parkinson-White syndrome: a clinic-pathologic correlation in seven patients. Circulation 1978; 57:870-79.
53. Sternick EB, Timmermans C, Sosa E, et al. The electrocardiogram during sinus rhythm and tachycardia in patients with Mahaim fibers. The importance of an “rS” pattern in lead III. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1626-35.
54. Wellens HJJ, Durrer D. Supraventricular tachycardia with left aberrant conduction due to retrograde invasion into de left bundle branch. Circulation 1968; 38:474-79.
55. Wellens HJJ, Bärr FWHM, Lie KI. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. Am J Med 1978; 64:27-33.
56. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, et al. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. Ann Intern Med 1988; 109:905-12.
57. Griffith MJ, Linker NJ, Ward DE, et al. Adenosine in the diagnosis of broad complex tachycardia. Lancet 1988; 1:672-75.
58. Knight BP, Pelosi F, Michaud GF, et al. Clinical consequences of electrocardiographic artifact mimicking ventricular tachycardia. N Engl J Med 1999; 341:1270-74.
59. Hollowel H, Mattu A, Perron AD, et al. Wide-complex tachycardia: beyond the traditional differential diagnosis of ventricular tachycardia vs supraventricular tachycardia with aberrant conduction. Am J Emerg Med 2005; 23:876-89.

Capítulo 5

Terapêutica das Arritmias Supraventriculares

Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo

Pontos-chave

- As arritmias supraventriculares constituem um capítulo vasto na cardiologia e, sendo as queixas de palpitações comuns na prática clínica diária, o clínico necessita estar atualizado com estratégias diagnósticas e terapêuticas balizadas por diretrizes nacionais e internacionais.
- A taquicardia paroxística supraventricular é uma arritmia comum, e tem como mecanismo mais comum a reentrada. O tratamento do quadro agudo visa interromper a arritmia geralmente retardando a condução no nó atrioventricular, o que é conseguido com manobras vagais, adenosina e outros fármacos intravenosos.
- A profilaxia das recorrências, quando necessária, pode ser obtida por tratamento farmacológico (β-bloqueadores, verapamil ou diltiazem) ou não (ablação com radiofreqüência), esta última usualmente indicada quando não há resposta ao tratamento clínico antes mesmo do uso de antiarrítmicos como a amiodarona.
- Os pacientes com sinais de pré-excitação ventricular no eletrocardiograma e com crises de taquicardia paroxística devem ser submetidos a um estudo eletrofisiológico invasivo visando a ablação com radiofreqüência da via acessória. É discutível a necessidade de investigação adicional e tratamento invasivo de pacientes com esses sinais eletrocardiográficos mas sem sintomas relacionados com arritmias.
- As taquicardias atriais focais costumam se apresentar de forma incessante, e podem se manifestar como insuficiência cardíaca congestiva (taquicardiomiopatia). O tratamento através da ablação com radiofreqüência pode ser uma alternativa visando a eliminação do foco arritmogênico.
- As taquicardias atriais multifocais costumam ocorrer em portadores de doenças cardíacas ou sistêmicas variadas, e usualmente não são passíveis de tratamento com a ablação por cateter, já que a abordagem de muitos focos normalmente é inviável. Nesses casos, o controle da freqüência cardíaca com fármacos costuma ser uma abordagem aceitável.

Introdução

As arritmias supraventriculares constituem um capítulo vasto na cardiologia e, em particular, na eletrofisiologia. As queixas de palpitações são comuns na prática clínica diária[1] e muitas vezes são decorrência de arritmias supraventriculares. Um complicador adicional é o fato de que essas arritmias, ao contrário das ventriculares, raramente constituem um risco para a vida do paciente. Assim, podemos ter um paciente muito sintomático, freqüentemente necessitando de tratamento, e o médico tendo que pesar o risco das terapias (seja ela medicamentosa ou não) e o benefício que esta pode proporcionar (muitas vezes a melhora dos sintomas, sem relação com a prevenção de eventos fatais).

Sendo uma queixa freqüente, o clínico é colocado diante de várias estratégias diagnósticas e terapêuticas, e deve estar constantemente atualizado para oferecer o que há de melhor para o paciente. A evolução das técnicas eletrofisiológicas invasivas, notadamente a ablação com radiofreqüência, propiciou o conhecimento de vários aspectos de importância na fisiopatologia das arritmias supraventriculares. Com tantas novidades e

possibilidades, foram desenvolvidas diretrizes nacionais[2] e internacionais[3] para balizar a investigação e o tratamento dos pacientes com essas arritmias.

Por definição, as arritmias supraventriculares são aquelas cuja origem ou manutenção dependem de estruturas situadas, do ponto de vista elétrico, acima do feixe de His. Por essa definição, portanto, pode-se constatar que a variedade dessas arritmias é enorme. Podemos incluir extra-sístoles atriais, taquicardias atriais, taquicardias dependentes do nó atrioventricular (como a taquicardia por reentrada nodal e a taquicardia das síndromes de pré-excitação), o *flutter* e a fibrilação atriais. Com um espectro tão vasto, é necessário tentar agrupar essas arritmias de alguma forma. E, pensando objetivamente no desenvolvimento do presente capítulo, será necessário adotar algum critério de classificação, assim como algumas exclusões, caso contrário a extensão do capítulo ocuparia todo o compêndio.

Então, inicialmente, as exclusões. Caso o leitor se interesse pelo tema *flutter* e fibrilação atriais, irá encontrá-lo brilhantemente desenvolvido no Capítulo 6 desta seção. O diagnóstico diferencial das taquiarritmias e o tratamento percutâneo das arritmias supraventriculares, embora temas de outros capítulos, são muito relevantes no que tange a esses distúrbios do ritmo, e serão abordados de maneira sucinta sempre que se fizer necessário. Finalmente, as arritmias serão agrupadas didaticamente de acordo com a relevância clínica.

Extra-sístoles supraventriculares

As extra-sístoles supraventriculares podem ocorrer em várias estruturas situadas, segundo a classificação descrita na introdução deste capítulo, acima do feixe de His. A origem atrial era, até recentemente, tida como a mais freqüente, e o diagnóstico eletrocardiográfico era feito pela determinação de uma onda P prematura. A morfologia da onda P, que pode ser homogênea (sugerindo a presença de apenas um foco de ectopia) ou variável (favorecendo a origem multifocal da arritmia), pode ser, na maioria das vezes, diferenciada da onda P sinusal. No entanto, vários estudos recentes, com base nos achados de Haïssaguerre et al.,[4] têm demonstrado que as veias pulmonares podem ser uma origem importante de focos ectópicos. Nesses casos, a propagação da atividade elétrica através do miocárdio atrial faz com que a morfologia da onda P seja indistinguível da originada nos átrios. Essas arritmias, cuja importância está na possibilidade de originar episódios de fibrilação atrial em determinadas situações, fazem com que o autor prefira utilizar o termo extra-sístoles supraventriculares em lugar de atriais (utilizado, por exemplo, nas diretrizes nacionais já citadas,[2] assim como nas diretrizes nacionais para a interpretação do eletrocardiograma[5]) para denominar os batimentos precoces com onda P nítida ao eletrocardiograma.

As extra-sístoles supraventriculares são uma causa comum de palpitações e irregularidade do pulso. Podem ocorrer em corações normais, muitas vezes precipitadas por fatores extracardíacos como infecção, anemia, consumo de bebidas alcoólicas, estimulantes (como a cafeína ou medicações do tipo agonistas ?-adrenérgicos) ou outras alterações de origem gastrointestinal. No entanto, é nos pacientes portadores de patologias cardíacas ou, principalmente, pulmonares que é mais comum se observar esses distúrbios do ritmo.[6,7]

Os sintomas decorrentes dessas arritmias dependem de vários fatores, como a sua freqüência e a presença de doença cardíaca concomitante. O diagnóstico da arritmia é baseado no eletrocardiograma, com a identificação de ondas P precoces. Como muitas vezes o sintoma é pouco freqüente ou ocorre em determinadas situações (como a ocorrência em um período do dia ou o consumo de algum alimento ou medicamento específico), pode ser necessário o registro eletrocardiográfico ambulatorial (Holter) para o diagnóstico exato, já que, clinicamente, é praticamente impossível estabelecer o diagnóstico diferencial com uma extra-sístole de origem ventricular.

O tratamento dessas arritmias é clínico e deve ser individualizado. Nas arritmias secundárias a algum fator precipitante, o tratamento obviamente é a remoção deste, quando possível. Por sua vez, os portadores assintomáticos de extra-sístoles atriais muitas vezes não necessitam de tratamento específico.[2,6,7] Nos pacientes muito sintomáticos, o tratamento medicamentoso deve ser considerado, levando-se em conta, sempre, a relação risco/benefício. Nesse contexto, pode ser desfavorável o uso de medicamento com efeitos colaterais potencialmente graves para o tratamento de uma arritmia geralmente benigna. O perfil de segurança dos β-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio com ação antiarrítmica (como verapamil ou diltiazem) faz com que estes sejam utilizados mais freqüentemente.[6] Antiarrítmicos como a propafenona e a amiodarona podem ser usados em algumas situações especiais, sendo que a primeira deve ser evitada na presença de doença cardíaca estrutural (principalmente a cardiopatia isquêmica).[2,7]

Taquicardia paroxística supraventricular

O termo taquicardia paroxística supraventricular, já enraizado no vocabulário clínico, engloba várias arritmias que têm em comum um QRS geralmente estreito e clinicamente um caráter de crises esporádicas, com início e fim normalmente abruptos. Assim, com uma terminologia que pode englobar vários tipos de arritmias, é de esperar que o mecanismo e o circuito responsáveis sejam, da mesma forma, heterogêneos.

Se avaliada como um conjunto, a taquicardia paroxística supraventricular é uma arritmia relativamente comum. Sua ocorrência pode ser ainda maior se levarmos em conta que muitos pacientes acometidos apre-

sentam crises de curta duração e não chegam a buscar auxílio médico para a sua reversão.

Como comentado anteriormente, existem vários mecanismos envolvidos, mas as arritmias mais freqüentemente presentes são a taquicardia por reentrada nodal e a taquicardia atrioventricular por uma via acessória. Estima-se que ambas sejam responsáveis por cerca de 90% de todas essas taquicardias.[8,9] Assim, passaremos a comentar essas taquicardias separadamente.

Taquicardia por reentrada nodal

Essa forma comum de taquicardia paroxística vem despertando maior atenção após o advento das técnicas de ablação com radiofreqüência, que trouxeram um elevado índice de cura com baixo risco de complicações.[10]

Admite-se que o mecanismo responsável pela arritmia seja a reentrada, que acontece entre duas vias funcionais de condução atrioventricular. Constatam-se, na avaliação da condução atrioventricular dos pacientes acometidos, um padrão dual, com um intervalo atrioventricular subitamente mais prolongado (de fato, na investigação invasiva, observa-se o prolongamento do intervalo AH) quando se atinge um intervalo de acoplamento crítico (Figura 1). A interpretação desse achado (usualmente chamado de "salto de onda") é que, nesses pacientes, o encurtamento do intervalo de acoplamento faz com que uma via de condução (via "rápida") atinja seu período refratário funcional, permitindo que o estímulo atinja os ventrículos por outra via nodal (via "lenta"). Em condições clínicas propícias (mediadas pelo tônus autonômico), essa ativação pela via "lenta" poderia ser conduzida para os átrios através da via "rápida" já recuperada ("eco" nodal). A persistência desse fenômeno provoca a taquicardia clínica típica.

A ativação dos átrios pela via "rápida" faz com que a onda P seja registrada, no eletrocardiograma, concomitantemente com a ativação ventricular. Dessa forma, durante a taquicardia a onda P pode não ser identificada nas derivações de superfície, ou se manifestar como um pseudo-r' principalmente na derivação V1 (Figura 2) quando se compara com o registro em ritmo sinusal (que é, na maior parte das vezes, normal).

O diagnóstico é normalmente baseado no quadro clínico e no registro de um eletrocardiograma durante a crise com as alterações descritas acima. Não é raro que o paciente não tenha tal registro, dizendo que a crise é fugaz e não foi possível fazer o exame em tempo hábil. Nessas situações, pode ser necessário lançar mão de exames complementares, como a estimulação cardíaca transesofágica, na qual se consegue demonstrar o "salto de onda" e mesmo provocar a taquicardia. Finalmente, dependendo da situação clínica, pode-se, em casos excepcionais, indicar um estudo eletrofisiológico invasivo, principalmente se a opção pelo tratamento seja a ablação com radiofreqüência.[2]

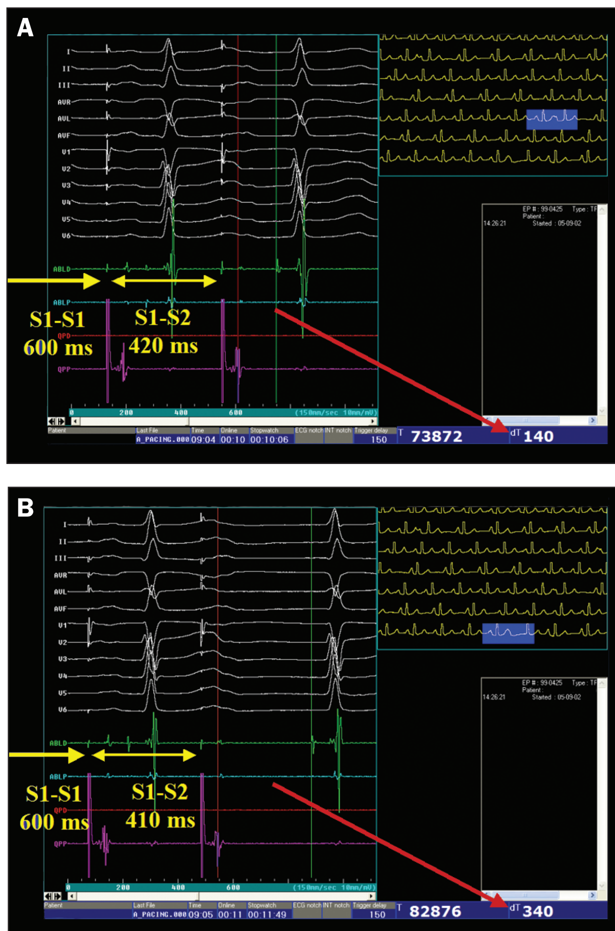


Figura 1. Imagens obtidas durante estudo eletrofisiológico invasivo em paciente com taquicardia por reentrada nodal (velocidade do registro de 150 mm/s). No Painel A, é possível observar que, após um extra-estímulo aplicado 410 ms. após um ciclo de estimulação de 600 ms., o intervalo A-H é de 140 ms. (seta vermelha). Se o extra-estímulo é adiantado em 10 ms. (Painel B), ocorre um aumento notável do intervalo A-H (agora de 340 ms.), indicando a ocorrência do "salto de onda".

Tratamento do quadro agudo

Por ser uma taquicardia dependente do nó atrioventricular, medidas que visam alterar a condução por essa estrutura são normalmente eficazes para a reversão da arritmia para o ritmo sinusal.

As medidas mais simples para tal fim – e sempre à mão independentemente da estrutura de atendimento médico – são as manobras vagais. Mesmo com o desenvolvimento de técnicas e medicamentos modernos, essa terapia ainda é considerada de primeira linha.[2] Tais manobras, conhecidas pelos clínicos há vários anos,[11] são descritas claramente nos bons textos de arritmia clínica[7] e são resumidas no Quadro 1. Cabe aqui ressaltar que a compressão do seio carotídeo deve ser feita com cautela

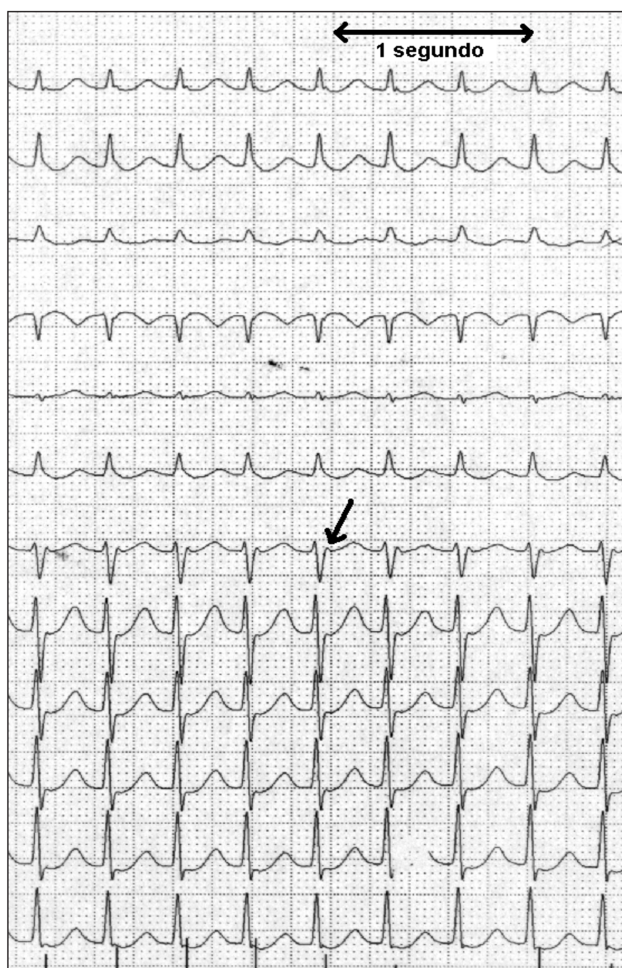


Figura 2. Eletrocardiograma com registro das doze derivações simultâneas, demonstrando uma taquicardia regular de QRS estreito, com freqüência cardíaca de aproximadamente 167 bpm. Nota-se inscrição no final do complexo QRS, principalmente em V_1 (r', indicado pela seta). Esse padrão indica o diagnóstico de uma taquicardia por reentrada nodal.

em pacientes com suspeita clínica de aterosclerose da carótida e que a compressão dos globos oculares, outrora recomendada,[11] deve ser evitada pelo risco de complicações. Fato curioso é que muitos pacientes aprendem, por si sós ou por orientação de um médico, a tentar uma ou mais dessas modalidades antes de ir a um pronto-socorro. No entanto, mesmo se for esse o caso, manobras complementares podem ser tentadas se a situação clínica permitir. Além do mais, essas ações podem ser repetidas sob ação de medicamentos como os descritos a seguir, em caso de insucesso da medicação.[6]

Nos casos em que se faz necessário o uso de medicamentos para a reversão, a escolha é, hoje, a adenosina.[2,3,6] Esse nucleotídeo natural, quando injetado por via venosa, provoca uma ação intensa e fugaz de depressão da condução atrioventricular, que normalmente interrompe a taquicardia. Existem ainda vantagens adicionais. A primeira decorre da sua rapidez de eliminação (alguns segundos), fazendo com que o medicamento não tenha efeitos cumulativos (segurança do uso de outros medicamentos, no caso de insucesso). É importante notar que essa característica faz com que a dose tenha que ser crescente, em caso de insucesso. Outra vantagem é que, nos casos de erro diagnóstico, a administração normalmente não é deletéria, podendo até servir como manobra diagnóstica (a manutenção da atividade atrial concomitantemente com o bloqueio atrioventricular indica taquicardia ou *flutter* atrial).

Quadro 1. Manobras vagais empregadas para a reversão das taquicardias paroxísticas dependentes do nó atrioventricular

Compressão do(s) seio(s) carotídeo(s)
Manobra de Valsalva
Provocação do reflexo de vômito
Bolsa de água gelada na face
Deglutição de um grande gole de água gelada

A maior desvantagem desse tratamento, além da possível ocorrência dos efeitos colaterais listados no Quadro 2, é a sensação de mal-estar que provoca em muitos pacientes. Alguns sabem, por experiência própria, que tal reação é provocada pela injeção e já chegam ao pronto-socorro solicitando um tratamento alternativo. Nesse caso, normalmente é utilizado um bloqueador dos canais de cálcio que possua ação eletrofisiológica no nó atrioventricular, estando disponíveis no Brasil o verapamil e o diltiazem para o uso parenteral. Outras opções, segundo as diretrizes nacionais,[2] são a amiodarona e a propafenona, que estão disponíveis no Brasil nas formas oral ou injetável; e o sotalol, disponível apenas na forma oral. Essas medicações, cujas doses para uso parenteral estão descritas no Quadro 2, são também seguras e eficazes para o tratamento dos paroxismos da taquicardia por reentrada nodal, e são de utilidade quando as manobras vagais ou a adenosina, quando utilizadas, não forem capazes de reverter a arritmia.[2,3,6]

Nos casos em que essas ações não conseguem a reversão, deve-se cautelosamente fazer uma avaliação, inclusive com a revisão do quadro (pensar em um diagnóstico diferencial, como *flutter* ou taquicardia atrial). Para esses casos (taquicardia por reentrada nodal não-responsiva às manobras vagais, adenosina ou bloqueadores dos canais de cálcio), nas diretrizes nacionais são citados, ainda, os β-bloqueadores, a amiodarona e o digital por via intravenosa, sendo esses dois últimos recomendados particularmente nos casos, raros na experiência do autor, de taquicardia associada a doença cardíaca estrutural.[2] No entanto, ressaltam que o uso combinado ou seriado pode ser deletério. Assim, na hi-

Quadro 2. Fármacos parenterais disponíveis para o tratamento das crises de taquicardia paroxística dependentes do nó atrioventricular: a reversão medicamentosa da arritmia pode exigir ambiente apropriado com facilidades de reanimação

Medicamento	Dose	Efeitos colaterais
Adenosina	6 a 12 mg IV, em bolus	Dispnéia, rubor, desconforto torácico, broncoespasmo, ocorrência de fibrilação atrial (cuidado com portadores de vias acessórias atrioventriculares)
Verapamil	5 a 10 mg IV em 2 minutos	Hipotensão, bradicardia
Diltiazem	0,25 a 0,35 mg/kg IV em 2 minutos	Hipotensão, bradicardia
Amiodarona	Infusão rápida: 150 mg IV nos primeiros 10 minutos, repetida a cada 10 minutos se necessário Infusão lenta: 360 mg IV em 6 horas Manutenção: 540 mg IV em 18 horas Dose máxima diária: 2,2 g IV nas 24 horas	Vasodilatação, hipotensão, efeito inotrópico negativo, prolongamento do intervalo QT
Propafenona	2 mg/kg IV em 10 minutos	Efeito inotrópico negativo, alargamento do complexo QRS

pótese de insucesso de qualquer medicamento (exceto a adenosina), devem-se considerar outras opções de tratamento em caso de falha na repetição das manobras vagais em vigência da ação medicamentosa. As opções, nesses casos excepcionais, podem ser a reversão pela estimulação esofágica ou mesmo a cardioversão elétrica.

Cabe aqui a sugestão de que as medidas para a reversão da arritmia (manobras vagais ou o uso de adenosina) sejam acompanhadas de registro eletrocardiográfico contínuo. Essa prática pode possibilitar o reconhecimento de arritmia subjacente, como taquicardia ou *flutter* atrial, caso o diagnóstico esteja equivocado. Finalmente, é bom deixar claro que, caso haja sinais de comprometimento hemodinâmico (na experiência do autor, condição raríssima nesse tipo de arritmia), a cardioversão elétrica é o tratamento de escolha.[2]

Prevenção de recorrências

A necessidade e a modalidade de tratamento para a prevenção das recorrências na taquicardia por reentrada nodal depende do quadro clínico. Se o paciente apresenta poucas crises ou com fatores desencadeantes bem definidos e passíveis de serem eliminados, pode não haver necessidade de tratamento específico. Por sua vez, o paciente muito sintomático usualmente requer algum tipo de tratamento, seja medicamentoso ou não. A ablação com radiofreqüência destaca-se nesse contexto pelo seu elevado índice de sucesso e pequeno número de complicações.[10] Embora alguns argumentem que o seu elevado custo possa ser um limitante para a utilização rotineira, estudos mostram que o uso desse tratamento pode ter uma relação custo/benefício vantajosa.[12]

No paciente com poucas crises, pode-se optar pela orientação quanto a evitar possíveis fatores desencadeantes ou para a utilização de manobras vagais. Nos casos em que essa abordagem não teve sucesso ou nos pacientes que apresentam queixas mais freqüentes, pode ser necessário o uso de medicamentos. Se for essa a opção clínica, recomendam-se os β-bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil ou diltiazem) ou a digoxina.[2,3] Nas diretrizes nacionais, são listados como opção os antiarrítmicos da classe I e III, segundo Vaughan-Williams.[2] Nas diretrizes internacionais[3], a recomendação recai especificamente nas classes Ic (que, no mercado brasileiro, tem como único representante a propafenona) e III (disponíveis no Brasil o sotalol e a amiodarona), sendo que os da classe Ia (quinidina ou procainamida) são deixados de lado.

As diretrizes internacionais[3] citam a possibilidade de se utilizar medicamentos por via oral para a reversão das crises sem a necessidade de que o paciente procure um pronto-socorro em algumas situações específicas. O conceito do *pill in the pocket* ("pílula no bolso"), não contemplado nas diretrizes nacionais,[2] poderia ser utilizado nos pacientes com taquicardia por reentrada nodal bem tolerada hemodinamicamente, sem doença cardíaca estrutural, e com crises pouco freqüentes, nas quais o uso prolongado de medicamentos para a prevenção de recorrências pode não ser de valor (necessidade do uso de medicamentos por um período de tempo prolongado para evitar crises esporádicas). Para esse fim, um estudo[13] avaliou a segurança e a eficácia de vários esquemas terapêuticos, sendo que aparentemente o uso de diltiazem associado ao propranolol foi superior a outros. Embora seja possível obter efeitos com outros medicamentos antiarrítmicos disponíveis no mercado nacional, a recomendação da diretriz internacional já citada[3] recai nessa associação.

Para os pacientes com muitas crises, nos que não querem fazer uso de medicações profiláticas, ou nos não-responsivos à terapia medicamentosa, a ablação do circuito é seguramente a melhor opção de tratamento. De

fato, na opinião do autor, se for considerada outra terapia medicamentosa diferente de β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou digoxina para qualquer paciente, a ablação deveria ser oferecida como opção terapêutica de tratamento. Essa possibilidade terapêutica pode ser oferecida mesmo após a primeira crise, principalmente se o paciente mostra insegurança quanto à possibilidade de recorrência do paroxismo em situações nas quais o socorro médico é difícil (viagens longas ou para lugares ermos).

O tratamento consiste na modificação do padrão da condução elétrica pelo nó atrioventricular, através de aplicações de energia de radiofreqüência na região anatômica em que normalmente está localizada a via lenta nodal (Figura 3). Após as aplicações, são realizados testes com estimulação atrial, sendo considerado sucesso quando não se consegue a indução da taquicardia mesmo sob ação da atropina ou do isoproterenol. Esses testes são necessários, uma vez que não se observam alterações no eletrocardiograma (diferentemente do que ocorre com a ablação das vias acessórias atrioventriculares, em que se nota a normalização do traçado). O procedimento é realizado rotineiramente em todos os centros que dispõem de um serviço de eletrofisiologia invasiva, sendo que o índice de sucesso gira em torno de 94% a 99%.[10,14] A complicação mais temida é o bloqueio atrioventricular total, relatado em 0,5% a 4% das casuísticas publicadas. Nesse caso, normalmente, o paciente necessita de estimulação cardíaca por meio de um marca-passo artificial. Outras complicações (lesões vasculares, tamponamento cardíaco) são menos comuns, reportadas em cerca de 0,1% dos casos.[10]

Por fim, cabe comentar algo sobre os pacientes com queixas de palpitações, com quadro clínico sugestivo de taquicardia por reentrada nodal, porém sem registro eletrocardiográfico da arritmia. No ponto de vista do autor, existem várias opções que devem ser aplicadas de acordo com o quadro clínico. A primeira delas pode ser a insistência no diagnóstico, seja por meio da busca de um pronto-socorro precocemente ou por meio de exames como a estimulação esofágica. Dependendo da situação, pode-se tentar um tratamento empírico com um β-bloqueador ou com um bloqueador dos canais de cálcio (verapamil ou diltiazem). Por fim, se essas estratégias falharem ou se o paciente se mostra ansioso e muito sintomático, pode-se lançar mão do estudo eletrofisiológico invasivo com vistas ao diagnóstico e à possibilidade de tratamento no mesmo procedimento.[2]

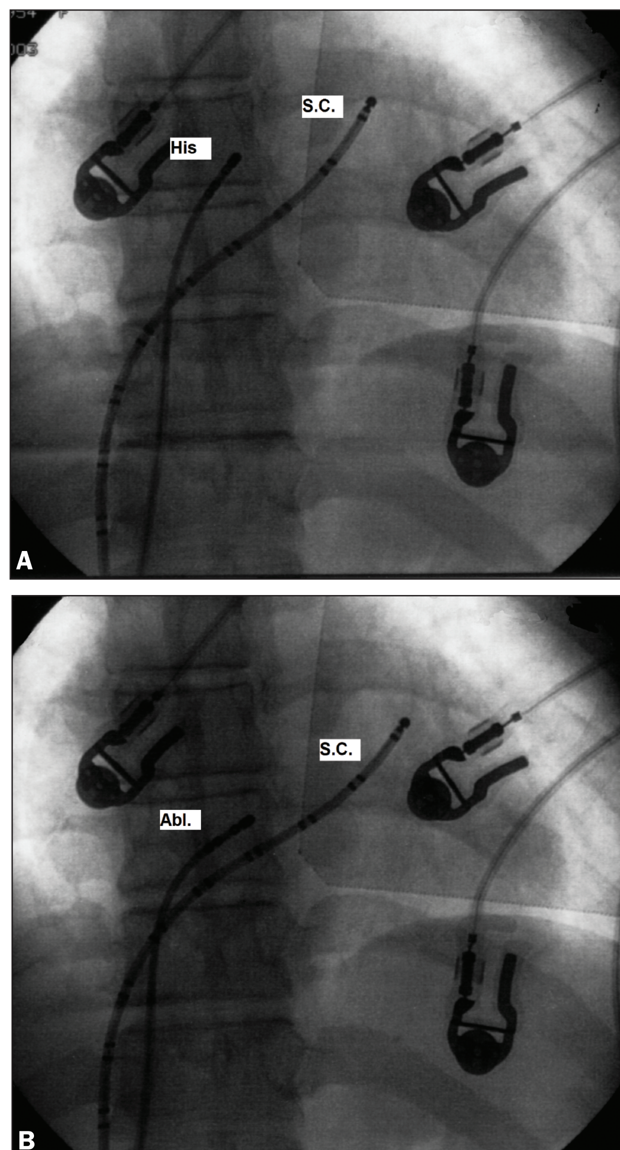


Figura 3. Imagens radioscópicas obtidas, na incidência póstero-anterior, durante estudo eletrofisiológico invasivo para o tratamento da taquicardia por reentrada nodal através da ablação com radiofreqüência. No Painel A é possível observar o cateter de ablação posicionado na região onde é registrado o potencial do feixe de His (His), além de um cateter multipolar posicionado no interior do seio coronário (S.C.). Para posicionar o cateter na região da via lenta nodal, é aplicada curva ao cateter de ablação (Abl.), com a posição final demonstrada no Painel B.

Taquicardia envolvendo uma via acessória

As taquicardias atrioventriculares envolvendo uma via acessória constituem a segunda principal causa de taquicardia paroxística supraventricular.[8,9] Embora sejam, em muitos aspectos, semelhantes às taquicardias por reentrada nodal (na sua forma de apresentação e na efetividade de manobras ou medicamentos que interfiram no nó atrioventricular para o seu tratamento), existem peculiaridades nas condutas que envolvem o manejo dos pacientes com vias acessórias que permitem que a sua abordagem seja descrita separadamente.

Em primeiro lugar, há tanto o que ser dito sobre as vias acessórias atrioventriculares que estas poderiam ocupar um capítulo inteiro de qualquer livro de cardiologia. Mas, como a cardiologia é uma especialidade com tantos temas extensos, optou-se por dividir a abordagem nos diversos capítulos relacionados ao manejo de arritmias. No presente capítulo, serão comentados os tratamentos disponíveis para os pacientes que se apresentam com arritmias decorrentes da presença de uma via acessória, sendo comentados alguns aspectos clinicamente relevantes no que tange ao tratamento invasivo e na conduta no paciente assintomático com pré-excitação ventricular. De maneira didática, a seqüência dos temas abordados será: a abordagem do quadro agudo, a prevenção de recorrências (no paciente com pré-excitação ventricular ou no paciente com uma via acessória oculta) e as opções de tratamento para os casos em que se observa um padrão eletrocardiográfico de pré-excitação ventricular, como um achado de exame sem sintomas associados.

Tratamento do quadro agudo

A forma mais comum de manifestação clínica da taquicardia atrioventricular envolvendo uma via acessória é a taquicardia paroxística. O mecanismo é a reentrada, comumente utilizando o sistema de condução normal como via "descendente" (dos átrios para os ventrículos) e a via acessória como via "ascendente" (dos ventrículos para os átrios). Nesses casos, as taquicardias são denominadas ortodrômicas e o complexo QRS é geralmente estreito, a não ser que haja distúrbios da condução intraventricular associados. Um eletrocardiograma típico é mostrado na Figura 4. Pode-se notar um entalhe geralmente deformando o segmento ST (ativação atrial retrógrada) cerca de 70 milissegundos após o início do complexo QRS. Embora seja possível determinar essas diferenças eletrocardiográficas com relação à taquicardia por reentrada nodal, muitas vezes o diagnóstico de certeza é feito no estudo eletrofisiológico invasivo. Mesmo assim, a obtenção de um eletrocardiograma de doze derivações durante a crise é muito importante para a orientação terapêutica, seja no quadro agudo ou na prevenção de recorrências. Esse tipo de arritmia pode ocorrer em pacientes com sinais de pré-excitação ventricular (intervalo PR curto e onda δ no eletrocardiograma em ritmo sinusal) ou em pacientes com as chamadas vias acessórias ocultas (capazes de condução exclusivamente retrógrada, dos ventrículos para os átrios).

Uma forma menos comum de taquicardia atrioventricular é a antidrômica, na qual o complexo QRS se

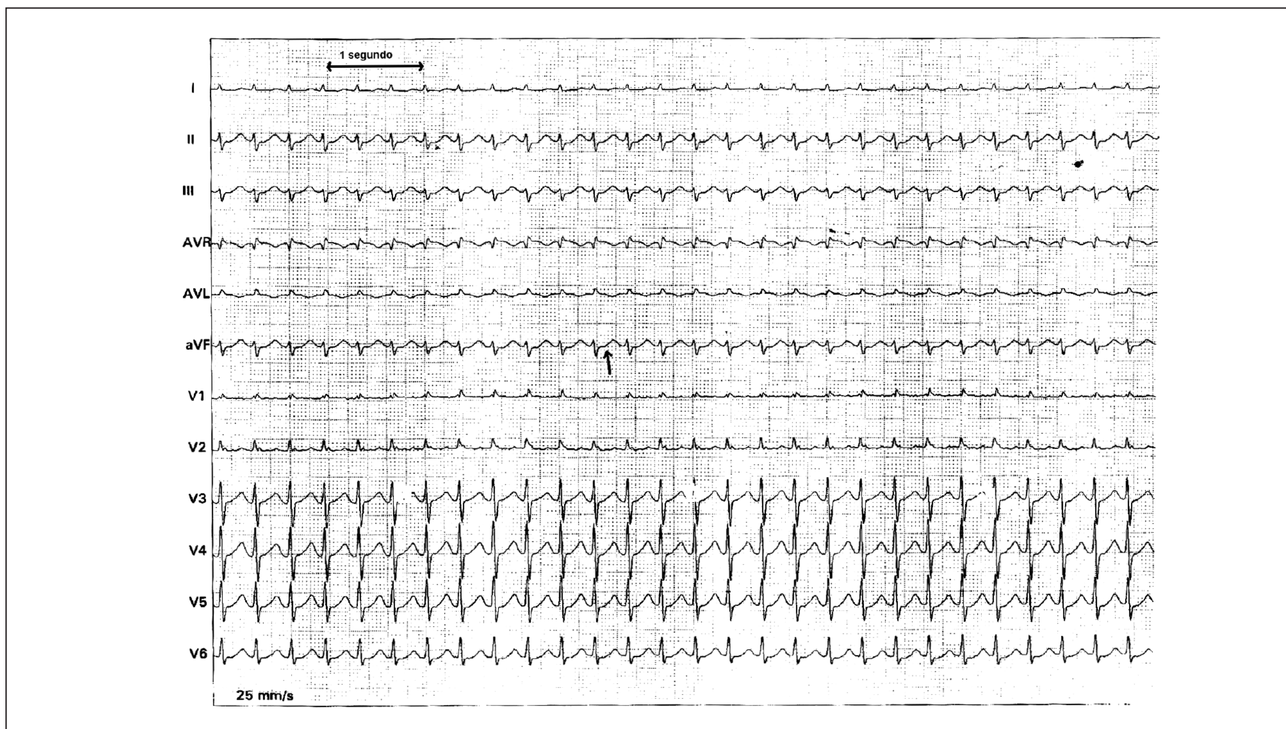


Figura 4. Eletrocardiograma com registro de doze derivações simultâneas, demonstrando uma taquicardia regular de QRS estreito, com freqüência cardíaca de aproximadamente 187 bpm. Nota-se inscrição após o complexo QRS, principalmente, nesse caso, em aVF (indicado pela seta). Esse padrão indica o diagnóstico de uma taquicardia por reentrada atrioventricular por uma via acessória.

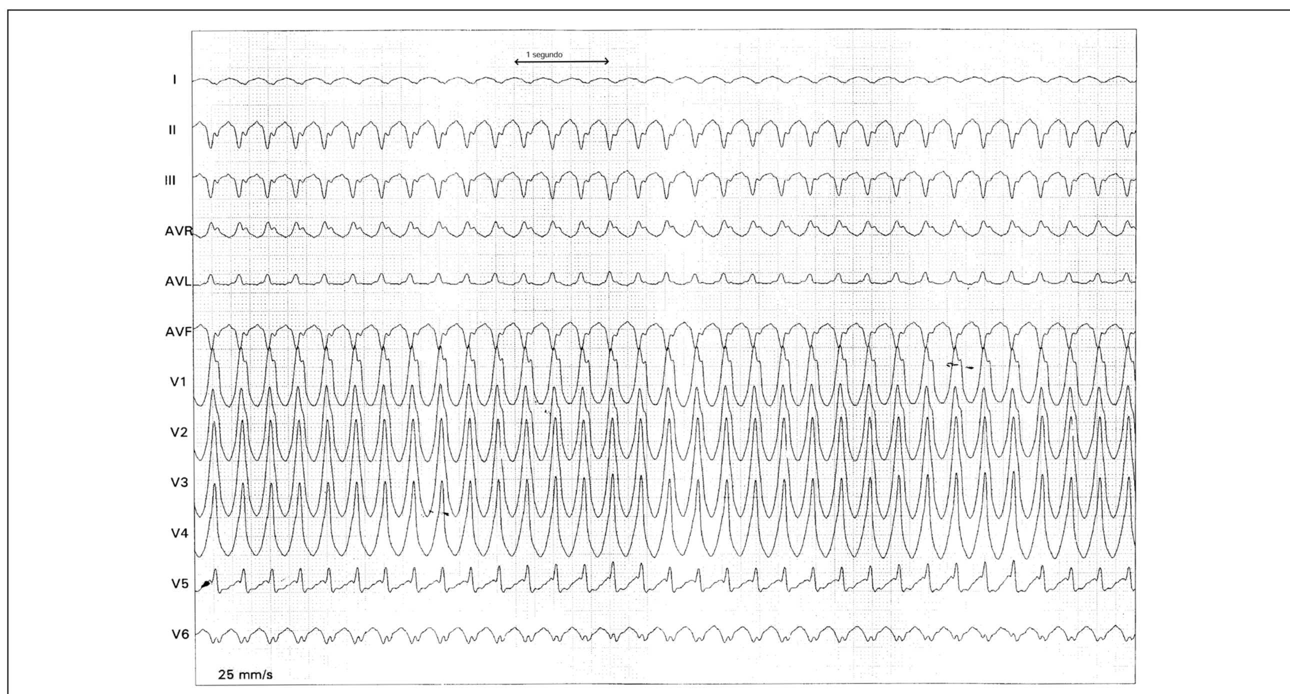


Figura 5. Eletrocardiograma com registro de doze derivações simultâneas, demonstrando uma taquicardia regular de QRS largo (morfologia de bloqueio completo do ramo direito), com freqüência cardíaca de aproximadamente 215 bpm. Traçado registrado no mesmo paciente da Figura 4, em que o estudo eletrofisiológico demonstrou tratar-se de taquicardia antidrômica por uma via acessória atrioventricular de localização póstero-lateral esquerda.

mostra alargado, com aspecto de pré-excitação máxima, conforme demonstrado na Figura 5. Essa arritmia ocorre quando o estímulo "desce" dos átrios em direção aos ventrículos, pela via acessória, e "sobe" na direção oposta pelo sistema de condução normal. Esse tipo especial de taquicardia só ocorre em pacientes com vias acessórias manifestas no eletrocardiograma em ritmo sinusal. Mais rara, esta pode ser confundida com uma taquicardia ventricular e, em alguns casos, está associada à presença de mais de uma via acessória atrioventricular.[15]

O tratamento da taquicardia ortodrômica pode se valer dos mesmos princípios já discutidos para as crises de taquicardia por reentrada nodal. Como o circuito da arritmia passa pelo nó atrioventricular, ações que visam dificultar a condução elétrica por essa estrutura podem interromper a taquicardia.[2,3] Na Figura 6, é demonstrada a interrupção de uma taquicardia atrioventricular com a utilização da adenosina. Vale ressaltar que, embora seguro, o uso desse medicamento pode provocar fibrilação atrial em alguns pacientes, sendo que isso pode ocorrer em pacientes com vias acessórias de condução atrioventricular. Essa situação pode precipitar arritmias ventriculares sérias, como fibrilação ventricular, por causa da condução acelerada pela via acessória (que geralmente não apresenta o retardo de condução fisiológico do nó atrioventricular). Esse, dentre outros motivos, faz com que seja necessário o uso de medicações em ambiente adequado, com facilidades para o atendimento cardiológico de emergência.

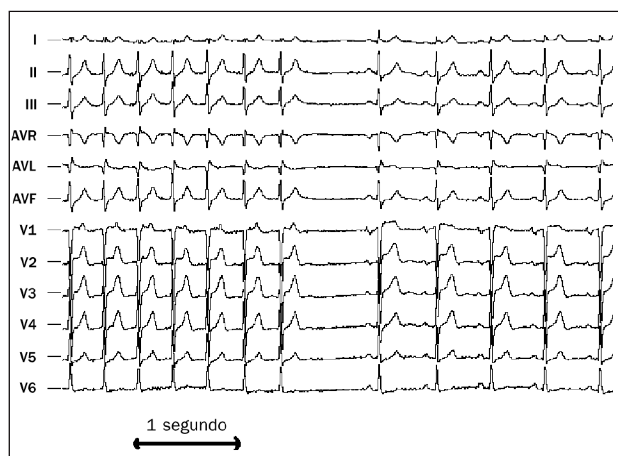


Figura 6. Eletrocardiograma com registro de doze derivações simultâneas, demonstrando uma taquicardia regular de QRS estreito, que é interrompida e passa a ritmo sinusal com a administração intravenosa de 12 mg de adenosina.

Peculiaridades no manejo de pacientes com taquicardias pré-excitadas

Nas taquicardias antidrômicas, o uso de manobras que visam atuar na condução elétrica pela via acessória ou pelo nó atrioventricular pode ser efetivo, pois ambas as estruturas normalmente fazem parte do circuito. Porém, como já foi citado, uma porcentagem não-desprezível dos pacientes pode ter condução ventrículo-atrial por meio de outra via acessória.[15] Nesses casos, o uso de manobras vagais ou da adenosina geralmente é ineficaz, já que o nó atrioventricular não está envolvido no circuito da arritmia. Nessas situações, levando-se em conta ainda o risco de aceleração da condução pela via acessória após o bloqueio do nó atrioventricular, faz com que se dê preferência a medicamentos que atuam tanto no sistema de condução normal como pela via acessória.[7] A procainamida injetável era o único fármaco disponível no Brasil entre os citados pelas diretrizes internacionais[3] para o tratamento específico dessa arritmia, porém foi retirado do mercado nacional. Atualmente, a amiodarona ou a propafenona constituem as opções de tratamento disponíveis.[2]

Prevenção de recorrências

O paciente portador de uma via acessória sem capacidade de condução anterógrada (via oculta) e com taquicardias atrioventriculares geralmente pode ser tratado como os portadores de taquicardia por reentrada nodal. Como nesses casos não existe condução anterógrada pela via acessória, a presença de arritmias decorrentes de condução atrioventricular acelerada não é um problema clínico relevante.

Já os pacientes com pré-excitação ventricular aparente no eletrocardiograma (intervalo PR curto e onda δ) são candidatos à ablação da via acessória.[2,3] Com os resultados obtidos e utilizando-se a energia de radiofreqüência (elevado índice de sucesso e poucas complicações[10]), o tratamento tem a vantagem adicional de eliminar definitivamente uma estrutura que está relacionada com risco de arritmias letais em alguns pacientes.[16] A discussão é tal que se advoga a ablação de vias acessórias independentemente da sintomatologia. Na Figura 7 são demonstradas imagens radiológicas obtidas durante o procedimento, e os potenciais elétricos registrados no local de aplicação podem ser vistos na Figura 8. Tal abordagem foi testada em um estudo prospectivo recente, no qual foi demonstrada a superioridade da terapia invasiva.[17] No entanto, essa abordagem ainda é tema de discussões e não está recomendada como unanimidade nas diretrizes nacionais[2] ou internacionais.[3] Uma descrição prática da maneira de conduzir a investigação complementar e o tratamento invasivo desses pacientes está disponível na literatura médica nacional.[18]

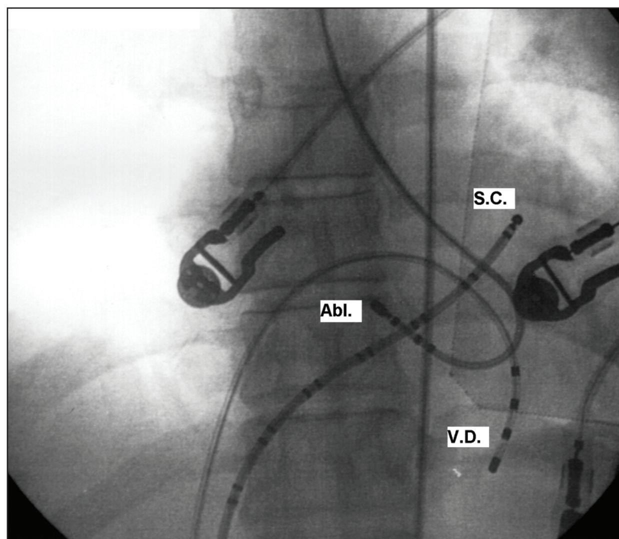


Figura 7. Imagens radioscópicas obtidas, na incidência póstero-anterior, durante estudo eletrofisiológico invasivo para o tratamento de uma via acessória átrio-ventricular através da ablação com radiofreqüência. É possível observar o cateter de ablação (Abl.) posicionado, por via aórtica retrógrada, na região onde é registrada a ativação ventricular mais precoce, na região póstero-septal do anel mitral. Nesse ponto foi aplicado um pulso de radiofreqüência, com eliminação persistente da condução pela via acessória. É possível observar, também, um cateter multipolar posicionado no interior do seio coronário (S.C.) e um cateter quadripolar posicionado no ventrículo direito (V.D.), ambos por via venosa.

Mesmo com a ampliação das indicações da terapia curativa, o tratamento medicamentoso de pacientes com pré-excitação ventricular tem seu papel. Afinal, em alguns pacientes o tratamento através da ablação não é possível (falta de centros disponíveis, custo do procedimento ou contra-indicações) ou mesmo não desejado pelo paciente. Nesses casos, podem ser empregados medicamentos com ação depressora sobre a condução elétrica pela via acessória, sendo a propafenona, a amiodarona e o sotalol disponíveis no nosso meio.[3,6,7]

Taquicardias atriais

As taquicardias atriais constituem um tema amplo. Dentre as arritmias dependentes exclusivamente de estruturas atriais, mesmo se excluirmos as mais freqüentes (*flutter* e fibrilação), permanece uma grande variedade de distúrbios do ritmo. Taquicardias atriais unifocais (sejam paroxísticas ou crônicas), multifocais, ou reentrantes (como as que ocorrem ao redor de cicatrizes de atriotomias prévias) são muito comuns na prática clínica. Os mecanismos podem ser variados, mas as manifes-

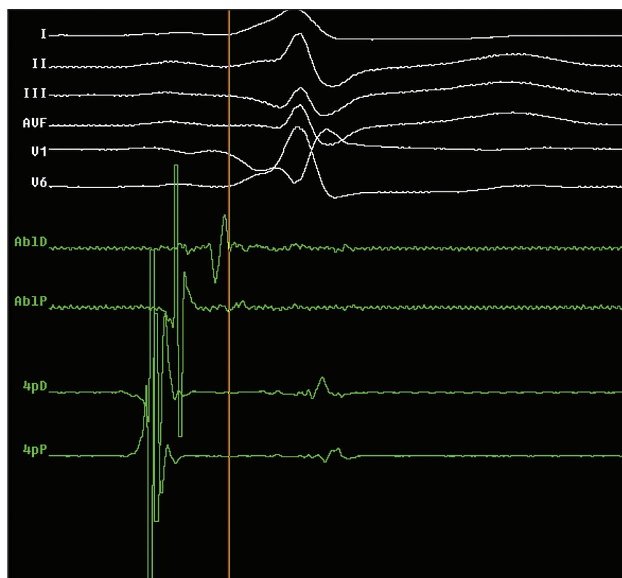


Figura 8. Imagens obtidas durante estudo eletrofisiológico invasivo em paciente com uma via acessória átrio-ventricular (velocidade do registro de 300 mm/s). O registro eletrocardiográfico simultâneo das derivações D1, D2, D3, aVF, V1 e V6 são sobrepostas ao registro intra-cavitário (linhas verdes). Observa-se que a ativação ventricular captada pelo eletrodo distal do cateter de ablação (AblD) precede totalmente o início da onda Delta das derivações periféricas (linha amarela, vertical). Nesse ponto foi aplicado um pulso de radiofreqüência, com eliminação persistente da condução pela via acessória.

tações eletrocardiográficas são, de uma certa forma, semelhantes (um ritmo atrial, com ondas P precedendo os complexos QRS, com freqüência e graus de bloqueio variáveis). Isso faz com que muitas arritmias diferentes sejam englobadas dentro de um rótulo apenas (taquicardia atrial), dificultando a análise e comparação entre diferentes tratamentos. Uma classificação proposta recentemente[19] procurou levar em conta vários aspectos, inclusive o ponto de vista do eletrofisiologista (com vistas, principalmente, à possibilidade de tratamento invasivo). Com base nessa classificação, serão abordadas a seguir as taquicardias de maior interesse do ponto de vista clínico.

Taquicardia atrial focal

São caracterizadas, do ponto de vista eletrofisiológico, pela ativação de um ponto qualquer, com ativação subseqüente de ambos os átrios. O mecanismo dessa arritmia é variado, podendo ser um foco hiperautomático ou reentrante. Mas o que faz dessa arritmia em especial é que, se a origem é um ponto, este pode ser mapeado e eliminado através das técnicas de ablação disponíveis.

O quadro clínico é variável. Alguns pacientes apresentam crises paroxísticas muito semelhantes à taquicardia por reentrada nodal ou atrioventricular por uma via acessória. Outros casos apresentam-se de forma crônica e podem constituir um problema clínico mais complexo. Isso porque o reconhecimento de uma taquicardia atrial ectópica numa criança pode ser difícil, já que a freqüência cardíaca na infância é maior. A persistência da taquicardia pode levar ao aparecimento da chamada taquicardiomiopatia (disfunção ventricular secundária ao aumento crônico da freqüência cardíaca[20]) e o paciente pode procurar tratamento, após anos de taquicardia sem diagnóstico, por sintomas de insuficiência cardíaca. E, pior, nesse estado, pode ser difícil determinar se a arritmia é causa ou conseqüência do quadro congestivo, dificultando o tratamento adequado.

A localização do foco arritmogênico é variável, incluindo até a possibilidade de uma origem perisinusal. Nas taquicardias focais, a morfologia das ondas P é constante e pode auxiliar, de maneira grosseira, na determinação da origem (normalmente, uma onda P negativa em D1 e aVL indica origem no átrio esquerdo, ou em D2, D3 e aVF sugere origem próxima ao anel átrio-ventricular). No entanto, existem algumas situações em que pode haver alguma confusão. Como exemplos, uma taquicardia perisinusal mostra uma onda P igual à originada pela ativação do nó sinusal e a ativação de um foco próximo à veia pulmonar superior direita, embora no átrio esquerdo, pode aparentar uma origem no átrio direito. A presença de várias morfologias caracteriza a taquicardia atrial multifocal, que será abordada em separado.

O tratamento clínico da taquicardia atrial focal pode ser difícil. Um dos fatores que atrapalham a análise é que, muitas vezes, a classificação da arritmia impede uma definição clara de padrões de superioridade. Mesmo sendo de origem atrial e independentes do nó atrioventricular para sua manutenção, algumas taquicardias atriais focais respondem a manobras vagais ou à adenosina[21] – tratamento inicial proposto pelas diretrizes internacionais.[3] As alternativas listadas nessa publicação são o verapamil, o diltiazem, os β-bloqueadores, a procainamida, a propafenona, o sotalol ou a amiodarona (medicamento de eleição caso haja insuficiência cardíaca). A cardioversão elétrica, embora normalmente pouco eficaz nas arritmias automáticas, pode ser tentada nos pacientes com arritmias resistentes ao tratamento medicamentoso ou nos que se apresentam com sinais de comprometimento hemodinâmico. Mesmo com todas essas opções, não é raro o insucesso na tentativa de reversão da arritmia. Nesses casos, pode-se obter o controle da freqüência cardíaca (com verapamil, diltiazem ou β-bloqueadores) para a avaliação posterior das possibilidades de tratamento.

Este deve visar, além do controle da arritmia no quadro agudo, a prevenção da sua recorrência e, nas formas crônicas, a sua supressão para a manutenção do ritmo sinusal estável. Os medicamentos disponíveis para esse fim são os β-bloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, a propafenona, o sotalol e a amiodarona.[3,7] Os dois primeiros têm a vantagem de contro-

lar a freqüência cardíaca e de apresentarem poucos efeitos colaterais. Muitas vezes, no entanto, é necessária a associação de medicamentos no tratamento, o que aumenta a chance de efeitos adversos. E, não raro, a arritmia é resistente ao tratamento medicamentoso, o que favorece a opção pela ablação com radiofreqüência. Outro fator que favorece essa opção terapêutica é a origem focal da arritmia, o que possibilita sua localização e interrupção com lesões dirigidas a pontos específicos nos átrios. Essa modalidade de tratamento não-medicamentoso pode ter índices de sucesso muito satisfatório, com controle da arritmia em uma grande porcentagem dos pacientes,[22,23] levando, inclusive, à reversão da taquicardiomiopatia.[20] De fato, esse tratamento está indicado, sem dúvida, para os casos resistentes ao tratamento medicamentoso e nos casos de taquicardia incessante, especialmente quando há taquicardiomiopatia.[3] No entanto, uma limitação dessa terapêutica é a supressão da arritmia no laboratório de eletrofisiologia antes que se obtenha o mapeamento do foco. Esse fato pode ocorrer também durante o tratamento cirúrgico e era um limitante para a excisão do foco na cirurgia,[24] única opção de tratamento não-medicamentoso até o advento da ablação com cateter. Assim, é importante conhecer as opções de tratamento medicamentoso. E resta, ainda, como última opção para o controle da freqüência cardíaca, em casos muito especiais, a ablação do nó atrioventricular e o implante de marca-passo.[2]

Taquicardia atrial multifocal

O diagnóstico da taquicardia atrial multifocal é feito com base na demonstração, em eletrocardiograma, de uma taquicardia com ondas P de morfologias variadas.[5] Muitas vezes, esse tipo de taquicardia ocorre em pacientes com patologias cardíacas ou pulmonares. O tratamento deve visar a correção de fatores desencadeantes (como distúrbios eletrolíticos e hipóxia, situações comuns nesses casos) e o controle da freqüência cardíaca. A digoxina ou os bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil ou o diltiazem, podem ser uti-

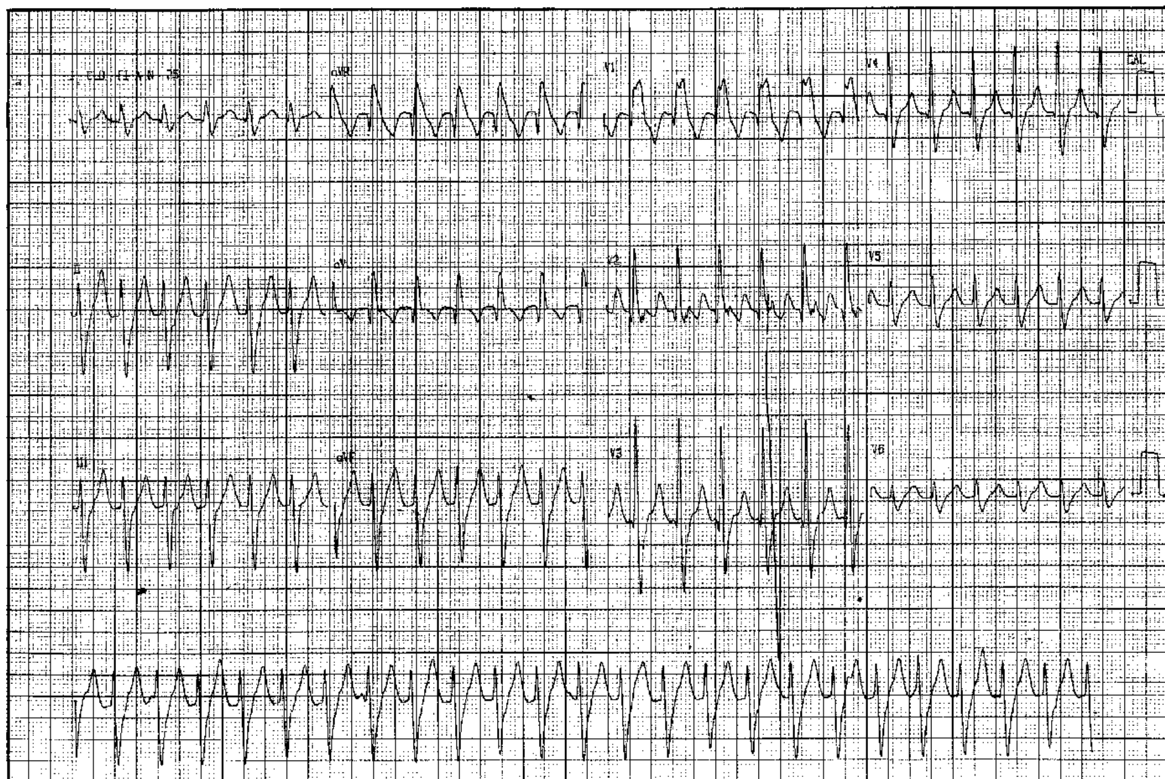


Figura 9. Eletrocardiograma com registro de doze derivações, demonstrando uma taquicardia regular de QRS largo (160 ms) e morfologia de bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo, com freqüência cardíaca de aproximadamente 150 bpm. Na derivação D2 (traçado inferior, com registro mais prolongado), pode-se observar ondas P dissociadas da ativação ventricular, caracterizando a origem ventricular da arritmia. O traçado foi obtido de um paciente de 22 anos de idade, à época do episódio, sem sinais de cardiopatia, e que foi medicado com verapamil intravenoso por se suspeitar do diagnóstico de taquicardia supraventricular.

Figura 10. Eletrocardiograma de doze derivações, do mesmo paciente da Figura 9, obtido após a reversão da taquicardia pelo verapamil. Este caso constitui o exemplo de uma taquicardia ventricular idiopática do ventrículo esquerdo, que geralmente tem origem num fascículo do sistema de condução (daí o nome fascicular) e tem a característica clínica de ser sensível ao verapamil.

lizados com essa finalidade, ainda mais se levarmos em conta a contra-indicação para o uso de β-bloqueadores em muitos dos pacientes acometidos.[25] A presença de vários focos de arritmia nesses casos impossibilita o tratamento direto da arritmia através da ablação com radiofreqüência,[3] restando a opção pela ablação do nó atrioventricular nos casos refratários.[2]

Outras formas de taquicardia

Taquicardia fascicular

A taquicardia ventricular idiopática do ventrículo esquerdo, mesmo sendo uma taquicardia ventricular (a sua origem, geralmente, se dá nos fascículos do ramo esquerdo), deve ser citada no capítulo das taquicardias supraventriculares. Isso porque, em decorrência de algumas peculiaridades clínicas, é uma arritmia freqüentemente confundida com estas: a sua forma de apresentação é geralmente paroxística; o complexo QRS normalmente não é muito alargado; acomete pacientes jovens e sem cardiopatia; e, mais caracteristicamente, pode ser revertida com o uso de verapamil intravenoso (o que, muitas vezes, "fecha" o diagnóstico de que se trata de uma taquicardia supraventricular). Um exemplo dessa taquicardia é demonstrado nas Figuras 9 e 10.

A arritmia comumente responde ao verapamil intravenoso. A prevenção de recorrências pode ser obtida com o verapamil ou com β-bloqueadores (estes geralmente quando a arritmia é nitidamente desencadeada pelo esforço físico). A ablação com radiofreqüência é uma boa opção de tratamento para os pacientes sintomáticos, dado o seu elevado índice de sucesso.[2] Por se tratar de uma arritmia que ocorre em corações estruturalmente normais, é uma das poucas situações em que se pode obter a cura de uma taquicardia ventricular mediante essa técnica.

Taquicardia de Coumel

A forma permanente da taquicardia juncional recíprocante é uma arritmia peculiar, que envolve uma via acessória de condução lenta exclusivamente no sentido ventrículo-atrial. Embora rara, tem a sua importância pela necessidade de diagnóstico diferencial com outras taquiarritmias, principalmente a taquicardia atrial. O eletrocardiograma geralmente mostra uma taquicardia regular, de QRS estreito, com onda P caracteristicamente negativa em D2, D3 e aVF, já que a ativação atrial retrógrada se faz através da via acessória que normalmente está localizada na região póstero-septal do anel tricúspide. A condução lenta pela via acessória faz com que a ativação atrial seja inscrita tardiamente em rela-

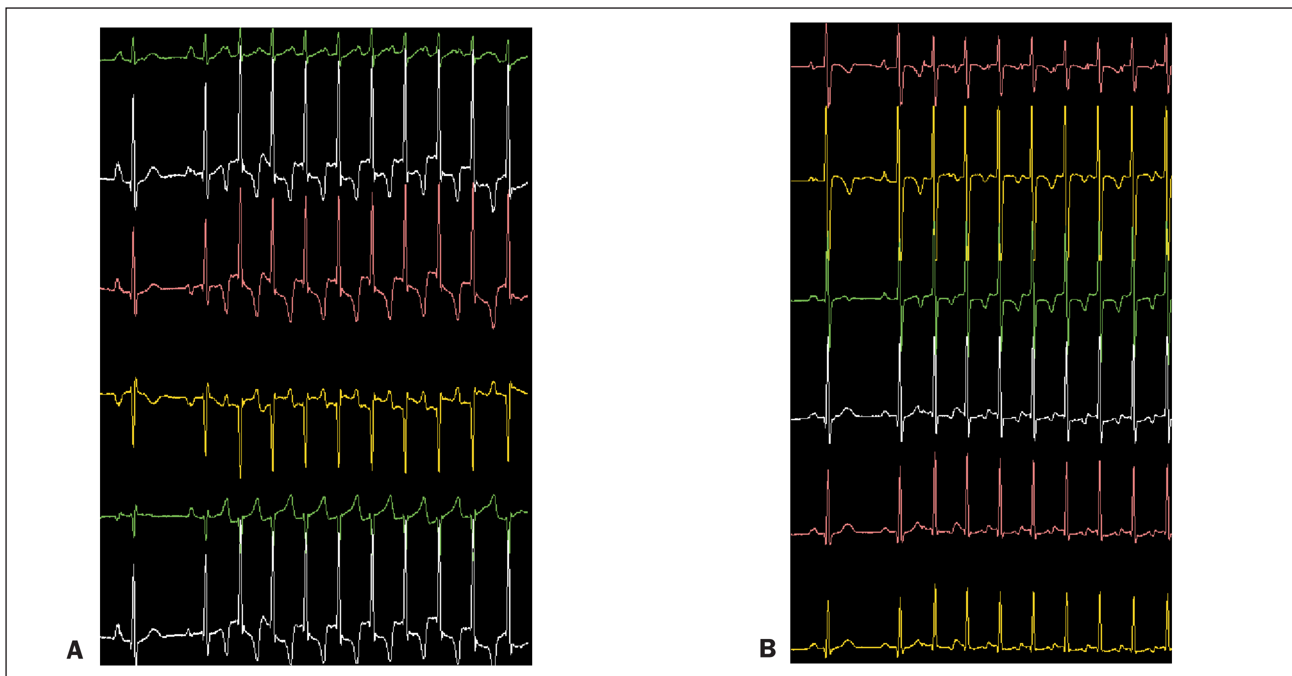


Figura 11. Eletrocardiograma de doze derivações simultâneas (painel A, registros de D_1 a aVF; painel B, registro das precordiais). Nota-se um batimento sinusal, seguido de um batimento atrial com onda P de morfologia algo distinta, com uma taquicardia subseqüente caracterizada por um intervalo RP longo e ondas P negativas em D_2, D_3 e aVF e de V_1 a V_4. Trata-se de um exemplo da forma permanente da taquicardia juncional reciprocante (taquicardia de Coumel), que tem como parte integrante do circuito uma via acessória de condução lenta e exclusivamente ventriculoatrial.

ção ao QRS precedente (intervalo RP longo e PR normal), admitindo o diagnóstico diferencial com uma taquicardia atrial focal. A taquicardia resultante costuma ter um circuito estável, manifestando-se geralmente de maneira incessante. O tratamento de escolha para essa situação costuma ser a ablação com radiofreqüência da via acessória, notadamente nos pacientes sintomáticos ou nos que apresentam taquicardiomiopatia. Essa modalidade de tratamento mostra-se eficaz em uma grande porcentagem dos casos. Um exemplo dessa taquicardia pode ser observado na Figura 11.

Resumo

Mesmo excluindo o *flutter* e a fibrilação atriais, as arritmias supraventriculares são comuns na clínica. A evolução das técnicas invasivas constituiu um grande avanço no tratamento das arritmias supraventriculares. Recentemente, foram desenvolvidas diretrizes para balizar a investigação e o tratamento dos pacientes com essas arritmias. A classificação das arritmias pode ser difícil e muitas arritmias diferentes podem ser englobadas dentro de um rótulo apenas. As extra-sístoles supraventriculares são comuns e podem ocorrer em pacientes com ou sem cardiopatias. Na maioria das vezes, não é necessário tratamento específico com antiarrítmicos, devendo-se sempre buscar e corrigir fatores precipitantes. Nos pacientes muito sintomáticos, o tratamento medicamentoso deve ser considerado, levando-se em conta, sempre, a relação risco/benefício. O perfil de segurança dos b-bloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil ou o diltiazem, faz com que estes sejam utilizados mais freqüentemente. Antiarrítmicos como a propafenona e a amiodarona podem ser usados em situações especiais. As taquicardias paroxísticas supraventriculares geralmente ocorrem por reentrada, seja nodal ou atrioventricular, utilizando uma via acessória. A obtenção de um eletrocardiograma durante a crise ajuda na orientação do tratamento. A abordagem dessas arritmias é dividida na reversão do quadro agudo e na prevenção da recorrência. As manobras vagais e a adenosina são o tratamento de escolha das crises sem comprometimento hemodinâmico. Os bloqueadores dos canais de cálcio injetáveis são boas alternativas disponíveis no

nosso meio. A profilaxia das recorrências depende do quadro clínico e pode ser desnecessária, medicamentosa (ß-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio orais) ou realizada através da ablação do circuito da taquicardia por radiofreqüência. Este é, também, o tratamento de escolha para o paciente com taquicardia supraventricular e pré-excitação ventricular. A taquicardia atrial focal pode ser causa de disfunção ventricular secundária à taquicardia persistente. O tratamento medicamentoso é possível, mas geralmente a opção recai na ablação com radiofreqüência do foco, geralmente único. Nas taquicardias multifocais, que em geral ocorrem em pacientes com outras patologias concomitantes, é clínico na maioria dos casos e visa ao controle dos sintomas por meio do tratamento da doença de base ou do uso de medicamentos como a digoxina ou os bloqueadores dos canais de cálcio.

Bibliografia

1. Knudson MP. The natural history of palpitations in a family practice. J Fam Prac 1987; 24:357-60.
2. Feitosa GS, Nicolau JC, Lorga A, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79(Suppl 1):1-50.
3. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developped in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1493-531.
4. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-66.
5. Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. Arq Bras Cardiol 2003; 80(Suppl 2):1-17.
6. Olgin JE, Zipes DP. Arritmias específicas: diagnóstico e tratamento. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (Eds). Tratado de medicina cardiovascular. 6ª ed. São Paulo: Roca, 2003.
7. Moreira DAR. Arritmias originadas nos átrios. In Moreira DAR. Arritmias cardíacas: clínica, diagnóstica e terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 1995.
8. Josephson ME. Supraventricular tachycardias. In Josephson ME. Clinical Cardiac Electrophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
9. Wu D, Denes P, Amat-Leon F, et al. Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Am J Cardiol 1978; 41:1045-51.
10. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1020-8.
11. Lima Filho JA. Diagnóstico e tratamento dos paroxismos taquicárdicos. In Monteiro D. (Eds). Palestras médicas da 13ª enfermaria do hospital geral da S. Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Departamento de Imprensa Nacional, 1959.
12. Navarro X, Brugada J, Matas M, Navarro-López F. Cost-benefit analysis of radiofrequency ablation in paroxysmal supraventricular tachycardias in a University hospital in Spain. Eur Heart J 1995; 16(Suppl):10.
13. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2001; 37:548-53.
14. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow pathway conduction. N Eng J Med 1992; 327:313-8.
15. Atié J, Brugada P, Brugada J, et al. Clinical and electrophysiologic characteristics of patients with antidromic circus movement tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Cardiol 1990; 66:1082-91.
16. Driefus LS, Haiat R, Watanabe Y, Arriga J, Reinman N. Ventricular fibrillation: A possible mechanism of sudden death in patients with WPW syndrome. Circulation 1971; 18:520-7.
17. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med 2003; 349:1803-11.
18. Lorga Filho AM, Lorga AM. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 8:67-80.
19. Saoudi N, Cosío F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal 2001; 22:1162-82.
20. Cruz FE, Cheriex EC, Smeets JL, et al. Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1990; 16:739-44.
21. Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, et al. Adenosine-sensitive atrial reentrant tachycardia originating from the atrioventricular nodal transitional area. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8:854-65.
22. Lesh M, Hare GF van, Epstein A, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Circulation 1994; 89:1074-89.
23. Walsh EP. Ablation of ectopic atrial tachycardia in children. In: Huang SKS, Wilber DJ. (Eds). Radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications. 2nd ed. Armonk: Futura Publishing Inc., 2000.
24. Anderson KP, Stinson EB, Manson JW. Surgical exclusion of focal paroxysmal atrial tachycardia. Am J Cardiol 1982; 49:869-74.
25. Arsura E, Lefkin AS, Scher DL, Solar M, Tessler S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of verapamil and metoprolol in treatment of multifocal atrial tachycardia. Am J Med 1988; 85:519-24.

Capítulo 6

Fibrilação e *Flutter* Atriais

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
Ricardo Garbe Habib
Julio César Gizzi
Luiz Roberto de Moraes
Rogério Braga Andalaft
Carlos Aníbal Sierra Reyés

Pontos-chave

- A fibrilação atrial é um tipo de taquiarritmia supraventricular caracterizada pela ativação elétrica desorganizada dos átrios com conseqüente deterioração da sua função mecânica, sendo a arritmia mais comum na clínica.
- A fibrilação atrial é classificada como: paroxística, com duração menor que 48 horas e reversão espontânea; crônica persistente, que ainda não foi submetida a qualquer forma de tratamento; ou crônica permanente, aquela refratária a tentativas prévias de reversão química ou elétrica.
- Na gênese da fibrilação atrial estão envolvidas presença de um substrato arritmogênico, presença de fatores que instabilizam o substrato e presença de gatilhos ou deflagradores.
- O eletrocardiograma da fibrilação atrial se caracteriza pela ausência de atividade elétrica bem definida, ou seja, ausência de ondas P, que são substituídas por ondulações irregulares numa freqüência rápida (> 400 bpm), irregular, de morfologia e amplitude variadas denominadas ondas f.
- Em pacientes assintomáticos com duração de fibrilação menor que 48 horas, os riscos de tromboembolismo são mínimos e a cardioversão elétrica ou química pode ser tentada sem a necessidade de anticoagulação preventiva.
- De acordo com o estudo AFFIRM, a conduta de reversão química ou elétrica comparada ao controle da freqüência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial crônica não foi superior no que se diz respeito a sobrevida e qualidade de vida.

Introdução

A fibrilação atrial é um tipo de taquiarritmia supraventricular caracterizada pela ativação elétrica desorganizada dos átrios com conseqüente deterioração de sua função mecânica. É a arritmia mais comum na clínica, cuja incidência aumenta com a idade, ocorrendo em 0,2% a 0,3% da população adulta entre 25 e 35 anos, 3% a 4% entre 55 e 64 anos e 5% a 9% entre 62 e 90 anos.[1-3] Nos estudos de Framingham, envolvendo 5.191 indivíduos de ambos os sexos, com idade variando entre 30 e 62 anos e seguidos por 22 anos, a incidência global de fibrilação atrial foi de 2%, confirmando a tendência de aumentar com o avançar da idade.[4] A incidência de fibrilação atrial aumenta de três a cinco vezes quando há doença cardiovascular. A maioria dos casos em mulheres está associada à hipertensão arterial (15%) e doença reumática (28%), enquanto que, no homem, estes mesmos fatores são responsáveis pela arritmia em 13% e 8%, respectivamente.[4] A cardiopatia reumática aumenta em oito vezes a probabilidade de surgimento de fibrilação atrial no homem, e de 27 vezes na mulher.[4] Em indivíduos que não desenvolveram cardiopatia, alguns fatores como hipertrofia ventricular esquerda e alterações inespecíficas da repolarização ventricular ao eletrocardiograma, diabete melito e hipertensão arterial são condições que estão associadas a 70% dos casos de fibrilação atrial.[4] Em outro estudo, também baseado na população de Framingham envolvendo indivíduos com idade variando entre 59 e 90 anos, com seguimento de 7,2 anos, as variáveis ecocardiográficas que mais estiveram associadas ao maior risco de fibrilação atrial foram átrio esquerdo aumentado, redução da fração de encurtamento e aumento na espessura da musculatura ventricular.[5]

Podem ser definidas três categorias clínicas para a fibrilação atrial:

- Originada em corações normais.
- Como conseqüência de cardiopatias.

- Secundária a distúrbios orgânicos, sistêmicos ou específicos (Quadro 1).

A importância para esta classificação baseia-se nas diferentes formas de abordagem clínica e terapêutica, na freqüência de complicações e, conseqüentemente, no prognóstico. Quanto à forma de aparecimento, a fibrilação atrial é classificada em:

- Forma paroxística, com duração de até 48 horas e com reversão espontânea.
- Crônica persistente, que ainda não foi submetida a qualquer forma de tratamento.
- Crônica permanente, aquela refratária a tentativas prévias de reversão química ou elétrica.[6]

Quadro 1. Causas de fibrilação atrial
Originada em coração normal
Idiopática
Influências autonômicas (vagal e simpática)
Ingestão de álcool
Simpaticomiméticos
Anti-histamínicos
Chá, café, cigarro
Hipóxia pós-anestesia geral, anestésico local
Processos infecciosos (pneumonia, septicemia)
Embolia pulmonar
Secundária à cardiopatia
Cardiopatia reumática (estenose e insuficiência mitral)
Hipertensão arterial (hipertrofia ventricular esquerda)
Insuficiência coronária (isquemia atrial, infarto inferior)
Pós-operatório de cirurgia cardíaca
Cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica)
Miocardites
Pericardites
Secundária a processos orgânicos específicos
Hipertireoidismo
Feocromocitoma

Mecanismos eletrofisiológicos da fibrilação atrial

Os mecanismos envolvidos na gênese da fibrilação atrial não foram definitivamente esclarecidos até o momento e, na verdade, vários fatores podem estar presentes, o que sem dúvida dificulta muitas vezes a forma de tratar a arritmia, tornando esta mais empírica do que racional. Três fatores são fundamentais na gênese da fibrilação atrial:

- A presença de um substrato arritmogênico.
- A presença de gatilhos ou deflagradores da arritmia.
- A presença de fatores que instabilizam o substrato e aumentam a chance dos gatilhos deflagrarem a arritmia.

O conhecimento desses conceitos pode auxiliar na forma de entender a origem da fibrilação atrial e orientar também o seu tratamento.

Presença do substrato

O substrato arritmogênico é formado pela quantidade de tecido necessária para manter a fibrilação atrial, associada a alterações da velocidade de condução do impulso e variações da duração do período refratário efetivo atrial.[7] O aumento da massa atrial pode ocorrer em condições que acarretam sobrecarga de câmaras, como na hipertensão arterial, na cardiomiopatia hipertrófica, na cardiomiopatia dilatada e também no bloqueio atrioventricular total.[8] As variações do período refratário tecidual podem ser secundárias à distensão atrial, como acontece em doenças valvares ou cardiomiopatias. Além disso, em indivíduos com extra-sístoles atriais, naqueles com episódios de taquicardia supraventricular (como na síndrome de Wolff-Parkinson-White), em idosos com taquicardias atriais freqüentes, são condições clínicas comuns em que as alterações de refratariedade atrial podem estar presentes, acarretando encurtamentos na duração do potencial de ação do miócito atrial e redução no período refratário. Tais alterações podem ser heterogêneas, causando a dispersão da refratariedade atrial.[9] Episódios intermitentes de taquicardia ou fibrilação atrial podem causar remodelamento elétrico e histológico dos átrios, o que predispõe à cronificação da fibrilação atrial.[10] O remodelamento atrial é causado pelo acúmulo intracelular de íons cálcio[11] e caracteriza-se funcionalmente pela redução da duração do período refratário atrial.

A fibrose tecidual é o achado histopatológico predominante em pacientes com fibrilação atrial secundária à insuficiência cardíaca.[12] As ectopias atriais são muito freqüentes nesses casos, por causa da distensão atrial provocada pela hipervolemia, e estas atuam como fonte deflagradora da fibrilação atrial. Áreas de fibrose tecidual, de causa não conhecida, podem estar presentes também em pacientes com comunicação interatrial e preceder os episódios clínicos de fibrilação atrial. Substrato semelhante pode ser encontrado em pacientes que evoluem com doença do nódulo sinusal e episódios de taquicardia-bradicardia.[14] Nesta população, já se demonstrou potenciais intracavitários fracionados e retardos importantes da condução intra-atrial, marcas eletrofisiológicas da instabilidade elétrica atrial. Átrios de pacientes idosos com fibrilação atrial apresentam maior quantidade de tecido fibroso em comparação com aqueles sem fibrilação atrial. É possível que indivíduos jovens com fibrilação atrial paroxística

apresentem alterações estruturais da membrana celular, causadas por mutações gênicas que interferem na síntese de proteínas que sustentam a membrana ou, então, na estrutura de canais iônicos por onde trafegam íons responsáveis pelo equilíbrio elétrico do potencial de membrana. (particularmente canais de potássio).[13] Em condições apropriadas, como a estimulação autonômica, por exemplo, desencadeada nas mais diversas situações, haveriam modificações na atividade elétrica celular que culminariam com alteração da refratariedade ou da condutibilidade do impulso elétrico desencadeando a fibrilação atrial.

Presença de gatilhos deflagradores

As ectopias atriais são um fator comum presente em pacientes com fibrilação atrial. Estudos experimentais demonstram que na insuficiência cardíaca desencadeada pela estimulação ventricular rápida e prolongada, surgem ectopias no território de veias cavas, no átrio direito e no território de veias pulmonares.[15] Acredita-se que o tecido cardíaco próximo das veias pulmonares ou das cavas, tenha a propriedade de se auto-excitar ou provocar respostas ectópicas ativamente, sobretudo quando submetido ao estiramento causado pelo fluxo sangüíneo pulsátil ou até mesmo secundariamente à estimulação adrenérgica.[16] Uma observação interessante é que tais ectopias estão localizadas de forma estratégica na desembocadura de veias que drenam sangue dos pulmões para a cavidade atrial esquerda e, no caso de aumento na dificuldade desta drenagem por alguma razão, o aumento da freqüência cardíaca, propiciado pelas ectopias, poderia ser um meio de facilitar o escoamento do sangue retido no interior das veias pulmonares e assim aliviar a pressão nessa área. O mesmo raciocínio seria aplicado ao território das cavas. Atividades freqüentes de tais focos poderiam instabilizar os átrios e gerar fibrilação atrial em condições apropriadas. Portanto, parece que o surgimento destas ectopias não está relacionado de modo obrigatório a nenhuma cardiopatia específica, podendo ser encontradas em indivíduos com coração aparentemente normal, ou então em pacientes com estenose mitral ou insuficiência cardíaca. A ablação com radiofreqüência praticada na atualidade é baseada no isolamento desses focos ectópicos, o que impede a ativação atrial rápida e desordenada.[17,18]

Fatores instabilizadores do substrato

Vários fatores podem instabilizar o substrato arritmogênico e gerar fibrilação atrial por meio dos gatilhos deflagradores. Tais fatores seriam da maior importância do ponto de vista terapêutico, pois seriam abordados pela medicação coadjuvante não propriamente antiarrítmica. É provável que muitas situações de insucesso do tratamento da fibrilação atrial estejam relacionadas com a falta de medicamentos direcionados ao tratamento desses fatores instabilizadores.

O aumento da pressão intra-atrial causado pela hipervolemia é uma causa freqüente de fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca. Não raramente consegue-se a reversão ao ritmo sinusal quando se associa um diurético ao esquema terapêutico. A fibrose tecidual em pacientes com insuficiência cardíaca é originada pela presença de níveis elevados de angiotensina e de seus receptores na superfície celular.[19,20] Por esta razão, já se demonstrou de forma experimental e também por meio de estudos clínicos que os inibidores de enzima de conversão reduzem a incidência de fibrilação atrial.[20,21] A descompensação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca se acompanha de elevações da atividade simpática. As catecolaminas reduzem a duração do período refratário efetivo atrial, aumentando a vulnerabilidade atrial. A compensação clínica da insuficiência cardíaca reduz o tônus simpático e o risco de surgimento de fibrilação atrial mediada pelo sistema nervoso autônomo. A incidência de fibrilação atrial aumenta quanto pior o grau funcional de insuficiência cardíaca.

A importância da inflamação na gênese da fibrilação atrial

Há um grande número de publicações na atualidade ligando processos inflamatórios sistêmicos com doenças cardiovasculares, como doença arterial coronária, hipertensão arterial e até mesmo diabete melito e resistência a insulina. Do mesmo modo, grande número de informações recentes vêm demonstrando a associação entre inflamação e fibrilação atrial. A síndrome metabólica, caracterizada pela obesidade, aumento do diâmetro da cintura abdominal, níveis baixos de HDL, resistência à insulina e à hipertensão arterial, está associada com inflamação sistêmica, e cerca de 10% dos pacientes que dela padecem são portadores de fibrilação atrial.[22,23]

A grande importância desse conceito emergente está relacionada com a forma de tratar esta arritmia tão freqüente, ou seja, não apenas pensando em seu aspecto elétrico, mas também no aspecto estrutural do miócito atrial, que é modificado pela inflamação. Deste modo, além da utilização de fármacos antiarrítmicos, estaria indicado o uso de medicamentos com propriedades antiinflamatórias. Neste campo, as estatinas (como no pós-operatório de cirurgia cardíaca com o emprego de atorvastatina[24]), os corticosteróides, bem como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou os bloqueadores de seus receptores, óleo de peixe (ácido ômega 3) e até mesmo a vitamina C têm sido utilizados com algum sucesso no tratamento da fibrilação atrial, segundo estudos recentes.[22]

Na fisiopatologia da fibrilação atrial, dois mecanismos importantes estão relacionados com a gênese da arritmia: o remodelamento elétrico e o remodelamento estrutural do miócito. Fazem parte do remodelamento estrutural a dilatação e a fibrose tecidual atrial. No processo fibrótico, o acúmulo de tecido conjuntivo entre células e a deposição de grandes quantidades de tecido colágeno e fibrose poderiam causar separação dos miócitos e, conseqüentemente, provocar a redução da velocidade de condução do impulso, fator importante na gênese do mecanismo reentrante.[22]

A relação entre fibrilação atrial e processo inflamatório pode ser demonstrada pela presença dessa arritmia em doenças como pericardite e miocardites agudas. A inflamação poderia ser a causa responsável pela origem da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca facilitada pela manipulação cirúrgica do coração e também por alterações metabólicas relacionadas com a circulação extra-corpórea, nutrição miocárdica, temperatura, tônus adrenérgico etc.

Do ponto de vista histológico, a relação entre inflamação e fibrilação atrial pode ser demonstrada pela presença de infiltrados inflamatórios e danos oxidativos ao tecido atrial em indivíduos com fibrilação atrial, em comparação com aqueles sem essa arritmia. Os marcadores inflamatórios ligados à fibrilação atrial são principalmente a proteína C reativa ultra-sensível, a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α, além de outros menos explorados. Vários estudos clínicos confirmam a presença de níveis elevados desses fatores em pacientes com fibrilação atrial.[22]

A proteína C reativa ultra-sensível pode participar ativamente do processo inflamatório local por meio de sua ligação com a membrana dos miócitos envolvidos na inflamação propriamente e, deste modo, ativando o processo reação de complemento, culminando com dano tecidual. A interleucina 6 é uma citocina produzida pelos linfócitos T, macrófagos e células endoteliais e, do ponto de vista fisiológico, estimula a síntese de várias proteínas envolvidas em reações inflamatórias agudas, incluindo a proteína C reativa ultra-sensível e o fator de necrose tumoral α. O fator de necrose tumoral esta envolvido de forma ativa em processos inflamatórios vasculares, e sua liberação está diretamente relacionada com a interleucina 1 β e endotoxinas bacterianas.[22]

Desse modo, esses vários fatores inflamatórios têm seus níveis plasmáticos elevados em pacientes que evoluem com fibrilação atrial em comparação aos indivíduos sem fibrilação atrial, denotando assim a relação de causa e efeito entre esses dois processos. As principais evidências clínicas relacionando a inflamação com a fibrilação atrial são estudos populacionais, demonstração de níveis séricos elevados das citocinas em fibriladores agudos ou crônicos e, também, observação de que o tratamento com antiinflamatórios reduz a incidência dessa arritmia. Nesse último aspecto, é importante ressaltar os resultados do estudo ARMYDA 3, que empregou atorvastatina no pré-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes que iam se submeter a revascularização miocárdica. Os 200 pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu atorvastatina 40 mg ao dia, e o outro, placebo, iniciando-se sete dias antes da cirurgia. O objetivo primário era a redução da fibrilação atrial no pós-operatório. Os objetivos secundários foram tempo de permanência no hospital, eventos cardiovasculares (como o AVC) e níveis séricos de proteína C ultra-sensível. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu atorvastatina apresentou redução significativa (61%) de fibrilação atrial no pós-operatório de revascularização miocárdica (incidência de 35% contra 57% do grupo placebo, p = 0,003), o que ajudou inclusive a reduzir o tempo de permanência no hospital (6,9 ± 1,4 *versus* 6,3 ± 1,2 dias para placebo e atorvastatina, respectivamente). Um aspecto interessante deste estudo é que não houve correlação entre a administração do fármaco e os níveis plasmáticos de proteína C ultra-sensível, embora tivesse sido claro que aqueles que evoluíram com fibrilação atrial tinham concentrações plasmáticas mais elevadas do que aqueles sem a arritmia, quer no grupo que recebeu placebo como também no grupo que recebeu a atorvastatina.[24]

É provável que, com a reversão do quadro clínico de pacientes com síndrome metabólica, consiga-se também reduzir a incidência de fibrilação atrial nessa população. Entretanto, não há nenhum estudo que tenha centralizada a atenção exatamente sobre este aspecto.

Com esses conceitos sobre a fisiopatologia, fica claro que a abordagem terapêutica da fibrilação atrial não deve ser resumida apenas ao emprego do antiarrítmico, devendo ser mais ampla e contemplar outras classes farmacológicas. O entendimento do mecanismo fisiopatológico de origem e manutenção da arritmia parece fundamental.

Diagnóstico eletrocardiográfico

A fibrilação atrial caracteriza-se ao eletrocardiograma pela ausência de atividade elétrica atrial bem definida, ou seja, ausência de ondas P, que são substituídas por ondulações irregulares em uma freqüência rápida (> 400 bpm), irregular, de morfologia e amplitude variadas denominadas ondas f (Figura 1). Estas podem se manifestar com grandes amplitudes (fibrilação atrial de ondas grossas) ou de baixa amplitude (< 1 mm), conhecida como fibrilação atrial de ondas finas. A amplitude das linhas não tem qualquer relação com tipo de cardiopatia, prognóstico, duração da fibrilação atrial ou presença ou não de trombos intracavitários.[6] A freqüência cardíaca é variável, na dependência das condições de condução do nódulo atrioventricular. É comum na fase aguda de surgimento da arritmia a freqüência cardíaca ser elevada (Figura 2). Na fase crônica, particularmente em idosos, quando há acometimento no-

dal, ou sob a ação de fármacos que controlam a resposta ventricular, a freqüência cardíaca pode ser mais lenta. O mesmo acontece na fase noturna, quando freqüentemente registram-se bradicardias ou até pausas ventriculares de durações variáveis em decorrência da influência vagal.

Tratamento da fibrilação atrial

Com o avanço no conhecimento, o tratamento da fibrilação atrial ficou um pouco mais complexo, pois está claro que as causas são múltiplas e, por esta razão, não se deve esperar que apenas um simples antiarrítmico venha a resolver o problema. Com o insucesso na utilização destes últimos, outras opções devem ser importantes, como agentes farmacológicos que atuam sobre o substrato, sobre os gatilhos e/ou também sobre os fatores instabilizadores. É possível que, em uma fase inicial, apenas o tratamento dos gatilhos venha a funcionar, tal como acontece, por exemplo, quando se pratica o isolamento das veias pulmonares com a radiofreqüência em indivíduos jovens sem cardiopatia. Os resultados parecem não ser tão bem-sucedidos em pacientes de mais idade, que devem apresentar muito mais ectopia atrial e remodelamento elétrico. Nesse paciente, a ablação deveria estar associada ao tratamento do substrato propriamente. Com a complexidade de mecanismos envolvidos na gênese da fibrilação atrial, o tratamento de apenas um dos fatores arritmogênicos estará fadado ao insucesso.

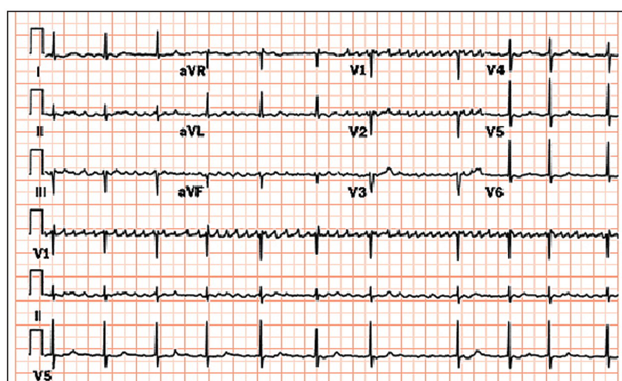


Figura 1. Eletrocardiograma de 12 derivações apresentando fibrilação atrial. Observar a ausência de ondas P que são substituídas por ondulações grosseiras e irregulares da linha de base. Além disso, há irregularidade dos intervalos RR e variações do segmento ST e ondas T.

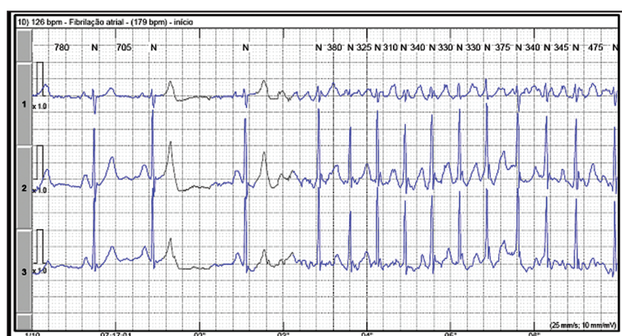


Figura 2. Registro de Holter com três canais simultâneos, apresentando início de episódio de fibrilação atrial. Observar a freqüência cardíaca elevada logo após a instalação da arritmia.

O tratamento da fibrilação atrial tem três objetivos:

- Aliviar os sintomas.
- Prevenir tromboembolismo.
- Prevenir insuficiência cardíaca.

O tratamento pode ser dividido em duas fases: as crises agudas e a prevenção de recorrências.

Tratamento do episódio agudo

Se houver colapso circulatório, a cardioversão elétrica é conduta mandatória. O distúrbio hemodinâmico pode ocorrer em pacientes com disfunção ventricular ou naqueles com freqüência ventricular muito rápida. Cargas iniciais de 200 J (100 J de choques bifásicos) são mais eficazes para o restabelecimento do ritmo sinusal na grande maioria dos casos.

Em pacientes assintomáticos, com fibrilação atrial de origem não valvar com duração menor que 48 horas, os riscos de tromboembolismo são mínimos e, por esta razão, a cardioversão, elétrica ou química, pode ser tentada sem a necessidade de anticoagulação preventiva.[25] Nos pacientes com fatores de risco para tromboembolismo sistêmico a anticoagulação deve ser considerada. É importante ressaltar que em até 90% dos casos a fibrilação atrial aguda reverte de forma espontânea quando se apresenta com duração menor que 72 horas.[23] Nesse caso, a administração de um tranqüilizante e de um fármaco para reduzir a freqüência ventricular podem ser suficientes enquanto se aguarda a reversão da arritmia. Em alguns casos, entretanto, tal conduta não funciona devido ao alto grau de ansiedade que os pacientes apresentam quando vão às salas de emergência. Quando a fibrilação atrial se associa a cardiopatia, a chance de reversão espontânea é menor.

As principais opções farmacológicas para a reversão da fibrilação aguda são a propafenona, o sotalol e a amiodarona.

Propafenona

Na fibrilação atrial de início recente, a propafenona causa a reversão ao ritmo sinusal em até 87% dos casos.[26] É um fármaco seguro, com baixa incidência de efeito pró-arrítmico na reversão de fibrilação atrial com duração menor que 48 horas.[26] Não raramente a fibrilação atrial transforma-se em *flutter* atrial com condução atrioventricular variável. Estudos recentes têm demonstrado que nestes pacientes o *flutter* atrial é do tipo comum e que a ablação do circuito no istmo entre a tricúspide e a cava inferior abole as recorrências de fibrilação atrial, em comparação aos pacientes que não submeteram-se à ablação.[27] Em comparação ao placebo, a propafenona via oral apresenta maior eficácia na reversão precoce da fibrilação atrial de início recente (45% *versus* 18% após três horas e 76% *versus* 37% após 8 horas da administração; p < 0,001) na dose única de 600 mg. O índice de sucesso é maior entre os pacientes não cardiopatas, em comparação aos pacientes cardiopatas. Entretanto, mesmo entre os cardiopatas, o índice de reversão é maior com a propafenona em comparação aos pacientes que tomaram placebo (81% *versus* 17% para propafenona e placebo, respectivamente).[28] Ao contrário da forma oral, a administração venosa de propafenona (2 mg/kg em trinta minutos) parece ser menos eficaz na reversão da fibrilação atrial persistente, apresentando eficácia semelhante ao placebo (29% *versus* 17% para propafenona e placebo respectivamente; p = 0,10). Entretanto, este fármaco na dose oral de 450 mg ao dia é mais eficaz em comparação ao placebo na manutenção do ritmo sinusal (67% *versus* 35%; p < 0,001).[29] A propafenona é equivalente à disopiramida (fármaco do grupo IA) na prevenção de recorrências de fibrilação atrial, no entanto, é melhor tolerada, com menor incidência de efeitos colaterais e menor risco de desencadeamento de insuficiência cardíaca.[30]

Na fibrilação atrial crônica (duração maior que três semanas), Kochiadakis demonstrou que a propafenona apresenta resultado similar ao da amiodarona administrada por via oral para o restabelecimento do ritmo sinusal (40,6% e 47,05%, respectivamente).[31] Dentre outros aspectos, este estudo também demonstrou que menor tamanho de átrio esquerdo (abaixo de 48 mm), além de menor duração da fibrilação atrial (tempo menor que três semanas), foram os critérios que discriminaram pacientes com maior chance de sucesso de restabelecimento do ritmo sinusal em comparação àqueles que não reverteram. Além disso, o tempo médio de reversão da maior parte dos pacientes foi de duas semanas, tanto para a propafenona como para a amiodarona. A primeira reversão com a propafenona ocorreu nas primeiras 24 horas do estudo, enquanto que para a amiodarona, a mesma ocorreu somente por volta do nono dia.[31]

Em comparação com outros fármacos, a propafenona via oral em dose única parece restabelecer o ritmo sinusal mais precocemente. Em um estudo comparativo envolvendo ingestão de propafenona 600 mg e amiodarona 30 mg/kg a pacientes com fibrilação atrial com duração de até 14 dias, Bianconi demonstrou que a propafenona reverteu a arritmia em 37% dos casos, contra apenas 16% dos pacientes que fizeram uso de amiodarona, em um período de até 4 h (p < 0,005). Ao final de 24 h entretanto, o índice de sucesso foi similar entre ambos os agentes (56% *versus* 47% para propafenona e amiodarona, respectivamente).[32] Estes achados indicam que a propafenona atua mais rapidamente do que a amiodarona para a reversão da fibrilação atrial aguda. De maneira geral, a propafenona parece ser o fármaco de escolha para a reversão fora do ambiente hospitalar, da fibrilação atrial aguda, devido a sua alta eficácia e rapidez de ação. Entretanto, essa conduta deve ser tomada somente quando o paciente estiver clinicamente estável e não houver contra-indicação à sua utilização.

Em um outro estudo prospectivo, Kochiadakis comparou os efeitos da administração venosa de procainamida (fármaco do grupo IA; 1,0 g em trinta minutos, seguido de 2,0 mg/min em 24 horas), propafenona (grupo IC; 2,0 mg/kg em quinze minutos, seguido de 10 mg/kg em 24 h) e amiodarona (grupo III; 300 mg em uma hora, seguido de 20 mg/kg em 24 horas) e placebo na reversão da fibrilação atrial de início recente (< 48 horas) em 362 pacientes consecutivos (idade média 65 ± 10 anos). A eficácia de reversão foi similar para os três agentes; entretanto, a reversão com a propafenona ocorreu em um período muito mais curto (tempo médio de uma hora) em comparação com a procainamida (tempo médio de três horas), a amiodarona (tempo médio de nove horas) e o placebo (dezessete horas), confirmando assim que, do ponto de vista prático, tal como ocorre com a forma oral, a propafenona por via venosa é a que mais rapidamente reverte a fibrilação atrial em pronto-socorro.[33]

A eficácia e a segurança da auto-administração de fármacos para a reversão de fibrilação atrial aguda (esquema *pill-in-the-pocket*) foi recentemente demonstrada com a utilização de propafenona ou flecainida.[34] O esquema preconizado foi a administração de 600 mg (ou dois comprimidos) por via oral em pacientes com 70 kg ou mais, enquanto que 450 mg foram administrados àqueles com peso inferior a 70 kg. Nesse estudo, quando a fibrilação atrial surgia e não revertia de forma espontânea em um prazo de até 5 minutos, o paciente fazia uso da medicação por conta própria, de acordo com prévia orientação médica obtida durante uma internação hospitalar, quando os efeitos do antiarrítmico foram avaliados. O que se destacou nesse estudo foi a segurança da conduta com baixos índices de complicações causadas pelos fármacos, além da elevada eficácia (cerca de 94%) em um tempo médio de 113 minutos. Essa seria uma maneira rápida, eficaz e segura de se normalizar o ritmo cardíaco sem a necessidade de ir ao pronto-socorro e se internar, sem a necessida-

de de administração de medicação endovenosa, causando assim uma melhora significativa do bem-estar e da segurança do paciente. Desse modo, mais uma opção terapêutica confortável surge no manuseio da fibrilação atrial aguda, com todos os benefícios causados pelo restabelecimento do ritmo sinusal sendo proporcionados aos pacientes que dela fazem uso. Deve-se sempre avaliar o perfil clínico do paciente para que se evite o uso incorreto do medicamento e se reduza, dessa maneira, o risco de efeitos colaterais. Com essas medidas, a aderência ao tratamento aumenta e com ela o sucesso da reversão química.

O mecanismo de ação provável da propafenona na reversão da fibrilação atrial está relacionado com dois fatores fundamentais:

- O prolongamento da duração do período refratário atrial.
- O retardo da condução intra-atrial.

Em um estudo experimental realizado em cães, a reversão da fibrilação atrial artificialmente induzida com a estimulação atrial rápida foi observada após a infusão de 2 mg/kg de peso por via venosa de propafenona. Neste experimento foi observada a transição de uma atividade elétrica totalmente caótica (indicando de maneira específica a característica da condução elétrica local rápida) para eletrogramas progressivamente normais, com desaparecimento do fracionamento da atividade elétrica em associação à redução da freqüência atrial seguida de restabelecimento do ritmo sinusal (Figura 3).

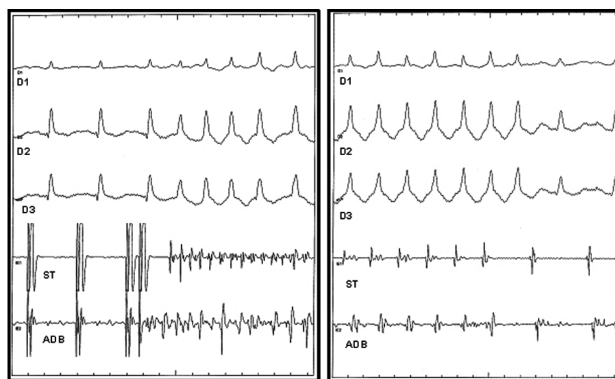


Figura 3. Reversão da fibrilação atrial com propafenona. À esquerda, indução da fibrilação atrial com estimulação ventricular programada. Observar os potenciais elétricos intracavitários fracionados nas derivações bipolares epicárdicas correspondentes à região do *sulcus terminalis* (ST) e átrio direto baixo (ADB). À direita, após 2,0 mg/kg de propafenona, há a organização dos eletrogramas atriais, redução da freqüência atrial e restabelecimento do ritmo sinusal.

Sotalol

Em pacientes com fibrilação atrial refratários a outros medicamentos, o sotalol foi eficaz na manutenção do ritmo sinusal após a reversão em até 72% dos casos, durante período médio de 6 meses.[35] O sotalol é equivalente à quinidina na manutenção do ritmo sinusal após a reversão da fibrilação atrial. Nos pacientes em uso de sotalol, as recorrências são melhor toleradas devido à maior redução da freqüência cardíaca com o β-bloqueador.[36]

Em um estudo prospectivo para avaliar a eficácia da reversão química ambulatorial da fibrilação atrial, comparou-se a quinidina (dose diária variando de 600 a 800 mg/dia) com o sotalol (160 a 320 mg/dia) em 29 pacientes com a forma crônica da arritmia (duração maior que quinze dias). A quinidina reverteu a fibrilação atrial em dez entre quatorze pacientes (71,4%), enquanto o sotalol, em nove entre quinze pacientes (60%), diferença não estatisticamente significativa.[37] Entretanto, houve tendência dos pacientes em uso de sotalol reverterem a fibrilação atrial em período mais curto (três dias) do que a quinidina (acima de três dias).

O sotalol apresenta eficácia semelhante à propafenona no tratamento de pacientes com fibrilação atrial paroxística sintomática, quer na prevenção de recorrências ou na redução da sintomatologia durante as recorrências. No estudo de Fong, o sotalol (dose média de 200 ± 57 mg/dia) foi eficaz em 26/34 pacientes (76%), enquanto a propafenona, em 31 entre 39 pacientes (79%).[38] A incidência de efeitos colaterais não foi diferente com ambos os fármacos. Resultado similar foi observado por Reimold em cem pacientes consecutivos, portadores de fibrilação atrial crônica refratária a outros agentes antiarrítmicos.[39] A resposta terapêutica foi independente do tamanho do átrio esquerdo, do tempo de duração da arritmia ou da etiologia da cardiopatia subjacente.[39]

Amiodarona

Por via intravenosa, em comparação com a quinidina via oral, a amiodarona reverte a fibrilação atrial aguda de maneira mais rápida em pronto-socorro, entretanto, com menor eficácia.[40] Quando não se consegue a reversão ao ritmo sinusal, a amiodarona diminui a resposta ventricular durante a fibrilação atrial, por meio de sua ação depressora da condução pelo nódulo atrioventricular. Entretanto, este efeito nem sempre é observado quando este agente é administrado por via intravenosa, devido aos reflexos simpáticos secundários ao seu efeito vasodilatador que facilitam a condução pelo nódulo atrioventricular. A amiodarona tem eficácia que varia entre 95% e 100% dos casos no tratamento da fibrilação e *flutter* atriais e taquicardia supraventricular associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White.[41]

A amiodarona por via oral apresenta eficácia maior que o placebo no restabelecimento do ritmo sinusal, particularmente quando administrada na dose de 30 mg/kg, e esse fato ocorre tanto quando se considera a reversão precoce em até 8 horas (50% *versus* 20% para amiodarona e placebo, respectivamente) quanto para reversão em 24 horas (87% *versus* 35% para amiodarona e placebo). Entretanto, o tempo médio de reversão não é diferente comparando-se a amiodarona com o placebo.[42]

Pelo fato de haver alguma chance de restabelecimento do ritmo sinusal normal com antiarrítmicos em pacientes com fibrilação atrial, é válida a tentativa de iniciar o uso dessa medicação antes de se encaminhar o paciente para a cardioversão elétrica. A grande vantagem dessa conduta seria, além da real possibilidade de reversão, a estabilização atrial logo após a aplicação do choque. Sabe-se que o principal fator responsável pela recorrência precoce de fibrilação atrial após o procedimento é o aumento das ectopias atriais que desencadeiam novamente a fibrilação atrial. Um estudo recente demonstrou que a administração de amiodarona na dose de 800 mg/dia por duas semanas antes da cardioversão elétrica aumentou a chance de manutenção do ritmo sinusal no período pós-choque, em comparação ao grupo de pacientes que recebeu placebo e esse achado deveu-se, provavelmente, a maior estabilização elétrica atrial conferida pelo fármaco.[43]

Na fibrilação atrial com duração menor que uma semana, não associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White, a amiodarona administrada na dose de 5 mg/kg em trinta minutos, seguida de administração contínua de 1.200 mg em 24 horas, apresentou eficácia semelhante à solução salina na reversão ao ritmo sinusal (68% *versus* 60%, respectivamente, $p = 0,532$).[44] O mesmo aconteceu com relação ao tempo de reversão (328 ± 335 *versus* 332 ± 359 minutos para amiodarona e salina, respectivamente); entretanto, a freqüência ventricular foi significativamente menor nos pacientes em uso de amiodarona (82 ± 15 *versus* 91 ± 23 bpm; $p = 0,022$). A recorrência da arritmia em um período de 15 dias foi semelhante para ambos os grupos (12% *versus* 10% para amiodarona e salina, respectivamente, $p = 0,861$). Os autores concluíram que os efeitos da amiodarona na dose utilizada não foram significativamente diferentes da administração de solução salina.[44]

Quando administrada previamente à cardioversão elétrica a pacientes com fibrilação atrial crônica refratária à reversão química ou elétrica, a amiodarona aumenta a eficácia do choque no restabelecimento do ritmo sinusal. Assim, Opolski estudou prospectivamente a eficácia da cardioversão elétrica após a administração de amiodarona em 49 pacientes previamente refratários ao procedimento, bem como sua eficácia em manter o ritmo sinusal posteriormente. A amiodarona foi prescrita na dose oral de 15 mg/kg/dia até atingir a dose total de 6,0 g. A reversão espontânea da arritmia ocorreu em 18% dos casos (nove entre 49), e a cardioversão elétrica foi bem-sucedida em 23 entre 39 pacientes (59%). Após doze meses de seguimento, o ritmo sinusal mantinha-se em 52% dos pacientes, com a dose oral de 200 mg/dia. Os autores deste estudo concluíram que a amiodarona foi eficaz na reversão da fibrilação atrial em 65% dos pacientes refratários a outros esquemas terapêuticos.[45]

Em outro estudo, a amiodarona foi administrada na dose de 600 mg/dia via oral, por quatro semanas, previamente à cardioversão elétrica de fibrilação/*flutter* atrial em 129 pacientes refratários a outros esquemas antiarrítmicos.[46] O sucesso da cardioversão química foi observado em 23 entre 129 pacientes (18%) e esteve relacionado aos níveis plasmáticos de desetilamiodarona, uso concomitante de verapamil, tempo de duração da arritmia e tamanho do átrio esquerdo. O tratamento foi bem tolerado, sem efeitos colaterais que implicassem a suspensão do fármaco.[46] Em análise retrospectiva de 79 pacientes acompanhados por dez anos, Lee relatou que o controle satisfatório de taquiarritmias supraventriculares (redução da resposta ventricular abaixo de 100 bpm em casos de fibrilação atrial ou redução a menos de um episódio anual de taquiarritmias reentrantes) foi observado em 73%, 65% e 62% dos pacientes após um, dois e três anos, respectivamente, com doses baixas de amiodarona (impregnação de 600 mg/dia por uma semana, seguido de dose média diária de 194 ± 48 mg). Neste estudo, os autores preconizaram o uso de doses menores de amiodarona, pois a eficácia clínica parece similar a doses maiores, com a vantagem de menor incidência de efeitos adversos.[47]

Os efeitos da amiodarona sobre os resultados de uma cardioversão elétrica devem ser lembrados quando este fármaco é administrado previamente ao procedimento. Em um estudo prospectivo por nós realizado em pacientes que iam ser submetidos a cardioversão elétrica, a população-alvo foi dividida em dois grupos: grupo A, que estava em uso de amiodarona precedendo a cardioversão; grupo B, que não tomava nenhum antiarrítmico, apenas fármacos para o controle da freqüência cardíaca. No protocolo de reversão, estavam incluídas aplicações de até quatro choques monofásicos com cargas progressivamente crescentes (100, 200, 300, 300 J). No grupo A, a intensidade cumulativa de cargas foi significativamente maior que no grupo B (475 ± 284 J e 303 ± 219 J; $p = 0,02$), o mesmo acontecendo com relação ao número de choques aplicados (2,7 ± 1,0 e 1,9 ± 1,7; $p = 0,017$). Este fato demonstra que o limiar de desfibrilação elétrica se eleva com a amiodarona e alerta para que as tentativas de cardioversão não devam ser interrompidas antes que o protocolo com pelo menos quatro choques se complete.[48]

Na fibrilação atrial associada à insuficiência cardíaca, o prognóstico quanto à sobrevida é melhor quando os pacientes são tratados com amiodarona em relação aos fármacos do grupo I. Em estudo prospectivo, a so-

brevida em dois anos de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial tratados com amiodarona e inibidores de enzima de conversão foi significativamente maior do que nos tratados com hidralazina e agentes do grupo I (66% *versus* 39%, p = 0,001).[49] Em comparação aos pacientes sem fibrilação atrial, a sobrevida dos indivíduos que não fizeram uso de amiodarona foi ainda pior (39% *versus* 55%, p = 0,002), enquanto nos tratados com amiodarona, a diferença não foi significativa (66% *versus* 75%, p = 0,09). Este estudo concluiu que o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial está melhorando com modificações na terapêutica, e que os fármacos do grupo I devem ser evitados por piorarem a sobrevida.[49]

Em outra população de pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou-se que a utilização crônica de amiodarona facilita a reversão espontânea da fibrilação atrial ao ritmo sinusal, e estes pacientes que revertem apresentam menor índice de mortalidade em relação aos pacientes que não revertem. Além disso, a amiodarona reduziu a incidência de novos episódios de fibrilação atrial e a freqüência ventricular naqueles cuja reversão não foi observada.[50]

Pacientes com disfunção ventricular importante e taquiarritmias supraventriculares (fibrilação ou *flutter* atrial) com elevada resposta ventricular acompanhada de queda da pressão arterial podem ter a freqüência cardíaca reduzida e a pressão arterial elevada após administração intravenosa de amiodarona. Um estudo retrospectivo mostrou que a amiodarona (dose média de 242 ± 137 mg em uma hora e 1137 ± 280 mg em 24 horas [2 a 3 mg/kg de peso]), administrada a 38 pacientes com insuficiência cardíaca (fração de ejeção média de 40 ± 16%), reduziu a freqüência ventricular em 37 ± 8 batimentos e aumentou a pressão sistólica em 24 ± 6 mmHg.[51] Estes pacientes haviam sido tratados com outros agentes (esmolol, diltiazem e digoxina) sem qualquer melhora hemodinâmica significativa. Os efeitos sobre a freqüência cardíaca e a pressão arterial sistólica foram observados nos primeiros 15 minutos após o início da infusão (146 ± 18 *versus* 134 ± 14 bpm; 90 ± 7 mmHg *versus* 101 ± 8 mmHg, respectivamente). A reversão ao ritmo sinusal foi observada em dezoito pacientes, e em outros onze, foi necessária a cardioversão elétrica. O índice de manutenção do ritmo sinusal por mais de 24 horas foi 76%. A recorrência das arritmias após 24 horas foi observada em 14 pacientes, com freqüência ventricular média de 89 ± 9 bpm. Vinte pacientes receberam alta em ritmo sinusal e quinze faleceram ainda no hospital secundariamente a infecções (sete casos), choque circulatório (cinco casos), insuficiência respiratória (um caso) e acidente vascular cerebral (um caso). Nenhum caso de morte foi atribuído diretamente à amiodarona. Este estudo concluiu que a amiodarona, na dose utilizada, foi eficaz e segura neste grupo de pacientes com insuficiência cardíaca grave associada a taquiarritmias atriais com resposta ventricular rápida, hemodinamicamente mal tolerada.[50] O sucesso foi atribuído à ação anti-adrenérgica e antagonista de canais de cálcio da amiodarona sobre o nódulo atrioventricular. Além disto, o possível efeito do agente na redução da contratilidade ventricular e vasodilatação periférica (que poderia causar ainda maior aumento da resposta ventricular) foi suplantado por sua ação benéfica na condução atrioventricular e melhora do enchimento cardíaco e débito cardíaco.

O restabelecimento do ritmo sinusal seguido de tratamento com amiodarona via oral em dose baixa deve ser a terapêutica mais segura da fibrilação atrial crônica em pacientes com disfunção ventricular, quando comparada a outros regimes terapêuticos, como ausência de tratamento, utilização apenas de anticoagulantes ou cardioversão elétrica seguida de administração de quinidina.[52]

Quando a reversão não está indicada e se decide pelo controle da resposta ventricular, devem ser utilizados fármacos que retardam a condução pelo nódulo atrioventricular, conforme demonstrado no Quadro 2.

Segundo estudo realizado por Minuzzo, o diltiazem (0,25 mg/Kh infundido em 5 minutos) é mais rápido e mais eficaz (redução da freqüência ventricular abaixo de 100 bpm em 73,2% dos pacientes *versus* 27,8%, comparando-se diltiazem e amiodarona, respectivamente, p < 0,001).[53] Apesar de haverem relatos de resultados benéficos com o emprego de amiodarona venosa a pacientes com insuficiência cardíaca associada a fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, tanto na redução da resposta ventricular quanto na melhora da pressão arterial, recomenda-se cautela com a infusão venosa deste agente, devido ao risco de hipotensão arterial grave, associada a choque irreversível e morte do paciente. A Ta-

Quadro 2. Efeitos dos fármacos antiarrítmicos em pacientes com fibrilação atrial

Propafenona
Útil para reversão da fibrilação atrial aguda
Rápida ação, permitindo a reversão ambulatorial da fibrilação atrial
Indicada para indivíduos com coração normal
Menor freqüência cardíaca em caso de recorrência da fibrilação atrial
Amiodarona, sotalol
Úteis para reversão ao ritmo sinusal e prevenção de recorrências
Amiodarona é util na fibrilação atrial associada a insuficiência cardíaca
Sotalol é útil na fibrilação atrial associada a hipertensão e coronariopatia; menor freqüência cardíaca nas recorrências
Verapamil ou diltiazem
Úteis para controle da freqüência cardíaca
Verapamil pode reduzir o risco de remodelamento atrial
Não são úteis para reversão ao ritmo sinusal

bela I apresenta as doses dos fármacos mais freqüentemente empregados para o controle da freqüência ventricular em pacientes com fibrilação atrial.

Tabela I. Dose de medicamentos empregados por via venosa, no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial

Medicamento	Dose
Cedilanide	0,4-0,8 mg
Verapamil	5-10 mg
Diltiazen	0,25-0,35 mg/kg
Metoprolol	5 mg (total de 15 mg)
Amiodarona	5-10 mg/kg (150-300 mg)

Conduta para reversão da fibrilação atrial crônica ao ritmo sinusal

Um dos maiores dilemas em cardiologia é se a prática de reversão da fibrilação atrial crônica ao ritmo sinusal deve ser considerada em todos os pacientes. A decisão da reversão dependerá dos seguintes fatores:

- Índice de sucesso da reversão, química ou elétrica.
- Complicações de ambos os procedimentos.
- Tolerância ao uso de antiarrítmicos para a manutenção do ritmo sinusal.
- Risco de efeito pró-arrítmico dos agentes antiarrítmicos.

Teoricamente, o restabelecimento do ritmo sinusal reduz os riscos de cardiomiopatia desencadeada pela freqüência rápida e irregular (taquicardiomiopatia). A redução e a regularização da resposta ventricular melhoram o desempenho ventricular e a fração de ejeção. Não há evidências definitivas de que o risco de embolia periférica seja reduzido com o restabelecimento do ritmo sinusal, pois a formação de trombos pode ser secundária à cardiopatia subjacente, e não a arritmia propriamente.

Um aspecto da maior importância é a aplicabilidade prática da reversão e manutenção do ritmo sinusal. A grande dificuldade que se observa na clínica é a manutenção do ritmo sinusal, e não a reversão, particularmente a elétrica, já que esta é obtida em mais de 80% dos casos.[54] Apesar desse sucesso, menos da metade dessa população deverá estar em ritmo sinusal ao final de um ano. Deve-se ressaltar que ainda hoje faltam evidências conclusivas de que a conduta de reverter a fibrilação atrial a ritmo sinusal deva ser preconizada a todos os pacientes. É possível no entanto, que alguns casos selecionados possam se beneficiar da reversão. Neste grupo, segundo Lawson-Mathew, seriam beneficiados os pacientes com as seguintes características: portadores de fibrilação atrial com duração menor que 48 horas e que eventualmente fossem revertidos ao ritmo sinusal com fármacos; se fossem portadores de fibrilação atrial com duração de até 1 ano, seriam revertidos ao ritmo sinusal com cardioversdão elétrica e mantidos em ritmo sinusal com fármacos, como sotalol ou amiodarona; deveriam ser portadores de átrio esquerdo menor que 50 mm e apresentarem fibrilação atrial não associada a cardiopatia, como valvopatia mitral; não serem portadores de disfunção ventricular e apresentarem fibrilação atrial não associada ao hipertireoidismo. Com este perfil, aqueles autores relataram que a reversão ao ritmo sinusal foi obtida em 91% dos pacientes e a probabilidade de manutenção deste ritmo aos 6, 12 e 24 meses foi de 0,92, 0,88 e 0,73, respectivamente.[55] Tal protocolo, contudo, deixaria de fora uma grande quantidade de pacientes com diferentes tipos de cardiopatia e estado de função ventricular.

O estudo AFFIRM avaliou duas estratégias de tratamento da fibrilação atrial, ou seja, a reversão química ou elétrica ao ritmo sinusal associada a prevenção de recorrências com fármacos antiarrítmicos e a conduta de se apenas controlar a freqüência cardíaca com fármacos, associada à anticoagulação.[56] Ao final da observação demonstrou-se que no grupo revertido ao ritmo sinusal a manutenção deste foi observada em 82,4%, 73,3% e 62,6% em um, dois e três anos, respectivamente, com uso de fármacos, na grande maioria dos casos, amiodarona. Entretanto, esta conduta não foi superior à estratégia de apenas se controlar a freqüência cardíaca acompanhada de anticoagulação crônica, no que diz respeito a sobrevida e a qualidade de vida. Esses achados foram também similares aos observados pelos estudos STAF[57] e RACE.[58]

Cardioversão elétrica

O índice de sucesso de reversão da fibrilação atrial ao ritmo sinusal varia de 80% a 90% com a cardioversão elétrica.[54] O protocolo de aplicação de choques utilizado no setor de emergências do Instituto Dante Pazzanese obedece a seqüência de 100, 200, 300 e 300 W, sendo interrompida quando o ritmo sinusal é restabelecido ou quando se completa o protocolo. Cargas iniciais de 200 W podem reverter a maioria dos casos de fibrilação atrial.[59] Em casos refratários, cargas de até 720 W aplicadas de uma única vez poderiam dar resultados com maior índice de sucesso e com baixo risco de complicações.[60]

Já foi demonstrado, por meio da dosagem da troponina I cardíaca, que a cardioversão elétrica não causa dano miocárdico e que as elevações enzimáticas (particularmente da CPK e CK-MB), cada vez maiores com o aumento da carga cumulativa, são causadas por comprometimento da musculatura esquelética.[61]

A administração prévia de antiarrítmicos pode assegurar maior sucesso da cardioversão elétrica,[6] embora isto não tenha sido definitivamente confirmado em nosso meio. O objetivo da administração do medicamento deve ser a prevenção de recorrência da arritmia quando há extra-sístoles atriais logo após a reversão. Há relatos de maior sucesso da cardioversão em pacientes que fizeram uso de propafenona,[62] propafenona associada ao verapamil[63] e amiodarona, particularmente em pacientes que se mostraram refratários à tentativas prévias de cardioversão elétrica.[64,65] Na nossa experiência, a administração de antiarrítmicos previamente à cardioversão elétrica não aumenta o índice de sucesso do procedimento,[66] pelo contrário, em se tratando especificamente da amiodarona, esse agente dificulta a cardioversão elétrica por elevar de maneira significativa o limiar de desfibrilação elétrica.[66,67] Este fato deve ser sempre considerado, já que a amiodarona é um dos fármacos prescritos com mais freqüência na clínica para o tratamento de pacientes com fibrilação atrial.

O uso de digital não contra-indica a cardioversão elétrica, e não é necessária a sua suspensão previamente, a menos que hajam sinais clínicos de intoxicação digitálica. Em pacientes que fazem uso de digital, deve-se observar atentamente o ritmo cardíaco após a reversão para se prevenir quanto ao risco de bradicardias, sobretudo em indivíduos idosos.

Anticoagulação precedendo a cardioversão da fibrilação atrial

O tromboembolismo sistêmico pode ocorrer após a reversão espontânea, química ou elétrica da fibrilação atrial. Esta complicação não acontece imediatamente após a reversão, mas sim, nos dias subseqüentes. O risco em pacientes submetidos à cardioversão elétrica, sem anticoagulação prévia, varia entre 1,3% e 5,3%, comparado a 0,8% em pacientes que recebem anticoagulantes.[68] O objetivo da anticoagulação é impedir a formação de novos trombos, enquanto se aguarda tempo necessário para aqueles já formados aderirem a parede atrial ou serem reabsorvidos, o que deve durar cerca de 14 dias.[69] A anticoagulação deve ser mantida por pelo menos um mês, visto que o risco de tromboembolismo persiste após a reversão, devido à recuperação tardia da atividade mecânica atrial. Este fato é mais marcante quanto mais prolongada for a duração da fibrilação atrial. Recomenda-se a anticoagulação plena por pelo menos 15 dias, com atividade de protrombina variando entre 1,5 a 2 vezes o valor controle (na faixa de 20% a 30% de atividade) ou INR entre 2,0 e 3,5, nos casos de fibrilação atrial cuja duração for desconhecida ou superior a 48 horas. Entretanto, em pacientes de alto risco (com estenose mitral, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica), a anticoagulação precoce tem sido preconizada.[69]

A conduta de não anticoagular pacientes baseada em informações do ecocardiograma transesofágico ainda não tem base definitiva para sua sustentação.[70] Isto porque há relatos de tromboembolismo em pacientes não anticoagulados que se submeteram à cardioversão elétrica quando o exame não demonstrou trombos (resultado falso-negativo). Além disso, o aumento do fluxo sangüíneo pela artéria cerebral seria um fator adicional no risco de trombose cerebral após a normalização do ritmo cardíaco, independente da presença de trombo nos átrios.[71] A grande vantagem do emprego do eco transesofágico é a redução do tempo de anticoagulação para se acelerar o processo de reversão química ou elétrica. O estudo ACUTE demonstrou inequivocamente que os pacientes que se submeteram de maneira mais precoce à cardioversão baseado nos achados deste exame apresentaram maior sucesso no restabelecimento do ritmo sinusal.[72]

Quanto a manutenção da anticoagulação após a reversão ao ritmo sinusal, o estudo AFFIRM demonstrou que a administração crônica de anticoagulantes, a pacientes mesmo em ritmo sinusal, reduz o risco de complicações tromboembólicas, e este benefício é alcançado quando se mantém o INR em faixa terapêutica (acima de 2,0). Este efeito pode ser causado pela redução de tromboembolismo durante episódios assintomáticos de fibrilação atrial recorrente. Atualmente, segundo as diretrizes brasileiras para o tratamento de fibrilação atrial, recomenda-se o uso crônico de anticoagulantes a pacientes revertidos ao ritmo sinusal com alto risco de recorrências de fibrilação atrial.[73]

Estratificação de risco para tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial

Dentre as complicações relacionadas com a fibrilação atrial, a mais devastadora sem dúvida é o tromboembolismo sistêmico, que compromete a circulação cerebral na grande maioria dos casos (> 70%), sendo responsável pelos casos de invalidez, com prejuízo acentuado da qualidade de vida e, na dependência da gravidade, pela morte de alguns pacientes. Esta complicação pode surgir nos casos de fibrilação atrial crônica ou então, após o restabelecimento do ritmo sinusal por meio da cardioversão química ou elétrica.

As causas diretamente relacionadas com a formação de trombos na fibrilação atrial ainda são desconhecidas mas, seguramente a ausência de contração atrial, anormalidades do endocárdio atrial e a estáse sangüínea intra-atrial são as mais importantes. Além disso, alguns outros fatores podem estar presentes e podem auxiliar na estratificação de risco (Tabela II). Os resultados de estudos envolvendo grande número de pacientes indicam que a história prévia de acidente vascular cerebral embólico é o fator de risco independente mais importante relacionado à recorrência desta complicação. Além disso, a hipertensão arterial, o diabete melito, a disfunção ventricular e a insuficiência cardía-

Tabela II. Fatores de risco e graduação da sua importância para o desencadeamento de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial

Fator fraco	Fator moderado	Fator forte
Sexo feminino	Insuficiência cardíaca	AVC prévio
Idade 64-75 anos	FE ≤ 35%	Estenose mitral
Insuficiência coronária	Hipertensão arterial	Válvula artificial
Tireotoxicose	Idade > 75 anos	
	Diabete melito	

ca, além de idade avançada (acima de 75 anos), foram identificados como fatores adicionais. Na dependência da presença ou não de tais fatores de risco cardiovasculares, a incidência de tromboembolismo cerebral varia entre 3% e 8% ao ano, aumentando de 1,5% na sexta década de vida para até 23,5% na nona década. Por esta razão, a identificação precoce dos pacientes com maior probabilidade de serem acometidos é a etapa inicial fundamental para tornar o tratamento preventivo menos empírico, reduzindo, assim, o risco de complicação tromboembólica nessa população.

Para facilitar a abordagem dos pacientes no que diz respeito ao tratamento preventivo, várias estratégias de avaliação de risco foram combinadas em um escore de risco denominado $CHADS_2$, que fornece de maneira simples e confiável um esquema para se qualificar o paciente ao uso ou não de um anticoagulante.[74] As letras que compõem esta sigla, além da pontuação dada a cada uma delas para a composição do escore, estão descritaa na Tabela III.

No escore $CHADS_2$, cada um dos fatores de risco recebe 1 ponto, exceto a história prévia de acidente vascular cerebral, que recebe 2 pontos. Baseado neste escore, as recentes diretrizes americanas[6] indicam a utilização de ácido acetilsalicílico ou de anticoagulantes, de acordo com a pontuação obtida em um paciente. Quanto maior o número de pontos detectado em um determinado paciente, maior a chance de complicação tromboembólica (Tabela III). O valor mínimo encontrado seria o escore 0, ou seja, baixo risco e, portanto, não necessidade de medicação preventiva ou então administração de ácido acetilsalicílico; escore 1-2 (risco moderado), escore 3 ou maior (risco elevado) já indicaria a necessidade de uso de anticoagulantes.

Outros antitrombóticos indicados são o clopidogrel, a ticlopidina ou o dipiridamol, sendo o ácido acetilsalicílico o mais empregado na prática clínica.

Prevenção de recorrências

A manutenção do ritmo sinusal é realizada pela abolição dos fatores desencadeantes da utilização de fármacos antiarrítmicos que estabilizam os átrios e também da medicação coadjuvante para reduzir a influência de fatores extra-cardíacos e cardíacos sobre o substrato arritmogênico que mantém a fibrilação atrial. Apesar desse esforço, o risco de recorrências é elevado, e cerca de 38% desses pacientes são assintomáticos.[75]

Não há qualquer estudo na literatura que estabeleça condutas para os casos de pacientes que apresentam um único episódio de fibrilação atrial. Mas é importante salientar que este pode ser o primeiro de uma série e que devem estar sendo avaliados com freqüência, particularmente para se detectar episódios assintomáticos que poderão ser a base para o estabelecimento da forma crônica. Se a arritmia aconteceu pela primeira vez e nenhum fator desencadeante foi identificado, recomenda-se o emprego do antiarrítmico por período mínimo de um mês. O estabelecimento deste período é empírico, mas pode-se tentar justificá-lo pelo fato de que a grande maioria das recorrências acontece nos primeiros 30 dias. Caso o fator desencadeante seja identificado, este deve ser afastado para que a arritmia não retorne. Quando os pacientes apresentam alta densidade horária de extra-sístoles atriais ao Holter de 24 horas, sabidamente gatilhos para novas crises da arritmia, existe alto risco de recorrências e, por este motivo, devem ser tratados cronicamente.[75,76] Do mesmo modo, se o paciente apresenta outros fatores de risco que podem aumentar o risco de recorrências, como acontece na estenose valvar mitral ou em pacientes com idade acima de 65 anos,

Tabela III. Importância de cada fator de risco na composição do escore $CHADS_2$ em pacientes com fibrilação atrial de origem não valvar e o risco de acidente vascular cerebral em pacientes não anticoagulados de acordo com o valor de cada escore[74]

Fator de risco		Escore
Insuficiência cardíaca		1
Hipertensão arterial		1
Idade > 75 anos (*age*)		1
Diabete melito		1
AVC (*stroke*)		2
Pacientes (n = 1.733)	**Risco de AVC (%/ano) (IC 95%)**	
120	1,9 (1,2 a 3,0)	0
463	2,8 (2,0 a 3,8)	1
523	4,0 (3,1 a 5,1)	2
337	5,9 (4,6 a 7,3)	3
220	8,5 (6,3 a 11,1)	4
65	12,5 (8,2 a 17,5)	5
5	18,2 (0,5 a 27,4)	6

pode-se recomendar o tratamento crônico. O tempo de duração da fibrilação é um fator importante determinante de recorrências na clínica.[77]

O risco de recorrências na fibrilação atrial é elevado nas cardiopatias que evoluem com átrio esquerdo dilatado e em pacientes com fibrilação atrial idiopática com crises recorrentes. Por esta razão, sua prevenção é necessária e os antiarrítmicos mais empregados com este objetivo são propafenona, sotalol ou amiodarona. A amiodarona parece ser o agente antiarrítmico mais eficaz, podendo ser administrada a pacientes com cardiopatia ou insuficiência cardíaca.[77-79] Há relatos, entretanto, de que o sucesso da amiodarona é semelhante ao do sotalol em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, em uma clara manifestação de que o sucesso da ação de um fármaco é influenciado também pelo tipo de doença cardíaca subjacente.[78] O que limita o emprego da amiodarona é a intolerância ou aparecimento de efeitos colaterais em até 35% dos casos, o que obrigaria a sua suspensão em até 10% dos casos.[79] Por este motivo, deve-se reservar a prescrição deste agente quando outros medicamentos falharam. Uma subanálise do estudo AFFIRM mostrou que a amiodarona foi superior aos fármacos do grupo I na manutenção do ritmo sinusal (62% *versus* 23%; $p < 0{,}001$); amiodarona ainda foi superior ao sotalol em 256 pacientes, mantendo ritmo sinusal em 60% contra 38% daqueles que fizeram uso do β-bloqueador ($p = 0{,}002$). Em 183 pacientes randomizados para receber sotalol ou fármacos do grupo I, o índice de sucesso com o primeiro foi de 38% contra 23% dos agentes do grupo I ($p = 0{,}488$). A manutenção do ritmo sinusal foi conseguida em 80% dos pacientes em um ano de seguimento, e a amiodarona foi superior ao sotalol e aos fámacos do grupo I.[79]

De maneira geral, a maioria dos medicamentos falha na prevenção das recorrências em pacientes com fibrilação atrial crônica com duração maior que um ano mas, seguramente, o índice de recorrências é maior quando nenhum antiarrítmico é administrado após a reversão. Para se assegurar o sucesso do tratamento medicamentoso na prevenção de recorrências, os antiarrítmicos devem ser administrados na dose terapêutica máxima tolerada, devendo o esquema ser mudado somente quando se comprova o reaparecimento da arritmia em duas ou três ocasiões. O sucesso terapêutico é determinado pela redução do número de recorrências, e não pelo reaparecimento de apenas um episódio.

Tratamento da fibrilação atrial permanente

Esta forma de apresentação da fibrilação atrial indica que a arritmia é refratária aos métodos usuais de reversão ou que a medicação antiarrítmica utilizada de maneira plena não foi capaz de prevenir o seu retorno. O Quadro 3 apresenta os principais argumentos pelos quais não se deve praticar a tentativa de reversão da fibrilação crônica.

Quadro 3. Pacientes com menor chance de se beneficiar de reversão da fibrilação atrial a ritmo sinusal

Fibrilação atrial com duração > 1 ano
História de múltiplas tentativas prévias de cardioversão
Intolerância aos medicamentos antiarrítmicos empregados na manutenção do ritmo sinusal pós-cardioversão
Fibrilação atrial com resposta ventricular lenta, na ausência de medicamentos que deprimem a condução atrioventricular

Na fibrilação atrial permentente os objetivos do tratamento são o controle da resposta ventricular e a prevenção de tromboembolismo periférico. O digital não é útil para o controle crônico da freqüência ventricular quando administrado isoladamente, e o melhor esquema é aquele que utiliza o digital associado ao atenolol.[80] No estudo AFFIRM, os β-bloqueadores foram os que melhor resultado apresentaram no controle da freqüência cardíaca.[81]

O ajuste posológico visando o controle da freqüência cardíaca deve ser feito pela avaliação dos sintomas clínicos (testes de qualidade de vida como o SF-36) e também objetivamente por meio de mensurações da freqüência cardíaca pela monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter), teste da caminhada de seis minutos ou teste ergométrico. Do ponto de vista clínico, pode-se considerar bem controlados os pacientes que referem melhora da sintomatologia, sobretudo das palpitações, dispnéia e tonturas, sintomas mais comuns nessa população. No estudo AFFIRM, o critério de sucesso no controle da freqüência ventricular foi estabelecido quando a freqüência cardíaca ao teste de caminhada de seis minutos não era superior a 80 bpm em repouso e não superior a 110 bpm durante o esforço. Ao teste ergométrico, além da determinação da freqüência cardíaca, o tempo de realização de esforço e a sintomatologia ao esforço devem ser consideradas na avaliação da freqüência cardíaca ideal. O controle da resposta ventricular não significa redução da freqüência cardíaca. O débito cardíaco na fibrilação atrial é parcialmente reduzido (20% a 30%) pela ausência da contração atrial. O mecanismo reflexo utilizado pelo sistema cardiovascular para compensar esta perda é exatamente a elevação da freqüência ventricular ao redor de 20% a 30%. Há uma freqüência cardíaca ótima na qual o débito cardíaco é máximo (abaixo de 90 batimentos por minuto em alguns, e entre 90 e 140 batimentos por minuto em outros).[82] Se a freqüência estiver muito acima ou muito abaixo, mesmo que esta última pareça controlada, poderá haver comprometimento hemodinâmico do paciente.

O tromboembolismo deve ser prevenido em pacientes com fibrilação atrial crônica associada a cardiopatia e insuficiência cardíaca, particulamente em valvulopatas mitrais. É controversa a anticoagulação de

pacientes com fibrilação atrial sem cardiopatia, entretanto, há vários estudos mostrando os benefícios desta conduta na redução significativa de acidente vascular cerebral nesta população.[83-86] As principais indicações de anticoagulação crônica em pacientes com fibrilação atrial estão resumidas na Tabela IV.[87] O papel da Aspirina® não parece ainda claro na prevenção do tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial crônica de origem não reumática. Entretanto, o SPAF II demonstrou que este agente na dose de 325 mg ao dia pode ser adequado para a prevenção de trombos em subgrupos de pacientes com fibrilação atrial não valvar, principalmente em indivíduos com idade abaixo de 75 anos.[88] A Aspirina® está indicada nos pacientes nos quais é contra-indicado o uso de anticoagulantes.

Tabela IV. Recomendações para terapia antitrombótica na fibrilação atrial permanente em pacientes com e sem fatores de risco para acidente vascular cerebral**

	Sem fator de risco	Com fator de risco
Idade < 65 anos	Aspirina® /sem tratamento	Anticoagulante oral
Idade 65-75 anos	Aspirina®	Anticoagulante oral
Idade > 75 anos	Anticoagulante oral*	Anticoagulante oral

* Se não houver contra-indicação.
** Fatores de risco: doença reumática, história prévia de tromboembolismo, disfunção ventricular, diabete melito, hipertensão arterial, cardiomiopatia hipertrófica.

A anticoagulação não é isenta de riscos para o aparecimento de hemorragias,[89] o que pode ocorrer em até 10% dos casos.[90] Em uma análise dos maiores estudos relacionados com a prevenção de tromboembolismo sistêmico na fibrilação atrial, o risco de complicações hemorrágicas (hemorragia cerebral ou aquela em que foi necessária a internação em hospital para reposição de sangue) decorrente do uso de Aspirina® foi de 1%, enquanto que do anticoagulante, foi de 1,3% e, nos pacientes do grupo-controle, 1%.[87]

A anticoagulação crônica está contra-indicada nos pacientes que não conseguem, por qualquer razão, social ou por problemas ligados ao medicamento, realizar controle periódico para adequação do INR. Além disso, pacientes idosos com história de demência ou crises convulsivas, indivíduos com riscos de quedas e, portanto, de traumatismos cranianos com hemorragia cerebral; pacientes com história clínica de hemorragia digestiva, aqueles com hipertensão arterial maligna (pressão diastólica acima de 120 mmHg); pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina menor que 20 ml/min) ou então com história de alcoolismo não devem se submeter a anticoagulação crônica. A anticoagulação deve ser suspensa quando os riscos de uma eventual hemorragia superarem os benefícios de prevenção do tromboembolismo sistêmico, e essa condição deve ser avaliada individualmente.

Tratamento da fibrilação atrial por meio da ablação com cateteres e radiofreqüência

A ablação da fibrilação atrial com cateteres tem sua indicação baseada no princípio de que essa arritmia é deflagrada por ectopias atriais, em geral localizadas no território de veias pulmonares. Algumas tentativas de tratamento na década de 1990 não foram bem-sucedidas pelo fato de terem sido realizadas apenas no átrio direito. Quando as lesões causadas pela radiofreqüência foram extendidas para o átrio esquerdo, o sucesso aumentou. Com a evolução da técnica, percebeu-se que os focos ectópicos originados no interior das veias pulmonares instabilizavam os átrios e desencadeavam a fibrilação atrial. A abolição desses focos com a aplicação de energia dentro ou no óstio das veias acompanhava-se de alto risco de estenose venosa e, conseqüentemente, de hipertensão pulmonar e, por essa razão, a técnica foi abandonada. Posteriormente, a aplicação de radiofreqüência em torno das veias causando seu isolamento ou a aplicação em áreas mais extensas utilizando-se de sistema de mapeamento endocárdico mais sofisticado aumentou o sucesso da ablação e reduziu o risco de complicações, sendo a técnica preferida na atualidade. A ablação de áreas mais extensas, utilizando sistemas especiais de mapeamento, ou então, o substrato arritmogênico, caracterizado pela presença de potenciais elétricos fracionados, têm sido outras técnicas utilizadas com elevado sucesso terapêutico.[91,92] Tais resultados aplicam-se muito mais a fibriladores crônicos, já que padecem de alterações do tecido atrial para manterem a arritmia, e muito menos de gatilhos que são responsáveis pela deflagração da fibrilação atrial.

As críticas ao procedimento ablativo estão relacionadas a ausência de grupo-controle. Destaca-se ainda a maneira de se identificar o sucesso do procedimento, já que muitos pacientes tornam-se assintomáticos após a ablação e não procuram assistência médica por não mais sentirem a arritmia. Nesses casos, a detecção não seria possível. Por outro lado, as crises podem ficar menos freqüentes dificultando ainda mais as técnicas de registro eletrocardiográfico que documentem a recorrência.

A ablação está indicada preferencialmente em indivíduos jovens, sem cardiopatia, com fibrilação atrial paroxística e refratária ao tratamento medicamentoso disponível, ou então ser de primeira escolha naqueles que são informados a respeito e preferem o procedimento ao tratamento farmacológico. As indicações, as técnicas e os resultados da ablação serão discutidos em outro capítulo desse livro.

ABORDAGEM CLÍNICA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL – RECOMENDAÇÕES RECENTES DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS[6]

Devido a sua elevada prevalência, causas diversas e formas de manifestação clínica, o tratamento da fibrilação atrial na atualidade, apesar de ainda constituir um desafio para o cardiologista, vem se tornando mais racional nos últimos anos, graças ao descobrimento dos mecanismos de origem e manutenção, a partir dos estudos experimentais, e também de estudos clínicos controlados e com seguimento de longo prazo. Quanto ao antigo dilema, reverter ou não, ensaios clínicos concluídos recentemente demonstraram que a prática de se realizar apenas o controle da freqüência ventricular não parece ser inferior à conduta de reverter a fibrilação atrial e manter o ritmo normal com fármacos antiarrítmicos, no que diz respeito a mortalidade e acidente vascular cerebral; no entanto, apesar destes achados, os pacientes nos quais o ritmo sinusal é mantido apresentam melhor qualidade de vida.

As publicações disponíveis sobre os mais diferentes aspectos envolvendo a fibrilação atrial muitas vezes não permitem uma conclusão definitiva sobre a forma de abordar os pacientes, tornando necessária a elaboração de diretrizes para se tentar uniformizar a forma de tratamento, baseadas nas informações dos estudos mais relevantes na área, atualmente disponíveis. Nos parágrafos seguintes, serão apresentadas as recentes recomendações obtidas a partir das diretrizes americanas e européias para o tratamento de pacientes com fibrilação atrial.[6] Deve-se considerar inicialmente o tipo de fibrilação atrial no qual se encontra o paciente, pois a conduta difere naqueles com a forma aguda, crônica persistente ou crônica permanente.

Classificação da fibrilação atrial

Várias classificações foram propostas para a fibrilação atrial, algumas baseadas na forma de apresentação clínica, apresentação eletrocardiográfica, dos eletrogramas endocavitários ou ainda epicárdicos. A classificação de uma arritmia deve contemplar o máximo de informações para poder facilitar a escolha da melhor forma de tratar. A classificação atual recomendada é aquela que considera a forma de apresentação clínica e é a que se segue:

- Primeira fibrilação atrial detectada (não significando necessariamente o primeiro episódio).
- Forma paroxística (que se interrompe de forma espontânea).
- Forma persistente (que não se interrompe de forma espontânea).
- Forma permanente (aquela refratária às diferentes técnicas de cardioversão).

As orientações que se seguem baseiam-se sobretudo nessa classificação, que embora não atenda a todos os requisitos, parece ser a mais simples e objetiva.

Reversão ou não ao ritmo sinusal

O tratamento da fibrilação atrial sintomática pode variar de paciente para paciente. A reversão ao ritmo sinusal deve ser praticada, se possível, pelo menos uma vez em pacientes com fibrilação atrial. A decisão deverá ser baseada em critérios clínicos. Não há dúvidas de que a cardioversão deva ser realizada em caráter emergencial em pacientes nos quais a fibrilação atrial se manifesta com baixo débito cardíaco, em casos de colapso hemodinâmico e quando estiver agravando quadros de insuficiência cardíaca, ou for ainda causa de angina em pacientes coronariopatas.

Pacientes que se apresentam com quadros de fibrilação atrial aguda têm a chance de reversão espontânea em 24 horas em até 85% a 90% dos casos. Não raramente, apenas o controle da freqüência ventricular para aliviar os sintomas pode ser suficiente nessa população. Um fármaco antiarrítmico pode ser indicado apenas para acelerar o processo de reversão, pois no seguimento clínico o restabelecimento do ritmo normal ocorre na maioria dos casos sem que nenhuma conduta mais agressiva seja necessária. Os estudos demonstram que em pacientes com fibrilação atrial aguda, após 24 horas o ritmo sinusal, pode estar presente de maneira similar tanto naqueles que receberam antiarrítmicos como também naqueles que receberam placebo. Menor probabilidade de reversão espontânea ocorre nos pacientes cuja duração supera as 48 horas, nos cardiopatas e naqueles com coronariopatia.

Em indivíduos jovens, sem cardiopatia, com fibrilação atrial paroxística recorrente, apenas o controle da freqüência ventricular pode ser uma conduta razoável, e a prevenção de recorrências com fármacos antiarrítmicos considerada naqueles sintomáticos. As diretrizes, entretanto, não levaram em consideração o risco de remodelamento elétrico-histológico atriais no indivíduos assintomáticos quando recomendou apenas o controle da freqüência cardíaca. Nessa população, sempre considerar a opção da anticoagulação nos casos de risco para tromboembolismo. A ablação com radiofreqüência, abordando as veias pulmonares, está indicada, em pacientes selecionados, quando a terapêutica antiarrítmica falha (Figura 4).

Pacientes sintomáticos que se apresentam pela primeira vez com a arritmia ou estão com fibrilação atrial com duração de várias semanas (fibrilação atrial persistente recorrente) devem ser submetidos a anticoagulação, receberem fármacos para o controle da freqüência cardíaca e, posteriormente, realizar a reversão ao ritmo sinusal, no início com antiarrítmicos (cardioversão química) ou então por cardioversão elétrica (Figura 5).

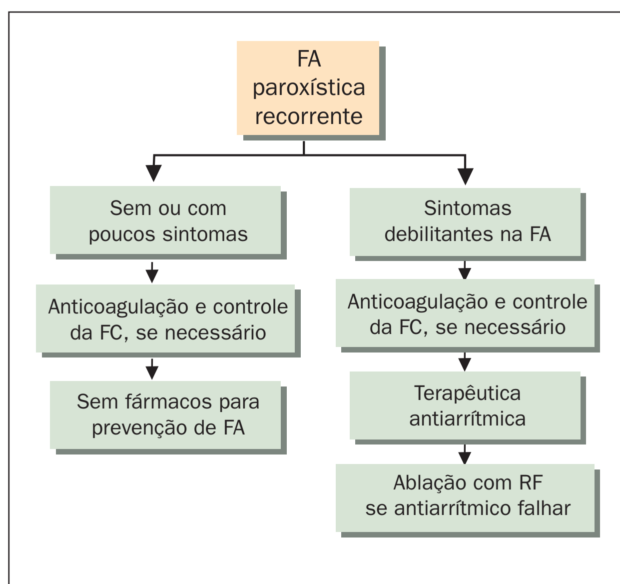


Figura 4. Tratamento farmacológico de pacientes com fibrilação atrial paroxística recorrente.

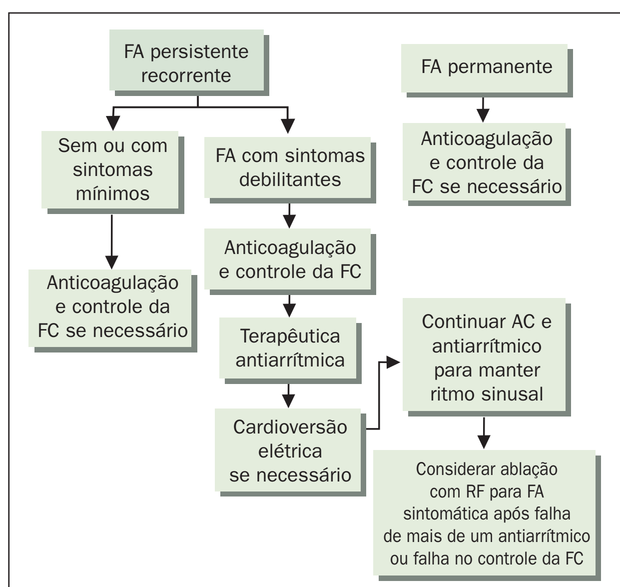


Figura 5. Tratamento farmacológico de pacientes com fibrilação atrial persistente recorrente ou fibrilação atrial permanente. Iniciar terapêutica antiarrítmica antes da cardioversão para reduzir o risco de recorrências precoces.

A conduta de se utilizar medicamentos antiarrítmicos precedendo a cardioversão elétrica já está bem estabelecida, porque pode causar o restabelecimento do ritmo sinusal em cerca de 40% a 50% dos casos, ou então aumentar a chance de manutenção deste após o choque. Apesar de mais simples e poder ser realizada ambulatorialmente, a cardioversão química é menos eficaz que a forma elétrica. O sucesso dessa abordagem é maior quando a fibrilação atrial tem duração de no máximo 7 dias (forma aguda de fibrilação atrial). Depois deste período, as modificações estruturais e elétricas dos átrios reduzem a eficácia dos fármacos. Lembrar da possibilidade de efeitos pró-arrítmicos dos antiarrítmicos, além de sua interação com os anticoagulantes, que podem ter seus efeitos intensificados ou amenizados, dificultando o controle da anticoagulação precedendo a cardioversão. Não há qualquer estudo demonstrando que o risco de tromboembolismo seja diferente quer a cardioversão seja do tipo química ou elétrica.

Pacientes nos quais a fibrilação atrial é sintomática e o controle da freqüência cardíaca não alivia os sintomas devem ser submetidos a cardioversão. Os idosos assintomáticos, quando a freqüência ventricular está bem controlada, podem se abster da cardioversão, sobretudo aqueles com história de hipertensão arterial e doença cardíaca. Nesses casos, entretanto, a anticoagulação deve ser mantida.

Cardioversão química

A cardioversão química da fibrilação atrial aguda (com duração menor que 7 dias) pode ser realizada inicialmente com fármacos antiarrítmicos do grupo IC, no Brasil representado pela propafenona. O esquema *pill in the pocket* utiliza doses de 600 mg via oral (para indivíduos com mais de 70 kg) ou de 450 mg via oral (para aqueles com peso abaixo de 70 kg) que restabelece precocemente o ritmo sinusal em até 94% dos casos. Este esquema pode ser empregado fora do ambiente hospitalar somente quando tenha sido testada sua eficácia e segurança, no mesmo paciente, previamente dentro do hospital. Este fármaco está contra-indicado em pacientes com disfunção ventricular, com insuficiência cardíaca aparente, naqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica; pacientes com história de doença do nódulo sinusal, bradicardia e bloqueio atrioventricular do segundo grau; não devendo ser prescrito a pacientes com idade acima de 80 anos. Quanto a sua administração, recomenda-se a utilização concomitante de β-bloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio para impedir elevações da freqüência ventricular caso a fibrilação atrial se transforme em *flutter* atrial.

A amiodarona é uma outra opção para a reversão química da fibrilação atrial. Em pacientes internados, a dose oral recomendada é de 1,2 a 1,8 g fracionada em doses menores, até o total de 10 g, seguido de 200 a 400 mg ao dia (manutenção), ou então, na dose única de 30 mg/kg; em pacientes não internados recomenda-se a

dose de 600 a 800 mg em doses fracionadas, até um total de 10 g, seguida de 200 a 400 mg (manutenção). Uma outra opção é a administração venosa, na dose de 5 a 7 mg/kg por 30 a 60 minutos, seguida de 1,2 a 1,8 g por dia em infusão contínua ou em doses fracionadas, até um total de 10 g, seguida de 200 a 400 mg ao dia (dose de manutenção).

A quinidina deve ter seu uso limitado a casos selecionados devido ao risco de efeitos colaterais e pró-arrítmicos, que muitas vezes inviabilizam seu emprego. Já se demonstrou que o risco de óbito com este agente é duas vezes maior do que aqueles que receberam placebo. Caso se opte por sua utilização, recomenda-se a internação do paciente por pelo menos três dias. O sotalol não é um bom agente para a reversão química da fibrilação atrial devido às suas propriedades eletrofisiológicas. Este fármaco tem efeito freqüência-dependente reverso, ou seja, tem melhor atuação em freqüências cardíacas mais lentas, fato que não acontece na fibrilação atrial, pois a freqüência atrial é extremamente rápida.

Prevenção de recorrências de fibrilação atrial

Esta talvez seja a etapa mais importante do tratamento de pacientes com fibrilação atrial após o restabelecimento do ritmo sinusal. É fundamental que um fármaco seja administrado, pois, do contrário, a chance de recorrências é muito elevada. Aqui também se ressalta a importância da administração do antiarrítmico até mesmo previamente à cardioversão para se prevenir as recorrências imediatas após o choque. Vários fatores estão relacionados com a recorrência, desde o remodelamento elétrico atrial, responsável pela recorrência precoce, remodelamento histológico, responsável pelas recorrências tardias, além de influências autonômicas, insuficiência cardíaca (ingestão abusiva de sal e retenção hídrica), falta de medicação coadjuvante (diuréticos, inibidores de ECA) etc.

Na dependência da presença ou não de cardiopatia, hipertensão arterial ou coronariopatia, deve-se empregar um agente que apresente o perfil de maior eficácia, segurança e tolerabilidade, conforme demonstrado na Figura 6. De maneira geral, para os pacientes sem cardiopatia, fármacos do grupo IC, além do sotalol, podem ser empregados com segurança, com baixo risco de efeitos pró-arrítmicos. Por outro lado, pacientes com disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, coronariopatas ou hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, a amiodarona ou, alternativamente em casos selecionados, a terapêutica não farmacológica empregando a ablação das veias pulmonares com cateter e radiofreqüência.

Apesar de alguns estudos iniciais sugerirem o papel favorável de vários agentes não anti-arrítmicos, como inibidores de ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, estatinas e corticosteróides, na terapia coadjuvante da fibrilação atrial não existem ainda evidências suficientes que permitam na atualidade o estabelecimento de regras seguras para sua prescrição rotineira. Ressalta-se, entretanto, que o papel destes agentes é cada vez maior na atualidade, a medida que os mecanismos de gênese e manutenção da fibrilação atrial são desvendados.

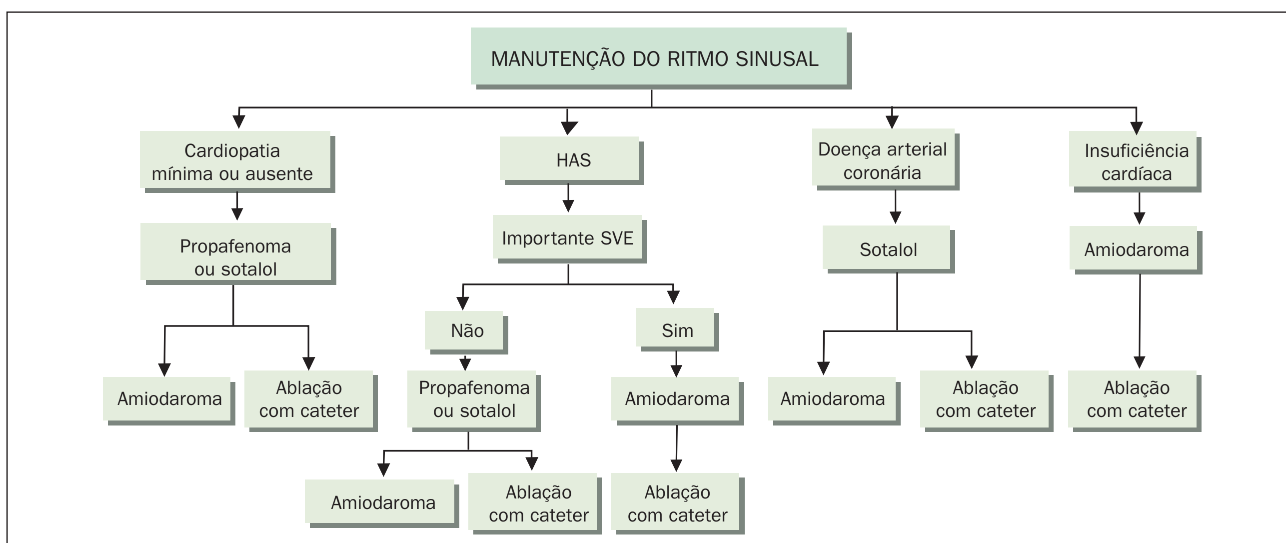


Figura 6. Escolha do fármaco antiarrítmico para a manutenção do ritmo sinusal após a cardioversão da fibrilação atrial. Observar que os critérios baseiam-se na presença ou não de uma série de fatores que podem interferir não apenas no sucesso terapêutico mas, também, no risco de efeitos pró-arrítmicos.

Resumo

A fibrilação atrial é a taquiarritmia supraventricular mais comum na prática, podendo ocorrer em indivíduos com coração normal, secundária a alguma cardiopatia ou a causas extracardíacas. As principais complicações da sua manifestação são a insuficiência cardíaca e o risco elevado de tromboembolismo periférico. O diagnóstico eletrocardiográfico é baseado na ausência de ondas P e no registro de ondulações na linha de base, juntamente com ciclos RR irregulares. O tratamento da fibrilação atrial depende do contexto clínico. O paciente pode ser submetido a cardioversão química ou elétrica, sendo necessário posteriormente a administração de medicamentos antiarrítmicos para a manutenção do ritmo sinusal. A decisão da forma de tratar deve ser individualizada. A anticoagulação deve ser sempre realizada precedendo a cardioversão química ou elétrica, ou então nos pacientes com fibrilação atrial crônica associada a cardiopatia ou outros fatores de risco para tromboembolismo, como diabete melito e insuficiência cardíaca.

Os pacientes que menos se beneficiam da reversão são os portadores da forma crônica associada a cardiopatia, particularmente com duração > 1 ano; os pacientes bradicárdicos; aqueles que apresentam recorrências após uma tentativa prévia de reversão, ou então os pacientes que não podem fazer uso de medicamentos para manutenção do ritmo sinusal. O restabelecimento do ritmo sinusal deve ser considerado nos casos agudos e nos pacientes muito sintomáticos, podendo ser realizada com medicamentos como a proafenona ou amiodarona ou com a técnica da cardioversão elétrica. Com essa conduta observa-se melhora da qualidade de vida e a redução o risco de taquicardiomiopatia.

Estudos recentes que compararam as duas estratégias de tratamento, ou seja, a reversão e a manutenção do ritmo sinusal, com antiarrítmicos em relação a apenas o controle da freqüência ventricular associada a anticoagulação demonstraram que não há superioridade de uma conduta em relação a outra, no que diz respeito à qualidade de vida e à sobrevida. Ficou claro que a anticoagulação crônica reduz o risco de complicações embólicas, mesmo nos pacientes que se apresentavam em ritmo sinusal. Em indivíduos jovens, sem cardiopatia, o isolamento dos focos ectópicos no território de veias pulmonares através da criação de linhas de bloqueio com radiofreqüência apresenta um razoável indice de sucesso, podendo ser indicado em casos refratários a terapêutica medicamentosa. A grande dificuldade, entretanto, está na comprovação do sucesso a médio e longo prazos e no risco de recorrências, obrigando a realização de um novo procedimento.

Bibliografia

1. Kannel WB, Wolf PA. Epidemiology of atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ (eds.). Atrial fibrillation. Mechanisms and management. New York: Raven Press Ltd., 1992. p.81-92.
2. Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community. Tecumseh, Michigan. Circulation 1965; 31:888-98.
3. Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation - a review of course and prognosis. Acta Med Scand 1984; 216:5-9.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. the Framinghan study. N Eng J Med 1982; 306:1018-22.
5. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation 1994; 89:724-30.
6. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006; 48:e149-6.
7. West TC, Landa JF. Minimal mass required for induction of a sustained arrhythmia in isolated atrial segments. Am J Physiol 1962; 202:232-6.
8. Neuberger HR, Schotten U, Sander Verheule S, Eijsbouts S, Blaauw Y, Hunnik AV, Allessie M. Development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrioventricular block in the goat. Circulation 2005;111:30-7.
9. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7:833-42.
10. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92:1954-68.
11. Tieleman RG, Langen CDJ, van Gelder, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. Circulation 1997; 95: 1945-53.
12. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. Atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100:87-95.
13. Wiesfeld ACP, Hemels MEW, Tontelen JPV, et al. Genetic aspects of atrial fibrillation. Vardiovasc Res 2005; 67:414-8.
14. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, Isomoto S, et al. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. J Am Coll Cardiol 1991; 17:403-8.
15. Fenelon G, Shepard RK, Turner A, Manders WT, Stambler BS. Evidence of a focal origin as the mechanism of atrial tachycardia in dogs with ventricular pacing-induced congestive heart failure. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20:1095 [Abstract].
16. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002; 415:219-26.
17. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 1997; 95:572-6.
18. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quinion G, Garrigue S, Le Mouroux T, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-66.
19. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. Curr Opin Cardiol 2005; 20:31-7.

20. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. Cardiovasc Res 2002 54:456-61.
21. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:1405-10.
22. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Hear J 2006; 27:136-49.
23. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, et al. High prevalence od paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. Circ J 2007; 71:252-5.
24. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation 2006; 114:1455-61.
25. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atril fibrillation lasting less than 48 hours. Ann Intern Med 1997; 126:615-20.
26. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1998; 31:588-92.
26. Weiner P, Ganam R, Ganem R, Zidan F, Rabner M. Clinical course of recent onset atrial fibrilation treated with oral propafenone. Chest 1994; 105:1013-6.
27. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. Int J Cardiol 1999; 68:187-96.
28. Achumacher B, Jung W, Lewalter T, Vahlhaus C, Wolpert C, Luderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83:710-3.
29. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomised, controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126:621-5.
30. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10:145-52.
31. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, et al. Amiodarone versus propafenona for conversion of chonic atrial fibrillation: results of randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1999; 33:966-71.
32. Bianconi JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. Am J Cardiol 1999; 84:1029-32.
33. Kochiadakis GE, Igoumenidis IE, Hamilos ME, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. Am J Cardiol 2007; 99:1721-5.
34. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the "Pill-in-the-Pocket" Approach. N Engl J Med 2004; 351:2384-91.
35. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter: a stage care approach with new antiarrhythmic drugs. J Am Coll Cardiol 1990; 15:668-73.
36. Jull-Moller S, Edvardsson N, Rehenqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. Circulation 1990; 82:1932-9.
37. Borges L, Moreira DAR, Gizzi JC, et al. Reversão química da fibrilação atrial: estudo comparativo da eficácia entre quinidina e sotalol. Arq Bras Cardiol 1996; 68:231.
38. Fong AN, Cheng JJ, Chang MS. Comparisons of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 1997; 79:905-8.
39. Reimold SC. Clinical challenge. I: Control of recurrent symptomatic atrial fibrillation. Eur Heart J 1996; 17 (supll C):35-40.
40. Cesar LAM, Serrano CV, Pamplona D, et al. Fibrilação atrial aguda na unidade de emergência. Qual droga ideal para rápida reversão ao ritmo sinusal. Arq Bras Cardiol 1994; 63:481-4.
41. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am J Cardiol 1976; 38:93444.
42. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. Am J Cardiol 2000; 85:462-5.
43. Channer KS, Bircahl A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. Eur Heart J 2004; 25:144-50.
44. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a ramdomized study. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1079-82.
45. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, Torbicki A, Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. Clin Cardiol 1997; 20:337-40.
46. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. Am J Cardiol 1997; 79:53-7.
47. Lee KL, Tai YT. Long-term low-dose amiodarone therapy in the management of ventricular and supraventricular taqchyarrhythmias: efficacy and safety. Clin Cardiol 1997; 20:372-7.
48. Moreira DAR, Gizzi J, Maienzo ALA, et al. A amiodarona influencia os resultados da cardioversão elétrica da fibrilação atrial crônica? Arq Bras Cardiol encaminhado para publicação.
49. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauuff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1458-63.
50. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Circulation 1998; 98:2574-9.
51. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol 1998; 81:594-8.
52. Disch DI, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and amiodarone. Ann Intern Med 1994; 120:449-57.
53. Minuzzo L, Santos E, Pereira MP, et al. Diltiazen versus amiodarona no controle da freqüência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* atrial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 14 (supl B):21.
54. Pereira MP, Santos ES, Minuzzo L, et al. Segurança e eficácia da cardioversão elétrica externa. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 14 (supl B):72.
55. Lawson-Mathew PJ, Ionescu A, McHugh P, Channer KS. Evaluation of a protocol to select patients of all ages for cardioversion from atrial fibrillation. Age and Ageing 1997; 26:247-52.
56. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1285-93.
57. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1690-6.
58. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. for the rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study Group: a comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1834-40.
59. Figueiredo E, de Paola AAV, Investigadores da SOCESP – Estudo Multicêntrico de Fibrilação Atrial. Energias utilizadas na cardioversão elétrica da fibrilação atrial em adultos. Arq Bras Cardiol 1997; 69 (supl I):67.

60. Saliba W, Juratli N, Chung MK, et al. Higher energy synchronized external direct current cardioversion for refractory atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1999; 34:2031-4.
61. Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Cardioversão elétrica causa lesão miocárdica? Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 13(supl B):22.
62. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1996;28:700-6.
63. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. J Am Coll Cardiol 1999; 34:810-8.
64. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, Torbicki A, Kraska T. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. Clin Cardiol 1997; 20:337-40.
65. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. Am J Cardiol 1997; 79:53-7.
66. Moreira DAR, Gizzi J, Maienzo ALA, et al. A administração prévia de antiarrítmicos influencia os resultados da cardioversão elétrica da fibrilação atrial crônica? Arq Bras Cardiol 1997; 69 (suplI):67.
67. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. Current management and treatment options. Drugs 2004; 64:2741-62.
68. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation: A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. Circulation 1996; 93:1262-77.
69. Mancini GBJ, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylatic pacemaker and long-term success. Am Heart J 1982; 104:617-21.
70. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SPF, Krumholtz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial trombi. N Eng J Med 1993; 328: 750-5.
71. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. Stroke 1990; 21:4-13.
72. Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al. The use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1441-20.
73. Martinelli Filho M, Moreira DAR, Lorga A, et al. Diretriz de fibrilação atrial. Arq Bras Cardiol 2003; 81 (supl):VI, 1-24.
74. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285:2864-70.
75. Mounis T, Kyrozi E, Katsaros K, et al. The prognostic significance of atrial arrhythmias recorded early after cardioversion from atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:1076-81.
76. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1989; 63:193-7.
77. Kochiadakis G, Marketou ME, Igoumenidis ME. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1883-7.
78. Singh B, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005; 352:1861-7.
79. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: na AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. J Am Coll Cardiol 2003; 42:20-9.
80. Farshi R, Kistner D, Sama JSM, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. J Am Coll Cardiol 1999; 33:304-10.
81. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner Al, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004;43:1201-8.
82. Rawles J. What's meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation. Br Heart J 1990; 63:157-61.
83. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. Lancet 1989; 1:175-9.
84. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Eng J Med 1990; 323:1505-11.
85. Stroke Prevention Trial in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. Circulation 1991; 84:527-39.
86. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled clinical trials. Arch Intern Med 1994; 154:1449-57.
87. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994; 343:687-91.
88. Forfar JC. A 7 year analysis of hemorrage in patients on long-term anticoagulant treatment. Br Heart J 1979; 49: 128-32.
89. Conn WW, Willis III PW. Hemorragic complications of anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1974; 133: 386-92.
90. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. Circulation 2000; 104:2539-44.
91. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 2004;43:2044-53.
92. Pacifico A, Henry PD. Ablation for atrial fibrillation: are cures really achieved? J Am Coll Cardiol 2004; 43:1940-2.

Flutter Atrial

Pontos-chave

- Trata-se de uma arritmia pouco comum na clínica, sendo mais comum no homem do que na mulher. A incidência tende a aumentar com a idade. A forma crônica geralmente está associada a algum tipo de cardiopatia que evolui com grandes aumentos das câmaras atriais.
- Do ponto de vista eletrofisológico, o *flutter* atrial é um circuito de macrorreentrada em que o impulso elétrico desloca-se por entre as barreiras anatômicas atriais.
- Quando a freqüência ventricular é rápida e as ondas F não são visíveis, o diagnóstico do *flutter* atrial pode ser facilitado pela compressão do seio carotídeo, que aumenta o grau de bloqueio tornando-as evidentes. A adenosina pode ser administrada também com o mesmo objetivo.
- O *flutter* atrial é uma arritmia que costuma ser refratária aos medicamentos antiarrítmicos e, por essa razão, a cardioversão elétrica sincronizada é a conduta de eleição na maioria dos casos.
- Para a redução da freqüência ventricular em pacientes hemodinamicamente estáveis, quando se programa a reversão eletiva do *flutter*, podem ser utilizados verapamil ou diltiazem.
- Pacientes com *flutter* atrial crônico devem ser anticoagulados preventivamente quando se opta pelo restabelecimento do ritmo sinusal.
- O tratamento definitivo do *flutter* atrial pode ser conseguido com a ablação do circuito arritmogênico.

Trata-se de uma arritmia pouco comum na clínica, ocorrendo em cerca de 88/100.000 pessoas na população geral, sendo mais comum no homem do que na mulher. A incidência tende a aumentar com a idade.[1] O *flutter* atrial pode se apresentar de forma crônica ou aguda. A forma crônica geralmente está associada a algum tipo de cardiopatia que evolui com grandes aumentos das câmaras atriais (Tabela VI); as causas não-cardíacas podem ser encontradas em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica; hipertireoidismo e intoxicações.[2] A forma aguda ou paroxística do *flutter* atrial é rara e pode ocorrer em indivíduos sadios, sendo de causa desconhecida; tende a ser um ritmo instável, revertendo a ritmo sinusal ou degenerando em fibrilação atrial. Em alguns casos, o *flutter* atrial pode ser registrado em pacientes que fazem uso de medicamentos antiarrítmicos para o tratamento de fibrilação atrial como quinidina, disopiramida e propafenona ou agentes do grupo III, como amiodarona e sotalol.[3]

Um outro tipo clínico de *flutter* atrial pode ser encontrado em pacientes submetidos a atriotomia, tal como ocorre em correções de cardiopatias congênitas,[2,4] ou nos pacientes submetidos a circulação extracorpórea; quando da colocação das cânulas no átrio direito, a lesão aí provocada pode formar uma barreira anatômica que predispõe ao surgimento da arritmia. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, em geral, o *flutter* atrial pode ser registrado em cerca de 30% dos casos e pode estar relacionado com a idade avançada do paciente, à pericardite química, tipicamente encontrada após o manuseio cirúrgico, a alterações eletrolíticas ou do equilíbrio ácido-básico, além de hiperatividade simpática comum de pós-operatório.[5] Nesse período o *flutter* atrial costuma ser transitório e reverter espontaneamente, indicando assim uma relação aguda entre a arritmia e as causas citadas. Um tipo mais raro, recentemente descrito, é o *fluttter* atrial atípico que surge após o isolamento das veias pulmonares quando do tratamento ablativo da fibrilação atrial. Nesses casos, as linhas de lesão provocadas após a aplicação de radiofreqüência pode servir de barreira anatômica que predispõe à reentrada do impulso elétrico no átrio esquerdo.[6,7]

Tabela I. Causas de *flutter* atrial

Causas cardíacas
Valvulopatia mitral (estenose ou insuficiência)
Hipertensão arterial
Cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica)
Cardiopatias congênitas (CIA, anomalia de Ebstein, atresia tricúspide)
Flutter atrial do recém-nascido
Pós-operatório de cirurgia cardíaca
Pós-isolamento de veias pulmonares (ablação de fibrilação atrial)
Medicamentos antiarrítmicos (tratamento de fibrilação atrial)
Causas não-cardíacas
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Álcool
Agentes (anfetamina)
Cafeína

Tabela II. Classificação do *flutter* atrial

Quanto à freqüência atrial
Flutter atrial do tipo I – freqüência atrial varia entre 250 e 350 bpm
Flutter atrial do tipo II – freqüência atrial varia entre 350 e 450 bpm
Quanto à morfologia das ondas F
Flutter atrial do tipo comum – ondas F negativas em D2, D3 e aVF
Flutter atrial do tipo incomum – ondas F positivas em D2, D3 e aVF

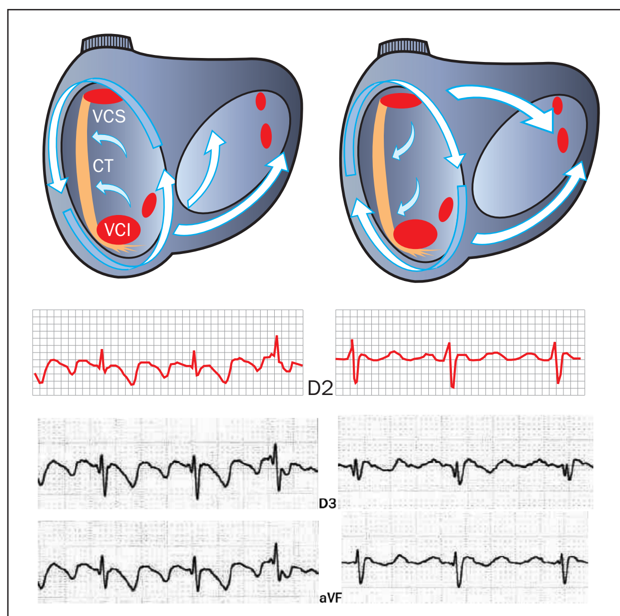


Figura 1. Na parte superior da figura apresenta-se o circuito de reentrada do *flutter* atrial (modificado de Cosio[6]). À esquerda, a frente de onda tem rotação anti-horária, descendo pela *crista terminalis* (CT) passando pelo istmo entre a veia cava inferior (VCI) e o anel tricúspide, subindo pelo septo interatrial. À direita, a frente de onda tem rotação horária. Na parte inferior, o eletrocardiograma com as três derivações D2, D3 e aVF e as respectivas morfologias das ondas F. No primeiro caso, as ondas do *flutter* apresentam polaridade negativa; no *flutter* com rotação horária as ondas são de polaridade positiva.

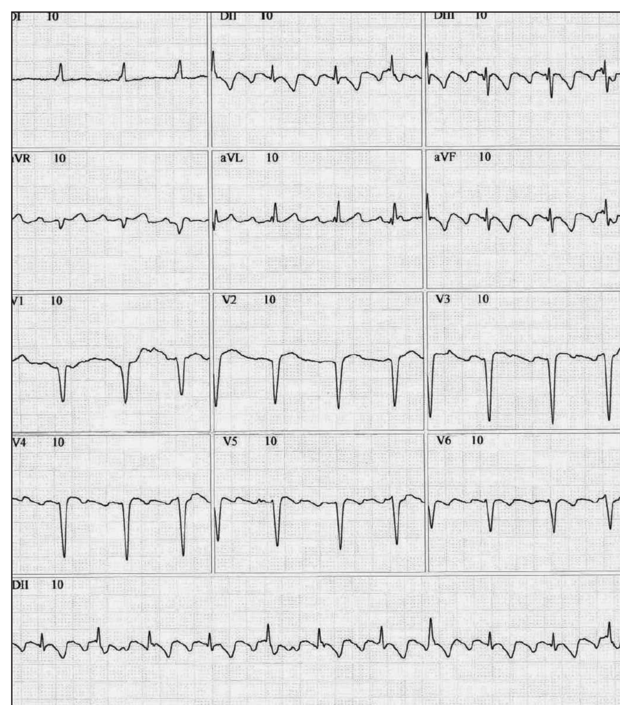


Figura 2. *Flutter* atrial do tipo comum em um paciente de sessenta anos portador de cardiomiopatia dilatada idiopática. Observam-se ondulações negativas nas derivações D_2, D_3 e aVF, com freqüência atrial de 300 bpm e freqüência ventricular variável.

O *flutter* atrial pode, ainda, surgir na vida intra-uterina de causa ainda não aparente, podendo ser causa de insuficiência cardíaca fetal. Em recém-nascidos o *flutter* pode se manifestar de forma transitória, causando repercussão clínica variável,[8] desde ausência de sintomas, quando o diagnóstico é feito de maneira incidental pelo neonatologista, ou quando a arritmia é causa de sintomatologia exuberante, como insuficiência cardíaca que motiva a internação hospitalar. Em crianças maiores e adolescentes, o *flutter* atrial paroxístico pode estar associado a maior risco de morte súbita.[2]

Diagnóstico eletrocardiográfico

Do ponto de vista eletrofisiológico, o *flutter* atrial é um circuito de macroreentrada em que o impulso elétrico desloca-se por entre as barreiras anatômicas atriais.[6,9-12] Tais barreiras são representadas pelo anel tricúspide anteriormente, e a *crista terminalis* posteriormente. Além dessas, as áreas de fibrose causada pela atriotomia podem também estar envolvidas no circuito. Desse modo, a frente de onda caminha pelo tecido normal, desviando de tais barreiras, podendo transitar no sentido anti-horário, com o impulso sendo conduzido inferiormente pela parede lateral do átrio direito e em direção cranial pelo septo interatrial, ou no sentido oposto (Figura 3). Em ambas as condições existe uma área de condução lenta geralmente localizada na região do istmo cavo-tricuspídeo.

Eletrocardiograficamente, o *flutter* atrial caracteriza-se pela presença de ondas F em "serrote", contínuas (ou seja, não separadas por linha isoelétrica) indicando que o tecido atrial passa a maior parte do tempo ativada.[4] No *flutter* tipo I a freqüência atrial varia entre 250 e 350 bpm e ele pode ser interrompido por estimulação atrial artificial. Comumente, a freqüência atrial é de 300 bpm, com resposta ventricular de 150 bpm (condução atrioventricular 2:1).[14] Sob efeito de medicamentos que deprimem a condução atrioventricular, a relação pode ser de 3:1, 4:1 ou variável. Mais freqüentemente a relação atrioventricular é par, ou seja, do tipo 2:1, 4:1, indicando bloqueio multinível no nódulo atrioventricular (2:1 na sua porção superior e 3:2 na porção mais caudal). O *flutter* atrial do tipo II apresenta frequência atrial variando entre 350 e 450 bpm e ca-

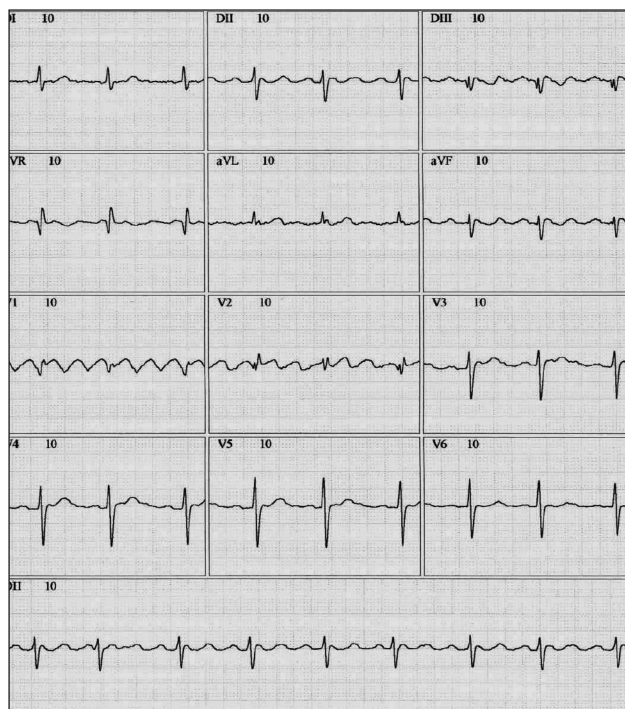


Figura 3. *Flutter* atrial do tipo incomum em um paciente de 53 anos portador de hipertensão arterial, em uso de anticoagulante e propafenona. Observam-se ondulações positivas nas derivações D_2, D_3 e aVF, com freqüência atrial de 300 bpm e freqüência ventricular de 75 bpm (bloqueio 4:1).

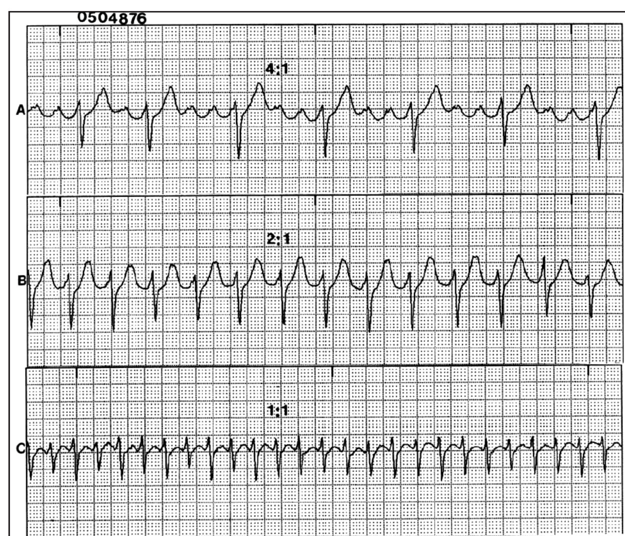


Figura 4. Registro eletrocardiográfico obtido de uma gravação de 24 horas (sistema Holter) de um paciente de 54 anos portador de *flutter* atrial crônico. Os traçados mostram condução atrioventricular variável. No traçado A, relação AV 4:1; no traçado B, do tipo 2:1 e no C, relação AV 1:1.

racteriza-se por ser refratário à medicamentos ou estimulação atrial artificial, geralmente necessitando de tratamento mais agressivo.[14]

Quanto à morfologia das ondas F, elas podem ser negativas nas derivações D2, D3 e aVF como no *flutter* clássico, também denominado *flutter* atrial do tipo comum (Figura 4), ou raramente positivas, também conhecido como *flutter* atrial do tipo incomum (Figura 5). No primeiro caso, as ondas F não são simplesmente negativas, mas apresentam algumas peculiaridades a serem destacadas, ou seja: a) têm um descenso lento; b) apresentam uma poção negativa aguda; c) têm uma ascensão rápida; d) a porção ascendente ultrapassa ligeiramente a sua própria altura, reiniciando a seguir uma nova trajetória negativa.[6] Na derivação V1, as onda F apresentam mais freqüentemente a polaridade positiva. Essa é a forma de apresentação do *flutter* atrial que ocorre em > 90% dos casos. A maneira pela qual os átrios são despolarizados é que vai determinar a polaridade das ondas. O *flutter* atrial com rotação anti-horária inscreve ondas F negativas nas derivações D2, D3 e aVF, enquanto no *flutter* com rotação horária as ondas F são positivas naquelas derivações (Figura 5).[4,6]

O ritmo é regular quando a condução atrioventricular mantém relação constante; sendo irregular na presença de bloqueio atrioventricular do segundo grau, mais freqüentemente o Mobitz tipo I ou Wenckebach. A freqüência ventricular pode variar na dependência do tônus autonômico, estando mais baixa quando predomina a atividade vagal, provocando nesses casos maior grau de bloqueio atrioventricular, ou então, a freqüência ventricular pode ser rápida, em vigência de hiperatividade simpática que se manifesta por exemplo, durante exercício físico. Nessa última condição pode-se instalar freqüência extremamente rápida, quando os átrios conduzem em uma relação 1:1 para os ventrículos (Figura 6). Dessa maneira, o pulso arterial de um paciente com *flutter* atrial pode variar diante de diferentes condições clínicas, indo desde freqüências mais lentas até freqüencias extremamente rápidas.

Quando a freqüência ventricular é rápida e as ondas F não são visíveis, o diagnóstico do *flutter* atrial pode ser facilitado pela compressão do seio carotídeo, que aumenta o grau de bloqueio tornando-as evidentes. A adenosina pode ser administrada também com o mesmo objetivo. A associação de ambas as técnicas, adenosina e compressão do seio carótido, também pode ser empregada com o mesmo objetivo. A derivação esofágica (uni ou bipolar) confirma o diagnóstico em casos duvidosos.

A freqüência ventricular pode ser mais lenta (< 150 bpm) em pacientes em uso de medicamentos que retardam a condução atrioventricular, como digital, verapamil ou diltiazem. Do contrário, *flutter* atrial com freqüência cardíaca baixa pode ser indicativo de doença nodal, tal como ocorre nos pacientes com doença do nódulo sinusal ou com degeneração do sistema de con-

dução. A freqüência ventricular, por sua vez, pode ser elevada em pacientes que fazem uso de medicamentos parassimpaticolíticos (como a quinidina) que, além de facilitar a condução pelo nódulo atrioventricular, pode reduzir a freqüência atrial e permitir a passagem de mais impulsos atriais para os ventrículos. Em razão do efeito desse medicamento sobre a condução intraventricular, provocando alargamento dos complexos QRS, não raramente a arritmia resultante pode ser confundida com taquicardia ventricular. Esse útlmo achado é uma complicação não rara também em pacientes que fazem uso de propafenona, sotalol ou amiodarona.

Tratamento

O *flutter* atrial é uma arritmia que costuma ser refratária aos medicamentos antiarrítmicos e, por essa razão, a cardioversão elétrica sincronizada é a conduta de eleição na maioria dos casos.[4] Podem ser empregados choques com carga baixa, da ordem de 50 a 80 J (25 a 40 J de choque bifásico), aumentando para 100 ou 150 J, se necessário.

Para a redução da freqüência ventricular em pacientes hemodinamicamente estáveis, quando se programa a reversão eletiva do *flutter*, podem ser utilizados verapamil ou diltiazem. Esses agentes não devem ser administrados a pacientes com disfunção ventricular ou com insuficiência cardíaca. Quando se opta pela utilização de medicamentos como tentativa de reversão química, vale lembrar que o digital pode transformar o *flutter* tipo I em fibrilação atrial e, em seguida, esta reverter espontaneamente para ritmo sinusal. Essa, contudo, não é uma conduta prática, principalmente também porque o digital não é um bom antiarrítmico para reversão do *flutter* atrial. A procainamida (500 a 1.000 mg por via venosa), a propafenona (1 a 2 mg/kg diluída em 100 ml de solução glicosada infundida em 10 minutos) ou amiodarona (300 mg infundida em 20 minutos) são medicamentos que podem ser administrados na tentativa de reversão aguda do *flutter*. Não há, entretanto, nenhum estudo prospectivo que tenha avaliado os efeitos desses agentes em casos de *flutter* atrial isolado. Ambulatorialmente, medicamentos administrados por via oral, como propafenona (450 a 900 mg/dia) ou amiodarona (200 a 400 mg/dia, após período de impregnação), podem reverter o *flutter* atrial para ritmo sinusal em alguns casos. É importante ressaltar que o efeito da amiodarona é observado em um período que varia entre sete a dez dias após o início do tratamento. Por essa razão, deve-se aguardar essa fase, antes de se confirmar o insucesso terapêutico. Não raramente esses medicamentos reduzem a freqüência atrial do *flutter* causando aumento da freqüência ventricular, e, quando isso acontece, não é raro o surgimento de complexos QRS largos, confundindo-se o diagnóstico com taquicardia ventricular. Por essa razão, aconselha-se a associação desses medicamentos a outros que retardam a condução atrioventricular, como um β-bloqueador ou antagonista de cálcio, por exemplo. A grande vantagem da utilização do antiarrítmico por via oral está relacionado à estabilização do tecido atrial por ocasião da cardioversão elétrica, impedindo recorrências precoces logo após a aplicação dos choques.

Flutter atrial com freqüência ventricular satisfatória (i. e., não associada a distúrbio hemodinâmico) na dependência da situação clínica (p. ex., em pacientes idosos e assintomáticos) não necessita da reversão, particularmente se ela já foi tentada anteriormente e não foi bem-sucedida. Quando se opta pela não-reversão, pode-se controlar a freqüência ventricular (mantendo-a entre 70 e 90 bpm) com medicamentos que retardam a condução pelo nódulo atrioventricular. Os agentes de eleição são verapamil (240 a 360 mg/dia) ou diltiazem (180 a 240 mg/dia); propranolol (80 a 120 mg/dia) ou atenolol (100 mg/dia). Se a monoterapia for ineficaz, pode-se proceder à associação desses agentes. Na falha do tratamento medicamentoso, a opção é a ablação da junção atrioventricular com radiofreqüência seguida de implante de marca-passo definitivo, de preferência com programação do tipo VVIR. Essa conduta é particularmente útil em pacientes com disfunção ventricular e que evoluem com insuficiência cardíaca.

Pacientes com *flutter* atrial crônico devem ser anticoagulados preventivamente quando se opta pelo restabelecimento do ritmo sinusal, através da cardioversão química ou elétrica, principalmente aqueles portadores de cardiopatia.[15-17] Do mesmo modo, quando os pacientes evoluem com *flutter* e são refratários à cardioversão, a anticoagulação crônica deve ser considerada, tal como se aplica à fibrilação atrial.

No *flutter* atrial paroxístico, o uso de medicamentos deve ser mantido para a prevenção de recorrências após o restabelecimento do ritmo sinusal. Propafenona, sotalol ou amiodarona são os medicamentos mais eficazes e seguros. Em cardiopatas, a quinidina pode acompanhar-se de maior risco de efeitos pró-arrítmicos e seu uso deve ser evitado.

O tratamento definitivo do *flutter* atrial pode ser conseguido com a ablação do circuito arritmogênico, particularmente em indivíduos sem cardiopatia e com *flutter* atrial do tipo clássico com índice de sucesso que varia de 80% a 90% e risco de recorrência abaixo de 10%. Após o mapeamento eletrofisiológico, a aplicação de radiofreqüência no istmo entre a veia cava inferior e o anel tricúspide provoca bloqueio da condução do impulso pela área de condução lenta, impedindo que o circuito reentrante se complete e a arritmia é eliminada. Essa forma de tratamento pode ser oferecida como primeira opção, já que a cura da arritmia é alcançada na grande mairoia dos casos, com melhora significativa da qualidade de vida.[20] Em alguns pacientes há recorrência do *flutter* e surgimento da forma incomum ou

até mesmo de fibrilação atrial, o que indica a necessidade de se realizar o procedimento novamente ou intensificar a terapêutica antiarrítmica com medicamentos.[21]

Resumo

Flutter atrial é uma arritmia não freqüente na prática clínica, sendo mais comum nos homens. A incidência tende a aumentar com a idade e pode se apresentar de forma crônica ou aguda. A forma crônica geralmente está associada a algum tipo de cardiopatia que evolui com grandes aumentos das câmaras atriais.

Do ponto de vista eletrofisiológico, o *flutter* atrial é um circuito de macrorreentrada em que o impulso elétrico desloca-se por entre as barreiras anatômicas atriais. Eletrocardiograficamente, o *flutter* atrial caracteriza-se pela presença de ondas F em "serrote", contínuas, indicando que o tecido atrial passa a maior parte do tempo ativado. O ritmo é regular quando a condução atrioventricular mantém relação constante, sendo irregular na presença de bloqueio atrioventricular do segundo grau. A freqüência ventricular pode variar na dependência do tônus autonômico.

O *flutter* atrial é uma arritmia que costuma ser refratária aos medicamentos antiarrítmicos: a cardioversão elétrica sincronizada é a conduta de eleição.

Pacientes com *flutter* atrial crônico devem ser anticoagulados preventivamente quando se opta pelo restabelecimento do ritmo sinusal. No *flutter* atrial paroxístico, o uso de medicamentos deve ser mantido para a prevenção de recorrências após o restabelecimento do ritmo sinusal. O tratamento definitivo pode ser conseguido com a ablação do circuito arritmogênico.

Bibliografia

1. Granada J, Uribe W, Chyou PH, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2242-46.
2. Olgin JE, Zipes DP. Atrial Flutter. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. (Eds). Heart Disease:. a textbook of cardiovascular medicine, 7th ed. Philadelphia: Elseviers Saunders; 2005:812-16.
3. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. Heart 2001; 85:424-29.
4. Niebauer MJ, Chung MK. Management of atrial flutter. Cardiology in Review 2001; 9:253-58.
5. Moreira DAR. Arritmia no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Rev SOCESP 2001; 11:90-98.
6. Cocio FG. Atrial flutter update. Cardiac Electrophysiology Review 2002; 6: 356-64.
7. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation 2000; 101:2928-34.
8. Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. J Am Coll Cardiol 2000; 35:771-77.
9. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: A statement from a joint expert group from the working group of arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:852-66.
10. Olgin JE, Kalman JM, Fitzpatrick AP, Lesh MD. Role of right atrial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter. Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography. Circulation 1995; 92:1839-48.
11. Kalman J, Olgin J, Saxon L, et al. Activation and entrainment mapping defines he tricuspid annulus as the anterior barrier in typical atrial flutter. Circulation 1996; 94:398-406.
12. Cosio FG, Goicolea A, L'opez-Gil M, et al. Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter. Am J Cardiol 1991; 66:715-20.
13. Cosio FG, Arribas F, L'opez Gil M, Palacios J. Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter flutter mechanisms by mapping and entrainment. PACE 1996; 19:841-53.
14. Wells JL Jr., Maclean WAH, James TN, et al. Characterization of atrial flutter: studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. Circulation 1979; 60:665-73.
15. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. Am J Cardiol 1997; 79:1043-47.
16. Corrado G, Sgalambro A, Mantero A, et al. Thromboembolic risk in atrial flutter; the FLASIEC (Flutter Atriale Societ Italiana di Ecografia Cardiovascolare) multicentre study. Eur Heart J 2001; 22:1042-51.
17. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. Am J Cardiol 2001; 87:346-49.
18. Cosio FG, Goicolea A, L'opez-Gil M, Arribas F. Radiofrequency current therapy of atrial flutter. PACE 1993; 16:637-42.
19. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, et al. Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation in patients with clockwise atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 8:24-34.
20. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, et al. Characterization of low right atrial isthmus as the slow conduction zone and pharmacological target in typical atrial flutter. Circulation 1997; 96:2601-11.
21. Natale A, Newby KH, Pisano E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1898-904.
22. Gilligan DM, Zakaib JS, Fuller I, et al. Long-term outcome of patients after successful radiofrequency ablation for typical atrial flutter. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:53-58.

Capítulo 7

Terapêutica das Arritmias Ventriculares

Claudio Cirenza
Cristiano de Oliveira Dietrich
Angelo Amato Vincenzo de Paola

Pontos-chave

- A presença de arritmias ventriculares está associada com risco aumentado de morte súbita em portadores de cardiopatia estrutural.
- As taquicardias ventriculares idiopáticas têm um curso benigno e caracteriza-se pela ausência de alteração cardíaca estrutural.
- A ablação por cateter é uma alternativa terapêutica altamente efetiva para as arritmias ventriculares idiopáticas.
- Doenças genéticas, chamadas de canalopatias, são responsáveis por uma parcela dos casos de morte súbita.
- A cardiopatia isquêmica é a principal patologia cardíaca associada com arritmias ventriculares e o risco de morte súbita.
- A prevenção de morte súbita é efetiva com o uso de cardioversor-desfibrilador implantável.
- Para taquicardias ventriculares recorrentes e mal toleradas hemodinamicamente, a ablação por cateter com modificação de substrato é efetiva para controle dos episódios.

Introdução

As arritmias ventriculares podem manifestar-se de forma isolada, aos pares ou como taquicardia ventricular sustentada. Os sintomas ocasionados por essas arritmias podem variar desde palpitações até tontura, pré-síncope, síncope ou morte súbita. Seu tratamento baseia-se na consideração de diversos fatores, como os sintomas apresentados pelo paciente, a presença ou não de doença cardíaca estrutural, a função ventricular e a ocorrência de morte súbita ressuscitada. Isso permite avaliar os riscos e os benefícios da terapêutica antiarrítmica, farmacológica ou não, já que sua introdução pode levar a complicações, principalmente a pró-arritmia. Abordaremos, neste capítulo, o tratamento das arritmias ventriculares nas diversas cardiopatias e no coração estruturalmente normal.

Extra-sístoles ventriculares

As extra-sístoles ventriculares isoladas, acopladas e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) podem ou não estar associadas a sintomas. Nos pacientes com doença cardíaca estrutural, a presença dessas arritmias está associada a risco aumentado de mortalidade cardíaca global e súbita, principalmente naqueles com disfunção grave do VE (fração de ejeção menor que 40%) e classe funcional III e IV. Apesar da supressão das extrasístoles melhorar a qualidade de vida nos pacientes com sintomas a elas relacionados, a prevenção de morte súbita pelo tratamento farmacológico nunca foi comprovada.

Atualmente, três tipos de agentes antiarrítmicos (β-bloqueadores, sotalol e amiodarona) são utilizados preferencialmente no tratamento das extra-sístoles ventriculares em pacientes com doença cardíaca estrutural.

Muitos estudos demonstraram os efeitos benéficos dos β-bloqueadores em pacientes com doença arterial coronária e naqueles com insuficiência cardíaca.[1-4] O seu uso a longo prazo exerce ações antiisquêmicas, promove maior homogeneidade elétrica no miocárdio e altera a resposta a receptores adrenérgicos, além de estar associado à melhora da classe funcional e da fração de ejeção do VE. Essas drogas melhoram a sobrevida independentemente de suprimirem as ectopias ventriculares.

O sotalol é um composto racêmico de concentrações equimolares de isômeros d e l. A atividade β-bloqueadora desse fármaco deve-se basicamente ao isômero l, enquanto a propriedade antiarrítmica de classe III é en-

contrada em ambos os isômeros. É efetivo no controle das extra-sístoles ventriculares por combinar propriedades β-bloqueadoras com a atividade antiarrítmica da classe III, prolongando a repolarização ventricular e, possivelmente, reduzindo a dispersão da refratariedade.

O estudo SWORD[5] demonstrou que a utilização de d-sotalol em pacientes que apresentavam infarto do miocárdio recente ou tardio associado com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ≤ 40% esteve associada a um aumento significante na mortalidade total quando comparada com o grupo placebo, evidenciando que a propriedade antiadrenérgica é crucial na determinação do efeito benéfico dessa droga.

A amiodarona, também classificada como droga antiarrítmica da classe III, tem inúmeras outras ações farmacológicas, exibindo todas as quatros ações eletrofisiológicas definidas como mecanismos antiarrítmicos pela classificação de Vaughan-Williams.

A droga parece ser uma boa alternativa aos β-bloqueadores quando existe insuficiência cardíaca grave, visto que não costuma modificar a função ventricular esquerda global e excepcionalmente produz pró-arritmias.

Com relação ao seu uso na prática clínica para prevenção primária de morte súbita, os resultados da literatura são controversos.[6-8] Metanálise recente, englobando treze estudos randomizados utilizando amiodarona profilaticamente, relatou redução global de 13% na mortalidade global e de 29% na mortalidade arrítmica, sugerindo que a amiodarona não é provavelmente agente pró-arrítmico.[9] Apesar desses dados deve-se ressaltar que a maioria dos estudos clínicos controlados não conseguiu demonstrar superioridade da amiodarona em relação ao placebo para diminuição de mortalidade em pacientes com alto risco de morte súbita, não se justificando o seu uso profilático nessa importante situação clínica.

A utilização de agentes antiarrítmicos da classe I (encainida, flecainida e moricizina) está associada com maior mortalidade quando comparada com placebo em pacientes com arritmias ventriculares complexas pós-infarto, sendo assim contra-indicada.[10,11]

Nos pacientes sem cardiopatia estrutural, a presença dessa arritmia não está associada com pior prognóstico; nesse caso o seu tratamento só é justificado quando ela está associada a sintomas. Os β-bloqueadores são a droga de escolha para esses casos. Os fatores causais, quando identificados, devem ser corrigidos. Não está recomendado o tratamento antiarrítmico nesse grupo de pacientes quando assintomáticos.

Arritmias ventriculares em coração estruturalmente normal

Arritmias ventriculares em coração estruturalmente normal com bom prognóstico

A taquicardia ventricular (TV) idiopática é um termo genérico utilizado para denominar taquicardias ventriculares originadas em corações estruturalmente normais. Freqüentemente as TV que se apresenta em corações sem alterações estruturais e com eletrocardiograma (ECG) normal em ritmo sinusal são monomórficas e apresentam curso benigno, pois a ocorrência de morte relacionada à arritmia é extremamente rara. As TV idiopáticas com essas características de bom prognóstico podem ser classificadas de acordo com local de origem, resposta a agentes farmacológicos, dependência de catecolaminas e achados morfológicos da arritmia.

Tabela I. Classificação das taquicardias ventriculares monomórficas idiopáticas

Classificação	Adenosina sensível (atividade deflagrada)	Verapamil sensível (reentrada fascicular)	Propranolol sensível (automática)
Caracterização	a. Exercício-induzida b. TV monomórfica repetitiva	Fascicular	a. Exercício-induzida b. Incessante
Indução	EP com/sem catecolaminas	EP com/sem catecolaminas	Catecolaminas
Morfologia	BRE, eixo inferior BRD, eixo inferior	BRD, eixo superior direito ou esquero BRD, eixo inferior direito	BRD ou BRE polimórfica
Origem	Via de saída do ventrículo direito ou esquerdo	Fascículo posterior esquerdo Fascículo anterior esquerdo	Ventrículo direito ou esquerdo
Mecanismo	Atividade deflagrada mediada por AMPc	Reentrada	Automaticidade aumentada
Propranolol	Término da arritmia	Sem efeito	Término/supressão transitória
Adenosina	Término da arritmia	Sem efeito	Supressão transitória
Verapamil	Término da arritmia	Término da arritmia	Sem efeito

TV = taquicardia ventricular; EP = estimulação programada; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; AMPc = monofosfato de adenosina cíclico. Adaptada de Learman BB, Stein KM, Markowitz SM: Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: A clinical approach. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19:2120-37.

Geralmente a resposta da arritmia a drogas antiarrítmicas (verapamil, adenosina e propranolol), assim como a estimulação ventricular podem diferenciar quase todas as formas de taquicardia ventricular (Tabela I).

Taquicardia ventricular sensível a adenosina

É a forma mais comum de taquicardia ventricular idiopática. Pode se manifestar em 60% a 80% dos casos como taquicardia com origem na via de saída do ventrículo direito (VSVD) e, em 10% a 15%, pode localizar-se na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). O mecanismo responsável por esse grupo de arritmias é a atividade deflagrada dependente do AMPc, como demonstra a maioria das evidências atuais.[12,13]

Sua apresentação clínica pode ser dividida em dois grupos: TV não-sustentada monomórfica repetitiva (TVMR) ou TV sustentada induzida pelo exercício. Alguns pacientes apresentam-se com a presença de extra-sístoles ventriculares monomórficas isoladas, podendo haver ou não sintomatologia associada. Ambos os grupos têm similar morfologia eletrocardiográfica: eixo inferior no plano frontal (QRS positivo em D_2, D_3 e aVF) e padrão de bloqueio de ramo esquerdo, nos casos com origem VSVD, ou de ramo direito, com origem VSVE (Figura 1). A TV de VSVD ocorre mais freqüentemente em mulheres, sendo inicialmente diagnosticada em pacientes entre os 30 e 50 anos.[14] Possui uma história natural benigna, sem deterioração da função ventricular direita ou esquerda, não devendo ser confundida como manifestação precoce de cardiomiopatia oculta.[15] Em alguns casos, a presença de ectopias ou TVNS muito freqüentes pode levar a dilatação e/ou disfunção das câmaras ventriculares, consistindo em quadro de taquicardiomiopatia que pode ser revertido com a abolição da arritmia.

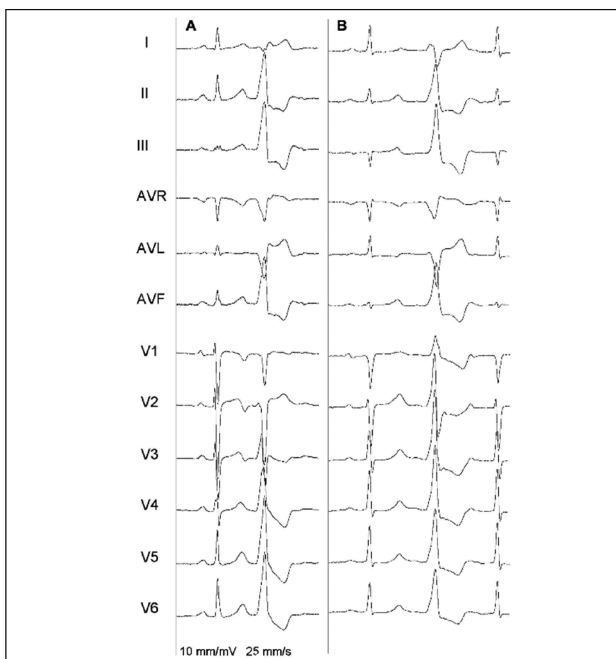


Figura 1. Morfologias das extra-sístoles de via de saída. A: exemplo da arritmia com origem no ventrículo direito, apresentando morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (V1 negativo); B: arritmia com origem no ventrículo esquerdo, demonstrada pela morfologia de bloqueio de ramo direito (V1 positivo). Ambos os exemplos apresentam eixo inferior (positividade em D2, D3 e aVF), sugerindo a origem em via de saída.

O ECG durante o ritmo sinusal é normal na maioria dos pacientes, podendo haver bloqueio de ramo direito completo ou incompleto em até 10% dos casos. O ecocardiograma é normal. O teste ergométrico reproduz a arritmia clínica do paciente em 25% a 50% dos casos,[16] sendo evidenciados dois padrões de respostas: início de taquicardia com esforço ou início durante a fase de recuperação. Geralmente em pacientes com TVMR ocorre supressão com o exercício. Nota-se também uma variação circadiana dessas arritmias, com dois picos, um às 7 horas e outro entre 17 e 18 horas. O ECG de alta resolução (ECGAR) é geralmente normal nessas taquicardias.

A decisão de tratar a TV de via de saída depende da freqüência ou da intensidade dos sintomas. Em pacientes com sintomas leves ou assintomáticos, o tratamento geralmente não é necessário. Se os sintomas forem significativos, o tratamento medicamentoso deve ser instituído. Nos casos refratários ou quando há intolerância às drogas, a ablação por cateter utilizando radiofreqüência é uma excelente opção terapêutica.

A droga de escolha para terapia antiarrítmica é o ?-bloqueador com resposta em 25% a 50% dos pacientes. Bloqueadores dos canais de cálcio são efetivos em 25% a 30% dos casos. Os antiarrítmicos da classe IA e IC são efetivos em 25% a 50% dos casos. Drogas da classe III (amiodarona e sotalol) têm maior efetividade no tratamento. A desvantagem das drogas antiarrítmicas são o efeitos adversos.

O término agudo dessas arritmias pode ser conseguido com manobras vagais. Se estas forem ineficazes, a adenosina poderá ser utilizada, apontado para o mecanismo da atividade deflagrada dependente do AMPc. O verapamil é uma droga alternativa quando a adenosina não interromper a TV, revertendo aproximadamente 75% das TV de VSVD.[16]

A ablação é um tratamento com alta taxa de sucesso nesse tipo de arritmia (superior a 90%),[17-18] com um índice de recorrência de aproximadamente 10%. As técnicas utilizadas nesse tipo de ablacão objetivam a identificação do foco arrítmico por meio do mapeamento por precodidade do eletrograma local em relação ao ECG de superfície (10-45 ms) e pela estimulação ventricular local, a fim de conseguir uma morfologia semelhante ou idêntica ao ECG da arritmia (Figura 2). Na maioria das

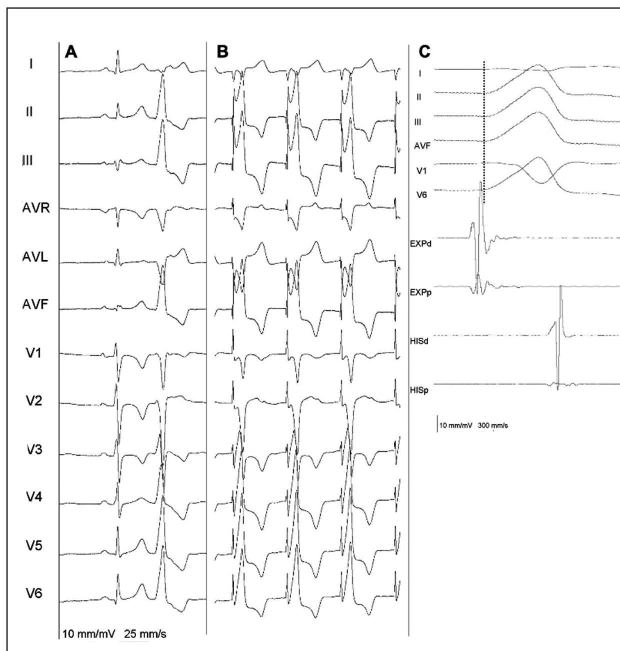


Figura 2. Técnica de ablação por cateter de extra-sístole com origem em via de saída do ventrículo direito (A: morfologia de BRE e eixo inferior). No local onde foi realizada com sucesso a aplicação de radiofreqüência, encontrou-se um *pace-mapping* perfeito (B: morfologia da estimulação igual da ectopia) e precocidade 36 ms (C: intervalo do início do eletrograma ao início do QRS).

vezes, a região septal da VSVD imediatamente inferior à válvula pulmonar é o local mais comum de ablação com sucesso. Atualmente, o desenvolvimento e o aprimoramento das técnicas de mapeamento eletroanatômico, como o CARTO (Figura 3) e o EnSite, propiciam valiosos métodos auxiliares para ablação de pacientes com esse tipo de arritmia.

Taquicardia ventricular fascicular (sensível a verapamil)

É a forma de taquicardia idiopática mais comum de VE. Geralmente acomete pacientes dos quinze aos quarenta anos, com predomínio em homens (60%-80%).[14] A taquicardia ventricular fascicular pode ocorrer em repouso, mas apresenta também sensibilidade à estimulação por catecolaminas e estresse emocional.[19] O coração não apresenta doença cardíaca estrutural, sendo exames como ecocardiograma, ECGAR e eletrocardiograma de superfície são normais. Sintomas de insuficiência cardíaca são observados nos pacientes que desenvolvem taquicardiomiopatia devido a arritmia incessante, porém são revertidos após o tratamento curativo.

A taquicardia ventricular fascicular tem padrão eletrocardiográfico de BRD com eixo superior e para a esquerda em 90% a 95% dos pacientes por causa de sua origem no fascículo póstero-inferior do ramo esquerdo (Figura 4). Os 5% a 10% restantes têm origem no fascículo ântero-superior do ramo esquerdo e morfologia de BRD com eixo inferior.

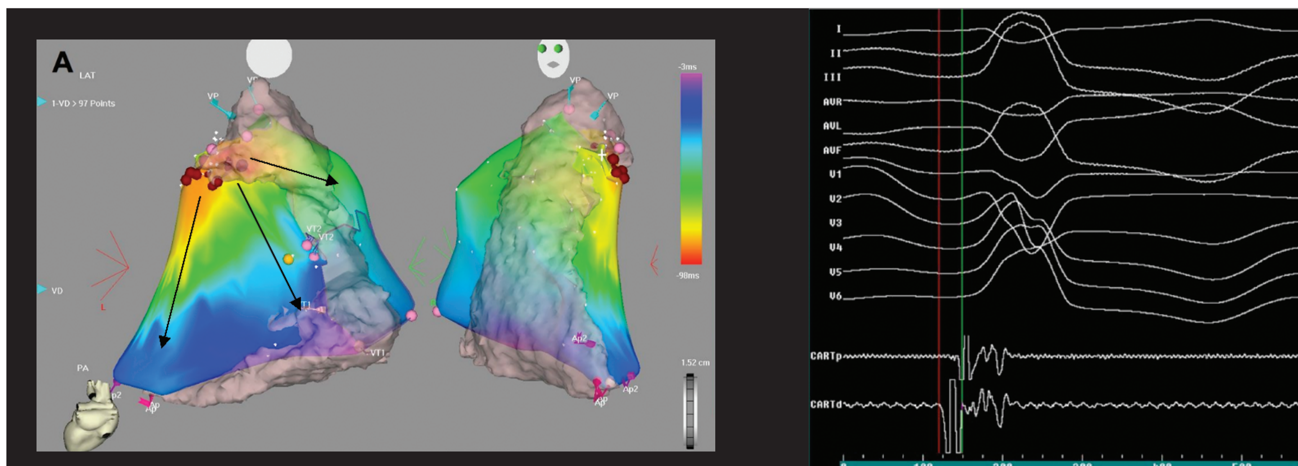


Figura 3. Exemplo do mapeamento eletroanatômico pelo sistema CARTO. A: mapa de ativação da extra-sístole de via de saída do ventrículo direito (VD), sendo verificadas pelo gradiente de cores as zonas de região precoce (vermelha) a tardia (púrpura). A seta preta representa a direção da ativação. O mapa está acoplado à imagem de ressonância magnética do VD pelo sistema CARTO-MERGE. B: registro do eletrograma bipolar no cateter de ablação (CARTd e p) com precocidade 35 ms em relação ao início da inscrição do complexo QRS no eletrocardiograma. Esse eletrograma foi capturado na região de maior precocidade no mapa de ativação CARTO. Pontos vemelhos = locais de ablação; pontos róseos (VP) = válvula pulmonar; pontos róseos (VT) = válvula tricúspide; ponto amarelo = feixe de His.

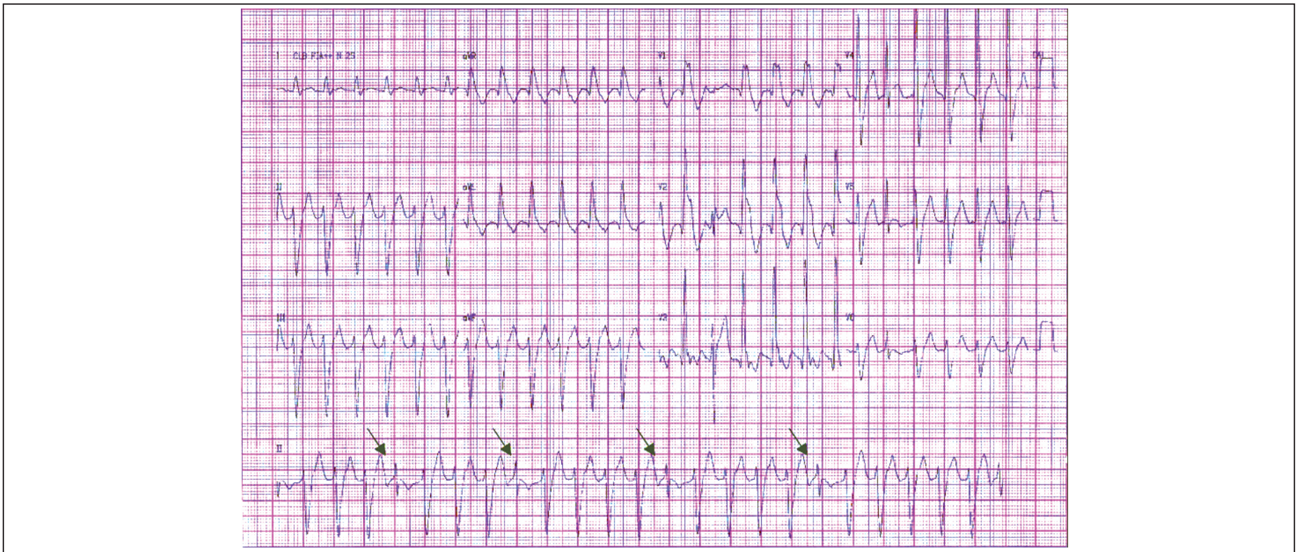


Figura 4. Taquicardia ventricular fascicular posterior esquerda (fascículo póstero-inferior). Observa-se uma taquicardia de QRS largo, mas com duração inferior a 140 ms, e com padrão de bloqueio de ramo direito e eixo elétrico desviado para a esquerda. Nota-se ainda a presença de dissociação atrioventricular evidenciada pelos batimentos de captura (seta).

O mecanismo responsável pela arritmia é a reentrada envolvendo o fascículo do ramo esquerdo, o póstero-inferior ou o ântero-superior. As bases anatômicas dessa arritmia têm despertado interesse com o intuito de esclarecer o circuito envolvido. A presença de um falso tendão fibromuscular que se estende da região apical até o septo do VE foi confirmada por vários autores; no entanto, sua definição como substrato arritmogênico não é um consenso.[17-19] Assim, com base em diversos estudos, definiu-se um circuito hipotético.[20,21] A alça anterógrada é formada pelas fibras de Purkinje (tecido anormal) que exibem condução decremental e

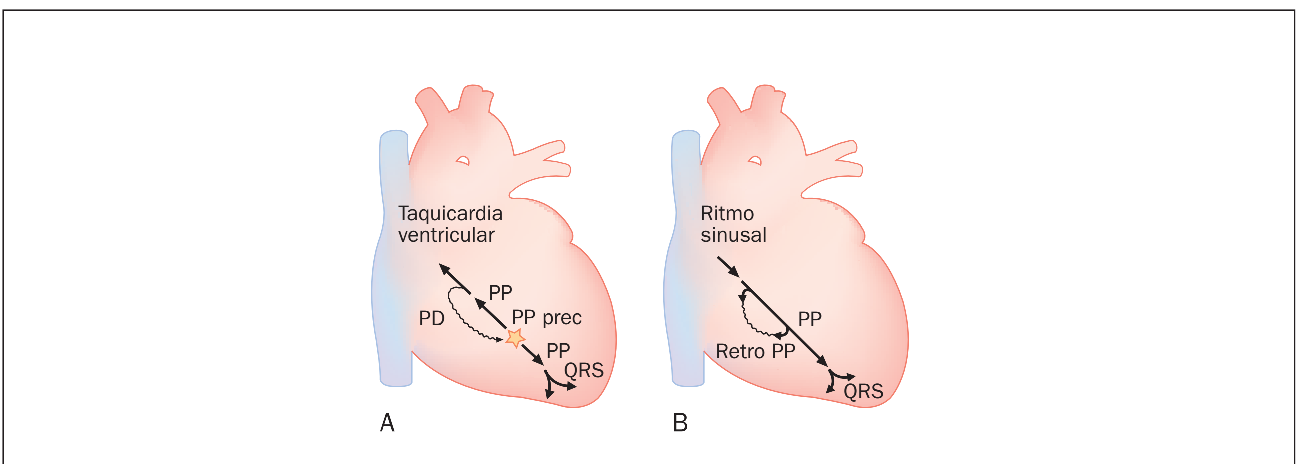


Figura 5. Modelo hipotético do circuito da taquicardia fascicular posterior. A - Circuito durante taquicardia ventricular. As fibras de Purkinje que apresentam condução decremental lenta são as responsáveis pelo registro do potencial diastólico (PD). O impulso prossegue para o fascículo posterior, o que é indicado pela ativação do potencial de Purkinje (PP), que compõe a alça posterior do circuito. O miocárdio ventricular pode ou não servir como comunicação das duas alças. B - Circuito proposto em ritmo sinusal. A condução progride rapidamente (anterógrada) pelo fascículo posterior. O impulso pode penetrar anterogradamente pelas fibras anormais (circuito paralelo). Estas fibras também são ativadas retrogradamente e dão origem ao PP retrógrado (Retro PP), denominados de potencias tardios. O bloqueio do impulso ocorre. PP prec = PP mais precoce. Adaptado de Aiba T, Suyama K, Aihara N, et al. The role of Purkinje and Pre-Purkinje potentials in reentrant ciurcuit of verapamil–sensitive idiophatic LV tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:333-4.

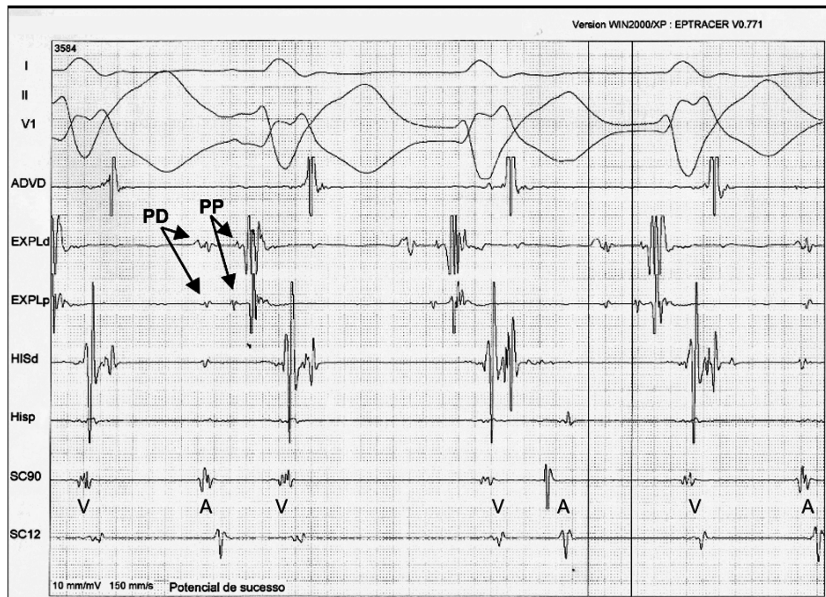


Figura 6. Eletrograma durante taquicardia ventricular fascicular demonstrando potencial mesodiastólico (PD) e potencial de Purkinje (PP). Nesse local, foi realizado aplicação de radiofreqüência com término da taquicardia. ADVD = cateter localizado em via de saída de ventrículo direito; EXPLd = cateter ablador distal; EXPLp = cateter ablador proximal; HISd = cateter de His distal; HISp = cateter de His proximal; SC = cateter de seio coronário; A = eletrograma atrial; V = eletrograma ventricular.

sensibilidade ao verapamil. Esse tecido pode estar associado com a dissociação longitudinal do fascículo posterior, com o falso tendão ou com o miocárdio. A sua ativação origina o potencial diastólico (PD) no eletrograma intracavitário. A alça retrógrada (posterior) é constituída pelo fascículo posterior esquerdo e sua ativação origina o potencial pré-sistólico ou de Purkinje (PP). O miocárdio provavelmente é o tecido que faz a conexão das duas alças. As formas de ativação do circuito em ritmo sinusal e durante a taquicardia são demonstradas nas Figuras 5 e 6.

O tratamento agudo da TV fascicular com verapamil intravenoso está bem estabelecido; entretanto, pouco se sabe sobre o tratamento a longo prazo com antiarrítmicos. O verapamil por via oral tem sido utilizado em pacientes pouco ou moderadamente sintomáticos. A ablação por radiofreqüência é tratamento de escolha em pacientes muito sintomáticos, com pré-síncope ou síncope, TV sustentada recorrente, ou intolerantes a medicação. Estudos utilizando ablação demonstram taxas de sucesso de aproximadamente 95%.[20-23] No mapeamento, dois potenciais distintos podem ser evidenciados na região septal durante a TV: o PD e o PP (Figura 6). Estudos demonstraram que esses potenciais constituem parte crítica do circuito da arritmia.[21] A localização do PD na porção média do septo é ideal para a aplicação de radiofreqüência, dando-se preferência para a porção distal dessa região, com o intuito de evitar complicações como bloqueio do ramo esquerdo ou atrioventricular total. Quando o PD não é localizado, o PP fusionado ao QRS é outra opção de local para a aplicação. A técnica de estimulação do ventrículo com aquisição da morfologia local e comparação dessa morfologia com a da taquicardia (*pace mapping*) também pode ser utilizada, mas ressalta-se que nessa arritmia não é necessária igualdade entre os traçados. A confecção de uma linha anatômica que seccione a região do fascículo posterior é uma alternativa caso as estratégias iniciais não obtenham resultado.

Arritmias ventriculares em coração estruturalmente normal com pior prognóstico

Diferentemente das TV descritas acima, a seguir serão abordadas as arritmias ventriculares cujo prognóstico, apesar da ausência de cardiopatia estrutural, pode ser desfavorável, com alta taxa de incidência de morte cardíaca súbita. Essas arritmias caracterizam-se por mutações genéticas em proteínas responsáveis pela regulação iônica das células cardíacas, sendo denominadas canalopatias. A apresentação clínica dos pacientes deve-se ao desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular, sendo a morte súbita o “sintoma” principal.

Síndrome do QT longo

A síndrome do QT longo (SQTL) congênita é uma doença genética causada por alterações dos canais iônicos das células cardíacas, afetando a regulação principalmente dos íons sódio, potássio e cálcio em nível celular (Tabela II). A arritmia característica dessa doença é a *torsade de pointes*, um tipo de taquicardia ventricular polimórfica, na qual a orientação dos complexos QRS oscilam periodicamente através da linha isoelétrica do eletrocardiograma. Tipicamente, a arritmia ocorre depois de uma seqüência denominada ciclo curto-longo-curto: após uma pausa, geralmente decorrente de extrasístole ventricular ou por um fenômeno bradiarrítmico, o batimento sinusal apresenta um prolongamento do intervalo QT e uma onda T bizarra. Inicia-se então a taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*), que pode cessar espontaneamente levando a síncope, ou degenerar para fibrilação ventricular ocasionando morte súbita. Na estratificação de risco desses pacientes, deve-se levar em consideração o genótipo (SQTL tipo 1, 2 ou 3), o sexo e o intervalo QT (Figura 7). Um intervalo QT ≥ 500 ms está relacionado com alto risco de mortalidade (geralmente > 50%). Os pacientes com QT < 500 ms, com genótipo QTL1 ou QTL2 do sexo masculino, apresentam menor mortalidade (< 30%).[24,25]

Tanto os pacientes sintomáticos como os assintomáticos necessitam de tratamento, já que a morte súbita pode ser o primeiro evento em 40% dos casos.

Os β-bloqueadores são o tratamento de escolha para todos os pacientes com SQTL congênita.[25-27] Dados publicados do registro internacional da SQTL demonstram que o uso de β-bloqueadores reduz efetivamente a recorrência de episódios de morte súbita e/ou síncope em pacientes com SQTL tipo 1 (81%), tipo 2 (59%) e tipo 3 (50%).[26,27] Apesar da proteção oferecida pelos β-bloqueadores ser maior para os pacientes com SQTL tipo 1,

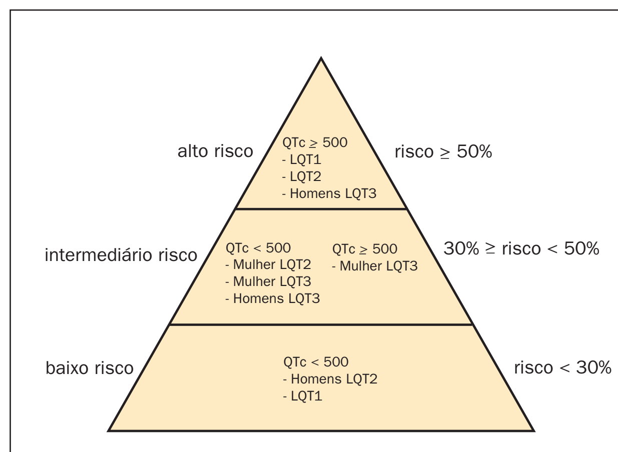


Figura 7. Esquema de estratificação de risco em pacientes com síndrome do QT longo de acordo com genótipo e sexo. Os grupos de riscos são baseados na probabilidade de apresentar um evento (síncope, parada cardíaca ou morte súbita).
Adaptado de Priori et al.[24]

esses devem ser introduzidos para todos os portadores da SQTL. Os agentes não-seletivos são preferidos. Apesar do propranolol ser uma das drogas mais utilizadas, a sua posologia em múltiplas doses diárias pode limitar o uso. Devido a sua meia-vida longa, o nadolol é a preferência. A maior dose diária tolerada deve ser o objetivo (até 4 mg/kg/dia), devendo-se visar a uma freqüência cardíaca máxima de 130 bpm no teste ergométrico. Os pacientes que desenvolvem bradicardia acentuada pela terapêutica com β-bloqueadores devem receber implante de marcapasso definitivo.[25] Para pacientes com contra-indicação aos β-bloqueadores, como asma, a simpatectomia, com a exérese do gânglio estrelado e da cadeia cervical superior

Tabela II. Perfil genético da síndrome do QT longo

Subtipo	Mutação	Canal iônico	Freqüência (%)	ECG típico: repolarização
SQTL tipo 1	KvLQT1	I_{Ks}	50-60	Onda T com base larga
SQTL tipo 2	HERG	I_{Kr}	35-45	Onda T bífida e de baixa amplitude
SQTL tipo 3	SCN5A	I_{Na}	10	Segmento ST isoelétrico prolongado e onda T tardia
SQTL tipo 4	Ankryn-B	Ca^{+2} intracelular	< 10	Onda T bífida após pausas
SQTL tipo 5	KCNE1	I_{Ks}		Nenhum padrão específico
SQTL tipo 6	KCNE2	I_{Kr}		Nenhum padrão específico
SQTL tipo 7*	KCNJ2	I_{KI}		Onda U proeminente e ectopias ventriculares freqüentes
SQTL tipo 8	CACNA1C	$I_{Ca\text{-}L}$		Nenhum padrão específico

SQTL = síndrome do QT longo; ECG = eletrocardiograma; I_{Ks} = componente lento do canal retificador de potássio; Ikr = componente rápido do canal retificador de potássio; I_{Na} = canal de influxo de sódio; I_{KI} = canal retificador de influxo de potássio; Ca^{+2} = cálcio; $I_{Ca\text{-}L}$ = canal tipo-L de cálcio.
* Síndrome de Andersen: mutação no gene KCNJ2, está relacionada com a síndrome caracterizada por paralisia periódica sensível ao potássio, aspectos dismórficos e graus variados de prolongamento do QT (onda U gigante).

esquerda, é indicada. Essa última também é indicada nos casos de recorrência dos sintomas apesar do uso de β-bloqueadores e marca-passo.[25,26] O cardiodesfibrilador implantável (CDI) é indicado quando as outras terapêuticas citadas não são suficientes para evitar a recorrência dos sintomas, ou quando a primeira manifestação da doença é a morte súbita recuperada.[25,28] A terapia farmacológica guiada pela genotipagem ainda não se encontra bem estabelecida.

Quanto ao QT longo adquirido, a causa básica deve ser identificada e removida (drogas como os antidepressivos tricíclicos, macrolídeos etc.) ou corrigida (quando causada por distúrbio eletrolítico). *Torsades de pointes* geralmente ocorre de forma não-sustentada, podendo, entretanto, degenerar para fibrilação ventricular e necessidade de cardioversão elétrica. O sulfato de magnésio deve ser utilizado na vigência da arritmia. A infusão contínua é recomendada, devendo-se monitorar possíveis sinais de intoxicação como a ausência do reflexo patelar e hipotensão.[29] Juntamente com o sulfato de magnésio deve-se manter o nível de potássio sérico acima de 4,5 mmol/l. Visando aumentar a freqüência cardíaca e diminuir o tempo de repolarização para o controle dessa arritmia, pode-se também utilizar a estimulação cardíaca por meio de marca-passo provisório ou isoproterenol, mantendo-se inicialmente uma freqüência cardíaca em torno de 100 bpm.[29]

Síndrome de Brugada

A síndrome caracteriza-se por episódios de síncope e/ou morte súbita em pacientes com coração estruturalmente normal e padrão eletrocardiográfico de bloqueio de ramo direito e supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V3 (Figura 8). A doença é geneticamente determinada, tendo um padrão autossômico dominante que leva a alterações que comprometem o funcionamento dos canais de sódio.[30,31] Em alguns pacientes, as alterações eletrocardiográficas características podem ocorrer apenas em ECG seriados ou após a infusão endovenosa de bloqueadores dos canais de sódio (como procainamida e ajmalina). As arritmias responsáveis pelos episódios sincopais e de morte súbita são a taquicardia ventricular polimórfica e a fibrilação ventricular.[30] Quanto à estratificação de risco, os pacientes que apresentam o pior prognóstico são os do sexo masculino, com arritmia ventricular sustentada induzida ao estudo eletrofisiológico, eletrocardiograma basal demonstrando as alterações eletrocardiográficas características e episódio prévio de morte súbita ressuscitada ou síncope.

Para pacientes com a síndrome, o CDI é a única opção terapêutica efetiva para prevenção de morte súbita.[30,31] Não há disponibilidade de nenhuma droga antiarrítmica para reduzir o risco de morte nesses pacientes. No entanto, para aqueles pacientes de alto risco que apresentam episódios recorrentes ou tempestade elétrica devido a arritmia ventricular existem algumas opções farmacológicas, como o cilostazol[30] e a quinidina[32] para controle dos episódios arrítmicos.

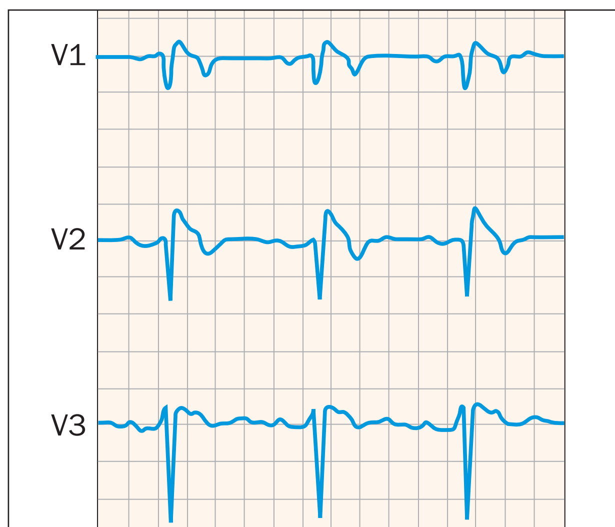


Figura 8. Padrão eletrocardiográfico típico da síndrome de Brugada. Nota-se a elevação do ponto J nas derivações precordiais direitas associada com um padrão que lembra o bloqueio de ramo direito.

Síndrome do QT curto

Essa canalopatia foi reconhecida e descrita recentemente. A anormalidade genética causadora da doença afeta a função dos canais de potássio durante a repolarização, acarretando o encurtamento do potencial de ação. Seu quadro clínico caracteriza-se por episódios de morte súbita, síncope, palpitações ou fibrilação atrial paroxística. Muitos pacientes têm história familiar de morte súbita. O padrão eletrocardiográfico consiste em um intervalo QT curto (QTc < 300 ms), ondas T apiculadas e simétricas. Atualmente, a única ferramenta para tratamento e prevenção de morte súbita nesses pacientes é o CDI.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

É uma doença de base genética caracterizada pela ocorrência de arritmias ventriculares malignas que podem ocasionar morte súbita e estão relacionadas a um estado de ativação adrenérgica (estresse físico ou emocional). A TV apresenta um padrão bidirecional ou polimórfico, podendo ser desencadeado durante o teste ergométrico de acordo com a progressão do esforço. A primeira manifestação da doença geralmente ocorre entre os 7 e 8 anos de idade.[33] Os pacientes apresentam ecocardiograma e ECG (ritmo sinusal) normais.

O tratamento consiste em terapia com ?-bloqueadores de longa ação, como o nadolol. A titulação e a eficácia da medicação são avaliadas por meio de testes ergométricos seriados. Aproximadamente 40% dos pacientes podem não apresentar satisfatório controle da arritmia. Em tais situações, o uso do CDI deve ser uma alternativa.[33,34]

Fibrilação ventricular idiopática

O diagnóstico baseia-se na ocorrência de fibrilação ventricular (FV) em um paciente com coração estruturalmente normal, sendo afastadas outras possíveis causas desencadeantes da arritmia. A primeira manifestação geralmente é a morte súbita, mas também pode ocorrer síncope em razão de crises de TV polimórfica ou FV com término espontâneo.[35] Seu início geralmente ocorre após uma extra-sístole com intervalo de acoplamento curto, seguindo-se uma TV polimórfica rápida, que degenera para FV.[36] Geralmente, os pacientes apresentam indução da arritmia ao estudo eletrofisiológico (EEF).

Como opções de tratamento, têm-se o implante de CDI e a terapia medicamentosa com drogas da classe 1A guiada por EEF.[36] A base para a escolha do tratamento a ser seguido é limitada pelo pequeno número de pacientes com seguimento a longo prazo.

Torsades de pointes com intervalo de acoplamento curto

Esse tipo de arritmia tem características semelhantes às descritas para *torsades de pointes*, diferenciando-se pela presença de intervalo QT normal e do acoplamento do primeiro batimento ectópico ser curo, ou seja, menor que 300 ms.[33,37] Acomete pacientes sem alterações cardíacas estruturais, sendo a síncope ou a morte súbita a apresentação clínica típica. As arritmias evidenciadas são TV polimórfica ou a fibrilação ventricular.

As terapias com β-bloqueadores e verapamil são utilizadas no tratamento, mas com considerável recorrência da arritmia.[33,37] O implante de CDI deve ser considerado para todos os pacientes devido ao risco iminente de morte. O estudo eletrofisiológico com mapeamento e ablação da extra-sístole ventricular que deflagra a arritmia pode ser uma opção naqueles pacientes refratários ao tratamento medicamentoso convencional, desde que essa extra-sístole seja monomórfica.[33,38]

Arritmias ventriculares em coração estruturalmente alterado

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia arritmogênica de ventrículo direito (DAVD) é uma doença genética caracterizada pela infiltração lenta e progressiva do miocárdio por tecido fibrogorduroso, acarretando adelgaçamento e dilatação do ventrículo direito; que, mais raramente, estende-se para ambos os ventrículos.[39,40] As conseqüências desse processo fisiopatalógico são o desenvolvimento de arritmias ventriculares e/ou disfunção ventricular direita. As fibras miocárdicas entremeadas ao tecido fibrogorduroso são o substrato para o desenvolvimento de circuitos de reentrada responsáveis pelas arritmias ventriculares.

A importância da DAVD deve-se ao fato de sua evolução estar relacionada com o desenvolvimento de arritmias ventriculares sustentadas e morte súbita. Na fase inicial da doença, quando as alterações do ventrículo direito são pequenas e localizadas, o diagnóstico torna-se um grande desafio. Muitas vezes, a abordagem diagnóstica seriada é necessária para o reconhecimento da patologia.[41] Em 1994, Mc Kenna et al. publicaram um *task force* para diagnóstico clínico da DAVD, baseando-se em aspectos estruturais, histológicos, eletrocardiográficos, arrítmicos e genéticos (Tabela III).[42]

Na avaliação de risco desses pacientes deve-se levar em consideração dados clínicos e patológicos. A presença de síncope, taquicardia ventricular sustentada e morte súbita abortada são importantes marcadores de prognóstico desfavorável.[43] No eletrocardiograma durante o ritmo sinusal, a evidência de onda épsilon e de uma onda S prolongada nas precordiais direitas também correlaciona-se com maior gravidade da doença.[40,44] A Tabela IV resume os achados eletrocardiográficos na DAVD.

O objetivo do tratamento consiste na prevenção de taquicardias ventriculares e morte súbita. A supressão da arritmia ventricular pode ser alcançada com o uso de drogas antiarrítmicas, sendo o sotalol mais efetivo que a amiodarona ou os β-bloquedores.[40,45] Atualmente, ainda não se conhece o efeito dessas medicações na prevenção de morte súbita.

A ablação por cateter deve ser considerada para os pacientes em que as drogas antiarrítmicas são intoleradas ou ineficazes. Para guiar o procedimento, os sistemas de mapeamento eletroanatômico devem ser utilizados por causa de sua elevada acurácia em representar o substrato arritmogênico.[46,47] As taxas de sucesso variam devido ao comprometimento ventricular e ao número de taquicardias induzidas.[47,48] Pela natureza progressiva da doença, várias morfologias de TV são induzidas no estudo eletrofisiológico, e a ablação dos múltiplos circuitos necessita, em alguns casos, de procedimentos repetidos.[49]

O cardioversor-desfibrilador implantável é a única ferramenta eficaz na prevenção da morte súbita.[50] É indicado para pacientes com síncope, TV sustentada ou sobreviventes de morte súbita. O maior problema relacionado ao implante do CDI está na perda do *sensing/pacing* devido à progressiva evolução da doença. O aumento do limiar de desfibrilação também é um problema e há a necessidade de reposicionar o eletrodo para assegurar adequadas terapias e diagnósticos do aparelho.

Tabela III. Critérios diagnósticos para displasia/cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

	Parâmetros	Critérios maiores	Critérios menores
I	Alterações estruturais e disfunção regional e/ou global	Severas dilatação e redução da fração de ejeção ventricular direita com nenhum (ou leve) envolvimento do ventrículo esquerdo Aneurismas localizados no ventrículo direito (áreas acinéticas ou discinéticas com dilatações diastólicas) Severa dilatação segmentar do ventrículo direito	Leve dilatação global e/ou redução da fração de ejeção do ventrículo direito com ventrículo esquerdo normal Leve dilatação segmentar do ventrículo direito Hipocinesia regional do ventrículo direito
II	Características teciduais	Substituição fibrogordurosa do miocárdio na biópsia endomiocárdia.	–
III	Anormalidades de repolarização	–	Ondas T invertidas nas derivações precordiais direitas (ausência de bloqueio de ramo direito; idade > 12 anos)
IV	Anormalidades de despolarização/condução	Ondas épsilon ou prolongamento localizado (> 110 ms) do complexo QRS nas precordiais direitas (V1-V3)	Potenciais tardios (ECG de alta resolução)
V	Arritmias	–	Taquicardia ventricular sustentada ou não, com padrão de bloqueio de ramo esquerdo (ECG, Holter, teste ergométrico) Extra-sístoles ventriculares freqüentes (> 1.000/24 horas – Holter)
VI	História familiar	Doença familiar confirmada por necrópsia ou cirurgia	Morte súbita familiar prematura (< 35 anos) devido a DAVD suspeita História familiar (baseada nos critérios)

O diagnóstico é preenchido se estiverem presentes: dois critérios maiores, um critério maior e dois menores, ou quatro critérios menores. DAVD = displasia arritmogênica do ventrículo direito.

Tabela IV. Características eletrocardiográficas em ritmo sinusal (entre parênteses está a porcentagem de pacientes em que o achado é evidenciado)

Bloqueio de ramo direito	Completo (15%), incompleto (18%)
AUSENTE	Duração do QRS > 110 ms em V1
	Onda épsilon em V1-V3 (deflexão terminal no QRS = 30%)
	Inversão de onda T em V1-V3 (50%-70%)
	Razão da duração do QRS (V1 + V2 + V3)/(V4 + V5 + V6) ≥ 1,2
	Fase descendente da onda S em V1-V3 ≥ 55 ms (95%)
PRESENTE	Bloqueio parietal: duração do QRS (V1 ou V2 ou V3) = V6 > 25 ms

Cardiomiopatia dilatada idiopática

O aparecimento de TV sustentada e morte súbita é uma característica comum da cardiomiopatia dilatada idiopática (CMD). O estudo MERIT-HF[1] demonstrou que, nos pacientes com classe funcional I e II, o mecanismo de morte está relacionado com o desenvolvimento de arritmia ventricular, e, na classe funcional IV, a morte é mais freqüentemente causada por disfunção ventricular progressiva. Na gênese da TV da CMD estão envolvidas alterações estruturais do miocárdio como fibrose, atraso no sistema de condução de Purkinje, aumento da área de superfície dos ventrículos, assim como alterações do tônus autonômico e do equilíbrio eletrolítico (potássio e magnésio). Fração de ejeção, síncope, sódio plasmático, presença de bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de I e II graus são preditores de morte cardíaca global e súbita. As extra-sístoles ventriculares, assim como a estimulação ventricular programada têm baixo valor preditivo positivo e não identificam um grupo de maior risco para a ocorrência de efeitos adversos. Outros métodos, como ECGAR, variabilidade RR e dispersão do QT, têm o seu valor limitado pelo pequeno número de estudos realizados para identificar um grupo de risco.

O principal mecanismo envolvido na TV sustentada da CMD é a reentrada, sendo menos freqüentes a atividade deflagrada e o automatismo anormal. Embo-

ra o substrato para a reentrada na CMD não seja tão bem conhecido, verificam-se áreas de condução heterogênea devido à presença de placas de fibrose intersticial (regiões de bloqueio de condução) associada com um desarranjo das fibras miocárdicas e a presença de graus variados de atrofia e hipertrofia dos miócitos (áreas de condução lenta). Outro mecanismo importante na gênese de TV na CMD é a reentrada ramo a ramo que consiste em um circuito envolvendo os ramos do feixe de His. A grande importância do reconhecimento dessa forma de arritmia é o fato da ablação por cateter do ramo direito ser curativa.

Nos casos em que a reentrada ramo a ramo não é o mecanismo eletrofisiológico envolvido, a ablação por cateter é menos efetiva. O implante do CDI na prevenção secundária em pacientes com CMD não-isquêmica e disfunção ventricular grave mostrou-se eficaz por reduzir o risco de morte global e arrítmica conforme os grandes estudos.[53-55] Estudos mais recentes que envolveram pacientes com CMD não-isquêmica demonstraram que o CDI pode ser útil também na prevenção primária da ocorrência de arritmia ventricular sustentada. De fato, o estudo DEFINITE[56] revelou que pacientes utilizando CDI tiveram redução significativa na morte arrítmica de 35%, e uma redução não-significativa no risco de mortalidade global em relação aos pacientes do grupo controle que receberam amiodarona ou placebo.

A otimização da terapêutica farmacológica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores β-adrenérgicos e espironolactona provou melhorar a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca, reduzindo a progressão da disfunção ventricular e a mortalidade global e súbita.[1-3,57]

O uso empírico de antiarrítmicos convencionais pode não trazer benefícios. As drogas da classe I devem ser evitadas por seus efeitos pró-arrítmicos e pelo conseqüente aumento da mortalidade.[10] Apesar da amiodarona ser o antiarrítmico mais utilizado, os resultados são controversos. Trabalhos evidenciaram que doses de 400 mg/dia não deprimem a função ventricular[58] com baixa incidência de efeitos colaterais limitantes do seu uso. Alguns estudos demonstraram que o seu uso profilático causou redução na mortalidade de pacientes com CMD.[7] Outros não confirmaram esse resultado, mas nenhum estudo mostrou piora da sobrevida com o seu uso.[8,59]

Para pacientes portadores de CDI que apresentam episódios recorrentes e refratários de TV sustentada, a ablação por cateter pode ser uma alternativa para o controle dos episódios arrítmicos. As taxas de sucesso são variáveis, dependendo da técnica utilizada, ficando em torno de 70%. No caso da reentrada ramo a ramo, a ablação está relacionada com resolução da arritmia em 95% dos casos.

O marca-passo biventricular ou ressincronizador é atualmente um dispositivo adicional na otimização do tratamento da CMD, utilizado com o objetivo de ressincronizar a sístole ventricular. É recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca refratária (terapia otimizada), bloqueio de ramo esquerdo e presença de dissincronia no Doppler tecidual. Pode ser adaptado ao CDI, demonstrando em alguns estudos redução da mortalidade total de 36%.[60,61]

Cardiomiopatia chagásica

A cardiomiopatia chagásica crônica é uma forma de cardiomiopatia de alta prevalência no Brasil e nos países da América Latina. Cerca de 10 a 20 milhões de pessoas são portadoras da doença causada pelo *Trypanosoma cruzi*, e considera-se que ocorram 50 mil mortes/ano em decorrência dessa doença.[62] Estima-se que 60% dos óbitos sejam de natureza súbita, podendo também ser decorrentes de insuficiência cardíaca (falência ventricular) e fenômenos tromboembólicos. São preditores do risco de morte súbita a classe funcional III-IV, baixa voltagem de QRS no eletrocardiograma, cardiomegalia na radiografia de tórax, disfunção ventricular, TVNS associada à disfunção ventricular, TV sustentada, parada cardíaca recuperada, bradiarritmia grave (doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular avançado) e síncope.[63-65]A presença de extra-sístoles ventriculares isoladas e o bloqueio completo de ramo direito mostraram não ter valor prognóstico.

A amiodarona é a droga mais utilizada e eficaz no controle da arritmia ventricular. Foram realizados vários estudos com a amiodarona tanto nos pacientes com TVNS (reduzindo o número de ectopias e sintomas) como naqueles com TV sustentada submetidos a estimulação ventricular programada, reduzindo a incidência de TV sustentada ou tornando-a estável. Os pacientes com TV que receberam amiodarona e que tiveram TV sustentada indutível com colapso hemodinâmico apresentaram maior mortalidade total cardíaca e súbita, comparados aos pacientes sem TV indutível ou com TV indutível sem colapso hemodinâmico.[66] Uma particularidade desses pacientes é a presença de distúrbio de condução e alteração da contratilidade em 90% dos casos.[67] O tratamento da insuficiência cardíaca com a terapia-padrão utilizando IECA e β-bloqueadores tem impacto na morte súbita de pacientes chagásicos. Apesar do maior benefício do CDI estar nos pacientes com arritmias ventriculares sustentadas e comprometimento hemodinâmico, sua indicação deve ser fortemente considerada em todos os pacientes com taquicardia ventricular sustentada e cardiopatia chagásica devido ao risco elevado de morte súbita. Não existem estudos direcionados para avaliar o impacto do CDI nesse grupo de pacientes, sendo a sua utilidade clínica extrapolada de grandes estudos em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e CMD.

A ablação por cateter é uma alternativa para controle da arritmia ventricular em pacientes chagásicos. A sua indicação está reservada para os casos de arritmias

incessantes ou recorrentes e intratáveis com as drogas antiarrítmicas disponíveis. O mecanismo principal para TV sustentada na doença de Chagas é a reentrada, tendo como substrato a cicatriz endo ou epicárdica. As técnicas para ablação derivam das desenvolvidas em pacientes portadores de coronariopatia e CMD com uma boa taxa de sucesso.

Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica é uma anomalia genética cardíaca comum, com incidência de 1:500 na população adulta,[68] de herança autossômica dominante, causada por mutações em genes que codificam proteínas componentes do sarcômero da miofibrila cardíaca. Afeta igualmente homens e mulheres, de várias raças e países, sendo uma causa particularmente comum de morte súbita em adultos jovens, incluindo atletas treinados.[69] Pode ser causa de morte e invalidez em todas as idades e até ser compatível com longevidade normal. Em razão de sua apresentação clínica e curso de evolução heterogêneos,[70] torna-se uma enfermidade de grande desafio no manuseio clínico.

O diagnóstico clínico é confirmado freqüentemente com ecocardiograma bidimensional demonstrando hipertrofia ventricular esquerda (classicamente assimétrica), com espessamento segmentar ou difuso.[71] O diâmetro cavitário geralmente é normal ou reduzido, associado à fisiologia contrátil hiperdinâmica e independe da presença ou ausência de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Embora o critério diagnóstico clínico-morfológico para cardiomiopatia hipertrófica seja espessamento de parede miocárdica maior ou igual a 15 mm, correlações fenótipo-genótipo têm demonstrado que qualquer grau de espessamento, mesmo aqueles considerados dentro dos limites normais, são compatíveis com a presença do gene mutante para cardiomiopatia hipertrófica.[72] Certas modalidades de grau leve de cardiomiopatia hipertrófica devem ser distintas da hipertrofia fisiológica do atleta.

O curso clínico é tipicamente variável, e pacientes podem permanecer estáveis por longos períodos de tempo em mais de 25% dos casos.[73] Contudo, o curso clínico de muitos pacientes pode apresentar diversos eventos clínicos adversos relacionados a morte súbita, embolia sistêmica (relacionada a FA), insuficiência cardíaca, dor torácica, síncope e pré-síncope. Diante das várias constelações de apresentações clínicas, as estratégias terapêuticas são direcionadas e até guiadas com base nas manifestações de maior impacto ou repercussão clínica.[74]

Taxas de mortalidade anuais de 3%-6% são citadas em centros terciários de referência para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica, podendo representar uma estimativa exagerada do risco real presente na população com a moléstia. Novos relatos de centros menores e regionais reportam uma mortalidade considerada mais representativa de 1% ao ano.[75]

A morte súbita é reconhecida como a mais devastadora e imprevisível complicação com apresentação precoce no curso clínico da cardiomiopatia hipertrófica, mais freqüentemente em pessoas jovens assintomáticas ou oligossintomáticas.[76] Geralmente acontece sem sinais ou sintomas premonitórios. A base de predileção para pacientes mais jovens não está totalmente esclarecida, podendo acontecer em qualquer fase de evolução da doença. Acontece mais comumente após atividades físicas leves ou até durante o sono, podendo ser também desencadeada por atividade física vigorosa.

Dados de monitorização de CDI sugerem que taquiarritmias ventriculares são o mecanismo mais comum de morte súbita. Análises de Holter 24 horas mostraram ectopias ventriculares em 90% dos pacientes, manifestando-se desde ectopias ventriculares isoladas freqüentes até episódios de TVNS e TV sustentada.[77]

É possível identificar a maioria dos pacientes de alto risco para morte súbita por meio de marcadores clínicos não-invasivos.[73,74,76,77] Os marcadores de maior importância para morte súbita são: 1) antecedente de parada cardíaca ou FV; 2) antecedente familiar de morte súbita atribuído à cardiomiopatia hipertrófica; 3) identificação de gene mutante de alto risco (ainda investigacional); 4) síncope inexplicada, recorrente ou por esforços; 5) TVNS; 6) resposta pressórica anormal durante teste ergométrico com padrão de hipotensão ou resposta atenuada; 7) espessamento miocárdico maior que 30 mm.

Dados atuais sugerem que a obstrução da via de saída do VE (gradiente > 30 mmHg) não representa fator de risco determinante para morte súbita, não sendo então parâmetro para indicação profilática de CDI.[78]

Não existe evidência convincente para o uso rotineiro de marcadores invasivos, como aqueles definidos pelo estudo eletrofisiológico.[79]

Estratégias terapêuticas para reduzir profilaticamente o risco de morte súbita ou progressão de sintomas congestivos têm sido realizadas mediante o uso de drogas como β-bloqueadores, verapamil e agentes antiarrítmicos do grupo I, para pacientes considerados de alto risco. Também não há evidência de que o uso profilático dessas drogas em pacientes assintomáticos diminui o risco de morte súbita. O uso de CDI profilático é a estratégia terapêutica mais eficaz na prevenção de morte súbita em pacientes de alto risco. O uso da amiodarona na prevenção de morte súbita permanece controverso pelos dados atuais da literatura.[80]

O implante do CDI é necessário na prevenção secundária de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sobreviventes de morte súbita ou que apresentam taquicardia ventricular sustentada.

A primeira causa de mortalidade em atletas é a cardiomiopatia hipertrófica.[81] De acordo com a 26ª Conferência de Bethesda, atletas jovens com cardiomiopatia

hipertrófica não devem praticar atividades esportivas competitivas, no intuito de minimizar os riscos de morte súbita. [69]

Cardiopatia isquêmica

Taquicardia ventricular

A incidência atual de taquicardia ventricular monomórfica (TV) na cardiopatia isquêmica é de 1%, inferior àquela observada na era pré-reperfusão, quando 3% dos pacientes acometidos por infarto do miocárdio apresentavam esse evento arrítmico no seguimento de médio e longo prazos. [82]

A reentrada é o mecanismo eletrofisiológico responsável pela grande maioria das TV monomórficas sustentadas na cardiopatia isquêmica. O substrato consiste na presença de miócitos viáveis entremeados ou na periferia de áreas de necrose e fibrose que determinam zonas de condução lenta do estímulo elétrico, com diferentes refratariedades, satisfazendo as condições necessárias para que o mecanismo de reentrada se estabeleça. A TV monomórfica é quase sempre paroxística porque, além do circuito de reentrada, outros fatores deflagradores da arritmia são necessários para sua gênese, como variação do tônus autonômico, isquemia miocárdica aguda, agravamento da insuficiência cardíaca e distúrbios eletrolíticos.

A TV monomórfica é facilmente reproduzida no estudo eletrofisiológico, e em 90%[83] dos casos é possível, mediante estimulação ventricular programada, desencadear laboratorialmente a arritmia com o mesmo ciclo de freqüência e a mesma morfologia do complexo QRS da TV clínica. Esse achado permitiu um importante desenvolvimento na compreensão dos mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na gênese e na manutenção da TV monomórfica, acarretando possibilidades terapêuticas abrangentes na atualidade.

O tratamento da TV monomórfica envolve a reversão da arritmia nos episódios agudos e a prevenção de recorrências. Durante o episódio agudo, quando há instabilidade hemodinâmica, deve-se proceder à cardioversão elétrica, podendo a energia inicial ser de 100 J. No caso da TV apresentar-se como parada cardíaca (PCR), isto é, sem pulso, a desfibrilação elétrica (choque inicial de 360 J não sincronizado) imediata deve ser realizada. Nos casos com estabilidade hemodinâmica, drogas antiarrítmicas, como amiodarona, procainamida e lidocaína, podem ser utilizadas com boa taxa de reversão. A cardioversão elétrica é imperativa após a primeira falha com droga.[84]

Para a prevenção e o tratamento de recorrência de eventos arrítmicos podem ser utilizadas drogas antiarrítmicas, ablação por radiofreqüência, cirurgia para remoção do substrato arritmogênico e implante de CDI.[85]

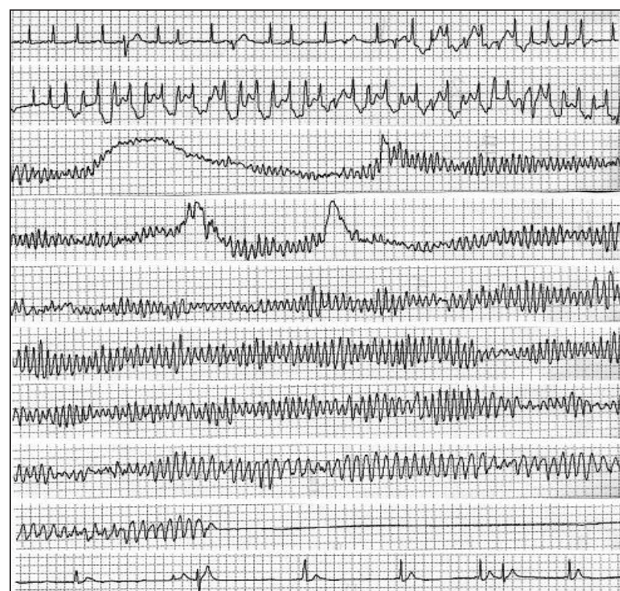


Figura 9. Exemplo de um paciente com taquicardia ventricular catecolaminérgica. No início do traçado, é demonstrada a TV bidirecional que degenera em polimórfica/FV e espontaneamente ocorre o término da taquicardia.

Os dados do estudo AVID (81% de pacientes isquêmicos) que incluiu pacientes sobreviventes de PCR, TV sustentada com síncope ou TV sustentada na presença de fração de ejeção menor que 0,40 e sintomas sugestivos de comprometimento hemodinâmico (pré-síncope, angina ou insuficiência cardíaca) demonstraram maior sobrevida no grupo submetido a implante de CDI quando comparado ao uso de amiodarona.[53] Esse benefício foi mais evidente nos primeiros nove meses e nos pacientes com fração de ejeção menor que 0,35. Os estudos CIDS e CASH que tiveram critérios de inclusão semelhantes demonstraram uma tendência à melhora da sobrevida nos pacientes com CDI, porém sem importância estatística.[54,55] A metanálise desses estudos demonstrou melhora significativa da sobrevida nos pacientes do grupo CDI, comparado à amiodarona, principalmente naqueles com fração de ejeção menor que 0,35.[86]

Vários estudos da literatura (MADIT, MUST, CABG-PATH, MADIT II, SCD-HAFT) focaram a prevenção de um primeiro evento arrítmico grave, comparando a terapêutica utilizando CDI com placebo e/ou amiodarona em pacientes de alto risco para morte súbita e mortalidade cardíaca. Todos esses estudos, com exceção do CABG-PATH, demonstraram melhora da sobrevida nos pacientes tratados com CDI.[87-90]

A ablação por cateter com aplicação de radiofreqüência, cujo alvo é a interrupção do circuito de reentrada, é uma opção terapêutica utilizada principalmente nos casos de TV incessante ou episódios freqüentes sintomáticos em pacientes com CDI. O sucesso do pro-

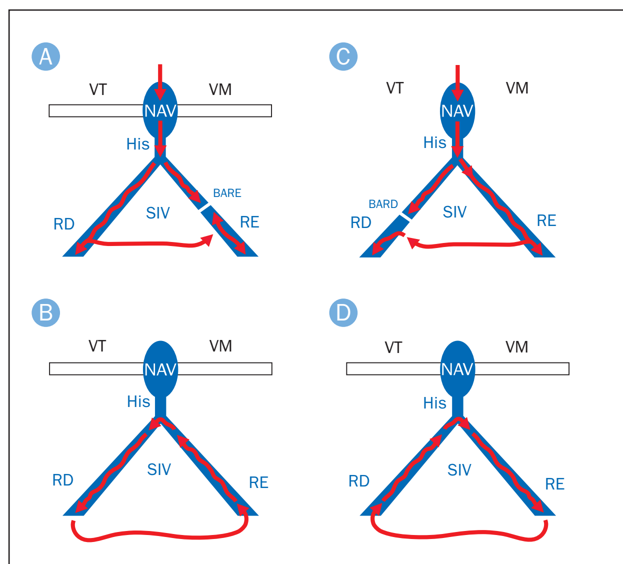


Figura 10. Esquematização dos circuitos de taquicardia ventricular por reentrada ramo a ramo (TVRR). **A:** durante o ritmo sinusal, há bloqueio anterógrado da condução pelo ramo esquerdo (BARE). Durante a TVRR, o padrão do eletrocardiograma é de bloqueio de ramo esquerdo semelhante ao que ocorre em ritmo sinusal (**B**). **C** e **D**: ocorre o contrário, havendo bloqueio anterógrado da condução pelo ramo direito (BARD) e a TVRR com padrão de bloqueio de ramo direito. RD = ramo direito; RE = ramo esquerdo; SIV = septo interventricular; NAV = nó atrioventricular; VM = valva mitral; VT = valva tricúspide.

cedimento varia de 40% a 80%, e a recidiva pode atingir até 10% dos casos.[84] Deve-se ressaltar que não existem evidências de que esse procedimento reduza a mortalidade cardíaca global e súbita, mas é uma alternativa para o controle dos episódios arrítmicos e a melhora da qualidade de vida dos pacientes com episódios recorrentes de TV. Atualmente, as técnicas guiadas pelos sistemas de mapeamento eletroanatômico têm acrescentado melhora nos resultados da ablação, além de permitirem o controle de TV monomórficas instáveis do ponto de vista hemodinâmico.

Fibrilação ventricular

A FV é a responsável pela maior parte das mortes na fase pré-hospitalar. A FV primária é aquela que aparece súbita e inesperadamente em pacientes com pouco ou nenhum sintoma de insuficiência cardíaca. Aproximadamente 80% dos episódios ocorrem dentro das primeiras 12 horas do infarto. A FV secundária geralmente ocorre com mais de 48 horas após o IAM, e é freqüentemente o evento final de progressiva falência cardíaca e choque cardiogênico.

A mortalidade por FV primária na fase intra-hospitalar é elevada. No entanto, não parece ser alterada nos sobreviventes durante seguimento tardio.[91,92] No estudo GUSTO houve maior mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que apresentaram FV nas primeiras 48 horas do infarto; entretanto, não houve alteração da mortalidade em um ano quando comparada com a dos pacientes que não apresentaram FV primária.[93] Nos casos de FV secundária conseqüentes à disfunção cardíaca, o prognóstico é pior, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 40% a 60%.[94,95]

Com os avanços no tratamento do infarto nas últimas décadas, maior uso de β-bloqueadores, estratégias precoces de reperfusão, controle dos níveis de eletrólitos e tratamento da insuficiência cardíaca, a incidência de FV na fase aguda do infarto tem sido reduzida.

Durante a arritmia, deve ser realizada prontamente a desfibrilação elétrica até a restauração de um ritmo cardíaco efetivo. O uso da amiodarona, lidocaína e procainamida deve ser considerado nos casos de FV recorrente.

O uso do CDI na prevenção secundária de morte súbita para pacientes que apresentaram FV não relacionada à fase aguda do infarto segue a mesma recomendação citada para prevenção secundária nos pacientes com taquicardia ventricular. O estudo DINAMIT avaliou o uso do CDI para pacientes vítimas de IAM com disfunção ventricular (FE < 0,35). O implante do CDI ocorreu entre o sexto e o quadragésimo dias após o infarto e não associou-se com redução da mortalidade total em relação aos que não receberam o CDI.[95]

Resumo

O tratamento das arritmias ventriculares visa ao alívio dos sintomas e à prevenção da morte súbita. Apesar do binômio disfunção ventricular e formas sustentadas de taquicardia ventricular definir casos com maior risco de morte súbita, pacientes sem cardiopatia estrutural com taquicardia ventricular polimórfica, síndromes determinadas por alterações funcionais nos canais iônicos, são também considerados de extrema gravidade. O implante de CDI deve ser considerado nos casos de alto risco de morte súbita. Apesar de sua tolerância e eficácia na supressão das arritmias ventriculares, não existem dados definitivos do valor da amiodarona na diminuição da mortalidade dos pacientes tratados. Para pacientes sem doença estrutural e com boa evolução prognóstica, a ablação por cateter deve ser considerada com uma alta taxa de sucesso. Já para pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada isquêmica ou não-isquêmica, ou portadores de DAVD a ablação por cateter é uma alternativa considerável nos casos de arritmias recorrentes e sintomáticas com choques freqüentes do CDI.

Bibliografia

1. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-07.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group: the effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1349-55.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II). Lancet 1999; 353:9-13.
4. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:489-95.
5. Waldo AL, Camm AJ, Ruyter H de, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patient with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348:7-12.
6. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. Lancet 1997; 349:675-82.
7. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344:493-98.
8. Singh S, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1995; 333:77-82.
9. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients and randomized trials. Lancet 1997; 350:1417-24.
10. The Cardiac Arrhytthmia Supression trial (CAST) investigators. Preliminary report: effect of encainide and fecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia supression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321:406-12.
11. The Cardiac Arrhytthmia Supression trial II. Effect of the antiarrhythmicagent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327:227-33.
12. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Adenosine sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation 1986;74:270-80.
13. Lermann BB. Mechanism of outflow tract tachycardia. Heart Rhythm 2007; 4:973-6.
14. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, et al. Gender differences in various types of idiophatic ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:633-38.
15. Gaita F, Giustetto C, Didonna P, et al. Long term follow-up of right ventricular monomorfic extrasystoles. J Am Coll Cardiol 2001; 38:364-70.
16. Lerman BB, Stein KM, Marrkowitz SM, et al. Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. In Zipes D, Jalife J (Ed). Cardiac electrophysiology, from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders; 2004:668-80.
17. Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, et al. Predictors for successful ablation of right and left-sided idiophatic ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1997; 79:309-14.
18. Maruyama M, Terada T, Miyamoto S, Ino T. Demonstration of reentrant circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia: direct evidence for macroreentry as the underlying mechanism. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:968-72.
19. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM. Mechanisms of idiopathic left ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8:571-83.
20. Aiba T, Suyama K, Aihara N, et al. The role of Purkinje and pre-Purkinje potentials in reentrant ciurcuit of verapamil-sensitive idiophatic LV tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:333-4.
21. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Demonstration of a diastolic and pre-systolic Purkinge potencials in the reentrant circuit of verapamil sensitive ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2000; 36:811-23.
22. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation 1993; 88:2607-17.
23. Huang SKS, Wood MA. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
24. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348:1866-74.
25. Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome therapeutic considerations. In Zipes D, Jalife J (Eds.). Cardiac electrophysiology, from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders; 2004; 660-7.
26. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 2000; 103:89-95.
27. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. Circulation 2000; 101:616-23.
28. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al. Implantable cardioverter-desfibrillator in high-risk long QT syndrome patients. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:337-41.
29. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999; 354:1625-33.
30. Brugada P, Brugada R, et al. The Brugada Syndrome. In Zipes D, Jalife J (Ed). Cardiac electrphysiology, from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders; 2004:625-32.
31. Rossenbacker T, Priori SG. The Brugada syndrome. Curr Opin Cardiol 2007; 22:163-70.
32. Belhassen B, Glick A, Viskin S, et al. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. Circulation 2004; 110:1731-7.
33. Napolitano C, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and short-coupled torsades de pointes. In Zipes D, Jalife J (Ed). Cardiac electrophysiology, from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders; 2004:633-9.
34. Priori SG, Napolitano C, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2002; 106:69-74
35. Viskin S, Belhassen B. Fibrilação ventricular idiopática. In Cruz FES, Maia IG (Ed). Morte súbita no novo milênio. Revinter; 2003:151-3.
36. Viskin S, Lesh M, et al. Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias in idiopathic ventricular fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8:1115-20.
37. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new eletrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhytmias. Circulation 1994; 89:206-15.
38. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Circulation 2002; 106:962-67.
39. Thiene G, Basso C, Calabrese F, et al. Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomiopathy. Herz 2000; 25:210-15.
40. Kiès P, Boostma M, Bax JJ, Shalij MJ, van der Wall EE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Screening, diagnosis, and treatment. Heart Rhythm 2006; 3:225-34.
41. Kies P, Boostma M, Bax JJ, et al. Serial reavaliation for ARVD/C is indicated in patients presentation with left bundle branch block ventricular tachycardia and minor ECG abnormalities. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17:586-93.
42. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. Circulation 2000; 101:E101-06.

43. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis and treatment. Heart 2000; 83:588-95.
44. Khurram N, Chandra B, Harikrishna T, et al. Eletrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity. Circulation 2004; 110:1527-34.
45. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease: results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. Circulation 1992; 86:29-37.
46. Corrado D, Thiene G, et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 2005; 111:3042-50.
47. Reithmann C, Hahnefeld A, Remp T, et al. Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:1308-16.
48. Fontaine G, Tonet J, Gallais Y, et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16 year experience. Curr Cardiol Rep 2000; 2:498-506.
49. Wood MA. Ablation of ventricular tachycardias associated with nonischemic cardiomyopathies. In Huang SKS, Wood MA. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2006; 535-61.
50. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrilators. J interv Card Eletrofisiol 1997; 1:41-8.
51. Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhymia Devices. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). JACC 1998; 31:1175-209.
52. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): multidisciplinary study – design and protocol. Circulation 2003; 107:2975-78.
53. Zipes DP, Wyse DG, Friedman PL, et al. On behalf of the AVID Investigators: a comparison of antiarrhytmic drug therapy with implantable disfibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337:1576-83.
54. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102:748-54.
55. Connolly S, Gent M, Roberts R, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator agains amiodarone. Circulation 2000; 101:1297-302.
56. Prophylatic desfibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DEFINITE). New Engl J Med 2004; 350: 2151-58.
57. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316:1429-35.
58. Paola AAV de, Horowitz LN, Spielman SR, et al. Development of congestive heart failure and alterations in left ventricular function in patients with sustained ventricular arrhythmias treated with amiodarone. Am J Cardiol 1987; 60:276-80.
59. Strickberger AS, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-desfibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1707-12.
60. Comparison of Medical therapy, Pacing and desfibrillation in Heart Failure (COMPANION). New Engl J Med 2004; 350:2140-50.
61. Abraham WT. Rationale and design of randomized clinical trial to assess the safety efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). J Card Fail 2000; 6:369-80.
62. Mendonza I, Moleiro F, Marques J. Morte súbita na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1992; 59:3-4.
63. Rassi Jr A, Rassi A, Scanavacca MI, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Eng J Med 2006; 355:799-808.
64. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, et al. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. Int J Cardiol 1991; 30:195-202.
65. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas disease. Rev Inst Med Trop São Paulo 1968; 10:158-62.
66. Leite LR, Fenelon G, de Paola AAV, et al. Clinical usefulness of eletrophysiologic test in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone and sotalol. J Cardiovasc Electrphysiol 2003; 14:576-73.
67. Paola AAV de, Horowitz LN, Miyamoto M, Cirenza C, et al. Angiographis and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. Am J Cardiol 1990; 65:360-63.
68. Maron BJ, Gardin JM, Gidding SS, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Circulation 1995; 92:785-89.
69. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical,demographic and pathological profiles. JAMA 1996; 276: 199-204.
70. Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 39:301-07.
71. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy, morphologic observations and significance as assessed by two dimensional echocardiography in 600 patients. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1699-708.
72. Maron BJ, Motter JH, Seidman CE, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. Hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome and Marfan syndrome. Circulation 1998; 98:1460-71
73. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. JAMA 2002; 287:1308-20.
74. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350:127-33.
75. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. J Am Coll Cardiol 2003; in press.
76. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2212-18.
77. Adabag AS, Casey SA, Maron BJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Patterns and prognostic significance of tachyarrhythmias on ambulatory holter ecg. Circulation 2002; 106:117.
78. Elliot PM, Juan RGB, Niall GM, et al. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2001; 357:420-24.
79. Fananapazir L, Chang AC, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, holter, hemodynamic and electrophysiological findings. Circulation 1992; 86:730-40.
80. Cecchi F, Olivotto I, Montereggi A, Maron BJ, et al. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy. Heart 1998; 79:331-36.
81. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349:1064-75.
82. Bakker JM de, Janse MJ. Pathophysiological correlates of ventricular tachycardia in hearts with healed infarct. In Zipes DP, Jalife J (Eds). Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:415-21.

83. Callans D, Josephson ME. Ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. In Zipes DP, Jalife J (Ed). Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:569-74.
84. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. An international consensus on science. Part 6: advanced cardiovascular life support; Section 5: pharmacology I: agents for arrhythmias. Circulation 2000; 102:1112-28.
85. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002;79.
86. Connoly SJ, Hallstron AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000; 21:2071-78.
87. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with na implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1933-40.
88. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341:1882-90.
89. Bigger J. For The Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators: prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337:1569-75.
90. Moss AJ, Jareba W, Hall WJ, et al. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantetion Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877-83.
91. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, et al. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 63:1174-78.
92. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E. The principal investigators of SPRINT study. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Am J Cardiol 1990; 66:1208-11.
93. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. For the GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. Circulation 1998; 98:2567-73.
94. Behar S, Reicher-Reiss H, Shechter M, et al. Frequency and prognostic significance of secondary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 71:152-56.
95. Volpi A, Cavalli A, Santoro E. And GISSI investigators. Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. Circulation 1990; 82:1279-88.
96. DINAMIT Investigator. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Eng J Med 2004; 351:2481-8.

Capítulo 8

Terapêutica Percutânea das Arritmias Cardíacas: Candidatos e Benefícios

Mauricio Ibrahim Scanavacca
Eduardo A. Sosa

Pontos-chave

- A ablação por cateter com utilização de radiofreqüência proporciona tratamento curativo para diversos tipos de taquicardias.
- Pacientes com taquicardias supraventriculares são os que mais se beneficiam devido à alta taxa de sucesso com baixo risco de complicações.
- Os resultados também são muito satisfatórios nos pacientes com *flutter* atrial sustentado, embora pelo menos 30% destes pacientes apresentem FA recorrente durante o seguimento.
- Os resultados da ablação por cateter em pacientes com fibrilação atrial são promissores. O isolamento dos óstios das veias pulmonares é a técnica mais investigada nos ensaios clínicos e os pacientes que mais se beneficiam são jovens com coração estruturalmente normal apresentando FA sintomática de difícil controle clínico.
- A alta taxa de recorrência (30%-50%) é ainda a maior limitação da ablação da FA, justificando novas intervenções e manutenção de drogas antiarrítmicas em número significativo de pacientes.
- A ablação por cateter é muito efetiva em pacientes com EV, TV não sustentadas e sustentadas idiopáticas com origem na via de saída do VD e VE, assim como as fasciculares.
- Novas técnicas de mapeamento do substrato das TVs, como o mapeamento eletroanatômico e da superfície epicárdica do coração, auxiliam no controle clínico dos pacientes com cardiopatias estruturais.

Introdução

A ablação por cateter das arritmias cardíacas foi um dos grandes avanços terapêuticos incorporados à prática médica a partir dos anos de 1980. Com a introdução da ablação por radiofreqüência (RF) na década de 1990, as aplicações de energia tornaram-se mais bem controladas e o substrato arritmogênico pôde ser modificado com mais segurança. Os bons resultados obtidos nos últimos quinze anos tornaram esses procedimentos a primeira indicação de tratamento em vários subgrupos de pacientes, pela possibilidade de tratamento definitivo e por tornar desnecessário o uso de drogas antiarrítmicas por prazo indefinido.

As indicações para ablação das arritmias cardíacas vêm modificando-se com o aprimoramento da técnica e com a experiência acumulada. Neste capítulo, as indicações para ablação com RF são baseadas nas recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)[1] (Tabelas I e II).

Aspectos técnicos

A intervenção é realizada sob sedação, mas anestesia geral pode ser necessária em situações especiais. O estudo eletrofisiológico antes da ablação é essencial para determinar o mecanismo da taquicardia, selecionar o alvo da ablação e diagnosticar outras alterações eletrofisiológicas que podem estar presentes. Habitualmente, são utilizados três cateteres eletrodos multipolares, introduzidos por punção da veia femoral direita e/ou jugular. Esses cateteres são posicionados, inicialmente, no átrio direito lateral, no anel tricúspide septal (para registro do eletrograma do feixe de His) e no seio coronário. Quando o mapeamento do átrio ou ventrículo esquerdo é necessário, um outro cateter é introduzido nas câmaras esquerdas por cateterização aórtica retrógrada ou punção transeptal. Nesses casos, os pacientes são submetidos à anticoagulação sistêmica. Excepcionalmente, quando há suspeita de que o circuito da taquicardia tenha origem em fibras subepicárdicas, um cateter é introduzido no saco pericárdico

Tabela I. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia para realização de métodos diagnósticos e procedimentos terapêuticos

Graus	Definição
A) Definitivamente recomendado	Sempre aceitável e seguro Definitivamente útil Eficácia e efetividade comprovadas
B) Aceitável	Aceitável e seguro, clinicamente útil, mas ainda não confirmado definitivamente por estudo randomizado amplo ou por metanálise
B1) Evidência muito boa	Considerado tratamento de escolha
B2) Evidência razoável	Considerado tratamento opcional ou alternativo
C) Inaceitável	Clinicamente sem utilidade Pode ser prejudicial

por punção percutânea para auxiliar no mapeamento e na ablação da taquicardia.

A RF é, atualmente, a forma de energia mais utilizada para a ablação por cateter pela segurança e efetividade de sua aplicação.[2,3] Ela consiste em uma corrente alternada liberada em ciclos de 300 a 750 kHz pelo eletrodo distal do cateter de ablação. A RF propaga-se do eletrodo ativo em direção a um eletrodo indiferente de grande superfície em contato com a pele do paciente em local remoto (ombro, dorso ou membros inferiores). A grande densidade de corrente junto à superfície do eletrodo ativo provoca lesão tecidual (cauterização) com profundidade e extensão proporcionais às características do eletrodo utilizado, como extensão (4 a 10 mm) e presença ou não de irrigação. Nos sistemas de ablação convencional utilizam-se cateteres com eletrodo distal de 4 mm de extensão, capazes de criar lesões aproximadas de 4 a 6 mm de diâmetro e 2 a 3 mm de profundidade. Eletrodos maiores ou com sistema de irrigação produzem lesões maiores e mais profundas. A lesão aguda criada pela corrente de RF consiste em uma zona central de necrose de coagulação, circundada por uma zona de inflamação.[4] Lesões crônicas são caracterizadas por cicatrizes homogêneas com bordas bem definidas. Um bom contato do eletrodo com o tecido alvo é essencial para a formação das lesões definitivas. O posicionamento instável do cateter e as alterações transitórias na borda da lesão explicam por que as arritmias podem recorrer após uma ablação aparentemente bem-sucedida.

Tabela II. Níveis de evidência

Nível 1. Dados derivados de revisões sistemáticas/metanálises com resultados bem definidos ou dados provenientes de estudos clínicos randomizados, incluindo grande número de pacientes.
Nível 2. Dados derivados de um número limitado de estudos clínicos randomizados, incluindo pequeno número de pacientes.
Nível 3. Dados derivados de análise cuidadosa de estudos não-randomizados ou de registros observacionais.
Nível 4. A recomendação se baseia primariamente em práticas comuns, conjeturas racionais, modelos fisiopatológicos e consenso de especialistas, sem referência aos estudos anteriores.

A segurança da aplicação é obtida evitando-se a formação de coágulo, formação de cratera e perfuração da parede atrial ou ventricular. Para tanto, controla-se a aplicação de RF limitando a temperatura máxima na interface eletrodo-tecido entre 45ºC (sistemas irrigados) e até 70ºC (sistemas convencionais) e a liberação máxima de energia (potência) entre 20 e 60 Watts, dependendo do tipo de cateter utilizado e da extensão e profundidade do tecido a ser cauterizado. As fontes de RF atuais interrompem a aplicação automaticamente quando há aumento da resistência à passagem da corrente (impedância) maior que o esperado, fato indicativo de elevação excessiva de temperatura com início de formação de fibrina na superfície do eletrodo ou carbonização do tecido em contato com o eletrodo.

Candidatos, benefícios e riscos

São candidatos a ablação com RF pacientes com taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) recorrentes, síndrome de pré-excitação ventricular, taquicardias atriais, *flutter* atrial e fibrilação atrial recorrentes; assim como pacientes com extra-sístoles ventriculares freqüentes e sintomáticas e taquicardias ventriculares monomórficas recorrentes.

Os benefícios a serem obtidos com a intervenção estão em dois níveis: no primeiro, o mecanismo da arritmia pode ser identificado e completamente eliminado; no segundo, o mecanismo é apenas modificado tornando a arritmia menos freqüente, mais tolerável ou de controle clínico mais fácil. As várias técnicas de ablação em uso têm como objetivo primário o tratamento curativo; entretanto, em algumas situações, apenas um controle parcial é atingido. Nesses casos, a associação com intervenções farmacológicas e não-farmacológicas, como marca-passos e desfibriladores automáticos, torna possível uma condição clínica satisfatória para o paciente.

A ablação por cateter das arritmias cardíacas é um procedimento seguro quando realizado dentro dos padrões recomendados.[1] Suas complicações variam conforme a arritmia a ser tratada e a experiência do grupo de intervenção. As principais complicações da ablação são: bloqueio AV total, tamponamento cardíaco e lesões relacionadas à obtenção do acesso vascular. Acidente vascular cerebral, lesão valvar grave, oclusão coronária e morte relacionada ao procedimento ocorrem em 0,2% dos pacientes.[5]

Taquicardias supraventriculares

Taquicardia por reentrada nodal

A taquicardia por reentrada nodal (TRN) é a forma mais comum de taquicardia paroxística supraventricular, responsável por cerca de 60% dos casos em pacientes com taquicardia regular com QRS estreito e coração normal. A ablação por radiofreqüência da via de condução lenta da junção AV é o tratamento de eleição, e o bloqueio AV total é a complicação mais temida (Figura 1). Em estudo prospectivo (1.197 pacientes) realizado pela NASPE (North America Society of Pacing and Electrophysiology), a taxa de sucesso foi de 96,1% e os bloqueios AV de segundo ou terceiro graus ocorreram em 1% dos pacientes.[6] Complicações como as lesões vasculares, derrame pericárdio, tamponamento cardíaco e morte ocorrem em menos de 0,1% dos pacientes.[7-9]

Palpitações precordiais são referidas em até 40% dos pacientes após a ablação, motivadas por taquicardia sinusal, extra-sístoles ou taquicardias atriais não-sustentadas. As recidivas de TPSV, entretanto, ocorrem em 3% a 9% dos pacientes.[7-11]

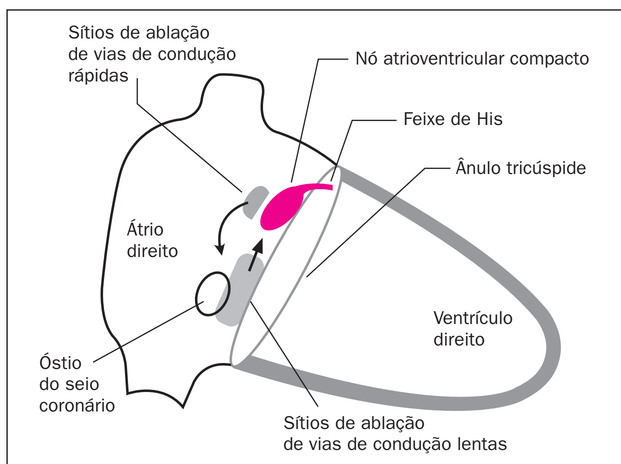


Figura 1. Representação esquemática da localização anatômica da via lenta, atual alvo para ablação da taquicardia por reentrada nodal.
Fonte: Figura modificada de Fred Morady. N Engl J Med 1999;340:535.

Tabela III. Recomendações para ablação das taquicardias supraventriculares

Grau A, nível 2	Pacientes sintomáticos com TSV recorrentes
Grau B1; nível 2	Dupla via nodal com eco nodal, registrado pelo EEF em paciente com documentação eletrocardiográfica Taquicardia supraventricular sustentada induzida no EEF durante ablação de outra arritmia
Grau B2, nível 3	Dupla via nodal com eco nodal, registrado pelo EEF em paciente com suspeita clínica, mas sem documentação eletrocardiográfica
Grau C, nível 4	Achado de dupla via nodal com ou sem eco no EEF sem suspeita clínica de TRN

As recomendações para ablação de taquicardias com QRS estreito, R-R regular e sem pré-excitação ventricular em ritmo sinusal estão resumidas na Tabela III.

Taquicardias atrioventriculares (vias acessórias)

A taquicardia por reentrada atrioventricular ortodrômica é a forma mais comum de taquicardia paroxística em pacientes com vias acessórias da condução atrioventricular e é responsável por aproximadamente 30% das taquicardias supraventriculares em indivíduos com coração normal. Em ritmo sinusal, 60% desses pacientes apresentam padrão de pré-excitação ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White); os outros 40% exibem um ECG normal, em razão da ausência de condução anterógrada pela via acessória (vias ocultas).

As técnicas e o resultado da ablação variam de acordo com a localização da via acessória no anel AV[12-14] (Figura 2). A localização mais comum da via acessória é a lateral esquerda, presente em cerca de 50% dos pacientes. Nesses casos é necessária a abordagem do anel AV esquerdo, que pode ser obtida por cateterização aórtica retrógrada ou por punção transeptal. Essa decisão é tomada levando-se em consideração as características do paciente e a preferência do operador.

As vias acessórias AV localizam-se na região póstero-septal em 25% dos pacientes. Elas podem estar localizadas no anel AV esquerdo, requerendo abordagem do átrio esquerdo, ou à direita, que torna o procedimento teoricamente mais simples. Entretanto, algumas dessas vias acessórias têm localização epicárdica, estão relacionadas com o sistema venoso do coração ou têm proximidade com nó AV (vias médio-septais) tornando o procedimento altamente complexo.

As vias acessórias de localização lateral direita estão presentes em 20% dos pacientes. A maior dificuldade técnica nesses casos é a estabilização dos cateteres na posição correta, que se consegue às vezes com ajuda de

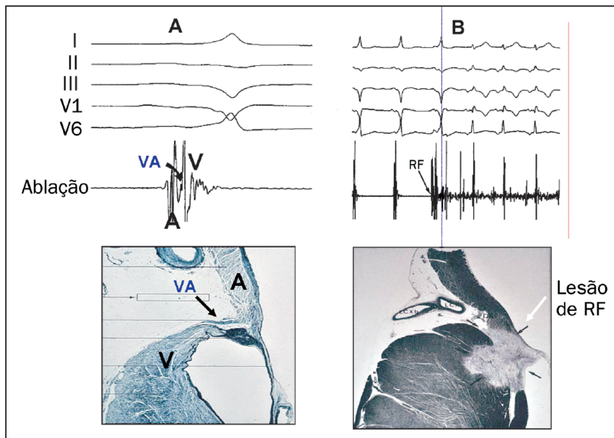


Figura 2. Montagem correlacionando o aspecto eletrofisiológico e anatomopatológico de síndrome de pré-excitação ventricular, pré (A) e pós-ablação (B) com radiofreqüência.
Fotogramas originais de A. Becker (A) e Langberg J (B).

Tabela IV. Recomendações para ablação da síndrome de Wolff-Parkinson-White e outras vias acessórias da condução atrioventricular

Grau A, nível 2	Paciente com pré-excitação ventricular que já tenha apresentado um episódio de taquiarritmia
Grau B1, nível 3	Paciente assintomático com pré-excitação ventricular e profissões de risco (piloto, motorista profissional de coletivos etc.) Paciente assintomático com período refratário anterógrado da via acessória < 270 ms e período refratário ventricular < 220 ms
Grau B2, nível 2	Paciente com pré-excitação ventricular assintomática
Grau C, nível 2	Paciente com pré-excitação ventricular assintomática de baixo risco quando a localização da via acessória estiver associada com risco aumentado de lesão do sistema de condução.

introdutores de cateteres longos e com curvas pré-formadas. Esses pacientes apresentam uma taxa de recorrência superior às outras localizações. As vias acessórias ântero-septais estão presentes em aproximadamente 5% dos pacientes e o maior desafio está na sua ablação quando se localizam junto ao feixe de His (para-hissianas) em razão do risco de bloqueio AV total. A ablação com criotermia das VA para-hissianas tem sido sugerida pelo menor risco de induzir o BAVT; entretanto, a taxa de recorrência é alta, chegando a 20%.[15]

Aproximadamente 5% a 10% das taquicardias AV estão relacionadas com vias de condução lenta ou decremental. A taquicardia de Coumel apresenta-se com característica incessante, por causa de um circuito reentrante mantido por uma via de condução retrógrada exclusiva de condução lenta. As taquicardias AV que envolvem vias acessórias de condução anterógrada decremental (Mahaim e pseudo-Mahaim), também conhecidas como vias atriofasciculares, organizam-se na forma antidrômica, apresentando QRS largo e simulam a morfologia das taquicardias ventriculares. A localização mais freqüente das vias de condução retrógrada lenta é a póstero-septal, junto ao óstio do seio coronário; a localização das vias com condução anterógrada decremental é a lateral direita ou ântero-septal. Os resultados da ablação nesses casos estão mais relacionados com a localização das vias acessórias do que propriamente com suas características.[16]

Em estudo prospectivo realizado no período de 1992 a 1995 em 500 pacientes submetidos a ablação com RF de vias acessórias, a taxa de sucesso foi maior nos pacientes com VA de localização lateral esquerda (95%) em relação à localização póstero-septal (88%), ou lateral direita (90%). Nesse estudo, houve uma morte relacionada com a oclusão da coronária esquerda (0,2%).[14] Em estudo mais recente envolvendo cinco universidades, um total de 6.065 pacientes foi avaliado. A taxa global de sucesso foi de 98%, havendo repetição do procedimento em 2,2% dos pacientes. Complicações importantes, como tamponamento cardíaco, bloqueio AV total ou acidente vascular cerebral ocorreram em 0,6% dos pacientes com uma morte (0,02%).[17]

As recomendações para ablação de vias acessórias estão apresentadas na Tabela IV.

Taquicardias atriais

As taquicardias atriais são responsáveis por 10% das taquicardias supraventriculares. Sob essa denominação apresenta-se um grupo heterogêneo de mecanismos, seja por distúrbio do automatismo, por automaticidade deflagrada seja por reentrada e estruturas anatômicas envolvidas na manutenção da taquicardia. Em termos práticos, as taquicardias atriais são subdivididas em focais, quando há um grupo bem restrito de tecido mantendo a taquicardia, ou macrorreentrantes, quando o circuito reentrante envolve uma área extensa do átrio direito ou esquerdo, relacionadas com áreas de cicatrizes. As localizações mais comuns das taquicardias atriais focais são a *crista terminalis*, o orifício das veias pulmonares e os apêndices auriculares.[18-21] As TA muitas vezes se apresentam na forma incessante, podendo gerar taquicardiomiopatia. A complexidade e o sucesso do procedimento dependem do mecanismo da taquicardia, sendo mais satisfatórios nas taquicardias focais. O sucesso do procedimento varia entre 75% e 95%, com recorrência de 5% a 20%.[18-21] O mapeamento tridimensional com o sistema eletroanatômico (sistema CARTO) permite o reconhecimento mais preciso da extensão das cicatrizes e dos canais de tecido viável que mantém o circuito reentrante, tornando a inter-

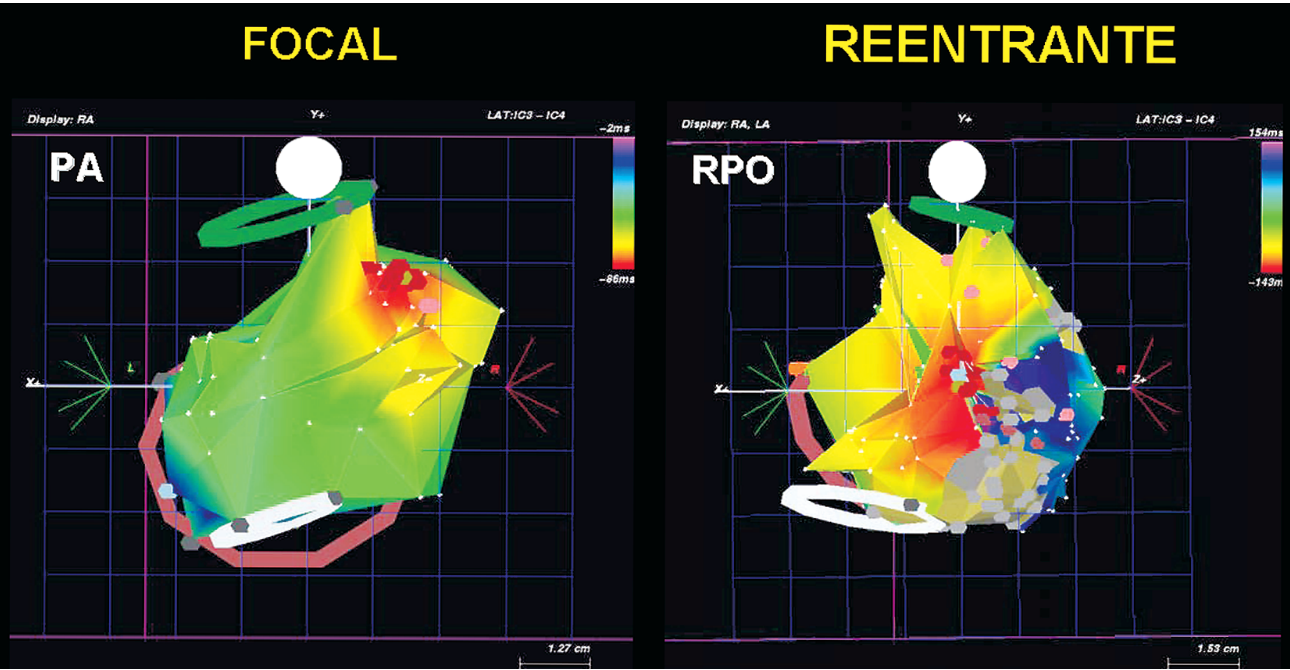


Figura 3. Aspecto posterior do átrio direito em mapa de ativação elétrica obtido pelo sistema eletroanatômico (CARTO) de taquicardia atrial focal e macrorreentrante. A cor vermelha marca o início da ativação e a azul o final. Na taquicardia focal, a ativação espraia-se circularmente a partir de um ponto central. Na taquicardia macrorreentrante, a ativação se utiliza de um canal de tecido através de uma área de cicatriz, marcada com a cor cinza. No primeiro caso, a ablação se concentra em um ponto; no segundo, é realizada uma linha para ligar as bordas da cicatriz (pontos mais escuros).

venção mais efetiva nos pacientes com taquicardias macrorreentrantes[22] (Figura 3).

As recomendações para ablação das taquicardias atriais são apresentadas na Tabela V.

Ablação do *flutter* atrial

O *flutter* atrial típico caracteriza-se por um circuito **macrorreentrante** restrito ao átrio direito, que gira ao redor do anel da valva tricúspide no sentido anti-horário (*flutter* típico comum) ou horário (*flutter* típico reverso), respectivamente, à observação na projeção radioscópica oblíqua anterior esquerda (Figura 4). O *flutter* atrial atípico ocorre em ambos os átrios e usa outras estruturas anatômicas para sua sustentação que não o istmo entre a veia cava inferior e o anel **tricúspide** (ICT).[23]

Uma vez que o istmo crítico do *flutter* atrial típico está localizado entre a veia cava inferior e o anel tricúspide, todas as técnicas aplicadas para ablação do *flutter* comum são baseadas na criação de uma linha de bloqueio, conectando essas estruturas, para se evitar o circuito macrorreentrante.[24,25]

Nos últimos anos ocorreram importantes aperfeiçoamentos na técnica de ablação do *flutter* atrial. Sistematicamente, é investigada a participação do ICT no circuito da taquicardia, com objetivo de confirmar o diagnóstico de *flutter* típico. A ablação é realizada com cateteres com eletrodo distal de 8 mm ou com sistema de irrigação, pois revelaram-se mais eficientes na obtenção do bloqueio bidirecional do ICT, quando comparados com os sistemas convencionais com eletrodo distal de 4 mm.[26] Paralelamente, novas metodologias têm sido utilizadas para confirmar a obtenção do bloqueio bidire-

Tabela V. Recomendações para ablação das taquicardias atriais

Grau A, nível 2	Taquicardia atrial sintomática de difícil controle farmacológico Taquicardia atrial com taquicardiomiopatia
Grau B1, nível 2	Taquicardia atrial sintomática Taquicardia atrial incessante ou recorrente controlável com antiarrítmicos, quando o paciente opta pelo tratamento não-medicamentoso
Grau B2, nível 2	Taquicardia atrial incessante ou recorrente assintomática e sem evidência de taquicardiomiopatia
Grau C, nível 4	Taquicardia atrial de causa transitória e reversível

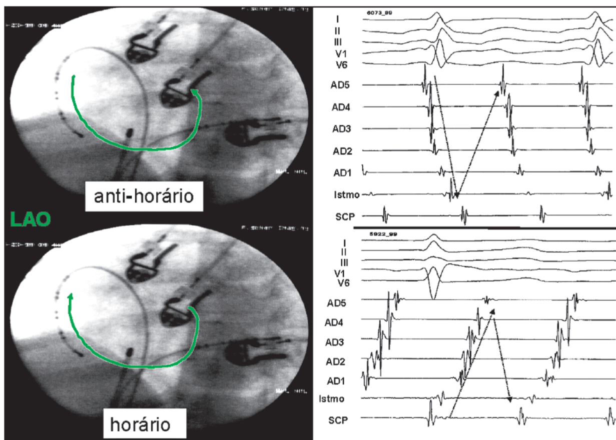


Figura 4. Mapeamento eletrofisiológico de *flutter* atrial típico. Os painéis da esquerda mostram as posições dos cateteres à fluoroscopia na projeção oblíqua anterior esquerda. Um cateter decapolar foi posicionado na parede lateral direita, junto ao anel da valva tricúspide, um outro cateter multipolar foi introduzido no seio coronário e um cateter para ablação está sobre o istmo cavotricúspide. Nos painéis da direita, observa-se a seqüência de ativação obtida por esses cateteres durante o *flutter* típico comum (superior) e o *flutter* típico reverso (inferior). No primeiro, a rotação da onda de ativação se faz no sentido anti-horário, e no segundo, no sentido horário.

cional na condução pelo ICT. Em geral, essa avaliação é realizada pela análise da ativação do ICT por um cateter multipolar (deca ou duodecapolar) posicionado ao redor do anel tricuspídeo. No entanto, uma condução lenta pela linha de bloqueio tem sido observada em alguns pacientes pelo mapeamento eletroanatômico. A documentação de um duplo potencial maior que 100 ms ao longo da linha de bloqueio do istmo relacionou-se com bloqueio bidirecional, em avaliação pelo mapeamento eletroanatômico, e tem sido incorporada como critério adicional de avaliação da condução pelo ICT.[27]

Em estudo prospectivo e randomizado, Da Costa et al.[28] avaliaram a evolução clínica de 103 pacientes submetidos a tratamento com amiodarona ou por ablação do istmo cavo-tricúspide após o primeiro episódio de *flutter* atrial. Durante seguimento médio de 13±6 meses, *flutter* atrial recorreu em dois dos 52 pacientes (3,8%) submetidos à ablação e em quinze dos 51 pacientes (29,5%) aos quais foi administrada amiodarona (P < 0.0001). Todos os pacientes com recorrência no grupo da amiodarona foram tratados com sucesso pela ablação por cateter. A ocorrência de fibrilação atrial não foi diferente nos dois grupos (25% no grupo submetido à ablação e 18% no grupo que recebeu amiodarona, P = 0,3) em seguimento de um ano. Esses dados corroboram a recomendação da ablação do *flutter* atrial como alternativa ao tratamento medicamentoso ou a repetidas cardioversões elétricas para manutenção do ritmo sinusal.

Tabela VI. Recomendações para ablação do *flutter* atrial

Grau A, nível 4	*Flutter* atrial comum recorrente com sintomas claramente relacionados à arritmia
Grau B2, nível 4	*Flutter* atrial assintomático Pacientes assintomáticos com *flutter* e fibrilação atrial com freqüência ventricular controlada

As recomendações de ablação do *flutter* atrial estão apresentadas na Tabela VI.

Ablação da fibrilação atrial

Nos últimos anos, várias técnicas de ablação por cateter foram desenvolvidas com base nos complexos mecanismos que deflagram e mantêm a fibrilação atrial.

É importante considerar que pacientes com taquicardias supraventriculares envolvendo vias acessórias estão predispostos a desenvolver fibrilação atrial durante as crises de taquicardia, e que a conduta inicial nesses casos é a ablação apenas da VA. Entretanto, sabe-se que entre 20% e 30% desses pacientes podem apresentar recorrência da fibrilação atrial por mecanismos independentes da taquicardia atrioventricular. Além disso, também tem sido sugerido que pacientes com TRN e *flutter* atrial que degeneram em fibrilação atrial apresentam melhora clínica após a eliminação dessas taquicardias. Considerando esses dados, a ablação focal da fibrilação atrial foi a primeira técnica desenvolvida para tratar um

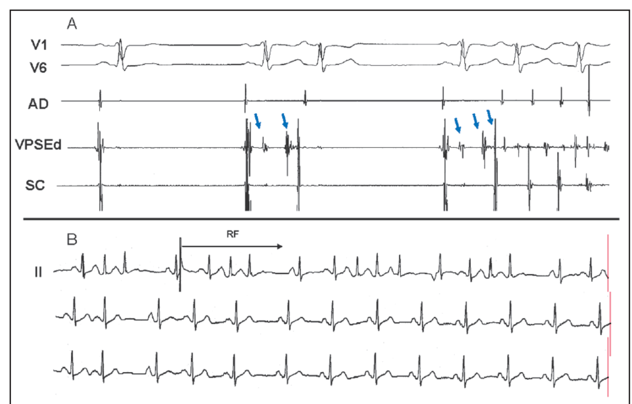


Figura 5. Mapeamento e ablação de um caso de fibrilação atrial (FA) focal. O painel superior mostra um aspecto durante o mapeamento eletrofisiológico. As setas apontam as extra-sístoles muito precoces, que se originam no interior da veia pulmonar superior esquerda (VPSE) e deflagram a FA. O painel inferior mostra a ablação com RF do foco, com recuperação do ritmo sinusal estável.

grupo restrito de pacientes com fibrilação atrial paroxística, nos quais taquicardias atriais focais eram as responsáveis pela deflagração dos episódios de fibrilação atrial e podiam ser claramente localizadas (Figura 5).[29-31] Os casos típicos são pacientes com extra-sístoles atriais freqüentes e taquicardiais atriais repetitivas com origem em veias pulmonares (90%), vasos torácicos (5%), veia cava superior (VCS), VCS esquerda, ligamento de Marshall, *crista terminalis* (5%) ou seio coronário (2%), que após serem identificadas e eliminadas deixam de induzir a fibrilação atrial.[32] Entretanto, pacientes com essas características são raros na prática clínica, de modo que o isolamento empírico das veias pulmonares (origem mais freqüentes dos focos que deflagram a fibrilação atrial) passou a ser amplamente utilizado.

Várias técnicas foram desenvolvidas com esse objetivo e pelo menos quatro delas com suas variações estão em uso clínico atualmente. A técnica denominada isolamento segmentar das veias pulmonares foi elaborada por Haissaguerre et al.[33] e visa a identificar as bandas musculares de tecido atrial que penetram no interior das veias pulmonares e realizar a ablação específica dos quadrantes dos óstios das veias pulmonares onde essas bandas se localizam, evitando a ablação circunferencial no seu interior, que apresenta alto risco de estenose. Para isso, utiliza-se um cateter circular que é introduzido no interior de cada uma das veias pulmonares e a ablação é realizada com pulsos de RF (50ºC e 30 W) no ósito das veias pulmonares (Figura 6). Essa técnica é útil no controle clínico de pacientes com fibrilação atrial paroxística (50% a 70%), mas pouco efetiva nos pacientes com fibrilação atrial persistente (25%). A reconexão de veias previamente isoladas ainda é uma limitação encontrada, justificando a repetição da intervenção em até 50% dos pacientes ou a manutenção do uso de drogas antiarrítmicas por aproximadamente metade deles.[34,35] Mais recentemente, essa técnica tem sido realizada com cateteres com ponta de 8 mm ou com ponta irrigada, com o objetivo de diminuir as recorrências.

A segunda técnica, denominada ablação circunferencial das veias pulmonares, foi desenvolvida por Pappone et al.,[36] com base nos bons resultados observados durante o tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. Com o objetivo de reproduzir a intervenção cirúrgica por cateter, esses autores utilizaram o sistema de mapeamento eletroanatômico que reconstrói tridimensionalmente o átrio esquerdo e a disposição das veias pulmonares, além de permitir a documentação da atividade elétrica nessas estruturas e a navegação magnética e o registro da posição do eletrodo distal do cateter de ablação, sem a necessidade de radioscopia contínua. Nesse procedimento, o cateter circular não é utilizado e apenas o cateter de ablação é introduzido no átrio esquerdo. As linhas de isolamento envolvem as duas veias ipsilaterais, além de ligar essas duas áreas ao anel da valva tricúspide, seguindo as técnicas cirúrgicas para tratamento da fibrilação atrial (Figura 7).[37] Para esse fim, são utilizados cateteres com eletrodo distal de 8 mm ou com ponta irrigada. A taxa de controle da fibrilação atrial com essa técnica varia de 40% a 80%, e parece depender da habilidade do operador em conseguir realizar linhas de bloqueio contínuas e obter isolamento completo das veias pulmonares.[38,39]

A terceira técnica foi desenvolvida por Natale et al.,[40] na Cleveland Clinic, com o objetivo de estender o

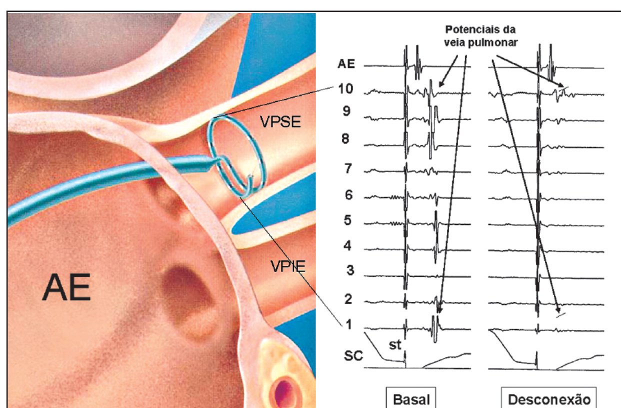


Figura 6. Isolamento segmentar das veias pulmonares. O painel esquerdo mostra o cateter circular decapolar introduzido na veia pulmonar superior esquerda (VPSE). O painel à direita mostra os sinais eletrofisiológicos obtidos pelo cateter circular antes e depois da ablação dos sítios de conexão dos potenciais elétricos atriais que penetram na VPSE.

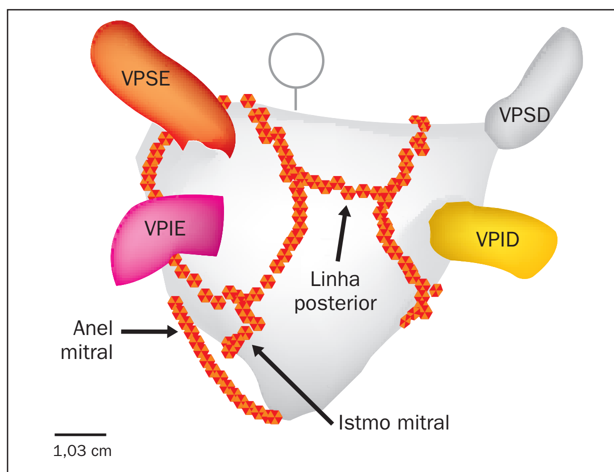


Figura 7. Ablação circunferencial das veias pulmonares. Aspecto das linhas de isolamento obtido pelo mapeamento eletroanatômico. Observe o isolamento amplo ao redor das veias pulmonares esquerdas e direitas, que são unidas por uma linha posterior e ligadas ao anel mitral.

Fonte: modificado da publicação de Oral et al.[39]

isolamento das veias pulmonares para seus respectivos antros. As fibras que penetram nas veias pulmonares e originam-se na parede posterior do átrio esquerdo são também potencialmente focos deflagradores e/ou mantenedores da fibrilação atrial e devem, portanto, ser eliminadas. Assim, o isolamento elétrico das veias pulmonares é um passo essencial, guiado pelo cateter circular e pela imagem dos óstios das veias pulmonares por meio do ecocardiograma intracardíaco. A ablação é realizada com cateter com ponta distal de 8 mm ou irrigado. Os autores não realizam linhas de bloqueio, mas sistematicamente isolam a veia cava superior. Com essa técnica, obtém-se 80% a 90% de sucesso após o primeiro procedimento, sem drogas antiarrítmicas, segundo avaliação realizada após dois meses da intervenção.

A quarta técnica, descrita por Oyang et al.,[41] baseia-se no isolamento extra-ostial das veias pulmonares, auxiliado pelo mapeamento eletroanatômico e confirmado com dois cateter circulares, introduzidos simultaneamente nas veias superior e inferior, respectivamente. Nesse procedimento, não são realizadas linhas de bloqueio adicionais, exceto em pacientes com flutter atrial. Muitos serviços têm aplicado essa estratégia, mas utilizando apenas um cateter circular para confirmar o isolamento. O eco intracardíaco é também utilizado em alguns serviços, para dar maior segurança ao procedimento.

Com o objetivo de modificar o substrato de manutenção da fibrilação atrial, duas técnicas foram sugeridas: a primeira visa à ablação dos eletrogramas de baixa amplitude e fragmentados observados durante a fibrilação atrial, considerados como marcadores de áreas dos rotores que mantêm a fibrilação atrial;[42] a outra visa à identificação de áreas de manutenção da fibrilação atrial em ritmo sinusal, com base na análise espectral dos eletrogramas atriais pela transformada de Fourrier.[43] Nesses procedimentos, o isolamento das veias pulmonares não é essencial para o sucesso do procedimento. Essas técnicas ainda não foram reproduzidas amplamente por outros grupos e têm sido utilizadas após o isolamento das veias pulmonares, principalmente em pacientes com fibrilação atrial persistente, combinadas ou não com linhas de bloqueio.[44,45]

Os riscos desses procedimentos estão relacionados com o acesso vascular (2%), acesso ao átrio esquerdo pela punção transeptal e manipulação do cateter no seu interior. Eles podem provocar hemopericárdio (1% a 2%), provocar e deslocar trombos intracavitários (1%), induzir estenose de veias pulmonares (1% a 2%) e raramente provocar fistula átrio-esofágica (0% a 1%).[46-49] Embora raros, alguns óbitos têm sido descritos em conseqüência dessas complicações. As indicações para ablação da fibrilação atrial dependem ainda da experiência do grupo de intervenção. As recomendações da SBC estão resumidas na Tabela VII.

Tabela VII. Recomendações para ablação da fibrilação atrial

Grau B2, nível 3	Fibrilação atrial paroxística, sintomática e de difícil controle medicamentoso, em pacientes com átrio esquerdo normal e na ausência de condições metabólicas potencialmente correlacionadas à arritmia
Grau B2, nível 4	Fibrilação atrial paroxística freqüente, de difícil controle farmacológico em pacientes com cardiopatia estrutural
Grau C, nível 4	Primeiro episódio de fibrilação atrial Trombo intracardíaco ou contraste atrial espontâneo intenso ao ecocardiograma Contra-indicação à anticoagulação sistêmica Cardiopatia com indicação cirúrgica durante a qual a fibrilação atrial pode ser tratada concomitantemente Doença sistêmica debilitante ou potencialmente correlacionada à arritmia Tireotoxicose, uremia, pericardite, intoxicação alcoólica aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica, tromboembolismo pulmonar

Recomendações para ablação da junção AV em pacientes com taquiarritmias atriais (Tabela VIII)

A ablação da junção AV foi a primeira técnica de ablação utilizada para tratar pacientes com taquiarritmias atriais sem controle clínico adequado.[50] Embora seja muito eficiente, os pacientes precisam implantar um marca-passo definitivo para manutenção do ritmo cardíaco adequado e freqüentemente necessitam de anticoagulação crônica. Atualmente, com o melhor reconhecimento dos mecanismos responsáveis pelas taquiarritmias atriais e com os bons resultados obtidos com o tratamento, esse é um procedimento de última escolha. Após a ablação pode haver retorno da condução pela junção AV em 5% dos pacientes, e tem sido descrita morte súbita em até 3% dos pacientes, em geral naqueles com disfunção ventricular grave.[51,52]

Tabela VIII. Recomendações para ablação da junção atrioventricular

Grau A, nível 2	Taquiarritmias atriais sintomáticas, com desenvolvimento de taquicardiomiopatia ou gerando terapias inapropriadas do CDI, em que os métodos terapêuticos, farmacológicos ou não, foram incapazes ou não puderam ser usados para restauração/manutenção do ritmo sinusal ou controle da freqüência ventricular
Grau B2, nível 3	Permitir a otimização do intervalo AV em pacientes com estimulação cardíaca artificial
Grau C, nível 2	Controle da freqüência ventricular com drogas bem toleradas pelo paciente

Arritmias ventriculares

São candidatos a ablação com RF dois grupos distintos de pacientes com arritmias ventriculares: aqueles com taquicardias ventriculares ou EV monomórficas sintomáticas sem doença cardíaca estrutural (idiopáticas) e aqueles com taquicardias ventriculares monomórficas recorrentes associadas a cardiopatias estruturais.[1]

Nos pacientes sem doença cardíaca estrutural, as arritmias têm um caráter benigno, e o objetivo do tratamento é melhorar a qualidade de vida. Assim, a ablação com RF é destinada aos pacientes sintomáticos, sem controle medicamentoso, ou ao paciente que prefere um tratamento definitivo não-medicamentoso. A origem mais comum das arritmias ventriculares idiopáticas é a via de saída do ventrículo direito (VSVD), seguida pela via de saída do ventrículo esquerdo (VE) e fascículos do sistema de condução do VE.[53-56] As EV/TV com origem na via de saída do VD apresentam morfologia do QRS tipo BRE com eixo desviado para baixo. Quando a EV origina-se na VSVE, a amplitude da onda R cresce nas derivações V1-V3. Entretanto, em alguns casos só é possível determinar a origem na VSVD ou VE durante o mapeamento eletrofisiológico. As EV/TV com origem nos fascículos do ramo esquerdo apresentam padrão de BRD com eixo desviado para cima, quando se originam no fascículo póstero-inferior e para baixo, no fascículo ântero-superior. O sucesso do procedimento depende principalmente da ocorrência espontânea freqüente das EV/TV ou de sua indução com a estimulação programada do VD ou infusão de isoproterenol durante o procedimento, de modo a permitir um mapeamento bem detalhado. O índice de sucesso da ablação das taquiarritmias ventriculares idiopáticas é de cerca de 85% e a sua recorrência após a ablação, de aproximadamente 15%.[56-60] O maior risco da intervenção está relacionado com a origem na via de saída do VE, pois o alvo para ablação muitas vezes localiza-se junto às cúspides coronárias da valva aórtica.[59,60] A revisão dos casos de insucesso mostrou que, em alguns pacientes, as EV/TV podem ter origem subepicárdica, passível de ablação pelo sistema venoso coronário ou pelo acesso percutâneo do espaço pericárdico.[61,62] Nas EV/TV com origem nos fascículos do ramo esquerdo, o maior risco é a proximidade com o ramo esquerdo e tronco do feixe de His.

Recentemente, foram publicadas duas experiências multicêntricas que abrem uma nova perspectiva para o tratamento ablativo de pacientes com TV polimórficas e fibrilação ventricular.[63,64] Esses estudos basearam-se na experiência prévia da ablação focal da fibrilação atrial, em que a eliminação do gatilho (extra-sístole) evita a indução da taquiarritmia. Nesses casos, observou-se que as TV polimórficas e FV eram induzidas por extra-sístoles monomórficas, que, uma vez identificadas e eliminadas, deixavam de induzir as TV e a FV em situações com FV idiopática, síndrome do intervalo QT longo e síndrome de Brugada.

Tabela IX. Recomendações para ablação das arritmias ventriculares idiopáticas

Grau A, nível 2	Pacientes sintomáticos com TV com origem no VD ou VE refratárias ao tratamento medicamentoso ou quando houver intolerância às drogas
Grau B1, nível 4	Pacientes sintomáticos com TVN refratárias ao tratamento medicamentoso, ou quando houver intolerância às drogas
Grau B2, nível 3	EV da via de saída de VD de difícil controle medicamentoso Pacientes sintomáticos que não desejam usar medicação
Grau C, nível 3	Pacientes assintomáticos com taquicardia monomórfica não-sustentada ou extra-sístoles

As recomendações de ablação das arritmias ventriculares idiopáticas estão descritas na Tabela IX.

Taquicardia ventricular em pacientes com cardiopatia estrutural

A ocorrência de TV em pacientes com cardiopatia estrutural é um importante fator de risco para morte súbita (MS), em particular quando há grave disfunção do ventrículo esquerdo (FE do VE < 30%). Nessa condição, a intervenção terapêutica mais importante na prevenção da MS é o implante do cardiodesfibrilador automático (CDI). Quando a função ventricular está mais preservada, não tem sido mostrada diferença estatística nas curvas de mortalidade entre os pacientes em uso regular de amiodarona e aqueles com CDI. O papel da ablação com RF nessas situações é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo as intervenções do CDI, em particular o desconforto dos choques liberados para reversão das TV, e diminuir o número de internações hospitalares de pacientes em uso de amiodarona.

As TV podem se apresentar clinicamente sob as formas sustentadas (duração > 30 segundos) e não-sustentadas. O sucesso da ablação por cateter da TV depende das características do substrato de sustentação da taquicardia, do grau de acometimento estrutural provocado pela doença, da tolerabilidade da arritmia induzida e da experiência do grupo responsável pela realização do procedimento. De maneira geral, o sucesso da ablação oscila entre 40% e 80%.[65-72] O procedimento pode ser de alto risco quando os pacientes encontram-se em condição clínica desfavorável por TV incessante, tendo levado múltiplos choques e com grave disfunção ventricular.

Durante o mapeamento dos alvos para ablação da TV são utilizadas, habitualmente, duas estratégias: em pacientes com boa condição clínica e que toleram a TV, é realizado mapeamento eletrofisiológico durante a TV,

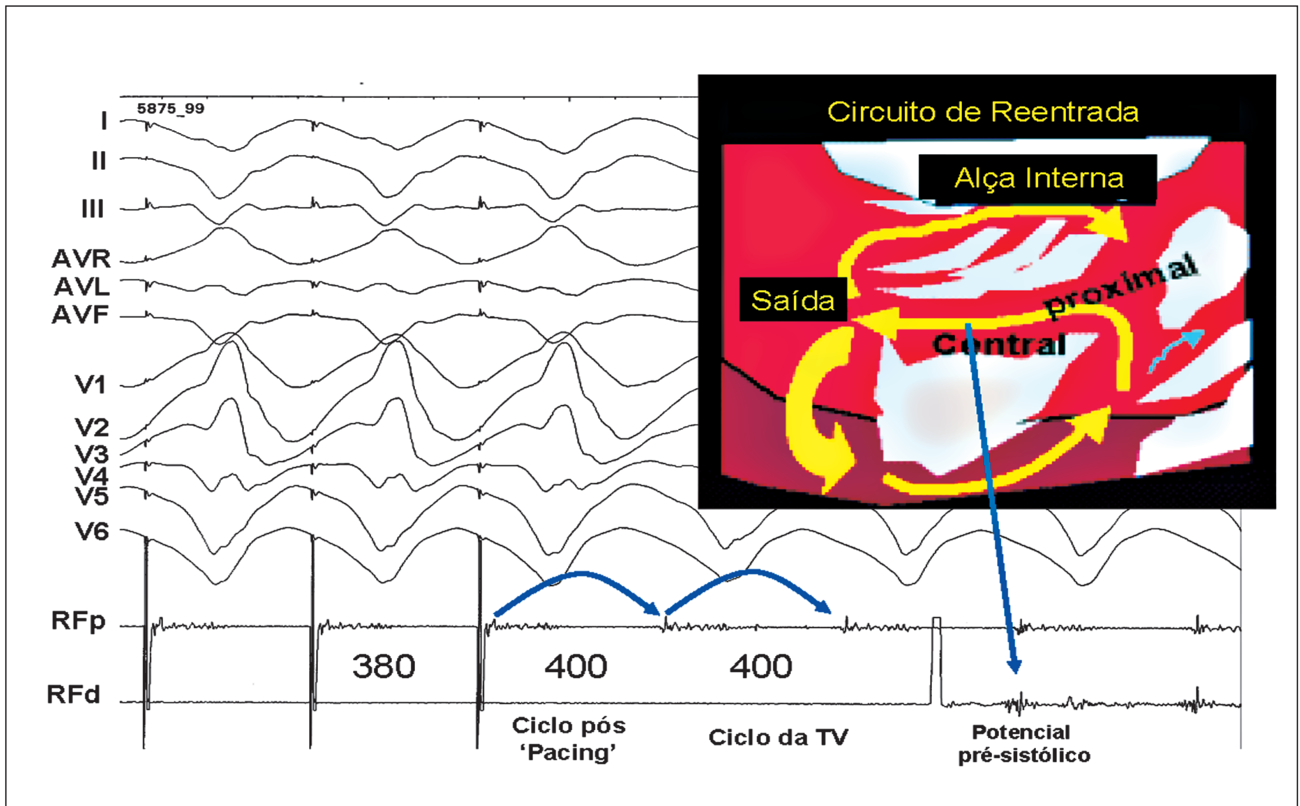


Figura 8. Aspecto do mapeamento eletrofisiológico convencional durante taquicardia ventricular sustentada. A figura anexada é uma modificação da apresentação de Stevenson (NASPE 2002), representando um circuito macrorreentrante através de uma cicatriz. O objetivo do mapeamento eletrofisiológico em questão é investigar que parte do circuito o eletrograma de baixa amplitude e fragmentado obtido representa. O fato do intervalo após a estimulação ventricular, com a mesma morfologia da TV (*entrainment* oculto), apresentar o mesmo ciclo da TV espontânea, sugere que o local estimulado encontra-se no istmo protegido da TV e é um bom alvo para a ablação com RF.

com objetivo de demonstrar que o tecido a ser cauterizado participa do circuito da TV[66] (Figura 8); nos pacientes em condição clínica menos favorável e que não toleram a TV, é realizado o mapeamento da área de cicatriz em ritmo sinusal e são pesquisadas áreas de tecidos viáveis que (potencialmente) poderiam fazer parte do circuito da TV. Nessa última condição, o mapeamento eletroanatômico promove um auxílio adicional ao identificar com mais clareza os possíveis canais de tecido viável na região cicatricial.[72]

Além do mapeamento com o sistema CARTO, duas novas estratégias foram adicionadas nesses últimos anos: a abordagem epicárdica percutânea, através de punção do saco pericárdico via subxifóide[73] (Figura 9) e a utilização de cateteres com eletrodo distal irrigado ou com ponta de 8 mm para produzir lesões mais profundas.[74] Com essa nova via de acesso e os novos instrumentos, um grupo maior de pacientes pode se beneficiar da ablação por cateter.

As recomendações para ablação das taquicardias ventriculares com cardiopatia estrutural estão resumidas na Tabela X.

Tabela X. Recomendações para ablação das taquicardias ventriculares em pacientes com cardiopatia estrutural

Grau A, nível 3	TV incessante TV recorrente requerendo terapêuticas freqüentes do CDI TV tipo ramo-a-ramo
Grau B1, nível 2	TV sustentada recorrente bem tolerada sem controle farmacológico
Grau B2, nível 2	TV sustentada mal tolerada sem controle farmacológico TV não-sustentada, sintomática, sem controle farmacológico TV sustentada recorrente bem tolerada
Grau C, nível 4	Taquicardia ventricular polimórfica secundária a distúrbios elétricos primários, como síndrome do QT longo ou síndrome de Brugada, ou aquelas ocorrendo durante eventos deflagadores reversíveis, como isquemia miocárdica aguda e distúrbios hidroeletrolíticos Taquicardia ventricular não-sustentada assintomática

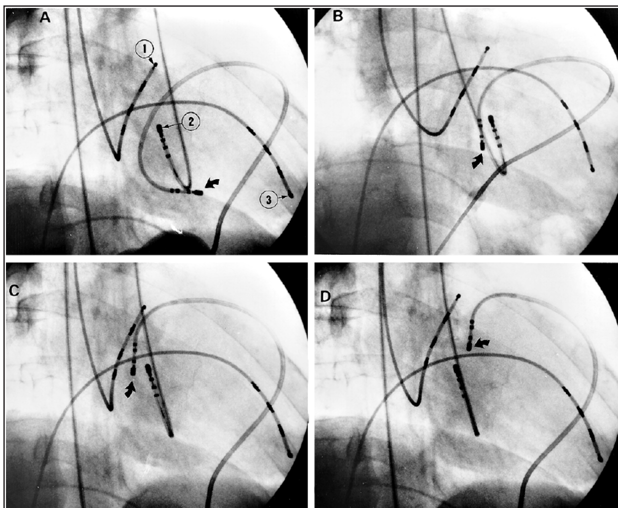


Figura 9. Posição dos cateteres de mapeamento eletrofisiológico durante mapeamento simultâneo pelo endocárdio e epicárdio do ventrículo esquerdo de um paciente com taquicardia ventricular sustentada e cardiopatia chagásica crônica. Fotos obtidas durante fluoroscopia na posição oblíqua anterior direita. O cateter 1 encontra-se no seio coronário e é um marcador anatômico póstero-látero-basal do ventrículo esquerdo. O cateter 2 foi introduzido por cateterização arterial retrógrada e encontra-se na porção látero-basal do ventrículo esquerdo próximo ao anel mitral. As setas mostram a movimentação do cateter na superfície epicárdica do coração, introduzido por punção percutânea subxifóide.

Resumo

A ablação com RF das taquicardias visa, principalmente, a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As técnicas atuais permitem que os procedimentos sejam bastante eficazes e realizados em ambiente de muita segurança. Os benefícios da sua realização dependem do tipo de arritmia e das características clínicas dos pacientes.

Bibliografia

1. Diretrizes para Avaliação e Tatamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. DAEC-SBC. Arq Bras Cardiol 2002; 79:1-50.
2. Nath S, Haines DE. Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems. Prog Cardiovasc Dis 1995; 37:185-204.
3. Grubman E, Pavri BB, Lyle S, et al. Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10:336-42.
4. Nath S, Redick JA, Whayne JG, Haines DE. Ultrastructural observations in the myocardium beyond the region of acute coagulation necrosis following radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5:838-45.
5. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias: the Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1993; 14:1644-53.
6. Scheinman MM. NASPE survey on catheter ablation. Pacing Clin Electrophysiol 1995; 18:1474-78.
7. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. Circulation 1992; 85:1675-88.
8. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, et al. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. Circulation 1992; 85:2162-75.
9. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow pathway conduction. N Eng J Med 1992; 327:313-8.
10. Horta JA de, Sosa E, Scanavacca M, et al. Persistence of palpitations after successful radiofrequency catheter ablation. Arq Bras Cardiol 1997; 68(2):103-6.
11. Silva MA, Scanavacca MI, D'Avila A, et al. Relationship between conduction persistence through the slow pathway after atrioventricular nodal reentry tachycardia radiofrequency ablation and its recurrence. Arq Bras Cardiol 1998; 71(2):117-20.
12. Warin JF, Haïsaguerre M, d'Ivernois CH, LeMatayer P, Montserrat P. Catheter ablation of accessory pathways: Technique and results in 248 patients. Pacing Clin Electrophysiol 1990; 13:1609-14.
13. Jackman WM, Wang XZ, Fryday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med 1991; 324:1605-11.
14. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. Circulation 1999; 99:262-70.
15. Skanes AC, Yee R, Krahn AD, Klein GJ. Cryoablation of atrial arrhythmias. Card Electrophysiol Rev 2002; 6:383-8.
16. McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathways activation potentials. Circulation 1994; 89:2655-66.
17. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:124-39.
18. Sanders W, Sorrentino R, Greenfield R, et al. Catheter ablation of sinoatrial reentrant tachycardia. J Am Coll Cardiol 1994; 23:926-34.
19. Tracy C, Swartz J, Fletcher R, et al. Radiofrequency catheter ablation of ectopic atrial tachycardia using paced activation sequence mapping. J Am Coll Cardiol 1993; 21:910-7.
20. Pappone C, Stabile G, De Simone A, et al. Role of catheter-induced mechanical trauma in localization of target sites of radiofrequency ablation of automatic atrial tachycardia. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1090-97.
21. Lesh M, van Hare G, Epstein A, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Circulation 1994; 89:1074-89.
22. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. Circulation 2001; 103:699-709.
23. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. Eur Heart J 2001; 22:1162-82.
24. Poty H, Saoudi N, Nair M, Anselme F, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. Circulation 1996; 94(12):3204-13.

25. Fischer B, Jais P, Shah D, Chouairi S, Haissaguerre M, Garrigues S, et al. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 200 patients. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7(12):1225-33.
26. Marrouche NF, Schweikert R, Saliba W, et al. Use of different catheter ablation technologies for treatment of typical atrial flutter: acute results and long-term follow-up. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:743-6.
27. Tada H, Oral H, Sticherling C, et al. Double potentials along the ablation line is a guide to radiofrequency ablation of typical flutter. J Am Coll Cardiol 2001; 38:750-5.
28. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Results from the Loire-Ardeche-Drome-Isere-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. Circulation 2006; 114(16):1676-81.
29. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Circulation 1997; 95:572-6.
30. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339:659-66.
31. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. Circulation 1999; 100(18):1879-86.
32. Lin Ws, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. Circulation 2003; 107:3176-83.
33. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation 2000; 101:1409-17.
34. Scanavacca M, Sartini R, Tondato F, et al. Pulmonary veins isolation to treat patients with refractory paroxysmal atrial fibrillation: clinical results after a single procedure. Arq Bras Cardiol 2004; 82(2):160-4, 155-9.
35. Macle L, Jais P, Weerasooriyav R, et al. Irrigated-tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:1067-73.
36. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferencial radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation 2000; 102:2619-28.
37. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. Circulation 2003; 108(19):2355-60.
38. Maciel W, Andréa E, Araújo N, et al. Prognostic criteria of success and recurrence in circumferential ablation for the treatment of atrial fibrillation. Arq Bras Cardiol 2007; 88(2):134-43.
39. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. Circulation 2005; 111(22):2875-80.
40. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. J Am Coll Cardiol 2002; 40(3):464-74.
41. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004; 110(15):2090-6.
42. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol 2004; 43(11):2044-53.
43. Pachon MJC, Pachon MEI, Pachon MJC. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. Europace 2004; 6(6):590-601.
44. Matsuo S, Lim KT, Haissaguerre M. Ablation of chronic atrial fibrillation. Heart Rhythm 2007; 4(11):1461-3.
45. Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. Circulation. 2007;115(20):2606-12.
46. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11(6):677-81.
47. Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. Ann Intern Med 2003; 138:634-8.
48. Pappone C, Oral H, Santinelli V. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. Circulation 2004; 109(22):2724-6.
49. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15(8):960-2.
50. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. JAMA 1982; 248:851-5.
51. Fitzpatrick A, Kouruyan H. Siu A, et al. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. AM Heart J 1996; 131:499-507.
52. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001; 344:1043-51.
53. Tanner H, Wolber T, Schwick N, Fuhrer J, Delacretaz E. Electrocardiographic pattern as a guide for management and radiofrequency ablation of idiopathic ventricular tachycardia. Cardiology 2005; 103(1):30-6.
54. Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, Mittal S, Slotwiner DJ. Ventricular arrhythmias in normal hearts. Cardiol Clin 2000; 18(2):265-91.
55. Yoshida Y, Hirai M, Murakami Y, et al. Localization of precise origin of idiopathic ventricular tachycardia from the right ventricular outflow tract by a 12-lead ECG: a study of pace mapping using a multielectrode "basket" catheter. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22(12):1760-8.
56. Seidl K, Schumacher B, Hauer B, et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular ectopic activity. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(7):924-34.
57. Ouyang F, Cappato R, Ernst S, et al. Electroanatomic substrate of idiopathic left ventricular tachycardia: unidirectional block and macroreentry within the purkinje network. Circulation 2002; 105(4):462-9.
58. Vestal M, Wen MS, Yeh SJ, et al. Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation. J Electrocardiol 2003; 36(4):327-32.
59. Hu D, Guo C, Yang J, et al. Left ventricular tachycardia originating near the left main coronary artery. J Interv Card Electrophysiol 2000; 4(2):423-6.
60. Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2002; 39(3):500-8.
61. Schweikert RA, Saliba WI, Tomassoni G, et al. Percutaneous pericardial instrumentation for endo-epicardial mapping of previously failed ablations. Circulation 2003; 108(11):1329-35.
62. Daniels DV, Lu YY, Morton JB, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. Circulation 2006; 113(13):1659-66.
63. Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Circulation 2002; 20:106(8):962-7.
64. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Circulation 2003; 108(8):925-8.

65. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Circulation 1993; 87:363-72.
66. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of VT late after myocardial infarction. Circulation 1993; 88:1647-70.
67. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1506-14.
68. Wilber D, Kall J, Kopp D, et al. Catheter ablation of the mitral isthmus for ventricular tachycardia associated with inferior infarction. Circulation 1995; 92:3481-9.
69. Kottkamp H, Hindricks G, Chen X, et al. Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:1159-68.
70. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Circulation 2000; 101(11):1288-96.
71. Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, et al. Ventricular mapping during atrial and right ventricular pacing: relation of electrogram parameters to ventricular tachycardia reentry circuits after myocardial infarction. J Interv Card Electrophysiol 2004; 11(3):183-91.
72. Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, et al. Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41(1):81-92.
73. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Oliveira F, Ramires JAF. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1442-9.
74. Soejima K, Stevenson WG. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic heart disease. Curr Cardiol Rep 2003; 5(5):364-8.

Capítulo 9

Bradiarritmias

Silas dos Santos Galvão Filho
José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

Pontos-chave

- A bradicardia patológica na maioria das vezes é sintomática e conseqüente a alterações estruturais do sistema excitocondutor do coração.
- A disfunção do nó sinusal fica caracterizada quando essa estrutura do sistema excitocondutor do coração é incapaz de manter a freqüência cardíaca dentro dos limites da normalidade e/ou adequá-la às demandas metabólicas da circunstância em que se encontra o organismo.
- A primeira descrição dos bloqueios atrioventriculares foi feita por Wenckebach, em 1899, seguido por Hay, em 1906; entretanto, foi somente em 1924 que Mobitz classificou os bloqueios atrioventriculares de acordo com critérios eletrocardiográficos precisos, capazes muitas vezes de identificar até mesmo o nível em que está ocorrendo o bloqueio.
- Todos os agentes antiarrítmicos, em maior ou menor proporção, têm ação depressora do nó sinusal e/ou de condução atrioventricular, causando conseqüentemente bradicardia.
- Os sintomas conseqüentes a bradicardia são variados tanto em tipos como em intensidade, podendo ser evidentes, como nos casos de perda súbita da consciência, até uma discreta diminuição da capacidade física.
- O eletrocardiograma de doze derivações é muitas vezes fundamental na investigação do tipo de bradicardia.
- O estudo eletrofisiológico é o último exame a ser solicitado para a avaliação de bradicardia, e é indicado quando os outros exames não são capazes de elucidar o diagnóstico e/ou o prognóstico da arritmia.
- Quando indicado, o tratamento das bradicardias é basicamente o implante de marca-passo cardíaco.

Introdução

O interesse pela bradicardia remonta ao início do século XIX, quando Adams,[1] em 1828, descreveu a síncope associada ao ritmo cardíaco lento, tendo sido seguido na observação de outros casos por Stokes em 1846.[2]

Considera-se bradicardia quando o coração apresenta uma freqüência cardíaca inferior a 60 bpm, freqüência definida como "limite inferior da normalidade".

É importante rememorar o sistema excitocondutor do coração (Figura 1) para melhor entender essa arritmia. Praticamente todas as células desse sistema apresentam capacidade de gerar estímulos elétricos (automatismo) e/ou conduzi-los (dromotropismo), entretanto são as células do nó sinusal que apresentam a maior capacidade automática e que, portanto, assumem a função

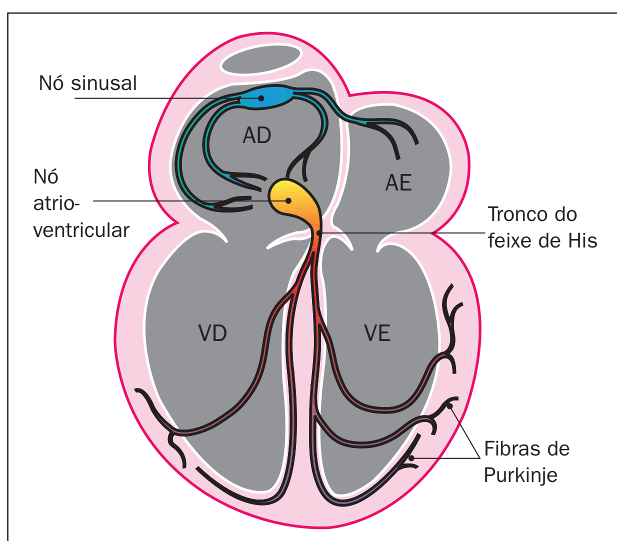


Figura 1. Representação esquemática do sistema excitocondutor do coração. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

de marca-passo natural do coração, ditando o ritmo (freqüência) cardíaco sob influência do sistema nervoso autonômico. Gerado no nó sinusal, localizado na *crista terminalis* do átrio direito, próximo da junção com a cava superior, o estímulo percorre os feixes internodais (em número de quatro), ativando os átrios, e atinge a junção atrioventricular, estrutura constituída pelo nó atrioventricular e pelo tronco do feixe de His, que é a única ligação elétrica fisiológica entre os átrios e os ventrículos.

O nó atrioventricular é uma estrutura complexa que tem várias funções, dentre as quais ser o marca-passo estepe do coração em caso de falha do nó sinusal, já que é o segundo colocado em capacidade automática. Apresenta também uma capacidade dromotrópica (de condução) peculiar mais lenta, propiciando um atraso da ativação ventricular e permitindo que a contração atrial prévia contribua com o enchimento ventricular. O tronco do feixe de His é o início da ativação ventricular; percorre o septo interventricular e se divide nos ramos direito e esquerdo, terminando na intimidade da massa muscular miocárdica de ambos os ventrículos, através de milhares de fibras de Purkinje, ativando de maneira harmônica os ventrículos e extraindo conseqüentemente toda a potencialidade da bomba cardíaca.

A bradicardia pode ser fisiológica, como no caso da bradicardia dos atletas ou em certos casos de vagotonia. Nesses casos, apesar da freqüência cardíaca ser inferior aos limites da normalidade, não existe nenhuma repercussão dessa arritmia na função cardíaca, sendo conseqüentemente assintomática. Quando patológica, a bradicardia, na maioria das vezes, é sintomática e conseqüente a alterações estruturais do sistema excitocondutor do coração. A bradicardia pode ocorrer por alterações na geração do estímulo, nos casos de disfunção do nó sinusal, na condução do estímulo, como nos bloqueios atrioventriculares ou em ambos.

Disfunção do nó sinusal

A disfunção do nó sinusal fica caracterizada quando essa estrutura do sistema excitocondutor do coração é incapaz de manter a freqüência cardíaca dentro dos limites da normalidade, e/ou adequá-la a demandas metabólicas da circunstância em que se encontra o organismo. Essa alteração acomete indistintamente homens e mulheres, sendo bem mais freqüente após os sessenta anos, e sua incidência aumenta com a idade. Quando a disfunção sinusal é responsável por sintomas, fica caracterizada a doença do nó sinusal.

A disfunção do nó sinusal pode ser de causa extrínseca, quando em conseqüência da ação de medicamentos ou de alterações do sistema nervoso autônomo (SNA); ou intrínseca, como nos casos de degeneração das células automáticas do nó sinusal. A degeneração idiopática é a causa mais freqüente de doença do nó sinusal, ocorrendo predominantemente em idosos. Nessa condição, o nó sinusal é total ou parcialmente preenchido por fibras colágenas, em conseqüência, na maioria das vezes, do envelhecimento miocárdico. Geralmente essa fibrose do nó sinusal é acompanhada de diminuição de perfusão miocárdica, pela aterosclerose coronária que é freqüente nesses indivíduos, agravando ainda mais o quadro. Outro fator agravante e freqüente nessa população é o uso de fármacos depressores da função sinusal, como digital, β-bloqueadores ou antiarrítmicos. Em crianças, a causa mais freqüente de disfunção do nó sinusal intrínseca são alterações congênitas, que vão desde agenesia do nó sinusal, como em alguns casos de isomerismo atrial esquerdo, até más-formações do nó sinusal.

Bloqueios atrioventriculares

A primeira descrição dos bloqueios atrioventriculares (BAV) foi feita por Wenckebach,[3] em 1899, seguido por Hay,[4] em 1906; entretanto, foi somente em 1924 que Mobitz[5] classificou os bloqueios atrioventriculares de acordo com critérios eletrocardiográficos precisos, capazes, muitas vezes, de identificar até mesmo o nível em que está ocorrendo o bloqueio. Dessa maneira, eletrocardiograficamente, os bloqueios atrioventriculares se dividem em três tipos: bloqueio atrioventricular do 1º grau – quando ocorre um retardo na condução ao nível da junção AV e, conseqüentemente, um aumento do intervalo PR no eletrocardiograma, entretanto todas as contrações atriais (ondas P) são seguidas de contrações ventriculares (complexo QRS); bloqueio atrioventricular do 2º grau – quando nem todas as ondas P são seguidas de complexos QRS, ocorrendo no eletrocardiograma ondas P bloqueadas; bloqueio atrioventricular do 3º grau ou total – não existe condução através da junção atrioventricular determinando uma completa dissociação entre as ondas P e os complexos QRS no eletrocardiograma.

O bloqueio atrioventricular do 2º grau se subdivide em dois tipos: *BAV do 2º grau do tipo I ou fenômeno Wenckebach* – quando ocorre um aumento progressivo do intervalo PR do eletrocardiograma, até ocorrer uma onda P não conduzida, que é seguida por novo ciclo semelhante, e obrigatoriamente o primeiro intervalo PR do ciclo é menor que o último PR conduzido (Figura 2). Esse tipo de bloqueio é quase que exclusivo do nó atrioventricular que, por apresentar uma grande reserva funcional, nas poucas vezes que evolui para BAVT, ocorre de maneira insidiosa; *BAV do 2º grau do tipo II* – quando ocorrem ondas P bloqueadas sem aumento prévio do intervalo PR. Esse bloqueio é patognomônico de localização no sistema His-Purkinje, podendo evoluir abruptamente para BAVT, determinando episódios de síncope, e, por isso, revestindo-se de maior relevância clínica.

Existem ainda dois tipos de BAV peculiares que fogem à classificação clássica: *BAV 2 X 1* – onde se obser-

vam duas ondas P para cada complexo QRS, caracterizando alternância entre ondas P conduzidas com ondas P bloqueadas. *BAV avançado* – quando existe mais de uma onda P bloqueada em seqüência (Figura 3).

Assim como na disfunção sinusal, os bloqueios atrioventriculares podem ser extrínsecos ou intrínsecos. As causas extrínsecas são exatamente as mesmas já descritas para disfunção sinusal. Várias condições podem ser responsáveis por alterações intrínsecas, capazes de causar bloqueios atrioventriculares, tais como: fibrose senil do sistema excitocondutor do coração no nível da junção AV (causa mais freqüente de BAVT), cardiomiopatia chagásica, isquemia, alteração congênita, seqüelas de miocardite, complicações cirúrgicas etc.

Condições extrínsecas que determinam bradicardia

Ação medicamentosa

Todos os agentes antiarrítmicos, em maior ou menor proporção, têm ação depressora do nó sinusal e/ou condução AV, causando, conseqüentemente, bradicardia. Isso é mais importante no caso dos agentes antiarrítmicos do grupo II (β-bloqueadores), sendo também significativo no caso das do grupo III (amiodarona) e do grupo IV (antagonistas de cálcio). A maioria dos agentes antiarrítmicos do grupo I (quinidina, procainamida, disopiramida, propafenona) tem a ação depressora do automatismo sinusal e/ou condução AV minimizada ou neutralizada por uma ação vagolítica significante. O mexiletine e a lidocaína têm ação muito discreta, e praticamente não alteram a função sinusal e a condução AV, podendo ser responsáveis por acentuação da depressão do automatismo sinusal em pacientes portadores de disfunção sinusal intrínseca.

A digoxina, pela sua ação parassimpaticomimética, deprime o automatismo do nó sinusal e a condução AV, causando bradicardia notadamente em pacientes portadores de disfunção sinusal intrínseca, ou quando associada a amiodarona, podendo, nesse caso, ser responsável até mesmo por BAVT. Determinados agentes anti-hipertensivos, como α-metildopa, clonidina, reserpina e guanetidina, deprimem o automatismo sinusal e a condução AV por ação simpaticolítica.

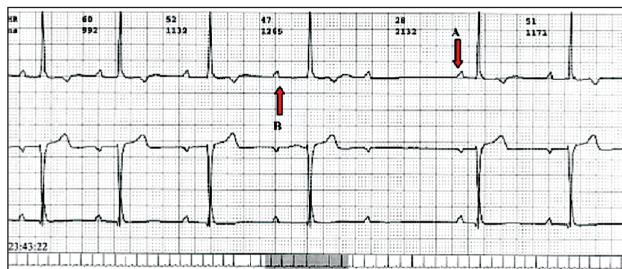


Figura 2. Traçado eletrocardiográfico mostrando BAV do 2º grau do tipo I (fenômeno de Wenckebach). Observa-se que o primeiro intervalo PR conduzido após a onda P bloqueada (seta A) é evidentemente menor que o último PR conduzido antes da P bloqueada (seta B).

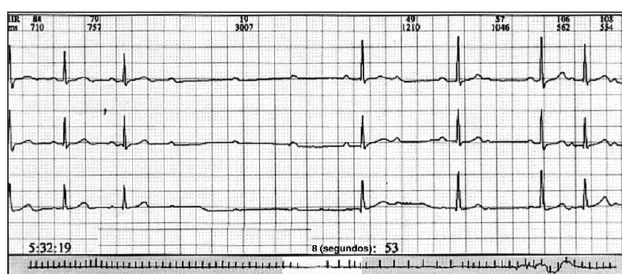


Figura 3. Traçado eletrocardiográfico evidenciando BAV de alto grau. Observa-se 3 ondas P bloqueadas em seqüência determinando pausa > 3 segundos.

Alteração na influência do sistema nervoso autônomo

O nó sinusal apresenta uma freqüência intrínseca (sem influência do SNA) que é calculada pela fórmula $(118{,}1 \times 0{,}57 - \text{idade} \pm 10\%)$. O sistema nervoso autonômico regula as variações da freqüência cardíaca mediante o equilíbrio entre tônus simpático e parassimpático. A hipertonia vagal permanente ou intermitente determina disfunção do nó sinusal e/ou bloqueios atrioventriculares, podendo ser responsável até mesmo por bradicardias graves e pausas prolongadas. Existem indivíduos bradicárdicos por apresentarem constantemente o tônus parassimpático sobrepujando o simpático. Eles são conhecidos como vagotônicos, que na grande maioria são absolutamente assintomáticos, não apresentando nenhuma repercussão da bradicardia no território cardiocirculatório. A predominância do vago sobre o simpático pode ocorrer de maneira súbita e abrupta, como na síncope neurocardiogênica, que, quando cardiodepressora, pode ser responsável por bradicardia grave e/ou pausas prolongadas.

Outra causa de bradicardia intermitente é a hipersensibilidade dos seios carótidos. A relação entre a massagem dos seios carotidianos com bradicardia e vasoplegia é conhecida há mais de duzentos anos;[6] entretanto, somente em 1927 Hering[7] mostrou o verdadeiro mecanismo desse reflexo. Na hipersensibilidade dos seios coronários cardiodepressora, o estímulo dos barorreceptores localizado na adventícia de boa parte das carótidas próximo da bifurcação pode induzir pausas prolongadas por parada sinusal e/ou BAV avançados. Para ser considerado seio carotidiano hipersensível do tipo cardiodepressor, a pausa determinada pela massagem dessa região deve ser igual ou superior a 3.000 ms (Figura 4). Nesses casos, a bradiarritmia ocorre de maneira in-

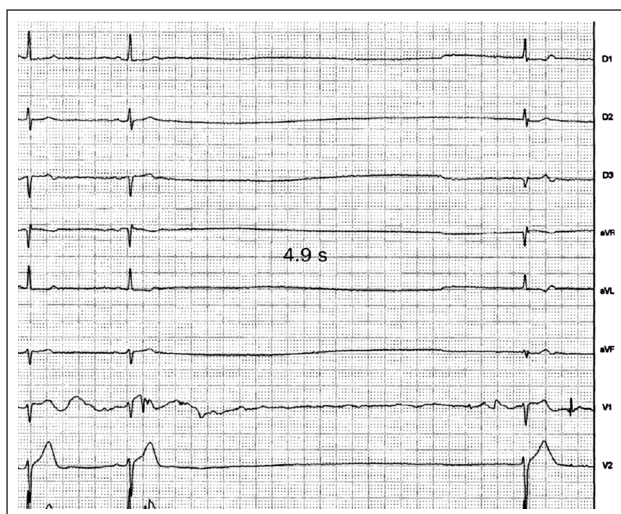


Figura 4. Eletrocardiograma mostrando pausa de 4,9 segundos induzida por massagem do seio carótido direito, em paciente com síncope.

termitente, podendo ser reproduzida com a massagem das carótidas na região cervical. Entre 5% e 20% dos portadores de hipersensibilidade dos seios carótidos apresentam sintomas (tonturas, pré-síncope e/ou síncope), caracterizando a síndrome dos seios carótidos hipersensíveis.

Quadro clínico das bradiarritmias

Como já foi citado, em várias condições a bradicardia é assintomática. Isso é o que se observa na maioria dos casos de disfunção sinusal ou bloqueios atrioventriculares de causa extrínseca, podendo também ocorrer mesmo quando existem alterações intrínsecas do sistema excitocondutor do coração. Os sintomas conseqüentes de bradicardia são variados tanto em tipos como em intensidade, podendo ser evidentes como nos casos de perda súbita da consciência até uma discreta diminuição da capacidade física. Apresentaremos a seguir os principais sintomas conseqüentes dessa arritmia.

Sintomas gerais

Nos casos de doença do nó sinusal, os sintomas mais freqüentes são indisposição, diminuição da capacidade física e cansaço fácil. Muitas vezes, em quadros iniciais, os sintomas podem passar despercebidos pelo paciente, sendo atribuídos à idade, que na maioria dos casos desse grupo é superior a sessenta anos. Uma anamnese detalhada deve ser necessária para se extrair informações clínicas importantes à orientação diagnóstica. Outro sintoma que merece ser investigado e que pode ser omitido pelo paciente é a capacidade de memória e concentração, que pode estar comprometida em razão de bradicardia crônica.

Tonturas

É o sintoma mais freqüente da doença do nó sinusal, e varia desde quadros discretos até episódios de pré-síncope. Conseqüentes de pausas ou bradicardias extremas, as tonturas ocorrem em todas as condições e podem ser o único sintoma dessa doença. Na maioria das vezes, as tonturas se apresentam de maneira paroxística, não-precedidas de pródomos, sendo algumas vezes responsável por acidentes.

Síncope

A perda súbita da consciência é o sintoma clássico do bloqueio atrioventricular total (BAVT) intermitente, caracterizando o quadro conhecido como Stocks Adams. É também o sintoma característico da síndrome do seio carotidiano hipersensível e de disautonomias, como a síncope neurocardiogênica cardiodepressora. Nos casos de doença do nó sinusal, esse sintoma é raro, podendo estar presente em certos casos avançados. Quase nunca precedida de pródomos, a perda de consciência dura alguns segundos, com o paciente recuperando a consciência de modo satisfatório, sem sintomas adicionais.

Palpitação

Esse sintoma característico das taquicardias pode estar presente também nos quadros bradicárdicos. Em certos casos de doença do nó sinusal avançada, conhecidos como síndrome Bradi/Taqui, a palpitação não somente está presente, como pode ser (em poucos casos) o único sintoma percebido pelo paciente. A palpitação pode também se apresentar como a sensação de batimento forte no coração, em razão do tempo de enchimento ventricular aumentado, em conseqüência da bradicardia. Em determinadas situações, tais como na síndrome do QT longo, a bradicardia é um mecanismo que deflagra taquiarritmias, no caso a taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes.* Isso também é observado na síndrome Bradi/Taqui, quando os episódios de taquiarritmias atriais (na grande maioria fibrilação atrial) são precedidos de acentuação da bradicardia (Figura 5).

Nas diretrizes de fibrilação atrial da SBC[8] existem duas recomendações de implante de marca-passo cardíaco para prevenir a bradicardia e controlar a taquiarritmia atrial: 1ª (indicação classe IIa) – fibrilação atrial paroxística, associada à disfunção sinusal adquirida ou induzida por agentes necessários e insubstituíveis; 2ª (indicação IIb) – fibrilação atrial paroxística refratária a tratamento clínico, sem alternativa terapêutica, com relação direta e documentada de bradicardia precedendo os episódios da arritmia.

Figura 5. Traçados eletrocardiográficos obtidos em Holter de paciente portador de síndrome Bradi/Taqui, documentando o momento da entrada e da saída da taquiarritmia (fibrilação atrial). Nota-se a acentuação da bradicardia que precede o início da taquiarritmia (traçado A), assim como a pausa prolongada após reversão espontânea (traçado B).

Exame físico

O exame físico, na maioria das vezes, não mostra nenhuma alteração, além de eventualmente constatar bradicardia e bradisfigmia. Observa-se freqüentemente alargamento diferencial da pressão arterial e, algumas vezes, hipotensão. Palidez cutânea é observada em muitos casos em conseqüência da redistribuição sangüínea.

Exames complementares para avaliação das bradiarritmias

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de doze derivações é muitas vezes fundamental na investigação do tipo de bradicardia. Na disfunção do nó sinusal várias alterações podem ser responsáveis pela bradiarritmia, tais como: bradicardia sinusal, bradicardia juncional, parada sinusal, bloqueio sino-atrial. Nos casos de bloqueios atrioventriculares, somente a partir dos BAV de 2º grau é que pode ocorrer bradicardia. Em relação ao BAV do 2º grau do tipo I (fenômeno de Wenckebach), a instalação do bloqueio se faz de maneira insidiosa, progredindo progressivamente, diferente do BAV do 2º grau do tipo II ou do BAVT intermitente que ocorre de maneira súbita, relacionando-se mais freqüentemente com a perda súbita da consciência e apresentando conseqüentemente pior prognóstico. Os bloqueios intraventriculares como o bloqueio de ramo esquerdo, ou o bloqueio de ramo direito associado a bloqueio divisional, principalmente quando acompanhados de bloqueio AV do 1º grau, apesar de não determinarem diretamente bradicardia, podem denotar condução AV precária e indicar avaliação mais efetiva nos pacientes sintomáticos, pela possibilidade de evolução para BAV mais avançado e, conseqüentemente, bradicardia. A maior limitação do eletrocardiograma é ser muito fugaz e muitas vezes não registrar a alteração do ritmo quando esta é intermitente.

Holter

A eletrocardiografia dinâmica por meio do sistema Holter é um exame indispensável para avaliar de maneira adequada qualquer tipo de bradicardia. É o exame complementar não-invasivo mais indicado para avaliar sintomas intermitentes de pacientes com suspeita de doença do nó sinusal. Um dos objetivos do Holter é o de procurar correlacionar o sintoma com a arritmia (bradicardia), e na maioria das vezes infelizmente isso não é possível. Na realidade, quanto a esse objetivo, o Holter de 24/48 horas apresenta alta sensibilidade em paciente com sintomas diários, e os casos com sintomas esporádicos necessitariam de monitoração de vários dias, inviabilizando a técnica. O Holter mostra, ainda, a curva da freqüência cardíaca nas 24 horas, dando uma boa noção da variação circadiana da freqüência cardíaca e da resposta cronotrópica. A contagem e o registro de ectopias e/ou taquiarritmias é outra informação importante fornecida por esse exame, e em determinadas situações ectopias atriais bigeminadas não-conduzidas podem determinar bradicardia, mimetizando a disfunção sinusal (Figura 6).[9]

Looper

A monitoração ambulatorial de eventos clínicos pelo sistema Looper é o exame mais importante para procurar relacionar os sintomas com a bradiarritmia, principalmente nos casos de sintomas esporádicos. Nesse exame, no qual o paciente será instruído a instalar em si o sistema de monitoração, a eficácia depende da experiência do serviço e, principalmente, da colaboração e do interesse do paciente. Em nossa experiência o máximo de tempo tolerável do exame é trinta dias. Alguns pacientes com a pele muito sensível não são capazes de realizar o exame.

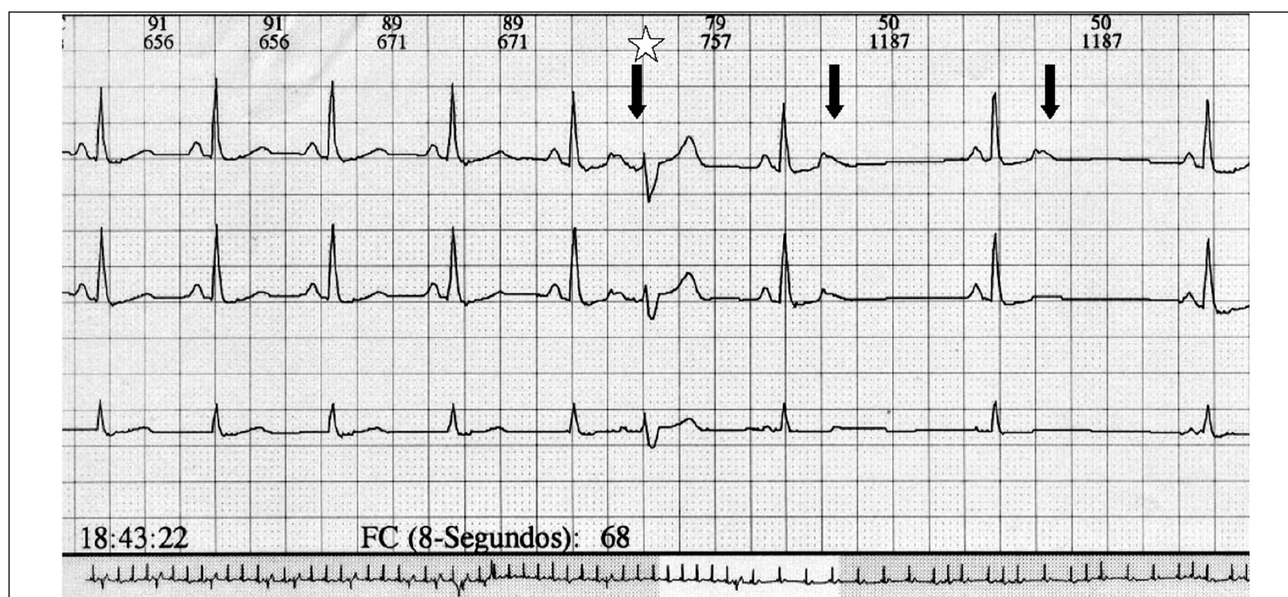


Figura 6. Traçado eletrocardiográfico obtido de Holter que mostra passagem de freqüência de 90 bpm a 50 bpm precedido de extra-sístole. Na realidade a causa da bradicardia é o aparecimento de extra-sístoles atriais bloqueadas bigeminadas que alteram a morfologia da onda T (setas), sendo que a 1ª extra-sístole atrial (☆) é conduzida para o ventrículo determinando o batimento ventricular (QRS) prematuro.

Nas Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas da SBC,[10] os métodos de monitoração ambulatorial do ritmo cardíaco (Holter e Looper) são recomendações classe A para investigar sintomas como tonturas, palpitações, pré-síncopes e síncopes.

Ecocardiograma Doppler

A avaliação da função miocárdica e do tamanho das câmaras cardíacas por meio do ecocardiograma Doppler é muito importante na investigação de qualquer tipo de arritmia. Em certas situações, como no bloqueio atrioventricular total congênito, o aumento das câmaras ventriculares em conseqüência da dilatação cardíaca é a única manifestação de "desconforto" do trabalho cardíaco ante a bradicardia, indicando preventivamente o implante de marca-passo.

Tilt table test

Esse exame está indicado para investigação diagnóstica das disautonomias, em especial da síncope neurocardiogênica. No *tilt table test* (TTT) é também avaliada de maneira adequada a sensibilidade à massagem dos seios carótidos. É particularmente útil na investigação diagnóstica da síncope.

Teste de avaliação da função autonômica

Esses testes são utilizados para avaliar o componente extrínseco da disfunção do nó sinusal. A infusão endovenosa de sulfato de atropina na dose de 0,04 mg/kg provoca uma parassimpaticotonia importante, liberando o simpático que determina elevação da freqüência cardíaca, sendo considerada normal a freqüência acima de 90 bpm no primeiro minuto, e a manutenção acima de 80 bpm nos trinta primeiros minutos pós-infusão do medicamento. Outra maneira de avaliar a influência do SNA sobre a função sinusal é determinando o valor da freqüência cardíaca intrínseca (FCI) por meio do chamado "bloqueio autonômico do nó sinusal" obtido por infusão endovenosa de atropina (0,04 mg/kg) e propranolol (0,05 mg/kg), com o objetivo de eliminar a influência do SNA sobre o nó sinusal. A resposta é considerada anormal quando observa-se discrepância de mais de 15% entre a freqüência cardíaca atingida pelo paciente e a calculada pela fórmula já citada ($FCI = 118{,}1 - (0{,}57 \times idade)$).

Teste ergométrico

O teste ergométrico é importante para avaliação da resposta cronotrópica do nó sinusal, entretanto tem valor limitado pela inconstância das respostas observadas, elevando a freqüência cardíaca em uns e não elevando em outros, mesmo nos casos de disfunção sinusal intrínseca comprovada. Além disso, quando a freqüência cardíaca submáxima não é atingida no pico do esforço, o que poderia sugerir disfunção sinusal, pode ser por incapacidade de realização de esforço adequado por parte de pacientes idosos e mal condicionados. O teste ergométrico é importante também para in-

dicação e controle de marca-passos dotados de sensores de adaptação de freqüência.

Estudo eletrofisiológico

O estudo eletrofisiológico é o último exame a ser solicitado para a avaliação de bradicardia, e é indicado quando os outros exames não são capazes de elucidar o diagnóstico e/ou o prognóstico de um eventual episódio bradiarrítmico da arritmia. Na investigação das bradicardias, o estudo eletrofisiológico avalia basicamente a função do nó sinusal e a condução atrioventricular.

A avaliação da função sinusal por meio do estudo eletrofisiológico é baseada na determinação de dois parâmetros: o tempo de recuperação do nó sinusal e o tempo de condução sino-atrial. O tempo de recuperação do nó sinusal (TRNS) é o tempo em que o nó sinusal reassume o ritmo cardíaco, após o átrio ter sido estimulado a uma freqüência superior à sua por período ≥ 1 minuto. O aumento do TRNS está relacionado com a diminuição da capacidade automática do nó sinusal. O tempo de condução sino-atrial (TCSA) é obtido mediante métodos de sobre-estimulação e seu aumento denota disfunção intrínseca do nó sinusal. O TCSA pode ser medido diretamente, por meio de eletrodos especiais capazes de captar o potencial do nó sinusal. O diagnóstico de disfunção do nó sinusal por meio desses parâmetros apresenta uma razoável sensibilidade (18% a 69% para o TRNS e 29% a 75% para o TCSA) e alta especificidade (88% a 100% para o TRNS e 57% a 100% para o TCSA).

Avaliação da condução atrioventricular

O estudo eletrofisiológico por meio do eletrograma do feixe de His é capaz de determinar, com exatidão, o local do bloqueio na junção atrioventricular e estimar sua magnitude e seu prognóstico de maneira bastante eficaz. Na realidade, o eletrograma do feixe de His divide o intervalo PR do eletrocardiograma em três intervalos (Figura 7): intervalo PA, correspondendo à condução interatrial; intervalo AH, que é a condução ao nível do nó atrioventricular; e intervalo HV, que é a condução no sistema His-Purkinje. O BAV pode estar localizado ao nível do nó atrioventricular (supra-Hissiano), do tronco do feixe de His (intra-Hissiano) e no sistema His-Purkinje abaixo do tronco do feixe de His (infra-Hissiano). Essa localização dos bloqueios é muito importante para a avaliação prognóstica, já que os bloqueios supra-Hissianos (no nível do nó atrioventricular) apresentam melhor prognóstico que os intra ou infra-Hissianos que evoluem freqüentemente para o BAVT.

Nas diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas da SBC[11] existem quatro indicações de estudo eletrofisiológico para avaliação de bradicardia:

- indicação grau B1: portadores de BAV do 1º grau sintomáticos, com distúrbios de condução intraventricular, em que se suspeita de lesão do sistema His-Purkinje;
- indicação grau B2: pacientes sintomáticos com suspeita de disfunção do nó sinusal, após investigação não-invasiva inconclusiva; pacientes com BAV do 2º grau, com distúrbio na condução intraventricular, assintomáticos; pacientes assintomáticos com distúrbio da condução intraventricular, que necessitem de medicamentos com ação depressora importante no sistema His-Purkinje. Nesses casos, se ficar evidenciada pelo eletrograma do feixe de His a presença de distúrbios importantes da condução intra-His (desdobramento do potencial H) ou infra-His (intervalo HV > 70 ms), caracteriza-se a necessidade de implante de marca-passo.

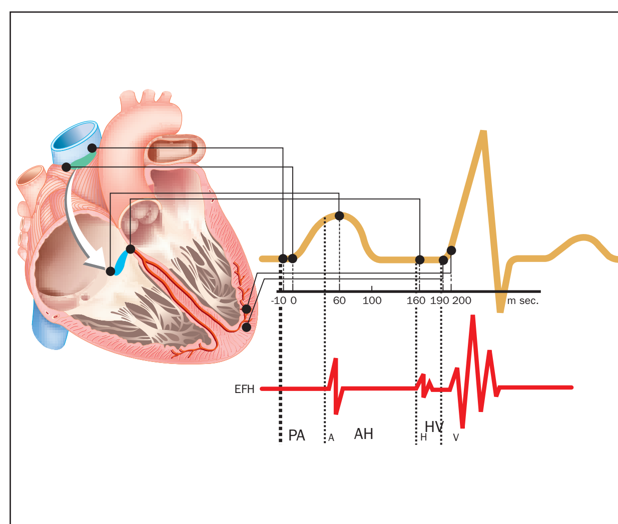


Figura 7. Representação seqüencial da ativação do coração em traçados simultâneos do eletrocardiograma e do eletrograma do feixe de His, com identificação dos intervalos PA, AH e HV.

Tratamento das bradiarritmias

Quando indicado, o tratamento das bradicardias é basicamente o implante de marca-passos cardíacos. Somente uns poucos pacientes, portadores de bradicardia conseqüente a disfunção sinusal extrínseca por vagotonia, respondem satisfatoriamente ao uso de fármacos por via oral de maneira contínua. Para essa função, os fármacos mais utilizados são simpaticomiméticos como salbutamol, aminofilina etc., agentes muito utilizados no tratamento de espasmo brônquico. A atropina (parassimpaticolítico), além de ser pouco eficaz quando utilizada por via oral de maneira contínua, freqüentemente apresenta efeitos indesejáveis, como

secura na boca e dificuldades na micção em idosos. Quanto aos marca-passos cardíacos, a evolução tecnológica dessas próteses propicia hoje uma estimulação cardíaca muito eficaz e até mesmo sofisticada, possibilitando um tratamento bastante adequado da bradicardia, mimetizando cada vez mais a fisiologia do sistema excitocondutor do coração.

Recentemente, Pachon et al.[12] apresentaram um novo conceito de tratamento de bradicardia por vagotonia chamado pelos autores de cardioneuroablação. Esse procedimento consiste no mapeamento do local da enervação parassimpática no nó sinusal e/ou nó AV, e realização de ablação por cateter por meio de radiofreqüência dessa região, objetivando diminuir a influência do vago na freqüência cardíaca e reverter o quadro de bradicardia. Apesar do procedimento ser muito promissor e dos bons resultados apresentados, é necessário aguardar por um maior seguimento, assim como reprodutibilidade por outros grupos para se considerar uma opção terapêutica de rotina para esse tipo de bradicardia.

Resumo

A bradicardia é uma arritmia que desperta o interesse da medicina há muitos anos, apresentando um largo espectro de causas, manifestações clínicas e prognóstico. Neste capítulo apresentam-se os principais tipos de bradicardia, o quadro clínico com os sintomas mais freqüentes, os exames complementares mais importantes na investigação diagnóstica e as opções terapêuticas dessa arritmia.

Bibliografia

1. Adams R. Dublin Hospital Report 1827; 4:353.
2. Stokes W. Dublin Q J Med Sci 1846; 2:73.
3. Wenckebach KF. Zur Analyse des unregelmassigen Pulses. Z Klin Med 1899; 37:475.
4. Hay J. Bradycardia and cardiac arrhythmia produced by depression of certain functions of the heart. Lancet 1906; 1:139.
5. Mobitz W. Über die unvollständige Störung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des menschlichen Herzens. Z Gesamte Exp Med 1924; 41:180.
6. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa. Bath: R Cuttwell, 1799:102.
7. Hering HE. Die Karotidssinusreflexe auf Herz und Gefasse. Dresden und Leipzig: Th Steinkopff, 1927.
8. Diretriz de fibrilação atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2003; 81:19.
9. Costa ERB, Chaguri EOVBA. Extrassístoles atriais bloqueadas como mecanismo de pausas em análise de 26.600 exames de holter de 24 horas. Reblampa 2004; 17:150.
10. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79:8.
11. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79:21-22.
12. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC et al. "Cardioneuroablation" – new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using the catheter RF-ablation. Europace 2005.

Capítulo 10

Síncope: Abordagem Diagnóstica e Tratamento

Milena Frota Macatrão Costa
Denise Hachul

Pontos-chave

- A síncope é a perda de consciência relacionada ao hipofluxo cerebral transitório.
- Sintoma multicausal, abrange desde situações benignas até risco potencial de morte súbita.
- Anamnese, exame físico e eletrocardiograma são considerados os passos mais importantes na formulação inicial de hipóteses diagnósticas e estratificação de risco.
- A presença de cardiopatia estrutural, a relação com exercícios físicos, a história de morte súbita familiar e a idade avançada são fatores relacionados a alto risco de morte súbita.
- O tratamento da síncope envolve desde medidas dietéticas e comportamentais (síncopes neuromediadas) até o implante de desfibriladores automáticos (síncopes por arritmias potencialmente letais).
- A padronização da abordagem baseada em diretrizes e realizada por profissionais especializados possibilita um alto índice de diagnóstico, com baixos custos e maior efetividade no tratamento.

Introdução

Define-se síncope como a perda transitória e autolimitada da consciência, em geral acompanhada de perda do tônus postural, seguida de recuperação espontânea sem intervenção terapêutica.

A incidência de síncope na população geral é estimada em 6,2 por 1.000 pacientes-ano.[1] Em alguns grupos populacionais selecionados, 27% a 42% das pessoas já apresentaram pelo menos um episódio de síncope no decorrer da vida.[2,3] Representa 1% a 3% das avaliações em serviços de emergência nos Estados Unidos.[4]

Qualquer que seja a causa, o mecanismo final de todas as formas de síncope é a hipoperfusão cerebral transitória. Para que se tenha uma idéia de tempo, a cessação súbita do fluxo sangüíneo cerebral por 6 a 8 segundos é suficiente para causar perda da consciência.[5]

Sabe-se que a perfusão cerebral está relacionada de forma direta à pressão arterial sistêmica (pressão de perfusão cerebral = pressão arterial média – pressão intracraniana). Sendo assim, qualquer fator que comprometa o débito cardíaco ou a resistência vascular periférica, e, conseqüentemente, a pressão arterial sistêmica, acarretará em prejuízo da perfusão cerebral.[6] Portanto, uma síncope tanto pode ser desencadeada por falha do débito cardíaco, como acontece nas bradi ou taquiarritmias, diminuição do retorno venoso para o coração, doenças valvares ou miocárdicas, quanto pelo comprometimento da resistência vascular sistêmica, como acontece nas síncopes reflexas ou por neuropatias autonômicas.[3]

Na maioria das vezes, a síncope é seguida de recuperação quase imediata, podendo ser precedida ou não de sintomas premonitórios. Habitualmente a perda da consciência se dá por um curto período de tempo (segundos a poucos minutos).[3] Entretanto, em situações mais incomuns, a duração da síncope pode ser mais longa. Nestas situações, a diferenciação de síncope com outras causas de perda da consciência, principalmente os quadros epilépticos, pode ser difícil[7] (Tabela I).

Apesar de apresentar-se, com freqüência, de forma dramática, síncope é a manifestação clínica de um amplo espectro de doenças, podendo em um extremo representar uma doença benigna e de bom prognóstico e, no outro, ser o prenúncio de uma morte súbita iminente. Sendo assim, o grande desafio na avaliação de um paciente com síncope é determinar se este indivíduo tem risco aumentado de morte.

Tabela I. Diferenciação clínica entre síncope e convulsão

	Síncope	Convulsão
Situação clínica	Em ortostase, ambiente quente, estresse emocional, após micção, defecação, tosse, deglutição (neuromediada) Qualquer situação (arritmia)	Qualquer situação
Sintomas premonitórios	Pródromos de palpitação, turvação visual, náuseas, calor ou frio, sudorese etc.	Aura (*déjà vu*, olfatória, gustatória ou visual)
Durante o evento	Palidez, sudorese Cianose pode ocorrer (arritmia) Duração curta (até 5 minutos) Incontinência esfincteriana e breves movimentos clônicos de extremidades, desvio do globo ocular e movimento tônico	Cianose Salivação Duração prolongada (> 5 minutos) Mordida da língua Desvio horizontal dos olhos Incontinência é mais freqüente Movimento tônico-clônico
Sintomas residuais	Fadiga prolongada (neuromediada) Sem sintomas residuais (arritmia) Orientação	Sintomas residuais freqüentes (dor muscular, fadiga, cefaléia) Recuperação lenta Desorientação

Modificado de: Calkins H, Zipes D. Hypotension and syncope. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6.ed. Philadelphia: Saunders, p.932-40[8]

Etiologia

Síncope pode ser causada por entidades clínicas diversas (Tabela II). Em algumas situações a sua etiologia pode ser multifatorial, como freqüentemente acontece no idoso, em quem uma soma de condições desfavoráveis (que incluem comorbidades, uso de múltiplos medicamentos e alterações fisiológicas cardiovasculares características da idade) faz com que este grupo de pacientes seja menos capaz de compensar as variações nos níveis pressóricos.[9]

Há poucos anos atrás, a causa da síncope não era identificada em até 40% dos pacientes.[1,10] Entretanto, com o advento de novas modalidades diagnósticas (em especial o teste de inclinação e o monitor de eventos implantável), houve uma diminuição significativa do número de indivíduos com quadros inexplicados, atualmente de 14% a 18% dos casos.[11,12]

As causas mais comuns de síncope na população geral são a neurocardiogênica e a ortostática, seguida das arritmias.[1,10,12-14] Ao levar em consideração os diferentes grupos etários, observa-se que as causas mais freqüentes variam:[15] em crianças e jovens, a maioria é neurocardiogênica, reações conversivas (psiquiátricas) e arritmias primárias. Em adultos de meia-idade, a síncope neurocardiogênica ainda é a mais freqüente, sendo que as síncopes situacionais (como as relacionadas com deglutição, defecação etc.) aparecem também nesta faixa etária; em grupos etários mais velhos, as síncopes causadas por obstruções do débito cardíaco (estenose aórtica, embolia pulmonar etc.) têm maior importância, assim como as arritmias decorrentes de doença estrutural do coração, como as pós-infarto do miocárdio.

Avaliação inicial do paciente com síncope

Todo paciente que se apresenta com quadro clínico de perda transitória da consciência deverá ser submetido a uma avaliação inicial que inclui história, exame físico (incluindo medidas de PA em posição supina e ortostática) e eletrocardiograma (Figura 1). A primeira questão a ser definida é se a perda da consciência pode ser atribuída à síncope ou se se trata de um quadro não-sincopal. Na seqüência, deve-se tentar identificar se existem indícios ou não de doença cardíaca e, por fim, determinar se as características clínicas podem sugerir o diagnóstico etiológico.

História

Um episódio de síncope pode ser mais bem caracterizado ao se avaliar as várias condições associadas: fatores precipitantes, posição do indivíduo no momento da síncope, presença, características e duração dos sintomas prodrômicos, sinais clínicos associados à perda da consciência e, ainda, recuperação. Este conjunto de informações pode fortemente sugerir um diagnóstico (Tabela III).

Um estudo recente,[16] que avaliou o valor dos achados clínicos como preditores da causa de síncope e envolveu 341 pacientes, demonstrou que a presença de doença cardíaca definida ou suspeita baseada na avaliação inicial (anteriormente descrita) foi um fator preditor independente de causa cardíaca para a síncope, com sensibilidade de 95% e especificidade de 45%. Nestes pacientes, os preditores mais específicos de causa cardíaca

Tabela II. Causas de síncope

Neuromediadas (reflexas)	Droga/álcool induzida
Síncope vasovagal	Depleção de volume
- clássica	- Hemorragia, diarréia, doença de Addison
- não-clássica	**Arritmias cardíacas**
Síncope do seio carotídeo	Disfunção do nó sinusal (incluindo síndromes de bradicardia e taquicardia)
Síncope situacional	Doença do sistema de condução atrioventricular
- Hemorragia aguda	Taquicardias supraventricular e ventricular paroxísticas
- Tosse	Síndromes hereditárias (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada)
- Estimulação gastrointestinal (deglutição, defecação, dor visceral)	Mau funcionamento do marca-passo/CDI
- Micção	Pró-arritmias induzidas por agentes
- Pós-exercício	**Doença estrutural cardíaca ou cardiopulmonar**
- Pós-prandial	Doença valvar cardíaca
Neuralgia glossofaríngea	Infarto agudo do miocárdio/isquemia
Hipotensão ortostática	Cardiomiopatia hipertrófica
Falência autonômica	Mixoma atrial
- Primária: falência autonômica pura, atrofia sistêmica múltipla, doença de Parkinson	Dissecção aguda de aorta
- Secundária: neuropatia diabética, neuropatia amilóide	Doença pericárdica/tamponamento
- Pós-exercício	Embolia pulmonar/hipertensão pulmonar
- Pós-prandial	**Cerebrovascular**
	Síndromes vasculares de roubo

Adaptado de: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. Europace 2004;6:467-537.[3]

Tabela III. Características clínicas sugestivas de causas específicas de perda real ou aparente da consciência

Síncope neuromediada	Longo período em posição supina especialmente em lugares fechados e quentes
Ausência de doença cardiológica	Presença de neuropatia autonômica ou Parkinsonismo
História longa de síncope	Após exercício
Após súbita, inesperada e desagradável visão, som, cheiro ou dor	**Síncope cardíaca**
Longo período em posição supina ou lugares fechados e quentes	Presença de doença cardíaca estrutural
Náuseas e vômitos associados com a síncope	Durante exercício ou posição supina
Durante refeição ou no estado absortivo após a refeição	Precedida por palpitação
Com a rotação da cabeça, pressão sobre o seio carotídeo (tumor, barbear, gola apertada)	História familiar de morte súbita
Após exercício	**Síncope cerebrovascular**
Síncope por hipotensão ortostática	Com exercício do braço
Após levantar-se	Diferenças na pressão arterial ou pulso nos dois braços
Relação temporal com o início de medicação que leva à hipotensão ou alterações na dosagem	

Adaptado de: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. Europace 2004;6:467-537.[3]

foram síncope na posição supina ou durante esforço, visão borrada e síncope convulsiva. Por outro lado, a ausência de doença cardíaca à avaliação inicial permitiu excluir uma causa cardíaca para a síncope em 97% dos pacientes. Palpitação antes da perda da consciência foi o único preditor significativo de síncope cardíaca em pacientes sem doença cardíaca definida ou suspeita.

Este mesmo estudo evidenciou diferenças significativas nas características clínicas da síncope cardíaca quando comparadas às neuromediadas; entretanto, as características das síncopes inexplicadas foram semelhantes às destas últimas.

O valor da história clínica na diferenciação de síncope por taquicardia ventricular, bloqueio atrioventri-

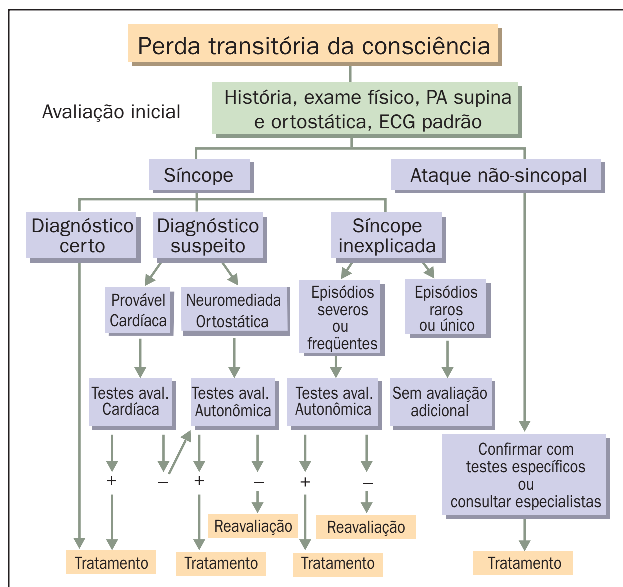


Figura 1. Abordagem da avaliação de perda da consciência baseada na avaliação inicial. Adaptada de Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: Update 2004. Europace 2004; 6(5):467-537.[3]

cular e síncope neurocardiogênica foi avaliado por meio de um estudo prospectivo[16] envolvendo 80 pacientes, pelo qual se demonstrou que as histórias clínicas dos pacientes com síncope por taquicardia ventricular e por bloqueio atrioventricular eram semelhantes. De um total de 32 variáveis estudadas, apenas quatro características da história clínica foram capazes de diferenciar estas causas de síncope: os pacientes com síncope por taquicardia ventricular apresentaram período prodrômico e de recuperação mais longos, além de sudorese antecedendo e fadiga sucedendo a síncope. Por outro lado, a história clínica dos pacientes com síncope neurocardiogênica diferiu em muitos aspectos daquelas obtidas nos outros dois grupos de pacientes. As características de maior valor para identificar indivíduos com síncope cardíaca (por taquicardia ventricular ou bloqueio atrioventricular) daqueles com síncope neurocardiogênica foram: idade > 54 anos, sexo masculino, ausência de sintomas na recuperação e ausência de fadiga pós-sincopal, com sensibilidade de 98% e especificidade de 100%. Palpitações, borramento visual, náuseas, calor, sudorese ou escurecimento visual antes da síncope, além de presença de náuseas, calor, sudorese e fadiga após a síncope foram preditores de síncope neurocardiogênica.

Exame físico

O exame físico deve ser minucioso e detalhado, dando-se especial atenção ao exame cardiovascular. Evidências de doença cardíaca estrutural, incluindo desvios do *ictus*, ritmo de galope, sopros patológicos, hiperfonese de 2ª bulha em foco pulmonar, sinais de insuficiência cardíaca etc. devem ser observadas. Medidas de pressão arterial nas posições supina e ortostática são essenciais. Sinais neurológicos devem ser pesquisados.

Eletrocardiograma

Como já mencionado, o eletrocardiograma (ECG) faz parte da avaliação inicial do paciente com síncope. Algumas arritmias observadas ao ECG são consideradas diagnósticas da causa da síncope (Tabela IV); entretanto, de forma isolada, este exame é capaz de definir a causa de síncope em apenas 10% dos casos.[17] Mesmo que o ECG não conclua a causa da síncope, qualquer anormalidade neste exame pode sugerir a possibilidade de uma causa cardíaca e a necessidade de avaliação adicional. Por outro lado, um ECG normal praticamente afasta a possibilidade de uma causa arrítmica para a síncope, com raras exceções.[3]

Uma vez que pela avaliação inicial se consiga determinar a causa da síncope, deve-se prontamente iniciar o tratamento para a causa específica. Por outro lado, se o diagnóstico for suspeito, testes para avaliação de doença cardíaca ou para os quadros neuromediados devem ser realizados, sendo estes direcionados pela suspeita clínica inicial. Uma terceira possibilidade é a de que a síncope seja inexplicada depois de concluída a avaliação inicial. Nestas situações, se os episódios de síncope forem severos ou freqüentes, deve-se proceder à realização de testes de avaliação autonômica (causa mais freqüente de síncope inexplicada); se, entretanto, os episódios forem raros ou únicos, não é necessária avaliação adicional.

Avaliação complementar

Exames laboratoriais

Raramente são utilizados: quando há suspeita clínica de hipoglicemia levando à perda da consciência (sintomas clínicos associados à glicemia sérica < 40 mg/dl)

Tabela IV. Arritmias consideradas diagnósticas da causa da síncope pelo eletrocardiograma

Bradicardia sinusal < 40 bpm ou bloqueios sinoatriais repetitivos ou pausas sinusais > 3 segundos.
Bloqueio atrioventricular de 2º grau Mobitz II ou de 3º grau
Bloqueios de ramos direito e esquerdo alternantes
Taquicardia supraventricular ou ventricular paroxística rápida
Disfunção do marca-passo com pausas cardíacas

Adaptada de: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. Europace 2004; 6(5):467-537.[3]

e para dosagem de hemoglobina/hematócrito nos quadros de anemia aguda severa ou sangramento volumoso levando à síncope.[3]

Ecocardiograma

O ecocardiograma raramente é capaz de definir a causa da síncope se não há indícios de anormalidade cardíaca à avaliação inicial. Em apenas 1% dos casos este exame estabeleceu a causa da síncope em estudo publicado recentemente.[17] Apesar disto, trata-se de um exame quase sempre recomendado a pacientes com suspeita de uma causa cardíaca para a síncope. Isto porque fornece informações essenciais relativas ao tipo da doença cardíaca de base, à presença ou não de acometimento valvar ou gradientes de pressão e, sobretudo, avalia o grau de comprometimento da função ventricular, permitindo assim subsídios para melhor estratificação do risco do paciente.

Massagem do seio carotídeo

Hipersensibilidade do seio carotídeo é uma causa relativamente freqüente de síncope, sobretudo em idosos,[3,18] sendo a massagem do seio carotídeo a manobra utilizada para desmascará-la. Deve ser realizada sob monitorização eletrocardiográfica e de pressão arterial contínuas e, idealmente, tanto na posição supina quanto na ortostática (com a utilização de uma mesa de inclinação). A realização da manobra também em posição de pé é fortemente recomendada pela possibilidade de melhor avaliação do componente vasodepressor e também pela maior taxa de positividade.[19,20] A resposta é positiva quando ocorre assistolia maior ou igual a 3 segundos (forma cardioinibitória), queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 50 mmHg (forma vasodepressora) ou ambas (forma mista). As principais complicações do teste, apesar de raras, são neurológicas, chegando a uma incidência de 0,45%.[21] Por esta razão, deve-se evitar a massagem carotídea em pacientes com história de eventos isquêmicos transitórios e acidentes cerebrovasculares nos últimos três meses e em pacientes com sopro carotídeo.

Teste de inclinação

O teste de inclinação, em que o indivíduo é submetido à mudança da posição supina para a ortostática por um determinado intervalo de tempo, é utilizado para o diagnóstico de síncope neurocardiogênica. Trata-se de um teste com boa especificidade (90%)[22,23] e reprodutibilidade,[24] porém com sensibilidade incerta já que não existe um padrão-ouro.[25] O teste pode ser sensibilizado com agentes como isoproterenol, dinitrato de isossorbida ou nitroglicerina sublingual com prejuízo mínimo da sua especificidade.[3] As respostas positivas ao teste de inclinação podem ser classificadas em: mista (queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg e da freqüência cardíaca), vasodepressora (queda da pressão arterial sistólica > 30 mmHg com alterações não significativas da freqüência cardíaca) e cardioinibitória (presença de assistolia maior que 3 segundos ou bloqueios atrioventriculares além da queda da pressão arterial). Outros tipos de resposta ao teste de inclinação incluem: hipotensão postural (queda da pressão arterial sistólica > 20 mmHg ou para menos de 90 mmHg ou queda da diastólica > 10 mmHg), resposta disautonômica (queda gradual e progressiva da pressão arterial) e síndrome postural ortostática taquicardizante (incremento de mais de 30 batimentos por minuto na freqüência cardíaca logo após a inclinação e mantida durante a exposição).[26]

As principais indicações do teste de inclinação são: (1) síncope recorrente na ausência de doença cardíaca orgânica ou na presença desta após causas cardíacas de síncope terem sido excluídas e (2) episódio de síncope isolado em situações de alto risco (ocorrência ou risco de lesão física ou com implicações ocupacionais).[3]

Holter

O Holter é um exame raramente útil para o diagnóstico de síncope, sendo capaz de fornecer o diagnóstico em torno de 5% dos casos.[17] Isso acontece porque a grande maioria dos pacientes tem um intervalo livre de síncope que varia de semanas, meses a anos, e, assim, a correlação sintoma-eletrocardiograma raramente é conseguida com este método.[3,26]

Monitor de eventos externos (*loop recorder*)

Por permitir maior tempo de monitorização (semanas), o monitor de eventos externos tem maior chance de flagrar um evento clínico. Os sistemas antigos apresentavam grande limitação, a necessidade de acionar o gravador durante o período de perda da consciência, o que não é um fator limitador nos aparelhos mais recentes, que são capazes de realizar registro automático. Em um estudo envolvendo pacientes com altas taxas de recorrência de síncope, o monitor de eventos foi capaz de registrar síncope ou pré-síncope em 25% dos pacientes durante um período de monitorização de até um mês.[27]

Monitor de eventos implantável

Trata-se de um dispositivo implantado cirurgicamente no subcutâneo sob anestesia local, ainda muito pouco utilizado no Brasil. Sua bateria tem vida útil de 18 a 24 meses e sua memória circular é capaz de arma-

zenar até 42 minutos contínuos de ECG.[3] Pode ser acionado pelo paciente ou, como nos aparelhos mais modernos, apresentar detecção automática de acordo com uma programação pré-determinada para episódios de alta e baixa freqüência cardíaca e de pausas. No início, estes dispositivos eram implantados apenas após extensa investigação não invasiva e invasiva.[28,29] Entretanto, com as demonstrações de maior capacidade diagnóstica quando comparado à avaliação convencional incluindo teste de inclinação, monitor de eventos e estudo eletrofisiológico (52% *versus* 20%),[30] a tendência provavelmente será de implante mais precoce destes dispositivos.

Teste de esforço

Este exame é recomendado para os pacientes que apresentam síncope durante ou imediatamente após o esforço, que representam cerca de 5% dos casos de síncope inexplicada.[31] Nestas situações, a hipótese de etiologia cardíaca deve sempre ser aventada e investigada, em especial no paciente cardiopata. Em não cardiopatas, a maior possibilidade de síncope durante o esforço é a vasodepressão reflexa profunda, e caso o sintoma ocorra logo após o término do exercício, a causa é quase sempre vasovagal.[32] A ocorrência de bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º graus relacionados à taquicardia durante o esforço (bloqueios de fase 3) está sempre localizada distalmente ao nó atrioventricular e representa achado de progressão para um bloqueio crônico estável.

Estudo eletrofisiológico

Deve ser realizado quando a avaliação inicial sugere que a causa da síncope pode ser atribuída a um evento arrítmico (pacientes com doença cardíaca estrutural, eletrocardiograma alterado, síncope sem sintomas premonitórios ou precedida de palpitação). Um exame normal não é capaz de afastar a causa arrítmica;[3] por outro lado, é diagnóstico nas situações de bradicardia sinusal e tempo de recuperação do nó sinusal muito prolongado (doença do nó sinusal); quando há bloqueio bifascicular e intervalo HV basal > 100 ms ou bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º graus com extra-estímulos atriais, ou na presença de bloqueio His-Purkinje de alto grau provocado pela administração de ajmalina, procainamida ou disopiramida; quando há indução de taquicardia ventricular monomórfica e, ainda, nas situações de indução de taquicardias supraventriculares que reproduzam hipotensão ou sintomas espontâneos.

Prognóstico

No estudo de Framingham,[1] 7.814 indivíduos foram estudados e seguidos por 27 anos e, destes, 822 relataram síncope (6,22 por mil pessoas/ano). Os indivíduos com síncope apresentaram risco maior de morte por qualquer causa (1,31), sendo o maior risco relacionado à síncope cardíaca (razão de chances de 2,1). Por outro lado, os indivíduos com síncope vasovagal tiveram sobrevida semelhante à do grupo sem síncope.

Pacientes com síncope cardíaca têm mortalidade muito maior (18% a 33%), quando comparados àqueles com síncope não cardíaca (0% a 12%) ou com síncope inexplicada (6%).[4,10,33,34] Esta mortalidade aumentada relaciona-se essencialmente à gravidade da doença cardíaca de base, conforme demonstrado por Kapoor et al.[35] Neste estudo, pacientes com síncope cardíaca não tiveram maior mortalidade que os indivíduos sem síncopes pareados para graus semelhantes de doença cardíaca.

Um estudo de estratificação de risco[36] identificou quatro variáveis clínicas preditoras da ocorrência de arritmia cardíaca ou morte após um ano da apresentação da síncope: idade maior ou igual a 45 anos, história de insuficiência cardíaca, história de arritmias ventriculares e eletrocardiograma anormal (anormalidades outras que não alterações inespecíficas do segmento ST). Pacientes com um fator apresentaram risco de 4% a 7% do evento, comparados com 58% a 80% em pacientes com 3 ou 4 fatores de risco.

Tratamento

Sendo a síncope a manifestação clínica de um grande número de doenças subjacentes, o tratamento vai ser bem variável e direcionado à doença de base. Deste modo, o tratamento em algumas situações visa a melhora da qualidade de vida e a diminuição das recorrências, e em outras deve ser agressivo no sentido de prevenir a morte cardíaca (Tabela V).

Necessidade de internação

A internação hospitalar em síncope pode ser necessária para atender a um dos seguintes objetivos: diagnóstico ou tratamento.

Para o diagnóstico, a internação pode ser indicada quando a avaliação inicial não foi capaz de definir o diagnóstico em situações que se pressupõe como de risco para o paciente. Tais situações podem ser encontradas nos seguintes casos: doença cardíaca significativa suspeita ou conhecida, alterações eletrocardiográficas que levantem suspeita de síncope arrítmica, síncope durante o esforço ou associada a lesão severa, história familiar de morte súbita.[3]

Para tratamento, recomenda-se a internação hospitalar na vigência de uma das seguintes causas de síncope: arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, doenças estruturais cardíacas ou cardiopulmonares e nas raras situações em que se indica o implante de marca-passo

Tabela V. Tratamento da síncope baseado na sua etiologia

Síndromes neuromediadas	Educação sobre a benignidade; evitar eventos precipitantes, reconhecimento dos sintomas premonitórios, manobras para abortar o episódio (p. ex.: deitar-se, manobras de contra-pressão)
Síncope vasovagal	Evitar depleção volêmica, longos períodos em ortostase, ambientes fechados e quentes, punções venosas Aumentar ingesta hidro-salina (na ausência de HAS); Exercício moderado, *Tilt-training* Agentes (recorrência freqüente ou trauma associado): midodrine, fludrocortisona
Síndrome do seio carotídeo	Marca-passo cardíaco nas formas cardioinibitórias ou mistas Para as formas vasodepressoras: tratamento semelhante ao da síncope vasovagal
Síncope situacional	Evitar ou aliviar o evento deflagrador: tosse, defecação, micção, estresse emocional, dor intensa Quando não é possível evitar evento deflagrador: manter volemia adequada, evitar ortostase longa
Hipotensão ortostática	Evitar diuréticos, vasodilatadores e álcool Evitar mudança brusca de postura, período prolongado em posição supina, ambientes quentes, exercício extenuante, refeições copiosas Aumento da ingesta hidro-salina Elevar cabeceira da cama durante o sono Em casos refratários: tratamento farmacológico (fludrocortisona, midodrine)
Disfunção do nó sinusal	Marca-passo cardíaco (preferencialmente atrial ou dupla câmara)
Doença do sistema de condução atrioventricular	Marca-passo atrioventricular
Taquicardias supraventriculares ou ventriculares paroxísticas	Ablação por cateter Agentes antiarrítmicos Cardiodesfibrilador implantável
Doenças cardíacas ou cardiopulmonares estruturais:	
Isquemia miocárdica aguda ou infarto	Tratamento farmacológico ou revascularização
Embolia pulmonar	Anticoagulação, trombólise quando indicado
Tamponamento pericárdico	Punção pericárdica e drenagem
Estenose aórtica	Cirurgia valvar
Cardiomiopatia hipertrófica	Tratamento farmacológico ou cirúrgico

cardíaco artificial para o tratamento de síncope vasovagal forma cardioinibitória.

Perspectivas futuras

As unidades de avaliação de síncope, cujo objetivo é estabelecer a investigação baseada em diretrizes envolvendo profissionais especializados, têm se mostrado extremamente vantajosas, tanto em termos de efetividade diagnóstica quanto na contenção de gastos.[37] Os resultados de atendimentos por Unidades de Síncope, tanto na emergência como em pacientes ambulatoriais, são superiores aos do atendimento padrão, estabelecendo diagnóstico definitivo em número expressivo de casos com baixos custos. A experiência de um estudo multicêntrico realizado na Itália, que envolveu 465 pacientes em unidades de emergência de hospitais gerais, demonstrou que a aplicação da avaliação sistemática orientada por especialistas de Unidades de Síncope proporcionou o esclarecimento etiológico em 98% dos pacientes com síncopes inexplicadas, com média de apenas 2,5 exames subsidiários por paciente.[38]

Resumo

Apesar de representar um problema clínico comum, a síncope ainda é abordada com estratégias diagnósticas e terapêuticas não padronizadas. Isto resulta no uso inapropriado de exames complementares, internações hospitalares desnecessárias, além do elevado número de casos com diagnósticos retardados ou não estabelecidos. Estudos demonstram que uma porcentagem razoável dos indivíduos aparentemente saudáveis que morreram de forma súbita apresentava síncope prévia ao evento fatal. A identificação deste subgrupo caracteriza o maior desafio na abordagem dos pacientes com síncope a esclarecer. Muitos são os métodos diagnósticos subsidiários disponíveis para investigação de síncope, mas somente seu uso racional proporciona o resultado esperado.

Este capítulo sugere a padronização do atendimento da síncope, baseada em diretrizes, proporcionando um diagnóstico mais precoce pelo uso

racional dos métodos subsidiários de investigação, reduzindo o número de internações indevidas e possibilitando o tratamento adequado.

Bibliografia

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002; 347:878-85.
2. Dermkasian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy Young adults. JAMA 1958;168:1200-7.
3. Brignole M, Alboni P, Bennditt D, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology, Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. Eur Heart J 2004;6:467-537.
4. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, et al. Evaluation and outcome of emergency room patients with trasient loss of consciousness. Am J Med 1982;73:15-23.
5. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerecral circulation in man. Arch Neurol Psychiatr 1943;50:510-28.
6. Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysiological basis. In: Mathias CJ, Bannister R (ed.). Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 4.ed. Oxford: Oxford University Press, 1999; 519:1-10.
7. Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J, et al. Transient loss of counsciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. J Neurol 1991;238:39-43.
8. Calkins H, Zipes D. Hypotension and syncope. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 2001. p.932-40.
9. Hachul D. Síncope no idoso. In: Wajngarten M. Cardiogeriatria. Roca, 2004. p.139-46.
10. Martin GL, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. Ann Emerg Med 1984; 13: 499-504.
11. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice: implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial. Eur Hear J 2000;21:935-40.
12. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med 2001;111:177-84.
13. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni MD, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope. JACC 2006;47(2):473-84.
14. Kapoor W. Evaluation and outcome of patientes with syncope. Medicine 1990;69:169-75.
15. Manolis AS. Evaluation of patients with syncope: focus on age-related differences. ACC Curr J Rev 1994;november/december:13-8.
16. Calkins MD, Shyr Yu, Frumin H, et al. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. Am J Med 1995;98:365-73.
17. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001;37:1921-8.
18. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncopes. Europace 2004;6:55-62.
19. Brignole M, Sartore B, Prato R. Role of body posicion during carotid sinus stimulation test in the diagnosis of cardioinibitory carotid sinus syndrome. G Ital Cardiol 1983;14:69-72.
20. Parry SW, Richardson D, O´Shea D, et al. Diagnosis of carotid sinus hipersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. Heart 2000;83:22-3.
21. Munro N, Mcintosh S, Lawson J, et al. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. J Am Geriatr Soc 1994;42:1248-51.
22. Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:781-7.
23. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for accessing syncope. J Am Coll Cardiol 1996;28:263-75.
24. Hachul D, Sosa EA, Consolim F, et al. Reprodutibilidade do teste de inclinação em pacientes com síncope neurocardiogênica. Arq Bras Cardiol 1994;62(5):297-9.
25. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 2005;352:1004-10.
26. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002;79(Supl V):1-50.
27. Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. Am J Cardiol 1990;66:214-9.
28. Krahn AD, Klein GJ, Norris C, et al. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. Circulation 1995;92:1819-24.
29. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative nonivasive and invasive testing. Am J Cardiol 1998;82:117-9.
30. Krahn A, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assesment of syncope trial. Convencional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation 2001;104:46-51.
31. Kapoor W, Karpf M, Maher Y, et al. Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective aproach to its diagnostic evaluation. JAMA 1982;247:2687-91.
32. Hachul D, Gardenghi G, Scanavacca M. Síncope e morte súbita relacionada a exercício: aspectos epidemiológicos e clínicos. In: Negrão CE, Barretto ACP (ed.). Cardiologia do exercício. Barueri: Manole, 2005. p.237-48.
33. Silverstein MD, Singer DE, Mulley, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. JAMA 1982;248:1185-9.
34. Kapoor W, Karpf M, Wieand S, et al. A propective evaluation and follow-up of patients with syncope. N Engl J Med 1983;309:197-204.
35. Kapoor WN, Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. Am J Med 1996;100:646-55.
36. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. Ann Emerg Med 1997;29:459-66.
37. Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al. Syncope evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS) – a multidisciplinary approach to syncope management. Circulation 2004;110:3636-45.
38. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J 2006; 27: 76-82.

Capítulo 11

Morte Súbita Cardíaca

Martino Martinelli Filho
Júlio César de Oliveira
Ricardo Alkmim Teixeira
Gustavo Gomes Torres

Pontos-chave

- Morte súbita cardíaca (MSC) é a morte natural de causa cardíaca, caracterizada por perda súbita de consciência no período de até 1 hora, desde o início dos sintomas.
- Inúmeras patologias ou disfunções específicas estão direta ou indiretamente envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos da MSC: doença arterial coronária, cardiomiopatias, doença valvar, doença cardíaca congênita e miscelânias.
- Cerca de 5 a 10% dos pacientes com história de MSC recuperada apresentam coração aparentemente normal, mas a grande maioria tem patologia cardíaca detectada em autópsia detalhada.
- A MSC pode ser a primeira manifestação clínica tanto de pacientes com distúrbio eletrofisiológico primário (coração estruturalmente normal), como de portadores de cardiomiopatias.
- Doença arterial coronária é a patologia mais comumente associada e por isso há consenso de que os critérios de estratificação de risco coronário (HAS, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo) devem fazer parte da abordagem inicial da avaliação de risco para MSC.
- Grandes ensaios clínicos têm demonstrado a superioridade do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) sobre as drogas antiarrítimicas na prevenção primária e secundária de MSC.
- Novos métodos diagnósticos, como estudo genético e alternância da onda T, têm sido usados como novas perspectivas para a estratificação de risco em prevenção primária de MSC.

Definição

Morte súbita cardíaca (MSC) é a morte natural de causa cardíaca, caracterizada por perda súbita de consciência no período de até 1 hora, desde o início dos sintomas. A doença cardíaca pode ser conhecida ou não, porém o tempo e as circunstâncias da morte são inesperados.[1] Pelo fato de que os atestados de óbito não incluem esse período de tempo, sua aplicabilidade epidemiológica é comprometida e outras definições foram propostas, tais como "qualquer morte cardíaca que ocorra fora do hospital ou em serviços de pronto atendimento".[2,3]

Epidemiologia

A MSC é responsável por 300 a 450 mil mortes por ano nos Estados Unidos, sendo considerada a causa mais comum de morte nos países desenvolvidos.[4] Estima-se que a ocorrência de MSC seja superior à somatória das taxas de acidente vascular cerebral, câncer de pulmão, câncer de mama e SIDA combinados.[5] Estudos epidemiológicos demonstraram que a fibrilação ventricular (FV), precedida por taquicardia ventricular sustentada (TVS), é o principal mecanismo de MSC, que, por sua vez, responde por aproximadamente 50% da mortalidade cardiovascular, e cerca de 80% dos casos estão relacionados à doença arterial coronária (DAC).[6] Apesar disso, fatores de risco clássicos para DAC, com exceção do tabagismo, não apresentam relação direta com a maior ocorrência de MSC.[4]

A incidência de MSC é dependente da população analisada. Varia de um a oito casos por mil indivíduos ao ano (população geral) até cerca de trinta por mil indivíduos (infarto prévio e arritmia ventricular complexa). Essa incidência é maior no sexo masculino (75% dos casos) e aumenta com a idade, tal qual ocorre na DAC. Os picos de incidência ocorrem entre o nasci-

mento e o sexto mês de vida, decorrente da síndrome da morte súbita infantil, e entre 45 e 75 anos (maior ocorrência de DAC).[1] Aproximadamente 60% de todas as MSC ocorrem fora do ambiente hospitalar.[7]

No Brasil, a taxa de mortalidade cardiovascular hospitalar registrada em 2003 foi de 7,27%, correspondendo a 89.402 óbitos, e não existem dados a respeito de MSC.[8]

Etiopatogenia

Inúmeras patologias ou disfunções específicas estão direta ou indiretamente envolvidas nos mecanismos eletrogênicos da MSC: doença arterial coronária, cardiomiopatias, doença valvar, doença cardíaca congênita, miocardites secundárias, alterações eletrofisiológicas primárias, disfunção autonômica cardíaca e misceláneas.

Os mecanismos eletrogênicos da MSC, independentemente da causa, envolvem uma complexa interação entre um substrato anatômico anormal (cicatriz, tecido isquêmico, hipertrofia ou inflamação) e disfunções eletrofisiológicas variáveis que, sob modulação funcional de distúrbio transitório, são responsáveis por eventos arrítmicos fatais, cujo gatilho é a extra-sístole ventricular (EV) (Figura 1).[9]

Coração aparentemente normal

Cerca de 5 a 10% dos pacientes com história de MSC recuperada apresentam coração aparentemente normal, mas a grande maioria tem patologia cardíaca detectada em autópsia detalhada. Um estudo de 270 casos de MSC submetidos à autopsia, que a princípio não apresentavam anormalidade estrutural, documentou doença cardíaca em 90%, após realização de novo exame patológico detalhado.[10] Dentre estes, em 180 casos foram identificadas causas específicas: aterosclerose coronária (65%), doenças cardíacas congênitas (14%) e miocardites (11%). Em um subgrupo de 76 pacientes com achados patológicos não específicos, 2/3 tinha hipertrofia ventricular esquerda e 1/3 tinha fibrose intersticial na ausência de qualquer cicatriz pós-infarto. Essas observações têm fortes implicações: 1) a maioria dos pacientes que apresentam MSC tem doença cardíaca não detectada ou não diagnosticada; 2) hipertrofia e

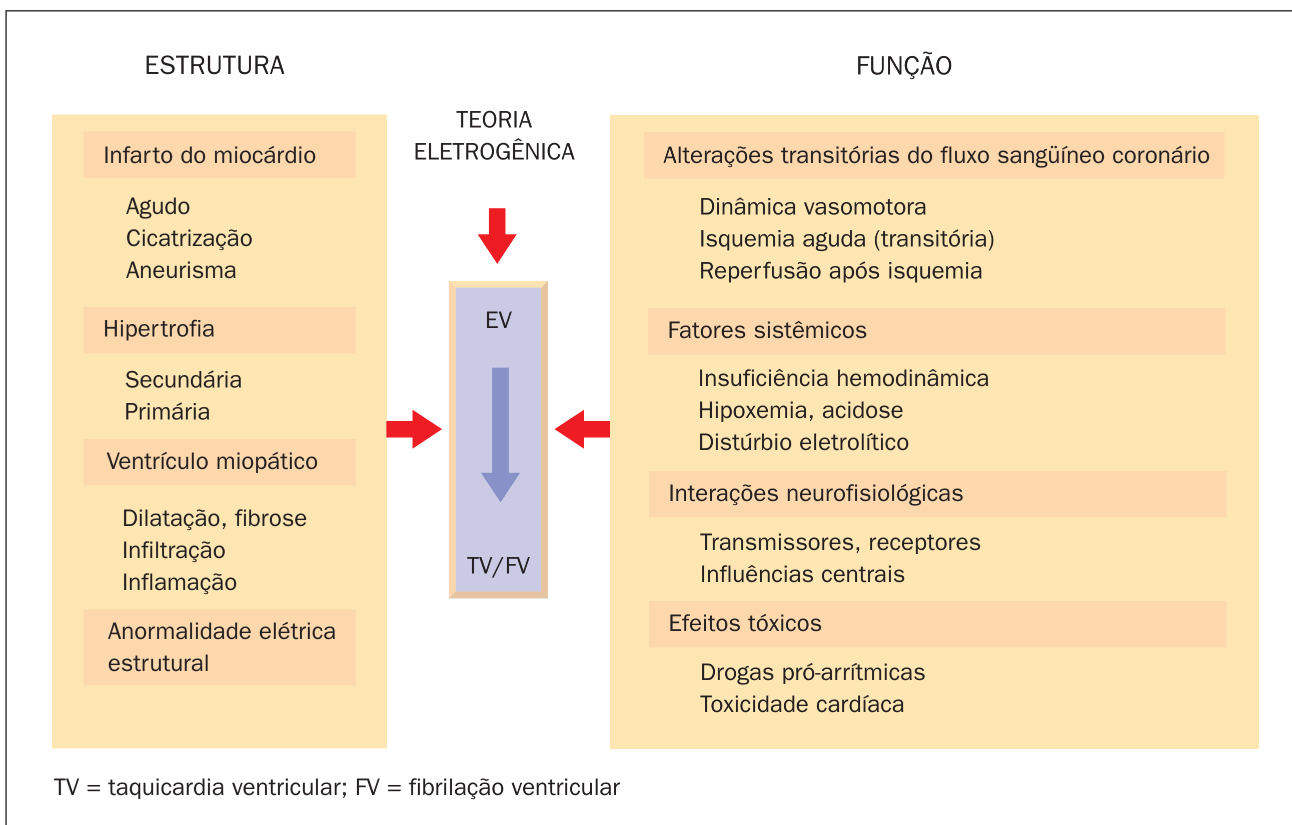


Figura 1. Modelo biológico de morte súbita cardíaca proposto por Myerburg demonstrando a interação entre anormalidades estruturais e modulações funcionais que mediante EV (gatilho) iniciam um episódio de TV/FV.
Fonte: Myerburg RJ. et al: A biological approach to sudden cardiac death: structural, functional and cause. Am J Cardiol 63:1512, 1989.

cicatriz são excepcionalmente comuns e provavelmente servem de substrato para a arritmia fatal.

Doença arterial coronária (DAC)

É a doença mais freqüentemente implicada na MSC. Na população de Framingham, entre 5.209 indivíduos normais (30-59 anos de idade), acompanhados durante 26 anos, a DAC foi causa de MSC em 46% dos homens e 34% das mulheres.[11]

Observa-se lesão obstrutiva coronária em 75% a 86% dos pacientes recuperados de MSC, dependendo da idade e do sexo da população estudada. Entretanto, menos de 50% de pacientes ressuscitados apresentam evidências de infarto agudo do miocárdio (IAM) por elevação das enzimas cardíacas e menos de 25% manifestam onda Q ao ECG. Estudos realizados com autópsia de vítimas de MSC revelaram presença de trombo oclusivo recente em 15% a 64% dos casos e sugerem que o padrão de distribuição da lesão coronária não esteja relacionado ao evento fatal.[12] Cicatriz de infarto ocorre em cerca de 50% dos casos e, curiosamente, a isquemia crônica parece exercer efeito protetor pelo desenvolvimento de circulação colateral.[4]

A incidência de TVS/FV durante o IAM com elevação do segmento ST é de 10%, com 85% desses casos ocorrendo durante as primeiras 48 horas.[13] Em síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST, a incidência de TVS ou FV é de 2%.[14] Mais de 50% das mortes devido a IAM ocorrem fora do ambiente hospitalar. A maioria dessas mortes ocorre dentro de 1 hora do início dos sintomas e são usualmente associadas com oclusões agudas da artéria coronária esquerda.[15]

Doenças coronárias não-ateroscleróticas, como arterites, embolia, dissecção ou origem anômala da artéria coronária, são responsáveis por reduzido porcentual de MSC.[1,16]

Cardiomiopatias

Os pacientes portadores de cardiomiopatias (CMP) representam o segundo maior grupo propenso a manifestar MSC, destacando-se as formas de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), dilatada idiopática, chagásica e arritmogênica do ventrículo direito.[17]

A mais importante é a CMH, uma alteração genética autossômica dominante, que envolve várias mutações codificadoras de proteínas do sarcômero cardíaco. Essa CMP caracteriza-se por hipertrofia das paredes do ventrículo esquerdo (VE) com predomínio freqüente da espessura do septo (forma assimétrica) e redução das dimensões dessa cavidade.[18,19] A incidência da CMH é de 1:500 indivíduos normais e sua evolução para MSC é estimada em 2% a 4% ao ano, em adultos, e 4% a 6%, em crianças e adolescentes, sendo que cerca de 70% ocorre antes dos trinta anos de idade, geralmente durante esforço físico.[20,21] História familiar de MSC, TVS espontânea, mutações genéticas específicas,

Tabela I. Recomendações para estratificação de risco em MSC em pacientes com CMH

Fator de risco	Recomendações	Nível de evidência
TVS	Classe I	B
História de MS familiar	Classe IIa	B
Síncope*	Classe IIa	B
HVE extrema (espessura máx. da parede ≥ 3 cm)**	Classe IIa	B
Resposta hipotensiva ao exercício	Classe IIa	B
TVNS (Holter)	Classe IIa	B
Mutações de alto risco	Classe IIb	B
Indução de arritmias ventriculares por EEF	Classe III	C
Gradiente de VE	Classe III	B
Regurgitação mitral (moderado - grave)	Classe III	C
Dor torácica/dispnéia	Classe III	C
Fibrilação atrial paroxística	Classe III	B

* O risco parece ser maior quando repetitiva, associada a esforço ou em crianças.

** Geralmente em septo ventricular.

MSC = morte súbita cardíaca; CMP = cardiomiopatia; TVS = taquicardia ventricular sustentada; MS = morte súbita; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; máx. = máxima; TVNS = taquicardia ventricular não-sustentada; EEF = estudo eletrofisiológico; VE = ventrículo esquerdo.

Fonte: Modificado de Priori, SG et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001, 22:1-77.

síncope recorrente, hipertrofia importante das paredes do VE (> 30 mm) e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) ao Holter 24 horas são os principais fatores de risco para MSC em pacientes com CMH (Tabela I). A presença de 2 ou mais desses fatores de risco indica o implante de CDI para prevenção de MSC.[22]

Recentemente, Maron et al.[23] publicaram os achados do registro multicêntrico de 506 portadores de CMH e CDI para prevenção primária e secundária de MSC. Em seguimento médio de 4 anos, 20% dos pacientes com idade média de 42 anos foram submetidos à intervenção do aparelho para terapêutica de arritmias ventriculares possivelmente fatais em 20% dos pacientes. A freqüência de intervenção foi 11% por ano para prevenção secundária e 4% por ano para prevenção primária. Pacientes que tinham recebido CDI por apenas 1 fator de risco teve probabilidade similar de terapia apropriada em relação aos pacientes com 2 ou mais fatores de risco. A resposta hipotensora ao teste de esforço não foi incluída nessa análise porque somente a minoria dos pacientes do registro havia realizado esse exame.

Assim, a decisão de implantar CDI em qualquer paciente, especialmente naqueles com apenas 1 fator de risco, deve considerar a acurácia desse fator como preditor de MSC, assim como o risco-benefício do implante do dispositivo e o ponto de vista do paciente. Os mecanismos de morte possivelmente implicados são taquiarritmias, deterioração hemodinâmica aguda e/ou isquemia.[20] As taquiarritmias podem ser conseqüentes à instabilidade elétrica originada por substrato miocárdico imprevisível, desencadeando taquicardia ventricular (TV) reentrante. Essa hipótese é corroborada pelos achados histopatológicos de desorganização da arquitetura miocárdica e de tecido cicatricial, provavelmente secundário à isquemia miocárdica (anormalidades microvasculares).[18,24,25]

A CMP dilatada é o substrato principal para MSC em cerca de 10% da população de adultos dos países industrializados e estima-se que sua taxa de mortalidade, dependendo da gravidade da doença, seja muito variável (10% a 50% ao ano).[4] Entre 1.400 pacientes incluídos em quatorze ensaios de larga escala, a taxa de mortalidade em quatro anos foi de 42%, e em 28% foi caracterizada a MSC.[4,26] Ocorrência de TVNS e de síncope nesse grupo identifica população de alto risco para MSC. O mecanismo arritmogênico é, invariavelmente, a TV, sobretudo em pacientes com disfunção ventricular grave. O substrato anatômico é a cicatriz miocárdica, menos documentada em relação à DAC, e os desencadeantes são variações neuroendócrinas, alterações eletrolíticas, pró-arritmia e ativação excessiva dos sistemas simpático e renina-angiotensina. De acordo com Tomaselli e Zipes,[27] é provável que contribuam para a complexa manifestação fenotípica da MSC em pacientes com CMP dilatada idiopática os seguintes fatores genéticos: determinantes de instabilidade elétrica, geração ou progressão do fenótipo insuficiência cardíaca e fator desencadeador de disfunções neuro-humorais ou isquemia. A presença de quadro clínico de insuficiência cardíaca aumenta em 5 vezes o risco de MSC, independente da etiologia.[28] Em pacientes com insuficiência cardíaca, 30 a 50% das mortes são súbitas (Tabela II).

Tabela II. Classe funcional de insuficiência cardíaca e modo de morte do estudo MERIT-HF

Classe NYHA	N° de pacientes	MSC (%)	Falência cardíaca (%)	Outras (%)
II	109	64	12	24
III	232	50	28	15
IV	23	33	50	11

Adaptado de: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2005.

A CMP chagásica ocorre em cerca de 1% da população brasileira. Entre esses, estima-se que 55% a 65% manifestam MSC, cujos principais preditores são: dis-

Tabela III. Preditores de MSC na CMP chagásica

Preditores Maiores

- Disfunção ventricular
- Taquicardia ventricular não-sustentada* ao Holter/TE
- Taquiarritmias ventriculares sustentadas
- Recuperados de parada cardiorrespiratória
- Bradiarritmias graves (DNS, BAV avançados)
- Síncope

Preditores Menores

- Potenciais tardios (ECGAR)
- Pré-síncope

Variáveis Sem Valor Prognóstico

- Extra-sistolia ventricular isolada (Holter)
- BCRD isolado
- de TV polimórfica ou de FV à EVP

Variáveis a Serem Investigadas

- Variabilidade da FC
- Dispersão do QT

* acompanhada de disfunção ventricular.

MSC = morte súbita cardíaca; CMP = cardiomiopatia; DNS = doença do nó sinusal; BAV = bloqueio atrioventricular; BCRD = bloqueio completo do ramo direito; TV = taquicardia ventricular; FV = fibrilação; EVP = estimulação ventricular programada; FC = freqüência cardíaca.

Fonte: Modificado de Rassi Jr. A, Rassi SG, Rassi A. Morte Súbita na Doença de Chagas. Arq.Bras.Cardiol.2001; 76:75-85.

função ventricular, TVNS ao Holter 24 horas, TVS, sobreviventes de parada cardíaca (PC), síncopes recorrentes e bradiarritmias graves (Tabela III). A faixa etária mais comum de MSC na CMP chagásica é de trinta a cinqüenta anos de idade, com predominância para o sexo masculino, e o mecanismo arritmogênico mais freqüentemente implicado é a TV/FV.[29]

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é um tipo particular de acometimento miocárdico marcado (36% dos casos) por um defeito autossômico dominante nos genes 1 e 14. O ECG costuma revelar inversão de onda T (V1 a V3) ou bloqueio de ramo direito (BRD); condução intraventricular lenta o suficiente para produzir um entalhe no final do QRS, denominado "onda epsilon" (Fontaine) e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) durante TV (origem no VD). Do ponto de vista anatomopatológico, é caracterizada por atrofia miocárdica progressiva com substituição gordurosa e infiltração fibrosa, predominantemente no VD, criando substrato arritmogênico para a TV e morte súbita, cuja incidência anual é estimada em 2%. O VE e o septo interventricular podem estar comprometidos entre 50% e 67% dos casos, nas fases avançadas da doença, piorando o prognóstico.[30,31] Sua prevalência varia nos diferentes países, mas está estimada em 1 para cada 1.000 indivíduos.[32] Pacientes com CAVD tipicamente apresentam palpitações (27%), síncope (26%) ou MSC (23%) e usualmente surge entre a 2ª e 5ª décadas de vida.[33] TV monomórfica é comum, mas pacientes com CAVD podem apresentar múltiplas morfologias de TV em diferentes tempos. A freqüência das arritmias aumenta com a severidade da doença. A TV e a MSC são freqüentemente exercício-induzidas e podem ser mediadas por estímulos catecolaminérgicos ou situações que aumentam a tensão nas paredes do ventrículo direito.

Doença valvar

Estenose aórtica (EAo) com pressão diastólica final de VE elevada é a disfunção valvar mais ameaçadora para MSC, em cuja etiopatogenia destaca-se a isquemia subendocárdica. Entretanto, pacientes com valvopatia aórtica assintomáticos parecem apresentar baixo risco de MSC. Particularmente em idosos com EAo a MSC pode ser conseqüência de bradiarritmia provocada por depósito de cálcio no sistema de condução ou DAC associada. Portadores de próteses valvares apresentam maior risco de MSC por taquiarritmias ou pela presença de DAC coexistente, assim como de disfunção da própria prótese. Prolapso de valva mitral isolado apresenta baixa incidência de MSC que, entretanto, aumenta na presença de história familiar, regurgitação mitral e extra-sistolia ventricular.[16,34] Recentemente foi relatada forte associação entre a TV ramo a ramo e MSC em pacientes submetidos à troca valvar (29% das taquiarritmias documentadas). Os autores sugerem que a provável lesão do sistema His-Purkinje secundária ao tratamento cirúrgico possa criar substrato para a reentrada ramo a ramo, cujo período mais propício para completo estabelecimento seria a terceira semana pós-troca valvar mitral ou aórtica.[35]

Doença cardíaca congênita

Risco aumentado de MSC foi descrito nas seguintes doenças cardíacas congênitas: transposição das grandes artérias, estenose aórtica, obstrução vascular pulmonar e tetralogia de Fallot. Com relação a esta última, sabe-se que a presença de QRS alargado se associa ao aumento das dimensões do VD e é preditor de risco elevado de MSC.[36]A própria correção cirúrgica dessas e de outras cardiopatias complexas também aumenta o risco tardio de MSC.[4]

Miocardites secundárias

O acometimento miocárdico secundário às doenças do colágeno vascular, tumores, doença granulomatosa crônica, distúrbios infiltrativos e infestações por protozoários, está associado à maior ocorrência de arritmias letais. Miocardite viral, com ou sem disfunção ventricular esquerda, aumenta os riscos de MSC, que não se limita à fase aguda do processo inflamatório.[1,37] Cicatriz miocárdica, independentemente da etiologia, pode levar a arritmias ventriculares e MSC devido à heterogeneidade elétrica do tecido. A miocardite, que pode provocar mínimas cicatrizes, é responsável por 11 a 22% das MSC, de acordo com um estudo de autópsia israelense.[38] Um estudo australiano, com 427 mortes súbitas não traumáticas (idade de 5 a 35 anos) demonstrou que miocardite foi a segunda causa de morte (11%), precedida pelo infarto do miocárdio (25%).[39]

Alterações eletrofisiológicas primárias

Trata-se de pacientes sem cardiopatia estrutural, mas com alterações eletrofisiológicas primárias. Esses são suscetíveis a MSC porque freqüentemente manifestam arritmias fatais, cuja característica etiopatogênica é a comprovação de defeitos genéticos (Quadro 1).[40,41] Nesse grupo estão incluídos: síndrome do QT longo congênito, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Brugada, síndrome do QT curto, FV idiopática, BAV congênito, TV catecolaminérgica, assim como doenças primárias do sistema de condução (NSA, NAV e sistema His-Purkinje). Com relação a essas últimas, recentemente foram relatadas várias associações com defeito genético autossômico.[42,43]

Deve-se ressaltar que esse grupo de pacientes contém praticamente toda bagagem de correlações entre MSC e distúrbios genéticos conhecidas até o momento.

Quadro 1. Síndromes de alterações eletrofisiológicas primárias *versus* defeitos genéticos

	Síndrome do QT longo congênito			Síndrome de Brugada	Síndrome do QT curto	TV catecolaminérgica	FV idiopática
	QTL1	QTL2	QTL3				
Mutação genética (locos)	KCNQ1	KCNH2 (HERG)	SCN5A	SCN5A	HERG; KCNQ1 e KCNJ2	RyRQ22/CAS	SCN5A
Herança	Autossômico dominante	Autossômico dominante	Autossômico dominante	Autossômico dominante	Autossômico dominante	Autossômico dominante	–
Fenótipo	Canais de potássio	Canais de potássio	Canais de potássio	Canais de sódio	Canais de potássio	Canais de sódio	Homeostase do Ca^{++}
ECG	QTc médio: 490 ± 43	QTc médio: 495 ± 43	QTc médio: 510 ± 48	BRD e Supra ST V1 a V3	QTc médio: < 330 ms	–	–
Fatores desencadeantes	Estresse/ Megulho	Ruídos fortes	Sono/ Repouso	Sono/ Repouso	–	Atividade física/estresse	–
Resposta aos agentes (prevenção de MSC)	β-bloqueador +++	β-bloqueador ++	β-bloqueador +	Sem efeito	Antiarrítmicos de classe I +	β-bloqueador + +++	Antiarrítmicos de classe I +
Taxa de mortalidade		2%		< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular; BRD = bloqueio do ramo direito; MSC = morte súbita cardíaca
+++ = associação importante; ++ = associação moderada; + = associação discreta

Ademais, há consenso entre os especialistas da área de que o aprofundamento das pesquisas genéticas estabelecerá, brevemente, critérios definitivos de estratificação de risco para MSC nesses pacientes.[3]

Disfunção do sistema nervoso autonômico cardíaco

A inervação simpática e a parassimpática do coração podem ser comprometidas pelas cicatrizes provocadas por infarto ou agressões miocárdicas de qualquer etiologia. Esse acometimento não se restringe apenas à zona de tecido cicatricial, mas também às suas regiões periféricas, no sentido apical, provavelmente por interrupção de fibras nervosas aferentes e eferentes que cruzam essa área. Essa região denervada torna-se hipersensível às catecolaminas e apresenta redução desproporcional de seu período refratário. Conseqüentemente, ocorre heterogeneidade autonômica com dispersão da refratariedade e acometimento da condução do estímulo, o que invariavelmente facilita a ocorrência de taquiarritmias ventriculares.

Miscelânea (drogas, metabólitos e causas mecânicas)

Pró-arritmia é a característica marcante desse grupo e pode ser secundária ao uso de antiarrítmicos ou drogas de uso geral. Sabe-se que prolongamento do intervalo QT é o efeito adverso mais comum e a taquiarritmia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) freqüentemente é fatal.

Outras situações clínicas também podem evoluir com taquiarritmias fatais, tais como depósito exagerado de cálcio intracelular (uso de inibidores da fosfodiesterase), alterações metabólicas (hipocalemia e hipomagnesemia).

Ademais, destaquem-se as causas de morte súbita não diretamente relacionadas ao coração: dissecção da aorta, tamponamento cardíaco agudo, trauma cardíaco e embolia pulmonar maciça.[4]

Estratificação de risco

A MSC pode ser a primeira manifestação clínica tanto de pacientes com distúrbio eletrofisiológico primário (coração estruturalmente normal), como de portadores de cardiomiopatias. Nesses casos, a DAC é a patologia mais comumente associada e por isso há o consenso de que os critérios de estratificação de risco coronário (HAS, dislipidemia, obesidade, tabagismo, sedentarismo) devem fazer parte da abordagem inicial da avaliação de risco para MSC.[44]

O ECG de doze derivações é de grande importância, embora a ausência de anormalidades não exclua definitivamente o risco de MSC. Pré-excitação ventricular, duração e morfologia do QRS, prolongamento do intervalo QT e segmento ST são os aspectos de maior relevância a serem observados.

O marcador mais utilizado na prática clínica é a classe funcional de ICC: quanto mais avançada, pior o prognóstico. Sabe-se, entretanto, que essa evidência é consistentemente válida para cardiomiopatas, sobretudo isquêmicos e que, dependendo do tipo de acometimento miocárdico, há freqüentemente dissociação entre gravidade do caso e CF de ICC. Nesse sentido, a informação coadjuvante da função cardíaca é muito útil. A

FEVE < 30%, ao ECO, é reconhecida como o melhor preditor funcional para MSC, tanto para cardiopatias isquêmicas quanto não-isquêmicas.[45] Com o surgimento de novos métodos de avaliação cardíaca funcional, recentes evidências têm demonstrado a importância da ventriculografia radioisotópica e da ressonância magnética (RNM) na estratificação de risco de MSC.

Em pacientes com infarto prévio, extra-sistolia ventricular freqüente e TVNS ao Holter de 24 horas, são marcadores clínicos de pior evolução.[46] Ensaios realizados em pacientes com CMP não-isquêmica não demonstraram essa tendência, com exceção do estudo GESICA,[47] que incluiu apenas portadores de CMP dilatada idiopática e chagásicos e demonstrou forte correlação entre ocorrência de TVNS e aumento da taxa de mortalidade arrítmica. Os marcadores clínicos para MSC em pacientes com ou sem cardiopatia estrutural estão incluídos, respectivamente, nas Tabelas IV e V.

A documentação do desequilíbrio autonômico cardíaco pós-infarto do miocárdio (predomínio simpático), por análise espectral durante Holter 24 horas, é forte marcador de arritmias fatais e de MSC.[48] Da mesma forma, a sensibilidade barorreflexa, por análise espectral de intervalo R-R e PAS, que avalia incremento de atividade vagal e redução simpática em resposta às variações de PA, também foi relacionada à maior incidência de eventos fatais.[49] Apesar dessas evidências, a aplicabilidade clínica desses métodos ainda é pequena, sobretudo pelas limitações de interpretação de achados em pacientes com HAS, DM e uso de β-bloqueador.

Eletrocardiograma de alta resolução (ECG-AR), ao documentar áreas de condução elétrica lenta (potenciais tardios) provocadas por cicatrizes miocárdicas, identifica substrato anatômico para taquiarritmias fatais e MSC, para qual o seu valor preditivo negativo é alto e o valor preditivo positivo é baixo.[6]

A documentação de Onda "T alternante" também tem elevado valor preditivo negativo para MSC.[50] Trata-se da avaliação de variações da morfologia, amplitude ou polaridade da onda "T" batimento a batimento, decorrentes do prolongamento ou dispersão da repolarização ventricular. Entretanto, os achados ainda não podem ser generalizados para todos os grupos de pacientes e, necessitam de validação prospectiva adicional. Sabe-se que esses achados indicam instabilidade elétrica miocárdica, definindo maior risco de taquiarritmias fatais.

O papel do estudo eletrofisiológico invasivo (EEF) na estratificação de risco de MSC é controverso. Por meio da estimulação ventricular programada, pode induzir arritmias relevantes do ponto de vista clínico (TVS monomórfica) e o valor preditivo positivo é alto. Esse comportamento é comum em pacientes com cardiopatia isquêmica, disfunção ventricular e TVNS ao Holter.[51] Entretanto, na CMP dilatada idiopática, as ta-

Tabela IV. Marcadores clínicos de MSC em pacientes com cardiomiopatia estrutural

CARDIOPATIA	MARCADOR
Infarto agudo do miocárdio	Elevação do ST
Doença arterial coronária crônica	Ev freqüentes, FEVE < 30%
CMP hipertrófica	Síncope, TVNS, hipotensão ao esforço, hipertrofia septal/VE, história familiar de MSC
CMP dilatada	Distúrbio de condução, arritmias atriais e ventriculares freqüentes, disfunção sistólica e diastólica de VE, baixa variabilidade de RR, IC, QRS > 120
CMP AVD	Morfologia BRE, TVNS, dilatada/disfunção VD, distúrbios de condução, doença familiar confirmada
Amiloidose Cardíaca	Disfunção de VE
Sarcoidose Cardíaca	Disfunção de VE, distúrbio de condução, BAVT
Distrofias Musculares	Disfunção de VE, distúrbio de condução, arritmias atriais e ventriculares

MSC = morte súbita cardíaca; Ev = extra-sístoles ventriculares; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; CMP = cardiomiopatia; TVNS = taquicardia ventricular não-sustentada; VE = ventrículo esquerdo; RR = risco relativo; IC = insuficiência cardíaca; CMP AVD = cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; VD = ventrículo direito; BAVT = bloqueio atrioventricular total.

Fonte: Modificado de Obias-Manno, De Wijetunga, M. Risk stratification and primary prevention of sudden death. AACN Clin Issues. 2004; 15:404-18.

Tabela V. Marcadores clínicos de MSC em pacientes sem cardiopatia estrutural

Alteração eletrofisiológica	Marcador
Síndromes do QT Longo	QTc ≥ 460 ms
Congênito adquirido	Elevação do ST
	História familiar de MSC, síncope, TV, polimórfica/*torsade de pointes*
Síndrome de Brugada	BRD, elevação STs V1 – V2, história familiar de MSC, síncope
Síndrome Wolff-Parkinson-White	Pré-excitação ventricular, síncope, FA de alta resposta ventricular

MSC = morte súbita cardíaca; TV = taquicardia ventricular; BRD = bloqueio de ramo direito; FA = fibrilação atrial.

Fonte: Modificado de: Obias-Manno, De Wijetunga, M. Risk stratification and primary prevention of sudden death. AACN Clin Issues. 2004; 15:404-18.

xas de indutibilidade de TV monomórfica são baixas, e o valor prognóstico do EEF é controverso.[52]

Os monitores de eventos implantáveis têm demonstrado, recentemente, grande utilidade no diagnóstico de arritmias fatais com síncopes cuja recorrência é muito esporádica.

Finalmente, deve-se enfatizar as referências do Quadro 1 que demonstram a eminente importância dos estudos genéticos na estratificação prognóstica de indivíduos propensos à MSC.

Prevenção primária de MSC

Em virtude da importância da DAC na etiopatogenia da MSC, anteriormente destacada, a abordagem preventiva primária desses pacientes deve, antes de mais nada, enfatizar os fatores de risco coronário. Assim, correção dos hábitos alimentares indesejáveis, introdução de programas de condicionamento físico e antitabagismo, bem como o tratamento criterioso de HAS e dislipidemia constituem importantes medidas de impacto positivo sobre a longevidade da população geral. Destaque-se, também, o reconhecido papel do inibidor da enzima condutora de angiotensina, do β-bloqueador e da hidralazina associada a nitratos no aumento de sobrevida de pacientes com ICC.[53]

O β-bloqueador é uma das mais bem avaliadas terapêuticas na cardiologia atual. Numerosos estudos têm demonstrado importante redução na mortalidade total e MSC em uma variedade de doenças cardíacas, mais notadamente no infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca.[54] Em uma análise detalhada de 65 grandes ensaios randomizados com β-bloqueadores, com 18.000 pacientes, uso prolongado desta droga após infarto agudo foi associado com uma redução relativa de risco de 20% na mortalidade a longo prazo (de 10 para 8%).[55] Estudos randomizados subseqüentes demonstraram grande declínio na morte súbita cardíaca, com redução relativa de 32 a 50%.[56-59] Um estudo randomizado com quase 50.000 pacientes mostrou que, em infarto agudo do miocárdio, a administração precoce de altas doses de β-bloqueadores preveniu fibrilação ventricular.[60] No Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure Trial, 4.000 pacientes com classe funcional NYHA II-IV e FE ≤ 40% foram randomizados para uso prolongado de metoprolol.[61] Em um ano de seguimento, a mortalidade total foi menor no grupo tratado comparado com o placebo (7,2% *vs.* 11% por paciente-ano de seguimento). Houve também 41% de redução de risco relativo para morte súbita com metoprolol. Esses dados comprovam inequívoco benefício do β-bloqueador no infarto agudo do miocárdio, e insuficiência cardíaca crônica para prevenção de mortalidade e MSC.

O mecanismo para a redução da incidência de MSC com o uso de β-bloqueador, provavelmente, é multifatorial. O β-bloqueador é eficaz como anti-hipertensivos, mas o efeito protetor persiste mesmo após o controle da pressão arterial. O efeito anti-isquêmico também, provavelmente, contribui, mas β-bloqueadores são efetivos também em cardiomiopatia não isquêmica. Em insuficiência cardíaca, efeito eletromecânico tem sido postulado como fator protetor na vulnerabilidade arrítmica por encurtamento da duração do potencial de ação e refratariedade, que ocorre via ativação do receptor β-adrenégico.[62] O efeito pró-arrítmico do excesso de catecolaminas pode também ser anulado pelo β-bloqueador.

Uma subanálise do MADIT-II[63] demonstrou que, dentre pacientes tratados com CDI, os que usavam estatinas apresentavam menor ocorrência de TV/FV. Esses achados foram intrigantes, pois não está claro se isso ocorre por eventos coronários, efeito antiinflamatório, propriedade antiarrítimica, ou fator de confusão não identificado. Recentemente, o estudo Cholesterol Lowering and Arrhythmia Recurrences After Internal Defibrillator Implantation demonstrou que intensiva terapia hipolipemiante usando 80 mg de atorvastatina levou a 40% de redução no risco relativo (de 38 para 21%) na recorrência de TV/FV em pacientes com CDI durante 12 meses de seguimento.[64]

Tabela VI. Ensaios clínicos para prevenção primária de MSC utilizando apenas agentes antiarrítmicos

PÓS-INFARTO	
BASIS	Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
CAMIAT	Canadian Amiodarone Myocardial Arrhythmia Trial
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
DIAMOND-1	Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide
EMIAT	European Myocardial Infarct Amiodarone Trial
PAT	Polish Amiodarone Study
SSSD	Spanish Study on Sudden Death
SWORD	Survival With Oral D-Sotalol
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	
CHF-STAT	Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Drugs
DIAMOND-II	Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide
EPMSA	Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarone
GESICA	Insuficiencia Cardíaca en Argentina

MSC = morte súbita cardíaca

Fonte: Modificado de: Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. Journal of Intensive Care Med. 2003; 18:313-29.

Sabe-se, por meio de ensaios randomizados realizados em pacientes com cardiopatia isquêmica, que disfunção de VE e extrassistolia ventricular freqüente são preditores independentes de mortalidade. A partir da hipótese de que a supressão da arritmia ventricular pudesse beneficiar a sobrevida, diferentes antiarrítmicos foram testados em pacientes com infarto prévio (Tabela VI).[65] Os achados foram considerados satisfatórios com relação ao uso de amiodarona (estudos CAMIAT,[66] EMIAT,[67] GESICA[47]) e β-bloqueadores (estudo BHAT[68]). Por sua vez, o uso de antiarrítmicos do grupo I (estudos CAST[69] e IMPACT[70]) e do sotalol (estudo SWORD[71]) provocou interrupção precoce dos ensaios porque pioraram a taxa de mortalidade. Já o uso de bloqueador dos canais de cálcio (estudo DIAMOND[72]) não demonstrou impacto sobre a mortalidade. Na verdade, de todas as medicações antiarrítmicas, somente os β-bloqueadores têm mostrado claro benefício na prevenção de MSC pós-infarto do miocárdio,[54] particularmente naqueles com função ventricular comprometida.[60]

Em razão desses resultados frustrantes com o uso de drogas antiarrítmicas e com o advento do CDI, novos ensaios clínicos foram realizados, incluindo pacientes com TVNS e/ou disfunção ventricular (MUSTT[73] e MADIT[74]). Ao final, identificou-se com consistência que pacientes com infarto do miocárdio prévio e FEVE ≤ 30% apresentam maior sobrevida sob implante de CDI (MADIT II[75]), independentemente de qualquer estratificação de risco adicional (Figura 2). Sub-análises desse estudo, entretanto, identificaram que o subgrupo de pacientes com FEVE < 25% e duração do QRS ≥ 150 ms apresentam vantagem ainda maior (Tabela VII).[65]

Com relação à prevenção primária em pacientes com ICC, as evidências sobre os efeitos favoráveis de inibidores da enzima conversora da angiotensina, β-bloqueadores e hidralazina associada a nitratos no aumento de sobrevida são muito consistentes. Os antiarrítmicos, ao contrário, não têm eficiência comprovada sobre a mortalidade total em pacientes com ICC. Entretanto, foram considerados auspiciosos os recentes achados do estudo DEFINITE[76] (redução da mortalidade arrítmica) e do SCD-HeFT[77] (redução de mortalidade total e arrítmica) por efeito do CDI profilático em pacientes com ICC (CF NYHA II-III) e FEVE < 35%.[46,65]

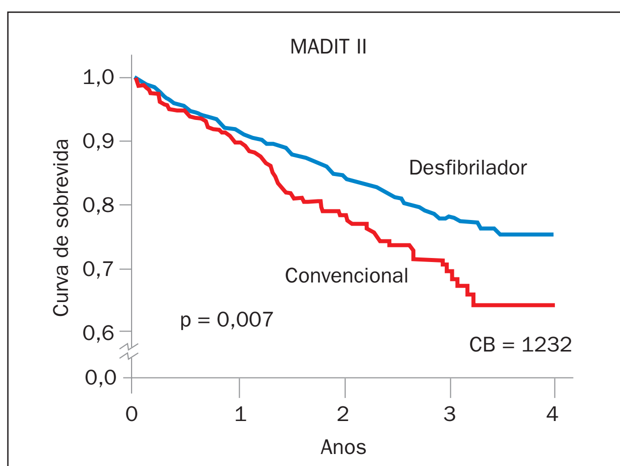


Figura 2. Curva de sobrevida (Kaplan Mayer) dos pacientes incluídos no estudo Madit II demonstrando diferença significativa de comportamento sob uso de CDI.

Tabela VII. Ensaios clínicos de prevenção primária de MSC utilizando CDI

MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
CABG Patch	Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial
CAT	Cardiomyopathy Trial
DEBUT (SUDS)	Defibrillator versus Beta-blockers for Unexplained Death in Thailand (Sudden Unexplained Death Syndrome)
MADIT II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II
DEFIBRILLATE	Defibrillator Implantation as a Bridge to Transplant
SCD-Heft	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
EDIT	Early Defibrillator Implantation Trial (early post-myocardial infarction study)
BOSTON DCM	Boston Dilated Cardiomyopathy Study
UCLA Bridge	UCLA Bridge to Transplantation (New York Heart Association class III/IV)

MSC = morte súbita cardíaca; CDI = cardiodesfibrilador implantável.

Fonte: Modificado de: Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. Journal of Intensive Care Med. 2003; 18:313-29.

Os achados do estudo MADIT II[74] foram confirmados pelo ensaio SCD-HeFT,[77] que estudou 2.521 pacientes; 50% com cardiomiopatia não isquêmica), em seguimento prolongado (5 anos). Foi avaliado o benefício do CDI *versus* amiodarona ou placebo como prevenção primária em pacientes com insuficiência cardíaca estável, classe funcional NYHA II ou III e FE ≤ 35%, sem a necessidade de TVNS ou EEF. Após 4 anos de seguimento, não houve benefício da amiodarona sobre o placebo na prevenção de mortalidade total, mas o implante de CDI reduziu significativamente (23%) a mortalidade total (P = 0,007) (Figura 3). O benefício do CDI foi comparável para cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica.

Com relação aos pacientes com cardiomiopatia não isquêmica, as informações mais relevantes podem ser extraídas da uma análise detalhada do CAT,[78] AMIOVIRT,[79] DEFINITE,[76] SCD-HeFT[77] e Comparison of

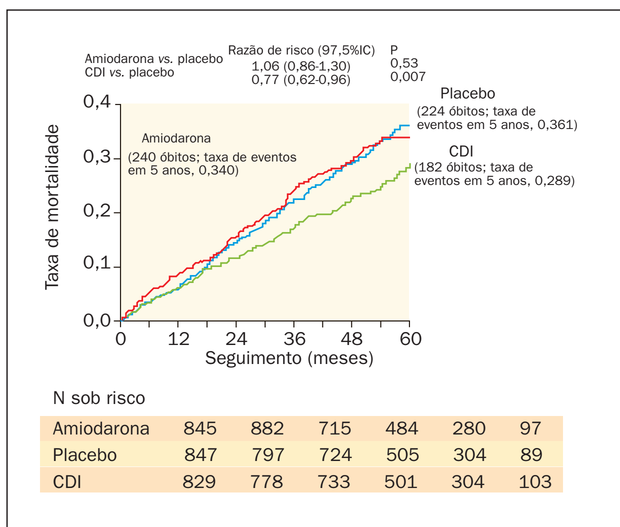


Figura 3. Curva de sobrevida livre de MSC (Kaplan-Meier) do estudo SCD-HeFT. O benefício do CDI foi significante, comparado aos outros 2 braços. Não houve diferença entre amiodarona e placebo.
Modificada de Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2004; 352:230.

Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION),[80] estudo de prevenção primária que incluiu 1.854 pacientes. Terapia do CDI levou à redução de risco relativo de 31% na mortalidade total (P = 0,02; Figura 4).[81]

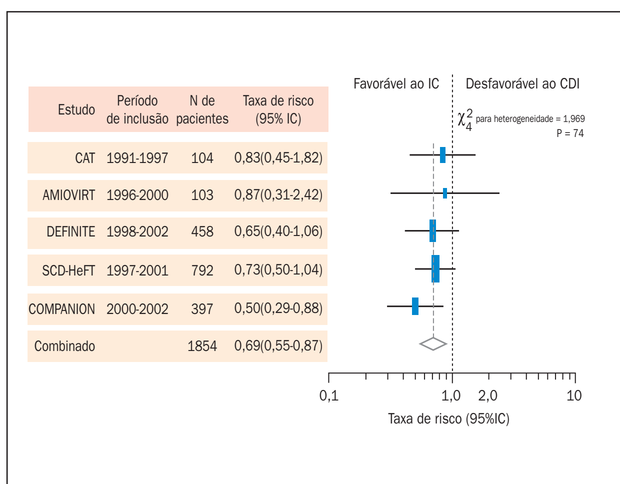


Figura 4. Mortalidade por todas as causas entre pacientes com cardiomiopatia não isquêmica randomizada para CDI ou TRC-D versus terapia medicamentosa otimizada em prevenção primária.
Modificada de Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Med Assoc 2004; 292:2878.

Prevenção secundária

Prevenção secundária em MSC corresponde à profilaxia da recorrência de arritmias ventriculares fatais (TV sustentada ou FV). É uma medida terapêutica aplicável a pacientes selecionados, em geral sobreviventes de PC, cujas condições clínico-funcionais comumente são precárias.[82]

Os ensaios iniciais de prevenção secundária foram observacionais e testaram apenas agentes farmacológicos em pacientes com doença cardíaca estrutural, dentre as quais a mais freqüente foi a cardiopatia isquêmica. Dentre os fármacos avaliados, somente β-bloqueador e amiodarona demonstraram impacto positivo sobre MSC.[83,84] Sotalol, antiarrítmico de classe III, demonstrou eficácia considerável, significativamente superior aos de classe I na prevenção de eventos fatais.[85]

O estudo CASCADE[86] sugere benefício relativo da amiodarona sobre as drogas de classe I, administrada empiricamente em sobreviventes de parada cardiorrespiratória (PCR). Esses e outros achados de estudos randomizados, não apenas observacionais como comparativos ao CDI, demonstram que a amiodarona é, indubitavelmente, a droga mais efetiva para a prevenção secundária de MSC, tendo o sotalol como uma razoável alternativa.[1]

A respeito da eficiência do CDI, na terapêutica de arritmias fatais, vários estudos desviaram o foco dos ensaios de larga escala que, durante quase uma década, testaram exclusivamente os antiarrítmicos na prevenção secundária da TV/FV. As avaliações de desempenho desses dispositivos têm demonstrado eficiência superior a 98% na interrupção de episódios de FV e de 92% a 98% na terapêutica da TV.

O estudo americano AVID[87] comparou a eficácia do CDI *versus* amiodarona (97%) ou sotalol (3%) em 1.016 sobreviventes de um ou mais episódios de FV ou TVS mal tolerada (FEVE < 40%). O estudo foi interrompido precocemente pelo comitê de segurança, após 18 meses de seguimento médio, quando foi documentada redução relativa da mortalidade (todas as causas) de 29% a favor do grupo CDI (p = 0,02).

O estudo canadense CIDS[88] comparou os benefícios do CDI exclusivamente com o uso de amiodarona em sobreviventes de PCR e portadores de TV sustentada mal tolerada ou síncope (FEVE reduzida). Foram estudados 659 pacientes, acompanhados por 36 meses. Houve redução do risco relativo (RR) de todas as causas de 20% a favor do grupo CDI, que apesar de não demonstrar significância estatística na análise global (p = 0,14) revelou evidente benefício do CDI no quartil de pacientes com idade superior a 70 anos, FEVE < 0,35 e CF ICC III ou IV.

O Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)[89] selecionou 288 sobreviventes de PCR por FV com FEVE média de 45% e comparou os benefícios do implante do CDI com o uso de drogas antiarrítmicas (amiodaro-

na, metoprolol ou propafenona), e amiodarona foi utilizada em 98% dos casos. A redução da mortalidade arrítmica foi significativa (34%) e a mortalidade total não foi diferente.

É importante ressaltar que os achados desses três estudos clássicos (Figura 5) para a prevenção secundária de MSC referem-se a populações específicas de países desenvolvidos (Estados Unidos, Canadá e Alemanha) com as seguintes características: cerca de 80% eram portadores de DAC; > 50% tinham infarto prévio; 79% eram do sexo masculino, com idade média de 58 anos; a FEVE média foi de 32% a 45%, < 20% estavam em CF ICC III ou IV; amiodarona foi utilizada no grupo-controle dos três ensaios e a taxa de *cross-over* para CDI variou de 5% a 16%.

A avaliação metanalítica desses estudos, publicada por Connolly et al.,[90] demonstrou que o uso de CDI é superior à amiodarona na prevenção secundária de MSC porque reduziu em 28% o risco relativo de mortalidade total, e em 50% de mortalidade arrítmica significante. O estudo concluiu que: 1) o CDI proporciona um acréscimo médio de vida de quatro meses, em seguimento de seis anos; 2) FEVE estratifica os melhores responsivos ao uso de CDI (disfunção ventricular moderada ou grave).

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), também tem sido considerada uma alternativa terapêutica útil na prevenção de MSC (*Classe II a, das ultimas diretrizes de MSC-JACC)*.[91] A TRC pode melhorar a função contrátil do coração em IC e dissincronia por ativação simultânea dos ventrículos. No estudo COMPANION, a TRC isolada reduziu a mortalidade total em 23% comparada com terapêutica medicamentosa otimizada.[80] Usando critério de inclusão similar, o estudo CARE-HF randomizou 813 pacientes para TRC sem desfibrilador (TRC-P) ou terapia médica isolada.[92] Em seguimento médio de 29 meses, TRC-P se associou à significativa redução de mortalidade (20 *vs* 30%). A proporção de mortes atribuídas à MSC foi similar em ambos os grupos (32 *vs* 35%), sugerindo que o maior beneficio esteja associado à prevenção da progressão da própria insuficiência cardíaca.

Morte súbita cardíaca em atletas

Atletas profissionais, com história de treinamento contínuo e prolongado, podem desenvolver alterações morfológicas e funcionais cardíacas importantes. Essas modificações representam adaptações à carga hemodi-

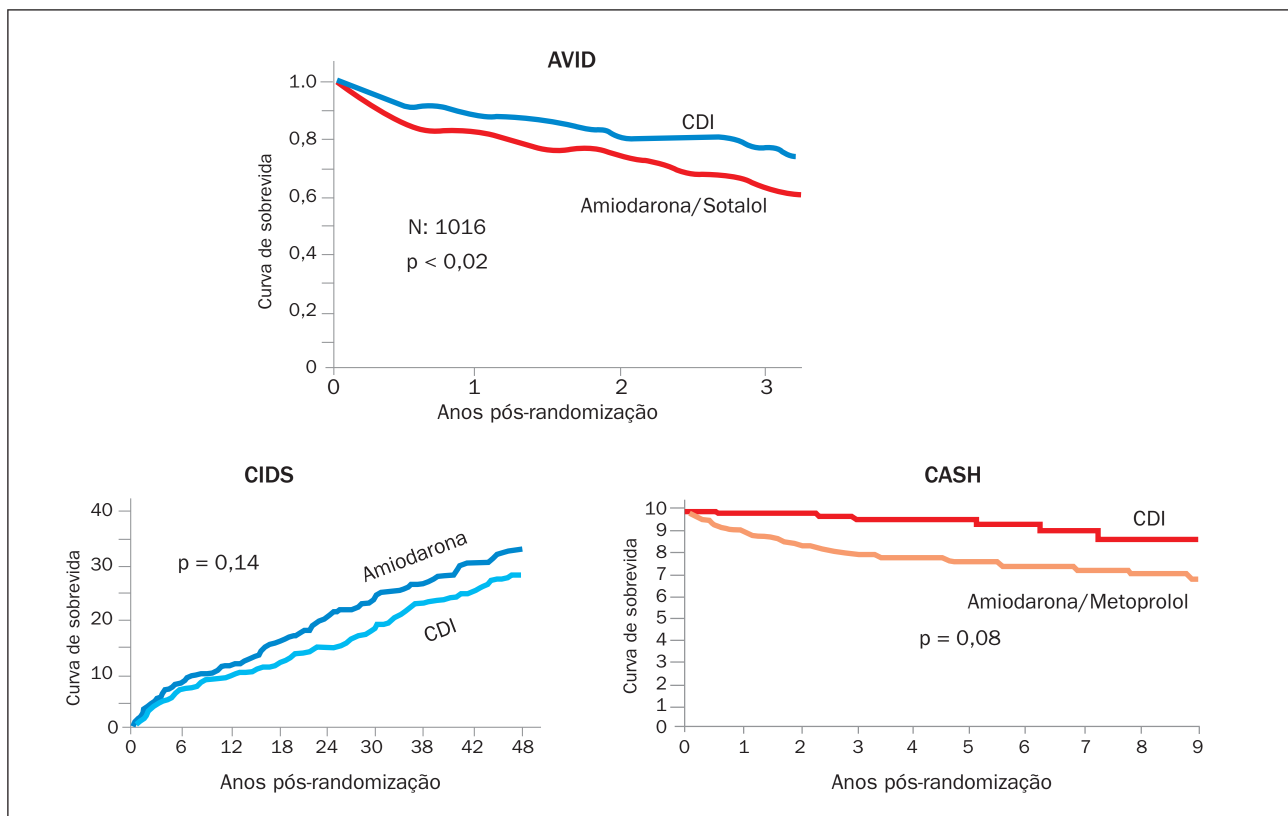


Figura 5. Curva de sobrevida (Kaplan Mayer) dos pacientes incluídos nos estudos AVID[60], CIDS[61] e CASH[62] de prevenção secundária de MSC. Fonte: Modificado dos respectivos estudos.

nâmica produzida pelo programa de exercício prolongado, freqüente e intensivo.[93]

A entidade "coração de atleta" é reconhecida há mais de cem anos, porém somente nas duas últimas décadas, com a aplicação da ecocardiografia e técnicas de imagem não-invasivas, foram definidas as características anatomofuncionais decorrentes do condicionamento atlético: aumento da massa ventricular esquerda por incremento do diâmetro diastólico da cavidade, da espessura da parede ou de ambos. Esse remodelamento varia de intensidade conforme o tipo de atividade esportiva. A longo prazo, as mais marcantes modificações decorrem de corridas de longa distância, natação, ciclismo, remo e canoagem.[94]

Os limites do remodelamento fisiológico são: espessura da parede do VE > 12 mm e tamanho da cavidade < 60 mm.[95] Aproximadamente 2% dos atletas do sexo masculino altamente treinados apresentam discreto aumento da espessura da parede do VE (13 a 15 mm). Atletas do sexo feminino e adolescentes, por sua vez, apresentam valores de referência inferiores. Dimensões superiores às típicas do remodelamento fisiológico estão enquadradas na "zona cinzenta", assim denominada por Maron, por representar substrato indefinido entre modificações adaptativas ou patológicas (CMH, dilatada idiopática, chagásica, entre outras). De fato, cerca de 15% dos atletas altamente treinados evoluem com grande aumento da cavidade ventricular esquerda (> 60 mm), simulando CMP dilatada idiopática e dificultando o diagnóstico diferencial. Faltam evidências consistentes para definir se o remodelamento ventricular extremo é conseqüente ao treinamento inadequado e/ou exagerado, a longo prazo.[25] Nesses casos, a alternativa seria avaliar a resposta da massa cardíaca ou do enchimento diastólico com ecocardiografia Doppler após três meses de programa de "descondicionamento atlético". Um estudo ecocardiográfico longitudinal mostrou reversão da dilatação da cavidade ventricular em 20% de atletas de elite afastados do condicionamento físico ou aposentados.[95] Estudos genéticos também poderiam ser úteis, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.

A identificação de atletas assintomáticos com doenças genéticas como CMH, CMP arritmogênica do VD, síndrome do QT longo e de Brugada é imperiosa, porque se classificados como de alto risco para MSC devem ser submetidos ao implante de CDI, o que não significa, entretanto, que devam seguir praticando atividades competitivas.

A atividade esportiva, em geral, funciona apenas como gatilho para a MSC em atletas jovens e adolescentes (independentemente do sexo). O substrato cardíaco patológico e a conseqüente predisposição a arritmias ventriculares parecem ser os fatores mais importantes, conforme demonstrado por Corrado, da Universidade de Pádua (Itália).[96] O autor acompanhou por 21 anos uma coorte de 1.386 mil jovens e adolescentes da região do Vêneto, com idade variando entre doze e 35 anos. Aproximadamente 10% (112.790) eram atletas de competição, e ao longo do seguimento foram documentados trezentos casos de MSC [incidência de 1:100.000 indivíduos ao ano (1,5 do sexo masculino e 0,5 feminino: 100.000 indivíduos ao ano). Entre essas, 55 ocorreram em atletas de competição e 245 em não-atletas, correspondendo à mortalidade de 2,3 *versus* 0,9:100.000 indivíduos ao ano]. Nos atletas de competição, a MSC foi mais freqüente entre homens que em mulheres (50 *versus* 5), correspondendo à taxa de mortalidade de 2,6 *versus* 1,1:100.000 indivíduos ao ano. O risco relativo (RR) de MSC em atletas *versus* não-atletas foi 2,5 ($p = 0,0001$).[94] A atividade esportiva não foi considerada responsável pelo aumento da mortalidade, e sim a presença de anomalias coronárias congênitas, CMP arritmogênica do VD e coronariopatia ateroscle-

Tabela VIII. Causas de MSC em 387 atletas jovens Registro do Instituto do Coração de Minneapolis

	N	%
CMP hipertrófica	102	26,4
Trauma físico cardíaco	77	19,9
Anomalia de coronária	53	13,7
Hipertrofia de VE (indeterminado)	29	7,5
Miocardite	20	5,2
Síndrome de Marfan	12	3,1
CMP AVD	11	2,8
Ponte miocárdica	11	2,8
EAO	10	2,6
DAC	10	2,6
CMP dilatada	9	2,3
PVM com degeneração	9	2,3
Asma brônquica	8	2,1
AVC	6	1,6
Abuso de drogas	4	1,0
Outras causas cardíacas	4	1,0
Síndrome de QT longo	4	0,8
Sarcoidose cardíaca	3	0,8
Trauma com lesão cardíaca	3	0,8
Rotura de artéria cerebral	3	0,8

MSC = morte súbita cardíaca; CMP = cardiomiopatia; CMP AVD = cardiopatia arritmogênica do ventrículo direito; EAO = estenose aórtica; DAC = doença arterial coronária; PVM = prolapso da valva mitral; AVC = acidente vascular cerebral.

Fonte: Modificado de: Barry J, Maron MD. Sudden Death in Young Athletes. N Engl J Med. 2003; 349:1064-75.

rótica prematura que foram preditores de pior prognóstico. A CMH teve baixíssima incidência porque nessa coorte, ao longo do seguimento, a maioria desses pacientes foi desqualificada para o esporte. Por isso, o autor enfatiza a importância da avaliação sistemática pré-participativa nos jovens e adolescentes.

A CMH, entretanto, é a principal causa de MSC em jovens atletas nos Estados Unidos. Maron[97,98] publicou os achados de autópsia de 387 atletas jovens que tiveram MSC, incluídos nos registros do Instituto do Coração de Minneapolis (Tabela VIII). A CMH foi a causa de óbito mais freqüente: 102 casos (26,4%).

Surpreendentemente, trauma cardíaco (*commotio cordis*) foi a segunda causa mais freqüente: 77 casos (19,9%). Trata-se de pacientes sem cardiopatia estrutural que apresentam fibrilação ventricular secundária a choque direto sobre o tórax, muito comum em esportes de luta corporal. Nesse registro americano, a CMP arritmogênica do VD foi apenas a sétima causa mais freqüente de MSC (11 casos – 2,8%).

Quando uma anormalidade cardiovascular é identificada em um atleta competitivo, existem várias questões a considerar: qual é o risco de morte súbita se o atleta continuar a participar de competições? Poderá o risco ser reduzido se o atleta parar de treinar e competir? Qual critério deve ser usado para liberar ou desqualificar o atleta para competição?[25]

As diretrizes elaboradas por ocasião das últimas Conferências de Bethesda são consideradas a referência universal sobre normas e condutas no manuseio de atletas competitivos.[99,100] Nesse documento estão definidos os protocolos para qualificação ou desqualificação de atletas, baseados na premissa de que treinamento intenso e competição aumentam o risco de MSC em atletas suscetíveis ou com doença cardíaca e que o risco é provavelmente reduzido por afastamento temporário ou permanente das atividades esportivas. Por exemplo, atletas profissionais com CMH são aconselhados a abandonar esportes competitivos, podendo praticar atividades menos intensas como golfe ou boliche. Por sua vez, doenças possivelmente reversíveis, como miocardite, justificam o abandono temporário da competição e retorno criterioso à atividade esportiva assim que o bom estado físico seja recuperado.

A decisão de suspender atividades competitivas em atletas de elite é muito complexa e tormentosa, principalmente quando se trata de carreira profissional. Muitos atletas costumam não aceitar as informações médicas; freqüentemente se dispõem a enfrentar os riscos, resistem às recomendações e tendem a continuar em atividade regular. Essa questão passa a ter implicação jurídica, porque o julgamento médico pode ser insidiosamente influenciado pela pressão de familiares, treinadores e diretores de entidades.[25]

A atitude médica, entretanto, deve ser inflexível. Eliminar as ameaças preservando a vida deve estar acima de qualquer outro interesse.

Novas perspectivas na identificação de preditores de MSC

Recentes estudos têm demonstrado o papel da avaliação não-invasiva na identificação de preditores prognósticos: como pedir exames complementares à avaliação. Os métodos diagnósticos foram:

Avaliação da onda T alternante:

Enquanto grandes estudos randomizados como o MADIT II demonstraram o benefício do implante de CDI em grande número de pacientes pós-IAM, o uso de baixa FE como única ferramenta para estratificação é pouco sensível e não específica. No MADIT II, somente 169 dos 719 pacientes (23%) receberam qualquer terapia apropriada do CDI, indicando pobre especificidade, morbidade e custos desnecessários relacionados ao procedimento.[101] Além disso, um registro realizado em uma grande comunidade americana, de 121 casos de MSC, demonstrou que somente 30% desses pacientes tinham FE muito reduzida ao ecocardiograma e 48% tinham FE normal.[102] Com avanços na terapia de revascularização miocárdica e no tratamento da insuficiência cardíaca, declínios significantes na FE podem ser menos comuns no futuro. Ainda, por causa do crescente aumento da ocorrência de DAC, a incidência de MSC provavelmente aumentará. Portanto, do ponto de vista público, será imperativo identificar melhor os pacientes de alto risco para MSC.

A identificação da **Onda T alternante** que corresponde à alternância batimento a batimento da amplitude no ECG, também denominada alternância elétrica, foi reconhecida como um achado pré-terminal há mais de 100 anos. Nos últimos 25 anos, essa alternância vem sendo ligada a arritmias ventriculares e MSC. Flutuações na forma e amplitude da onda T são chamadas onda T alternante, a qual está associada ao desenvolvimento de arritmias fatais e MSC em estudos com modelos animais e humanos.[103,104] A alternância da onda T é sutil e a variação na amplitude da onda T pode ser de somente poucos microvolts (MTWA = microvoltagem da onda T alternante), portanto imperceptível por métodos convencionais.

Vários estudos têm demonstrado que MTWA é um importante preditor de incidência de arritmias ou MSC.[105] A metanálise de 19 estudos prospectivos com 2.608 indivíduos determinou que a presença de significante MTWA prediz risco aproximadamente quatro vezes maior de arritmias ventriculares comparados com indivíduos com MTWA negativo.[106] Um estudo com MTWA negativo mostrou um risco de somente 3% para eventos arrítmicos e este foi válido para pacientes com e sem insuficiência cardíaca ou IAM prévio. Uma outra análise detalhada demonstrou que a freqüência de mortalidade dos pacientes elegíveis para o MADIT II, com MTWA negativo e que não receberam CDI é menor que

a mortalidade dos pacientes dos estudos MADIT II e SCD-HeFT, que receberam CDI.[107,108] O estudo Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) demonstrou valor preditivo negativo similar do EEF e teste MTWA em uma coorte de 500 pacientes com doença coronária, TVNS, e FE < 40%, seguidos por 2 anos.[109] Nenhum teste isolado foi tão preditivo como a combinação. Em uma recente análise custo-efetividade de uma terapia com CDI nos pacientes elegíveis para o MADIT II, com e sem estratificação de risco pelo teste MTWA, o modelo de Markov foi utilizado para simular o número de variáveis que influenciam os custos e benefícios do implante de CDI.[110] Os resultados destas simulações revelaram um incremento de custo-efetividade médio de $48.700 por qualidade de vida ajustada por ano de vida com estratificação de risco com MTWA comparado com $88.700 com a estratégia de "CDI para todos". Os autores concluíram que a estratégia de utilização de MTWA poderia potencialmente economizar $700 milhões por ano na população do MADIT II.

Mais recentemente, um estudo de coorte multicêntrico com 587 pacientes demonstrou que a chance de haver um evento para pacientes com um MTWA anormal foi 6,5 vezes maior que para aqueles com MTWA normal.[111] Esta chance foi diminuída, mas ainda significante, após o ajuste para uma grande variedade de fatores. Um outro estudo de coorte japonês com 1.041 pacientes pós-IAM mostrou que o teste MTWA teve um valor preditivo negativo de 99,6.[112] O valor preditivo negativo alto foi também observado em pacientes com FE normal. Valor preditivo positivo foi fraco, em somente 9% da coorte total. No início de 2006, o Center for Medicare e Medicaid Services anunciou uma determinação nacional para cobrir teste MTWA para estratificação de risco para

Tabela IX. Estudos com microvoltagem da onda T alternante (MTWA)

Estudo	Patrocínio	Questionamento	Ano do início	Ano de conclusão
ABCD	St Jude	MTWQ é equivalente ao EEF para predizer a ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes com FEVE ≤ 40% e TVNS assintomática?	2001	2006
MASTER I	Medtronic	MTWA pode predizer a evolução de pacientes tipo MADIT-II?	2003	2007
MASTER II	Medtronic	MTWA pode predizer a evolução em pacientes com CDI, pós-IAM, e FEVE 30%-40%?		2008

EEF = estudo eletrofisiológico
IAM = infarto agudo do miocárdio
Fonte: www.clinicaltrials.gov

Tabela X. Estudos com CDI e TRC para prevenção primária (em andamento)

Estudo	Patrocínio	Questionamento	Ano do início	Ano de conclusão
MADIT-CRT	Guidant	TRC-D comparado com CDI isoladamente reduz mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes pós-IAM com FEVE ≤ 30%?	2004	2008
RETHINQ	St Jude	TRC-D comparado com CDI isoladamente reduz mortalidade em pacientes com CF III (NYHA), QRS estreito e evidência de dissincronia mecânica?	2005	2008
SCD-MRI	St Jude	Implante de CDI reduz mortalidade em pacientes pós-IAM, com massa total infartada ≥ 12,5% determinada por RNM?		2011
IRIS	Medtronic/Astra Zeneca	Implante de CDI diminui mortalidade após otimização de terapia com β-bloqueador, em pacientes com IAM recente (≤ 1 mês) e FEVE ≤ 40% ou TVNS?	1999	2009

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável
TRC = terapia de ressincronização cardíaca
IAM = infarto agudo do miocárdio
TRC-D = terapia de ressincronização cardíaca + desbifrilador
RNM = ressonância nuclear magnética
Fonte: www.clinicaltrials.gov

MSC.[113] Múltiplos estudos estão ainda em andamento para comparar o valor prognóstico do MTWA com o EEF e com um teste para estratificar risco para implante de CDI (Tabela IX). As diretrizes do AHA/ACC/ESC classificam como recomendação classe IIa o uso de MTWA para melhorar a estratificação de risco de pacientes para arritmia ventricular.

2) Avaliação da cicatriz miocárdica

Hipertrofia pode modular susceptibilidade à arritmia via heterogeneidade elétrica da cicatriz miocárdica. Em ambas, miocardiopatia isquêmica e não isquêmica, a cicatriz local determinada pela RNM ou a tomografia computadorizada (TC) com emissão de prótons está associada com TV indutível.[114] Entretanto, esses estudos foram limitados a pacientes com moderada à importante disfunção ventricular. Recentemente, Kwong et al. encontraram importante associação entre a presença de qualquer cicatriz miocárdica, detectada por RNM cardíaca (gadolínio tardio), com mortalidade total e eventos cardíacos adversos, incluindo MSC em pacientes com suspeita clínica de doença arterial coronária.[115] Está em andamento um estudo cujo objetivo é avaliar o papel do implante de CDI em pacientes pós-IAM com qualquer FEVE e cicatriz miocárdica mínima de 12,5% do VE (Tabela X).

3) Avaliação Genética

A aplicação da genética na identificação de genes determinantes de condições raras e altamente letais, tais como síndrome de Brugada e síndrome do QT longo congênito, tem sido crescente. Essas mutações têm alta penetrância e fácil rastreamento familiar, uma vez que o "pedigree" afetado foi identificado.

A identificação de mutações relativamente comuns, ou polimorfismos, tem como objetivo usar sistematicamente informações baseadas na população para identificar variações genéticas que conferem risco.

Polimorfismo no receptor β-2-adrenérgico tem sido, recentemente, implicado em MSC.[116,117] No Cardiovascular Health Study, mais de 5.000 pacientes foram genotipados e seguidos longitudinalmente.[118] O estudo encontrou que caucasianos e negros americanos homozitotos para o gene Gln27 tinham um alto risco ajustado para MSC quando comparados com portadores do gene GLU27. Esses achados foram confirmados pelos mesmos investigadores em uma coorte separada, embora não tenha sido confirmado em outros estudos. Um estudo fármaco-genômico demonstrou diferença na sobrevida em pacientes pós-IAM tratados com β-bloqueador baseado em receptor β-2-aderenérgico, em diferentes *loci* de 27 posições implicadas no risco de MSC, descrito acima.[119]

O gene do canal de sódio cardíaco SCN5A está implicado em MSC. O polimorfismo Y1102 foi encontrado em 13% dos negros americanos e está relacionado a um aumento de 8,4 vezes no risco de MSC (P = 0,001).[120] Usando haplotipagem, um polimorfismo de um promotor do gene SCN5A foi recentemente encontrado como associado com prolongação do intervalo PR e duração do QRS na população asiática.[121]

À medida que diversos centros de pesquisas ganham familiaridade com o método de pesquisa genômica, estudos de associação genética para MSC irão aumentar quase que exponencialmente nos próximos anos. O uso de um marcador genético para risco, similar a um biomarcador, para síndrome coronária aguda, pode adicionar importantes associações prognósticas para estratificação de risco. Muitos dos grandes estudos concluídos, envolvendo CDI, insuficiência cardíaca e síndromes coronárias agudas têm armazenado em bancos de sangue amostras dos pacientes no momento de sua inclusão no estudo. Esses estudos podem ser importantes para fornecer valorosos preditores de risco usando pesquisa genética dos candidatos.

Resumo

Morte súbita cardíaca (MSC) é a morte de causa cardíaca inesperada, que ocorre no período de até 1 hora após início dos sintomas. MSC é responsável por 300 a 450 mil mortes por ano nos Estados Unidos, sendo considerada a causa mais comum de morte nos países desenvolvidos. A incidência de MSC varia de um a oito casos por mil indivíduos ao ano (população geral) e a etiopatogenia é ampla: doença arterial coronária (DAC – 80%), CMH, dilatada idiopática, chagásica, arritmogênica do VD e alterações eletrofisiológicas primárias. Esse último grupo se destaca porque não apresenta cardiopatia estrutural, mas tem comprovação de defeitos genéticos: síndrome do QT longo congênito, síndrome de Brugada, FV idiopática, BAV congênito e TV catecolaminérgica. A estratificação de risco para MSC inclui avaliação de risco coronário (maioria), ECG de repouso, CF de ICC, FEVE (ECO), Holter de 24 horas, ECG-AR, onda "T alternante", estudo eletrofisiológico e os monitores de eventos implantáveis. O estudo genético, entretanto, parece ser o mais promissor e eminente recurso para estratificação prognóstica desses pacientes. A prevenção primária de MSC exige, em primeira instância, a profilaxia da DAC. Disfunção de VE e EV freqüente são preditores independentes de mortalidade em pacientes com infarto prévio. A amiodarona

(estudos CAMIAT, EMIAT, GESICA) e β-bloqueadores (estudo BHAT) são drogas consideradas úteis. Antiarrítmicos do grupo I (estudos CAST, IMPACT) e o sotalol (estudo SWORD) pioram a taxa de mortalidade e bloqueadores dos canais de cálcio (estudo DIAMOND) não provocam impacto sobre a mortalidade.

CDI em pacientes com infarto prévio, TVNS e disfunção ventricular (estudos MUSTT e MADIT), mesmo na ausência de estratificação de risco adicional (estudo MADIT II), proporciona maior sobrevida. Para pacientes com ICC (CF NYHA II-III) e FEVE < 35%, o CDI profilático (estudos DEFINITE e SCD-Heft) proporciona redução da mortalidade total e arrítmica. A prevenção secundária de MSC corresponde à profilaxia da recorrência de TV/FV. Ensaios com β-bloqueador e amiodarona em cardiopatia isquêmica demonstram impacto positivo sobre a mortalidade e o sotalol (antiarrítmico de classe III), eficácia considerável, superior aos de classe I. O uso empírico de amiodarona em sobreviventes de PCR (estudo CASCADE) também demonstrou benefício sobre drogas de classe I. O estudo americano AVID comparou CDI com amiodarona ou sotalol em 1.016 portadores de TV/FV (FEVE < 40%). Após dezoito meses, observou-se redução do risco relativo (RR) de mortalidade (todas as causas) de 29% a favor do CDI (p = 0,02). O estudo canadense CIDS comparou CDI exclusivamente com amiodarona em sobreviventes de PCR, TV sustentada ou síncope (FEVE reduzida). Foram estudados 659 pacientes, acompanhados por 36 meses. Houve redução do RR (todas as causas) de 20% a favor do CDI (p = 0,14), significante no quartil com idade superior 70 anos, FEVE < 0,35 e CF ICC III-IV. No estudo alemão CASH (288 sobreviventes de PCR por FV com FEVE média de 45%) a redução do RR de mortalidade arrítmica (98% amiodarona) foi significativa (34%) e a mortalidade total não foi diferente. Metanálise desses estudos recentemente revelou redução do RR = 28% (mortalidade total) e 50% (mortalidade arrítmica) a favor do CDI (significante).

Em pacientes com cardiomiopatias não isquêmicas, uma análise detalhada dos principais estudos de prevenção primária (CAT, AMIOVIRT, DEFINITE, SCD-HeFT e COMPANION) demonstrou uma redução de risco relativo de 31% na mortalidade total.

Particular menção à MSC em atletas profissionais deve ser feita. Esses podem apresentar remodelamento fisiológico (espessura da parede do VE >12 mm e tamanho da cavidade < 60 mm), e dimensões superiores estão enquadradas na "zona cinzenta", substrato indefinido entre modificações adaptativas ou patológicas (CMH, dilatada idiopática, chagásica, entre outras). Estudo ecocardiográfico recente demonstrou reversão da dilatação do VE em 20% de atletas de elite afastados do condicionamento físico ou aposentados. Estudos genéticos também poderiam ser úteis, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.

A atividade esportiva, em geral, é apenas um gatilho para a MSC em atletas jovens e adolescentes. Corrado, da Universidade de Pádua (Itália), acompanhou uma coorte de 1.386 jovens e adolescentes com idade entre 12 e 35 anos durante 21 anos. A incidência de MSC foi 1:100.000 indivíduos ao ano e a mortalidade de atletas versus não-atletas foi 2,3 x 0,9: 100.000 indivíduos ao ano (p = 0,001). A atividade esportiva não foi responsável por aumento da mortalidade. Anomalia coronária congênita, CMP arritmogênica do VD e coronariopatia aterosclerótica prematura foram preditores de pior prognóstico. A CMH teve baixíssima incidência porque a maioria desses pacientes foi desqualificada para o esporte no início do seguimento.

O registro americano, entretanto, revelou os achados de autópsia de 387 atletas jovens que tiveram MSC: a principal causa foi CMH (102 casos – 26,4%); trauma cardíaco (commotio cordis) foi a segunda causa (77 casos – 19,9%) e CAVD foi apenas a sétima causa mais freqüente de MSC (11 casos – 2,8%).

As diretrizes da 26a Conferência de Bethesda determinam as regras de manuseio de atletas competitivos. Sugerem desqualificação definitiva de atletas quando há doença cardíaca subjacente, ou temporária (destreino), quando há expectativa de que o treinamento inadequado seja responsável por modificações anatomofuncionais. Essa decisão de suspender atividades competitivas de atletas de elite é delicada porque freqüentemente estes enfrentam os riscos, resistem às recomendações médicas e sofrem pressão de familiares, treinadores e diretores das entidades esportivas. Contudo, o profissional médico não deve ceder em hipótese alguma.

Nas últimas três décadas, grandes avanços no entendimento e tratamento da MSC têm sido alcançados. Mecanismos estruturais e elétricos das arritmias terminais vêm sendo elucidados. Várias mutações genéticas e polimorfismos já foram identificados, contribuindo para o entendimento da estrutura e função dos canais iônicos. Ao mesmo tempo, vários estudos randomizados demonstraram o limitado efeito das drogas antiarrítmicas isoladamente, e o CDI como uma terapia altamente efetiva na prevenção de MSC em pacientes de alto risco. Entretanto, a maioria dos casos de MSC

ocorre em pacientes sem esses fatores de alto risco. Estratificação de risco baseada em anormalidades elétricas ou micro-estruturais, tais como onda T alternante ou cicatriz miocárdica, pode melhorar a definição de pacientes com alto risco. Estudos adicionais estão em andamento. Pesquisas de associação genética podem também identificar polimorfismos que oferecem valores prognósticos adicionais para guiar a terapia.

Bibliografia

1. Myeburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In Braunwald E (Ed). Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001; 890-931.
2. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. Circulation 1989; 79:756-65.
3. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, et al. Genomics in sudden cardiac death. Circ Res 2004; 94:712-23.
4. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98:2334-51.
5. Seidl K, Senges J. Worldwide utilization of implantable cardioverter;defibrillators now and in the future. Card Electrophysiol Rev 2003;7:5-13.
6. Huikuri HV, Castellanos A, Myeburg RJ, et al. Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 2001; 345:1473-82.
7. State-specific mortality from sudden cardiac death – United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:123-6.
8. Data SUS. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.
9. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, et al. A Biological approach to sudden cardiac death structure, function and cause. Am J Cardiol 1989; 63:1512-16.
10. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death in with apparently normal heart. Circulation 2000;102:649-54.
11. Kuller L, Lilienfeld A, Fisher R. Epidemiological study of sudden and unexpected deaths due to arteriosclerotic heart disease. Circulation 1966; 34:1056-68.
12. Roberts WC, Kragel AH, Bertz D, et al. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am Heart J 1994; 127:1588-93.
13. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. Circulation 1998;98:2567-73.
14. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. Circulation 2002;106:309-12.
15. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinans. J Am Coll Cardiol 2000;35:144-50.
16. Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. In Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (Eds). The Heart, Arteries and Veins. New York: McGraw-Hill, 1998; 1081-112.
17. Rosen MR, Janse MJ, Myeburg MJ, et al. Arrhythmias induced by coronary artery occlusion: what are the electrophysiologic mechanisms? In Hearts D, Manning A, Jense M (Eds). Life-threatening arrhythmias during ischemia and infarction. New York: Raven Press, 1987; 11-47.
18. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2002; 287:1308-20.
19. Hosey RG, Armsey TD. Sudden cardiac death. Clin Sports Med 2003; 22:51-66.
20. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:775-85.
21. Maron BJ, et al. Sudden death in young athletes. Circulation 1980; 62:218-29.
22. Maron BJ, Estes NAM, Maron MS, et al. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2003; 107:2872-75.
23. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. Prog Cardiovasc Dis 1985; 28:1-83.
24. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349:1064-75.
25. Tamburro P, Wilber D. Sudden death in dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1992; 124:1035-45.
26. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure. Cir Res 2004; 95:754-63.
27. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women. Am Heart J 1998;136:205-12.
28. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 2001; 76:86-96.
29. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. N Engl J Med 1998; 339:364-69.
30. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1512-20.
31. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001;38:1773-81.
32. Dalar D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhytmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. Circulation 2005;112:3823-32.
33. Narashimhan C, Jazayeri MR, Sra J, et al. Ventricular tachycardia in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. Circulation 1997; 96:4307-13.
34. Blackstone EH, Kriklin JW. Death and time related events after valve replacement. Circulation 1985; 74:753-67.
35. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, et al. Mechanoelectrical interaction in tetralogia de Fallot: QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Circulation 1997; 95:231-37.
36. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC, et al. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. Am J Cardiol 2001; 88:1078-83.
37. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol 1991;68:1388-92.
38. Sudden death in the young. Heart Rhythm 2005:2(12);
39. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segmens elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1391-96.
40. Bardy GH, Bigger JT, Borggrefe M, Camm AJ, et al. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: need for definition and standardized clinical evaluation. Circulation 1997; 95:265-72.
41. Tomita T, Kinoskhita O, Hanaoka T, et al. Familial sick sinus syndrome complicated by extensive cardiac conduction disturbance. Intern J Cardiol 2004; 94:343-45.
42. Benson DW. The genetic origin of atrioventricular conduction disturbance in humans. Novartis Found Symp 2003; 250:242-52.
43. Myerburg RJ. Sudden death: exploring the limits of our knolodge. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:369-81.
44. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88:2953-61.

45. Obias-Manno D, Wijetunga M. Risk stratification and primary prevention of sudden death. AACN Clin Issues 2004; 15:404-18.
46. Doval HC, Null DR, Grancelli HO, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. Circulation 1996; 94:3198-203.
47. Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. In Zipes DP, Jalife J (Eds). Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co., 441-53.
48. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. and ATRAMI Investigators. Autonomic tone and reflexes after myocardial infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. Circulation 2001; 103:2072-7.
49. Klingenheben T, Zabel M, D'Agostinho RB, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. Lancet 2000; 356:651-2.
50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with na implantable defibillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1933-40.
51. Hsia HH, Marchlinski FE. Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies. Card Electrophysiol Rev 2002; 6:472-81.
52. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Dell'Orfano JT, et al. Amiodarone: what have we learned from clinical trials? Clin Cardiol 2000; 23:73-82.
53. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, et al. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995;123:358-67.
54. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
55. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981;304:801-7.
56. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982;247:1707-14.
57. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. Lancet 1981;2:823-7.
58. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 1992;13:28-32.
59. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622-32.
60. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
61. Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechanoelectrical feedback: role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. Circulation 2001;104:486-90.
62. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):769-73.
63. De Sutter J, De Bacquer D, Jordaens L. Intensive lipid-lowering therapyand ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and internal cardioverter defibrillators. Heart Rhythm Scientific Sessions. Boston MA, 2006.
64. Antezano ES, Hong M. Sudden cardiac death. J Intensive Care Med 2003; 18:313-29.
65. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. Lancet 1997; 349:675-82.
66. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 1997; 349:667-74.
67. Morganroth J, Lichstein E, Byington R, et al. Beta-blocker heart attack trial: impact of propranolol therapy on ventricular arrhythmias. Prev Med 1985; 14:346-57.
68. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324:781-88.
69. International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial (IMPACT): II. Results from 24-hour electrocardiograms. IMPACT Research Group. Eur Heart J 1986; 7:749-59.
70. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Lancet 1996; 348:7-12.
71. Kober L, Bloch Thompsem PE, Moller M, et al. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular disfunction: a randomised trial. Lancet 2000; 356:2052-58.
72. Buxton AE, Lee KL, Di Carlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden cardiac death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) Investigators. N Engl J Med 2000; 342:1937-45.
73. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1933-40.
74. Moss AJ, Zareba W, Hackson Hall W, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) Investigators. N Engl J Med 2002; 346:877-83.
75. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. and Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatments Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomiopathy. N Engl J Med 2004; 350:2151-58.
76. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, and The SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352(3):225-37
77. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002;105:1453-8.
78. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003;41:1707-12.
79. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140-50.
80. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004;292:2874-9.
81. Gregoratos G, et al. In: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Implantable Devices. Disponível em: http://www.acc.org.
82. Connolly SJ, et al. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet 1997; 350:1417-24.
83. Woods KL, Ketley D, Lowy A, et al. Beta-blockers and an-

tithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. Towards and understanding of factors influencing clinical practice. The European Secondary Prevention Study Group. Eur Heart J 1998; 19:74-79.

84. Mason JW, et al. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. N Engl J Med 1993; 329:452-58.
85. The CASCADE investigators: Randomized antiarrhythmic drugs therapy in survivors of cardiac arrest. Am J Cardiol 1993; 72:280-87.
86. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients ressuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337:1576-83.
87. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101:1297-302.
88. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102:748-54.
89. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000; 21:2071-78.
90. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 2006;48(5):247-346.
91. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539-49.
92. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, et al. Physiologic Left Ventricular Cavity Dilatation in Elite Athletes. Ann Intern Med 1999; 130:23-31.
93. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P. Cardiac disease in young athletes. insight into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 91:1596-601.
94. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. Circulation 2002; 105:944-49.
95. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. N Eng J Med 1998; 339:364-69.
96. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA 1996; 276:199-204.
97. Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:974-80.
98. 26th Bethesda Conference recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities: January 6-7, 1994. J Am Coll Cardiol 1994; 24:845-99.
99. Mitten MJ, Maron BJ, Zipes DP. Task Force 12: legal aspects of the 36th Bethesda Conference recommendations. J Am Coll Cardiol 2005;45(8):1373-5.
100. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia;fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II). J Am Coll Cardiol 2005;46:1712-20.
101. Stecker E, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol 2006;47:1161-6.
102. Tsai J, Cao JM, Zhou S, at al. T wave alternans as a predictor of spontaneous ventricular tachycardia in a canine model of sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13(1):51-5.
103. Cantillon DJ, Stein KM, Markowitz SM, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2007;50(2):166-73.
104. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T wave alternans risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;47:1820-7.
105. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46:75-82.
106. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. Circulation 2004;110:1885-9.
107. Armoundas AA, Hohnloser SH, Ikeda T, et al. Can microvolt T-wave alternans testing reduce unnecessary defibrillator implantation? Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:522-8.
108. Constantini O. The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) trial: A non-invasive strategy for primary prevention of sudden cardiac death using T wave alternans. American Heart Association 2006 Scientific Sessions; November 15, 2006. Late Breaking Clinical Trials III.
109. Chan PS, Stein K, Chow T, et al. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II eligible population. J Am Coll Cardiol 2006;48:112-21.
110. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinmac RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of the death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;47:456-63.
111. Ikeda T, Yoshio H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. J Am Coll Cardiol 2006;48:2268-74.
112. Rollins J. NCD for Microvolt T-Wave Alternans (MTWA) (20.30). In: Services Do HH, ed. Center of Medicare and Medicaid Services (CMS), 2005.
113. Nazarian S, Bluemke D, Lardo A, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. Circulation 2005;112:2821-5.
114. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. Circulation 2006;113:2733-43.
115. Ligget SB. Polymorphisms of adrenergic receptors: variations on a theme. Assay Drug Dev Technol 2003;1:317-26.
116. McNamara DM, MacGowan GA, London B. Clinical importance of beta-adrenoceptor polymorphisms in cardiovascular disease. Am J Pharmacogenomics 2002;2:73-8.
117. Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, et al. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. Circulation 2006;113:1842-8.
118. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, et al. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 2005;294:1526-33.
119. Burke A, Creighton W, Mont E, et al. Role of SCN5A Y1102 polymorphism in sudden cardiac death in blacks. Circulation 2005;112:798-802.
120. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, et al. Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. Circulation 2006;113:338-44.

Os santos Cosme e Damião, os médicos gêmeos e mártires, são mostrados neste quadro do século XVI, atribuído a Fernando Del Rincón, executando um de seus mais famosos milagres póstumos: a substituição da perna gangrenosa de um sacristão pela perna de um defunto negro. The Prado, Madrid. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 15

ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL

Editores Setoriais

JOSÉ CARLOS PACHÓN MATEOS

JOSÉ CARLOS SILVA DE ANDRADE (*IN MEMORIAM*)

Introdução

O século XX caracterizou-se pela grande evolução das ciências, o que conferiu à medicina enorme progresso. Na cirurgia cardíaca, nascida neste século, destacou-se o extraordinário desenvolvimento da estimulação cardíaca artificial.

Idealizada por Hyman, em 1930, com a construção de um rudimentar marca-passo (MP) com geração manual de energia elétrica, teve seus primeiros implantes humanos realizados em 1958, por Senning, na Suécia; e em 1960, por Chardack, nos EUA. Os aparelhos utilizados eram de confecção eletrônica muito simples, emitiam uma freqüência fixa de estímulos elétricos, sem nenhum sincronismo com a atividade cardíaca espontânea (MP tipo VOO) e eram utilizados com eletrodos epicárdicos, através de uma toracotomia clássica.

Em 1962, Parsonnet iniciou os implantes definitivos de eletrodos endocárdicos por via transvenosa, adotando a técnica utilizada pioneiramente por Furman, em 1958, para implantes temporários. A partir de 1964, com Castellanos, os aparelhos passaram a ser sincrônicos com o coração (MP VVI), isto é, tinham acionamento "automático" nas falhas do ritmo cardíaco (estimulação de demanda).

Esses aparelhos eram aplicados apenas no ventrículo (unicamerais) e, apesar de possuírem sincronismo com o mesmo, não o tinham em relação aos batimentos atriais. A busca da sincronização de contração atrioventricular obrigou a bioengenharia à construção de aparelhos com eletrodos em átrio e em ventrículo (bicamerais); chamados na época de "fisiológicos", pois sincronizavam átrios e ventrículos e permitiam variação da freqüência de estimulação ventricular que seguia a freqüência atrial (MP DDD). Entretanto, a elevação desta freqüência ao exercício ficava comprometida nos pacientes com doença sinusal e, portanto, sem cronotropismo.

O fato gerou a criação dos marca-passos com biossensores ou marca-passos com resposta de freqüência, que, através da incorporação de sensores de atividade física ou metabólica, proporcionavam elevação da freqüência de estimulação (MP tipo AAI.R, VVI.R e DDD.R).

Concomitantemente ao atendimento da manutenção do sincronismo atrioventricular e da variação da freqüência, os marca-passos ganharam uma série de recursos, com possibilidade de alteração de: freqüência de estimulação, voltagem da espícula, largura da espícula, histerese, período refratário etc., realizados incruentamente pela programação externa eletrônica. Isso permitia não só a adequação da melhor estimulação às necessidades do paciente, como também, em muitos casos, possibilitava a resolução de algumas disfunções (elevação de limiares de estimulação, perda de sensibilidade, reciclagem pela onda T etc.).

Geradores especiais foram desenvolvidos também para evitar ou tratar a fibrilação atrial, usando mecanismos de *overdrive* atrial, ou mesmo choques desfibrilatórios, e passou-se a utilizar os próprios geradores com mecanismo de memória

para resgatar o histórico da arritmia com o registro de seu início, do tratamento e do resultado.

Com os marca-passos atendendo plenamente às necessidades das bradiarritmias, a estimulação cardíaca volveu, então, seus esforços para outras duas importantes áreas da cardiologia: a da insuficiência cardíaca (ICC) e a da morte súbita (MS).

Na insuficiência cardíaca, o coração dilatado é ativado com QRS largo e o aumento de pressão, obtido pela contração da área inicialmente estimulada, tende a ser atenuado pelo relaxamento da área ainda não ativada. Esse efeito – dessincronização contrátil ventricular – constitui uma discinesia eletromecânica e é proporcional à duração do QRS. O alargamento do mesmo em um portador de cardiomiopatia dilatada produz, comumente, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca ou agravamento de uma ICC preexistente.

Esse fenômeno, denominado "síndrome do QRS largo", pode ocorrer por um bloqueio de ramo esquerdo espontâneo ou por uma estimulação artificial em ventrículo direito ("síndrome ventricular do marca-passo").

A estimulação cardíaca bifocal ou biventricular procura ressincronizar a sístole ventricular através da estimulação simultânea de dois pontos, ou dos dois ventrículos, e será objeto de outro capítulo, assim como a desfibrilação ventricular automática, outra extraordinária aquisição da estimulação cardíaca.

Mirowisky, após assistir, inoperante e frustrado, à morte súbita de um colega de laboratório, idealizou um aparelho – CDI – que, implantado no paciente, conseguisse reconhecer a arritmia fatal e automaticamente revertê-la. Após dezesseis anos de pesquisa, realizou o primeiro implante em humanos em 1960.

Constituindo o único tratamento capaz de reverter a morte súbita, sua utilização difundiu-se em todo o mundo, e hoje é um dos baluartes da estimulação cardíaca.

Nesta edição do *Tratado de Cardiologia,* foi acrescentado também um capítulo sobre interpretação eletrocardiográfica em portadores de marca-passo, um pequeno atlas de traçados, contendo as principais e mais encontradas alterações observadas no ECG, com as devidas e corretas interpretações dirimindo as dúvidas mais freqüentes do cardiologista não afeito à área.

José Carlos Pachón Mateos
José Carlos Silva de Andrade (*in memoriam*)
Editores Setoriais

Capítulo 1

Marca-passo Cardíaco Artificial

José Carlos Pachón Mateos
Enrique I. Pachón Mateos
Juán Carlos Pachón Mateos

Pontos-chave

- A evolução da tecnologia tem permitido que minúsculos geradores sejam capazes de comandar o ritmo cardíaco utilizando finos eletrodos implantados no coração.
- A estimulação cardíaca é obtida com facilidade graças à natureza sincicial do miocárdio, que lhe confere a propriedade de funcionar como uma única célula.
- Os marca-passos convencionais são sistemas que monitoram constantemente o ritmo cardíaco, estimulando ininterruptamente o coração, desde que a frequência cardíaca espontânea seja menor do que a programada.
- A evolução da microeletrônica permitiu o surgimento da programação não-invasiva dos marca-passos após o implante, por meio da telemetria.
- As Diretrizes de Arritmias da Sociedade Brasileira de Cardiologia norteiam as indicações para a instalação do marca-passo cardíaco.

Introdução

Os marca-passos cardíacos representam o maior exemplo de evolução da tecnologia aplicada à terapêutica médica com excelentes resultados. Atualmente, eles são constituídos de minúsculos geradores capazes de comandar o ritmo cardíaco com grande precisão, utilizando finos eletrodos implantados no coração, geralmente através do sistema venoso. A maioria absoluta dos implantes é realizada sem toracotomia.

A estimulação cardíaca moderna, iniciada nos anos 1960, mostrou excelentes resultados mesmo com sua primeira geração de marca-passos implantáveis de freqüência fixa, altamente limitados. Desde essa época, houve uma extraordinária evolução da tecnologia, e hoje os marca-passos representam um dos maiores avanços da medicina.

Inicialmente com porte considerável (cerca de 200 g) e cabos-eletrodos de aplicação epicárdica, os marca-passos atualmente têm um tamanho reduzido (18 a 25 g) e utilizam finos cabos-eletrodos introduzidos através do sistema venoso, dispensando a toracotomia.

Em 1930, Hyman idealizou um marca-passo com gerador elétrico manual e publicou trabalhos pioneiros a respeito do tratamento elétrico da parada cardíaca, antecipando a utilidade da estimulação cardíaca artificial quando cessa a atividade espontânea. Em 1958, Senning realizou o primeiro implante de marca-passo cardíaco com fonte interna de energia. Em 1959, Furman demonstrou a possibilidade de estimulação endocárdica por via transvenosa[1] consolidando as bases da moderna estimulação cardíaca. Em 1965, Adib Jatene e Décio Kormann, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, desenvolveram e começaram a produzir os primeiros marca-passos e eletrodos nacionais largamente utilizados em nosso meio e em toda a América do Sul.

Mesmo sem recursos básicos, como a função de sensibilidade, os primeiros marca-passos corrigiam a freqüência cardíaca nas bradicardias, elevando-a a níveis fisiológicos e, com isto, eliminavam os sintomas de baixo débito (tonturas, síncopes, insuficiência cardíaca) e reduziam drasticamente a mortalidade, sobretudo nos bloqueios atrioventriculares.

A freqüência de estimulação fixa, entretanto, limitava o débito cardíaco. Esse fato se tornava crítico durante os esforços físicos. O advento da estimulação ventricular sincronizada com a atividade atrial normal (marca-passo tipo DDD) permitiu corrigir essa deficiência, com aumento do débito cardíaco durante os esforços ou quando aumentava a demanda metabólica. Nos portadores

de doença do nó sinusal, no entanto, permanecia o problema da incompetência cronotrópica, que foi resolvido com o surgimento dos biossensores. Esses elementos eletrônicos baseados em variáveis biológicas, como movimento corporal, intervalo QT, respiração, temperatura sangüínea ou contratilidade miocárdica, permitiram o surgimento dos marca-passos responsivos (tipo VVIR ou DDDR), que aumentam a freqüência de estimulação conforme as necessidades metabólicas mesmo na ausência de resposta cronotrópica sinusal.

A evolução da bioengenharia com o desenvolvimento de micro-sistemas computadorizados permitiu o advento da programabilidade externa a todos os tipos de marca-passo e o surgimento de novas formas de estimulação, como os ressincronizadores para tratamento da insuficiência cardíaca, os cardio-desfibriladores automáticos implantáveis para o tratamento das taquiarritmias e os ressincronizadores-desfibriladores automáticos implantáveis para tratamento da insuficiência cardíaca com alto risco de morte súbita.

Conceitos básicos de estimulação cardíaca

A estimulação cardíaca é obtida com facilidade graças à natureza sincicial do miocárdio, que lhe confere a propriedade de funcionar como uma única célula. Dessa forma, um único estímulo aplicado em qualquer parte do miocárdio se propaga imediatamente, por condução muscular, para todas as células sem a necessidade de inervação ou de mediadores químicos, graças à existência, entre as células miocárdicas, dos discos intercalares (com alto teor de conexinas), verdadeiras sinapses elétricas de grande eficiência.

Limiar de estimulação e estímulos

Limiar de estimulação é a quantidade mínima de energia capaz de despolarizar o miocárdio. De acordo com a quantidade de energia igual, inferior ou superior ao limiar, os estímulos podem ser limiares, sublimiares e supralimiares.

A moderna estimulação artificial do coração fundamenta-se na utilização de estímulos de natureza elétrica, que apresentam amplitude (normalmente medida em volts) e duração ou largura de pulso (normalmente medida em milissegundos). Quanto maior a duração, menor a amplitude de pulso necessária, até um limite mínimo, que é a Rheobase (intensidade limiar para um estímulo imaginário de duração infinita).

Os estímulos naturais, entre células cardíacas, são também de natureza elétrica e são constituídos pelo potencial de ação, apresentando uma largura de pulso (duração do potencial de ação: 250 a 400 ms) – principal responsável pela duração do intervalo QT – e

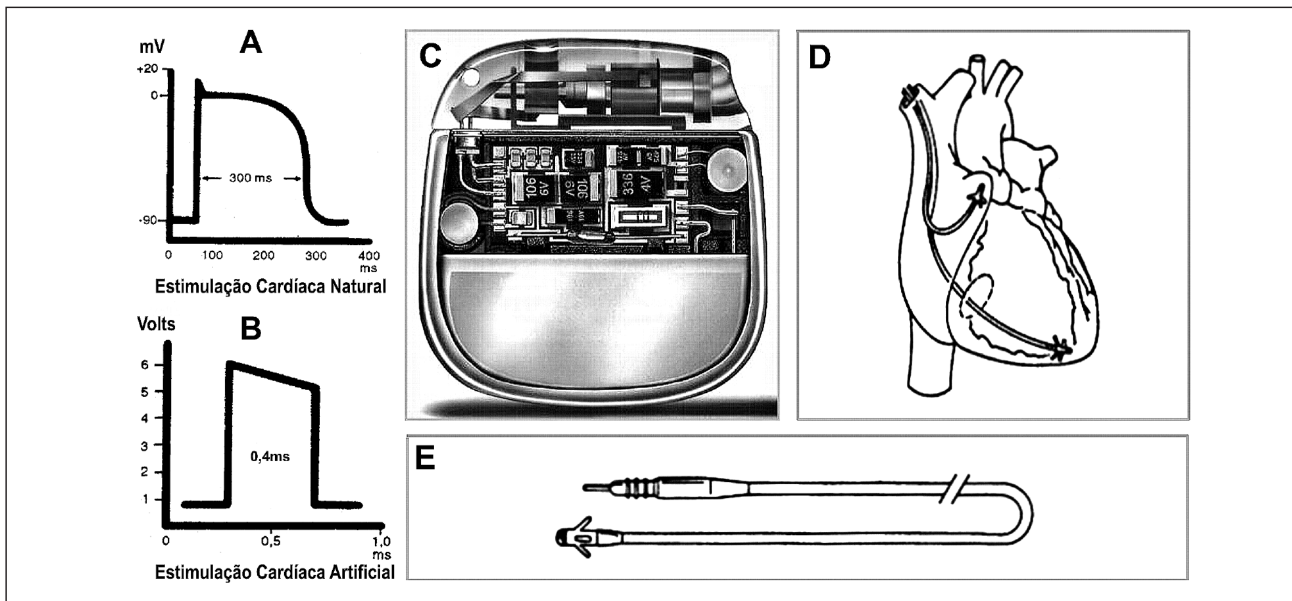


Figura 1. A e B: comparação entre a estimulação cardíaca natural e a artificial. A primeira se processa com pulso de baixa amplitude e grande duração (A: potencial de ação) e a segunda é constituída de pulsos de grande amplitude e curta duração (B: pulso do circuito de saída dos marca-passos cardíacos), ambos supralimiares em condições normais; C: gerador de marca-passo artificial moderno, constituído por uma bateria e um circuito eletrônico hermeticamente fechados em uma cápsula de titânio; D: esquema dos eletrodos implantados em um sistema AV seqüencial convencional; E: eletrodo de marca-passo.

uma amplitude (amplitude do potencial de ação, 110 a 120 mV) (Figura 1A). Os estímulos do marca-passo são originados pelo gerador de pulso e possuem uma amplitude variável, geralmente, de 2.500 a 3.500 mV (2,5 a 3,5 V) e uma largura de pulso de 0,4 a 1,5 ms (Figura 1B). Portanto, a estimulação natural consta de pulsos de grande duração e de baixa amplitude, ao passo que a estimulação cardíaca artificial utiliza pulsos de curta duração e de grande amplitude. Independentemente dessas características, desde que o estímulo seja limiar ou supralimiar, o resultado será o mesmo: a despolarização do miocárdio. Por razões de segurança, a estimulação, tanto natural como artificial, deve sempre ser supralimiar.

Marca-passos cardíacos

Os marca-passos convencionais são sistemas que monitoram constantemente o ritmo cardíaco, estimulando ininterruptamente o coração, desde que a freqüência cardíaca espontânea seja menor do que a programada. Basicamente, eles são constituídos de fonte de energia, circuito eletrônico e eletrodos.

A fonte de energia e o circuito são acondicionados em uma cápsula de titânio hermeticamente fechada, constituindo o “gerador de pulsos”.

Fonte de energia

Também denominada bateria dos marca-passos, essa fonte alimenta o circuito eletrônico e, ao mesmo tempo, fornece a energia de cada pulso durante toda a vida útil do sistema. As primeiras eram constituídas de mercúrio e zinco. Posteriormente, surgiram as baterias recarregáveis e as nucleares; no entanto, o melhor resultado foi obtido com as de Li/I (lítio/iodo) que são as mais utilizadas. Elas apresentam longa vida útil, não liberam gases, são hermeticamente fechadas, impermeáveis, de dimensões reduzidas e livres dos riscos da energia atômica. Juntamente com o valor do consumo de energia do marca-passo, permitem calcular a longevidade do sistema.

Circuito eletrônico

Os circuitos atuais (tecnologia *complementary metal oxide semi conductor* – CMOS – associada a microprocessadores) conciliam grande complexidade e diversidade de funções, miniaturização e baixíssimo consumo de energia. Eles apresentam vários módulos básicos: módulo de telemetria, que transmite informações de forma bidirecional entre o marca-passo e o médico, por meio do módulo de programação, que permite modificar os parâmetros do gerador, de forma não-invasiva; módulo oscilador, responsável pelo controle de tempo; módulo de saída, que responde pela produção dos pulsos aplicados ao coração; e módulo de proteção, que garante as freqüências máxima e mínima de estimulação em caso de pane do sistema.

Eletrodos

Os geradores dos marca-passos são conectados ao coração por meio de eletrodos, que são filamentos condutores revestidos por material isolante, biologicamente inerte. Eles conduzem os pulsos do gerador ao coração e os sinais cardíacos (ondas R, P, T, fA e fV) do coração ao gerador. O condutor é constituído por ligas metálicas especiais altamente resistentes e o isolante, geralmente, é de silicone ou de poliuretano. Atualmente existem eletrodos que apresentam um pequeno depósito de corticosteróide na ponta, que impede a fibrose reacional de forma a permitir limiares de estimulação crônicos bastante reduzidos.

Tipos de marca-passos

Podem ser temporários (utilizados para o tratamento de bradiarritmias reversíveis) ou definitivos (para tratamento de bradiarritmias irreversíveis). De acordo com o número de pólos em contato com o coração, podem ser monopolares ou unipolares, quando somente um pólo está em contato com o miocárdio (geralmente o pólo negativo); ou bipolares, quando os dois pólos estão em contato com o miocárdio. Os marca-passos são denominados unicamerais quando somente os átrios ou os ventrículos são estimulados e bicamerais (Figura 1D) quando átrios e ventrículos são estimulados/monitorados pelo mesmo sistema (atualmente existem marca-passos multicamerais conhecidos como ressincronizadores). Os marca-passos de demanda respeitam o ritmo próprio do paciente e são denominados “não-competitivos” ou “sincrônicos”. Contrariamente, os sistemas “competitivos” ou “assincrônicos” não respeitam o ritmo natural e estimulam de forma permanente e independente a presença de ritmo próprio do paciente (utilizados somente em condições especiais). Com relação à posição dos eletrodos, os sistemas podem ser endocárdicos (implantados por via transvenosa) ou epicárdicos (implantados por toracotomia). Com relação à capacidade de programação, eles podem ser não-programáveis, programáveis (quando apresentam até dois parâmetros programáveis) e multiprogramáveis (com mais de dois parâmetros programáveis). Os não-programáveis e os programáveis até dois parâmetros são obsoletos e já não existem no mercado nacional.

Programabilidade dos marca-passos

A evolução da microeletrônica permitiu o surgimento da programação não-invasiva dos marca-passos após o implante, através da telemetria. Dentre os diversos parâmetros programáveis, destacam-se: freqüência, energia do pulso (amplitude e/ou duração), sensibilidade, período refratário, modo de estimulação, histerese, resposta automática de freqüência, câmaras sendo estimuladas e/ou monitoradas, intensidade do choque de desfibrilação etc. Essas programações permitem que se acompanhe o paciente, obtendo, quando necessário, uma avaliação detalhada dos limiares de estimulação e de sensibilidade, das condições da bateria e do eletrodo, sendo possível a correção dos parâmetros e o seu ajuste conforme o quadro clínico, proporcionando uma estimulação cardíaca com o máximo de segurança, conforto e eficiência.[2]

Resposta automática de freqüência

Os marca-passos são equipados com biossensores que permitem detectar continuamente a atividade física e/ou condição metabólica do paciente (de forma direta ou por avaliação metabólica), ajustando a freqüência de estimulação para obter uma proporcionalidade entre a freqüência cardíaca e a demanda metabólica no momento. Atualmente existem vários tipos de biossensores. Os mais utilizados detectam o movimento do corpo, a atividade respiratória ou a contratilidade miocárdica.

Função antitaquicardia

Alguns marca-passos apresentam função antitaquicardia e são empregados para tratamento em longo prazo de alguns tipos de taquicardias supraventriculares. Nesse sentido, eles exercem o seu benefício por meio de *overpace* (estimulação preventiva ligeiramente acima do ritmo sinusal), *overdrive* (estimulação com freqüência mais rápidado que a da taquicardia) ou por "estimulação programada" (extra-estímulos acoplados ao ciclo da taquicardia). Por causa da grande evolução da ablação por radiofreqüência, atualmente os marca-passos antitaquicardia, exceto pela função overpace, estão restritos aos desfibriladores automáticos implantáveis ou a funções somente acessíveis ao médico por meio de programação.

Modos de estimulação

A grande variedade dos marca-passos cardíacos modernos tornou necessária a criação de um código para definir o modo de estimulação empregado. O código atual foi proposto pela North American Society of Pacing and Electrophysiology (Naspe) e pelo British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) e é constituído por cinco letras:

Primeira letra – representa a câmara estimulada: A (átrio), V (ventrículo), D (átrio e ventrículo) e O (nenhuma).

Segunda letra – identifica a câmara sentida: A, V, D ou O; (idem).

Terceira letra – indica a resposta do marca-passo à detecção de um sinal natural: T (deflagração), I (inibição), D (deflagração e inibição) e O (sem resposta).

Quarta letra – indica se existe função de resposta de freqüência relacionada ao biossensor, sendo R quando a função está ligada e O quando a função está desligada ou inexistente.

Quinta letra – indica se o marca-passo tem função multissítio (ressincronizador), sendo O quando não há função multissítio, A quando há função multissítio atrial, V quando há função multissítio ventricular e D quando há função multissítio em átrio e ventrículo.

Normalmente, o marca-passo é identificado pelas três primeiras letras. Os mais freqüentemente utilizados são os seguintes: AAI – estimula o átrio, sente o átrio e se inibe em presença de uma onda P espontânea; VVI- estimula o ventrículo, sente o ventrículo e se inibe nessa eventualidade (em presença de uma onda R) (Figura 2); e DDD – marca-passo bicameral que estimula átrio e ventrículo, sente átrios e ventrículos, deflagra em ventrículo quando sente átrios e inibe o estímulo nas duas câmaras quando sente o ventrículo, também denominado marca-passo fisiológico (Figura 2).

Noções de eletrocardiografia dos marca-passos

O eletrocardiograma dos marca-passos apresenta uma característica peculiar que é a espícula (artefato elétrico originado pelo estímulo artificial). Ela está ausente somente quando o marca-passo está totalmente inibido pelo ritmo próprio do paciente ou em condições patológicas, como na fratura completa de eletrodo ou falência total do gerador. Normalmente, ela é uma onda muito estreita e de grande amplitude nos sistemas unipolares. Nos sistemas bipolares, freqüentemente a espícula é muito reduzida e até mesmo invisível em algumas derivações. Desde que eficaz, a espícula é seguida pela despolarização ectópica do miocárdio da câmara estimulada (átrios ou ventrículos). A despolarização ventricular, conseqüente à espícula, é constituída por um complexo QRS alargado (> 120 ms), tendo em vista que ele se propaga pelo miocárdio parietal comumente sem a intervenção do sistema de condução. Sua morfologia e SÂQRS dependem da posição do eletro-

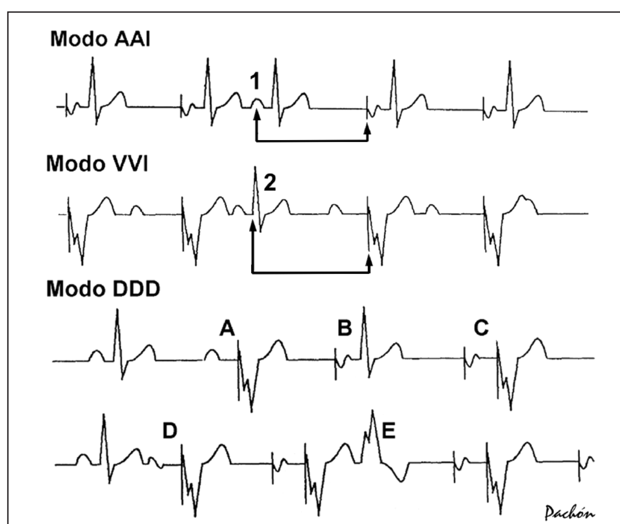


Figura 2. Esquema do eletrocardiograma dos modos atrial (AAI), ventricular (VVI) e atrioventricular (DDD). 1: batimento sinusal ou extra-sístole supraventricular; 2: batimento sinusal ou extra-sístole ventricular; A: estimulação ventricular seguindo sense atrial; B: comando atrial conduzido por vias normais com inibição ventricular; C: comando atrial e comando ventricular; D: extra-sístole atrial seguida de comando ventricular; E: extra-sístole ventricular inibindo os estímulos atrial e ventricular reiniciando um novo ciclo.

do. Nos implantes em ventrículo direito, há uma morfologia tipo bloqueio de ramo esquerdo (a mais freqüente – implantes endocárdicos); nos implantes em ventrículo esquerdo, surge geralmente uma morfologia tipo bloqueio de ramo direito (mais comum em implantes epicárdicos). Quando o marca-passo estimula ao mesmo tempo que ocorre uma despolarização natural, surgem os complexos de fusão e pseudofusão (ver adiante). Nos marca-passos multissítio, o território comandado (atrial ou ventricular) apresenta complexos mais estreitos (ondas P ou QRS) em razão do fenômeno de fusão entre os sítios estimulados.

Intervalo de tempo/intervalo de pulso

Trata-se do intervalo de tempo (ms) entre duas espículas consecutivas da mesma câmara, sendo inversamente proporcional à freqüência de estimulação. Calcula-se dividindo 60.000 ms (1 minuto) pela freqüência programada.

Intervalo de escape

É o intervalo entre um batimento natural sentido e a próxima espícula. Normalmente, esse intervalo é igual ao intervalo de pulso; no entanto, ele é maior quando o sistema está programado com histerese positiva.

Largura de pulso

É a duração de um único pulso do marca-passo. Normalmenteela é programável. Ela não pode ser analisada com precisão no ECG, por falta de resolução e filtragem adequadas. Deve ser medida somente por intervalômetros eletrônicos.

Intervalos AV e VA

Esses intervalos existem apenas em marca-passos multicamerais. São, respectivamente, os intervalos entre as espículas atrial e ventricular, e entre a ventricular e a próxima atrial do mesmo ciclo.

Intervalo V1V2

Esse tipo de intervalo existe apenas em modernos marca-passos multissítio.

Batimentos de fusão e pseudofusão

Quando a câmara é despolarizada em parte por estímulo natural e em parte pelo estímulo do marca-passo, ocorrem os "batimentos de fusão" que apresentam uma morfologia correspondente à soma vetorial do batimento normal com o batimento totalmente comandado. Também ocorre "fusão" na estimulação ventricular em 2 ou 3 pontos ao mesmo tempo (marca-passo multissítio). Eventualmente o marca-passo estimula no momento em que o miocárdio em contato com o eletrodo acabou de ser despolarizado por evento natural (extra-sístole ou sinusal), ocorrendo no ECG uma espícula "sem efeito" sobre um QRS ou uma onda P naturais. Esse fenômeno é conhecido como batimento de "pseudofusão" (Figura 3).

Indicações de marca-passo cardíaco

Indicações de marca-passo cardíaco definitivo

Atualmente os resultados em longo prazo da estimulação cardíaca são excelentes com a ampliação de aplicações dessa modalidade terapêutica. De uma forma geral, são considerados indicações para implante de marca-passo cardíaco definitivo os seguintes quadros clínicos, desde que irreversíveis e claramente sintomáticos:

1. síndrome do seio carotídeo hipersensível;
2. casos raros de síncope neurocardiogênica que não respondem à terapia clínica ou à cardioneuroablação (forma cardioinibidora maligna refratária);
3. doença do nó sinusal;

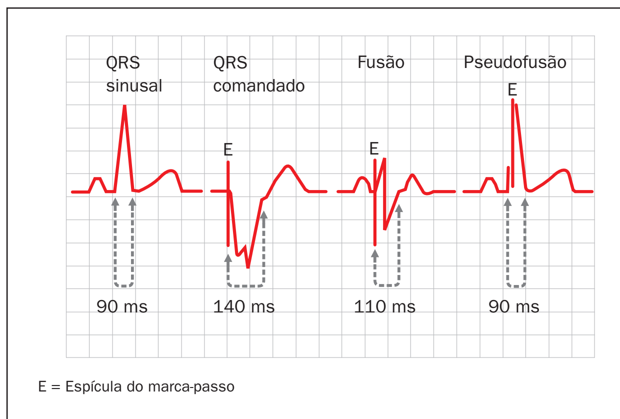


Figura 3. Esquema representativo dos fenômenos de fusão e pseudofusão. No primeiro, o QRS é constituído pela despolarização natural e artificial. No segundo, a despolarização é totalmente natural, havendo somente a superposição da espícula do marca-passo. Nesse caso, no momento da estimulação do marca-passo, a área subjacente ao eletrodo já estava despolarizada por vias naturais. É importante observar que o batimento de maior duração é o comandado. O complexo de fusão tem duração intermediária. O batimento natural e o de pseudofusão têm duração normal.

4. síndrome de braditaquicardia que não responde a drogas antiarrítmicas;
5. fibrilação atrial com freqüência ventricular reduzida;
6. bloqueio atrioventricular de terceiro grau;
7. bloqueio atrioventricular de segundo grau (tipo Mobitz II);
8. bloqueio atrioventricular avançado;
9. lesão His-Purkinje grave (intervalo H-V > 70 ms);
10. bloqueio de ramo alternante.

As diretrizes de arritmias da Sociedade Brasileira de Cardiologia[3] consideram as seguintes indicações de marca-passo cardíaco, classificadas conforme graus de recomendação e níveis de evidência científica (Tabela I).

Tabela I. Classes de recomendação e níveis de evidência utilizados nas indicações de marca-passo cardíaco

Classe	Definição
I – definitivamente reconhecida	Sempre aceitável e segura, definitivamente útil, com eficácia e efetividade comprovadas
II – aceitável A – evidência muito boa B – evidência razoável	Aceitável e segura, clinicamente útil, masainda não confirmada definitivamente por estudo randomizado ou por metanálise
III – inaceitável	Clinicamente sem utilidade, pode ser prejudicial
Níveis de evidência (NE)	**Definição**
Nível 1	Dados derivados de revisões sistemáticas/metanálises com resultados bem definidos ou dados provenientes de estudos clínicos randomizados, incluindo grande número de pacientes
Nível 2	Dados derivados de um número limitado de estudos clínicos randomizados, incluindo pequeno número de pacientes
Nível 3	Dados derivados de análise cuidadosa de estudos não-randomizados ou de registros observacionais
Nível 4	A recomendação se baseia primariamente em práticas comuns, conjeturas racionais, modelos fisiopatológicos e consenso de especialistas, sem referência aos estudos anteriores

Doença do nó sinusal

Classe I

Doença do nó sinusal espontânea, irreversível ou induzida por medicamentos necessários e insubstituíveis, com sintomas de síncopes, pré-síncopes ou tonturas e/ou insuficiência cardíaca relacionados à bradicardia (NE 2), síndrome braditaquicardia (NE 3) ou intolerância aos esforços claramente relacionada à incompetência cronotrópica (NE 4).

Classe II

A: doença do nó sinusal irreversível ou induzida por medicamentos necessários e insubstituíveis, com sintomas de síncopes, pré-síncopes ou tonturas não claramente relacionadas com a bradicardia, afastadas outras causas para os sintomas (NE 2);

A: bradiarritmia sinusal que desencadeia ou agrava insuficiência cardíaca, angina do peito ou taquiarritmias (NE 4).

Classe III

Doença do nó sinusal em pacientes assintomáticos ou com sintomas comprovadamente independentes da bradicardia.

Bloqueios atrioventriculares

Bloqueio atrioventricular de 1º grau

- Classe I

Nenhuma.

- Classe II

A: bloqueio atrioventricular de 1º grau irreversível, com síncopes, pré-síncopes ou tonturas, de localização intra ou infra-His com agravamento por estimulação atrial ou teste farmacológico (NE 3);

A: bloqueio atrioventricular de 1º grau com sintomas conseqüentes à falta de sincronismo atrioventricular (NE 3).

■ Classe III

Bloqueio atrioventricular de 1º grau assintomático (NE 4).

Bloqueio atrioventricular de 2º grau

■ Classe I

Bloqueio atrioventricular de 2º grau permanente ou intermitente, irreversível ou causado por medicamentos necessários e insubstituíveis, independentemente do tipo e da localização, com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral e/ou insuficiência cardíaca conseqüentes a bradicardia (NE 3);

Bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II, com QRS largo ou intra-His, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE 3);

Flutter ou fibrilação atrial com períodos de resposta ventricular baixa, em pacientes com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral e/ou insuficiência cardíaca conseqüentes a bradicardia (NE 3).

■ Classe II

Bloqueio atrioventricular de 2º grau avançado, adquirido, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE 3);

Bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II, com QRS estreito, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE 3);

Bloqueio atrioventricular de 2º grau 2:1, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE 3);

Bloqueio atrioventricular de 2º grau 2:1, com QRS estreito, assintomático, persistente após quinze dias de cirurgia cardíaca ou infarto agudo do miocárdio (NE 3);

Bloqueio atrioventricular de 2º grau irreversível, assintomático, associado a arritmias ventriculares que necessitam de tratamento com medicamentos insubstituíveis, depressores da condução atrioventricular (NE 4);

Flutter ou fibrilação atrial, assintomático, com freqüência ventricular média < 40 bpm em vigília, irreversível ou por uso de medicamento necessário e insubstituível (NE 4).

■ Classe III

Tipo I, assintomático, com normalização da condução atrioventriular com exercício e/ou atropina endovenosa (NE 3).

Bloqueio atrioventricular total

■ Classe I

Permanente ou intermitente, irreversível, de qualquer etiologia ou local, com sintomas de hipofluxo cerebral e/ou IC subseqüentes a bradicardia (NE 3);

Assintomático, conseqüente a IAM, persistente > 15 dias (NE 3);

Assintomático, após cirurgia cardíaca, persistente > 15 dias, QRS largo (NE 3);

Assintomático, irreversível, intra/infra-His, ou ritmo de escape infra-His (NE 3);

Assintomático, irreversível, QRS estreito, com indicação de antiarrítmicos depressores do ritmo de escape (NE 4);

Adquirido, irreversível, assintomático, com FC média < 40 bpm na vigília e sem resposta adequada ao exercício (NE 4);

Irreversível, assintomático, com assistolia > 3 s na vigília (NE 4);

Irreversível, assintomático, com cardiomegalia progressiva (NE 4);

Congênito, assintomático, com ritmo de escape de QRS largo ou com FC inadequada para a idade (NE 3);

Adquirido, assintomático, de etiologia chagásica ou esclerodegenerativa (NE 3);

Irreversível, permanente ou intermitente, conseqüente da ablação da junção atrioventricular (NE 3).

■ Classe II

A: conseqüente à cirurgia cardíaca, assintomático, persistente >15 dias, com QRS estreito ou ritmo de escape nodal e boa resposta cronotrópica (NE 3);

A: conseqüente à cirurgia cardíaca sem perspectiva de reversão antes de 15 dias (NE 4);

A: congênito assintomático, com QRS estreito, má resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ou QT longo (NE 3);

B: congênito, com QRS estreito, boa resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ou QT longo (NE 3).

■ Classe III

Transitório por ação medicamentosa, processo inflamatório agudo, cirurgia cardíaca, ablação ou outra causa reversível (NE 3).

Bloqueio intraventricular

A prevalência dos bloqueios intraventriculares em indivíduos normais é baixa. Na presença de cardiopatia ou de sintomas de baixo fluxo cerebral, o prognóstico é pior e pode estar relacionado com maior incidência de BAVT e morte súbita. Dependendo da situação clínica, a indicação de marca-passo exige investigação criteriosa.

Classe I

Bloqueio de ramo alternante de causa irreversível com síncopes, pré-síncopes ou tonturas recorrentes (NE 3).

Classe II

Intervalo HV > 70 ms ou com bloqueio intra ou infra-His induzido por estimulação atrial e/ou teste farmacológico, em pacientes com síncopes, pré-síncopes ou tonturas sem causa determinada (NE 4);

Pacientes assintomáticos com intervalo HV >100 ms (NE 3);

Bloqueio bifascicular, associado ou não a BAV de primeiro grau, com episódios sincopais sem documentação de BAVT paroxístico, e afastadas outras causas dos sintomas (NE 4);

Bloqueio de ramo alternante, assintomático (NE 3).

Classe III

Bloqueios uni ou bifasciculares assintomáticos, de qualquer etiologia (NE 3).

Recomendações de marca-passo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO)

Classe I

Nenhuma.

Classe II

A: nenhuma.

B: pacientes sintomáticos, com gradiente médio ecocardiograma de repouso ≥ 30 ou ≥ 55 mmHg (teste provocativo), refratários ao tratamento farmacológico, quando não houver indicação primária de cardiodesfibrilador implantável (NE 3).

Classe III

Pacientes com a forma não-obstrutiva (NE 3);

Pacientes assintomáticos ou controlados por terapêutica farmacológica (NE 3);

Pacientes com indicação de CDI (NE 3).

Recomendações de marca-passo em pacientes com síncope neurocardiogênica

Classe I

Nenhuma.

Classe II

A: nenhuma.

B: síncope associada a importante componente cardioinibitório, documentado por teste de inclinação (*tilt-test*), claramente refratária ao tratamento farmacológico (NE 3).

Classe III

Boa resposta ao tratamento clínico;

Ausência de resposta cardioinibitória durante síncope reflexa.

Recomendações de marca-passo em pacientes com síndrome do seio carotídeo

Classe I

Síncope recorrente originada por condições que envolvem situações cotidianas que estimulam o seio carótido em pacientes com assistolia > 3 s por MSC na ausência de medicamentos depressores da função sinusal e condução AV (NE 3).

Classe II

A: síncope recorrente sem história clínica sugestiva de hipersensibilidade do seio carotídeo, mas com resposta hipersensível cardio-inibitória à morte súbita cardíaca (NE 4);

Classe III

Resposta cardio-inibitória à morte súbita cardíaca na ausência de sintomas clínicos – síncopes ou quedas (NE 4).

Marca-passo no tratamento da fibrilação atrial

Controle do ritmo

Tem sido observado benefício com o marca-passo fisiológico, com estimulação atrial multissítio e com técnicas de *overdrive* dinâmico. De um modo geral, o marca-passo tem melhores resultados quando existe doença do nó sinusal ou bloqueios interatriais. A diástole prolongada, a dispersão da refratariedade, a distensão das paredes atriais e a redução de reflexos autonômicos são algumas das causas envolvidas. A eliminação dessas irregularidades do ciclo e a supressão de ectopias por meio de marca-passos têm se mostrado úteis na prevenção da fibrilação atrial. O modo de estimulação mais empregado para prevenir a fibrilação atrial é o "*overpace* dinâmico". Nesse caso, dentro de limites programados, o marca-passo aumenta a freqüência de estimulação sempre que detecta um ritmo próprio,[4] retornando depois de um certo número de ciclos.[5] Essa propriedade do marca-passo tem sido útil principalmente nos casos em que há indicação por doença do nó sinusal e crises de fibrilação atrial, como na síndrome braditaquicardia. Nesse caso, o marca-passo trata a bradicardia e previne os episódios de taquicardia.

Desfibrilador atrial implantável no controle do ritmo na fibrilação atrial

Considerando que a fibrilação atrial provoca fibrilação atrial, quanto antes forem revertidas as crises menores serão a chance de recidiva e o risco de evoluir para fibrilação atrial crônica. Esse objetivo é facilmente alcançado com o emprego dos desfibriladores que constantemente monitoram o ritmo atrial, detectam e podem tratar a fibrilação atrial de forma muito rápida e eficaz. Entretanto, devido à necessidade de *backup* para desfibrilação ventricular, ao desconforto da terapia sem sedação[6] e ao sucesso da ablação por radiofreqüência da fibrilação atrial, esses dispositivos ainda não são utilizados regularmente e estão sob investigação clínica.

Controle da freqüência

Na fibrilação atrial crônica e irreversível, principalmente quando a freqüência ventricular é alta, pode ser necessária a ablação nodal AV associada ao implante de marca-passo. O controle da freqüência é total e o resultado clínico, geralmente, excelente. Entretanto, devido ao caráter definitivo e irreversível da terapia, ela não é indicada como primeira escolha. Os casos precisam ser muito bem selecionados. As principais indicações são:

1. Refratariedade no controle da freqüência por meio de tratamento medicamentoso;
2. Intolerância ou contra-indicação ao tratamento medicamentoso;
3. Taquicardiomiopatia refratária à medicação;
4. Desejo e opção do paciente devidamente esclarecido.

O marca-passo ideal a ser implantado pós-ablação do nó AV deve ter as seguintes propriedades: garantir a freqüência ventricular com total segurança; proporcionar resposta cronotrópica de freqüência; estimular o modo AV seqüencial nos períodos sem FA – "reversão automática de modo"; possuir algoritmos de estimulação preventivos para a FA nos casos com arritmia intermitente; e ressincronização ventricular ou estimulação de segurança.

Independentemente de o marca-passo ser ventricular ou bicameral, de acordo com nossa experiência, nos casos com cardiomegalia e, principalmente, quando existe insuficiência cardíaca, deve-se implantar um sistema multissítio biventricular[7] ou ventricular direito bifocal.[8] A grande vantagem é que, além de proporcionar uma ressincronização ventricular, ele funciona como uma estimulação de segurança[9] caso haja disfunção de um dos eletrodos.

As recomendações de marca-passo para profilaxia da FA paroxística conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia são:

Classe I

Nenhuma.

Classe II

A: fibrilação atrial recorrente, com qualquer cardiomiopatia, de causas não-reversíveis refratária à medicação, comprovadamente relacionada à bradicardia (NE 3);

B: fibrilação atrial recorrente, com qualquer cardiomiopatia, de causa não-reversível, refratária às drogas antiarrítmicas e à ablação, não relacionada à bradicardia, mas com comprovação de atraso de condução atrial por EEF ou ECGAr (NE 3).

Classe III

Fibrilação atrial responsiva a terapêutica clínica e/ou ablação;

Fibrilação atrial associada a causas reversíveis.

Recomendações para implante de marca-passo em crianças

Classe I

Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus relacionados a sintomas, disfunção ventricular ou baixo débito;

Bradicardia sinusal sintomática;

Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus que não revertem após sete dias de pós-operatório;

Bloqueio atrioventricular total congênito com QRS largo, arritmia ventricular complexa ou disfunção ventricular;

Bloqueio atrioventricular total congênito em lactentes com freqüência cardíaca < 50 ou < 70 bpm na presença de cardiopatia congênita;

TV bradicardia ou pausa dependente claramente beneficiada por estimulação.

Classe IIA

Síndrome braditaquicardia com necessidade de antiarrítmicos;

Bloqueio atrioventricular total congênito, freqüência cardíaca < 50 bpm após o primeiro ano, pausas duas a três vezes no ciclo básico ou incompetência cronotrópica;

Síndrome do QT longo com Bloqueio atrioventricular 2:1 ou de 3º grau;

Cardiopatia congênita com disfunção hemodinâmica agravada por bradicardia ou dessincronismo atrioventricular.

Classe IIB

Bloqueio atrioventricular total transitório provocado por cirurgia com bloqueio bifascicular residual permanente;

Bloqueio atrioventricular total congênito assintomático com QRS estreito, boa freqüência cardíaca e função ventricular normal;

Bradicardia sinusal assintomática em adolescentes (freqüência cardíaca < 40 bpm em repouso) e pausas > 2s;

Doença neuromuscular com qualquer grau de bloqueio atrioventricular (inclusive de 1º grau).

Marca-passo temporário

Pode ser transcutâneo, esofágico, epicárdico ou transvenoso.

Marca-passo transcutâneo

É aplicado com placas adesivas sobre o precórdio. Utiliza geradores especiais que produzem pulsos de alta

voltagem capazes de comandar o coração sem contato direto. Por essa razão,ele deve ser aplicado com sedação. Comumente, é utilizado em situações de extrema urgência, enquanto se providencia a via endovenosa.

Marca-passo esofágico

A grande proximidade entre o coração e o esôfago permite que um eletrodo intra-esofágico comande tanto átrios como ventrículos desde que os pulsos tenham duração e amplitude adequados. Torna-se necessário um gerador de pulsos específico (cardioestimulador transesofágico[3]). A estimulação atrial transesofágica é facilmente utilizada de forma transitória, para diagnóstico de bradi ou taquiarritmias ou para reversão de taquicardias no pronto-socorro.[3]

Marca-passo temporário epicárdico

É praticamente utilizado em toda cirurgia cardíaca. Finos eletrodos maleáveis são transfixados no epicárdio dos ventrículos e/ou átrios e conectados a um marca-passo temporário convencional. A estimulação é obtida de forma segura e com baixa energia. O pólo positivo pode ser suturado no subcutâneo. No pós-operatório, são retirados por tração direta desde que o risco de bradi ou de taquiarritmia tenha sido eliminado.

Marca-passo temporário transvenoso (endocárdico)[9]

É uma forma transitória extremamente útil e segura para tratamento imediato de bradi e/ou taquiarritmias, sendo o mais utilizado em unidades de emergência. É retirado logo que desvanece o risco de arritmia. É colocado por meio de punção venosa (veias basílicas, subclávias, jugulares ou femorais) ou por meio de dissecação. Em condições de extrema urgência, pode ser aplicado por punção transtorácica do ventrículo direito, porém, essa técnica deve ser evitada devido ao risco de lesões nas coronárias, nos pulmões e nos ventrículos.

Indicações de marca-passo temporário[10-12]

O marca-passo temporário é indicado em situações de urgência e/ou risco de arritmias. Mais comumente se aplica nas bradiarritmias, porém, também pode ser útil na reversão de taquiarritmias. É indicado em procedimentos diagnósticos ou de forma profilática nas seguintes condições:

1. Controle de emergência de qualquer bradiarritmia sintomática (sinusal ou por bloqueio AV).
2. Como profilaxia em:
   a. infarto agudo do miocárdio com bradiarritmia ou infarto anterior com bloqueio de ramo recente;[13]
   b. cateterismo cardíaco direito em portador de bloqueio de ramo esquerdo;
   c. grandes cirurgias gerais em portadores de distúrbios do sistema excitocondutor do coração;[14]
   d. testes farmacológicos.
3. Disfunção do marca-passo definitivo em paciente dependente.
4. Pós-operatório de cirurgia cardíaca.
5. Simulação para escolha do tipo de marca-passo definitivo.
6. Procedimentos diagnósticos (estudo eletrofisiológico invasivo).

Durante o implante de marca-passo definitivo ou temporário, as morfologias da onda P, do QRS e do ST são muito importantes para orientar quanto à posição do eletrodo e quanto às condições da junção eletrodo-coração, inclusive permitindo o posicionamento correto de um eletrodo de marca-passo temporário quando não se dispõe de radioscopia.[15] O marca-passo temporário deve ser muito bem fixado ao corpo do paciente, de forma segura e confortável, e reavaliado diariamente para prevenir disfunções que podem ser críticas nos pacientes dependentes.[16]

Novas alternativas no tratamento das dradiarritmias funcionais

As bradiarritmias funcionais (síncope neurocardiogênica, disfunção e doença do nó sinusal, bloqueios atrioventriculares intermitentes de origem vagal, síndrome do seio carotídeo) estão relacionadas a aumento do tônus vagal. Quando os pacientes são sintomáticos, freqüentemente existe dificuldade no tratamento clínico, devido à falta de medicamentos eficazes e seguros. Nesses casos, o marca-passo tem sido indicado. Entretanto, nos casos que apresentam resposta normal à atropina, a cardioneuro-ablação tem sido uma opção interessante sem a necessidade de implante de marca-passo.

Cardioneuro-ablação[17,18]

Trata-se de um método que permite reduzir a inervação vagal por meio da aplicação endocárdica de radiofreqüência por cateter (ablação por cateter), através da identificação dos pontos de entrada da inervação vagal. Com esse objetivo, desenvolvemos o mapeamento espectral da superfície endocárdica dos átrios direito e esquerdo (Figura 4). Dessa forma, são identificados pontos de inervação do nó sinusal e do nó atrioventricular, sendo possível atuar isoladamente sobre os parâmetros eletrofisiológicos do nó sinusal (no caso de disfunção do nó sinusal) ou do nó atrioventricular (nos casos de bloqueio atrioventricular). O resultado é um aumento significativo e sustentado da freqüência sinusal e da condução atrioventricular, permitindo melhorar ou até mesmo curar as bradiarritmias com resposta

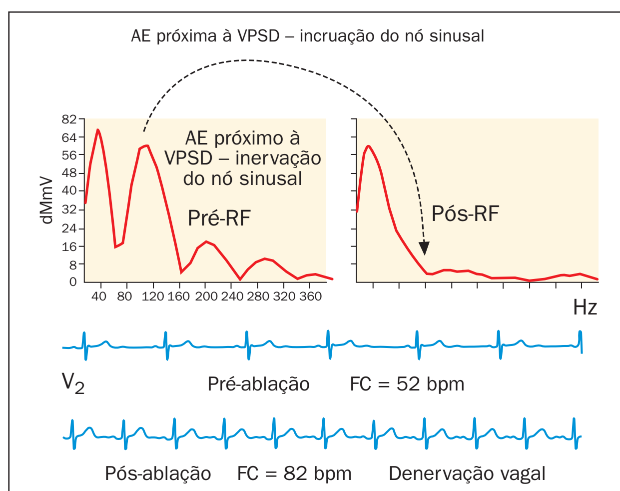


Figura 4. Cardioneuroablação. O mapeamento espectral permite determinar a entrada das fibras pós-ganglionares parassimpáticas na parede atrial. Na metade superior esquerda (pré-RF), observa-se o espectro de uma área no septo interatrial esquerdo próxima à veia pulmonar superior direita (interface neuromiocárdica). A ablação (60°/30 s/30 J) permite eliminar a maioria das freqüências acima de 80 Hz (pós-RF), promovendo aumento da freqüência sinusal de 52 para 82 bpm em decorrência da denervação parassimpática.

normal à atropina. O efeito é intenso e imediato e persiste na fase crônica, que se caracteriza por importante redução da variabilidade RR no Holter de 24 horas (denervação vagal). Na Figura 5, vemos os registros de Holter de um paciente tratado com essa técnica. Esse paciente apresentava pré-síncopes e síncopes relacionadas a períodos de repouso e na fase pós-prandial, e foi encaminhado a nosso serviço para implante de marca-passo. Os exames de Holter prévios mostravam inúmeras pausas ocasionadas por longos períodos de bloqueio atriovntricular total intermitente. Em três exames de Holter realizados em diferentes ocasiões, o paciente apresentava 11, 16 e 21 pausas que variavam de 3 a 7,3 segundos. O estudo eletrofisiológico invasivo mostrou-se compatível com distúrbio funcional (hipertonia vagal episódica). Realizamos a ablação das regiões perinodais, sinusal e atrioventricular, não ocorrendo nenhuma lesão indesejada. A paciente tornou-se totalmente assintomática, com todos os testes mostrando normalidade da condução atrioventricular. Foram realizados três controles com Holter. O ritmo observado foi sinusal, regular, com condução atrioventricular normal. Não ocorreu nenhuma pausa nos três exames e foi observada uma redução do SDNN nas 24 horas em torno de 50%. Esse dado sugere que houve signifi-

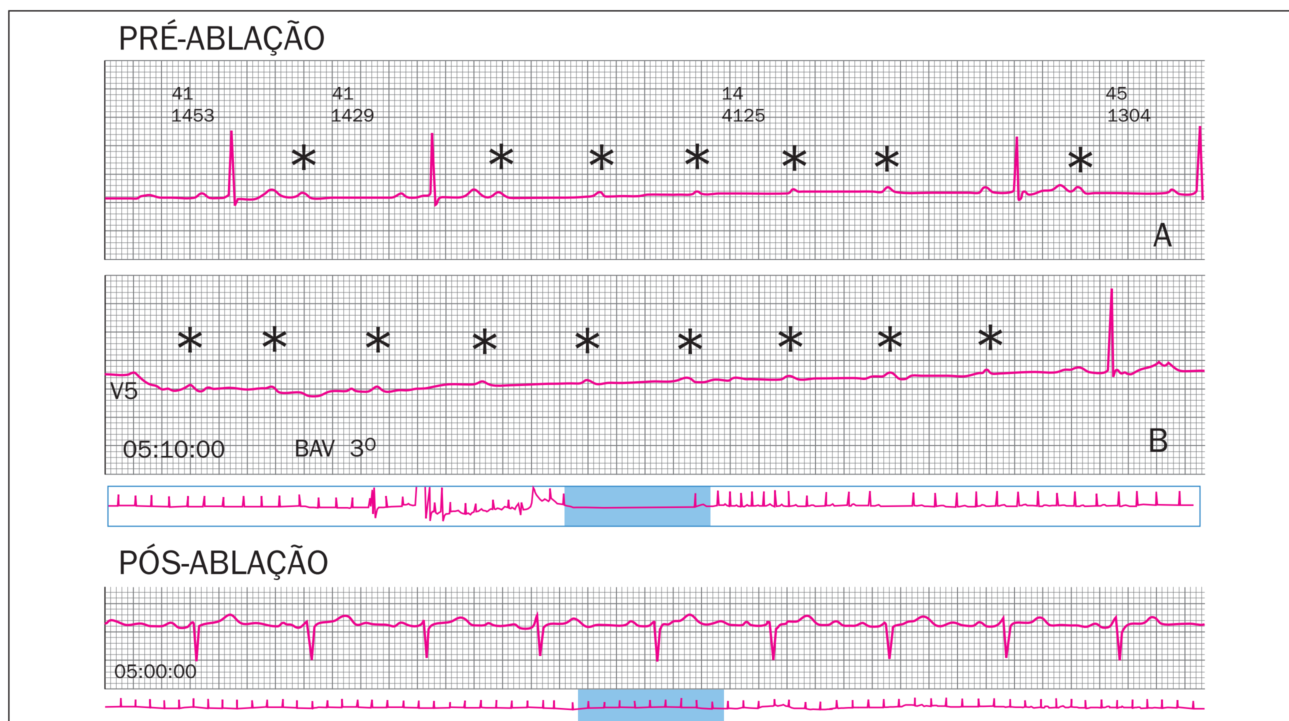


Figura 5. Bloqueio atrioventricular de alto grau, intermitente, de origem funcional, em portador de pré-síncopes e síncopes. A: observam-se pausas devidas a bloqueio atrioventricular. Os asteriscos indicam as ondas P bloqueadas. B: observa-se uma seqüência de nove ondas P bloqueadas (fase de pré-ablação autonômica). Abaixo, há o registro de um Holter de controle durante o sono, realizado dois meses após a ablação autonômica, no qual o paciente se mantém assintomático.

cativa denervação vagal, objetivo primário do procedimento. Nesse paciente, a origem da hipertonia vagal estava muito provavelmente relacionada ao implante de uma banda gástrica para emagrecimento.

Seguimento clínico dos portadores de marca-passo

Os pacientes portadores de marca-passos definitivos devem ser acompanhados rotineiramente para prevenir disfunções, programar o sistema de estimulação conforme as necessidades clínicas e ajustar o consumo de energia do gerador para se obter o máximo de segurança com a maior longevidade possível. Normalmente, o paciente é reavaliado trinta dias após o implante, a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses após o primeiro ano de implante. Depois do término da garantia nominal do gerador, o paciente deve ser avaliado a cada três meses, pelo menos.

Desgaste do gerador

A bateria de um marca-passo é uma fonte limitada de energia e apresenta um desgaste progressivo durante a vida útil do sistema, mesmo que o marca-passo esteja inibido. As baterias atuais de Li/I mantêm a tensão de saída durante 70% a 75% de sua duração. Os marca-passos apresentam circuitos especiais que detectam a queda de tensão da bateria e transmitem diversas informações, de forma que o médico possa acompanhar com segurança a disponibilidade de energia do sistema. Todos os marca-passos apresentam um relé magnético. A colocação de um ímã sobre a região da loja do gerador ativa esse relé desligando o circuito de sensibilidade e acionando o modo de funcionamento magnético. A medida da freqüência magnética é o parâmetro mais simples e seguro para controlar o desgaste do gerador. Isso pode ser realizado com um intervalômetro que detecta os pulsos na superfície corporal, informando o intervalo de pulso, a freqüência e a duração de cada pulso. Normalmente, os marca-passos reduzem a freqüência de estimulação magnética em 5 a 15 ppm vários meses antes de seu esgotamento completo, permitindo que se indique a troca profilática e eletiva do gerador antes que ocorram disfunções do sistema.

Avaliação do comando e sensibilidade do marca-passo

Depois da análise das condições da bateria, verifica-se o comando e a sensibilidade ajustando-se os parâmetros com boa margem de segurança. Nos casos graves de falhas de comando e/ou de sensibilidade, pode ser necessária intervenção cirúrgica para troca ou reposicionamento de eletrodos (Figura 6).

A sensibilidade também pode ser anormalmente excessiva, ocorrendo inibições ou deflagrações indese-

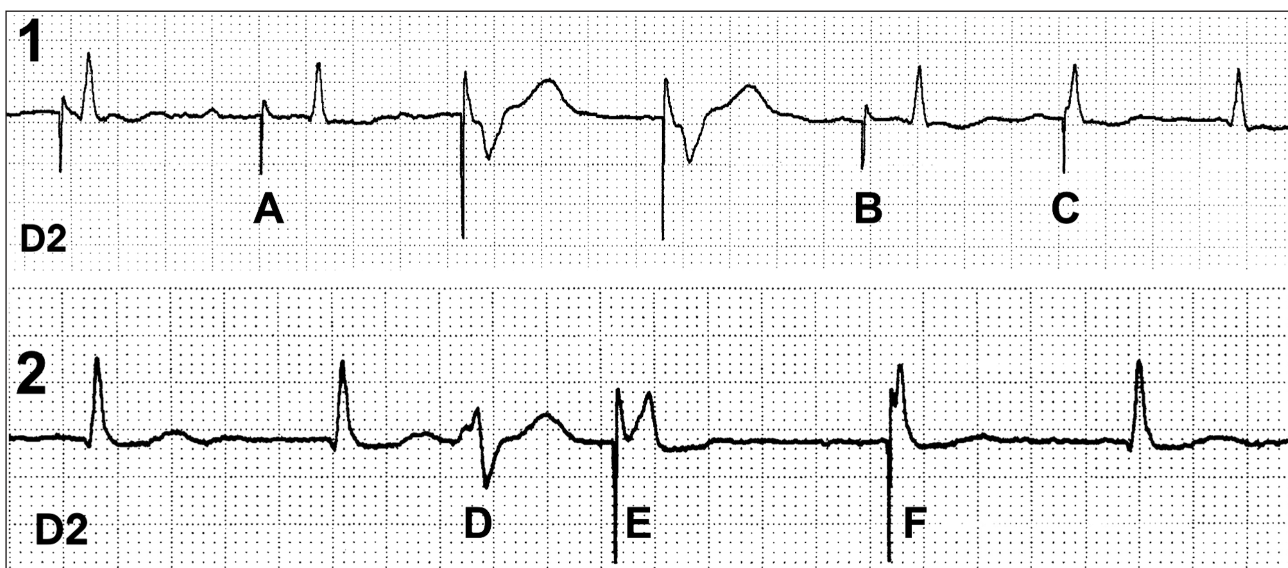


Figura 6. Exemplo de falha de comando (“bloqueio de saída” A e B) em marca-passo ventricular. Observa-se que as duas espículas de comando apresentam amplitude maior e que todas as espículas são visíveis. Esse comportamento sugere que a origem da disfunção seja uma fratura do condutor e que deve existir líquido no interior do eletrodo “fratura úmida”. 2: exemplo de falha de sensibilidade a uma extra-sístole ventricular (D) em marca-passo ventricular. As espículas C e F são exemplos de pseudofusão.

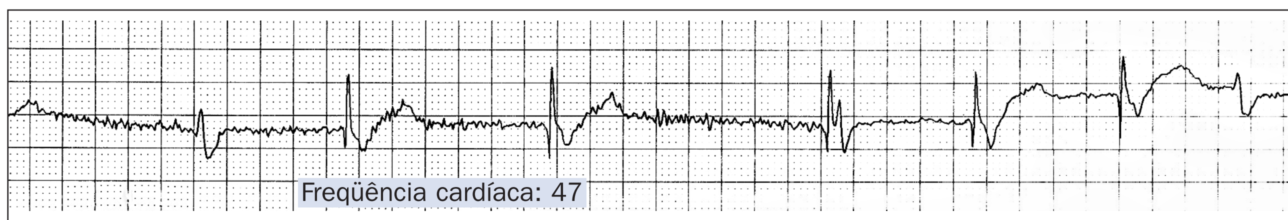


Figura 7. Registro de Holter mostrando inibições por miopotenciais em marca-passo ventricular. A linha de base mostra o ruído típico dos miopotenciais, e, no centro, verifica-se um intervalo maior devido à inibição. A redução da sensibilidade ou a programação para *sense* bipolar normalmente resolve esse problema.

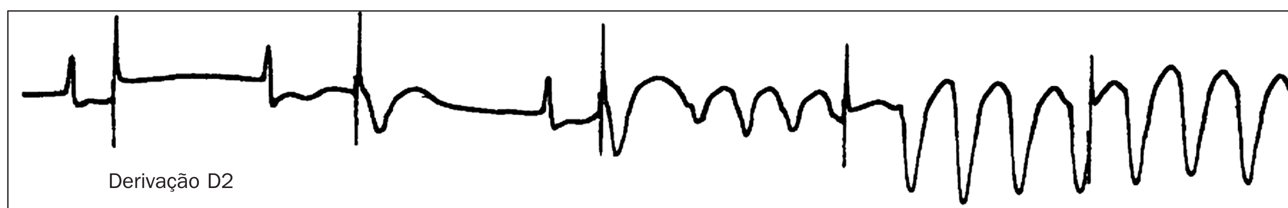


Figura 8. Falha de sensibilidade de marca-passo ventricular. A terceira espícula cai sobre a onda T induzindo uma taquicardia ventricular.

jáveis ocasionadas por miopotenciais da musculatura esquelética (Figura 7), por ondas T, por onda P em marca-passo ventricular, por estímulo atrial inibindo o estímulo ventricular em sistema DDD (*crosstalk*), por ruído de instalação elétrica ambiental etc. Nos marca-passos bicamerais, avalia-se independentemente os limiares de comando e de sensibilidade nas câmaras atriais e ventriculares.

Complicações dos marca-passos

Podem ser precoces (que ocorrem nos primeiros trinta dias do implante e freqüentemente estão relacionadas com a cirurgia) e tardias. Felizmente são bastante raras desde que sejam considerados os cuidados e as técnicas pertinentes.[19,20]

Complicações precoces dos marca-passos

- Pneumotórax ou hemotórax
- Embolia gasosa
- Perfuração atrial ou ventricular
- Estimulação frênica/diafragmática
- Falha da conexão do gerador
- Infecção
- Sangramento/hematoma da loja do gerador
- Taquicardia ou fibrilação ventricular
- Pericardite
- Deslocamento do eletrodo
- Falha de comando e/ou de sensibilidade

Complicações tardias dos marca-passos

Ocorrem após trinta dias de implante e atualmente são muito raras:

- Falha de comando e/ou de sensibilidade
- Estimulação muscular esquelética
- Migração do gerador
- Falha do isolante
- Falha eletrônica do circuito
- Endocardite
- Síndrome do marca-passo
- Deslocamento de eletrodo
- Erosão ou pré-erosão
- Infecção
- Fratura do eletrodo
- Trombose venosa
- Arritmias induzidas ou mediadas pelo marca-passo
- *Oversensing*

Arritmias induzidas ou mediadas pelo marca-passo

Arritmias induzidas

Quando ocorre falha de sensibilidade, o marca-passo pode competir com o ritmo próprio do paciente, ocasionando estimulações em período vulnerável que podem resultar em taquicardia (Figura 8) ou fibrilação, atrial ou ventricular, de acordo com a câmara que estiver sendo estimulada.

Também podem ocorrer arritmias induzidas devido a uma disfunção extremamente rara chamada *runaway*, que se deve a uma grave alteração do circuito eletrônico do marca-passo, resultando em uma estimulação extremamente rápida, podendo conduzir a taquicardia e/ou fibrilação da câmara estimulada. Atualmente,os circuitos específicos de proteção contra esse tipo de problema, incorporados ao marca-passo, praticamente eliminaram essa complicação.

Arritmias mediadas

Essas arritmias ocorrem em marca-passos bicamerais. A mais freqüente é a "taquicardia por reentrada eletrônica". Geralmente ela ocorre devido a uma onda P retrógrada (freqüentemente pós-extra-sístole ventricular) que é sentida pelo circuito atrial, ocasionando a deflagração no ventrículo. Se a despolarização ventricular origina uma outra onda P retrógrada, a situação se perpetua provocando uma taquicardia por reentrada AV eletrônica, mediada pelo marca-passo. Essa arritmia pode ser facilmente interrompida pela colocação do ímã sobre o gerador, podendo ser prevenida por programação adequada. Outra arritmia que pode ocorrer em marca-passos DDD relaciona-se com o aparecimento espontâneo ou induzido de fibrilação atrial ou *flutter* atrial. Nesses casos, o circuito atrial pode "sentir" a elevada freqüência atrial e deflagrar uma estimulação ventricular também com alta freqüência, o que resulta em comprometimento hemodinâmico ou em arritmias mais graves. Essas complicações podem ser evitadas, de forma eficaz, coma programação criteriosa (reduzir a freqüência máxima permitida para a estimulação ventricular).

Síndrome do marca-passo

Trata-se de uma complicação muito freqüente da estimulação cardíaca unicameral ventricular. Ocorre tipicamente em pacientes que apresentam condução ventriculoatrial, o que provoca contração atrial quando as valvas AV estão fechadas. Isso ocasiona refluxo sangüíneo para a circulação pulmonar e sistêmica com sintomas de hipotensão arterial, palpitações, dispnéia, adinamia etc. Esse quadro pode ocorrer mesmo na ausência de condução ventriculoatrial em razão da falta de sincronismo AV. A forma mais eficaz de tratamento é a escolha correta do modo de estimulação (estimulação atrial ou, se existe distúrbio da condução AV associado, estimulação AV seqüencial) que será obtida com a troca do marca-passo.

Problemas hemodinâmicos da estimulação ventricular direita: um desafio para o clínico

A estimulação ventricular endocárdica na ponta do ventrículo direito, largamente utilizada em todo o mundo desde a década de 1960, induz um BCRE artificial e promove importante dessincronização das paredes do ventrículo esquerdo. Isso pode ocasionar ou agravar uma insuficiência cardíaca. Em longo prazo, essa condição, além de reduzir a qualidade de vida, pode levar a aumento da mortalidade nos casos dependentes de estimulação ventricular, mesmo utilizando marca-passos DDD (fisiológicos) normofuncionantes, e aumento da incidência de fibrilação atrial. Essa perda de função é facilmente compensada em um coração normal, no entanto pode agravar ou provocar insuficiência cardíaca nos casos de cardiomiopatia dilatada.

O seguimento clínico de um grande número de pacientes ressincronizados (ver capítulo de ressincronização) nos permitiu observar que, eventualmente, quando falha um dos eletrodos ventriculares do ressincronizador em um paciente bem compensado por aumento de limiar ou deslocamento, ocorre um rápido agravamento da insuficiência cardíaca com sinais e sintomas típicos: intolerância aos esforços e/ou edema de membros inferiores, congestão pulmonar, alargamento do QRS (devido à falha de um dos eletrodos ventriculares, comumente do ventrículo esquerdo) e insuficiência mitral (ou agravamento da preexistente). Conhecemos essa condição como síndrome ventricular do marca-passo,[21] por ela ser precipitada pelo súbito dessincronismo das paredes ventriculares (alargamento do QRS), o que a diferencia da clássica síndrome do marca-passo, tipicamente ocasionada pela falta de sincronismo atrioventricular.

Além do prejuízo hemodinâmico, a estimulação apical prolongada do ventrículo direito também provoca indesejável remodelamento ventricular, com alterações histológicas e celulares definitivas. Estudos realizados em cães mostraram que a estimulação apical do ventrículo direito por período de três a quatro meses provoca mudança na direção dos feixes musculares do miocárdio ventricular esquerdo,[22] o que pode ocasionar tensões intramurais, com perda de energia e de eficiência cardíaca (Figura 9).

Além dessas alterações, também se observam modificações celulares que afetam definitivamente a capacidade contrátil do miocárdio: desarranjo das miofibrilas do ventrículo esquerdo, hipertrofia das miofibrilas, vacuolização intracelular, degeneração com fibrose, depósitos de gordura, alterações do tamanho das mitocôndrias e calcificação distrófica.

Diversos estudos multicêntricos randomizados começaram recentemente a fornecer informações valiosas a respeito da estimulação em ponta do ventrículo direito, apesar de terem sido desenhados com outro objetivo. Os estudos MOST,[23] DAVID[24] e MADIT-II permitiram demonstrar claramente que quanto mais freqüente for a estimulação em ponta do ventrículo direito, maior será a incidência de insuficiência cardíaca, hospitalizações, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e mortalidade (Figura 10).

Dessa forma, tanto o BCRE espontâneo como o induzido por estimulação cardíaca convencional sempre ocasionam disfunção miocárdica. No entanto, a manifestção clínica dessa perda de função pode ser ou não evidente, dependendo da "reserva miocárdica" preexistente. Isso significa que, no miocárdio normal a disfunção miocárdica pode não ser notada por longo tempo, ao passo que no miocárdio dilatado ela pode agravar ou provocar insuficiência cardíaca rapidamente. Esses efeitos, contudo, freqüentemente eram atribuídos à própria doença subjacente, e não ao QRS largo.

As estimulações apical ou subtricuspídea em ventrículo direito têm o mesmo efeito hemodinâmico indesejável. Tem sido observado que a estimulação subtricuspídea, apesar de ter eventualmente melhores limiares e melhor impactação que a estimulação apical, especialmente na doença de Chagas, tem um resultado hemodinâmico menos eficiente que a estimulação apical. Dessa forma, passamos a buscar alternativas de estimulação para obter resultado hemodinâmico melhor com as seguintes opções:

- Obviamente, quando existe condução atrioventricular por vias normais com QRS estreito a melhor opção é a estimulação atrial, evitando-se a estimulação ventricular. Atualmente, existem marca-passos com algoritmos de estimulação ventricular mínima com excelente aplicação nesses casos. Esses geradores são capazes de estimular o ventrículo somente na ausência completa de condução atrioventricular (Figura 11); caso contrário, mantêm a estimulação atrial mesmo com bloqueio atrioventricular de 1º grau;
- Nos casos com QRS largo ou naqueles em que é inevitável a estimulação ventricular e os pacientes apresentam cardiomiopatia dilatada e FE ≤ 35%, a melhor alternativa é o implante de um ressincronizador que promove um QRS mais estreito, que é acompanhado de melhor rendimento hemodinâmico (ver o capítulo de ressincronização);
- Para todos os outros casos nos quais a estimulação ventricular é inevitável deve-se considerar uma estimulação alternativa do ventrículo direito.

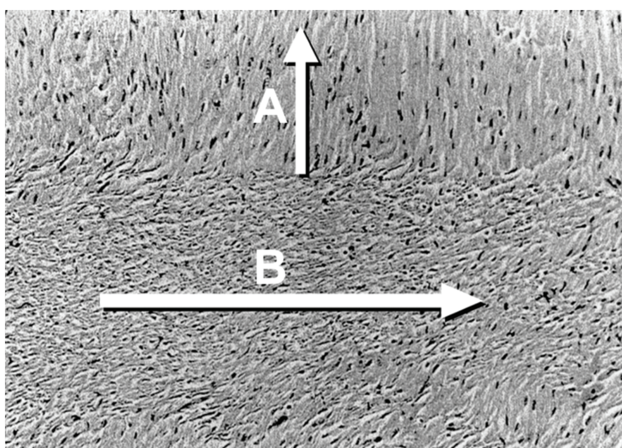


Figura 9. Remodelação da histologia da parede ventricular esquerda após estimulação apical do ventrículo direito durante três a quatro meses. Verifica-se significativo desarranjo histológico dos feixes musculares, originando linhas de tensão perpendiculares. Trabalho experimental em animais.

Estimulações alternativas do ventrículo direito

Desde 1996, no Serviço de Marca-passo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e no Serviço de Arritmia do Hospital do Coração (Hcor), passamos a buscar alternativas para estimular o coração de forma mais eficiente. Nessa época, já estavam bem evoluídos os eletrodos de fixação ativa de baixo perfil e com eluição de corticosteróides, fato que nos permitiu testar novas posições para estimulação cardíaca definitiva, como a esti-

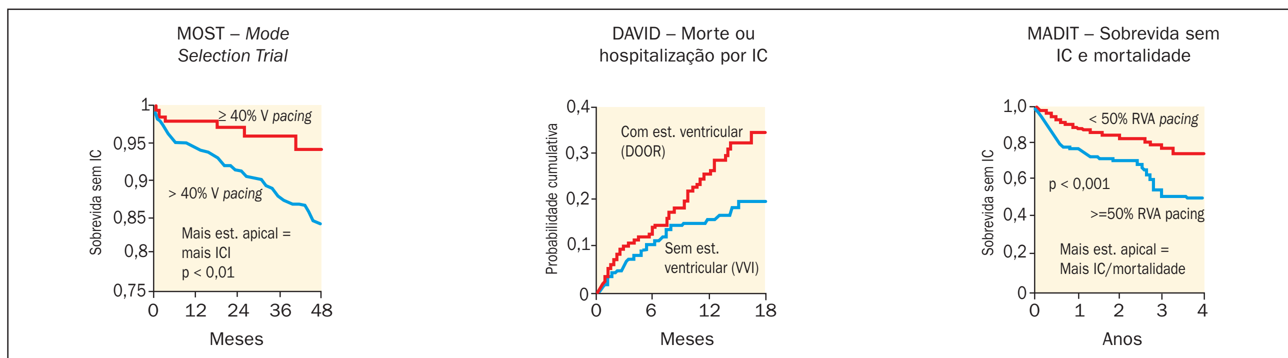


Figura 10. Estudos MOST, DAVID e MADIT-II mostrando uma relação direta entre estimulação em ponta do ventrículo direito (QRS largo) e insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e mortalidade.

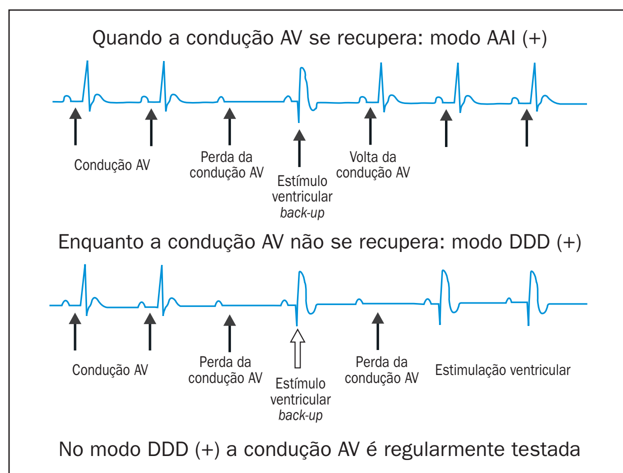


Figura 11. Esquema do modo de estimulação ventricular mínima (EVM). Nessa função, o marca-passo aguarda pela condução atrioventricular, mesmo com bloqueio atrioventricular de 1º grau, e somente estimula o ventrículo regularmente se ocorrerem duas ondas P bloqueadas em um conjunto de quatro. Durante os períodos de estimulação ventricular, a condução atrioventricular é testada regularmente e, caso retorne, o marca-passo passa novamente para o modo atrial. (+): recurso de EVM.

mulação médio-septal (nos corações com boa fração de ejeção e sem dilatação) e a estimulação bifocal ventricular direita (nos casos com cardiomiopatia dilatada).

Estimulação do feixe de His

O ideal é sempre estimular os ventrículos através do feixe de His, desde que a condução His-Purkinje esteja normal. Porém, apesar de ser a estimulação mais fisiológica, que permite a ressincronização máxima com QRS normal e prevene as disfunções sistólica e diastólica e a insuficiência mitral, suas limitações (dificuldade técnica, limiares altos, necessidade de eletrodos e introdutores especiais, suscetibilidade a *oversensing* atrial e contra-indicação nas lesões do sistema His-Purkinje) têm impedido seu emprego mais difundido.

Estimulação septal do ventrículo direito

A estimulação septal do ventrículo direito tem sido a estimulação mais utilizada em nosso meio quando se pretende implantar somente um eletrodo ventricular. Os modernos eletrodos de fixação ativa têm baixo perfil e são altamente maleáveis, permitindo que, utilizando uma guia pré-formada, o implante seja direcionado para a região médio-septal com relativa facilidade.

O benefício eletrocardiográfico dessa estimulação é geralmente a primeira conseqüência observada já durante o implante: o QRS mais estreito e o SÂQRS mais próximo da normalidade (QRS positivo ou isodifásivo em D1 e positivo em D2, D3 e aVF) (Figura 12).[25] Além desse benefício, temos observado melhora clínica refletida por melhora da qualidade de vida e melhora ecocardiográfica significativa. Na Figura 13, podemos observar o resultado de um estudo cintilográfico em um paciente com dois eletrodos, um no septo médio e outro na ponta do ventrículo direito. Durante o exame, o marca-passo foi programado para estimular somente a ponta e, posteriormente, somente o septo. Observa-se que a estimulação septal mostra resultado claramente superior em relação à estimulação apical. A dispersão do marcador cintilográfico (A), o estudo de fase (B), a curva de volume (C) e a fração de ejeção (D) são claramente melhores com a estimulação septal, que ainda aumentou a fração de ejeção de 43% para 56%.

Estimulações alternativas do ventrículo direito utilizando dois eletrodos

Na tentativa de obter melhor rendimento com a estimulação cardíaca, em 1996, nos Serviços de Marcapasso do IDPC e de Arritmias do HCor desenvolveu-se a estimulação bifocal do ventrículo direito, que denominamos ventricular endocardial right bifocal stimulation (VERBS).[26] O objetivo era obter, além de estreitamento do QRS, o máximo de ressincronização ventricular, esgotando as alternativas de estimulação pelo ventrículo direito. Consiste no implante de um eletrodo apical de ventrículo direito e outro na porção alta do septo interventricular direito, que são estimulados ao mesmo tempo ou, preferivelmente, com o septo discretamente antecipado em relação à ponta (Figura 14). Essa forma de estimulação, além de permitir uma boa ressincronização nos casos com sistema de condução His-Purkinje razoavelmente preservado, também é uma excelente opção para pacientes altamente dependentes de marca-passo devido à "redundância" dos eletrodos (garantindo a estimulação ventricular no caso de falha de um eletrodo). Essa aplicação, chamada estimulação bifocal de segurança, praticamente representa a nossa opção nos casos com indicação de bloqueio atrioventricular para tratamento de taquiarritmias atriais refratárias a outras opções terapêuticas.

Diferente da estimulação biventricular, na qual um eletrodo estimula diretamente o ventrículo esquero e outro, o ventrículo direito, na estimulação bifocal direita os dois eletrodos estimulam o ventrículo direito. Não obstante, freqüentemente se observa uma redução significativa na duração do QRS (Figura 15), acompanhada de uma melhora na função ventricular.

Logo nos primeiros casos de implante, verificamos que a estimulação bifocal reduzia consideravelmente a

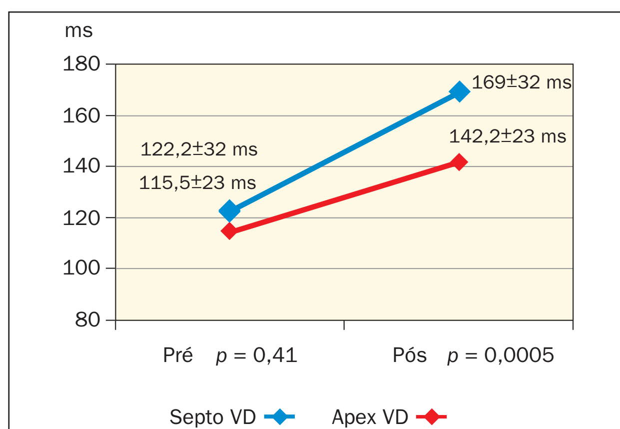


Figura 12. Redução significativa na duração do QRS obtida pelo implante septal de ventrículo direito.

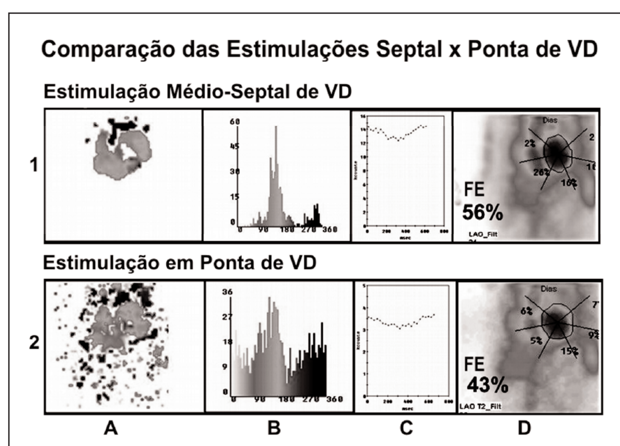


Figura 13. Cintilografia comparando as estimulações de ponta (2) e do septo de ventrículo direito (1) por meio da programação do marca-passo em um mesmo paciente portador de marca-passo bifocal em ventrículo direito com 42 meses de evolução. (Cortesia Dra. Paola – Serviço de Medicina Nuclear – IDPC.)

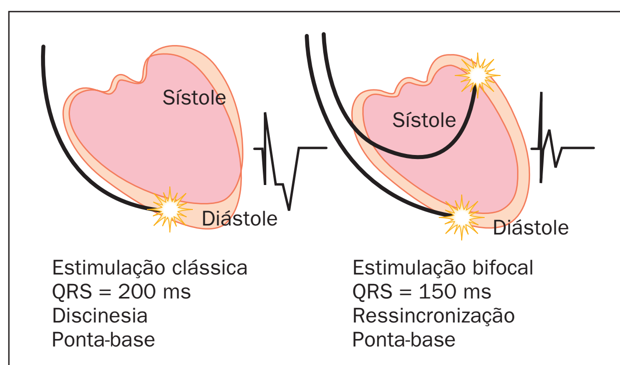


Figura 14. Representação das estimulações convencional e ventricular bifocal direita.

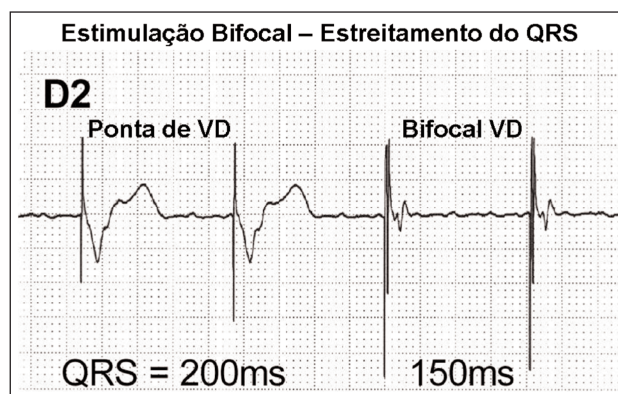


Figura 15. Comparação eletrocardiográfica das estimulações convencional (à esquerda) e ventricular bifocal direita (à direita). Verifica-se significativa redução na duração do QRS, geralmente acompanhada de expressiva ressincronização do ventrículo esquerdo apesar dos eletrodos estarem implantados no ventrículo direito.

insuficiência mitral funcional da cardiomiopatia dilatada, geralmente atribuída à dilatação do anel valvar. Entretanto, hoje sabemos que a insuficiência mitral nos casos com QRS largo se deve, em parte, à ativação assincrônica dos músculos papilares. Assim, esse efeito ocorre na cardiomiopatia dilatada com QRS largo (Figura 16) pois melhora o sincronismo da ativação elétrica dos músculos papilares.

Verificamos também que a estimulação ventricular bifocal direita funciona ainda melhor nos casos com sistema His-Purkinje razoavelmente preservado. Isso reforça a idéia de que seu efeito depende da penetração das duas frentes de onda de despolarização no sistema His-Purkinje com ativação muito mais sincronizada do ventrículo esquerdo do que do ventrículo direito.

A melhora na ressincronização ventricular justifica os bons resultados da estimulação bifocal direita obtidos no estudo VERBS.

Resumo

Os marca-passos cardíacos constituem o maior exemplo de evolução da tecnologia aplicada à terapêutica médica, com excelentes resultados. Eles são constituídos por minúsculos geradores capazes de comandar o ritmo cardíaco com grande precisão, utilizando finos eletrodos implantados no coração, geralmente através do sistema venoso.

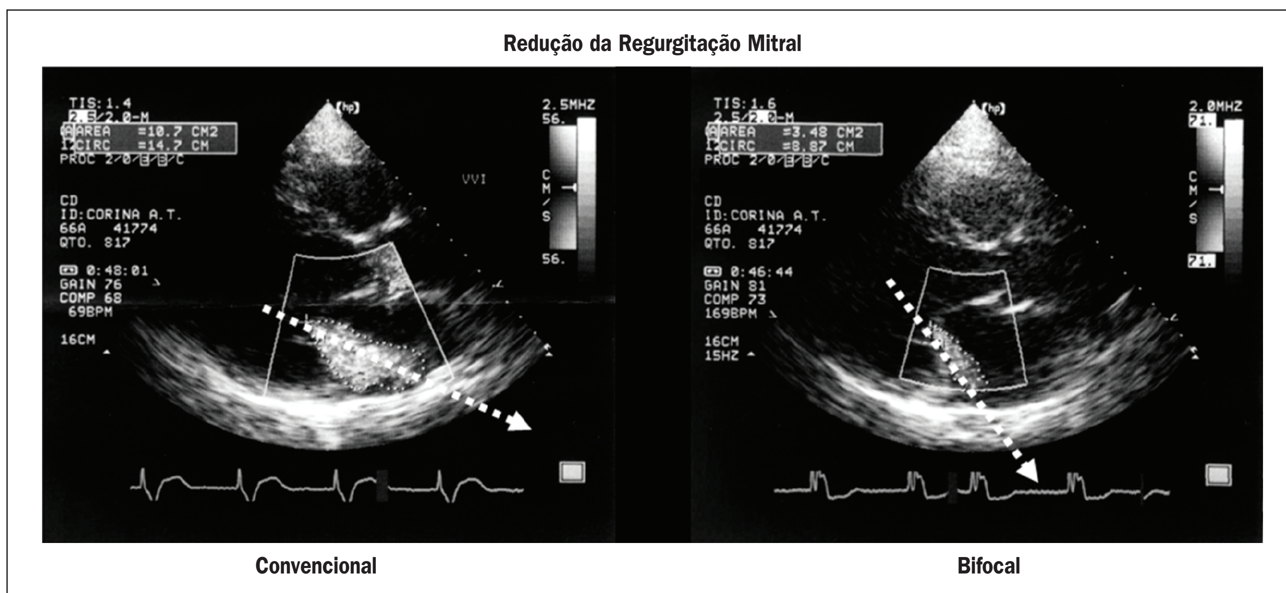


Figura 16. Redução da insuficiência mitral pela estimulação ventricular bifocal direita. Observa-se redução da área regurgitante e mudança na direção do refluxo devido à ativação mais sincrônica dos músculos papilares.

A estimulação cardíaca é obtida com facilidade graças à natureza sincicial do miocárdio, que lhe confere a propriedade de funcionar como uma única célula. Um único estímulo aplicado em qualquer parte do miocárdio se propaga imediatamente, por condução muscular, para todas as células, sem a necessidade de inervação ou de mediadores químicos.

O avanço tecnológico propiciou o desenvolvimento de uma grande variedade de marca-passos cardíacos sofisticados, incluindo a possibilidade de programação não-invasiva após o implante por meio de telemetria e função antitaquicardia.

Bibliografia

1. Furman S, Robinson G. Use of intracardiac pacemaker in correction of total heart block. Surg Forum 1958; 9:245.
2. Furman S, Hayes DL. A Practice of cardiac pacing. Futura Publishing Company Inc; 1986.
3. Feitosa GS, Nicolau JC, Lorga A, Lorga Filho A, D'Avila A, Rassi Junior A, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79:1-50.
4. Funck RC, Adamec R, Lurje L, Capucci A, Ritter P, Shekan D, et al. Atrial overdriving is beneficial in patients with atrial arrhythmias: first results of the prove study. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23 Pt2:1891-3.
5. Carlson, et al. The Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial. Presented at the 22nd Annual Scientific Meeting of the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Boston, 2001.
6. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, et al. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(11):1247-53.
7. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, et al. Multisite Pacing for End-stage Heart Failure: Early Experience. Pace 1996; 19:1748-57.
8. Pachón JC, Pachón EL, Albornoz RN, et al. VERBS – Ventricular Endocardial Right Bifocal Stimulation – A new pacing mode for the treatment of the heart failure of severe dilated cardiomyopathy with Wide QRS. PACE – Pacing and Clinical Electrophysiology 2001; 9.
9. Pachon JC. Marca-passo cardíaco provisório. Revista Brasileira de Marcapasso e Arritmia (Rebrampa) 1991.
10. Waldo AL, Wells JL, Cooper TB. Temporary cardiac pacing:applications and techniques in the treatment of cardiac arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 1981; 23:451.
11. Hindman MC, Wagner GS, Jaro M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: I. clinical characteristics, hospital mortality, and one year follow-up. Circulation 1978; 58:679.
12. Hindman MC, Wagner GS, Jaro M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: II. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. Circulation 1978;58:689.
13. Codini MA. Conduction disturbances in acute myocardial infartion: the use of pacemaker therapy. Clin Prog Pacing Electrophysiol 1983; 1:142.
14. Berliner D, Okum M, Peters RW, et al. Transcutaneous Temporary Pacing in the Operating Room. Jama 1985; 254:84.
15. Gulotta SJ. Transvenous cardiac pacing: techniques for optimal electrode positioning and prevention of coronary sinus placement. Circulation 1970; 42:701.
16. Austin JL, Preis LK, Crampton RS, et al. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. Am J Cardiol 1982; 49:301.
17. Pachon JC, Pachon EI, Pachon J, Lobo TJ, Pachon MZC, Albornoz RN. A new treatment of neurocardiogenic syncope (NCS) and/or functional AV block (FAVB) with RF-ablation. Cardiostim 2004.
18. Pachon JC, Pachon EI, Pachon J, et al. Cardioneuroablation: new treatment for neurally mediated reflex syncope, functional AV block ans sinus dysfunction using catheter RF-ablation. Europace

2005.
19. Kormann DS, Galantier M, Abdulmassih C, Jatene MT. Prevenção de complicações com o eletrodo endocavitário de marcapasso. Rev Brasil Med 1975; 32(4):232-7.
20. Kormann DS, Jatene AD. Triângulo eletrodo vertebrodiafragmático no posicionamento de eletrodo endocavitário para marca-passo cardíaco. Arq Bras Cardiol 1977; 39(sup II):380.
21. Pachón JC, Pachón EI, Pachón JCM, Vargas RNA. Síndrome ventricular do marcapasso. In Congresso Europace; Nice, 2001.
22. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. Am Heart J 1990; 119(5):1077-83.
23. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. MOST Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003; 107:2932-7.
24. DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. JAMA 2002; 285:3115-23.
25. Pachón JC, Assis EG, Pachón JC, et al. Reprodutibilidade clínica e comparação da duração do QRS nas estimulações endocárdicas convencional e do septo interventricular. In Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas; São Paulo, 2006.
26. Pachon JC, Pachon EL, Albornoz RN, Pachon JC, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:1349-76.

Capítulo 2

O Eletrocardiograma em Portador de Marca-passo: Guia Diagnóstico para o Cardiologista Clínico

José Carlos Silva de Andrade
Martino Martinelli Filho
Silvana Angelina D'Orio Nishioka

Pontos-chave

- A alteração automática de alguns parâmetros dos marca-passos atuais dificulta a interpretação do ECG em seus portadores.
- A programabilidade dos parâmetros (energia, intervalos, histerese, polaridade) altera significativamente o traçado do ECG, dificultando a interpretação.
- Para a interpretação correta de um ECG em portador de marca-passo se faz mister conhecer a programação do mesmo.

Introdução

O constante progresso da bioengenharia na fabricação dos marca-passos fez com que os aparelhos de hoje se tornassem completamente diferentes dos utilizados no início. Foi incorporada uma série de funções realizadas de modo automático, que podem modificar os intervalos de estimulação e de sensibilidade, observados em um traçado contínuo de ECG ou em um Holter.

Por outro lado, as diferentes programações de quantidade de energia (voltagem e largura de pulso) e de polaridade da estimulação (unipolar ou bipolar) modificam o aspecto da espícula observado no ECG.

Com freqüência, essas alterações são interpretadas pelos cardiologistas, não afetos à estimulação cardíaca, como falhas de funcionamento do MP ou como desgaste de bateria. Algumas delas às vezes apresentam dificuldade diagnóstica mesmo para o especialista, que necessita, para a correta análise, do conhecimento da programação dos diversos parâmetros do marca-passo.

O ECG dos portadores de MP apresenta uma característica especial, que é a presença de espículas geradas pelos estímulos elétricos desferidos pelo aparelho. Essas espículas são ondas estreitas (0,3 a 0,5 ms) e bastante amplas (2 a 5 volts) com inscrição grande no traçado, principalmente se o MP se apresenta configurado no sistema unipolar.

Se os estímulos forem eficazes, as espículas serão seguidas pelas ondas de despolarização ventricular com QRS alargados (> 120 ms) com aspecto de bloqueio de ramo esquerdo (se o eletrodo estiver posicionado em VD) ou de bloqueio de ramo direito (se colocado em VE).

O intervalo entre uma espícula e outra (intervalo E-E) é também dito intervalo de pulso. Corresponde ao intervalo de tempo (ms) entre duas espículas consecutivas aplicadas na mesma câmara cardíaca e é inversamente proporcional à freqüência de estimulação. O intervalo de pulso é obtido dividindo-se 60.000 ms (um minuto) pela freqüência programada do MP. Por exemplo, para um marca-passo programado a 70 bpm, o intervalo de pulso é 60.000/70 = 857 ms.

Intervalo de escape é o intervalo entre um batimento natural sentido pelo marca-passo (que nesse momento inibe a saída do gerador) e a próxima espícula. Normalmente, este intervalo é igual ao intervalo de pulso se o MP não estiver programado com algum grau de histerese.

Intervalos AV e VA também são avaliados no ECG de portadores de MP atrioventriculares; correspondem respectivamente aos intervalos entre as espículas atrial e ventricular do mesmo ciclo e entre a ventricular e a atrial do próximo ciclo.

Como em um traçado de ECG, 1 mm corresponde a 40 ms, o intervalo pode ser calculado multiplicando-se a distância em mm por 40 ms. Por exemplo, se entre uma espícula e outra a distância é de 21 mm, o intervalo corresponde a 21 mm x 40 ms = 840 ms. A freqüência correspondente a esse intervalo é obtida dividindo-se 1 minuto (60.000 ms) por esse número: 60.000/840 = 71,4 bpm. Como 60.000 ms no traçado correspondem a 1.500 mm, outra maneira de calcular a freqüên-

cia é dividir 1.500 mm pelo intervalo em mm, no caso 1.500/21 = 71,4 bpm.

A série de traçados apresentada configura os mais freqüentes "tropeços" de interpretação, e cada um dos traçados contêm a explicação correta do fato. Para melhor aprendizagem, aconselha-se o leitor a realizar a sua própria interpretação e só depois ler a explicação da legenda.

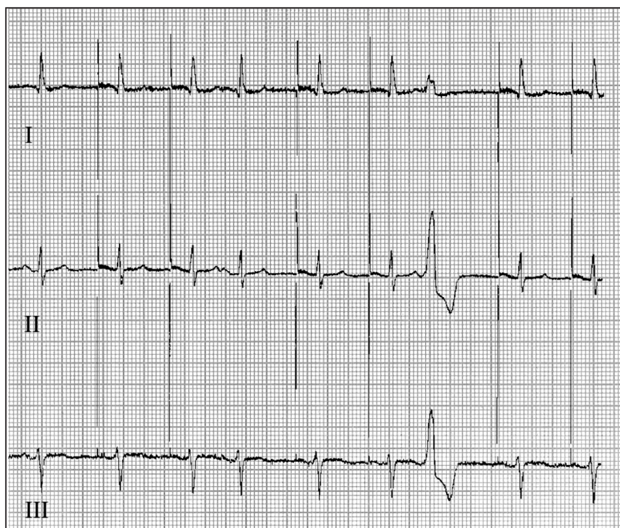


Figura 1. ECG 1.

ECG 1. Observa-se que as espículas do MP são sucedidas de ondas P, ou seja, trata-se de uma estimulação atrial. O primeiro complexo é espontâneo com condução AV normal. O segundo e o terceiro, assim como o quinto, o sexto, o oitavo e o nono, apresentam estimulação atrial com condução AV natural. No quarto e no sétimo complexos, a presença de ondas P espontâneas dentro do intervalo programado do MP inibe a saída do estímulo. Trata-se, portanto, de um MP funcionando em modo AAI com freqüência básica de estimulação de 72 bpm (60.000/833 = 72).

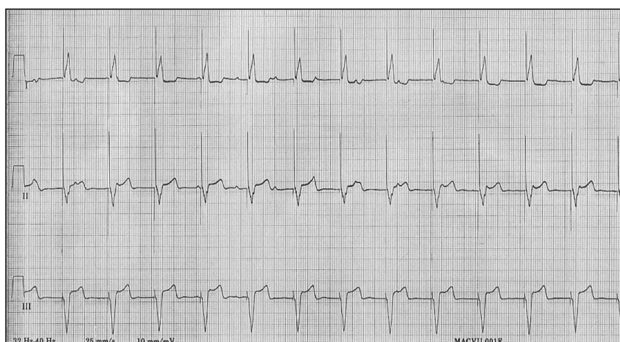


Figura 2. ECG 2.

A presença de uma extra-sístole ventricular (sétimo complexo) não interfere no sistema.

Conclusão: MP atrial modo AAI normofuncionante.

ECG 2. Observam-se treze complexos ventriculares precedidos de espículas elétricas, ou seja, estimulados artificialmente. As espículas são de grande amplitude, caracterizando uma estimulação unipolar em que o dipolo elétrico entre a ponta do cabo eletrodo e a carcaça do MP, com uma distância considerável (em torno de 15 cm), provoca uma projeção vetorial de grande amplitude no ECG. O aspecto de BRE configura também a presença do eletrodo estimulando no VD.

Conclusão: MP ventricular modo VOO ou VVI, em configuração unipolar e estimulando VD.

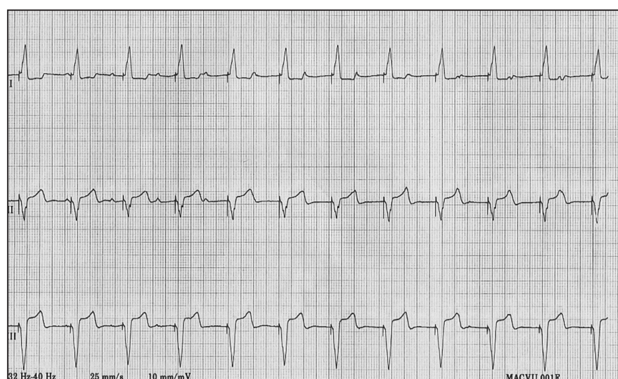


Figura 3. ECG 3.

ECG 3. Observam-se doze espículas de MP sucedidas de complexos ventriculares (captura ou comando ventricular artificial) a intervalos fixos de 21 mm, ou seja, 840 ms (21 x 40), que corresponde a uma freqüência de 71,4 bpm. As espículas são de baixa amplitude motivada pela curta distância entre o dipolo estimulador situado no próprio cabo-eletrodo e a uma distância inferior a 2 cm.

O aspecto de QRS é de BRE e, portanto, a estimulação está em VD.

Conclusão: MP ventricular modo VOO ou VVI com estimulação bipolar em VD.

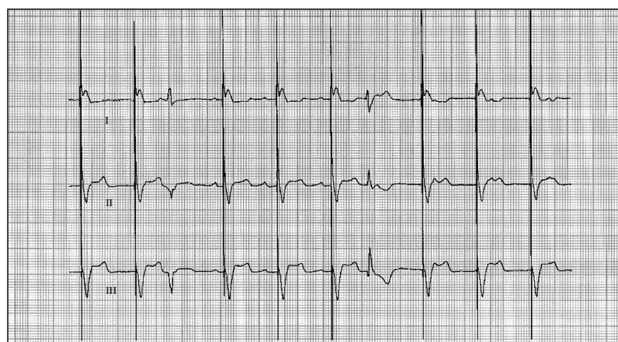


Figura 4. ECG 4.

ECG 4. Observam-se oito espículas de MP seguidas de complexos ventriculares, ou seja, UMA estimulação ventricular. A presença de dois complexos ventriculares (terceiro e sétimo) inibe a saída do gerador, fazendo-o reciclar com o mesmo intervalo de estimulação programada.

Trata-se, portanto, de um MP no modo VVI bem funcionante e sem programação de histerese.

Conclusão: MP ventricular modo VVI normofuncionante.

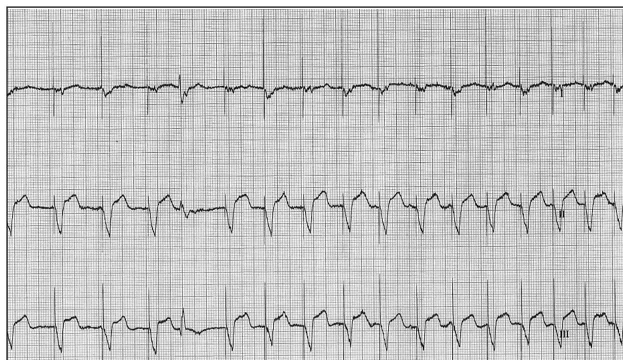


Figura 5. ECG 5.

ECG 5. As oito espículas do MP são seguidas de complexos ventriculares (estimulação ventricular). O terceiro complexo do traçado é uma extra-sístole ventricular que inibe a saída do gerador, definindo o MP como um VVI. Verifica-se que o intervalo após a extra-sístole é de 25 mm (25 x 40 ms = 1.000 ms), ou seja, maior do que o intervalo de estimulação, que é de 21 mm (21 x 40 ms = 840 ms), e que corresponde a 71,4 bpm (60.000/840).

Conclusão: MP ventricular modo VVI programado a 72 bpm com histerese para 60 bpm (60.000/1.000).

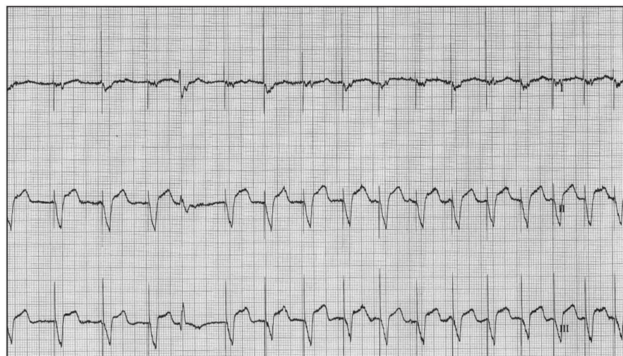


Figura 6. ECG 6.

ECG 6. Presença de quinze espículas elétricas, todas determinando contrações ventriculares. O quarto complexo é uma extra-sístole ventricular que inibe a saída do gerador, configurando, portanto, uma estimulação tipo VVI. Observa-se também que o primeiro intervalo entre as espículas é de 20 mm. Progressivamente, esse intervalo vai diminuindo até o valor de 12 mm, ou seja, a freqüência de estimulação passa de 75 bpm, no início, para 115 bpm no final do traçado, configurando um MP com resposta de freqüência, portanto, VVI.R.

Conclusão: MP ventricular modo VVI.R, normofuncionante.

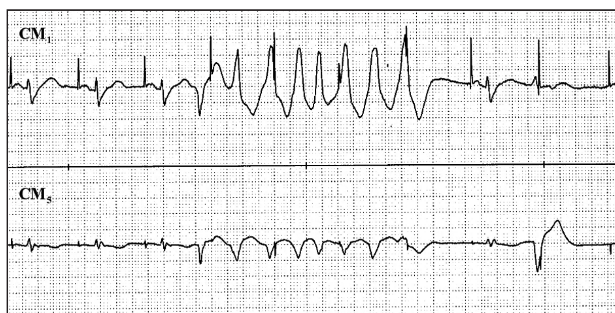


Figura 7. ECG 7.

ECG 7. Observa-se a presença de dez espículas elétricas (estímulos do MP), sendo que a primeira, a segunda, a terceira, a oitava e a décima são seguidas de ondas P, configurando, portanto, uma estimulação atrial.

Após o terceiro complexo comandado pela espícula atrial, segue-se uma extra-sístole ventricular e um episódio de taquicardia ventricular polimórfica não sustentada. Depois da interrupção espontânea da TVNS, verifica-se uma captura atrial com condução AV natural; segue-se uma extra-sístole ventricular simultânea com uma espícula atrial e outra espícula com captura atrial.

Conclusão: MP atrial normofuncionante e com presença de TVNS.

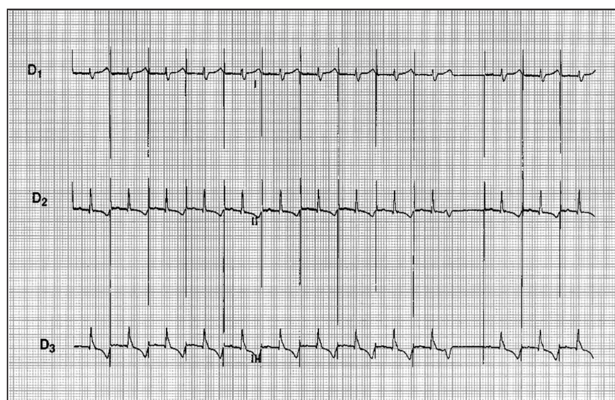


Figura 8. ECG 8.

ECG 8. No traçado, há presença de treze complexos ventriculares, todos iguais e precedidos há 240 ms (6 mm x 40 ms) de espículas elétricas em nível atrial com intervalo E-E de 560 ms (14 mm x 40 ms) e, portanto, freqüência de 107 bpm (60.000/560).

Após a nona espícula, o intervalo E-E altera-se para 1.000 ms (25 mm x 40 ms), observando-se principalmente em D_2 que à onda T sobrepõe-se uma onda P que não propicia QRS (onda P bloqueada), mas que recicla o MP atrial.

Conclusão: MP atrial modo AAI com presença de extra-sístole atrial bloqueada.

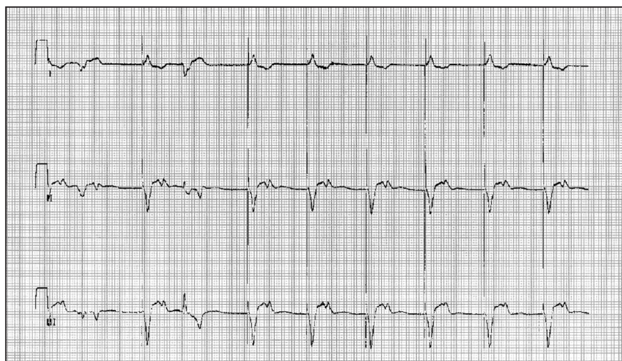


Figura 9. ECG 9.

ECG 9. São observadas espículas elétricas de tamanhos e polaridades diferentes em relação à linha de base, o que não significa disfunção, mas sim uma variação de captação da espícula em relação ao movimento respiratório. A cada espícula corresponde um complexo QRS, tratando-se, portanto, de uma estimulação ventricular. O primeiro e o terceiro complexos são espontâneos e inibem a saída do gerador, definindo uma estimulação de demanda. Verifica-se também que as ondas T são entalhadas pela presença de ondas P retrógradas.

Conclusão: MP ventricular modo VVI com presença de condução retrógrada VA.

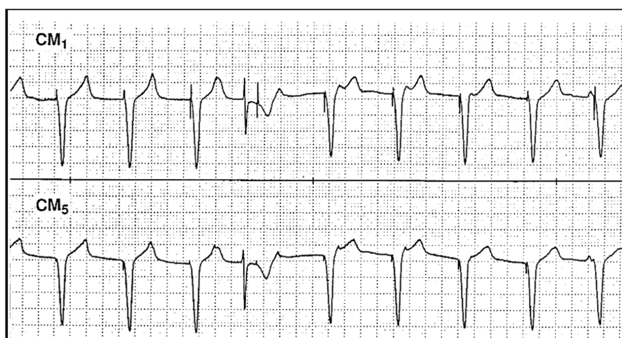


Figura 10. ECG 10.

Comentários: A condução retrógrada VA pode ocorrer em até cerca de 20% dos pacientes com BAVT. Na presença de manifestações clínicas (síndrome do marca-passo) e pela possibilidade de desencadeamento de FA, a mudança do modo de estimulação (VVI para DDD) deve ser considerada.

ECG 10. Todos os complexos ventriculares do traçado, à exceção do quarto, que é uma extra-sístole ventricular, são comandados artificialmente e sem relação com a onda P; trata-se, portanto, de uma estimulação ventricular. Verifica-se também que após a extra-sístole há a presença de uma espícula do MP não seguida de captura ventricular, e que o intervalo entre as espículas (21 mm) mantém-se fixo ao longo de todo o traçado, não se alterando com a presença da extra-sístole.

Conclusão: Ou trata-se de um MP ventricular modo VOO (que não se utiliza mais) normofuncionante, ou o MP é modo VVI, mas com perda intermitente da sensibilidade (*undersensing*). A quarta espícula elétrica não produz contração ventricular, mas não se pode falar em perda de comando (perda de captura), porque esta ocorre no período refratário da extra-sístole.

Figura 11. ECG 11.

ECG 11. No traçado, observa-se a presença de nove espículas do MP, que ocorrem a intervalos constantes de 21 mm, ou seja, 840 ms (21 x 40 ms), e que correspondem à freqüência de 71,4 bpm (60.000/840). O primeiro, o sexto e o 11º eventos são batimentos ventriculares espontâneos.

O segundo, o quarto, o quinto, o sétimo, o nono e o décimo eventos são espículas elétricas sem comando ventricular (perda de comando), e o terceiro e o oitavo são espículas seguidas de contração ventricular.

Conclusão: Como os intervalos E-E estão fixos, ou trata-se de uma estimulação ventricular modo VOO com perda intermitente de comando, ou tem-se uma estimulação modo VVI com perda intermitente de comando e perda total de sensibilidade (*undersensing*), pois nenhum batimento espontâneo consegue reciclar o MP.

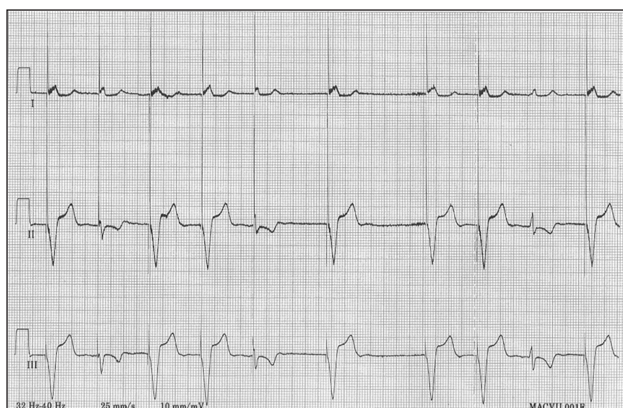


Figura 12. ECG 12.

ECG 12. Presença de dez eventos com nove espículas de MP seguidas de complexos ventriculares; a primeira, a terceira, a quarta, a sexta, a sétima, a oitava e a nona espículas são seguidas de complexos característicos de estimulação ventricular direita artificial (aspecto de BRE).

O nono evento é um batimento ventricular espontâneo, e o segundo e o quinto apresentam o mesmo aspecto, mas pouco modificado pela presença de espículas elétricas artificiais (pseudofusão).

Pseudofusão: é a ativação natural do miocárdio simultânea à emissão de espículas do MP.

Fusão: é a ativação artificial do miocárdio concomitante à espontânea e provocando complexos ventriculares híbridos, isto é, QRS com características intermediárias entre o QRS natural e o induzido artificialmente.

No traçado, observa-se também que o primeiro, o segundo e o quarto intervalo E-E têm 20 mm, ou seja, obedecem a uma estimulação de 75 bpm (20 mm x 40 ms = 800 ms; 60.000/800 = 75 bpm). Já o quinto e o sexto intervalos são mais amplos e diferentes (28 e 38 mm), ocasionados por uma interferência (*oversensing*).

Conclusão: Estimulação ventricular modo VVI com pseudofusão e inibições indesejáveis da espícula (*oversensing*).

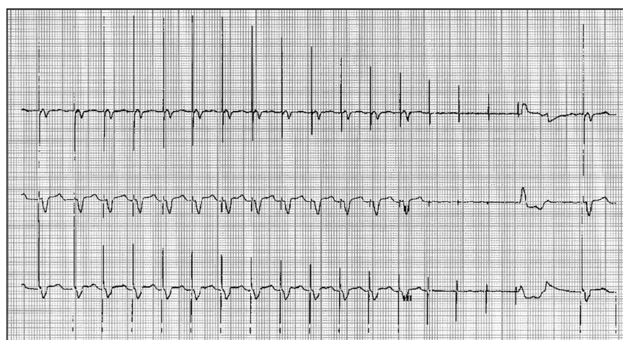


Figura 13. ECG 13.

ECG 13. Dois comandos ventriculares na freqüência de 100 bpm (freqüência magnética) são seguidos de uma estimulação com 120 bpm com redução progressiva do tamanho das espículas por redução da sua voltagem, até que na 12ª ocorre perda de comando.

Essa seqüência caracteriza um teste de liminar de estimulação, realizado durante a avaliação do MP.

Após a perda da estimulação artificial, ocorre uma pausa seguida de um complexo QRS alargado (escape ventricular). Após o término do teste, verifica-se a presença de comando ventricular com 100 bpm (ainda com imã sobreposto ao MP).

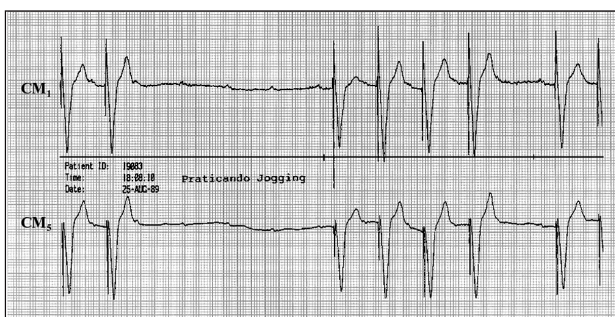


Figura 14. ECG 14.

ECG 14. Traçado de Holter realizado durante exercício físico mostrando dois comandos ventriculares seguidos de um intervalo de 3.240 ms (81 mm x 40 ms) em que quatro ondas P não são seguidas de complexos QRS naturais nem de espículas artificiais em ventrículo (inibição por miopotenciais). Seguem-se quatro comandos

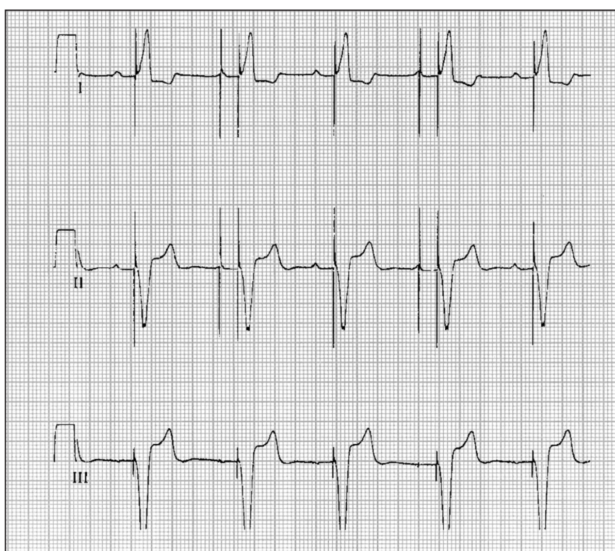


Figura 15. ECG 15.

ventriculares deflagrados por ondas P sinusais, com novo período, mais curto, de inibição do canal ventricular.

Conclusão: MP atrioventricular, modo DDD, com inibição por miopotenciais.

ECG 15. Os cinco complexos ventriculares são estimulados artificialmente e sincronizados à onda P.

No segundo e no terceiro evento, observa-se a presença de uma espícula atrial simultânea à onda P, porém sem modificá-la, isto é, sem realizar estimulação artificial simultânea, caracterizando uma pseudofusão.

Conclusão: Marca-passo atrioventricular (modo DDD) com pseudofusão atrial.

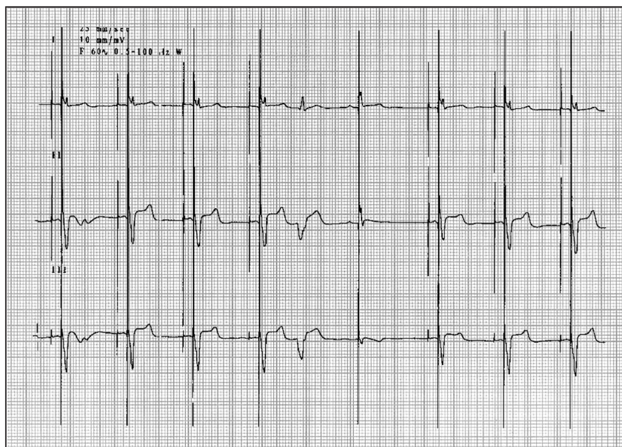


Figura 16. ECG 16.

ECG 16. Os quatro complexos iniciais são de uma estimulação atrial e ventricular com freqüência cardíaca de 60 bpm (1.500:25).

A seguir, uma extra-sístole ventricular inibe a saída do gerador, e na seqüência a presença de uma onda P deflagra uma espícula ventricular em cima do QRS espontâneo, sem modificá-lo: pseudofusão ventricular.

Seguem-se novamente três complexos de estimulação atrioventricular na freqüência de programação (60 bpm), observando-se que entre a espícula da pseudofusão e a seqüencial existe um intervalo de 30 mm, ou seja, 1.200 ms (30 mm x 40 ms) correspondente a uma freqüência de 50 bpm.

Conclusão: Marca-passo atrioventricular (modo DDD) na freqüência de estimulação básica de 60 bpm, com pseudofusão ventricular e histerese para 50 bpm.

ECG 17. Observam-se doze eventos com pares de espículas atrioventriculares. Em todos eles o comando atrial é realizado artificialmente. O comando ventricular artificial também é feito no primeiro, segundo, terceiro, quarto, sexto, sétimo, oitavo, décimo e 11º. Existe perda de comando ventricular na quinta, nona e 12ª espícula.

Conclusão: Marca-passo atrioventricular (modo DDD) com perda de comando (ou perda de captura) ventricular intermitente.

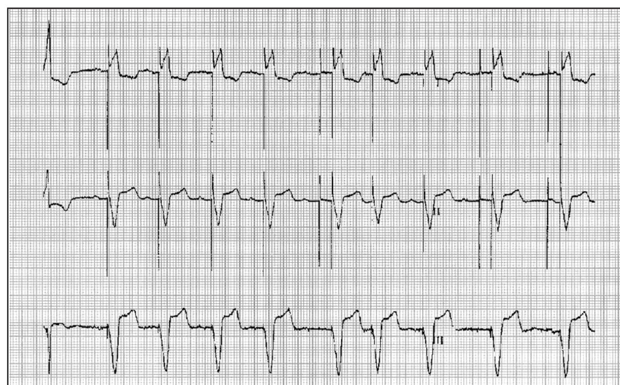


Figura 18. ECG 18.

ECG 18. Uma extra-sístole ventricular é seguida de quatro estimulações artificiais ventriculares sincronizadas à onda P com um intervalo atrioventricular (IAV) de 180 ms (4,5 mm x 40 ms). Segue-se uma onda P não sentida pelo MP (perda de sensibilidade atrial ou *undersensing* atrial) que emite então uma espícula atrial sem comando atrial, porque incide em período refratário atrial. Na seqüência, têm-se duas capturas (comandos) ventriculares sincronizadas à onda P. Segue-se ou-

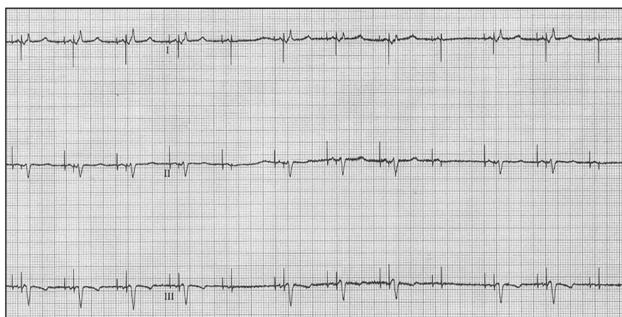


Figura 17. ECG 17.

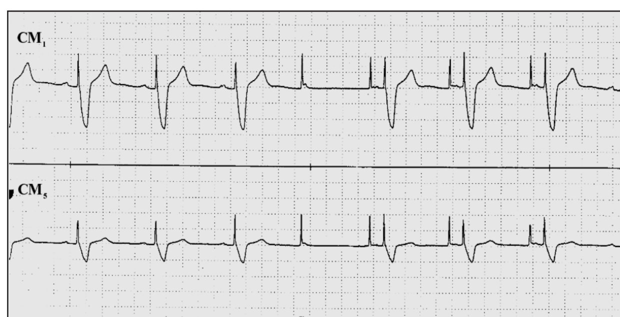


Figura 19. ECG 19.

tra perda de sensibilidade atrial com o MP gerando novamente espículas atriais e ventriculares.

Conclusão: MP atrioventricular (modo DDD), com perda intermitente de sensibilidade atrial.

ECG 19. Três comandos ventriculares sincronizados com a onda P são seguidos de uma espícula atrial simultânea à onda P (pseudofusão atrial), que inibe o canal ventricular provocando assistolia de 1.680 ms (47 mm x 40 ms).

Essa inibição anormal da saída da espícula ventricular pela espícula atrial denomina-se fenômeno de *crosstalk*: o canal ventricular interpreta a espícula atrial como se fosse uma onda R, não emite o estímulo ventricular e recicla o intervalo E-E.

Conclusão: MP atrioventricular, modo DDD, com *crosstalk* intermitente.

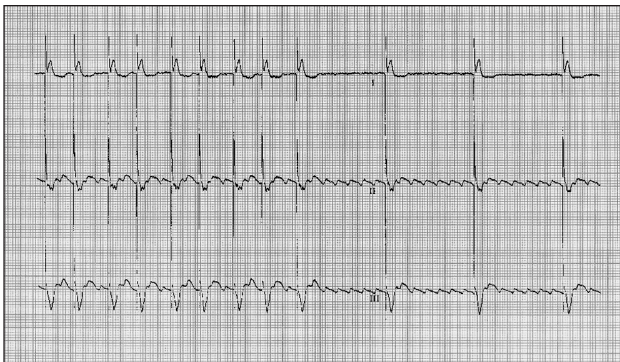


Figura 20. ECG 20.

ECG 20. Nove estimulações ventriculares, deflagradas por eventos atriais, são feitas com intervalo E-E variáveis entre 12 e 14 mm, ou seja, 480 a 560 ms, correspondendo a uma freqüência de 107 a 125 bpm. A essa taquicardia conduzida pelo marca-passo segue-se uma estimulação ventricular na freqüência de 40 bpm motivada pela reprogramação voluntária do MP, do modo DDD para VVI com freqüência de 40 bpm. Com esse procedimento, distingue-se claramente a presença de um *flutter* atrial com freqüência de 300 bpm.

Conclusão: MP atrioventricular modo DDD com *flutter* atrial e taquicardia conduzida.

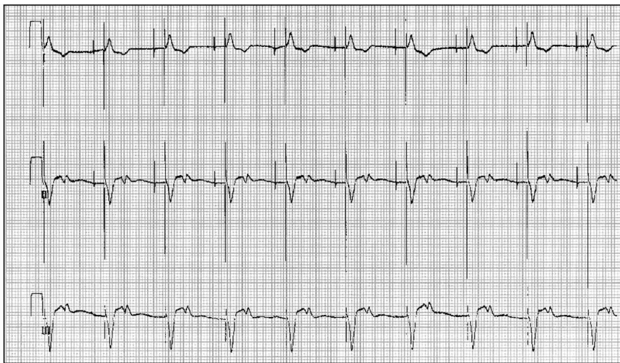


Figura 21. ECG 21.

ECG 21. Observa-se estimulação atrioventricular com todos os complexos ventriculares induzidos artificialmente.

Após os estímulos atriais, não se identificam ondas P (falha ou perda de estimulação atrial), e é possível verificar que as ondas T apresentam-se entalhadas pela presença de uma onda P negativa (condução retrógrada ventrículo-atrial).

Conclusão: MP modo DDD com perda de comando atrial e condução retrógrada VA.

Figura 22. ECG 22.

ECG 22. Traçado de Holter com quatro batimentos sinusais com condução AV normal seguidos por uma extra-sístole supraventricular e outra ventricular com onda P retrógrada.

Na seqüência, ocorrem sete comandos ventriculares deflagrados por ondas P retrógradas dos batimentos anteriores.

Conclusão: MP atrioventricular, modo DDD, com taquicardia mediada pelo MP.

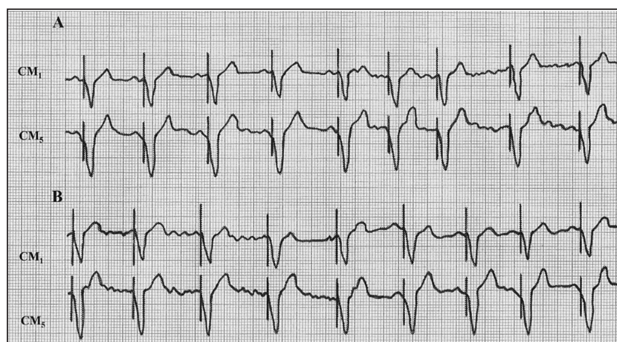


Figura 23. ECG 23.

ECG 23. No traçado A ocorrem cinco comandos ventriculares sincronizados à onda P com intervalos variáveis entre 800 e 920 ms. A seguir, o paciente entra em fibrilação atrial; há duas estimulações ventriculares com intervalos de 680 ms, seguidas de estimulações com intervalos de 1.000 ms, ou seja, o MP identificando a arritmia (FA) ativou o *Automatic Mode Switching* (AMS). O AMS é função exclusiva de sistemas de dupla câmara e tem como objetivo proteger o paciente de taquiarritmias supraventriculares que, através do MP, induzam taquicardias ventriculares.

No traçado B, observa-se que, cessando a FA, o MP desativa o AMS e a estimulação ventricular volta a acompanhar o ritmo sinusal atrial.

Conclusão: MP atrioventricular modo DDD que, em presença de arritmia atrial, apresenta reversão espontânea a VVI com freqüência basal de 60 bpm.

Resumo

O constante progresso da bioengenharia na fabricação dos marca-passos incorporou uma série de funções realizadas automaticamente, e que podem modificar os intervalos de estimulação e de sensibilidade, observados em um traçado contínuo de ECG ou em um Holter. O ECG dos portadores de MP apresenta uma característica especial: a presença de espículas geradas pelos estímulos elétricos desferidos pelo aparelho que são ondas estreitas (0.3 a 0.5 ms) e bastante amplas (2 a 5 volts) com inscrição grande no traçado principalmente se o MP é de sistema unipolar. O intervalo entre uma espícula e outra (intervalo E-E) é também dito intervalo de pulso. Normalmente o intervalo de escape é igual ao intervalo de pulso se o MP não estiver programado com algum grau de histerese.

Bibliografia

1. Martinelli Filho M. Atlas de marcapasso: a função através do eletrocardiograma. São Paulo: Atheneu, 2000.

Capítulo 3

Benefícios dos Desfibriladores Cardíacos Implantáveis nas Arritmias: Custo-efetividade

Adalberto Menezes Lorga
Adalberto Menezes Lorga Filho

Pontos-chave

- Nos Estados Unidos, a morte súbita teve total anual superior à soma das mortes provocadas por Aids, cânceres de mama e pulmão e acidente vascular cerebral.
- Na prevenção de recorrências em pacientes recuperados de parada cardiorrespiratória ou com taquicardia ventricular com repercussão hemodinâmica importante, o cardioversor-desfibrilador implantável é consenso internacional como primeira e melhor escolha.
- Na prevenção primária de morte súbita nenhum fármaco antiarrítmico, inclusive a amiodarona, tem eficácia superior a placebo.
- Na prevenção primária de morte súbita em pacientes com fração de ejeção reduzida em classes funcionais II ou III da NYHA, de etiologia isquêmica ou não-isquêmica, as evidências atuais apontam o cardioversor-desfibrilador implantável como a melhor escolha terapêutica.
- O cardioversor-desfibrilador implantável é caro, mesmo quando se consideram as relações de custo-efetividade e custo-utilidade. A decisão de sua utilização ampla pela comunidade deve ser tomada em conjunto com outras decisões já aprovadas, sobre outros procedimentos de custo elevado, às vezes de impacto menor na sobrevida da população e maior no orçamento nacional.
- É necessária a identificação de novos critérios de indicação do cardioversor-desfibrilador implantável e outras providências pertinentes para otimizar sua utilização.

Introdução

Em 1998, a morte súbita cardíaca foi responsável, nos EUA, por 456.076 mortes,[1] mais de 60% de todas as mortes cardíacas, o que no Brasil, proporcionalmente, daria 250 mil mortes súbitas por ano, mas não temos dados a respeito disso. As estatísticas americanas também nos revelam que a morte súbita cardíaca é responsável por mortalidade maior que a soma das provocadas por Aids, câncer de mama e de pulmão e AVC.[2]

Podemos combater a morte súbita, teoricamente, de três maneiras: com medidas profiláticas que evitem condições que favoreçam seu aparecimento, com antiarrítmicos específicos para evitar arritmias potencialmente mortais e com providências para recuperar os pacientes acometidos dessas arritmias.

Das mortes súbitas arrítmicas, 85% a 90% são devidas a um primeiro evento arrítmico; as 10% a 15% restantes, a eventos recorrentes.[3] Assim, é de capital importância, para controlar a morte súbita (MS), que se tomem: a) medidas preventivas contra o primeiro evento, b) medidas ativas para o controle imediato das paradas cardiorrespiratórias e c) medidas preventivas que evitem a repetição do evento arrítmico em questão. Discutiremos aqui apenas as medidas apontadas em a e em c.

Os pacientes com risco de MS podem ser divididos em dois grupos, conforme suas características, nível de risco, resultados e relação custo-benefício. No primeiro grupo, com pacientes recuperados de parada cardiocirculatória (PCR) ou sobreviventes de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada, de alto risco de morte súbita a curto prazo, mas com pequeno número de pacientes (proporcionalmente), há boa relação custo-benefício para o implante de cardioversor-desfibrilador implantável automático (CDI), pois os resultados são bons. Nesse

grupo, temos que fazer a prevenção secundária, pois a arritmia potencialmente letal já se manifestou.

No segundo grupo, com número muito maior de pacientes, incluem-se todos aqueles que ainda não tiveram evento arrítmico grave, mas que apresentam risco de morte súbita a curto e a médio prazos, em que o sucesso do tratamento é idêntico ao do grupo anterior. Esse tipo de tratamento beneficia uma porcentagem menor de pacientes e representa, conseqüentemente, um custo-benefício nitidamente desfavorável; no entanto, o número absoluto de pessoas beneficiadas com o implante de CDI é bastante significativo, na prevenção primária da morte súbita. Ainda assim, essas medidas ativas nesses dois grupos pouco repercutirão para a diminuição sensível da mortalidade súbita da população adulta como um todo,[4] porque esses grupos, em números absolutos, são parte ínfima da população, que morrerá subitamente de causa arrítmica. As medidas profiláticas gerais (parar o fumo, controlar hipertensão, diabete e obesidade, exercícios, estatinas, aspirina) ou específicas (trombolíticos no infarto agudo do miocárdio, inibidores da ECA, revascularização miocárdica, β-bloqueadores etc.) têm impacto muito maior para essa finalidade.

Sobre o uso de antiarrítmicos, sabemos ainda que os de classe I de Vaughn Williams devem ser evitados em pacientes com cardiopatias ou com disfunção ventricular, os de classe II (β-bloqueadores) reduzem a mortalidade total e a morte súbita no pós-infarto, independentemente da presença de sintomas; e os de classe IV (bloqueadores dos canais de cálcio) não têm nenhum efeito para essa finalidade.[5] As diretrizes do DAEC-SBC[5] só aceitam os fármacos da classe I em arritmias sintomáticas com coração normal ou pouco alterado. Os antiarrítmicos de classe III (amiodarona, sotalol) são hoje os mais utilizados para tratamento das taquiarritmias ventriculares, sem aumento da mortalidade quando comparados a placebo.

Implantado em humanos pela primeira vez em 4 de fevereiro de 1980, por Mirowski,[6] trouxe inicialmente ceticismo por ser uma novidade, pelo alto custo envolvido e pela pequena quantidade de evidências clínicas existente. Em seguida, houve um hiato de dezesseis anos em sua utilização, já que somente em 1996 foi publicado o primeiro ensaio randomizado (MADIT) a respeito do assunto, e, mesmo assim, a indústria de CDI já vendia U$ 1 bilhão/ano.[7] Agora, após mais de um quarto de século, há evidências abundantes da alta qualidade científica (Tabela I) e experiência internacional confirmada na literatura.[8]

Hoje, o cardioversor-desfibrilador automático implantável é reconhecido como o melhor, e às vezes único, método eficaz para tratar taquiarritmias ventriculares potencialmente fatais, tanto na prevenção primária como na secundária, após recuperação de parada cardiorrespiratória ou taquicardia ventricular sustentada com repercussão hemodinâmica.

Esse aparelho é programado para monitorizar continuamente a atividade elétrica cardíaca, reconhecer prontamente taquiarritmias graves e, então, automaticamente deflagar impulsos elétricos que corrijam essas arritmias, quando e onde elas ocorrerem. Basicamente, ele é destinado a proteger pacientes com alto risco de morte súbita.

Tabela I. Desfechos dos megaensaios com CDI

Ensaio	Seleção	Controle (%)	CDI (%)	Redução do risco relativo (%)	Redução do risco absoluto
Prevenção secundária					
AVID[14]	FV, TVSinc, TV (FE ≤ 40%)	25	18	-25	-7
CIDS[15]	Sobreviventes PCR (FV,TV)	21	15	-30	-6
CASH[16]	Sobreviventes PCR (FV,TV)	20	12	-37	-8
(*Combined control arms*)					
Prevenção primária					
MADIT (2 anos)[17]	IM prévio, FV ≤ 35%, N-S, TV induzível, PA ineficaz	32	13	-59	-19
MUSTT (5 anos)[18]	IM prévio, FE ≤ 40%, TVNS, TV induzível	55	24	-58	-31
(Braço com EEF: AAR *versus* CDI, 60 m)					
MADIT-2 (2 anos)[19]	IM prévio, EF ≤ 30%	22	16	-28	-6
DEFINITE (2 anos)[20]	CMP não-isquêmica, EF ≤ 35%, Evs ou TVNs	14	8	-35	-6
SCD-HeFT (5 anos)[21]	Classe II a III IC, FE ≤ 35%	36	29	-23	-7

AAR: fármacos antiarrítmicos; IC: insuficiência cardíaca; CMP: cardiomiopatia; FE: fração de ejeção; EEF: estudo eletrofisiológico; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; IM: infarto do miocárdio; TVnS: taquicardia ventricular não-sustentada; PA: procainamida; EV: extra-sístoles ventriculares; FV: fibrilação ventricular; TV: taquicardia ventricular.

Revisões amplas e recentes consolidam[8-11] as evidências e conclusões atuais sobre o papel desse dispositivo automático implantável na terapêutica cardiológica.

Neste capítulo, discutiremos seu emprego na prevenção de morte súbita, secundária ou primária, de maior eficiência hoje conhecida. Abordaremos também tópicos ainda não definitivamente resolvidos, como seu uso nas cardiopatias não-isquêmicas, inclusive doença de Chagas, e sua relação custo-efetividade, com implicações sérias para a comunidade e o Estado.

Hoje, há um consenso de que o CDI deve ser indicado a praticamente todos os recuperados de parada cardiorrespiratória ou taquicardia ventricular sustentada sincopal provocados por causa não-eliminável por outros meios (como na ablação) ou causa transitória (na fase aguda do infarto do miocárdio, por exemplo).

Prevenção secundária da morte súbita

Pacientes recuperados de parada cardiorrespiratória (PCR) constituem porcentagem ínfima dos acometidos dessa síndrome, variando de 5% a 30%, conforme as circunstâncias de ocorrência e preparo de sua comunidade. Na grande maioria das vezes (71%), essa PCR é provocada por fibrilação ventricular precedida (62%) ou não (8%) por taquicardia ventricular sustentada.[12] Esses sobreviventes terão mortalidade súbita de 20% no primeiro ano pós-PCR[13] e devem ser protegidos a curto prazo.

Apesar de consensualmente aceita a vantagem dos CDI sobre os antiarrítmicos no controle da recorrência da arritmia e, conseqüentemente, da morte súbita, há aspectos que merecem ser considerados (custo, influência na qualidade de vida etc.) para se obter o maior benefício, custo-benefício e custo-efetividade desses procedimentos caros e nem sempre ao alcance de indivíduos ou comunidades. As evidências atuais para o tratamento desse grupo de paciente baseiam-se em vários megaensaios (Tabela I).

Uma metanálise desses ensaios comparativos entre CDI e antiarrítmicos (majoritariamente amiodarona) mostra realmente nítida vantagem dos aparelhos sobre os fármacos na prevenção de mortalidade súbita, principalmente dos recuperados de PCR, fibrilação ventricular ou com taquicardia ventricular sustentada sintomática; com redução adicional de 28% com os CDI e prolongamento médio de vida de quatro meses (com seis anos de acompanhamento), comparativamente à amiodarona.[22,23]

Prevenção primária da morte súbita

Pelas estatísticas americanas de 1998, 46,7% das mortes daquele ano foram súbitas e fora do hospital, contra 37,8% em 1989.[1] Portanto, medidas profiláticas antes do evento são fundamentais para o seu controle.

Na prevenção primária da morte súbita (Tabela II), entretanto, a utilização ampla da CDI é mais polêmica, principalmente pela relação de custo-benefício.

Alguns ensaios que avaliaram os pacientes de maior risco de morte súbita (9% a 16% em dois anos[1]) na ausência de PCR, fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada prévias (por exemplo, em pacientes com cardiopatia isquêmica, fração de ejeção reduzida com ou sem indução de taquicardia ventricular sustentada no laboratório) mostram vantagem dos CDI (MADIT I[17] e II[19] e MUSTT[18]). Outros ensaios, em pacientes de risco aparentemente menor (com cardio-

Tabela II. Prevenção primária no pós-infarto com ou sem insuficiência cardíaca (Diretrizes sobre Morte Súbita da Sociedade Européia de Cardiologia)[25]

Condição	Classe I	Classe IIa	Classe IIb
Pós-IM	β-bloqueadores Inibidores da ECA Aspirina® Fármacos hipolipemiantes	AGPI Amiodarona	
IM + disfunção VE	β-bloqueadores Inibidores da ECA Bloqueadores dos receptores Aldosterona	Amiodarona CDI (se FE ≤ 30%)	
TVS hemodinamicamente tolerada		Amiodarona β-bloqueadores	CDI Ablação Cirurgia
FE ≤ 40% + TVS espontânea + TVS induzida no EEF	CDI		

IM: infarto do miocárdio; AGPI: ácidos graxos poliinsaturados; ECA: enzima conversora da angiotensina; TVS: taquicardia ventricular sustentada; FE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; EEF: estudo eletrofisiológico; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável.

patia não-isquêmica ou com isquemia tratada e sem indução de taquicardia ventricular sustentada ou com fração de ejeção moderadamente reduzida), foram completados sem mostrar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo CDI e o de tratamento medicamentoso (CABG-PATCH,[24] CAT[25] e AMIOVIRT[26]).

Por exemplo, no MADIT I, ao fim do ensaio, no grupo de tratamento medicamentoso, muitos pacientes não o tomavam e apenas 0,3% a 1,7% dos pacientes que tiveram infarto preencheram esses critérios de seleção para o implante de CDI.[27] No mesmo ensaio, nas palavras de seu coordenador, "o benefício de CDI estava concentrado quase que exclusivamente naqueles pacientes com fração de ejeção menor que 26%".[28] No MUSTT, não delineado para avaliar CDI, muitos pacientes do braço farmacológico usaram antiarrítmicos da classe I, sabidamente responsáveis por aumento da mortalidade nesse tipo de pacientes.[29,30]

Em outra análise do MADIT II, Goldenberg[31] mostrou que o CDI em paciente com cardiopatia isquêmica crônica com FE $\leq$ 30% aumentou a sobrevida, mas também aumentou a insuficiência cardíaca, sugerindo que o uso do aparelho transforma o risco de morte súbita em risco de morte por insuficiência cardíaca.

Ainda outra publicação do MADIT II[32] destaca que o benefício de aumento da sobrevida trazido pelo CDI só foi aparente nos pacientes que receberam um implante do 18º mês em diante após o episódio agudo de infarto, inclusive até nos que receberam após dez anos do infarto agudo.

Esse resultado está de acordo com os obtidos por Hohnloser et al.,[33] que avaliaram o implante de CDI em pacientes com disfunção de VE e infarto agudo recente. Nos que receberam no período de seis a quarenta dias após o infarto agudo, o CDI não reduziu a mortalidade total até um acompanhamento médio de trinta meses (P = 0,66), apesar de ter provocado notável redução da mortalidade súbita (58%), compensada por um aumento em 75% da mortalidade não-arrítmica, por motivos ainda não bem entendidos. Portanto, as evidências até agora não mostram benefício de implante de CDI para a prevenção primária no primeiro ano e meio após o infarto do miocárdio, mesmo nos com FE reduzida, apesar de ser nessa época que se concentra a maior mortalidade após o infarto.

O estudo SCD-Heft,[34] maior e mais recente ensaio randomizado e pareado sobre o assunto, acompanhou por cinco anos (média de 45,5 meses) 2.521 pacientes com capacidade funcional classes II e III da NYHA e fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 35% ou menos (mediana de 25%), todos com terapêutica clínica otimizada para insuficiência cardíaca de origem isquêmica (52%) ou não-isquêmica. Foram comparados placebo, amiodarona e CDI na prevenção primária de morte por qualquer causa.

Surgiram daí conclusões muito importantes, com evidências sólidas:

- A amiodarona não foi superior a placebo na prevenção primária desses pacientes, mesmo quando se consideraram os vários subgrupos (p = 0,53).
- Os CDI estavam associados a uma redução do risco de morte total de 23% (p = 0,007) quando comparados a placebo, com redução absoluta de 7,2 pontos percentuais, em cinco anos de acompanhamento, o que produz um NNT (número necessário para tratar para salvar uma vida) de 14:1 para esse período de tempo.
- Os resultados foram semelhantes, independentemente da etiologia, isquêmica ou não, da insuficiência cardíaca.

Deve-se, ainda, considerar que os CDI utilizados nesse ensaio foram uma versão mais simples e mais barata, de programação limitada e sem programa antitaquicardia, somente de choques. Como acontece em outros ensaios de prevenção primária e secundária, no SCD-Heft, durante os cinco anos, apenas 31% dos pacientes receberam choque, sendo apenas dois terços deles apropriados (para taquicardia ou fibrilação ventricular) equivalentes e os para fibrilação ventricular realizados a uma taxa média anual de 5,1%[34] dos pacientes.

Cardiopatia não-isquêmica

As evidências científicas acumuladas para a indicação de CDI na prevenção primária de morte súbita em portadores de cardiomiopatia dilatada de etiologia não-isquêmica até pouco tempo não eram convincentes, apesar de, na prevenção secundária, as diretrizes em vigor não fazerem distinção de etiologia da cardiopatia. Além dos estudos CAT[25] e AMIOVIRT[26] já citados e com poucos pacientes incluídos, dois outros ensaios recentes e maiores abordaram esse problema. O primeiro deles, DEFINITE,[20] foi publicado em maio de 2004, com 229 pacientes com cardiopatia não-isquêmica e FE < 36% em cada grupo (ambos com tratamento farmacológico padrão, um grupo com e outro sem CDI) acompanhados, em média, por 29 meses. Apesar da redução da mortalidade total de 35% no grupo com CDI, essa diferença não atingiu significado estatístico (P = 0,08). Na mortalidade súbita arrítmica, a redução provocada pelo CDI foi mais notável: 80%, com P = 0,006. Um editorial no mesmo número da revista discute bem esse assunto.[34]

O megaensaio SCD-Heft[21] mostrou que o benefício de redução da mortalidade total de 23% no grupo com CDI não foi diferente nos com cardiopatia não-isquêmica dos com disfunção de origem isquêmica. Pelo seu tamanho, tempo de acompanhamento e desempenho, esse ensaio tem importante influência nas decisões médicas e de políticas de saúde.

O Medicare americano restringe o CDI profilático em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica àqueles com mais de nove meses de evolução após o diag-

nóstico inicial.[9] A restrição é absoluta nos primeiros três meses e liberada dos seis aos nove meses somente àqueles que estejam incluídos em um registro nacional. Essas medidas são tomadas devido à possibilidade de estabilização e regressão da disfunção ventricular, espontaneamente ou com tratamento medicamentoso.

Apesar de ainda não definitivamente consolidados por evidências, há alguns parâmetros clínicos, marcadores de gravidade, cronicidade e irreversibilidade nas cardiomiopatias não-isquêmicas: presença de hipertensão pulmonar; fração de ejeção de VE $\leq$ 20%; dimensão diastólica final de VE > 70 mm; disfunção coexistente de VD; especidade de VE; e achados clínicos como ritmo persistente de galope com 3ª bulha, sinais de IVD, hiponatremia, e níveis de BNP e troponina elevados etc.

Doença de Chagas

Na doença de Chagas, com alta prevalência de arritmias ventriculares graves, fração de ejeção reduzida e morte súbita, não há quase nada publicado sobre benefícios ou custos do CDI. Estudos clínicos recentes, a maioria com poucos pacientes e/ou curto prazo de acompanhamento, podem, entretanto, dar-nos algumas indicações sobre diferenças ou semelhanças em relação às outras cardiopatias, isquêmicas ou não.

Leite et al.[35] acompanharam 115 chagásicos com FE média de 49%, com TV sustentada espontânea (78 pacientes) ou induzida em estudo eletrofisiológico (37 pacientes) e notaram que, após impregnação com amiodarona, havia três comportamentos distintos em nova estimulação ventricular programada para indução de TV sustentada: em 23 pacientes, não se conseguiu induzir a arritmia; em 45, só se induzia taquicardia ventricular tolerada; e, nos outros 47 pacientes, a arritmia provocada era hemodinamicamente instável, não tolerada. Após acompanhamento de 52 meses em média, a mortalidade total foi maior no último grupo (69%) que nos dois primeiros (22% e 26%, respectivamente, P < 0,0001). A morte súbita cardíaca também foi maior no terceiro grupo.

Ao compararem portadores de CDI (10 chagásicos, 15 com cardiomiopatia dilatada idiopática e 23 isquêmicos), Martinelli Filho et al.[36] relataram que, após dois anos de acompanhamento, a probabilidade de não-ocorrência de arritmia potencialmente letal nos chagásicos era de 0%, enquanto nos não-chagásicos, de 40% em acompanhamento até 55 meses.

Lorga Filho,[37] em estudo de caso-controle de 91 chagásicos com TV clínica sustentada, de consultório privado em antiga zona endêmica, comparou-os com 182 chagásicos sem TV sustentada pareados por sexo, idade, fração de ejeção de VE e época de inclusão, acompanhados por mais de quinze anos (Figura 1). Dividiu-os em tercis de comprometimento progressivo da função sistólica de VE (frações de ejeção médias de 66%, 52,5% e 35,4%). Nas palavras do autor: "Diferente dos resultados obtidos na comparação dos subgrupos com fração de ejeção menor e intermediária, quando comparados os subgrupos com maior fração de ejeção, houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência, dependendo do tipo de morte censurada. Quando a variável censurada foi morte total, o grupo com taquicardia ventricular sustentada mostrou sobrevivência de 36% ao término do seguimento, enquanto o grupo controle, sem taquicardia ventricular sustentada, tinha 68% de sobrevivência no fim do acompanhamento. A análise comparativa entre essas duas curvas de sobrevivência mostra diferença estatisticamente significativa (p = 0,025). Analisando-se a morte súbita, o subgrupo com taquicardia ventricular sustentada apresentou 44% de sobrevivência, enquanto o subgrupo sem taquicardia ventricular sustentada apresentou 78% de sobrevivência. A diferença entre essas duas curvas de sobrevivência também mostrou-se estatisticamente significativa (p = 0,027). As curvas de sobrevivência morte cardíaca não-súbita e as sobrevivências ao término do seguimento foram de 92% para os dois subgrupos. Assim, chagásicos com

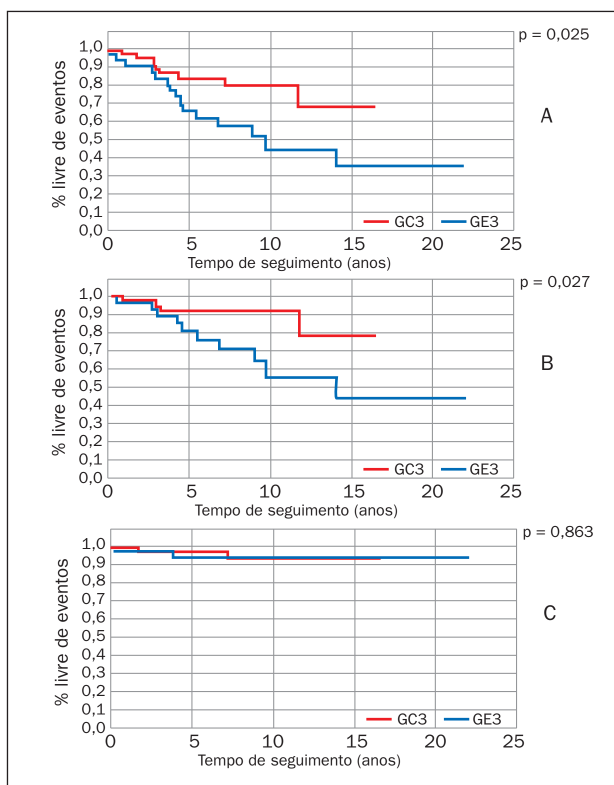


Figura 1. Análise comparativa entre as curvas de sobrevivência dos subgrupos com fração de ejeção menos reduzida[34] mostrando mortalidade maior, total e súbita, naqueles com TV sustentada (azul: com TVS; vermelho: sem TV). A: morte total; B: morte súbita; C: morte cardíaca não-súbita.

disfunção ventricular importante apresentaram a mesma mortalidade total e súbita, independentemente da presença de taquicardia ventricular sustentada. Enquanto, entre os pacientes com função ventricular preservada ou discretamente comprometida, a presença de taquicardia ventricular sustentada correlacionou-se com aumento significativo da mortalidade total e súbita, ao contrário dos grupos com função sistólica de VE moderadamente ou gravemente comprometida".

Rabinovitch et al.[38] relatam que a probabilidade de choques apropriados nos primeiros seis meses do implante de CDI foi mais alta ($p < 0,02$) em vinte chagásicos (85%) que em 35 isquêmicos (51%).

Cardinalli-Neto,[39] em estudo com 46 pacientes chagásicos com CDI para prevenção secundária acompanhados por mais de cinco anos (média de 587 ± 439 dias), alguns (15%) sem disfunção de VE, todos com amiodarona concomitante e a maioria também com β-bloqueadores, mostraram descarga do CDI em 80% dos pacientes, parcela bem maior que em outras etiologias, inclusive a isquêmica. O tempo mediano do primeiro choque foi de apenas 44 dias, com 33 dias no grupo com disfunção de VE, e de 191 dias nos pacientes sem disfunção.

Não houve mortes no período estudado, e a sobrevida livre de terapia foi de 47%, 34% e 9%, respectivamente, em três, seis e doze meses. O número de terapias foi muito maior do que em outras etiologias: 2.455 em 1.239 episódios de arritmias malignas, sendo choque em 551 vezes (1-61 por paciente). O número de pacientes sem qualquer terapia em 27.026 paciente/dias (média de 587 dias), porém, foi muito menor que em pacientes semelhantes de qualquer outra etiologia. Os autores sugerem que, em pacientes chagásicos recuperados de arritmia grave, não se perca tempo para implantar CDI.

Os mesmos autores em publicação sobre esse grupo estendido[40] (90 chagásicos com CDI para prevenção secundária) confirmaram os resultados iniciais, observando choques em 71% dos pacientes e ausência de arritmia em 29%, em acompanhamento de até sete anos (média de 2,1 ± 1,6 anos). Nos 26 pacientes em que se pôde identificar a causa da morte, ela foi súbita em dois e devida à insuficiência cardíaca em 24 (93%). A probabilidade de sobrevida no grupo inteiro foi de 82%, 60% e 27% em um, três e cinco anos, respectivamente. Os pacientes que receberam mais que quatro choques por mês em média no período do acompanhamento, sobreviveram em média 2,1 meses, em contraste com aqueles que receberam menos choques/mês em média, que tiveram sobrevivência de 46,5 meses ($p = 0,0005$). No grupo total, 28% dos pacientes não tinham disfunção ventricular e mesmo assim 12% deles apresentaram nova fibrilação ventricular, o que levou os autores a sugerirem implante de CDI em chagásicos na prevenção secundária, com qualquer fração de ejeção de VE. Esse fato também evidencia a necessidade de estimar parâmetros pré-implante que possam identificar os grupos com pouco benefício, seja por mortalidade em muito curto prazo ou por não necessitarem de CDI; e confirma que chagásicos em prevenção secundária utilizam muito mais o CDI que os de outras etiologias.

Essas observações significariam que os chagásicos com TV sustentada e função de VE normal ou pouco alterada podem se beneficiar mais com implante de CDI, do que pacientes com outras etiologias de cardiopatias? A utilização clínica em chagásicos com essa arritmia, de amiodarona seguida de estudo eletrofisiológico, poderia ajudar na decisão terapêutica, identificando grupo de maior risco e, portanto, de maior benefício para implantes de CDI?

Custo-efetividade

Nesta época de disparo estratosférico dos custos em medicina, pela ampliação da cobertura dos convênios médicos e pelos avanços tecnológicos, é complicado afirmar que "a medicina não deve levar em consideração fatores econômicos, só o bem do paciente". Aí está o problema: qual paciente? Aquele individual ou o maior número deles? É a síndrome do cobertor curto: num país com recursos limitados para tudo, cobrir os pés descobre a cabeça. Daí a enorme importância de não se perder de vista a custo-efetividade dos procedimentos para a mais racional aplicação de recursos, tentando atender a todos. Em todos os ensaios randomizados, o CDI aumentou os custos, poucas vezes sem aumentar o benefício (CABG-Patch[24] e DINAMIT[41]).

O que é custo-efetivo? Tradicionalmente, considera-se padrão de custo-efetividade o custo de manutenção de pacientes renais crônicos sob hemodiálise contínua. Isso corresponde nos EUA a cinqüenta mil dólares, por ano de vida salvo; no Brasil, desconhecemos esse valor. Se todo brasileiro recebesse todos os benefícios disponíveis abaixo desse limite, talvez se esgotasse o PIB do país.

A Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou em 2001 escolher intervenções que fossem inferiores a três vezes o PIB *per capita*.[42] No Brasil, em 2006 esse valor totalizava US$ 12.958[43] e indicaria, na melhor das hipóteses, US$ 40 mil como nosso limite de custos para cada ano de vida salvo. Nesse cálculo, não é considerada a qualidade de ano salvo.

O CDI é um aparelho caro. Nos EUA, custa quarenta mil dólares a unidade, só o aparelho. Em 2000, naquele país foram implantados 52.000 CDI (184 ap/milhão de habitantes/ano),[44] o que dá um gasto anual de dois bilhões de dólares só com o aparelho. O Reino Unido, que preconiza cinqüenta implantes/ano/milhão de habitantes, baseado em suas Diretrizes, na realidade só implantou 171 CDI/milhão de habitantes em 2000. Se aplicasse todos os critérios do MADIT e do MUSTT, de-

veria implantar 191 CDI/milhão de habitantes/ano; se fossem aplicados os critérios do MADIT II, 764 CDI/milhão de habitantes/ano![45]

O CMS (Centro para os Serviços Medicare e Medicaid) dos EUA prevê custos anuais de US$ 10 a 15 bilhões apenas com CDI caso os critérios de indicação do SCD-Heft sejam aplicados no país.[46]

O problema maior realmente está na prevenção primária, devido ao grande número de pacientes com insuficiência cardíaca e com fração de ejeção de VE baixa (menor que 30% a 35%), único critério utilizado atualmente para indicação de CDI. Na prevenção secundária, o número esperado de utilizadores potenciais é bem menor.

Há três maneiras de melhorar a relação custo-efetividade: redução de custos (no caso do CDI do aparelho, honorários, hospitalizações, programações, trocas etc.), aumento do benefício (aumentar a quantidade e a qualidade de vida) ou elevação da efetividade do procedimento. Apesar de parecerem semelhantes, há diferenças importantes entre eficácia (o benefício de uma intervenção sob condições ideais), eficiência (relação entre o montante de recursos dispensados na intervenção e os resultados obtidos – relação custo-benefício) e efetividade (o benefício de uma intervenção quando aplicada na prática). Esta última é a que mais nos interessa.

Outra constatação importante nas avaliações mais recentes dos grandes ensaios internacionais de prevenção primária é a de que menos de 25% dos dispositivos deflagram apropriadamente ao longo do tempo, deixando três quartos dos pacientes sem utilizá-lo.[47] No MADIT II, aqueles que sobrevivem a um choque para taquiarritmia potencialmente letal têm mortalidade maior do que os que não receberam choques, devido principalmente à insuficiência cardíaca. Por fibrilação ventricular, a mortalidade chega a 50% em dois anos com o mesmo procedimento.[48] No SCD-Heft, 11% dos que receberam choques apropriados morreram em 24 horas[49] e o custo do ano de vida salvo com qualidade chegou a US$ 41.530. Segundo Stevenson, em vista disso cálculos rudimentares sugerem que, na prevenção primária, o custo por ano de vida salvo seria mais perto de US$ 400.000 do que de US$ 40.000.[47]

No MADIT II, durante um período de 3,5 anos de estudo, o ganho médio de sobrevida com o CDI foi de apenas 0,167 anos (2 meses), com um custo adicional de US$ 39.200, equivalente a US$ 235.000 por ano de vida salvo. Para projeções de doze anos, esse valor varia entre US$ 78.600 e US$ 114.000.[51]

Mesmo na prevenção secundária essa taxa de choques apropriados é baixa. Na amostra mais antiga (desde 1980) de acompanhamento de CDI (70 ± 51 meses), a maioria na prevenção secundária, apenas 30% dos 1.382 pacientes receberam choque apropriado.[52] Os resultados da literatura são freqüentemente conflitantes. O custo do ano de vida salvo (AVS) a mais que a amiodarona tem valor muito variado: de 27 mil dólares a 125 mil dólares e até muito mais.[53] O problema adicional é que esse custo por ano de vida salvo também varia, e muito, conforme o subgrupo, seus riscos e seu benefício. Por exemplo, no CIDS, que só incluiu para prevenção secundária pacientes pós-infarto com fração de ejeção < 40%, o custo médio do AVS foi de 65 mil dólares canadenses para os pacientes de risco mais alto (mais de um dos seguintes: > 70 anos, fração de ejeção < 35% e classe II e III NYHA), subindo para astronômicos 916 mil dólares canadenses para o grupo de baixo risco.[54]

Por outro lado, procedimentos tão ou mais caros por ano de vida salvo são aceitos facilmente pela comunidade e patrocinados pelo Estado, com gastos previstos de impacto muito maiores, seja pelo custo da unidade ou pela quantidade. Exemplo clássico disso é o da angioplastia coronária, mesmo sem *stent* farmacológico.[55]

Por isso, há tanta discrepância no número de implantes de CDI por ano por milhão de habitantes, mesmo entre os países ricos. Em 2001, esse número era de 206 para os Estados Unidos, 76 para a Alemanha e 23 na França.[56] No Brasil, com números sempre em ascensão, foram implantados setecentos CDI em 2006, sendo quinhentos no SUS e duzentos em convênios particulares[57] (aumento de apenas duzentos com relação ao ano de 2002 e sem aumento no SUS), o que corresponde a aproximadamente 3,7 CDI/milhão de habitantes (em 2002, 3,5 CDI/milhão de habitantes). Também correspondeu, só com o custo do *kit* do aparelho, a um gasto de aproximadamente R$ 30 milhões, já que o preço varia entre R$ 34 mil e R$ 60 mil por *kit*,[58] se não for associado à ressincronização cardíaca, quando subirá para R$ 56 mil a R$ 90 mil.

Como fazer, então, com os que ainda não têm benefícios evidenciados? Se a análise de subgrupos (não adequada e geradora de novas hipóteses a serem testadas) apresenta significativa suspeita de falta de benefício e se os custos envolvidos são elevados, parece válido que os responsáveis por políticas públicas e pela divisão de verbas limitadas aguardem evidências mais convincentes antes de liberar a indicação em massa em pacientes desses subgrupos.

É, portanto, premente a necessidade de critérios mais estritos e rigorosos para a identificação dos pacientes que realmente se beneficiarão com os CDI e os que podem ser controlados com outros métodos com resultados percentuais semelhantes.

Antiarrítmicos

O SCD-Heft[21] demonstrou ineficácia da amiodarona na prevenção primária da morte súbita, com resultados similares aos do placebo, tanto na cardiomiopatia isquêmica como nas não-isquêmicas.

Desde então, não se tem mais usado fármacos com essa finalidade, já que os outros disponíveis no mercado também já possuíam evidências contrárias ao uso.

No entanto, para abolir ou controlar arritmias sintomáticas a amiodarona é adequada e segura (ATMA),[58] como segunda opção aos CDI ou para diminuir os choques apropriados ou inapropriados nos portadores do aparelho.[59] Os β-bloqueadores também devem ser usados, principalmente na cardiomiopatia isquêmica, pois reduzem a mortalidade total e súbita.

Conclusões

O CDI hoje é aceito como a melhor terapêutica para a prevenção secundária de morte súbita de qualquer origem e, na maioria dos subgrupos, para a prevenção primária, principalmente na cardiomiopatia isquêmica com fração de ejeção de VE abaixo de 35% (critério também válido mas com menores evidências para as cardiomiopatias não-isquêmicas). Também é útil na prevenção primária das cardiopatias de origem genética e nas canalopatias com alto risco de morte súbita.

A terapêutica com CDI, porém, é cara, com elevado custo para o ano de vida salvo de qualidade; e o número de choques apropriados é baixo nas populações selecionadas somente pelo critério baixa fração de ejeção. Isso traz dificuldades para as decisões de saúde pública sobre essa questão, o que não acontece para outros procedimentos com custos semelhantes. Há necessidade, portanto, de critérios mais restritivos de seleção e de esforços para reduzir os custos do aparelho.

Resumo

A morte súbita cardíaca, na maioria das vezes provocada por taquiarritmia ventricular sustentada,[6] é mais freqüente, nos EUA, que a soma das mortes provocadas por Aids, câncer de mama, câncer de pulmão e acidentes vasculares cerebrais.[2] A melhor maneira de evitá-la (ou adiá-la) é prevenir as doenças responsáveis por sua ocorrência.[25] O uso de cardioversor-desfibrilador implantável, por ser de custo muito elevado, deve ser reservado a pacientes em alto risco de morrer subitamente, para obter o melhor custo-efetividade.

O grupo de maior risco é o dos recuperados de parada cardiorrespiratória ou de taquiarritmias ventriculares sustentadas com sintomas graves, provocadas por causa não-reversível, poucos entre tantos. Nesses pacientes, há consenso de que o implante de CDI, associado à otimização da terapêutica clínica, prolongará a vida de parcela importante, principalmente, mas não de forma exclusiva, nos que têm redução da função sistólica de ventrículo esquerdo (prevenção secundária). Nos grupos sem evento arrítmico grave prévio, imensa maioria dos que morrerão subitamente, há que se identificar os de risco maior e o custo-efetividade nos vários subgrupos, para aplicação mais racional dos restritos recursos disponíveis.

Na literatura médica recente, existem indicações aceitas pela maior parte dos profissionais envolvidos no seu estudo, e cristalizadas nas diretrizes em vigor (Tabela III), notadamente nos pacientes com cardiopatia isquêmica e com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida. Ainda é necessário identificar melhor o alto risco, com critérios que levem a uma relação custo-efetividade maior, pois não há sociedade que suporte o implante de CDI em massa nesses pacientes, para beneficiar poucos dentre eles. O problema está sendo amplamente estudado e debatido, e nos próximos anos deveremos ter mais evidências nesse sentido e de como e quanto utilizar antiarrítmicos ou de como lidar com CDI em cardiopatias não-isquêmicas e notadamente na doença de Chagas, ainda de alta prevalência entre nós. Até lá, a utilização ampla de medidas profiláticas já consagradas (como parar o fumo, controlar, em populações de risco, obesidade, hipertensão, diabete e isquemia, exercícios físicos, uso de inibidores da ECA, β-bloqueadores, estatinas, aspirina, trombolíticos) deverá provocar grande impacto para a redução da morte súbita cardíaca.

Tabela III. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)[60]

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável na prevenção primária de morte súbita cardíaca em pacientes com cardiopatia estrutural
Classe I
Sobreviventes de infarto agudo do miocárdio há pelo menos quarenta dias, sob tratamento medicamentoso ótimo, sem isquemia miocárdica passível de tratamento por revascularização cirúrgica ou percutânea e expectativa de vida de pelo menos um ano com:
• FEVE ≤ 35% e classe funcional II-III, ou FEVE ≤ 30% independentemente da classe funcional *(NE 2)*
• FEVE ≤ 40%, TVNS espontânea e TVS induzível em estudo eletrofisiológico *(NE 2)*
Classe IIa
• Pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, classe funcional II-III, com FEVE ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 1)*
• Pacientes com cardiopatia isquêmica ou não-isquêmica, classe funcional III-IV, FEVE ≤ 35%, QRS ≥ 120 ms, para os quais tenha sido indicada TRC e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*

(continua)

Tabela III. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)[60] *(cont.)*

Classe III

- Pacientes com cardiopatia isquêmica e isquemia miocárdica passível de revascularização cirúrgica ou percutânea
- Pacientes com cardiopatia isquêmica ou não-isquêmica

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável na prevenção secundária de morte súbita cardíaca em pacientes com cardiopatia estrutural

Classe I

- Parada cardíaca por TV/FV de causa não-reversível, com FE ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 1)*
- TVS espontânea com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não-reversível com FE ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 1)*

Classe IIa

- Sobreviventes de parada cardíaca, por TV/FV de causa não-reversível, com FE ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*
- Pacientes com TVS espontânea, de causa não-reversível, com FE ≥ 35% refratária a outras terapêuticas e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*
- Pacientes com síncope de origem indeterminada com indução de TVS hemodinamicamente instável e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*

Classe III

- TV incessante *(NE 3)*

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Classe I

- Pacientes com TVPC, sobreviventes de parada cardíaca, com expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 3)*

Classe IIa

- Pacientes com TVPC que evoluem com síncope ou TVS, apesar do uso de β-bloqueador em dose máxima tolerada e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*
- Pacientes com TVPC que apresentem contra-indicação para o uso de β-bloqueador e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe III

- Pacientes com TVPC assintomática que apresentem boa resposta ao tratamento com β-bloqueador *(NE 4)*

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com síndrome do QT longo congênita

Classe I

- Pacientes com SQTLc, sobreviventes de parada cardíaca e com expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 1)*

(continua)

Tabela III. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)[60] *(cont.)*

Classe IIa

- Pacientes com SQTLc que evoluem com síncope ou TVS, apesar do uso de β-bloqueador em dose máxima tolerada e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*
- Pacientes com SQTLc que apresentem contra-indicação para o uso de β-bloqueador e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe IIb

- Pacientes com SQTLc do tipo LQT2 ou LQT3 e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 3)*

Classe III

- Pacientes assintomáticos sem diagnóstico específico por análise genética *(NE 4)*

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com síndrome de Brugada

Classe I

- Pacientes com SB, sobreviventes de parada cardíaca e com expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe IIa

- Pacientes com SB e alterações eletrocardiográficas espontâneas, síncope e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*
- Pacientes com SB e documentação de TVS espontânea que não provocou parada cardíaca e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe IIb

- Pacientes com SB e alterações eletrocardiográficas induzidas por fármacos, síncope de origem indeterminada e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe III

- Pacientes com SB assintomáticos e sem fatores de risco documentados *(NE 2)*

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Classe I

- Pacientes com CMH que tenham apresentado TV/FV sustentada de causa não-reversível e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*

Classe IIa

- Pacientes com CMH que apresentem um ou mais fatores de risco maiores para morte súbita cardíaca (Tabela I) e expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 4)*

Classe III

- Pacientes com CMH sem fatores de risco *(NE 4)*

(continua)

Tabela III. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC)[60] *(cont.)*

Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito
Classe I
• Pacientes com CAVD que tenham apresentado TV/FV sustentada de causa não-reversível e com expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 2)*
Classe IIa
• Pacientes com CAVD com doença extensa, incluindo envolvimento do ventrículo esquerdo, associada a história familiar de morte súbita cardíaca em um ou mais membros, ou síncope de origem não-determinada e com expectativa de vida de pelo menos um ano *(NE 3)*
Classe III
• Pacientes com CAVD assintomáticos, sem fatores de risco *(NE 4)*

CAVD: cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; CF: classe funcional; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; EEF: estudo eletrofisiológico; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; MSC: morte súbita cardíaca; NE: nível de evidências; SB: síndrome de Brugada; SOBRAC: Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas; SQTLc: síndrome do QT longo congênita; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TV: taquicardia ventricular; TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilação ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Bibliografia

1. Buxton AE. The clinical use of implantable cardioverter defibrillators: where are we now? Where should we go? Ann Intern Med 2003; 138:512-4.
2. Josephson M, Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. Circulation 2004; 109:2685-91.
3. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. Circulation 1992; 85:12-10.
4. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:369-81.
5. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol 2002; 79.
6. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator: an approach to prevention of sudden coronary death. Arch Intern Med 1970; 126(1):158-61.
7. Myerburg RJ, Castellanos A. Clinical research designs and implantable defibrillator indications: spend in the beginning or pay at the end. J Am Coll Cardiol 2006; 47(1):108-11.
8. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. Ann Intern Med 2007; 147(4):251-62.
9. Goldberger Z, Lampert R. Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies. JAMA 2006; 295(7):809-18.
10. Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 2007; 116(5):561-71.
11. Santini M, Lavalle C, Ricci RP. Primary and secondary prevention of sudden cardiac death: who should get an ICD? Heart 2007; 93(11):1478-83.
12. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117: 151-9.
13. Goldstein S, Landis JR, Leighton R, et al. Predictive survival models for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest with coronary heart disease. Circulation 1985; 71:873-80.
14. AVID Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997; 337:1576-83.
15. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101:1297-302.
16. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102:748-54.
17. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335:1933-40.
18. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341:1882-90.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877-83.
20. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation (DEFINITE) investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350:2151-8.
21. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-Heft) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352(3):225-37.
22. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrilators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2003; 138:445-52.
23. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000; 21:2071-8.
24. Bigger Junior JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med 1997; 337:1569-75.
25. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation 2002; 105:1453-8.
26. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone *versus* implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1707-12.
27. Every NR, Hlatky MA, McDonald KM, et al. Estimating the proportion of post-myocardial infarction patients who may benefit from prophylactic implantable defibrillator placement from analysis of the CAST registry. Am J Cardiol 1998; 82:683-5, A8.
28. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. Circulation 2000;101:1638-40.
29. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321:406-12.

30. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270:1589-95.
31. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial. Circulation 2006; 113(24):2810-7.
32. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. Circulation 2004; 109:1082-4.
33. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351:2481-8.
34. Jayachandran JV, Zipes DP. Say no to primary prophylaxis with implantable cardioverter-defibrillators in asymptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol 2003; 41:1713-5.
35. Leite LR, Fenelon G, Simoes Júnior A, et al. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:567-73.
36. Martinelli Filho M, Siqueira SF de, Moreira H, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease *versus* non-Chagas' disease. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1944-6.
37. Lorga Filho AM. Influência da presença de taquicardia ventricular sustentada na sobrevivência a longo prazo de pacientes chagásicos tratados clinicamente: um estudo caso-controle. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
38. Rabinovitch R, Muratore C, Iglesias R, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22:202-5.
39. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29(5):467-70.
40. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2007.
41. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351:2481-8.
42. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. Circulation 2005; 112(23):3547-53.
43. Fundo Monetário Internacional. World economic outlook database. Wikipedia 2006.
44. Steinbeck G. Evolution of implantable cardioverter defibrillator indications: comparison of guidelines in the United States and Europe. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:S96-9.
45. Plummer CJ, Irving RJ, Mccomb JM. Implications of national guidance for implantable cardioverter defibrillation implantation in the United Kingdom. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:479-82.
46. Myerburg RJ, Castellanos A. Clinical research designs and implantable defibrillator indications: spend in the beginning or pay at the end. J Am Coll Cardiol 2006; 47(1):108-11.
47. Stevenson LW. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden death in heart failure: are there enough bangs for the bucks? Circulation 2006; 114(2):101-3.
48. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. Circulation 2004; 110(25):3760-5.
49. Poole JE, et al. Mortality after appropriate and inappropriate shocks in SCD-Heft. Heart Rhythm 2006; 3(5):S40.
50. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. SCD-Heft Investigators. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). Circulation 2006; 114(2):135-42.
51. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol 2006; 47(11):2310-8.
52. Tandri H, Griffith LS, Tang T, et al. Clinical course and long-term follow-up of patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. Heart Rhythm 2006; 3(7):762-8.
53. Hallstrom AP, McAnulty JH, Wilkoff BL, et al. Antiarrhythmics *versus* implantable defibrillator (AVID) trial investigators. Patients at lower risk of arrhythmia recurrence: a subgroup in whom implantable defibrillators may not offer benefit. Antiarrhythmics *versus* implantable defibrillator (AVID) trial investigators. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1093-9.
54. Sheldon R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: the Canadian implantable defibrillator study. Circulation 2001; 104:1622-6.
55. Roberts PR, Betts TR, Morgan JM. Cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. Eur Heart J 2000; 21(9):712-9.
56. Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ, et al. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. Circulation 2003; 108:110-5.
57. Medtronic do Brasil, informação pessoal, setembro de 2007.
58. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 1997; 350:1417-24.
59. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. Circulation 2006; 114(2):104-9.
60. SBC-AMB, Sobrac-DECA. Diretrizes Brasilras de Dispositivos Eletrônicos Implantáveis. Arq Bras Cardiologia 2008.

Capítulo 4

Ressincronização Cardíaca como Tratamento na Insuficiência Cardíaca

Roberto Costa
Rodrigo Tavares Silva
Carlos Eduardo Batista de Lima

Pontos-chave

- A síndrome de insuficiência cardíaca representa importante problema de saúde pública acarretando elevada morbidade e mortalidade a despeito da terapia medicamentosa.
- A dissincronia ventricular avaliada pela presença de distúrbio de condução intraventricular (QRS ≥ 120 ms) tem papel fundamental na fisiopatologia da doença.
- Os critérios adotados para a indicação da ressincronização cardíaca invariavelmente incluem os seguintes aspectos: insuficiência cardíaca avançada classe funcional (CF) III/IV (NYHA); disfunção severa do ventrículo esquerdo (FE ≤ 35%); distúrbio de condução intraventricular com duração do QRS ≥ 120 ms e refratariedade à terapia medicamentosa otimizada.
- A ressincronização cardíaca representa terapia efetiva no tratamento da insuficiência cardíaca avançada com melhora clinicofuncional dos pacientes e redução significativa da mortalidade total.
- A ecocardiografia com Doppler tecidual é um método diagnóstico complementar na avaliação da dissincronia eletromecânica e, em casos selecionados, identifica pacientes com maior potencial de resposta benéfica à terapia de ressincronização cardíaca.
- A associação do ressincronizador cardíaco ao cardiodesfibrilador implantável não interfere no mecanismo diagnóstico e no tratamento das arritmias cardíacas, sendo indicada para pacientes com insuficiência cardíaca avançada e alto risco de morte súbita cardíaca.
- As indicações da terapia de ressincronização cardíaca em populações específicas, como em pacientes com QRS estreito, insuficiência cardíaca CF II (NYHA), portadores de marca-passo prévio e com bloqueio completo de ramo direito, estão em contínua avaliação, mas ainda necessitam de evidências científicas mais consistentes.

Introdução

A condução do estímulo elétrico do coração normal se faz de modo tão preciso que é capaz de coordenar a melhor relação temporal de ativação cardíaca nas câmaras atriais e ventriculares. Esse processo é denominado sincronismo cardíaco e dele depende a seqüência de ativação mecânica do coração, que na presença de fibras miocárdicas contráteis normais garante a eficiência funcional do órgão. Os processos fisiopatológicos que alteram ou retardam a condução normal do estímulo cardíaco, incluindo processos degenerativos, isquêmicos, infecciosos, inflamatórios e traumáticos, entre outros, podem interferir na coordenação contrátil atrial e/ou ventricular (assincronismo cardíaco) e, deste modo, diminuir a *performance* miocárdica, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).[1,2]

A estimulação cardíaca artificial, além de corrigir a freqüência cardíaca, é capaz de recuperar o sincronismo mecânico das câmaras cardíacas – sincronismos atrioventricular, interatrial, intraventricular e interventricular –, prejudicado por algum tipo de retardo no sistema de condução. Em portadores de bloqueio atrioventricular, o sincronismo atrioventricular pode aumentar em 15% a 20% o débito cardíaco, enquanto que a correção do retardo interatrial pode melhorar a hemodinâmica e reduzir a incidência de fibrilação atrial (FA).[3-5] Especificamente, estes tópicos são abordados

em outros capítulos deste tratado. Enfatizaremos neste texto os aspectos relacionados à dissincronia ventricular, que tem papel fundamental na fisiopatologia dos pacientes com IC avançada e no tratamento pela estimulação cardíaca multissítio.

A síndrome de IC representa um dos mais importantes problemas de saúde pública do mundo, decorrente de sua alta prevalência e das limitações clinicofuncionais que impõe. Estima-se que somente nos Estados Unidos existam mais de três milhões de pacientes portadores de IC e que, todos os anos, cerca de 400 mil novos casos sejam diagnosticados, gerando custos diretos e indiretos que excedem 33 bilhões de dólares/ano.[6,7] No Brasil, no ano de 2002, ocorreram aproximadamente 368 mil internações por IC, com ocorrência de 25 mil óbitos, sendo uma das principais causas de internação em pacientes com mais de 60 anos.[8]

A terapia farmacológica para IC evoluiu muito na última década, determinando reduções significativas na morbidade e mortalidade dos pacientes. Atualmente, o tratamento consta sobretudo das seguintes medicações: inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos e espironolactona, além de diuréticos, digitais e antiarrítmicos.[9-15] Apesar destes significativos avanços, a doença ainda permanece associada a prognóstico extremamente reservado, posto que metade dos pacientes morre no período de quatro anos e, em pacientes com IC grave, a mortalidade é superior a 50% em um ano.[16]

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), por meio da estimulação cardíaca multissítio biventricular, está bem estabelecida como terapia coadjuvante nos pacientes com IC avançada e refratária à terapia medicamentosa.[7,17-23] O primeiro relato de estimulação biventricular foi feito por Cazeau et al., em 1994.[24] Posteriormente, uma série de estudos não controlados evidenciaram resultados promissores,[25,26] culminando com a publicação de diversos ensaios clínicos randomizados prospectivos que validam a eficiência da ressincronização cardíaca.[17-22] Em 2001, nos Estados Unidos, a terapia foi aprovada para uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA) e, desde então, mais de 270.000 portadores de IC foram submetidos ao procedimento.[27]

Fisiopatologia e efeitos deletérios da dissincronia ventricular

Os distúrbios de condução intraventricular são manifestações freqüentes em portadores de cardiomiopatia dilatada.[28] Cerca de 25% a 50% dos pacientes com IC avançada apresentam complexo QRS com duração prolongada (> 120 ms), sendo que a maioria tem morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE).[28,29] Recentemente, o registro italiano de 5.517 pacientes com IC avaliou os desfechos de mortalidade total e súbita no período de seguimento de um ano, e observou que a presença do BRE é um marcador prognóstico desfavorável.[30] Outros estudos têm demonstrado que a duração do QRS > 120 ms (em pacientes com cardiomiopatia e IC sintomática) é um preditor de mortalidade, e que a presença de bloqueio de ramo direito (BRD) isolado nesses pacientes apresentou tendência à associação com o aumento da mortalidade.[31]

Os distúrbios de condução ventricular, e mais precisamente o BRE, determinam alterações da seqüência de ativação do ventrículo esquerdo (VE), ocasionando atraso na contração da parede lateral em relação ao septo interventricular e, conseqüentemente, dissincronia eletromecânica destes segmentos.[32-34] A dissincronia promove alterações contráteis por ativação precoce de algumas regiões do VE e retardo de outras. Admite-se que a ativação imediata do septo interventricular provoca incremento do estresse da parede lateral do VE. Esse desequilíbrio de forças regionais provoca movimento contrátil anormal do septo em direção ao ventrículo direito (VD), que se torna ainda mais retardado em relação ao VE. Ao final, pode ocorrer aumento do diâmetro sistólico final do VE e/ou redução da fração de ejeção (FE) regional do septo. Ademais, ocorre inversão da seqüência usual diástole-sístole do VE e do VD com abertura e fechamento tardio da valva aórtica e abertura tardia da valva mitral, resultando em gradiente de pressão anormal entre VE e VD (dissincronia interventricular). Por fim, o retardo no fechamento da valva aórtica determina redução relativa no enchimento do VE.[2,35]

A distribuição heterogênea do estresse miocárdico desencadeada pelo assincronismo ventricular promove adelgaçamento das regiões precocemente ativadas em oposição às tardiamente ativadas, que se tornam mais espessas. Mecanismos adicionais, como alterações neuro-endócrinas, alterações nos canais de cálcio tipo-L, nas proteínas de expressão, desarranjo miofibrilar, fibrose, deposição de tecido gorduroso, defeitos de perfusão tecidual e variado grau de regurgitação mitral contribuem de forma direta para o comprometimento miocárdico. Em última análise, a associação destes mecanismos desencadeia e perpetua um ciclo fisiopatológico que promove remodelamento ventricular, alterações contráteis e hemodinâmicas, podendo, por fim, reduzir a eficiência funcional do coração (Figura 1).[36]

Terapia de ressicronização cardíaca

Critérios de indicação

A TRC é indicada para pacientes com cardiomiopatia dilatada e IC sistólica avançada que apresentam refratariedade à terapia medicamentosa otimizada.[7,17-23]

Em 2005, o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) publicaram a di-

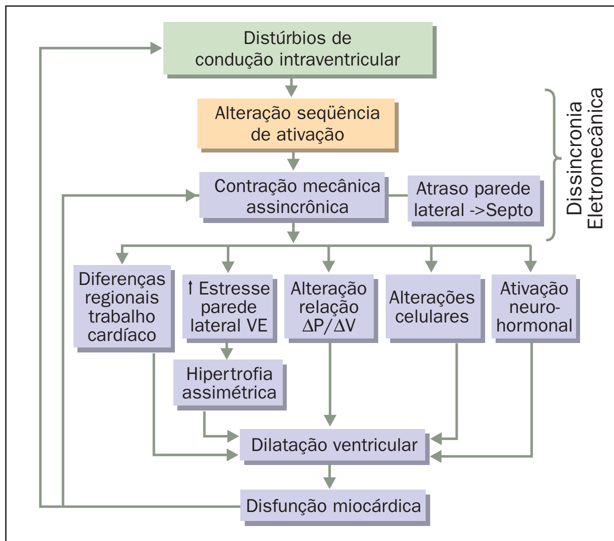


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propostos que relacionam a dissincronia ventricular e a seqüência de eventos que ocasionam e perpetuam disfunção cardíaca.

retriz mais recente que abrange as indicações classe I (nível de evidência A) e incluem os seguintes critérios: IC avançada CF III/IV (NYHA); ritmo sinusal, dissincronia ventricular (QRS > 120 ms); fração de ejeção do VE (FEVE) ≤ 35% e refratariedade à terapia medicamentosa otimizada.[25,37]

No entanto, desde esta última publicação, relevantes estudos clínicos foram realizados contribuindo sobremaneira para refinar a seleção do candidato ideal. Recentemente, a ecocardiografia com Doppler tecidual foi incorporada ao arsenal diagnóstico da pesquisa de dissincronia cardíaca.[38,39] Na atualidade, após a publicação do estudo CARE-HF, tem-se indicado a TRC para pacientes com as mesmas características das diretrizes mencionadas, mas com distúrbios de condução intraventricular com duração do QRS ≥ 150 ms. Nos pacientes com QRS entre 120 e 149 ms de duração, tem-se optado pela complementação diagnóstica utilizando a ecocardiografia com Doppler tecidual para documentação de dissincronia ventricular eletromecânica e também dos locais de maior retardo contrátil, e, deste modo, selecionar o melhor candidato à TRC.[21]

Estimulação cardíaca artificial multissítio: técnicas de implante

A TRC é um procedimento terapêutico invasivo realizado por meio da estimulação cardíaca artificial multissítio, que compreende a estimulação biventricular, a estimulação bifocal de VD e a estimulação isolada de VE, associadas ou não à estimulação cardíaca atrial. Entretanto, classicamente, a estimulação biventricular tornou-se sinônimo de TRC.[17-22]

A tecnologia desenvolvida nas últimas décadas e incorporada nos marca-passos convencionais foi também assimilada pelos ressincronizadores cardíacos. No entanto, estes se diferenciam por possuir, nos dispositivos recentemente comercializados, um segundo canal independente para estimulação do VE. Deste modo, estes dispositivos permitem uma diversidade de programação eletrônica: átrio-ventrículo direito, átrio-ventrículo esquerdo, átrio-biventricular e várias possibilidades de sincronismo entre os dois ventrículos. Existe ainda a possibilidade de não se utilizar o canal atrial, no caso de pacientes com FA crônica permanente e de associação com os cardiodesfibriladores implantáveis (CDI).[40] A TRC contempla, em geral, pacientes em situações clínicas avançadas e limítrofes, nos quais os cuidados no peri-operatório nunca são excessivos. Monitorização cardíaca adequada, radioscopia de boa qualidade, equipe de anestesiologia que garanta o suporte ventilatório e hemodinâmico adequado, estrutura que permita ação de equipe cardiocirúrgica e suporte de terapia intensiva no pós-operatório são fundamentais para a eficácia e a segurança do procedimento.

De modo similar aos dispositivos de marca-passo convencional, o sistema de estimulação cardíaca para TRC é composto basicamente de dois componentes: o gerador de pulsos e cabos-eletrodos. A técnica utilizada para implante dos cabos-eletrodos tem sido preferencialmente a transvenosa. Atualmente, cerca de 90% dos implantes de ressincronizadores são realizados desta maneira.[17,18] A gravidade do quadro clínico dos pacientes associada à benignidade dessa abordagem, que dispensa a abertura de cavidades, justifica essa preferência. O acesso venoso e a confecção da loja do gerador utilizam a mesma incisão, de mais ou menos 4 a 6 cm, transversa, na região infraclavicular ou longitudinal sobre o sulco deltopeitoral. A loja do gerador é realizada, habitualmente, sobre o músculo peitoral maior e em casos selecionados pode-se utilizar a localização submuscular. O acesso venoso em pacientes adultos é realizado por dissecção da veia cefálica (no sulco deltopeitoral) ou punção da veia subclávia, por meio dos quais são implantados os cabos-eletrodos atrial e ventriculares. O implante dos cabos-eletrodos atrial e ventricular direito se fazem de maneira similar ao implante de um sistema de estimulação convencional. Já o acesso transvenoso ao VE é classicamente obtido por meio do seio coronário (SC), atingindo-se a superfície externa do coração (epicárdio) por uma das veias tributárias que drenam o local. Após a obtenção do acesso venoso e da cateterização do SC, é realizada flebografia para observação da anatomia deste sistema (Figura 2A).[18,21,40] Tem-se optado pelo implante do cabo-eletrodo do VE na parede lateral ou póstero-lateral do VE.[41] A Figura 2B mostra o aspecto radiológico de um ressincronizador átrio-biventricular transvenoso associado ao CDI.

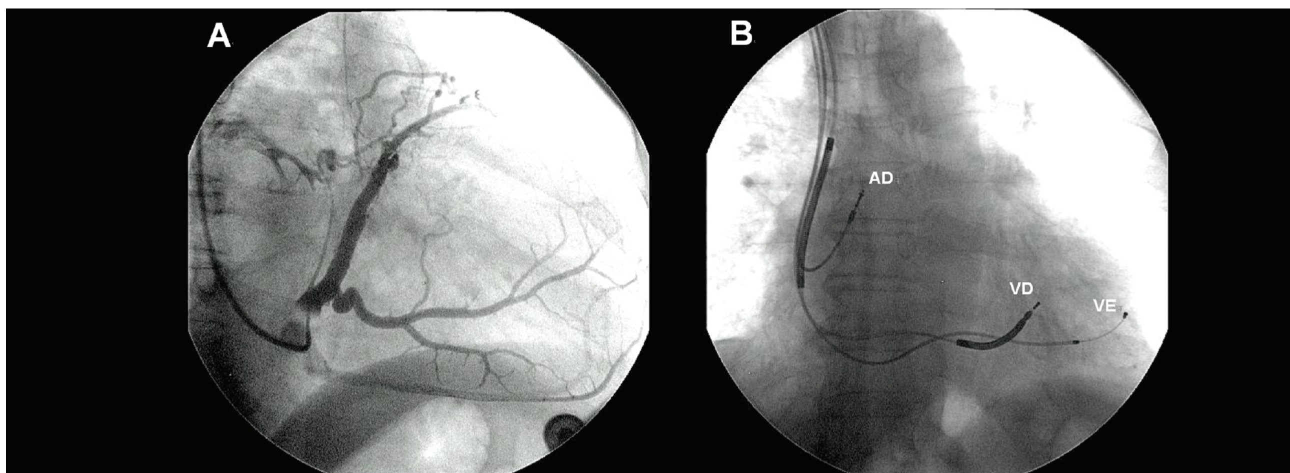


Figura 2. Flebografia do seio coronário para implante de cabo-eletrodo ventricular esquerdo em projeção póstero-anterior. Nota-se veia coronária calibrosa que drena a região póstero-inferior do VE. B: Aspecto radiológico (projeção póstero-anterior) de cardiodesfibrilador/ressincronizador átrio-biventricular. Notam-se os cabos eletrodos em aurícula direita, parede septal do ventrículo direito e parede póstero-lateral do VE. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

De forma alternativa, em situações especiais e com indicações precisas, o implante do ressincronizador cardíaco pode ser realizado através de acesso transtorácico com sistemas epicárdicos. Na verdade, essa abordagem é híbrida, já que, em geral, somente o cabo-eletrodo do VE é implantado por via transtorácica, enquanto que os cabos eletrodos atrial e ventricular direito são por via transvenosa endocárdica. Embora esse tipo de abordagem permita a instalação do cabo-eletrodo diretamente no epimiocárdio, essa técnica tem sido abandonada de forma progressiva como acesso primário, devido à maior simplicidade dos implantes endocavitários. Impossibilidade de cateterização e anatomia desfavorável do seio coronário; ausência de acesso venoso; cardiopatia complexa associada e limiares de estimulação do VE inadequados pela via transvenosa são algumas indicações do acesso transtorácico.[40] Atualmente, as principais abordagens utilizadas têm sido a mini-toracotomia ântero-lateral esquerda e o acesso subxifóide. A abordagem por mini-toracotomia esquerda, em geral com 10 a 15 cm de extensão, permite fácil acesso tanto ao VD quanto ao VE. Nesse tipo de implante, têm-se utilizado cabos-eletrodos com ponta em forma de saca-rolhas, que são parafusados ao miocárdio do VE ou cabos-eletrodos que são suturados diretamente nestes locais. O acesso subxifóide, técnica menos difundida, é obtido por incisão longitudinal mediana de aproximadamente 10 cm, iniciando-se no apêndice xifóide e dirigindo-se à cicatriz umbilical.

Em recente metanálise, publicada em 2007, foram analisados 54 estudos em ressincronização cardíaca isolada, com 6.123 pacientes, e constatou-se que a taxa de sucesso de implante do dispositivo, independente da abordagem utilizada, foi de 93%. A taxa de complicações e mortalidade peri-operatórias foi de 4,3% e 0,3%, respectivamente. Em seguimento médio de seis meses, 5% dos dispositivos implantados apresentaram funcionamento inadequado e 1,8% dos pacientes foram re-hospitalizados por processo infeccioso no sítio de implante.[7]

Efeitos da ressincronização cardíaca: principais ensaios clínicos

De modo geral, os efeitos da TRC coincidem com o início imediato da estimulação biventricular. Os primeiros ensaios clínicos avaliando a TRC foram publicados na década de 1990. No início, eram estudos observacionais, incluindo pequeno número de pacientes, curto período de seguimento e análise primordialmente de variáveis clínicas.[24,25] Num segundo momento, surgiram estudos em maior escala, com melhor delineamento e que incluíram a pesquisa de variáveis funcionais, mas ainda com curto período de seguimento.[17-19] A partir de 2004, surgiram os ensaios clínicos com maiores casuísticas, seguimento clínico prolongado e que avaliaram desfechos clínicos relevantes incluindo mortalidade total.[20,21] Em linhas gerais, as evidências acumuladas com os resultados destes estudos demonstram melhora significativa da classe funcional de IC (NYHA), aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, melhora qualidade de vida, incremento no tempo de exercício físico e no pico de consumo de O_2, aumento significativo da FEVE, redução do diâmetro diastólico do VE e da regurgitação mitral, entre outros. Ainda de maneira relevante, a TRC promoveu redução

significativa das hospitalizações por IC e redução da mortalidade total.[17-25]

Os benefícios decorrentes da TRC são oriundos da correção da dissincronia eletromecânica ventricular e suas implicações diretas e indiretas, como aumento do débito cardíaco, redução das pressões de enchimento ventricular, aumento da dP/dt, redução da regurgitação mitral, melhor controle neuro-humoral e da regulação dos sistemas autonômico cardiovascular e periférico, que, ao longo do seguimento clínico e em associação, contribuem para o remodelamento reverso cardíaco.[17-21] Estes resultados estão diretamente relacionados à estimulação biventricular, como demonstrado por Yu et al., já que em seu estudo, quando promoveu interrupção transitória da estimulação biventricular, ocasionou perda progressiva e variável nestes benefícios.[42]

A despolarização cardíaca simultânea dos ventrículos direito e esquerdo (estimulação biventricular) determina uma contração mecânica ventricular homogênea com redução do retardo de ativação entre os diversos segmentos do coração – redução do atraso eletromecânico. Recentes avanços nos métodos de obtenção de imagem, principalmente pela ecocardiografia com Doppler tecidual, propiciaram evidência direta de que o movimento septal precoce, seguido pelo deslocamento para a direita, observado em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, é convertido em um movimento mais consistente pela estimulação biventricular. Nota-se, na parede lateral, que a distensão precoce seguida por contração tardia (sob condições basais) desaparece, dando lugar à contração mais precoce, embora a magnitude da contração não se altere (Figura 3).[42-44]

Por fim, a TRC em geral acarreta redução da duração do QRS estimulado (Figura 4). No entanto, não há relação entre o estreitamento do complexo QRS e da resposta clinicofuncional efetiva dos pacientes.[45]

Neste contexto, serão descritos os principais ensaios clínicos e os resultados que culminaram com a consagração da TRC no tratamento da IC. Dentre estes destacam-se: MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy),[17] MIRACLE e MIRACLE ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evalution),[18,46] COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure)[20] e CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure).[21]

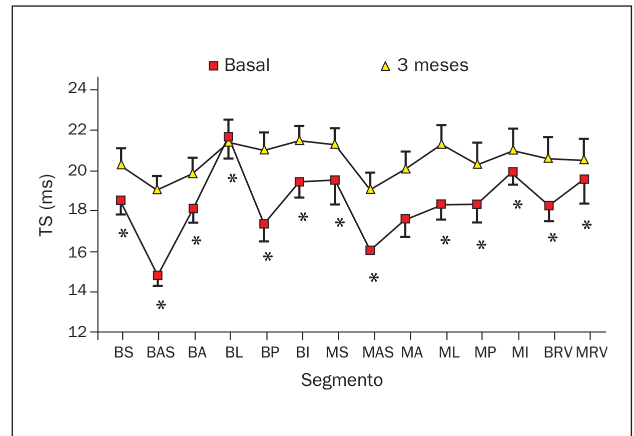


Figura 3. Demonstração da heterogeneidade na despolarização dos segmentos miocárdicos antes da TRC e redução do retardo (dissincronia) após três meses do início da estimulação biventricular.[42]

O MUSTIC,[17] publicado em 2001, foi o primeiro estudo randomizado, multicêntrico, cego, controlado e cruzado, delineado para avaliar a eficácia clínica e a segurança da TRC em pacientes com IC avançada classe funcional III (NYHA), ritmo sinusal (RS), disfunção ventricular grave (FEVE < 35%), diâmetro diastólico final de VE > 60 mm, duração do QRS > 150 ms, refratariedade a terapêutica farmacológica otimizada e sem indicação clássica para implante de marca-passo definitivo. O delineamento do estudo permitiu comparar a TRC (estimulação átrio-biventricular ativada) e a ausência de estimulação cardíaca (estimulação átrio-biventricular inativada) em um mesmo paciente de maneira randomizada, cruzada e seqüencial por um

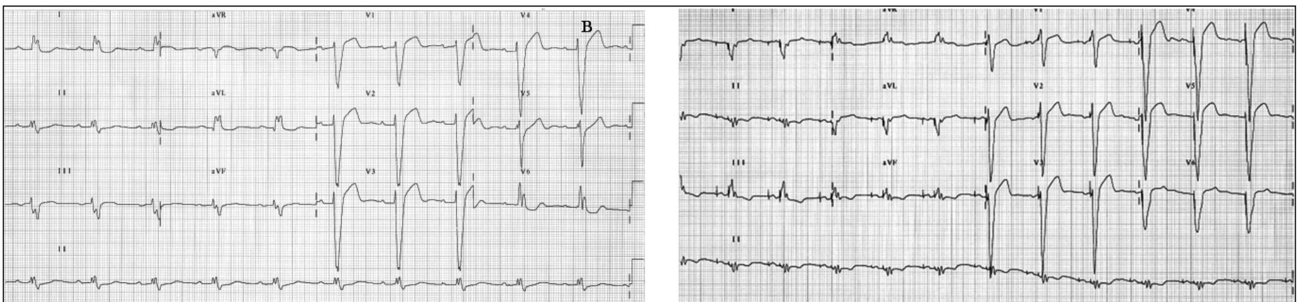


Figura 4. A: Demonstração do eletrocardiograma basal de paciente com cardiomiopatia dilatada idiopática com ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau (PRi = 240 ms), distúrbio de condução intraventricular (BRE) com duração do QRS de 170 ms e eixo de despolarização entre 0 e 30º (DI+ e AVF-); B: Após o implante de ressincronizador houve redução da duração do QRS (150 ms) e mudança do eixo da despolarização do QRS (DI- e AVF+).

período de 30 semanas (7,5 meses). O estudo incluiu 67 pacientes, porém, somente 58 completaram o seguimento clínico e os resultados destes foram reportados. A TRC promoveu incremento de 23% na distância média percorrida no teste de seis minutos de caminhada (399±100 m *versus* 326±134 m, p < 0,001); melhora do escore no teste de qualidade de vida em 32% (p < 0,001); o pico de consumo de O_2 aumentou em 8% (16,2±4,7 ml/kg/min *versus* 15±4,9 ml/kg/min, p = 0,029) e houve redução de 67% das hospitalizações (p < 0,05) quando comparada com ausência de estimulação cardíaca. Além disso, 85% dos pacientes preferiram a TRC ativada. Aspectos interessantes deste estudo são que o implante transvenoso endocárdico do cabo-eletrodo do VE foi obtido em 92% dos pacientes, permanecendo funcionante em 88% ao final do seguimento clínico e 80% destes foram implantados em veia do SC que drena a parede lateral do VE. A taxa de mortalidade foi de 7,5% ao final do estudo e não permitiu associação com estimulação biventricular.

Em 2002, foi publicado o estudo MIRACLE,[18] o primeiro ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado e com casuística expressiva. O estudo incluiu 453 pacientes com IC classe funcional III/IV(NYHA), FEVE ≤ 35%, diâmetro diastólico do VE ≥ 55 mm, duração do QRS ≥ 130 ms, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos ≤ 450 m e refratariedade a terapia medicamentosa. Os pacientes foram submetidos ao implante do sistema de estimulação biventricular e então divididos randomicamente em dois grupos: grupo TRC (n = 228) e grupo controle (n = 225), sendo que neste último os pacientes permaneciam em tratamento clínico com terapia medicamentosa e sistema de ressincronização cardíaca inativo e em seguimento clínico de seis meses. Os principais resultados demonstram que, em relação ao grupo controle, o grupo TRC apresentou: melhora na CF (p < 0,001), melhora da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (+39 *versus* +10 m, p = 0,005), no escore de qualidade de vida (-18 *versus* -9 pontos, p = 0,001), no tempo de esforço físico (+81 *versus* +19 seg, p = 0,001), no consumo de O_2 no pico do esforço (+1,1 *versus* + 0,2 ml/kg/min, p = 0,009), aumento absoluto na FEVE (+4,6 *versus* -0,2%, p < 0,001), redução do diâmetro diastólico do VE (-3,5 *versus* 0,0 mm, p < 0,001), redução da área de regurgitação mitral (-2,7 *versus* -0,5 cm^2, p < 0,001) e redução da duração do QRS (-20 *versus* 0,0 ms, p < 0,001). Ademais, no grupo em vigência da TRC, houve redução significativa das internações hospitalares (8% *versus* 15%) e na utilização de drogas intravenosas (7% *versus* 15%) para o tratamento da IC. Por fim, a análise do desfecho combinado de hospitalização ou mortalidade total demonstrou redução de 40% nos pacientes sob TRC (p = 0,03).

O MIRACLE ICD[46] foi um estudo similar ao MIRACLE,[18] incluindo, entretanto, pacientes que apresentavam indicação para o implante de CDI. O principal objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia clínica de sistemas combinados (TRC e CDI). Foram selecionados 369 pacientes com alto risco de morte súbita cardíaca (MSC) e indicação de CDI associado aos mesmos critérios de inclusão do MIRACLE. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: 182 apresentavam CDI ativado e TRC desativada e 187 apresentavam CDI e TRC ativados. Os principais resultados demonstram redução da classe funcional (NYHA), melhora no escore de qualidade de vida, maior consumo de O_2 no pico do esforço e maior tempo de exercício físico no grupo TRC ativado. Não houve diferença na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, nos parâmetros ecocardiográficos (FEVE e diâmetro diastólico de VE), na taxa de hospitalização e na sobrevida. Os achados deste estudo sugerem que os pacientes com IC e indicação de CDI são mais graves e com menor chance de obter benefícios do remodelamento reverso cardíaco associado à ressincronização. A TRC associada ao CDI não determinou efeitos pró-arrítmicos, e a capacidade de diagnóstico e tratamento das arritmias pelo desfibrilador não foram prejudicadas.

O COMPANION[20] foi um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado que foi publicado em 2004, cujo objetivo principal foi avaliar os benefícios clínicos da TRC associada ou não ao CDI. O estudo incluiu 1.520 pacientes com cardiomiopatia de etiologia isquêmica ou não isquêmica em CF III/IV(NYHA), duração do QRS ≥ 120 ms, FEVE ≤ 35%, ritmo sinusal (intervalo PR > 150 ms) e ausência de indicação de marca-passo convencional/CDI e internação nos últimos 12 meses por IC. Os pacientes foram randomizados em três grupos na proporção de 1:2:2, sendo, respectivamente: o grupo I (n = 440) com terapia medicamentosa isolada; o grupo II (n = 880) recebeu tratamento medicamentoso otimizado associado a TRC e o grupo III (n = 880) recebeu tratamento medicamentoso otimizado associado a TRC+CDI. Após seguimento clínico médio de 16 meses, os resultados demonstram que, em comparação ao grupo de tratamento medicamentoso isolado, o grupo sob TRC isolada e o grupo TRC+CDI apresentaram redução no desfecho combinado mortalidade e/ou hospitalização por IC em 34% (p < 0,002) e 40% (p < 0,001), respectivamente; e redução de 24% (p = 0,059) e 36% (p = 0,003) no desfecho mortalidade total. Assim, de maneira similar aos estudos prévios, o COMPANION ratificou os benefícios clinicofuncionais da TRC, demonstrando, no entanto, que somente a associação desta ao CDI foi capaz de reduzir a mortalidade total.

Em 2005, foi publicado o estudo que definitivamente comprovou a eficácia da TRC. O CARE-HF[21] é um estudo multicêntrico europeu, prospectivo, randomizado, não cego que comparou o efeito da TRC no risco de complicações e mortalidade em pacientes com IC e dissincronia ventricular. Trata-se do estudo pioneiro em utilizar a ecocardiografia com Doppler tecidual na ava-

liação de dissincronia ventricular como método complementar para implante do sistema biventricular. Os principais critérios de inclusão foram: IC grave – CF III/IV (NYHA) a despeito da terapia medicamentosa otimizada, FEVE ≤ 35%, diâmetro diastólico do VE (indexado pelo peso) ≥ 30 mm e duração do QRS ≥ 120 ms. No entanto, nos pacientes com duração do QRS entre 120 e 149 ms, foram necessários pelo menos dois dos seguintes critérios de dissincronia ao ecocardiograma: atraso de pré-ejeção aórtico > 140 ms; atraso mecânico interventricular > 40 ms e atraso na ativação da parede póstero-lateral do VE. Os pacientes elegíveis foram randomizados para dois grupos: grupo controle – terapia medicamentosa otimizada – e grupo TRC – no qual os pacientes foram submetidos a implante do sistema biventricular. O desfecho primário foi composto e incluiu óbito por qualquer causa ou hospitalização não planejada, e o principal desfecho secundário foi mortalidade total. O estudo incluiu 813 pacientes com seguimento médio de 29,4 meses, sendo 404 pacientes no grupo controle e 409 no grupo TRC. Os principais resultados demonstram que a TRC promoveu redução marcante no desfecho primário (39% *versus* 55%; razão de chance de 0,63; p < 0,001) e na mortalidade total (20% *versus* 30%; razão de chance de 0,64; p < 0,002), conforme ilustra a Figura 5. Além disso, a TRC proporcionou melhora significativa na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes, associada à redução significativa do atraso mecânico interventricular, do volume sistólico final e da área de regurgitação mitral. Por fim, a TRC promoveu incremento na FEVE média dos pacientes em 6,9% (p < 0,001) em 18 meses de seguimento, quando comparado ao grupo controle.

Recente metanálise, publicada em 2007, avaliou os achados dos principais estudos relacionados à TRC.[7] Foram compilados os dados de mais de 120 estudos (ensaios clínicos prospectivos randomizados, estudos observacionais e retrospectivos) para análise de cerca de 9.500 pacientes. A população foi constituída primordialmente de pacientes com IC sistólica avançada, disfunção grave (FEVE média 21%-31%) e duração do QRS prolongada (média 155-209 ms), e 91% estavam em CF III/IV (NYHA), a despeito da medicação. Os resultados da metanálise revelaram que a TRC proporcionou incremento na FEVE, no escore de qualidade de vida, no teste de caminhada de seis minutos, no estado funcional (59% dos pacientes melhoram pelo menos uma CF) e decréscimo da taxa de hospitalização por IC (risco relativo[RR] = 0,63 e intervalo de confiança de 95% [IC-95%] = 0,43 – 0,93). Além disso, houve redução da mortalidade total (RR = 0,78 e IC-95% = 0,67 – 0,91) (Tabela I).

Análise do custo-efetividade

O custo adicional anual por vida salva (*quality-adjusted life-year gained*) com a TRC foi estimado em torno de US$ 19.000 em dados do estudo COMPANION, US$ 38.202 em dados do estudo CARE-HF e, em análise associada dos dois estudos, US$10.192. A TRC isolada foi custo-efetiva para todos os grupos de faixas etárias, sendo em torno de US$ 9.653 para pacientes com 55 anos de idade e US$ 10.792 em pacientes com 75 anos. A associação do CDI à TRC também foi custo-efetiva quando analisada em comparação à terapêutica

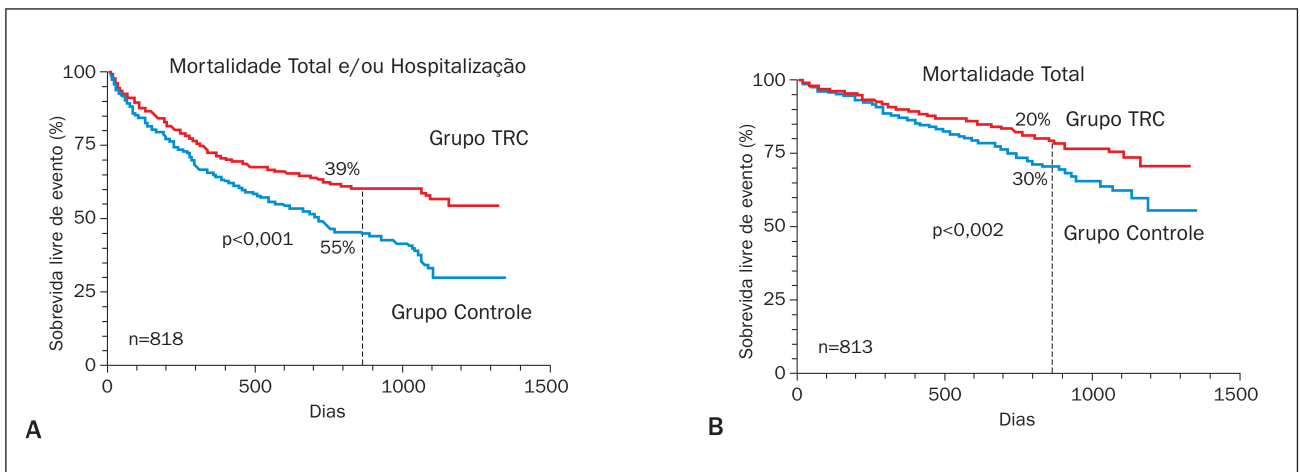


Figura 5. Resultados do estudo CARE-HF.[21] A: Demonstração da sobrevida livre do evento – desfecho primário (mortalidade total e/ou hospitalização). A TRC promoveu redução marcante (razão de chance de 0,63; p < 0,001) neste desfecho. B: Demonstração da redução da mortalidade total (razão de chance de 0,64; p < 0,002) no seguimento de 29,4 meses no grupo em vigência de TRC. TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela I. Resultado de mortalidade total proporcionada pela terapia de ressincronização cardíaca conforme estudo metanalítico[7]

TRC isolada *versus* terapia medicamentosa	Mortalidade total TRC	Mortalidade total Controle	Redução do risco (IC 95%)	Favorável TRC / Favorável controle
Mustic-SR, 2001	1/29	0/29	3,00 (0,13-70,74)	
Miracle, 2002	12/228	16/225	0,74 (0,36-1,53)	
Mustic-AF, 2002	1/25	0/18	2,19 (0,09-50,93)	
Path-CHF, 2002	2/24	0/17	3,60 (0,18-70,54)	
Path-CHF II, 2003	2/43	3/43	0,67 (0,12-3,79)	
RD-CHF, 2003	2/22	4/22	0,50 (0,10-2,45)	
Companion, 2004	131/617	77/308	0,85 (0,66-1,09)	
Carhe-HF, 2005	92/409	129/404	0,70 (0,56-0,89)	
Vector, 2005	1/59	1/47	0,80 (0,05-12,40)	
Hobipace, 2006	1/16	1/16	1,00 (0,07-14,64)	
Subtotal	245/1.472	231/1.129	0,77 (0,66-0,91)	

Teste para heterogeneidade: $\chi^2 = 3{,}72$; $p = 0{,}93$; $I^2 = 0\%$.
Teste para efeito total: $Z = 3{,}16$; $p = 0{,}002$.

farmacológica (US$ 24.360 por vida salva/ano), mas foi menos favorável em pacientes idosos (US$ 21.370 em pacientes com 55 anos e US$ 30.408 em pacientes com 75 anos).[7] Em análise de dados do estudo CARE-HF, para cada nove aparelhos ressincronizadores implantados, uma morte e três hospitalizações por eventos cardiovasculares importantes são prevenidas.[21]

Identificação de preditores de melhor resposta à ressincronização

A resposta individual do paciente à TRC é variável, com a maioria das séries relatando índice de 20% a 30% de falta de resposta ao tratamento.[47-49]

Face à complexidade e ao custo do procedimento, torna-se necessário identificar marcadores que possam melhor definir os pacientes que mais provavelmente irão responder ao tratamento. Com isso, é fundamental o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da contração cardíaca assíncrona e os mecanismos que propiciam benefício com a ressincronização.

Vários fatores que influenciam a resposta dos pacientes à ressincronização são utilizados para identificar os candidatos: duração do complexo QRS, assincronia interventricular e intraventricular, sucesso no implante dos eletrodos, pré-excitação adequada e intervalo de estimulação atrioventricular fisiológico.

Duração do QRS

O marcador mais utilizado para identificar pacientes com assincronia tem sido um complexo QRS alargado no eletrocardiograma de superfície. Até os dias de hoje, todos os estudos clínicos têm incluído pacientes com base na presença de cardiomiopatia dilatada com disfunção sistólica importante e de complexo QRS com duração aumentada variando de 120 a 150 ms. O conceito de que a duração do complexo QRS deve associar-se ao grau de assincronia cardíaca parece lógico, pois um atraso substancial na condução ventricular esquerda deve resultar em alargamento do QRS, em concordância com dados experimentais.[50] Vários estudos mostraram que quanto maior a duração do QRS, maior a melhora sistólica proveniente da estimulação biventricular ou ventricular esquerda.[51-53] A correlação entre duração do complexo QRS e resposta mecânica aguda, entretanto, tem apresentado grande disparidade, existindo pacientes com complexos estreitos que respondem ao tratamento assim como pacientes com complexos largos que respondem menos. A análise da duração do complexo QRS estimulado tem demonstrado também que não há correlação nítida entre o estreitamento do complexo e a melhora substancial da *performance* sistólica, tanto sob estimulação biventricular quanto ventricular esquerda.[25] A explicação para esse fato pode estar ligada a outros fatores, como a condução intramiocárdica, a geometria anormal da parede (dilatação), assim como alterações nos canais iônicos, com diminuição da velocidade de condução. Existem evidências, portanto, de que a duração do QRS é um fator correlato indireto, não sendo, entretanto, um reflexo direto da sincronia mecânica, que é o substrato real que causa declínio na função ventricular.

Estudando 102 pacientes consecutivos, Reuter et al.[54] verificaram que tanto os pacientes que responderam como os que não responderam ao tratamento tinham duração de QRS similar e demonstravam encurtamento semelhante da duração do complexo, achado também verificado por outros estudos.[55] Analisando dados de $dP/dt_{máx}$, foi possível demonstrar que no grupo de pacientes que apresentou mais de 22% de melhora aguda houve melhor resposta à TRC (com pou-

cos falso-negativos),[56] concordante com as observações agudas de Nelson et al.[53]

Assincronia mecânica

Com a finalidade de diminuir o número de não respondedores à TRC, outros marcadores prognósticos passaram a ser pesquisados. A assincronia foi a princípio examinada por meio de ressonância magnética.[57] Esta abordagem propiciou medidas tridimensionais de todo o VE e permitiu o cálculo de uma variedade de índices de sincronia cardíaca. Estudos recentes em animais empregando esta abordagem mostraram mais profundamente a dissociação que pode existir entre os tempos de atraso elétrico e a assincronia mecânica.[57] Esta última parece cada vez mais ser o alvo primário para a identificação de pacientes que vão responder bem ao tratamento e um bom parâmetro para a eficácia do monitoramento. Devido ao custo e à complexidade da análise das imagens de ressonância magnética, métodos mais simples embasados na ecocardiografia têm sido desenvolvidos. O modo M tem sido utilizado para avaliar atrasos nas contrações, tanto interventricular quanto intraventricular. Estudos recentes questionaram a utilidade preditiva do atraso interventricular para definir os pacientes que responderão ao tratamento e demonstraram o maior valor da análise do atraso intraventricular.[58,59]

O intervalo intraventricular, que é a dispersão mecânica da mobilidade entre as paredes septal e lateral, pode ser avaliado por meio de vários métodos: imagens de ecocontraste para avaliação da mobilidade regional da parede e cálculo do índice de assincronia;[43] modo M para determinar o atraso entre o movimento septal inicial e o movimento ínfero-lateral;[59] imagens de Doppler para avaliar as velocidades absolutas ou relativas do miocárdio (*strain*) e assim determinar atrasos de tempo entre partes opostas do VE, possibilitando a identificação dos locais de maior retardo contrátil. Vários pesquisadores estão avaliando prospectivamente a utilidade das medidas de assincronia como preditores de pacientes que responderão à ressincronização. O ecocardiograma com Doppler tecidual é, na atualidade, o método mais estudado para a medida direta de dissincronia ventricular, e é provável que tal abordagem seja fortemente recomendada em futuro próximo para melhor estratificar os pacientes e identificar aqueles que terão maior probabilidade de responder ao tratamento.[50,60-67] Bax et al. demonstraram que quanto maior a diferença entre o tempo de instalação do fluxo na via de saída do VD e do VE, maior a chance de responsividade dos pacientes submetidos à TRC (retardo médio de 45 ms) e quanto maior o retardo na contração da parede lateral em relação à parede septal pelo modo M (retardo médio de 192 ms pré-implante), maior a chance de responsividade à TRC, sendo proposto o valor de corte de 130 ms para os respondedores.[68] Outros fatores que poderiam exercer papel importante na resposta do paciente à ressincronização devem ser notados.

Posicionamento do eletrodo de VE

O posicionamento adequado do eletrodo do VE é de fundamental importância. Quanto mais próximo o eletrodo estiver da parede septal/anterior já ativada precocemente, menor o efeito mecânico da ressincronização e o benefício hemodinâmico. Estimular a parede anterior pode até mesmo piorar a função em alguns pacientes, como demonstrado em estudo de Butter et al.[41], no qual o posicionamento na parede anterior deu como resultado menos que 50% do benefício sistólico do posicionamento na parede livre lateral. A viabilidade do tecido também é um fator, já que a região estimulada deve ser excitável e não pode estar infiltrada de forma difusa por tecido cicatricial. Em uma série de 40 pacientes com indicação para TRC, os quais foram submetidos a exame de ressonância nuclear magnética, 14 apresentaram áreas de fibrose cicatriciais transmurais na parede póstero-lateral de VE e, conseqüentemente, obtiveram menor taxa de resposta à TRC (14% *versus* 81% dos pacientes sem cicatrizes na região póstero-lateral).[69]

Tempo de atraso atrioventricular

Outro fator é o tempo de atraso AV, o qual, se longo demais, não propicia pré-excitação suficiente da parede lateral e, se curto demais, compromete a função por estarem as contrações atrial e ventricular quase simultâneas, havendo redução da pré-carga por perda da contribuição atrial no enchimento ventricular.

Estes últimos fatores devem ser particularmente considerados quando o paciente não responde à ressincronização, apesar de evidências de assincronia e alargamento do QRS.

Ajuste do intervalo atrioventricular

O intervalo atrioventricular (IAV) deve ser ajustado para valores mais curtos que os programados em MP convencionais (em torno de 110 ms), evitando assim a condução AV espontânea e garantindo a ressincronização. Ajustes mais refinados do IAV podem proporcionar melhora no débito cardíaco e reduzir o fluxo de regurgitação mitral nestes pacientes. O benefício clínico da otimização do IAV ainda não está completamente estabelecido e o melhor método também é desconhecido. Alguns estudos sugerem que o IAV otimizado deve ser definido por ecocardiograma com Doppler, sendo que o final da onda A (indicando o fim da contração atrial) deve coincidir com o início do fluxo de regurgitação mitral sistólico (indicando início da contração ventricular).[70]

Associação com cardiodesfibriladores implantáveis

Pacientes com IC avançada candidatos à TRC podem ter, também, indicação para implante de desfibrilador. Existe alta prevalência de taquiarritmias ventri-

culares nesse grupo de pacientes, configurando alto risco para morte súbita cardíaca. As freqüências da mortalidade total e da morte súbita arrítmica variam de acordo com a CF do paciente (NYHA). Em casos com IC leve (CF II), a mortalidade anual total é de 5% a 15%, com aproximadamente metade a dois terços dos eventos classificados como súbitos. Nos pacientes em CF III, a mortalidade anual aumenta de 20% a 50% e, em CF IV, geralmente excede 50%. Entretanto, com a piora dos sintomas, a proporção da mortalidade súbita por arritmias cardíacas diminui, sendo em CF III de 20% a 50%, e em CF IV de 5% a 30%.[71] Estudos recentemente publicados, como o SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial) e o DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation), demonstraram benefício do CDI na prevenção primária de morte súbita cardíaca em portadores de cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica, havendo aumento na sobrevida do grupo que recebeu o desfibrilador. A maioria dos pacientes incluídos nesses estudos apresentava características clínicas semelhantes aos candidatos à TRC.[72,73]

O primeiro implante de CDI associado à TRC foi realizado em agosto de 1998 na província de Asti, região de Piemonte na Itália.[74] O estudo VENTAK CHF/CONTAK CD[75-77] foi o primeiro estudo prospectivo que avaliou os efeitos da TRC em pacientes com indicação de CDI. O objetivo foi demonstrar a eficácia da TRC na redução de terapias do CDI. Este ensaio clínico cruzado incluiu pacientes portadores de IC avançada com FE ≤ 35% e duração do QRS ≤ 120 ms. Foram recrutados 54 pacientes, porém apenas 32 foram analisados com seguimento completo. Após o primeiro mês foram randomizados para receber estimulação biventricular ativada ou desligada, com associação do CDI. Após o terceiro mês, os pacientes foram cruzados e acompanhados por mais três meses. Foram analisados no terceiro e no sexto mês os seguintes desfechos: extração de O_2 em exercício máximo, qualidade de vida, incidência de terapias e segurança do sistema de CDI, e variáveis ecocardiográficas de desempenho hemodinâmico. Houve redução significativa na incidência de terapias do desfibrilador no grupo de TRC ($P = 0{,}035$). Gaita et al. avaliaram 96 pacientes entre julho de 1998 e abril de 2000, portadores de IC em CF II a IV em terapia medicamentosa otimizada, duração do QRS > 140 ms e FEVE < 35% com indicação de CDI por episódios recorrentes de taquicardia ventricular sustentada ou recuperados de parada cardíaca por fibrilação ventricular a despeito da terapia com amiodarona.[78] Os benefícios clínicos obtidos foram semelhantes aos obtidos nos estudos InSync e PATH-CHF.[19,79,80] O estudo MIRACLE-ICD demonstrou que a capacidade de diagnóstico e tratamento das arritmias pelo desfibrilador não foram prejudicadas pela TRC, e o estudo COMPANION mostrou que o implante de CDI combinado à ressincronização cardíaca reduziu a morbidade, as internações hospitalares e a mortalidade total.[20,46] A associação do CDI com a TRC está bem estabelecida, sendo indicada para pacientes com IC avançada e critérios bem estabelecidos para TRC e indicação clássica de CDI.[81] Ainda existe dificuldade na estratificação de risco de morte súbita cardíaca naqueles pacientes candidatos à TRC sem clara indicação de desfibrilador, e a custo-efetividade limítrofe torna inadequada a indicação de forma indiscriminada da TRC associada ao CDI para toda a população de pacientes com IC.

Situações especiais, controvérsias e estudos em andamento

Ausência de distúrbio de condução intraventricular (QRS estreito)

Existem poucos estudos avaliando a eficácia da TRC em pacientes com QRS estreito. A dissincronia pode estar presente em 25% a 47% de pacientes com IC avançada em CF III ou IV e duração do QRS < 120 ms.[82,83]

Alguns estudos sugerem que estes pacientes podem apresentar melhora clínica e remodelamento reverso com a TRC.[62,63,84] Em metanálise, cinco estudos não randomizados avaliados permitiram análise de subgrupo totalizando 120 pacientes avaliados. Os benefícios clínicos na sintomatologia de IC e no remodelamento do VE foram melhores em pacientes com QRS largo, porém houve diferença estatisticamente não significante.[7] No estudo COMPANION, houve melhor benefício clínico em pacientes com QRS > 148 ms.[20] No estudo CARE-HF, houve benefício da TRC aos pacientes com QRS > 150 ms, e aqueles com QRS entre 120 e 149 ms também tiveram benefício clínico, porém foi necessária realização de ecocardiograma com Doppler tecidual para a identificação objetiva de dissincronia nesses pacientes.[21] Os dados atuais são inconclusivos quanto ao benefício da TRC em pacientes com QRS estreito.[7]

Portadores de bloqueio de ramo direito

Nos grandes estudos relacionados à TRC, o número de pacientes incluídos com BRD foi bastante reduzido. Badano et al. avaliaram 59 pacientes sem cardiopatia como grupo controle e 103 pacientes com IC (FEVE < 40%) distribuídos em três grupos: 41 pacientes com QRS normal (duração ≤ 100 ms), 22 pacientes com BRD e 40 pacientes com BRE. O objetivo do estudo foi avaliar o atraso eletromecânico nestes pacientes. O atraso eletromecânico intraventricular foi detectado em 36% dos pacientes com BRD e em torno de 40% dos pacientes com BRE não apresentaram dissincronia ventricular. Foi demonstrado neste estudo que nem a duração, nem a morfologia do QRS foram preditores confiáveis de dissincronia ventricular.[85]

Dados dos estudos MIRACLE e CONTAK CD mostraram que os pacientes com BRD não apresentaram melhora hemodinâmica ou funcional nas avalia-

ções de três e seis meses do seguimento; entretanto, de 1.034 pacientes envolvidos nestes dois estudos, apenas 61 apresentavam BRD.[18,78,86] Garrigue et al. demonstraram que pacientes com BRD e duração do intervalo QRS > 140 ms apresentaram benefícios da TRC, mas somente quando houve associação de BRD e dissincronia ventricular evidenciada ao ecocardiograma Doppler tecidual.[87]

No estudo COMPANION, os efeitos benéficos da TRC na redução de hospitalizações por IC foram mais pronunciados em pacientes com BRE, ao contrário do que aconteceu com os pacientes com BRD; porém, o número de pacientes com BRD neste estudo foi pequeno, sendo aproximadamente 10% do total de pacientes incluídos.[20] Com isso, apesar de o critério de inclusão da maioria dos estudos em ressincronização cardíaca em relação ao distúrbio de condução intraventricular ter requerido apenas o alargamento do QRS, o pequeno número de pacientes com BRD envolvidos nestes estudos torna os resultados obtidos inconclusivos com relação aos benefícios da TRC em pacientes com este tipo de distúrbio de condução intraventricular, podendo estes benefícios estarem restritos aos pacientes com BRD e dissincronia eletromecânica do VE evidenciada ao ecocardiograma.[7,88]

Portadores de BRE induzido por marca-passo prévio

A estimulação cardíaca artificial do VD induz uma dissincronia na ativação e sístole do VE, podendo levar a uma deterioração da função ventricular com piora clínica da IC. Essa deterioração da função cardíaca parece ter maior impacto clinicofuncional em pacientes com disfunção ventricular preexistente.[36] A TRC é potencialmente favorável, e os benefícios de melhora clínica e funcional do VE têm sido demonstrados em poucos estudos não randomizados e em estudos randomizados com casuísticas pequenas. Horwich et al. demonstraram benefício da TCR em 15 portadores de marca-passo prévio com QRS largo (BRE induzido) por estimulação artificial contínua de VD, com disfunção importante do VE e CF III ou IV. Após a TRC, houve redução significativa na dissincronia eletromecânica ao ecocardiograma e da duração do QRS ao eletrocardiograma de superfície. Os pacientes apresentaram melhora significativa nos índices de função sistólica, incluindo FEVE, índice de *performance* miocárdica e tempo de ejeção de VE.[28]

Höijer et al. realizaram um estudo randomizado, duplo-cego incluindo dez pacientes com marca-passo prévio e IC avançada, que evidenciou melhora da capacidade de exercício e da sintomatologia de IC. Houve melhora da função cardíaca, que foi documentada com redução dos níveis de pro-BNP.[89]

A alteração eletromecânica encontrada com mais freqüência em pacientes com estimulação artificial de VD isolada é a dissincronia intraventricular, sugerindo ser essa a principal causa do prejuízo funcional do VE. Os benefícios da TRC estão relacionados mais à melhora do sincronismo intraventricular que do interventricular, sugerindo o potencial benefício da TRC aos portadores de marca-passo prévio. Apesar da ausência de grandes estudos publicados, essa abordagem tem tido resultados encorajadores em estudos pequenos, demonstrando também que o procedimento é factível e seguro. Para identificação do paciente com melhor potencial de benefício da TRC, tem-se requerido arbitrariamente uma duração de QRS > 200 ms, sugerindo corresponder a acentuada dissincronia intra ou interventricular e também à identificação de dissincronia ao ecocardiograma com Doppler tecidual.[28]

Insuficiência cardíaca moderada: classe funcional II (NYHA)

Na última metanálise, publicada em 2007, cinco estudos controlados, randomizados, que incluíram pacientes em CF II com QRS > 120 ms e ritmo sinusal, possibilitaram análise de subgrupos. Foram avaliados 344 pacientes. Não houve efeito significante na mortalidade e, quando comparados aos pacientes em CF III ou IV, o benefício na redução de hospitalizações foi menor. Em análise de meta-regressão houve redução na mortalidade sem significância estatística ($P = 0{,}76$) e redução significativa nas internações hospitalares ($P = 0{,}003$). Existem dados limitados relacionados a pacientes em CF II, obtidos de dois estudos de TRC associado ao CDI (VENTAK CHF/CONTAK e MIRACLE-ICD), os quais sugeriram haver melhora funcional e remodelamento reverso ventricular.[46,77] O benefício da TRC nesse grupo de pacientes em CF II permanece inconclusivo. Grandes estudos em andamento, como MADIT-CRT, REVERSE e RAFT, poderão trazer informações mais definitivas quanto ao benefício da TRC nesse grupo de pacientes.[7]

Associação de bloqueio atrioventricular e insuficiência cardíaca

Os grandes ensaios clínicos relacionados à TRC excluíram pacientes com indicação clássica de marca-passo definitivo devido à sobreposição de sintomas relacionados à bradicardia e à IC, dificultando a avaliação da CF (NYHA) do paciente. Os efeitos deletérios da estimulação cardíaca artificial do VD isolada têm sido sugeridos em vários estudos, podendo levar à dissincronia e à exacerbação da IC. Diante disso, alguns ensaios clínicos foram delineados com o intuito de demonstrar os efeitos benéficos da TRC em pacientes com indicação de marca-passo definitivo por bradiarritmias e disfunção ventricular importante, porém sem os critérios clássicos de indicação para TRC. O HOBIPACE foi um estudo randomizado, cruzado, que avaliou 30 pacientes com essas características e demonstrou benefício da estimulação biventricular em comparação às características basais e em estimulação de VD isolada. A TRC foi associada com remodelamento

reverso, menores níveis séricos de pró-BNP e melhora na FEVE, consumo de oxigênio e sintomas relacionados à IC.[90] O COMBAT foi um estudo nacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e cruzado que envolveu quatro centros brasileiros, sendo que o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (InCor) era o centro coordenador. Teve início em 30 de agosto de 2004 com seguimento médio de 12,6 meses. Foram incluídos 60 pacientes com disfunção ventricular grave (FEVE < 40%) e indicação clássica de marca-passo definitivo por bradiarritmia. Com a estimulação biventricular, houve melhora na qualidade de vida e na CF (NYHA), redução da regurgitação mitral, dos diâmetros diastólico e sistólico de VE, assim como redução na taxa de mortalidade.[91-92] Esses dados sugerem que os pacientes com indicação clássica de marca-passo por bradiarritmias e disfunção ventricular grave de VE podem se beneficiar do implante de um sistema de estimulação cardíaca com TRC. Atualmente, está em andamento o estudo BIOPACE, que poderá trazer resultados mais definitivos relacionados a essa indicação.[93]

Fibrilação atrial

Os estudos clássicos sobre TRC[17,18,20,21] invariavelmente excluíram pacientes com fibrilação atrial. Um dos estudos que avaliou esta população foi o MUSTIC AF, que incluiu 59 pacientes com IC e fibrilação atrial permanente, complexo QRS largo e indicação de marca-passo devido a uma baixa resposta ventricular. Apenas 37 pacientes completaram o seguimento de seis meses, o que limitou suas conclusões.[94] Ainda são necessários outros estudos com casuísticas maiores para definir o papel da TRC nesta população.

Capacidade de diagnóstico e monitoramento

A grande capacidade diagnóstica incorporada ao sistema de estimulação biventricular permite o registro contínuo do ritmo cardíaco, por meio de eletrogramas intracavitários (IEGM) e contadores de eventos, facilitando o diagnóstico precoce e o acompanhamento do tratamento farmacológico coadjuvante. Já é uma realidade atual a incorporação de recursos sofisticados a esses dispositivos como monitorização hemodinâmica por meio de medidas de impedância torácica, transmissões sem fio com utilização de tecnologia *bluetooth*, *wireless*, assim como transmissão de dados via satélite permitindo avaliações diárias em tempo real pela internet.[95] Essas inovações tecnológicas devem ser cuidadosamente avaliadas, analisando o benefício clínico e a custo-efetividade antes do uso rotineiro no manejo dos pacientes.

Conclusão

Portadores de IC avançada, dissincronia ventricular e disfunção ventricular esquerda severa apresentam elevadas morbidade e mortalidade a despeito da terapia medicamentosa otimizada. Nos últimos anos, a terapia de ressincronização cardíaca, por meio da estimulação átrio-biventricular, estabeleceu-se como terapia efetiva nesta população.

Resumo

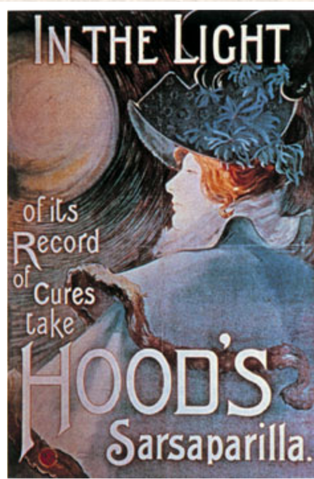
A síndrome de insuficiência cardíaca apresenta alta prevalência na população e confere elevada morbidade e mortalidade a despeito da terapia medicamentosa utilizada. A ressincronização cardíaca é um procedimento invasivo, recentemente incorporado ao arsenal terapêutico desta síndrome, e que de maneira efetiva tem comprovado reduzir a morbidade e a mortalidade dos pacientes com IC sistólica grave, o CF III/IV (NYHA) e a dissincronia ventricular (QRS > 120 ms) quando associados à terapia medicamentosa otimizada para IC.[38] Os resultados dos ensaios clínicos demonstram remodelamento ventricular reverso, incremento da função ventricular, alívio dos sintomas e melhora da capacidade funcional associada à redução da hospitalização por IC em 37% e redução da mortalidade total em 22%.[7] Entretanto, cerca de 20% a 30% dos pacientes ainda não são responsivos a esta terapia.[80] A introdução da ecocardiografia com Doppler tecidual para a pesquisa de dissincronia ventricular e de segmentos com maior retardo eletromecânico visa possibilitar a seleção criteriosa dos pacientes com maior potencial de benefícios.[21,39,41] Populações específicas como portadores de QRS estreito, fibrilação atrial, marca-passo prévio, IC moderada CF II e com BRD estão em contínua avaliação, mas ainda necessitam de novos estudos, com casuísticas maiores para definir o papel da TRC[7] de forma definitiva.

Bibliografia

1. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. Int J Cardiol 1999; 70:171-8.
2. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. Am J Cardiol 1991;67:148-56.
3. Melo CS. Temas de Marcapasso. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 335-47.
4. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, et al for DAPPAF Investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. J Am Coll Cardiol 2002; 40(6):1140-50.
5. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. J Am Coll Cardiol 1996;28(3):687-94.
6. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115:e69-e171.
7. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac Resynchronization Therapy for Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction – A Systematic Review. JAMA 2007;297:2502-14.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 1ª Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. Arq Bras Cardiol 2005;85 (Supp 3).
9. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355(9215);1575-81.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al., on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355(9215):1582-7.
11. Bristow MR. Beta-adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. Circulation 2000;101:558-69.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med 1999; 341:709-17.
13. Cleland JGF, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. Lancet 1998;352:Suppl I:SI19-SI28.
14. Frigueiro M, Roubina E. Drugs for Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. Am J Cardiol 2005;96(12A):10L-18L.
15. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac Remodeling – Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35:569-82.
16. Swedberg K, Hull JC, Glasgow HD, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary (Update 2005) – The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-140.
17. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-80.
18. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. for the Multicenter In-Sync Randomized Clinical Evalution (MIRACLE) Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. N Engl J Med 2002;346:1845-53.
19. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. for Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATCH – CHF) Study Group. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. J Am Coll Cardiol 2002;39:2026-33.
20. Bristow M, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. N Eng J Med 2004;350:2140-50.
21. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. for the Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N Engl J Med 2005;352(15):1539-349.
22. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac Resynchronization and Death From Progressive Heart Failure – A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA 2003;289:730-40.
23. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Overall Mortality and Mode of Death: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Heart J 2006;27:2682-8.
24. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S. Four Chamber Pacing in Dilated Cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:1974-9.
25. Leclerq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute Hemodynamic Effects of Biventricular DDD Pacing in Patients with End-Stage Heart Failure. J Am Coll Cardiol 1998;32:1825-31.
26. Saxon LA, Kervin W, Cahalan M, et al. Acute Effects of Intra-operative Multisite Ventricular Pacing on Left Ventricular Function and Activation/Contraction Sequence in Patients with Depressed Ventricular Function. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:13-21.
27. Aranda JM, Woo GW, Schofield RS, et al. Management of Heart Failure After Cardiac Resynchronization Therapy - Integrating Advanced Heart Failure Treatment with Optimal Device Function. J Am Coll Cardiol 2005;46:2193-8.
28. Horwich T, Foster E, De Marco T, et al. Effects of Resynchronization Therapy on Cardiac Function in Pacemaker Patients "Upgraded" to Biventricular Devices. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15(11):1284-9.
29. Leclerq C, Hare JM. Ventricular Resynchronization – Current State of the Art. Circulation 2004;109:296-9.
30. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators: Left Bundle-Branch Block is Associated with Increased 1-year Sudden and Total Mortality Rate in 5517 Outpatients with Congestive Heart Failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. Am Heart J 2002;143:398-405.
31. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patents with congestive heart failure. Am Heart J 2002;143(6):1085-91.
32. Vernooy K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Relation between Abnormal Impulse Conduction and Heart Failure. J Interv Cardiol 2003;16(6):557-62.
33. Vassalo AJ, Cassidy DM, Miller JM, et al. Left Ventricular Endocardial Activation during Right Ventricular Pacing: Effect of Underlying Heart Disease. J Am Coll Cardiol 1986;7(6):1228-33.
34. Grines LC, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989;79:845-53.
35. Xiao HB, Gibson DG. Effects of intermittent left bundle branch block on left ventricular diastolic function: A case report. Int J Cardiol 1994;46:85-8.
36. Dilaveris P, Pantazis A, Giannopoulos G, et al. Upgrade to Biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? Europace 2006;8:352-7.
37. Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46(6):1-82.
38. Yu CM, Fung JWH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Pre-

dictors of Left Ventricular Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure Secondary to Idiopathic Dilated or Ischemic Cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003;91:684-8.
39. Yu CM, Zhang Q, Fung JWH, et al. A Novel Tool to Assess Systolic Asynchrony and Identify Responders of Cardiac Resynchronization Therapy by Tissue Synchronization Imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45(5):677-84.
40. Hayes DL, Lloyd MA, Friedman PA. Cardiac Pacing and Defibrillation: A Clinical Approach. New York: Blackwell Publishing/Futura division, 2000. p.159-200.
41. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. Circulation 2001; 104:3026-9.
42. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Echocardiography Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. Circulation 2002;105:438-45.
43. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetics BJ, et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. J Am Coll Cardiol 2002; 39:2052-8.
44. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2002; 40:723-30.
45. Kashami A, Barold SS. Significance of QRS Complex Duration in Patients with Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2005;46(12):2183-92.
46. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Heart Failure. The MIRACLE ICD trial. JAMA 2003;289:2685-94.
47. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. Circulation 2003; 108:1044-8.
48. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1-9.
49. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1834-40.
50. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. Am J Physiol 1986; 251:H428–H435.
51. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Circulation 1999; 99:2993-3001.
52. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 1999; 99:1567-73.
53. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. Circulation 2000; 101:2703-9.
54. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. Am J Cardiol 2002; 89:346-50.
55. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:S63-S67.
56. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK, et al. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue Doppler and three-dimensional echocardiographic study. Cardiology 2001; 95:173-82.
57. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundlebranch block. Circulation 2002; 106:1760-3.
58. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1615-22.
59. Krahn AD, Snell L, Yee R, et al. Biventricular pacing improves quality of life and exercise tolerance in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. Can J Cardiol 2002; 18:380-7.
60. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2243-50.
61. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2251-7.
62. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. Circulation 2004; 109:978-83.
63. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2004; 44:2157-65.
64. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2004; 110:66-73.
65. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2004; 94:817-20.
66. Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. J Am Coll Cardiol 2005; 46:2237-43.
67. Mele D, Pasanisi G, Capasso F, et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Eur Heart J 2006; 27:1070-8.
68. Bax JJ, Molhoeck SG, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dissynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopatic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003; 91:94-7.
69. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006; 113:969-76.
70. Meluzin J, Novak M, Mullerova J, et al. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27:58-64.
71. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350: 2151-8.
72. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. N Engl J Med 2005;352:225-37.
73. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30:1589-97.
74. Gaita F, Bocchiardo M, Padeletti L, et al. Esperienza preliminare con il defibrillatore con stimolazione atrio-biventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie ventricolari maligne. Atti del 33° Convegno "Cardiologia 1999", Milano 20-24 Settembre 1999;300-3.
75. Guidant VENTAK CHF/CONTAK CD Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator (AICD) Biventricular Pacing Study, IDE #G970259. U.S. Food and Drug Administration, 1999.

76. Higgins SL, Yong P, Scheck D, et al. for the Ventak CHF Investigators Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. J Am Coll Cardiol 2000; 36:824-7.
77. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1454-9.
78. Gaita F, Bocchiardo M, Porciani MC, et al. Should Stimulation Therapy for Congestive Heart Failure Be Combined with Defibrillation Backup? Am J Cardiol 2000;86(suppl):165K-168K.
79. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. Pacing Clin Electrophysiol. 1998; 21:2249-55.
80. Gras D, Leclercq C, Tang A, et al. Cardiac ressynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. Eur J Heart Fail 2002; 4:311-20.
81. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Circulation 2006;114:e385-e484.
82. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Circulation 2005;112:992-1000.
83. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:544-9.
84. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. J Am Coll Cardiol 2003;42:2117-24.
85. Badano LP, Gaddi O, Peraldo C, et al. Left ventricular electromechanical delay in patients with heart failure and normal QRS duration and in patients with right and left bundle branch block. Europace 2007;9:41-7.
86. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronizaton therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. Heart Rhythm 2005;2:611-5.
87. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. Am J Cardiol 2001;88:1436-41.
88. Kashani A, Barold S. Significance of QRS Complex Duration in Patients with Heart Failure. JACC 2005; 46:2183-92.
89. Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. Europace 2006;8;51-5.
90. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). J Am Coll Cardiol 2006;47:1927-37.
91. Martinelli M, Costa R, Siqueira SF, et al. COMBAT—conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study. Eur J Heart Failure 2005;7:219-24.
92. Martinelli Filho M, OT Greco, Siqueira SF, et al. COMBAT: Atrial-Biventricular Pacing Advantages. Heart Rhythm 2007;4(5S):363-4.
93. Funck RC, Blanc J, Mueller H, et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. Europace 2006;8:629-35.
94. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002; 23:1780-7.
95. Lazarus A. Remote, Wireless, Ambulatory Monitoring of Implantable Pacemakers, Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Systems: Analysis of a Worldwide Database. PACE 2007; 30:S2-S12.



Anúncios coloridos do século XIX de remédios ou panacéias patenteados, de uma época sem regulamentação governamental de ingredientes ou verificação de queixas. *Ginger Brandy*: litografia, cortesia da Library of Congress, Washington D.C.; outros: Coleção William Helfand, Nova York. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 16

RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR

Editores Setoriais
André Schmidt
Sergio Timerman

Introdução

A Medicina de Emergência, talvez uma das últimas especialidades médicas a surgir como uma área específica do conhecimento, avançou significativamente nos últimos anos. Muito se estudou e muito se aprendeu sobre como abordar o paciente em estado crítico, tanto em ambiente pré-hospitalar como hospitalar.

Pesquisas muito bem feitas e protocolos muito bem estabelecidos de atendimento integral e multidisciplinar a vítimas de trauma, a vítimas de doenças coronárias agudas e a crianças com falência cardiorrespiratória foram elaborados baseados no que havia de melhor em ciência e em evidências, contribuindo com a redução da morbidade e mortalidade por doenças graves. A estabilização do paciente não é mais atributo exclusivo de equipes de terapia intensiva; começa bem antes, em ambiente pré-hospitalar. Novas drogas, novas intervenções e novos protocolos têm salvado mais vidas com menos seqüelas mínimas.

Exemplos não faltam: a simples exigência de imobilização das vítimas de trauma reduziu significativamente as seqüelas em pacientes com lesões de coluna cervical; o uso de aspirina e fibrinolíticos precocemente no departamento de emergência e mesmo no ambiente pré-hospitalar reduziu acentuadamente a mortalidade e a incidência de insuficiência cardíaca e reinfarto após um infarto agudo do miocárdio; o uso de fibrinolíticos em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico reduziu em 30% a probabilidade de seqüelas limitantes; programas de acesso público à desfibrilação atingem índices de sobrevida à alta hospitalar de até 70%. Se analisarmos os últimos meses de 2004 no Brasil, estamos vivendo momentos de angústia e de debate em torno da morte súbita sobretudo em esportistas. Essa é a primeira causa geral de morte pré-hospitalar em nosso país, e mesmo em países desenvolvidos. A emergência cardiovascular pré-hospitalar ou hospitalar representa muito mais do que grandes investimentos em prevenção. É um dever necessário da sociedade dar conscientização e capacitação para médicos, profissionais de saúde e leigos.

Em nosso país, no entanto, estamos apenas iniciando nosso caminho rumo a um atendimento de urgência e emergência pré-hospitalar e hospitalar que garanta a aplicação dos grandes avanços médicos dos últimos anos.

Aqui são abordados múltiplos aspectos das diretrizes de emergências, de forma abrangente e atualizada. Esperamos, portanto, que esta publicação cumpra seu objetivo máximo, qual seja, o de salvar vidas dentro e fora do ambiente médico-hospitalar.

André Schmidt
Sergio Timerman
Editores Setoriais

Capítulo 1

Suporte Básico de Vida

Sergio Timerman
Ana Paula Quilici
Tatiane Christine da Silva Nunes
André Duarte Barral

Pontos-chave

- O suporte básico de vida define a seqüência de ações realizadas poucos minutos após uma parada cardiorespiratória e, em não sendo adequadamente realizadas, de nada vale o suporte avançado.
- A corrente de sobrevivência do adulto consta de quatro elos interdependentes, sendo os três primeiros elos relacionados ao suporte básico de vida e o quarto elo o relacionado ao suporte avançado: acesso rápido, ressuscitação cardiopulmonar precoce, desfibrilação precoce e suporte avançado rápido.
- O primeiro elo é o acesso rápido e consiste de avaliação do nível de consciência e ativação do sistema de serviço médico de emergência.
- A RCP precoce é o segundo elo e inclui abertura de vias aéreas e respirações de resgate realizadas de forma adequada.
- As compressões torácicas devem ser realizadas em ciclos de 30 compressões intercaladas com 2 ventilações, sendo realizadas 100x/minuto para todas as idades.
- O desfibrilador externo automático (DEA) tem grande segurança e efetividade e deve ser o equipamento ideal a ser utilizado por não-médicos quando atendem à vítimas de PCR.

Introdução

As ações realizadas durante os poucos minutos iniciais de atendimento a uma emergência são críticas em relação à sobrevivência da vítima. O suporte básico de vida define essa seqüência de ações para salvar vidas. Por mais adequado e eficiente que seja um suporte avançado, se as ações de suporte básico não forem realizadas de maneira adequada, será extremamente baixa a possibilidade de sobrevivência de uma vítima em situação de emergência.

Descreveremos neste capítulo as principais ações do suporte básico de vida, abordadas nas diretrizes internacionais de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência, estabelecidas em 2005.

Entre as modificações ocorridas na nova diretriz, destaca-se que a American Heart Association passou a considerar como lactentes as vítimas com menos de um ano de idade; como crianças, as vítimas entre um ano e o início da puberdade, marcada pelo surgimento de caracteres sexuais secundários (aproximadamente doze a quatorze anos); e como adultos, as vítimas a partir dessa faixa etária.[1] As principais diferenças no atendimento à parada cardiorrespiratória (PCR) de lactentes, crianças e adultos serão abordadas no texto.

Corrente de sobrevivência

A American Heart Association (AHA) cunhou a metáfora "corrente da sobrevivência" para descrever a seqüência de ações críticas para atendimento de uma vítima de parada cardiorrespiratória, objetivando maximizar suas chances de sobrevivência.

A corrente da sobrevivência do adulto consta de quatro elos interdependentes, sendo os três primeiros elos relacionados ao suporte básico de vida, e o quarto elo, aquele relacionado ao suporte avançado de vida: acesso rápido, ressuscitação cardiopulmonar (RCP) precoce, desfibrilação precoce e suporte avançado rápido (Figura 1).

A cadeia de sobrevivência pediátrica é também composta por quatro elos encadeados, porém em uma seqüência diferente da usada para o adulto: prevenção de acidentes, reanimação cardiopulmonar (RCP) pre-

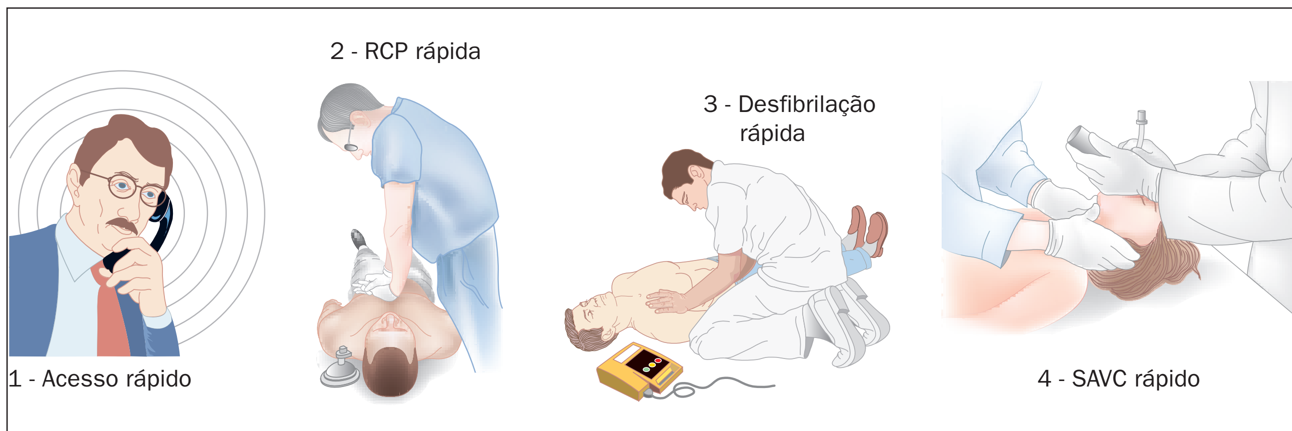


Figura 1. Corrente da sobrevivência. RCP = ressuscitação cardiopulmonar; SAVC = suporte avançado de vida em cardiologia.

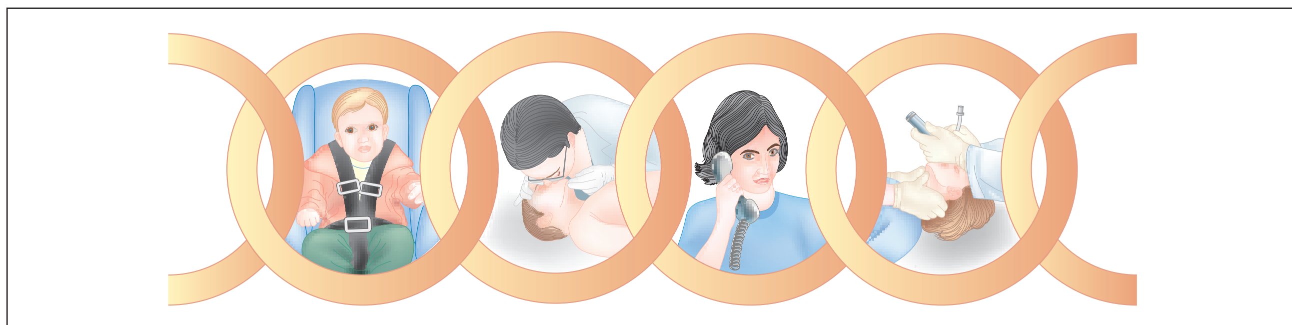


Figura 2. Corrente da sobrevivência pediátrica.

coce e efetiva, acesso imediato ao serviço médico de emergência e medidas de suporte avançado de vida pediátrico[2-4] (Figura 2). A prevenção de acidentes em crianças é o elo mais importante, pois, apesar de todos os esforços de ressuscitação, o prognóstico de parada cardiorrespiratória em crianças é pobre.

A maioria das paradas cardíacas em crianças e lactentes fora do hospital ocorre em casa, sob a supervisão dos cuidadores. Nesses casos, condições como síndrome da morte súbita do lactente (SMSL), asfixia por engasgo, envenenamento, afogamento, trauma e doenças respiratórias, como asma grave e pneumonia, constituem as causas mais comuns de ocorrência.

A insuficiência respiratória progressiva lidera como a principal causa subjacente de parada cardiopulmonar em crianças, seguida por choque.[5] Usualmente, a parada cardíaca pediátrica em ambiente pré-hospitalar caracteriza-se por hipoxemia e hipercapnia progressivas até parada respiratória e bradicardia, deteriorando-se finalmente para parada cardíaca assistólica.[2,3,6] Dessa forma, suporte imediato de reanimação cardiopulmonar deve ser fornecido por cerca de dois minutos. Esse processo adia, inclusive, a ativação do serviço médico de emergência quando houver um único socorrista, exceto em casos de crianças com colapso súbito testemunhado em que a fibrilação ventricular (FV) é o ritmo mais freqüentemente observado e um desfibrilador deve ser prontamente providenciado.

As diretrizes 2005 da American Heart Association sobre reanimação cardiopulmonar e atendimento cardiovascular de emergência aprovam o uso de desfibriladores externos automáticos em crianças a partir de um ano de idade.[1,2,4]

O conceito de corrente da sobrevivência baseia-se em alguns princípios importantes que, quando lembrados e discutidos, podem levar a um aumento da efetividade de medidas elaboradas e aplicadas pela comunidade com o intuito de reduzir a mortalidade de vítimas de parada cardiorrespiratória, e são os seguintes:

- O princípio do elo mais frágil: uma corrente é tão mais forte quanto mais forte for o seu elo mais frágil. Uma fragilidade no sistema médico de emergência condena os cidadãos de uma comunidade a uma baixa taxa de sobrevivência, sendo esse componente o responsável pela variabilidade das taxas de sobrevivência entre várias comunidades estudadas.[7,8]
- O princípio do elo mais forte: nenhum elo é passível de desprezo; porém, a rápida desfibrilação é a úni-

ca intervenção considerada necessária e suficiente. A desfibrilação "é o fator isolado mais importante determinante da sobrevivência de uma parada cardiorrespiratória em adultos". Mesmo sendo o elo mais forte da corrente da sobrevivência, nunca deve vir isolado dos outros elos comunitários. Em particular, a desfibrilação externa automática é um elo-chave na ligação do suporte básico com o suporte avançado.

- O princípio da corrente íntegra: a efetividade dos cuidados cardiovasculares de emergência em uma comunidade não pode ser avaliada levando-se em consideração apenas um dos elos, mas sim a totalidade da corrente da sobrevivência. A integridade dessa corrente pode identificar variáveis populacionais relacionadas à sobrevivência. Análises atuais mostram que apenas duas variáveis em termos de tratamento explicam por que um paciente sobrevive e outro não a uma fibrilação ventricular presenciada: o tempo que leva até que alguém inicie a RCP (intervalo colapso-RCP) e quanto tempo demora para o primeiro choque ser desferido (intervalo colapso-choque).

O primeiro elo: acesso rápido

Avaliação do nível de consciência

Após ter certeza de que o local está seguro, o socorrista deve se aproximar da vítima, avaliar rapidamente a presença de qualquer trauma e determinar se a pessoa está respondendo, tocar e agitar gentilmente seus ombros, e gritar: "Você está bem?" Se há suspeita de trauma, o socorrista deve mover a vítima somente se necessário, pois qualquer movimento inadequado pode causar lesão medular.

Quando se fica frente a uma vítima lactente, a avaliação do nível de consciência deve ser pesquisada aplicando-se leves palmadas na região plantar dos pés e observando a sua responsividade, como choro ou reflexo de retirada.[2]

Ativar o sistema do serviço médico de emergência (SME)

Quando a vítima encontra-se inconsciente, deve ser ativado o SME, e também deve ser solicitado um desfibrilador externo automático. Ativar o SME significa telefonar para o número de emergência local (pronto-socorro próximo, serviço de atendimento médico domiciliar, bombeiros etc.). Nas grandes cidades brasileiras, esse número é 192. A pessoa que chama o SME deve estar apta a fornecer os seguintes dados:

1. Localização – endereço completo e pontos de referência.
2. Telefone do local.
3. O que aconteceu – acidente automobilístico, ataque cardíaco etc.
4. Quantas pessoas necessitam de atendimento.
5. Condições das vítimas.
6. O que está sendo feito para as vítimas.
7. Outras informações solicitadas pelo pessoal do SME.

Uma das questões mais polêmicas em suporte básico de vida diz respeito a quando se deve ativar o SME para uma vítima adulta, não-responsiva, apnéica e sem pulso. Estudos prévios revelaram que 80% a 85% dos episódios de parada cardiorrespiratória em adultos aconteciam em ritmo de fibrilação ventricular. Como o único tratamento efetivo para a fibrilação ventricular é a desfibrilação, torna-se fundamental que um desfibrilador esteja disponível o mais brevemente possível para que um choque possa ser deflagrado, revertendo a fibrilação ventricular a um ritmo de perfusão. Portanto, assim que se constate a ausência de responsividade de uma vítima, deve ser ativado o SME e solicitado um desfibrilador, mesmo que para isso seja necessário que o socorrista abandone a vítima por alguns poucos minutos.

Sabemos, no entanto, que em algumas situações, particularmente crianças, obstruções de vias aéreas por corpo estranho, intoxicação por drogas e vítimas de trauma ou de afogamento, a parada cardíaca pode dar-se em outro ritmo cardíaco que não a fibrilação ventricular (assistolia ou atividade elétrica sem pulso). Nessas situações, a hipóxia é um fator intimamente relacionado à gênese da PCR, sendo menor a prioridade de um desfibrilador. Assim, tais vítimas poderiam beneficiar-se de uma estratégia que provesse dois minutos de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) antes da ativação do serviço médico de emergência.[6,9] A abordagem rápida da hipóxia poderia reverter a PCR para um ritmo de circulação espontânea. Essa situação foi demonstrada em um estudo europeu recente, no qual se observou uma incidência de parada cardíaca cuja causa era não-cardíaca em 34% dos casos, com um prognóstico melhor que das vítimas de parada cardíaca de causa cardíaca.[10]

Diante desses fatos, a American Heart Association propôs que seja realizado um algoritmo baseado em etiologias; ou seja, se houver qualquer evidência de que a etiologia da PCR seja não-cardíaca, deve-se prover dois minutos de RCP, seguida da ativação do serviço médico de emergência ("chamar rápido"), mantendo-se para as PCR de provável etiologia cardíaca com colapso súbito testemunhado a estratégia de "chamar primeiro".[6,9]

Sugere-se como método para inversão do "chamar primeiro" para o "chamar rápido", o mneumônico KIDS, que envolve: *kids* (crianças), *injury* (trauma), *drugs* (drogas) e *submersion* (afogamento). Vale ressaltar, no entanto, que ainda não sabemos com precisão qual porcentagem dos episódios de PCR é atendida por apenas um socorrista, situação em que "chamar primeiro" ou "chamar rápido" poderia modificar o resultado do atendimento. Quando dois ou mais socorristas

estão presentes, um poderia chamar por ajuda e por um desfibrilador simultaneamente ao início da RCP realizada por outro.

O segundo elo: RCP precoce

Posicionamento da vítima

Para que a avaliação e a ressuscitação sejam eficazes, a vítima deve estar em decúbito dorsal, sobre uma superfície plana e rígida. Se a vítima estiver com a face voltada para o chão, deve-se virá-la como uma unidade (em bloco); assim, a cabeça, o pescoço, os ombros e o tronco serão movidos sem torção. Todo o corpo da vítima deve estar em um mesmo plano, com os braços posicionados ao longo do corpo.

O socorrista deve se posicionar entre a cabeça e o tronco da vítima para fazer tanto as respirações quanto as compressões torácicas.

Vias aéreas

É importante lembrar que a língua é a causa mais comum de obstrução das vias aéreas em uma vítima inconsciente. A língua relaxada recai sobre a parede posterior da faringe, ocluindo, dessa forma, as vias aéreas. Quando a mandíbula é tracionada para a frente, a língua é levantada, afastando-se da parede posterior da faringe, permitindo assim a passagem de ar.

Se não há evidência de trauma craniano ou cervical, o socorrista deve usar a manobra de inclinação da cabeça e elevação do queixo para abrir as vias aéreas, remover qualquer material, vômitos ou próteses presentes na boca, secando os líquidos com os dedos protegidos por luvas ou panos, enquanto mantém a via aérea aberta com a outra mão.

Inclinação da cabeça-elevação do queixo

Para realizar a manobra de abertura das vias aéreas em adultos e crianças, o socorrista deve colocar uma das mãos firmemente sobre a testa da vítima e inclinar a cabeça para trás. Simultaneamente, deve colocar o segundo e o terceiro dedos da outra mão na parte óssea do queixo e realizar o movimento de elevação da mandíbula (Figura 3). Nos lactentes, a inclinação da cabeça deve ser feita de forma mais branda, não sendo necessária a hiperextensão do pescoço.

Uma alternativa para a abertura das vias aéreas é a manobra de tração da mandíbula, em que o socorrista deve colocar as mãos uma de cada lado da cabeça da vítima, apoiando seus cotovelos na superfície em que a vítima está deitada. Segurar firmemente no ângulo inferior da mandíbula e levantar ambos os lados. Se os lábios se fecharem, é necessário abri-los com os polegares. Se a respiração boca-a-boca for necessária, manter a tração da mandíbula e vedar as narinas da vítima, colocando sua face contra elas. Essa técnica é muito eficaz para abrir as vias aéreas, porém é tecnicamente difícil e cansativa para o socorrista, sendo a mais segura para uma abordagem inicial de uma vítima com suspeita de trauma cervical. Nessa eventualidade, qualquer movimento látero-lateral ou de flexão da cabeça deve ser evitado. No entanto, não devemos hesitar em realizar a

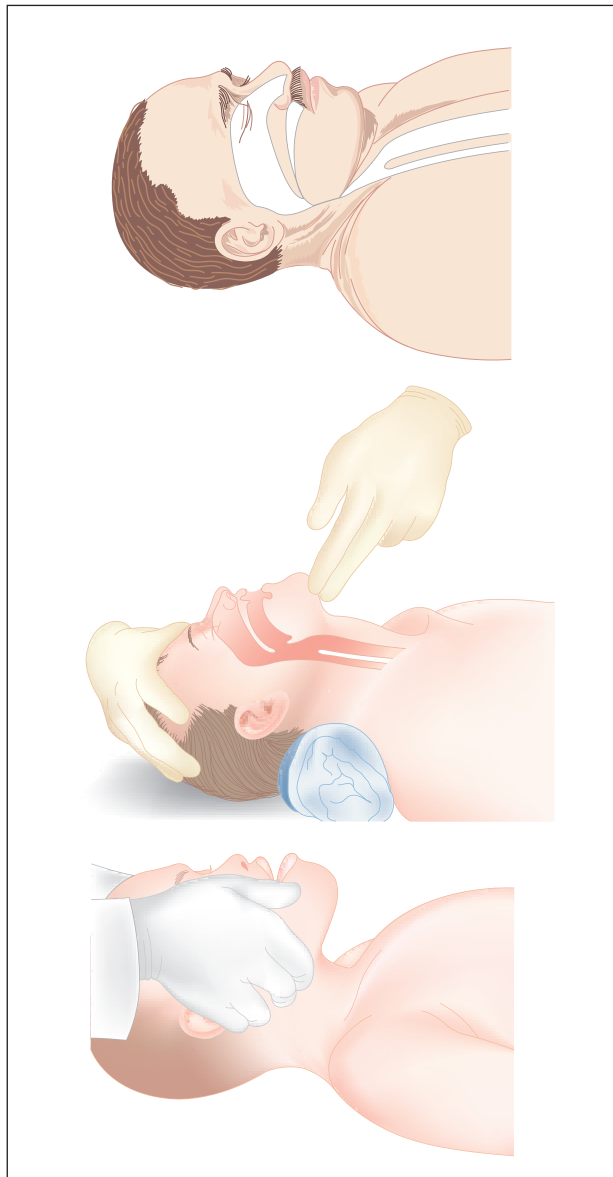


Figura 3. A - Deve-se abrir a via aérea. Vítima inconsciente → ↓ tônus muscular → obstrução da faringe pela língua e epiglote (causa mais comum). B - Manobra de inclinação da cabeça e elevação do queixo: sem evidência de TCE ou cervical; deve-se apoiar a mão na testa e os dedos da outra mão sob o queixo, tracionando a mandíbula para cima. C - Manobra de elevação do queixo: deve-se colocar uma mão de cada lado da cabeça, repousando os cotovelos na superfície onde está a vítima; segurar os ângulos da mandíbula e levantá-los; e abrir os lábios com o polegar. Esta manobra é eficaz, mas cansativa.

manobra de inclinação da cabeça-elevação do queixo frente a qualquer dificuldade em tracionar a mandíbula, visto que a prioridade em vítimas de trauma é a ventilação.[1,9]

Respiração

Para avaliar a respiração, o socorrista deve colocar seu ouvido bem próximo à boca e ao nariz da vítima, enquanto mantém sempre as vias aéreas abertas. Assim, enquanto observa o tórax da vítima, o socorrista deve: verificar se o tórax se eleva, ouvir se há ruído de ar durante a respiração, e sentir o fluxo de ar. A ausência de expansibilidade torácica e fluxo de ar confirmam que a vítima não está respirando. Essa avaliação deve durar no mínimo cinco segundos e não pode exceder os dez segundos.

A ausência de respiração ou respiração inadequada (sinais de obstrução das vias aéreas, *gasping* etc.) requer a realização de duas respirações de resgate com duração de um segundo por ventilação para vítimas de todas as idades, que provoque elevação torácica visível. O tempo de ventilação foi reduzido para um segundo com os objetivos de:

- Minimizar as interrupções entre as compressões torácicas;
- Reduzir a hiperinsuflação gástrica, a regurgitação e suas complicações subseqüentes, como pneumonia aspirativa;
- Reduzir a pressão intratorácica, favorecendo o retorno venoso e o débito cardíaco;
- Manter o equilíbrio da relação ventilação-perfusão, visto que durante uma PCR o fluxo sangüíneo pulmonar é de apenas 25%-33% do valor normal.[1]

Respiração de resgate: respiração boca-a-boca

Quando a vítima não apresenta respiração efetiva, devem ser iniciadas as respirações de resgate. A palma de uma das mãos do socorrista deve ser mantida sobre a testa da vítima ocluindo suas narinas com o polegar e o dedo indicador, evitando, dessa forma, a saída do ar (Figura 4). O socorrista sela sua boca ao redor da boca da vítima, realizando em seguida duas ventilações efetivas, cada uma delas com duração de um segundo, observando a elevação do tórax da vítima durante a inspiração e permitindo a expiração passiva. O objetivo dessas duas ventilações iniciais não é propriamente fornecer oxigênio à vítima, mas apenas testar a permeabilidade das vias aéreas.

Caso as tentativas iniciais de ventilação sejam frustradas, o socorrista deve reposicionar a cabeça da vítima e tentar novamente. A abertura inadequada das vias aéreas é a principal causa de dificuldade para ventilar uma vítima. Se a vítima não puder ser ventilada mesmo após o reposicionamento da cabeça, deve-se suspeitar de obstrução da via aérea por corpo estranho. O socorrista deve iniciar prontamente a manobra de desobstrução da via aérea, descrita neste capítulo.

Respiração boca-nariz

A respiração boca-nariz é o método recomendado quando a respiração boca-a-boca for impossível (trismo, trauma bucal ou selo boca-a-boca ineficaz). Pode ser recomendada para vítimas de submersão, pois o socorrista pode iniciar a respiração tão logo a cabeça da vítima esteja fora d'água.

Para realizar a respiração boca-nariz, o socorrista deve inclinar a cabeça da vítima para trás com uma das mãos na testa e a outra na mandíbula (como na manobra de inclinação da cabeça e elevação do queixo) e fechar a boca da vítima. Selar seus lábios ao redor do nariz da vítima e expirar para dentro do nariz, permitindo, então, a expiração passiva, para o que pode ser necessária a abertura dos lábios da vítima com os polegares.

Em lactentes e crianças menores, devemos realizar a manobra de ventilação boca-boca-nariz, que consiste em acoplar os lábios do socorrista à boca e ao nariz da vítima.[2]

Respiração boca-estoma

Quando uma pessoa traqueostomizada necessita de respiração de resgate, deve ser efetuada a ventilação boca-estoma. Para executá-la, o socorrista deve colocar seus lábios ao redor do estoma formando um selo, soprar o ar até que ocorra expansão torácica e remover a boca para que ocorra a exalação passiva. Uma máscara facial pediátrica pode ser posicionada ao redor do estoma para melhorar o selo.

Uma cânula de traqueostomia pode estar presente no estoma, que deve estar pérvio para que as ventilações possam ser realizadas. Se a cânula não estiver pérvia e não for possível aspirar a secreção ou desfazer a obstrução, ela de-

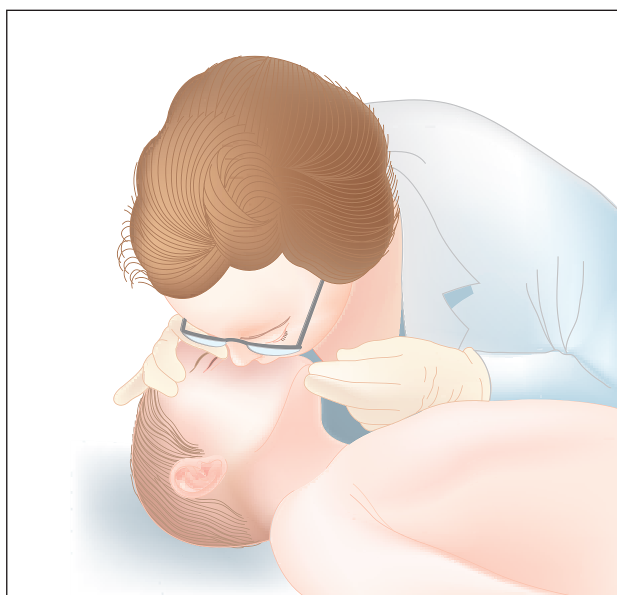


Figura 4. Respiração boca-a-boca.

verá ser substituída. Se não há outra cânula disponível e a vítima necessita de respirações de resgate, o socorrista deve fazer a respiração diretamente no estoma.

Respiração boca-dispositivo de barreira

O uso de barreiras deve ser encorajado quando se faz ressuscitação cardiopulmonar fora do ambiente doméstico. Há dois tipos de barreiras disponíveis: máscaras e lenços faciais. As máscaras, normalmente, possuem uma válvula unidirecional que impede que o ar expirado ou o conteúdo regurgitado entrem em contato com o socorrista. Os lenços faciais não possuem válvulas e o ar expirado sai entre o lenço e a face da vítima. Os dispositivos de barreira devem ter baixa resistência ao fluxo de ar para permitir a ventilação.

Para a respiração boca-máscara, é usada uma máscara transparente com ou sem válvula unidirecional. A válvula permite o direcionamento do ar fornecido pelo socorrista, enquanto se mantém o ar exalado pela vítima fora do contato com o socorrista. Algumas possuem uma entrada auxiliar para oxigênio, permitindo uma oferta de oxigênio suplementar.

As máscaras faciais devem ser ajustadas ao tamanho da vítima, selando apenas boca e nariz; sem cobrir, por exemplo, os olhos de um lactente.

A ventilação com máscara é particularmente efetiva, pois permite que o socorrista use as duas mãos para fazer o selo da máscara com a face da vítima. Há duas formas de realizar a respiração boca-máscara:

1. Técnica cefálica: o socorrista se localiza atrás da cabeça da vítima e posiciona seus dedos polegar e indicador de ambas as mãos sobre as laterais da máscara, formando dois C, enquanto posiciona os dedos restantes de ambas as mãos sobre a parte óssea da mandíbula, formando dois E. Essa técnica pode ser utilizada por um socorrista quando a vítima está em parada respiratória ou durante a ressuscitação com dois socorristas.
2. Técnica lateral: o socorrista permanece ao lado da vítima e posiciona seus dedos polegar e indicador da mão espalmada na testa sobre a parte superior da máscara, formando um C, enquanto pressiona com o polegar da outra mão a base da máscara e mantém os demais dedos posicionados sobre a parte óssea da mandíbula. Essa técnica é ideal para ressuscitação com um socorrista, pois a posição é estratégica para realizar as respirações e as compressões torácicas, sem que haja necessidade de deslocamento (Figura 5).

Bolsa-máscara

Esse dispositivo é o método mais utilizado no pré e no intra-hospitalar para promover ventilação com pressão positiva, sendo mais eficiente quando usada por dois socorristas treinados e experientes, um fixando a máscara contra o rosto da vítima, enquanto o outro comprime a bolsa. Se um terceiro socorrista estiver disponível, ele pode fazer pressão cricóide (manobra de Sellick).

A técnica de pressão cricóide consiste em aplicar pressão sobre a cartilagem cricóide da vítima, o que faz com que o esôfago seja ocluído durante as respirações de resgate. É utilizada para diminuir o risco de distensão gástrica e conseqüente aspiração. Deve ser usada apenas em vítimas inconscientes, por profissionais da saúde treinados, e requer um socorrista a mais no local. Uma vez realizada a compressão cricóide, ela só deve ser interrompida após a obtenção de uma via aérea mais definitiva e protegida.

A máscara deve ser colocada sobre a face, cobrindo o nariz e a boca, enquanto mantém-se a abertura das vias aéreas já descrita. O polegar e o indicador de uma das mãos devem segurar firmemente a máscara contra a face da vítima formando um C, enquanto os outros três dedos são colocados na mandíbula da vítima formando um E, o que facilita a manobra de inclinação da cabeça (técnica 1C-1E). Sendo dois os socorristas presentes, um deles deve segurar a máscara com a mesma posição dos dedos, porém usando as duas mãos (técnica 2C-2E).

Desobstrução das vias aéreas por corpo estranho

A completa obstrução das vias aéreas pode resultar em morte, se não for tratada em poucos minutos. Uma vítima inconsciente pode desenvolver obstrução da via aérea por causa intrínseca (queda da língua e obstrução pela epiglote) ou extrínseca (corpo estranho). A causa mais comum de obstrução das vias aéreas superiores é a queda da língua durante a perda da consciência e a parada cardiopulmonar. A língua relaxada pode cair para trás e obstruir a faringe. Vítimas de trauma facial podem apresentar sangramento, e coágulos podem obstruir a via aérea.

A incidência de morte por obstrução de vias aéreas por corpo estranho é de 1,7/100.000 habitantes, e a de

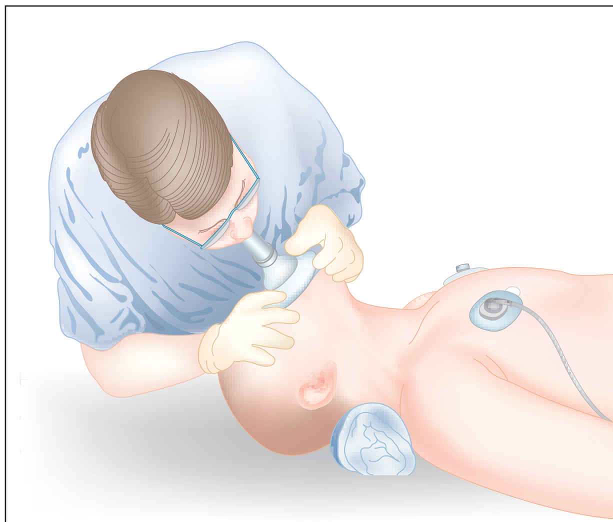


Figura 5. Respiração boca-máscara.

morte por doença arterial coronária é de 198/100.000 habitantes. Portanto, a incidência de morte não-testemunhada por obstrução de vias aéreas é uma entidade relativamente rara. Evidências recentes comprovaram que as compressões torácicas geram suficiente pressão intratorácica para deslocar um corpo estranho que esteja alojado nas vias aéreas superiores.

Baseados nesses dados, tanto os profissionais de saúde quanto o público leigo devem passar a realizar imediatamente as manobras de RCP frente a uma vítima inconsciente com suspeita de obstrução de vias aéreas.

A obstrução das vias aéreas por um corpo estranho (OVACE) deve ser considerada causa de parada cardiorrespiratória em qualquer vítima, especialmente crianças, que subitamente param de respirar, ficam cianóticas e perdem a consciência sem causa aparente. Em adultos, normalmente a OVACE ocorre durante a alimentação, sendo pedaços de carne a causa mais freqüente. Entre os fatores associados à OVACE estão as tentativas de ingerir grandes pedaços de comida, elevada ingestão de álcool e uso de prótese dentária. A OVACE não é comum em casos de afogamento, pois a água não causa obstrução da via aérea; portanto, a manobra de desobstrução da via aérea não é usada em vítimas de afogamento.

O corpo estranho na via aérea pode causar obstrução parcial ou total. Se a obstrução for parcial, a vítima será capaz de fazer a troca de ar, que pode ser boa ou má, dependendo do grau de obstrução. Com boa troca de ar, a vítima está consciente e consegue tossir fortemente, embora algumas vezes possa ser ouvido um ruído entre as respirações. Enquanto a boa troca de ar existir, a vítima deve ser encorajada a tossir, e o socorrista não deve intervir, mas se manter atento caso haja um agravamento do grau de obstrução. Se a obstrução persistir, o SME deve ser ativado.

Algumas vítimas de OVACE podem apresentar uma má-ventilação logo no início do processo, ou inicialmente uma boa ventilação que progride para uma má-ventilação. Os sinais de má-ventilação incluem fraqueza, tosse ineficaz, batimento de asa de nariz durante a respiração, dificuldade respiratória e cianose. Trata-se a pessoa com obstrução parcial das vias aéreas e má-ventilação como uma obstrução completa – a ação deve ser imediata.

A completa obstrução das vias aéreas não permite que a pessoa fale, respire ou tussa. Ela ainda pode estar com as mãos ao redor do pescoço, o sinal universal da asfixia. O socorrista deve perguntar à vítima se ela está engasgada. Em caso positivo, o socorrista deve agir imediatamente, procedendo à manobra de Heimlich (pressão subdiafragmática ou pressão abdominal) para desobstruir as vias aéreas de uma vítima consciente com mais de um ano de idade, não sendo recomendada para lactentes.

A manobra de Heimlich, por meio de pressão abdominal, eleva o diafragma aumentando a pressão do ar, forçando-o para fora dos pulmões, o que pode ser suficiente para criar uma tosse artificial e expelir o corpo estranho das vias aéreas. Entretanto, o uso da manobra de Heimlich pode causar complicações, como rompimento de órgãos internos, e não deve ser feito se não for realmente necessário. Portanto, toda vítima maior de um ano que necessite dessa manobra deve ser avaliada por um médico posteriormente. Para minimizar a possibilidade de trauma, a mão não deve ser colocada sobre o processo xifóide ou nas bordas das costelas. As mãos devem estar abaixo dessas estruturas, porém acima da cicatriz umbilical e na linha mediana. Mesmo quando realizada corretamente, a manobra de Heimlich pode acarretar regurgitação e conseqüente aspiração.

Manobra de Heimlich em vítima consciente sentada ou em pé (Figura 6)

O socorrista deve ficar atrás da vítima, passar seus braços ao redor do abdome e proceder da seguinte forma:

- Ficar na posição em pé ou ajoelhar-se atrás da vítima, circundando os braços ao redor de sua cintura.
- Fechar uma das mãos em forma de punho.
- Colocar o punho com o lado do polegar contra o abdome da vítima, na linha mediana, levemente acima da cicatriz umbilical e bem abaixo do processo xifóide.
- Colocar a outra mão sobre a que está fechada, e pressioná-las contra o abdome da vítima em movimentos rápidos para dentro e para cima, criando uma alavanca em forma de J.
- Repetir as compressões abdominais até que o corpo estranho seja expelido ou a vítima se torne inconsciente.

Em lactentes conscientes, a manobra de desobstrução das vias aéreas consiste na realização de cinco gol-

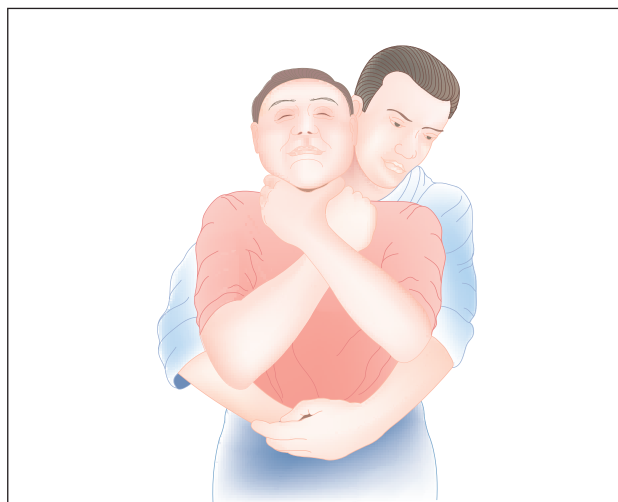


Figura 6. Manobra de Heimlich.

pes nas costas, na região interescapular, com a cabeça direcionada para baixo, seguida por cinco compressões torácicas realizadas com os dedos indicador e polegar imediatamente abaixo da linha intermamilar.

Compressões torácicas em vítimas obesas e mulheres grávidas

Pressão torácica pode ser uma alternativa para vítimas em estágio avançado de gravidez ou vítimas muito obesas, em substituição à manobra de Heimlich. O socorrista deve:

- Ficar atrás da vítima com os braços sob as axilas e abraçar o tórax.
- Colocar a região do polegar de uma das mãos em forma de punho na linha mediana sobre o esterno, com cuidado para não apoiar sobre o processo xifóide ou o arco costal.
- Colocar a outra mão sobre a primeira e pressionar o tórax até que o corpo estranho seja expelido ou a vítima fique inconsciente.
- Se não conseguir abraçar o tórax da vítima, podem ser realizadas compressões torácicas com a vítima em decúbito dorsal (o socorrista se posiciona a seu lado; a posição das mãos é a mesma das compressões torácicas na ressuscitação).

Desobstrução de via aérea por corpo estranho em vítimas inconscientes[1,9]

As vítimas de OVACE podem estar conscientes quando encontradas pelos socorristas, tornando-se posteriormente inconscientes. Nessa circunstância, o socorrista saberá a causa da inconsciência; porém, algumas vezes, o socorrista encontra a vítima inconsciente e só saberá que se trata de OVACE após duas tentativas de ventilação de resgate sem sucesso.

Se o socorrista sabe que a perda da consciência é OVACE, recomenda-se essa seqüência para vítimas de qualquer faixa etária:

1. Ativar o serviço médico de emergência. Se houver um segundo socorrista, ele deve solicitar ajuda enquanto o primeiro socorrista permanece junto à vítima, dando início ao atendimento. A vítima deve ser posicionada em decúbito dorsal.
2. Abrir as vias aéreas e remover a obstrução, se for possível visualizá-la.
3. Iniciar compressões torácicas e a cada ventilação procurar pelo corpo estranho.
4. Remover o corpo estranho, quando visualizado, com os dedos indicador e polegar em pinça. Não realizar varredura digital às cegas.
5. Seguir com as manobras de RCP até que as vias aéreas sejam liberadas (ventilação efetiva com expansão do tórax) ou que o suporte avançado esteja disponível (pinça Kelly ou Magil ou cricotirotomia).
6. Se a via aérea for liberada, o socorrista deve aplicar duas ventilações e, a seguir, checar se a vítima tem pulso. Se o pulso estiver ausente e a vítima não estiver respirando, deve-se aplicar as compressões torácicas e fixar as pás do DEA, quando disponível. Se a vítima apresentar pulso, mas respiração débil ou ausente, prosseguir com as ventilações de resgate: uma a cada cinco a seis segundos para vítimas adultas ou uma a cada três a cinco segundos para lactentes e crianças, checando o pulso a cada dois minutos. Se o pulso e a respiração estiverem presentes, a vítima deve ser colocada em posição de recuperação e monitorizada até a chegada da equipe do serviço médico de emergência.

O uso de pinças (Magil ou Kelly) para remover corpo estranho é permitido apenas se este estiver visível; podem ser utilizadas lanternas e laringoscópios para visualização direta do objeto. A cricotirotomia deve ser feita apenas por profissionais treinados e autorizados a procedimentos cirúrgicos.

Circulação

Um primeiro aspecto a ser abordado é a verificação da presença ou não de pulsação de grandes artérias após os cuidados com as vias aéreas.

Estudos recentes demonstraram a dificuldade dos socorristas leigos em determinar a presença ou não de pulso em vítimas inconscientes.[11] A fim de evitar equívocos de interpretação, passou-se a recomendar para socorristas leigos apenas a verificação da respiração normal, sem que seja efetuada a checagem do pulso.

Para profissionais de saúde, acrescenta-se a verificação do pulso central. Essa avaliação deve ser feita entre cinco e dez segundos. Se não houver certeza da presença de pulso, devem ser iniciadas imediatamente as compressões torácicas, que serão alternadas com ventilações.

Para verificar o pulso em vítimas com mais de um ano de idade, deve-se palpar o pulso carotídeo do mesmo lado em que o socorrista estiver. Em menores de um ano, devem ser palpados o pulso braquial ou o femoral.

Compressões torácicas

A recomendação atual é de ciclos de trinta compressões seguidas de duas ventilações (30:2), com as compressões realizadas a uma velocidade de aproximadamente 100/minuto, para vítimas de todas as idades. A exceção a essa regra se faz para crianças e lactentes atendidos por dois socorristas, quando se recomenda uma relação compressão-ventilação de 15:2.[1,9]

Durante a parada cardíaca, a pressão de perfusão coronária aumenta gradualmente com as compressões torácicas sucessivas, sendo mais elevada após trinta compressões. Uma elevada pressão de perfusão coronária é um dos marcadores de sucesso das manobras de ressuscitação. Cada vez que as compressões torácicas são interrompidas, a pressão de perfusão coronária decai rapidamente. As primeiras compressões não são tão eficazes quanto as aplicadas a seguir, pois é preciso um certo número de compressões para que seja alcançado um limiar de pressão de perfusão coronária ideal (23-25 mmHg). Diante desse fato, deve-se minimizar ao máximo a inter-

rupção das compressões torácicas, que, quando se fizer necessária, não deve exceder os dez segundos.[20,26]

O posicionamento adequado das mãos é fundamental para uma boa efetividade das compressões torácicas, bem como para a redução de complicações associadas ao procedimento.

Em vítimas adultas, os seguintes passos devem ser realizados para a obtenção de compressões torácicas efetivas:

1. O socorrista deve se posicionar ao lado da vítima.
2. Assegurar que a vítima esteja deitada em decúbito dorsal sobre uma superfície rígida e plana.
3. Remover as roupas que cobrem o tórax da vítima.
4. Posicionar o coxim hipotenar de uma das mãos no centro do peito despido da vítima, entre os mamilos.
5. Apoiar a outra mão sobre a primeira, entrelaçando os dedos.
6. Manter os braços devidamente esticados e perpendiculares ao tórax da vítima, com os ombros na direção de suas mãos.
7. Comprimir forte e rapidamente (100 compressões/minuto), deprimindo o tórax a uma profundidade de 4-5 cm a cada compressão.
8. Permitir o alívio do tórax. O tempo de compressão deve ser igual ao tempo de relaxamento, pois o retorno da parede torácica permite o enchimento das câmaras cardíacas com o sangue venoso (Figura 7).
9. Rodiziar o compressor a cada dois minutos, quando em dois socorristas: quem está na ventilação passa para a compressão e o compressor passa a assumir a ventilação. Esse rodízio não deve demorar mais do que dez segundos.

As compressões torácicas e as respirações de resgate devem ser combinadas alternadamente na proporção de 30:2 para uma ressuscitação eficaz.

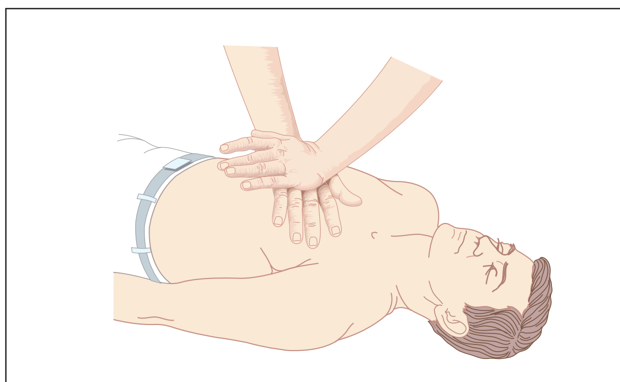


Figura 7. Técnica correta de compressão torácica, durante a RCP.

Durante a ressuscitação, a compressão cardíaca adequadamente realizada pode gerar uma pressão arterial sistólica de 60 a 80 mmHg, porém a pressão diastólica permanece muito baixa. O débito cardíaco gerado da compressão torácica não ultrapassa um terço do normal e diminui quando a ressuscitação se prolonga. Para otimizar o fluxo sangüíneo, recomenda-se que, durante a ressuscitação, a força e o ritmo das compressões sejam mantidos.

Para crianças e lactentes, as manobras de RCP devem ser iniciadas quando não houver pulso, ou quando a freqüência cardíaca for inferior a 60 bpm, com sinais de hipoperfusão periférica. O tórax deve ser deprimido a uma profundidade de um terço à metade de seu diâmetro, mantendo uma velocidade de compressão de cerca de 100 compressões/minuto.

Em crianças maiores do que um ano, o posicionamento das mãos é o mesmo utilizado para os adultos, porém com a opção de comprimir com apenas uma mão enquanto a outra mantém as vias aéreas abertas e patentes, para vítimas de menor estrutura constitucional. A utilização de apenas uma ou das duas mãos depende do tamanho da vítima e das mãos do socorrista[2,3,5] (Figura 8).

Para os lactentes, deve-se realizar a compressão com os dedos indicador e médio posicionados no centro do tórax, imediatamente abaixo da linha imaginária traçada entre os mamilos. Outra técnica de compressão que pode ser utilizada com bastante eficácia, quando na presença de dois socorristas, é a técnica de dois polegares-mãos circundando o tórax. Nessa técnica, o socorrista responsável pela compressão deve comprimir o centro do peito com seus dois polegares, enquanto os demais dedos que circundam o tórax também exercem uma compressão ao longo de todo o seu diâmetro[2,3,5] (Figura 9).

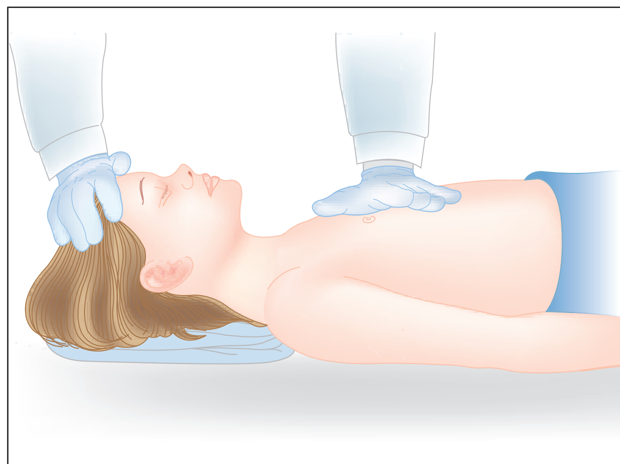


Figura 8. Técnica de compressão em crianças.

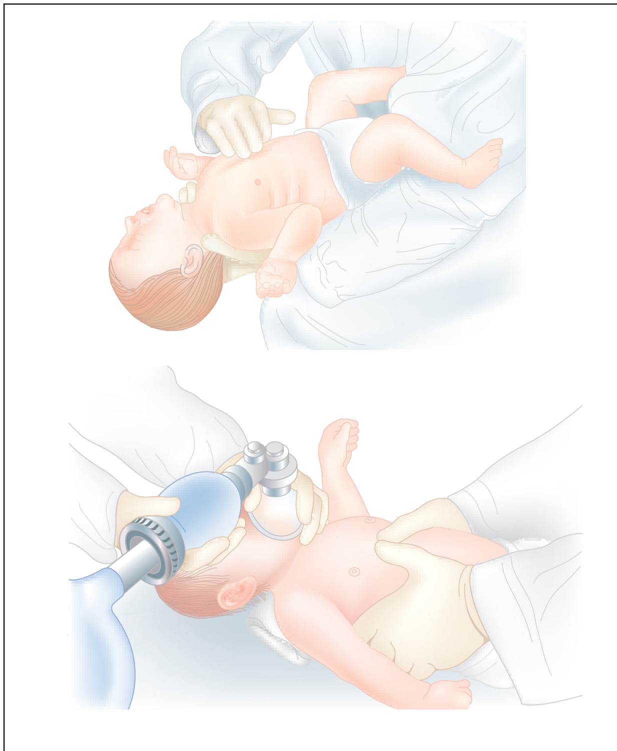


Figura 9. A: técnica de compressão em lactentes com um socorrista; B: técnica de compressão em lactentes com dois socorristas.

Compressões torácicas sem respiração de resgate[9,12]

Sabe-se que a respiração de resgate é uma técnica segura e eficaz, que tem salvado muitas vidas. Porém, algumas publicações têm mostrado certa relutância dos socorristas em realizar a respiração boca-a-boca em vítimas desconhecidas, por medo de contrair doença infecciosa.

As evidências demonstram que a evolução de pacientes que receberam apenas compressões torácicas sem as ventilações é melhor do que quando não são realizadas manobras de ressuscitação em vítimas com parada cardíaca. Alguns estudos em animais e em seres humanos sugerem que a ventilação com pressão positiva não é necessária nos primeiros 6 a 12 minutos de parada. Outros demonstram que o *gasping* pode manter os parâmetros ventilatórios próximos do normal durante a ressuscitação sem ventilação com pressão positiva, pois o débito cardíaco cai para 25% do normal durante as compressões torácicas, diminuindo a necessidade ventilatória para que seja mantida uma ótima relação ventilação-perfusão.

A compressão cardíaca sem ventilação, portanto, é recomendada apenas nos seguintes casos: quando o socorrista treinado não pode ou não quer fazer as ventilações e quando o socorrista não-treinado recebe orientações telefônicas simplificadas.

Segurança do socorrista: risco de transmissão de doenças[13]

Quanto à realização de respiração boca-a-boca em vítimas reais, até o momento não existe nenhum relato de transmissão de hepatite B ou de AIDS. Nas últimas duas décadas, houve quinze relatos de transmissão de doenças durante a ressuscitação cardiopulmonar real. O risco é maior para doenças de transmissão respiratória (*Neisseria meningitidis*, tuberculose, vírus respiratórios). Sempre que disponível, deve ser utilizada uma barreira na realização das respirações de resgate. Preferencialmente, utilizar máscara acoplada a bolsa-valva ou então máscaras com filtros e válvula de fluxo unidirecional, ou os lenços faciais como terceira opção, pois são menos eficazes, permitindo contato de secreção entre a vítima e o socorrista.

O terceiro elo: desfibrilação precoce

Quando se depara com uma vítima adulta em parada cardiorrespiratória não relacionada a trauma, deve-se ter em mente que, na imensa maioria das vezes, seu ritmo cardíaco é de fibrilação ventricular. O único tratamento efetivo disponível para reversão da fibrilação ventricular é a desfibrilação elétrica, sempre indicada nesses casos. Também por meio da desfibrilação elétrica deve ser tratada a taquicardia ventricular sem pulso, que é um outro ritmo passível de tratamento elétrico, encontrado menos freqüentemente em vítimas de parada cardiorrespiratória.

A precocidade na instituição do tratamento elétrico, por meio da desfibrilação elétrica, é de fundamental importância, pois interfere diretamente nos índices de sucesso das manobras de ressuscitação cardiopulmonar, na ocorrência de seqüelas posteriores, e na qualidade de vida futura. Já é clássica a chamada curva de Cummins, que mostra uma diminuição de 7% a 10% na probabilidade de sobrevivência até a alta hospitalar para cada minuto que transcorre entre o colapso e a desfibrilação.[14] Assim, a chance de sobrevivência após transcorridos 12 minutos entre o colapso e a desfibrilação é de apenas 2% a 5%.

Nos primeiros quatro a cinco minutos de uma PCR, o coração se encontra na chamada fase elétrica, durante a qual a amplitude de fibrilação ventricular é alta (FV grosseira), estando o coração altamente propício ao choque. Após os primeiros cinco minutos, o coração entra na fase circulatória, na qual a amplitude da FV torna-se diminuída, pela depleção do substrato energético miocárdico (FV fina).[1]

Sob esse ponto de vista, nos casos em que o socorrista chega ao local de atendimento com mais de cinco minutos de PCR ou quando a PCR não é testemunhada, a recomendação é realizar cinco ciclos de trinta compressões e duas ventilações (aproximadamente dois minutos) antes da tentativa de desfibrilação. Um breve pe-

ríodo de RCP aumentará o fluxo sangüíneo coronário e, conseqüentemente, o substrato energético ao coração, que, por sua vez, contribui para aumentar o limiar de FV, com maiores chances de reversão ao choque.[1]

O desfibrilador externo automático é um equipamento de desfibrilação portátil, desenvolvido para ser utilizado por leigos treinados, pois interpreta o ritmo, seleciona o nível de energia e recomenda o choque. A recomendação ILCOR 2003 para o uso de desfibriladores automáticos em crianças foi aprovada recentemente, porém não existem evidências científicas suficientes para indicar ou contra-indicar o seu uso em lactentes.[1-3]

Diretrizes dos conselhos de ressuscitação que fazem parte do ILCOR, incluindo o Conselho Nacional de Ressuscitação do Brasil, recomendam que todos os veículos que respondem a potenciais vítimas de parada cardíaca ou que transportam pacientes com risco de apresentar uma parada cardíaca devem estar equipados com um desfibrilador e ter equipe treinada para sua utilização. A grande efetividade e segurança demonstrada com o uso dos desfibriladores externos automáticos (DEA) faz que esse tipo de equipamento seja o ideal a ser utilizado por não-médicos, quando atendem uma possível vítima de parada cardiorrespiratória (PCR). Alguns programas internacionais de acesso público à desfibrilação, com instituição precoce de RCP (dentro dos quatro a cinco minutos iniciais da PCR) e desfibrilação imediata, através de sistemas de respostas rápidas e planejadas, têm exibido excelentes resultados no que concerne à sobrevida por PCR. Programas de DEA e RCP por socorristas leigos, previamente treinados, em aeroportos,[15,16] departamentos de polícia,[17-21] cassinos[22] e outros[23,24] relataram taxas de sobrevivência de 49% a 74% para PCR súbita testemunhada. É necessário enfatizar a importância de uma legislação pública e de um programa de educação continuada para o leigo e o profissional da saúde, para que seja possível disseminar o conceito de desfibrilação imediata.

Qual tipo de energia um DEA usa na desfibrilação?

Basicamente, três tipos de ondas são disponíveis nos desfibriladores desde 1996: ondas bifásicas, ondas monofásicas sinusoidais e ondas monofásicas exponenciais truncadas. Estudos experimentais em porcos, bem como dois estudos realizados em seres humanos,[25,26] mostraram que o sucesso da desfibrilação é maior com ondas bifásicas (96%) do que com ondas monofásicas sinusoidais (67% a 77%), e do que com ondas monofásicas exponenciais truncadas (30% a 54%).

Vários formatos de onda bifásicos estão atualmente disponíveis no mercado, com quantidades variáveis de energia associadas, não existindo estudos randomizados que definam qual é a melhor onda bifásica. Essas tecnologias visam ao maior sucesso na desfibrilação com o menor dano miocárdico associado, já que a lesão miocárdica causada pela própria desfibrilação é um dos determinantes da disfunção miocárdica pós-parada. Além disso, com os desfibriladores bifásicos é possível reverter em 85% dos casos uma FV no primeiro choque.[1]

Tanto os choques bifásicos com energia fixa quanto aqueles com energia escalonada são seguros e eficazes para reverter uma FV de curta ou longa duração (recomendação classe IIA).[1]

A tecnologia ligada à desfibrilação tornou-se uma área de intensas pesquisas nos últimos anos, com rápidos avanços que fazem antever para um futuro próximo novas possibilidades de desfibrilação e de desfibriladores mais inteligentes, que possam escolher o melhor momento para um choque, em que são maiores as chances de desfibrilação.

Etapas para a operação de um DEA

Etapa 1: ligar o DEA

Ligando-se o equipamento, surge um comando de voz que indica ordenadamente todas as ações subseqüentes necessárias à correta operação. Alguns equipamentos, ao serem ligados, ativam um sistema de gravação de vozes e do ritmo do paciente, permitindo que se recuperem posteriormente todos os dados relativos ao atendimento.

Etapa 2: colocar os eletrodos

Os eletrodos auto-adesivos dos desfibriladores devem ser colocados junto à borda esternal direita, logo abaixo da clavícula, e no gradeado costal esquerdo, à esquerda do mamilo esquerdo (Figura 10).

As pás podem vir conectadas ao desfibrilador ou o próprio equipamento informa a necessidade dessa conexão.

Em crianças de até oito anos de idade, devem ser utilizadas pás infantis ou um sistema redutor de dosa-

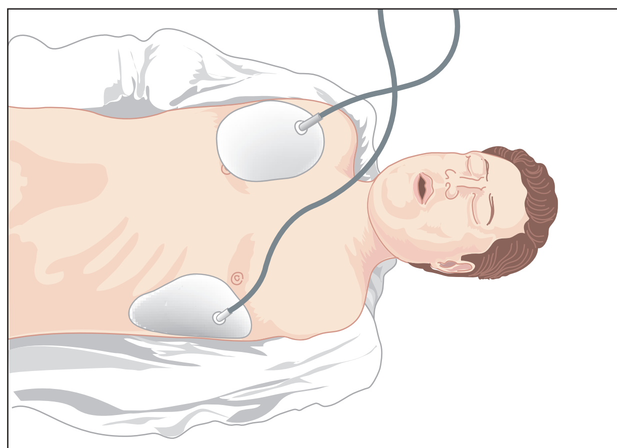


Figura 10. Posição correta das pás para desfibrilação.

gem. Na ausência desse sistema ou de pás apropriadas para a idade, recomenda-se a utilização de pás de adultos considerando-se a relação risco-benefício. As pás devem ser posicionadas nos mesmos pontos anatômicos de um adulto, porém, quando o tórax da criança não permitir em função do tamanho, uma das pás deverá ser fixada no centro do peito, enquanto a outra deve ficar na região interescapular. Vale ressaltar que o procedimento inverso não pode ser feito, isto é, jamais deve-se utilizar pás infantis em uma vítima adulta.[1-3]

Alguns problemas relacionados à colocação das pás podem surgir. Medicamentos administrados por intermédio de discos metálicos colocados no tórax (medicamentos transdérmicos) devem ser retirados para uma melhor conexão das pás ao tórax e para que se evitem faíscas com perda da energia desfibrilatória. Vítimas com o tórax molhado devem ser secadas antes da tentativa de conexão das pás. Homens com densa pilosidade torácica devem ser submetidos a raspagem dos pêlos com um barbeador ou ter os pêlos "arrancados" com um primeiro par de pás auto-adesivas, sendo em seguida aplicado um segundo par (sempre checar a disponibilidade de um segundo ou mesmo terceiro par de pás). Vítimas portadoras de marca-passos ou desfibriladores internos implantados devem ter a posição de colocação das pás ligeiramente modificada, afastando-se cerca de 2,5 cm do dispositivo implantado.

Etapa 3: afastar-se e analisar

As compressões torácicas devem ser mantidas enquanto as pás são aderidas ao tórax por outro socorrista, devendo, contudo, ser interrompidas durante o momento de análise do ritmo cardíaco. O próprio equipamento soa um alerta, indicando para afastar-se do paciente, pois o ritmo cardíaco está sendo analisado. É necessário afastar-se do paciente para que interferências não acarretem falsas leituras. Em seguida, o equipamento informa se o choque é ou não indicado.

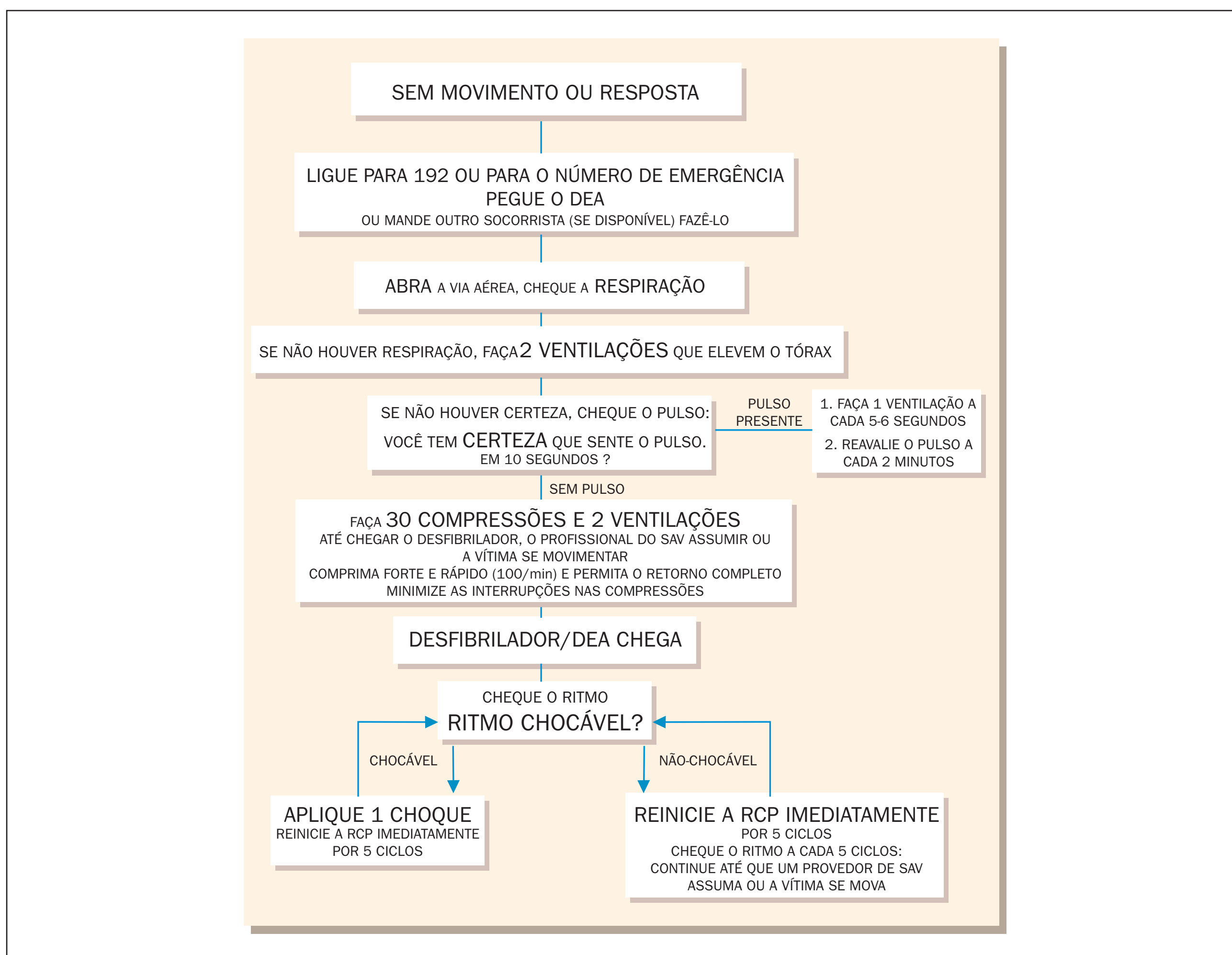


Figura 11. Algoritmo de atendimento do BLS para profissionais da saúde. ABCD primário: suporte básico. Figura adaptada de American Heart Association guidelines for CPR and ECG, 2005.

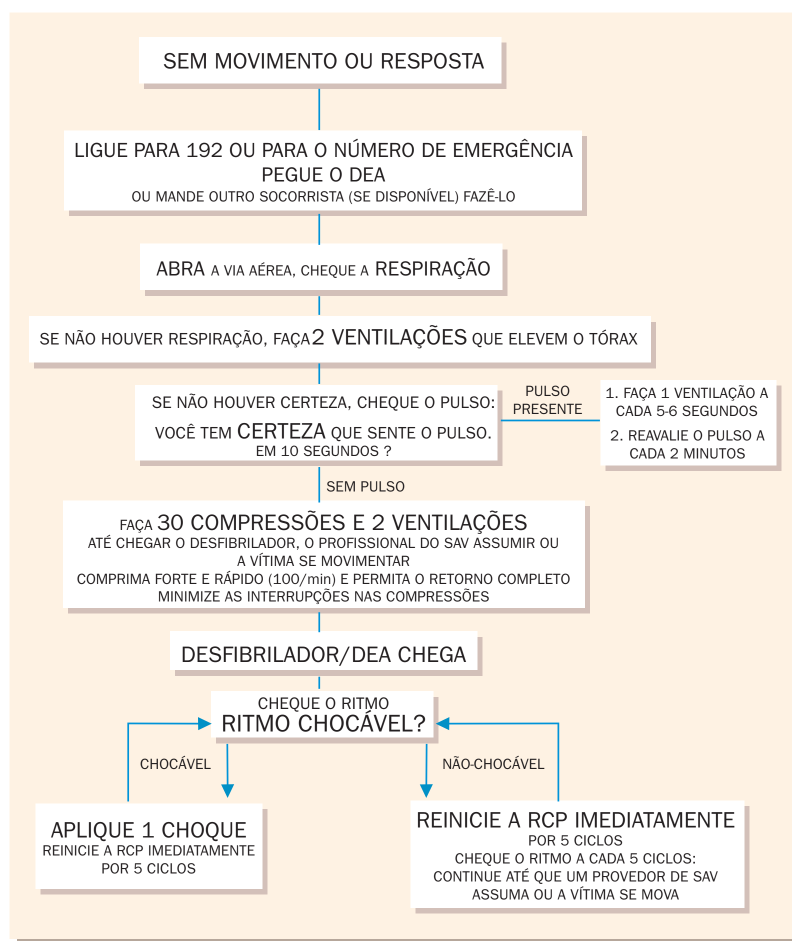


Figura 12. Algoritmo do adulto: suporte básico de vida para profissionais da saúde.

Etapa 4: afastar-se da vítima e apertar o botão de choque

Deve-se ordenar verbalmente o afastamento de todos e certificar-se por meio de contato visual que todos estejam realmente afastados da vítima, incluindo o próprio operador, e em seguida pressionar o botão de choque.

Os novos equipamentos já estão programados para fornecer choques únicos que deverão ser seguidos por RCP imediata realizada por cerca de dois minutos (cinco ciclos de trinta compressões e duas ventilações).

Reavaliação[1,9]

Após dois minutos de RCP, o ritmo cardíaco da vítima é reavaliado pelo próprio equipamento, sendo recomendado um novo choque, quando detectado um ritmo chocável. Se o choque não for recomendado, será solicitado ao operador que reinicie RCP imediatamente. Se a vítima apresentar sinais de movimento durante a RCP pós-choque não-recomendado, deve-se checar o pulso e a respiração. Se o pulso estiver presente, deve-se avaliar a respiração.

Quando a respiração estiver presente, deve-se colocar a vítima em posição de recuperação, monitorando a respiração e a circulação. Se uma vítima inconsciente permanecer em decúbito dorsal e respirando espontaneamente, as vias aéreas podem ficar obstruídas com secreção, vômitos ou com a língua. Esse problema pode ser resolvido quando colocamos a vítima de lado, facilitando a drenagem de líquidos pela boca.

Quando a respiração estiver ausente ou for inadequada, mas com pulso presente, deve-se fornecer apenas um suporte ventilatório, uma ventilação a cada cinco a seis segundos (10-12 rpm) para adultos ou uma ventilação a cada três a cinco segundos para crianças, reavaliando a vítima a cada dois minutos através da checagem do pulso. Em lactentes, não se recomenda o uso de DEA.

Figura 13. Algoritmo pediátrico: suporte básico de vida para profissionais da saúde.

Deve-se permanecer seguindo as orientações do equipamento até que a equipe do suporte avançado se apresente; portanto, jamais se deve desligar o equipamento ou remover as pás do tórax da vítima até a chegada do suporte avançado. O suporte avançado rápido será abordado no Capítulo 3 desta seção.

Resumo

O suporte básico de vida (SBV) visa em sua essência ao atendimento imediato da parada cardiorrespiratória e compreende os três primeiros elos da corrente da sobrevivência. O reconhecimento da parada cardiorrespiratória, a realização das manobras de ressuscitação cardiopulmonar e da desfibrilação precoce, assim como a chegada do suporte avançado, estão diretamente relacionados com a sobrevida. A correta seqüência de checagem e as manobras de RCP com a desfibrilação precoce aumentam a chance de sobrevivência de uma vítima de parada cardiorrespiratória. A participação da população leiga no atendimento da parada cardiorrespiratória tem fundamental importância, assim como a participação médica. As cidades e comunidades brasileiras precisam se empenhar para desenvolver métodos populacionais de esclarecimento e incentivo à busca por informações precisas do tratamento da parada cardiorrespiratória.

Bibliografia

1. American Heart Association. Guidelines 2005 for Cardiopulmonar Ressuscitation and Emergency Cardiac Care. Currents in Emergency Cardiovascular Care 2005; 16(4):1-27.
2. American Heart Association. Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Pediatric Basic Life Support. Circulation 2005; 112:IV-156-IV-166.
3. Lopes AGD, Lopes LNGD. Ressuscitação pediátrica. In: Timerman S, Gonzalez MMC, Ramires JAF. Ressuscitação e emergências cardiovasculares do básico ao avançado. Barueri: Manole, 2007; 419-38.
4. Timerman S, Gonzalez MMC, Mesquita ET, et al. Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação (ILCOR). Papel das novas diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares de emergência 2005-2010. Arq Bras Cardiol 2006; 87(5):201-8.
5. American Heart Association. Guidelines 2005 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005; 112:IV-167-IV-187.
6. American Heart Association. Suporte básido de vida para provedores de saúde, 2002.
7. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recomended guidelines for uniform reporting of data from on out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein style. American Heart Association/European Ressuscitation Council/Heart and Stroke Foundation of Canada/Australian Ressuscitation Council. Circulation 1991; 84:960-75.
8. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds- Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and ressuscitation: a tale of 29 cities. Ann Emerg Med 1990; 19:179-86.
9. Page RL, Hamdan MH, Mckenas DK. Defibrillation aboard a comercial aircraft. Circulation 1998; 97:1429-30.
10. American Heart Association. Guidelines 2000 for Cardiopulmonar Ressuscitation and Emergency Cardiac Care. Circulation 2000; 102:I1-I384.
11. Dick WF, Eberle B, Wisser G, Schneider T. The carotid pulse check revisited: What if there is no pulse? Crit Care Med 2000; 28:N183-N185.
12. Kern KB. Cardiopulmonary resuscitation without ventilation. Crit Care Med 2000; 28:N186-N189.
13. The Emergency Cardiac Care Committee of the American Heart Association. Risk of infection during CPR training and rescue: supplemental guidelines. JAMA 1989; 262:2714-5.
14. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. Ann Emerg Med 1993; 22:1652-8.
15. O'Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac arrest program. Circulation 1997; 96:2849-53.
16. Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. Circulation 1998; 97:1429-30.
17. White RD, Vukov LF, Bugliosi TF. Early defibrillation by police: initial experience with measurement of critical time intervals and patient outcome. Ann Emerg Med 1994; 23:1009-13.
18. White RD, Asplin BR, Bugliosi TF, Hankins DG. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics. Ann Emerg Med 1996; 28:480-5.
19. White RD, Hankins DG, Bugliosi TF. Seven years' experience with early defibrillation by police and paramedics in an emergency medical services system. Resuscitation 1998; 39:145-51.
20. Davis EA, Mosesso VN Jr. Performance of police first responders in utilizing automated external defibrillation on victims of sudden cardiac arrest. Prehosp Emerg Care 1998; 2:101-7.
21. Mosesso VN Jr, Davis EA, Auble TE, Paris PM, Yealy DM. Use of automated external defibrillators by police officers for treatment of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1998; 32:200-7.
22. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in cassinos. N Engl J Med 2000; 343:1206-9.
23. Nichol G, Hallstrom AP, Kerber R, Moss AJ, Ornato JP, Palmer D, Rigel B, Smith S Jr, Weisfeldt ML. American Heart Association report on the Second Public Access Defibrillation Conference, April 17-19, 1997. Circulation 1998; 97:1309-14.
24. Weisfeldt ML, Kerber RE, McGoldrick RP, Moss AJ, Nichol G, Ornato JP, Palmer DG, Riegel B, Smith SC Jr. Public access defibrillation: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation. Circulation 1995; 92:2763.
25. Behr JC, Hartley LL, York DK, Brown DD, Kerber RE. Truncated exponential versus damped sinusoidal waveform shocks for transthoracic defibrillation. Am J Cardiol 1996; 78:1242-5.
26. Martens PR, Russell JK, Wolcke B, Paschen H, Kuisma M, Gliner BE, Weaver WD, Bossaert L, Chamberlain D, Schneider T. Optimal Response to Cardiac Arrest study: defibrillation waveform effects. Resuscitation 2001; 49:233-43.

Capítulo 2

Suporte Avançado de Vida no Adulto

Maria Margarita Castro Gonzalez
Ari Timerman
Daniel Born

Pontos-chave

- As novas diretrizes de RCP enfatizam a importância de realizar-se compressões torácicas de alta qualidade, ou seja, com freqüência e profundidade adequadas.
- Há informações crescentes sobre o uso de máscara laríngea e de combitubo esôfago-traqueal (Combitubo®). O uso de intubação endotraqueal é limitado a socorristas com treinamento adequado.
- A confirmação da colocação do tubo endotraqueal em posição correta requer tanto uma avaliação clínica quanto o uso de um dispositivo (por exemplo, um detector de CO_2 exalado, um dispositivo detector esofágico).
- A inserção de uma via aérea avançada pode não ser alta prioridade.
- Caso uma via aérea avançada seja estabelecida, as compressões torácicas devem ser aplicadas continuamente (cem por minuto) e as ventilações de resgate devem ser aplicadas em uma freqüência de oito a dez ventilações por minuto (uma ventilação a cada seis a oito segundos).
- Administração intravenosa ou intraóssea (IO) de medicamentos é preferível à administração endotraqueal.

Introdução

A cada ano, aproximadamente entre 400.000 e 460.000 pessoas nos Estados Unidos[1] e 700.000 adultos previamente saudáveis[2] na Europa sofrem morte súbita. Manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) são fornecidas a cerca de dois terços destas vítimas.[3] De todas as vítimas de parada cardiorrespiratória (PCR) tratadas pelos sistemas médicos de emergência, apenas 5% a 10% sobrevivem; dos pacientes com fibrilação ventricular (FV), a sobrevida hospitalar é de 15%. A sobrevida após uma PCR em ambiente intra-hospitalar é de 17% a 18%.[4,5]

Em 2000, ocorreu a primeira conferência internacional sobre parada cardiorrespiratória e cuidados cardiovasculares de emergência, que levou à publicação das diretrizes para normatização de técnicas de ressuscitação cardiopulmonar reconhecidas pela American Heart Association,[6] baseadas em evidências. Nos meses de novembro e dezembro de 2005, foram publicadas as novas Diretrizes de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência,[7] atualizando as diretrizes de 2000.

Definições

Parada cardíaca caracteriza-se pela interrupção súbita da circulação sistêmica em um indivíduo com expectativa de vida, ou seja, não portador de doença crônica intratável ou em fase terminal. Nos instantes que precedem a parada cardíaca ou que imediatamente a sucedem, ocorre a interrupção da atividade respiratória, caracterizada pela ausência de movimentos torácicos inspiratórios efetivos; tal situação define a PCR.

Após a PCR, o conjunto de procedimentos que visam ao restabelecimento da circulação de sangue oxigenado para o cérebro e outros órgãos vitais é conhecido como RCP. A iniciação rápida das manobras é crítica, visto que se trata de uma medida que melhora a sobrevida desses pacientes.[8]

Suporte avançado de vida em cardiologia (SAVC)

O prognóstico do paciente vítima de PCR está intimamente relacionado ao intervalo entre o colapso e a in-

tervenção por pessoas treinadas, oferecendo os suportes básico e avançado de vida. O grande impacto na sobrevivência a uma PCR está relacionado a um suporte básico de vida bem realizado e prontamente iniciado. A probabilidade de sobrevida diminui a cada minuto a partir do colapso, com comprometimento progressivo do sistema cardiovascular e das funções neurológicas.

Ao término do ABCD primário (Figura 1), com a tentativa de desfibrilação do paciente com um único choque (se o ritmo era fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso), deve-se manter a RCP com ciclos de trinta compressões para duas ventilações, e a cada cinco ciclos repetir um choque, até que o suporte avançado esteja disponível, quando então dá-se o início do chamado ABCD secundário.[7]

Nessa etapa, serão necessárias técnicas avançadas e invasivas para o manejo do paciente em PCR. O socorrista tentará restituir as funções vitais de respiração e circulação do paciente e, quando bem-sucedido, permanecerá reavaliando a vítima e iniciando os cuidados pós-ressuscitação.

ABCD secundário

A (*airway*)

Nessa etapa, deve-se conseguir uma via aérea (VA) pérvia e definitiva, assegurando a ventilação adequada e a conseqüente oxigenação tecidual. O paciente deverá ser submetido à colocação de um tubo traqueal (TT) (Figura 2). São alternativas à intubação orotraqueal (IOT) a máscara laríngea (ML) ou o combitubo[9] (Figura 3). Uma das mudanças da Diretriz 2005 é a ênfase na qualidade das compressões torácicas, evitando-se interrupções das compressões. Atualmente, admite-se que a tentativa de ressuscitação seja realizada apenas com ventilação com bolsa-valva-máscara, desde que esteja sendo efetiva. Caso se opte pelo tubo endotraqueal, o ideal é que a RCP não seja interrompida, ou, se possível, que ocorra apenas no momento da passagem do tubo.

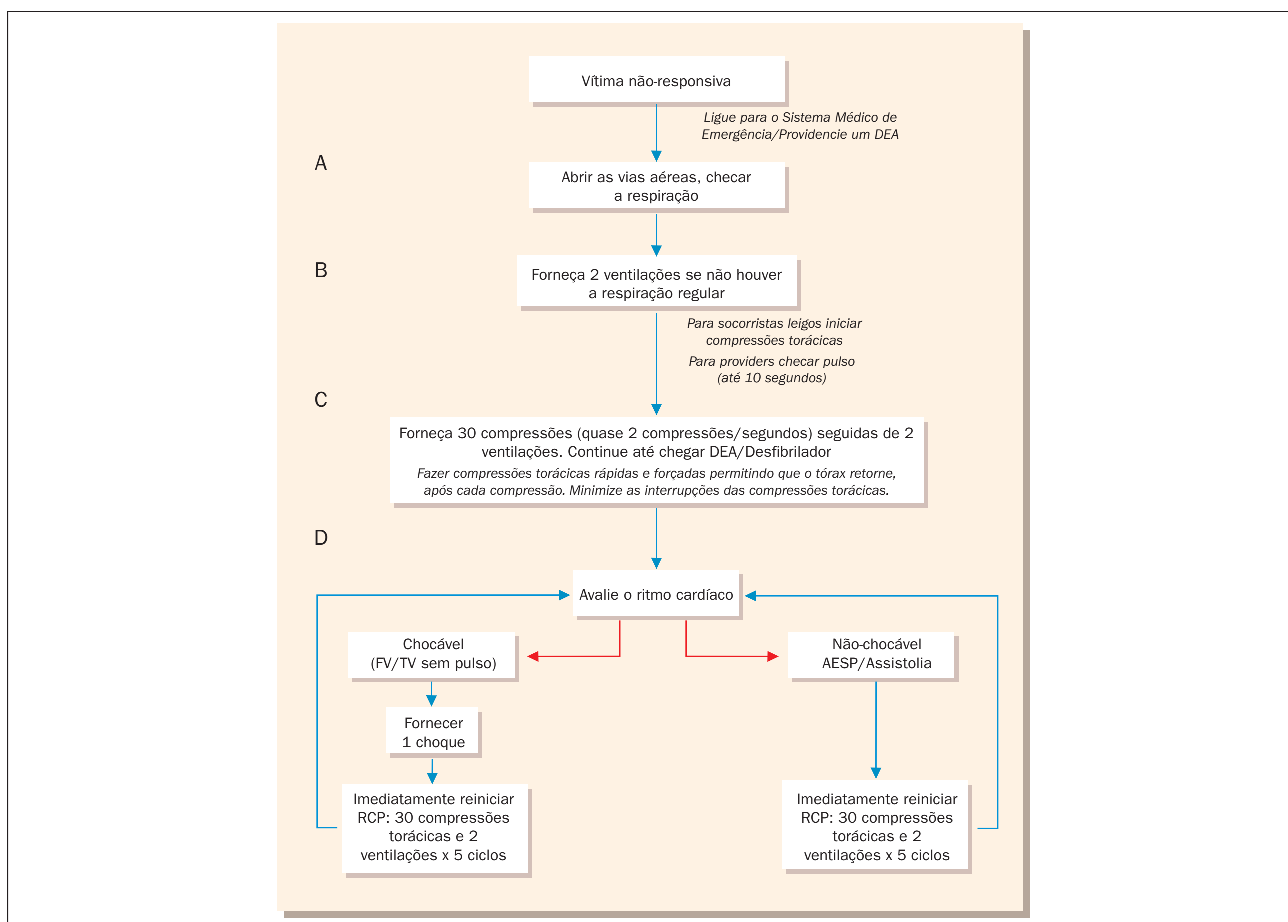


Figura 1. ABCD primário. A: avaliar responsividade, solicitar ajuda, realizar abertura de vias aéreas e avaliar respiração; B: fornecer duas ventilações de resgate; C: checar pulso e iniciar compressões torácicas (circulação); D: fornecer desfibrilação de preferência com energia bifásica (120-200 J) se o ritmo for FV/TV sem pulso e reiniciar imediatamente as compressões torácicas.

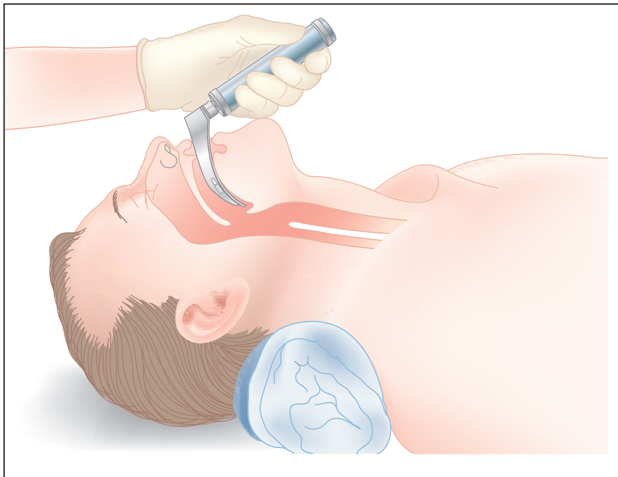


Figura 2. Posicionamento do laringoscópio durante intubação orotraqueal.

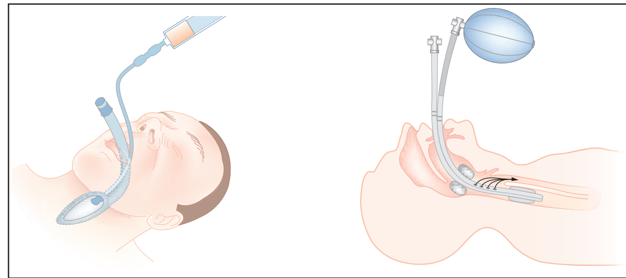


Figura 3. Alternativas da intubação orotraqueal para garantir uma via aérea definitiva durante a RCP. A: máscara laríngea; B: combitubo.

B (ventilação: confirmar posicionamento do tubo, fixar o tubo e continuar a ventilação e a oxigenação)

Após a IOT do paciente, o segundo passo consiste em confirmar o posicionamento adequado do TT. A confirmação clínica deve ser feita por meio de ausculta da região epigástrica, assim como ausculta de hemitórax esquerdo, hemitórax direito, ápice esquerdo e ápice direito (ausculta dos "cinco pontos"), o que ajuda a detectar intubação esofágica ou seletiva em brônquio fonte direito, enquanto se observa o movimento de expansão torácica (Figura 4A). Outro sinal clínico é a presença de condensação no tubo endotraqueal.

Após a confirmação clínica, recomenda-se a confirmação pela mensuração da concentração de gás carbônico exalado pelo paciente via tubo orotraqueal ($EtCO_2$) (Figura 4B) ou de detectores esofágicos (Figura 4C). Infelizmente esta confirmação não é realizada na maioria das vezes pela indisponibilidade dos recursos necessários. Depois de realizada a confirmação da IOT deve ser feita a fixação do tubo (Figura 4D).

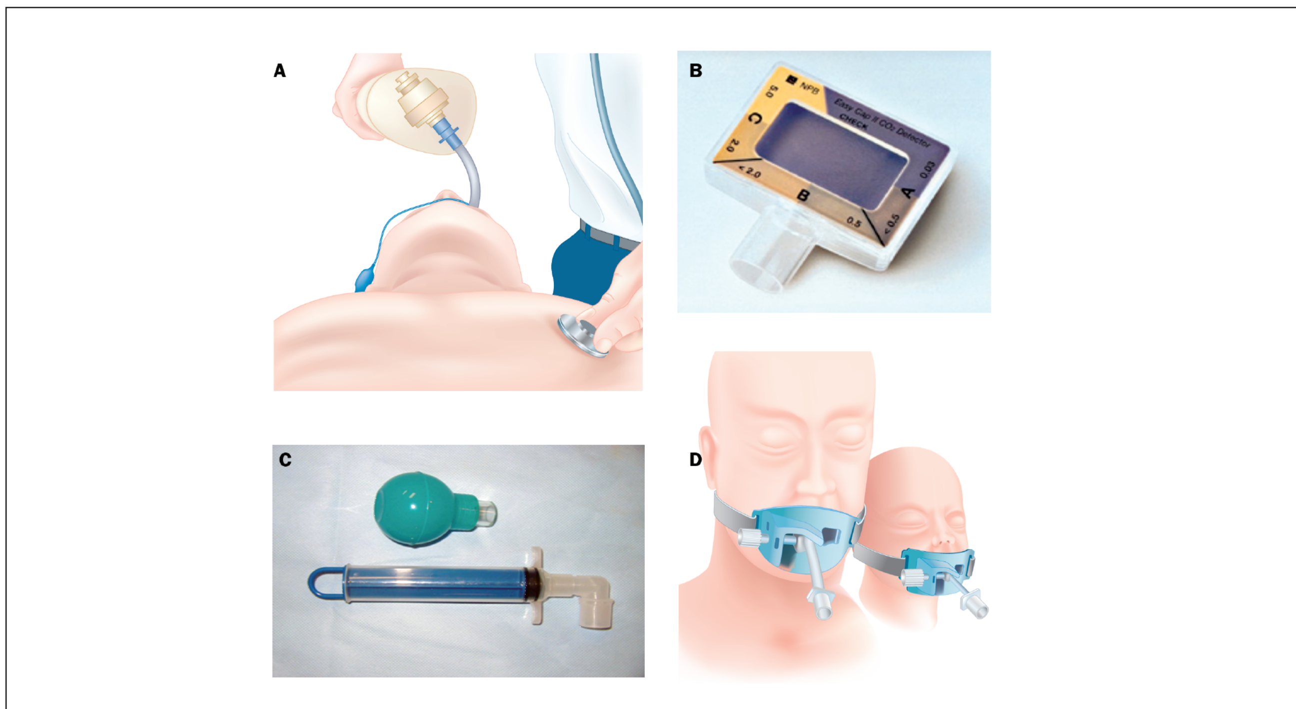


Figura 4. A: confirmação clínica da IOT; B: detector de CO_2; C: detectores esofágicos para confirmação da IOT; D: fixação do tubo traqueal.

Fixação do tubo traqueal

Não há estudos que comparem estratégias diferentes para fixar tubos traqueais durante a RCP. Estudos em unidades de cuidados intensivos[10] indicaram que equipamentos comerciais para fixar tubos traqueais, pranchas, colares cervicais e outras estratégias promovem um método equivalente para prevenir o deslocamento acidental do tubo, quando comparado com o método tradicional de fixar o tubo com fita adesiva. Tanto os fixadores comerciais de tubo traqueal quanto as fitas convencionais ou bandagens podem ser utilizados (classe I).

C (circulação: acesso venoso, conexão de eletrodos, agentes apropriados, RCP)

Prontamente deve-se obter um acesso venoso para a administração de medicamentos durante as manobras de RCP, evitando as interrupções das compressões torácicas. Há preferência de escolha do acesso venoso periférico nos membros superiores (veia antecubital). O acesso venoso central, apesar de proporcionar picos séricos maiores de concentração dos medicamentos e menor tempo para sua circulação, deve ser preterido, pois sua obtenção necessita da interrupção das compressões torácicas. Já o acesso periférico é de fácil obtenção, fácil aprendizado, apresenta menor risco de complicações e não necessita da interrupção das manobras de RCP. Recomenda-se que, após a administração (em *bolus*) de cada medicamento por uma veia periférica, seja feita uma infusão em *bolus* de 20 ml de solução salina e que se eleve o membro por 10 a 20 segundos.[11]

Vias alternativas para administração de medicamentos

Se não for possível estabelecer o acesso IV, a via intraóssea (IO)[12-15] pode proporcionar concentrações plasmáticas adequadas para a administração de fármacos. Os medicamentos também podem ser ministrados via tubo endotraqueal, mas as concentrações plasmáticas alcançadas são variáveis e substancialmente mais baixas que aquelas alcançadas quando a mesma substância é ministrada por via IV ou IO.

Com a colocação dos eletrodos, será possível a monitorização do "ritmo" da parada – **fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sem pulso, assistolia e atividade elétrica sem pulso.** Tal identificação permite uma abordagem diferenciada para cada situação, com a administração dos principais medicamentos específicos.

D (diagnóstico diferencial)

Nessa fase, deve-se avaliar e tratar possíveis causas reversíveis para cada "ritmo" de PCR. Nos casos de PCR em fibrilação ventricular e taquicardia ventricular (FV e TV), o tratamento é direto e específico e consiste na desfibrilação imediata, que pode reverter tal ritmo independentemente da descoberta imediata da causa da PCR. Mesmo assim, recorrências da FV/TV podem surgir se houver uma causa subjacente. Entretanto, em casos de PCR em assistolia ou atividade elétrica sem pulso (não FV/TV), a recuperação da circulação espontânea depende quase que completamente do reconhecimento e do tratamento das potenciais causas. São elas: hipovolemia, hipóxia, acidose, hipercalemia/hipocalemia, hipotermia, intoxicação exógena, tamponamento pericárdico, pneumotórax hipertensivo, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar (Tabela I). Para cada situação, recomenda-se tratamento específico, enquanto as demais medidas de RCP são tomadas, para recuperação da circulação espontânea.

Fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso

A intervenção mais importante durante os primeiros minutos de uma FV/TV sem pulso (Figura 5) é a RCP imediata, com mínima interrupção das compressões torácicas e desfibrilação precoce (classe I).[7] Nos casos de PCR testemunhadas e com desfibrilador disponível, depois de fornecer duas ventilações e checar o pulso, deve ligar-se o desfibrilador e checar o ritmo. Se a PCR não foi testemunhada em âmbito extra-hospitalar, o socorrista deve fornecer cinco ciclos de RCP antes da desfibrilação.[7] Se FV/TV estiver presente, fornecer um choque e reiniciar a RCP imediatamente, começando pelas compressões torácicas. Se um desfibrilador bifásico estiver disponível, fornecer a desfibrilação com energia efetiva, geralmente entre 120 e 200 J (150 a 200 J para uma onda exponencial truncada ou de 120 J para uma onda bifásica retilínea); se o socorrista não souber a energia efetiva de seu equipamento, fornecer 200 J para o primeiro choque e energia igual ou superior para choques subseqüentes. Se um desfibrilador monofásico estiver disponível, fornecer desfibrilação com 360 J.

Tabela 1. Possíveis causas em todas as modalidade de PCR

6H	6T
Hipoxemia	Tromboembolismo pulmonar
Hipovolemia	Trombose coronária
Hipocalemia/hipercalemia	Tamponamento cardíaco
Hidrogênio (acidose)	Tóxicos
Hipotermia	Tensão no tórax
Hipoglicemia	Trauma

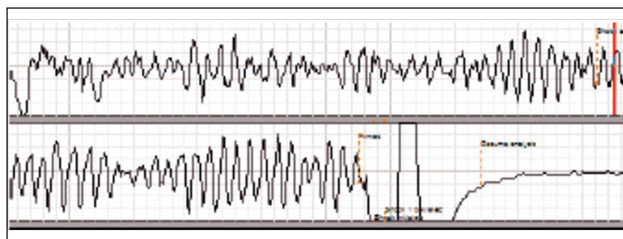


Figura 5. Ritmo de fibrilação ventricular.

Os provedores devem fornecer um choque, e não três, como era recomendado nas Diretrizes de 2000, porque a taxa de sucesso com a desfibrilação bifásica é muito alta,[16] e pela importância em minimizar as interrupções das compressões torácicas. O tempo perdido para carregar o desfibrilador, fornecer o choque e checar o pulso pode interromper as compressões torácicas por 37 segundos ou mais.[17]

Imediatamente após o choque, deve-se reiniciar a RCP (começando pelas compressões torácicas) por cinco ciclos (ou perto de dois minutos, se uma via aérea avançada foi obtida), e depois checar o ritmo.

Um dos pontos mais importantes do SAV é minimizar o tempo sem compressões torácicas e fornecê-las eficientemente. Não é recomendado checar pulso ou ritmo após o choque; ao invés disso, começar imediatamente a RCP.

A introdução de uma VA avançada pode requerer a interrupção das compressões torácicas por muitos segundos. A introdução de uma VA pode ser postergada por vários minutos durante uma tentativa de ressuscitação.

Uma vez inserida uma VA avançada (TT, ML ou Combitubo®), não devem existir pausas para a ventilação. Caso haja mais de um socorrista, um deve fornecer cem compressões por minuto de maneira contínua, enquanto o outro deve ministrar de oito a dez ventilações por minuto, sem necessidade de sincronismo. Os socorristas devem trocar os papéis a cada dois minutos, evitando-se a fadiga e a perda de qualidade das compressões.

Estabelecer um acesso venoso é importante, mas não deve interferir nas compressões nem na desfibrilação. Se a FV/TV sem pulso persistir depois de realizados um ou dois choques, administrar um vasopressor (epinefrina a cada três a cinco minutos ou vasopressina na dose única de 40 UI por via IV/IO ao invés da primeira ou da segunda dose de epinefrina). Não interromper as compressões torácicas para fornecer a medicação. Os medicamentos devem ser administrados rapidamente, depois de se checar o ritmo, antes ou depois de fornecer o choque. É uma recomendação da nova diretriz o preparo dos medicamentos antes de o ritmo ser checado, para poder administrá-la rapidamente. Este aspecto, porém, é menos importante do que minimizar as interrupções das compressões torácicas.[7]

Quando a FV/TV sem pulso persiste depois de dois ou três choques, deve-se considerar o uso de um antiarrítmico, como a amiodarona (classe IIb). A dose inicial da amiodarona é de 300 mg, e uma dose adicional de 150 mg pode ser administrada, sempre alternando com uma medicação vasoconstritora. A manutenção após retorno de ritmo com pulso é de 1 mg/min por seis horas e 0,5 mg/min por dezoito horas. Em um estudo, a amiodarona mostrou-se superior à lidocaína em FV ou TV sem pulso refratária, em atendimento extra-hospitalar, quanto à sobrevida na admissão hospitalar. No entanto, a mortalidade intra-hospitalar não foi diferente nos dois grupos.[18]

Se a amiodarona não estiver disponível pode ser administrada a lidocaína (classe indeterminada), na dose inicial de 1 a 1,5 mg/kg; doses subseqüentes de 0,5 a 0,75 mg/kg podem ser administradas até uma dose total de 3 mg/kg. O magnésio (classe IIa para *torsade de pointes)* pode ser utilizado, principalmente no contexto de hipomagnesemia e *torsade de pointes* relacionada ao QT longo. A dose recomendada é de 1 a 2 g, diluídos em 10 ml de solução de glicose a 5%, administrada em cinco minutos.

Checar ritmo após dois minutos de RCP; se estiver presente um ritmo não-chocável e organizado, deve-se palpar o pulso. A checagem do pulso deve ser breve. Se o pulso estiver presente, deve-se começar com os cuidados pós-ressuscitação. O algoritmo da Figura 6 sintetiza o atendimento da PCR por FV/TV sem pulso.

Atividade elétrica sem pulso

Atividade elétrica sem pulso (AESP) engloba um grupo de ritmos que, embora com um nível de organização aparente, com exceção da taquicardia ventricular, não apresentam clinicamente um pulso palpável em qualquer artéria. Desta forma, pode compreender ritmos bradicárdicos ou taquicárdicos, com complexo QRS estreito ou alargado, sinusal, supraventricular ou ventricular.[19]

A seqüência de atendimento do paciente com AESP tem início do mesmo modo que outros algoritmos recomendados pelo ILCOR (Figura 8), com o ABCD primário compreendendo:

A: Avaliação de responsividade, solicitação de ajuda (serviço de emergência/desfibrilador) e abertura de vias aéreas;
B: Ventilações de resgate;
C: Checar pulso, iniciar compressões torácicas;
D: Avaliar ritmo.

Verificada atividade elétrica sem pulso, não é recomendado choque. Inicia-se então o **ABCD secundário**, mantendo ressuscitação cardiopulmonar por cinco ciclos. Neste período, deve ser garantida via aérea definitiva. Após essa garantia, as massagens e as ventilações passam a ser feitas de maneira assíncrona, mantendo as

Realizar BLS

↓

Após chegada de desfibrilador, avaliar o ritmo
se FV/TV sem pulso: aplicar 1 choque
manual bifásico 120-200 J/monofásico: 360 J.
Reiniciar RCP imediatamente, trocar pessoa que comprime durante cada verificação de ritmo.

↓

Obter via aérea definitiva, acesso IV ou 10 e monitorização.
Administrar vasopressor assim que possível.
Adrenalina (1 mg) IV/10 a cada 3-5 minutos
ou vasopressina 40 UI IV/10 em substituição a 1ª ou 2ª dose de adrenalina.

↓

Verificar ritmo 2 minutos após cada desfibrilação
se FV/TV sem pulso: aplicar 1 choque
manual bifásico: 120-200 J/monofásico: 350 J.
Reiniciar RCP imediatamente, trocar pessoa que comprime durante cada verificação de ritmo.

→ Se assistolia – mudar de algoritmo
Se atividade elétrica – checar pulso
Sem pulso – algoritmo AESP

↓

Administrar antiarrítmico
Amiodarona 300 mg IV/10 seguido de 150 mg IV/10 após 3-5 min
Lidocaína 1 a 1,5 mg/kg IV/10 seguido de 0,5 a 0,75 mg/kg a cada 5 a 10 min até dose máxima
Sulfato de magnésio 1 a 2 g IV/10 se *torsades de pointes*

↓

Verificar ritmo 2 minutos após cada desfibrilação
Se FV/TV sem pulso: aplicar 1 choque
manual bifásico: 120-200 J/monofásico: 360 J.
Reiniciar RCP imediatamente, trocar pessoa que comprime durante cada verificação de ritmo.

↓

Após 2 minutos, checar ritmo no monitor. Se ritmo organizado e pulso.

↓

Cuidados pós-RCP

Durante o atendimento da PCR

. Comprima forte e rápido (100/min)
. Garanta o retorno completo do tórax
. Minimize as interrupções nas compressões torácicas

. Rodizie o compressor a cada 2 min, na checagem do ritmo

. Um ciclo de RPC: 30 compressões e 2 ventilações; 5 ciclos "2 min"
. Evite hiperventilação
. Assegure a via aérea e confirme a posição

. Após assegurar a via aérea, os socorristas não mais realizam "ciclos" de RPC
Faça compressões torácicas contínuas, sem pausas para ventilar. Faça 8 a 10 ventilações por minuto
Cheque o ritmo a cada 2 minutos

Figura 6. Tratamento da FV/TV sem pulso.
Figura adaptada de American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergence Cardiovascular Care, 2005.

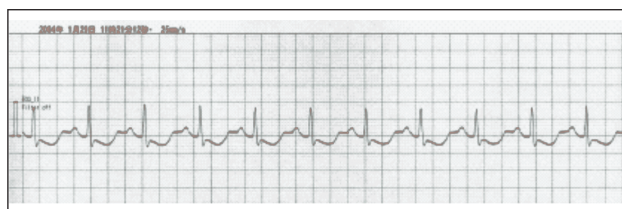


Figura 7. Traçado eletrocardiográfico de paciente com PCR em AESP.

compressões na velocidade de cem por minuto e as ventilações em torno de oito a dez por minuto.[19]

No item circulação do ABCD secundário, além da monitorização, garante-se um acesso IV ou IO, e inicia-se adrenalina 1 mg IV em *bolus*, seguida de 20 ml de solução salina em *flush*. Essa medicação pode ser administrada novamente a cada três a cinco minutos. Alternativamente, pode-se utilizar vasopressina 40 UI IV/IO no lugar da primeira ou da segunda adrenalina. A atropina é recomendada no caso de uma AESP lenta, com dose de 1 mg

IV/IO a cada três a cinco minutos e com dose máxima preconizada de 3 mg. Após a realização do ABC secundário, continua-se a RCP com compressões torácicas e ventilações, utilizando-se os medicamentos indicados e atuando sobre possíveis causas reversíveis (6H e 6T).

É importante considerarmos as causas específicas de AESP para que possamos atuar de maneira efetiva nestes pacientes. A Tabela II mostra as principais causas de AESP, fatores indicativos na história clínica e eletrocardiograma, além do tratamento recomendado.

Assistolia

O manejo do paciente com assistolia tem muitas semelhanças com o tratamento do paciente que apresenta uma atividade elétrica sem pulso (AESP), tanto que, nas últimas diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar da American Heart Association, assistolia e AESP encontram-se no mesmo algoritmo de tratamento.[19]

Tabela II. Fatores precipitantes de AESP, características do eletrocardiograma e tratamento

Condição	Características do ritmo ao eletrocardiograma	Indícios da história e exame físico	Tratamento
Hipóxia	Freqüência lenta	Cianose, problemas de vias aéreas, condição dos gases sangüíneos	Oxigenação, ventilação
Hipovolemia	QRS estreito Freqüência rápida	História clínica, veias do pescoço planas, mucosas secas	Infusão de volume
Hidrogênio, íon (acidose)	Complexos QRS de amplitude baixa	História de diabete melito, acidose preexistente que responde a bicarbonato, insuficiência renal	Bicarbonato de sódio, hiperventilação
Hipercalemia ou hipocalemia	Hipercalemia - Ondas T mais altas e pontiagudas - Ondas P tornam-se menores - QRS se alarga - AESP de onda senoidal Hipocalemia - Ondas T aplanadas - Ondas U proeminentes - QRS alargado - QT se prolonga - Taquicardia de complexo largo	Hipercalemia: história de insuficiência renal, diabete melito, diálise recente, fístulas de diálise, medicações Hipocalemia: perda anormal de potássio, uso de diuréticos	Hipercalemia: bicarbonato de sódio, solução de glicose mais insulina, cloreto de cálcio, resinas de troca iônica, diálise (a longo prazo), salbutamol Hipocalemia: infusão rápida, porém controlada de potássio; acrescentar Magnésio
Hipotermia	Ondas J ou Osborne	História de exposição ao frio	Ver texto
Hipoglicemia	Variado	Diabete em uso de medicações, infecções, sepse	Aporte de glicose
Toxicidade (intoxicação por fármacos – tricíclicos, digoxina, β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio)	Diversos defeitos no ECG, QT predominantemente prolongado	Bradicardia, histórico de ingestão, de frascos vazios no local das pupilas, exame neurológico	Testes para pesquisa de agentes, intubação, lavagem gástrica, carvão ativado, conforme protocolo específico para intoxicação
Tamponamento cardíaco	Complexo estreito, freqüência rápida	História, não há pulso com a RCP, distensão das veias	Pericardiocentese
Tensão no tórax (pneumotórax hipertensivo)	Complexo estreito, freqüência lenta (hipóxia)	História, ECG, enzimas	Descompressão por agulha
Trombose coronária: SCA	ECG de 12 derivações anormal: ondas Q, alterações no segmento ST, ondas T invertidas	História, não se sente o pulso com a RCP, veias do pescoço dilatadas	Agentes fibrinolíticos, ver capítulo de SCA
Tromboembolismo pulmonar	Complexo estreito, freqüência rápida	História e exame clínico	Arteriografia pulmonar, embolectomia cirúrgica, fibrinolíticos
Trauma	Variado, com taquicardia (hipovolemia) ou bradicardia (hipóxia, trauma cerebral)		Estabilização do paciente, intubação, aporte volêmico

Adaptado de Cummins RO, Graves, Jr. ACLS Scenarios: Core concepts for care-based learning. St. Louis, MO: Mosby Lifeline, 1996.

ABC primário
Peça ajuda – Faça RPC
Conecte desfibrilador/monitor, quando disponível

↓

Monitorização de AESO → Sem indicação de desfibrilação/cardioversão

↓

ABC secundário → Considerar diagnóstico diferencial
Reinicie imediatamente a RPC por 5 ciclos. Durante o período:
A – Garanta via aérea definitiva.
B – Faça a confirmação clínica e adicional da posição da via aérea. Fixe o dispositivo.
C – Monitorize o paciente. Inicie drogas assim que tiver garantido acesso IV/IO.

↓

Drogas na sequência:
- Adrenalina 1 mg IV/IO *bolus* (repetir a cada 3-5 minutos) ou pode administrar.
- Vasopressina 40 UI/IO no lugar da primeira ou da segunda adrenalina.
- Atropina 1 mg IV *bolus* (repetir a cada 3-5 minutos até dose total de 4 mg) para AESP lenta.

↓

Diagnóstico diferencial – Considerar "6Hs" e "6Ts", atuando sobre causas reversíveis.

Importante: A cada 2 minutos verifique se o ritmo persiste ou se transformou-se em um ritmo chocável.
*Adaptado do Algotitmo ILCOR/2005.

Durante o atendimento da PCR

. Comprima forte e rápido (100/min)
. Garanta o retorno completo do tórax
. Minimize as interrupções nas compressões torácicas

. Rodizie o compressor a cada 2 min, na checagem do ritmo

. Um ciclo de RPC: 30 compressões e 2 ventilações; 5 ciclos "2 min"
. Evite hiperventilação
. Assegure a via aérea e confirme a posição

. Após assegurar a via aérea, os socorristas não mais realizam "ciclos" de RPC
Faça compressões torácicas contínuas, sem pausas para ventilar. Faça 8 a 10 ventilações por minuto
Cheque o ritmo a cada 2 minutos

Figura 8. Tratamento da PCR em AESP.

Confirmação do ritmo de assistolia

O socorrista que atende uma assistolia, ou melhor, que está diante de um paciente sofrendo uma parada cardíaca cuja monitorização mostra uma possível assistolia, precisa certificar-se de que aquilo que está vendo no monitor é realmente uma assistolia (Figura 9), em virtude de a abordagem ser muito diferente no caso de uma assistolia e de uma fibrilação ventricular fina. A assistolia representa o ritmo de pior prognóstico nos casos de parada cardiopulmonar e, em certas ocasiões, trata-se de um ritmo que se estabelece em virtude de uma evolu-

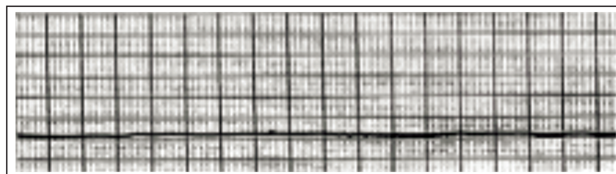


Figura 9. Ritmo de assistolia. Verificar eletrodos do paciente, cabos do desfibrilador, aumentar ganho do monitor e trocar de derivação se o paciente estiver sendo monitorizado ou trocar a posição das pás para confirmar o diagnóstico de assistolia.

ção natural e já esperada, apresentada por pacientes com doenças terminais, quando as medidas de RCP são extremamente discutíveis. Erros do socorrista podem levar ao diagnóstico de "falsa assistolia" e, essa situação, segundo a literatura,[20] é muito mais freqüente que a fibrilação ventricular mascarada como falsa assistolia.

Os procedimentos para a confirmação da assistolia são:

- verificar se o monitor e o desfibrilador estão ligados;
- verificar todas as conexões: dispositivo-cabos, cabos-paciente, dispositivos-pás auto-adesivas, pás-paciente;
- verificar o ganho ou a sensibilidade: selecionados no desfibrilador/monitor; se for baixo ou estiver desligado, todos os ritmos aparecerão como uma linha reta;
- verificar controle de seleção da derivação: se estiver em derivação, fazer uma rápida verificação do ritmo mudando a derivação; se estiver em pás, fazer uma rotação de noventa graus para verificar se há vetor de FV (pá superior do esterno direito para o esterno superior esquerdo; pá do ápex esquerdo para a borda inferior direita do esterno).

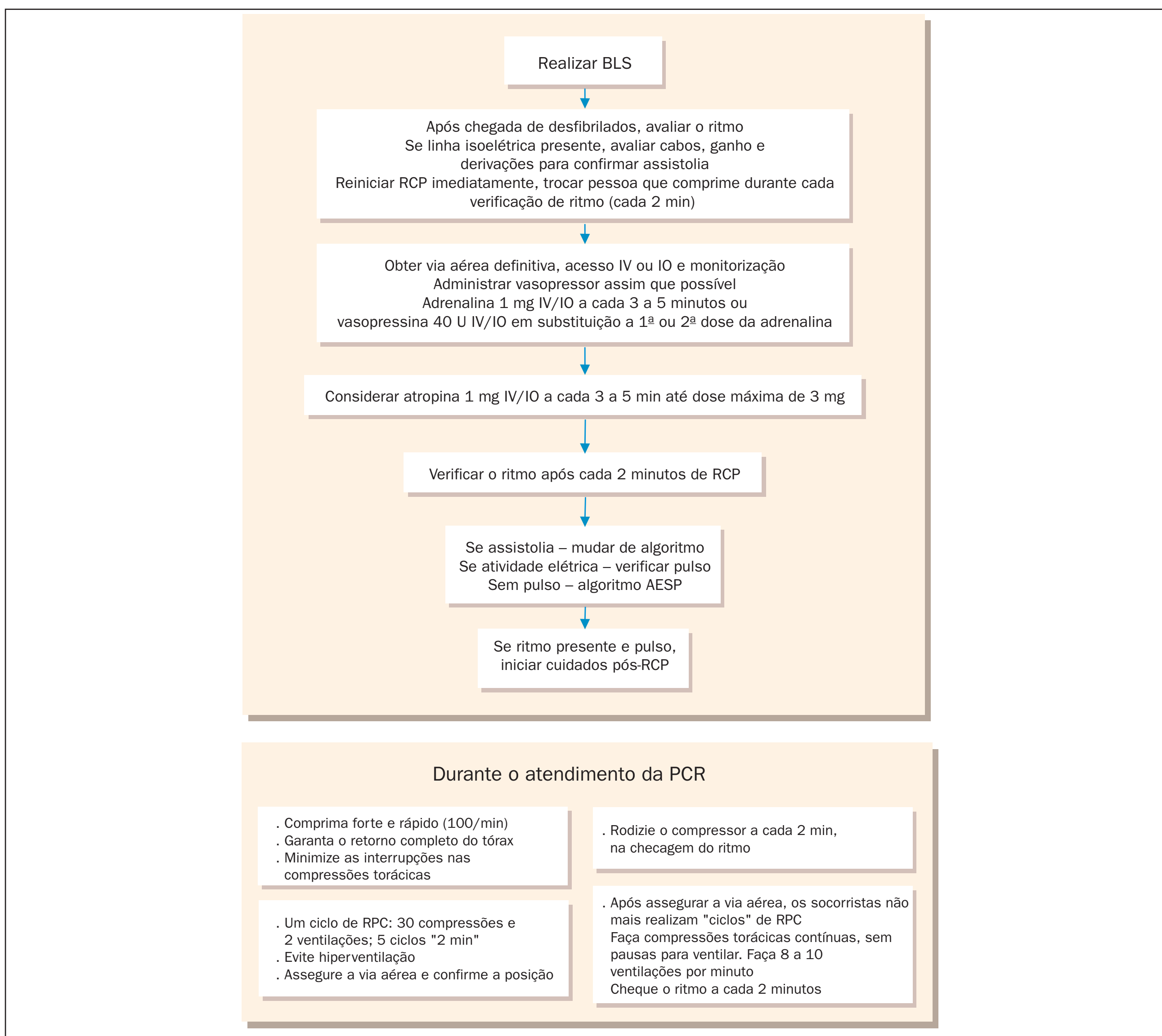


Figura 10. Tratamento da assistolia.
Figura adaptada de American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergence Cardiovascular Care, 2005.

Adrenalina ou vasopressina como primeira escolha

Um estudo relatou uma taxa de sobrevivência maior quando se utilizava vasopressina em comparação com adrenalina em pacientes que apresentavam PCR por assistolia; porém, esse mesmo estudo não conseguiu demonstrar aumento nas taxas de sobrevivência sem seqüelas neurológicas.[21]

Uso de marca-passo na assistolia

Estudos randomizados controlados não mostraram benefício no uso de marca-passo para pacientes com assistolia; atualmente, o uso de marca-passo não é mais recomendado para pacientes em parada cardíaca e cujo ritmo seja assistolia.[22,23]

O término dos esforços deve ser considerado por meio da análise de diversos fatores (tempo de PCR até o primeiro atendimento, tempo de atendimento da PCR, prognóstico do paciente, idade da vítima, entre outros). Apesar disso, na assistolia, se não ocorreu reversão da PCR após realização das medidas terapêuticas cabíveis, o término dos esforços deve ser considerado, pois o ritmo de assistolia na PCR determina um péssimo prognóstico da vítima.

Cuidados pós-ressuscitação

Após a reversão da PCR, alguns cuidados são necessários para impedir a deterioração da vítima e possibilitar a melhor condição possível para sua recuperação.

A reabordagem do ABC deve ser realizada periodicamente, sobretudo após o menor sinal de piora clínica. A verificação do correto posicionamento da cânula e da adequação das ventilações assegura a boa oxigenação do paciente. Após a reversão da PCR, o paciente pode ser colocado em ventilação mecânica. A colocação de um oxímetro de pulso permite avaliar a adequação dessa oxigenação.

A verificação do correto funcionamento do acesso venoso disponível e a conferência dos dados vitais (pressão arterial, freqüência cardíaca) e do ritmo de base permitem avaliar e manipular a condição hemodinâmica do paciente por meio da infusão de volume, substâncias vasoativas e antiarrítmicos, quando necessários. Após a estabilização do paciente, pode-se providenciar seu transporte para recursos mais adequados (UTI, sala de hemodinâmica).

Outra medida terapêutica recentemente aceita para aplicação clínica no período pós-PCR é a hipotermia terapêutica (temperatura central de 32 a 34ºC) por doze a 24 horas. Quando iniciada até seis horas após reversão, a hipotermia determina melhores prognósticos neurológico e de mortalidade.[24,25]

Hipertermia, convulsões, hipo e hiperglicemia devem ser evitadas no período pós-reanimação.

Conclusões

Idealmente, provedores de SAVC devem evitar as PCR, atuando no período pré-parada. O sucesso do SAVC no tratamento da PCR depende de um atendimento de alta qualidade em suporte básico de vida. Durante a ressuscitação, os socorristas devem fornecer compressões adequadas (tanto em freqüência como em profundidade), minimizando as interrupções das compressões. Deve-se evitar o excesso das ventilações torácicas. Os medicamentos não têm demonstrado aumento na sobrevida e nenhum têm a importância da RCP precoce e efetiva e da desfibrilação imediata.

Resumo

O suporte avançado de vida (SAV) compreende dois princípios: 1) somente os profissionais da saúde devem aplicar as medidas necessárias, pois estas constituem um procedimento médico; 2) os profissionais responsáveis por tais medidas devem seguir condutas padronizadas e normatizadas que estejam de acordo com o ABCD secundário. A abordagem deste capítulo enfocou a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) nas casuísticas de parada cardiorrespiratória (PCR) em suas diversas formas.

A PCR apresenta três mecanismos fisiopatológicos: a) fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular (FT/TV), b) assistolia e c) atividade elétrica sem pulso (AESP). Os procedimentos terapêuticos mais importantes aplicados na RCP em casuísticas de PCR são fundamentados nos intervalos de tempo entre o colapso e o início do atendimento e nas medidas de SAV, que incluem o acesso a desfibrilador e a utilização correta desse recurso.

Bibliografia

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update. Dallas, Texas. American Heart Association 2004.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.
3. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large US community. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1268-75.
4. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. Resuscitation 2003; 58: 297-308.
5. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato JP, Berg RA. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital

cardiac arrest among children and adults. JAMA 2006; 295:50-7.
6. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 3: adult basic life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 2000; 102:I22-I59.
7. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation(CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC). Circulation 2005;112 issue 24 Suppl I: IV-1-IV-203.
8. Cummins RO, Hazinski MF. Cardiopulmonary resuscitation techniques and instruction: when does evidence justify revision? Ann Emerg Med 1999; 34:780-4.
9. Shuster M, Nolan J, Barnes TA. Airway and ventilation management. Cardiol Clin 2002; 20: 23-35.
10. Levy H, Griego L. A comparative study of oral endotracheal tube securing methods. Chest 1993; 104: 1537-40.
11. Emerman CL, Pinchak AC, Hancock D, et al. Effect of injection site on circulation times during cardiac arrest. Crit Care Med 1988; 16:1138-41.
12. Banerjee S, Singhi SC, Singh S, et al. The intraosseous route is a suitable alternative to intravenous route for fluid resuscitation in severely dehydrated children. Indian Pediatr 1994; 31: 1511-20.
13. Brickman KR, Krupp K, Rega P, et al. Typing and screening of blood from intraosseous access. Ann Emerg Med 1992; 21: 414-7.
14. Ummenhofer W, Frei FJ, Urwyler A, et al. Are laboratory values in bone marrow aspirate predictable for venous blood in paediatric patients? Resuscitation 1994; 27:123-8.
15. Macnab A, Christenson J, Findlay J, et al. A new system for sternal intraosseous infusion in adults. Prehosp Emerg Care 2000; 4:173-7.
16. Martens PR, Rusell JK, Wolcke B, Paschen H et al. Optimal response to cardiac arrest study: defibrillation wave forms effects. Resuscitation 2001; 49:233-43.
17. Yu T, Weil MH, Tang W, Sun S, et al. Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. Circulation 2002; 106:368-72.
18. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002; 346:884-90.
19. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonar Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005; 112, issue 24 suppl I: IV-58-IV-66.
20. Hedges JR, Syverud SA, Dalsey WC, Feero S, Easter R, Shultz B. Pre-hospital trial of emergency transcutaneous cardiac pacing. Circulation 1987; 76:1337-43.
21. Wenzel V, Krismer AC, Amtz HR, Sitter H, Stadbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of hospital cardio-pulmonary resuscitation. N Eng J Med 2004; 350:105-13.
22. Cummins RO, Austin D, Jr. The frequency of "occult" ventricular fibrillation masquerading as a flat line in prehospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1988; 17:813-7.
23. Hedges JR, Syverud SA, Dalsey WC, Feero S, Easter R, Shultz B. Pre-hospital trial of emergency transcutaneous cardiac pacing. Circulation 1987; 76:1337-43.
24. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K.Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Eng J Med 2002; 346:557-67.
25. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Eng J Med 346:549-56.

Capítulo 3

Ressuscitação Cardiopulmonar Pediátrica

Amélia Gorete Reis
Mônica Satsuki Shimoda

Pontos-chave

- Nas crianças, diferentemente dos adultos, a parada cardiorrespiratória é, na maioria das vezes, resultado final da deterioração da função respiratória ou do choque, o que leva a hipoxemia e acidose progressivas.
- O diagnóstico de parada cardiorrespiratória em crianças é feito com três sinais clínicos: inconsciência, ausência de respiração efetiva e pulsos fracos ou ausentes em grandes artérias, os principais sinais de falência respiratória e choque na faixa etária pediátrica.
- O suporte básico de vida inclui abertura de vias aéreas, respiração artificial e circulação artificial (compressão torácica). Esse atendimento inicial não requer equipamentos sofisticados e pode ser executado em qualquer circunstância.
- O suporte avançado de vida inclui obtenção de via aérea definitiva, via de acesso vascular com infusão de fluidos e medicamentos, monitorização cardíaca e emprego de terapia elétrica (desfibrilação).
- O reconhecimento dos ritmos de colapso (assistolia, bradicardia, atividade elétrica sem pulso, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso) é fundamental para o sucesso da ressuscitação cardiopulmonar, pois cada ritmo apresenta aspectos terapêuticos diferentes.

Introdução

A parada cardiorrespiratória (PCR) é definida como a interrupção inesperada da circulação e/ou ventilação efetivas. Nos adultos, sua ocorrência é súbita ou primária, em geral, decorrente de arritmias cardíacas (taquicardia ventricular sem pulso e fibrilação ventricular). Nas crianças, diferentemente do adulto, na maioria das vezes, é o resultado final da deterioração da função respiratória ou choque, que leva à hipoxemia e acidose progressivas, com parada cardíaca secundária.[1-4] Desta forma, havendo o reconhecimento precoce dos distúrbios cardiorrespiratórios, a PCR na criança pode muitas vezes ser prevenida ou, pelo menos, ter a sua incidência reduzida de maneira significativa. Conseqüentemente, o ritmo cardíaco, terminal mais comum, é a bradicardia com progressão para assistolia. Parada cardíaca primária súbita é evento raro na faixa pediátrica.[1-4]

A fibrilação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular (TV) sem pulso são pouco freqüentes e podem apresentar-se em 5% a 15% de todas as paradas cardíacas pediátricas pré-hospitalares[5-6] sendo mais freqüentes em adolescentes acima de doze anos. Em ambiente hospitalar, o aparecimento de um ritmo que responde à terapia elétrica em algum momento da ressuscitação ocorre em aproximadamente 25% das crianças em parada cardiorrespiratória, com 10% apresentando FV/TV como ritmo inicial.[7]

As taxas de sobrevida da parada cardíaca pediátrica variam de acordo com o local onde ocorreu a parada (ambiente intra ou extra-hospitalar) e seu ritmo de apresentação inicial. As taxas de sobrevida à alta hospitalar são maiores se ela ocorre em ambiente intra-hospitalar (2% a 10%).[8-10] A evolução sem seqüelas neurológicas também é muito mais freqüente em pacientes que apresentaram parada cardíaca em ambiente hospitalar, chegando a taxas de 50% nos casos de parada respiratória isolada.

A sobrevida é mais elevada (em média 25% a 33%) quando o ritmo inicial de parada é FV/TV sem pulso quando comparada à assistolia (média de sobrevida entre 7% a 11%).[7-9] Embora a FV/TV sem pulso esteja associada à melhor sobrevida quando se apresenta como ritmo inicial, isto não é observado quando esse ritmo se

desenvolve durante a parada cardíaca de crianças hospitalizadas; nessa situação a sobrevida é desfavorável (11% contra 27% de sobrevida à alta).[11]

Na prevenção da PCR, é essencial o emprego imediato de terapias adequadas a cada doença. A monitorização dos parâmetros clínicos (freqüência respiratória, freqüência cardíaca, coloração das mucosas e perfusão periférica) é obrigatória em todas as crianças que apresentarem algum risco, mesmo que mínimo, de desenvolvimento de insuficiência respiratória ou circulatória.

A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) é o conjunto de medidas que têm como objetivo evitar ou reverter a morte prematura de pacientes com ausência ou grave comprometimento das funções respiratória e circulatória, ou seja, PCR ou bradicardia (freqüência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto) com hipoperfusão (sinais de choque) e sem melhora com oxigenação adequada.

O diagnóstico de PCR é feito com três sinais clínicos: inconsciência, ausência de respiração efetiva (apnéia ou respiração agônica – *gasping*) e pulsos fracos (FC < 60 bpm) ou ausentes em grandes artérias (carótida, braquial, femoral). A observação ao monitor cardíaco de bradicardia, assistolia, atividade elétrica sem pulso, fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular corrobora o diagnóstico.

Suporte básico e avançado de vida

A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) compreende os suportes básico e avançado de vida. O suporte básico de vida inclui a abertura das vias aéreas, a respiração artificial e a circulação artificial (compressão torácica). Esse atendimento inicial não requer equipamentos sofisticados e pode ser executado em qualquer circunstância. O êxito depende da destreza e da rapidez com que as manobras são aplicadas. O suporte avançado de vida implica no aperfeiçoamento das técnicas utilizadas no suporte básico, na obtenção de via de acesso vascular, na administração de fluidos e medicamentos, na monitorização cardíaca e no emprego da terapia elétrica (desfibrilação). As manobras de suporte básico de vida devem ser efetivas, pois constituem o fator mais importante no prognóstico relacionado à sobrevida e às seqüelas pós-RCP.

Didaticamente, a RCP compreende o manuseio das vias aéreas (A), da respiração (B) e da circulação (C).

Vias aéreas

O relaxamento dos músculos do pescoço, da parede posterior da faringe e da língua, devido à inconsciência e hipoxemia, causa obstrução à passagem do ar, podendo causar ou contribuir para a deterioração aguda e PCR na criança. Para abrir a via aérea, é fundamental o posicionamento da criança em posição supina (rosto para cima) sobre uma superfície firme, tomando cuidado com a mobilização da coluna cervical se houver suspeita de trauma.

Para abertura das vias aéreas, devemos utilizar as manobras de inclinação da cabeça e/ou a elevação do mento ou tração da mandíbula. Em lactentes e crianças, além do relaxamento da língua, a proeminência da região occipital favorece a flexão do pescoço e contribui para a obstrução das vias aéreas quando a criança está inconsciente e em posição supina (Figura 1). As manobras de abertura das vias aéreas devem ser executadas com suavidade nos lactentes, tomando-se o cuidado de não hiperestender excessivamente o pescoço (Figura 2).

Nos casos de trauma com suspeita de lesão da coluna cervical, devemos utilizar a manobra de tração da mandíbula para minimizar o risco de agravar uma possível lesão da coluna cervical. A manobra de tração da mandíbula é também utilizada para abrir as vias aéreas quando se realiza a ventilação com bolsa-valva-máscara. A manobra é efetuada colocando-se dois ou três dedos sob cada lado do ângulo da mandíbula inferior e elevando-a para cima e para fora (Figura 3).

Respiração

A ventilação artificial deve ser iniciada logo após a abertura da via aérea. Cada ventilação deve ser realizada em um segundo e produzir uma elevação visível do tórax.

A freqüência das ventilações artificiais, em pediatria, é diferente de acordo com a situação clínica:

- Apnéia sem parada cardíaca: doze a vinte por minuto, ou seja, uma ventilação a cada três a cinco segundos.
- PCR sem intubação traqueal ou máscara laríngea: duas ventilações intercaladas com trinta compressões

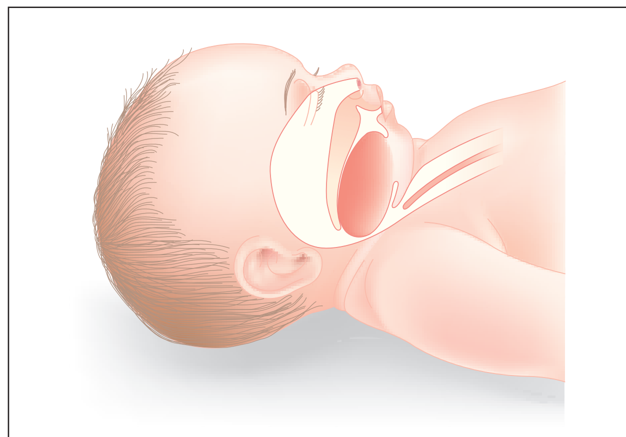


Figura 1. Obstrução de vias aéreas superiores pela queda da língua para trás e pela proeminência do occipício.

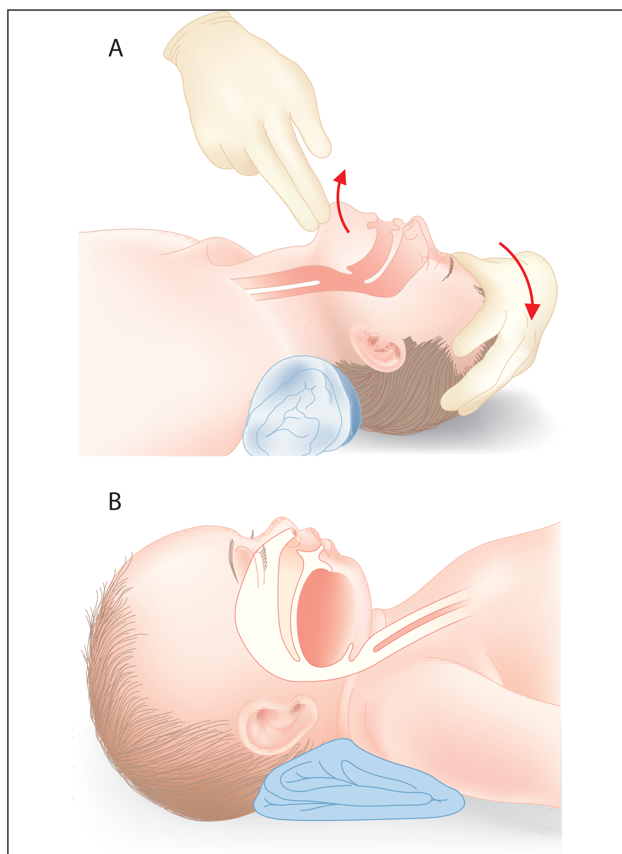


Figura 2. Manobra de abertura das vias aéreas com inclinação da cabeça e elevação do queixo. Eleve o queixo com uma mão e empurre a testa com a outra mão. A: lactente; B: criança.

torácicas (um socorrista) ou duas ventilações para quinze compressões torácicas (dois socorristas).

- PCR com intubação traqueal ou máscara laríngea: oito a dez ventilações por minuto com compressões torácicas contínuas de cem por minuto.

Há várias maneiras de realizar a respiração ou ventilação artificial:

- *Boca-a-boca (criança), boca-a-nariz (socorrista com boca pequena) ou boca-a-boca/nariz (lactente)*: realizada quando o atendimento é feito fora do ambiente hospitalar antes da chegada do serviço médico de emergência (Figura 4).
- *Ventilação com bolsa-valva-máscara (BVM)*: uma máscara de tamanho adequado é adaptada à face da criança envolvendo a boca e o nariz, sendo a ventilação realizada através de uma bolsa-valva, preferencialmente conectada a fonte de oxigênio. Para recém-nascidos prematuros, utiliza-se bolsa com volume de 250 ml; bolsas com volume mínimo de 450 a 500 ml são indicadas para recém-nascidos de termo e lactentes; bolsas com volume acima de 750 ml são recomendadas para crianças a partir de um ano de idade (Figura 5).

O uso do balão auto-inflável permite uma fração de oxigênio inspirada próxima de 100%, mantida com fluxo de oxigênio de 10 a 15 l/min e uso de reservatório a ela acoplado (Figura 6). Volume e pressão excessivos podem comprometer o débito cardíaco por aumento da pressão intratorácica, distensão alveolar e barotrauma. Volume excessivo pode, também, causar distensão gástrica, comprometer a ventilação e aumentar o risco de regurgitação e aspiração.

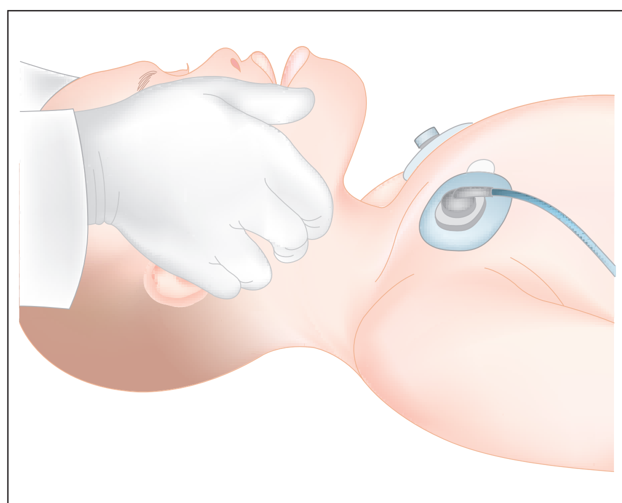


Figura 3. Manobra de tração da mandíbula nos casos de trauma: eleve os ângulos da mandíbula, desta forma a mandíbula e a língua se movem para a frente e ocorre a abertura da via aérea sem dobrar o pescoço.

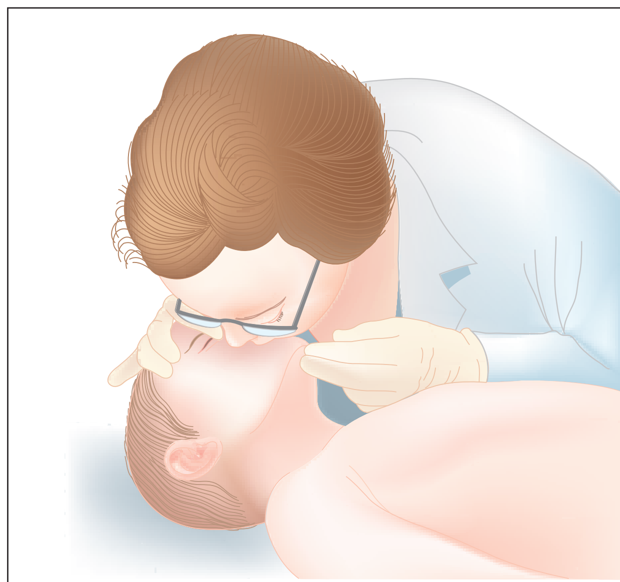


Figura 4. Respiração de resgate boca-a-boca.

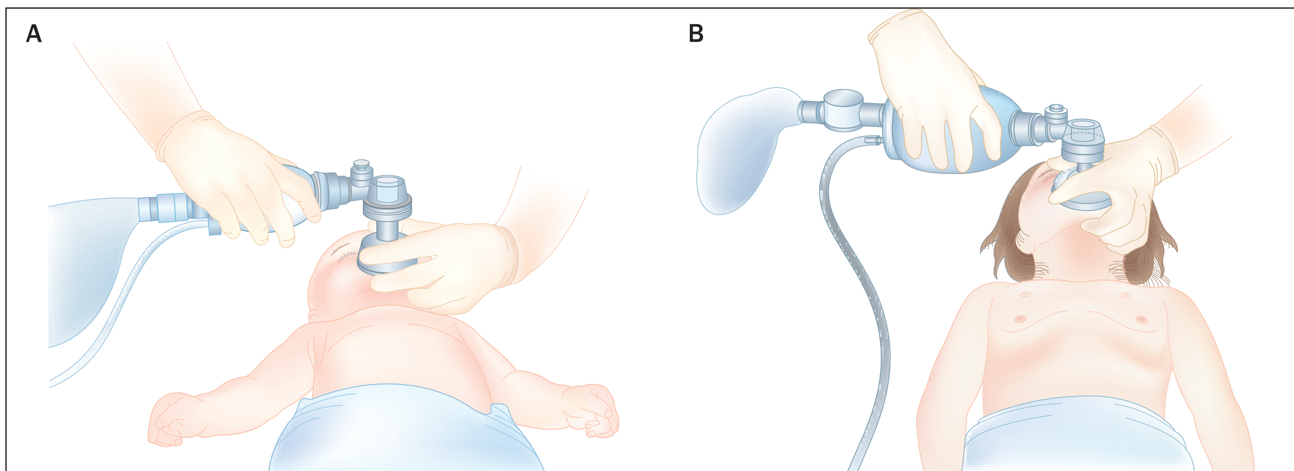


Figura 5. Ventilação com bolsa-valva-máscara; A: lactente; B: criança.

O_2 100%
100%
21%
Ar ambiente
O_2 21%
O_2 40%
Pop-off
O_2 100%
Reservatório

Figura 6. Balão auto-inflável. Observa-se aumento da FiO_2 quando a válvula *pop-off* é ocluída durante a ventilação, além do reservatório acoplado ao balão.

■ *Máscara laríngea (ML)*: é uma opção na PCR para assegurar a via aérea e promover a ventilação quando a intubação traqueal não é possível, devido à presença de via aérea difícil e/ou inexperiência do profissional. Trata-se de um tubo com uma projeção tipo máscara na extremidade distal, com um *cuff* (Figura 7). A ML é introduzida, às cegas, na faringe até encontrar resistência, à medida que alcança a hipofaringe. Então, o balonete é inflado, vedando a hipofaringe, deixando a abertura distal do tubo justamente sobre a abertura glótica e mantendo a via aérea pérvia e segura.

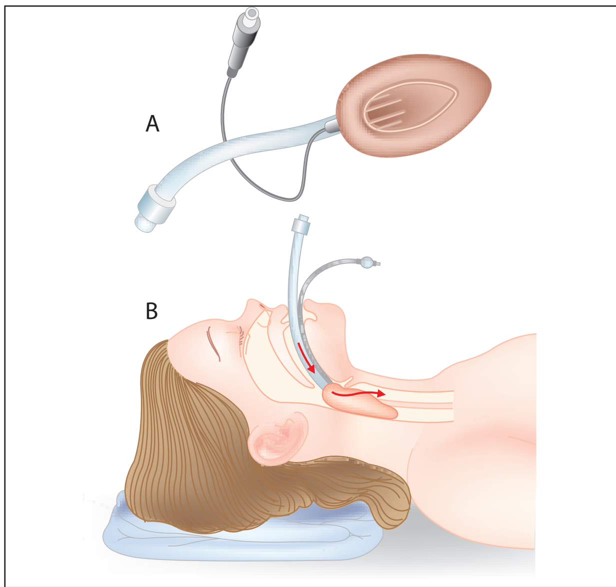


Figura 7. A: máscara laríngea (ML); B: a abertura da ML é posicionada na glote, a insuflação do *cuff* ajuda a segurar o tubo na posição correta para que o ar passe através dele até a traquéia.

■ *Intubação traqueal*: é a forma mais segura de garantir adequada oxigenação quando realizada por profissional experiente. Deve ser realizada precocemente se não houver retorno da respiração espontânea efetiva com a *BVM*. Podem ser utilizadas cânulas de intubação traqueal para crianças com e sem *cuff*, sendo as cânulas com *cuff* preferíveis em casos de complacência pulmonar reduzida, alta resistência em via aérea ou escape de ar pela glote com cânula sem *cuff*. Pelas novas diretrizes de 2005 do American Heart Association, tubos endotraqueais com *cuff* podem ser usados em lactentes (exceto em recém-nascidos) e crianças, em ambientes intra-hospitalares, desde que a pressão de insuflação do *cuff* seja mantida abaixo de 20 cmH_2O.[1-3]

O diâmetro interno varia com as diferentes idades, conforme a Tabela I; cânulas 0,5 cm menores e 0,5 cm maiores devem estar disponíveis, como medida de segurança, antes de se proceder à intubação.

Tabela I. Cálculo do diâmetro da cânula de intubação traqueal

Idade da criança	Diâmetro interno da cânula de intubação traqueal (mm)
Recém-nascido prematuro	2,5 a 3,0 (sem *cuff*)
Lactente até 6 meses	3,0 a 3,5 (sem *cuff*)
De 6 meses a 1 ano	4,0 a 4,5 (sem *cuff*)
De 1 a 8 anos	[(idade em anos/4) + 4] (sem *cuff*) [(idade em anos/4) + 3] (sem *cuff*)
Adolescente	7,0 a 8,0 (com *cuff*)

O laringoscópio consiste em um cabo com pilhas e uma lâmina com uma fonte de luz; os cabos dos laringoscópios de adultos e crianças se ajustam a todas as lâminas, são intercambiáveis e diferem somente em diâmetro e comprimento. As lâminas podem ser retas ou curvas (Figura 8) e estão disponíveis em vários tamanhos.

A lâmina reta é preferível em crianças de até quatro anos de idade, porque promove melhor visualização da glote, que se encontra em posição anterior e cefálica nesta faixa etária. Em crianças acima de quatro anos, é preferível a lâmina curva, porque a sua base é mais larga e a sua flange permite maior deslocamento da língua e melhor visualização da glote.

A maioria das cânulas de intubação tem inscrita uma marca de corda vocal. Quando esta marca está colocada nas cordas vocais, a cânula deve estar inserida na profundidade adequada quando a cabeça da criança está em posição neutra. A profundidade de inserção do tubo também pode ser estimada por meio de fórmulas:

$$\text{Profundidade de inserção (cm)} = \frac{\text{Idade (anos)}}{2}$$

(para crianças maiores de 2 anos)

ou

Profundidade de inserção (cm) = diâmetro interno do TT x 3

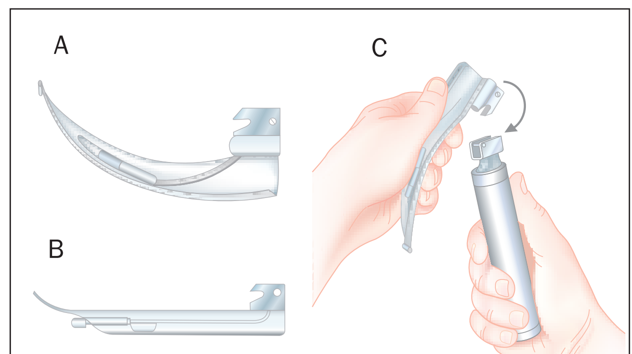


Figura 8. A: lâmina curva; B: lâmina reta; C: adaptação da lâmina no cabo do laringoscópio.

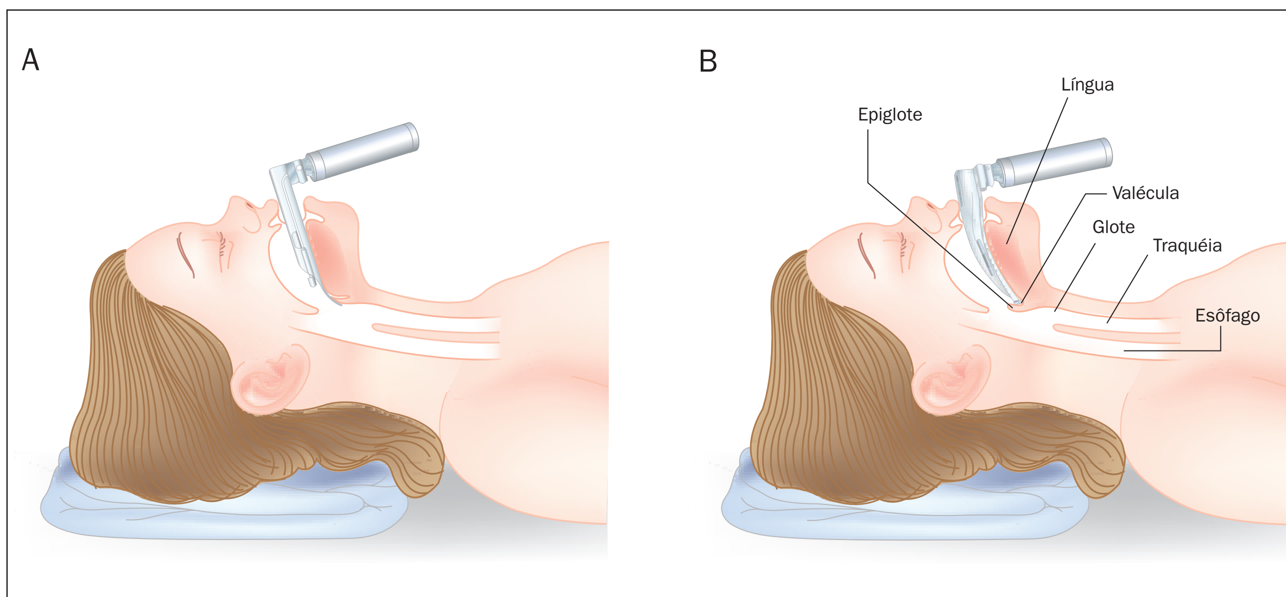


Figura 9. Posição da lâmina de laringoscópio quando usada. A: lâmina reta; B: lâmina curva.

A confirmação da intubação traqueal é feita pela visualização do tubo passando entre as cordas vocais, saída de vapor d'água pelo tubo durante a sua introdução, observação de expansibilidade torácica bilateral, ausculta simétrica em ambos os campos pulmonares, ausência de sons em epigástrio e detecção de CO_2 expirado no capnógrafo.

No paciente em parada cardíaca, o CO_2 expirado confirma a localização traqueal do tubo, mas a sua ausência não confirma nem exclui a adequada localização do tubo, pois nesses pacientes o fluxo sangüíneo pulmonar é limitado e, assim, o CO_2 expirado pode não estar detectável apesar da intubação adequada.

Os dispositivos de detecção esofágica são muito sensíveis em identificar localização apropriada do tubo em adolescentes e adultos. Os dados não são suficientes para recomendar o uso rotineiro em crianças, mas devem ser considerados para confirmar a intubação traqueal em pacientes acima de 20 kg.

Circulação

Débito cardíaco ausente ou ineficaz resulta em ausência de pulsos em grandes artérias, assim, por meio da palpação dessas artérias é feito o diagnóstico de parada cardíaca. A palpação dos pulsos centrais em crianças com menos de um ano de idade deve ser realizada de preferência nas artérias braquial e femoral, ao passo que nas com mais de um ano, a artéria carótida também pode ser utilizada. A ausculta cardíaca não se correlaciona obrigatoriamente com a geração de pulso, não devendo, portanto, ser usada para diagnosticar parada cardíaca. A circulação artificial é realizada por meio da compressão torácica, que deve ser iniciada na ausência de pulso central ou na bradicardia (FC < 60 bpm) com hipoperfusão que não reverteram, com ventilação e oxigenação adequadas.

A técnica para fazer a compressão torácica varia com a idade da criança:

- A técnica preferencial para compressão torácica no *lactente (< 1 ano)* é a de envolvimento do tórax com a colocação dos polegares imediatamente abaixo da linha dos mamilos. A alternativa a esta técnica é a utilização de dois dedos sobre o esterno para fazer a compressão.
- Na faixa de um ano até o aparecimento de sinais de puberdade: o local de compressão também é na região central do esterno entre os mamilos. É realizada com as regiões tenar e hipotenar de uma das mãos do socorrista, sem colocar os dedos sobre as costelas. Esta técnica exige que a criança esteja sobre uma superfície firme, e o socorrista deve estar situado bem acima da criança e manter os seus braços estendidos durante a compressão.
- Nos adolescentes, recomenda-se técnica semelhante à descrita para adultos, na qual o socorrista posiciona uma mão sobre a outra para fazer a compressão (Figura 10).

Algumas normas devem ser seguidas para que a compressão torácica produza circulação sangüínea adequada:

- As compressões torácicas devem ser seriadas, rítmicas, vigorosas e com o mínimo de interrupções.
- Na criança que não tem via aérea invasiva (intubação traqueal ou máscara laríngea), a compressão to-

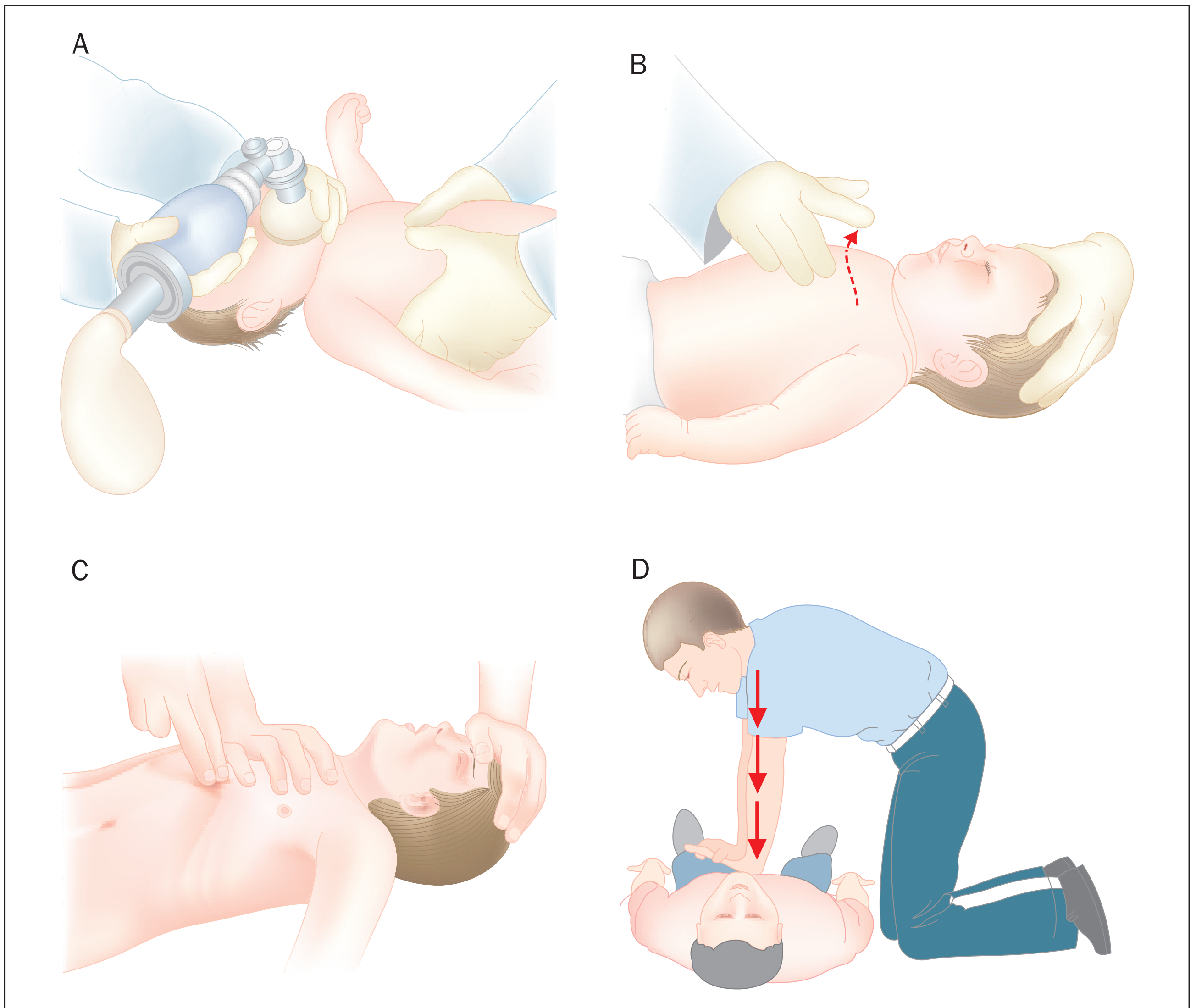


Figura 10. A: técnica dos polegares; B: técnica dos dois dedos; C: região hipotenar sobre o esterno; D: técnica para crianças maiores de 8 anos.

rácica deve ser coordenada com a respiração, isto é, a cada quinze compressões torácicas se faz uma pausa para realizar duas ventilações de um segundo de duração cada (dois socorristas), ou trinta compressões para duas ventilações de um segundo de duração cada (um socorrista). Em recém-nascidos, a relação compressões/ventilação deve ser de 3:1.

- Na criança com via aérea invasiva, a compressão torácica deve ser contínua (cem por minuto), sem interrupção para ventilação.
- A profundidade de compressão é de aproximadamente um terço à metade do diâmetro ântero-posterior em crianças e adolescentes.
- Deve-se tomar cuidado para não comprimir o apêndice xifóide.
- Ao final de cada compressão, a pressão sobre o tórax deve ser totalmente liberada, mas sem que o socorrista retire a mão ou os dedos da superfície do tórax da criança, assim o movimento de compressão e relaxamento se dá suavemente, sem "socos" sobre o esterno. Na fase de relaxamento, a descompressão deve ser completa para permitir o retorno sangüíneo ao coração.
- A criança deve estar colocada sobre uma superfície firme ou, como alternativa no menor de um ano, o socorrista pode usar a mão que não está executando a compressão como apoio nas costas da criança. É necessário tomar o cuidado de, durante a compressão torácica, não alterar a posição do pescoço e da cabeça da criança, o que pode alterar a permeabilidade da via aérea se a criança não estiver com tubo traqueal.

O local de compressão, a técnica utilizada e a relação entre o número de compressões e de ventilação estão resumidos na Tabela II.

Na Figura 12, encontra-se a seqüência de ações no suporte básico de vida em pediatria.

Farmacoterapia

Vias de acesso para a infusão de agentes

O melhor acesso vascular na PCR é aquele mais facilitado, que não atrapalha as manobras de ressuscitação e apresenta o maior calibre. Para que o agente administrado alcance rapidamente a circulação central, deve-se infundir de 3 a 5 ml de solução salina, em *bolus*, como a seguir.

- *Veia periférica*: a venopunção periférica em braços, mãos, pernas ou pés, se alcançada com rapidez, é extremamente útil.
- *Acesso intraósseo*: em lactentes e crianças em choque descompensado, parada cardíaca iminente ou instalada deve-se estabelecer acesso vascular intraósseo se o acesso venoso não for conseguido imediatamente. Em crianças acima de 6 anos e adultos, a taxa de sucesso de canalização intraóssea tende a ser menor, mas ainda representa uma boa alternativa quando o acesso vascular não pode ser alcançado com rapidez. Pela via intraóssea podem ser administrados medicamentos, fluidos, cristalóides, colóides e derivados de sangue e, ainda, coletar material para análises laboratoriais. A punção é realizada, preferencialmente, na porção proximal da tíbia ou distal do fêmur com agulha apropriada ou agulha de punção de medula óssea (Figura 11).
- *Tubo traqueal*: o acesso intravascular ou intraósseo é preferível, mas, se não for possível estabelecer o acesso vascular, podem ser administrados agentes lipossolúveis (epinefrina, lidocaína, atropina e naloxone) por via traqueal, embora as doses ideais ainda não tenham sido determinadas com precisão. No caso da epinefrina, recomenda-se uma dose dez vezes maior que a habitual utilizada por via endovenosa já na primeira vez, ao passo que para as demais medicações a dose inicial deverá ser duas a três vezes maior. A absorção desses agentes por essa via é variável e, em geral, recomenda-se que sejam diluídas em 3 a 5 ml de soro fisiológico. Devido à falta de dados de literatura que comprovem a eficácia desta via, a sua recomendação está em debate.
- *Veia central:* A obtenção de acesso venoso central é difícil em crianças em PCR, devendo ser realizada por profissional treinado. A punção da veia femoral é a técnica mais segura e acessível nesta situação. Embora não tenham sido observados, em modelos pediátricos de ressuscitação, início de ação mais rápido e nem pico mais elevado de agentes quando administrados centralmente, o acesso venoso central é mais seguro por diminuir a chance de infiltração de soluções irritantes em tecidos periféricos.

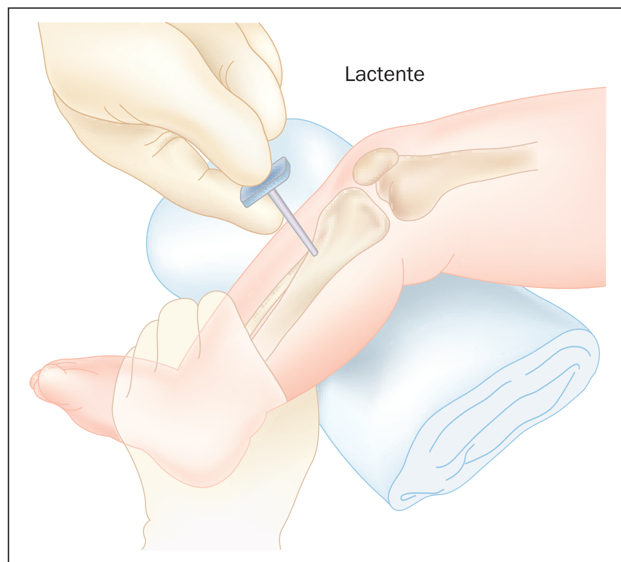


Figura 11. Técnica de punção intraóssea em lactentes na porção proximal da tíbia.

Tabela II. Compressão e ventilação na ressuscitação cardiopulmonar pediátrica.

Idade	Local de compressão	Técnica	Relação compressão/ ventilação
Menores de 1 ano	Imediatamente abaixo da linha inter-mamilar	Técnica dos polegares ou dos 2 dedos	15/2*
De 1 ano até o aparecimento de sinais de puberdade	Centro do tórax, entre os mamilos	Região hipotenar da mão sobre o esterno	15/2*
Adolescentes	Centro do tórax, entre os mamilos	Como anterior, com uma mão sobre a outra	15/2*

*A relação compressão/ventilação é de 15/2 nas situações em que o paciente não tem via aérea definitiva. Se já possuir uma via aérea definitiva, os socorristas não realizarão mais ciclos de RCP; ao invés disso, o socorrista que realiza as compressões torácicas as realizará ininterruptamente, em uma freqüência de 100/minuto, sem pausas para a ventilação. O socorrista que realiza a ventilação aplicará 8 a 10 ventilações de resgate por minuto (uma ventilação a cada 6 a 8 segundos).[1-4]

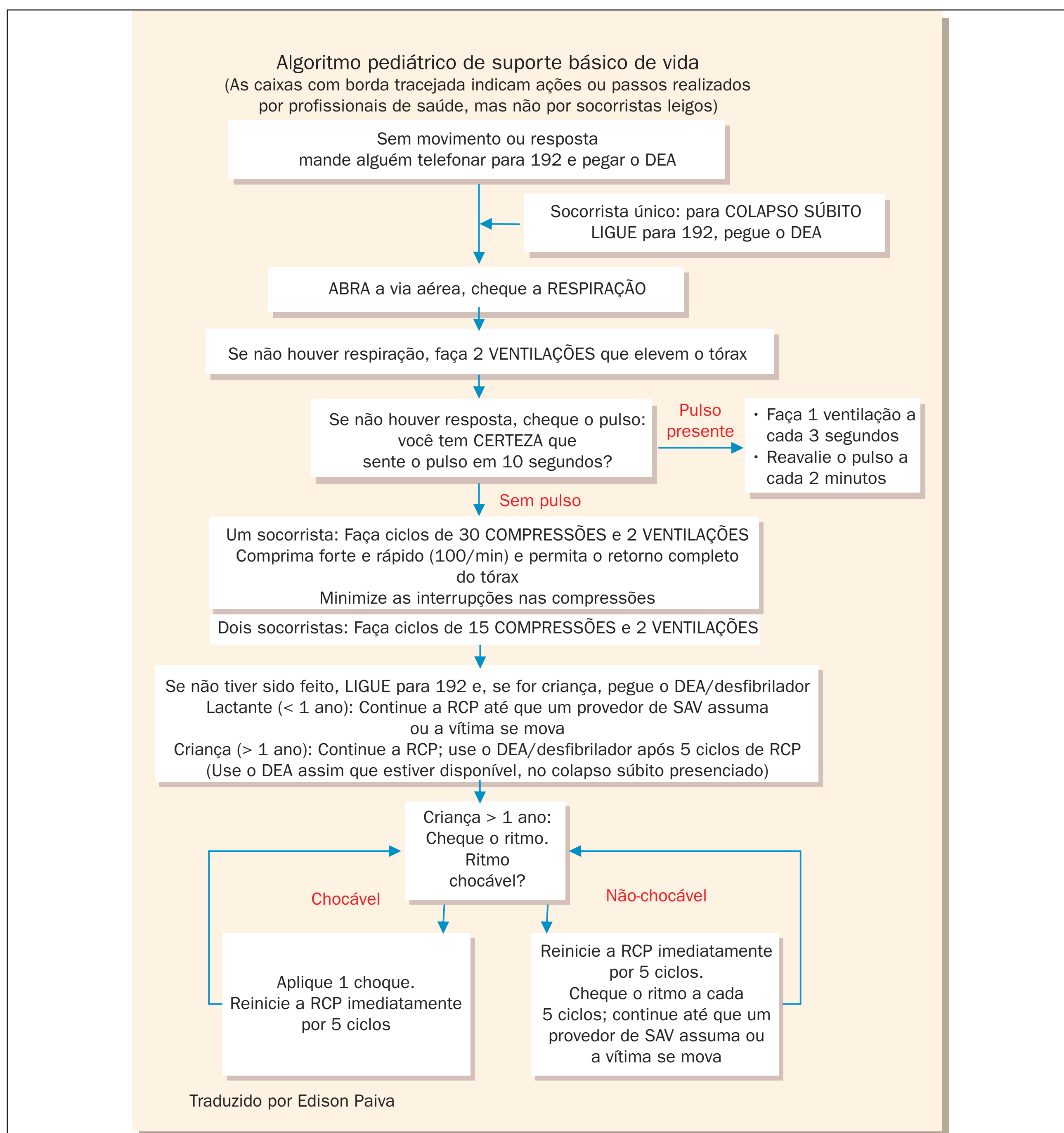


Figura 12. Algoritmo pediátrico de suporte básico de vida. Figura adaptada de Circulation 2005;112(suppl IV): IV-158 (http://www.circulationaha.org).

Medicações (Tabela III)

Epinefrina

Trata-se de uma catecolamina endógena com ação estimulante nos receptores α e β; a ação α é a mais importante durante a parada cardíaca por causar vasoconstrição e restaurar a pressão diastólica na aorta, propiciando, assim, melhor perfusão miocárdica e cerebral, que é determinante no sucesso da ressuscitação. As indicações para a administração de epinefina são: parada cardíaca, bradicardia sintomática não responsiva à ventilação e administração de oxigênio, e hipotensão não relacionada à hipovole-

Tabela III. Medicações utilizadas na ressuscitação cardiopulmonar pediátrica.

Medicação	Indicação	Dose preconizada
Epinefrina	Bradicardia sintomática Assistolia AESP Fibrilação ventricular Taquicardia ventricular sem pulso	0,01 mg/kg a cada 3-5 min IV/IO: 0,1 ml/kg (1:10.000) ET: 0,1 ml/kg (1:1000)
Bicarbonato de sódio	Acidose metabólica PCR prolongada	IV/IO: 1 mEq/kg/dose (cça.) 0,5 mEq/kg/dose (RN) $NaCO_3$ 8,4%: 1 ml = 1mEq
Cálcio	Hipocalcemia Hipercalemia Hipermagnesemia Intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio	IV: 5 a 7 mg/kg de Ca (0,2 ml/kg de cloreto de Ca 10% ou 0,6 ml/kg de gluconato de Ca 10%)
Magnésio	Hipomagnesemia *Torsade de pointes*	IV: 25-50 mg/kg $MgSO_4$ 50% = 500 mg/ml
Glicose	Hipoglicemia	IV/IO: 0,5 a 1,0 g/kg de glicose (2-4 ml/kg de glicose 25%)
Atropina	Bradicardia sintomática (usualmente secundária a estímulo vagal)	IV/IO/ET: 0,02 mg/kg (mínimo de 0,1 mg/máximo de 1 mg) 1 amp. = 0,25 ou 0,50 mg/ml
Amiodarona	FV e TV sem pulso não-responsivas à desfibrilação	IV: ataque 5 mg/kg 1 amp. = 150 mg
Lidocaína	FV e TV sem pulso não-responsivas à desfibrilação e quando não dispomos de amiodarona	IV/IO: ataque = 1 mg/kg manut. = 20-50 mcg/kg/min Lidocaína 2%: 1 ml = 0,02 mg

FV: fibrilação ventricular; TV; taquicardia ventricular; IV: intravenosa; IO: intraóssea; ET: endotraqueal.

mia. Podemos recomendar o uso de epinefrina também nos casos de FV que não respondem às tentativas de desfibrilação ou, durante a RCP, até que o desfibrilador esteja disponível. Deve ser administrada tão logo seja obtido acesso vascular, e deve ser repetida a cada 3 a 5 minutos durante a RCP. É o agente indicado na RCP independente do ritmo cardíaco, inclusive na bradicardia com hipoperfusão. A dose ideal de epinefrina no paciente pediátrico não está bem determinada.

A primeira dose intra-óssea ou intravenosa deve ser 0,01 mg/kg, que é equivalente a 0,1 ml/kg da epinefrina 1:10.000. Esta solução é obtida por meio da diluição de 1 ml de epinefrina pura (1:1.000) em 9 ml de água destilada ou solução fisiológica. Recomendam-se doses subseqüentes iguais à primeira, entretanto, em situações especiais, como na *overdose* de β-bloqueadores, devem ser consideradas doses maiores que 0,1 mg/kg (0,1 ml/kg da epinefrina pura,1:1.000). Caso a epinefrina seja administrada por via endotraqueal, deve-se utilizar a dose de 0,1 mg/kg. Na PCR, doses altas de epinefrina são atualmente contra-indicadas, pois podem conduzir a um estado tóxico hiperadrenérgico pós-ressuscitação, com taquicardia atrial ou TV, hipertensão grave e agravamento da disfunção cardíaca pós-ressuscitação;[14-15] além de não melhorar a evolução de uma parada cardíaca em crianças[16] e estar associada com pior evolução neurológica.[17] Os benefícios das doses elevadas de epinefrina em relação à melhora da perfusão miocárdica durante a RCP, e talvez uma melhora inicial na taxa de ressuscitação, devem ser ponderados contra os perigos potenciais de um estado hiperadrenérgico pós-ressuscitação, vasoconstrição excessiva e efeitos adversos neurológicos. A epinefrina e outras catecolaminas endógenas são inativadas em soluções alcalinas e, portanto, não devem ser administradas juntamente com bicarbonato de sódio.[14,16,18]

Bicarbonato de sódio

O benefício da utilização do bicarbonato durante a RCP não está comprovado e a sua administração rotineira não melhora consistentemente os resultados na parada cardíaca.[19-20] A prioridade no tratamento da acidose metabólica que ocorre na criança em PCR deve ser a ventilação assistida, a suplementação de oxigênio e a restauração da perfusão por meio das compressões torácicas e do uso de epinefrina. Se essas condições estiverem presentes, o bicarbonato pode ter efeito na PCR prolongada (mais de 10 minutos) ou nas crianças que já apresentavam acidose metabólica previamente.

A indicação do bicarbonato tem comprovação definida na parada cardíaca quando há hiperpotassemia, hipermagnesemia e intoxicações por antide-

pressivos tricíclicos e outros bloqueadores de canais de sódio.

Preconiza-se a dose de 1 mEq/kg/dose, o que equivale a 1 ml/kg de bicarbonato de sódio 8,4%. Para os recém-nascidos, recomenda-se 0,5 mEq/kg/dose pelo risco de hemorragia intracraniana com soluções hiperosmolares. Doses subseqüentes devem ser repetidas a cada 10 minutos ou baseadas na gasometria.

Cálcio

É preconizado quando há suspeita ou comprovação de hipocalcemia, hiperpotassemia, hipermagnesemia e superdosagem de bloqueadores de canais de cálcio. Apesar de o cálcio ser essencial na associação excitação-contração miocárdica, o seu uso rotineiro não está indicado na parada cardiorrespiratória, pois o aumento de cálcio citoplasmático ativa os sistemas de enzimas intracelulares, resultando em necrose celular. Nas situações específicas, recomenda-se a dose de 5 a 7 mg/kg de cálcio elementar, o que equivale a 0,6 ml/kg de gluconato de cálcio a 10% (1 ml = 9 mg de Ca elementar) ou 0,2 ml/kg de carbonato de cálcio (1 ml = 27 mg de Ca elementar). Na parada cardíaca, a infusão deve ser em administrada em via endovenosa, em 10 a 20 segundos, e pode ser repetida em 5 a 10 minutos. Doses adicionais devem ser administradas baseadas em dosagem sérica de cálcio ionizado. O cálcio pode causar esclerose de veias periféricas e, se houver infiltração, pode provocar queimaduras nos tecidos vizinhos.

A administração simultânea de bicarbonato de sódio e cálcio forma precipitados insolúveis, assim a via de acesso venoso deve ser irrigada com solução salina entre a infusão de um e outro íon. A infusão rápida de cálcio pode causar bradicardia significativa e assistolia, principalmente se o paciente estiver fazendo uso de digital.

Magnésio

A ação do magnésio na hipomagnesemia e no *torsade de pointes* (arritmia relacionada à parada cardíaca) foi confirmada por estudos clínicos. A dose recomendada é de 25 a 50 mg/kg (até 2 g) por meio de infusão intravenosa em 10 a 20 segundos.

Glicose

A hipoglicemia pode ocorrer durante episódios de falência cardiorrespiratória nos lactentes jovens e em crianças com doenças crônicas; além disso, como a glicose é o principal substrato para o miocárdio do recém-nascido, ela pode levar a grave disfunção cardíaca. Entretanto, a administração rotineira de glicose não é recomendada, pois não há dados científicos convincentes sobre o efeito da hiperglicemia após a parada. Assim, a monitorização da glicose sérica é mandatória em todas as crianças de risco ou gravemente enfermas. A glicose deve ser administrada na presença de sinais clínicos de hipoglicemia (taquicardia, palidez, perfusão periférica ruim, hipotermia, irritabilidade, letargia e hipotensão) ou por meio de comprovação laboratorial, na dose de 0,5 a 1,0 g/kg, o que corresponde a 2 a 4 ml/kg de glicose a 25% ou 5 a 10 ml/kg de glicose a 10%. A solução de glicose hipertônica a 25% ou 50% é muito hiperosmolar, e pode causar esclerose das veias periféricas. Em recém-nascidos, a concentração de glicose endovenosa não deve exceder 12,5%. A terapia com glicose em *bolus* para tratamento da hipoglicemia deve ser seguida pela infusão contínua de glicose.

Atropina

A atropina é um agente parassimpaticolítico que acelera a condução no nó sinoatrial e atrioventricular. A atropina é recomendada no tratamento de bradicardia sintomática causada por bloqueio AV ou aumento da atividade vagal, como, por exemplo, durante a intubação. Embora a atropina possa ser utilizada para tratamento da bradicardia acompanhada de perfusão inadequada ou hipotensão, a epinefrina continua sendo o agente de escolha para tratamento desse tipo de bradicardia. Doses baixas de atropina podem desencadear bradicardia paradoxal, assim, a dose recomendada é 0,02 mg/kg, sendo 0,1 mg o mínimo e 0,5 mg o máximo para crianças e 1,0 mg para adolescentes. Altas doses de atropina endovenosa podem ser necessárias em algumas situações especiais de ressuscitação, como intoxicação por organofosforados.

Vasopressina

A vasopressina é um hormônio endógeno que atua em receptores específicos que causam vasoconstrição sistêmica (V_1 receptor) e reabsorção de água no túbulo renal (V_2 receptor). A vasopressina produz aumento do fluxo sangüíneo cardíaco e cerebral em modelos experimentais de parada cardíaca e, em adultos, a administração de epinefrina mais vasopressina foi associada a maior sobrevivência pós-PCR, quando comparada com a epinefrina isoladamente. Entretanto, não há dados para avaliar sua eficácia e segurança em crianças e lactentes até o momento.

Amiodarona

A amiodarona é um antiarrítmico lipossolúvel inibidor não competitivo de receptores α e β-adrenérgicos. Esse agente é efetivo no tratamento de fibrilação e taquicardia ventricular em adultos e crianças e, embora em crianças em parada cardíaca não haja dados científicos suficientes, recomenda-se a dose de

5 mg/kg/dose em *bolus* nos casos de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular resistentes ao choque elétrico.

Lidocaína

A lidocaína é um bloqueador do canal de sódio que suprime arritmias ventriculares e, embora tenha sido recomendada há muito tempo para o tratamento de arritmias ventriculares no lactente e na criança, não há dados que comprovem a sua eficácia. Lidocaína pode ser considerada em crianças com FV ou TV sem pulso resistente ao choque elétrico e em casos de não disponibilidade de amiodarona. A dose recomendada é de 1 mg/kg por via endovenosa seguida por uma infusão de 20 a 50 mcg/kg/min. Se houver um tempo maior que 15 minutos entre a primeira dose e o início da infusão, uma segunda dose de 0,5 a 1,0 mg/kg deve ser administrada para que se restaure rapidamente o nível terapêutico.

Terapia elétrica

A desfibrilação é a despolarização assíncrona de uma massa crítica de células miocárdicas, e está indicada nos casos de parada cardíaca em que o ritmo de colapso é fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso. A desfibrilação não é efetiva na assistolia, na atividade elétrica sem pulso e na bradicardia (Figura 13).

As pás de adultos (8 a 13 cm de diâmetro) são adequadas para crianças acima de 10 kg; abaixo deste peso devem ser usadas pás infantis (4,5 cm de diâmetro). As pás nunca devem ser aplicadas diretamente na pele da criança; pasta ou creme apropriados devem ser utilizados como interface entre a superfície da pá e a pele para evitar queimaduras. As pás devem ser colocadas firmemente sobre o tórax, uma no lado superior direito do tórax, abaixo da clavícula, e outra à esquerda do mamilo esquerdo, no maior eixo do coração. A quantidade de energia a ser utilizada em crianças não está bem estabelecida, entretanto preconiza-se a dose inicial de 2 J/kg e subseqüentes de 4 J/kg. Enfatiza-se a superioridade e a maior segurança dos choques bifásicos sobre os monofásicos para a desfibrilação; no entanto, as doses preconizadas são as mesmas nos dois casos, pois não existem dados, em seres humanos, sobre as doses eficazes de desfibrilação bifásica em crianças.[1-4]

Na Figura 14 se encontra a seqüência de ações na parada cardíaca, sendo a coluna da direita relacionada à assistolia e atividade elétrica sem pulso, e a da esquerda, à fibrilação ventricular e taquicardia ventricular.

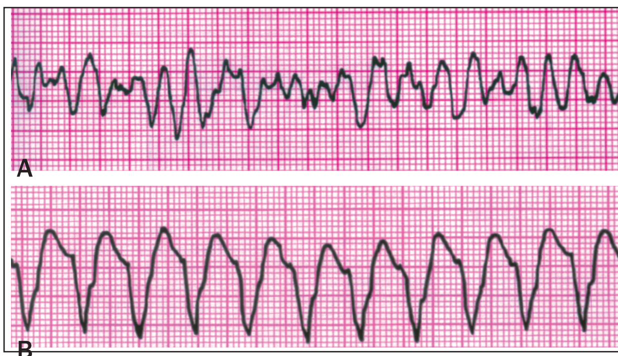


Figura 13. Ritmos eletricamente tratáveis. A: fibrilação ventricular; B: taquicardia ventricular.

Resumo

O reconhecimento precoce dos distúrbios cardiorrespiratórios em crianças pode prevenir a evolução para parada cardiorrespiratória ou, pelo menos, reduzir significativamente sua incidência.

As técnicas de ressuscitação cardiopulmonar deveriam ser de conhecimento não só de profissionais da saúde, mas também da população leiga, que deveria ter noções do suporte básico de vida, aumentando a sobrevida em casos de parada cardiorrespiratória na população pediátrica em ambiente extra-hospitalar.

O suporte básico de vida é parte fundamental do atendimento à parada cardiorrespiratória em crianças e não depende de equipamentos sofisticados, podendo ser executado em qualquer circunstância.

O suporte avançado de vida deve ser difundido entre os profissionais da saúde e sua seqüência de realizações, quando realizada de forma rápida e adequada, aumenta a chance de sobrevida e diminui seqüelas em vítimas de parada cardiorrespiratória na faixa pediátrica.

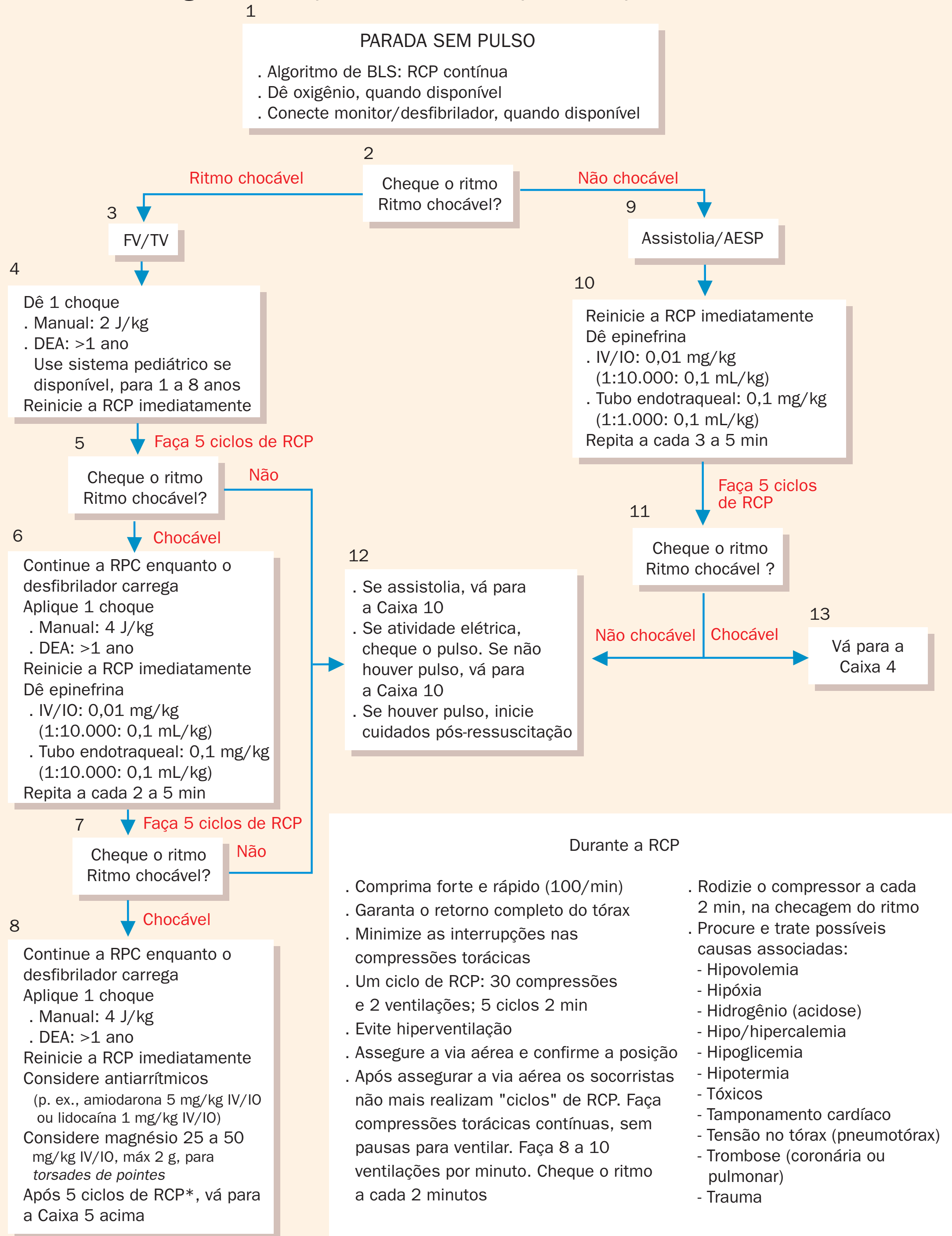


Figura 14. Algoritmo de parada cardiorrespiratória pediátrica. Figura adaptada de Circulation 2005;112(suppl IV): IV-173 (http://www.circulationaha.org).

Bibliografia

1. Pediatric Basic and Advanced Life Support. Circulation 2005;112(supplII): III-73 – III-90.
2. Pediatric Basic Life Support. Circulation 2005; 112 [Suppl IV]: IV-156 - IV-166.
3. Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005; 112 [Suppl IV]: IV-167 - IV-187.
4. Aspectos mais Relevantes das Diretrizes da American Heart Association sobre Ressuscitação Cardiopulmonar e Atendimento Cardiovascular de Emergência. Currents Dez/2005 – Fev/2006;16 (4): 23-6.
5. Appleton GO, Cummins RO, Larson MP, et al. CPR and the single rescuer: at what age should you "call first" rather than "call fast"? Ann Emerg Med 1995; 25(4) : 492-4.
6. Mogayzel C, Quan L, Graves JR, et al. Out-of-hospital ventricullar fibrillation in children and adolescents: causes and outcomes. Ann Emerg Med 1995;25(4): 484-91.
7. Smith BT, Red TD, Eisenberg MS. Ventricular fibrillation in pediatric cardiac arrest. Acad Emerg Med 2006; 13(5): 525-9.
8. Young KD, Seidl JS. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective review. Ann Emerg Med 1993; 33(2): 195-205.
9. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rithm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. JAMA 2006; 295(1): 50-7.
10. Donoghue AJ, Nadkarni VM, Berg RA, et al. Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. Ann Emerg Med 2005;46(6):512-22.
11. Samson RA, Nadkarni VM, Meaney PA, et al. Outcomes of in-hospital ventricular fibrillation in children. N Engl J Med 2006; 354(22): 2328-39.
12. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, et al. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successfully early defibrillation. N Engl J Med 2003; 348(26): 2626-33.
13. Spauding CM, Joly LM, Rosemberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 1997; 336(23): 1629-33.
14. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Henry CP, Ewy GA. A randomized, blinded trial of high dose epinephrine versus standard dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. Crit Care Med 1996; 24: 1695-700.
15. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodinamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. Chest1994; 106: 1499-507.
16. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Hansen KK, Ewy GA. High dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. Crit Care Med 1994; 22: 282-90.
17. Carpenter TC, Stenmark KR. High dose epinephrine is not superior to standard- dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. Pediatrics 1977; 99: 403-8.
18. Hilwig RW, Berg RA, Kern KB, Ewy GA. Endothelin-1 vasoconstriction during swine cardiopulmonary resuscitation improves coronary perfusion pressures but worsens postresuscitation outcome. Circulation 2000; 101: 2097-102.
19. Vukmir RB, Bircher NG, Radovsky A, Safar P. Sodium bicarbonate may improve outcome in dogs with brief or prolonged cardiac arrest. Crit Care Med 1995; 23: 515-22.
20. Levy MM. An evidence-based evaluation of the use of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Clin 1998;14:457-83.
21. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Graham SH, Safar P. Hypothermia and hyperthermia in children after resuscitation from cardiac arrest. Pediatrics 2000; 106: 118-22.
22. Pollack MM, Alexander SR, Clarke N, Ruttimann UE, Tesselaar HM, Bachulis AC. Improved outcomes from tertiary center pediatric intensive care: a statewide comparison of tertiary and non-tertiary care facilities. Crit Care Med 1991; 19: 150-9.

Capítulo 4

Ressuscitação Cardiopulmonar em Situações Especiais

Edison Ferreira de Paiva
André Schmidt

Pontos-chave

- A procura de uma causa tratável é um dos pontos fundamentais no tratamento da parada associada a trauma.
- Uma cesárea de urgência, realizada nos primeiros quatro a cinco minutos da tentativa de ressuscitação, pode salvar a mãe e a criança.
- Na hipotermia grave associada a parada cardiorrespiratória, recomenda-se o reaquecimento ativo interno até que a temperatura central esteja próxima dos valores normais.
- Acidentes por raio e choque elétrico com freqüência evoluem com fibrilação ou taquicardia ventricular de bom prognóstico, justificando-se tentativas prolongadas de ressuscitação.
- Na vítima de afogamento, deve-se priorizar a ressuscitação e a boa oxigenação, mas não há indicação de manobras para desobstrução de via aérea ou para retirada de líquido dos pulmões.

Introdução

Os princípios da ressuscitação cardiopulmonar (RCP), no que se refere tanto às medidas de suporte básico de vida (SBV) quanto às medidas de suporte avançado de vida (SAV), são os mesmos para qualquer situação de parada cardiorrespiratória (PCR). Todavia, algumas condições apresentam características que podem influenciar diretamente o retorno da circulação espontânea (RCE) e as chances de sobrevida sem seqüelas neurológicas. Neste capítulo, abordaremos as particularidades do tratamento das PCR associadas a trauma, gravidez e hipotermia, bem como a acidentes por raio, choque elétrico e afogamento.

Situações especiais

Trauma

No tratamento da vítima de trauma, a prioridade é a prevenção da parada cardíaca, que é realizada por meio de medidas agressivas para controle da via aérea, ventilação, reposição volêmica, identificação e correção de fontes de hemorragia. Este tratamento segue a seqüência ABCDE: abertura de vias aéreas (A), boa ventilação (B), circulação (C), disabilidade (D – avaliar a resposta às intervenções iniciais e monitorar sinais de deterioração) e exposição (E – remover a roupa da vítima e fazer uma avaliação detalhada de possíveis lesões). Rapidez e eficiência são fundamentais nesta abordagem inicial, pois pacientes que desenvolvem PCR após trauma apresentam prognóstico bastante sombrio, em especial quando a parada ocorre no próprio local do acidente.[1,2] Antes de iniciar a abordagem da vítima, o socorrista deve garantir a segurança do ambiente, evitando expor-se desnecessariamente.

A PCR associada a trauma pode ser decorrente de hipóxia, parada respiratória, obstrução de vias aéreas, pneumotórax ou lesão da traquéia ou dos brônquios; perda sangüínea significativa; trauma craniano grave, comprometendo as funções respiratória e circulatória; e lesões de órgãos vitais, como aorta, cava, coração e artérias pulmonares. Por outro lado, deve-se ter sempre em mente a possibilidade da PCR ter ocorrido antes do trauma, como no caso de uma vítima de acidente de automóvel cuja colisão seguiu-se a uma fibrilação ventricular (FV) secundária a isquemia coronária.

Quando a vítima encontra-se inconsciente, a seqüência do SBV é a mesma do paciente clínico que apresenta PCR súbita. Deve-se solicitar ajuda, abrir a via aérea, checar a respiração e, se esta não estiver presente, realizar duas ventilações, com duração de um segundo cada, que provoquem nítida elevação do tórax. A seguir, checa-se o pulso central e, se não houver pul-

so, iniciam-se as compressões torácicas na freqüência de cem por minuto, deprimindo 4 a 5 cm e permitindo o completo retorno do tórax. A RCP é, então, mantida com uma relação de trinta compressões para duas ventilações, até que um desfibrilador convencional ou automático esteja disponível.

Pacientes politraumatizados, particularmente na presença de trauma craniano ou de face, representam uma população de risco para lesão medular, devendo a abertura da via aérea ser realizada pela manobra de elevação da mandíbula (Figura 1), de preferência com um segundo socorrista realizando alinhamento e estabilização da coluna e da cabeça. Todavia, esta manobra é de difícil realização e nem sempre a ventilação é possível. Recomenda-se que, quando a ventilação não for possível com a manobra de elevação da mandíbula, seja feita a manobra habitual de inclinação da cabeça-elevação do queixo, evitando-se hiperestender a cabeça. Apesar de poder desencadear ou agravar uma lesão medular prévia, esta possibilidade é pequena e, na situação de parada, a ventilação tem prioridade sobre a prevenção de uma, apenas possível, lesão de medula.[3]

Figura 1. Manobra de elevação da mandíbula para abertura da via aérea em vítima com suspeita de lesão medular.

O suporte avançado inicia-se com o controle definitivo da via aérea, que, no trauma, tem indicação mais precisa do que nos pacientes vítimas de parada súbita, pois muitas vezes a origem da PCR foi um problema respiratório e a ventilação com bolsa-valva-máscara pode não ser suficiente. Como em outras causas de PCR, a principal medicação a ser utilizada é a epinefrina, 1 mg por via intravenosa (IV), repetida a cada três a cinco minutos. Pacientes com assistolia, ou com atividade elétrica sem pulso (AESP) com freqüência lenta, devem receber atropina, 1 mg IV, repetida a cada três a cinco minutos, até um total de 3 mg. Recomenda-se a atropina não apenas na bradicardia absoluta (freqüência inferior a 60 bpm), mas também nos ritmos considerados lentos para a condição – por exemplo, paciente com perda sangüínea significativa e freqüência cardíaca de 70 a 80 bpm.

A maioria dos pacientes em PCR pós-trauma apresenta como ritmo de base assistolia ou AESP. Não são incomuns as contrações cardíacas, que podem estar presentes, apenas não sendo suficientes para gerar um pulso central perceptível. Esta condição é também conhecida como dissociação eletromecânica, pois existe atividade cardíaca, mas devido à extrema hipovolemia, pneumotórax ou tamponamento cardíaco, as contrações geram um débito cardíaco tão baixo que impossibilita a percepção do pulso carotídeo ou femoral.

Uma conduta fundamental no prognóstico dos pacientes em PCR pós-trauma é a identificação e o tratamento imediato de causas potencialmente reversíveis. O mnemônico 6 Hs e 6 Ts, utilizado como diagnóstico diferencial para todas as causas de PCR, ajudará na identificação da causa: Hipóxia, Hipovolemia, Hipotermia, Hipercalemia/hipocalemia, Hipoglicemia, Hidrogênio (acidose), Tamponamento cardíaco, Tensão no tórax (pneumotórax hipertensivo), Tromboembolismo pulmonar, Trauma, Tóxicos e Trombose coronária (infarto agudo do miocárdio). Na PCR associada a trauma, as causas mais prováveis e mais facilmente tratáveis são hipóxia, hipovolemia, tamponamento e pneumotórax. Assim, justifica-se a infusão de grandes quantidades de volume sempre que houver hipovolemia, além de punção torácica ou de punção Marfan imediata quando houver suspeita de pneumotórax ou tamponamento.

Toracotomia de urgência é outro procedimento a ser considerado no tratamento da PCR associada a trauma, particularmente nas vítimas de trauma torácico ou abdominal penetrante ou por contusão grave, cuja parada ocorreu no pronto-socorro ou há poucos minutos da chegada no hospital.[4] Além da massagem cardíaca interna, a toracotomia permite o alívio do tamponamento cardíaco, a correção de ferimentos cardíacos ou de artéria pulmonar e o controle de hemorragias graves torácicas e abdominais, por meio do clampeamento da aorta torácica.

Gravidez

Na RCP da gestante, o socorrista deve ter sempre em mente que está cuidando de dois pacientes, a mãe e a criança. As melhores chances de sobrevida de um feto dependem da recuperação da mãe, mas, muitas vezes, uma cesárea de urgência é a melhor atitude para preservar a vida tanto da criança quanto da mãe.

A mulher gestante apresenta importantes alterações fisiológicas que favorecem o desenvolvimento de PCR por determinadas causas e alteram, de maneira significativa, a seqüência de tratamento. Principalmente na gravidez mais avançada, o útero gravídico comprime o

diafragma, diminuindo o volume corrente, e a veia cava, diminuindo o retorno venoso ao coração, em especial quando a gestante se encontra em decúbito dorsal. Alterações hormonais causam relaxamento do esfíncter gastroesofágico, aumentando a chance de regurgitação e aspiração, e edema de mucosa, o que pode dificultar, por exemplo, o controle definitivo da via aérea pela intubação traqueal. A grávida está mais propensa a algumas causas de PCR, como tromboembolismo pulmonar, devido ao estado de hipercoagulabilidade inerente à própria gestação, dissecção de aorta, embolia de líquido amniótico, eclâmpsia e excesso de sulfato de magnésio, utilizado no tratamento da própria eclâmpsia.[5]

São várias as modificações recomendadas na seqüência de tratamento da PCR associada à gravidez. Devido ao relaxamento do esfíncter esofagogástrico, recomenda-se, sempre que possível, que seja mantida pressão cricóide durante toda a tentativa de ressuscitação, até que seja realizada intubação traqueal e confirmado o correto posicionamento do tubo.

Para que as compressões torácicas sejam efetivas, ou seja, para que os fluxos cardíaco e cerebral sejam otimizados, é fundamental que o útero seja deslocado para a esquerda, aliviando a pressão sobre a veia cava inferior, aumentando assim o retorno venoso e o débito cardíaco. O alívio da compressão da cava pelo útero pode ser obtido com um segundo socorrista posicionado na altura do abdome da vítima, exercendo tração sobre o útero (Figura 2). Pode-se também, com a vítima no solo, posicioná-la em decúbito inclinado para a esquerda, utilizando cadeiras invertidas como apoio (Figura 3A) ou as pernas de um ou dois socorristas ajoelhados ao lado da vítima (Figuras 3B e 3C). Para realização das compressões, as mãos devem ser posicionadas ligeiramente acima do centro do esterno, compensando assim a elevação do diafragma provocada pelo útero gravídico.

Quando o ritmo de parada for FV ou taquicardia ventricular (TV) sem pulso, não se recomenda nenhuma modificação nos níveis de energia ou na seqüência de choques.[6] Não há evidência de que os choques possam causar lesão ao feto.

Figura 2. Técnica de compressão torácica na gestante, com desvio manual do útero. Notar que o segundo socorrista desvia o útero para a esquerda, aliviando a pressão sobre a veia cava.

Devido ao relaxamento do esfíncter esofagogástrico, a intubação deve ser indicada mais precocemente do que na parada cardíaca súbita na vítima não grávida, e talvez seja necessário um tubo traqueal ligeiramente menor para compensar o edema de mucosa induzido pelas alterações hormonais. Não há qualquer modificação na indicação ou nas doses das medicações utilizadas no tratamento habitual das diversas modalidades de PCR.

Já no início da tentativa de ressuscitação, o socorrista deve considerar a possibilidade de realizar uma cesárea de urgência. Embora as chances de o feto sobreviver sejam maiores se houver RCE materna, a diminuição do retorno venoso secundário à compressão da cava, além da compressão da aorta pelo útero gravídico, impedem o sucesso da ressuscitação. Assim,

Figura 3. Técnicas de compressão torácica na gestante com posicionamento inclinado da vítima. A: um socorrista com a vítima apoiada em cadeiras invertidas; B e C: apoio nos joelhos de, respectivamente, um ou dois socorristas adicionais, ajoelhados ao lado da vítima.

a retirada do feto aumenta as chances de sobrevida da mãe e, para gestações com mais de 24 a 25 semanas, em hospitais com recursos adequados para o cuidado de bebês prematuros, a cesárea aumenta também as chances de sobrevivência da criança.[7]

A decisão sobre a cesárea de urgência leva em consideração dois pontos fundamentais. Primeiro, que a compressão uterina dos vasos abdominais passa a ser significativa após a 20ª semana de gestação e, segundo, que a criança passa a ser viável após 24 a 25 semanas. Assim, antes da 20ª semana, a cesárea não é habitualmente indicada, pois a compressão da cava e da aorta não são significativas; entre 20 e 24 semanas, a cesárea é importante principalmente para a melhora do prognóstico da mãe e, após 24 semanas, a cesárea aumenta as chances de sobrevida da mãe e da criança.

Os melhores resultados da cesárea de urgência são obtidos quando o procedimento é realizado após 4 a 5 minutos de parada, ao se determinar que não foi possível a reversão imediata do quadro. Em geral, este tempo é suficiente para se conseguir o controle avançado da via aérea, obter acesso venoso e administrar as primeiras medicações. Protocolos específicos para cesárea de urgência, com acionamento de pessoal capacitado e preparo do material necessário, devem ser desencadeados assim que a parada é diagnosticada.[5]

Hipotermia

A PCR em hipotermia apresenta importantes características, tanto do ponto de vista diagnóstico, como terapêutico e prognóstico. Pacientes com circulação espontânea e hipotermia grave, ou seja, abaixo de 30ºC, apresentam depressão neurológica, bradicardia e queda na freqüência respiratória tão intensas que podem aparentar estar mortos. Por outro lado, na parada que se estabelece em paciente já hipotérmico ou quando a hipotermia se desenvolve rapidamente após a parada, as chances de sobrevida aumentam, assim como a possibilidade de um bom prognóstico neurológico, caso haja recuperação.[8,9]

Hipotermia é definida como temperatura central – habitualmente timpânica, retal ou esofágica – inferior a 35ºC. A hipotermia é classificada como leve quando a temperatura central é superior a 34ºC, moderada, entre 34 e 30ºC e grave, inferior a 30ºC.

O primeiro cuidado na avaliação do paciente hipotérmico em parada é referente ao diagnóstico da parada em si. Havendo suspeita de hipotermia, deve-se aumentar o tempo de observação quando se procura por respiração ou pulso espontâneo dos habituais 5 a 10 segundos para 30 a 45 segundos. Quanto ao tratamento, a primeira providência é prevenir perda adicional de calor, removendo roupas úmidas e retirando a vítima do ambiente que causou a hipotermia. Idealmente, o paciente deve ser imediatamente transferido para um centro capacitado no tratamento de hipotermia.

Medidas adicionais de reaquecimento também devem ser iniciadas e dependerão da intensidade da hipotermia. Na hipotermia leve, não são necessários procedimentos adicionais, permitindo-se apenas o reaquecimento passivo do paciente, por meio de mudança para um ambiente aquecido e proteção da vítima com cobertores. Na hipotermia moderada, está indicado o chamado aquecimento ativo externo, utilizando-se calor radiante, cobertores térmicos, circulação de ar aquecido ou soro aquecido sobre o corpo. Já na hipotermia grave, recomenda-se o aquecimento ativo interno, que inclui administração de oxigênio aquecido (42 a 46ºC), infusão de soro aquecido (43ºC), lavagem esofágica, peritoneal ou pleural com soro aquecido e circulação extracorpórea.[8,10]

Os procedimentos de SBV e SAV sofrerão modificações baseadas também na intensidade da hipotermia. Na hipotermia moderada, a RCP e as tentativas de desfibrilação, quando indicadas, são realizadas normalmente. Porém, devido à diminuição na capacidade de metabolização, as medicações devem ser administradas a intervalos maiores do que os habituais. Na hipotermia grave, inicia-se a RCP, mas a desfibrilação deve ser tentada apenas uma vez e as medicações não devem ser administradas até que temperatura central atinja níveis superiores a 30ºC.[8,9,11] A hipotermia leve é tratada de modo semelhante à do paciente não hipotérmico. A Tabela I resume os procedimentos de ressuscitação no paciente hipotérmico, baseados na intensidade da hipotermia.

Uma questão difícil no tratamento do paciente em PCR por hipotermia é a de quando suspender a tentativa de ressuscitação. Existem relatos de ressuscitação com sucesso mesmo após longos períodos de RCP,[10,12] e a regra é que nenhum paciente deve ser declarado morto até que sua temperatura tenha se elevado a valores próximos do normal.[8] A hipotermia protege o miocár-

Tabela I. Tratamento da PCR em paciente hipotérmico, baseado na intensidade da hipotermia

Grau de hipotermia	Desfibrilação	Medicações	Reaquecimento
Leve (> 34ºC)	Sem modificação	Sem modificação	Passivo
Moderada (30 a 34ºC)	Sem modificação	Intervalos maiores	Ativo externo
Grave (< 30ºC)	Apenas um choque, até T > 30ºC	Nenhuma, até T > 30ºC	Ativo interno

dio e o cérebro, melhorando as chances de recuperação e o prognóstico neurológico, mas nem sempre é possível saber se a hipotermia precedeu a parada ou se estabeleceu após o óbito. Portanto, cabe ao médico responsável pelo atendimento avaliar os dados clínicos disponíveis e decidir quanto à suspensão ou não do esforço de ressuscitação.

Raio e choque elétrico

Vítimas de raio e choque elétrico são, muitas vezes, jovens e sem doenças prévias, o que aumenta a probabilidade de recuperação sem seqüelas, desde que o tratamento seja pronto e eficaz. No entanto, antes de iniciar a avaliação dos pacientes, o socorrista deve garantir que o ambiente seja seguro. Particularmente ao atender uma vítima de choque elétrico, é possível que seja necessário desligar a chave geral de energia antes de se aproximar do paciente.

Os raios geram níveis de energia extremamente elevados, despolarizando o coração e podendo evoluir para ritmo normal, com perfusão, FV/TV sem pulso ou assistolia. Outras vezes, a causa da parada é respiratória, ou por espasmo muscular ou por ação direta no centro respiratório, que pode persistir mesmo quando há retorno dos batimentos cardíacos.[13]

As lesões por choque elétrico dependem do nível de energia, do tempo de contato e do trajeto seguido pela corrente elétrica e, embora o dano seja maior com níveis maiores de energia, choques por corrente alternada de uso habitual em residências também podem ser fatais. O contato prolongado com uma fonte elétrica domiciliar pode fazer com que a corrente atinja o coração no período refratário relativo, causando FV.[14]

O indivíduo que recebe uma descarga elétrica por raio ou choque elétrico pode ter sofrido lesão da coluna cervical. Assim, deve-se manter o alinhamento e a estabilização da coluna, e a abertura da via aérea deve ser feita, preferencialmente, com a manobra de elevação da mandíbula. Assim como nas paradas associadas a outros tipos de trauma, caso a ventilação não seja possível com a manobra de elevação da mandíbula, deve-se utilizar a manobra habitual de inclinação da cabeça-elevação do queixo, evitando-se, no entanto, hiperextensão da cabeça. É comum também a ocorrência de lesões superficiais ou em órgãos internos, causadas pela ação direta da corrente elétrica.

Não há qualquer recomendação de mudança na seqüência de SBV para vítimas de acidente por raio ou choque elétrico. Dada a alta probabilidade da presença de um ritmo chocável, deve-se dar a mesma prioridade na obtenção e utilização de um desfibrilador automático ou manual que seria dada a um paciente com PCR súbita de origem isquêmica.

A intubação traqueal deve ser providenciada assim que possível, especialmente quando houver lesão de face, pois o desenvolvimento posterior de edema pode dificultar o controle definitivo da via aérea.[15] As medicações são as mesmas utilizadas em outras condições de parada, exceto por uma maior necessidade de volume naqueles pacientes com lesões extensas induzidas pela corrente elétrica.

Entre as vítimas de choque elétrico, bem como aqueles em parada por hipotermia, grande parte é composta por indivíduos jovens e sem doenças prévias, havendo inúmeros relatos de RCE após tentativas prolongadas de ressuscitação. Cabe ao médico responsável a decisão sobre quando suspender a tentativa de ressuscitação, mas, de modo geral, tentativas prolongadas são justificadas.[4]

Afogamento

Sempre existiu alguma confusão quanto aos termos afogamento e quase-afogamento, assim, um comitê internacional se reuniu em 2003 para padronizar a terminologia e a maneira de registrar dados relacionados a afogamento.[16] Na atualidade, define-se afogamento como comprometimento respiratório conseqüente a imersão em meio líquido, independentemente da vítima sobreviver ou não. O mesmo comitê recomendou que o termo quase-afogamento fosse abandonado e que se deixasse de classificar os eventos como sendo de água doce e alga salgada, já que as diferenças nessas duas condições são mais laboratoriais do que clínicas.[16]

A lesão do afogamento é secundária a hipóxia e o principal fator determinante do prognóstico é o tempo que vítima esteve submetida à hipóxia. Portanto, deve-se concentrar todos os esforços, no sentido de restabelecer a ventilação e a oxigenação tecidual, o mais precocemente possível.

De modo semelhante ao trauma e ao atendimento da vítima de acidente elétrico, o primeiro cuidado que o socorrista deve ter é garantir a própria segurança. Aqui também a preocupação com o controle da coluna cervical deve existir, mas exceto quando há trauma de face, sinais de ingestão alcoólica ou quando a vítima mergulhou de cabeça, é improvável que haja lesão medular.[18] Cuidados desnecessários com a coluna podem retardar o resgate da água e o início das medidas de ressuscitação.

Abertura da via aérea, avaliação da respiração e ventilações não sofrem qualquer alteração em relação aos procedimentos-padrão. Medidas para desobstrução de via aérea, ou para tentar "tirar água do pulmão", são contra-indicadas e podem retardar o início de ventilações eficazes que, muitas vezes, são o único tratamento necessário para que a vítima se recupere. Os pulmões apresentam grande capacidade de absorção de líquidos e, muitas vezes, nem ocorre aspiração, ou porque ocorre broncoespasmo ou porque a vítima prende a respiração até perder a consciência.[19]

Se a vítima não puder ser imediatamente retirada da água, as compressões torácicas só poderão ser realizadas se o socorrista tiver treinamento específico nesta habilidade. Para a maioria dos socorristas, torna-se fundamental a remoção da vítima para que compressões eficazes possam ser iniciadas.[20]

Nos afogamentos em água fria, com suspeita de hipotermia, o socorrista deve aumentar o tempo para checagem da respiração e do pulso para 30 a 45 segundos, pois hipotermias graves podem apresentar intensa depressão neurológica, bradicardia e diminuição na freqüência respiratória, simulando uma parada cardíaca e/ou respiratória.[8]

Como a lesão por hipóxia é o principal determinante do prognóstico do paciente afogado, recomenda-se o controle invasivo precoce da via aérea e cuidadosa ventilação e oxigenação.

Pacientes em parada cardíaca por afogamento podem apresentar assistolia, AESP ou FV/TV sem pulso, não sendo recomendada nenhuma modificação na seqüência de utilização do desfibrilador ou na indicação e nas doses dos medicamentos utilizados na parada.

Resumo

São várias as situações de PCR que apresentam modificações na seqüência habitual das medidas de suporte básico e avançado de vida. Foram discutidas as particularidades do tratamento da parada associada a trauma, gravidez, hipotermia, choque elétrico, raio e afogamento. Para todas estas condições, as bases do tratamento não mudam, e para as causas associadas a acidentes, a segurança do socorrista tem prioridade sobre o início do tratamento.

Pacientes em PCR após trauma têm indicação de controle invasivo precoce da via aérea, assim como aqueles com parada associada a gravidez, hipotermia, choque elétrico, raio e afogamento. Nas vítimas de trauma, deve-se considerar a infusão mais liberal de volume, para compensar as perdas sangüíneas. A procura por uma causa e o tratamento imediato daquelas potencialmente tratáveis são importantes determinantes do prognóstico. O médico responsável pelo tratamento deve considerar, ainda, a indicação de toracotomia de urgência nos pacientes que desenvolveram PCR no pronto-socorro ou há poucos minutos da chegada ao hospital.

Durante a RCP em mulheres grávidas, recomenda-se a manutenção de pressão cricóide, até que a intubação seja realizada e o correto posicionamento do tubo traqueal confirmado. A compressão torácica deve ser realizada ligeiramente acima da posição habitual, e a pressão exercida pelo útero sobre a cava e a aorta deve ser aliviada ou por meio de tração do útero por um segundo socorrista ou mantendo-se a vítima inclinada para a esquerda. Nas gestações com mais de 20 semanas, deve-se considerar a indicação de cesárea de urgência, realizada nos primeiros 4 a 5 minutos da tentativa de ressuscitação. O alívio da pressão exercida pelo útero sobre a cava e a aorta é determinante na sobrevida da mãe e da criança com mais de 24 a 25 semanas.

Para o diagnóstico da PCR associada a hipotermia, a checagem da respiração e do pulso é feita por 30 a 45 segundos, e não pelos habituais 5 a 10 segundos. Na hipotermia moderada (entre 30 e 34ºC), utiliza-se reaquecimento ativo externo e as medicações devem ser administradas a intervalos maiores. Na hipotermia grave (< 30ºC), utiliza-se aquecimento ativo interno e recomenda-se que apenas uma tentativa de desfibrilação seja realizada e que não sejam administradas medicações até que a temperatura central atinja pelo menos 30ºC.

Raio e choque elétrico são responsáveis por PCR com ritmos chocáveis e com bom prognóstico, justificando-se tentativas prolongadas de ressuscitação. Muitas vezes, em especial nos acidentes por raio, a parada pode ter origem respiratória, por espasmo muscular ou comprometimento cerebral, exigindo controle imediato da via aérea e ventilação e oxigenação adequadas. Extensas lesões musculares e de órgãos internos podem estar presentes, obrigando a vigorosa reposição volêmica no período pós-ressuscitação.

Vítimas de afogamento apresentam lesão decorrente, basicamente, de hipóxia. Assim, embora a seqüência habitual de ressuscitação deva ser mantida, inclusive com avaliação da indicação de desfibrilação, o controle da via aérea e a ventilação têm alta prioridade. Não estão indicadas, todavia, manobras de desobstrução de via aérea ou tentativas de retirada de líquido dos pulmões.

Bibliografia

1. Copass MK, Oreskovich MR, Bladergroen MR, Carrico CJ. Prehospital cardiopulmonary resuscitation of the critically injured patient. Am J Surg 1984;148:20-6.
2. Durham LA III, Richardson RJ, Wall MJ Jr, Pepe PE, Mattox KL. Emergency center thoracotomy: impact of prehospital resuscitation. J Trauma 1992;32:775-9.
3. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency

Cardiovascular Care Part 10.7: Cardiac Arrest Associated With Trauma. Circulation 2005;112:IV-146-9.

4. Practice management guidelines for emergency department thoracotomy. Working Group, Ad Hoc Subcommittee on Outcomes, American College of Surgeons-Committee on Trauma. J Am Coll Surg 2001;193:303-9.
5. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 10.8: Cardiac Arrest Associated With Pregnancy. Circulation 2005;112:IV-150-3.
6. Nanson J, Elcock D, Williams M, Deakin CD. Do physiological changes in pregnancy change defibrillation energy requirements? Br J Anaesth 2001;87:237-9.
7. Stallard TC, Burns B. Emergency delivery and perimortem C-section. Emerg Med Clin North Am 2003;21:679-93.
8. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 10.4: Hypothermia. Circulation 2005;112:IV-136-8.
9. Southwick FS, Dalglish PH Jr. Recovery after prolonged asystolic cardiac arrest in profound hypothermia: a case report and literature review. JAMA 1980;243:1250-3.
10. Ruttmann E, Weissenbacher A, Ulmer H, Müller L, Höfer D, Kilo J, Rabl W, Schwarz B, Laufer G, Antretter H, Mair P. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134(3):594-600.
11. Althaus U, Aeberhard P, Schupbach P, Nachbur BH, Muhlemann W. Management of profound accidental hypothermia with cardiorespiratory arrest. Ann Surg 1982;195:492-5.
12. Oberhammer R, Beikircher W, Hörmann C, Lorenz I, Pycha R, Adler-Kastner L, Brugger H. Full recovery of an avalanche victim with profound hypothermia and prolonged cardiac arrest treated by extracorporeal re-warming. Epub ahead of print; doi:10.1016/j.resuscitation.2007.09.004.
13. Milzman DP, Moskowitz L, Hardel M. Lightning strikes at a mass gathering. South Med J 1999;92:708-10.
14. Browne BJ, Gaasch WR. Electrical injuries and lightning. Emerg Med Clin North Am 1992;10:211-29.
15. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 10.9: Electric Shock and Lightning Strikes. Circulation 2005;112:IV-154-5.
16. Idris AH, Berg RA, Bierens J, Bossaert L, Branche CM, Gabrielli A, Graves SA, Handley AJ, Hoelle R, Morley PT, Papa L, Pepe PE, Quan L, Szpilman D, Wigginton JG, Modell JH. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style." Resuscitation 2003;59:45-57.
17. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 10.3: Drowning. Circulation 2005;112:IV-133-5.
18. Watson RS, Cummings P, Quan L, Bratton S, Weiss NS. Cervical spine injuries among submersion victims. J Trauma 2001;51:658-62.
19. Modell JH. Drowning. N Engl J Med 1993;328:253-6.
20. March NF, Matthews RC. New techniques in external cardiac compressions. Aquatic cardiopulmonary resuscitation. JAMA 1980;244(11):1229-32.

Capítulo 5

Trombólise nas Síndromes Coronárias Agudas com Supradesnivelamento do Segmento ST

Luís Augusto Palma Dallan
Sergio Timerman

Pontos-chave

- A terapia de reperfusão miocárdica tem por objetivo recanalizar a artéria coronária recém-ocluída em tempo hábil para evitar ou reduzir a extensão da área de necrose, diminuindo o prejuízo à função ventricular e melhorando o prognóstico do paciente.
- O uso dos trombolíticos combinados com outras drogas reduziu drasticamente a mortalidade hospitalar do infarto agudo do miocárdio, principalmente quando realizada da forma mais precoce possível.
- O sucesso da terapia fibrinolítica depende fundamentalmente da maior ou menor especificidade do fármaco pela fibrina e de sua capacidade de resistir à degradação plasmática pelas enzimas antifibrinolíticas.
- Os fibrinolíticos podem ser divididos em grupos de acordo com sua afinidade à fibrina e particularidades em seu mecanismo de ação. Os chamados fibrinolíticos de primeira geração são a estreptoquinase e a uroquinase; a alteplase (tPA e rt-PA) faz parte da segunda geração e a terceira geração tem como exemplos a reteplase e a tenecteplase.
- O uso de fármacos adjuvantes com a terapia fibrinolítica, como anticoagulantes, como a heparina, e antiagregantes plaquetários, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel, também contribui de forma significativa para redução da mortalidade no infarto agudo do miocárdio.

Introdução

Neste capítulo, serão discutidas as diferentes formas de tratamento medicamentoso trombolítico em pacientes portadores de síndromes coronárias agudas (SCA) com supradesnivelamento do segmento ST, ou seja, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). As classes de recomendação e os níveis de evidência se baseiam nas recomendações de 2004 da Sociedade Norte-Americana de Cardiologia[1] e nas diretrizes de 2003 da Sociedade Brasileira de Cardiologia.[2]

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por um grande número de mortes no Brasil e no mundo, configurando-se como uma das maiores causas de morte no mundo ocidental. Mesmo alguns pacientes que não morrem no momento do evento podem vir a falecer posteriormente devido a insuficiência cardíaca ou a arritmias ventriculares malignas. Como será visto a seguir, o uso de trombolíticos combinados com outros agentes reduziu drasticamente a mortalidade hospitalar do IAM.

A terapia de reperfusão miocárdica tem por objetivo recanalizar a artéria coronária recém-ocluída em tempo hábil para evitar ou reduzir a extensão da área de necrose, bem como o prejuízo à função ventricular, melhorando, dessa forma, o prognóstico do paciente. Portanto, quanto mais precoce for a reperfusão, menor será o tamanho da necrose e o grau de disfunção ventricular e, com isso, menor será a mortalidade.

O ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser dado a todos os pacientes que serão submetidos a terapia fibrinolítica, desde que não haja contra-indicação, pois, além da simplicidade de seu uso, tem grande disponibilidade por seu baixo custo e poucos riscos e promove significativa redução da mortalidade.[1-4,36]

Histórico

A letalidade do IAM é de aproximadamente 30%, sendo a primeira hora a mais crítica, pois é o momento em que ocorre cerca de metade dos óbitos,

principalmente pela fibrilação ventricular desencadeada a partir da lesão e necrose da musculatura miocárdica.

Antigamente, mesmo os pacientes com IAM que eram internados em hospitais apresentavam mortalidade elevada, chegando a 30% dos casos. O surgimento das unidades coronárias, em meados da década de 1960, possibilitou redução da mortalidade do IAM para cerca de 15%.[16]

O primeiro relato do uso de trombolíticos em humanos ocorreu em 1958, quando ainda não era conhecida e nem mesmo aceita a fisiopatologia do IAM a partir da formação do trombo oclusivo coronário.[14]

Entre 1959 e 1984, cerca de 20 estudos clínicos envolvendo o uso intravenoso de estreptoquinase foram publicados. Embora mostrassem algum tipo de benefício, todos esses trabalhos possuíam sérias limitações metodológicas, como um tamanho amostral diminuto (90 pacientes no total de todos eles), limitações no tempo e na qualidade do diagnóstico de IAM e ausência da coronariografia como substrato anatomopatológico comprobatório.[14-17]

Somente em 1986, com a publicação do estudo GISSI I, com 11.712 pacientes, houve a comprovação efetiva da terapia trombolítica, com importante redução da mortalidade quando o fármaco em estudo, no caso a estreptoquinase (SK), foi administrado nas primeiras 6 horas do evento isquêmico.[15,6,7]

Nas últimas décadas, o uso da terapia trombolítica modificou de forma drástica o prognóstico dos pacientes com IAMCSST. Este fato ocorreu principalmente devido à redução significante da mortalidade e da disfunção ventricular proporcionadas pela terapia trombolítica. Nos grandes centros, o uso de fibrinolíticos combinados com outros agentes reduziu a mortalidade hospitalar para valores inferiores a 6,5%.[8]

Fisiopatologia da trombólise

A oclusão coronária por um trombo é a principal causa da maioria dos infartos do miocárdio que se acompanham de supradesnível do segmento ST no eletrocardiograma. A recanalização precoce da artéria responsável pelo infarto limita a necrose miocárdica e reduz a mortalidade nos pacientes com IAM.[2]

Desde que foi descrita, a tríade de Virchow, caracterizada por lesão endotelial, alteração do fluxo sangüíneo e alteração da coagulação sangüínea, comanda os eventos que culminam com a formação do trombo intracoronário e os subseqüentes eventos de isquemia, lesão e necrose miocárdica, determinando o IAM.

No IAM, a cascata de coagulação é ativada pela lesão endotelial e pela ruptura da placa aterosclerótica. O resultado final do processo, conhecido como hemostasia secundária, é responsável pela formação e estabilização do trombo, culminando com a conversão do fibrinogênio plasmático em fibrina após a ativação da extensa cascata de coagulação.[15,18]

Em conjunto com a agregação plaquetária, ocorre a formação de trombina, enzima principal na transformação do fibrinogênio em fibrina. A fibrina então se polimeriza e, dessa forma, estabiliza o trombo recém-formado.[19]

Contudo, o sucesso e a intensidade da resposta fisiológica hemostática é um produto da regulação e interação de inúmeros fatores pró e antitrombóticos endógenos. Destes últimos, destacam-se a antitrombina, o ativador tecidual do plasminogênio (tPA) e o ativador do plasminogênio tipo uroquinase.[15,24]

A trombólise pode ocorrer espontaneamente em cerca de 20% a 30% dos casos. Entretanto, a maioria dos casos de IAM cursa com a oclusão permanente da coronária. A trombólise farmacológica é capaz, na maior parte das vezes, de dissolver o trombo oclusivo.

Os principais fatores determinantes da necrose miocárdica são:

- capacidade da rede de colaterais;
- MVO_2 do miocárdio em sofrimento isquêmico;
- reperfusão miocárdica precoce.

Os fibrinolíticos são fármacos que podem atuar gerando a reperfusão miocárdica precoce e, dessa forma, diminuir o tamanho e o grau de necrose miocárdica, conseqüentemente reduzindo a morbidade (sobretudo o remodelamento cardíaco e a disfunção ventricular) e a mortalidade do IAMCSST.

A reperfusão miocárdica é a recanalização da artéria ocluída, fazendo com que seja reestabelecido o fluxo sangüíneo ao miocárdio afetado. Sabe-se que pode ocorrer reperfusão espontânea em aproximadamente 30% dos casos de IAM, pelo sistema fibrinolítico endógeno.

O sistema fibrinolítico endógeno é formado por proteínas plasmáticas (enzimas) capazes de dissolver o trombo. Os principais componentes desse sistema são o plasminogênio, a plasmina e o ativador tecidual do plasminogênio (tPA). Esta última substância é liberada pelos tecidos lesados, transformando o plasminogênio, um peptídeo inativo sintetizado no fígado, em sua forma ativa, a plasmina. A plasmina é capaz de agir diretamente nos polímeros de fibrina, dissolvendo-os e degradando-os em pequenos peptídeos solúveis, os produtos de degradação da fibrina (PDF).

O sistema fibrinolítico e seus moduladores podem ser observados na Figura 1.[15]

Já o sucesso da terapêutica fibrinolítica depende fundamentalmente de duas propriedades de seus fármacos: sua maior ou menor especificidade pela fibrina e sua capacidade de resistir à degradação plasmática pelas enzimas antifibrinolíticas.

Todos os fármacos utilizados na atualidade na terapêutica fibrinolítica, mesmo possuindo particularidades em seus mecanismos de ação, compartilham fundamentalmente o mesmo princípio: a ativação do plasminogênio tecidual, um zimogênio em plasmina,

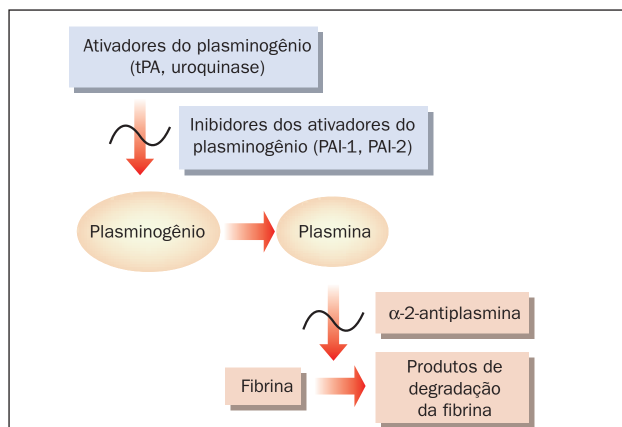


Figura 1. Sistema fibrinolítico e alguns de seus moduladores.[15]

uma enzima ativa no processo de fibrinólise. A plasmina possui pouca especificidade pelo seu substrato, podendo degradar qualquer ligação peptídica entre arginina e valina, incluindo o fibrinogênio. Por isso, a forma de ativação do plasminogênio determinará o grau de especificidade da plasmina a seu substrato.[15,25]

Existem duas formas de ativação do plasminogênio. Na primeira forma, o tPA possui grande afinidade à fibrina, ativando o plasminogênio preferencialmente em sua superfície. Com isso, aumenta-se a especificidade da plasmina, que degradará sobretudo a fibrina aderida ao trombo, e protegerá a enzima da inativação pela α-2-antiplasmina, molécula antifibrinolítica plasmática.[15,25-27]

Destacam-se por este mecanismo o tPA recombinante, como a alteplase (rt-PA), e seus mutantes por deleção, a lanoteplase (nPA) e a reteplase (rPA), e por substituição, a tenecteplase (TNK-tPA). A saruplase, pró-uroquinase recombinante, pode ativar de forma seletiva o plasminogênio ligado à fibrina, sendo, portanto, classificada nesse primeiro grupo.

Na segunda forma, a uroquinase ativa o plasminogênio por mecanismo independente da ativação com a fibrina, induzindo um estado lítico sistêmico, depletando α-2-antiplasmina e degradando o fibrinogênio circulante.[15,25]

Destacam-se por este mecanismo a estreptoquinase (STK) e a anistreplase, que agem como a uroquinase, apresentando conseqüentemente uma baixa especificidade à fibrina.

A STK, por exemplo, age de forma indireta, ligando-se tanto ao plasminogênio plasmático livre quanto ao ligado à rede de fibrina. Portanto, forma-se um complexo capaz de ativar o próprio plasminogênio, convertendo-o em plasmina.

Como será visto a seguir, ao serem analisados os grandes estudos com agentes conhecidos como fibrinolíticos-específicos, também chamados de segunda ou de terceira gerações, constata-se que, apesar da diminuição da mortalidade demonstrada em alguns estudos com esses agentes, não houve diminuição de eventos hemorrágicos, havendo até mesmo aumento de hemorragia intracraniana em algumas séries. Isto poderia ser justificado na inabilidade da plasmina em discernir um trombo patológico de um processo hemostático fisiológico.[15,28]

Tanto a lise farmacológica quanto a ICP primária, de forma isolada, são incapazes de reverter os fatores que influenciam negativamente a evolução pós-IAM: superfície trombogênica rica em plaquetas; estenose arterial residual; embolização distal. Supõe-se que, ao inibir os receptores da glicoproteína IIb/IIIa, a via final da agregação plaquetária, atenuariam-se a deposição de plaquetas, a geração de trombina e a embolização distal. Porém, como será visto a seguir, ainda não há evidências científicas que justifiquem o uso de IP GP IIb/IIIa associado a fibrinolíticos.[2]

Tipos de fibrinolíticos

Grandes estudos envolvendo investigadores de todos os continentes demonstram os benefícios do uso da terapia fibrinolítica no IAMCSST. Entre esses estudos, destacam-se o GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio de la Streptochinasi nell'Infarto Miocardico), o ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) e o FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists), que serão comentados a seguir.[4,6,8,20]

Os fibrinolíticos aprovados para uso clínico podem ser divididos em três gerações (Tabela I).

As propriedades dos principais agentes fibrinolíticos podem ser observadas na Tabela II.[15]

As principais formas de administração dos fibrinolíticos mais utilizados atualmente podem ser observadas na Tabela III.[1,2]

Estreptoquinase (STK)

A estreptoquinase (STK) é uma enzima de 47 Kd descoberta em 1933, produzida pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A. Sua ação fibrinolítica não é do tipo

Tabela I. Grupos de fibrinolíticos

Tabela I. Grupos de fibrinolíticos
Primeira geração
Estreptoquinase (STK), anistreplase (APSAC), uroquinase
Segunda geração
Alteplase (tPA, rt-PA), saruplase
Terceira geração
Reteplase (rPA), tenecteplase (TNK) e estafiloquinase

Tabela II. Propriedades dos principais agentes fibrinolíticos[15]

	Estreptoquinase	Anistreplase	Saruplase	Alteplase	Reteplase	Tenecteplase
Origem	Estreptococos do grupo G +	Estreptococos do grupo G +	Recombinante humano	Recombinante humano	Recombinante humano	Recombinante humano
Especificidade a fibrina	Não	Não	+	++	+	+++
Meia-vida	18-23 min	70-120 min	6-8 min	3-4 min	18 min	20 min
Forma de infusão	60 min	*Bolus* único em 5 minutos	60 min	90 min	*Bolus* duplo	*Bolus* único
Antigênico	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não

Tabela III. Principais formas de administração dos fibrinolíticos

Estreptoquinase	1,5 milhão de unidades em 100 ml de soro glicosado 5% ou solução salina 0,9%, em 30 a 60 minutos
Alteplase (tPA)	15 mg EV em *bolus*, seguidos por 0,75 mg/kg em 30 minutos e, então, 0,5 mg/kg em 60 minutos A dose total não deve exceder 100 mg
Reteplase (rPA)	10 unidades + 10 unidades EV em duplo-*bolus*, separadas por 30 minutos entre as doses
Tenecteplase (TNK-PA)	*Bolus* único: 30 mg (6.000 U) se < 60 kg 35 mg (7.000 U) se entre 60 kg e < 70 kg 40 mg (8.000 U) se entre 70 kg e < 80 kg 45 mg (9.000 U) se entre 80 kg e < 90 kg 50 mg (10.000 U) se > 90 kg

enzima-substrato, e seu mecanismo de ação é indireto. A STK foi o primeiro agente fibrinolítico a ser utilizado no IAMCSST, e grande parte do conhecimento adquirido sobre fibrinólise a tem como agente estudado.

Inicialmente, a STK liga-se ao plasminogênio, formando o complexo estreptoquinase-plasminogênio, que é capaz de ativar o próprio plasminogênio, convertendo-o em plasmina. A STK é capaz de ativar tanto o plasminogênio plasmático livre quanto o plasminogênio ligado à rede de fibrina, criando um estado de hipofibrinogenemia conhecido com "estado de lise sistêmica".[15]

A administração de STK deve ser em doses de 1.500.000 U, diluídas em soro fisiológico 0,9%, por via endovenosa durante 30 a 60 minutos. Sua meia-vida é de 15 a 25 minutos.[8]

É importante que um segundo acesso vascular com infusão de cristalóides esteja disponível, tendo em vista a hipotensão que, em geral, é constatada com o uso da STK. Caso a hipotensão seja muito grave, deve-se reduzir a infusão à metade e aumentar a infusão de soro, até que ocorra estabilização pressórica.

Outro efeito adverso é a reação de hipersensibilidade, sobretudo nos pacientes com uso prévio de estreptoquinase. A antigenicidade desse fármaco não permite o seu uso após 5 dias de sua primeira infusão. Casos de anafilaxia já foram relatados após anos de sua administração, e a recomendação é que esse tempo seja respeitado em eventual necessidade de trombólise. Nesses casos, deve-se dar preferência para o uso de outros fibrinolíticos.[15]

O estudo ISIS-2, com 17.187 pacientes estudados em 417 hospitais, demonstrou pela primeira vez o importante benefício obtido nos pacientes com IAMCSST com a associação do ácido acetilsalicílico (AAS) ao fibrinolítico (STK): a mortalidade nesse grupo de pacientes foi de apenas 8%, contra 13,2% no grupo placebo, representando redução de 42% no risco de morte para esses pacientes.

Nesse estudo, comprovou-se que a administração da Aspirina®, isoladamente, foi suficiente para reduzir em aproximadamente 23% a mortalidade hospitalar desses pacientes: 9,4% *vs.* 11,8% ($2p < 0{,}00001$). Já a infusão de estreptoquinase, de forma isolada, também reduziu a mortalidade em aproximadamente 25%:9,2% *vs.* 12,0% ($2p < 0{,}00001$).[4]

Também ficou demonstrado no estudo ISIS-2 que o fibrinolítico preserva a função ventricular e promove redução da mortalidade e do tamanho do infarto, particularmente nos casos de maior risco, apesar de ter aumentado o risco de hemorragia cerebral e a necessidade de transfusão sangüínea nos pacientes. Houve também maior taxa de reinfarto não-fatal associado ao uso isolado de estreptoquinase, fato que foi evitado com a associação de AAS aos pacientes.[4]

Outro estudo avaliou os resultados do estudo ISIS-2 após 10 anos de sua publicação, demonstrando que as vantagens promovidas pela terapia de associação entre a STK e o AAS na sobrevida dos pacientes se mantiveram nesse período de 10 anos. Outros estudos demonstram que esses benefícios podem ser aumentados com a manutenção do uso do AAS por alguns anos após o IAM.[36,37]

Após a estreptoquinase, é obrigatório manter o uso contínuo de AAS, sendo desnecessária a utilização de heparina, de acordo com o estudo GUSTO-1, podendo ser opcional em pacientes com alto risco de embolia (trombo cavitário, fibrilação atrial).[11]

Em uma grande metanálise, o estudo FTT demonstrou que, quanto mais precoce for a administração do fibrinolítico, melhores são os resultados obtidos. À medida que aumenta o tempo de evolução, reduzem-se os benefícios, que deixam de ser significativos após 12 horas do início dos sintomas.[8,20]

Já o pesquisador Boersma et al., a partir dos dados do estudo EMERAS, documentou o benefício da trombólise até 12 horas após o início dos sintomas (Figura 2).[15,30,35]

Uroquinase

Essa protease constituída de dupla cadeia polipeptídica é produzida de forma natural por células renais e uroteliais, sendo assim não imunogênica. Diferentemente da STK, não necessita da união ao plasminogênio para exercer seus efeitos líticos, possuindo assim um efeito profundo de lise sistêmica.[45]

Deve ser administrada na forma de *bolus* de 1.500.000 U, seguidos por infusão de 1.500.000 U intravenoso por 90 minutos, sendo sua meia-vida plasmática entre 6 e 9 minutos, e possuindo taxa de patência semelhante à da STK. Esse fármaco é pouco disponível no Brasil, e seu uso nos EUA é praticamente restrito à fibrinólise intracoronária.[44]

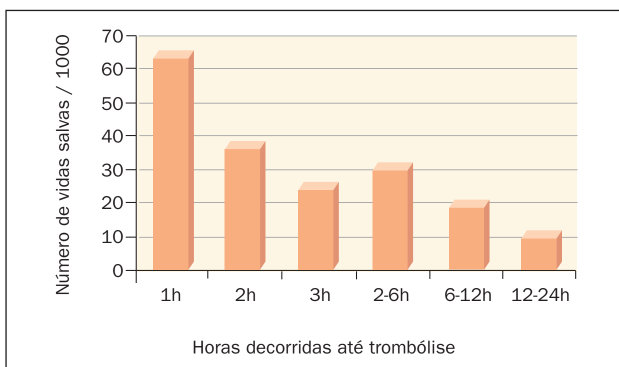


Figura 2. Benefício da trombólise no IAMCSST. Número de vidas salvas por mil pacientes tratados quando a trombólise é realizada em até 24 horas.[15,30,35]

Anistreplase (APSAC)

Também conhecida como complexo ativador estreptoquinase-plasminogênio, foi o primeiro fibrinolítico desenvolvido, administrado em *bolus*, na dose de 30 mg, durante 3 a 5 minutos. Possui patência TIMI 3 comparável à STK.[15,43]

Entretanto, além de possuir a mesma lise sistêmica induzida pela STK, a APSAC apresenta taxa de hemorragia intracraniana mais próxima do rt-PA que da STK, sendo, portanto, pouco empregada na prática clínica atualmente.[15,44]

Saruplase

A saruplase é um peptídeo obtido por técnica recombinante a partir da uroquinase. Ela possui mais especificidade pela fibrina por possuir apenas uma cadeia peptídica, ao invés de duas.

A dose de 20 mg EV em *bolus*, seguida da administração contínua de 60 mg em uma hora, foi avaliada em diversos estudos. No estudo LIMITS, a adição de AAS e 5.000 U de HNF mostrou maior patência coronária sem aumento significativo de sangramento, comprovando a eficácia da adição desses dois agentes antes do início da infusão de saruplase.[46]

O estudo COMPASS comprovou a não-inferioridade do fármaco comparado à estreptoquinase. Entretanto, a incidência de hemorragia intracraniana foi maior no grupo da saruplase (0,9% contra 0,3%).[47]

O estudo SESAM comparou saruplase e alteplase utilizando dados angiográficos. Em 90 minutos, o fluxo TIMI 3 foi encontrado em 79,9% e 81,4%, respectivamente, com taxas de reoclusão angiográfica e complicações similares nos dois grupos.[48]

Alteplase (tPA, rt-PA)

A alteplase, ou ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), é o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), é uma glicoproteína de 70 Kd produzida por engenharia genética. Tem ação principalmente no plasminogênio ligado à fibrina, isto é, um trombolítico fibrino-específico, que ativa o plasminogênio diretamente em plasmina por meio de seu substrato.

A especificidade à fibrina é comprovada quando se observa a taxa de redução do fibrinogênio circulante, entre 20% e 30%, comparada à estreptoquinase, que possui taxas muito maiores de depleção do fibrinogênio.[54,55]

Inicialmente, dois grandes estudos, o GISSI-2 e o ISIS-3, não haviam mostrado diferenças significativas entre a STK e o rt-PA. Entretanto, esses estudos utilizaram a heparina subcutânea, ao invés de utilizar a HNF EV.[9,10]

Dados obtidos no estudo GUSTO-I, que incluiu mais de 42 mil pacientes, compararam rt-PA em 90 minutos, rt-PA em 3 horas de infusão e STK com e sem HNF. O estudo evidenciou taxa de patência TIMI 3 entre 50% e 60% em 90 minutos, quando utilizado o esquema acelerado de administração, enquanto os outros grupos apresentaram taxa de patência de 40%. A taxa de mortalidade foi de 6,3% (*versus* 7,3%) em 30 dias no grupo da rt-PA em 90 minutos, com conseqüente redução de risco de mortalidade em 15% quando comparada à STK, e esse benefício se manteve por 1 ano.[15,54,55]

No estudo GUSTO-I, o maior benefício foi observado em pacientes com menos de 75 anos e naqueles com infarto em região anterior, apesar de todos os grupos terem apresentado benefícios. A rt-PA usada em associação com a STK mostrou uma tendência de pior resultado que a rt-PA sozinha. Portanto, ao final do estudo, demonstrou-se redução de dez mortes por cada mil pacientes tratados com o rt-PA, embora o risco de AVC tenha sido maior com esse fármaco.[20,54,55]

A sua dose é de 15 mg EV em *bolus*, seguido de mais 0,75 mg/kg peso (máximo 50 mg) infundidos em 30 minutos, e mais 0,5 mg/kg peso (máximo 35 mg) por mais 60 minutos (dose máxima: 100 mg), com tempo total de administração de 90 minutos. Sua meia-vida é de 3 a 7 minutos.[51,56]

É necessário o uso de HNF venosa, que deve ser iniciada logo após o término da infusão do trombolítico e mantida por 48 horas, para diminuir a taxa de reoclusão coronária.[54-56]

A associação da rt-PA com os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa não mostrou ser superior ao regime acelerado sozinho. Já a associação do clopidogrel com terapia fibrinolítica mostrou ser benéfica pois, como foi evidenciado no estudo COMMIT/CCS-2, realizado na China com mais de 45 mil pacientes, houve redução da mortalidade, sem o aumento da incidência de sangramentos (incluindo AVC hemorrágico).[39,52,53]

Reteplase (rPA)

A reteplase (rPA) é um mutante do tPA, que, por suas alterações conformacionais oriundas da deleção de partes da molécula, possui meia-vida seis vezes maior que o tPA, maior potência fibrinolítica e maior especificidade pelo fibrinogênio ligado à fibrina. O estudo RAPID I comprovou a administração em duplo-*bolus* de 10 U como sendo a dose mais eficaz do fármaco.[15,20,58]

O estudo RAPID II comparou a rPA (reteplase) à rtPA (alteplase) e, apesar de um tamanho amostral reduzido, os autores sugeriram a superioridade da reteplase sobre a alteplase, pois o desfecho primário (fluxo TIMI 3 em 90 minutos) foi atingido em 59,9% dos pacientes do grupo da reteplase, contra 45,2% da alteplase, com incidência de complicações semelhantes.[59]

Já o estudo GUSTO-III, com mais de 15 mil pacientes, comparando os mesmos agentes associados a HNF, evidenciou resultados similares de mortalidade, sangramento sistêmico e hemorragia intracraniana, portanto, conclui-se que ambos os agentes possuem perfis terapêuticos e clínicos semelhantes, sendo o método de administração da reteplase mais simplificado para uso clínico.[11]

Tenecteplase (TNK, TNK-tPA)

A tenecteplase (TNK) é um ativador recombinante do plasminogênio, derivado da tPA humana por meio de três mutações na seqüência de aminoácidos da estrutura primária do tPA por recombinação genética, que lhe conferem propriedades como maior afinidade ao fibrinogênio, menor *clearance* plasmático e menor degradação do TNK pelo inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1). Esta última característica é interessante, pois a inativação do fibrinolítico pela PAI-1 é um dos mecanismos responsáveis pelo insucesso da terapia de reperfusão.[15,20]

Os estudos TIMI 10 A e 10 B, bem como o estudo ASSENT I, permitiram comprovar a segurança e estabelecer a dose ótima de TNK, que deve ser ajustada de acordo com o peso do paciente, e o regime de infusão de tenecteplase já foi apresentado na Tabela III.[60-62]

O principal estudo que comparou a TNK à infusão acelerada de tPAfoi o ASSENT II, que incluiu quase 17 mil pacientes com até seis horas de evolução do IAM, e ficou demonstrada a equivalência entre os dois agentes, principal objetivo do estudo. A incidência de hemorragias cerebrais foi idêntica nos dois grupos, e houve menor necessidade de transfusões e menor incidência de hemorragias não-cerebrais com a TNK.[13,20]

É interessante ressaltar que, na análise de subgrupos, os pacientes tratados com TNK que apresentavam mais de quatro horas de infarto tiveram uma mortalidade de 7%, comparada a 9,2% com a rt-PA. Este fato teve significância estatística, sugerindo um benefício da TNK a partir de 4 horas do início do IAM.[13,15]

Lanoteplase (nPA)

A lanoteplase (nPA) é oriunda do tPA humano por meio de duas deleções e uma substituição em sua molécula original, com conseqüente maior vida média (30 a 45 minutos), menor especificidade para fibrina e melhor atividade lítica.[12,15]

O estudo IN-TIME I foi o primeiro a avaliar a eficácia e a segurança de doses escalonadas em *bolus* de nPA em portadores de IAM, em que ficou estabeleci-

da a dose de 120 kU/kg em *bolus*, porém maiores doses já foram associadas a sangramentos maiores e moderados.

Já o estudo IN-TIME II comparou a dose de 120 kU/kg de nPA com 100 mg de tPA em regime acelerado, e mostrou aumento significativo da incidência de hemorragia intracraniana com uso do nPA (1,12% *versus* 0,64%), com taxa de mortalidade similar entre os dois grupos. Os resultados do IN-TIME II, particularmente a incidência aumentada de sangramento cerebral, tornaram ainda incerto o destino desse agente, que não é muito utilizado na prática clínica atual.[12]

Necessidade de anticoagulação na fibrinólise

De acordo com os estudos citados previamente, observa-se que com os fibrinolíticos específicos, como alteplase, reteplase ou tenecteplase, é mandatória a associação com heparina, já que tais agentes têm curta duração, pouco efeito na coagulação sistêmica e os produtos formados pela quebra do trombo induzida pelo fibrinolítico podem ter efeito protrombótico (classe I, nível de evidência C).[20]

Já na classe dos fibrinolíticos não-específicos, como a STK, não existe diferença na patência em pacientes tratados com heparina não-fracionada ou heparina subcutânea associada à estreptoquinase. A STK dispensa anticoagulação, sendo que a HNF ou a HBPM apenas são associadas em pacientes com alto risco para fenômenos tromboembólicos (classe I, nível de evidência B).[2,20]

Na Tabela IV, pode-se observar quando é necessária a anticoagulação na trombólise.[2]

Entretanto, há situações em que existem controvérsias sobre o uso da heparina não-fracionada (HNF) na fibrinólise. Os fibrinolíticos não específicos (STK) têm ação anticoagulante sistêmica por mais de 24 horas, tornando desnecessário o uso da heparina, a não ser nas situações em que o risco de embolia sistêmica seja elevado. Por outro lado, a STK pode exercer um efeito paradoxal pró-coagulante, levando alguns a defender o uso rotineiro da HNF nesta situação (classe IIb, nível de evidência C).[20,37]

Tabela IV. Fibrinólise e necessidade de anticoagulação

Tratamento	Terapia antitrombótica
Estreptoquinase (STK)	Nenhuma ou heparina não-fracionada (HNF) para os infartos de grande extensão ou risco de tromboembolismo
Alteplase (tPA)	HNF por 24-48h
Reteplase (rPA)	HNF por 24-48h
Tenecteplase (TNK-PA)	HNF por 24-48h

Os estudos que analisaram o uso de HNF associada a estreptoquinase têm resultados conflitantes: alguns, como o GISSI-2, não demonstraram benefícios, enquanto outros, como o ISIS-3, mostraram pequena redução da mortalidade intra-hospitalar, que deixou de ser significativa aos trinta dias. Já o estudo GUSTO-I mostrou que, em pacientes submetidos a terapia fibrinolítica com STK, a mortalidade é similar à HNF de forma endovenosa ou subcutânea.[9,10,20,54,55]

Na utilização de heparina não-fracionada (HNF) com tPA deve haver monitorização cuidadosa do TTPa, pois valores acima de 70 segundos estão relacionados à maior probabilidade de morte, sangramento e reinfarto.[2]

O estudo SINERGY demonstrou que o *crossing-over*, ou seja, o uso da HNF e da HBPM no mesmo paciente na terapia do IAM durante a mesma internação, ainda que em momentos diferentes, levou a uma taxa de sangramentos maior. Portanto, é recomendado que apenas um tipo de heparina seja usado durante o tratamento do IAM, evitando que ocorra a introdução de outro tipo de heparina durante a internação.[42]

Antiplaquetários e fibrinólise

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS deve ser dado a todos os pacientes que serão submetidos à terapia fibrinolítica, desde que não haja contra-indicação a seu uso, pois, além da simplicidade de seu uso, há grande disponibilidade por seu baixo custo e poucos riscos, além de promover significativa redução da mortalidade, como foi evidenciado no estudo ISIS-2 e em diversos outros estudos que o sucederam.[1-4,36]

Tienopiridinas (clopidogrel)

O clopidogrel é um derivado da tienopiridina, antagonista seletivo e irreversível dos receptores de difosfato de adenosina de superfície de membrana (ADP), bloqueando a ligação induzida por difosfato de adenosina do fibrinogênio ao complexo IIb/IIIa. A associação de mais de um antiplaquetário, o clopidogrel, ao AAS e à terapêutica trombolítica nos pacientes com IAMCSST foi avaliada recentemente em dois grandes estudos: CLARITY e COMMIT/CCS-2.[2,15]

No estudo CLARITY, que também foi desenvolvido em instituições brasileiras, o grupo que recebeu o clopidogrel apresentou menor incidência nos desfechos preestabelecidos, e não houve aumento nas taxas de AVC hemorrágico (clopidogrel – 0,5% *vs.* placebo – 0,7%) ou de sangramentos relevantes (clopidogrel – 1,9% *vs.* placebo – 1,7%).[38]

No COMMIT/CCS-2, estudo desenvolvido na China com mais de 45 mil pacientes, o clopidogrel reduziu a mortalidade e também não aumentou a incidência de sangramentos (incluindo AVC hemorrágico).[39,53]

Inibidores plaquetários da glicoproteína IIb/IIIa (IPGP IIb/IIIa)

Com o desenvolvimento de IPGP IIb/IIIa, que bloqueiam a via final da agregação plaquetária, estudos angiográficos demonstraram que a combinação desses agentes à meia dose de fibrinolíticos com doses reduzidas de heparina produziram fluxo TIMI 3 similar ou levemente maior que a dose total do fibrinolítico, porém com maior resolução da elevação do segmento ST.[2]

O benefício clínico e a segurança dessa associação de abciximab com meia dose de fibrinolítico foram testados em dois grandes estudos multicêntricos na expectativa de obter maior índice de reperfusão: os estudos GUSTO V e ASSENT-3.[15]

No estudo GUSTO V, mais de 16 mil pacientes foram randomizados em dois grupos: dose padrão de reteplase *versus* meia dose de reteplase com abciximab. Os dois grupos receberam AAS e heparina endovenosa. Não houve redução da mortalidade após um ano (8,4% nos dois grupos), porém ocorreu aumento de sangramento com necessidade de transfusão, e os pacientes com mais de 75 anos que receberam abciximab apresentaram aumento na incidência de AVC hemorrágico (2,1% *vs.* 1,1%).[40]

O ASSENT-3 randomizou os pacientes em três regimes terapêuticos: dose plena de tenecteplase com enoxaparina ou HNF, e o terceiro grupo recebeu meia dose de tenecteplase com abciximab mais HNF. A taxa de mortalidade foi semelhante, porém o grupo abiciximab apresentou maior incidência de sangramento e maior índice de transfusão.[41]

Portanto, esses dois estudos não mostraram benefício na mortalidade com o uso de inibidores plaquetários da glicoproteína IIb-IIIa, apenas aumento no risco de sangramento, e até o momento o seu uso não é recomendado. Mais estudos deverão ser realizados, principalmente em idosos, antes de se recomendar o uso de heparina de baixo peso molecular em combinação com os fibrinolíticos.[1,2]

Novos antitrombínicos

Em termos de mortalidade, o uso concomitante de inibidores diretos da trombina (hirudina, argatroban e bivalirudina) não demonstrou superioridade quando comparado ao uso de HNF. Alguns estudos sugerem maior patência e menor taxa de reinfartos com a utilização de bivalirudina.[2]

Indicação dos trombolíticos

Os trombolíticos mais utilizados no Brasil atualmente são a estreptoquinase e o rt-PA (alteplase). O intervalo de tempo entre o início da dor e a aplicação do trombolítico é denominado Δ-T. A partir de 18 minutos de isquemia, já se inicia o processo de lesão e de necrose miocárdica. Portanto, quanto antes for a reperfusão, menor será o tamanho da área cardíaca comprometida. A redução da mortalidade é de quase 30% se o agente for administrado até a primeira hora, cai para 23% se iniciado entre 1 e 3 horas, 16% entre 3 e 6 horas e 13% entre 6 e 12 horas.[29,30]

O estudo FTT demonstrou redução progressiva de aproximadamente 1,6 morte por hora de atraso por mil pacientes tratados, como pode ser observado na Figura 3.[8]

Entretanto, os trombolíticos aumentaram a mortalidade em 14‰ nos pacientes com IAM com infradesnivelamento do segmento ST. Portanto, a indicação do trombolítico está reservada para o IAMCSST ou bloqueio de ramo esquerdo de 3º grau supostamente novo (Figura 3).[8]

Além da precocidade do tratamento, outros fatores determinam o grau de influência dos trombolíticos na mortalidade. Pode-se afirmar que, quanto maior for a gravidade do IAM, maior será o benefício dos trombolíticos em relação à mortalidade.

Portanto, os pacientes que mais se beneficiam desses fármacos são os pacientes idosos, com IAM anterior extenso, BRE de 3º grau, disfunção de ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg, freqüência cardíaca superior a 100 bpm, pacientes com infarto prévio ou diabéticos. Pode-se citar, por exemplo, que a redução da mortalidade dos pacientes com IAM anterior é de 22%, comparada a uma redução de 11% nos pacientes com IAM inferior.

As diretrizes da SBC publicadas em 2004 sobre manejo do IAM com supradesnível do segmento ST e as

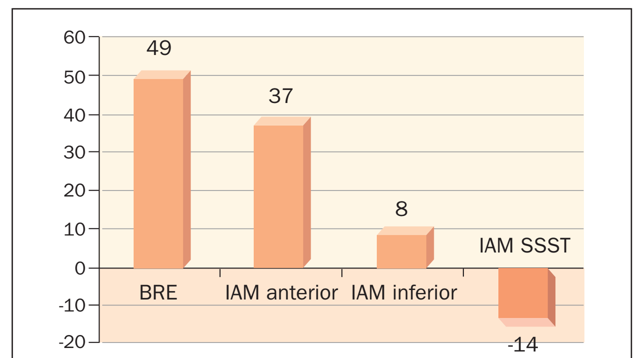


Figura 3. Número de vidas salvas por mil pacientes com o uso de fibrinolíticos em diversas apresentações da síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST.[8] BRE: bloqueio de ramo esquerdo de 3º grau; IAM: infarto agudo do miocárdio; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

diretrizes da AHA/ACC de 2004 descrevem de forma objetiva as indicações de fibrinólise e seu respectivo nível de evidência (Tabela V).

Em pacientes submetidos a tratamento com STK ou tPA, deve-se realizar ECG de 12 derivações imediatamente pré e pós-infusão, 90 minutos após a infusão, e de 12/12h nas 24 horas seguintes. Nos dias que se seguem, deve-se realizar pelo menos um ECG por dia. Já em relação à TNK, deve-se realizar ECG pré e pós-infusão além de 60 minutos após o término do procedimento. Posteriormente, a seqüência continua a mesma dos outros agentes.

Em relação aos marcadores bioquímicos, deve ser realizada coleta de CK-MB massa (idealmente) de 8/8h até o pico e, a partir daí, de 12/12h, até a sua normalização. As dosagens adicionais só devem ser feitas em casos de suspeita de novos episódios de isquemia.[3]

Contra-indicações dos fibrinolíticos

As diretrizes da SBC publicadas em 2004 sobre manejo do IAM com supradesnível do segmento ST e as diretrizes da AHA/ACC de 2004 descrevem de forma objetiva as contra-indicações absolutas e relativas ao emprego dos fibrinolíticos, descritas na Tabela VI.

É extremamente importante que as contra-indicações à fibrinólise, sobretudo as absolutas, sejam

Tabela V. Indicações de fibrinólise[1,2]

Classe I
Dor sugestiva de IAM em pacientes com idade inferior a 75 anos:
- Dor com duração maior que 20 minutos e menor que 12 horas não-responsiva a nitrato sublingual ao ECG
- Supradesnível do segmento ST > 1 mm em pelo menos duas derivações precordiais contíguas ou duas periféricas adjacentes
- Bloqueio de ramo esquerdo (novo ou presumivelmente novo)
Na ausência de contra-indicações, o fibrinolítico deve ser administrado a pacientes com IAMCSST com início dos sintomas há menos de 12 horas e supradesnível de segmento ST maior que 0,1 mV em duas ou mais derivações precordiais contíguas ou frontais adjacentes (nível de evidência A)
Na ausência de contra-indicações, o fibrinolítico deve ser administrado a pacientes com IAMCSST com início dos sintomas há menos de 12 horas e bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo (nível de evidência A)
Em hospitais sem recurso para realizar imediata intervenção coronária (dentro de 90 minutos)
Classe IIa
Na ausência de contra-indicações, é razoável administrar o fibrinolítico a pacientes com IAMCSST com início dos sintomas há menos de 12 horas e eletrocardiograma de 12 derivações evidenciando um infarto posterior verdadeiro (nível de evidência C)
Na ausência de contra-indicações, é razoável administrar o fibrinolítico a pacientes com IAMCSST com início dos sintomas entre 12 e 24 horas e supradesnível do segmento ST maior que 0,1 mV em duas ou mais derivações precordiais ou frontais adjacentes (nível de evidência B)
Pacientes acima de 75 anos (preferencialmente SK) (nível de evidência B)
Classe III
O emprego de fibrinolíticos não deve ser feito em pacientes assintomáticos cujos sintomas se iniciaram há mais de 24 horas (nível de evidência C)
O emprego de fibrinolíticos não deve ser feito em pacientes que possuem infradesnível do segmento ST no eletrocardiograma de 12 derivações, exceto na vigência de um infarto de parede posterior verdadeiro (nível de evidência A)

Tabela VI. Contra-indicações ao emprego dos fibrinolíticos[1,2]

Contra-indicações absolutas
- Hemorragia intracraniana prévia ou acidente vascular cerebral (AVC) de origem desconhecida em qualquer tempo
- Lesão vascular cerebral conhecida
- Neoplasia intracraniana primária ou metastática
- AVC isquêmico nos últimos seis meses, exceto AVC isquêmico agudo com menos de três horas
- Suspeita de dissecção aórtica
- Discrasia sangüínea conhecida ou sangramento ativo (exceto menstruação)
- Traumatismo craniano fechado ou facial significativo nos últimos três meses
- Doenças terminais ou que diminuam importantemente a expectativa de vida do paciente (coma, septicemia etc.)
- Sangramento gastrointestinal no último mês
Contra-indicações relativas
- História de hipertensão crônica e grave
- Hipertensão grave na apresentação, definida como pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg
- História de AVC isquêmico há mais de três meses, demência, ou patologia intracraniana não especificada nas contra-indicações absolutas
- Ressuscitação cardiopulmonar (RCP) traumática ou prolongada (mais de dez minutos)
- Grande cirurgia há menos de 3 semanas
- Doença hepática avançada
- Sítios vasculares sangrantes e não-compressíveis
- Gravidez na última semana ou período de pós-parto
- Úlcera péptica em atividade
- Uso de anticoagulantes na atualidade. Quanto mais alto o INR, maior a chance de sangramento
- Para STK/APSAC: uso prévio há mais de 5 dias ou anafilaxia conhecida a esses agentes

respeitadas no momento da decisão terapêutica. A negligência a qualquer um dos itens pode comprometer não só a integridade, como também a vida do paciente.

Mesmo que não seja instituída a terapia fibrinolítica, as outras medidas farmacológicas adotadas, como o uso de antiplaquetários, anticoagulantes e β-bloqueadores, por exemplo, já serão responsáveis por um grande percentual de mortes evitadas na vigência do IAM, sendo portanto de grande importância que se evite a trombólise nos pacientes que não preenchem os pré-requisitos adequados para este tipo de tratamento.

Deve-se ressaltar que as contra-indicações relativas devem ser interpretadas com extrema cautela, individualizando-se a terapia de acordo com o julgamento clínico da relação entre risco e benefício ao paciente.

Complicações e efeitos adversos da terapêutica fibrinolítica

A complicação mais comum é o sangramento, em geral observado no sítio de punção venosa (70% de incidência), não causador de instabilidade hemodinâmica, considerado um sangramento menor. Contudo, eventualmente pode haver sangramentos graves, como hemorragia digestiva alta e AVC hemorrágico.[54,55,57]

Os efeitos adversos não relacionados a sangramento ocorrem sobretudo com o uso de STK e APSAC. A principal complicação da terapia com estreptoquinase é a hipotensão arterial (10% de incidência) por vasodilatação periférica. Portanto, durante a infusão do trombolítico, a pressão arterial e o ritmo cardíaco do paciente devem estar monitorizados de forma contínua, pelo risco de desenvolvimento de hipotensão e arritmias graves.[4]

Outros efeitos adversos são: reações anafiláticas (1,7% de incidência), sobretudo nos pacientes com uso prévio de estreptoquinase, arritmias, incluindo a fibrilação ventricular; ruptura ventricular. Os principais efeitos adversos podem ser observados na Tabela VII.[4,15,54,55]

Considera-se atualmente que o regime de STK sem heparina é o regime de fibrinólise mais seguro em relação à HIC. Entretanto, o aumento de incidência de hemorragia intracraniana com o uso de rtPA é compensado pela grande diminuição da mortalidade do fármaco, que em situações específicas pode chegar a 220 vidas salvas por mil pacientes.[15,54,55]

A complicação mais temida é a hemorragia intracraniana. O risco de AVC hemorrágico com fibrinólise é aproximadamente 0,75%, porém há fatores que podem aumentar esse risco, dentre os quais se destacam: idade mais avançada (superiores a 65 anos); peso inferior a 70 kg; hipertensão e uso de rt-PA em relação à SK. Esses dados podem ser observados na Tabela VIII.[54,55,57,63,64]

Tabela VII. Principais efeitos adversos dos fibrinolíticos

Hemorrágicos
- Sangramento em sítio de punção vascular (70%)
- Hemorragia intracraniana (0,75%)
Não-hemorrágicos
- Hipotensão (10%)
- Anafilaxia (1,7%)
- Arritmias
- Ruptura ventricular

Tabela VIII. Aumento do risco de hemorragia associada a terapia fibrinolítica de acordo com as características clínicas dos pacientes[63,64]

Idades mais avançadas (superiores a 65 anos)	2,2 vezes
Peso inferior a 70 kg	2,1 vezes
Hipertensão	2,0 vezes
Uso de rt-PA em relação à SK	1,6 vez

Critérios de reperfusão miocárdica

O mais utilizado é a redução de mais de 50% do supradesnível de ST na derivação com maior supradesnível, em ECG realizado após 90 minutos do início da infusão de tPA ou STK, ou após 6 minutos da infusão de TNK.

Outros critérios são a curva enzimática com pico precoce de CPK-MB (< 12 horas) e o desaparecimento súbito da dor. O surgimento de "arritmias de reperfusão" corresponde a: ritmo idioventricular acelerado; bradicardias com freqüência inferior a 55 bpm ou aparecimento de bloqueios atrioventriculares, na ausência de β-bloqueadores; e desaparecimento do bloqueio atrioventricular ou bloqueio de ramo.[3]

Para alguns autores, as "arritmias de reperfusão" não são mais consideradas o critério de reperfusão, visto que também estão presentes em pacientes com IAMCSST que não foram submetidos a trombólise. As arritmias têm maior valor se ocorrerem em até 1 hora após o término da infusão do fibrinolítico. Tais critérios são mais específicos que sensíveis.

Nos eletrocardiogramas mostrados nas Figuras 4 e 5, pode-se observar o eletrocardiograma de um paciente com IAMCSST em região ínfero-dorsal e a redução superior a 50% do supradesnivelamento do segmento ST após a terapia fibrinolítica com estreptoquinase.

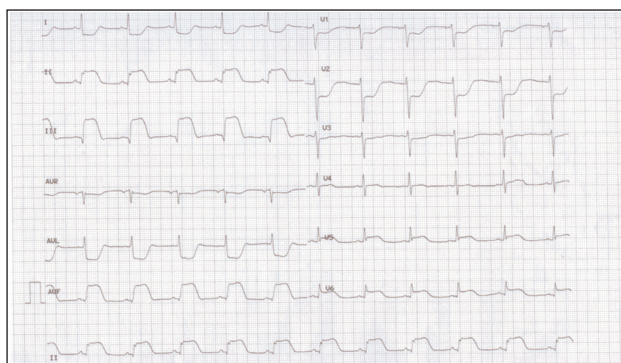


Figura 4. Eletrocardiograma de um paciente com IAMCSST em região ínfero-dorsal.

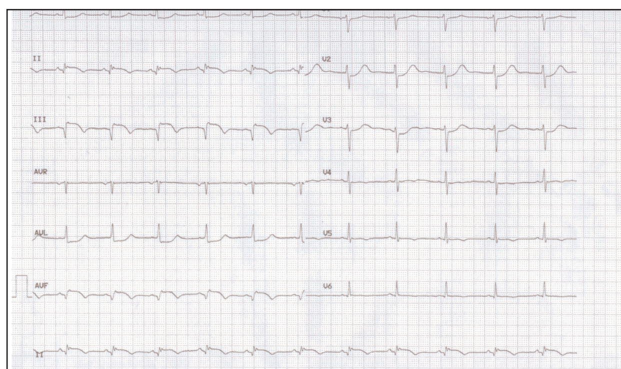


Figura 5. Eletrocardiograma do mesmo paciente, após a terapia fibrinolítica com estreptoquinase.

Patência da coronária pós-trombólise

O estudo TIMI, publicado em 1987, obteve o resultado da coronariografia após 1,5 hora e 3 horas da administração do trombolítico no IAMCSST, demonstrando que a taxa de patência após 1,5h é maior com o uso do rt-PA (80%) quando comparado a estreptoquinase (55%), sendo a rt-PA a mais eficaz. Além disso, mostrou também que a mortalidade depende do grau de patência após 1,5h: 10% para TIMI 0 e 1; 8% para TIMI 2; 4% para TIMI 3. Entretanto, observou-se que a patência após 3 horas é igual entre os dois trombolíticos, em torno de 65%.[31]

Risco de reoclusão coronária

Assim que o trombo é lisado e a artéria recanalizada parcialmente, existe forte propensão à reoclusão, devido à reativação das plaquetas e do sistema de coagulação. A chance de reoclusão é de 10% na primeira semana e de 30% nos primeiros 3 meses, com incidência de reinfarto em torno de 5% a 7%. O risco de reoclusão nas primeiras horas é maior com o rtPA.[28]

Estratificação de risco nos pacientes submetidos a trombólise

A estratificação de risco nos pacientes não submetidos a trombólise pode ser invasiva ou não-invasiva, sendo a invasiva preferencial, principalmente nos casos de disfunção ventricular esquerda, casos de isquemia espontânea ou detectada em testes provocativos, ou com o aparecimento de complicações mecânicas.

Nos pacientes estáveis, o estudo hemodinâmico deve ser realizado idealmente entre 48 e 72 horas após o IAM. Já nos pacientes de risco mais baixo, pode-se optar pela estratificação não-invasiva, que deve ser realizada entre 72 e 96 horas pós-IAM, com possibilidade de realização de cintilografia miocárdica ou ecocardiograma com estresse farmacológico.[3]

Uso de fibrinolíticos no choque cardiogênico

No choque cardiogênico, há uma sensível limitação no sucesso da reperfusão da artéria epicárdica relacionada ao IAM, devido principalmente à queda de pressão de perfusão coronária depois da instalação do choque. Nesse sentido, o estudo SHOCK demonstrou que os pacientes submetidos à fibrinólise têm redução significativa da mortalidade intra-hospitalar quando comparados aos que não receberam terapia de reperfusão.[32]

A análise recente da população do estudo SHOCK revelou que a simples reversão precoce da hipotensão com suporte do balão intra-aórtico é capaz de melhorar a evolução dos doentes, independentemente do tipo de tratamento instituído ou das variáveis hemodinâmicas (50% *versus* 72%, $p < 0,0001$).[32,33]

Similarmente, os pesquisadores do estudo NRMI-2, com 23.180 pacientes, verificaram que a freqüência do uso hospitalar do balão intra-aórtico é um preditor independente de mortalidade em portadores de choque cardiogênico, reduzindo 150 óbitos para cada mil pacientes tratados.[32,33]

O estudo SHOCK demonstrou também que essa perda de eficiência pode ser parcialmente reconquistada por meio da combinação do agente fibrinolítico com o balão intra-aórtico. Já o estudo NRMI-2 mostrou efeito sinérgico da associação dessas modalidades terapêuticas, promovendo redução ainda mais significativa da mortalidade, o que não foi encontrado no grupo submetido a reperfusão mecânica.[32-34]

Entretanto, o grande benefício da angioplastia primária foi observado no tratamento do IAM com choque cardiogênico. Os estudos mostraram uma redução

importante da mortalidade (de 75% para 45%), quando comparada aos trombolíticos. A recomendação, portanto, é que no choque cardiogênico a terapia de escolha inicial seja a ICP primária.[2,28]

Escolha do método de recanalização coronária

Após a publicação de uma série de estudos demonstrando a superioridade da recanalização mecânica quando comparada à fibrinólise, a ICP passou a ser considerada o método de escolha no tratamento do IAMCSST, sugerindo que os fibrinolíticos ficassem restritos aos casos em que a ICP era contra-indicada.[20,21]

Entretanto, dados recentes demonstraram que nos casos em que o paciente foi reperfundido com até três horas de evolução, a terapia fibrinolítica se mostrou tão eficaz quanto a ICP primária, cuja superioridade ficou evidente nos casos de maior risco e com maior tempo de evolução. A exceção nesses casos, ou seja, quando a ICP mostrou-se superior à terapia trombolítica, foram: pacientes mais graves (classe de Killip 3 ou 4); choque cardiogênico; contra-indicação para fibrinolíticos; dúvidas no diagnóstico de IAM.[5,20-22]

Dessa forma, nas três primeiras horas do início dos sintomas do IAMCSST, excluindo-se as exceções citadas, a escolha do método de recanalização coronária continua sendo controversa. A indicação de intervenção coronária percutânea (ICP) ou uso de fibrinolíticos varia de acordo com a experiência da instituição em cada um dos métodos e do tempo para que se realize a ICP.

Ambos os métodos apresentam na literatura médica embasamento científico significativo a seu favor, portanto cada instituição deve padronizar o método de recanalização coronária de acordo com a sua experiência no tratamento do IAMCSST. Outra opção é que a terapia seja individualizada de acordo com a experiência do serviço e com as condições clínicas do paciente.

Na Tabela IX, estão relacionados os principais critérios a favor de cada uma das terapias, que devem ser levados em conta na escolha do método de recanalização coronária.[20]

Tabela IX. Escolha entre as formas de recanalização coronária

Fibrinólise
Início dos sintomas há menos de 3 horas
Impossibilidade de realizar ICP:
- Laboratório de hemodinâmica não disponível ou ocupado
- Dificuldade de acesso vascular
Atraso para realizar ICP:
- Tempo porta-balão superior a 90 minutos
- Tempo porta-agulha – porta-balão superior a 60 minutos
- Tempo para transferência superior a 2 horas
Intervenção coronária percutânea (ICP)
Início dos sintomas há mais de 3 horas
Possibilidade de realizar ICP:
- Laboratório e equipe de hemodinâmica disponíveis
- Ausência de dificuldade de acesso vascular
Sem atraso para realizar ICP:
- Tempo porta-balão inferior a 90 minutos
- Tempo porta-agulha – porta-balão inferior a 60 minutos
- Tempo para transferência inferior a 2 horas
Alto risco de eventos:
- Classe de Killip 3 ou 4
- Choque cardiogênico
- Contra-indicação para fibrinolíticos
- Dúvidas no diagnóstico de IAM

Fibrinólise associada à intervenção coronária percutânea e à revascularização miocárdica cirúrgica

A ICP primária será abordada posteriormente em capítulo pertinente. A angioplastia empírica consiste na realização de coronariografia precoce em todos os pacientes que utilizaram trombolíticos, procedendo-se à angioplastia de lesões residuais com obstrução maior que 70%. Estudos mostraram uma tendência para o aumento da mortalidade no grupo angioplastado, provavelmente pela alta taxa de reoclusão.[2]

A angioplastia de resgate é a recanalização do vaso pela angioplastia realizada nos pacientes com IAM em que o trombolítico não foi eficaz. Diversos estudos demonstraram que a taxa de sucesso da angioplastia ainda é alta nesses casos, em torno de 80%, apesar de uma taxa de reoclusão maior que a da angioplastia primária, que está em torno de 18%. O estudo RESCUE reduziu a mortalidade de 13% para 5,4%. Portanto, a angioplastia de resgate pode ser recomendada nos pacientes que não apresentaram critérios de reperfusão até 90 minutos após o uso do trombolítico.[2,28]

Nos pacientes que apresentam angina pós-IAM ou testes provocativos para isquemia miocárdica positivos na estratificação pós-IAM, está indicada a realização de cineangiocoronariografia para diagnóstico das lesões coronárias.

No caso de uma lesão coronária significativa, compatível com a área isquêmica evidenciada previamente, está indicada a angioplastia eletiva. Entretanto, caso seja encontrada lesão grave de tronco ou le-

sões em múltiplas artérias não compatíveis com ICP, está indicada a cirurgia de urgência de revascularização miocárdica.[28]

É importante ressaltar que, nos casos em que é promovida tombólise com estreptoquinase, o excesso de plasmina circulante degrada, além do fibrinogênio, também os fatores de coagulação V e VIII, com conseqüente hipocoagulabilidade sistêmica por 24 a 36 horas. Portanto, nos pacientes em que foi infundida STK, uma eventual cirurgia deve ser retardada por 12 a 24 horas, para que se evitem maiores riscos de sangramentos, reoperações, transfusões e mortalidade.[49,50]

Em casos de cirurgia de emergência, deve-se usar o antagonista da STK, que é o ácido aminocapróico.

No rt-PA, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena, permitindo que se realize a cirurgia com menos complicações de coagulopatia; entretanto há alguns relatos de caso de AVC no pós-operatório, sobretudo em pacientes com idade superior a 65 anos.[50]

Conclusões

O tratamento fibrinolítico revolucionou a cardiologia moderna e melhorou significativamente o prognóstico de pacientes com IAM desde sua instituição, com redução importante na mortalidade nesse grupo de pacientes. Seu uso consagrado em conjunto com AAS e atualmente com evidências crescentes do uso adjuvante do clopidogrel tornou-se um paradigma da reperfusão precoce como padrão de referência para o tratamento dos pacientes com IAMCSST.[3,15]

Os métodos de reperfusão miocárdica, como a terapia trombolítica, trouxeram avanços e progressos importantes para o tratamento do IAM e, graças a esses avanços, conseguiu-se reduzir a mortalidade intra-hospitalar do IAM de 30% para aproximadamente 8%.

Entretanto, o método da trombólise ainda apresenta limitações, como sua subutilização, a falha em se conseguir a reperfusão ótima em todos os pacientes, uma vez que só se consegue recanalização inicial em 50% deles, e as complicações hemorrágicas, que ocasionalmente podem ser graves.[15]

O fibrinolítico ideal será aquele que conseguir mais rápida reperfusão, fluxo TIMI 3 na maioria dos pacientes e vida média maior, possibilitando administração em *bolus*, menor risco de complicações hemorrágicas e custo razoável.

Várias linhas de investigação para melhorar a efetividade desses fármacos estão sendo estudadas na expectativa do desenvolvimento de novos trombolíticos, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais modernas que se associem a melhores resultados clínicos.[15]

Resumo

Nas últimas décadas, a chamada terapia de reperfusão vem sendo considerada ponto-chave no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e, nesse contexto, a terapia trombolítica tem papel importante.

Com benefício consagrado desde a década de 80 através de estudos como o GISSI 1, os fibrinolíticos vêm sendo cada vez mais usados, ocasionando redução de mortalidade intra-hospitalar para valores inferiores a 6,5% nos grandes centros.

A maior importância do uso desses medicamentos talvez esteja nos serviços hospitalares de menor complexidade onde não haja laboratório de hemodinâmica disponível. A administração de fibrinolíticos até três horas após o início dos sintomas de IAM apresenta taxa de reperfusão coronariana semelhante à da angioplastia primária com secundária redução de mortalidade e de prejuízo à função ventricular.

Além do tempo de início dos sintomas, é preciso atenção quanto à presença de contra-indicações ao uso de fibrinolíticos.

O uso de drogas coadjuvantes, como AAS, clopidogrel, heparina, entre outros, também é consagrado na literatura, reduzindo ainda mais a morbidade e mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Bibliografia

1. Antman EM, Ambe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines 2004.
2. III Diretriz sobre o tratamento do infarto agudo do miocárdio – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2004; 83.
3. Antiplatelet trialists collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. BMJ 1994; 308:81-106.
4. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirine, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (second international study of infarct survival). Collaborative Group. Lancet 1988; 13:349-60.
5. Nicolau JC; Marin-Neto JA (eds.). Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 448.
6. Gruppo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous trombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1:397-402.
7. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI-2). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Lancet 1987; 1:871-4.

8. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343:311-22.
9. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990; 336:65-71.
10. ISIS-3 (Third international study of infarct survival collaborative group): a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirine alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1992; 330:753-70.
11. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 337:1118-23.
12. The In-TIME II Investigators: Intravenous NPA for the treatment of infracting myocardium early; In IN-TIME II, a double-blind comparison of a singl-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21:2005.
13. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic investigators. Lancet 1999; 354; 716-22.
14. Yusuf S, Collins R, Peto R, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomised controlled trials. Eur Heart J 1985; 6:556-85.
15. Albuquerque DC, Cláudio BQ, Rocha RM, et al. Diretrizes para a terapia farmacológica trombolítica. In: Fonseca AHF. Doenças cardiovasculares, terapêutica clínica - Volume I. 1 ed. São Paulo: Planmark, 2006. p.192-231.
16. Medalie JH, Goldbourt U. Unrecognized myocardial infarction: five-year incidence, mortality, and risk factors. Ann Intern Med 1976; 84:526.
17. Roberts R. The two out of three criteria for the diagnosis of infarction: is it passé? Chest 1984; 86:511.
18. MacFarlane RG. The blood clotting mechanism. The development of a theory of blood coagulation. Proc R Soc Loud Biol Sci 1969; 173:261-8.
19. Shen L, Lorand L. Contribution of fibrin stabilization to clot strength. J Clin Invest 1983; 71:1136-41.
20. Nicolau JC, Maia LN. Terapêutica medicamentosa do infarto agudo do miocárdio. In: Nobre F, Serrano Jr CV (eds.). Tratado de Cardiologia SOCESP. 1 ed. São Paulo: Manole, 2005. p.662-74.
21. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361:13-20.
22. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Comparsion of angioplasty and prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. Lancet 2002; 360:825-9.
23. Widimsky P, Budesinsky T, Vorác D, et al. Long distance transport for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicenter trial- PRAGUE-2. Eur Heart J 2003; 24:94-104.
24. Todd AS. Localization of fibrilolytic activity in tissues. Br Med Bull 1984; 20:210.
25. Collen D. Thrombolytic therapy. Thromb Haemost 1997; 78:742.
26. Leopold JA, Loscalzo J. Pharmacology of thrombolytic agents. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds.). Trombosis and Hemorrage. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.949-77.
27. Pannell R, Gurewich V. Pro-urokinase: A study of its stability in plasma and of a mechanism for its selective fibrinolytic effect. Blood 1986; 67:1215-23.
28. Konklr BA, Schafer AI. Hemostasis, thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Elsevier, 2005. p.2067-92.
29. LATE Study, 1993.
30. EMERAS Collaborative group. Estudio multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur. Lancet 1993; 342:767-72.
31. TIMI Study, 1987.
32. Sanborn TA, Bates ER, Jacobs AK, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counter-pulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocaldial infarction: a report from the SHOCK trial registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? J Am Coll Cardiol 2000; 36:1123-9.
33. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, et al. Investigators in the national registry of myocardial infarction 2. Relation between hospital intra-aortic balloon counteerpulsation volume and mortality in acute myocardial infaction complicated by cardiogenic shock. Circulation 2003; 108:951-7.
34. Ramanathan K, Cosmi H, Harkness S, et al. Reversal of systemic hypoperfusion following intra-aortic balloon pumping is associated with improved 3 – day survival independent of early revascularization in cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. Circulation 2003; 108:IV-672.
35. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348:771.
36. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirine, both or neither. Collaborative Group. Lancet 1997.
37. Batlouni M, Ramires JAF. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu, 1999.
38. Estudo CLARITY.
39. Estudo COMMIT/CCS-2.
40. Estudo GUSTO V.
41. Estudo ASSENT-3.
42. Estudo SINERGY.
43. Sherry S. Pharmacology of anistreplase. Clin Cardiol 1990 Mar; Suppl 5:V3-10; discussion V27-32.
44. Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 1. Circulation 2001; 103; 2862-6.
45. Mathey DG, Schofer J, Sheehan F, et al. Intravenous urokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1985; 55:878-82.
46. Tebbe U, Windeler J, Boesl I, et al. On behalf of the LIMITS Study Group. Thrombolysis with recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator (saruplase) in acute myocardial infarction: influence of heparin on early patency rate (LIMITS study). J Am Coll Cardiol 1995; 26:365-73.
47. Tebbe U, Michels R, Adgey J, et al. Saruplase and Streptokinase (COMPASS) investigators acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. Comparsion trial of randomized, double-blinded study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction. JACC 1998; 31:487-93.
48. Bar FW, Meyer J, Vermeer F, et al. Comparsion of saruplase and alteplase in acute myocardial infarction. SESAM Study Group. The Study in Europe with Saruplase and Alteplase in Myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 79:727-32.
49. Lee EF. Immediate versus delayed coronary grafting after streptokinase treatment. J Cardiovasc Surg 1998; 95:216-22.
50. Diretrizes de Cirurgia de Revascularização do Miocárdio – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2004.
51. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. JAMA 2001; 286:442-9.
52. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, et al. Eptifibatide and low-dose

tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dosesthrombosysis in acute myocardial infarction. (INTRO AMI) trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39:377-86.
53. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179-89.
54. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolitic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329:673-82.
55. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO). I Investigators. Circulation 1997; 95:2508-16.
56. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myo cardial infarction. The continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. N Engl J Med 1997; 337:1124-30.
57. Adams H, Adams R, Del ZG, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the stroke council of the American Heart Association/American stroke Association. Stroke 2005; 36:916-23.
58. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. Circulation 1995; 91:2725-32.
59. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. Circulation 1996; 94:891-8.
60. Gibson M, Marble SJ. Issues in the assessment of the safety and efficacy of tenecteplase (TNK-tPA). Clin Cardiol 2001; 24:577-84.
61. Cannon CP, McCabe CH, Gibson M, et al. TNK-tPA tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation 1997; 95:351-6.
62. Cannon CP, McCabe CH, Gibson M, et al. TNK-tPA tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B investigators. Circulation 1998; 98:2805-14.
63. Simons ML, Maggioni AP, Knatterud G, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. Lancet 1993; 342:1523-8.
64. Sloan MA, Guigliano RP, Thompson SL. Prediction of intracranial hemorrhage in the InTIME-II trial. J Am Coll Cardiol 2001;37:372A.

Capítulo 6

Manejo do Acidente Vascular Cerebral: do Pré-hospitalar à Porta de Emergência

Flávio Rocha Brito Marques

Pontos-chave

- O acidente vascular cerebral é caracterizado por um súbito déficit neurológico focal, com 85% dos casos sendo causados por isquemia cerebral focal devida à oclusão de uma artéria e os demais causados por hemorragia, seja intraparenquimatosa ou nos espaços que circundam o cérebro, como o subaracnóide.
- A incidência de um acidente vascular cerebral aumenta exponencialmente com a idade, sendo a principal causa de óbito e de seqüelas em nosso meio.
- A prevenção e a redução dos fatores de risco continuam sendo os principais pontos na redução da morbidade e da mortalidade do acidente vascular cerebral.
- Para um manejo rápido e adequado de um caso de acidente vascular cerebral, é preciso uma série de procedimentos cuja seqüência é fundamental para o tratamento. Essa seqüência é conhecida como a corrente de sobrevivência e recuperação do acidente vascular cerebral e seus sete elos são conhecidos como os sete Ds.
- Se os sintomas do acidente vascular cerebral se iniciaram há menos de três horas, o caso deve ser manipulado como uma emergência, e a terapia trombolítica pode estar indicada.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é caracterizado por um súbito déficit neurológico focal (paresia, disartria, hemianopsia, disfasia, ataxia, negligência, perdas sensoriais etc.), sendo aproximadamente 85% dos casos devidos a uma isquemia focal cerebral causada pela oclusão de uma artéria. Os casos restantes são provocados tanto por hemorragias na intimidade do tecido cerebral (hemorragias intraparenquimatosas) quanto por hemorragias nos espaços que circundam o cérebro, com mais freqüência no espaço sub-aracnóide. A incidência de um AVC aumenta exponencialmente com a idade, sendo a principal causa de óbito e de seqüelas em nosso meio. A mortalidade em 30 dias varia de 2,5%, nos pequenos infartos lacunares, a 78%, nos grandes infartos hemisféricos, tendo relação com idade e presença de doenças concomitantes como diabete e cardiopatia isquêmica. Além da elevada mortalidade, o AVC é a principal causa de seqüelas e perda de funções sociais em nosso meio, com um elevadíssimo custo social e humano. Se as anormalidades se iniciaram a menos de 3 horas, o caso deve ser manipulado como uma emergência, e a terapia trombolítica pode estar indicada.[1] A prevenção e a redução dos fatores de risco continuam sendo os pontos principais na redução de morbidade e mortalidade do AVC.

Para um manejo rápido e adequado de um AVC, uma série de medidas deve ser tomada desde a instalação do quadro até a possível aplicação de uma terapia de reperfusão.[2] Tais medidas devem ser entendidas como um *continuum* de procedimentos cuja seqüência é fundamental para o tratamento. Esta seqüência de procedimentos é conhecida como corrente de sobrevivência e recuperação do acidente vascular cerebral, cujos sete elos são conhecidos como os sete "Ds". Todas as recomendações aqui citadas referem-se à atualização de 2007 da American Heart Association para o tratamento inicial de adultos com acidente vascular cerebral isquêmico.[3]

Atendimento pré-hospitalar

O primeiro elo da corrente de sobrevivência e recuperação consiste na detecção da instalação de um

Tabela I. Corrente de sobrevivência e recuperação do AVC

Detecção	Reconhecimento dos sinais e sintomas do AVC
Despacho	Chamar o SAMU 192 e envio prioritário de ambulância
Destino	Transporte imediato e notificação ao hospital de destino da própria ambulância
Departamento de emergência	Rápida triagem no pronto-socorro
Dados	Avaliação no pronto-socorro, exames laboratoriais imediatos e tomografia computadorizada
Decisão	Diagnóstico e decisão a respeito da terapia apropriada
Agentes	Administração de agentes apropriados ou de outras intervenções terapêuticas

possível quadro de AVC. Tal suspeita pode e deve ser realizada pelo próprio paciente, por um familiar ou por uma pessoa que esteja próxima ao paciente no momento da instalação do problema; por isso, é necessária a educação destas pessoas com relação a sinais e sintomas simples que podem ser relacionados a um AVC. Para este reconhecimento, seria necessária orientação médica apropriada, principalmente para pacientes com risco de apresentar AVC, bem como seus familiares. Infelizmente, poucos médicos em nosso meio orientam seus pacientes com riscos potenciais de sofrer AVC e seus respectivos familiares sobre como reconhecer um AVC e como proceder nesta eventualidade, tendo, por conseqüência, atrasos no início de terapias mais específicas e eventual aparecimento de complicações. Esta informação muitas vezes não é passada pelos médicos a seus pacientes, já que em algumas ocasiões eles próprios desconhecem as possibilidades terapêuticas mais atuais e efetivas, muito dependentes do tempo de atuação, e o impacto na sobrevivência e principalmente na recuperação com uma detecção precoce do AVC.

Como muitos casos acontecem na comunidade e são assistidos por um transeunte, programas de educação em massa seriam bastante efetivos em conscientizar a população sobre o problema e orientar em relação às medidas cabíveis, reduzindo em muito o tempo de atendimento e ampliando o espectro de pacientes atendidos em tempo hábil para uma terapia fibrinolítica. Aqui, nossa sociedade de cardiologia tem um papel fundamental em campanhas e divulgação, como já faz em relação a outras patologias e fatores de risco.

O segundo elo da corrente, o despacho, é uma função crítica do sistema de atendimento ao AVC. Historicamente, os chamados de emergência de pacientes que apresentam sintomas compatíveis com AVC com freqüência não têm recebido o mais alto nível de atendimento disponível. A meta seria despachar o mais alto nível de atendimento disponível para pacientes com suspeita de um AVC, no mais curto intervalo de tempo possível, garantindo que os controladores do sistema médico de emergência utilizem diretrizes que reflitam as diretrizes da AHA.[2]

É necessária uma rápida avaliação do paciente com possível AVC. Instrumentos para avaliação pré-hospitalar devem consistir em determinações simples que sejam efetivas na detecção de um possível AVC. Algumas escalas têm sido utilizadas, mas as que apresentam validações clínicas apreciáveis são as escalas de Los Angeles e a de Cincinnati, sendo esta última a mais utilizada em nosso meio.[1]

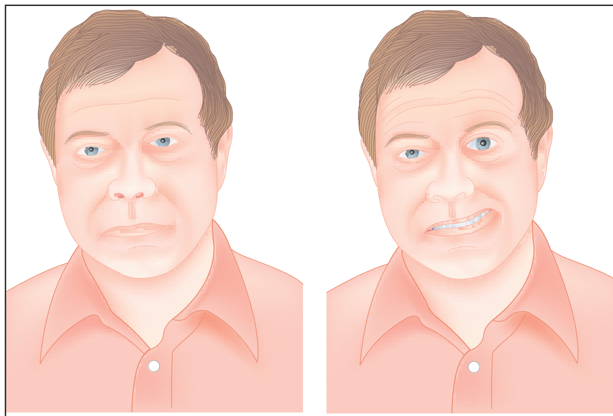


Figura 1. Assimetria facial.

Tabela II. Escala pré-hospitalar de AVC de Cincinnati[1]

	Normal	Anormal
Assimetria facial	Ambos os lados da face movem-se igualmente	Um lado da face não se move tão bem quanto o outro
Queda do braço	Ambos os braços movem-se da mesma maneira ou não se movimentam	Um braço não se move ou sofre uma queda quando comparado ao outro
Fala	Pronuncia palavras corretamente	Palavras mal pronunciadas, palavras erradas ou incapacidade de falar

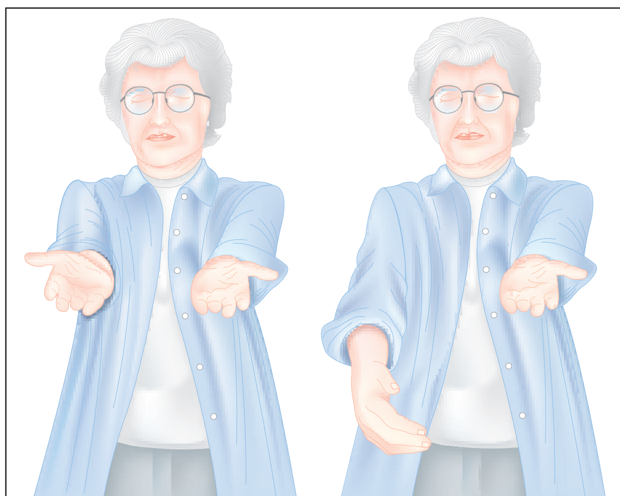


Figura 2. Queda do braço.

A escala de Los Angeles, além de dados de história e exame físico, utiliza também a determinação de glicose por meio de um exame de ponta de dedo.

O início do tratamento em campo, com uma rápida remoção do paciente para uma instituição mais próxima com os recursos necessários ao tratamento são passos cruciais para que se possa atingir um tempo hábil para a possibilidade do tratamento trombolítico. Esta rápida remoção já consiste no terceiro elo da corrente, o destino, com alguns pontos que devem ser observados durante o transporte:

a. Transportar o paciente monitorado, se possível, com um acesso venoso com solução salina. Garantir o ABCD primário.
b. Realizar uma rápida dosagem de glicose por meio de um exame de ponta de dedo para afastar a possibilidade de uma hipoglicemia. Deve-se evitar a administração de soro glicosado, a menos que seja para o tratamento de uma hipoglicemia.
c. Certificar-se do horário do início dos sintomas.
d. Estar preparado para tratar eventuais crises convulsivas.
e. Comunicar-se com o hospital de destino, passando informações sobre a situação do paciente e a possibilidade diagnóstica de um AVC, para que as providências com relação aos recursos necessários para o rápido tratamento fiquem imediatamente disponíveis.

Recomendações para o atendimento pré-hospitalar

Recomendações classe I

1. Ativação do SAMU 192 pelo próprio paciente ou por outra pessoa é altamente recomendado, pois isto acelera o tratamento do AVC (classe I, nível de evidência B). Quem faz o despacho no SAMU 192 deve considerar o AVC como prioridade.
2. A fim de aumentar o número de pacientes vistos e tratados dentro das primeiras horas a partir do AVC, são recomendados programas educativos para aumentar o alerta público sobre o AVC (classe I, nível de evidência B).
3. Para aumentar o número de pacientes tratados, programas educativos para os médicos, para o pessoal hospitalar e para o sistema médico de emergência também são recomendados (classe I, nível de evidência B).
4. Uma breve avaliação inicial, bem como o uso de uma escala pré-hospitalar de AVC são recomendadas para o pessoal do sistema médico de emergência (classe I, nível de evidência B).
5. O tratamento inicial do AVC deve ser começado em campo pelo pessoal do sistema médico de emergência, pelo desenvolvimento altamente recomendado de protocolos (classe I, nível de evidência B).
6. Os pacientes devem ser transportados rapidamente para avaliação na instituição mais próxima que propicie um tratamento de emergência para o AVC conforme estas recomendações (classe I, nível de evidência B). Em algumas situações, isto pode significar um transporte aéreo. O sistema médico de emergência deve notificar o pronto-socorro de destino do paciente para que os recursos apropriados possam ser mobilizados.

Recomendações classe II

1. A telemedicina pode ser um método efetivo para proporcionar atendimento especializado em AVC para pacientes de regiões mais remotas (classe IIa, nível de evidência B). Pesquisas e experiência adicionais nesta questão são encorajadas.

Unidades de AVC

Em nosso meio, alguns hospitais tiveram a iniciativa de criar unidades de AVC dedicadas ao tratamento inicial e sua continuidade. No entanto, existe muita variação em relação aos recursos que cada unidade possui, bem como sua relação com as unidades de internação do hospital e com o departamento de emergência. A criação de estratégias de tratamento do AVC permanece um grande desafio em nosso meio, principalmente em áreas mais afastadas dos grandes centros, bem como o estabelecimento de locais específicos para este tratamento, com todos os recursos necessários.

Nos Estados Unidos,[4] há dois níveis de certificação pela Joint Commission on the Accreditation of Helthcare Organizations (JCAHO) para hospitais que se de-

dicam ao tratamento do AVC: as unidades primárias de atendimento ao AVC (UPAVC) e os centros globais de atendimento ao AVC (CGAVC). Os primeiros referem-se a locais com pessoal, programas, experiência e infraestrutura para cuidar de muitos pacientes com AVC não complicado, nos quais pode ser realizada terapia de reperfusão com rtPA intravenoso, e onde geralmente estes pacientes são internados em uma unidade de AVC. As demais, são planejadas para cuidar de pacientes com AVC complicados, pacientes com hemorragia intracerebral ou hemorragia sub-aracnóide, e daqueles que necessitam de intervenções específicas, como cirurgias e procedimentos endovasculares, ou de uma UTI.

Recomendações para a criação de unidades de AVC

Recomendações classe I

1. A criação de Unidades Primárias de Atendimento ao AVC (UPAVC) é altamente recomendada (classe I, nível de evidência B). A organização de tais recursos depende de variáveis locais. Há apelo considerável para a elaboração de projetos de UPAVC em várias comunidades que propiciem atendimento de emergência e que estejam intimamente ligadas a um Centro Global de Atendimento ao AVC (CGAVC), que proporciona atendimento mais avançado.
2. O desenvolvimento de CGAVC é recomendado (classe I, nível de evidência C).
3. Certificações externas de unidades de AVC, como a Joint Commission (JCAHO), são encorajadas (classe I, nível de evidência B).
4. Para pacientes com suspeita de um AVC, o sistema médico de emergência deve excluir hospitais que não possuam os recursos necessários para o tratamento do AVC, e dirigir-se diretamente ao hospital mais próximo com tais recursos (classe I, nível de evidência B).

Departamento de emergência

O quarto elo da corrente, o Departamento de Emergência, remete-nos à rápida triagem que deve ser realizada no pronto-socorro. Um paciente portador de um possível AVC deve ser tratado como prioridade, sem qualquer demora. O diagnóstico do AVC não é difícil na maioria dos casos, porém, devem ser considerados os diagnósticos diferenciais – hipoglicemia, enxaqueca, paralisia de Bell, desordens conversivas, hematoma subdural e tumores cerebrais –, principalmente em casos com achados poucos usuais. Um exame clínico deve ser realizado de maneira objetiva e, em seguida, deve ser feito um exame neurológico mais detalhado.

Uma padronização de exame neurológico muito utilizada, inclusive nos grandes ensaios clínicos realizados para o tratamento do AVC, é o National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).[4] Esta é uma padronização altamente reprodutível e validada, que consiste na avaliação de 11 itens, cujo tempo de realização não ultrapassa uma média de 7 minutos. É possível fazer gratuitamente um treinamento para a execução deste padrão de exame neurológico, disponível na própria página web do NIH, por meio de vídeos com exemplos discutidos de exames neurológicos, e depois, submeter-se a uma avaliação para certificação, atualmente em quatro níveis, que deve ser renovada periodicamente. Na atualidade já está disponível em alguns idiomas, sendo que o português será disponibilizado brevemente.

Tabela III. National Institute of Health Stroke Scale

Item testado	Título	Respostas e pontuação
1A	Nível de consciência	0: alerta
		1: sonolento
		2: acorda apenas com fortes estímulos
		3: coma/não-responsivo
1B	Orientação: duas questões	0: responde as duas corretamente
		1: responde uma corretamente
		2: nenhuma resposta correta
1C	Resposta a dois comandos	0: realiza as duas tarefas
		1: realiza apenas uma tarefa
		2: não realiza nenhuma tarefa
2	Olhar	0: movimentos horizontais normais
		1: paralisia parcial do olhar
		2: paralisia completa do olhar
3	Campos visuais	0: sem alterações de campos visuais
		1: hemianopsia parcial
		2: hemianopsia completa
		3: hemianopsia bilateral
4	Movimentação facial	0: normal
		1: mínima assimeria facial
		2: paralisia facial parcial
		3: paralisia facial completa
5	Função motora (braço)	0: sem queda
	a. esquerda	1: oscilação antes de cinco segundos
	b. direita	2: queda antes de dez segundos
		3: sem esforço contra gravidade
		4: sem movimento proximal

(continua)

Tabela III. National Institute of Health Stroke Scale *(cont.)*

Item testado	Título	Respostas e pontuação
6	Função motora (perna)	0: sem queda
	a. esquerda	1: oscilação antes de cinco segundos
	b. direita	2: queda antes de cinco segundos
		3: sem esforço contra gravidade
		4: sem movimento proximal
7	Ataxia nos membros	0: sem ataxia
		1: ataxia em um membro
		2: ataxia em dois membros
8	Sensibilidade	0: sem perda sensitiva
		1: perda sensitiva leve
		2: perda sensitiva grave
9	Linguagem	0: normal
		1: afasia leve
		2: afasia severa
		3: mudo ou afasia global
10	Articulação	0: normal
		1: disartria leve
		2: disartria severa
11	Extinção ou desatenção	0: ausente
		1: leve (perda de uma modalidade sensorial)
		2: severa (perda de duas modalidades)

Manejo das vias aéreas

Uma das coisas mais deletérias para um paciente portador de um AVC é a hipóxia, decorrente de obstrução parcial de vias aéreas, hipoventilação, pneumonias aspirativas e atelectasias, o que pode contribuir com agravamento da lesão. Assim, o manejo das vias aéreas visa a manutenção das vias aéreas pérvias a fim de evitar-se um potencial agravamento da lesão cerebral. A maioria dos pacientes não necessita de adição de oxigênio rotineiramente, sendo reservada a suplementação em casos em que a oximetria de pulso revelar uma saturação de oxigênio < 92%. No entanto, elevadas concentrações de O_2 não são indicadas, pois avaliações do tratamento com oxigênio hiperbárico são inconclusivas, existindo outros dados que mostram que esta terapia pode até mesmo ser lesiva, portanto, não devendo ser indicada rotineiramente.

Pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou sinais de disfunção do tronco cerebral são os que apresentam maior risco de comprometimento das vias aéreas por perda de motilidade e de reflexos da orofaringe. Pacientes que necessitam de intubação orotraqueal têm, em geral, um prognóstico muito ruim, pois cerca da metade destes morre no decorrer dos primeiros 30 dias de um AVC.

Neste momento, o quinto elo da corrente, os dados, deve começar a ser observado, revisando-se os dados de história e de exame físico coletados até o momento. Exames subsidiários bioquímicos, hematológicos, de coagulação e de imagem devem ser realizados, bem como uma lista de checagem de contra-indicações para a realização de uma possível terapia trombolítica.

Recolhidos os dados, deve-se tomar uma decisão sobre a terapia (6º “D), principalmente em relação à terapia de reperfusão, sobretudo em relação à trombólise. A trombólise vem se mostrando efetiva desde o estudo NINDS na redução das seqüelas em até 30%, sem, entretanto, mostrar diminuição da mortalidade do AVC. Como o risco de sangramento aumenta com a terapia trombolítica, o seguimento estrito de protocolos é altamente recomendável para que os benefícios da terapia não sejam sobrepujados por excesso de complicações.

Recomendações para avaliação no departamento de emergência e para o diagnóstico do AVC isquêmico[6]

Recomendações classe I

1. É recomendada a organização de um protocolo para a avaliação de emergência de pacientes com suspeita de AVC (classe I, nível de evidência B). A meta é completar a avaliação e decidir sobre o tratamento durante os primeiros 60 minutos a partir da chegada do paciente no departamento de emergência. Designar um time de AVC, que inclui médicos, enfermeiros, pessoal de laboratório e de radiologia, deve ser encorajado. Os pacientes com AVC devem ser submetidos a uma cuidadosa avaliação clínica, incluindo um exame neurológico.
2. O uso de uma escala de pontuação, preferencialmente a NIHSS, é recomendado (classe I, nível de evidência B). A administração dos hospitais deve proporcionar os recursos necessários para a utilização desta escala.
3. Um número limitado de testes hematológicos, de coagulação e bioquímicos é recomendado durante a avaliação inicial na emergência (classe I, nível de evidência B).
4. Pacientes com evidências clínicas ou outras evidências de doenças agudas pulmonares ou cardíacas podem ter justificada a realização de raios X de tórax (classe I, nível de evidência B).
5. A realização de um ECG é recomendada, por conta da elevada incidência de doenças cardíacas em pacientes com AVC (classe I, nível de evidência B).

Recomendações classe III

1. A maioria dos pacientes com AVC não necessita de raios X de tórax como parte de sua avaliação inicial (classe III, nível de evidência B).
2. A maioria dos pacientes com AVC não necessita de exame de liquor (classe III, nível de evidência B). A capacidade dos exames de imagem cerebral em detectar hemorragias é muito elevada. A evolução clínica de hemorragia sub-aracnóide ou infecção aguda do sistema venoso é geralmente distinta de um ACV isquêmico. O exame do liquor pode estar indicado na avaliação de pacientes com um AVC secundário a uma doença infecciosa.

Diagnóstico precoce: imagens cerebrais e vasculares[6]

Com a evolução terapêutica para o tratamento do AVC, torna-se muito importante a distinção entre um quadro isquêmico e um hemorrágico, o que não pode ser conseguido apenas por sintomas e sinais apresentados pelo paciente. Desta forma é absolutamente imperiosa a realização de um exame de imagem. Os testes de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM), além de identificarem hemorragias, melhoram a seleção de pacientes que podem ser tratados com terapias de reperfusão, identificando aqueles com regiões com tecido cerebral passível de recuperação, aqueles com baixo risco de transformação hemorrágica ou oclusões de grandes artérias que possam ou não ser tratadas. As recomendações para o diagnóstico por imagem são as seguintes:

Recomendações classe I

1. É recomendado um exame de imagem cerebral antes do início de qualquer terapia específica para o tratamento do AVC isquêmico (classe I, nível de evidência A).
2. Na maioria das circunstâncias, uma TC fornecerá as informações necessárias à tomada de decisões no manejo na emergência (classe I, nível de evidência A).
3. O exame de imagem cerebral deve ser interpretado por um médico com experiência na avaliação de TC ou RNM do cérebro (classe I, nível de evidência C).
4. Alguns achados na TC, incluindo a presença de um sinal de artéria densa, são associados a mau prognóstico do AVC (classe I, nível de evidência A).
5. TC multimodal e RNM podem fornecer informações adicionais que melhoram o diagnóstico de AVC isquêmico (classe I, nível de evidência A).

Recomendações classe II

1. Contudo, com exceção de hemorragia, não há dados suficientes para se estabelecer que qualquer achado específico na TC (incluindo evidência de isquemia que afeta mais de um terço do hemisfério cerebral) deveria contra-indicar o tratamento com rt-PA durante as primeiras 3 horas de instalação do ACC (classe IIb, nível de evidência A).
2. Uma imagem vascular é necessária como etapa inicial para a administração intra-arterial de agentes farmacológicos, de procedimentos cirúrgicos ou de intervenções endovasculares (classe IIa, nível de evidência B).

Recomendações classe III

1. O tratamento de emergência do AVC não deve ser protelado a fim de se obter estudos de imagem multimodais (classe III, nível de evidência C).
2. As imagens vasculares não devem atrasar o tratamento de pacientes cujos sintomas se iniciaram a menos de 3 horas e que tenham AVC isquêmico (classe III, nível de evidência B).

Tratamento[6]

O sétimo “D” da corrente de sobrevivência e recuperação do AVC diz respeito à administração de agentes, cujas diretrizes são resumidas brevemente a seguir.

Recomendações para cuidados gerais e tratamento das complicações agudas

Recomendações classe I

1. O suporte de vias aéreas e a assistência ventilatória são recomendadas para pacientes com AVC que apresentarem rebaixamento de consciência ou que tenham disfunção bulbar, causando comprometimento das vias aéreas (classe I, nível de evidência C).
2. Pacientes com AVC que encontrarem-se hipóxicos devem receber suplementação de oxigênio (classe I, nível de evidência C).
3. Concorda-se, em geral, que a febre deve ser tratada e que medicamentos antipiréticos devam ser administrados para a redução da temperatura de pacientes febris com AVC (classe I, nível de evidência C). Medicamentos como o acetaminofen podem reduzir a temperatura modestamente, mas a efetividade de se tratar quer sejam pacientes febris ou quer não, a fim de melhorar o prognóstico neurológico, não está estabelecida. Pesquisas adicionais sobre a utilidade da administração de medicamentos antipiréticos na emergência estão em andamento.
4. Há concordância geral que sustenta o uso da monitorização cardíaca para a observação de ocorrências de fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas potencialmente sérias que necessitem

de intervenções cardiovasculares de emergência. Concorda-se que esta monitorização deve ser realizada nas primeiras 24 horas da instalação de um AVC isquêmico (classe I, nível de evidência B).

5. O manejo da hipertensão arterial permanece controverso. Dados para um direcionamento do tratamento são inconclusivos ou conflitantes. Muitos pacientes têm declínio espontâneo da pressão arterial nas primeiras 24 horas de instalação de um AVC. Até que dados mais definitivos estejam disponíveis, concorda-se com a recomendação de cautela no tratamento da pressão arterial (classe I, nível de evidência C). Pacientes com outras indicações para o tratamento agressivo da pressão arterial devem ser tratados.
6. Pacientes que tenham pressão arterial elevada e que sejam elegíveis para o tratamento com rtPA podem ter sua pressão arterial diminuída para uma pressão sistólica ≤ 185 mmHg e sua pressão diastólica ≤ 110 mmHg (classe I, nível de evidência B), antes do início da terapia lítica. Se for administrada uma medicação para a redução da pressão arterial, deve-se ter certeza de que a pressão arterial esteja estabilizada em níveis mais baixos antes do tratamento com rtPA, e que seja mantida abaixo de 180/105 mmHg, pelo menos nas primeiras 24 horas após a administração do tratamento intravenoso com rtPA. Como o intervalo máximo entre a instalação do AVC e o início da terapia com rtPA é curto, muitos pacientes com hipertensão sustentada acima dos níveis recomendados não podem ser tratados com rtPA intravenoso (Tabela IV).
7. Até que outros dados estejam disponíveis, existe um consenso de que as recomendações de níveis pressóricos previamente descritos devam ser seguidas por pacientes que vão ser submetidos a outras terapias de recanalização, incluindo trombólise intra-arterial (classe I, nível de evidência C).
8. Concorda-se geralmente que pacientes com marcada elevação da pressão arterial possam ter seus níveis pressóricos reduzidos. Uma meta razoável seria a redução de 15% na pressão arterial nas primeiras 24 horas após o AVC. O nível de pressão arterial a partir do qual seria mandatória esta redução não é conhecido, mas existe um consenso de que os medicamentos devam ser evitados a menos que a pressão sistólica seja > 220 mmHg ou a pressão diastólica seja > 120 mmHg (classe I, nível de evidência C). Pesquisas que testam o efeito do tratamento precoce da pressão arterial no prognóstico do AVC estão em andamento.
9. Concorda-se que a causa de uma hipotensão arterial em vigência de um AVC deva ser averiguada. A hipovolemia deve ser corrigida com soro fisiológico, e as arritmias que possam reduzir o débito cardíaco devem ser tratadas (classe I, nível de evidência C).
10. A hipoglicemia deve ser tratada em pacientes com AVC isquêmico (classe I, nível de evidência C). O objetivo é que o paciente fique normoglicêmico. A marcada elevação da glicose sangüínea deve ser evitada.

Recomendações classe II

1. Não há dados disponíveis para uma diretriz sobre a seleção de medicamentos para a redução da pressão arterial em casos de AVC isquêmico. Os medicamentos e as doses recomendados são baseados em consensos (classe IIa, nível de evidência C).
2. Evidências obtidas de um ensaio clínico indicam que é seguro o início da terapia anti-hipertensiva nas primeiras 24 horas de um AVC. Assim, concorda-se, em geral, que os medicamentos anti-hipertensivos devam ser reintroduzidos em aproximadamente 24 horas, em pacientes previamente hipertensos e que se encontrarem estáveis neurologicamente, a menos que seja conhecida uma contra-indicação específica para a reintrodução do tratamento (classe IIa, nível de evidência B).
3. Evidências indicam que a hiperglicemia persistente (> 140 mg/dl) durante as primeiras 24 horas após um AVC está associada a maus prognósticos, e assim, concorda-se que a hiperglicemia deva ser tratada em pacientes com AVC isquêmico. O limiar descrito em resoluções prévias era muito alto, e concentrações séricas de glicose menores (possivelmente > 140 a 185 mg/dl) devem provavelmente desencadear a administração de insulina, de modo similar a outras situações agudas acompanhadas de hiperglicemia (classe IIa, nível de evidência C). Para evitar-se a hipoglicemia, é recomendado um monitoramento estrito das concentrações de glicose, com ajuste na dose de insulina. A administração simultânea de glicose e potássio também pode ser apropriada. Os resultados de pesquisas que estão em andamento podem clarear o manejo da hiperglicemia após um AVC.

Recomendações classe III

1. Pacientes com AVC isquêmico que não estão hipóxicos não necessitam de terapia suplementar com oxigênio (classe III, nível de evidência B).
2. Dados sobre a utilidade de oxigênio hiperbárico são inconclusivos, e alguns indicam que esta intervenção pode ser deletéria. Assim, com exceção do AVC secundário à embolia gasosa, esta intervenção não é recomendada para o tratamento do AVC isquêmico (classe III, nível de evidência B).
3. Apesar dos dados demonstrando a eficácia de hipotermia terapêutica na melhora neurológica de pacientes após uma parada cardiorrespiratória, a utilidade da hipotermia induzida para o trata-

mento de pacientes com AVC isquêmico não está estabelecida. Neste momento, há evidências insuficientes para recomendar a hipotermia no tratamento do AVC (classe III, nível de evidência B). Estão em andamento pesquisas adicionais sobre a segurança e a eficácia da hipotermia induzida para o tratamento de pacientes com AVC isquêmico.

Tabela IV. Abordagem da hipertensão arterial no AVC isquêmico segundo American Heart Association

Indicação de que o paciente é elegível para tratamento com rtPA intravenoso ou outra intervenção aguda para reperfusão
Nível pressórico
Sistólico > 185 mmHg ou diastólico > 110 mmHg
Labetalol 10 a 20 mg IV durante 1 ou 2 minutos, podendo ser repetido uma vez;
ou
Nitropasta 1 a 2 polegadas (2,5 a 5 cm);
ou
Nicardipina em infusão contínua, 5 mg/h, aumentando-se 2,5 mg/h a cada 5 a 15 minutos de intervalo, conforme necessário, até a dose máxima 15 mg/h; quando atingir a pressão arterial desejada, reduzir para 3 mg/h.
Se a pressão arterial não declinar e permanecer > 185/110 mmHg, não administre rtPA
Manejo da pressão arterial durante e após o tratamento com rtPA ou outra intervenção aguda para reperfusão
Monitorar a pressão arterial a cada 15 minutos durante o tratamento e pelas 2 horas seguintes; então, a cada 30 minutos por mais 6 horas e por fim, a cada hora por mais 16 horas
Nível pressórico
Sistólico entre 180 e 230 mmHg ou diastólico entre 105 e 120 mmHg
Labetalol 10 a 20 mg IV durante 1 ou 2 minutos, podendo ser repetido a cada 10 a 20 minutos, dose máxima de 300 mg;
ou
Labetalol 10 mg IV seguidos por uma infusão contínua de 2 a 8 mg/min
Sistólico > 230 mmHg oudiastólico entre 121 e 140 mm Hg
Labetalol 10 a 20 mg IV durante 1 ou 2 minutos, podendo ser repetido a cada 10 a 20 minutos, dose máxima de 300 mg;
ou
Labetalol 10 mg IV seguidos por uma infusão contínua de 2 a 8 mg/min
ou
Nicardipina em infusão contínua, 5 mg/h, aumentando-se 2,5 mg/h a cada 5 a 15 minutos de intervalo conforme necessário, até a dose máxima 15 mg/h; se a pressão arterial não for controlada, considerar nitroprussiato de sódio.

Recomendações para trombólise intravenosa

Recomendações classe I

1. O rtPA intravenoso (0,9 mg/kg, dose máxima de 90 mg) é recomendado para pacientes selecionados que possam ser tratados em um intervalo máximo de 3 horas a partir da instalação de um AVC isquêmico (classe I, nível de evidência A). Os médicos devem revisar os critérios de elegibilidade dos pacientes, segundo o modelo usado no ensaio NINDS. É recomendado um protocolo de administração e de observação descrito na Tabela V.
2. Além das complicações relacionadas a sangramentos, os médicos devem ficar alertas sobre efeitos colaterais como o angioedema, que pode causar obstrução parcial das vias aéreas (classe I, nível de evidência C).

Recomendações classe II

1. Um paciente cuja pressão arterial possa ser reduzida com segurança com agentes anti-hipertensivos pode ser elegível para o tratamento, e o médico deve avaliar a estabilidade da pressão arterial antes do início do rtPA (classe IIa, nível de evidência B). Um nível de pressão arterial que necessite de uma infusão contínua de nitroprussiato pode não ser suficientemente estável para receber rtPA. Contudo, como o tempo é limitado, a maioria dos pacientes com pressão arterial marcadamente elevada não podem ser manipulados de forma adequada e permanecer no intervalo requerido de 3 horas.
2. Um paciente que apresente crises convulsivas na instalação de um AVC pode ser elegível para o tratamento, desde que o médico esteja convencido de que o déficit residual seja secundário ao AVC, e não um fenômeno pós-ictal (classe IIa, nível de evidência C).

Recomendações classe III

1. A administração intravenosa de estreptoquinase para o tratamento do AVC não é recomendada (classe III, nível de evidência A).
2. A administração intravenosa de ancrod, tenecteplase, reteplase, desmoteplase, uroquinase ou de outros agentes fibrinolíticos em pacientes que não estejam participando de um ensaio clínico não é recomendada (classe III, nível de evidência C).

Recomendações para trombólise intra-arterial

Recomendações classe I

1. A trombólise intra-arterial é uma opção de tratamento para pacientes selecionados que apresentarem grandes AVC com < 6 horas de duração, devidos a oclusão de artéria cerebral média e que

Tabela V. Tratamento do AVC isquêmico: sugestão de protocolo para a administração intravenosa de rtPA
Infundir 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg) em 60 minutos, com 10% da dose administrados em *bolus* em 1 minuto.
Internar o paciente em uma unidade de terapia intensiva ou uma unidade de AVC para monitoramento.
Realizar uma avaliação neurológica a cada 15 minutos durante a infusão, e a cada 30 minutos posteriormente pelas próximas 6 horas, e por fim, a cada hora até completar 24 horas de tratamento.
Se o paciente desenvolver dor de cabeça intensa, hipertensão aguda, náuseas ou vômitos, suspender a infusão (se o rtPA estiver sendo administrado) e realizar uma TC de emergência.
Medir a pressão arterial a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, e subseqüentemente a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, finalmente, a cada hora até completar 24 horas de tratamento.
Aumentar a freqüência de verificações da pressão arterial se a pressão sistólica estiver ≥ 180 mmHg ou se a pressão diastólica estiver ≥ 105 mmHg; administrar terapia anti-hipertensiva para manter níveis pressóricos abaixo destes limites.
Retardar a colocação de sonda nasogástrica, sonda vesical, ou cateter de pressão intra-arterial.
Obter uma TC de controle em 24 horas, antes de iniciar terapia anticoagulante ou antiplaquetária.

não sejam candidatos à trombólise intravenosa com rtPA (classe I, nível de evidência B).

2. Para o tratamento é necessário que o paciente se encontre em um centro de tratamento de AVC experiente, com acesso imediato à angiografia cerebral e a intervencionistas qualificados. Os serviços são encorajados a definir critérios para credenciar indivíduos que possam realizar a trombólise intra-arterial (classe I, nível de evidência C).

Recomendações classe II

1. A trombólise intra-arterial é razoável em pacientes que apresentem contra-indicação para o uso da trombólise intravenosa, como no caso de uma cirurgia recente (classe IIa, nível de evidência C).

Recomendações classe III

1. A disponibilidade de trombólise intra-arterial geralmente não deve impedir a administração intravenosa de rtPA em pacientes elegíveis (classe III, nível de evidência C).

Recomendações para o uso de anticoagulantes

Recomendações classe III

1. A anticoagulação de urgência não é recomendada, com o objetivo de prevenir a recorrência precoce do AVC ou de uma piora claudicante, ou para uma melhora do prognóstico (classe III, nível de evidência A). Esta recomendação pode mudar, se dados adicionais demonstrarem a utilidade da administração intravenosa muito precoce de anticoagulantes para o tratamento de pacientes com infartos secundários à trombose de grandes artérias ou cardioembolismo. A anticoagulação de urgência não deve ser utilizada no lugar da trombólise intravenosa para o tratamento de pacientes elegíveis (classe III, nível de evidência A).
2. A anticoagulação de urgência não é recomendada para pacientes com AVC moderados ou severos, devido a um risco aumentado de graves complicações hemorrágicas intracranianas (classe III, nível de evidência A).
3. O início de terapia anticoagulante no decorrer das primeiras 24 horas do tratamento com rtPA intravenoso não é recomendado (classe III, nível de evidência B).

Recomendações para agentes antiplaquetários

Recomendações classe I

1. A administração oral de Aspirina® (dose inicial de 325 mg) nas primeiras 24 a 48 horas do início do AVC é recomendada para a maioria dos pacientes (classe I, nível de evidência A).

Recomendações classe III

1. A Aspirina® não deve ser considerada como um substituto para outras intervenções agudas no tratamento do AVC, inclusive a administração de rtPA intravenoso (classe III, nível de evidência B).
2. A administração de Aspirina® como terapia adjunta nas primeiras 24 horas após a terapia trombolítica não é recomendada (classe III, nível de evidência A).
3. A administração isolada de clopidogrel, ou em associação à Aspirina®, não é recomendada para o tratamento do AVC isquêmico (classe III, nível de evidência C). Pesquisas com o uso do clopidogrel são estimuladas.
4. Fora do contexto da participação em ensaios clínicos, a administração intravenosa de agentes antiplaquetários que inibem o receptor de glicoproteína IIb/IIIa não é recomendada (classe III, nível de evidência B).

Recomendações sobre expansão de volume

Recomendações classe III

1. Hemodiluição, com ou sem venosecção, e expansão de volume não é recomendada para pacientes com AVC isquêmico (classe III, nível de evidência A).

Recomendações sobre vasodilatadores

Recomendações classe III

1. A administração de medicamentos como a pentoxifilina não é recomendada para o tratamento do AVC isquêmico (classe III, nível de evidência A).

Recomendações sobre hipertensão induzida

Recomendações classe I

1. Em casos excepcionais, um médico pode prescrever vasopressores para melhorar o fluxo sangüíneo cerebral. Se a hipertensão induzida por agentes for utilizada, deve ser realizada uma monitorização estrita cardíaca e neurológica (classe I, nível de evidência C).

Recomendações classe III

1. A hipertensão induzida por agentes, fora do contexto de ensaios clínicos, não é recomendada para a maioria dos pacientes com AVC isquêmico (classe III, nível de evidência B).

Recomendações para intervenções endovasculares

Recomendações classe II

1. Ainda que o dispositivo MERCI seja uma intervenção razoável para a extração de trombos intra-arteriais em pacientes cuidadosamente selecionados, a utilidade do dispositivo na melhora do prognóstico do AVC não está clara (classe IIb, nível de evidência B). Recomenda-se o estudo do dispositivo em ensaios clínicos adicionais para definir o seu papel no manejo de emergência do AVC.
2. A utilidade de outros tratamentos mecânicos endovasculares não está estabelecida (classe IIb, nível de evidência C). Estes dispositivos devem ser utilizados no contexto de ensaios clínicos.

Recomendações para terapia de reperfusão combinada

Recomendações classe III

1. No momento, a combinação de intervenções para restaurar a perfusão não pode ser recomendada fora do contexto de ensaios clínicos (classe III, nível de evidência B).

Recomendações para agentes neuroprotetores

Recomendações classe III

1. No momento, nenhuma intervenção com ações neuroprotetoras que possam ser atribuídas ao tratamento foi estabelecida como efetiva na melhora do prognóstico do AVC, e desta forma, nenhuma pode ser recomendada no momento (classe III, nível de evidência A).

Resumo

O acidente vascular cerebral é a principal causa de mortalidade em nosso meio (variando, em trinta dias, de 2,5% nos pequenos infartos lacunares a 78% nos grandes hemisféricos). Além disso, é uma importante causa de seqüelas e perda de funções sociais, com elevadíssimo custo social e humano.

A informação para a população sobre como prevenir acidentes vasculares cerebrais e o combate aos fatores de risco são as principais medidas para se reduzir esses números vergonhosos.

Essa doença, tão grave e freqüente, deve sempre ser encarada como uma emergência e a seqüência de medidas para o seu tratamento de forma adequada deve ser eficaz desde o ambiente pré-hospitalar.

A detecção de um possível caso de acidente vascular cerebral é feita, na maioria dos casos, pelo próprio paciente ou por um familiar. Daí a importância da informação da população leiga sobre os principais sinais e sintomas da doença.

A partir de uma suspeita de acidente vascular cerebral, tudo deve ser realizado de forma rápida e adequada para a aplicação de uma possível terapia de reperfusão. Para isso, é preciso uma boa estrutura, com profissionais treinados que vão atuar desde o transporte do paciente até a notificação ao hospital de origem; agilidade na realização da tomografia computadorizada; e, com o diagnóstico realizado, agilidade na decisão sobre a melhor terapia para o paciente.

A terapia trombolítica, quando indicada (até três horas de instalação dos sintomas), apresenta bons resultados principalmente na preservação da capacidade funcional do paciente, reduzindo seqüelas.

Bibliografia

1. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. Ann Emerg Med 1999 Apr;33(4):373-8.
2. American Heat Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005;112 (suppl. IV).
3. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Circulation 2007;115:e478-e534.
4. NIHSS – treinamento e certificações: disponível em: http://www.nihstrokescale.org/index.html
5. van der Worp HB, van Gijn J. Acute ischemic stroke. The New England Journal of Medicine 2007;357(6):572-9.
6. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE 3rd, Goldstein LB, Zorowitz RD, Shephard TJ, Moyer P, Gorman M, Johnston SC, Duncan PW, Gorelick P, Frank J, Stranne SK, Smith R, Federspiel W, Horton KB, Magnis E, Adams RJ. American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. Stroke. 2005;36:690-703.

Capítulo 7

Atendimento de Emergência Pré-hospitalar

Agnaldo Píspico

Pontos-chave

- A avaliação de segurança, situação e cena devem ser a preocupação primária para iniciar o atendimento pré-hospitalar.
- A interpretação do chamado de ajuda é de fundamental importância para o sucesso do atendimento.
- O médico regulador deve ser continuamente atualizado das condições da rede hospitalar de referência para a integração completa com o pré-hospitalar para o envio do paciente certo para o local certo, sem perda de tempo.
- As ações no local do atendimento devem ser realizadas no menor tempo possível e devem ser limitadas a manobras e procedimentos estritamente necessários para preservar a vida do paciente.
- As diferenças do atendimento de pacientes clínicos e vítimas de trauma são determinadas desde a primeira abordagem até os critérios de ressuscitação cardiopulmonar (RCP), destacando o pior prognóstico e as ações limitadas no local nas vítimas de trauma.
- O Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) ainda tem pontos vulneráveis para o atendimento de emergências cardiológicas, devemos lutar para o uso de desfibriladores externos automáticos nas ambulâncias básicas e que equipamentos e uso de trombolíticos adequados permitam a trombólise pré-hospitalar nas unidades de suporte avançado, melhorando a sobrevida dos pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Introdução

O objetivo deste capítulo é descrever o atendimento de emergência fora do hospital, enfatizando sua história no Brasil e no mundo, a legislação com a normatização do atendimento no Brasil, o papel do médico regulador, a classificação das viaturas e sua tripulação e as particularidades do atendimento fora do hospital. Entre as particularidades, as regras básicas de segurança, o relacionamento entre as equipes do pré-hospitalar e a do hospital e as diferenças do atendimento do paciente clínico e das vítimas de trauma fora do hospital são destacados e discutidos, pois qualquer médico, independente da especialidade, pode se deparar no dia-a-dia com uma situação de emergência fora do hospital.

Não temos como objetivo discutir protocolos de atendimento de suporte básico ou suporte avançado de vida que são descritos nos capítulos específicos.

História do atendimento pré-hospitalar no Brasil e no mundo

O primeiro uso documentado de uma ambulância (carroça) foi em 1487, em Málaga, na Espanha, utilizada pelo exército para remover feridos do campo de batalha, mas não há relato de tentativa de cuidados médicos.[1]

O atendimento pré-hospitalar (APH) tem seu registro na história no final do século XVIII, em 1792, com o Barão Dominick Jean Larrey, cirurgião-chefe militar de Napoleão, que reconheceu a necessidade de criar uma "ambulância voadora" (Figura 1) tracionada por cavalo para retirar os homens feridos da frente de batalha e de treinamento em cuidados médicos das pessoas que prestavam este atendimento para dar assistência no local e durante o transporte desses pacientes; com uma frase eternizada defendeu a rapidez do atendimento, disse Larrey: "Não deve haver atraso no tratamento de pessoas que estão sofrendo".[1]

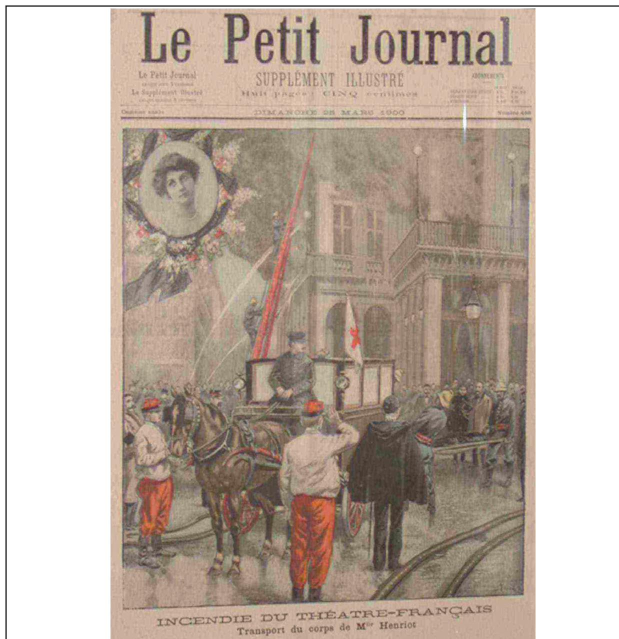


Figura 1. Ambulância tracionada por cavalos.

Segundo o arquivo histórico do Departamento de Bombeiros de Nova York,[2] no final do século XIX (1870), em Nova York, iniciou-se o atendimento com ambulâncias medicalizadas despachadas pelo telégrafo e tripuladas por um médico-cirurgião altamente treinado do hospital. Só no primeiro ano responderam mais de 1.800 chamados para ajuda em toda a cidade.

Nos anos seguintes, com o aumento de chamados e a falta de médicos para o atendimento a vítimas graves, o número de ambulâncias nas ruas diminuiu, comprometendo a qualidade e a credibilidade do atendimento (Figura 2).

Figura 2. Viatura de resgate do SME (1966).

Só a partir de 1970, com o treinamento técnico de emergência (EMT-Paramedics), os Estados Unidos tiveram um atendimento pré-hospitalar por não-médicos e houve aumento significativo de ambulâncias com assistência adequada baseada em protocolos. O Dr. J. D. "Deke" Farrington, considerado o pai dos Serviços Médicos de Emergência (SME), com a publicação de seu histórico artigo "Death in a Ditch" (morte numa vala) seguido de documentos publicados que foram a essência, definiu o desenvolvimento do atendimento pré-hospitalar, os equipamentos essenciais das ambulâncias e os cursos de treinamento básico e avançado para os EMT. Pequenas mudanças ocorreram nos anos subseqüentes até os dias de hoje, mas o princípio básico de tempo de resposta rápido ao paciente, prover cuidados eficientes porém imediatos para restabelecer a ventilação, oxigenação e perfusão adequada sem perder tempo desnecessário no local e transportar rapidamente o paciente de forma segura para o hospital adequado são a base do sucesso do atendimento fora do hospital. Mantendo estes princípios, o SME americano se desenvolveu, sendo um dos mais eficazes do mundo e apresentando o modelo seguido por vários países com a figura do EMT-Paramedic.

Também vale salientar que, durante a Guerra da Coréia e do Vietnã, os EMT tiveram participação importante no resgate das vítimas no "Front de Batalha", demonstrando que a rapidez na remoção dos feridos com utilização de helicópteros e ambulâncias e a estabilização do paciente durante o transporte reduziram a morte e o sofrimento das vítimas em comparação à Segunda Guerra Mundial.

Após o término da guerra, além do desenvolvimento de técnicas e conceitos do atendimento do APH, houve um acolhimento moral da população americana à figura do EMT-Paramedic como herói e um dos maiores símbolos do nacionalismo americano.

Segundo Martinez,[3] na Europa, mais especificamente na França, em 1955, atuaram as primeiras equipes móveis de reanimação, tendo como missão inicial a assistência médica a vítimas de acidentes de trânsito e a manutenção da vida dos pacientes que necessitavam de transferências inter-hospitalares. A história do SAMU, na França, começa nos anos 1960, quando os médicos detectaram a necessidade de treinamento específico para atuar fora do hospital e a necessidade de participação do médico no atendimento com a criação do Serviço Móvel de Urgência de Reanimação (SMUR) e, em 1968, nasceu o SAMU, com o objetivo de coordenar as ações do SMUR com um centro de regulação médica dos pedidos. Na França, o SAMU tem suas ambulâncias medicalizadas e uma central de regulação médica.

No Brasil, no final do século XIX, surge a manifestação oficial do APH na cidade do Rio de Janeiro e posteriormente em Porto Alegre. Guimarães[4] relata que no primeiro serviço, em 1893, sua ação limitava-se ao atendimento em via pública e no domicílio, por meio

de ambulância, apoiando-se quando precisava na rede privada. Somente em 1922 contou com leitos próprios (1982;107) e foi abandonado alguns anos após.

Uma segunda tentativa de implementar o APH veio ocorrer na década de 1960, implementada pelo governo federal sob o nome de Serviço de Atendimento Médico Domiciliar de Urgência (SAMDU), com a finalidade de atendimento nas residências com um médico e um acadêmico.

Hagreaves[5] relata: "com o final do SAMDU, muitos serviços de ambulâncias, na maioria das vezes apenas com o motorista e o padioleiro para pacientes em crise na residência ou em via pública, não havia qualquer preocupação com os cuidados básicos de transporte de feridos e imobilização da coluna."

Vários anos se passaram sem que um APH seguisse regras básicas, até que em 1986 o Corpo de Bombeiros do Rio de Janeiro criou o Grupo de Socorro de Emergência (GSE), com a incorporação de médicos socorristas e unidades de suporte avançado de vida.

Em 1990, o Corpo de Bombeiros do Estado de São Paulo criou o Resgate com ambulâncias de suporte básico com material de salvamento com ênfase ao atendimento das vítimas de trauma e com algumas ambulâncias avançadas tripuladas por médicos.

No Brasil, a criação do SAMU (Serviço de Atendimento Móvel de Urgência) teve início com um acordo bilateral entre o Brasil e a França por meio de uma solicitação do Ministério da Saúde, que optou pelo modelo francês de atendimento, em que a viatura de suporte avançado possui obrigatoriamente a presença do médico, diferentemente dos moldes americanos, em que a atividade de resgate é exercida primariamente por profissionais técnicos (EMT-Paramedic), o que não existe no Brasil.

Em 1988, foi criado o SAMU após longo período de estudos e pesquisas chefiado por um capitão médico, baseado no modelo francês, mas com influência do serviço americano, particularmente no que diz respeito ao treinamento e à formação dos profissionais. Esse sistema estava vinculado ao Corpo de Bombeiros de São Paulo, na capital; um médico ficava no quartel com a responsabilidade de regular o serviço que ainda existe com o acionamento pelo telefone 193 em apoio ao Corpo de Bombeiros, agora denominado Grupo de Resgate e Atendimento de Urgências (GRAU). Nos últimos dez anos, vários SAMU surgiram, entre os pioneiros: Campinas, Ribeirão Preto, Porto Alegre, Recife, Araras, entre outros.

Somente a partir de 2003 o Ministério da Saúde, com a Política Nacional de Atenção às Urgências, dá início à rede nacional do SAMU 192, que consta com mais de 114 serviços de atendimento móvel de urgência no Brasil. Ao todo, mais de 900 municípios são atendidos pelo SAMU, em um total de 92,7 milhões de pessoas cobertas pelo atendimento pré-hospitalar e pela integração com o pronto-socorro.

História do atendimento de parada cardiorrespiratória fora do hospital

Os primeiros relatos de atendimento de parada cardiorrespiratória com atendimento pré-hospitalar com as manobras de suporte básico e desfibrilação ventricular ocorreram a partir da década de 1960. Em 1967, Pantridg e Guedes[6] reportaram aumento da sobrevivência de parada cardiorrespiratória no APH com uma unidade coronária móvel equipada com desfibrilador (Figura 3) de corrente direta em Belfast, e descreveram a primeira desfibrilação com sucesso fora do hospital em 1966, realizada por médicos.

Figura 3. Primeiras unidades com uso de desfibrilador.

Figura 4. Desfibrilação no APH (fonte: Arquivos EMS).

Em 1969, em Portland, Oregon, foi registrada a primeira desfibrilação por técnicos de emergência (Figura 4) sem a presença de médicos, sendo relatada só em 1972.[7]

No início de 1970, Dr. Arch Diack, Dr. Stanley Welborn e Robert Rulman desenvolveram vários protótipos de desfibriladores externos automáticos (DEA), que foram testados na área de Portland. As experiências pré-hospitalares começaram em Brighton, Inglaterra, em 1980, usando o Heart Aid. O equipamento pesava 12,7 kg e usava um eletrodo oral/epigástrico em um precordial para gravar os traços de ECG e enviar choques elétricos.

Em 1982, a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, aprovou ensaios clínicos com desfibrilação por técnicos de emergência do SME; hoje, com aprovação total, é utilizado mundialmente nos protocolos de ressuscitação cardiopulmonar.[7]

Legislação do APH no Brasil

Somente em 2001, por meio da Portaria GM/MS nº 814, de 01 de junho de 2001,[8] iniciaram-se as primeiras diretrizes normalizando o APH no Brasil, que, além de atrasada e com vários pontos polêmicos e incompletos, não foi seguida pela maioria dos serviços que já praticavam este tipo de atendimento. Somente em novembro de 2002, a Portaria nº 2048/GM[9] revoga a portaria anterior e cria regras claras para o APH no Brasil, sendo adotado o modelo de influência do SAMU francês com prazo de dois anos para adaptação dos serviços. Embora o prazo de adaptação tenha se esgotado, poucos serviços se adequaram à portaria 2048, inclusive utilizando medidas legais para não cumprí-la até os dias de hoje.

Para os profissionais que estão no pronto-socorro (PS), é fundamental conhecer as regras do APH, os tipos de ambulâncias, incluindo os pré-requisitos, as funções e as limitações de cada profissional envolvido no atendimento, assim como o cenário do atendimento em situações adversas expostas a riscos e condições desfavoráveis, limitando as ações de intervenção. Ao entender essas variáveis, o profissional do PS poderá ter um melhor relacionamento com a equipe de APH, extraindo dados importantes para a continuidade do atendimento da vítima, e entenderá as limitações do APH, evitando, assim, desentendimentos no inter-relacionamento das equipes.

A regulação médica das urgências e emergências médicas

De acordo com a portaria 2048, a Regulação Médica das Urgências[8,9] deve ser baseada na implantação de suas Centrais de Regulação (Figura 5), ou seja, o elemento ordenador e orientador dos Sistemas Estaduais de Urgência e Emergência. As centrais devem ser estruturadas nos níveis estadual, regional e/ou municipal, organizando a relação entre os vários serviços, qualificando o fluxo dos pacientes no sistema e gerando uma porta de comunicação aberta ao público em geral, por meio da qual os pedidos de socorro são recebidos, avaliados e hierarquizados. Essas regras devem ser seguidas por todos os serviços de APH, como os privados, as concessionárias que prestam serviços em rodovias e as entidades militares.

Figura 5. Central de regulação médica (SAMU), Versales, França.

Todos os agravos à saúde, sejam casos clínicos, psiquiátricos ou traumas, devem ter o atendimento garantido pelo sistema pelo telefone 192, que deve ser capaz de acolher a clientela, prestando-lhe atendimento e redirecionando-a para os locais adequados à continuidade do tratamento, por meio do trabalho integrado das Centrais de Regulação Médica de Urgências com outras Centrais de Regulação.

A regulação médica deverá ser exercida obrigatoriamente por médico com perfil adequado e capacitado para a função, que deve ser auxiliado por profissionais técnicos de auxiliar de regulação médica (TARM).

Ao médico regulador, devem ser oferecidos os meios necessários para o bom exercício de sua função, incluída toda a gama de respostas às urgências com hierarquia resolutiva previamente definida e pactuada, com atribuição formal de responsabilidades.

As atribuições da Regulação Médica das Urgências e Emergências são de competência técnica do médico regulador que se sintetiza em sua capacidade de "julgar", discernindo o grau presumido de urgência e prioridade de cada caso, segundo as informações disponíveis, fazendo ainda o enlace entre os diversos níveis assistenciais do sistema, visando oferecer a melhor resposta possível para as necessidades dos pacientes.

Assim, o médico regulador deve:[8,9]

1. Julgar e decidir sobre a gravidade de um caso que lhe está sendo comunicado por rádio ou telefone, estabelecendo uma gravidade presumida; enviar os recursos necessários ao atendimento, considerando necessidades e ofertas disponíveis;
2. Monitorar e orientar o atendimento feito por outro profissional de saúde habilitado (médico intervencionista, enfermeiro, técnico ou auxiliar de enfermagem), por profissional da área de segurança ou bombeiro militar (no limite das competências desses profissionais), ou ainda por leigo que se encontre no local da situação de urgência;
3. Definir e acionar o serviço de destino do paciente, informando-o sobre suas condições e previsão de chegada, sugerindo os meios necessários ao seu acolhimento;
4. Julgar a necessidade ou não do envio de meios móveis de atenção. Em caso negativo, o médico deve explicar sua decisão e esclarecer o demandante do socorro quanto a outras medidas a serem adotadas, por meio de orientação ou conselho médico que permita ao solicitante assumir cuidados ou buscá-los em local definido pelo médico regulador;
5. Reconhecer que, como a atividade do médico regulador envolve o exercício da telemedicina, impõe-se a gravação contínua das comunicações, o correto preenchimento das fichas médicas de regulação, de atendimento médico e de enfermagem, e o seguimento de protocolos institucionais consensuados e normatizados que definam os passos e as bases para a decisão do regulador;
6. Estabelecer claramente, em protocolo de regulação, os limites do telefonista auxiliar de regulação médica, que não pode, em hipótese alguma, substituir a prerrogativa de decisão médica e seus desdobramentos, sob pena de responsabilização posterior do médico regulador;
7. Definir e pactuar a implantação de protocolos de intervenção médica pré-hospitalar, garantindo perfeito entendimento entre o médico regulador e o intervencionista quanto aos elementos de decisão e intervenção, objetividade nas comunicações e precisão nos encaminhamentos decorrentes;
8. Monitorar o conjunto das missões de atendimento e as demandas pendentes; registrar sistematicamente os dados das regulações e missões, pois com freqüência o médico regulador irá orientar o atendimento por radiotelefonia (sobretudo para os profissionais de enfermagem), com os protocolos correspondentes claramente constituídos e a autorização assinada na ficha de regulação médica e no boletim/ficha de atendimento pré-hospitalar;
9. Saber com exatidão as capacidades/habilidades da sua equipe, de forma a dominar as possibilidades de prescrição/orientação/intervenção e a fornecer dados que permitam viabilizar programas de capacitação/revisão que qualifiquem/habilitem os intervenientes;
10. Submeter-se à capacitação específica e habilitação formal para a função de regulador e acumular, também, capacidade e experiência na assistência médica em urgência, inclusive na intervenção do pré-hospitalar móvel;
11. Participar de programa de educação continuada para suas tarefas; zelar para que todos os envolvidos na atenção pré-hospitalar observem, rigorosamente, a ética e o sigilo profissional, mesmo nas comunicações radiotelefônicas;
12. Manter-se nos limites do sigilo e da ética médica ao atuar como porta-voz em situações de interesse público.

Ao médico regulador também compete tomar decisões gestoras sobre os meios disponíveis, devendo possuir delegação direta dos gestores municipais e estaduais para acionar tais meios de acordo com seu julgamento.

Assim, o médico regulador deve:

1. Decidir sobre qual recurso deverá ser mobilizado frente a cada caso, procurando, entre as disponibilidades, a resposta mais adequada a cada situação, advogando, assim, pela melhor resposta necessária a cada paciente em cada situação sob o seu julgamento;
2. Decidir sobre o destino hospitalar ou ambulatorial dos pacientes atendidos no pré-hospitalar;
3. Decidir os destinos hospitalares não aceitando a inexistência de leitos vagos como argumento para não direcionar os pacientes para a melhor hierarquia disponível em termos de serviços de atenção de urgências, ou seja, garantir o atendimento nas urgências, mesmo nas situações em que inexistam leitos vagos para a internação de pacientes (a chamada "vaga zero" para internação). A decisão do destino do paciente deverá ser baseada na planilha de hierarquias pactuada e disponível para a região e nas informações periodicamente atualizadas sobre as condições de atendimento nos serviços de urgência, exercendo as prerrogativas de sua autoridade para alocar os pacientes dentro do sistema regional, comunicando sua decisão aos médicos assistentes das portas de urgência;
4. O médico regulador de urgências regulará as portas de urgência, considerando o acesso a leitos como uma segunda etapa que envolverá a regulação médica das transferências inter-hospitalares, bem como das internações;
5. Acionar planos de atenção a desastres que estejam pactuados com os outros interventores,

frente a situações excepcionais, coordenando o conjunto da atenção médica de urgência;

6. Requisitar recursos públicos e privados em situações excepcionais, com pagamento ou contrapartida *a posteriori*, conforme pactuação a ser realizada com as autoridades competentes;
7. Exercer a autoridade de regulação pública das urgências sobre a atenção pré-hospitalar móvel privada sempre que esta necessitar conduzir pacientes ao setor público, sendo o pré-hospitalar privado responsabilizado pelo transporte e atenção do paciente até o seu destino definitivo no sistema;
8. Contar com acesso às demais centrais do complexo regulador, de forma que possa ter as informações necessárias e o poder de dirigir os pacientes para os locais mais adequados, em relação às suas necessidades.

O médico do PS deve conhecer a função e a autoridade do médico regulador; com certeza o bom relacionamento do médico regulador e os médicos da porta de emergência garantirão o melhor atendimento dos pacientes encaminhados, mesmo que seja necessário o encaminhamento com o critério de vaga zero, que não deve ser encarada como medida punitiva, e sim como uma medida necessária e mais adequada àquele paciente. O médico regulador deve fazer contatos no início de seu turno de plantão com o chefe de equipe dos hospitais referenciados e, quando possível ou necessário, visitar os PS e salas de emergência para melhor entendimento e relacionamento. Lembramos que, em situações esporádicas, como catástrofes ou falta de recurso médico disponível, o médico regulador pode se dirigir ao local da ocorrência, prestando atendimento e fazendo a regulação médica do local, sendo que, na sua ausência, todos os atendimentos devem ser gravados por uma central.

Figura 6. Viatura tipo A: ambulância de transporte. Veículo destinado ao transporte em decúbito horizontal de pacientes que não apresentam risco de morte, para remoções simples e de caráter eletivo. Tripulada apenas por motorista capacitado.

Figura 7. Viatura tipo B: ambulância de suporte básico. Veículo destinado ao transporte inter-hospitalar de pacientes com risco de morte conhecido e ao atendimento pré-hospitalar de pacientes com risco de morte desconhecido, não classificado com potencial de necessitar de intervenção médica no local e/ou durante transporte até o serviço de destino. Tripulada por um motorista e um técnico ou auxiliar de enfermagem capacitado.

Classificação das ambulâncias e tripulação necessária

Etapas do atendimento pré-hospitalar

- Acionamento – por meio de um chamado, na maioria das vezes por telefone, uma vítima de agravo a saúde pede ajuda e é atendida por uma Técnica de Regulação Médica (TARM); no Brasil, este acionamento ocorre pelo telefone 192, pelo SAMU. Lembramos que o chamado de ajuda é o primeiro elo da corrente de sobrevida e deve ser de conhecimento de todos os cidadãos.
- Regulação – um médico regulador recebe a ligação da TARM e inicia o atendimento pelo telefone presumindo a gravidade ou não. Após o TARM fazer a identificação e um questionário breve da ocorrência, passa a ligação para o médico, que promove perguntas objetivas que intencionam estratificar o risco presumido do agravo de saúde ocorrido para o envio do recurso adequado. Esse questionário é objetivo e rápido e deve durar por volta de 30 segundos a 1 minuto.
- Despacho – o médico regulador despacha os recursos necessários, respeitando a gravidade e envia a viatura de suporte básico, suporte avançado

Figura 8. Viatura tipo C: ambulância de resgate. Veículo de atendimento de urgências pré-hospitalares de pacientes vítimas de acidentes ou pacientes em locais de difícil acesso, com equipamentos de salvamento (terrestre, aquático e em alturas). Tripulado por um motorista e dois profissionais treinados em salvamento.

Figura 9. Viatura tipo D: ambulância de suporte avançado. Veículo destinado ao atendimento e transporte de pacientes de alto risco em emergências pré-hospitalares e/ou de transporte inter-hospitalar que necessitam de cuidados médicos intensivos. Deve contar com os equipamentos médicos necessários para esta função. Tripulado por um motorista, um médico e um enfermeiro.

Figura 10. Viatura tipo E: aeronave de transporte médico. Aeronave de asa fixa ou rotativa utilizada para transporte inter-hospitalar de pacientes e aeronave de asa rotativa para ações de resgate, dotada de equipamentos médicos homologados pelo Departamento de Aviação Civil – DAC. Tripulado por piloto, um médico e um enfermeiro.

Figura 11. Viatura tipo F: embarcação de transporte médico. Veículo motorizado aquaviário, destinado ao transporte por via marítima ou fluvial. Deve possuir os equipamentos médicos necessários ao atendimento de pacientes conforme sua gravidade. Tripuladas de acordo com sua classificação básica ou avançada.

e/ou outros meios quando houver necessidade de apoio de outros órgãos, como Corpo de Bombeiros para o salvamento e combate a incêndio, e polícia para a segurança da equipe quando a ocorrência exigir.

Poderão pedir apoio a outras instituições, como serviços de resgate privados ou públicos, quando necessário, pela gravidade da ocorrência e pelo número de vítimas que ultrapasse a capacidade do serviço acionado primariamente.

- Atendimento no local – ações necessárias para estabilização da vítima no local do atendimento devem demorar o menor tempo possível; seguindo os princípios do SME não se deve perder tempo, o tempo passa rápido e os minutos perdidos com ações desnecessárias são preciosos e pioram o

Figura 12. Veículos de intervenção rápida. Esses veículos, também chamados leves, rápidos ou de ligação médica, são utilizados para transporte de médicos com equipamentos que possibilitam oferecer suporte avançado de vida nas ambulâncias dos tipos A, B, C e F. Tripulados por um médico e um enfermeiro.

prognóstico. Principalmente em vítimas de trauma, pouco temos a fazer depois de 10 minutos no local, devemos respeitar o princípio da Hora de Ouro descrita pelo Dr. R. Adams Cooley.[18]

- Regulação do Hospital de Referência – o médico regulador, após interpretação dos dados da vítima passados pela equipe que atendeu, verifica o melhor recurso e a disponibilidade de vaga; determina o serviço a ser encaminhado, comunicando as condições da vítima com tempo estimado da chegada ao hospital determinado; de preferência, o contato deve ser feito de médico à médico por telefone ou rádio.

  Nessa fase do atendimento, o conhecimento da rede hospitalar de referência é de extrema importância, assim como a disponibilidade de vagas e recursos na hora da ocorrência. Por exemplo, não devemos encaminhar um paciente com acidente vascular encefálico para um local que não dispõe de tomografia. "Encaminhar o paciente certo para o local certo".
- Transporte – o tempo gasto durante o transporte entre o local e o hospital de referência deve ser o menor possível, respeitando a segurança no deslocamento; ambulâncias devem respeitar o Código Nacional de Trânsito, inclusive o limite de velocidade da via.
- Entrega – consta na passagem do caso pela equipe do APH para a equipe da emergência. É uma das fases mais importantes, na qual um bom inter-relacionamento das equipes favorece o atendimento do paciente, passando dados e detalhes importantes do atendimento, o que muitas vezes pode influenciar o prognóstico da vítima, e não deve ser perdido neste momento.
- Recuperação de materiais e limpeza da viatura – após a entrega do paciente, a equipe de APH necessita se colocar a disposição o mais rápido possível e pode depender de liberação da maca e outros materiais para deixar o hospital em condições de realizar outro atendimento.

Inter-relacionamento do pronto-socorro com o atendimento pré-hospitalar

É importante o inter-relacionamento das equipes APH e PS em todas as suas fases do atendimento.

Já no início de cada jornada de planta,o ao receber a ligação da Central de Regulação, o médico coordenador da equipe de PS deverá informar a situação do hospital e possíveis restrições determinadas por falta de recurso humano, material, equipamentos ou limitação de vagas. Desta forma, o médico regulador poderá evitar um transporte inadequado com todos os prejuízos à vítima e o desgaste das equipes envolvidas. Lembrar que o socorro adequado é a "vítima certa para o hospital certo".

Na primeira fase do atendimento, ou seja, no acionamento, a Central de Regulação poderá fazer um contato de alerta a ser confirmado de uma ou mais vítimas potencialmente graves para a equipe iniciar os preparativos (p. ex., múltiplas vítimas).

Com a chegada da equipe de APH no local, há confirmação do número de vítimas e da gravidade, distribuição e encaminhamento das vítimas com o tempo de transporte estimado. Nesse momento, deve estar sendo preparada a sala de emergência, as macas para receber uma ou mais vítimas de forma adequada, o banco de sangue, a sala de cirurgia, a hemodinâmica, os leitos de terapia intensiva e/ou outros recursos necessários. Esse preparo é extremamente importante, pois otimiza o atendimento, podendo ser fundamental no prognóstico das vítimas. O contato poderá ser realizado por meio de telefone/rádio, sendo o rádio mais rápido e eficaz, pois pode trazer atualizações da situação de forma mais rápida. Vários SAMU já têm rádios de comunicação nos principais serviços de emergência de referência como, por exemplo, em Araras, onde a Santa Casa e o Hospital Municipal local mantêm contatos via rádio, agilizando o acionamento dos recursos necessários e estreitando o relacionamento entre as equipes de PS e APH.

Por exemplo, uma equipe identifica ferimento por arma de fogo no tórax com suspeita de ferimento cardíaco no local, avisa o hospital que está a cinco minutos dele e descreve a situação. Nestes cinco minutos, a equipe de trauma se prepara e, ao chegar, desloca-se di-

reto para o centro cirúrgico, ganhando tempo precioso e melhorando as chances da vítima.

A entrega é a fase do atendimento em que há maior inter-relacionamento das equipes. Sem dúvida, é a mais importante pela necessidade de passagem de todos os dados para correlacionar a cena com possíveis lesões, em casos de trauma, ou até mesmo dados do exame físico no local, que durante o transporte podem ter se alterado. O histórico e os antecedentes da vítima, passados por familiares ou mesmo pela vítima, devem ser anotados e passados, pois pode haver perda de consciência durante o transporte, sendo a equipe de APH a única a ter conversado com a vítima antes disso. Nos casos de trauma, deve ser passada a cinemática com o mecanismo do trauma: veículo envolvido com as deformidades encontradas, uso ou não de equipamentos de segurança (cinto de segurança, Air Bags, capacete), descrição da posição que a vítima ocupava no veículo e como se encontrava no local (deambulando, ejetada, presa no interior do veículo).

Ultimamente, o serviço de APH tem utilizado fotos digitais que podem ser vistas pela equipe do PS, valorizando, assim, a cinemática e procurando lesões correlacionadas com as deformidades.

O exame clínico com sinais vitais e a exposição da vítima também devem ser valorizados pelas equipes, pois podem determinar um atendimento mais ágil e dirigido, além de poder ser uma ferramenta útil nos casos de dúvidas geradas durante o atendimento do ponto de vista médico legal. Lembramos que, nos casos clínicos, poderão haver detalhes importantes que devem ser passados e anotados entre as equipes. Como exemplo, em um atendimento de uma parada cardiorrespiratória – se foi presenciada ou não, tempo do acionamento e da chegada, emprego de manobras de ressuscitação até a chegada da equipe, ritmo inicial e tempo de parada, antecedentes patológicos e uso de medicamentos. Todos estes dados fornecidos de forma correta poderão ajudar nas decisões da equipe que recebe a vítima e, posteriormente, na unidade de terapia intensiva.

Na fase de recuperação de materiais, a liberação da equipe de APH deve ser facilitada pela equipe do PS, pois é muito importante que a ambulância fique disponível o mais rápido possível.

O material que fica retido, como a própria maca, monitores, respiradores e pranchas de imobilização, impossibilita a prestação de novos atendimentos, comprometendo o sistema. Todo o esforço da equipe de PS deverá ser direcionado para agilizar e reduzir o tempo da equipe de APH na emergência. Lembramos que algumas medidas podem ser tomadas como deixar pranchas para substituição e macas reservadas só para os serviços de APH, pois já há um parecer do Conselho Regional de Medicina[10] de São Paulo classificando como falta de ética o ato de "Prender Maca" do serviço de APH sob Consulta nº 14.402/04 do Conselho Regional de Medicina de São Paulo, que tem como relator o Conselheiro Renato Françoso Filho, sobre as macas das ambulâncias serem retidas em hospitais, sob o pretexto de "vaga zero", acarretando demora na liberação para subseqüentes atendimentos.

Outro dado importante é o conhecimento dos equipamentos do APH pelos membros da equipe de emergência, o que pode evitar problemas, como cortar tirantes de uma prancha ou de um KED (colete de imobilização da coluna – Figura 13 – para retirada de vítimas na posição sentada), trazendo prejuízos enormes e desgaste do relacionamento entre equipes.

Uma vez que o equipamento foi liberado, a equipe de APH deve agilizar sua saída, pois também é freqüente após aproximação da equipe haver certo retardo e tempo perdido na emergência. Tanto o chefe de equipe do PS quanto o médico regulador devem estar atentos para os abusos.

Figura 13. Equipamentos de imobilização utilizados no APH.

Atendendo no APH

Diferente da equipe de atendimento dos serviços de resgate, como o SAMU, que tem treinamento específico para atuar fora do hospital em condições adversas, qualquer médico, independente da especialidade, pode se deparar com uma situação de emergência, tanto clínica como de trauma. Salientamos que o treinamento de suporte básico de vida (BLS) deve ser de conhecimento de todos os profissionais de saúde, principalmente do médico, que ainda necessita ter conhecimentos de suporte avançado de vida; essa obrigatoriedade se faz verdade pelo ponto de vista ético profissional e independe da sua especialidade, pois faz parte da formação básica do médico.

Neste capítulo, não temos como objetivo discutir protocolos de BLS ou de suporte avançado de vida[9], que estão descritos nos capítulos específicos, mas sim res-

saltar as diferenças do atendimento fora do hospital (Figura 14), enfatizando a segurança e as ações médicas necessárias e possíveis para a chegada da vítima até o hospital.

Figura 14. Cena de atendimento de vítima de choque elétrico; área de risco (suporte avançado).

Figura 15. Sinalização de acidente na rodovia com cones (acostamento e segunda faixa de rolamento fechados).

Passo a passo de ações ao se deparar com um acidente ou atendimento fora do hospital

Muitos médicos não habituados a atender emergências fora do hospital podem se deparar com situações de trauma e atendimentos clínicos fora dele, e devem agir sempre pensando, em primeiro lugar, na segurança pessoal e da vítima.

Avalie os três **s:**[11-13] segurança, situação e *scene* (cena).

a. Sinalize o local (Figura 15), jamais entre em uma rodovia sem estar sinalizada, você pode ser a segunda vítima; em muitas ocorrências, a melhor ajuda é a sinalização adequada. Você salva mais vidas sinalizando que atendendo, use lanternas à noite e bandeiras durante o dia (camisas, toalhas de cores fortes) a 100 m da ocorrência, sem entrar na faixa de rolamento. Nunca pare o seu carro sobre a faixa para sinalizar, pois são comuns outras colisões.
b. Só entre na faixa de rolamento a hora em que você estiver certo de que a cena está segura.
c. Peça ajuda pelo sistema de emergência local, passe a cena e a situação, o número de vítimas, a localização exata da ocorrência, os recursos necessários (incêndio, queda em ribanceiras etc.).
d. Cuidado com cabos elétricos em colisões em postes envolvendo a rede elétrica, a empresa responsável pela eletricidade da região deve ser acionada o mais rápido possível. Enquanto isso, não toque os cabos e cuidado, inclusive para não pisar em áreas que possam conduzir eletricidade.
e. Peça ajuda a pessoas que se estejam próximas, seja líder, demonstre comando, identifique-se como médico, evite novos feridos, tome conta da sua segurança e das outras pessoas; ordens simples são importantes, como ajuda na sinalização, contatos com as equipes de resgate, informações do ocorrido, informações da vítima quando são parentes (antecedentes patológicos, uso de medicamentos, entre outros); alertamos que o tempo de espera no local, por menor que seja, parece uma eternidade.
f. Cuidado com locais de violência urbana, com vítimas de arma de fogo ou outras agressões, você só poderá atender quando estiver certo de que os agressores não estejam no local e, de preferência, com a chegada das forças de segurança.
g. Ao atender as vítimas se identifique como médico, assuma a liderança até chegar ajuda. Não retire as vítimas do local sem imobilizar, a não ser que exista risco iminente de incêndio ou outras agressões.
h. Entendimento da cinemática do trauma, das deformidades dos veículos, do tipo de colisão, da ausência de equipamentos de segurança (capacete, cintos de segurança) e/ou das agressões ajudam na suspeita e no diagnóstico das lesões associadas.[14]

Atendimento de pacientes clínicos após reconhecer a cena como segura[9,15]

a. Em pacientes clínicos, estabeleça os elos da corrente da sobrevivência, chame ajuda, inicie as manobras de ressuscitação em caso de PCR, aguarde a chegada de um desfibrilador (DEA) e da equipe de suporte[9] avançado com todos os recursos necessários.
b. Os atendimentos de uma parada cardíaca sem trauma têm mais chance de reverter no local, e o

transporte não deve ocorrer nas vítimas que não retornem à circulação espontânea, exceto quando não houver o recurso disponível para chegar ao local ou em caso de risco para a equipe por questões de segurança no local.

c. Em atendimento clínico em que a vítima se encontra consciente, mantenha a posição que o indivíduo se sentir mais confortável, mantenha a calma e transmita tranqüilidade, defina as queixas do paciente e peça ajuda com as informações iniciais mais completas possível.

d. No caso de a vítima estar inconsciente, mas ter pulso e respirar, peça ajuda com esta informação inicial e mantenha as manobras de abertura manual das vias aéreas com hiperextensão da cabeça; a posição de recuperação em decúbito lateral pode ser considerada.

Figura 16. Procedimento de intubação orotraqueal no local: criança vítima de atropelamento.

Atendimento de vítimas de trauma fora do hospital

Conceitos básicos[16-20]

a. Sempre a Segurança, a Situação e a Cena devem ser analisados, e somente com segurança o atendimento pode ser iniciado.

b. Imobilize a cabeça e mantenha a coluna cervical em posição neutra.

c. Abra as vias aéreas por meio de manobras manuais (tração da mandíbula).

d. Avalie se a vítima respira e siga o protocolo de Suporte Básico de Vida. Siga a mesma seqüência ABCDE, não perca tempo no local com vítimas com sinais de choque e TCE grave, pois pode-se fazer muito pouco fora do hospital.

e. Garanta acesso à via aérea (Figura 16) (intubação ou crico-tireodeostomia), ventile, descomprima pneumotórax, se necessário, por meio de punção com agulha de grosso calibre no 2º espaço intercostal na linha hemiclavicular; lembre que estes procedimentos só devem ser realizados por médicos treinados e com equipamento adequado.

f. Não atrase o transporte se houver dificuldade no acesso venoso ou com imobilizações de extremidades.

g. Avalie a pelve, pois fraturas instáveis de bacia podem ser causa de choque grave, e a imobilização com técnica adequada pode amenizar o sangramento, que pode se agravar durante o transporte.

h. Faça o acesso venoso durante o transporte, se for possível.

i. Avise o hospital de referência das condições das vítimas (siga o protocolo do Serviço de Emergência local).

Lembre-se de que a primeira hora é chamada de hora de ouro,[21] pois pouco se pode fazer no local em vítimas graves; a equipe não deve demorar mais de dez minutos no local. A vítima deve ser levada o mais rápido possível para o hospital mais adequado e mais próximo.

Lembre-se de que, em caso de múltiplas vítimas, não devemos iniciar a RCP nas vítimas sem pulso de acordo com os protocolos de triagem como o START (Simples Triagem e tratamento rápido);[22] devemos conhecer e usar estes protocolos de triagem para salvar o maior número de vítimas possível, dando prioridade a vítimas graves, porém com maior chance de sobrevida. Esta triagem deve ser sempre realizada quando a ocorrência ultrapassar a capacidade do atendimento da equipe. São utilizados cartões de triagem (Figura 17)

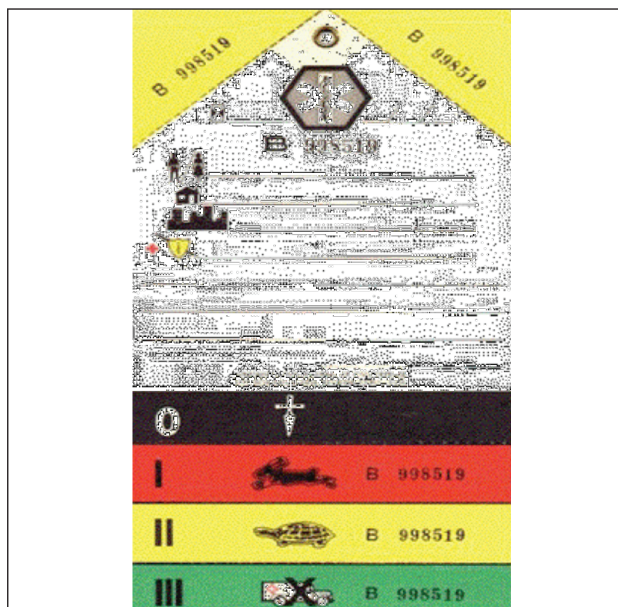


Figura 17. Cartões de triagem do START (MetaTAG).

que facilitam a identificação e triagem das vítimas de acordo com a gravidade e definem a prioridade do atendimento e transporte. Este protocolo é dividido em cores sendo:

a. Código Vermelho para vítimas graves (prioridade I).
b. Código Amarelo para vítimas intermediárias (prioridade II).
c. Código Verde para vítimas leves (sem prioridade).
d. Código Preto para vítimas inviáveis.

Ainda, se a capacidade no local superar a capacidade de atendimento e transporte, lonas com as cores do "START" (Figura 18) deverão definir as áreas de atendimento com os recursos médicos concentrados nas áreas vermelha e amarela (Figura19).

Critérios de ressuscitação cardiopulmonar no trauma[23,24]

Os critérios de RCP de acordo com o protocolo de atendimento de PCR do PreHospital Trauma Life Suport (PHTLS) diferem do paciente clínico, mesmo quando se trata de vítima única. A justificativa é o prognóstico, muito mais desfavorável no trauma que no paciente clínico quando atendido nos primeiros minutos. Na maioria das vezes, os pacientes clínicos param por arritmias cardíacas e causas respiratórias que podem ser resolvidas ainda no local, já os pacientes com PCR por trauma apresentam, muitas vezes, lesões incompatíveis com a vida, com morte imediata no local; nestes casos, quando a morte for evidente (decaptação, carbonizados etc.), é importante preservar a cena, pois, legalmente, esse local é classificado como "cena de crime" e necessita ser periciado, somente a autoridade policial pode liberar o corpo quando a morte é evidente.

Figura 18. Lonas indicativas das áreas de atendimento (simulado).

Ainda diferente do paciente clínico, a taxa de sobrevida no trauma é muito baixa, por volta de 4% na maioria dos estudos, e as tentativas de reanimação são fúteis na maioria dos pacientes, colocando em risco as equipes e desviando os recursos, diminuindo as chances de outras vítimas viáveis.

As tentativas de RCP podem ser suspensas ou não iniciadas em:

a. pacientes sem pulso e apnéia em traumas fechados na chegada da equipe ao local;
b. nos traumas penetrantes sem pulso e sem sinais de vida mesmo com ritmo cardíaco organizado com freqüência menor de 40 batimentos por minuto;
c. morte evidente;
d. múltiplas vítimas.

Nos casos em que a equipe presenciou a parada cardiorrespiratória e foi iniciado RCP no local e não houve sucesso, ou seja, retorno a circulação espontânea após 15 minutos de tentativas ou quando o recurso necessário (hospital) esteja há mais de 15 minutos do local da ocorrência, as manobras podem ser suspensas e o óbito declarado.

Lembramos que, se o transporte for indicado, as manobras de ressuscitação não devem ser interrompidas durante todo o transporte, pois muitas ações só poderão ser realizadas no hospital, na sala cirúrgica, e com reposição de sangue.

Salientamos que essas recomendações são do PHTLS e podem diferir de outros protocolos, e as decisões de iniciar ou não a RCP podem ser consideradas caso a caso com profissionais médicos experientes e, na dúvida, deve ser iniciada.

No Brasil, o suporte básico só pode decidir por não iniciar RCP nos casos de morte evidente, e somente médicos podem decidir por não iniciar ou interromper as manobras de ressuscitação nas demais situações. Ainda devemos salientar que, uma vez iniciada a RCP pela equipe do suporte básico, só pode ser interrompida com a presença de um médico.

Figura 19. Atendimento com múltiplas vítimas: protocolo START no acidente aéreo da TAM em 17 de julho de 2007, em São Paulo.

Resumo

O primeiro relato de atendimento pré-hospitalar foi idealizado por Larrey, médico cirurgião chefe de Napoleão no século XVIII, que defendia a importância do atendimento rápido no local da ocorrência, diminuindo o sofrimento e melhorando as chances de sobrevida. Foi Larrey quem usou uma ambulância tracionada por cavalos e treinou pessoas para prestarem os primeiros cuidados no local da batalha a soldados feridos.

Em 1870, começa em Nova York o atendimento com ambulâncias medicalizadas, tripuladas por um cirurgião altamente treinado prestando atendimento a vítimas de trauma, mas a falta de médicos em relação ao número de chamados acabou com este modelo de atendimento.

Só a partir de 1970, com treinamento técnico de emergência (EMT-Paramedics), os Estados Unidos apresentaram um atendimento pré-hospitalar por não médicos, e houve aumento significativo de ambulâncias com assistência adequada baseada em protocolos criados pelo Dr. J. D. "Deke" Farrington, considerado o pai dos Serviços Médicos de Emergência (SME), que foram essenciais para o desenvolvimento do atendimento pré-hospitalar e definiram os equipamentos das ambulâncias e os cursos de treinamento básico e avançado para os EMT, com princípios básicos que são mantidos até os dias de hoje.

No Brasil, o atendimento pré-hospitalar na era moderna surge no Rio de Janeiro, sendo depois seguida por outros estados; teve influência direta da França com um convênio com o SAMU francês, adotando como modelo as ambulâncias medicalizadas. Somente em 2003 o SAMU Nacional, por meio da Portaria 2048/GM, definiu as normas e nacionalizou o SAMU, ainda preservando o modelo francês. Hoje o SAMU cobre mais de 900 municípios em todo o território nacional, mas ainda encontra grandes desafios, como treinamento das equipes, adequação para atendimento de emergências cardiológicas e integração com as outras entidades, como o Corpo de Bombeiros e a rede hospitalar de referência.

No SAMU, o papel do médico regulador é fundamental, ele é o elo de ligação entre as equipes do SAMU e do hospital, é por meio dele que devem ser comunicados eventuais problemas ou intercorrências nos atendimentos ou limitação técnica dos hospitais.

Durante o atendimento, são determinadas fases que iniciam no chamado de ajuda, no despacho do recurso, no atendimento e na entrega do paciente para a equipe do hospital.

É importante a compreensão de todas as fases do atendimento, dando ênfase à comunicação em todo momento, pois esta é a principal ferramenta para atingirmos o objetivo final, o de um atendimento rápido, eficaz e seguro e sem desgaste desnecessário para nenhuma das equipes.

Na fase de atendimento no local da ocorrência, muitas vezes as vítimas são atendidas primariamente por leigos ou até profissionais de saúde não treinados que se deparam com a ocorrência. Seja uma equipe treinada ou pessoas que se deparam com a ocorrência, devemos enfatizar que a segurança no local é prioridade, ou seja, sem segurança não se inicia o atendimento, seguido da avaliação da situação e da cena, consideradas essenciais para as informações iniciais e o envio dos recursos necessários para o sucesso da ocorrência.

Quanto ao atendimento no local por profissionais treinados, devemos seguir os princípios dos protocolos de suporte básico e suporte avançado de vida, e ressaltamos as diferenças entre os protocolos de atendimento de vítimas de trauma e clínicas e, ainda, orientações especiais quando se trata de atendimento a múltiplas vítimas com orientações dos protocolos de prioridade no atendimento.

O conceito de "Hora de Ouro", com atendimento rápido e eficaz sem perder tempo no local com manobras desnecessárias e o transporte rápido e seguro para o hospital de referência, deve ser o objetivo de cada equipe durante todos os atendimentos.

Bibliografia

1. Lopez SLB, Fernandes RJ. Uma breve revisão do atendimento pré-hospitalar. Medicina de Ribeirão Preto 1999; 32:381-7.
2. New York Fire Department. History and Heritage/SEM.
3. Miguel Martinez – Almoyna, Revista França-Flash-Saúde, em 3 junho de 1995.
4. Gonçalves EL, et al. (org.). Op.cit.;p.1.
5. Hargreaves LH, et.al. Suporte básico e avançado de vida em emergências. Câmara dos Deputados, Coordenação de Publicações, Brasília, 407.
6. Rudikoff MT, Maughan WL, Effron M, Freund P, Weisfeldt ML. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. Circulation 1980; 61: 345-52.
7. Larsen P, Pearson J, Galletly D. Knowledge and attitudes towards cardiopulmonary resuscitation in community. NZ Med J 2004; 117(1193).

7a. Portaria do GM/MS 824, de 24 de junho de 1999. Diário Oficial da União 2m 25/06/99.

8. Portaria 2048 do GM/MS de 5 de novembro de 2002.
9. Regulação Médica das Urgências – Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.Série A. Normas e Manuais Técnicos Brasília-DF, 2006.
10. Françoso Renato Filho. Consulta nº 14.402/04 do Conselho Regional de Medicina de São Paulo do Ato de "Prender a Maca".

11. National Highway Traffic and Safety Administration: Traffic Safety facts, 2003.
12. Schaeffer J. Prevent rundowns: Best practices for roadside incident management, 2002.
13. Manual do Prehospital Life Suport (PHTLS). 6.ed., p.70-5.
14. Manual do Prehospital Life Suport (PHTLS). Capítulo 3, páginas 36-56, 6º edição. American Heart Association, 2005.
15. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2005; 112(IV):1.
16. First Aid Science Advisory Board: First AID. Circulation 2005; 112(III):115.
17. Commitee on Trauma: Resources for optimal care of the injured patient: 1999. Chicago, American College of Surgeons, 1998.
18. Advanced Trauma Life Suport (ATLS). Subcommittee, Commitee on trauma: Inicial assessment and management. In: Advanced Trauma Life Support course for doctors, Student Course Manual, Ed. 7, Chicago, 2004. ACS.
19. Tsybuliak GN, Pavlenko EP. Cause of death in early post traumatic period. Vestn Khir Im II Grek 1975; 114(5):75.
20. Stewart RM, Myers JG DL, et al. 753 Consecutive deaths in a level 1 trauma center: the argument for injury prevention. J Trauma 2003; 54:66.
21. Lerner EB, Moscati RM. The Golden Hour: Scientific fact of medical "urban legend"? Acad Emerg Med 2001; 8:758.
22. Kennedy K, Aghababian R, Gans L, et al. Triage: Techniques and applications in decision making. Ann Emerg Med 1996; 28(2):136.
23. Nacional Association of EMS Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma: Termitation of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest (in press).
24. Hopson LR, Hirsh E, Delgado J, et al. Guidelines for withholding or termination of ressuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest. Prehosp Emerg Care 2003; 7:141.

Capítulo 8

Educação em Emergência Cardiovascular

Willy Akira T. Nishizawa
Rita Simone Lopes Moreira

Pontos-chave

- Doença cardiovascular e a parada cardiorrespiratória (PCR).
- História da reanimação cardiopulmonar (RCP).
- Papel do Brasil na educação em emergência cardiovascular.
- Significado da corrente de sobrevivência e do código azul.
- Educação de leigos e de profissionais de saúde em suportes básico e avançado de vida.
- Perspectivas no ensino para melhor sobrevida da morte súbita.

Tabela I. Mortalidade proporcional por grupos de causas definidas no Brasil durante os anos de 1990 a 2004

Grupo de causas	Proporção de óbitos (%)
Doenças do aparelho circulatório	32,62
Demais causas definidas	17,03
Causas externas	14,84
Neoplasias	14,11
Doenças do aparelho respiratório	11
Doenças infecciosas e parasitárias	5,74
Afecções originadas no período perinatal	4,65
Total	100

Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Introdução

As doenças cardiovasculares são a maior causa de óbitos no Brasil (Tabela I).

A parada cardiorrespiratória (PCR) ou morte súbita, um possível desfecho fatal das doenças cardiovasculares, é uma importante causa de morte prematura no mundo atual. Somente nos Estados Unidos ocorrem cerca de 500.000 mortes por PCR ao ano e 47% dessas mortes são fora do ambiente hospitalar.[1]

Apesar da sobrevida de uma morte súbita ser geralmente inferior a 5% quando ocorre fora do ambiente hospitalar,[2] o desfecho pode ser mais favorável caso um atendimento adequado seja feito o mais rápido possível. A sobrevida de uma PCR com reanimação cardiopulmonar (RCP) feita por transeuntes tem *odds ratio* aproximado de 2,5 conforme dados de 19 estudos observacionais.[3] Infelizmente, a RCP por transeuntes não é realizada na maioria das vítimas e, quando feita, em geral é de maneira inadequada.[4]

Em hospitais, a PCR ocorre em cerca de 5% dos pacientes internados, o que levou à criação de unidades especiais e formas de monitoração para os pacientes de maior risco.[5]

Com o intuito de sistematizar o atendimento da morte súbita e melhorar a sobrevida, foram criados alguns cursos para o treinamento de leigos e profissionais de saúde em emergências cardiovasculares. Atualmente, o Brasil é um dos países que mais realizam os cursos de Suporte Básico de Vida (Basic Life Support ou BLS), Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (Advanced Cardiac and Life Support ou ACLS) e Suporte Avançado de Vida em Pediatria (Pediatric Advanced Life Support ou PALS), da American Heart Association. Outras instituições internacionais, como o National Safety Council, e nacionais também realizam cursos similares, voltados ao treinamento de profissionais de saúde e da população em geral. Todos esses cursos baseiam-se nas diretrizes mundiais de RCP, publicadas a cada cinco anos conforme as evidências

científicas revistas por entidades de todos os cinco continentes. Desde 1992, para promover um fórum entre as principais organizações de ressuscitação do mundo, representantes da American Heart Association, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Australian and New Zealand Committee on Resuscitation, Resuscitation Councils of Southern Africa e InterAmerican Heart Foundation constituem o International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR).[6]

Abordaremos a seguir alguns aspectos históricos da RCP e seu treinamento no Brasil e no mundo.

História da RCP no mundo

Primeiros relatos de RCP

Existem indicações da prática de RCP no antigo Egito, há mais de 5.000 anos.[7] O primeiro relato de RCP com sucesso encontra-se na Bíblia, no primeiro livro dos Reis (17:17-22), no qual o profeta Elias reanima o filho da viúva de Sarepta. E, no segundo livro dos Reis (4:34-35), Eliseu, discípulo de Elias, reanima o filho da mulher sunamita.[8]

Muitos dos passos da RCP atual já eram conhecidos em 1900,[9] mas não foram documentados cientificamente e nem introduzidos clinicamente até a década de 1950.

Devido aos poucos conhecimentos sobre os fenômenos envolvidos e às poucas aplicações efetivas na Antigüidade, a possibilidade de reversão da morte súbita só se tornou possível a partir de 1900 em ambiente hospitalar, e por volta de 1960 em ambiente extra-hospitalar.[10] Desde então, o desenvolvimento da RCP tem permitido que se modifique o curso da morte nos dias de hoje.

Desenvolvimento das técnicas de RCP

As tentativas modernas de ressuscitação tiveram início na metade do século XIX com o advento da anestesia geral, nos EUA, e suas complicações, como obstrução de vias aéreas, apnéia e ausência de pulso.[10]

No início do século XX, vários relatos de sucesso na RCP apareceram na literatura. Em 1901, K Igelsrud of Norway realizou a primeira RCP com o tórax aberto em um paciente cirúrgico.[9] Antes desse acontecimento, Maass já havia utilizado a massagem cardíaca externa em uma PCR por clorofórmio,[11] mas tal manobra permaneceu esquecida até 1959.[12] Keen, em 1904, também utilizou a massagem cardíaca interna, e Crile & Dolley, em 1906, descreveram o método experimental de RCP usando a compressão torácica, a ventilação artificial e a epinefrina parenteral.[13] A realização de toracotomia de emergência com massagem cardíaca interna foi popularizada por Stephenson, em 1950.[13]

O primeiro relato de desfibrilação com o tórax aberto em humanos foi feito pelo Dr. Claude Beck, em 1947.[14] Em 1955, Zoll reverteu uma fibrilação ventricular (FV) por meio de desfibrilação elétrica sem toracotomia em um homem com síncopes e FV recorrentes.[13] Safar, Elam, Gordon e Redding, em 1958, publicaram estudos sobre o controle das vias aéreas e a ventilação boca-a-boca, que possibilitaram, juntamente com o trabalho de Kouwenhoven, Jude e Knickerbocker sobre a massagem cardíaca externa, a popularização das manobras de RCP.[13,15]

Em 1966, a National Academy of Sciences e a National Research Council dos EUA organizaram a primeira reunião de consenso sobre RCP e estabeleceram os métodos utilizados na época pela American Heart Association.[13] Após esse acontecimento, outras reuniões de consenso foram feitas, nos anos de 1973, 1979, 1985, 1992, 2000 e 2005, sempre com o objetivo de revisar os avanços propostos e recomendá-los por meio de forte embasamento científico.[6]

Trabalho em equipe

A primeira equipe de RCP para as vítimas de morte súbita em ambiente hospitalar foi formada e treinada pelos Drs. Beck e Leighninger na década de 1930.[9]

Na década de 1950, já era sabido que a ressuscitação, para ser efetiva, deveria ser iniciada antes mesmo da chegada ao ambiente hospitalar.[16-18] Por volta de 1960, apareceram as primeiras ambulâncias UTI móveis equipadas com médicos nas cidades de Praga e Moscou.[9]

O Dr. Pantridge demonstrou que as ambulâncias UTI móveis poderiam ser utilizadas com sucesso por médicos treinados em RCP no atendimento das vítimas de parada cardiorrespiratória após um infarto agudo do miocárdio extra-hospitalar.[9,19]

Treinamento em RCP e conceito de corrente de sobrevivência

Para o treinamento das técnicas de ressuscitação, Asmund Laerdal, dono de uma companhia de brinquedos de plástico que fabricava uma popular boneca chamada Anne, criou um manequim para facilitar a educação das técnicas de RCP e chamou-a de "Resusci Anne". A face do manequim foi modelada conforme o rosto de uma famosa garota sem nome que se afogou no rio Sena[20] (Figura 1).

Após a publicação da técnica de massagem cardíaca externa por Kouwenhoven, em 1960, a integração dos métodos da via aérea moderna, respiração e circulação com o tórax fechado foram publicados e atribuídos a Safar et al., em 1961.[21] Inicialmente, foram descritas três fases de suporte de vida (básico, avançado e prolongado), cada uma com três passos.[22] Em 1991,

Figura 1. Resusci Anne.

criou-se o conceito de "corrente de sobrevivência", um modelo de eficiência e sinergia dos esforços de ressuscitação, que envolve quatro elos: acesso rápido da vítima e chamada do serviço médico de emergência, RCP rápida, desfibrilação rápida e suporte avançado de vida rápido.[23]

O grupo de estudos Ontario Prehospital Advanced Life Support determinou que o *odds ratio* de aumento da sobrevida atribuída à presença dos três primeiros elos é de 4,4, 3,7 e 3,4, respectivamente.[24] Já em relação ao quarto e último elo, embora uma metanálise sugira que o *odds ratio* de sobrevida de um paciente fora do hospital e que receba suporte avançado de vida seja de 2,3,[25] o presente estudo não mostrou melhora na sobrevida da vítima de morte súbita fora do ambiente hospitalar com a adição do suporte avançado de vida.[24]

Em 1966, as primeiras diretrizes de RCP foram publicadas, encorajando a prática com manequins, mas desaprovando o ensino a leigos devido a preocupação com complicações iatrogênicas.[9,26]

Ensino da RCP para a população em geral

O ensino do público leigo nas técnicas de RCP, um importante passo no atendimento de uma PCR fora do ambiente hospitalar, é atribuído ao Dr. Beck. No final da década de 1950, ele fez um curto filme com um grupo de 11 pacientes ressuscitados com sucesso, no qual dizia ser necessário um programa de ensino de RCP em massa. Em 1961, o Dr. Beck e o Sr. Lois Horwitz ensinaram o primeiro grupo de socorristas leigos em RCP na cidade de Cleveland (EUA).[27]

A divulgação das técnicas de RCP em larga escala foi feita pelos Drs. Cobb, Kopass, Eisenberg e colegas em Seattle (EUA), no início de 1970. Esses profissionais desenvolveram e implementaram um projeto de treinamento de 100.000 cidadãos para realizar RCP, ensinaram os atendentes do 911 (telefone que recebe os chamados de emergência nos EUA) a ensinar suporte básico de vida pelo telefone a transeuntes, treinaram os paramédicos em um sistema médico de emergência interligado aos bombeiros e desenvolveram uma resposta rápida às vítimas inconscientes, transportando-as efetivamente aos hospitais.[28] O acesso rápido da vítima, a RCP rápida por transeuntes e paramédicos e o transporte rápido ao suporte avançado de vida aumentaram a chance de sobrevida à alta hospitalar.[29] Em 1974, o treinamento de leigos foi formalmente sancionado nos EUA.[30]

História da RCP no Brasil

Em agosto de 1961, o Dr. John Cook Lane começou a ministrar palestras e demonstrações em manequins em diversas cidades brasileiras para ensinar o suporte básico de vida em cursos práticos de duração média de cinco horas e com até 30 médicos e paramédicos.[31,32] Os resultados convenceram os participantes de que a compressão torácica poderia ser feita por médicos ou leigos treinados, e de que a abertura cirúrgica do tórax deveria ser limitada apenas a situações especiais, como em politraumatizados.[31]

O primeiro filme sobre RCP no Brasil foi produzido em 1973 por John Cook Lane, Carlos Frazatto Jr. e J. B. Duarte.[31]

Em 1975, foi publicado o primeiro manual de RCP no Brasil, com o título "Manual de Ressuscitação Cardiopulmonar", pelos Drs. Ari Timerman e José Feher.[33,32] Com a co-autoria de Peter Safar, considerado por muitos o "pai" da reanimação cardiopulmonar cerebral, o primeiro livro-texto sobre RCP, em português, foi publicado em 1981.[34]

A primeira Comissão Nacional de Ressuscitação e Emergências Cardíacas foi constituída em 1986, no Congresso Brasileiro de Cardiologia, em Belo Horizonte.[31]

Na segunda metade da década de 1970, foram desenvolvidos pela American Heart Association os cursos de ACLS nos EUA, com o objetivo de aprimorar e padronizar o atendimento das emergências cardiovasculares com o treinamento prático por meio da simulação de situações de emergência. Após realizar um desses cursos, o Dr. Ari Timerman conseguiu, com o apoio do Dr. José Feher, que o Hospital Israelita Albert Einstein adquirisse os manequins e simuladores, iniciando, assim, os cursos de ACLS da American Heart Association no Brasil nesse hospital.[32]

Dessa maneira, em julho e agosto de 1996, 18 médicos e enfermeiras foram aos EUA e participaram dos cursos de provedor e de instrutor de ACLS no Medical Training and Simulation Laboratory da University of Miami sob a supervisão do Dr. Daniel Kett. O primeiro curso de provedor de ACLS no Brasil foi realizado nos dias 27 e 28 de setembro de 1996, no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, e formou 20 provedores.

O Brasil obteve o credenciamento junto à American Heart Association no mesmo ano.[32]

Atualmente, várias instituições brasileiras ministram os cursos de BLS e de ACLS, e o Brasil é o país que mais realiza o treinamento em ACLS fora dos EUA (Tabelas II e III).

Tabela II. Número de alunos participantes dos cursos de ACLS nos principais Centros de Treinamento da América Latina no segundo semestre de 2006

País	Centro de treinamento	Total de alunos
Brasil	Fundação de Apoio ao Ensino e Pesquisa HCRP-USP	304
Colômbia	Universidad El Bosque	331
México	Instituto Mexicano del Seguro Social	500
Brasil	Sociedade Mineira de Terapia Intensiva	503
Chile	CEFAV	531
Colômbia	PLA Export Editores	535
México	SCAV Soporte Cardiovascular Avanzado de Vida SC	536
Colômbia	Fundación Salamandra	636
Brasil	Sociedade Brasileira de Cardiologia	675
Brasil	Laboratório de Treinamento e Simulação em Emergências Cardiovasculares do InCor-HCFMUSP	856

Fonte: American Heart Association

Tabela III. Número de alunos treinados em ACLS nos países (exceto EUA) entre julho de 2005 e julho de 2007

País	ACLS	ACLS-EP	Total de alunos
África do Sul	2.091	106	2.197
Alemanha	0	0	0
Arábia Saudita	0	0	0
Argentina	942	1	943
Áustria	0	0	0
Austrália	64	0	64
Bahrain	105	0	105
Barbados	97	0	97
Belize	Sem dados		
Bolívia	15	0	15
Brasil	4.230	627	4.857
Chile	436	0	436
China	0	0	0
Colômbia	2.832	166	2.998

(continua)

Tabela III. Número de alunos treinados em ACLS nos países (exceto EUA) entre julho de 2005 e julho de 2007 *(cont.)*

País	ACLS	ACLS-EP	Total de alunos
Coréia do Sul	99	0	99
Costa Rica	300	0	300
Egito	Sem dados		
El Salvador	0	0	0
Emirados Árabes Unidos	554	0	554
Espanha	1.455	0	1.455
Equador	0	163	163
Filipinas	0	0	0
Gaza	0	0	0
Guatemala	53	0	53
Honduras	0	6	6
Hong Kong	902	0	902
Índia	0	0	0
Irlanda	2.063	50	2.113
Israel	339	3	342
Itália	1.143	4	1.147
Jamaica	99	0	99
Japão	4.431	0	4.431
México	2.024	10	2.034
Nova Zelândia	Sem dados		
Nigéria	59	0	59
Panamá	109	0	109
Paraguai	0	0	0
Peru	18	0	18
Polônia	595	0	595
Porto Rico	2.018	36	2.054
República Dominicana	0	163	163
Suíça	590	0	590
Tailândia	646	0	646
Trinidad & Tobago	79	0	79
Uruguai	286	0	286
Venezuela	320	0	320
Total	28.994	1.335	30.329

ACLS: suporte avançado de vida em cardiologia; ACLS-EP: suporte avançado de vida em cardiologia para provedores experientes.
Fonte: American Heart Association

Devido ao número crescente de alunos treinados em suportes básico e avançado de vida no Brasil, as diretrizes mundiais de RCP, publicadas a cada cinco anos, são traduzidas para o português poucos meses após a sua publicação em inglês. Em dezembro de 2005, foi constituído um grupo de consenso lingüístico de português falado no Brasil (Figura 2).

Figura 2. Grupo de consenso lingüístico de português falado no Brasil.

Código azul

O fator de maior impacto na evolução dos sobreviventes de uma morte súbita é o menor intervalo de tempo entre o início da FV ou da taquicardia ventricular (TV) sem pulso e o primeiro choque elétrico.[6] Esse intervalo de tempo em ambiente hospitalar é, em média, de 60 segundos nos paciente monitorados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de 300 segundos para os não monitorados.[35-37] Desfibriladores quebrados[38] ou laringoscópios ou tubos orotraqueais ausentes[39] podem atrasar o atendimento de uma PCR em 18%.

A etiologia e o mecanismo da PCR, o local de ocorrência do evento, a presença de testemunhas e o intervalo de tempo para o início das manobras de RCP são alguns dos fatores relacionados a uma melhor sobrevida das vítimas de morte súbita.[40] Outros fatores estão listados na Tabela IV.[41,42]

Com o intuito de agilizar o atendimento a uma vítima de morte súbita em ambiente hospitalar e, dessa maneira, melhorar a sobrevida, diversas instituições do Brasil e do mundo padronizaram o atendimento da PCR. Esse tipo de sistematização recebe o nome de Código Azul. Em 2003, foi publicada uma diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia referente a esse assunto.[43]

Tabela IV. Outros fatores desfavoráveis na evolução de uma PCR

Tempo de início da RCP
Hipotensão prévia
Sepse
Escore de APACHE II elevado na admissão
Duração da RCP
Horário da PCR
Ritmo cardíaco inicial

Ensino do atendimento de emergências cardiovasculares no Brasil e no mundo

Ensino da RCP para leigos

A aquisição e a retenção de habilidades são baixas após o treinamento convencional de leigos em RCP por diversos motivos.[44-48] As habilidades psicomotoras são complexas e exigentes e a média de idade do aluno é acima de 50 anos. Além disso, o currículo do curso e o treinamento do instrutor são pouco adaptados às necessidades dos participantes, e uma pequena parcela dos instrutores é realmente treinada a ensinar. Os instrutores freqüentemente divagam do roteiro planejado, não fornecem tempo suficiente para a prática e oferecem supervisão e *feedback* pobres.[3]

Figura 3. Foto de curso de BLS e ACLS realizado no Brasil.

Figura 4. Foto de curso de BLS e ACLS realizado no Brasil.

Figura 5. Foto de curso de BLS e ACLS realizado no Brasil.

A sobrevida de uma morte súbita depende não só da qualidade da educação dada ao potencial socorrista, mas também da validade das diretrizes de RCP e do funcionamento adequado da corrente de sobrevivência.[3] Um modelo teórico mostrando a influência de todos esses fatores na sobrevida de uma vítima de PCR encontra-se na Tabela V. Como podemos observar, uma melhor educação pode ter um grande impacto na sobrevida de uma morte súbita.[3]

A sobrevida de uma vítima de parada cardiorrespiratória pode melhorar com a RCP em maiores quantidade e qualidade, a desfibrilação precoce, o fornecimento de instruções acessíveis à população em larga escala, a simplificação dos procedimentos e a melhora do método de treinamento.[3]

O ensino de RCP a leigos tem por objetivo dois extremos de idade: os adultos com 40 anos de idade ou mais, que têm maior probabilidade de encontrar alguém em PCR, e as crianças em idade escolar. Estas últimas estão em uma idade em que o conhecimento e as habilidades são melhor retidas e são relativamente imunes às pressões sociais e ao medo do envolvimento, o que pode ser uma influência negativa anos mais tarde.[49-54]

Conhecimento e habilidades em suporte básico e avançado de vida nos profissionais de saúde

O conhecimento e a habilidade dos profissionais de saúde em relação ao atendimento de uma emergência cardiovascular ainda estão longe do ideal.

Em um hospital universitário norte-americano, o atendimento por 45 médicos plantonistas de uma PCR simulada mostrou deficiências, independentemente de serem clínicos ou cirurgiões. Somente um terço dos médicos realizou a intubação em tempo inferior a 35 segundos, e apenas 31% e 40% atenderam de forma adequada uma PCR simulada do tipo FV e assistolia, respectivamente. Houve manejo inadequado das arritmias letais pelos plantonistas, independente de eles terem ou não participado de treinamento prévio em suporte avançado de vida.[55]

No México, um questionário foi utilizado para avaliar o grau de conhecimento de médicos e enfermeiras em RCP. Baseado no treinamento em RCP relatado, os profissionais foram divididos em três grupos: com treinamento informal, sem treinamento e com treinamento formal. Este último grupo teve 77% de acertos quando comparado com os 64% obtidos pelos outros grupos ($p < 0,001$). No grupo que teve acesso informal ao aprendizado, somente 30% realizaram a prática com um manequim de RCP.[56]

Em doze hospitais rurais norte-americanos, somente 39,6% dos enfermeiros e 64,1% dos médicos identificaram corretamente um bloqueio atrioventricular do terceiro grau, e 33% dos enfermeiros e 22% dos médicos não conseguiram identificar uma FV grosseira.[57]

Dos 151 médicos de hospitais públicos equatorianos, 62,3% desconheciam como utilizar um desfibrilador, e somente 39,4% acreditavam estar plenamente capacitados em RCP. Apesar de 68,6% terem recebido treinamento em ressuscitação, 2,4% erraram todas as dez questões sobre suporte avançado de vida.[58]

Em Cuba, um questionário sobre RCP aplicado a 63 médicos de família evidenciou um aceitável conhecimento teórico, apesar do treinamento insuficiente em reanimação e de deficiências no manejo da via aérea.[59]

Tabela V. Fatores de impacto teórico na sobrevida de uma vítima de morte súbita

	Qualidade das diretrizes	Educação eficiente dos socorristas	Corrente de sobrevivência funcionante	Sobrevida teórica
Utopia	1	1	1	~1
Ideal?	0,9	0,9	0,9	~0,72
Atual?	0,8	0,5	0,5	~0,20
Atingível?	0,8	0,9	0,5	~0,32

Tabela adaptada de Chamberlain DA, et al. Education in resuscitation: An ILCOR Symposium. Circulation 2003;108:2575-94.

Em um hospital universitário francês com 450 leitos, médicos e enfermeiras apresentaram um conhecimento teórico insuficiente sobre suporte básico de vida. Diante de uma PCR, apenas 42% dos 158 médicos chamaram por ajuda, enquanto 50% abriram a via aérea, 75% iniciaram ventilação e 86% começaram a massagem cardíaca externa.[60]

Um estudo comparativo das habilidades em suporte básico de vida entre as enfermeiras de um hospital do sudeste da Inglaterra e as de hospitais públicos ingleses mostrou deficiências em ambos os locais.[61]

Impacto do ensino dos suportes básico e avançado de vida nos profissionais de saúde

Suporte básico de vida

A importância da desfibrilação precoce, um dos elos do suporte básico de vida e da corrente de sobrevivência, é evidenciada por um estudo canadense controlado, multicêntrico e intervencionista com 5.638 vítimas de parada cardiorrespiratória fora do hospital. Esse estudo avaliou as fases antes e após o treinamento de paramédicos em ACLS e mostrou que a introdução sistemática desse treinamento no pré-hospitalar não melhorou a sobrevida à alta hospitalar, caso um programa de desfibrilação precoce já houvesse sido previamente implantado.[24]

No Brasil, a comparação de vinte simulações de atendimento hospitalar de uma PCR em FV ou TV sem pulso entre um grupo que trabalhava em uma UTI e outro grupo que trabalhava em uma enfermaria com telemetria, ambos igualmente treinados em suportes básico e avançado de vida, mostrou uma diferença de tempo favorável ao grupo da UTI em relação à primeira desfibrilação, à primeira dose de epinefrina e à intubação orotraqueal, possivelmente devido às facilidades de realização de manobras de suporte avançado de vida nesse ambiente. Os tempos relacionados ao suporte básico de vida foram semelhantes em ambos os grupos, reforçando a necessidade do uso de desfibriladores semi-automáticos em ambiente hospitalar.[62]

Suporte avançado de vida

Um pequeno estudo-piloto com 32 médicos residentes norte-americanos treinados em ACLS detectou alguns problemas no atendimento de uma PCR no hospital, como: inadequada realização de RCP, insuficiente liderança da equipe, dificuldades no manuseio dos equipamentos e falha na execução da seqüência dos algoritmos.[63]

Porém, inúmeros trabalhos têm demonstrado que o treinamento em ACLS melhora as habilidades e o conhecimento em PCR.

Um estudo norte-americano avaliou as habilidades de cirurgiões em manejo da via aérea, uso de monitor e desfibrilador e reconhecimento e tratamento de TV ou FV, assistolia e bloqueio atrioventricular total. Entre os cirurgiões que haviam feito o curso de ACLS, o reconhecimento das arritmias e a desfibrilação foram executados com eficiência significativamente superior.[64]

Em uma série de 90 PCR hospitalares norte-americanas, o treinamento em ACLS da equipe de atendimento de emergência melhorou o retorno à circulação espontânea de 32% para 60% ($p = 0,009$), mas não a sobrevida à alta hospitalar (13% *versus* 23%, com p = NS).[65]

Uma revisão publicada em 1994 sobre os atendimentos de parada cardiorrespiratória em um hospital rural norte-americano mostrou que houve maior taxa de ressuscitação imediata após a introdução do treinamento formal em ACLS, mas não houve diferença na sobrevida à alta hospitalar.[66]

Em 1997, a instituição de um programa de treinamento em ressuscitação em um hospital inglês aumentou a sobrevida imediata em uma hora de 38% para 43%, mas esse aumento não alcançou significância estatística.[67]

Embora nem todas as áreas de um hospital terciário de 550 leitos na Geórgia (EUA) tenham sido avaliadas, a sobrevida à alta hospitalar de vítimas de PCR foi quatro vezes maior ($p < 0,02$) quando o atendimento foi realizado por enfermeiras com treinamento em ACLS.[68]

A adição de um médico experiente do setor de emergência e de enfermeiras da UTI à equipe que atende as PCR dentro de um hospital norte-americano aumentou a taxa de retorno à circulação espontânea ($p = 0,0002$), não havendo diferença na sobrevida a longo prazo.[69]

ACLS no Brasil

Um pequeno estudo com 92 médicos brasileiros mostrou maior grau de conhecimento sobre RCP entre os que haviam realizado o curso de ACLS em comparação aos que não tinham realizado.[70]

Apesar de 73,5% dos 305 médicos das emergências de hospitais públicos e privados da cidade de Salvador, na Bahia, terem realizado um treinamento em RCP durante o curso médico, a avaliação do conhecimento teórico sobre RCP detectou uma diferença estatisticamente significante ($p = 0,0001$) entre os que haviam feito e os que não haviam feito o curso de ACLS, independentemente da especialidade. Ao se comparar o desempenho de todos os médicos que haviam realizado o ACLS, não houve diferença entre os cardiologistas e os demais especialistas.[71]

Treinamento em ACLS e melhora da sobrevida

A presença de pelo menos uma pessoa treinada em ACLS na equipe de atendimento da PCR pode aumentar em até duas vezes a chance de sucesso de reversão imediata.[72]

O primeiro estudo clínico que evidenciou melhor sobrevida a longo prazo de uma PCR em ambiente hos-

Tabela VI. Treinamento em ACLS e sobrevida das vítimas de PCR

Desfechos	Com treinamento em ACLS	Sem treinamento em ACLS	Significância estatística
Retorno à circulação espontânea	43,4%	27,1%	P = 0,04
Sobrevida à alta hospitalar	31,7%	20,6%	P = 0,23
Sobrevida em 30 dias	26,8%	5,9%	P < 0,02
Sobrevida em 1 ano	21,9%	0%	P < 0,002

Tabela retirada de Moretti MA, Cesar LAM, Nusbacher A, Kern KB, Timerman S, Ramires JAF. Advanced cardiac life support training improves long-term survival from in-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2007; 72: 458-65.

pitalar com um dos socorristas formalmente treinado em ACLS foi feito no Brasil e envolveu 156 pacientes de 172 PCR hospitalares durante o período de janeiro de 1998 a março de 2001.[73] Os resultados deste estudo são mostrados na Tabela VI.

Importância da atualização e do retreinamento

A competência em suporte avançado de vida é um pré-requisito para os médicos em vários locais de trabalho no Brasil. Como as habilidades adquiridas em cursos específicos de BLS ou ACLS decaem com o passar do tempo,[74,75] a American Heart Association sugere a recertificação de seus cursos a cada dois anos.

A retenção dos conhecimentos muito provavelmente depende da qualidade do aprendizado adquirido no curso de capacitação e, talvez, possa ser mantida por meio de auto-avaliações.[76] As atualizações deveriam ser oferecidas regularmente para manter as habilidades e o conhecimento adquiridos em cursos de ACLS.[77-80]

Com o passar do tempo e a ausência de novos treinamentos ou atualizações, ocorre uma perda rápida das habilidades adquiridas não só em cursos de ACLS,[81-83] mas também em cursos de Suporte Avançado de Vida em Trauma (ATLS)[84-86] e em cursos sobre o manejo das vias aéreas.[87] Essa rápida perda de habilidades profissionais sem prática ou uso[88] pode prejudicar o atendimento de uma emergência cardiovascular em um local em que tais eventos não sejam freqüentes.[89]

Embora existam listas de checagem protocoladas para indicar se o provedor de um curso de capacitação em suporte avançado de vida está ou não habilitado, nem sempre os avaliadores aderem a esses protocolos,[90] chegando até a divergir sobre a conclusão adequada ou não de alguns itens da lista de checagem.[91] Portanto, a validação de uma medida confiável que avalie a competência em cursos de suporte avançado de vida pode ser de grande valia para o estudo do efeito desses cursos no aprendizado e no desempenho profissional dos participantes, bem como a retenção dessas habilidades específicas a longo prazo.[92]

Um pequeno estudo brasileiro sobre o conforto em relação a procedimentos aprendidos no curso de ACLS também mostra a necessidade de educação continuada e de retreinamento em alguns tópicos de emergências cardiovasculares. Entre os 31 integrantes do grupo de discussões ACLS Brasil que responderam a um questionário anônimo enviado via e-mail a todos os participantes, verificou-se que a única habilidade que causava maior desconforto para os alunos egressos de um curso de ACLS, sem relação com o tempo de realização desse curso, era a implementação da função marca-passo de um desfibrilador ($p < 0,05$).[93]

Perspectivas para o futuro

O ensino de RCP em massa e o desenvolvimento de um programa de acesso público à desfibrilação, como demonstrado em um estudo realizado na cidade de Seattle (EUA), são dois elos fundamentais na expansão da corrente de sobrevivência.[94]

Um fato interessante é que a proporção de alunos que não concluem o curso de ACLS cresce linearmente à medida que o tempo de formado aumenta, segundo os dados de 3.849 alunos treinados em ACLS no Centro de Treinamento do InCor-HCFMUSP e seus respectivos sítios de treinamento, no período compreendido entre novembro de 1999 e dezembro de 2006.[95]

Com base nesses dados, além da necessidade de treinamento dos profissionais atuantes em emergências e de expansão do treinamento em suporte básico de vida à população em geral, o possível enfoque do ensino em emergências cardiovasculares, com a conseqüente melhora do atendimento de uma PCR, pode ser o acadêmico de Medicina.

No InCor-HCFMUSP, o treinamento em ACLS nos anos de 2005 e 2006 de 168 acadêmicos do último ano de Medicina comparado ao de 1.567 profissionais atuantes no mercado de trabalho mostrou uma diferença de aprovação estatisticamente significante (91,9% *versus* 73,7%, respectivamente, com $p < 0,001$).[96]

Conclusão

A morte súbita é um possível desfecho grave das doenças cardiovasculares que, em alguns casos, pode ser revertido com sucesso, desde que o atendimento adequado seja ministrado precocemente. Na tentativa de aprimorar o atendimento de uma emergência car-

diovascular, existem alguns cursos de capacitação para leigos e para profissionais de saúde. O esforço dos diversos indivíduos envolvidos na implantação, na divulgação e na execução desses cursos no Brasil e no mundo e o interesse dos inúmeros alunos participantes devem ser lembrados como exemplos de cidadania e de respeito à vida para as gerações futuras.

Resumo

A parada cardiorrespiratória, um possível desfecho fatal das doenças cardiovasculares, é uma importante causa de morte prematura no mundo.

Para melhorar a sobrevida de uma parada cardiorrespiratória, existem cursos específicos de suporte básico e avançado de vida baseados em diretrizes mundiais de ressuscitação cardiopulmonar atualizadas a cada cinco anos.

Muitos dos passos da ressuscitação cardiopulmonar atual já eram conhecidos, mas apenas foram colocados em prática e devidamente documentados a partir de 1950.

O Brasil é um dos países que mais realizam os cursos de BLS e ACLS no mundo.

O Código Azul tem por objetivo sistematizar o atendimento e aumentar a sobrevida de uma parada cardiorrespiratória dentro do hospital.

Um dos fatores para o sucesso da corrente de sobrevivência é a educação de leigos no atendimento de emergências cardiovasculares.

Melhores estratégias de ensino devem ser desenvolvidas para melhorar a sobrevida de uma parada cardiorrespiratória.

Com o objetivo de corrigir as deficiências dos profissionais de saúde nos conhecimentos e nas habilidades em emergência cardiovascular, devem ser oferecidos cursos de capacitação em suporte básico e avançado de vida, com atualizações e reciclagens a intervalos regulares de tempo.

Além do acesso público à desfibrilação e do ensino em massa da população em suporte básico de vida, uma perspectiva para o futuro é a educação de acadêmicos de Medicina em suporte avançado de vida.

Bibliografia

1. Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation 2001; 104:2158-63.
2. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearne TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. Ann Emerg Med 1990; 19:179-86.
3. Chamberlain DA, et al. Education in Resuscitation: An ILCOR Symposium. Circulation 2003; 108:2575-94.
4. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sørebø H, Svensson L, Fellows B, Steen PA. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2005; 293:299-304.
5. Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a community wide perspective. Circulation 1994; 89: 998-1003.
6. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005; 112:IV-1 – IV-211.
7. Ocklitz A. Artificial respiration with technical aids already 5000 years ago? [Kunstliche Beatmung mit technischen Hilfsmitteln schon vor 5000 Jahren?]. Anaesthesist 1996; 45:19-21.
8. Vários: Bíblia Sagrada. Encyclopaedia Britannica Publishers, 1984, pp 264-5.
9. Safar P. History of cardiopulmonary-cerebral resuscitation. In: Kaye W, Bircher N (eds.). Cardiopulmonary Resuscitation. New York, NY: Churchill Livingstone, 1989;1-53.
10. Safar P. On the history of modern resuscitation. Crit Care Med 1996; 24(Suppl):S3-S11.
11. Maass. Die methode der wiederbelebung bei herztod nach chloroformeinathmung. Berlin Klin Wochenschr 1982; 12:265.
12. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. JAMA 1960; 173:1064-7.
13. Safar P, Bircher NG. Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation. 3.ed. Oxford, 1988; p.7-8.
14. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. JAMA 1947; 135:985.
15. Jude JR. Personal reminiscences of the origin and history of cardiopulmonary resuscitation (CPR). Am J Cardiol 2003; 92: 956-63.
16. American Society of Anesthesiologists, Committee on Acute Medicine: Community-wide emergency medical services. JAMA 1968; 204:595-602.
17. Safar P. The anesthesiologist as "intensivist." In: Eckenhoff JE (ed.). Science and practice in anesthesia, Philadelphia: JB Lippincott, 1965.
18. Safar P (ed.). Resuscitation: controversial aspects. International Symposium, Vienna, 1962. Anesthesiology and Resuscitation Series. Vol. 1. Berlin: Springer-Verlag, 1963.
19. Pantridge JF, Geddes JS. A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. Lancet 1967; II:271-3.
20. Tjomsland N, Baskett P, Laerdal ÅS. Resuscitation 2002; 53:115-9.
21. Safar P, Brown T, Holtey W, Wilder R. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. JAMA 1961; 176:574-6.
22. Safar P, Bircher NG. Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation: Guidelines for the World Federation of Anesthesiologists. 3.ed. London: Saunders, 1988.
23. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the 'chain of survival' concept. Circulation. 1991; 83:1833-47.
24. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, Nichol G, Cousineau D, Blackburn J, Munkley D, Luinstra-Toohey L, Campeau T, Dagnone E, Lyver M. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 351:647-56.
25. Nichol G, Stiell I, Laupacis A, Pham Ba', De Maio VJ, Wells GA. A cumulative meta-analysis of the effectiveness of defibrillator-capable emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1999; 34:517-25.
26. Ad Hoc Committee on Cardiopulmonary Resuscitation of the Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences – National Research Council. Cardiopulmonary resuscitation. JAMA 1966; 198:138-45.
27. Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary Resuscitation: History, Current Practice, and Future Direction. Circulation 2006; 114:2839-49.

28. Cobb LA, Alvarez H, Kopass MK. A rapid response system for out-of-hospital cardiac emergencies. Med Clin North Am 1976; 60:283-90.
29. Eisenberg M, Bergner L, Hallstrom A. Paramedic programs and out-of-hospital cardiac arrest, I: factors associated with successful resuscitation. Am J Public Health 1979; 69:30-8.
30. American Heart Association and National Academy of Sciences–National Research Council. Standards for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 1974; 227(suppl):833-68.
31. Lane JC. O início da reanimação cardiorrespiratória cerebral moderna no Brasil. Rev Bras Terap Intens 2005; 17: 282-4.
32. Timerman S, Gonzalez MMC, Ramires JAF. Ressuscitação e emergências cardiovasculares: do básico ao avançado. São Paulo: Editora Manole, 2007; 800.
33. Timerman A, Feher J. Manual de ressuscitação cardiopulmonar. São Paulo: Sarvier, 1975.
34. Lane JC. Reanimação. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1981.
35. Wright D, Bannister J, Mackintosh AF. Automatic recording and timing of defibrillation on general wards by day and night. Eur Heart J 1994; 15:631-6.
36. Lazzam C, McCans J. Predistors of survival of in-hospital cardiac arrest. Can J Cardiol 1991; 7:113-6.
37. Martens P, Vandekerckhove Y. The Belgian CPR Study Group. Optimal defibrillation strategy and follow-up of out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 1996; 3: 125-32.
38. King D, Davies KN, Cope CS, Silas JH. Survey of cardiac arrest and cardiac arrest trolleys in a district general hospital. Br J Clin Pract 1994; 48: 248-50.
39. Dyson E, Smith GB. Common Faults in resuscitation equipment – guidelines for checking equipment and drugs used in adult cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 2002; 55: 137-49.
40. Dunn HM, McComb JM, MacKenzie G, Adgey J. Survival to leave hospital from ventricular fibrillation. Am Heart J 1986; 112: 745-51.
41. Peterson MW, Geist LJ, Schwartz DA, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in a medical intensive care unit. Chest 1991; 100: 168-74.
42. Smith DL, Kim K, Cairs BA, Fakhry SM, Meyer AA. Prospective analysis of outcome after cardiopulmonary resuscitation in critically ill surgical patients. J Am Coll Surg 1995; 180: 488-9.
43. Diretriz de apoio ao suporte avançado de vida em cardiologia – Código Azul – Registro de ressuscitação – Normatização do carro de emergência. Arq Bras Cardiol 2003; 81 Suppl.4:1-14.
44. Weaver FJ, Ramirez AG, Dorfman SB, et al. Trainees' retention of cardiopulmonary resuscitation: how quickly they forget. JAMA 1979; 241: 901-3.
45. Wynne G, Marteau TM, Johnston M, et al. Inability of trained nurses to perform basic life support. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 294: 1198-9.
46. Flint LS, Billi JE, Kelly K, et al. Education in adult basic life support training programs. Ann Emerg Med 1993; 22 (2 pt 2): 468-74.
47. Morgan CL, Donnelly PD, Lester CA, et al. Effectiveness of the BBC's 999 training roadshows on cardiopulmonary resuscitation: video performance of cohort of unforewarned participants at home six months afterwards. BMJ 1996; 313: 912-6.
48. Chamberlain D, Smith A, Woollard M, et al. Trials of teaching methods in basic life support (3): comparison of simulated CPR performance after first training and at 6 months, with a note on the value of re-training. Resuscitation 2002; 53: 179-87.
49. Moore PJ, Plotnikoff RC, Preston GD. A study of school students' long term retention of expired air resuscitation knowledge and skills. Resuscitation 1992; 24: 17-25.
50. Lester CA, Weston CF, Donnelly PD, et al. The need for wider dissemination of CPR skills: are schools the answer? Resuscitation 1994; 28: 233-7.
51. Heath J, Nielsen D. Teaching school children cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1996; 32: 159-60.
52. Lyttle J. Mandatory CPR training for students may improve cardiac-arrest survival rate, MDs say. CMAJ 1996; 155: 1172-4.
53. Lewis RM, Fulstow R, Smith GB. The teaching of cardiopulmonary resuscitation in schools in Hampshire. Resuscitation 1997; 35: 27-31.
54. Liberman M, Golberg N, Mulder D, et al. Teaching cardiopulmonary resuscitation to CEGEP students in Quebec – a pilot project. Resuscitation 2000; 47: 249-57.
55. Lowenstein S, Libby L, Mountain R, et al. Cardiopulmonary resuscitation by medical and surgical house officers. Lancet 1981; 2: 679-81.
56. Wheatley LL, Pérez ET, Macías AS. Estado actual de la reanimatión cardiopulmonar en Monterrey, Nuevo León, México. Arch Inst Cardiol Méx 1988; 58(3): 237-41.
57. Birnbaum ML, Kuska BM, Stone HL, et al. Need for advanced cardiac life-support training in rural, community hospitals. Crit Care Med 1994; 22(5): 735-40.
58. Toapanta EP, Troya ME, Córdova G, et al. Conocimiento médico sobre reanimatión cardiopulmonar. Rev Med Cient (Quito) 1997; 9: 71-6.
59. Diaz AA, Berria TS, Hermida DC, et al. Conocimientos teóricos de los Médicos de Familia sobre reanimatión cardiopulmonar. Rev Cuba Med Gen Integr 2002; 18(2): 5-11.
60. Galinski M, Loubardi N, Duchossoy MC, et al. In-hospital cardiac arrest resuscitation: medical and paramedical theory skill assessment in an university hospital. Ann Fr Anesth Reanim 2003; 22(3):179-82.
61. Devlin M. An evaluative study of the basic life support skills of nurses in an independent hospital. J Clin Nurs 1999; 8(2): 201-5.
62. Moretti MA, Bento AM, Quilici AP, Martins M, Cardoso LF, Timerman S. Análise do atendimento intra-hospitalar de eventos simulados de fibrilação ventricular/taquicardia ventricular. Arq Bras Cardiol 2005; 84:449-45.
63. Mancini ME, Kaye W. A comparison of the results of Mega Code testing with ACLS performance during actual resuscitations – a pilot study. Crit Care Med 1987; 15: 368.
64. Shannon FL, Jurkovich GJ, Hansbrough JF. Assessment of the proficiency of the surgeon in providing basic and advanced cardiac life support. Surg Gynecol Obstet 1984; 159:9-12.
65. Lowenstein SR, Sabyan EM, Lassen CF, Kern DC. Benefits of training physicians in advanced cardiac life support. Chest 1986; 89:512-6.
66. Sanders AB, Berg RA, Burress M, Genova RT, Kern KB, Ewy GA. The efficacy of an ACLS training program for resuscitation from cardiac arrest in a rural community. Ann Emerg Med 1994; 23:56-9.
67. Cooper S, Cade J. Predicting survival in-hospital cardiac arrest: resuscitation variables and training effectiveness. Resuscitation 1997; 35:17-22.
68. Dane FC, Russell-Lindgren KS, Parish DC, et al. In-hospital resuscitation: association between ACLS training and survival to discharge. Resuscitation 2000; 47: 83-7.
69. Henderson SO, Ballesteros D. Evaluation of a hospital-wide resuscitation team: does it increase survival for in-hospital cardiopulmonary arrest? Resuscitation 2001; 48:111-6.
70. Canesin MF, Grion CC. Cartas ao Editor. Arq Bras Cardiol 2001; 77: 196-7.
71. Filgueiras Filho NM, Bandeira AC, Delmondes T, Oliveira, Lima Junior AS, Cruz V, Vilas-Boas F, Rabelo Junior A. Avaliação do conhecimento geral de médicos emergencistas de hospitais de Salvador - Bahia sobre o atendimento de vítimas com parada cardiorrespiratória. Arq Bras Cardiol 2006; 87: 634-40.
72. Moretti MA. Eficácia do treinamento em suporte avançado de vida nos resultados das manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Tese de Doutorado em Cardiologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2001. p130.
73. Moretti MA, Cesar LAM, Nusbacher A, Kern KB, Timerman S, Ramires JAF. Advanced cardiac life support training improves long-term survival from in-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2007; 72:458-65.

74. Semeraro F, Signore L, Cerchiari EL. Retention of CPR performance in anaesthetists. Resuscitation 2006; 68:101-8.
75. Su E, Schmidt TA, Mann C, Zechnich AD. A randomized controlled trial to assess decay in acquired knowledge among paramedics completing a pediatric resuscitation course. Acad Emerg Med 2000; 7:779-86.
76. Wik L, Myklebust H, Auestad BH, Steen PA. Retention of basic life support skills 6 months after training with an automated voice advisory manikin system without instructor involvement. Resuscitation 2002; 52:273-9.
77. Makker R, Gray-Siracusa K, Evers M. Evaluation of advanced cardiac life support in a community teaching hospital by use of actual cardiac arrests. Heart Lung 1995; 24:116-20.
78. Kaye W. Research on ACLS training: which methods improve skill and knowledge retention? Resp Care 1995; 40:538-46.
79. Wollard M, Whitfeild R, Smith A, et al. Skill acquisition and retention in automated external defribrillator (AED) use and CPR by lay responders: a prospective study. Resuscitation 2004; 60:17-28.
80. Kaye W, Mancini ME, Rallis SF. Advanced cardiac life support refresher course using standardized objective-based mega code testing. Crit Care Med 1987; 15:55-60.
81. O'Steen DS, Kee CC, Minick MP. The retention of advanced cardiac life support knowledge among registered nurses. J Nurs Staff Devel 1996; 12:66-72.
82. Brennan RT, Braslow A. Skill mastery in public CPR classess. Am J Emerg Med 1998; 16:653-7.
83. Moser DK, Dracup K, Guzy PM, Taylor SE, Breu C. Cardiopulmonary resuscitation skills retention in family members of cardiac patients. Am J Emer Med 1990; 8:498-503.
84. Ali J, Cohen R, Adam R, et al. Attrition of cognitive and trauma management skills after the advanced trauma life support (ATLS) course. J Trauma: Injury Infec Crit Care 1996; 40:860-6.
85. Blumenfeld A, Abraham RB, Stein M, et al. Cognitive knowledge decline after advanced trauma life support courses. J Trauma: Injury Infec Crit Care 1998; 44:513-6.
86. Azcona LA, Gutierrez GEO, Fernandez CJP, et al. Attrition of advanced trauma life support (ATLS) skills among ATLS instructors and providers in Mexico. J Am Coll Surg 2002; 195:372-7.
87. Kovacs G, Bullock G, Ackroyd-Stolarz S, Cain E, Petrie D. A randomized controlled trial on the effect of educational interventions in promoting airway management skill maintenance. Ann Emer Med 2000; 36:301-9.
88. Arthur WJr, Bennett WJr, Stanush PL, McNelly TL. Factors that influence skill decay and retention: a quantitative review and analysis. Hum Perform 1998; 11:57-101.
89. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14,720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. Resuscitation 2003; 58:297-308.
90. Ringsted C, Ostergaard D, Ravn L, Pedersen JA, Berlac PA, Van der Vleuten CPM. A feasibility study comparing checklists and global rating forms to assess resident performance in clinical skills. Med Teach 2003; 25:654-8.
91. Perkins GD, Hulme J, Tweed MJ. Variability in the assessment of advanced life support skills. Resuscitation 2001; 50:281-6.
92. Ringsted C, Lippert F, Hesselfeldt R, Rasmussen MB, Mogensen SS, Frost T, Jensen ML, Jensen MK, Van der Vleuten C. Assessment of Advanced Life Support competence when combining different test methods – Reliability and validity. Resuscitation (2007), doi:10.1016 ?j.resuscitation. 2007.03.003.
93. Nishizawa WAT, Marques FRB. Necessidade de educação continuada em habilidades específicas treinadas em cursos de ACLS. Rev Bras Educ Med 2007; 31(2 Suppl1):627-8.
94. The Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004 Aug 12; 351(7):637-46.
95. Marques FRB, Nishizawa WAT, Gonzalez M, Timerman S. O desempenho dos alunos em cursos de ACLS em relação ao tempo de formado – uma maior necessidade de treinamento para profissionais atuantes em emergências? Rev Bras Educ Med 2007; 31 (2 Suppl.1):605-6.
96. Marques FRB, Nishizawa WAT, Diógenes A, Bonilha S, Gonzalez M, Timerman S. Desempenho dos acadêmicos de Medicina em cursos de ACLS comparado ao de profissionais já atuantes no mercado de trabalho. Rev Bras Educ Med 2007; 31(2 Suppl1):605.

Pintura (1882) de Robert Hinckley retratando a primeira demonstração pública de anestesia cirúrgica, 16 de outubro de 1846, no Massachusetts General Hospital. Francis A. Countway Library of Medicine, Boston Medical Library, Cambridge. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 17

TERAPIA INTENSIVA EM CARDIOLOGIA

Editores Setoriais
Elias Knobel
Luiz Francisco Cardoso

Introdução

Distúrbios cardiocirculatórios são muito comuns em pacientes graves. Nos dias de hoje, essas alterações têm sido mais freqüentes, principalmente em decorrência do aumento da incidência das disfunções de múltiplos órgãos. Paradoxalmente, essa maior incidência de múltiplas disfunções orgânicas é decorrente dos avanços dos recursos tecnológicos e do maior conhecimento fisiopatológico das doenças graves. Assim, os pacientes ficam mais tempo internados, evoluindo com uma série de complicações, muitos deles vindo a falecer após longo tempo de permanência em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). É durante esse longo período de internação que observamos muitos distúrbios que acometem o sistema cardiocirculatório. Esse é o caso do comprometimento cardíaco e hemodinâmico nos pacientes acometidos de infecções graves. Após um surto séptico, invariavelmente esse comprometimento existe, porém nem sempre é percebido, pois os parâmetros comuns de avaliação clínica não são específicos.

Atualmente sabemos que cerca de 30% dos pacientes com sepse grave falecem em decorrência de insuficiência cardiocirculatória. Portanto, nem sempre é verdadeira a frase comumente pronunciada por leigos e médicos: "aquele paciente internado há muito tempo e suportado por muitos aparelhos resiste porque tem um coração forte". Freqüentemente, o cardiologista é solicitado a comparecer a uma UTI para atender a esse tipo de paciente, que pode estar apresentando uma congestão pulmonar com fração de ejeção normal, pois o comprometimento miocárdico é diastólico e nesse caso o uso de drogas inotrópicas positivas pode não ter o efeito esperado. O mesmo pode se dizer em relação a arritmias graves que podem ser decorrentes de uma hipoxemia, de uma elevação no pCO_2, ou de um aumento da pós-carga do ventrículo direito, em decorrência da assistência ventilatória com pressão positiva, sem significar que existe primariamente um comprometimento isquêmico ou miocárdico. O conhecimento da fisiopatologia dessas doenças é fundamental para que o cardiologista possa contribuir para a melhora da assistência ao paciente.

Arritmia grave, em um paciente crítico, nem sempre significa o uso de drogas antiarrítmicas: às vezes, uma simples regulagem do ventilador ou a indicação de ventilação não-invasiva pode solucionar o problema. Da mesma forma, casos de congestão pulmonar refratários e com disfunção renal podem exigir o emprego de sistemas de diálise, que, por si sós, podem induzir a distúrbios cardiocirculatórios. Os novos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos das diversas doenças imbricam, cada vez mais, a abordagem e o tratamento de diversas doenças que primariamente tinham uma origem distinta. Como exemplo, tem-se a participação essencial do óxido nítrico na etiopatogenia dos distúrbios cardiocirculatórios dos pacientes sépticos e novas observações com o emprego de inibidores de óxido nítrico-sintetase, melhorando o desfecho dos pacientes com choque cardiogênico. O mesmo pode ser dito em relação aos distúrbios da coagulação, com ênfase es-

pecial no papel desempenhado pelo sistema plaquetário, além dos clássicos distúrbios hidroeletrolíticos.

Muitos desses aspectos serão discutidos com detalhes nesta seção sobre UTI. A cardiologia sempre teve um papel de destaque no advento e no desenvolvimento das UTIs. O papel das salas de recuperação, principalmente no caso dos pós-operatórios de cirurgia cardíaca, o advento dos monitores para diagnóstico e controle das arritmias cardíacas e a clássica introdução dos cateteres de artéria pulmonar, propiciando a monitorização hemodinâmica "à beira do leito", são apenas alguns destaques que ilustram essa afirmação. Com a evolução e o aperfeiçoamento do tratamento de pacientes graves é fundamental que o intensivista tenha uma base sólida de Cardiologia, assim como é muito importante que o cardiologista tenha conhecimentos dos aspectos clínicos e fisiopatológicos dos pacientes críticos. Os grupos de estudo e departamentos, há pouco tempo criados e que estão em franco desenvolvimento, têm essa finalidade: envolver profissionais das duas áreas, cardiologistas e intensivistas, com o intuito de aperfeiçoar cada vez mais a abordagem e o tratamento desses pacientes graves.

Elias Knobel
Luiz Francisco Cardoso
Editores Setoriais

Capítulo 1

Hemodinâmica e Perfusão Tecidual no Choque

Jaime Freitas Bastos
Marcelo Park
Eliézer Silva

Pontos-chave

- O choque, uma das mais freqüentes condições clínicas encontradas em pacientes graves, é uma síndrome multifatorial que resulta de inadequada perfusão tecidual e oxigenação celular, afetando o funcionamento de vários órgãos.
- No choque, o fluxo pode ser distribuído de maneira irregular para os diversos tecidos, órgãos e sistemas, com prejuízo da perfusão global ou regional. O comprometimento regional da perfusão pode não ser suficiente para promover manifestações clínicas, o que é denominado choque oculto.
- A macro-hemodinâmica tem como única função a manutenção da pressão dentro do compartimento arterial capaz de vencer a impedância microcirculatória, mantendo perfusão contínua e adequada à demanda celular.
- O conhecimento de aspectos físicos relacionados à hidrodinâmica e à reologia do sangue facilita a compreensão de como o oxigênio é transferido da atmosfera à célula (fosforilação oxidativa).
- A perfusão tecidual pode ser monitorada globalmente por meio das variáveis saturação venosa mista, lactato sérico, déficit de base e diferença arterial de dióxido de carbono; e, regionalmente, pela análise da diferença tecido-arterial de dióxido de carbono e pela capnometria regional.
- É fundamental que saibamos que a reanimação do paciente grave e as intervenções precoces reduzem o número e a gravidade das disfunções orgânicas e podem reduzir a mortalidade no choque.
- Nem todas as intervenções hemodinâmicas que possam acrescentar algum ganho de macro e/ou microperfusão serão de benefício clínico, pois a disfunção celular, que é o grande motor da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, tem sua história natural dependente de sua capacidade adaptativa aos diversos insultos.

Introdução

Choque é uma das condições clínicas mais comumente encontradas em pacientes graves. Não possui uma definição clara, principalmente devido a sua apresentação variável e com etiologia multifatorial.[1] Samuel Gross, no início do século XX, definiu o choque como "*a rude unhinging of the machinery of life*". Com os avanços na compreensão da fisiologia celular e de sua adaptação ao insulto, reconhece-se atualmente a "*machinery of life*", de Gross, como o processo de oferta e uso de oxigênio no nível celular. Dessa maneira, o choque, atualmente, é melhor definido como uma síndrome multifatorial que resulta em inadequadas perfusão tecidual e oxigenação celular, afetando múltiplos órgãos e sistemas.[2]

Dentro desse cenário, reconhece-se que o débito cardíaco (que é função precípua da circulação, para o transporte de oxigênio aos tecidos) pode ser distribuído de maneira irregular para os diversos tecidos.[3] Tal fato cria o conceito singular de fluxo sangüíneo regional como base para o entendimento de que, embora a perfusão possa estar diminuída sistemicamente, ela poderá estar comprometida apenas em regiões com má distribuição do fluxo (como no choque séptico, no qual a perfusão global pode ser normal ou mesmo elevada). Permite-se, assim, entender o conceito de choque oculto, em que ocorre a ausência de sinais circulatórios clássicos ou macro-hemodinâmicos de choque, apesar de haver evidência global ou regional de perfusão inadequada.

Neste capítulo, serão revisados os aspectos gerais da fisiologia macro e micro-hemodinâmica, com o objetivo de tornar o leitor familiarizado com os diferentes estados de choque.

Fisiologia cardiovascular (macro-hemodinâmica)

A macro-hemodinâmica, segundo a fisiologia Guytoniana, tem como única função a manutenção da pressão, dentro do compartimento arterial, que seja capaz de vencer a impedância microcirculatória e manter uma perfusão contínua e adequada à demanda celular nessa região.[4]

Para a adequada modulação do sistema macro-hemodinâmico com as intervenções terapêuticas disponíveis, deve-se compreender o que há de conhecimento atual e suas possíveis limitações. Ressalta-se, porém, que nem todas as intervenções hemodinâmicas que possam acrescentar algum ganho de macro e/ou microperfusão serão de benefício clínico, pois a disfunção celular, que é o grande motor da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos,[5] tem sua história natural dependente de sua capacidade adaptativa aos diversos insultos.[6]

O coração é responsável por gerar um fluxo pulsátil em um compartimento de alta elastância (aorta e outros grandes vasos) com uma saída de alta resistência (arteríolas). Desta forma, ao final da sístole há grande energia potencial armazenada dentro das artérias de grande calibre.[7] Na diástole, a energia potencial armazenada durante a sístole mantém a pressão motriz de perfusão da microcirculação, sendo esta distribuída segundo as demandas metabólicas teciduais e as relações pressão-volume dos vasos locais. O racional da fisiologia cardiovascular é gerar fluxo pulsátil sistólico em um compartimento central (o que se faz às custas de gasto energético menor que o de uma bomba centrífuga contínua) com resultante fluxo contínuo na microcirculação.[4]

Débito cardíaco

O débito cardíaco é determinado pela freqüência cardíaca e pelo volume sistólico do coração.

Freqüência cardíaca

Freqüência cardíaca é o número de vezes em que o volume sistólico é lançado na raiz da aorta. Assim, em situações clínicas que envolvam bradicardia, a despeito de adequado volume sistólico, o débito cardíaco será reduzido. Em contrapartida, situações de taquicardia extrema reduzem o tempo de enchimento ventricular a ponto de reduzir o volume sistólico. Com o aumento progressivo da freqüência cardíaca, o tempo de enchimento lento do ventrículo é reduzido, sem grande prejuízo do volume sistólico, mas com ganho do débito cardíaco pelo componente da freqüência cardíaca. A partir de um determinado ponto, no entanto, o enchimento rápido diminui, com perda importante do volume sistólico e do débito cardíaco. Este ponto de freqüência cardíaca depende da complacência do ventrículo, da contração atrial e da pressão atrial média.[8-10]

Pré-carga

A pré-carga pode ser quantificada, do ponto de vista clínico, pelo fluxo do retorno venoso. Por sua vez, este fluxo é determinado pelo gradiente pressórico entre a pressão circulatória média (PCM, pressão de fluxo zero) e a pressão do átrio direito (PAD), além da resistência do sistema venoso.[10,11] O gradiente pressórico entre PCM e PAD se encontra fisiologicamente em torno de 5 a 10 mmHg.[12] Nessa interação, os fatores clinicamente determinantes são volemia, tônus venoso e função do ventrículo direito, que podem ser modulados com infusão de volume, diuréticos, diálise, vasopressores, vasodepressores e inotrópicos.

A PAD pode ser, na prática, extrapolada para a pressão venosa central (PVC), que é determinada pela interação da PCM e da função ventricular direita.[13] Assim, a PVC não é preditora da responsividade à expansão volêmica (elevação do volume sistólico com a administração de volume), mas, por outro lado, está correlacionada à quantidade de água extravascular pulmonar,[14] sendo que valores baixos estão associados à liberação mais precoce da ventilação mecânica em pacientes com lesão pulmonar grave.[15]

Pós-carga

O grau de dificuldade de ejeção do ventrículo esquerdo é importante determinante do volume sistólico.[11] Apesar de existirem vários determinantes da pós-carga,[16,17] a pressão arterial e a perfusão periférica (enchimento capilar digital) são as variáveis clínicas mais factíveis para o dia-a-dia.[18]

Inotropismo

A contratilidade é uma propriedade não acessível na monitorização à beira do leito. Monitora-se, portanto, a variação do débito cardíaco diante de qualquer manipulação terapêutica que altere pré ou pós-carga, ou do uso de inotrópicos.

Resistência vascular periférica

A resistência vascular periférica pode ser medida de forma pouco acurada com o cateter de artéria pulmonar e não é uma ferramenta que determina intervenções. Do ponto de vista fisiológico, pode variar com o tônus arteriolar (dependente basicamente do tônus autonômico), com a viscosidade do sangue e com a impedância do sistema microcirculatório.[19]

Pressão arterial

A pressão arterial (PA) é o produto da interação do débito cardíaco com a resistência vascular periférica total. Logo, a modulação dessas duas variáveis pode pro-

vocar mudanças na PA, apresentando-se como a expressão clínica da energia potencial guardada na aorta para a manutenção do fluxo diastólico na microcirculação.[11]

Por sua vez, a resistência vascular é regida pela relação entre o diâmetro do vaso, seu comprimento e a viscosidade do sangue. A relação entre esses determinantes é descrita pela lei de Hagen-Pouseille, que define o fluxo laminar de um fluido newtoniano (ideal) através de um tubo rígido.

Por fim, os determinantes do fluxo (convecção) são regidos pela lei de Ohm, segundo a qual o fluxo é diretamente proporcional ao gradiente de forças ou pressões ao longo de seu sistema condutor e inversamente proporcional à resistência do sistema. Porém, o diâmetro do conduto (vaso) e a viscosidade do fluido (sangue) são determinantes fundamentais do fluxo (Figura 1).

Micro-hemodinâmica e microperfusão tecidual

Os conceitos de perfusão tecidual estão embasados em teorias que regem o transporte e a utilização de oxigênio pelas células. Para ser transportado do ar ambiente até a mitocôndria, o oxigênio segue as etapas de:

1. Transporte do fluxo de ar atmosférico (O_2, por convecção) para a superfície altamente vascularizada dos pulmões.
2. Difusão do oxigênio para o sangue.
3. Transporte do oxigênio para os vários tecidos do corpo por meio do fluxo sangüíneo.
4. Difusão do oxigênio do sangue para as mitocôndrias em cada célula.

Dois princípios físicos sustentam essas etapas:

a. Convecção (fluxo) de ar: atmosfera-vias aéreas e de sangue, macro e microcirculação;

b. Difusão nas interfaces pulmão-sangue e sangue-tecido.

Os aspectos macrocirculatórios que regem a distribuição de fluxo (leis de Ohm e Pouseille) já foram apresentados anteriormente. Por sua vez, a difusão obedece a primeira lei de Fick, que estabelece que a velocidade de passagem de um gás através de uma barreira ou meio é diretamente proporcional ao gradiente de pres-

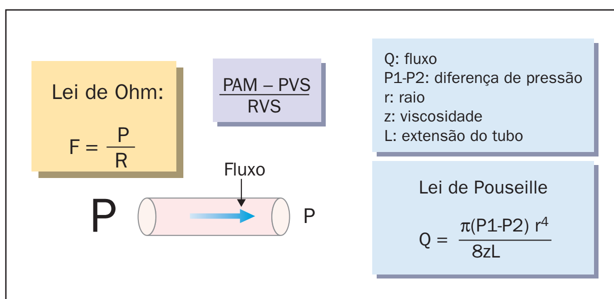


Figura 1. Ilustração dos conceitos de fluxo e resistência vascular.

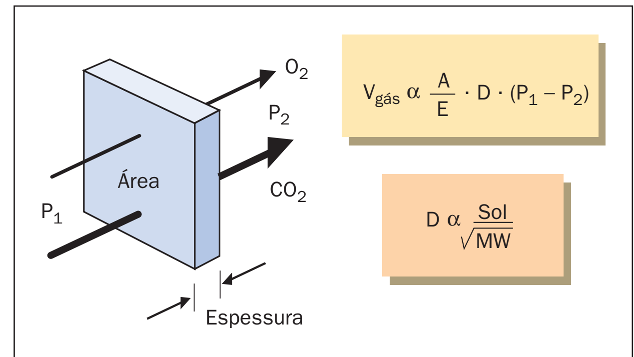


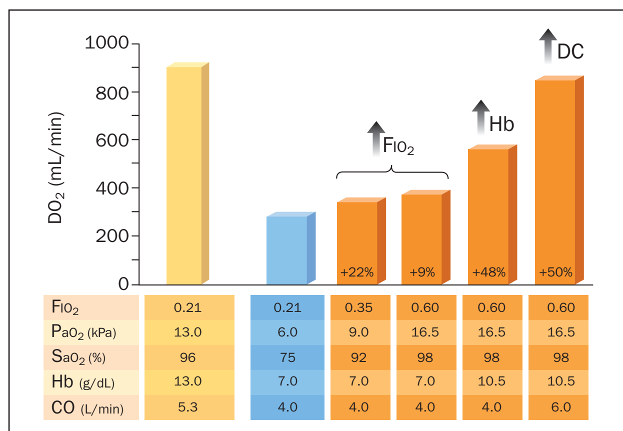
Figura 2. Difusão através de uma lâmina de tecido.

são deste gás ao longo do meio, à área de superfície de difusão e à solubilidade do gás neste meio, e é inversamente proporcional à espessura desta barreira. A solubilidade do gás, por sua vez, é inversamente proporcional à raiz quadrada do seu peso molecular (Figura 2).

Como citado anteriormente, graças à elastância do sistema circulatório um fluxo contínuo de sangue chega à microcirculação, transportando o oxigênio necessário à adequada fosforilação oxidativa no nível mitocondrial. Como o oxigênio é pouco solúvel no plasma, seu transporte é realizado pela hemoglobina, que, quando completamente saturada, carrega 1,34 ml de O_2 para cada 100 ml de sangue. A equação simplificada do conteúdo de O_2 no sangue é a seguinte: $CaO_2 = (Hb \times SatO_2 \times 1{,}34)$. Ao multiplicarmos o débito cardíaco pelo CaO_2, obteremos a quantidade de oxigênio entregue à microcirculação por unidade de tempo, ou DO_2: $= DC \times (Hb \times SatO_2 \times 1{,}34)$. Portanto, as variáveis envolvidas na transferência de oxigênio aos tecidos e fundamentais a uma adequada satisfação metabólica são hemoglobina, saturação de oxigênio da hemoglobina e débito cardíaco (fluxo).[20] A Figura 3 mostra o impacto de intervenções nesses três elementos em um paciente anêmico, hipoxêmico e com baixo débito cardíaco, demonstrando, principalmente, o grande impacto de intervenções que visam a aumentar fluxo.[21]

Como a variável fluxo é extremamente importante, temos que voltar à equação de Pouseille e analisar seu impacto no transporte de oxigênio. A equação $DO_2 = DC \times (Hb \times SatO_2 \times 1{,}34)$ pode, assim, ser modificada para: $DO_2 = \frac{\pi\,(P1\text{-}P2)\,r4}{8zL} \times (Hb \times SatO_2 \times 1{,}34)$

O conhecimento desse dado permite observar o papel da viscosidade do sangue sobre o débito cardíaco. Todo fluido, ao ser submetido a uma força deformante escoa, pois fluidos não resistem a esforços tangenciais, por menores que eles sejam. Como a força deformante sempre terá um vetor tangencial, camadas subjacentes de fluido, com velocidades diferentes, se formam. O grau de atrito entre essas camadas e entre o fluido e a parede sólida do vaso por onde escoa caracteriza o que



FiO_2	0.21	0.21	0.35	0.60	0.60	0.60
PaO_2 (kPa)	13.0	6.0	9.0	16.5	16.5	16.5
SaO_2 (%)	96	75	92	98	98	98
Hb (g/dL)	13.0	7.0	7.0	7.0	10.5	10.5
CO (L/min)	5.3	4.0	4.0	4.0	4.0	6.0

Figura 3. Impacto da correção seqüencial da hipoxemia (FiO_2), anemia (Hb) e baixo débito (DC) no transporte de oxigênio (DO_2) em um paciente crítico. O DO_2 de um paciente de 75 kg, em repouso, está representado na coluna amarela. A coluna azul representa o paciente crítico com anemia, hipoxemia e baixo débito.

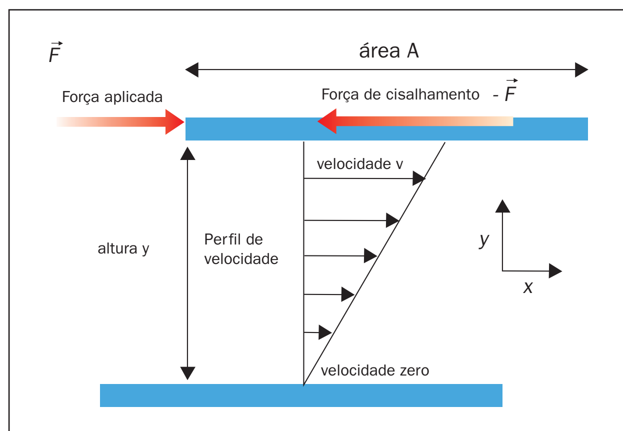


Figura 4. Uma força F é aplicada tangencialmente sobre a área de superfície A de um fluido (como o sangue). Naturalmente, o fluido escoa e forma camadas subjacentes com velocidades decrescentes V, até que elas atinjam velocidade zero em contato com a placa fixa. Aqui destacamos: tensão de cisalhamento (*shear stress*), como a quantidade de força aplicada a uma determinada área do fluido que está em contato com um plano estácionário; T, F/A ou taxa de cisalhamento (*shear rate*) é o gradiente ou diferença de velocidade entre as camadas adjacentes do fluido. Y = dv/dy.

se chama de viscosidade.[22] Tal fenômeno físico é descrito pela primeira lei de Newton (Figura 4).

Portanto, viscosidade é a relação entre a força aplicada a uma determinada área do fluido em contato com um plano estacionário (paredes vasculares) e a diferença de velocidade entre as camadas adjacentes do fluido, relação entre tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento,[22] ou, simplesmente:

$$\text{Viscosidade} = \frac{\text{Tensão de cisalhamento}}{\text{Taxa de cisalhamento}}$$

O sangue na macrocirculação pode ser considerado um fluido com velocidade média que permite o fluxo laminar e no qual a relação tensão de cisalhamento/taxa de cisalhamento é constante, obedecendo à primeira lei de Newton (fluido newtoniano: fluxo laminar com viscosidade constante permitindo a aplicação da equação de Pouseille). Entretanto, próximo da microcirculação (vasos < 300 μm), o sangue perde sua propriedade newtoniana (devido ao efeito Fahraeus-Lindqvist), tornando-se um fluido pseudoplásico.[23] Neste momento, alterações na sua viscosidade assumem significativa importância clínica (Figura 5).

O efeito Faraheus descreve a redução de hematócrito à medida que o diâmetro do vaso diminui. A conseqüente diminuição da viscosidade neste cenário recebe o nome de efeito Faraheus-Lindqvist. O fenômeno responsável por esse efeito é chamado de *plasma skimming*: à medida que o vaso vai se ramificando lateralmente, como o fluxo laminar determina a migração dos elementos celulares para o centro do vaso, a parte periférica é formada por um filme de plasma que vai suprindo as ramificações formadas. Assim, os vasos gerados têm proporções cada vez maiores de plasma, menor hematócrito e viscosidade (Figura 6).

Com o sangue comportando-se como um fluido pseudoplástico, que altera sua viscosidade, o fluxo passa a variar com hematócrito, agregabilidade e deformabilidade eritrocitária, e, conseqüentemente:

1. Hematócritos têm um grande efeito sobre viscosidade sangüínea e fluxo.
2. Síndromes de hiperviscosidade, como a policitemia *vera*, estão associadas a graves problemas perfusionais; a anemia, por sua vez, favorece o aumento do débito cardíaco.
3. Em altas taxas de cisalhamento, a viscosidade é baixa, o número de camadas de fluido é pequeno (*plas-*

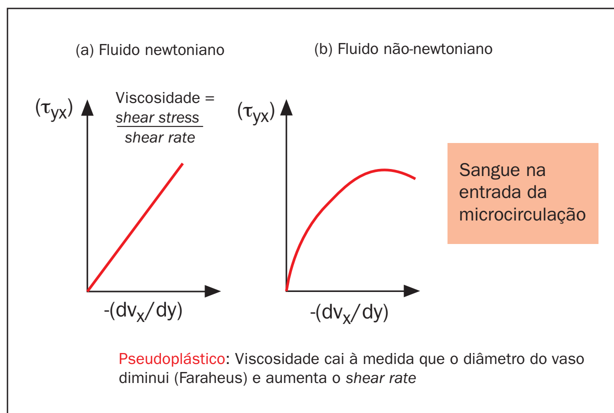


Figura 5. Tensão de cisalhamento versus gradiente de velocidade.

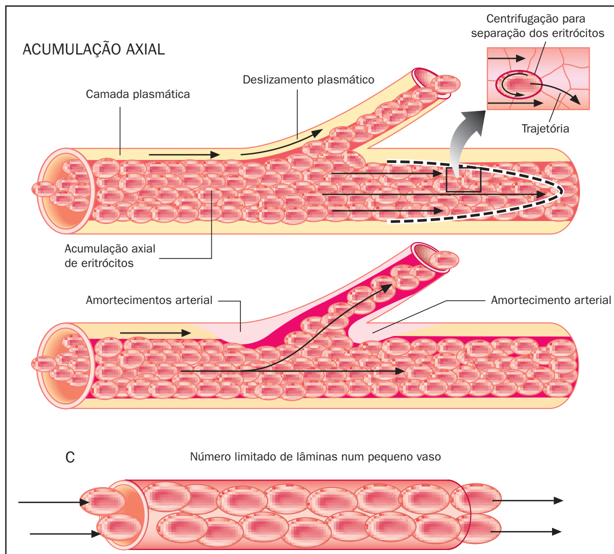


Figura 6. Deslizamento plasmático, efeito Faraheus e Faraheus-Lindqvist.

ma skimming) e agregados de eritrócitos são dispersos e deformados em elipsóides, o que permite fluxo capilar adequado.[24,25] Entretanto, se a taxa de cisalhamento está reduzida, a viscosidade sangüínea aumenta exponencialmente.

4. Estados de baixo fluxo causam redução na taxa de cisalhamento e aumentam a viscosidade. Viscosidade aumentada tem o potencial de reduzir ainda mais o fluxo sangüíneo em vigência de baixo fluxo e baixas taxas de cisalhamento. Em estados de baixo fluxo, quando a tensão de cisalhamento atuando sobre a célula está reduzida, o eritrócito deforma-se menos. A agregabilidade está aumentada com a formação de *rouleaux* e há grande aumento na viscosidade sangüínea.[24] Choque hipodinâmico está associado a um aumento inerente da viscosidade. Estratégias que visam ao aumento do hematócrito devem ser cuidadosamente avaliadas.[26] Se, por um lado, aumentar o hematócrito aumenta a capacidade de carregar oxigênio na macrocirculação, por outro lado, prejudica seu transporte na microcirculação e sua chegada ao tecido.

5. Eritrócitos mais velhos, como os estocados em bolsas para transfusão, agregam mais, aumentando a viscosidade. Quando eritrócitos são adicionados ao plasma, a viscosidade aumenta logaritmicamente, numa faixa de 20% a 60%.[22]

6. A agregação eritrocitária é reversível por forças de cisalhamento.

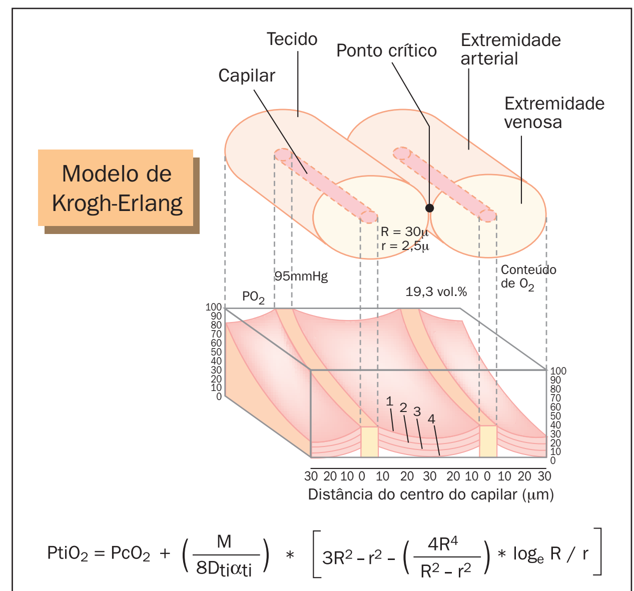
Dissociação do oxigênio da hemoglobina

Após avaliar os fatores associados ao transporte de oxigênio ao tecido, deve-se descrever o processo de dissociação de seu carregador, hemoglobina, e sua disponibilidade tecidual. Alguns fatores derivados do metabolismo celular têm efeito direto sobre a curva de dissociação da hemoglobina: baixo pH, aumento da pCO_2 (efeito Bohr) e 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) desviam a curva para a direita, facilitando o desprendimento do oxigênio da molécula de hemoglobina. Acidose local, hipercapnia, febre e alterações na concentração de metabólitos do fósforo podem ser considerados alguns dos incontáveis efeitos adaptativos da célula diante de insulto.[27]

Uma vez livre, a molécula de oxigênio está pronta para obedecer à lei de Fick e difundir-se até a mitocôndria. Os modelos cilíndricos de Krogh-Erlang podem ser utilizados para entender este fenômeno. Neste modelo, cada capilar supre um único volume de tecido que está contido dentro do diâmetro do cilindro. O oxigênio se difunde radialmente e longitudinalmente ao longo do cilindro, destinando-se às demandas metabólicas das células daquele volume de tecido[28] (Figura 7).

Nas fases evolutivas do choque hipodinâmico e precocemente no choque hiperdinâmico, descrevem-se graves alterações microcirculatórias, com dano à fase final do transporte de oxigênio à célula. Dentro desse modelo, unidades microcirculatórias fracas se caracterizam por um aumento do número de capilares com fluxo lento, com fluxo intermitente ou sem fluxo; reduzida densidade capilar funcional; e aumento do volume de tecido suprido por unidades microcirculatórias remanescentes[29] (Figura 8).

Descritos os principais determinantes da chegada de oxigênio à célula, o passo seguinte é descrever como



$$PtiO_2 = PcO_2 + \left(\frac{M}{8Dti\alpha ti}\right) * \left[3R^2 - r^2 - \left(\frac{4R^4}{R^2 - r^2}\right) * \log_e R / r\right]$$

Figura 7. Difusão do oxigênio aos tecidos. $PtiO_2$: pO_2 tecidual; PcO_2: pO_2 no final do capilar; M: consumo de O_2 por unidade de volume do cilindro; Dti: coeficiente de difusão de O_2; ati: solubilidade de O_2 no tecido; R: raio do cilindro de Krogh; r: raio do capilar.

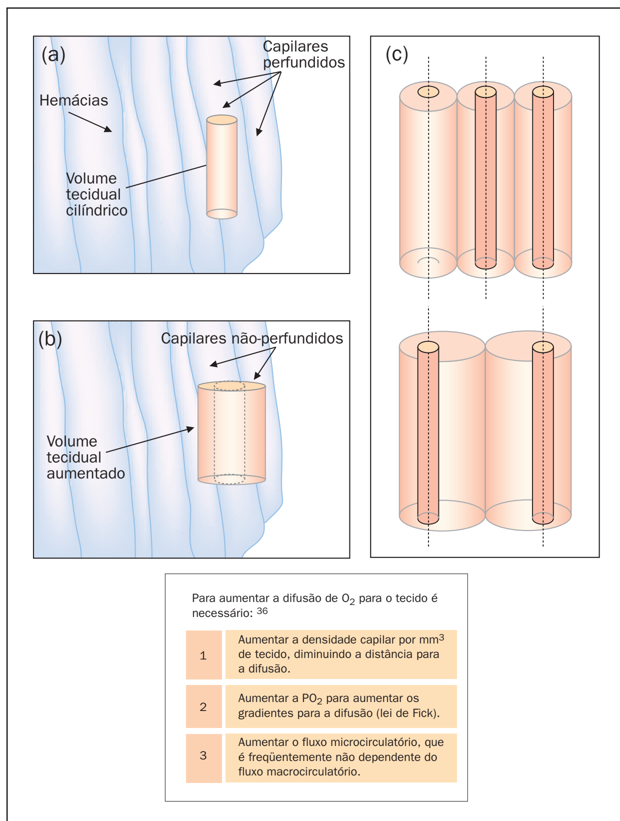


Figura 8. Fluxo capilar interrompido por sepse e aumento efetivo do volume tecidual. A e B: imagens microvasculares consecutivas de capilares da musculatura esquelética de rato durante a progressão de sepse. Fluxo capilar interrompido na sepse, densidade funcional capilar reduzida e aumento efetivo do volume tecidual nos vasos remanescentes.

medir globalmente o seu aproveitamento ou consumo. Denomina-se VO_2 o consumo global de oxigênio por unidade de tempo, que representa o resultado da soma de todas as reações metabólicas aeróbicas das células. Portanto, esta é a variável que melhor reflete a demanda metabólica global. Para seu cálculo, é necessário conhecer a diferença arteriovenosa de oxigênio ($C_{(a-v)}O_2$): Hb × $SatO_2$ × 1,34 (conteúdo arterial simplificado) – Hb × $SvtO_2$ × 1,34 (conteúdo venoso simplificado).

Produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigênio ($VO_2 = C_{(a-v)}O_2 \times DC$), em condições normais o VO_2 não é dependente da oferta de oxigênio, pois, à medida que se diminui a DO_2, a VO_2 é mantida à custa do aumento da taxa de extração de oxigênio (TEO_2) ($TeO_2 = VO_2/DO_2$). Quando a oferta cai a um nível crítico ($DO_{2\text{-}c}$), atinge-se também uma TeO_2 crítica, o VO_2 começa a cair e há o início de metabolismo anaeróbico com o surgimento de hiperlactatemia e acidose[30] (Figura 9).

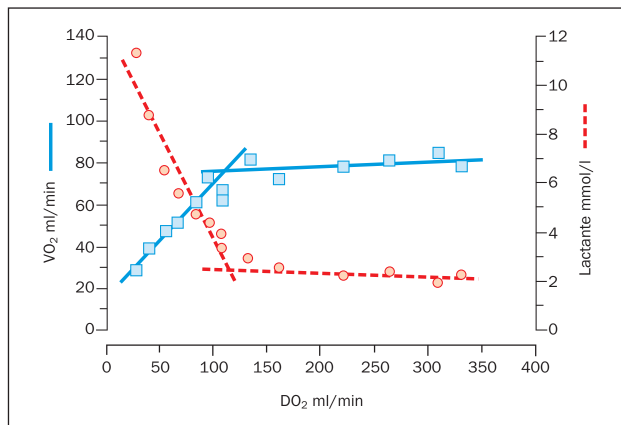


Figura 9. Relação entre oferta (DO_2) e consumo (VO_2) de oxigênio em modelo que reproduz um estado de choque hipodinâmico (tamponamento cardíaco). A taxa metabólica global (VO_2) é mantida, mesmo numa grande faixa de queda da DO_2. Isto significa que, se o fluxo (DC) cai, a extração de oxigênio aumenta e a VO_2 se mantém. Quando se atinge um valor crítico de DO_2 (ou do débito cardíaco, seu principal determinante), a VO_2, ou soma das reações aeróbicas totais necessárias à satisfação celular, começa a cair e a célula entra em falência energética. Neste ponto, provavelmente na tentativa de se adaptar ao insulto, inicia-se o acúmulo de lactato sérico.[31]

Marcadores de perfusão tecidual

Classicamente, os marcadores sistêmicos de perfusão tecidual são saturação venosa mista e central de oxigênio, lactato sérico, déficit de bases e gradientes venoarteriais de PCO_2. Por sua vez, os marcadores regionais são restritos à mensuração do CO_2 tecidual (gradientes tecido-arteriais de PCO_2) e, mais recentemente, a visualização direta da microcirculação. Esta última não será objeto deste capítulo.

Saturação venosa mista (SvO_2) e central ($SvcO_2$) de oxigênio

A saturação venosa mista, colhida na artéria pulmonar, expressa de modo indireto o consumo de oxigênio pelos tecidos de todo o corpo. A SvO_2, que reflete adequada relação entre oferta e consumo de oxigênio, está em torno de 70%, e valores inferiores a este, em geral, são associados ao comprometimento da DO_2 (principalmente em condições de baixo fluxo). Por outro lado, elevações da S_VO_2 estão associadas à presença de *shunts* teciduais, ao aumento no conteúdo arterial de oxigênio, ao consumo reduzido de oxigênio pelos tecidos e, principalmente, à elevação do débito cardíaco.[31] Na prática clínica, elevações da S_VO_2 correspondem quase inteiramente a aumento de fluxo. Portanto, SvO_2 basicamente corresponde a um marcador indireto de fluxo.[32,34] Ba-

seado nessa premissa, SvO_2 baixa não é, *per se*, um marcador de disóxia e falência energética, mas sim um marcador de baixo fluxo e alta taxa de extração de oxigênio (TEO_2).[32] Somente quando o fluxo for tão inadequado a ponto de atingir a DO_2 crítica a baixa SvO_2 poderá representar disóxia. Pacientes com disfunção cardiovascular crônica estáveis (insuficiência cardíaca congestiva) apresentam adequado *status-performance* em suas atividades diárias de vida, apresentando altas TeO_2 e reduzidas SvO_2 (50%-55%), com lactato normal e sem nenhuma evidência de choque oculto[33] (Figura 10).

$TeO_2 = VO_2/DO_2$, portanto = [DC × Hb × $SatO_2$ × 1,34 – DC × Hb × SvO_2 × 1,34] / DC × Hb × $SatO_2$ × 1,34

Depreende-se da Figura 10 que o estudo do débito cardíaco e da SvO_2 necessita de análise metabólica concomitante, como lactato e déficit de bases. Em estudo clássico em pacientes sépticos na fase inicial, a terapêutica guiada por SvO_2 mostrou-se eficaz em reduzir a mortalidade nesse grupo de pacientes;[34] porém, após fase de ressuscitação e instalação de disfunções orgânicas, desafios de DO_2 acompanhados de nenhuma modificação na TeO_2 ou na SvO_2 significarão, de um ponto de vista fisiopatológico (não necessariamente clínico), ganho terapêutico,[35] pois expressam aproveitamento celular de oxigênio.

Estudos recentes sugerem que a análise da saturação venosa obtida a partir da veia cava superior, denominada de saturação venosa central ($SVcO_2$), pode, mesmo com limitações, substituir a análise da SvO_2, tornando-se uma alternativa atraente quando se buscam estratégias menos invasivas ou em ambientes fora da terapia intensiva.[36,37]

A saturação venosa de oxigênio pode ser obtida pela análise seriada de gasometrias venosas ou de modo contínuo, com a utilização de cateteres com reflexão de infravermelho.

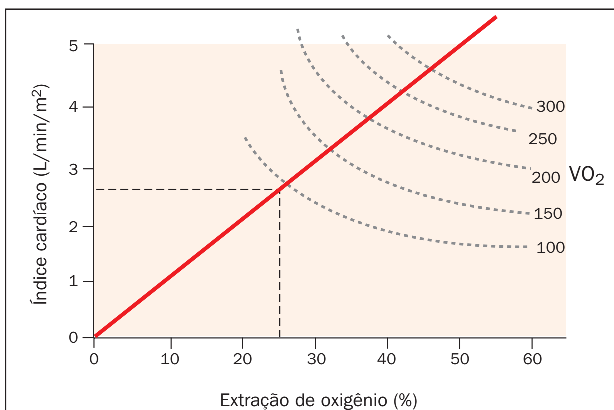


Figura 10. $TeO_2 = VO_2/DO_2$, portanto = [DC × Hb × $SatO_2$ × 1,34 – DC × Hb × SvO_2 × 1,34] / DC × Hb × $SatO_2$ × 1,34
Resolvendo a equação: DC × Hb × 1,34 [$SatO_2$ – SvO_2]/DC × Hb × $SatO_2$ × 1,34 temos: $SatO_2$ – SvO_2/$SatO_2$. Como é possível controlar, na maioria das situações, $SatO_2$ entre 90% e 100% ou 0,9 a 1; temos finalmente TeO_2 = 1 – SvO_2. Observamos que se a TeO_2 for de 40%, a SvO_2 será 60%; se a TeO_2 for de 65%, a SvO_2 será de 35%. Deste modo, se o índice cardíaco (IC) cai, a TeO_2 sobe e, portanto, a SvO_2 cai. O inverso é verdadeiro. SvO_2 é um

Lactato

A dosagem dos níveis séricos de lactato é um dos melhores indicadores disponíveis para avaliar o metabolismo celular em pacientes graves, mesmo sabendo que a interpretação desse teste nem sempre é direta. Contudo, reconhece-se que, apesar da complexidade das vias bioquímicas relacionadas à cinética do lactato sangüíneo, este tem se mostrado um melhor preditor prognóstico que as variáveis derivadas da oxigenação tecidual, como a oferta e o consumo de oxigênio.[38,39]

Assim, é imperativa a correta interpretação dos níveis séricos do lactato, especialmente nos pacientes graves, para que se possa elucidar os mecanismos fisiopatológicos que produziram sua elevação. A respiração aeróbica requer oxigênio. Sob estresse, glicogênio e glicose iniciam o processo de glicólise. Cada piruvato representa o elemento final da via de Embden-Meyerhof, ou via glicolítica. Nesse ponto, ocorre a conversão de uma molécula de glicose em duas moléculas de piruvato. Com a formação de quatro moléculas de ATP mediante gasto de duas moléculas, o saldo é de duas. Ocorre também a conversão de duas moléculas de nicotinamida adenina de nucleotídeo (NAD) em nicotinamida adenina de nucleotídeo reduzida com dois hidrogênios obtidos da hidrólise do ATP – NADH + H.

Assim a glicólise gera duas moléculas de piruvato, duas de ATP e duas de NADH + H (apartir do NAD). O NADH + H se reoxidará, transferindo seus hidrogênios via transportador de prótons da membrana mitocondrial à mitocôndria, para uso na cadeia respiratória. Outro caminho é doá-los ao piruvato, o que transforma essa molécula em lactato. O lactato é produzido à taxa de 1 mmol/kg/h.

Já o piruvato que não se transformou em lactato, conforme descrito, sofre a ação da piruvato-desidrogenase e entra na mitocôndria, sendo oxidado a um composto com dois carbonos (acetato), que depois é combinado à co-enzima A (CoA), com a produção de mais uma molécula de NADH e liberação de CO_2.

Em seguida, inicia-se o ciclo de Krebs. Nesse processo, o grupo acetil (da molécula de acetil-CoA) é combinado com compostos com quatro carbonos, formando o citrato (seis carbonos). Por cada ciclo que ocorre, são liberadas duas moléculas de dióxido de carbono, NADH e flavina adenosina dinucleotídeo reduzida ($FADH_2$).

No ciclo de Krebs, obtém-se dois ATPs. Numa última fase, a cadeia transportadora de elétrons (ou fosforilação oxidativa), os elétrons removidos da glicose pelas moléculas de NADH e $FADH_2$ são transportados ao longo de uma cadeia transportadora, criando um gradiente protônico que permite a fosforilação do ADP. O aceptor final de elétrons é o oxigênio, que, depois de se combinar com os elétrons e o hidrogênio, forma água. Nessa fase da respiração aeróbica, a célula ganha 32 moléculas de ATP (ganho total de 36 ATP durante a respiração celular em que intervém o oxigênio).

Quando não há oxigênio disponível, são formados apenas duas moléculas de ATP (na via de Embden-Meyerhof, conforme descrito). Como não há oxigênio, os NADH e FADH2 não se oxidam, pois não conseguem transferir seus hidrogênios à cadeia respiratória, e o ciclo de Krebs se alentece, pois os nucleotídeos transportadores de hidrogênio (NADH e $FADH_2$) estão ocupados (ainda reduzidos) e, portanto, neste ritmo o piruvato não chega ao ciclo de Krebs. Nesse ponto, os NADH e $FADH_2$ em excesso transferem seus hidrogênios ao piruvato em excesso e geram lactato em excesso, levando a hiperlactatemia. Depois disso, restam apenas duas moléculas de ATP, ao invés de 36, demonstrando a falência energética da célula, que entra em disfunção. A disfunção de células leva à disfunção dos tecidos e, conseqüentemente, a disfunções orgânicas e possível morte (Figura 11).[40]

É importante lembrar que, em situação de hipóxia tecidual, como descrito, a relação NADH + H/NAD medida por fluorescência está aumentada, como também a relação lactato/piruvato. Nessas condições, como em situações de estresse, a glicólise encontra-se aumentada.[40]

O lactato gerado nos tecidos pode ser extraído pelo fígado e convertido em glicose (via gliconeogênese), ou pode ser utilizado como substrato primário para oxidação (fonte de energia).

A concentração normal de lactato no sangue é menor que 2 mmol/l (18 mg/dl). Inúmeras condições podem concorrer, simultaneamente ou não, para hiperlactatemia. Em linhas gerais, hipóxia tecidual, sepse (pode aumentar local ou sistemicamente), infusão de adrenalina ou aumento da carga simpática (aumento da glicólise), deficiência de tiamina (co-fator da piruvato desidrogenase), alcalose (por estimular a fosfofrutoquinase, enzima que controla a velocidade da glicólise), disfunção hepática e intoxicação por nitroprussiato (pelo acúmulo de cianeto que bloqueia o citocromo a3 da cadeia respiratória) podem elevar os níveis séricos de lactato.

Do ponto de vista fisiopatológico, hipóxia tecidual aumenta os níveis de lactato por aumentar a glicólise anaeróbica (para manter a produção energética celular mais próxima do normal). A síndrome de choque é a grande responsável por esta situação.

A sepse pode causar hiperlactatemia por hipóxia tecidual, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, e por inibição da piruvato desidrogenase, enzima que inicia a oxidação do piruvato na mitocôndria, e devido à glicólise aumentada, seja por aumento da demanda metabólica,[39] ou por descarga adrenérgica.

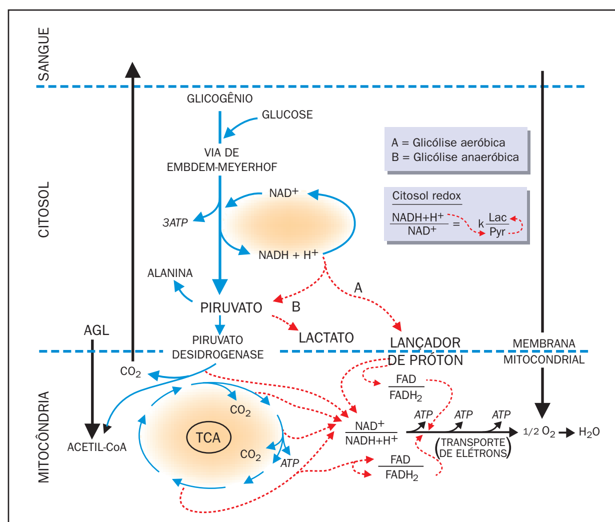


Figura 11. Na hipóxia, como não há oxigênio, a cadeia respiratória deixa de fosforilar os ADP. O ciclo de Krebs entra em falência secundária à diminuição de transportadores de elétrons que estejam hábeis (NAD, FAD-oxidados). Tais transportadores ficam o tempo todo reduzidos, já que a cadeia respiratória não os recebe por falta de oxigênio. O piruvato se acumula fora da mitocôndria, junto ao acúmulo de moléculas de NADH. Estas transferem seu hidrogênio ao piruvato, gerando hiperlactatemia. As relações NADH + H/NAD e lactato/piruvato encontram-se aumentadas.[40]

Atualmente, é discutível se o principal mecanismo de hiperlactatemia nos pacientes com choque distributivo-séptico e hiperdinâmico é de fato devido a hipóxia tecidual, ao invés da chamada hiperlactatemia de estresse, não diretamente relacionada à hipóxia. Porém, situações de hipoperfusão global ou regional que levem à hipóxia deverão ser sempre descartadas.

Ainda na avaliação da hiperlactatemia, devemos dividir a síndrome do choque (Tabela I) em duas categorias fisiopatológicas: síndromes de baixo fluxo, em que observamos débito cardíaco deprimido, que ocorrem no choque cardiogênico, hipovolêmico ou obstrutivo; e síndromes com alto fluxo, nas quais o débito cardíaco está elevado, com destaque para os choques séptico, anafilático e secundário a insuficiência adrenal aguda.

Nas síndromes de baixo fluxo, o principal componente fisiopatológico da hiperlactatemia é a hipóxia tecidual. Assim, em associação à hiperlactatemia, há concomitância de achados que representam baixa oferta de oxigênio aos tecidos. Em primeiro lugar, observam-se sinais clínicos de baixa perfusão tecidual, como alteração do nível de consciência; diminuição da diurese e do enchimento capilar; e, posteriormente, hipotensão arte-

Tabela I. Interpretação dos níveis séricos de lactato nas síndromes de baixo e de alto fluxo

Síndrome	Hipóxia tecidual	DO_2/VO_2 dependência	SvO_2	$CvO_2 - CaO_2$ ou $PvCO_2 - PaCO_2$
Baixo fluxo	Sim	Sim	Baixa	Elevada
Alto fluxo	Variável	Variável	Normal/elevada	Normal ou baixa

rial. Do ponto de vista laboratorial, encontra-se aumento do déficit de base (BE), da diferença arteriovenosa de oxigênio ($CaO_2 - CvO_2$) e veno-arterial de dióxido de carbono ($PvCO_2 - PaCO_2$), bem como diminuição da saturação venosa mista de oxigênio, que obedece a um paralelismo com a queda do débito cardíaco.

Ainda nessa fase, observa-se uma dependência estrita do consumo em relação à oferta de oxigênio. É notória a observação de hiperlactatemia persistente nesses pacientes como sinal de mau prognóstico, principalmente pelo vínculo fisiopatológico entre hiperlactatemia e hipóxia tecidual persistente, um dos "motores" da disfunção de múltiplos órgãos. Outro dado ainda peculiar a este grupo de pacientes é que o lactato sérico persiste em níveis elevados naqueles que não atingem um débito cardíaco elevado (diferente do que acontece durante o choque séptico).[41]

Nas síndromes de alto fluxo (choque distributivo), as análises fisiopatológica e clínica são mais complexas. Em virtude da interação de vários componentes fisiopatológicos concorrendo para hiperlactatemia e de os mesmos oscilarem em intensidade dependendo do estágio da doença, a interpretação clínica dos níveis de lactato merece alguns cuidados. Primeiro, nas fases iniciais de ressuscitação dos pacientes, possivelmente se encontrará hipóxia tecidual e dependência do consumo em relação à oferta de oxigênio. Assim, durante as primeiras 48 a 72 horas em que o lactato sérico se mantém elevado, o prognóstico, em geral, não é bom.[42] Em contrapartida, após essa fase, em que o débito cardíaco foi restaurado, a saturação venosa mista de oxigênio supera 65% e, habitualmente, o comportamento da oferta e do consumo de oxigênio são imprevisíveis.

O lactato sérico pode ser normal mesmo na vigência de disfunção orgânica galopante.[41,42] Em outras palavras, o poder prognóstico do nível sérico do lactato (uma vez que este pode ser normal), perde em acurácia. No entanto, independentemente do mecanismo preponderante da hiperlactatemia (hipóxia tecidual, inibição da piruvato desidrogenase, diminuição da depuração hepática, entre outros), sua presença sinaliza atividade patológica, servindo como guia de resolução do processo (principalmente nas fases iniciais). Assim, nestes pacientes o nível sérico de lactato é especialmente útil nas fases iniciais, devendo ser analisado com cautela *a posteriori*, na evolução clínica destes pacientes.

Vale destacar que o valor isolado do lactato sérico é de pouca utilidade. Na verdade, a evolução desta variável ao longo do tempo é de maior utilidade clínica. Os níveis séricos de lactato não podem e não devem substituir a avaliação clínica completa e o tratamento não deve ser guiado unicamente por esse parâmetro. A combinação dessa mensuração com outras (diferença veno-arterial de dióxido de carbono, por exemplo) pode ser mais informativa.

Déficit de bases

Conforme exposto anteriormente, quando há desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio há também anaerobiose, hiperlactatemia e acidose. A intensidade da acidose pode ser estimada através do excesso de bases, obtido a partir da gasometria arterial.

O déficit de bases tem se mostrado superior ao valor do pH para avaliação da reversão da acidose metabólica e na predição de complicações secundárias à acidose.[43,44] Além disso, existe íntima relação entre déficit de bases, hipovolemia e mortalidade em pacientes em estado de choque.[44]

Smith et al. demonstraram, em uma população de 148 pacientes clínicos e cirúrgicos admitidos em unidade de terapia intensiva, que a presença, na admissão, de excesso de bases ≤ –4 mmol/l e/ou lactato sérico superior a 13 mg/dl apresentava sensibilidade de 80% e especificidade de 59% como marcador de mortalidade. A presença concomitante das duas variáveis na admissão na unidade de terapia intensiva se associou a maior mortalidade (50% *versus* 15%, $p < 0,0001$) e a maior requerimento de suporte inotrópico (31% *versus* 4,5%, $p < 0,0001$).[45] Uma vez adequadamente interpretado, este parâmetro pode ser considerado marcador de choque oculto. A presença de lesão renal aguda instalada pode prejudicar tal interpretação, visto que, independentemente da etiologia da lesão renal, o excesso de bases pode estar negativo apenas por um déficit na excreção de ácidos tituláveis, e não por hipoperfusão.

Diferença veno-arterial de dióxido de carbono (ΔPCO2)

A diferença veno-arterial de dióxido de carbono (ΔPCO_2) é a diferença entre a PCO_2 no sangue venoso, colhida na artéria pulmonar ($PVCO_2$), e arterial ($PaCO_2$): $\Delta PCO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$. Em condições fisiológicas, o valor normal do ΔPCO_2 varia de 2 a 5 mmHg.

Do ponto de vista fisiológico, a oxidação de nutrientes consome oxigênio e produz dióxido de carbono e água. Desta maneira, 1 g de glicose, lipídio ou proteína consomem oxigênio e produzem dióxido de carbono

e água. Na seqüência, o dióxido de carbono produzido pelos tecidos tomará as seguintes direções:

1. Como é altamente solúvel em membrana lipídica, rapidamente se difunde para o interior dos eritrócitos. Na presença da enzima anidrase carbônica, reage com a água, formando H_2CO_3 e, por conseguinte, HCO_3. Portanto, 70% do dióxido de carbono está na forma de ânions bicarbonato, principalmente no interior dos eritrócitos.
2. Cerca de 10% é transportado em solução física, dissolvido no plasma.
3. Os 20% restantes são transportados na forma de compostos carbaminos, principalmente hemoglobina, a carboxiemoglobina.

Mediante algumas condições de estabilidade, o conteúdo de dióxido de carbono do sangue pode ser aceito como proporcional à pressão parcial de dióxido de carbono neste meio: $C_{a\ ou\ v}CO_2 = PCO_2$.[46] Como a variável $PaCO_2$ ou $PvCO_2$ é fácil de ser obtida à beira do leito, podemos avaliar o comportamento dessa medida ao longo de possíveis intervenções. Observa-se que, toda vez que o fluxo sangüíneo e, portanto, DO_2 estão reduzidos, há imediato aumento na $PvCO_2$ ou tecidual. Isso acontece por um de dois possíveis motivos: retardo ou alentecimento no tempo de trânsito do sangue pelos tecidos, levando à prejudicada remoção do dióxido de carbono; ou produção anaeróbica de dióxido de carbono.[47] Esta última acontece quando, em vigência de hipóxia grave, o meio acidótico, rico em NADH + H reage com o bicarbonato intersticial e plasmático, formando dióxido de carbono. Adicionalmente, a diminuição na eliminação pulmonar de dióxido de carbono acarretará maiores níveis de PCO_2. Vários estudos[48-50] têm testado diferentes mecanismos de hipóxia e concluíram que o mecanismo fundamental de aumento do ΔPCO_2 é a lentificação do fluxo (hipóxia isquêmica).

Outra maneira de inferir metabolismo anaeróbico utilizando o ΔPCO_2 é por meio da análise conjunta do quociente respiratório (QR). Como destacado anteriormente, a oxidação de nutrientes consome oxigênio e produz dióxido de carbono. O consumo de oxigênio pode ser inferido pela equação: $VO_2 = DC \times C_{(a-v)}O_2$ e a produção de dióxido de carbono pode ser inferida por equação similar: $VCO_2 = DC \times C_{(a-v)}CO_2$, ou seja, a produção de dióxido de carbono em litros por unidade de tempo representa o que foi produzido nos tecidos a cada ciclo cardíaco, durante determinado espaço de tempo. O quociente repiratório representa a porcentagem do consumo total de oxigênio que gera dióxido de carbono: VCO_2/VO_2. Em uma dieta habitual, o quociente respiratório permanece em torno de um. Matematicamente, é o mesmo que $DC \times C_{(a-v)}CO_2/DC \times C_{(a-v)}O_2$, ou $C_{(a-v)}CO_2/C_{(a-v)}O_2$. Como discutido anteriormente, C_a ou C_vCO_2 (conteúdo de dióxido de carbono) $\approx PCO_2$, temos que $QR = \Delta PCO_2/C_{(a-v)}O_2$.

Se levarmos em consideração que o metabolismo anaeróbico se caracteriza por diminuição do VO_2, o quociente respiratório aumentará quando estiver presente anaerobiose. Em um recente estudo retrospectivo envolvendo 89 pacientes, foi demonstrado que valores do quociente respiratório superiores a 1,4 prediziam a presença de lactato superior a 18 mg/dl com valores preditivo positivo e negativo de 86% e 80%, respectivamente.[51]

A ΔPCO_2 deve ser utilizada no contexto da avaliação da perfusão tecidual como marcador de adequação do débito cardíaco às necessidades metabólicas do organismo, ou seja, a diferença veno-arterial de dióxido de carbono é inversamente proporcional ao débito cardíaco. A ΔPCO_2 normal significa que o débito cardíaco está sendo suficiente para "lavar" todo o dióxido de carbono produzido pelos tecidos periféricos.

Uma das mais importantes características da ΔPCO_2 é a precocidade em se alterar, o que ocorre muito antes da alteração da pressão arterial, da freqüência cardíaca e do lactato. De modo prático, podemos afirmar que aumento do ΔPCO_2 pode sugerir que o débito cardíaco não está sendo suficientemente alto para suprir as necessidades metabólicas globais. Em situações de suspeita de hipóxia tecidual, o aumento da ΔPCO_2 pode ser uma ferramenta a mais para orientar o médico a adotar medidas para aumentar o débito cardíaco. Em pacientes com ΔPCO_2 aumentada, a diminuição desse gradiente após uma intervenção terapêutica pode inferir indiretamente o aumento do débito cardíaco e seu impacto positivo no metabolismo global. É possível, ainda, utilizando este mesmo raciocínio, utilizar o gradiente tecido-arterial de dióxido de carbono por meio da tonometria gástrica. Assim, o gradiente alargado significa baixo fluxo tecidual em relação à produção de dióxido de carbono ou a DO_2.

Gradientes tecido-arteriais de PCO2: capnometria tecidual

A distribuição do fluxo sangüíneo nos estados de choque não é uniforme, bem como não é uniforme sua redistribuição durante o período de ressuscitação. Há distribuição irregular do fluxo sistêmico e as alterações induzidas por drogas vasoativas em nível sistêmico não encontram, necessariamente, correspondência em nível regional.[51] O território esplâncnico possui um sistema de irrigação que é altamente sensível a condições de hipofluxo e hipóxia. A hipoperfusão da mucosa esplâncnica ocorre precocemente durante estados de choque, e sua restauração é posterior à de outros órgãos.[51,52] Com o advento da tonometria gástrica e seu melhor entendimento fisiológico e fisiopatológico (produção e depuração do dióxido de carbono tecidual e sua relação com fluxo), pode-se verificar, à beira do leito, o comportamento do fluxo da mucosa gástrica, trazendo a conceituação de distribuição do fluxo sangüíneo inter e intra-órgãos.

A tonometria gástrica permite a mensuração da pCO_2 de mucosa gástrica, que possui íntima relação

com fluxo local. O dióxido de carbono tecidual só aumenta, de forma patológica, quando não há relação linear entre produção e fluxo.[52] Desta forma, qualquer queda da perfusão tecidual, neste território, seria sinalizado por aumento do dióxido de carbono tecidual "percebido" pela tonometria.

Assim, utiliza-se hoje a mensuração da pCO_2 da mucosa gástrica como indicativo de fluxo. Para descartar a influência da ventilação alveolar sobre a pCO_2 tecidual, utiliza-se o pCO_2-*gap*, isto é, pCO_2 gástrico – pCO_2 arterial. Gradiente elevado, acima de 10 mmHg, indica diminuição da perfusão da mucosa gástrica, o que em vários estudos apresentou correlação com mau prognóstico. Um ponto fraco da capnometria a ser considerado é a possível interferência do efeito Haldane sobre o aumento da diferença tecido-arterial de PCO_2.[53] Em vigência de um meio tecidual oxigenado, como pode acontecer durante ou após a fase de ressuscitação, o dióxido de carbono perde afinidade com a hemoglobina, diminuindo a formação de carbamino-hemoglobina (efeito Haldane). Neste sentido, por exemplo, este efeito é o grande responsável pela excreção de dióxido de carbono nos pulmões. Nos tecidos, com o prejuízo na formação de carboxi-hemoglobina, aumenta-se a porcentagem de dióxido de carbono dissolvido e a PCO_2 tecidual. O efeito final seria elevação da diferença tecido-arterial de CO_2.

A capnometria sublingual, por ser metodologicamente mais simples que a tonometria gástrica, tem sido avaliada em alguns estudos com bons resultados.[54,55]

Resumo

Choque é uma síndrome multifatorial que resulta em inadequada perfusão tecidual e oxigenação celular, afetando múltiplos órgãos e sistemas, de maneira sistêmica ou regional. Para se entender e manejar os estados de choque é fundamental se compreender os mecanismos que compõem a macro-hemodinâmica cuja única função é a manutenção de uma pressão dentro do compartimento arterial para garantir uma perfusão contínua e adequada à demanda celular numa determinada região. Esta macro-hemodinâmica pode ser compreendida pela análise do débito cardíaco, freqüência cardíaca, valores de pré- e pós-carga, inotropismo, resistência vascular periférica e pressão arterial, variáveis nem sempre facilmente obtidas à beira do leito. A partir deste ponto, deve-se também ter entendimento completo da micro-hemodinâmica e micro-perfusão tecidual no qual um fluxo pulsátil sistólico garante um fluxo contínuo na microcirculação para um adequado transporte e utilização de oxigênio pelas células. Neste sentido, o conhecimento dos conceitos de conteúdo de oxigênio, viscosidade sanguínea, caracterização de fluídos, dissociação, consumo global e taxa de extração de oxigênio são fundamentais. Para monitorização da perfusão tecidual podemos utilizar alguns marcadores como a saturação venosa mista e central de oxigênio, lactato sérico, déficit de bases, gradientes veno-ateriais de PCO_2 e mensuração do CO_2 tecidual. Esta monitorização permite a classificação das síndromes do choque em duas categorias principais de baixo e alto fluxo. Na primeira, observa-se débito cardíaco deprimido com hiperlactatemia, aumento do déficit de base e da diferença artério-venosa de oxigênio, com diminuição da saturação venosa mista. Já no choque de alto fluxo, como o choque séptico ou anafilático, o débito cardíaco está elevado e a hiperlactatemia só é válida para as primeiras 72 horas. Além disso, neste tipo de choque a dependência DO_2/VO_2 é variável com saturação venosa mista e diferença artério-venosa de oxigênio normais ou aumentadas. Finalmente, vale salientar que as intervenções precoces e reanimação do paciente em choque podem reduzir sua mortalidade, embora nem todas as intervenções visando ganhos de perfusão possam reverter a disfunção celular, grande motor da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.

Bibliografia

1. Suistomaa M, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Resolution and outcome of acute circulatory failure does not correlate with hemodynamics. Crit Care 2003; 7(4):R52-R58.
2. Okuda M. A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. SHOCK 2006; 25(6):557-70.
3. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J. Septic shock. Lancet 2005; 365:63-78.
4. Rothe C. The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. J Appl Physiol 2006; 101(5):1529.
5. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet 2002; 360(9328):219-23.
6. Singer M, De SV, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptative, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet 2004; 364(9433):545-8.
7. Guyton AC. Regulation of cardiac output. N Engl J Med 1967; 277(15):805-12.
8. Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. Am J Physiol 1955; 180(3):463-8.
9. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 1955; 35(1):123-9.
10. Guyton AC, Richardson TQ, Langston JB. Regulation of cardiac output and venous return. Clin Anesth 1964; 3:1-34.
11. Guyton AC. Regulation of cardiac output. N Engl J Med 1967; 277(15):805-12.
12. Guyton AC. Peripheral circulation. Annu Rev Physiol 1959;

21:239-70.
13. Magder S. Central venous pressure monitoring. Curr Opin Crit Care 2006; 12(3):219-27.
14. Allen SJ, Drake RE, Katz J, Gabel JC, Laine GA. Elevation of superior vena caval pressure increases extravascular lung water after endotoxemia. J Appl Physiol 1987; 62(3):1006-9.
15. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006; 354(24):2564-75.
16. Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. Adv Physiol Educ 2001; 25(1-4):53-61.
17. Rothe C. Toward consistent definitions for preload and afterload: revisited. Adv Physiol Educ 2003; 27(1-4):44-5.
18. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. Am J Med 2000; 108(5):374-80.
19. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol 1972; 34:13-46.
20. Piantadosi CA, Huang Y-CT. Respiratory functions of the lung. In Baum GL, Crapo JD, Celli BR, et al(Eds.). Textbook of pulmonary diseases. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; v.1, 65-116.
21. Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care: oxygen delivery and consumption in the critically ill. Thorax 2002; 57:170-7.
22. Chien S. Rheology in the microcirculation in normal and low flow states. Adv Shock Res 1982; 8:71-80.
23. Fahraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. Am J Physiol 1931; 96:562-8.
24. Lipowsky H. Microvascular rheology and hemodynamics microcirculation. 2005; 12:5-15.
25. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280:H222-H236.
26. Voerman HJ, Groeneveld AB. Blood viscosity and circulatory shock. Int Care Med 1989; 15:72-8.
27. Singer M, Brealey D. Mitochondrial dysfunction in sepsis. Biochem Soc Symp 1999; 66:149-66.
28. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. J Physiol 1919; 52:409-15.
29. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. Crit Care 2003; 7:359-73.
30. De Backer D, Vincent Jl. Oxygen transport: the oxygen delivery controversy. Int Care Med 2004; 30:1990-6.
31. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference (Paris, France – 27-28 April 2006). Int Care Med 2007.
32. Pinsky MR. Hemodynamic monitoring over the past 10 years. Crit Care 2006; 10:117.
33. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. Am J Cardiol 1998; 82:888-91.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19):1368-77.
35. Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ. Oxygen uptake/supply dependency: effects of short-term dobutamine infusion. Am Rev Respir Dis 1990; 142:2-8.
36. Pinsky MR. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. Clin Chest Med 2003; 24:549-60.
37. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. Curr Opin Crit Care 2001; 7:204-11.
38. De Backer D. Lactic acidosis. Int Care Med 2003; 29:699-702.
39. Valenza F, Aletti G, Fossali T, et al. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. Crit Care 2005; 9:588-93.
40. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. J Physiol 2004; 558:5-30.
41. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, et al. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. Am J Emerg Med 1995; 13:619-22.
42. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996; 171:221-6.
43. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. J Crit Care 1995; 10:51-5.
44. Rutherford EJ, Morris JA, Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. J Trauma 1992; 33:417-23.
45. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. Int Care Med 2001; 27:74-83.
46. Teboul JL, Monnet X. Clinical use of venoarterial pCO_2 difference in septic shock: yearbook of intensive care and emergency medicine. 2003, 574-82.
47. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO_2 difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. J Appl Physiol 2000; 89:1317-21.
48. Vallet B, Durinck JL, Chagnon JL, Neviere R. Effects of hypoxic hypoxia on veno and gut mucosal arterial PCO_2 difference in pigs. Anesthesiology 1996; 85:A607.
49. Bowles SA, Schlichtig R, Kramer DJ, Klions HA. Arteriovenous pH and partial pressure of carbon dioxide detect critical oxygen delivery during progressive haemorrhage in dogs. J Crit Care 1992; 7:95-105.
50. Schlichtig R, Bowles SA. Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO_2 in intestine during low flow. J Appl Physiol 1994; 76:2443-51.
51. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. Combination of venoarterial PCO_2 difference with arteriovenous O_2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. Int Care Med 2002; 28:272-7.
52. Revelly JP, Ayuse A, Brienza N, et al. Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. Crit Care Med 1996; 24:1345-51.
53. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect: an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO_2 gradients? Br J Anaesth 1999; 83:740-6.
54. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. Int Care Med 2006; 32:516-23.
55. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31:818-22.

Capítulo 2

Suporte Cardiocirculatório Avançado no Choque Cardiogênico Refratário

Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Fábio Antonio Gaiotto
Jarbas Jakson Dinkhuysen

Pontos-chave

- O choque cardiogênico refratário é a síndrome do baixo débito cardíaco que acontece quando, a despeito de todas as medidas clínicas de resgate, o coração não mantém função de bomba para a adequada perfusão tecidual.
- A falência de 20% ou mais na contratilidade esquerda é situação clínica em que o emprego de um dispositivo mecânico é fundamental para a sobrevivência do paciente.
- O balão intra-aórtico é um método de assistência circulatória que deve ser de amplo conhecimento de todo cardiologista e médicos intensivistas.
- A insuficiência cardíaca em estados avançados leva à necessidade de assistência circulatória do balão intra-aórtico, principalmente como ponte para o tratamento cirúrgico.
- As bombas centrífugas são dispositivos de assistência circulatória mecânica reservados para casos mais graves, quando o balão intra-aórtico não é suficiente.
- As contra-indicações de todos os tipos de assistência circulatória mecânica devem ser consideradas caso a caso e merecem discussão ampla, com abordagem multidisciplinar e questionamento quanto ao prognóstico e à evolução do paciente.
- A assistência circulatória por períodos prolongados (bombas axiais, ventrículos artificiais e coração total artificial) deve ser considerada nos portadores de insuficiência cardíaca congestiva avançada que aguardam o transplante cardíaco.

Choque cardiogênico refratário: definição

O choque cardiogênico refratário é a síndrome do baixo débito cardíaco que acontece quando, a despeito de todas as medidas clínicas usadas, o coração não mantém a sua função de bomba para a adequada perfusão tecidual. A deterioração dos órgãos nessa condição é progressiva, com evolução para falência de múltiplos órgãos e óbito em pouco tempo.[1]

O suporte circulatório mecânico deve ser considerado nas situações de choque cardiogênico grave e refratário, dependendo da causa primária do baixo débito cardíaco e da condição clínica do paciente. Os portadores de cardiomiopatias dilatada, isquêmica e valvar são os pacientes com insuficiência cardíaca crônica que se beneficiam de suporte circulatório mecânico tanto para ajuste clínico quanto como ponte para o transplante cardíaco. As situações agudas mais comuns são o infarto agudo do miocárdio, falências contráteis, anginosos que aguardam revascularização do miocárdio ou procedimento hemodinâmico, pós-operatório de cirurgia cardíaca e as miocardites virais.[1,2]

Assistência circulatória mecânica: definição

A assistência circulatória mecânica esquerda é a situação clínica em que o emprego de dispositivo mecânico é fundamental para a sobrevivência do paciente e está indicada quando, apesar do ajuste volêmico e medicamentoso, o índice cardíaco persiste menor que 1,8 l/m^2/min, a pressão de enchimento do átrio esquerdo maior que 20 mmHg, a pressão arterial sistêmica menor que 90 mmHg e o débito urinário menor que 20 ml/h.[3]

A condição do baixo débito cardíaco refratário é a situação mais comum para implante de assistência circulatória mecânica, porém alguns pacientes com boa função ventricular podem receber assistência circulatória mecânica. Nas situações de doença arterial coronária grave, a presença de angina refratária é indicação para o implante de balão intra-aórtico, até que o tratamento definitivo seja instituído.[4] Além disso, procedimentos hemodinâmicos coronários e valvares podem ser assistidos visando à manutenção das condições he-

modinâmicas adequadas durante a manipulação dos cateteres.[5]

As contra-indicações para a aplicação dessa metodologia no choque cardiogênico refratário são, na sua maioria, relativas, e cada caso deve ser avaliado detalhadamente. As contra-indicações ganham importância ao se considerar o tipo de dispositivo a ser implantado. Os fatores agravantes mais comuns são idade acima de setenta anos, doença arterial periférica obstrutiva, seqüelas neurológicas incapacitantes, insuficiência renal crônica dialítica, insuficiência hepática, insuficiência aórtica e neoplasias.[1,2]

Balão intra-aórtico

O balão intra-aórtico é um método que deve ser de amplo conhecimento de todo cardiologista e médicos intensivistas. Pode ser implantado por médico não-cirurgião com treinamento adequado.

Histórico e mecanismo de ação

É o dispositivo de assistência circulatória mais utilizado, com resultados comprovados.[6-8] Com baixo custo e fácil implantação, o balão intra-aórtico pode ser iniciado à beira do leito. O mecanismo de ação é o princípio da contrapulsação, inicialmente estabelecido por Moulopoulos, Topez e Kolf,[9] em 1962, e difundido na prática clínica por Kantrovitz,[10] a partir de 1986.

Após o fechamento da valva aórtica, o balão posicionado na aorta descendente após o istmo da aorta é inflado com gás hélio (Figura 1), produzindo onda de pulso na diástole (contrapulsação) e aumentando em 30% a perfusão coronária.[10] Ao final da diástole, o balão é esvaziado e o espaço antes ocupado por ele é preenchido por sangue, proporcionando diminuição da pós-carga e conseqüente diminuição do trabalho cardíaco. A onda de contrapulsação também se propaga para os outros órgãos, melhorando a perfusão tecidual. O débito cardíaco melhora em decorrência da melhora da perfusão miocárdica e da diminuição da pós-carga.[9]

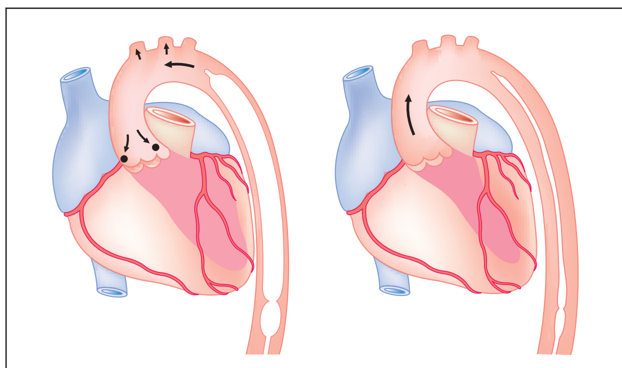


Figura 1. A: balão intra-aórtico inflado com gás hélio transmitindo a onda de contrapulsação para o sistema coronário e vasos da base; B: esvaziamento do balão intra-aórtico com diminuição da pós-carga e alívio do trabalho cardíaco.

Técnica de implante e remoção

O balão intra-aórtico é implantado por meio da dissecção ou da punção das artérias femorais direita ou esquerda, utilizando-se a dilatação progressiva da artéria femoral comum com auxílio de fio-guia.[11] Com o paciente em decúbito dorsal horizontal, os pulsos femorais, poplíteos e tibiais anteriores e posteriores de ambos os membros são avaliados. Opta-se por implantar o balão no membro com a melhor propedêutica vascular. Nas situações de emergência e com o paciente em choque cardiogênico, com ausência de pulsos femorais, a disseção da artéria femoral é a melhor opção.

Após tricotomia da região inguinal escolhida, aplica-se anestesia tópica e a artéria femoral comum é puncionada em angulação de 45º. O fio-guia deve progredir sem dificuldades, porém a presença de tortuosidades, placas e obstruções da aorta abdominal dificulta sua progressão, obrigando à interrupção.[12] O balão deve ser posicionado no início da aorta descendente, na porção ístmica, e, para tal, o fio-guia do próprio balão serve como orientação.

Existem diversos fabricantes e modelos disponíveis no nosso meio e o tamanho do balão deve ser decidido considerando-se as características físicas do paciente. Assim, para adultos longilíneos, opta-se por balão de 60 ml de gás hélio; enquanto em brevilíneos, o balão deve ser de 40 ml. Para situações especiais (adultos de baixo peso e, excepcionalmente, crianças) utiliza-se um balão de 20 ml.

A fixação do dispositivo é muito importante e deve ser feita com pontos fixos à pele, nos locais específicos demarcados ao longo do cateter. O membro deve ser mantido em extensão, fixado imóvel ao leito e aquecido. A avaliação da perfusão exige atenção especial, devendo o exame clínico ser realizado a cada seis horas. O Doppler dos pulsos distais pode auxiliar nos casos duvidosos. O dispositivo deve ser removido quando aparecerem sinais de hipoperfusão e isquemia.

O balão intra-aórtico pode ser retirado quando as condições hemodinâmicas do paciente estiverem estabilizadas pela reversão do choque cardiogênico refratário, e a remoção pode ser feita à beira do leito, tanto nos casos em que foi inserido percutaneamente como naqueles em que a artéria femoral foi puncionada sob visão direta. Para a retirada segura do dispositivo, o balão deve ser colabado, aspirando-se a via gasosa do cateter com seringa apropriada, até que se forme pressão negativa. O sistema de coagulação do paciente deve estar ajustado e a compressão (dez a quinze minutos) da artéria femoral deve ser vigorosa, até que o sangramento esteja contido. Eventualmente, há necessidade de abordagem cirúrgica do local da punção para a devida he-

mostasia e o local deve receber curativo compressivo que permanece por pelo menos doze horas. A mobilização do membro será permitida seis horas após a retirada do dispositivo.

Indicações e contra-indicações

As indicações mais freqüentes são:[13-15]

- Infarto agudo do miocárdio com baixo débito cardíaco.
- Angina refratária em ajuste para terapia definitiva.
- Comunicação interventricular pós-infarto.
- Insuficiência mitral aguda pós-infarto.
- Miocardites virais.
- Suporte para procedimento hemodinâmico coronário.
- Suporte para procedimento hemodinâmico valvar.
- Suporte para revascularização sem circulação extracorpórea.
- Choque cardiogênico pós-cirurgia cardíaca.

A insuficiência cardíaca crônica em estados avançados pode necessitar de assistência mecânica do balão intra-aórtico, principalmente como ponte para o tratamento cirúrgico,[1,16] nos casos de:

- Cardiomiopatia valvar descompensada.
- Ponte para transplante cardíaco.
- Ponte para revascularização do miocárdio.

As contra-indicações devem ser consideradas caso a caso e merecem discussão ampla, com abordagem multidisciplinar e questionamentos quanto ao prognóstico e à evolução do paciente. As contra-indicações relativas estão na Tabela I e as absolutas, na Tabela II.

Sincronização

O adequado funcionamento do balão e os benefícios esperados dependem, além do posicionamento e do tamanho adequado, da perfeita sincronização com o ciclo cardíaco. A onda de contrapulsação deve respeitar a fisiologia do paciente e iniciar imediatamente após o fechamento da valva aórtica, terminando no início da próxima sístole. O funcionamento incorreto do balão é danoso ao paciente e pode agravar o quadro clínico, que na maioria das vezes já é grave.

O console do balão, portátil e de fáceis transporte e manuseio, permite a adequada sincronização do balão, levando em conta o modo de interação com o paciente com atenção especial para cada situação clínica.

O paciente deve estar convenientemente monitorizado, com as conexões dos equipamentos da unidade de terapia intensiva ou da sala de cirurgia em perfeito funcionamento e sem interferências. O balão receberá sinal cardioscópico do paciente com cabos próprios ou derivação do monitor da unidade de tratamento, devendo haver monitorização da pressão invasiva provinda da extremidade do balão, posicionado na porção ístmica da aorta.

Os modos para sincronização são sinal eletrocardiográfico do monitor, curva da pressão arterial, marca-passo ventricular, marca-passo atrioventricular e fixo (ciclagem independente do ciclo cardíaco).

A Tabela III lista os modos pelos quais o balão pode ciclar em consonância com o paciente na melhor condição clínica de uso.

A Tabela IV lista os modos e os fatores mais comuns de piora do desempenho do balão.

A intensidade do suporte e os efeitos do balão também dependem da atuação que manifesta no ciclo cardíaco, isto é, assistência 1:1; 1:2; 1:3; 1:8 e até 1:15. O nível de assistência deve ser selecionado considerando-se a assistência desejada correlacionada ao estado hemodinâmico do paciente.

A diminuição da assistência deve ser iniciada conforme o estado clínico do paciente. Quando já não é mais necessária, estipula-se o desmame no período de seis horas com o balão em 1:8 ou 1:15. O balão não deve ser mantido sem ciclagem tendo em vista a possibilidade de trombos se formarem na sua parede e fenô-

Tabela I. Contra-indicações relativas
Idade acima de setenta anos
Seqüelas de danos cerebrais prévios
Insuficiência renal dialítica ou não-dialítica
Caquexia cardíaca
Infecção sistêmica
Discrasias sangüíneas
Arritmias cardíacas
Reanimação cardíaca com atividade elétrica presente
Reanimação cardíaca com marca-passo funcionante
Plaquetopenia*

*A vibração do balão na aorta descendente é lesiva às plaquetas e há agregação plaquetária ao redor do balão.

Tabela II. Contra-indicações absolutas
Insuficiência aórtica acentuada
Aneurisma ou dissecção da aorta
Obstruções da aorta abdominal
Ausência de pulsos femorais por ateropatia periférica grave (se em cirurgia cardíaca, considerar implante do balão pela aorta ascendente)
Neoplasia disseminada sem perspectiva de tratamento
Reanimação cardiopulmonar em assistolia
"Ponte" quando não há perspectiva para o tratamento definitivo
Pós-cirurgia cardíaca com falência cardíaca grave acima de 20% do débito (neste caso, considerar outro dispositivo de assistência circulatória ou assistência híbrida)

Tabela III. Situações ideais

Modo de ciclagem	Condição do paciente – (indicação)
Sinal eletrocardiográfico	Ausência de arritmia e ótimo sinal eletrocardiográfico
Pressão arterial	Sinal eletrocardiográfico de baixa amplitude e PAM maior que 50 mmHg
Marca-passo ventricular	Espícula elétrica de sinal adequado
Marca-passo atrioventricular	Espículas atrial e ventricular de sinal adequado
Fixo	Durante a circulação extracorpórea ou em assistência híbrida

PAM: pressão arterial média.

Tabela IV. Desempenho inadequado

Modo de ciclagem	Condição do paciente (uso inadequado)
Sinal eletrocardiográfico	Taquiarritmias; sinal eletrocardiográfico de baixa amplitude; interferências
Pressão arterial	PAM < 50 mmHg
Marca-passo ventricular	Semelhança entre QRS e espícula
Marca-passo atrioventricular	Semelhança entre QRS e espículas
Fixo	Presença de ciclo cardíaco com expressão hemodinâmica

PAM: pressão arterial média.

menos tromboembólicos ocorrerem na sua retirada. A Tabela V mostra a intensidade da assistência e as principais situações de uso.

Resultados do suporte cardiocirculatório

O efeito hemodinâmico é imediato e logo após o implante espera-se a melhora clínica do paciente. A diminuição da administração de drogas vasoativas deve acontecer em curto período e, nos coronariopatas, há melhora do quadro anginoso.[17] Há melhora da perfusão coronária,[1] aumento do débito cardíaco e diminuição do trabalho do coração.[2,3]

O dispositivo serve para assistência em curtos períodos e deve ser removido assim que possível. São aceitáveis até quatorze dias de assistência e o processo de remoção deve considerar estratégia terapêutica definitiva e as doses dos inotrópicos. Com índice cardíaco maior que 2 l/min/m^2, pressão de capilar pulmonar menor que 18 mmHg e volume adequado de diurese, o processo de remoção está indicado.[2,3]

Em cirurgia cardíaca, o impacto do balão intra-aórtico na diminuição do número de mortes é marcante: 50% dos pacientes que recebem o balão no choque pós-circulação extracorpórea sobrevivem.[6] Em operações longas nas quais o tempo de circulação extracorpórea é maior que duas horas, a utilização do balão permite circulação extracorpórea pulsátil, com benefícios à proteção renal[2] e melhor perfusão coronária.[1]

Tabela V. Intensidade da assistência (ciclagem) e situação de uso

Ciclagem	Situação clínica
1:1	Freqüência cardíaca < 120 bpm; assistência plena
1:2	Freqüência cardíaca > 120 bpm; início de processo de retirada do dispositivo
1:3	Evolução do processo de retirada do dispositivo e freqüência cardíaca > 140 bpm
1:8	Efeito hemodinâmico mínimo de assistência, final do processo de evolução para retirada
1:15	Não há mais assistência, final de evolução do processo de retirada (disponível apenas em alguns modelos)

Complicações

As complicações decorrentes do uso do balão intra-aórtico podem ocorrer em sítios de inserção e na aorta ou estarem relacionadas à sincronização.

O local de inserção não deve apresentar sinais de infecção de pele, e hematomas decorrentes de tentativas de punção podem acontecer e comprometer a perfusão distal do membro, decorrentes de lacerações e descolamento de placas da artéria femoral. Após a retirada, deve-se ater à possibilidade do aparecimento de pseudoaneurisma femoral ou fístula arteriovenosa.[11,12]

A doença aterosclerótica da aorta é freqüente e placas podem se romper e embolizar no processo de inserção. Por outro lado, embolizações podem acontecer em decorrência do baloneamento na aorta descendente. Em situações de dificuldade de passagem do fio-guia, assim como da progressão do balão pela aorta, deve-se interromper o processo de implante. Em casos excepcionais, pode acontecer a perfuração da aorta com formação de hematoma retroperitoneal, exigindo medidas cirúrgicas emergenciais.

A sincronização do balão deve respeitar o ciclo cardíaco, que é variável e apresenta alterações rápidas. Esta avaliação deve ser freqüente e a assistência deve ser ajustada sempre que necessário. Indubitavelmente, a sincronização inadequada é a causa mais comum do funcionamento inadequado do balão, podendo trazer prejuízos ao paciente.

Bomba centrífuga e oxigenação extracorpórea

A bomba centrífuga e a oxigenação extracorpórea são dispositivos de assistência circulatória mecânica reservados para casos em que o balão intra-aórtico não é suficiente, isto é, falências contráteis com déficits de

20% ou mais do débito cardíaco. Apesar do ajuste clínico e da assistência do balão, ainda persistem sinais de choque cardiogênico. Quando há falência pulmonar associada, o oxigenador de membrana pode ser acoplado ao sistema, oferecendo também suporte pulmonar.

Desenvolvimento e mecanismo de ação

A utilização das bombas centrífugas em assistência circulatória mecânica foi iniciada em 1960, com Saxton e Andrews.[18] São dispositivos que utilizam a viscosidade sangüínea em associação ou não com a presença de elementos propulsores para o impulsionamento do sangue. Em altas rotações, a força inercial faz com que o sangue prossiga em direção tangencial e ganhe energia suficiente para vencer a resistência imposta ao sistema (Figura 2). Por utilizar a viscosidade, as bombas centrífugas com cones superpostos são pouco hemolíticas e mais seguras quanto à prevenção de embolia aérea.[19] Modificações no desenho e no mecanismo de ação estão em constante avaliação.[22]

Todos os modelos devem obrigatoriamente apresentar fluxômetro na linha arterial, podendo haver aumento ou diminuição do fluxo sem alteração da velocidade de rotação, pois são dispositivos avalvulados que utilizam o atrito do sangue com as superfícies lisas para impulsioná-lo.

A oxigenação extracorpórea é feita com oxigenadores de membrana conectados à linha arterial. São dispositivos de alto poder de troca gasosa que podem substituir transitoriamente a função pulmonar. Em situações especiais, a oxigenação pode ser realizada por meio da interposição de oxigenador de microfibras na veia cava inferior.[2]

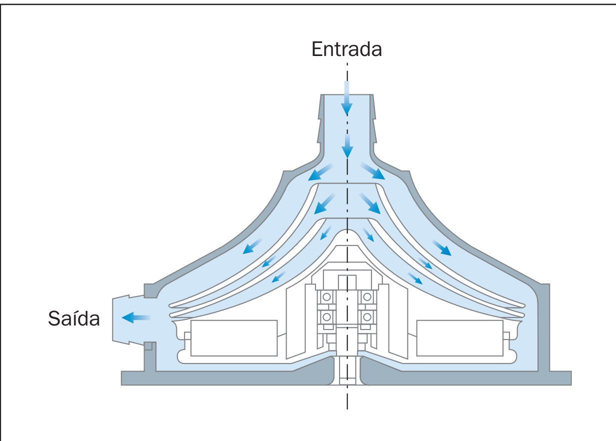


Figura 2. Desenho esquemático de bomba centrífuga. Entrada: orifício de drenagem sangüínea do paciente; Saída: linha de infusão arterial, a base é imantada e conectada ao console. Quando em alta rotação, o poder de propulsão é multiplicado pela presença dos três cones.

Indicações, contra-indicações e implante

A Tabela VI mostra as indicações para o uso da bomba centrífuga e a Tabela VII, as contra-indicações.[20,21,23]

Tabela VI. Indicações para bomba centrífuga
Baixo débito pós-cirurgia cardíaca: precocemente na sala de operações ou na unidade de pós-operatório imediato
Propulsão na circulação extracorpórea
Choque cardiogênico grave por infarto agudo do miocárdio em associação com o balão intra-aórtico
Suporte para procedimentos hemodinâmicos
Miocardite grave
Ponte para o transplante cardíaco

Tabela VII. Contra-indicações para o implante da bomba centrífuga
Coagulopatia incontrolável
Comprometimento do sistema nervoso central
Infecção sistêmica
Neoplasias intratáveis
Inviabilidade para transplante cardíaco
Insuficiência renal
Idade avançada (> 65 anos)
Falência de múltiplos órgãos

A aplicação do oxigenador de membrana na linha arterial deve ser considerada quando há deficiência pulmonar associada ou isolada em casos de contusão pulmonar após trauma torácico, síndrome da angústia respiratória do adulto, afogamento e pós-operatório de cirurgia corretiva de cardiopatias congênitas.[2]

A aplicação pode ser realizada à beira do leito, pela via percutânea, ou mesmo no centro cirúrgico. O suporte para procedimentos hemodinâmicos de risco pode ser feito apenas com a bomba centrífuga ou em associação com a oxigenação extracorpórea.[20,21]

A região femoral é a via percutânea de melhor acesso, estando a via axilar reservada para situações especiais. À beira do leito, na hemodinâmica ou no centro cirúrgico, por punção e dilatação progressiva, a canulação da veia e da artéria femoral permite a instalação do sistema. É possível realizar a canulação dos vasos sob dissecção com visão direta através de pequena incisão na região inguinal.

A assistência com bomba centrífuga pode ser direita, esquerda ou biventricular, conforme as Figuras 3 e 4. A assistência híbrida com balão intra-aórtico[1] está exemplificada na Figura 5.

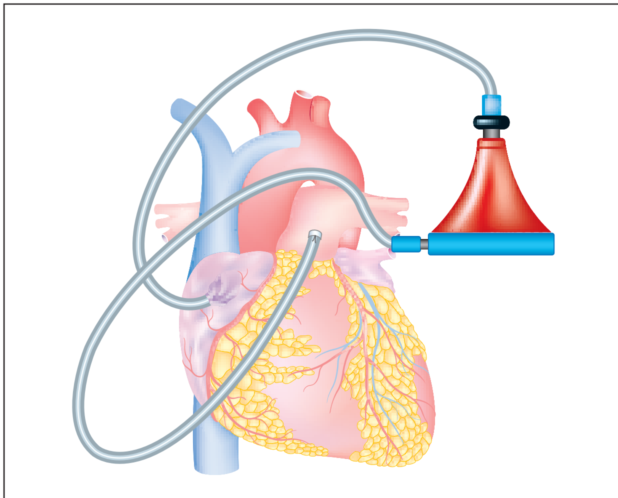


Figura 3. Assistência ventricular direita. A via de entrada drena o átrio direito e o sangue é re-infundido na artéria pulmonar, promovendo a assistência ao ventrículo direito.

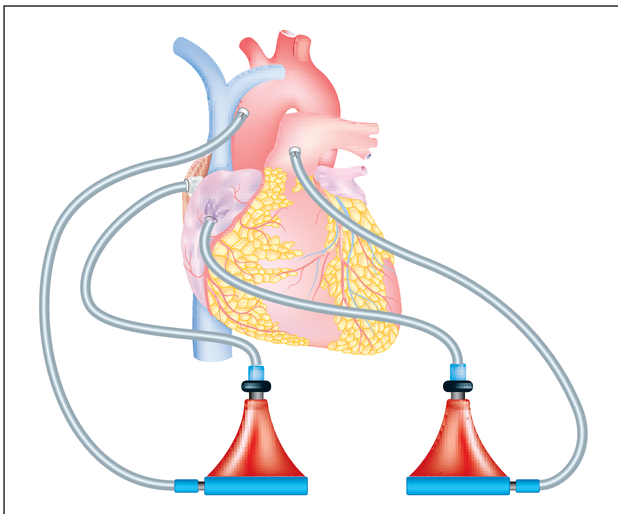


Figura 4. Assistência biventricular. A conexão da bomba para a assistência esquerda drena os átrios esquerdo e direito e infunde o sangue na aorta e na artéria pulmonar, respectivamente.

Os pacientes com assistência circulatória com bomba centrífuga devem ser monitorados constantemente e permanecer anticoagulados com heparina endovenosa, cuja dose é monitorada a cada quatro horas, pelo tempo de coagulação ativado, e coagulograma completo a cada doze horas. O tempo de coagulação ativado deve ser mantido ao redor de 150 a duzentos segundos e a atividade da pró-trombina, ao redor de 45%, com INR de 2,0. Todavia, quando a oxigenação está associada, a anticoagulação deve ser plena.[2]

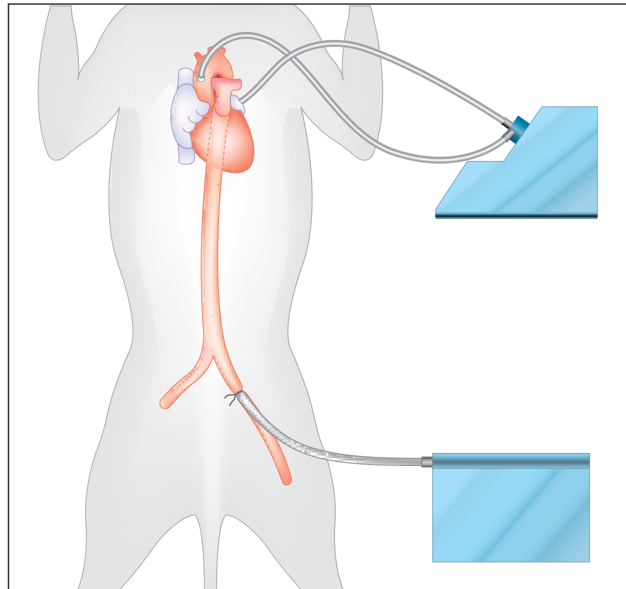


Figura 5. Assistência híbrida. Balão intra-aórtico em associação com a bomba centrífuga.[1]

A remoção do sistema segue os preceitos da melhora do quadro clínico e deve ser realizada sob visão direta tanto quando for empregada a via percutânea quanto através da esternotomia.

Resultados

A assistência circulatória com bomba centrífuga com ou sem oxigenação extracorpórea deve ser empregada nos casos em que o tempo de assistência for curto ou moderado (máximo de três meses). Em assistências por períodos prolongados, deve-se considerar os ventrículos artificiais e o coração total artificial.[3] A taxa de sobrevivência nas situações de choque pós-cirurgia cardíaca é variável, com índices de 6% a 46% e média de 28%.[2]

Entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004, os registros da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mostraram 655 implantes de dispositivos de assistência circulatória mecânica (exceto balão intra-aórtico), sendo que em mais de 90% dos casos o dispositivo empregado foi o de longa permanência e a ponte para o transplante cardíaco, a principal indicação (78%).[24]

Complicações

As complicações mais freqüentes são coagulopatia, insuficiência renal, injúria pulmonar, septicemia, fenômenos tromboembólicos e acidente vascular cerebral.[23,24] O uso da bomba centrífuga com oxigenação extracorpórea é de custo e complexidade consideráveis, limitando o uso dos dispositivos a poucos centros em nosso meio.

Bombas axiais

Bombas axiais são dispositivos implantáveis que permitem assistência circulatória com fluxo contínuo. O tempo de assistência pode ser longo.[2]

Indicações e técnica de implante

As principais indicações para o uso de bombas axiais são pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica que estão em espera para o transplante cardíaco e que podem necessitar assistência por período prolongado.[25] O principal fator limitante de sua utilização no nosso meio é seu alto custo, existindo projetos nacionais em desenvolvimento[27].

A bomba pode ser implantada por via percutânea pela região femoral[26] ou, então, por meio de toracotomia e drenagem da ponta do ventrículo esquerdo com infusão na aorta (Figura 6).

Mecanismo de funcionamento

O princípio hidráulico das bombas axiais se baseia na aplicação do princípio do parafuso sem fim, através das forças de cisalhamento da coluna líquida (Figura 7).

Resultado

Entre janeiro de 2002 e dezembro de 2004, os registros da ISHLT mostraram 655 implantes de dispositivos de assistência circulatória mecânica (exceto balão intra-aórtico), dos quais apenas 39 pacientes receberam dispositivo com fluxo axial.[24]

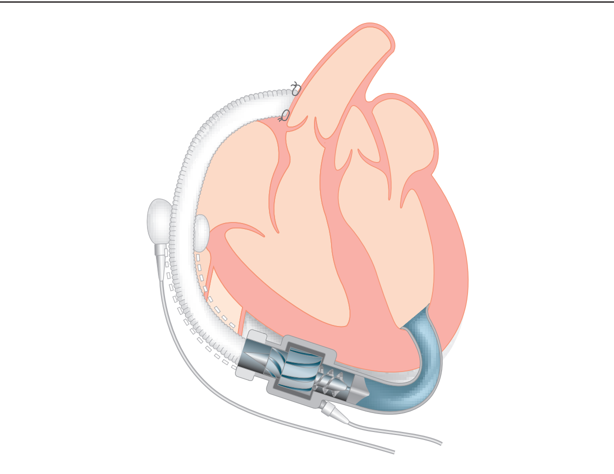


Figura 6. Modelo Jarvik 2000. Bomba axial com drenagem direta do ventrículo esquerdo e infusão na aorta.

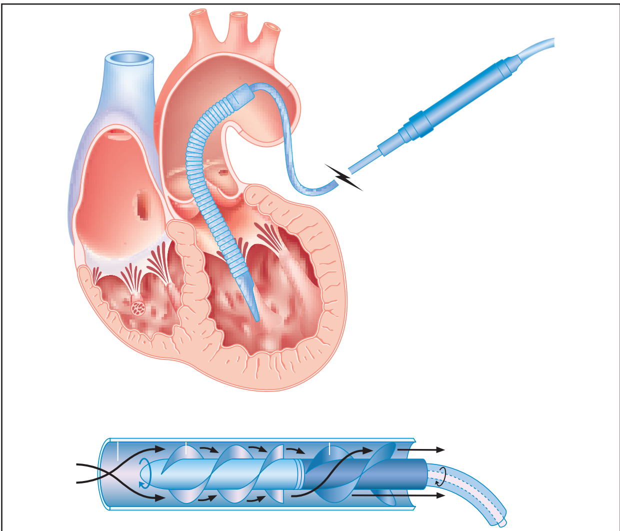


Figura 7. O sangue do ventrículo esquerdo é aspirado e impulsionado para a aorta, descomprimindo o ventrículo e aumentando o débito cardíaco em até três litros.

Complicações

Infecção, fenômenos tromboembólicos e falha mecânica são as principais complicações relacionadas a esta modalidade de assistência.[24]

Ventrículo e coração total artificiais

Ventrículo e coração total artificiais são os dispositivos que apresentam os melhores resultados para a assistência circulatória por períodos prolongados.[24] Apresentam como principal critério de indicação a ponte para o transplante cardíaco ou, então, para recuperação miocárdica,[28-30] constituindo-se uma deficiência das equipes transplantadoras do nosso país, tendo em vista o fato de o sistema de saúde ainda não ter disponibilizado este dispositivo para aplicação clínica.

Posicionamento e modelos

A Tabela VIII mostra a classificação quanto ao posicionamento e os principais modelos em utilização.

Tabela VIII. Classificação de ventrículo e coração total artificiais quanto ao posicionamento e aos principais modelos em utilização

Posicionamento	Acionamento	Assistência	Modelo
Paracorpóreo	Pneumático	Uni ou biventricular	DAV (InCor);28 Thoratec®
Implantável	Eletromecânico	Uni ou biventricular	Heartmate® ; Novacor®
Implantável	Eletromecânico	Coração total	CardioWest C-70®

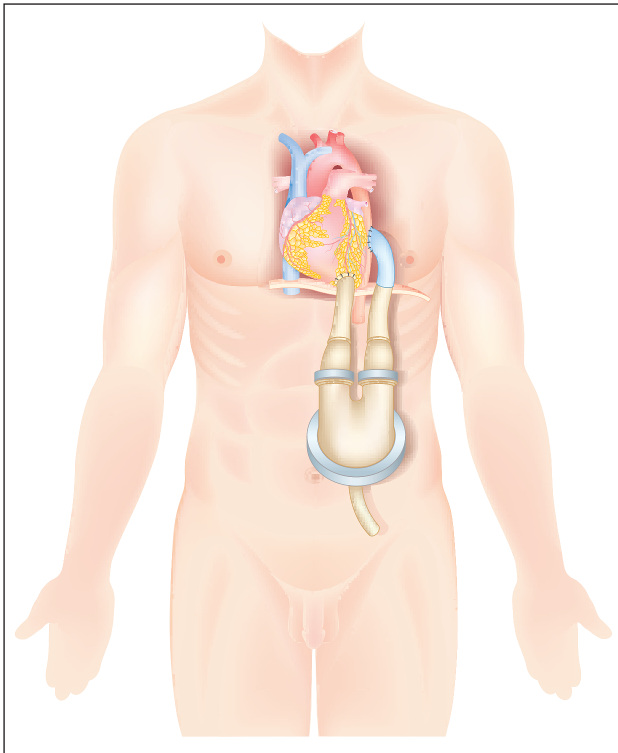


Figura 8. Dispositivo em posição paracorpórea.[28]

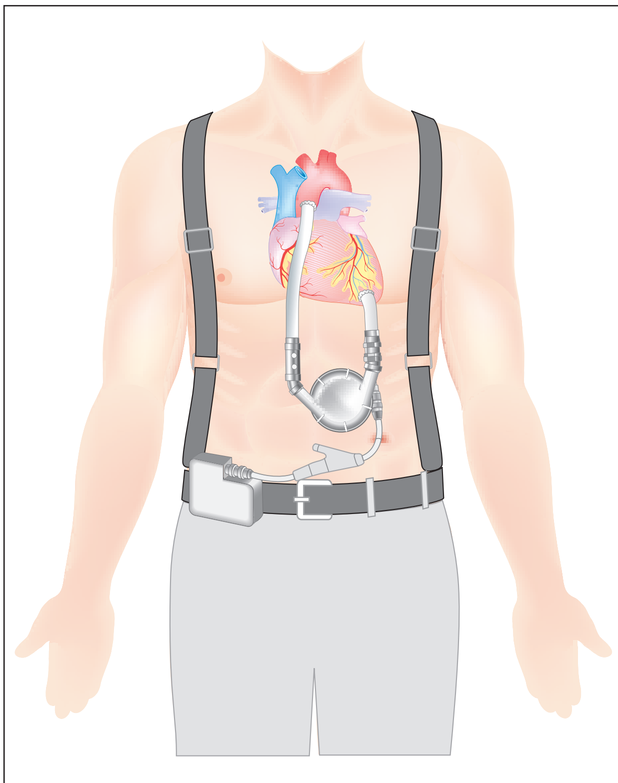


Figura 9. Dispositivo Heartmate®: totalmente implantável.

São dispositivos de funcionamento complexo e que requerem atenção constante da equipe médica. As Figuras 8 e 9 ilustram os principais modelos e seu posicionamento.

Resultados

Ventrículo e coração total artificiais são dispositivos que podem permanecer por tempo prolongado, atuando como ponte para transplante cardíaco.[30] Em alguns casos, o auxílio oferecido ao coração pode promover recuperação da função cardiovascular, com remoção tardia do dispositivo.[31]

Pelos registros da ISHLT (2002-2004), de 655 implantes, em 487 o modo de assistência foi univentricular pulsátil, em 100 houve combinação biventricular e apenas treze receberam coração total artificial.[24] O tempo de permanência desses dispositivos pode ser prolongado, sendo que a incidência de complicações aumenta progressivamente a partir do sexto mês.[24] A assistência por períodos maiores que dois anos já foi relatada, e alguns pacientes recebem o implante definitivo como terapia de destino.[30,31]

Complicações

Fenômenos tromboembólicos, infecção, coagulopatia e falha mecânica são as principais complicações relacionadas aos dispositivos implantáveis de assistência circulatória de longa permanência.[24,28,30]

Conclusão

O número de pacientes com insuficiência cardíaca em estágios avançados é alto e tem aumentado progressivamente, paradoxalmente aos avanços do tratamento clínico. O choque cardiogênico refratário apresenta alta mortalidade e a assistência circulatória mecânica deve ser considerada, oferecendo ao paciente a oportunidade de tratamento definitivo da sua doença e permitindo ao cardiologista controle clínico com maior estabilidade.

Resumo

O choque cardiogênico refratário é condição clínica grave cuja incidência tem aumentado em virtude da melhora do tratamento clínico da insuficiência cardíaca. Quando as medidas de suporte clínico não são efetivas, a assistência circulatória mecânica deve ser considerada.

As indicações mais freqüentes são infarto agudo do miocárdio, angina refratária, pós-operatório de cirurgia cardiovascular e ponte para transplante cardíaco. Neoplasia disseminada, seqüela

neurológica incapacitante e idade maior que 75 anos são as principais contra-indicações.

O dispositivo mais utilizado e de fácil aplicabilidade é o balão intra-aórtico, que utiliza o princípio da contrapulsação, oferecendo aporte extra de sangue ao sistema coronário e diminuindo o trabalho cardíaco. O balão pode ser implantado à beira do leito, por punção da artéria femoral. É empregado para assistência por curtos períodos, não devendo ultrapassar quatorze dias. A recuperação do choque cardiogênico determina a interrupção da assistência.

As bombas rotatórias podem ser empregadas isoladamente ou em associação com balão intra-aórtico ou oxigenação extracorpórea. A indicação mais freqüente é no choque cardiogênico pós-cirurgia cardiovascular. O implante por via femoral, através de punção, também pode ser realizado, principalmente no suporte para procedimentos na sala de hemodinâmica. Quando há falência pulmonar associada, a oxigenação extracorpórea pode ser associada.

A assistência circulatória por períodos prolongados deve ser considerada nos candidatos ao transplante cardíaco, e os aparelhos disponíveis são as bombas axiais, os ventrículos artificiais paracorpóreos ou implantáveis e o coração total artificial.

Bibliografia

1. Fernandes PMP, Fabri H, Moreira LFP, et al. Influence of biopump with and without intraaortic balloon on the coronary and carotid flow. Ann Thorac Surg 2000; 69:536-40.
2. Lewis T, Graham TR, et al. In Mechanical Circulatory Supported. Great Britain: Edward Arnold, 1995.
3. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. In Cardiac Surgery. 3.ed. Churchill Livingstone, 2000,v.1, 201-9.
4. Ohman ME, Califf RM, George BF, et al. The use of intra-aortic balloon pumping as an adjunct to reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Am Heart J 1991; 121:895-901.
5. Baskett RJF, Ghali WA, Naithland A, Hirsh GM. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2002; 74:1276-87.
6. Downing TP, Miller DC, Stofer R, Shumway NE. Use of the intra-aortic baloon pump after valve replacement: predictive indices, correlative parameters and patient survival. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 94:210.
7. Golding LAR, Loop FD, Petes M, Cosgrove DM, Taylor PC, Phillips OF. Late survival following use of intra-aortic balloon pumping in revascularization surgery. Ann Thorac Surg 1980; 30-48.
8. Pennington DG, Swartz M, Codd JE, Merjavy JP, Kaiser GC. Intra-aortic balloon pumping in cardiac surgical patients: a nine year experience. Ann Thorac Surg 1983; 36:125.
9. Moulopoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta: a mechanical assistance to the failing circulation. Am Heart J 1962; 63:669.
10. Kantrovitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JLJR. Initial clinical experience with intra-aortic balloon pumping in cardiogenic shock. JAMA 1968; 203:113.
11. Goldberg MJ, Ruabenfire M, Kantrovitz A, et al. Intra-aortic balloon pump insertion: a randomized study comparing percutaneous and surgical techniques. J Am Coll Cardiol 1987; 9:515.
12. Gottlieb SO, Brinker JA, Borkon AM, et al. Identification of patients at high risk for complications for intra-aortic balloon counterpulsation: a multivariate factor risk analysis. Am J Cardiol 1984; 53:1135.
13. Kantrovitz A. Intra-aortic balloon counterpulsation: clinical aspects and prospects. In Unger F (Ed.). Assisted circulation. Berlin: Spring Verlag, 1989, v.3, 52-73.
14. D'Agostino RS, Baldwin JC. Intra-aortic balloon counterpulsation: present status. Compr Ther 1986; 12:47-54.
15. Satler LF, Rackley CE. Assessment of adequate circulatory assist during intra-aortic balloon counterpulsation. In Breast AN (Ed.). Advance in critical care cardiology. Philadelphia Cardiovascular Clinics, 1986, 141-9.
16. Gaiotto FA, Puig LB, Mady C, et al. Substituição da valva mitral com tração dos músculos papilares em portadores de miocardiopatia dilatada. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007; 22(1)68-74.
17. Downing TP, Miller DC, Stinson DB, et al. Therapeutic efficacy of intra-aortic balloon counterpulsation: analysis with concurrent "control" subjects. Circulation 1981; 64(suppl II):II-108.
18. Saxton GA, Andrews CB. An ideal heart pump with hydrodynamic characteristics analogous to the mammalian heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1960; 6:288-91.
19. Magovern Jr GJ. The bio-pump and postoperative circulatory support. Ann Thorac Surg 1993; 55:245-9.
20. Pego-Fernandes PM, Moreira LFP, Jatene FB, Auler Jr JOC, Morais AV, Jatene AD. Circulação assistida com bomba centrífuga no choque cardiogênico após cirurgia com extra-corpórea. Arq Bras Cardiol 1991; 56:313-6.
21. Pego-Fernandes PM, Moreira LFP, Stolf NAG. Circulação assistida na disfunção ventricular: indicações e resultados. In Ramires JAF, Lage S, César LAM, Pileggi F (Eds.). Doença coronária e aterosclerose. São Paulo: Atheneu, 1996, 135-41.
22. Dinkhuysen JJ, Andrade AJP, Manrique R, Biscegli JF. Bomba sanguínea espiral: concepção, desenvolvimento e aplicação clínica de projeto original. Rev Bras Cir Cardiovasc 2007; 32:224-34.
23. Dinkhuysen JJ. Suporte circulatório na disfunção refratária. Rev SOCESP 2002; 12(3):478-87.
24. Deng MC, Eduards LB, Hertz MI, et al. Mechanical circulatory support device database of international society for heart and lung transplantation: third annual report, 2005. J Heart Lung Transplant 2005; 24(9):1182-7.
25. Frazier OH. Chronic left ventricular support with a vented electric assist device. Ann Thorac Surg 1993; 55:273-5.
26. Frazier OH, Wampler R, Duncam JM, et al. First human use of the Hemopump, a catheter-mounted ventricular assist device. Ann Thorac Surg 1990; 49:299-304.
27. Kubrusly LF, Martins AF, Madeira J, et al. Dispositivo de assistência circulatória mecânica intra-ventricular de fluxo axial: estudo *in vitro*. Rev Bras Cir Cardiovasc 2000; 15(2):169-72.
28. Galantier J. Avaliação do emprego clínico do dispositivo de assistência ventricular InCor como ponte para transplante cardíaco. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.
29. Leirner AA. Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva através da assistência circulatória mecânica. In: Anais do CBEB, 2000, 67-75.
30. Rose EA, Gelijns AC, Moskovitz AJ, et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) study group. N Engl J Med 2001; 15345(20):1435-43.
31. Hetzer R, Muller JH, Uleng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. Ann Thorac Surg 2001; 71:S109-13.

Capítulo 3

Edema Agudo dos Pulmões

Marcos Knobel
Jaime Freitas Bastos

Pontos-chave

- O edema agudo dos pulmões pode estar associado a pressão hidrostática do capilar pulmonar normal ou aumentada, caracterizando dois mecanismos determinantes da fisiopatologia, do tratamento e do prognóstico.
- O diagnóstico de edema agudo dos pulmões é clínico e suas manifestações são dependentes do volume de líquido acumulado.
- A dosagem do peptídeo natriurético cerebral tipo B é útil para o diagnóstico diferencial entre dispnéia de origem cardíaca e extracardíaca.
- A primeira conduta em casos de edema agudo de pulmão é posicionar o paciente em decúbito elevado e administrar oxigênio.
- O diurético mais utilizado é a furosemida, que deve ser administrada na dose de 40 a 80 mg, por via endovenosa.
- A morfina ou outros derivados opiáceos devem ser utilizados para alívio da ansiedade e redução da pré-carga e dos reflexos pulmonares responsáveis pela dispnéia.
- A administração de oxigênio com pressão positiva contínua nas vias aéreas através de máscara facial é de grande benefício na terapêutica do edema agudo dos pulmões.

Introdução

O edema agudo dos pulmões (EAP) é uma síndrome clínica que pode resultar de causas diversas (Tabela I). No entanto, as alterações fisiopatológicas finais são semelhantes e decorrem do acúmulo de fluidos nos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões, resultando em hipoxemia, complacência pulmonar diminuída, trabalho respiratório aumentado e relação ventilação-perfusão anormal.[1,2,5,6]

Tabela I. Classificação etiológica do edema agudo de pulmão

Causas hemodinâmicas
Insuficiência ventricular esquerda
Obstrução da valva mitral (estenose mitral, mixoma de átrio esquerdo, trombose de átrio esquerdo)
Arritmias cardíacas
Hipervolemia
Permeabilidade alterada
Endotoxemia
Infecções (viral, bacteriana) pulmonares
Afogamento
Aspiração pulmonar
Anafilaxia
Síndrome do desconforto respiratório agudo
Pressão oncótica do plasma diminuída
Excesso de pressão intrapleural negativa
Reexpansão de pneumotórax
Miscelânea
Neurogênico após traumatismo craniano
Edema pulmonar de altitude
Embolia pulmonar

Fisiopatologia

Base estrutural para o edema pulmonar

A maior parte da evidência disponível indica que a microcirculação pulmonar possui a mais especializada estrutura de trocas de fluidos e proteínas entre o sistema

circulatório e os tecidos. No lado arterial, esses vasos não possuem camada média ou adventícia, consistindo apenas em endotélio e lâmina basal, com diâmetro inferior a 75 µm. No lado venoso, tais microvasos pulmonares podem apresentar diâmetro com mais de 200 µm, com constituição de endotélio e lâmina basal, porém com área de superfície total relativamente menor. Os capilares pulmonares são rodeados pelo espaço alveolar e pelo espaço intersticial. Normalmente, a barreira possui um "lado fino", onde o endotélio capilar e o epitélio alveolar são separados apenas pelas suas finas membranas basais acoladas, reduzindo a distância para a difusão de oxigênio e dióxido de carbono para menos de 1 µm. O lado oposto do capilar e da barreira é o chamado "lado espesso", com membranas basais não-fundidas, presença de células e tecido conjuntivo frouxo (Figura 1).

O edema intersticial é coletado primariamente no lado espesso da interface alveolocapilar, onde a maioria das junções endoteliais é encontrada. O movimento fisiológico de pequenas proteínas e líquido provavelmente ocorre através dessas junções intercelulares. Modelos experimentais mostram que altas pressões de distensão (hidrostáticas) podem abrir tais junções. Evidências recentes sugerem que a água pode mover-se através das células endoteliais pulmonares por meio de aquaporinas e canais transcelulares de água, na presença de estresse hidrostático. Quando filtrados, água, íons e pequenas proteínas entram no espaço intersticial do pulmão. Tal espaço pode ser dividido em intersticial alveolar (lado espesso da barreira) e intersticial extra-alveolar. Vasos linfáticos não são encontrados no interstício alveolar, mas apenas no tecido conjuntivo frouxo do interstício extra-alveolar dos espaços peribroncovasculares, septos interlobulares e pleura. Embora estes compartimentos sejam contínuos, a pressão hidrostática do espaço intersticial extra-alveolar é negativa em relação à pressão do interstício alveolar. Este gradiente de pressão permite drenagem do fluido filtrado em direção aos espaços peribroncovasculares, alcançando-se os capilares linfáticos. Além disso, o tecido conjuntivo frouxo é muito distensível, permitindo coletar-se grande volume de fluido sem grande aumento na pressão intersticial, garantindo manutenção do gradiente e do movimento deste fluido até o hilo pulmonar.

Recentemente, demonstrou-se que somente os espaços peribroncovasculares podem coletar mais de 500 ml de líquido. Normalmente, os capilares linfáticos podem transportar este filtrado numa taxa de 20 ml/h para a circulação sistêmica. É possível um aumento de até dez vezes nesta taxa sem que exista comprometimento alveolar. Quando a pressão intersticial excede a pressão pleural, o líquido move-se através da pleura visceral, criando o derrame pleural. De uma maneira geral, uma vez que a pressão atrial esquerda aumenta acima de 25 mmHg, o líquido intersticial quebra as junções intercelulares do epitélio pulmonar e atinge o interior dos alvéolos.[16,17]

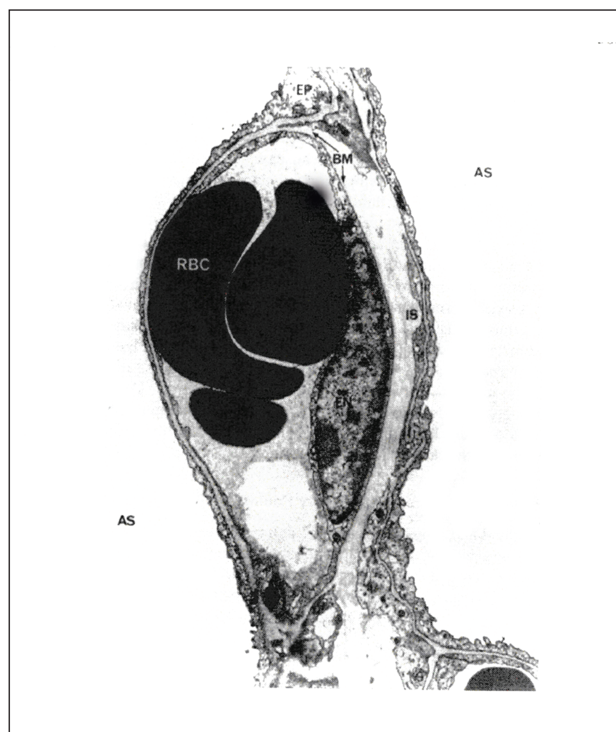


Figura 1. Estrutura da barreira alveolocapilar. RBC: eritrócito; BM: membrana basal; AS: alvéolo; IS: lado espesso da membrana alveolocapilar com tecido conjuntivo frouxo.

Equação de Starling

As forças que governam as trocas de fluidos através da membrana capilar estão demonstradas na Tabela II, juntamente com a equação de Starling, e incluem as pressões hidrostáticas capilar e intersticial e as pressões osmóticas geradas pelas proteínas, principalmente pela albumina do plasma e pelo fluido intersticial que circunda o capilar.[1,2,5-7]

Para finalidades práticas, a equação de Starling fornece boa base de entendimento do defeito primário que acarreta o edema agudo de pulmão. Dois mecanis-

Tabela II. Equação de Starling

Qf	$= Kf\,(Pc - Pi) - Kp\,(\pi c - \pi i)$
Qf	taxa de filtração de fluidos
Kf	coeficiente de transporte de água
Pc	pressão hidrostática capilar
Pi	pressão hidrostática intersticial
Kp	coeficiente de transporte de proteínas
πc	pressão coloidosmótica capilar
πi	pressão coloidosmótica intersticial

mos fisiopatológicos são conhecidos, sendo o principal a elevação da pressão hidrostática capilar em decorrência do aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo por falência ventricular esquerda. Por isso, este tipo de edema pulmonar é chamado cardiogênico ou hemodinâmico (Figura 2).

Deve-se considerar que a equação de Starling falha ao não considerar dois fatores:

- Função dos capilares linfáticos, que removem grande parte do líquido filtrado através da parede microvascular.
- Movimento de líquido filtrado, que depende da superfície de filtração e da área da superfície vascular perfundida nos pulmões, que pode variar sob condições patológicas ou normais.

Um aumento desta área pode levar a um aumento do fluxo linfático sem mundança em qualquer das variáveis da equação de Starling.[16,17] O outro mecanismo relaciona-se a um aumento da permeabilidade da membrana endotelial do capilar pulmonar, levando a um incremento do fluxo de proteínas do capilar para o espaço intersticial.[8] Mais especificamente, há uma lesão do endotélio vascular impedindo que este mantenha sua função de membrana semipermeável. Na equação, representa uma diminuição do Kp. Como se observa na equação de Starling (Tabela II), a taxa de filtração de fluidos está aumentada. Este tipo de edema é chamado não-cardiogênico.

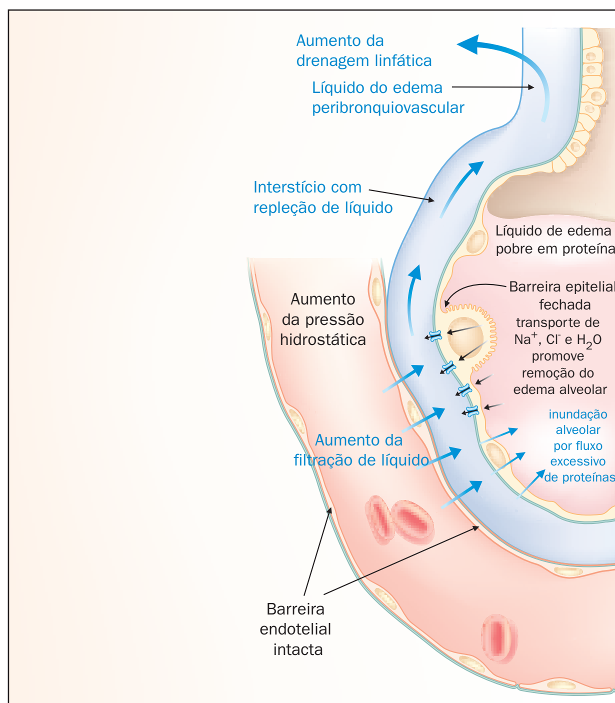


Figura 2. Edema agudo de pulmão cardiogênico: mecanismo.

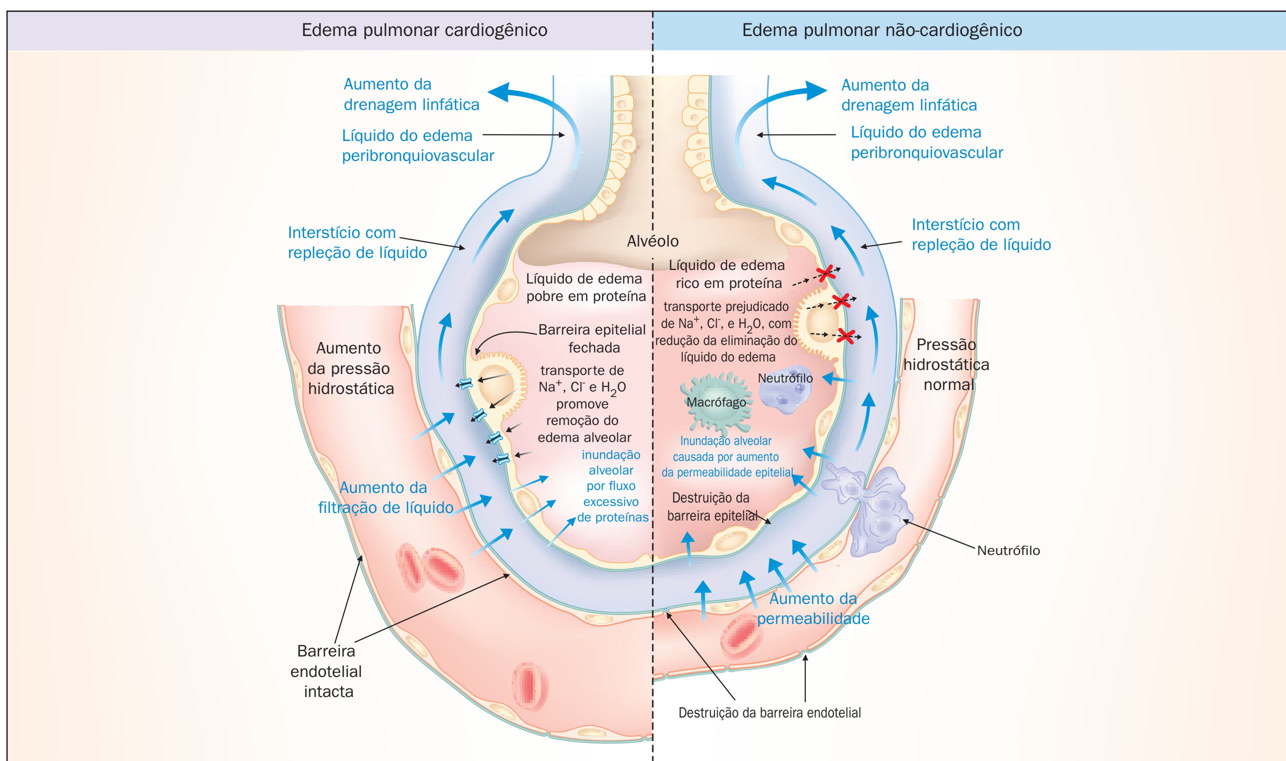


Figura 3. Edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico: mecanismos.

O diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico é de extrema importância prática, pois o tratamento e o prognóstico são completamente diferentes (Figura 3).[15]

A remoção de líquido dos espaços aéreos depende do transporte ativo de sódio e cloro através do epitélio alveolar. Estes íons são lançados para fora do alvéolo, provocando a saída passiva de água do alvéolo através de aquaporinas, localizadas principalmente em pneumócitos do tipo 1.[17]

Etiologia

O edema agudo de pulmão está quase sempre associado a insuficiência cardíaca aguda ou crônica, decorrente de emergências hipertensivas, cardiomiopatias (isquêmica, hipertensiva, valvar, idiopática etc.) e síndrome coronária aguda com ou sem supradesnivelamento de ST, entre outras causas. A insuficiência cardíaca pode também ser precipitada por taquiarritmias. Raramente, pode ocorrer na ausência de cardiopatia, como o edema pulmonar neurogênico (lesões encefálicas ou hemorragias intracranianas), por hiperatividade alfa-adrenérgica (feocromocitoma) ou na estenose da artéria renal (*flush pulmonary edema*). O denominador comum a todas estas etiologias é o aumento da pressão hidrostática capilar além de 25 mmHg, daí o termo edema agudo hemodinâmico.[5,6,17] Neste capítulo, consideraremos a abordagem do edema agudo de pulmão cardiogênico.

Quadro clínico

O diagnóstico de edema agudo de pulmão é clínico e suas manifestações são dependentes do volume de líquido presente. Assim, o quadro se inicia com taquipnéia, taquicardia e estertores em bases pulmonares, podendo progredir para dispnéia franca, estertoração até ápices e tosse com expectoração rósea, mimetizando um afogamento.

Ao exame físico, constata-se palidez, sudorese fria, cianose de extremidades e utilização de musculatura respiratória acessória com respiração superficial e ruidosa. À ausculta pulmonar, encontram-se sibilos, estertores crepitantes e subcrepitantes até os ápices. A ausculta cardíaca fica prejudicada pelo quadro respiratório, mas às vezes pode-se detectar ritmo de galope ou sopros cardíacos. A pressão arterial pode estar elevada, como em emergências hipertensivas, ou baixa, caracterizando o choque cardiogênico.[13,16]

Exames complementares

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é de grande valia no reconhecimento da etiologia do edema agudo de pulmão, permitindo iniciar tratamento específico. Bradiarritmias e taquiarritmias podem ser diagnosticadas. O eletrocardiograma pode revelar alterações isquêmicas nas síndromes coronárias agudas, como desnivelamentos do segmento ST, alterações da onda T e aparecimento de ondas Q. Em emergências hipertensivas, pode-se verificar alterações crônicas da cardiopatia hipertensiva, como sobrecarga de câmaras esquerdas e alterações da repolarização ventricular. Nas cardiomiopatias, os achados podem ser bloqueios de ramo, sobrecargas de câmaras e áreas eletricamente inativas. Valvopatias podem cursar com sobrecargas atriais e ventriculares, além de fibrilação e *flutter* atrial.

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é de fundamental importância no diagnóstico do edema agudo de pulmão. A presença de cardiomegalia sugere cardiomiopatia dilatada, enquanto o aumento do átrio esquerdo, do tronco da artéria pulmonar e do ventrículo direito sugerem estenose mitral (Figura 4).

Nos campos pulmonares, o edema intersticial geralmente precede o alveolar.

Edema intersticial

O sinal radiológico mais precoce de hipertensão venocapilar pulmonar é a redistribuição do fluxo sangüíneo para o ápice dos pulmões devido ao aumento do calibre dos vasos, a chamada cefalização da

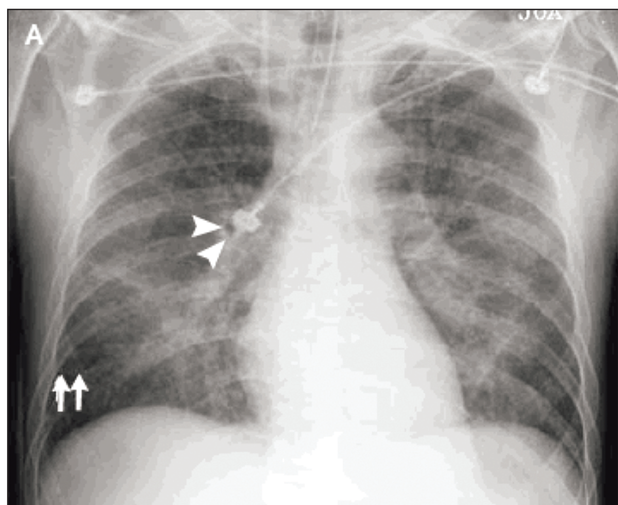


Figura 4. Edema agudo de pulmão cardiogênico. Acima: hilo aumentado – aumento dos espaços peribroncovasculares; abaixo: linhas septais proeminentes – linhas B de Kerley.

trama vascular. Com o aumento progressivo da pressão hidrostática do capilar pulmonar, ocorre transudação de líquido para o espaço intersticial, principalmente na região peri-hilar e nas bases pulmonares. Assim, ocorre perda da nitidez do contorno dos vasos hilares e espessamento das linhas septais intersticiais. Estas aparecem na radiografia de tórax como "traves" horizontais na periferia pulmonar (linhas B de Kerley) ou verticais, estendendo-se da região peri-hilar ao ápice (linhas A de Kerley). Pode haver espessamento das paredes brônquicas devido ao edema da parede brônquica e do interstício peribrônquico. Este achado não é específico, podendo também ser observado em indivíduos normais ou em portadores de pneumopatia. Espessamento das fissuras interlobares e derrame pleural são encontrados quando o edema intersticial está mais acentuado.

Edema alveolar

Quando a pressão capilar pulmonar ultrapassa 25 mmHg, há extravasamento de líquido para o espaço alveolar, acomentendo principalmente a região peri-hilar, mas podendo estender-se até as regiões cortical e subpleural. O padrão radiológico denominado asa de borboleta corresponde a edema alveolar de distribuição predominante peri-hilar. Em outras situações, o infiltrado alveolar forma opacificações de contornos regulares que podem simular a presença de uma neoplasia pulmonar, imagem denominada pseudo-tumor e que regride com a melhora clínica do paciente. A imagem de edema agudo também pode ser unilateral. Após a regressão do edema agudo de pulmão, o padrão radiológico pode levar de doze a 24 horas para voltar à condição anterior.[12]

Exames laboratoriais

Gasometria arterial

O padrão gasimétrico depende do estágio evolutivo em que se apresenta o edema agudo de pulmão. Nos casos de instalação progressiva, encontra-se hipoxemia com hipocapnia devido ao aumento da freqüência respiratória. Com a evolução do quadro, há acentuação da hipoxemia e elevação dos níveis de CO_2. Em casos de instalação súbita, a hipoxemia correlaciona-se com o nível de pressão capilar pulmonar e pode ocorrer hipercapnia mais precocemente. Em estágios avançados, pode-se verificar acidose mista.

Marcadores de necrose miocárdica

A dosagem seqüencial da fração MB da creatinofosfoquinase (CKMB) e da troponina (T ou I) são de fundamental importância para a exclusão ou a confirmação de um infarto, principalmente quando o eletrocardiograma não for diagnóstico.

Peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP)

O peptídeo natriurético cerebral tipo B constitui um importante instrumento para o diagnóstico diferencial entre dispnéia de origem cardíaca e não-cardíaca, além de auxiliar no diagnóstico, no prognóstico e na monitorização terapêutica dos casos de insuficiência cardíaca descompensada[14,20] (Tabela III).

D-dímero

A dosagem do D-dímero tem importância no diagnóstico e principalmente na exclusão de processos trombóticos agudos, quando normal. Neste caso, permite o diagnóstico diferencial entre edema agudo de pulmão e tromboembolismo pulmonar.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame de fundamental importância para a definição etiológica de certos casos. Permite a avaliação da contratilidade miocárdica global e segmentar, neste caso avaliando o comprometimento isquêmico. A função sistólica do ventrículo esquerdo é quantificada pela fração de ejeção e pela porcentagem de encurtamento.[19] A avaliação da função diastólica é importante, já que cerca de 40% dos pacientes com sinais de insuficiência cardíaca apresentam função sistólica normal. O ecocardiograma detecta e quantifica disfunções valvares primárias e secundárias à dilatação ventricular; e permite diagnosticar complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio, como disfunção ou ruptura de músculo papilar, aneurisma ventricular, comunicação interventricular e ruptura da parede livre do ventrículo.

Tabela III. Graus de recomendação e níveis de evidência para o uso de peptídeo natriurético cerebral tipo B na insuficiência cardíaca descompensada

Condição	Grau de recomendação	Nível de evidência
Diagnóstico diferencial	IIa	B
Acompanhamento terapêutico	IIa	B
Avaliação prognóstica	IIa	C

Tratamento

O paciente deve ser monitorizado e posicionado em decúbito elevado. Com isso, há redução do retorno venoso e, conseqüentemente, da précarga.[15,16] O líquido tenderá a acumular nas bases pulmonares, melhorando a relação ventilação-perfusão. Além disso, a posição sentada facilita a movimentação diafragmática pela ação da gravidade, diminuindo o trabalho respiratório.

Cateteres nasais não são efetivos no edema agudo de pulmão, pois o paciente costuma respirar pela boca. O oxigênio é melhor administrado através de máscara facial tipo Venturi, que oferece frações inspiradas de oxigênio de até 50%. A correção da hipoxemia causa diminuição da pressão arterial pulmonar média e aumento do débito cardíaco.

Diuréticos de alça como a furosemida, na dose de 40 a 80 mg administrados por via endovenosa, têm efeito imediato por aumentar a capacitância venosa. Assim, esses diuréticos diminuem a pré-carga antes de induzir diurese.

Opiáceos como a morfina são extremamente úteis e bem tolerados no tratamento do edema agudo de pulmão.[14,15] Doses de 2 mg de morfina devem ser administradas em intervalos de um a dois minutos até que a ansiedade provocada pelo desconforto respiratório seja aliviada. A morfina também reduz a pré-carga e os reflexos pulmonares responsáveis pela dispnéia. Apesar de bem tolerada, pode provocar broncoconstrição por liberação de histamina e hipoventilação. O naloxone na dose de 0,4 mg, em intervalos de três minutos, é antídoto específico de opiáceos.

O uso de nitratos sublinguais repetidos a cada cinco a dez minutos é de grande valor na terapêutica inicial do edema, seja de etiologia isquêmica ou não. Podem ser ministrados antes que se obtenha um acesso venoso. A seguir, se o paciente não estiver hipotenso, pode-se iniciar nitroglicerina endovenosa na dose de 0,3 a 0,5 mg/kg/min. Menos utilizado atualmente, o nitroprussiato de sódio está indicado em emergências hipertensivas, em pacientes cuja resposta com a nitroglicerina foi insatisfatória, ou em casos de insuficiência aórtica ou mitral aguda. Inicia-se com 0,1 mg/kg/min, titulando-se a dose até resolução do edema agudo de pulmão ou até que a pressão sistólica atinja 90 mmHg. Na maioria dos pacientes com edema, há grande probabilidade de reversão com esses procedimentos rotineiros.

Caso a resposta ao tratamento não seja suficiente e o paciente continue a manifestar sinais de insuficiência respiratória, deve-se iniciar ventilação com pressão positiva, que pode ser oferecida de modo não-invasivo com máscara de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).[17,18] O CPAP tem diversos efeitos hemodinâmicos e pulmonares demonstrados:

- A redução da pré-carga é um efeito hemodinâmico benéfico, pois estes pacientes apresentam pressão venosa central e pressão capilar pulmonar elevadas, com extravasamento de líquido para os pulmões.
- A redução da pós-carga é um efeito hemodinâmico decorrente da elevação da pressão intratorácica, pois ao comprimir o coração ocorre diminuição da pressão transmiocárdica requerida para que este possa exercer pressão sobre as artérias sistêmicas. A pressão positiva também diminui a dilatação das câmaras cardíacas, otimizando sua função contrátil.
- O recrutamento de unidades alveolares previamente não-ventiladas e a compressão de capilares pulmonares são efeitos pulmonares que melhoram a relação ventilação-perfusão e as trocas gasosas.
- A diminuição do trabalho respiratório é um efeito pulmonar decorrente da adição de um alto fluxo ao circuito, auxiliando na inspiração, e da redução da carga imposta à musculatura respiratória.

Estudos recentes demonstram que o uso do CPAP ou mesmo BIPAP (pressão positiva nas vias aéreas em binível) diminui a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica no edema agudo de pulmão. Atualmente, são considerados como medida terapêutica de eleição, especialmente em casos graves, e não apenas uma medida de suporte.[15-18]

O momento de realizar intubação orotraqueal deve ser ponderado pelo médico. Muitas vezes, o desconforto respiratório intenso acompanhado de agitação psicomotora, sudorese e cianose podem persuadir o médico a indicar esse procedimento imediatamente. No entanto, a colocação de cânula traqueal requer decúbito mais baixo, interrupção momentânea da administração de oxigênio e sedação, além de ser procedimento que pode elevar a pressão arterial sistêmica e a pressão hidrostática do capilar pulmonar. Situações de grave instabilidade hemodinâmica, como choque ou arritmias graves, requerem pronta intubação, além das medidas específicas, como agentes inotrópicos (particularmente a dobutamina), cardioversão elétrica ou marca-passo transvenoso (Tabela IV).

Tabela IV. Conduta no edema agudo de pulmão
Oxigenioterapia
Nitroglicerina SL ou EV
Diurético EV
Sulfato de morfina
Droga vasoativa: instabilidade hemodinâmica (nitroprussiato, dobutamina e dopamina)
Trombólise ou revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia) quando houver IAM/isquemia miocárdica
Máscara CPAP/BiPAP: ventilação mecânica para hipóxia severa sem resposta rápida ao tratamento ou acidose respiratória
Correção da doença de base (por exemplo, plastia ou troca valvar em insuficiência mitral aguda) quando possível

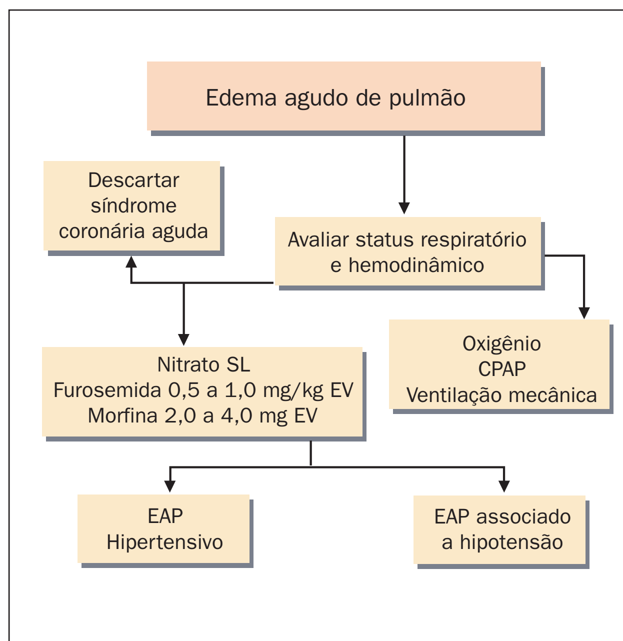


Figura 5. Abordagem terapêutica do edema agudo de pulmão.

Resumo

O edema agudo dos pulmões (EAP) é uma síndrome clínica caracterizada por acúmulo de fluidos nos espaços intersticiais e alveolares dos pulmões, resultando em hipoxemia, complacência pulmonar diminuída, trabalho respiratório aumentado e relação ventilação-perfusão anormal.

As causas são diversas, incluindo alterações hemodinâmicas, da permeabilidade capilar pulmonar, diminuição da pressão oncótica plasmática, excesso de pressão intrapleural negativa, dentre outras.

O diagnóstico do EAP é clínico, apresentando o paciente taquipnéia, dispnéia, taquicardia, tosse com expectoração rósea. Ao exame físico constata-se palidez, sudorese fria, cianose de extremidades, utilização da musculatura respiratória acessória, com respiração superficial e ruidosa. Na ausculta pulmonar encontram-se sibilos, estertores crepitantes e subcrepitantes até os ápices. Ritmo de galope ou sopros são percebidos à ausculta cardíaca. A pressão arterial pode estar aumentada ou diminuída nos casos de choque cardiogênico.

Exames complementares também são úteis para auxílio diagnóstico e etiologia do EAP, dentre estes se destacam o eletrocardiograma, a radiografia de tórax, exames laboratoriais como marcadores de necrose miocárdica e BNP e o ecocardiograma.

Medidas fundamentais no tratamento do EAP compreendem: posicionar o paciente em decúbito elevado, suporte ventilatório com oxigênio, administrar drogas endovenosas como diuréticos, morfina, vasodilatadores como nitratos, drogas vasoativas inotrópicas como a dobutamina e a ventilação não invasiva com pressão positiva como CPAP ou BIPAP.

Bibliografia

1. Bernard GR, Bigtram R. Pulmonary edema: pathophysiologic mechanisms and new approaches to therapy. Chest 1986; 89:549.
2. Brigham KL, Snell Jr JD, Harris TR, et al. Indicator dilution lung water and vascular permeability in humans. Circ Res 1979; 44:523.
3. Figuesias J, Weil MH. Hypovolemia and hypotension complicating management of acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1979; 44:1349.
4. Figuesias J, Weil MH. Blood volume prior to and following treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. Circulation 1978; 57:349.
5. Guyton AC (Ed.). Textbook of medical physiology. 7.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986, 372.
6. Harris P, Heath D. Pulmonary edema. In Harris P, Heath D, (Eds.). The human pulmonary circulation. 3.ed. New York: Churchill Livingstone, 1986, 373-83.
7. Morisette M, Weil MH, Shubin H. Reduction in colloid osmotic pressure associated with total progression of cardiopulmonary failure. Crit Care Med 1975; 3:115.
8. Parker JC, Parker RE, Granger DN, et al. Vascular permeability and transvascular fluid and protein transport in the day lung. Circ Res 1981; 48:549.
9. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1985; 55:296.
10. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue space. J Physiol (Lond) 1986; 19:312.
11. Taylor AE, Barnard JW, Barman SA, et al. Fluid balance. In Crystal RG (Ed.). The lung: scientific foundations. New York: Raven Press, 1991, 1156-8.
12. Turner AF, Lan FV, Jacobson G. A method for the estimation of pulmonary venous and arterial pressures from the routine chest roentgenogram. AJR 1972; 116:97.
13. Willians Jr JF, Rourke RA, Ryan TJ, et al. Task force on practice guidelines of heart failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Circulation 1995; 92:2764-84.
14. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996; 27:1144-7.
15. Hunt SA, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2001; 104:2996-3007.
16. Lorraine BW, Michael AM. Acute pulmonary edema. N Engl J Med 2005; 353:2788-96.
17. Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. Respiratory-circulatory interactions in health and disease. Marcel Dekker, 2001.

Capítulo 4

Monitorização Hemodinâmica à Beira do Leito

Maristela Monachini

Pontos-chave

- O uso clínico da monitorização hemodinâmica à beira leito tem sido utilizada há mais de 30 anos no diagnóstico e como guia terapêutico em pacientes críticos. Não é um procedimento terapêutico por si só.
- Apesar da popularidade dos cateteres de artéria pulmonar, os efeitos da monitorização invasiva na sobrevida de pacientes críticos permanece controversa.
- A monitorização dos parâmetros de perfusão e oxigenação tecidual de forma contínua e em tempo real tem sido o objetivo da monitorização hemodinâmica com os novos cateteres de artéria pulmonar com débito cardíaco contínuo e saturação venosa de oxigênio contínua (SVO_2).
- A saturação venosa de oxigênio contínua, fornece na sua monitorização dados de alterações de fluxo sangüíneo (débito cardíaco), oxigenação arterial (SaO_2), consumo de oxigênio e da hemoglobina sérica (Hb).
- A monitorização hemodinâmica detecta com precisão e precocemente diferenças oximéticas entre a saturação venosa da artéria pulmonar e a saturação venosa de átrio direito, sendo que, quando for superior a 10%, faz o diagnóstico precoce de comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio (CIV).
- A presença da onda V proeminente, na curva de pressão de capilar pulmonar, faz o diagnóstico precoce de insuficiência mitral aguda pós-infarto agudo do miocárdio.

Introdução

O uso clínico da monitorização hemodinâmica invasiva tem modificado e redefinido a prática moderna da cardiologia e da medicina intensiva, desde o desenvolvimento dos cateteres pulmonares fluxo – dirigíveis nos anos 1970.[1-2]

Discutiremos neste capítulo os principais parâmetros que podem ser medidos à beira leito, a interpretação dos dados hemodinâmicos e as indicações da monitorização hemodinâmica à beira leito.

Os cateteres de artéria pulmonar (CAP) são utilizados no diagnóstico e como guia terapêutico nas múltiplas condições que acometem os pacientes críticos em todo o mundo (Tabela I). Apesar das décadas de uso do CAP, os efeitos da monitorização hemodinâmica na sobrevida dos pacientes permanecem controversos.[3-7]

A monitorização dos parâmetros de perfusão e oxigenação tecidual, preferencialmente por meio de métodos pouco invasivos de forma contínua e em tempo real e com impacto na sobrevida de pacientes críticos, tem sido o sonho de médicos intensivistas nas últimas décadas.

Avaliação da perfusão tecidual

Em pacientes críticos, a avaliação da perfusão tecidual inicia-se pelo exame físico, principalmente por meio da observação do nível de consciência, das características da pele (que pode encontrar-se pálida, fria e sudoréica nos casos de choque cardiogênico, ou quente e rubra nos pacientes com choque séptico) e da monitorização da diurese horária, que dão informações indiretas da perfusão cerebral, da pele e renal, respectivamente.

Pressão arterial sistêmica média

Em seguida, progride-se para a medida da pressão arterial sistêmica, que nos pacientes em choque deve ser feita preferencialmente através da punção da artéria

femoral, pois é a que melhor reflete a pressão na raiz da aorta. A pressão arterial sistêmica medida através de métodos não-invasivos, assim como pelos acessos das artérias radiais ou braquiais, tem grande dissociação em relação à real pressão na raiz da aorta, pois está sujeita aos fenômenos de vasoconstrição e vasodilatação periféricas presentes nesses pacientes. Pacientes instáveis hemodinamicamente necessitam de freqüentes ajustes das doses de agentes vasoativos, e nesta situação a monitorização da pressão arterial sistêmica média (P_{AM}) de forma invasiva e contínua é mandatória para que alterações abruptas da P_{AM} possam ser rapidamente diagnosticadas e tratadas. Além disso, a punção arterial facilita a coleta sangüínea, particularmente naqueles pacientes em ventilação mecânica que necessitam de várias amostras de sangue arterial para avaliação dos gases sangüíneos. Nessa situação, a cateterização arterial previne repetidos traumas a uma artéria, decorrentes de repetidas punções.

Pressão venosa central

Em 1962, foi introduzida a monitorização da pressão venosa central (PVC) à beira do leito, que foi o primeiro passo importante na avaliação da volemia e da função cardíaca de pacientes críticos.

Para medir a pressão venosa central, utiliza-se um cateter de um ou mais lúmens que é introduzido através de uma veia periférica ou da punção de uma veia central, até que a ponta do cateter atinja a veia cava superior. Como a veia cava superior comunica-se diretamente com o átrio direito, a pressão venosa central, assim como a pressão do átrio direito (PAD), pode ser medida continuamente através de um transdutor de pressão.

O valor da pressão venosa central reflete diretamente a pressão nas grandes veias torácicas. Nos pacientes sem lesão valvar tricúspide, a pressão venosa central e a pressão do átrio direito são iguais à pressão diastólica final de ventrículo direito e representam a pressão de enchimento, ou seja, de pré-carga, do ventricular direito. Essa correlação é possível pois, quando a válvula tricúspide está aberta ao final da diástole, o átrio direito e o ventrículo direito se comunicam livremente, permitindo que as pressões se equilibrem no final da diástole. Os valores normais da pressão venosa central, considerando-se a linha axilar média como a referência para o zero do transdutor, variam de 0 a 8 mmHg. Na ausência de disfunção cardíaca, existe uma correlação razoável entre pressão venosa central, pressão do átrio direito e pressão de capilar pulmonar (PCP). A correlação entre pressão venosa central e pressão de capilar pulmonar em pacientes com doença arterial coronária é boa na presença de fração de ejeção de ventrículo esquerdo normal (FEVE > 50%), e na ausência de áreas discinéticas ou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Existe, porém, fraca correlação entre pressão venosa central e pressão do átrio direito ou pressão de capilar pulmonar em pacientes com doença valvar cardíaca, naqueles com infarto de ventrículo direito ou hipertensão pulmonar. Nessas situações é preferível a monitorização da pressão de capilar pulmonar ao invés da pressão venosa central, para aferir a volemia e guiar a reposição volêmica.

Um método alternativo de aferição da pressão venosa central é através da coluna de água, sendo então a pressão medida em cmH_2O e não em mmHg, como ocorre nos transdutores eletrônicos (1 cm H_2O = 1,36 x 1 mmHg).

O cateter venoso central também permite a coleta de amostras sangüíneas, principalmente para a gasometria venosa central, que fornece os dados de pressão parcial venosa de oxigênio (PvO_2) e da saturação venosa de oxigênio (SvO_2), extremamente importantes para guiar o suporte hemodinâmico de pacientes em choque.

Monitorização da pressão de artéria pulmonar

Os cateteres de artéria pulmonar permitem a medida da pré-carga, da pós-carga e do débito cardíaco, fornecendo dados adicionais para auxiliar nas decisões clínicas. Desde que foram introduzidos na prática clínica, em 1970,[1] os cateteres de artéria pulmonar tornaram-se um importante aliado na avaliação e no tratamento de pacientes críticos. Os mais utilizados atualmente são os cateteres de 7 F e com quatro lúmens, sendo que os de dois lúmens são utilizados para transmitir sinais de pressão e colher amostras sangüíneas da artéria pulmonar e do átrio direito, os de um lúmen são utilizados para a insuflação do balão e o último conduz um cabo para um termistor localizado na ponta distal do cateter (Figura 1). O cateter de quatro lúmens permite a monitorização da pressão de artéria pulmonar (PAP, lúmen distal com o balão desinsuflado), da pressão de capilar pulmonar (lúmen distal com o balão insuflado) e da pressão do átrio direito (lúmen proximal) (Figura 1); a determinação do débito cardíaco se dá através da técnica de termodiluição (DC, termistor distal) e da coleta de amostras sangüíneas da artéria pulmonar e do átrio direito.

Novos cateteres de artéria pulmonar têm a adição de um quinto lúmen contendo dois filamentos de fibras ópticas para medir continuamente a saturação venosa de oxigênio. Além disso, novas técnicas foram incorporadas aos cateteres de artéria pulmonar de fluxo dirigível para determinação do débito cardíaco contínuo (DCC); (Figura 1).[8]

A medida do débito cardíaco contínuo baseada no princípio da termodiluição só foi possível através da incorporação de um filamento térmico de 10 cm que envolve o cateter e fica no nível do ventrículo direito. Essa nova tecnologia utiliza alterações na temperatura sentidas pelo termistor distal para determinar o fluxo sangüíneo, mas, ao invés de utilizar injeções de solução

cristalóide, pulsos térmicos de pequena energia (7,5 W) são enviados pelo computador, levando ao aquecimento do cateter e do sangue ao redor (a temperatura do cateter permanece sempre abaixo de 44ºC, não havendo, desta forma, efeitos deletérios para o miocárdio ou para os componentes sangüíneos). O termistor localizado na ponta distal do cateter sente as pequenas alterações da temperatura sangüínea, que se eleva em contato com o filamento térmico. O débito cardíaco contínuo é computado pela equação de conservação da energia, sendo atualizado a cada trinta segundos, e o monitor apresenta a sua tendência a cada três a seis minutos. Desta forma, a medida do débito cardíaco não é contínua e em tempo real, e sim contínua e quase em tempo real.

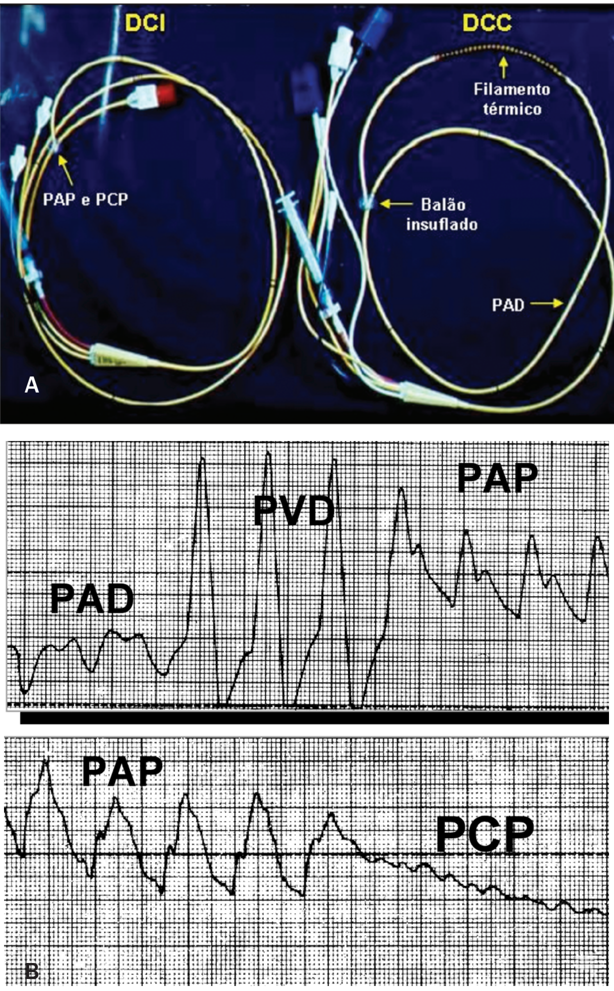


Figura 1. A) Cateteres de artéria pulmonar: à esquerda para aferição do débito cardíaco pelo método intermitente (DCI) e à direita pelo método contínuo (DCC). B) Curvas referentes à passagem de cateter de artéria pulmonar, mostrando seqüencialmente as pressões de átrio direito (PAD), ventrículo direito (PVD), artéria pulmonar (PAP) e pressão de capilar pulmonar (PCP).

Tabela I. Valores normais dos parâmetros hemodinâmicos medidos e calculados

Pressão arterial sistêmica (PAS)	
Sistólica	100-140 mmHg
Diastólica	60-80 mmHg
Média (PAM)	70-100 mmHg
Pressão de artéria pulmonar (PAP)	
Sistólica	25-35 mmHg
Diastólica	6-12 mmHg
Média (PAPm)	15-20 mmHg
Pressão média de capilar pulmonar (PCP)	8-12 mmHg
Pressão média de átrio direito (PAD)	5-10 mmHg
Índice cardíaco (IC) = débito cardíaco (DC)/superfície corpórea	2,8-4,2 l/min/m^2
Índice de volume sistólico (IVS) = IC/freqüência cardíaca (FC)	30-70 ml/m^2
Índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo (ITSVE) = [IVS x (PAM – PCP)] x 0,0136	40-65 g/min/m^2
Índice de trabalho sistólico de ventrículo direito (ITSVD) = [IVS x (PAPm – PAD) x 0,0136]	8-12 g/min/m^2
Resistência vascular sistêmica (RVS) = [(PAM – PAD)/DC] x 80	900-1400 dinas/s/cm^{-5}
Resistência vascular pulmonar (RVP) = [(PAPm – PCP)/DC] x 80	150-250 dinas/s/cm^{-5}

A correlação do débito cardíaco contínuo com o método clássico da termodiluição (débito cardíaco intermitente – DCI) é muito boa (r = 0,86) (Figura 2), tendo as vantagens da menor intervenção do usuário, de não haver necessidade da infusão de volume e de permitir a análise contínua do débito cardíaco.

Um novo cateter de artéria pulmonar, recentemente introduzido na prática clínica, é capaz de medir a fração de ejeção de ventrículo direito (FEVD) e de calcular o volume diastólico final de ventrículo direito (VdfVD). O conhecimento da função ventricular direita em várias situações clínicas pode esclarecer dados hemodinâmicos importantes no paciente crítico, principalmente no entendimento da interdependência ventricular e da função cardíaca global em pacientes com doença cardiopulmonar.

De acordo com a lei de Frank-Starling, o ventrículo direito tem capacidade de receber grandes quantidades de volume, com pequenas variações de pressão, ao contrário do ventrículo esquerdo, que sofre maiores alterações de pressão com pequenas variações de volume. A medida do VdfVD parece refletir melhor a pré-carga do ventrículo direito quando comparada com a medida da pressão de enchimento ventricular direita, permitindo uma melhor avaliação das necessidades de fluido no pa-

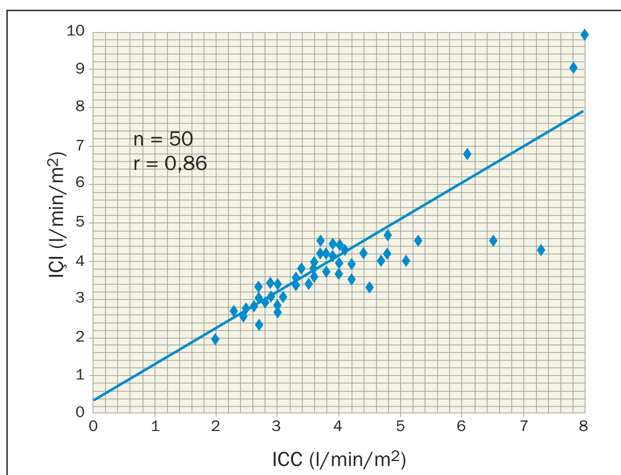


Figura 2. Curva de correlação de pontos entre índice cardíaco contínuo (ICC) e índice cardíaco intermitente (ICI), em pacientes com choque internados na unidade de terapia intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

ciente crítico. Este novo cateter é equipado com um termistor de resposta rápida na sua porção distal, que possibilita a medida das alterações de temperatura da artéria pulmonar a cada batimento cardíaco. Através de um cabo que capta o sinal do eletrocardiograma e o transmite para o computador (Vigilance Monitor – Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA), é possível precisar o ponto exato da sístole em que está sendo captado o sinal. Por meio da estimativa acurada das alterações de temperatura que ocorrem entre os consecutivos batimentos cardíacos durante a porção logarítmica do decaimento da curva durante o retorno à temperatura basal, o computador pode calcular a temperatura residual e converter este cálculo da temperatura residual em fração de ejeção de ventrículo direito. O índice de volume sistólico (calculado pela divisão do índice cardíaco pela freqüência cardíaca, IVS = IC/FC) pode ser dividido pela fração de ejeção, possibilitando o cálculo do índice de volume diastólico de ventrículo direito (IVdfVD). Subtraindo-se o IVS do IVdfVD, obtém-se o índice de volume sistólico final de ventrículo direito (IVsfVD). Assim, esta nova tecnologia incorporada ao cateter de artéria pulmonar permite os cálculos repetitivos da fração de ejeção de ventrículo direito e dos volumes sistólicos e diastólicos de ventrículo direito.

Este cateter parece ser especialmente útil nos pacientes com hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e/ou esquerda de grau importante, pacientes em ventilação mecânica com níveis de pressão positiva no final da expiração (PEEP) elevados, que alteram a medida da pressão de capilar pulmonar, em pacientes com insuficiência hepática com instabilidade hemodinâmica e/ou choque.

Tabela II. Cálculo dos principais parâmetros de função ventricular direita e em valores normais

IVS = IC/FC (nl: 30-65 ml/bat/m^2)
FEVD = IVS/IVdfVD (nl: 40%)
IVdfVD = IVS/FEVD (nl: 60-100 ml/m^2)
IVsfVD = IVdfVD – IVSVD (nl: 30-60 ml/m^2)

Monitorização contínua da saturação venosa de oxigênio

O transporte de oxigênio é definido como o balanço total entre a oferta e a demanda de oxigênio. A demanda de oxigênio é mais difícil de ser calculada. Na maior parte das situações clínicas, a demanda de oxigênio é igual ao consumo de oxigênio, que é a quantidade de oxigênio realmente utilizada pelo paciente.

O consumo de oxigênio é definido pela equação de Fick como: VO_2 = DC x hemoglobina sérica x 13,8 x (saturação arterial de oxigênio [SaO_2] – SvO_2). A partir da equação de Fick, calcula-se a saturação venosa de oxigênio como sendo a diferença entre oferta e consumo de oxigênio ($SvO_2 = TO_2 - VO_2$). Portanto, a saturação venosa de oxigênio depende de quatro determinantes primários: débito cardíaco, concentração da hemoglobina sangüínea, saturação da oxiemoglobina e consumo de oxigênio. Aumentos não-compensados do VO_2 ou queda do débito cardíaco, da concentração da hemoglobina ou da SaO_2, reduzem a saturação venosa de oxigênio. Por outro lado, o aumento da oferta de oxigênio além das alterações do VO_2 elevam a saturação venosa de oxigênio.

Em 1980, os cateteres de artéria pulmonar sofreram a sua principal modificação desde que a termodiluição para aferição do débito cardíaco havia sido introduzida (1972). Foram incorporados ao cateter dois filamentos de fibras ópticas que transmitem e recebem ondas estreitas de luz de espectro vermelho e infravermelho, refletindo as características da hemoglobina total e da oxiemoglobina. Quando as células vermelhas passam pelo sensor do cateter de artéria pulmonar, a luz é refletida de volta para o transdutor de fibra óptica, que transmite a informação para um microprocessador. O computador interpreta o sinal e calcula a diferença entre a hemoglobina total e a oxiemoglobina e, desta forma, afere os níveis de saturação venosa de oxigênio nos últimos cinco segundos. O monitor mostra uma média atualizada a cada segundo.

Pressão de capilar pulmonar

A pressão de capilar pulmonar reflete, com bastante acurácia, a pressão de átrio esquerdo. Através da insuflação do balão da porção distal do cateter de artéria pulmonar, que oclui um ramo da artéria pulmonar,

pode-se abolir a pressão diferencial entre os ramos distais da artéria pulmonar em relação à ponta do cateter e os capilares e veias pulmonares, e o átrio esquerdo. Através de um sistema de vasos comunicantes, a pressão de capilar pulmonar reflete a pressão de átrio esquerdo. As variações fásicas do traçado de pressão de capilar pulmonar obtido desta maneira são similares às do átrio esquerdo. Durante a diástole do ventrículo esquerdo e na ausência de obstrução da válvula mitral, a pressão de átrio esquerdo e a pressão diastólica de ventrículo esquerdo (PdVE) têm uma correlação muito próxima. Assim, determinando-se a pressão de capilar pulmonar uma estimativa da PdVE pode ser obtida.

No final da diástole, a pressão diastólica de artéria pulmonar (PdAP), a pressão de capilar pulmonar, a pressão de átrio esquerdo e a PdVE são virtualmente idênticas. Uma correlação excelente entre pressão de capilar pulmonar e pressão de átrio esquerdo tem sido demonstrada em pacientes com doença arterial coronária e doença valvar cardíaca. No entanto, em níveis elevados de pressão de capilar pulmonar (acima de 25 mmHg) existe discrepância entre estas pressões, relacionada às diferenças entre a complacência das veias pulmonares e do átrio esquerdo.

A ventilação mecânica e a PEEP também produzem diferenças variáveis entre a pressão de capilar pulmonar e a pressão de átrio esquerdo. Altos níveis de PEEP aumentam a pressão de átrio direito (PAD), a pressão de artéria pulmonar e as pressões pleurais. Embora, em geral, a pressão de capilar pulmonar tenda a aumentar com a PEEP, diminuição ou não-alteração dos valores da pressão de capilar pulmonar também têm sido relatadas. A posição do cateter, a complacência pulmonar, o nível de PEEP, o tipo de ventilação e o nível inicial da pressão de átrio esquerdo contribuem para essas discrepâncias. Com níveis de PEEP abaixo de 10 cmH_2O, as diferenças entre pressão de capilar pulmonar e pressão de átrio esquerdo são mínimas, sendo que as disparidades aumentam com níveis de PEEP superiores a 10 cmH_2O. Em pacientes com ventilação mecânica, a medida da pressão de capilar pulmonar deve ser obtida no final da expiração, quando não existe interferência da pressão positiva inspiratória na medida da pressão de capilar pulmonar (Figura 3).

Com o uso de PEEP ou durante a contração da musculatura expiratória, a pressão pleural pode exceder os valores habituais. Embora valores elevados de PEEP (> 10 cmH_2O) tenham o potencial de interromper a coluna de sangue entre o átrio esquerdo e a ponta do cateter de artéria pulmonar, fazendo com que a pressão de capilar pulmonar reflita a pressão alveolar ao invés da pressão de átrio esquerdo, estudos têm demonstrado que, na maioria dos pacientes (incluindo aqueles com síndrome da angústia respiratória aguda), não existem discrepâncias relevantes entre determinações simultâneas de pressão de capilar pulmonar e PdfVE em valores de PEEP variando de 16 a 20 mmHg.

Figura 3. Oscilação da curva de pressão de capilar pulmonar (PCP) em paciente com ventilação mecânica com pressão positiva. O ponto ideal para aferição da pressão de capilar pulmonar é ao final da expiração.

Para a medida da pressão de capilar pulmonar nestes pacientes, não é recomendada a retirada ou a diminuição da PEEP, que poderia levar à hipóxia e instabilidade hemodinâmica.

A posição do cateter no tórax e sua relação com o átrio esquerdo são também importantes para a adequada reflexão da pressão de átrio esquerdo quando mede-se a pressão de capilar pulmonar. O acesso à pressão de átrio esquerdo quando a pressão de capilar pulmonar é medida depende da presença de fluido (sangue) preenchendo os segmentos vasculares entre a ponta do cateter e o átrio esquerdo. O enchimento dos segmentos intermediários (capilares e veias pulmonares) depende da pressão de artéria pulmonar, da pressão alveolar, da pressão de átrio esquerdo e da relação hidrostática entre os vasos sangüíneos e o átrio esquerdo. Quando a pressão alveolar excede a pressão de artéria pulmonar e as pressões venosas pulmonares, como na zona I do modelo de West (ápice do pulmão), a microvasculatura é comprimida e o sistema de fluidos deixa de existir. A pressão das vias aéreas é então transmitida para a porção colapsada da vasculatura pulmonar. O centro do pulmão é a zona I. Nesta zona, a pressão alveolar é maior que a pressão venosa pulmonar, mas é menor do que a pressão de artéria pulmonar, e a microvasculatura pulmonar apresenta-se apenas parcialmente colapsada. As bases pulmonares são a zona III, onde as pressões arteriais e venosas pulmonares são maiores do que a pressão alveolar. Nesta região, a vasculatura pulmonar permanece preenchida por fluidos, sem sofrer compressão, refletindo com acurácia a pressão de átrio esquerdo (Figura 4). Na posição supina, a maior parte do pulmão encontra-se na zona III, que neste caso corresponde à região posterior dos pulmões. Quando a ponta do cateter encontra-se na zona III, o traçado da pressão de capilar pulmonar geralmente demonstra ondas a e v bem distintas, que correspondem respectivamente à contração atrial e à contração ventricular.

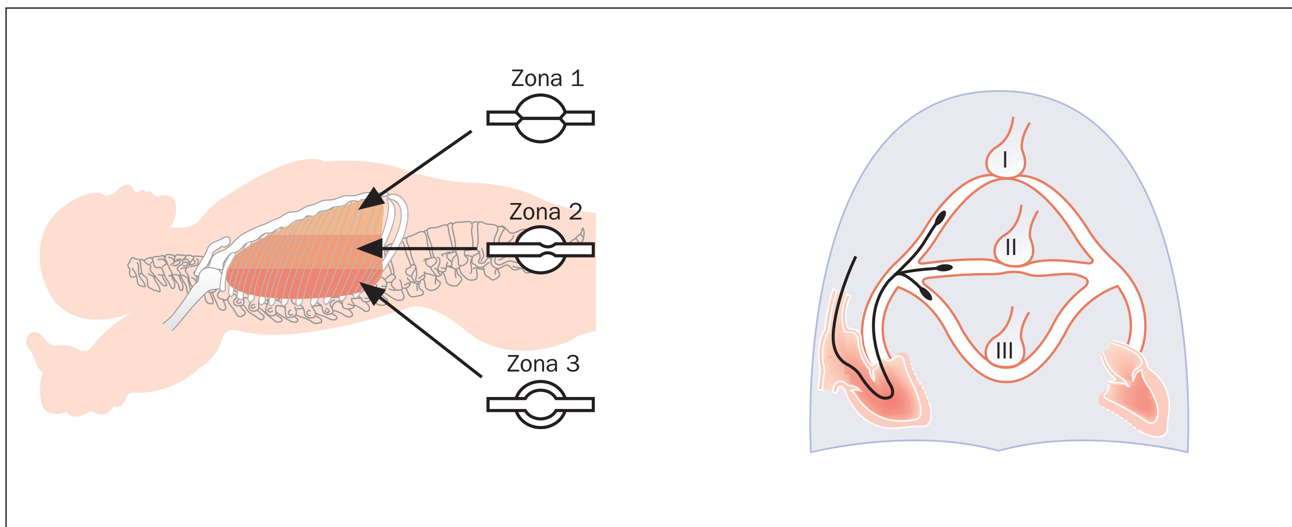


Figura 4. Representação esquemática do pulmão de um paciente na posição deitada. Na zona I, a pressão alveolar é maior do que a pressão de capilar pulmonar (PCP), que se encontra colabada. Nesta região, o orifício distal do cateter de artéria pulmonar sente apenas a pressão intra-alveolar. Na zona II, os capilares pulmonares estão parcialmente colabados, não permitindo a acurácia das medidas de pressão de capilar pulmonar. Na zona III, a pressão intravascular excede a pressão intra-alveolar, e os capilares pulmonares estão totalmente abertos, permitindo a medida correta da PCP. Na posição supina, a zona III corresponde à região posterior dos pulmões.

Pressão diastólica de artéria pulmonar

A pressão diastólica de artéria pulmonar (PdAP) é freqüentemente utilizada como reflexo da pressão de capilar pulmonar e, portanto, também da pressão de enchimento ventricular esquerdo. A PdAP tem boa correlação com a pressão de capilar pulmonar em pessoas normais e em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou insuficiência ventricular esquerda. A PdAP é geralmente 1 a 2 mmHg mais elevada do que a pressão de capilar pulmonar e a pressão de átrio esquerdo. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda, particularmente na presença de diminuição da complacência ventricular esquerda, a PdfVE é geralmente maior do que a PdAP.

Em certas condições clínicas, existe significativa disparidade entre PdAP e a pressão de capilar pulmonar, e a PdAP nestes casos não reflete a pressão de capilar pulmonar ou a PdfVE. A PdAP é consideravelmente maior do que a pressão de capilar pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar pré-capilar. O aumento da resistência vascular pulmonar, independentemente de sua causa, está associado com aumento da PdAP. Se a PdAP excede a pressão de capilar pulmonar em mais de 4 a 5 mmHg, aumento da resistência vascular pulmonar deve ser suspeitado. A diferença entre a PdAP e a pressão de capilar pulmonar também reflete a magnitude do aumento da resistência vascular pulmonar. A resistência vascular pulmonar está elevada em pacientes com hipertensão arteriolar pulmonar, assim como os com hipertensão pulmonar primária, hipertensão pulmonar e secundária ao tromboembolismo pulmonar, *cor pulmonale* agudo e crônico, alguns casos de hiperfluxo pulmonar (como *shunt* esquerda-direita), síndrome de Eisenmenger, hipóxia, alguns casos de elevação crônica da pressão venosa pulmonar (doença valvar cardíaca, insuficiência crônica de ventrículo esquerdo) e obstrução venosa pulmonar.

Na presença de taquicardia excessiva, a PdAP é maior do que a pressão de capilar pulmonar. No momento de colocação do cateter de artéria pulmonar, a diferença entre a PdAP e a pressão de capilar pulmonar deve ser anotada. Na ausência de diferenças significativas (< 4 mmHg), a PdAP pode ser monitorizada ao invés da pressão de capilar pulmonar, para se estimar a pressão de enchimento ventricular esquerdo.

Pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PdfVE)

Uma grande vantagem do cateter de artéria pulmonar é permitir o acesso às pressões do lado esquerdo do coração, especificamente a pressão de átrio esquerdo e a PdfVE, através de punção venosa realizada à beira do leito.

A pressão de enchimento ventricular esquerdo é uma pressão transmural, que é a diferença entre a pressão de distensão no final da diástole (PdfVE) e a pressão extramural resistindo ao seu enchimento. As pressões intrapericárdicas e intrapleurais e a complacência pulmonar contribuem para esta resistência. Com pressões intrapericárdica e intrapleural normais (negativas ou iguais a zero), a PdfVE reflete a pressão de enchimento

ventricular esquerdo. Por outro lado, pressões elevadas intrapericárdicas e intrapleurais são associadas com elevação passiva das pressões nas câmaras cardíacas, incluindo o ventrículo esquerdo. No entanto, as pressões transmurais não se alteram concomitantemente. Como a pressão de capilar pulmonar aumenta em paralelo com a PdfVE, esta não pode ser utilizada para se estimar a pressão de enchimento ventricular esquerdo nessas circunstâncias.

A pressão de capilar pulmonar também não reflete a pressão de enchimento ventricular esquerdo em pacientes com estenose ou insuficiência mitral significativas. Nestes casos, a pressão de capilar pulmonar é normalmente superior à PdfVE. Ao contrário, na presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e diminuição da complacência ventricular esquerda, como em pacientes com estenose aórtica, hipertensão arterial sistêmica ou cardiomiopatia hipertrófica, a PdfVE pode ser consideravelmente maior que a pressão de capilar pulmonar.

Débito cardíaco (DC)

A técnica da termodiluição é a mais utilizada para aferição do débito cardíaco em pacientes críticos. O princípio da termodiluição para aferição do débito cardíaco foi descrito em 1954, e passou a ser utilizado clinicamente em 1972, com a associação da termodiluição ao cateter de artéria pulmonar. Esta técnica é baseada no princípio da diluição do indicador, onde 10 ml de uma solução cristalóide em temperatura ambiente são injetados na corrente sangüínea em velocidade contínua e em triplicata através do lúmen localizado no átrio direito. Um termistor distal, localizado na artéria pulmonar, transmite para o computador as alterações de temperatura ocorridas pela solução em contato com a temperatura corporal. Estes dados são admitidos pelo computador que constrói e integra uma curva, calculando o valor do débito cardíaco em l/min. Quanto maior a velocidade com que a solução é levada através do fluxo sangüíneo até o termistor distal, maior é o débito cardíaco. A relação inversa também é verdadeira, ou seja, quanto menor a velocidade, menor é o débito (Figura 5).

Em pacientes com insuficiência tricúspide grave, arritmias cardíacas e *shunts* intracardíacos, a medida do débito cardíaco pode não ser confiável.

Através dos novos cateteres de artéria pulmonar, pode-se aferir continuamente o débito cardíaco, utilizando o mesmo princípio da termodiluição, sendo que o próprio sangue aquecido pelo filamento térmico funciona como diluente.

Aplicações clínicas: análise das curvas e oximetria

Em pacientes críticos, as medidas das pressões intracardíacas e do débito cardíaco, obtidas através da

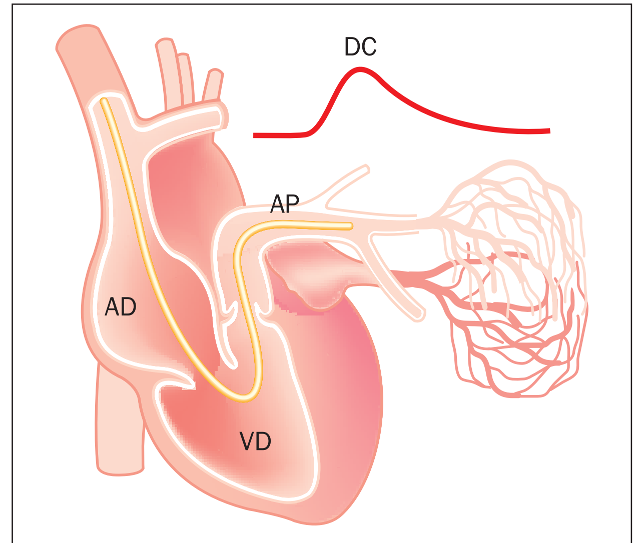


Figura 5. Aferição do débito cardíaco (DC) utilizando-se o método da termodiluição. São injetados 10 ml de solução cristalóide em temperatura ambiente através do átrio direito (AD), que se misturam completamente com o sangue no ventrículo direito (VD). O fluxo sangüíneo resfriado pela solução é então transportado até o termistor localizado próximo da ponta do cateter, na artéria pulmonar (AP). A variação de temperatura é sentida pelo termistor distal e transmitida para o computador, que constrói uma curva. O cálculo da integral desta curva corresponde ao débito cardíaco.

monitorização hemodinâmica à beira do leito, auxiliam no diagnóstico e no manuseio de várias condições fisiopatológicas associadas com alteração da função ventricular (Tabela III). Além disso, a determinação dos índices hemodinâmicos fornece informações a respeito do prognóstico em alguns pacientes críticos.

Além dos valores numéricos, a análise cuidadosa das curvas hemodinâmicas auxilia no diagnóstico e no tratamento desses pacientes. Em pacientes com insuficiência mitral aguda, em decorrência de complicação mecânica pós-infarto agudo do miocárdio ou por ruptura de cordas em pacientes com prolapso de válvula mitral, pode-se observar aumento da onda *v* (que corresponde à contração ventricular), na curva de capilar pulmonar (Figura 6). A presença da onda *v* na curva de átrio direito corresponde à insuficiência tricúspide.

A presença de comunicação interventricular pode ser diagnosticada através da detecção de aumento da saturação de oxigênio em nível de ventrículo direito e artéria pulmonar, quando comparados com amostra sangüínea do átrio direito (Figura 7). Saltos oximétricos, ou seja, diferenças de saturação de oxigênio superiores a 10%, confirmados em duas amostras diferentes, com coletas simultâneas de gasometria de átrio direito e artéria pulmonar, diagnosticam comunicação interventricular.

Tabela III. Diagnóstico diferencial das condições fisiopatológicas associadas com instabilidade hemodinâmica

Condição hemodinâmica	Débito cardíaco	Pressão média de átrio direito	Pressão de capilar pulmonar	PdAP-PCP	Resistência vascular sistêmica	Resistência vascular pulmonar
Choque hipovolêmico	Baixo	Baixa	Baixa	nl	nl ou ⇑	nl ou ⇑
Insuficiência ventricular esquerda (com ou sem choque)	Baixo	nl ou ⇑	⇑	nl	⇑	nl ou ⇑
Insuficiência ventricular direita	Baixo	⇑	nl ou ⇑	nl ou ⇑	nl	nl ou ⇑
Tamponamento cardíaco	Baixo	⇑	Elevada	nl	⇑	⇑
Insuficiência mitral aguda	Baixo	⇑ ou nl	⇑ com onda v apiculada	nl	⇑	⇑
Comunicação interventricular aguda	Baixo	⇑	⇑	nl	⇑	⇑
Choque séptico	Alto	Baixa	Baixa	nl ou ⇑	Baixa	nl ou ⇑
Síndrome da angústia respiratória do adulto	Alto ou baixo	nl ou alta	nl	⇑	nl, baixa ou ⇑	⇑
Tromboembolismo pulmonar	Baixo	Alta	nl	⇑	⇑	⇑

nl: normal; ⇑: elevada.

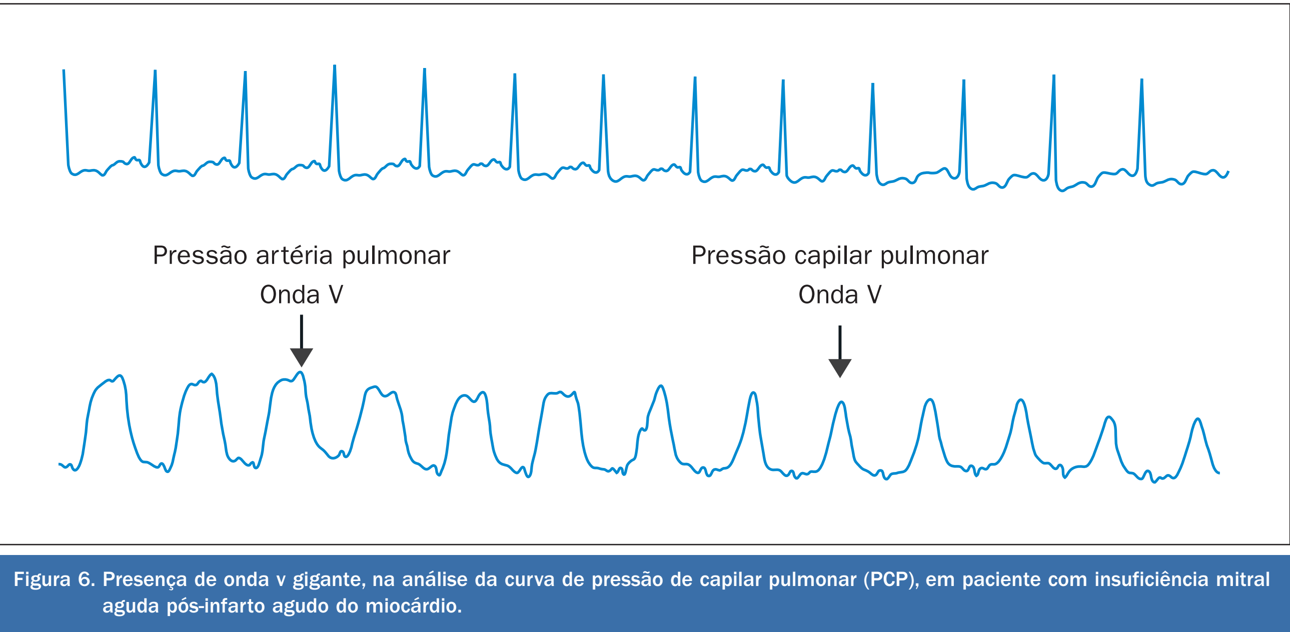


Figura 6. Presença de onda v gigante, na análise da curva de pressão de capilar pulmonar (PCP), em paciente com insuficiência mitral aguda pós-infarto agudo do miocárdio.

Quando ocorre a equalização das pressões em átrio direito, artéria pulmonar e capilar pulmonar, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre as seguintes condições clínicas: tamponamento cardíaco, infarto de ventrículo direito com insuficiência ventricular direita, insuficiência ventricular direita secundária a tromboembolismo pulmonar, insuficiência tricúspide importante, pericardite constritiva ou cardiomiopatia restritiva (Figura 8).

Indicações, riscos e benefícios da monitorização hemodinâmica

Embora os benefícios da cateterização cardíaca direita à beira do leito sejam inegáveis, pois permitem entender e diagnosticar a fisiopatologia cardiopulmonar, bem como saber a gravidade das anormalidades hemodinâmicas e a resposta às intervenções terapêuti-

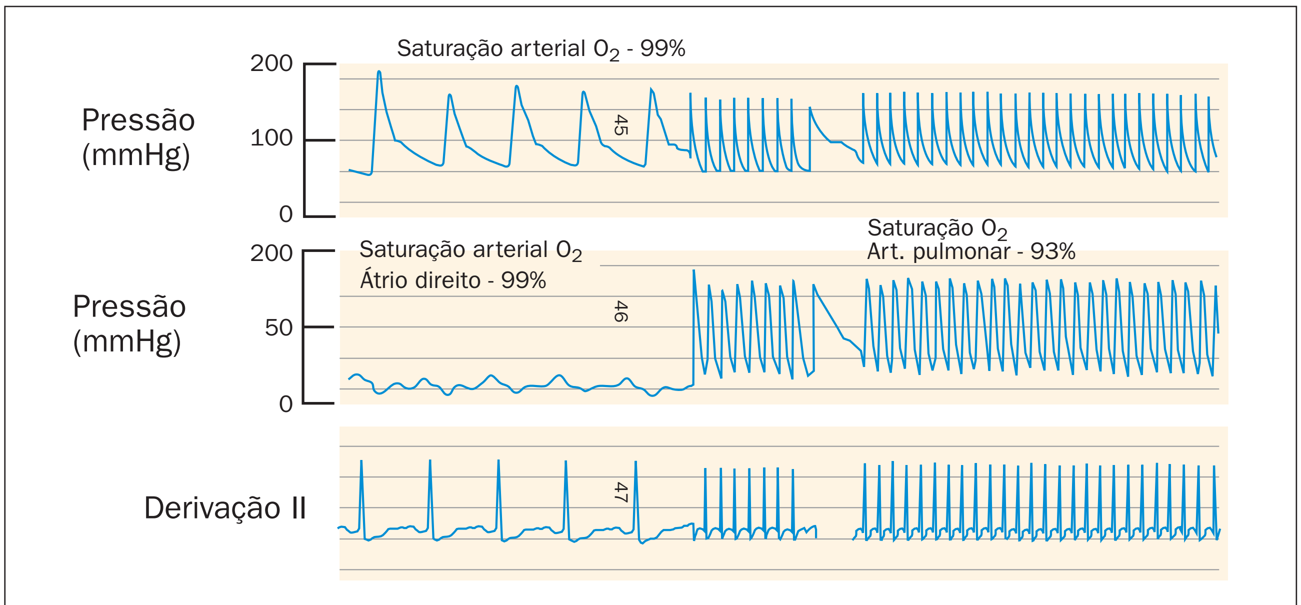


Figura 7. Exemplo de comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio. Observa-se diferença de oximetria entre a artéria pulmonar e o átrio direito de 22%. Derivação II: derivação D II do eletrocardiograma.

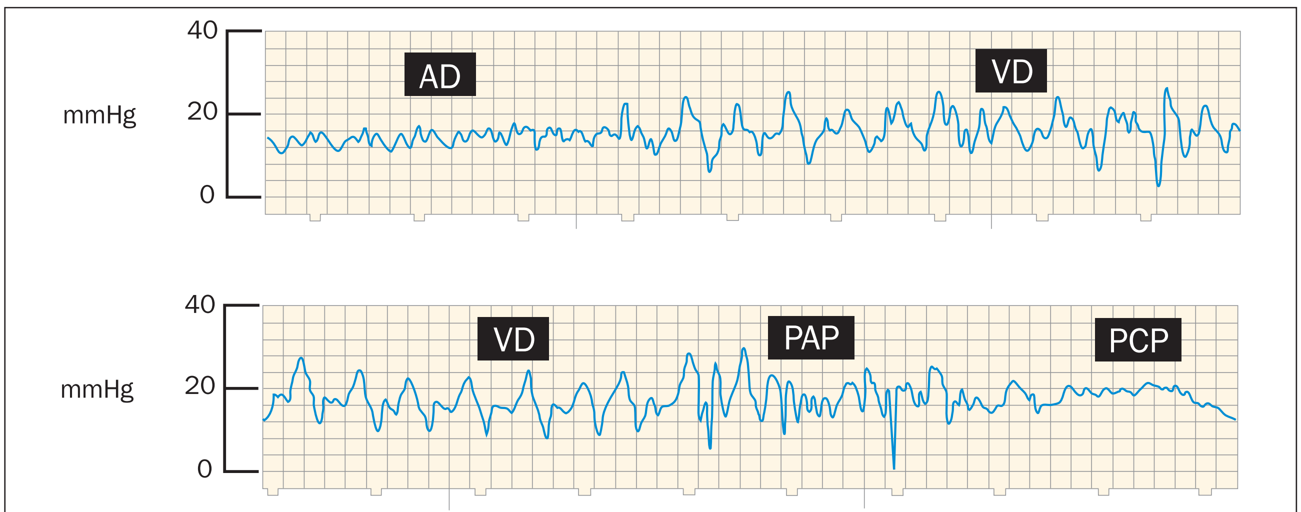


Figura 8. Equalização de pressões. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; PAP: pressão de artéria pulmonar; PCP: pressão de capilar pulmonar.

cas, a sua utilidade é questionável, particularmente em relação aos riscos potenciais.

É muito importante ressaltar que o cateterismo da artéria pulmonar é um guia e não uma intervenção terapêutica. Deve ser utilizado para o entendimento e o auxílio no diagnóstico da fisiopatologia de base, das anormalidades hemodinâmicas e na avaliação da terapêutica empregada.

Monitorização hemodinâmica em pacientes clínicos

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a falta de correlação dos subgrupos hemodinâmicos com os clínicos foi superior a 20%. Em um estudo prospectivo, comparando-se diagnóstico clínico e dados hemodinâmicos, a predição correta para o débito cardíaco foi de 71%, e para a pressão de capilar pulmonar, apenas 62%.[9-12]

Vários estudos têm relatado que, em pacientes críticos em unidades de terapia intensiva clínicas e cirúrgicas, o diagnóstico clínico dos dados hemodinâmicos são imprecisos em um grande número de pacientes. Tem sido relatado que a monitorização hemodinâmica auxilia na seleção da terapêutica apropriada. Connors demonstrou que a informação obtida através da cateterização da artéria pulmonar foi responsável pela alteração da terapêutica em 48% dos pacientes estudados. Eisenberg descreveu alteração do esquema terapêutico em 50% dos pacientes, e Boyd reportou mudança da terapêutica em 35% dos casos. Portanto, a monitorização hemodinâmica é útil não apenas na escolha, mas também na avaliação da resposta à terapêutica instituída, permitindo alterações apropriadas, sempre que for o caso, de uma maneira objetiva, precisa e rápida. A monitorização hemodinâmica é particularmente útil quando a combinação de agentes inotrópicos, pressóricos e vasodilatadores é necessária, durante o manuseio do estado de baixo débito cardíaco ou hipotensão.

Se o prognóstico dos pacientes críticos é influenciado pela monitorização hemodinâmica, ainda não se sabe. No entanto, o impacto sobre o prognóstico por qualquer intervenção terapêutica depende da eficácia da terapêutica e se há viabilidade de um tratamento efetivo para corrigir a doença de base. A cateterização da artéria pulmonar não tem um efeito direto terapêutico, e apenas dá informações a respeito da gravidade das anormalidades hemodinâmicas, auxiliando na seleção da terapêutica e no acesso aos seus resultados. É necessário ter experiência para a interpretação dos dados e o uso das informações no manuseio adequado de pacientes críticos.

No entanto, até o presente momento não foram realizados estudos randomizados em grande escala em cada um dos subgrupos de pacientes nos quais a monitorização hemodinâmica é freqüentemente utilizada. Além do mais, com a viabilidade do ecocardiograma transtorácico, transesofágico e Doppler, informações anatômicas e fisiológicas, incluindo as medidas estimadas das pressões intracardíacas e do débito cardíaco, podem ser obtidas de maneira não-invasiva, mesmo em pacientes críticos. A determinação concomitante da hemodinâmica e da ecocardiografia freqüentemente oferece um melhor entendimento dos mecanismos anatômicos e fisiopatológicos envolvidos na hipotensão e nos estados de baixo débito cardíaco. Com base nas informações disponíveis até o presente momento, várias diretrizes práticas têm sido propostas, sendo as principais indicações para a monitorização hemodinâmica resumidas na Tabela IV.

Tabela IV. Principais indicações de monitorização hemodinâmica

Choque cardiogênico
Choque hipovolêmico
Complicações mecânicas do infarto agudo do miocárdio
Infarto de ventrículo direito com hipotensão, não-responsiva à expansão volêmica
Edema agudo de pulmão refratário
Tamponamento pericárdico
Insuficiência cardíaca (IC)
Diferenciação entre choque cardiogênico e não-cardiogênico
Diferenciação entre edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico
Monitorização da terapêutica em IC grave
Avaliação pré-transplante cardíaco: análise da hipertensão pulmonar e resposta a vasodilatadores
Choque séptico
Pacientes que não respondem à ressuscitação agressiva inicial com fluidos e baixas doses de inotrópicos e vasoconstritores
Hipertensão pulmonar
Diagnóstico diferencial de hipertensão pulmonar pré-capilar e pós-capilar
Avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar
Seleção de vasodilatadores para uso a longo prazo dependendo da resposta hemodinâmica aguda
Manuseio perioperatório de receptores de transplante pulmonar
Monitorização hemodinâmica perioperatória em cirurgia cardíaca
Diagnóstico das causas de baixo débito cardíaco
Diferenciação entre disfunção ventricular direita e esquerda
Confirmação de tamponamento pericárdico
Monitorização hemodinâmica em cirurgia cardíaca
Diagnóstico de causas de baixo débito cardíaco
Monitorização da terapêutica na síndrome de baixo débito cardíaco
Cirurgia não-cardíaca
Manuseio perioperatório de pacientes com disfunção ventricular ou pneumopatia descompensada, que serão submetidos a cirurgia de grande porte, com possibilidade de instabilidade hemodinâmica

Monitorização hemodinâmica em pacientes cirúrgicos

Em relação aos pacientes cirúrgicos, os dados da monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar são responsáveis pela alteração da terapêutica em 30% a 62% dos casos. Destes, modificações do tratamento foram consideradas importantes em 25% dos casos.

Em alguns relatos de séries de casos não-randomizados, o cateterismo de artéria pulmonar realizado no pré-operatório foi associado com o cancelamento ou a modificação do procedimento cirúrgico. Os investigadores então concluíram que a monitorização com cateter de artéria pulmonar pode prevenir mortalidade. Não há diferença entre a monitorização realizada doze ou três horas antes do procedimento. O cateterismo de artéria pulmonar nos pacientes de risco pode ser realizado

imediatamente antes da cirurgia, desde que as pressões de enchimento e o índice cardíaco sejam otimizados antes do início do procedimento, diminuindo desta forma a incidência de insuficiência renal e de complicações cardiovasculares no período perioperatório.

Os pacientes que mais se beneficiam da monitorização hemodinâmica perioperatória são os que têm doença cardíaca ou pulmonar, aqueles com insuficiência renal e os que serão submetidos à cirurgia de grande porte, com maior risco de instabilidade hemodinâmica (Tabela IV).

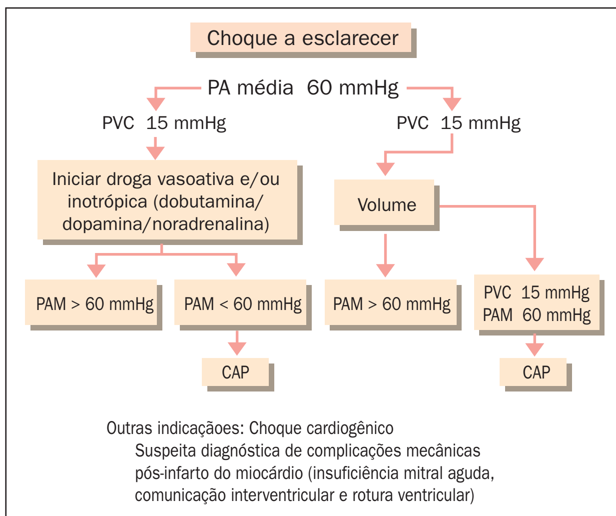


Figura 9. Algoritmo para indicação de cateter de artéria pulmonar (CAP).

Resumo

Constitui um desafio para os intensivistas encontrar a melhor forma de monitorização hemodinâmica em pacientes críticos.

Garantir a perfusão tecidual e oxigenação adequadas é fundamental para prevenção da chamada síndrome da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Um método acessível, pouco invasivo, que mostre os dados de forma contínua e em tempo real e de fácil execução a beira do leito, tem sido o sonho dos intensivistas nas últimas décadas.

Os vários métodos de monitorização hemodinâmica disponíveis hoje em dia possuem limitações e sua influência no prognóstico dos pacientes é variável.

É importante, na prática, a valorização dos sinais clínicos de perfusão tecidual, devendo a escolha de um método de monitorização hemodinâmica considerar as características individuais de cada paciente.

Bibliografia

1. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon tipped catheter. N Engl J Med 1970; 283:447.
2. Forrester JC, Diamond G, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 39:137, 1977.
3. Mangano DT. Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary artery disease. Anesthesiology 1980; 53:364.
4. Technology Subcommittee of the Working Group on Critical Care, Ontario Ministry of Health. Hemodynamic monitoring: a technology assessment. Can Med Assoc J 1991; 145:114-21.
5. Shah, MR, Hasselblad, V, Stevenson, LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 2005; 294:1664.
6. Harvey, S, Harrison, DA, Singer, M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man) : a ramdomised controlled trial. Lancet 2005: 366:472.
7. Bellomo, R, Uchino, S. Cardiovascular monitoring tools: use and misuse. Curr Opin Crit Care 2003; 9:225.
8. Rhodes, A, Grounds, R. New technologies for measuring cardiac output: the future?. Curr Opin Crit Care 2005; 11:224.
9. Bayliss J, Nonell M, Ryan A et al. Bedside hemodynamic monitoring: experience in a general hospital. Br Med J (Clin Res) 287:187, 1983.
10. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patients without acute myocardial infarction. N Engl J Med 308:263, 1983.
11. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. Crit Care Med 1984; 12:549.
12. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference. Consensus statement. Crit Care Med 1997; 25:910.

Capítulo 5

Choque Cardiogênico

Elias Knobel
José Marconi Almeida de Sousa
Manes Roberto Erlichman

Pontos-chave

- A principal causa de choque cardiogênico é a isquemia/necrose miocárdica; secundária à doença aterosclerótica coronariana, principalmente o IAM com Supra de ST.
- Ocorre em cerca de 6% dos pacientes com síndrome coronariana aguda, a maioria após a internação; 20% devido a síndrome coronária sem supra.
- A mortalidade não difere entre o acometimento de ventrículo direito ou esquerdo.
- O Balão intra-aórtico está sempre indicado neste contexto.
- O tratamento deve se basear na intervenção precoce com angioplastia ou cirurgia, de acordo com o acometimento coronário.

Introdução

O choque cardiogênico é a complicação mais grave do infarto agudo do miocárdio (IAM), associado a alta taxa de mortalidade. Nessa situação ocorre hipoperfusão tecidual devido ao comprometimento da função cardíaca, tendo como conseqüência débito cardíaco inadequado às necessidades do organismo. Pode se dar em decorrência de várias situações clínicas, como depressão miocárdica por sepse ou pancreatite, ruptura de cordoalha ou valva secundária a endocardite, complicações mecânicas após infarto, miocardites, rejeição após transplante cardíaco, ruptura ou trombose de prótese valvar, arritmias ventriculares ou supraventriculares e também na cardiomiopatia hipertrófica. Porém, sua principal etiologia é a perda de músculo cardíaco secundária a insuficiência coronária aguda: angina instável ou IAM.[1,2]

O choque cardiogênico incide em 5% a 10% dos casos de IAM,[3,4] e na maioria das vezes se desenvolve após a internação principalmente nas primeiras 24 horas.[5] No estudo GUSTO IIb[6] a prevalência de choque cardiogênico em pacientes com IAM com supra desnivelamento do segmento ST foi de 4,2% *versus* 2,5% em pacientes sem supra desnivelamento do segmento ST (IAMSS). Essa incidência e a mortalidade não se alteraram mesmo com a introdução do tratamento trombolítico.

As taxas de mortalidade são superiores a 70%. Estima-se que seja necessária perda de no mínimo 40% da massa ventricular esquerda para que o choque se instale. A perda de massa ventricular pode ser conseqüência de um grande infarto em pacientes previamente hígidos, pequenas perdas em pacientes com infarto prévio ou grandes áreas de isquemia com pouca necrose em pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial grave.

Os pacientes que desenvolvem choque cardiogênico são, em geral, mais idosos, do sexo feminino e com história de infarto no passado. Na maioria dos casos, esses pacientes apresentam níveis elevados de CKMB (fração MB da enzima CPK) e infarto de parede anterior, além de, mais freqüentemente, apresentarem lesões multiarteriais e de tronco de artéria coronária esquerda.

No estudo MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size), idade superior a 65 anos, fração de ejeção menor que 35%, pico de CKMB maior que 160 UI/l, diabete melito e infarto prévio foram variáveis preditivas independentes para o desenvolvimento de choque cardiogênico.[7] A presença de todos esses fatores determinou uma probabilidade de se desenvolver choque cardiogênico de 54%. Nos estudos GUSTO I e GUSTO III, idade, pressão sistólica, freqüência cardíaca e a classe de Killip foram os maiores preditores de choque cardiogênico, respondendo por cerca de 95% do valor preditivo quando analisados com outras variáveis.[5,8]

Com relação à sobrevida, de acordo com um subestudo do Shock Trial,[9] os preditores ecocardiográficos independentes de sobrevida foram a fração de ejeção (FE) e a gravidade da insuficiência mitral. Pacientes com FE menor que 28% apresentaram sobrevida em um ano de 24%, ao passo que naqueles com FE maior a sobrevida foi de 56%. Pacientes com insuficiência mitral moderada a grave apresentaram sobrevida de 31% *versus* 58% nos que não tinham insuficiência mitral ou era mínima essa ocorrência.

Fisiopatologia

A depressão da função sistólica cardíaca resulta em um círculo vicioso caracterizado por redução de débito cardíaco com conseqüente hipotensão, o que piora ainda mais a isquemia miocárdica acentuando a disfunção contrátil, levando, portanto, a queda ainda maior do débito cardíaco. Essa espiral desencadeia mecanismos compensatórios como a ativação do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promovem aumento da freqüência cardíaca, vasoconstrição reflexa com aumento da resistência sistêmica, retenção de sódio e água e elevação do consumo miocárdico de oxigênio.

A persistência da situação de baixo débito tecidual acaba por acentuar a hipóxia, com acúmulo de metabólitos, acidose e dano endotelial e celular. O desenvolvimento de insuficiência de múltiplos órgãos é a via final dessa situação se não for quebrada essa espiral. Arritmias desencadeadas por esse processo agravam a situação de má-perfusão miocárdica e podem ser o evento final que leva ao óbito.

Apesar desse paradigma da fisiopatologia do choque cardiogênico, sabe-se hoje, a partir de dados do Shock Trial e do Shock Registry,[10] que a média da fração de ejeção nesses pacientes é de cerca de 30%, com uma variação ampla dessa variável e do tamanho ventricular, além de muitos casos apresentarem resistência sistêmica baixa com evidência clínica de uma resposta inflamatória sistêmica.[11] Outro fator importante é que pacientes com sinais de hipoperfusão podem não ter hipotensão à custa de resistência sistêmica elevada, e esse grupo apresenta melhor prognóstico como demonstrou Menon et al.[11]

A observação das curvas de Frank-Starling nos pacientes com choque cardiogênico revela que, para pressões de enchimento do ventrículo esquerdo semelhantes, o índice cardíaco desenvolvido é muito menor do que nos pacientes sem perda de massa ventricular. Além disso, existe uma menor complacência ventricular, de tal maneira que pequenas elevações no volume diastólico do ventrículo esquerdo produzem grande aumento da pressão diastólica final, extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e pequeno aumento no índice cardíaco.

Choque cardiogênico e inflamação

O endotélio vascular produz substâncias vasoativas potentes que, em condições normais, mantêm o balanço adequado entre a vasoconstrição e a vasodilatação. O principal responsável pela vasoconstrição é a endotelina que ainda apresenta propriedades proliferativas e pró-trombóticas. As substâncias vasodilatadoras, por sua vez, estão representadas pelo óxido nítrico (antigo fator de relaxamento derivado do endotélio) e a prostaciclina.[12,13] Além dessa ação, são também antiproliferativas e antitrombóticas. Discutiremos rapidamente o papel do óxido nítrico (NO) na doença aterosclerótica coronária e no choque cardiogênico especificamente.

O óxido nítrico é um gás solúvel com meia-vida curta de menos de 30 segundos em razão de sua conversão em nitrito e nitrato. Ele age através da ativação da guanilato ciclase com conseqüente aumento do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que funciona como segundo mensageiro.

É sintetizado a partir do aminoácido L-arginina através da enzima sintetase do óxido nítrico que se apresenta em três isoformas: neuronal, endotelial e induzida por citocinas.[14,15] As formas neuronal e endotelial são expressas em condições normais, enquanto a forma induzida se expressa na vigência de infecção ou inflamação. Normalmente, a isoforma endotelial é a mais importante na regulação do tônus vasomotor coronário.

Dois inibidores da sintetase do óxido nítrico são conhecidos: um endógeno, o dimetilarginina assimétrico (ADMA), e o N-mono-metil-L-arginina (L-NMMA), que é um inibidor competitivo da síntese do óxido nítrico.

Os estímulos mais importantes para secreção de óxido nítrico são estresse de cisalhamento, assim como uma série de agonistas como acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, difosfato de adenosina (ADP), bradicinina e norepinefrina.[16,17]

Em condições normais, apenas as isoformas neuronal e endotelial mantêm-se atuantes; entretanto, em situações patológicas, a síntese de óxido nítrico também ocorre através da isoforma induzida por citocinas com uma produção exacerbada e descontrolada, e conseqüente vasodilatação sistêmica. Esse fator parece estar envolvido na gênese do choque cardiogênico refratário, assim como nas situações que cursam com resistência sistêmica baixa. Implicações terapêuticas decorrentes do bloqueio da síntese do óxido nítrico parecem promissoras, como veremos na discussão sobre tratamento.

Choque cardiogênico e infecção

Pacientes com choque cardiogênico podem desenvolver processo infeccioso a partir de translocação bacteriana secundária a hipoperfusão gastrointestinal. É necessário estar atento a esse processo fazendo diagnóstico precoce com coletas de culturas, principalmente he-

mocultura, e tratamento adequado já que a mortalidade é mais elevada nos pacientes com hemocultura positiva.

Aspectos clínicos

O paciente com choque cardiogênico apresenta-se com hipotensão sistêmica grave, sinais de hipoperfusão (extremidades frias, oligúria) e dispnéia por congestão pulmonar. Entretanto, nem todos os pacientes apresentam essa síndrome clássica. No Shock Trial Registry,[10] cerca de 30% dos pacientes não apresentavam congestão pulmonar no início do quadro, e cerca de 5,2% não tinham hipotensão definida como pressão sistólica menor ou igual a 90 mmHg a despeito de sinais de hipoperfusão (Figura 1).

Sinais de baixo débito

Sudorese fria, confusão mental, oligúria, taquicardia e taquisfigmia filiforme, hipotensão arterial com aproximação dos níveis sistólicos e diastólicos da pressão arterial são achados freqüentes e refletem a situação de baixo débito. Uma manifestação importante do baixo débito é a deterioração da função renal com insuficiência renal aguda, definida como débito urinário menor que 20 ml/hora, acompanhada de elevação das escóreas nitrogenadas. Essa complicação está presente em um terço dos pacientes e se associa com pior prognóstico.[18]

Hipotensão

Hipotensão sistêmica é definida como a pressão sistólica menor que 80 a 90 mmHg, ou pressão arterial média menor que 60 mmHg, ou ainda uma queda de 30 mmHg nessa pressão em relação aos valores basais. Em muitas situações, apesar do débito cardíaco baixo, a pressão arterial se mantém em níveis aceitáveis por efeito compensatório de catecolaminas e da liberação de angiotensina II. A diminuição da pressão de perfusão coronária pode desencadear o círculo vicioso em espiral que termina na insuficiência de múltiplos órgãos.

Congestão pulmonar

Dispnéia e estertores pulmonares são os marcadores de congestão pulmonar. Dois terços dos pacientes em choque cardiogênico evoluem dessa forma. Hipoxemia com dessaturação também fazem parte do quadro, assim como o raio X de tórax pode mostrar infiltrado intersticial característico de congestão pulmonar com redistribuição do fluxo sangüíneo para os ápices. A hipoxemia e a retenção de CO_2 levam a hipóxia cerebral e

Figura 1. Ciclos de eventos no choque cardiogênico e estratégia de intervenção.
Com permissão: Knobel E, Junior IG, Cirenza C. Choque cardiogênico. In Elias Knobel (Ed). Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu, 1998; 47-55.22.

miocárdica, proporcionando o aparecimento de confusão mental e predispondo a arritmias cardíacas.

Exame físico

Além dos achados de baixo débito e hipoperfusão, a presença de terceira bulha, abafamento das bulhas e turgescência jugular são achados freqüentes do exame físico. Nas complicações mecânicas por IAM, a presença de sopro sistólico novo favorece o diagnóstico de comunicação interventricular, ruptura de cordoalha ou disfunção de músculo papilar.

Exame complementar

Ecocardiograma: a partir da suspeita de choque cardiogênico o ecocardiograma com Doppler colorido deve ser realizado imediatamente,[9,19] com o intuito de quantificar o grau de disfunção ventricular, bem como afastar outros diagnósticos como complicações mecânicas pós-IAM. Além disso, a avaliação do ventrículo direito é outro fator importante para sua realização.

O ecocardiograma transtorácico é o exame de escolha inicialmente, ficando o ecocardiograma transesofágico (ETE) para as situações nas quais houver dúvidas com o primeiro exame, já que existe boa concordância entre os dois métodos nessa condição e uma porcentagem maior de pacientes (cerca de 15%) apresenta alguma contra-indicação ao ETE.

No paciente com choque cardiogênico habitualmente se observa alteração grave da função ventricular com a presença de áreas hipocinéticas ou discinéticas. Na ausência desses achados, deve-se pensar em outra possibilidade para o quadro do paciente.

Monitorização hemodinâmica invasiva

A monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz permite um diagnóstico diferencial com outras situações de baixo débito e, principalmente, uma avaliação rápida e precisa da gravidade da situação e das manobras terapêuticas adotadas.

Os achados mais freqüentes de choque cardiogênico são:

- Pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg.
- Pressão capilar pulmonar maior que 18 mmHg.
- Índice cardíaco menor que 2,2 l/min/m^2.
- Índice de resistência vascular sistêmica elevado (maior que 2.000 dina/s/cm^5/m^2).
- Acentuada redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (usualmente menor que 30%).

O uso de vasodilatadores e diuréticos em doses elevadas em um paciente com IAM pode produzir quadro de baixo débito de apresentação clínica semelhante, porém com baixas pressões de enchimento (pressão venosa central e pressão capilar pulmonar). Alguns pacientes inicialmente diagnosticados com o choque cardiogênico respondem à reposição de volume, caracterizando uma condição de hipovolemia.

Monitorização metabólica

O estudo do metabolismo aeróbico por meio do cálculo indireto da oferta (DO_2) e do consumo (VO_2) de oxigênio pode ser realizado à beira do leito com a utilização do cateter de Swan-Ganz e calorimetria indireta. O perfil encontrado nessa situação demonstra uma alta taxa de extração de oxigênio (EO_2) que é decorrente da diminuição da oferta de O_2 (baixo débito) e do aumento do consumo pela situação de estresse. O acompanhamento seqüencial do metabolismo do oxigênio permite que se avalie a adequação da terapêutica empregada.

A perfusão tecidual inadequada leva a acidose metabólica detectada através de gasometria ou, mais precocemente, através de elevação dos níveis séricos de lactato. Essa situação é potencialmente deletéria, pois promove diminuição da contratilidade cardíaca, do índice cardíaco e da responsividade vascular periférica, além de proporcionar aparecimento de arritmias ventriculares ou dificultar o controle de arritmias já existentes.

Diagnóstico diferencial

Na vigência de um infarto, outras etiologias podem cursar com choque e devem ser pesquisadas. Dentre essas situações, destacam-se: choque séptico, principalmente em pacientes com cateter venoso central; choque por embolia pulmonar; infarto por dissecção de aorta ascendente com tamponamento ou insuficiência aórtica aguda; estenose aórtica grave e drogas inotrópicas negativas como β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, na vigência de infartos extensos. Além disso, bradiarritmia, fibrilação ou *flutter* atrial e taquiarritmias ventriculares podem cursar com hipotensão acentuada mimetizando choque cardiogênico.

Tabela I. Subgrupos clínicos e hemodinâmicos no infarto agudo do miocárdio

Subgrupo Killip	Características clínicas	Mortalidade hospitalar
I	Sem sinais de congestão	< 6%
II	B3, estertores basais	< 17%
III	Edema agudo de pulmão	38%
IV	Choque cardiogênico	81%
Subgrupo Forrester	**Características hemodinâmicas**	**Mortalidade hospitalar**
I	PCP < 18, IC > 2,2	3%
II	PCP > 18, IC > 2,2	9%
III	PCP < 18, IC < 2,2	23%
IV	PCP > 18, IC < 2,2	51%

Choque cardiogênico secundário a infarto do ventrículo direito

O comprometimento do ventrículo direito ocorre em 30% a 50% dos pacientes com infarto de parede inferior. Isoladamente é raro, sendo visto em, no máximo, 1%. Metade dos pacientes com IAM de parede inferior e envolvimento de VD apresenta distúrbio hemodinâmico que se caracteriza por hipotensão, estase de jugular e pulmões livres ou com congestão discreta. Na vigência de choque é uma emergência médica com mortalidade semelhante ao choque por insuficiência ventricular esquerda, se não tratado adequadamente.[20,21] Ainda pode estar relacionado a complicações mecânicas (ruptura do septo interventricular, da parede livre do ventrículo direito ou da musculatura papilar da valva tricúspide), elétricas (bloqueio atrioventricular total ou outros distúrbios da condução atrioventricular).

O baixo débito cardíaco nessa situação deve-se à incapacidade do ventrículo direito de fornecer adequado enchimento ventricular esquerdo. Os achados hemodinâmicos típicos são: baixas pressões de artéria e de capilar pulmonar e pressão venosa central extremamente elevada. O quadro clínico de congestão direita se apresenta concomitante ao baixo débito sistêmico. Condições que devem ser afastadas incluem o tromboembolismo pulmonar, o tamponamento cardíaco, pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva.

O diagnóstico deve ser lembrado em todos os infartos inferiores, dorsais ou laterais, que se apresentem com baixo débito cardíaco com pouca evidência de congestão pulmonar. A realização de eletrocardiograma com derivações à direita (V3R e V4R) é o método mais simples e confiável para o diagnóstico, apresentando sensibilidade de 90% e especificidade de 80%.

O tratamento baseia-se na administração de volume para que se obtenha adequado enchimento ventricular direito e máxima utilização do mecanismo de Starling. Medidas que podem diminuir o enchimento ventricular direito, como o uso de vasodilatadores ou diuréticos, devem ser evitadas. A monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz permite que se evite congestão pulmonar com eventual sobrecarga volêmica.

A utilização de aminas simpatomiméticas é indicada para manutenção da freqüência cardíaca e aumento do inotropismo. A dopamina aumenta a resistência pulmonar e pode dificultar o esvaziamento ventricular direito, devendo, portanto, ser utilizada judiciosamente. A dobutamina não apresenta esse efeito.

Os distúrbios da condução atrioventricular que não respondem à utilização de aminas devem ser tratados com a utilização de marca-passo (ver Capítulo "Bradiarritmias", seção 14, capítulo 9). A contração atrial é importante para a manutenção do enchimento ventricular direito e deve ser preservada. A restauração do ritmo sinusal com cardioversão ou marca-passo seqüencial não deve ser retardada.

O balão intra-aórtico não é benéfico nos casos de comprometimento isolado do ventrículo direito. Nos casos refratários ao tratamento clínico, o suporte mecânico ao ventrículo direito pode ser tentado como suporte transitório até um eventual equilíbrio das condições hemodinâmicas ou como ponte para o transplante cardíaco.

Tratamento

O objetivo do tratamento é dar suporte hemodinâmico para manter o débito cardíaco adequado às necessidades básicas do organismo e diminuir a perda de miocárdio isquêmico sob risco, de forma invasiva.

Tratamento clínico

O resultado do tratamento clínico no choque cardiogênico é extremamente desfavorável. A mortalidade intra-hospitalar é maior que 70% e os pacientes que recebem alta apresentam baixa expectativa de sobrevida por causa do grau de insuficiência cardíaca resultante.

Entretanto, de acordo com o registro de infarto dos Estados Unidos, taxas de mortalidade mais baixas (54% a 74%) têm sido observadas nos últimos estudos dessa condição, além de uma tendência de menor mortalidade no período de 1994 a 1997, quando comparados esses dois anos.[3,22,23]

As razões principais para essa melhora são o uso mais freqüente de balão intra-aórtico e dos procedimentos de revascularização miocárdica.

Suporte hemodinâmico medicamentoso

Os agentes mais utilizados no tratamento desses pacientes são as aminas simpatomiméticas e os vasodilatadores.

Veja, a seguir, as particularidades relacionadas com a administração desses agentes na situação de choque cardiogênico (Tabela II).

Dopamina: em doses de até 10 μg/kg/min obtém efeitos benéficos relacionados à estimulação de receptores β1-adrenérgicos. Doses maiores produzem efeito inotrópico adicional, porém à custa de progressivo aumento da freqüência cardíaca e do consumo de oxigênio. Doses elevadas de dopamina aumentam a pressão na artéria pulmonar, elevando a pré-carga do ventrículo esquerdo e a pós-carga do ventrículo direito.

Dobutamina: a dobutamina pode ser utilizada em doses maiores sem os efeitos colaterais da dopamina, pois não apresenta ação α-2 mediada. A falta de ação vasoconstritora torna seu uso isolado inapropriado em situações de hipotensão arterial pronunciada.

Noradrenalina: possui potente ação α-adrenérgica, promovendo vasoconstrição arterial e venosa com conseqüente aumento da pressão arterial. Não existem estudos comparando-a com a dopamina nesses casos. A opção pode tanto ser de uma como de outra, entretanto existe uma tendência atual do uso dessa última no estado de choque.

Vasodilatadores: o nitroprussiato de sódio e os nitratos são drogas úteis na diminuição da pré e pós-carga dos ventrículos, reduzindo a congestão pulmonar e facilitando o esvaziamento ventricular, além de diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio. O principal problema relacionado ao uso dessas drogas é a hipotensão, que pode amplificar os mecanismos fisiopatológicos que agravam o choque. Os vasodilatadores preferenciais são os de administração endovenosa que podem ser rapidamente suspensos com dissipação rápida dos seus efeitos deletérios em casos em que isso acontece.

Outros agentes: os inibidores da fosfodiesterase, como amrinona e milrinona, possuem ação inotrópica positiva associada à vasodilatação periférica. Não há evidências de que seu uso produza melhores efeitos que as drogas simpatomiméticas e, atualmente, são utilizados como terapêutica adicional nos casos refratários. O enoximone tem efeitos similares, agindo como os inibidores da fosfodiesterase, melhorando o estado contrátil do miocárdio e promovendo vasodilatação da musculatura lisa dos vasos. Os inibidores da enzima conversora, apesar de serem disponíveis por via endovenosa, possuem período prolongado de ação, o que dificulta sua retirada se ocorrerem efeitos deletérios após sua introdução. Os digitálicos podem piorar a condição hemodinâmica do paciente, pois causam vasoconstrição periférica e podem aumentar o consumo de oxigênio. Seu uso tem sido reservado para o controle de taquiarritmias atriais. O levosimendan e o pimobendan são drogas que agem através da sensibilização dos canais de cálcio, provocando efeito inotrópico positivo, vasodilatação sistêmica e melhora da função diastólica. Estudos importantes não mostraram diferença na mortalidade em relação à dobutamina no contexto de insuficiência cardíaca. No choque cardiogênico, não há evidência para seu uso em detrimento da dobutamina.

Os antiarrítmicos devem ser administrados rapidamente para controle de arritmias supraventriculares ou ventriculares que possam diminuir o débito cardíaco

Tabela II. Efeitos das catecolaminas sobre os receptores

Catecolamina	α–1	α-2	β-1	β-2	DA1	DA2
Dobutamina	+	0	+ + +	+ +	0	0
Adrenalina	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	0	0
Noradrenalina	+ + +	+ + +	+ +	+	0	0
Dopamina						
0 a 3 μg/kg $^{-1}$ min $^{-1}$	0	+	0	0	+++	++
2 a 10 μg/kg $^{-1}$ min $^{-1}$	+	+	++	+	++	++
> 10 μg/kg $^{-1}$ min $^{-1}$	++	++	++	+	+	+
Dopexamina	0	0	+	+ + +	+ +	+

ou aumentar o consumo de oxigênio do miocárdio. A droga preferida, que apresenta pouca ação inotrópica negativa, é a amiodarona.

Associação de drogas: na situação de choque cardiogênico, é freqüentemente necessária a associação de duas ou mais drogas para se obter melhor resultado terapêutico. A utilização de monitorização invasiva permite que se encontre a combinação ideal rapidamente, minimizando a perda adicional de músculo cardíaco e o sofrimento de outros órgãos.

Iniciamos o tratamento com administração de dopamina, em doses suficientes para não provocar taquicardia acentuada.

Freqüentemente, a dobutamina é associada precocemente em doses que são aumentadas de modo progressivo até que não se observe incremento adicional no débito cardíaco ("coquetel" inotrópico).

O nitroprussiato de sódio é acrescentado, cuidadosamente, na tentativa de diminuir a pós-carga ventricular esquerda, facilitar a ejeção ventricular e diminuir as pressões de enchimento ventriculares e, conseqüentemente, aliviar a congestão pulmonar.

A *noradrenalina* pode ser a medicação inicial para manter a pressão e, como relatado anteriormente, existe uma tendência, principalmente aqui, no Brasil, e na Europa, de utilizá-la mais freqüentemente (em substituição a dopamina) nos estados de choque, incluindo o choque cardiogênico.

Os *inibidores da fosfodiesterase* são reservados às situações de falência da terapêutica com aminas e vasodilatadores. A ação vasodilatadora potente dessa droga geralmente implica suspensão do uso de outros vasodilatadores.

A associação dessas medicações é potencialmente perigosa, pela possibilidade de desencadeamento de arritmias graves; portanto, a utilização de suporte mecânico não deve ser retardada.

Medicações antitrombóticas, β-bloqueadores e bloqueadores de cálcio.

Aspirina®: apesar da Aspirina® não ter sido avaliada especificamente nessa condição, recomenda-se o uso rotineiro dessa medicação na dose de 160 a 325 mg/dia, já que é uma terapêutica estabelecida em todas as síndromes coronárias agudas.

Em pacientes intubados ou com problemas de deglutição, sua administração poderá ser feita por via mucosa bucal ou via retal.

Heparina: assim como a Aspirina®, não existem estudos com heparina nesse contexto. Por se tratar de um quadro de baixo fluxo e estase com propensão trombogênica, seu uso em dose plena por via endovenosa deve ser analisado em cada caso e de acordo com a disponibilidade de procedimentos invasivos, tendo-se em mente que uma base racional consistente existe para seu uso rotineiro.

β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio: medicamentos com efeito inotrópico negativo devem ser evitados nessa condição ou nos estados de pré-choque, já que podem precipitar uma falência mais grave. No estudo Commit, que envolveu 45.852 casos com IAM, o uso inadequado de metoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca foi responsável pelo desencadeamento de choque cardiogênico em 5,0% *versus* 3,9% (OR 1,3, IC: 1,19-1,41, $p < 0,0001$) nos pacientes alocados para o medicamento *versus* placebo, respectivamente.[24]

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: esses medicamentos fazem parte do arsenal terapêutico de pacientes com síndrome coronária aguda. No estudo PURSUIT,[25] em análise de subgrupo de pacientes que apresentaram choque cardiogênico, aqueles que usaram o eptifibatide apresentaram redução significativa de mortalidade em trinta dias, 69% *versus* 85% no grupo placebo.

Um grupo especial são os pacientes submetidos a intervenção percutânea. Não existem estudos clínicos controlados nesse aspecto; entretanto, os resultados, a partir de estudos observacionais, favorece o uso desses medicamentos. Em uma casuística com 113 pacientes, aqueles que foram tratados com abciximab 54 (48%) apresentaram mais freqüentemente fluxo TIMI 3 (87% *versus* 58%) e o desfecho combinado em trinta dias de morte, reinfarto ou revascularização do vaso-alvo também foi significativamente menor nesse grupo: 31% *versus* 63%.[25] Esse resultado parece significar um benefício tardio principalmente associado ao uso de *stent*.[27]

Suporte volêmico: a possibilidade de hipovolemia deve ser aventada sempre que as pressões de enchimento ventriculares forem baixas na suspeita de choque cardiogênico. A reposição de fluidos deve ser guiada por essas variáveis, além da pressão arterial média, saturação venosa de oxigênio e do débito cardíaco. A melhor pressão capilar pulmonar é aquela que mantém um débito cardíaco adequado (mais alto) com saturação arterial de O_2 acima de 90%. Geralmente esse valor varia de 15 a 20 mmHg. É importante frisar que pequenos volumes podem ser deletérios e desencadear edema agudo de pulmão. Portanto, essa reposição deve ser com cristalóides, com pequenos volumes (250 ml), e guiada, preferencialmente, de forma invasiva.

No comprometimento do ventrículo direito acompanhado de distúrbio hemodinâmico, essa reposição volêmica deve ser vigorosa, podendo-se mesmo utilizar colóides.

Suporte metabólico ao miocárdio: um cuidado especial deve ser dispensado aos pacientes que cursem com hiperglicemia independentemente de ser diabético ou não. De acordo com o estudo DIGAMI, pacientes com IAM, diabéticos tratados com regime intensivo de insulinoterapia (insulina com glicose EV nas primeiras 24 horas e subcutânea a seguir quatro vazes por dia por três meses) evoluíram com menor mortalidade em um (19% *versus* 26%) e em 3,4 anos (33% *versus* 44%) em relação aos tratados apenas com insulina se necessário clinicamente.[28]

Em pacientes não-diabéticos, existe evidência significativa de que o controle glicêmico adequado (80 a 100

mg/dl) em pacientes críticos está relacionado com melhor prognóstico. Em um ensaio clínico randomizado com 1.548 pacientes não diabéticos sob ventilação mecânica, o controle da glicemia para níveis de 80 a 100 mg/dl se associou com mortalidade hospitalar de 7,2% no grupo tratado com insulina endovenosa *versus* 10,9% no grupo-controle cuja glicemia variou de 180 a 200 mg/dl, $p < 0,05$.[29] O risco do controle glicêmico rigoroso é a hipoglicemia; entretanto, com uma monitorização freqüente, de hora em hora, esse risco é amenizado.

Suporte ventilatório: o suporte ventilatório pode se fazer necessário por várias razões no choque cardiogênico: proteger via aérea e manter suporte de oxigênio em pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou parada cardiorrespiratória; tratar edema agudo de pulmão e corrigir alterações metabólicas advindas do choque.

Esse suporte deve ser precoce com ventilação não-invasiva (CPAP ou BIPAP); entretanto, a intubação e ventilação invasiva não deve ser retardada sempre que houver sinais de falência à ventilação não-invasiva ou não houver condições técnicas de administrá-la. Em uma casuística com 28 pacientes, Kontoyannis et al.[30] demonstraram maior facilidade de desmame do balão intra-aórtico (BIA) em pacientes sob ventilação mecânica, além de maior taxa de alta hospitalar.

Os principais preditivos de sucesso com suporte ventilatório não-invasivo são: paciente cooperativo; paciente jovem; bom nível de consciência; hipercapnia moderada; melhora da gasometria e da freqüência respiratória após duas horas sob ventilação.

Suporte mecânico: a vantagem do suporte mecânico é permitir uma adequada pressão de perfusão nas artérias coronárias, com menor utilização de drogas vasoativas, ou mesmo sem a utilização dessas drogas.

O uso de dispositivos de assistência circulatória pode ser a única alternativa terapêutica nos casos de grande perda de massa ventricular.

O dispositivo mais utilizado é o BIA, que se baseia no princípio da contrapulsação para aumentar o débito cardíaco. Um cateter-balão é colocado na aorta torácica descendente, de tal modo que sua extremidade distal fique posicionada logo abaixo (cerca de 2 cm) da emergência da artéria subclávia esquerda. Por meio de sincronismo com o eletrocardiograma, o balão é insuflado durante a diástole ventricular e desinsuflado na pré-sístole, promovendo aumento da pressão de perfusão das artérias coronárias e facilitando o escoamento do sangue aos tecidos. Além disso, a desinsuflação rápida do balão durante a pré-sístole promove um efeito de "vácuo" que diminui a impedância da via de saída do ventrículo esquerdo, facilitando seu esvaziamento. Essa redução da pós-carga diminui o consumo de oxigênio do miocárdio em cerca de 10%. O débito cardíaco pode se elevar de 10% a 20%, dependendo da contratilidade do ventrículo esquerdo, da extensão do infarto e da isquemia miocárdica. A presença de arritmias cardíacas dificulta o uso desse dispositivo,

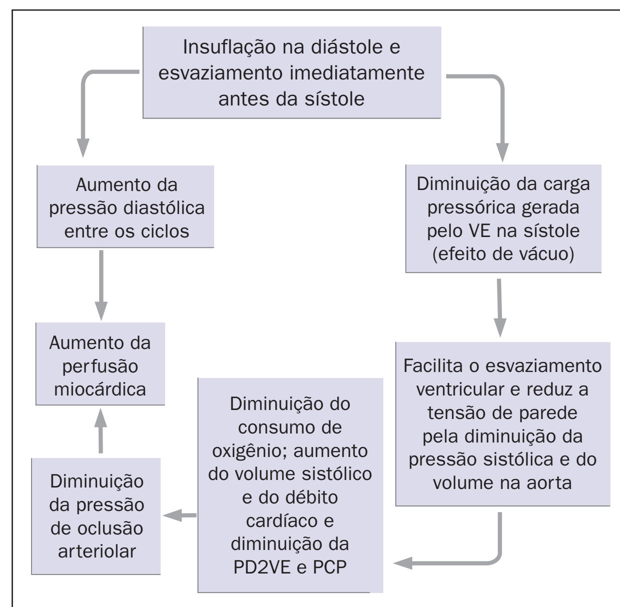


Figura 2. Mecanismo de funcionamento do balão intra-aórtico.

pois torna o sincronismo difícil; entretanto, atualmente se dispõe de balões que podem ciclar adequadamente mesmo na vigência de fibrilação atrial. Os seguintes efeitos são observados com o BIA (Figura 2):

- Redução da pressão sistólica e da FC em 20%.
- Aumento da pressão diastólica em 30%.
- Diminuição da PCP média em 20%.
- Aumento do débito cardíaco em 20%.
- Diminuição do estresse da parede ventricular em 14%.

O balão intra-aórtico foi desenvolvido em 1962 e utilizado no choque cardiogênico pela primeira vez em 1969. Atualmente, cerca de setenta mil dispositivos são utilizados por ano nos Estados Unidos. Inicialmente, O'Rourke et al.[31] e Ohman,[32] em pequenos estudos clínicos randomizados, demonstraram um pequeno benefício na mortalidade. Mais recentemente, dados do estudo GUSTO I[33] demonstraram que a sobrevida em um ano nos pacientes que usaram BIA precoce foi de 43% *versus* 33% nos que não usaram, sendo essa diferença significativa. Além disso, no Shock Trial Registry,[34] pacientes tratados com trombolítico associado ao BIA foram os que mais se beneficiaram, em relação à mortalidade hospitalar, mesmo sem revascularização cirúrgica ou percutânea. No Shock Trial,[35] o BIA foi utilizado em 86% dos casos. A partir dessa base racional, o suporte mecânico cardíaco com balão intra-aórtico no choque cardiogênico passou a ser indicação classe I pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela American Heart Association.[19,39]

Os dispositivos de assistência que substituem a função ventricular, como bombas centrífugas, circuitos de circulação extracorpórea utilizados em cirurgia cardíaca e ventrículos artificiais, são indicados se a utilização de balão intra-aórtico não for suficiente para estabilização do paciente, mas principalmente como "ponte para transplante" nos casos de refratariedade às outras intervenções, incluindo a angioplastia e a cirurgia de revascularização.

O uso de suporte mecânico não deve ser retardado por tentativas clínicas "máximas" de controle do baixo débito; o atraso na indicação de balão intra-aórtico ou outros dispositivos contribui para a alta mortalidade observada nessa situação.

Reperfusão coronária

A alta letalidade do choque cardiogênico por IAM tratado clinicamente levou a tentativas de se modificar a história natural dessa situação com realização de intervenções que possibilitassem a recanalização da artéria responsável e a diminuição dos efeitos deletérios da isquemia.

A falência da trombólise tradicional fez com que diversos estudos, avaliando a função da angioplastia e da cirurgia na fase aguda do choque cardiogênico, fossem realizados. O grande divisor de águas com relação a esse aspecto foi o estudo Shock Trial,[35,36] que randomizou 302 pacientes nas primeiras 36 horas do IAM, que evoluíssem com choque cardiogênico, para tratamento clínico ou tratamento com revascularização cirúrgica ou por angioplastia percutânea. Apesar de não haver benefício nos primeiros trinta dias da randomização, a redução da mortalidade foi significativa em seis meses e em um ano nos pacientes tratados invasivamente com revascularização cirúrgica ou percutânea (50% *versus* 37%; p = 0,027 e 47% *versus* 34%; p = 0,025, respectivamente). Isso representou, em seis meses, vinte vidas salvas para cada cem pacientes tratados. Esse benefício foi observado apenas em pacientes com idade menor que 75 anos; no entanto, na prática clínica, o que é importante é a situação biológica do paciente, e não propriamente a idade cronológica, já que, recentemente, a partir de dados do Shock Registry, ficou demonstrado benefício também nessa população, quando tratada invasivamente.[37]

O consenso atual é de que pacientes com IAM e choque cardiogênico devem ser submetidos a cateterismo cardíaco precoce e angioplastia ou cirurgia, já nas primeiras horas de evolução, antes que os danos miocárdico e sistêmico progridam irreversivelmente.

Trombólise

Os resultados da trombólise no choque cardiogênico são desapontadores. A necessidade de pressão de perfusão adequados para uma trombólise eficaz deve ter implicações importantes nesses resultados. Nesse contexto, apesar de não haver estudos randomizados, é que entra a associação de trombolítico com BIA, já que existe forte evidência de sua eficácia.[34,38] A escolha do agente não deve ser diferente nesse contexto e a estreptoquinase ainda é uma boa escolha, já que, no GUSTO I, que a comparou com o alteplase, houve tendência, nessa situação, embora não significativa, de menor mortalidade com estreptoquinase.[5] No GUSTO III o alteplase foi semelhante ao reteplase em 820 pacientes com choque cardiogênico.[8]

Uma situação especial é aquela em que há contra-indicações para angioplastia ou cirurgia em que a trombólise é classe I pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela American Heart Association.[39,19]

Revascularização cirúrgica *versus* angioplastia

A maioria dos pacientes com choque cardiogênico é triarterial ou apresenta lesão de tronco de artéria coronária esquerda. Nesse último caso, a angioplastia é formalmente contra-indicada, embora existam estudos pequenos com bons resultados nessa condição. Na vigência de infarto agudo do miocárdio a realização de angioplastia em vasos que não são responsáveis pelo infarto é formalmente contra-indicada pelas Sociedade Brasileira de Cardiologia e a American Heart Association. Entretanto, no choque cardiogênico, há relatos de angioplastia de múltiplos vasos com sucesso.

A cirurgia de revascularização miocárdica é o procedimento de escolha nos pacientes com lesão de tronco de artéria coronária esquerda e também nos diabéticos triarteriais ou nos pacientes com complicações mecânicas pós IAM. Entretanto, não existe definição específica a partir de ensaios clínicos que dê suporte à conduta cirúrgica ou percutânea fora dessas condições. Portanto, esses casos devem ser conduzidos de forma individual, levando-se em consideração não só a anatomia coronária, mas a condição clínica do paciente, até o advento de estudos mais robustos que norteiem a escolha do procedimento ideal, principalmente após o advento dos *stents* medicamentosos.

Nas recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da American Heart Association de 2004, a revascularização percutânea ou cirúrgica para tratamento de pacientes com menos de 75 anos nas primeiras 36 horas do IAM que evoluam com choque cardiogênico é classe I. Pacientes com mais de 75 anos a recomendação é classe IIa.[19,39]

Em instituições em que não houver disponibilidade desses procedimentos, o paciente deve ser tratado com BIA e trombolítico se a opção for realizar angioplastia, e, em seguida, transferido para hospital terciário. Alguns fatores devem ser levados em consideração para o uso do trombolítico: o risco da trombólise, a duração dos sintomas e o tempo estimado para trombólise e angioplastia.

Inibição da síntese do óxido nítrico

Em 2000, Cotter et al.[40] publicaram uma análise de onze pacientes com choque refratário a despeito de angioplastia, BIA e altas doses de drogas vasoativas. Esses casos foram submetidos a tratamento com L-NMMA por via endovenosa por 5 horas. Após 10 minutos da infusão, houve melhora importante da pressão arterial e do débito urinário; o índice cardíaco se manteve sem grandes alterações, assim como a freqüência cardíaca e a pressão capilar pulmonar. Dez dos onze pacientes foram desmamados da ventilação mecânica e do BIA; oito tiveram alta da unidade coronária e sete (64%) estavam vivos em um mês.

Em 2003, esse mesmo autor randomizou trinta pacientes com choque refratário para dois tratamentos: um grupo-controle (quinze pacientes) apenas com suporte e um grupo com o mesmo suporte associado a L-NAME (N-nitro-L-metil-ester-argenina) por via endovenosa durante cinco horas. Houve melhora significativa nos mesmos parâmetros do estudo anterior e foi observada mortalidade, em um mês, de 67% no grupo-controle e de 27% no grupo tratado com L-NMMA, $p < 0{,}008$. Os autores concluíram que a inibição da sintetase do óxido nítrico no choque cardiogênico refratário se associou com melhora na evolução desses pacientes.[41,42]

A partir dessa base racional, foi realizado o estudo TRIUMPH,[43] multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com o objetivo de avaliar a tilarginina (L-NMMA), um inibidor não seletivo da sintetase do óxido nítrico, em pacientes com choque cardiogênico refratário a despeito de terapia de reperfusão adequada. Esse estudo teve como desfecho primário a mortalidade por todas as causas em trinta dias. Ele foi interrompido precocemente com 398 pacientes incluídos devido a uma análise interina de futilidade, por não haver diferença no desfecho primário. No seguimento de seis meses, completado em fevereiro de 2007, não houve evidência de eficácia no grupo que usou a medicação: mortalidade de 58% com tilarginina e de 59% com placebo, $p = 0{,}80$. Um achado interessante desse estudo foi a mortalidade de 39% para pacientes abaixo de 75 anos, ficando a maioria em classe funcional I e II da NYHA em trinta dias. Esse fato corrobora os dados do Shock Trial e reforça a importância do tratamento precoce e agressivo desses pacientes com angioplastia ou cirurgia, de acordo com o caso, além de múltiplas drogas vasoativas e inotrópicos em doses otimizadas, balão intra-aórtico, ventilação mecânica, anticoagulantes, antiplaquetários, insulinoterapia nos hiperglicêmicos e antibioticoterapia.

Resumo

A perda de 40% ou mais de massa ventricular esquerda pós-IAM leva ao choque cardiogênico. A mortalidade nesses casos excede 70% com tratamento clínico. O ciclo vicioso no IAM com choque: perda de massa ventricular, hipotensão arterial, má-perfusão miocárdica, aumento da perda miocárdica, agravo progressivo do baixo débito cardíaco, hipotensão e hipoperfusão miocárdica com maior perda miocárdica. Nessa situação, outros diagnósticos relacionados à hipoperfusão (anemia, hipovolemia, uso de vasodilatadores em excesso ou inotrópicos negativos, arritmias, complicações mecânicas) devem ser afastados.

O tratamento trombolítico não demonstrou o mesmo benefício observado em outras situações de IAM; entretanto, ele deve ser realizado em associação ao BIA se não houver disponibilidade de angioplastia ou cirurgia.

O tratamento clínico com drogas inotrópicas e vasodilatadoras não diminuiu a mortalidade, mas deve ser realizado para se evitar comprometimento adicional de outros órgãos e sistemas.

Suporte mecânico com BIA deve ser prontamente indicado quando o tratamento com drogas é incapaz de manter débito adequado às necessidades do organismo.

O estudo cinecoronariográfico deve ser realizado, precocemente, para avaliação da possibilidade de tratamento invasivo capaz de reverter a situação de isquemia miocárdica e choque cardiogênico.

A angioplastia e a cirurgia de revascularização do miocárdio são os únicos procedimentos que demonstraram diminuição da mortalidade no choque cardiogênico.

O transplante cardíaco pode ser uma alternativa de tratamento quando a cirurgia ou a angioplastia não forem possíveis.

Bibliografia

1. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. And the SHOCK Registry Investigators. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an international registry. Circulation 1995; 91:873-81.
2. Hollenberg SM. Cardiogenic shock. Crit Care Clin 2001; 17:391-410.
3. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, et al. Recent magnitude of and temporal trends (1994-1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. Am Heart J 2001; 141:65-72.
4. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. J Am Coll Cardiol 1989; 14:40-46.

5. Holmes Jr DR, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1995; 26:668-74.
6. Holmes Jr DR, Berger PB, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. Circulation 1999; 100:2067-73.
7. Muller JE, Rude RE, Braunwald E, et al. Myocardial infarct extension: occurrence, outcome, and risk factors in the Multicenter Investigation of limitation of infarct size. Ann Intern Med 1988; 108:11-16.
8. Hasdai D, Holmes DR, Topol EJ, et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from GUSTO-III. Eur Heart J 1999; 20:128-35.
9. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation 2003; 107:279-84.
10. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: overall findings of the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1063-70.
11. Menon V, Slater JN, White HD, et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. Am J Med 2000; 108:374-380.
12. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. Circulation 2001; 104:1114-18.
13. Palmer RM, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-26.
14. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. Hypertension 1994;23:1121-31.
15. Xu W, Charles IG, Moncada S, et al. Mapping of the genes encoding human inducible and endothelial nitric oxide synthase (NOS_2 and NOS_3) to the pericentric region of chromosome 17 and to chromosome 7, respectively. Genomics 1994; 21:419-22.
16. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. Am J Physiol 1995; 269:C1371-79.
17. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for atherosclerosis. J Clin Invest 1995; 95:1747-55.
18. Koreny M, Karth GD, Geppert A, et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. Am J Med 2002; 112:115-19.
19. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:E82-292.
20. White HD, Palmeri ST, Sleeper LA, et al. Electrocardiographic findings in cardiogenic shock, risk prediction, and the effects of emergency revascularization: results from the SHOCK trial. Am Heart J 2004; 148:810-17.
21. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1273-79.
22. Knobel E, Junior IG, Cirenza C. Choque cardiogênico. In Knobel E. (Ed). Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu, 2007.
23. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 340:1162-68.
24. Commit Collaborative Group. Lancet 2005; 366:1622-32.
25. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2000; 36:685-92.
26. Giri S, Mitchel J, Azar RR, et al. Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Am J Cardiol 2002; 89:126-31.
27. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, et al. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002; 89:132-36.
28. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995; 26:57-65.
29. Berghe G van den, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-67.
30. Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis AS, et al. Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. Intensive Care Med 1999; 25:835-38.
31. O'Rourke MF, Norris RM, Campbell TJ, et al. Randomized controlled trial of intraaortic balloon counterpulsation in early myocardial infarction with acute heart failure. Am J Cardiol 1981; 47:815-20.
32. Ohman EM. Aortic counterpulsation in acute myocardial infarction: physiologically important but does the patient benefit? Am Heart J 2001; 141:889-92.
33. Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR, et al. Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30:708-15.
34. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? J Am Coll Cardiol 2000; 36:1123-29.
35. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. For the SHOCK Investigators. New Engl J Med 1999; 341:625-34.
36. Menon V, Fincke R. Cardiogenic shock: a summary of the randomized SHOCK trial. Congest Heart Fail 2003; 9:35-39.
37. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. Eur Heart J 2003; 24:828-37.
38. Barron HV, Every NR, Parsons LS, et al. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. Am Heart J 2001; 141:933-39.
39. Piegas LS, Timerman A, Nicolau JC, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 2004; 84:1-86.
40. Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. Circulation 2000; 101:1358-61.
41. Cotter G, Kaluski E, Milo O, et al. LINCS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a pro- spective randomized study. Eur Heart J 2003; 24:1287-95.
42. Sanborna TA, Feldman T. Management strategies for cardiogenic shock. Current Opinion in Cardiology 2004; 19:608-12.
43. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. TRIUMPH Investigators. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:1657-66.

Capítulo 6

Avaliação Nutricional e Risco Cardiovascular

Carlos Canavez Basualdo
Paulo César Ribeiro

Pontos-chave

- O estado nutricional pode influenciar significativamente o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.
- A avaliação nutricional criteriosa pode identificar os indivíduos de maior risco e selecioná-los para programas de reeducação alimentar.
- O tipo de alimento ingerido pode influenciar o risco para doenças cardiovasculares. Uma dieta que contenha baixos teores de alimentos que favoreçam as doenças cardiovasculares, como gordura saturada, gordura trans e carboidratos, e que contenha altos teores de alimentos protetores como antioxidantes, fibras e gorduras monoinsaturadas, diminuem, a longo prazo, os riscos de doenças cardiovasculares.
- Para os pacientes que não podem comer por via oral, há fórmulas enterais que possibilitam atender às necessidades nutricionais básicas e específicas.
- Para os pacientes impossibilitados de usar a via enteral, há fórmulas de nutrição parenteral que podem atender suas necessidades nutricionais, desde que tomadas as devidas precauções que esse tipo de estratégia nutricional exige.

Introdução

A obesidade é um marcador de risco importante para doenças cardiovasculares (DCV). O aumento do índice de massa corporal (IMC) e da circunferência abdominal (CA) está nitidamente relacionado com fatores de risco cardiovascular como diabete, hipertensão e dislipidemia. A gordura abdominal distribui-se regionalmente em gordura intra-abdominal (visceral) e gordura subcutânea, sendo que esta última pode ainda ser subdividida em duas: subcutânea superficial e profunda. Estudos mostram associação entre gordura visceral e perfil metabólico aterogênico, que favorece doença arterial coronária.[1]

A distribuição de gordura abdominal (obesidade central) tem sido sugerida como um preditor de risco para doenças metabólicas e doenças cardiovasculares (DCV), sendo um preditor mais importante do que a própria obesidade global.

A obesidade central está associada a resistência à insulina, diabete, hipertrigliceridemia, redução da fração HDL-c e hipertensão arterial sistêmica, situações que aumentam o risco cardiovascular.

Para avaliação da medida da circunferência abdominal, deve ser utilizada uma fita métrica inelástica. Considera-se na circunferência abdominal a distância média entre a última costela e o topo da crista ilíaca.[2] Sendo assim, alguns pontos de corte devem ser adotados para avaliação nutricional do risco cardiovascular:

- Índice de massa corporal: o IMC pode se correlacionar com o risco para doenças cardiovasculares. Quanto maior o IMC, maior o risco (Tabelas I e II).

Tabela I. Classificação do estado nutricional por meio do índice de massa corporal para indivíduos entre as idades de 18 e 59 anos

IMC	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5-24,9	Eutrofia/normalidade
25-29,9	Sobrepeso/risco de obesidade
30-34,9	Obesidade grau I
35-39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Tabela retirada de Organização Mundial da Saúde, 1998.

Tabela II. Classificação do estado nutricional por meio do índice de massa corporal para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos

IMC (≥ 60 anos)	Classificação
< 23	Baixo peso
23-28	Eutrofia
28-30	Sobrepeso
> 30	Obesidade

Tabela retirada de Organização Panamericana de Saúde (OPAS), 2002.

- Circunferência abdominal: essa medida pode indicar uma relação entre o acúmulo de gordura na região abdominal e o maior risco para doenças cardiovasculares e complicações metabólicas (Tabela III).

Tabela III. Valores esperados para circunferência abdominal quanto ao sexo e à etnia

País/grupo étnico	Circunferência abdominal	
	Homens	Mulheres
Europeus, mediterrâneos, africanos e árabes	94 cm	80 cm
Sul-asiáticos, americanos centrais e do sul	90 cm	80 cm
Chineses	90 cm	80 cm
Japoneses	90 cm	80 cm

Tabela retirada de IDF. Consenso em prevenção do diabetes tipo II. Diabetic Medicine 2007; 24:451-63.

Outro método que pode ser utilizado com bastante segurança é a avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica.

A bioimpedância é um método prático, não-invasivo e de custo reduzido. Baseia-se na condução da corrente elétrica pelo corpo e quantifica massa gorda e magra a partir das diferenças de condutibilidade de corrente entre esses dois tecidos. Quantifica a gordura corporal total apresentando boa correlação com métodos mais onerosos, como a DEXA e a água duplamente marcada.[3]

Nutrientes e risco cardiovascular

A crescente incidência das doenças cardiovasculares tem gerado uma procura incessante pelos fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento. Ainda que a genética e a idade tenham muita importância nessa evolução, grande parte dos outros fatores de risco pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, de forma a reduzir os eventos cardiovasculares e aumentar a sobrevida em pacientes portadores ou em risco de coronariopatias.[4]

Ainda que alguns aspectos permaneçam controversos, a mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física são modificações do estilo de vida que podem melhorar de forma significativa os fatores de risco das doenças cardiovasculares, sendo, além disso, intervenções de custo moderado quando comparadas com os ascendentes orçamentos dos tratamentos medicamentosos e dependentes de alta tecnologia. Apesar de diversos estudos terem analisado o efeito de nutrientes isolados ou apenas da prática de atividade física na prevenção e no controle das doenças cardiovasculares, a abordagem simultânea da nutrição e da atividade física é importante, pois engloba grande parte das mudanças de estilo de vida necessárias à prevenção e ao controle dessas doenças.

A nutrição adequada pode alterar a incidência e a gravidade das coronariopatias, já que populações com diferentes dietas apresentam variações na mortalidade cardiovascular.[5]

O Women's Health Study, realizado com quase quarenta mil mulheres profissionais de saúde, descobriu que os mais altos consumos de vegetais e frutas (exceto batata) estavam associados a risco mais baixo de doenças cardiovasculares, principalmente infarto.[6]

A American Heart Association enfatiza o consumo de vegetais, frutas e grãos integrais, confirmando a importância das fibras alimentares, antioxidantes e outras substâncias na prevenção e no controle de doenças cardiovasculares. A associação recomenda ainda a manutenção de peso saudável, auxiliado por atividade física regular e consumo moderado de gorduras (< 30%), evitando assim o consumo excessivo de calorias.[7]

Tipos de nutrientes e doença cardiovascular

Lipídios

Embora ainda existam controvérsias, a redução de lipídios para no máximo 30% do valor calórico total resulta em benefícios no controle dos fatores de risco das doenças cardiovasculares.

Recomendações da American Heart Association em relação aos lipídios para indivíduos com doenças cardiovasculares preexistente são consumo de 25% a 35% de lipídios, com < 7% saturados, até 10% poliinsaturados e < 200 mg/dia de colesterol.[9] No entanto, a recomendação para a população em geral é de < 30% de gorduras, < 10% saturadas, até 10% poliinsaturadas e < 300 mg/dia de colesterol.[8]

Embora o excesso de lipídios seja prejudicial, observou-se no Seven Country Study que os povos mediterrâneos, com quase 40% de ingestão de gorduras, provenientes na sua maior parte do azeite, apresentavam menor prevalência de doenças cardiovasculares do que

os de outros países, como EUA e Holanda, cujo consumo era similar, mas proveniente de gorduras animais.[9]

Os lipídios que mais contribuem para o aumento do LDL-colesterol são os ácidos graxos saturados, os ácidos graxos *trans* e, em menor extensão, o colesterol dietético.[7]

A gordura saturada é a principal causa alimentar de elevação de colesterol plasmático, pois reduz os receptores celulares B-E, inibindo a remoção plasmática das partículas de LDL-colesterol e permitindo, além disso, maior entrada de colesterol nessas partículas.[7]

Os ácidos graxos saturados estão presentes principalmente na gordura animal (carnes gordurosas, leite integral e derivados), na polpa de coco e em alguns óleos vegetais (dendê e coco).

Os ácidos graxos trans estão presentes naturalmente em baixas quantidades em algumas carnes e laticínios gordurosos, como resultado da fermentação bacteriana de animais ruminantes, mas ocorrem principalmente nos alimentos industrializados (margarinas, biscoitos, bolos, pães, pastéis, batatas *chips* e sorvetes cremosos).[10]

A hidrogenação dos ácidos graxos poliinsaturados é um processo que modifica a consistência do óleo, tornando-o mais sólido. A gordura vegetal hidrogenada, rica em ácidos graxos trans, afeta os fatores de risco cardiovascular, pois provoca o aumento da colesterolemia, elevando o LDL-colesterol (LDL-c) e reduzindo o HDL-colesterol de forma similar ao que ocorre com as gorduras saturadas.[10]

Encontrado somente em alimentos de origem animal, o colesterol dietético, embora eleve as concentrações sangüíneas de LDL-c, possui menor efeito sobre a colesterolemia quando comparado com a gordura saturada. Para reduzir sua ingestão, deve-se restringir o consumo de vísceras, frutos do mar, gema de ovo (225 mg/unidade), pele de aves, embutidos e frios.[10]

Os ácidos graxos monoinsaturados, que são encontrados no azeite, óleo de canola, azeitonas, avelã, amêndoa e abacate, são mais resistentes ao estresse oxidativo e uma dieta rica nestes ácidos graxos faz com que as partículas de LDL-c fiquem enriquecidas com eles, tornando-as menos suscetíveis à oxidação.[4]

Na substituição de gorduras saturadas por monoinsaturadas, as concentrações de colesterol total são reduzidas e as de HDL-c possivelmente aumentadas.[11]

Por outro lado, resultados do estudo multicêntrico Dietary Effects on Lipo-proteins and Thrombogenic Activities (DELTA) mostraram que a redução da gordura saturada e da gordura total, quando substituída por carboidratos, promoveu diminuição nas concentrações da HDL-c,[15] além de aumento nas taxas de triglicerídeos séricos. Portanto, a dieta deveria ser prescrita analisando-se o perfil lipídico do paciente, assim como seu histórico pessoal e familiar de doenças cardiovasculares, além da presença de outros fatores de risco.[4]

As gorduras poliinsaturadas subdividem-se em ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. Os ômega-6 são encontrados em óleos vegetais, como o de milho e soja, e, embora não sejam prejudiciais, são mais suscetíveis à oxidação e talvez reduzam as concentrações da HDL-c.[4,11]

Contudo, os ômega-3 vêm sendo alvo de diversos estudos epidemiológicos, pois reduzem os triglicerídeos séricos, melhoram a função plaquetária e promovem ligeira redução na pressão arterial em pacientes hipertensos,[10] sendo encontrados principalmente nos óleos de peixes de águas frias e profundas, como salmão, arenque, atum e sardinhas.[4]

As castanhas, amêndoas, avelãs, pistaches e nozes, talvez por seu alto teor de gordura, não são freqüentes na dieta ocidental. Diversos estudos[12,13] vêm indicando que seu consumo freqüente está associado a risco reduzido de doenças coronárias. Ainda que 73% a 95% de suas calorias sejam provenientes dos lipídios, elas são pobres em gorduras saturadas, sendo que 60% das calorias são compostas por ácidos graxos monoinsaturados, o que auxilia a redução do colesterol total e do LDL-c, sem, no entanto, reduzir o HDL-c.[14]

Alguns estudos demostraram que a adição de uma quantidade moderada de nozes numa dieta com teor reduzido de gordura e com manutenção das calorias poderia modificar favoravelmente o perfil lipídico de homens saudáveis.[15]

Compostos denominados fitosteróis desempenham nos vegetais funções análogas ao colesterol nos tecidos animais. Acredita-se que competem com o colesterol no momento da absorção intestinal, reduzindo, portanto, a concentração plasmática deste.[16]

O β-sitosterol é o principal fitosterol encontrado nos alimentos. Extraído dos óleos vegetais, a esterificação desse composto melhorou sua solubilidade, possibilitando que fosse adicionado aos alimentos. A saturação do β-sitosterol forma o sitostanol-éster e acredita-se que ambos reduzam a colesterolemia. Uma dieta balanceada com quantidades adequadas de vegetais fornece 200 a 400 mg de fitosteróis, mas a ingestão de 3 a 4g/dia destes promove a redução da LDL-c ao redor de 10% a 15% em média, ainda que não influencie as concentrações séricas de HDL-c e de triglicerídeos.

Num estudo duplo-cego cruzado realizado em São Paulo, a adição de 20 g/dia de margarina enriquecida com fitosteróis (1,68 g fitosteróis) conseguiu reduzir a concentração de colesterol total e de LDL-c, respectivamente, em 10% e 12%, quando comparado com a fase basal de admissão e em 6% e 8% quando comparado com a fase placebo. Embora os resultados do uso das margarinas enriquecidas com fitosteróis sejam promissores, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia deste efeito, assim como a adesão ao consumo de alimentos enriquecidos com fitosteróis.

Fibras alimentares

Existem dois tipos de fibras alimentares: solúveis (pectinas, gomas, mucilagens e algumas hemicelulo-

ses), encontradas nos legumes, aveia, leguminosas (feijão, ervilha, lentilha) e frutas, particularmente as cítricas e maçã, e insolúveis (lignina, celulose e algumas hemiceluloses), presentes nos derivados de grãos inteiros, como os farelos, e também nas verduras.[30]

Grande parte dos benefícios diretos nas doenças cardiovasculares estão relacionados às fibras solúveis, como redução nas contrações séricas da LDL-c, melhor tolerância à glicose e controle do diabete tipo 2.[17]

Existem duas hipóteses a respeito do mecanismo de efeito redutor da concentração sangüínea de colesterol das fibras solúveis: a primeira estabelece que as fibras solúveis aumentam a excreção de ácidos biliares, fazendo com que o fígado remova colesterol do sangue para a síntese de novos ácidos e sais biliares, e a segunda indica que o propionato, produto da fermentação das fibras solúveis, inibe a síntese hepática do colesterol. Embora ainda haja algumas controvérsias sobre o mecanismo exato da síntese de ácidos biliares, triglicerídeos e LDL-c em relação às fibras, o papel preventivo de diferentes fibras na redução do colesterol plasmático têm sido confirmado.[18]

As fibras alimentares também são conhecidas como coadjuvantes no controle do sobrepeso, devido à sensação de saciedade que promovem,[19] mas o consumo de suplementos à base de fibras parece não proporcionar os mesmos benefícios que uma dieta rica neste componente pode trazer.[20]

Alguns estudos randomizados[21] demonstraram que o alto consumo de fibras em geral (total de 50 g, com 25 g solúveis e 25 g insolúveis) melhorou o controle glicêmico, reduziu a hiperinsulinemia e as concentrações de lipídios séricos em diabéticos tipo 2. Em um grande estudo prospectivo de coorte, com duração de seis anos e com a participação de quase quarenta mil mulheres profissionais de saúde para avaliação do consumo de fibras e sua influência nas doenças cardiovasculares, observou-se que, embora um maior consumo de fibras (26,3 g/dia) estivesse associado a menor risco para doenças cardiovasculares, após os ajustes de alguns fatores as diferenças não foram tão significativas. Ainda assim, as conclusões desse estudo reforçam as recomendações do aumento do consumo de alimentos ricos em fibras solúveis e insolúveis, como grãos integrais, frutas e vegetais, como forma de prevenção primária de doenças cardiovasculares.[22]

Jenkins et al.[23] realizaram um estudo randomizado com 68 pacientes a fim de comparar a eficácia da ingestão de dois tipos de fibras solúveis (psyllium – 0,75 g e β-glucan – 1,78 g), em um total de quatro porções diárias (8 g de fibra solúvel), durante um mês, com a de outro grupo que seguiu apenas uma dieta com baixo teor de gordura (25% do valor energético total) e baixo colesterol (< 150 mg/dia). De acordo com a equação de fatores de risco para doenças cardiovasculares elaborada no estudo de Framingham, houve redução de 4,2 ± 1,4% (p = 0,003) no risco cardiovascular, e os eventos utilizados como desenlace foram pressão arterial, colesterol total, LDL-c, HDL-c e a relação entre estes.[23] De acordo com os autores, os resultados desse estudo reforçaram a recomendação da Food and Drug Administration para o consumo de quatro porções diárias de fibras[23] (20 a 30 g, com 6 g ou 25%de fibra solúvel[7]), ressaltando que, ainda que os resultados sejam relativamente modestos em termos de tratamento dos pacientes, a redução do risco cardiovascular pode ser substancial em termos populacionais.

Por conseguinte, mediante os evidentes benefícios diretos e indiretos das fibras alimentares nas doenças cardiovasculares, faz-se necessário um incentivo para o aumento do consumo de fibras solúveis e insolúveis na prevenção e controle dessas doenças.

Fatores antioxidantes

A lesão oxidativa dos lipídios nas paredes dos vasos sangüíneos parece ser um fator decisivo no desenvolvimento da aterosclerose, já que a oxidação da LDL-c a transforma em uma partícula reativa potencialmente letal para as artérias.[24]

Populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes apresentam baixa incidência de aterosclerose coronária,[25] já que os antioxidantes aumentam a resistência da LDL-c à oxidação e vêm sendo associados com a redução de risco para coronariopatias. Acredita-se que os antioxidantes são os principais responsáveis pelos efeitos benéficos do consumo diário das frutas e verduras.[25] Os principais antioxidantes são a vitamina E, os pigmentos carotenóides, a vitamina C, os flavonóides e outros compostos fenólicos.[25]

- Vitamina E: dados experimentais vêm indicando que a vitamina E tem o efeito mais significativo dos antioxidantes na prevenção das coronariopatias, através da inibição da oxidação da LDL-c. Em dois estudos de observação prospectivos, realizados com 120 mil pessoas, por Stampfer et al.,[26] observou-se que o consumo de 200 UI/dia de vitamina E foi associado a redução de 40% no risco de coronariopatias, e que o consumo de 100 UI/dia reduziu a progressão da doença coronária já existente. Mediante esses fatos, alguns especialistas acreditam que o efeito antioxidativo protetor para DCV só é obtido com pelo menos 100 UI/dia de vitamina E, quantidade impossível de ser conseguida somente pela dieta.

Meydani,[27] após diversos estudos sobre a vitamina E, concluiu, em recente revisão, que mesmo com um planejamento criterioso seria possível, por meio da alimentação, atingir somente 60 UI/dia da vitamina E, mas que a suplementação de 200 UI, associada a cinco a oito porções de frutas e vegetais por dia, poderia reduzir potencialmente o risco das DCV. No entanto, em

um estudo conduzido no Canadá por Yusuf et al.,[28] o Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), observou-se que a suplementação de 400 UI/dia de vitamina E por 4,5 anos não trouxe proteção aparente contra a morte por motivos cardiovasculares em 9.541 pacientes de alto risco. Na verdade, os pesquisadores ainda não conseguiram explicações comprovadas justificando os diferentes resultados dos estudos randomizados para os estudos de observação. Acredita-se que a curta duração da maioria dos estudos de intervenção (cinco anos ou menos) associada à grande quantidade de medicamentos ingerida pelos participantes portadores de doenças cardiovasculares pode obscurecer os verdadeiros efeitos da vitamina E. O acompanhamento mais longo dos participantes de alguns estudos randomizados associado a estudos de intervenção em pessoas saudáveis poderia esclarecer, nos próximos anos, a conexão entre a vitamina E e essas doenças.[25]

Ainda assim, a vitamina E tem um papel único no organismo: sua atividade é dependente de uma rede de antioxidantes, que a mantém no seu estado não-oxidado, para que ela possa atuar sobre os radicais livres.[29] De acordo com a National Academy of Sciences (2000), as recomendações diárias de vitamina E aumentaram para 15 mg (equivalente a 22 UI de fontes naturais e 33 UI de fontes sintéticas) e sendo que a quantidade máxima diária tolerável pelo organismo é de 1.000 mg, o equivalente a 2.200 UI de fonte sintética.[30] No entanto, segundo O'Keefe et al.,[4] dosagens com mais de 1.000 UI/dia vêm sendo relacionadas a efeitos antiplaquetários que podem aumentar o risco de hemorragias. Horwitt,[31] em análise sobre essas recomendações, ressalta que o consumo universal de Aspirina® não deve ter sido levado em conta no momento da determinação dessa quantidade máxima diária, já que a associação de vitamina E com Aspirina® pode ter efeitos hemorrágicos.

Portanto, mesmo que o papel da vitamina E venha a ter cada vez mais comprovação científica, deve-se fazer a suplementação somente após uma análise criteriosa do paciente e, acima de tudo, orientá-lo sobre a importância magna da interação dos fatores de estilo de vida.

- Pigmentos carotenóides: existem aproximadamente seiscentos carotenóides nos alimentos e os principais são betacaroteno, licopeno, glutationa, quercetina e luteína.[32]

Alguns carotenóides, como o betacaroteno, convertem-se em vitamina A. Populações que ingeriam alimentos ricos nesse carotenóide, como frutas e vegetais, aparentavam ter proteção contra o câncer e doenças cardiovasculares, o que originou alguns estudos clínicos a fim de analisar o efeito da suplementação com betacaroteno. No entanto, os estudos mostraram que o betacaroteno não possuía efeito protetor e, às vezes, poderia até ser negativo.[33] O licopeno é um dos muitos carotenóides que não se convertem em vitamina A e, além de ter ação antioxidante *in vitro* equivalente ao dobro da do betacaroteno,[34] acredita-se que tenha papel preventivo no câncer de próstata e nas doenças cardiovasculares.

Porrini et al.[35] observaram que o consumo regular de licopeno é necessário para manter as suas concentrações plasmáticas e que o processamento do tomate aumenta a biodisponibilidade desse carotenóide, fato particularmente importante quando se consideram os hábitos da vida moderna, em que muitas vezes o consumo de tomate fresco é raro. Nos Estados Unidos, por exemplo, 80% do consumo de licopeno é proveniente de derivados de tomate, como *catchup*, suco de tomate e molho de pizza.[33] Acredita-se, ainda, que o baixo *status* oxidativo da população de Nápoles, na Itália, quando comparada com a de Bristol, na Inglaterra, poderia ser atribuído ao alto consumo de tomate pela população italiana.[35] Ainda que o mecanismo de absorção do licopeno não tenha sido completamente elucidado, acredita-se que ele aumente quando aquecido e associado a algum tipo de gordura. Por isso, ainda que outros alimentos como goiaba, melancia e *grapefruit* rosa contenham licopeno, a maior fonte seria o tomate e seus produtos. As altas concentrações de licopeno mostraram-se mais protetoras em não-fumantes, contrariamente ao que era esperado, trazendo a hipótese de que talvez outros nutrientes ou fitoquímicos no tomate também tenham ação protetora.[33] Ainda que, nos últimos anos, o foco dos carotenóides seja o licopeno, por sua provável ação protetora, cientistas têm analisado os pigmentos vegetais de forma geral e, apesar de algumas controvérsias no estudo de pigmentos isolados, são unânimes em concluir que os alimentos ricos em pigmentos, como *blueberries*, framboesas, caqui e outros vegetais, podem trazer benefícios.[36] Com relação ao fato de alguns estudos randomizados com betacaroteno e vitamina E não terem evidenciado efeito preventivo nas doenças cardiovasculares, existem duas hipóteses para esses vieses: agentes antioxidantes isolados não conseguiriam o mesmo efeito das frutas e vegetais, que contêm, na realidade, um "pacote de antioxidantes" e, além disso, é possível que intervenções randomizadas sejam curtas demais para a atuação dos antioxidantes, especialmente nos pacientes que já são portadores de doenças cardíacas. Cada vez mais confirma-se que dietas ricas em substâncias antioxidantes podem prevenir ou limitar a gravidade das doenças cardiovasculares.

- Vitamina C ou ácido ascórbico: as evidências sobre o papel da vitamina C na prevenção das DCV são menos consistentes que as da vitamina E.[37] Ainda assim, acredita-se que o ácido ascórbico proteja contra a peroxidação lipídica de duas formas: diretamente, eliminando os radicais peróxido antes que eles iniciem a peroxidação lipídica, e indiretamente, regenerando a forma ativa da vitamina E e ou-

tros antioxidantes, como os flavonóides e a glutationa (antioxidante celular primário), para que estes exerçam seu potencial antioxidante.[38]

Além disso, o ácido ascórbico parece interferir sobre outros fatores relacionados ao risco cardiovascular, como a integridade do tecido e tônus vascular, o metabolismo lipídico e a pressão arterial. O ácido ascórbico é um co-fator essencial na formação molecular do colágeno, podendo, portanto, interferir na elasticidade e na integridade estrutural da matriz vascular. Além disso, parece exercer efeito vasodilatador e anticoagulante pela alteração da produção de prostaciclina e outras prostaglandinas.[38]

Ainda que alguns estudos também tenham relacionado o consumo de vitamina C com a melhora do perfil lipídico total e da concentração do HDL-c e com a redução da pressão arterial sistêmica, outros não trouxeram resultados conclusivos, indicando que, apesar de a hipótese protetora antioxidante da vitamina C ser promissora, só terá comprovação científica a partir de estudos randomizados específicos que respondam a essa questão.[38]

Dessa forma, uma dieta que inclua fontes ricas em vitamina C, como frutas cítricas ou seus sucos, frutas vermelhas, pimentões verde e vermelho, tomate, brócolis e espinafre, fornece os benefícios sem os possíveis riscos que megadoses de vitamina C podem causar. As recomendações mais recentes de vitamina C, de acordo com a National Academy of Sciences, são de 75 mg/dia para mulheres e 90 mg/dia para homens, sendo que fumantes podem requerer 35 mg extra. O consumo máximo tolerado pelo organismo diariamente é de 2.000 mg.

- Flavonóides: são um potente grupo de antioxidantes observado naturalmente em frutas frescas (especialmente laranja, morango, jabuticaba e uva rosada), vegetais (especialmente alho, cebola roxa, repolho roxo, berinjela, batata-doce e soja), chás e vinhos tintos.[2]

Os vegetais contêm muitos compostos fenólicos, entre eles os flavonóides, que inibem a peroxidação lipídica *in vitro*. Especulou-se durante algum tempo que os flavonóides do vinho tinto justificariam o "paradoxo francês", ainda que outras bebidas não-alcoólicas, como vinho tinto sem álcool e suco de uva rosada o contenham.[17]

Os flavonóides das frutas e vegetais têm extensivas propriedades biológicas que possivelmente reduzem o risco para DCV por meio de ação antioxidante no LDL-c e modesta atividade antiplaquetária e antiinflamatória. Acredita-se, ainda, que alguns compostos fenólicos possam ter ação hipocolesterolêmica mediada por redução na absorção de colesterol no intestino e aumento na excreção de ácidos biliares.[17] O teor de flavonóides de um alimento depende do solo, processamento, parte da planta e grau de maturação; a casca contém oito a dez vezes mais teor de flavonóides que a polpa.[18] Mesmo que o indivíduo não tenha somente acesso a produtos orgânicos, deve-se incentivar o consumo de frutas com casca, pelos benefícios dos fitoquímicos presentes nessa parte dos vegetais.[36] Ainda que relações científicas de causa e efeito sejam difíceis e de lenta comprovação, o consumo de alimentos ricos em flavonóides, assim como em outros compostos fenólicos, possivelmente contribuirá na prevenção das doenças cardiovasculares.

- Soja e outros grãos integrais: a substituição das proteínas animais pelas vegetais vem sendo correlacionada com redução no risco de coronariopatias, implicando diminuição natural no consumo de gorduras saturadas. Entre as proteínas vegetais, a da soja vem sendo a mais estudada[3] e alguns resultados apontam seu efeito redutor do colesterol, especialmente em indivíduos hipercolesterolêmicos.[39]

Na proteína de soja, as isoflavonas são as substâncias que vêm atraindo maior atenção dos cientistas, por seus efeitos benéficos nos lipídios séricos,[53] assim como por seus efeitos estrogênicos.[40]

Acredita-se, ainda, que o efeito redutor dos lipídios séricos já citado talvez esteja relacionado a essa ação estrogênica, visto que estudos com animais indicaram que, na remoção dos estrogênios da proteína de soja, a redução de lipídios séricos era minimizada. Em um estudo clínico realizado com mulheres normocolesterolêmicas antes da menopausa, o consumo de proteína isolada de soja melhorou o perfil lipídico destas.[41] No entanto, ainda que os benefícios das isoflavonas venham sendo confirmados, sua suplementação isolada é ainda controversa, já que a soja apresenta outros componentes, como a fibra alimentar e a proteína vegetal, que possuem efeito hipocolesterolêmico e, portanto, protetor nas doenças cardiovasculares.[18]

Liu et al.,[42] após análise minuciosa do consumo dietético do Nurses' Health Study, observaram que o consumo aumentado de grãos integrais pode ajudar na prevenção das coronariopatias. Ainda que os grãos integrais sejam fontes de antioxidantes, fibras alimentares, fitoestrógenos, folato e vitamina B6, o baixo risco cardiovascular associado ao seu consumo aumentado não foi inteiramente explicado.

- Ácido fólico e homocisteína: inúmeros pesquisadores já evidenciaram a implicação das concentrações aumentadas de homocisteína no sangue dos indivíduos com doenças cardiovasculares[43], mas os mecanismos patogênicos dessa associação ainda não foram definidos com total clareza.[44] Vários estudos sugerem como causa dessa associação os efeitos pró-coagulantes ou de lesão endotelial da hiperhomocisteinemia.[44]

No estudo de Framingham, verificou-se que o ácido fólico e as vitaminas B6 e B12 eram determinantes

em relação às concentrações plasmáticas de homocisteína, e que estas eram um importante preditor do estreitamento da carótida,[58] ainda que hoje se questione se o aumento de homocisteína plasmática é uma causa ou um efeito associado às doenças cardiovasculares.[45]

Apesar de a associação entre vitaminas B6 e B12 e as concentrações plasmáticas de homocisteína serem citadas por vários autores,[5] a associação mais potente seria com o ácido fólico.[46]

Enquanto a elevação acentuada de homocisteína é rara e normalmente decorre da ausência da enzima cistationina-sintetase, níveis moderadamente elevados são freqüentes e podem ter origem numa leve deficiência desta enzima, em anormalidade na enzima metilenotetraidrofolato-redutase ou mesmo na inadequação no consumo de ácido fólico. Entretanto, independentemente da causa, o tratamento para as concentrações elevadas de homocisteína tem sido a suplementação de 1 a 5 mg/dia de ácido fólico (normalmente não são necessários mais que 2 mg). Acredita-se que uma dieta saudável poderia fornecer as recomendações diárias de 400 mg de ácido fólico, assim como 1,7 mg de vitamina B6 e 2,4 mg de B12, através do consumo adequado de vegetais, frutas (principalmente laranja e abacate), leguminosas, carnes, peixes e cereais fortificados, possivelmente prevenir a elevação plasmática de homocisteína.[46] No entanto, embora concentrações elevadas de homocisteína estejam relacionadas às doenças cardiovasculares, ainda é muito controverso se sua redução plasmática pela dieta e/ou pela suplementação realmente reduziria os riscos cardiovasculares.[46]

Nutrição enteral

Para aqueles pacientes cardiopatas que não conseguem comer por via oral, há uma gama de dietas industrializadas capazes de mantê-los nutridos, atendendo a necessidades nutricionais gerais e específicas.

Como a associação de doenças cardiovasculares com diabete melito tipo 2 é freqüente, pode-se lançar mão de fórmulas enterais indicadas especialmente para pacientes diabéticos. Tais formulações não contêm sacarose, apresentam teor reduzido de carboidratos, baixo índice glicêmico e, ao mesmo tempo, maior teor de gorduras monoinsaturadas, que favorecem também o controle da dislipidemia.

Dietas específicas enriquecidas com aminoácidos essenciais ou hipoprotéicas podem beneficiar cardiopatas com insuficiência renal crônica não-dialítica. Também há fórmulas especialmente designadas para aqueles que necessitam de diálise cronicamente.

Para os pacientes cardiopatas dependentes de restrição hídrica, há dietas enterais concentradas, hipercalóricas e hiperprotéicas, com 1,5 a 2,0 calorias/ml de dieta, permitindo o aporte nutricional necessário em um menor volume.

Embora haja muita controvérsia na literatura para os pacientes graves, principalmente idosos, com risco aumentado de refluxo gastroesofágico e aspiração e para aqueles indivíduos sob ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva, sugere-se o uso da via pós-pilórica, com o acesso enteral locado próximo ao ângulo de Treitz. Juntamente com o decúbito elevado, esta é uma medida eficaz para reduzir o índice de reflluxo gastroesofágico de dieta e, segundo alguns autores, de pneumonia aspirativa intra-hospitalar.[47]

O uso da via pós-pilórica prevê a infusão contínua de dieta, se possível, com o auxílio de uma bomba de infusão.

Nutrição parenteral

Para os cardiopatas que não podem utilizar o trato digestivo, há formulações nutricionais parenterais capazes de recuperar o estado nutricional ou preservá-lo por longos períodos de tempo.

Quanto à escolha da formulação, devemos lembrar que a carga calórica parenteral se faz principalmente por meio de glicose, o que pode ser uma limitação no paciente intolerante a ela. A utilização de uma fórmula que contemple glicose e lipídios como fonte calórica pode minimizar esse problema.

Deve-se ter cuidado também com a tolerância metabólica aos lipídios infundidos por via intravenosa. O uso indiscriminado ou negligente de gordura por via endovenosa pode trazer sérias conseqüências ao paciente, como dislipidemias ou imunossupressão. Sugere-se o uso de emulsões lipídicas que tenham triglicérides de cadeia média e longa, o que confere melhor clareamento plasmático lipídico e melhor metabolização. A infusão dos lipídios deve ser por tempo longo, de no mínimo doze horas, o que prioriza o uso da nutrição parenteral dita três em um, ou seja, que contém em uma mesma bolsa os três nutrientes principais: glicose, gordura e aminoácidos.

O controle periódico da trigliceridemia é fundamental, devendo-se manter os níveis de triglicérides plasmáticos numa taxa inferior a 300 mg/dl.

Para os cardiopatas em restrição hídrica, deve-se dar preferência para a nutrição parenteral central, isto é, aquela infundida através de cateter venoso central, que permite a administração de fórmulas mais concentradas de nutrientes e, portanto, hiperosmolares. Elas contêm solução de glicose a 50%, solução de aminoácidos a 10% e emulsão de gordura a 20%.

Para os pacientes que não dependem de restrição hídrica e que receberão nutrição parenteral por período de tempo inferior a dez dias, é possível o uso da via venosa periférica, preferindo-se, então, soluções parenterais menos osmolares (até 900 mO/l), compostas por glicose a 10%, aminoácidos a 3% e gordura a 10% ou 20%.

Resumo

O risco de eventos cardiovasculares pode aumentar em decorrência de distúrbios alimentares, destacando-se entre eles a obesidade central.

Apesar de alguma controvérsia em pontos específicos, modificações nos hábitos alimentares e exercícios físicos são alterações no estilo de vida que reduzem os fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

A redução no aporte de lipídios, particularmente gorduras saturadas, o aumento da ingestão diária de fibras alimentares, frutas, vegetais e legumes variados suprindo a dieta com a quantidade necessária de substâncias antioxidantes contribuem para retardar a progressão da doença aterosclerótica.

Os pacientes com dificuldades para ingestão oral podem ser alimentados de forma adequada às suas limitações e condições cardiológicas através da nutrição enteral ou ainda pela parenteral.

Bibliografia

1. Cercato C, Mancini MC, Arguello AM, Passos VQ, Villares SM, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. Rev Hosp Clin Fac Med SP 2004; 59:113-8.
2. Lakka HM, et al. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J 2002.
3. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. Med Sci Monit 2001; 7:1029-33.
4. O'Keefe JH, Nelson J, Harris WB. Life-style change for coronary artery disease. Postgrad Med 1996; 99(2):89-106.
5. Key TJ, Appleby PN. Vegetarianism: coronary risk factors and coronary heart disease. In: Sabaté J (ed.). Vegetarian nutrition. USA: CRC Press, 2001, 33-54.
6. Liu S, Manson JE, Lee I, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the women's health study. Am J Clin Nutr 2000; 72(4):922-8.
7. American Heart Association Scientific Statement. Dietary guidelines. A statement for health care professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. Revision 2000. Circulation 2000; 102:2284-99.
8. American Heart Association Scientific Statement. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health. Circulation 2001; 103(7):1034-9.
9. Gershoff S, et al. Challenging heart disease. The Tufts University guide to total nutrition. 5. ed. New York: Harper Perennial, 1996, 231-44.
10. Lichtenstein AH, Asuman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Trans fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. Circulation 1997; 95:2588-90.
11. Grundy SM. Nutrition and diet in the management of hyperlipidemia and atherosclerosis. In: Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. 9.ed. USA: Williams & Wilkins, 1998. p 1199-216.
12. Prineas RJ, Kushim LH, Folson AR, Bostick RM, Wu Y. Walnuts and serum lipids. N Engl J Med 1993; 329:59-63.
13. Fraser GE, Sumbureru D, Pribis P, Neil RL, Frankson MA. Association among health habits risk factors, and all-cause mortality in black California. Epidemiology 1997; 8:1678-83.
14. Craig WJ. Health-promoting phytochemicals: beyond the traditional nutrients. In: Sabate J (ed.). Vegetarian nutrition. New York: CRC Press, 2001. p. 333-69.
15. Sabate J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. N Engl J Med 1993; 328:603-7.
16. Hallikainem MA, Uusitupa MIJ. Effects of 2 low-fat etanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentration as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. Am J Clin Nutr 1999; 69(3):403-10.
17. McGowan MP. Am I at risk for developing heart disease? Heart fitness for life. New York: Oxford, 1997, 10-25.
18. Gallaher DD, Schneeman BO. Fibra alimentaría. In Ziegler EE, Filer JLJ (eds.). Conocimientos actuales sobre nutrición. 7.ed. Washington: International Life Sciences Institute Press, 1997. p. 95-105.
19. Steen SNE, Butterfield G. ACSM resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. Diet and nutrition. USA: William & Wilkins, 1998, 27-35.
20. Herbert V. Dietary fiber. Total nutrition: the only guide you'll ever need. New York: St. Martin's Griffin, 1995, 139-47.
21. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Bergaman KV, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342(19):1392-8.
22. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. J Am Coll Cardiol 2002; 39(1):49-56.
23. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. Am J Clin Nutr 2002; 75(5):834-9.
24. American Heart Association Science Advisory. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association nutrition committee. Am J Clin Nutr 1998; 98:1249-53.
25. Halliwel B. Antioxidantes. In: Ziegler EE, Filer JLJ (eds.). Conocimientos actuales sobre nutrición. 7.ed. Washington: International Life Sciences Institute Press, 1997. p. 636-44.
26. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328(20):1444-9.
27. Meydani M. Effect of functional food ingredients: vitamina E modulation of cardiovascular disease and immune status in the elderly. Am J Clin Nutr 2000; 71(6):1665S-8S.
28. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E, supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3):154-60.
29. Traber MG. Vitamin E. In Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. 9.ed. USA: Williams & Wilkins, 1998. p. 347.
30. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. J Am Diet Assoc 2000; 100(6):637-40.
31. Horwitt MK. Critique of the requirement for vitamin E. Am J Clin Nutr 2001; 73(6):1003-5.
32. Kirschmann GJ, Kirschmann JD. Nutrition almanac. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 27-144.
33. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2000; 71(6):1691s-5s.
34. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 1989; 274:532-8.
35. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. Br J Nutr 1998; 80(4):353-61.

36. Joseph JA, Nadeau DA. Think color: the color code. New York: Hiperion, 2002, 308p.
37. Harris W, Van Way III, Charles W. Nutrition and the heart: nutrition secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1999. p. 73-83.
38. Jacob RA. Vitamin C. In Shils ME, et al. (eds.). Modern nutrition in health and disease. 9.ed. USA: Williams & Wilkins, 1998. p. 467-83.
39. Wong WW, Smith EO, Stuff JE, Hackey DL, Heird WC, Pownell HJ. Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 1998; 68:1385s-9s.
40. Kushi LH, Meyer KA, Jacobs DR. Cereals, legumes and chronic disease risk reduction: evidence from epidemiologic studies. Am J Clin Nutr 1999; 70(3):415s-58s.
41. Merz-Demlow BE, Duncan AM, Wangen KE, et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. Am J Clin Nutr 2000; 71:1462-9.
42. Liu S, Stampfer MJ, Frank BH, et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease results from the Nurses' Health Study. Am J Clin Nutr 1999; 70(3):412-9.
43. Hornstra G, Barth CA, Galli C, et al. Functional food science and the cardiovascular system. Br J Nutr 1998; 80(1):113-38.
44. Selhub J, Rosenberg IH. Ácido fólico. In: Ziegler EE, Filler JLJ (eds.). Conocimientos actuales sobre nutrición. 7.ed. USA: International Life Sciences Institute Press, 1997. p. 218-32.
45. Brattströn L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect. Am J Clin Nutr 2000; 72(2):315-32.
46. American Heart Association Science Advisory. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. Circulation 1999; 99:178-82.
47. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanic ventilated critically ill adult patients. JPEN 2003; 5(27):355-73.

Capítulo 7

Depressão Miocárdica na Sepse

Elias Knobel
Constantino José Fernandes Junior
Marcos Knobel

Pontos-chave

- Somente 50% dos pacientes internados em uma UTI com hipotensão por sepse sobrevivem, enquanto os 50% restantes morrem de hipotensão refratária ou da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.
- A disfunção cardíaca ocorre em associação com a sepse em aproximadamente 40% dos casos. Ele é um evento precoce e contribui de maneira importante para morbidade e mortalidade nessa condição.
- A freqüente redução da pós-carga, aliada à intensa ativação simpatomimética, contribui para ocultar uma eventual disfunção miocárdica, ocorrendo em meio a um franco estado hiperdinâmico.
- Na fase inicial da sepse, a hipovolemia está quase sempre presente em decorrência da vasodilatação arterial e venosa, além da passagem de fluido para o espaço extravascular.
- O reconhecimento precoce e a intervenção agressiva propiciaram uma redução na mortalidade do choque séptico de 74% a 57% e 92% a 61%.
- A reposição volêmica é a primeira medida terapêutica a ser adotada no choque séptico.
- A dopamina deve ser utilizada para manter uma pressão arterial média de, no mínimo, 60 mmHg.
- O ecocardiograma bidimensional e a ventriculografia radioisotópica podem ser considerados padrões para o diagnóstico dessa condição.
- O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é capaz de detectar a depressão miocárdica e prognosticar a morte com 60% de sensibilidade quando acima de 190 pg/ml.
- A seqüência lógica de tratamento envolve a manutenção da pressão de perfusão tecidual, ou seja, da pressão arterial, mediante a administração de vasopressores. Na tentativa de melhorar o débito cardíaco e otimizar a perfusão esplâncnica, adicionam-se inotrópicos como a dobutamina e a levosimendan.
- A proteína C ativada é o primeiro agente antiinflamatório que demonstrou efetividade no tratamento da sepse.
- A hiperglicemia prejudica a função fagocítica dos neutrófilos e que sua correção implica melhor clareamento bacteriano. Outro mecanismo potencial reside em seu efeito antiapoptótico.

Introdução

O choque séptico é uma síndrome grave caracterizada por alterações hemodinâmicas e disfunção de um ou mais órgãos, ocasionado pela interação de produtos liberados em processos infecciosos com o tecido celular. É uma das principais causas de morte nas unidades de terapia intensiva (UTI), e nos Estados Unidos ocorrem cerca de 751 mil casos de sepse grave, com aproximadamente 215 mil óbitos por ano.[1] Somente 50% dos pacientes internados em uma UTI com hipotensão por sepse sobrevivem, enquanto os 50% restantes morrem de hipotensão refratária ou da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Em 10% a 20% desses pacientes com hipotensão refratária, pode-se constatar um quadro de baixo débito cardíaco (DC), decorrente de uma disfunção miocárdica grave. Essa disfunção ainda é motivo de grandes controvérsias, e vem sendo objeto de inúmeras pesquisas experimentais e clínicas com o intuito de melhorar o diagnóstico e a terapêutica dessa síndrome.

Histórico

O conceito de depressão ou disfunção miocárdica reversível foi descrito pela primeira vez por Wiggers, em 1947, que postulou a existência de um fator depressor do miocárdio responsável pela disfunção miocárdica no choque hemorrágico.[2] Nas décadas de 1960 e 1970, estudos experimentais demonstraram evidências de disfunção miocárdica transitória em várias formas de doenças graves, incluindo choques hemorrágico e séptico.[3,4]

Em 1973 foi publicada uma metanálise de sete estudos correlacionando a sobrevida de pacientes sépticos com índice cardíaco. A redução do índice cardíaco correlacionou-se a maiores taxas de mortalidade ($p < 0,02$). Esses estudos foram corroborados por modelos animais de choque séptico induzido por injeção de endotoxina ou organismos vivos.[5-7] Quase todos os modelos produziam choque caracterizado por débito cardíaco reduzido e resistência vascular sistêmica aumentada. As críticas a esses estudos fundamentam-se na comparação do choque induzido experimental com o choque séptico em humanos, e na utilização das medidas da pressão venosa central (PVC) como estimativa do volume diastólico ventricular final. As evidências acumuladas nas últimas quatro décadas mostram que a PVC tem uma correlação ruim com a pré-carga do ventrículo esquerdo nos pacientes críticos, particularmente no doente séptico.[8,9] Alguns autores propuseram que o déficit de volume circulante seria o responsável pelo débito cardíaco reduzido no choque séptico.[10,11]

Estudos seqüenciais mostraram que os pacientes portadores de choque séptico adequadamente ressuscitados tipicamente apresentavam um estado circulatório hemodinâmico de alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica, com depressão miocárdica, apesar do alto débito.[12-15] Nos pacientes que morreram, esse padrão hemodinâmico persistiu até o óbito.

A fase final do entendimento e estudo das manifestações cardiovasculares da sepse e choque séptico teve início com o desenvolvimento das técnicas de cineangiografia de radionuclídeos portátil (ventriculografia radioisotópica) e com a aplicação da ecocardiografia volumétrica no manejo do paciente crítico.

Aspectos anatômicos e histopatológicos

A avaliação anatomopatológica do coração nos estados de choque data de 1948, quando Moon[16] descreveu alterações miocárdicas degenerativas em dez pacientes vítimas de processos infecciosos graves. A partir dessa data, muitos estudos documentaram as alterações anatômicas em várias situações fatais, como a síndrome da angústia respiratória do adulto e a síndrome de Waterhouse-Friederichsen,[17] evidenciando graus variáveis de vasculite e miocardite intersticial. Em 1988, Fernandes et al.[18] analisaram dez necrópsias de pacientes vítimas de choque séptico, observando a presença de miocardite intersticial, vasculite necrotizante e também abscessos miocárdicos, demonstrando que o coração é atingido principalmente por endotoxina e mediadores, e, às vezes, por ação direta das bactérias (Figura 1). Desses dez pacientes com dano estrutural do coração comprovado, apenas dois apresentaram evidências clínicas de depressão miocárdica, sugerindo que o envolvimento cardíaco no choque séptico é muito mais freqüente do que parece e que não há uma boa correlação anátomo-clínica desse processo. Os mesmos autores[19] publicaram em 1994 outra revisão com os achados histopatológicos do miocárdio em 71 autópsias de pacientes com critérios morfológicos de sepse, comparando-os com um grupo controle. Observou-se a presença de miocardite intersticial em 27% da amostra, colonização bacteriana em 11%, necrose de fibras cardíacas em 7% e edema intersticial em 28%. Somente este último achado não mostrou diferença significativa com relação ao grupo controle.

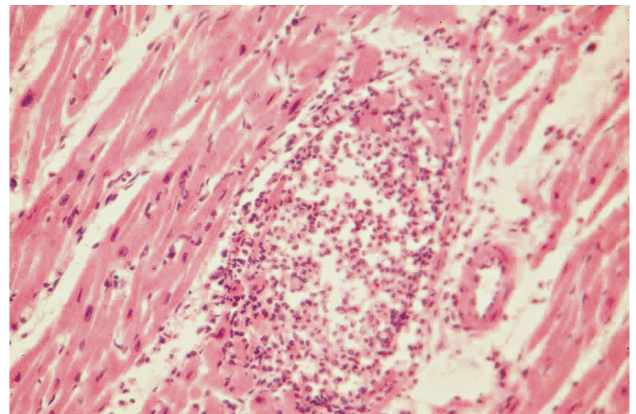


Figura 1. Miocardite intersticial e microabscesso evidenciado pela hematoxilina-eosina.

Fisiopatologia

As discussões sobre o real envolvimento cardíaco na sepse e no choque séptico independente das condições hemodinâmicas datam do início dos anos 1960,[20] quando alguns estudos já utilizavam modelos de choque endotóxico em animais. Nos anos 1980, Parker[14] demonstrou por meio de técnicas de medicina nuclear a diminuição da fração de ejeção biventricular nesses pacientes sépticos. No entanto, a etiologia dessa disfunção permanecia duvidosa, formulando-se duas teorias para explicar tal fenômeno. A primeira sugeria um comprometimento isquêmico resultante de uma hipoperfusão coronária. Vários estudos, porém, entre eles o

de Cunnion,[21] em 1986, demonstraram por meio de cateterismo do seio coronário que esse fluxo era igual ou maior nos pacientes com choque séptico quando comparados com indivíduos normais, além de que a produção de ácido láctico no local era normal. A segunda teoria se baseava na hipótese de Wigger,[2] de 1947, sobre a presença de um fator depressor do miocárdio obtido em modelo experimental de choque hemorrágico. Nos anos 1960, muitos autores descreveram substâncias similares responsáveis pela depressão miocárdica. Nos meados dos anos 1970, Lefer[20] documentou a existência de um fator depressor do miocárdio (FDM) no sangue de cães induzidos a choque endotóxico com padrão hipodinâmico, sugerindo ser um peptídeo entre 800 e 1000 daltons originado no pâncreas. McConn et al.,[22] para demonstrar a existência da substância depressora do miocárdio, infundiram plasma de pacientes sépticos no óstio das artérias coronárias de cães *in vivo*, demonstrando a presença de duas moléculas com atividade depressora. A primeira fração com peso menor que 1 kD apresentava efeito depressor imediato, enquanto a segunda com peso entre 1 e 10 kD mostrava ação depressora tardia. Outros estudos subseqüentes caracterizaram substâncias similares à encontrada por Lefer, mas elas não foram isoladas.

A ligação entre a depressão miocárdica clínica e os efeitos das substâncias depressoras do miocárdio (SDM) foi descrita por Parillo[23] no fim da década de 1980 por meio de dosagem no soro desses pacientes durante a fase séptica. O autor inicialmente identificou uma subpopulação de pacientes com choque séptico e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (média = 33%) através da ventriculografia radioisotópica. Paralelamente, preparou uma cultura de células miocárdicas de ratos, usando microscopia de contraste e um detector eletrônico da área de contração celular, visando a documentar o grau de encurtamento da célula. Foi introduzido o soro desses pacientes nesse meio contendo as células, observando-se significativa queda no grau e na velocidade do encurtamento quando comparados com o grupo controle (33% e 25%, respectivamente). Esse estudo estabeleceu um forte elo entre as observações *in vivo* e *in vitro* da função cardíaca e da atividade de substâncias depressoras miocárdicas no choque séptico.

Abrangendo todos os estudos que investigaram a atividade das SDM, concluímos que ela está presente em duas frações de 0,5-5 kD e > 10 kD. Essa substância é solúvel em água, mas não no etil-acetato, e é lábil com o calor, características condizentes com polipeptídeos ou proteínas.[24]

Por mais que esses estudos demonstrem algumas características das SDM, a sua estrutura molecular continua, ainda, pouco esclarecida. A partir daí, iniciou-se a investigação de fatores circulantes já conhecidos por estarem elevados na sepse e que poderiam contribuir para o melhor conhecimento das SDM. Esses fatores são os reais mediadores da depressão miocárdica na sepse.

O modelo de choque séptico mais conhecido é o da infusão de endotoxina, que é um componente da parede das bactérias Gram-negativas. Muitos estudos simularam choque séptico com a infusão de endotoxina, obtendo os mesmos achados hemodinâmicos comumente observados em choque séptico espontâneo de humanos.[32] Estudos *in vitro* não mostraram grande comprometimento contrátil após a injeção isolada de endotoxina no músculo atrial de porcos, enquanto a infusão de quantidades muito menores de endotoxina em porcos *in vivo* produziu depressão miocárdica significativa, sugerindo que fatores endógenos medeiam *in vivo* a resposta à endotoxina. Demonstrou-se que a incubação de endotoxina com macrófagos ativados produziu um sobrenadante com atividade depressora vascular e miocárdica. Dentre os principais mediadores inflamatórios que contribuem para a depressão miocárdica na sepse estão: as interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10), o interferon γ (IFN γ), o fator de necrose tumoral α (TNFα) e a interleucina-1β (IL-1β).

A ação da IL-2 no choque séptico não está bem estabelecida, provavelmente atue mediando a liberação de TNFα e IL-1. A IL-4, a IL-8 e a IL-10, apesar de apresentarem características descritas anteriormente como SDM, não causaram alterações hemodinâmicas significativas quando injetadas em modelos experimentais. Nenhuma das três citocinas demonstrou causar depressão miocárdica quando testada *in vitro*. A IL-6 representa mais um marcador do que um mediador na sepse, sendo um bom preditor de mortalidade no choque séptico.[17] A sua ação como depressor miocárdico é controversa, não apresentando sinais de instabilidade hemodinâmica nos modelos animais, enquanto os estudos *in vitro* mostraram tal efeito sobre o tecido cardíaco.[24]

O interferon γ (IFN γ) já apresenta discreta ação depressora quando atua isoladamente, porém tanto *in vivo* quanto *in vitro* mostra sinergismo com endotoxinas, TNFα, IL-1 e outros fatores inflamatórios, potencializando seus efeitos.[26,27]

As duas citocinas que apresentam o maior efeito cardiovascular nos animais e nos humanos são: o TNFα e a IL-1β. Quando injetada pequena quantidade de endotoxina em humanos, constata-se aumento nos níveis de TNFα.[28,29] A administração de TNFα recombinante em modelos animais levou ao aparecimento de febre, acidose láctica, alterações hemodinâmicas e até morte.[30] Muitos estudos utilizando anticorpos anti-TNFα, tanto em humanos como em animais, mostraram rápida melhora nos parâmetros cardiovasculares sem diminuição da mortalidade.[28,30] A administração de IL-1 em animais também reproduziu os efeitos hemodinâmicos encontrados no choque séptico. Um dado muito importante a ressaltar é que, em doses baixas, muitas vezes nem o TNFα nem a IL-1 produz experimentalmente a depressão miocárdica quando administrados separadamente; po-

rém, a sua administração em conjunto nas mesmas doses produziu um sinergismo entre as duas citocinas levando ao efeito depressor. Apenas o TNFα e a IL-1 apresentaram comprometimento da contração da célula cardíaca quando injetados *in vitro* e observados por microscopia eletrônica, fato que não ocorreu com as outras citocinas.

O óxido nítrico (NO) apresenta um papel já bem estabelecido na fisiologia vascular. Em situações normais, no endotélio vascular, através do cálcio e do NADPH, a óxido nítrico sintetase constitutiva (NOSc) converte a L-arginina em NO em resposta ao estímulo endotelial por estresse ou vasodilatadores como a acetilcolina, bradicinina e histamina. O NO possui meia-vida curta (entre 6 e 10 segundos) mas grande potencial de difusão, entrando no citosol da célula muscular lisa adjacente onde vai ativar o guanilato-ciclase solúvel, produzindo o monofosfato de guanosina-cíclica (GMPc), que por sua vez vai promover o seqüestro de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático através dos canais de cálcio do tipo L. Ocorre, então, um decréscimo do cálcio citoplasmático levando ao relaxamento da musculatura lisa e conseqüente vasodilatação.[31] Esse processo ocorre também na célula cardíaca, resultando na diminuição da contração dos miócitos.

Na sepse há produção aumentada de fator ativador plaquetário, tromboxano e prostaciclinas, o que se associa à maior mortalidade. O aumento do nível desses prostanóides relaciona-se a aumento da expressão da cicloxigenase 2 nas células endoteliais, musculares lisas e nas células do endocárdio. Essa enzima poderia alterar a auto-regulação vascular coronária, a ativação leucocitária e a função endotelial, com implicações na disfunção miocárdica. Outras substâncias recentemente apontadas como mediadoras da depressão miocárdica na sepse são as caspases, que são proteases intracelulares da cisteína que participam da ativação de citocinas inflamatórias e da apoptose celular. Algumas isoformas das caspases são conhecidas como a m-calpaína e a l-calpaína. A ativação excessiva das calpaínas tem sido implicada na fisiopatologia da inflamação, trauma e isquemia/reperfusão.[31] Tissier et al.[32] demonstraram que o tratamento com inibidores da calpaína melhorou a disfunção miocárdica e a inflamação induzida pela endotoxina em ratos. Uma outra molécula possivelmente relacionada à depressão cardíaca da sepse é a esfingosina.[33] A produção celular da esfingosina poderia inibir a liberação sarcoplasmática de cálcio e reduzir o cálcio no miócito, resultando em disfunção contrátil.[58]

Charpentier et al.[35] ilustraram o provável papel do peptídeo natriurético cerebral como marcador de disfunção sistólica da sepse, representando um fator de mau prognóstico nesses pacientes. Knuefermann et al.[36] têm defendido o papel dos receptores *toll-like* na mediação inflamatória da sepse com possível efeito no colapso cardiovascular do choque séptico.

Quadro clínico

A disfunção cardíaca ocorre em associação com a sepse em aproximadamente 40% dos casos. É um evento precoce e contribui de maneira importante para morbidade e mortalidade nessa condição, provavelmente por limitar o aporte adequado de oxigênio aos tecidos.

A freqüente redução da pós-carga, aliada à intensa ativação simpatomimética, contribui para ocultar uma eventual disfunção miocárdica, ocorrendo em meio a um franco estado hiperdinâmico. Além disso, a utilização de pressões de enchimento para construção de curvas de Starling não é adequada, pois não leva em conta as freqüentes alterações de complacência ventricular do paciente com sepse.[2] Por sua vez, a determinação cintilográfica e ecocardiográfica dos volumes diastólicos finais, de forma seriada, é pouco acessível e de alto custo. A bioimpedância elétrica transtorácica tem subestimado avaliações do débito cardíaco (DC) em alguns pacientes com sepse, quando comparada ao método de aferição por termodiluição. Parece-nos que qualquer método, quando utilizado de forma isolada, tem um risco significativamente maior de erro do que uma associação de dois ou três métodos.

Considerando que a manutenção de elevados níveis de transporte de oxigênio é obtida mediante ofertas progressivas de volume, a resposta desproporcional da pressão capilar pulmonar a essas manobras obriga a instituição de suporte inotrópico como forma de maximizar o DC com segurança.

Na fase inicial da sepse, a hipovolemia está quase sempre presente em decorrência da vasodilatação arterial e venosa, além da passagem de fluido para o espaço extravascular. A reposição volêmica adequada, em mais de 90% desses pacientes, acarreta, nessa fase inicial, um quadro hiperdinâmico caracterizado por uma queda na resistência vascular sistêmica (RVS), DC normal ou elevado e taquicardia. Nessas situações, existe uma má distribuição do fluxo sangüíneo para os diversos tecidos, caracterizando um choque distributivo.

Mesmo apresentando um DC normal ou elevado, esses pacientes com certa freqüência têm uma função ventricular anormal. Variações na pré e/ou na pós-carga alteram o volume sistólico e, conseqüentemente, o DC. Da mesma forma, o DC pode estar alto em decorrência da elevação da freqüência cardíaca, tão comum nos pacientes com sepse. O trabalho sistólico ventricular, outro parâmetro utilizado nas avaliações hemodinâmicas, é o produto do volume sistólico pela pressão arterial média. Este se apresenta usualmente rebaixado no choque séptico, em decorrência da hipotensão arterial existente.[3]

A fração de ejeção (FE), que corresponde à porcentagem do volume diastólico final (VDF) ejetado em cada batimento, tem sido útil na avaliação do de-

sempenho ventricular, nos pacientes com sepse. Em uma situação em que o VDF é de 200 ml e o volume sistólico final (VSF) é de 150 ml, o volume de sangue ejetado será de 50 ml. Esse mesmo volume (50 ml) será ejetado em uma outra situação em que o VDF seja de 100 ml e o VSF de 50 ml. Em ambos os casos, se a freqüência cardíaca (FC) for de 100 bpm, o DC será o mesmo, ou seja, 50 x 100 = 5.000 ml (DC = VS x FC), não diferenciando, portanto, uma situação de outra. Porém o cálculo da FE [(VDF-VSF)/VDF] demonstra uma nítida diferença. Na primeira condição, a FE é de 25%[(200- 150)/200], ao passo que na segunda é de 50% [(100-50)/100], ou seja, o dobro da primeira (Figura 2).

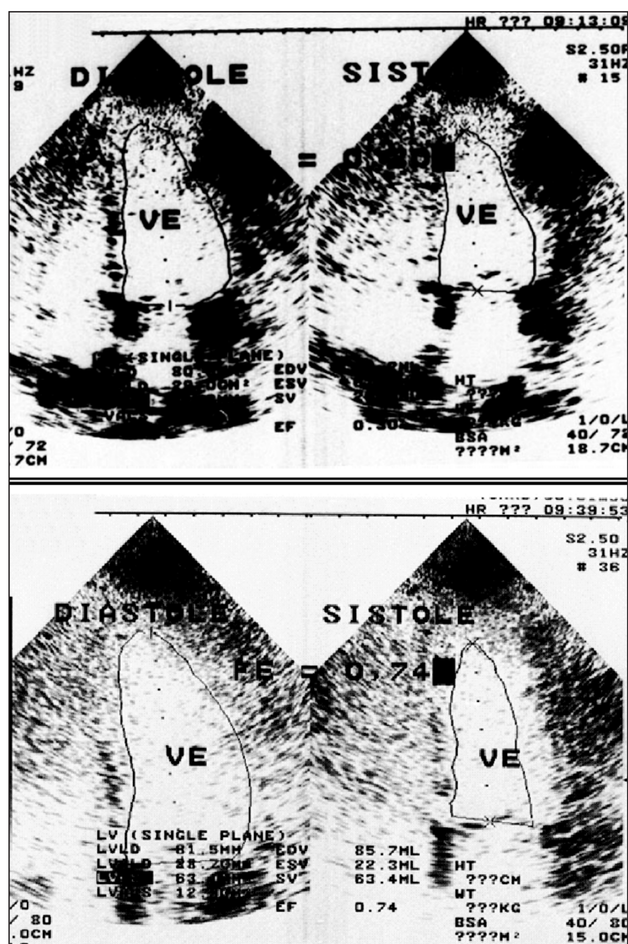


Figura 2. A: FE = 0,30 em paciente séptico no início da internação; B: FE = 0,74 no mesmo paciente oito dias depois. Boa evolução.

Esse exemplo demonstra como é importante a determinação da FE em uma avaliação inicial da função ventricular e durante o tratamento do paciente com choque séptico. Embora a metodologia radioisotópica seja mais precisa, necessita de uma tecnologia mais sofisticada, não sendo disponível atualmente na maioria das unidades de terapia intensiva. Em resumo, observamos nos pacientes com choque séptico uma redução da FE do ventrículo esquerdo (VE) e direito (VD), aumento do VDF do VE e VD e um volume ejetado normal. A FC e o DC estão habitualmente elevados e a RVS diminuída. A redução na FE e a dilatação biventricular ocorrem 24 a 48 horas após o início do processo séptico. Naqueles que sobrevivem, estas alterações se revertem após cinco a dez dias.

O reconhecimento precoce e a intervenção agressiva, associados a uma equipe bem treinada em uma UTI, propiciaram uma redução na mortalidade do choque séptico de 74% a 57% e 92% a 61%, conforme relatos.[1,4] A reposição volêmica é a primeira medida terapêutica a ser adotada no choque séptico. Após uma reposição volêmica adequada, deve-se seguir a terapêutica com agentes inotrópicos e vasoconstritores. A dopamina deve ser utilizada para manter uma pressão arterial média de, no mínimo, 60 mmHg. Se doses mais elevadas que 10 mg/kg/min forem necessárias para essa finalidade, deve-se dar preferência à noradrenalina. A dobutamina tem emprego quase que obrigatório, aumentando o transporte de oxigênio e a perfusão tissular no choque séptico. Vincent[5] utilizou dobutamina na dose de 5 µg/kg/min após reposição volêmica e suporte pressórico, observando um importante aumento no índice cardíaco, índice de volume sistólico e no DO_2. Vale ressaltar que doses elevadas de dobutamina podem prejudicar a perfusão mesentérica, agravando a má distribuição do fluxo sangüíneo.

Alguns parâmetros hemodinâmicos têm implicações prognósticas nos pacientes com choque séptico: uma FC baixa é preditiva de sobrevivência, talvez por refletir um processo menos grave. Ellrodt et al.,[6] realizando estudos hemodinâmicos e radioisotópicos em 35 pacientes com choque séptico, encontraram diminuição do índice de trabalho sistólico do VE (ITSVE) em 94% e FE menor que 0,48 em 54% deles. Nesse estudo, as medidas hemodinâmicas não foram suficientes para discriminar os pacientes com baixa FE, não tendo sido observadas diferenças na FE e ITSVE nos grupos de sobreviventes e não sobreviventes. Evolutivamente, a normalização da FC e a redução de um índice cardíaco elevado são indicadores de sobrevida, ao passo que a persistência do quadro hiperdinâmico é associada a um mau prognóstico.[3]

Nessa grave condição, as desigualdades entre o funcionamento dos dois ventrículos se acentuam. Ao ventrículo direito com freqüência é oferecida uma pós-carga elevada, em função da freqüente hipertensão pulmonar da sepse; enquanto ao ventrículo esquerdo, com maior massa muscular, oferece-se uma pós-carga muito baixa em função da vasodilatação sistêmica.

Diagnóstico

Mais recentemente foi documentada a liberação de macromoléculas como a troponina I pelos miócitos lesados, ação citotóxica, que não se trata de isquemia.[37] Observa-se com freqüência a redução da pós-carga na sepse, mascarando eventual disfunção miocárdica.

A mensuração do débito cardíaco torna-se muito pouco sensível para detectar depressão miocárdica. A própria utilização da mensuração das pressões de enchimento, para construção de curvas de Starling, é inadequada por causa das freqüentes alterações de complacência ventricular do paciente com choque séptico. Dessa forma, as pressões de enchimento não refletem, via de regra, a pré-carga ventricular. A intensa estimulação catecolaminérgica, dando suporte a um franco estado hiperdinâmico, tende a ocultar uma função ventricular deprimida. A monitorização hemodinâmica tem sido questionada recentemente pelo seu baixo poder discriminatório no diagnóstico da condição. Com essas limitações, o diagnóstico da depressão miocárdica, à beira do leito, fica pautado pela determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O ecocardiograma bidimensional e a ventriculografia radioisotópica podem ser considerados padrões para o diagnóstico dessa condição.

A avaliação da fração de ejeção é importante, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, pois guarda relação prognóstica. A queda da fração de ejeção do VE para menos de 50% caracteriza o acometimento do coração na sepse, em um paciente sadio. A elevação da fração de ejeção, inicialmente rebaixada, no contexto da sepse, é indicativo de bom prognóstico. Contudo, o achado de uma fração de ejeção normal não afasta o comprometimento do coração.

A necessidade de um exame de acurácia superior se impõe, mas os marcadores CK-MB e mioglobina mostraram-se insensíveis e inespecíficos. A troponina, como já comentado, tem se mostrado superior às demais, no diagnóstico da lesão miocárdica isquêmica e recentemente tornou-se útil, também, para o diagnóstico e prognóstico da miocardite séptica.[37]

Recentemente demonstrou-se que o peptídeo natriurético cerebral (BNP) é capaz de detectar a depressão miocárdica e prognosticar a morte com 60% de sensibilidade quando acima de 190 pg/ml (Figura 3).[35]

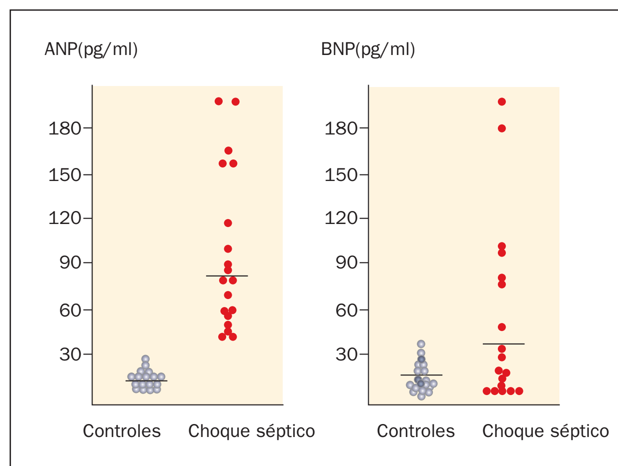


Figura 3. BNP e ANP na disfunção miocárdica da sepse. Cultura de miócitos produz BNP quando tratada com citocinas inflamatórias (IL-6). Witthaut et al. demonstraram níveis altos de ANP e BNP em pacientes com choque séptico e baixo LVSWI.

Tratamento

Até o momento, o melhor tratamento para essa condição é a adequada abordagem do quadro séptico. Medidas teoricamente consideradas mais específicas, como o uso de inibidores da óxido nítrico sintase e de anticorpos anticitocinas, tiveram resultados até o momento desapontadores.

A manipulação imediata do paciente em choque séptico envolve agressiva reposição de fluidos, para se restaurar a volemia relativa ao continente vascular e permitir que se tenha um enchimento ventricular adequado, otimizando paulatinamente as pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em relação ao débito cardíaco e à extração tecidual de oxigênio. Freqüentemente, são necessárias POAP supranormais (15 a 18 mmHg). Não existem evidências, nessa situação, de que o uso de colóides seja superior ao de cristalóides.

A seqüência lógica de tratamento envolve a manutenção da pressão de perfusão tecidual, ou seja, da pressão arterial, mediante a administração de vasopressores. Na tentativa de melhorar o débito cardíaco e otimizar a perfusão esplâncnica, adicionam-se inotrópicos como a dobutamina e o levosimendan. A dobutamina representa o inotrópico de eleição para maximizar o débito cardíaco, enquanto o levosimendan, sensibilizador ao cálcio, pode também exercer esse efeito sem, contudo, aumentar o gasto cardíaco de oxigênio. O levosimendan, porém, pode reduzir a pressão arterial média por vasodilatação excessiva no paciente séptico.[38,39]

Proteína C ativada

A proteína C ativada é o primeiro agente antiinflamatório que demonstrou efetividade no tratamento da sepse. Sua administração resultou em 19,4% de redução do risco relativo de morte e em 6,1% no risco absoluto.[40] Suas principais ações são anticoagulantes e antiinflamatórias decorrentes da inibição da geração de trombina e do bloqueio da produção de citocinas.

O uso dessa substância é particularmente indicado para pacientes com graves comprometimentos orgâni-

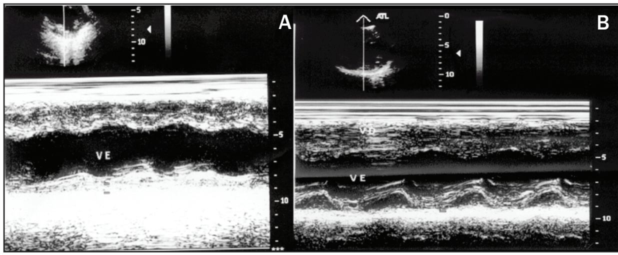


Figura 4. A: ecocardiograma modo-M mostrando redução da contratilidade; B: reversão completa da disfunção após infusão de drotrecogina α.

cos e alto risco de morte. Na Figura 4, observam-se imagens ecocardiográficas (modo-M) mostrando reversão rápida da função contrátil do coração na sepse após o uso de drotrecogina α (proteína C ativada).

Insulinoterapia intensiva

O mecanismo do efeito protetor da insulina na sepse ainda é desconhecido. Sabe-se apenas que a hiperglicemia prejudica a função fagocítica dos neutrófilos e que sua correção implica melhor clareamento bacteriano. Outro mecanismo potencial reside em seu efeito antiapoptótico. Na Figura 5, pode-se observar a apoptose e sua participação na gênese da depressão miocárdica na sepse.[31] Esforços devem ser feitos para a manutenção estrita da euglicemia (< 150 mg).

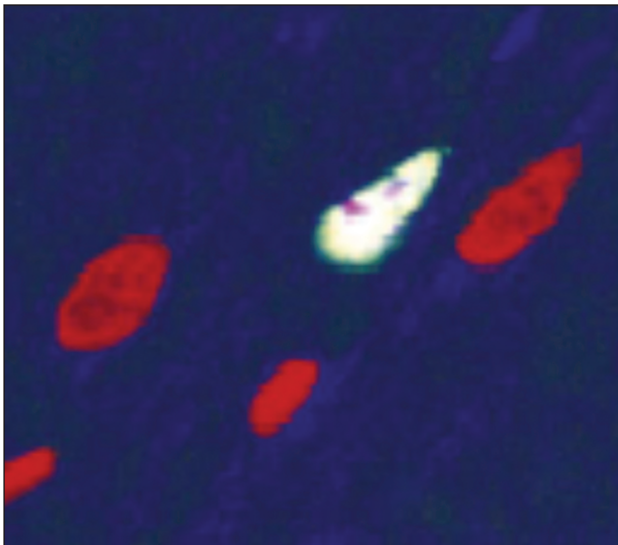


Figura 5. Núcleo do miócito apresentando método de TUNEL positivo. A ativação de caspases sugere a presença de apoptose. Não se pode excluir a ação das caspases em outros mecanismos distintos da apoptose, porém o uso de inibidores das caspases pode prevenir a disfunção miocárdica induzida por endotoxina.[31]

Resumo

O diagnóstico da depressão miocárdica, à beira do leito, fica pautado na determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O ecocardiograma bidimensional e a ventriculografia radioisotópica podem ser considerados padrões para o diagnóstico dessa condição. A avaliação da fração de ejeção é importante, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, pois guarda relação prognóstica. A queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo para menos de 50% caracteriza o acometimento do coração na sepse, em um paciente sadio. A elevação da fração de ejeção, inicialmente rebaixada, no contexto séptico é indicativa de bom prognóstico. Contudo, o achado de uma fração de ejeção normal não afasta o comprometimento do coração. A necessidade de um exame de acurácia superior se impõe, mas os marcadores CK-MB e mioglobina mostraram-se insensíveis e inespecíficos. A troponina tem se mostrado superior às demais no diagnóstico da lesão miocárdica isquêmica e recentemente tornou-se útil também para o diagnóstico e o prognóstico da miocardite séptica.

Bibliografia

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-10.
2. Wiggers CJ. Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. Am Heart J 1947; 33:633-50.
3. Weil MH, MacLean LD, Visscher MD, Spink W. Studies on circulatory changes in the dog produced by endotoxin from Gram-negative microorganisms. J Clin Invest 1956; 35(11):1191-8.
4. Solis RT, Downing SE. Effects of E. coli endotoxemia on ventricular performance. Am J Physiol 1966; 211(2):307-13.
5. Parker JL, Adams HR. Myocardial effects of endotoxin shock: characterization of an isolated heart muscle model. Adv Shock Res 1979; 2:163-75.
6. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. J Exp Med 1989; 169:823-32.
7. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. Nature 1986; 320:584-86.
8. Knobel E, Akamine N, Fernandes Jr CJ, Plastino FR, Kasinski N, Andrei AM. Reliability of right atrial pressure monitoring to assess left ventricular preload in critically ill septic patients. Crit Care Med 1985; 17(12):1344-5.
9. Knobel E, Fernandes Jr CJ, Akamine N, et al. Right ventricular influence on left ventricular performance in septic patients. Crit Care Med 1987; 15(12):1158-9.
10. Porembka DT. Cardiovascular abnormalities in sepsis. New Horiz 1993; 1(2):324-41.
11. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 1993; 328(20):1471-7.
12. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis-induced organ hypoperfusion. Semin Respir Crit Care Med 2001; 22(1):61-74.
13. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular per-

formance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. Am Heart J 1985; 110(2):402-9.
14. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med 1984; 100(4):483-90.
15. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. Chest 1989; 95(5):1072-80.
16. Moon VH. The pathology of secondary shock. Am J Pathol 1948; 24(2):235-73.
17. Böhm N. Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia (Waterhouse-Fridericksen syndrome). Pathol Res Pract 1982; 174(1-2):92-105.
18. Fernandes Jr CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E, Sustovici DR. The myocardium in sepsis: anathomo-pathologic aspects. Arq Bras Cardiol 1988; 50(3):175-8.
19. Fernandes Jr CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E. Interstitial myocarditis in sepsis. Am J Cardiol 1994; 74(9):958.
20. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. Am J Physiol 1970; 218(5):1423-7.
21. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parillo JE. The coronary circulation in human septic shock. Circulation 1986; 73(4):637-44.
22. McConn R, Greineder JK, Wasserman F, Clowes Jr GH. Is there a humoral factor that depresses ventricular function in sepsis? Circ Shock 1979; Suppl 1:9-22.
23. Parillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. J Clin Invest 1985; 76(4):1539-53.
24. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. J Exp Med 1996; 183(3):949-58.
25. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. Ann Intern Med 1993; 119(8):771-8.
26. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. Eur J Clin Invest 1991; 21(6):559-73.
27. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. N Engl J Med 1988; 319(7):397-400.
28. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients: results of a pilot study. Chest 1992; 101(3):810-5.
29. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 318(23):1481-6.
30. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995; 273(12):934-41.
31. Nevière R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(1):218-25.
32. Tissier S, Lancel S, Marechal X, et al. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. Shock 2004; 21(4):352-7.
33. Favory R, Lancel S, Marchetti P, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: evidence for a role of sphingosine production. Crit Care Med 2004; 32(4):495-501.
34. Friedrichs GS, Swillo RE, Jow B, et al. Sphingosine modulates myocyte electrophysiology, induces negative inotropy, and decreases survival after myocardial ischemia. J Cardiovascular Pharmacol 2002; 39(1):18-28.
35. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. Crit Care Med 2004; 32(3):660-5.
36. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? Chest 2002; 121(4):1329-36.
37. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. Int Care Med 1999; 25(10):1165-8.
38. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. Crit Care Med 2001; 29(11):2185-93.
39. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Int Care Med 2005; 31(5):638-44.
40. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. Crit Care Med 2003; 31(3):834-40.

Capítulo 8

Ventilação no Cardiopata: Modalidades e Repercussões Hemodinâmicas

Carmen Sílvia Valente Barbas
Marco Aurélio Scarpinella Bueno
Guilherme Schettino
Adriana Regina Perez

Pontos-chave

- A ventilação mecânica invasiva nas cardiopatias esquerdas diminui o retorno venoso, o trabalho respiratório e a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a performance cardíaca.
- Nas cardiopatias direitas, a ventilação mecânica diminui o retorno venoso, aumenta a pós-carga do ventrículo direito, diminui o trabalho respiratório e diminui a $PaCO_2$.
- Os efeitos da ventilação mecânica nos pacientes cardiopatas são complexos e dependem do estado volêmico do paciente (hipovolemia, normovolemia e hipervolemia), das funções dos ventrículos direito e esquerdo, assim como de sua pós-carga, do estado funcional dos pulmões (normal, restritivo ou obstrutivo) e da complacência do sistema toracoabdominal.
- Nos casos de disfunção do ventrículo esquerdo aguda, tal alteração proporcionará o aumento da pressão capilar pulmonar com conseqüente encharcamento dos espaços intersticiais e nos casos mais graves do parênquima pulmonar, resultando em um quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica.
- Nas situações de disfunção do ventrículo esquerdo e aumento da pressão capilar pulmonar com conseqüente edema pulmonar cardiogênico, os pacientes deverão ser colocados em ventilação não invasiva com pressão positiva (CPAP) para manter a ventilação e oxigenação, diminuindo assim a necessidade de intubação orotraqueal.
- Ventilação não-invasiva no edema cardiogênico diminui o retorno venoso; o trabalho respiratório; a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a performance cardíaca; e a taxa de intubação traqueal.
- Ventilação invasiva no edema cardiogênico, indicada na fadiga muscular e na vigência de isquemia progressiva e de arritmias complexas, diminui o retorno venoso, o trabalho respiratório e a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a performance cardíaca; aumenta o risco de infecção.
- Dentre as disfunções vasculares pulmonares que podem levar a um quadro de insuficiência respiratória aguda, a mais importante é o tromboembolismo pulmonar.
- A expansão volêmica deve ser feita até a obtenção de uma pré-carga adequada e, se necessário, deve-se iniciar a administração de noradrenalina para manutenção da pressão arterial acima da pressão pulmonar para obtenção de perfusão adequada da coronária direita.
- Todo paciente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica aguda deverá ser colocado na ventilação não-invasiva com dois níveis de pressão.

Introdução

A ventilação mecânica invasiva nas cardiopatias esquerdas diminui o retorno venoso, o trabalho respiratório e a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a *performance* cardíaca. Assim, a ventilação mecânica invasiva na cardiopatia esquerda é indicada por uma importante diminuição dos níveis de consciência, fadiga da musculatura respiratória na vigência de isquemia aguda e arritmias complexas e no edema agudo refratário à ventilação mecânica não-invasiva.

Já nas cardiopatias direitas, a ventilação mecânica diminui o retorno venoso, aumenta a pós-carga do ventrículo direito, diminui o trabalho respiratório e diminui a $PaCO_2$, sendo indicada nas diminuições importantes do nível de consciência, fadigas musculares refratárias à ventilação mecânica não-invasiva, acidemias agudas por retenção de CO_2, paradas cardiorrespiratórias, choques cardiogênicos e arritmias complexas. A ventilação mecânica deve ser sempre associada a reposição volêmica, vasodilatador pulmonar (se houver hipertensão pulmonar) e desobstrução da circulação pulmonar (nas embolias e tromboses do sistema arterial-pulmonar).

Os efeitos da ventilação mecânica nos pacientes cardiopatas são complexos e dependem do estado volêmico do paciente (hipovolemia, normovolemia e hipervolemia), das funções dos ventrículos direito e esquerdo, assim como de sua pós-carga, do estado funcional dos pulmões (normal, restritivo ou obstrutivo) e da complacência do sistema toracoabdominal. Nos estados hipovolêmicos a adição de pressão positiva intratorácica proporciona uma diminuição do retorno venoso e conseqüente diminuição do débito cardíaco. Esse efeito encontra-se exacerbado nas disfunções do ventrículo direito (DPOC, TEP) e em menor grau do ventrículo esquerdo.[1-7] Nos estados de hipervolemia a pré-carga de ambos os ventrículos está aumentada.[8] Quando a pressão capilar pulmonar ultrapassa os 18 mmHg, em pulmões normais, ocorre o extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e interior dos alvéolos.[9-11] Esse efeito é exacerbado nas alterações de permeabilidade da membrana alvéolo-capilar (SDRA). Nos estados hipervolêmicos, a adição de pressão intratorácica positiva não costuma ocasionar a diminuição do débito cardíaco. Nas disfunções de ventrículo esquerdo com pressão capilar pulmonar acima de 18 mmHg a adição de pressão intratorácica positiva mantém os alvéolos abertos melhorando a oxigenação e diminuindo a pós-carga dessa câmara, o que proporciona a melhora da *performance* do ventrículo esquerdo, sendo indicada nas disfunções cardíacas agudas, particularmente na presença de síndromes isquêmicas agudas.[12-15] Assim, observando-se e compreendendo-se essas complexas interações cardiopulmonares, poderemos otimizar as condições cardiorrespiratórias nas diferentes situações clínicas apresentadas pelos pacientes cardiopatas.

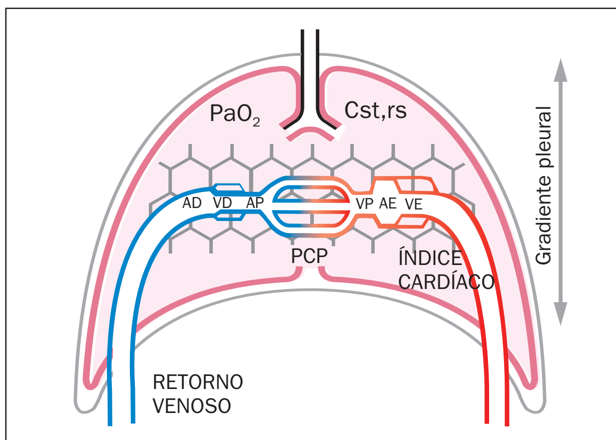


Figura 1. Interação cardiopulmonar.

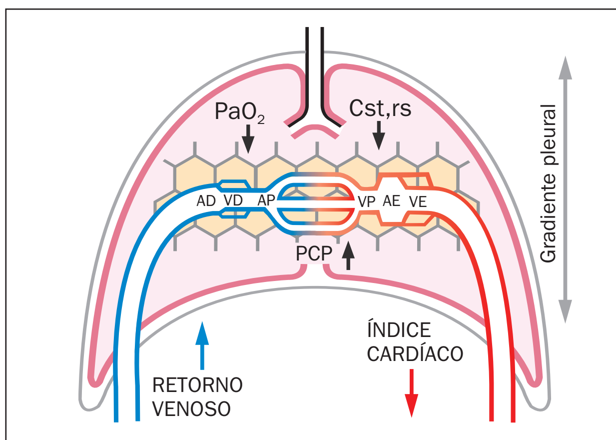


Figura 2. Interação cardiopulmonar no edema agudo dos pulmões de origem cardiogênica.

Efeitos do ciclo respiratório sobre o sistema cardiovascular

Durante a ventilação espontânea, os músculos respiratórios geram pressões pleurais negativas que fazem com que o ar entre da atmosfera para o sistema respiratório, vencendo a resistência das vias aéreas, a complacência dos pulmões e da caixa torácica. A estimativa da repercussão pleural de uma determinada pressão alveolar pode ser feita por meio da seguinte fórmula:[16-18]

$$P_{pl} = P_{alv} \cdot C_{pulm}/(C_{tórax} + C_{pulm})$$

em que: P_{pl} = pressão pleural
C_{pulm} = complacência do pulmão isolado
$C_{tórax}$ = complacência da caixa torácica
P_{alv} = pressão alveolar

Como os efeitos hemodinâmicos se correlacionam mais adequadamente às pressões médias alveolares e pleurais (P_{alv} e P_{pl}, respectivamente), e como P_{alv} P_{aw}, temos que:

$$P_{pl} = P_{alv} \cdot C_{pulm}/(C_{tórax} + C_{pulm})$$

Como normalmente $C_{pulm} = C_{tórax} = 200$ ml/cmH_2O, temos que, em condições normais, metade da pressão média das vias aéreas é transmitida à pleura.

Podemos, portanto, imaginar que um indivíduo com pulmões normais, submetido a um CPAP de 10 cmH_2O, sofrerá uma diminuição de 5 cmH_2O nas pressões transmurais cardíacas, fato esse que deverá ser cuidadosamente considerado quando se proceder a uma reposição volêmica baseada nas medidas de PAP_{oc} (lembrando-se que o mesmo cálculo não é válido para a determinação das pressões transmurais dos capilares pulmonares).[9]

Ventilação mecânica nas disfunções do ventrículo esquerdo

Nos casos de disfunção do ventrículo esquerdo aguda, tal alteração proporcionará o aumento da pressão capilar pulmonar com conseqüente encharcamento dos espaços intersticiais e nos casos mais graves do parênquima pulmonar, resultando em um quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica. Nesses casos, a realização precisa do diagnóstico é imperiosa, no sentido da reversão do quadro de insuficiência respiratória do paciente e melhora do prognóstico cardíaco. Assim, devemos realizar o diagnóstico diferencial da insuficiência cardíaca esquerda com as seguintes situações clínicas:

- Insuficiência cardíaca isquêmica;
- Insuficiência cardíaca subseqüente a distúrbios do ritmo;
- Insuficiência cardíaca subseqüente a miocardite, pericardite;
- Insuficiência cardíaca subseqüente a disfunção valvar;
- Insuficiência cardíaca subseqüente a distúrbios de pré e pós-carga do ventrículo esquerdo.

A intervenção terapêutica dependerá da causa da disfunção cardíaca e o suporte ventilatório se fará necessário para manutenção da oxigenação e diminuição da pressão transmural do ventrículo esquerdo enquanto ocorre a recuperação cardíaca.[19] Assim, observando as interações cardiopulmonares, nota-se que em situações de respiração espontânea, se houver um aumento da pressão capilar pulmonar com diminuição da complacência pulmonar, haverá um aumento do trabalho muscular respiratório com desvio do débito cardíaco para manter a adequada perfusão dessa musculatura, piorando, assim, a disfunção cardíaca. Nessas situações, a adição de pressão positiva nas vias áreas diminuirá as pressões transmurais do ventrículo esquerdo, facilitando a *performance* do ventrículo esquerdo. Nas situações de disfunção do ventrículo esquerdo e aumento da pressão capilar pulmonar com conseqüente edema pulmonar cardiogênico, os pacientes deverão ser colocados em ventilação não invasiva com pressão positiva (CPAP) para manter a ventilação e a oxigenação, diminuindo assim a necessidade de intubação orotraqueal.[20,21] Nos casos de arritmia complexa, na vigência de isquemia miocárdica e/ou na presença de choque cardiogênico, o paciente deverá ser intubado e submetido a ventilação mecânica com pressão positiva. Após a intubação traqueal deverá ser utilizada FIO_2 necessária para manutenção de SpO_2 > 95%, freqüência respiratória entre 15 e 20 por minuto, volume corrente de 6 a 8 ml/kg (nos casos de complacência do sistema respiratório muito baixa, deverão ser utilizados volumes correntes progressivamente menores para manutenção de pressões de platô inspiratório abaixo de 35 cmH_2O). Pressões expiratórias finais positivas (PEEPs) deverão ser adicionadas se a FIO_2 necessária for acima de 40%

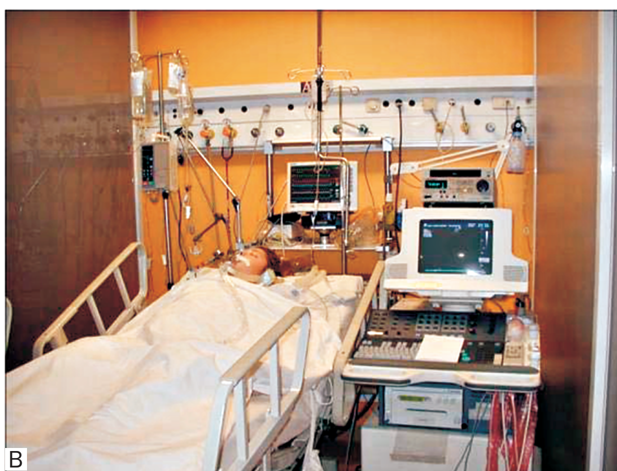


Figura 3. A: ventilação não-invasiva no edema cardiogênico (diminui o retorno venoso; o trabalho respiratório; a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a *performance* cardíaca; e a taxa de intubação traqueal). B: ventilação invasiva no edema cardiogênico, indicada na fadiga muscular e na vigência de isquemia progressiva e de arritmias complexas (diminui o retorno venoso, o trabalho respiratório e a pressão transmural do ventrículo esquerdo, melhorando a *performance* cardíaca; aumenta o risco de infecção).

e/ou nas disfunções graves de ventrículo esquerdo.[22] A Figura 3 ilustra situações em que são utilizadas a ventilação não-invasiva e a ventilação invasiva, respectivamente, listando as principais vantagens e desvantagens de cada tipo de ventilação.

Ventilação mecânica nas disfunções vasculares e de ventrículo direito

Dentre as disfunções vasculares pulmonares que podem levar a um quadro de insuficiência respiratória aguda, a mais importante, sem dúvida, é o tromboembolismo pulmonar. Quanto mais obstruída estiver a árvore vascular pulmonar, principalmente se o paciente já for portador de insuficiência cardíaca e/ou pulmonar prévias, serão registrados casos mais graves de insuficiência respiratória hipoxêmica acompanhada ou não de choque cardiogênico decorrente da disfunção do ventrículo direito. O diagnóstico do tromboembolismo pulmonar é de importância fundamental para ser providenciada a desobstrução da árvore pulmonar o mais rapidamente possível, com auxílio de agentes trombolíticos e/ou anticoagulantes. Atualmente, a tomografia computadorizada do tórax com injeção de contraste e realização de cortes seriados das artérias pulmonares, bem como, após alguns minutos, o estudo complementar do sistema venoso, permitem a realização do diagnóstico de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa em mais de 90% dos casos de pacientes críticos estudados.

Nos casos de insuficiência respiratória aguda, deverão ser oferecidas frações de oxigênio progressivamente maiores aos pacientes, até que se alcancem saturações de hemoglobina acima de 90%, bem como deve ser iniciada a reposição volêmica. As vias aéreas devem ser pressurizadas o mínimo possível, pois a disfunção do ventrículo direito poderá piorar. Nos casos de choque, deve ser administrado um agente trombolítico se não houver contra-indicações absolutas para seu uso, associado a vasodilatadores pulmonares (prostaciclinas e/ou óxido nítrico).

A expansão volêmica deve ser feita até a obtenção de uma pré-carga adequada e, se necessário, deve-se iniciar a administração de noradrenalina para manutenção da pressão arterial acima da pressão pulmonar para obtenção de perfusão adequada da coronária direita. Se houver necessidade, deve-se realizar a intubação e a ventilação mecânica. A ventilação mecânica deverá ser realizada com baixos níveis de PEEP e de volume corrente e com FIO_2 alta para a manutenção de uma oxigenação adequada sem aumento da resistência vascular pulmonar.

O diagnóstico preciso da causa da insuficiência respiratória é de fundamental importância para planejamento terapêutico adequado e aumento da probabilidade de reversão do quadro.

Suporte ventilatório mecânico no paciente portador de DPOC aguda

Todo paciente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica aguda deverá ser colocado na ventilação não-invasiva com dois níveis de pressão, isto é, um nível de pressão inspiratória (para diminuir o trabalho muscular respiratório e aliviar a fadiga muscular) e um nível de pressão expiratória (para manter as vias aéreas abertas e facilitar a ventilação) (Figura 4). Em mais de quinze estudos prospectivos, randomizados e controlados, mostrou-se que o uso de ventilação não-invasiva na DPOC agudizada diminuirá a taxa de intubação orotraqueal, as complicações associadas a ventilação mecânica, o tempo de internação hospitalar, assim como a mortalidade intra-hospitalar desses pacientes, quando comparado ao uso de tratamento clínico e oxigenoterapia isolados.[23]

A decisão de colocar o paciente em ventilação mecânica invasiva é primariamente clínica, e o maior determinante é o nível de consciência do paciente. Se o paciente se encontra sonolento e não consegue colaborar, a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica devem ser precocemente consideradas. Não existe nenhum valor absoluto de pH ou de PCO_2 que indique ventilação mecânica. Mesmo diante de uma acidose respiratória grave, pode-se tentar as terapêuticas adjuvantes descritas, desde que o paciente esteja alerta e colaborativo. Técnicas específicas de ventilação para os pacientes com doença pulmonar crônica vêm sendo desenvolvidas com sucesso e o suporte ventilatório faz parte, atualmente, do tratamento desses pacientes. O objetivo a ser alcançado é retornar o pH ao nível normal, e não a PCO_2.[24]

Na ventilação mecânica do paciente portador de DPOC devem ser buscados os seguintes objetivos:

1. Permitir repouso da musculatura por 24 a 48 horas, utilizando-se ventilação controlada e sedação,

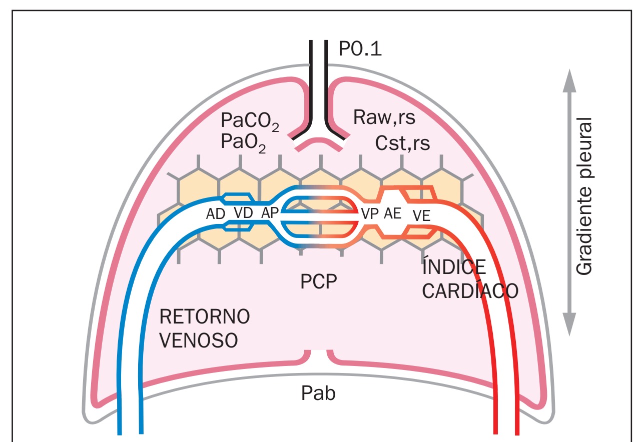


Figura 4. Interação cardiopulmonar na DPOC.

ou utilizando modalidades que impliquem baixo esforço muscular (pressão de suporte ótima).

2. Buscar sempre uma sensibilidade máxima do ventilador mecânico. Quando disponível, optar pela modalidade ventilatória *pressão de suporte*, em vista de seu grande potencial em diminuir o trabalho respiratório (iniciar com 20 cmH_2O, aproximadamente).
3. Manter uma PCO_2 inicial entre 45 e 65 mmHg, normalmente suficientes para manter o pH dentro da faixa de normalidade.
4. Considerar medidas gerais para diminuição da produção de CO_2 (diminuir aporte de carboidratos, controle de temperatura e de infecção).
5. Utilizar sempre fluxos em rampa decrescente (produzem menores picos de pressão) ou, no caso de se dispor de pressão de suporte ou da pressão controlada (desde que utilizadas baixas relações I:E), elas devem ser utilizadas preferencialmente, em vista da possibilidade de se reduzir o pico de pressão traqueal.
6. Devem ser utilizadas baixas freqüências respiratórias (de preferência abaixo de 12/min) e baixos volumes correntes (abaixo de 8 ml/kg); utilizar altos fluxos inspiratórios (para aumentar o tempo expiratório), de preferência acima de 50 l/min; utilizar baixos níveis de PEEP (entre 3 e 10 cmH_2O, não devendo ultrapassar 85% do nível de PEEP intrínseca) de forma a facilitar o disparo do ventilador.
7. Na vigência de grande instabilidade cardiovascular, considerar sempre a possibilidade de pneumotórax e presença de auto-PEEP, a qual deve ser sempre mensurada (Figura 5).
8. Iniciar desmame apenas após o repouso muscular adequado, estabilização hemodinâmica, controle do broncoespasmo e correção hidroeletrolítica.[24-26]

INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR ESQUERDA
arritmia, isquemia, cardiomiopatia, valvopatia
(corrigir a causa)

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA
(investigar causa: infecção, TEP, isquemia,
arritmia – corrigir)

SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO-INVASIVO
(evitar intubação orotraqueal)

SUPORTE VENTILATÓRIO INVASIVO
(vigência de isquemia, arritmia complexa,
diminuição do nível de consciência, insuficiência
respiratória, refratária e choque cardiogênico)

DESMAME DA VENTILAÇÃO

INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR DIREITA
(TEP, DPOC, hipertensão pulmonar –
corrigir a causa)
Oxigênio e vasodilatador pulmonar

SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO-INVASIVO
(evitar IOT, diminuir mortalidade)

SUPORTE VENTILATÓRIO INVASIVO
(insuficiência respiratória refratária, choque
cardiogênico – associar vasodilatador pulmonar
e desobstrução arterial)

DESMAME DO SUPORTE VENTILATÓRIO

Figura 6. Fluxograma do suporte ventilatório no cardiopata.

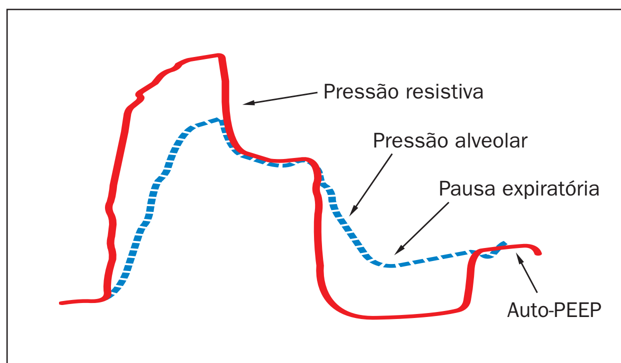


Figura 5. Mensuração de auto-PEEP durante ventilação mecânica.

Resumo

Os efeitos do suporte ventilatório nos pacientes cardiopatas são complexos e dependem do estado volêmico do paciente (hipovolemia, normovolemia e hipervolemia), das funções dos ventrículos direito e esquerdo assim como de sua pós-carga, do estado funcional dos pulmões (normal, restritivo ou obstrutivo) e da complacência do sistema toracoabdominal. Nos estados hipovolêmicos, a adição de pressão positiva intratorácica proporciona uma diminuição do retorno venoso e conseqüente di-

minuição do débito cardíaco. Esse efeito encontra-se exacerbado nas disfunções do ventrículo direito (DPOC, TEP) e em menor grau no ventrículo esquerdo. Nos estados de hipervolemia, a pré-carga de ambos os ventrículos está aumentada e a adição de pressão intratorácica positiva não costuma ocasionar a diminuição do débito cardíaco.

Nas disfunções de ventrículo esquerdo com pressão capilar pulmonar acima de 18 mmHg, a adição de pressão intratorácica positiva mantém os alvéolos abertos melhorando a oxigenação e diminuindo a pós-carga do ventrículo esquerdo, o que proporciona a melhora da *performance* dessa câmara, sendo indicada nas disfunções agudas do ventrículo esquerdo e na presença de síndromes isquêmicas miocárdicas agudas.

Bibliografia

1. Bressack MA, Raffin TA. Importance of venous return, venous resistance, and mean circulatory pressure in the physiology and management of shock. Chest 1987; 92:906-12.
2. Kotanidou A, Armaganidis A, Zakynthinos S, et al. Changes in thoracopulmonary compliance and hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with or without heart failure. J Crit Care Med 1997;12:101-11.
3. Marini JJ, O'Quin R, Culver BH, Butler J. Estimation of transmural cardiac pressures during ventilation with PEEP. J Appl Physiol 1982; 53:384-91.
4. Donina ZhA, Lavrova IN, Tikhonov MA, Kotov AN, Kolesnikov VI, Baranov VM. Influence of changes in intrathoracic and central venous pressures on cardiac filling dynamics. Bull Exp Biol Med 2003; 136:540-2.
5. Pinsk MR. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. Curr Opin Crit Care 2002; 8:26-31.
6. Laaban JP. Heart lung interactions. Rev Mal Respir 2003; 20:S5-6.
7. Faes L, Porta A, Cucino R, Cerutti S, Antolini R, Nollo G. Causal transfer function analysis to describe closed loop interactions between cardiovascular and cardiorespiratory variability signals. Biol Cybern 2004; 90:390-9.
8. Noble WN, Kay JC, Obdrzalek J. Lung mechanics in hypervolemic pulmonary edema. J Appl Physiol 1975; 38:681-7.
9. Dawson CA, Bronikowski TA, Linehan JH, Hawort ST, Rickaby DA. On the estimation of pulmonary capillary pressure from arterial occlusion. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1228-36.
10. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. Am Rev Respir Dis 1991; 143:19-24.
11. Fuhrman BP, Smith-Wright DL, Venkataraman S, Orr RA, Howland DF. Proximal mean airway pressure: a good estimator of mean alveolar pressure during continuous positive-pressure breathing. Crit Care Med 1989; 17:666-70.
12. Marini JJ, Culver BH, Butler J. Effect of positive end-expiratory pressure on canine ventricular function curves. J Appl Physiol 1981; 51:1367-74.
13. Miro AM, Pinsky MR. Hemodynamic effects of mechanical ventilation. in Mechanical Ventilation and Assisted Respiration. A Churchill livingstone publication (contemporary management in critical care) 1991; 1:73-90.
14. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B. Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. J Appl Physiol 1983; 54:950-5.
15. Pinsky MR, Vincent JL, Smet JM. Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. Am Rev Respir Dis 1991; 143:25-31.
16. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. N Engl J Med 1982; 307:786-97.
17. Marini JJ, Rodriguez M, Lamb V. The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986; 134:902-9.
18. Smiseth OA, Veddeng O. A comparison of changes in esophageal pressure and regional juxtacardiac pressures. J Appl Physiol 1990; 69:1053-7.
19. Schuster S, Erbel R, Weilemann LS, Lu W, Henkel B, Welle S, et al. Hemodynamics during PEEP ventilation in patients with severe left ventricular failure by transesophageal echocardiography. Chest 1990; 97:1181-9.
20. Lapichino G, Giacomini M, Bassi G, Borrotto E, Minuto A. Non invasive mechanical ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: is it all done? Minerva Anestesiol 2004; 70:151-7.
21. Park M, Sangean MC, Volpe MS, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med 2004; 32:2407-15.
22. Barbas CSV, Scarpinella MAB, Rodrigues M. Ventilação mecânica invasiva no cardiopata. In: Knobel E. Terapia intensiva – Cardiologia. São Paulo: Atheneu, 2002; 299-304.
23. Keenan SP. Noninvasive positive-pressure ventilation improves outcomes in adults with severe COPD. A systematic review of literature. Ann Intern Med 2003; 138:861-70.
24. Barbas CSV, Hoelz C, Bueno MAS, Rodrigues Jr M. Ventilação mecânica convencional. In: Knobel E. Condutas no paciente grave. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 501-8.
25. Moritz F, Brousse B, Gellée B, et al. Continuous positive airway pressure versus bilevel noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomized multicenter trial. Ann Emerg Med 2007; 50(6):666-75.
26. Monnet X, Teboul JL, Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. Curr Opin Crit Care 2007; 13(1):6-11.

Capítulo 9

Tratamento Dialítico no Paciente Cardiopata

Marcelino de Souza Durão Junior
Nestor Schor
Oscar Fernando Pavão dos Santos

Pontos-chave

- A presença de lesão renal aguda em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e naqueles submetidos a cirurgia cardíaca é muito prevalente.
- Pequenas variações (> 0,3 mg/dl) na concentração da creatinina plasmática têm impacto prognóstico.
- Os pacientes que apresentam maior risco de insuficiência renal aguda são aqueles que já possuem doença renal crônica estabelecida.
- A necessidade de diálise na insuficiência renal aguda influencia negativamente o desfecho desses indivíduos.
- O início, a modalidade, a dose e a suspensão da terapia dialítica necessitam ser estabelecidos.
- A ultrafiltração como indicação não-renal de tratamento da insuficiência cardíaca congestiva grave é indicada para aqueles indivíduos refratários à terapia medicamentosa maximizada e que persistem hipervolêmicos.

Tabela I. Indicações de tratamento dialítico

Hipervolemia	• Balanço hídrico positivo progressivo, edema periférico, ascite, derrame pleural e pericárdico, edema pulmonar
Hiperpotassemia	• Parestesias, fraqueza, paralisia muscular progressiva
	• Alterações eletrocardiográficas – onda T apiculada, prolongamento do intervalo PR, diminuição da amplitude e desaparecimento da onda P, alargamento do complexo QRS, onda sinusóide, fibrilação ventricular e assistolia
Uremia	• Encefalopatia urêmica (confusão mental, desorientação, agitação, letargia, *flapping*, mioclonias, crise convulsiva, coma)
	• Pericardite e outras serosites
	• Anorexia, náuseas, vômitos, sangramento gastrointestinal
Acidose metabólica	• Taquipnéia, respiração de Kussmaul, náuseas, vômitos, rebaixamento do nível de consciência, coma, hipotensão arterial (vasodilatação arterial e depressão miocárdica)

Introdução

Os pacientes cardiopatas que mais freqüentemente necessitam de tratamento dialítico (Tabela I) são os portadores de:

- **insuficiência cardíaca congestiva** (ICC) grave;
- **insuficiência renal aguda** (IRA), que se desenvolve após a realização de **cirurgia cardíaca.**

Insuficiência cardíaca congestiva

Em situações de baixo débito cardíaco, a filtração glomerular é mantida a despeito da diminuição do fluxo plasmático renal à custa do aumento da pressão intraglomerular, a qual promove elevação da fração de filtração.[1]

Esse padrão hemodinâmico explica por que, na insuficiência cardíaca compensada, a função renal é preservada mesmo na vigência de relativa hipoperfusão glomerular.

Vários moduladores estão envolvidos e influenciam a resposta cardiovascular e a regulação renal no quadro de insuficiência cardíaca, o que torna difícil e complexo o conhecimento de todos os mecanismos neurais, endócrinos e dos fatores locais que poderiam estar envolvidos no desenvolvimento de insuficiência renal aguda em indivíduos cardiopatas graves:

- angiotensina II, aldosterona;
- vasopressina;
- catecolaminas;
- calicreína-cininas;
- endotelina;
- peptídeo atrial natriurético (ANP), peptídeo cerebral natriurético (BNP), urodilatina;
- óxido nítrico;
- prostaglandinas (PGE2, PGI2).

Em decorrência dessa situação de "isquemia" renal, deve-se ter cautela na administração ou associação de agentes potencialmente nefrotóxicos ou que interfiram com a hemodinâmica glomerular nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave:

- aminoglicosídeos;
- meios de contraste;
- antiinflamatórios não-hormonais;
- inibidores da enzima conversora;
- diuréticos.

A presença de disfunção renal aguda em pacientes internados com insuficiência cardíaca descompensada é comum e piora o prognóstico desses indivíduos. Em estudo recente, os fatores que melhor predisseram a mortalidade em sujeitos hospitalizados com insuficiência cardíaca descompensada foram a concentração da uréia sangüínea (> 92 mg/dl), a pressão arterial sistólica (< 115 mmHg) e a creatinina sérica (> 2,75 mg/dl) na admissão.[2] Corroborando essa hipótese, Forman et al.[3] mostraram que a presença de **lesão renal aguda** (definida como incremento de 0,3 mg/dl na creatinina sérica) ocorreu em cerca de 27% dos pacientes internados com **insuficiência cardíaca congestiva** descompensada, e esse fato se associou a aumento no tempo de internação, no número de complicações e na mortalidade (7,5 vezes).[3]

Cirurgia cardíaca

Embora a incidência de insuficiência renal aguda, que necessite de tratamento dialítico, seja baixa nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a morbidade e a mortalidade associadas a essa situação são significativas, prolongando a internação hospitalar e a permanência no centro de terapia intensiva.[4] Entre os fatores de risco para insuficiência renal aguda (Tabela II), a presença de disfunção renal prévia talvez seja o mais importante. A incidência de insuficiência renal aguda com necessidade de diálise é de três a seis vezes maior em pacientes que apresentam doença renal crônica.[5]

Tabela II. Alguns fatores preditores de disfunção renal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca

- Idade avançada
- Alteração prévia da função renal
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Diabete melito
- Hipertensão arterial
- Restrição volêmica
- Nefrotoxinas (meios de contraste, antibióticos, ciclosporina A)
- Disfunção ventricular grave (débito cardíaco baixo, uso de balão intra-aórtico)
- Infarto do miocárdio recente
- Sepse, endocardite infecciosa
- Cirurgia de urgência, reoperação, transplante cardíaco
- Circulação extracorpórea (hemólise, ativação de mediadores inflamatórios e vasoconstritores)
- Tipo de cirurgia (revascularização do miocárdio, troca valvar, cirurgia combinada)

Dependendo da definição de insuficiência renal aguda utilizada, sua ocorrência se situa entre 7,7% e 42% em pós-operatório de cirurgia cardíaca de indivíduos com função renal previamente normal.[6,7] Pequenos aumentos na creatinina sérica (entre 20% e 25%) determinam incremento na mortalidade de 0% a 1% para 12% a 14% nesses indivíduos.[8,9] A necessidade de diálise piora muito o prognóstico da insuficiência renal aguda. Um estudo mostrou que a mortalidade hospitalar dos pacientes que apresentaram função renal estável, daqueles com insuficiência renal aguda não-dialítica e de indivíduos com necessidade de tratamento dialítico foi de 0,9%, 19% e 63%, respectivamente.[6] O desenvolvimento de insuficiência renal aguda parece estar associado a aumento de infecções, o que complica o curso do pós-operatório e aumenta a taxa de mortalidade.[10]

Recentemente, Mangano et al.[11] mostraram que o emprego de aprotinina (antifibrinolítico) estava associado a aumento do risco para desenvolvimento de insuficiência renal aguda e a complicações cardíacas (infarto miocárdico e insuficiência cardíaca) e cerebrais

(acidente vascular e encefalopatia), refletindo também maior mortalidade em todas as causas observadas após cinco anos de acompanhamento.[12] Outros estudos sugerem que a utilização de bomba e sistema extracorpóreo de suporte circulatório está associada a maior número de complicações, incluindo o desenvolvimento de lesão renal aguda.[13]

Em nosso meio, Palomba et al.[14] desenvolveram e validaram um escore para lesão renal aguda após cirurgia cardíaca eletiva. As variáveis incluídas foram idade superior a 65 anos; creatinina e glicemia capilar pré-operatórias maiores que 1,2 mg/dl e 140 mg/dl, respectivamente; insuficiência cardíaca; uso de circulação extracorpórea por mais que 2 horas; cirurgia combinada; baixo débito cardíaco; e pressão venosa central superior a 14 cmH_2O.

As principais indicações de terapia dialítica bem definidas na literatura encontram-se na Tabela I. Alguns estudos sugerem que o início precoce e o tratamento dialítico intensivo melhoram o prognóstico de pacientes com lesão renal aguda após cirurgia cardíaca;[15,16] no entanto, esses achados necessitam de comprovação em futuros ensaios controlados e randomizados.

Diálise peritoneal (Tabelas III-VI)

Modalidade dialítica muito utilizada pela sua simplicidade e em virtude do peritôneo ser uma membrana natural e altamente permeável.[17]

A depuração baseia-se na difusão e a ultrafiltração é obtida pela pressão osmótica do banho (concentração de glicose de 1,5 g%; 2,5 g% ou 4,25 g%).

Promove a remoção lenta e gradual de líquidos e solutos preservando a estabilidade hemodinâmica.

Possui *clearance* limitado e sua eficácia diminui em pacientes hipercatabólicos.

Acesso:

Cateter rígido (temporário).

Cateter de Tenckhoff (permanente).

Hemodiálise intermitente (Tabelas VII-IX)

Modalidade dialítica *standard* na IRA.[17]

Atualmente realizada com membranas biocompatíveis e máquinas dotadas de controle volumétrico preciso de ultrafiltração, que permitem a variação da concentração de sódio e bicarbonato na solução de diálise.

Permite a depuração rápida de solutos e eletrólitos (potássio).

A hemodiálise seqüencial (UF isolada seguida de diálise convencional) parece proporcionar maior estabilidade hemodinâmica em pacientes instáveis e que necessitam retirar volume.

Requer anticoagulação.

Tabela III. Características da diálise peritoneal

Diálise peritoneal intermitente

- Realizada manualmente ou pelo emprego de cicladoras
- Prescrição padrão
- Duração da sessão: 24 a 48 horas
- Volume de infusão: 1 a 2 litros
- Ciclo de 1 hora
  - Infusão: 10 minutos
  - Permanência: 30 minutos
  - Drenagem: 20 minutos

Diálise peritoneal contínua (*CEPD – Continuous Equilibrated Peritoneal Dialysis*)

- Equivalente à diálise peritoneal ambulatorial (CEPD)
- Manual ou automatizada
- Ciclos de 3 a 6 horas
- Saturação de uréia no líquido peritoneal ~ 100%

Tabela IV. Contra-indicações para diálise peritoneal

- Cirurgia abdominal
- Hérnias
- Anomalias diafragmáticas
- Necessidade de *clearance* rápido (potássio e algumas toxinas)
- Redução da depuração peritoneal:
  - Fibrose de retroperitôneo
  - Aderências
  - Hipotensão, choque e uso de agentes vasoativos

Tabela V. Possíveis complicações (não-infecciosas) da diálise peritoneal

Relacionadas ao cateter

- Sangramento
- Bloqueio
- Perfuração de vísceras
- Dor, dificuldade de infusão e drenagem

Metabólicas

- Hiperglicemia
- Aumento da produção de CO_2
- Hipernatremia
- Alcalose metabólica
- Perda de proteínas (albumina) e aminoácidos

Tabela V. Possíveis complicações (não-infecciosas) da diálise peritoneal *(cont.)*

Associadas ao aumento da pressão intra-abdominal
• Extravasamentos
• Hidrotórax
• Comprometimento da musculatura respiratória
Gastrointestinais
• Abscesso hepático
• Esteatose subcapsular
• Necrose intestinal
• Hemoperitôneo
• Quiloperitôneo

Tabela VI. Complicações (infecciosas) da diálise peritoneal

• Peritonite
• Septicemia
• Infecção do túnel e/ou do orifício de saída do cateter

Tabela VII. Acesso vascular para os pacientes que serão submetidos à hemodiálise intermitente

Cateter duplo-lúmen
• Não-tunelizado – Shiley®
• Tunelizado – Perm-cath®, Twin-cath®
Local do implante
• Veia jugular (interna ou externa)
• Veia femoral
• Veia subclávia (acesso supra ou subclavicular)

Tabela VIII. Prescrição-padrão para hemodiálise intermitente

• Fluxo de sangue: 200 a 300 ml/minuto
• Fluxo de dialisato: 500 ml/minuto
• Duração da sessão: 3 a 5 horas
• Freqüência: 3 a 5 sessões/semana

Tabela IX. Principais complicações da hemodiálise intermitente

Relacionadas ao acesso vascular
• Infecção
• Trombose
• Estenose
• Sangramento
• Inserção
• Hematoma
• Punção arterial inadvertida
• Fístula arteriovenosa
• Hemo/pneumotórax
• Lesão neurológica
Secundárias à anticoagulação
• Sangramento
Gastrointestinal
Ferida cirúrgica
Hemopericárdio
Hematoma cerebral
Hematoma retroperitôneo
• Trombocitopenia
Relacionadas ao procedimento
• Embolia gasosa
• Hemólise
• Hipotensão arterial
• Hipoxemia
• Arritmias
• Síndrome do desequilíbrio
• Hipocalemia/hipofosfatemia
• Reação pirogênica

Terapia dialítica contínua (Tabelas X e XI)

Modalidade muito difundida no ambiente de terapia intensiva principalmente quando a IRA associa-se à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.[17]

Indicada para pacientes hemodinamicamente instáveis e/ou hipercatabólicos.

Utiliza fluxo sangüíneo (100 a 200 ml/min) e de dialisato e/ou convecção (1 a 3,5 l/h) mais baixos do que a hemodiálise convencional.

Necessita de anticoagulação contínua.

A depuração se faz através de difusão e/ou convecção. Conforme a metodologia empregada, requer solução de reposição.

Tabela X. Principais regimes de anticoagulação para pacientes que serão submetidos à diálise contínua

- Sem anticoagulação (*flush* de solução salina)
- Heparina convencional
- Heparina + protamina (heparinização regional)
- Heparina de baixo peso molecular
- Anticoagulação regional com citrato
- Prostaciclina

Tabela XI. Principais complicações da diálise contínua

Técnicas

- Relacionadas ao acesso
- Coagulação do circuito
- Explosão do circuito
- Fluxo sangüíneo insuficiente
- Desconexão das linhas
- Embolia gasosa
- Erros no balanço
- Perda da eficiência

Clínicas

- Sangramento/hematomas
- Trombose
- Infecção e sepse
- Reações alérgicas
- Hipotermia
- Perda de nutrientes
- Depuração insuficiente
- Hipotensão arterial
- Arritmias

Em razão do acesso, pode ser arteriovenosa (fluxo depende da PAM) ou venovenosa (fluxo provido por bomba).

Tratamento dialítico como terapêutica coadjuvante na insuficiência cardíaca congestiva grave

A insuficiência cardíaca congestiva descompensada caracteriza-se por baixo débito cardíaco associado a ativação neuroendócrina, retenção de sal e água e vasoconstrição periférica.[18]

Quando não há resposta satisfatória aos inotrópicos e diuréticos em doses maximizadas, esses pacientes podem se beneficiar da ultrafiltração ou hemofiltração, enquanto o transplante cardíaco é providenciado.[19]

Vários relatos[20,21] demonstraram os efeitos benéficos da diálise peritoneal, da ultrafiltração isolada e da hemofiltração intermitente ou contínua em pacientes com ICC classe IV (NYHA). Os pacientes apresentaram aumento da diurese e natriurese, normalização do sódio plasmático, redução da pré-carga e das pressões de enchimento, melhora da função miocárdica (demonstrada pela ecocardiografia) e do tipo funcional (Figura 1).

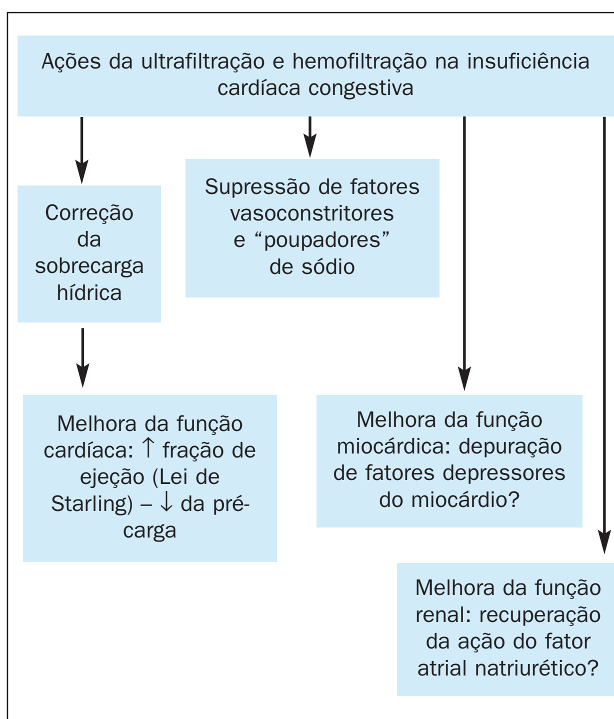


Figura 1. Fluxograma demonstrando benefícios do tratamento dialítico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave.

Recentemente, Costanzo et al.[22] randomizaram duzentos pacientes hospitalizados por descompensação aguda de insuficiência cardíaca congestiva e hipervolemia (estudo UNLOAD) para receberem tratamento convencional com diurético de alça endovenoso (não protocolado) ou ultrafiltração em sistema desenvolvido para tal propósito. O grupo submetido a ultrafiltração apresentou, após 48 horas de tratamento, maior perda de peso (5,1 ± 3,1 *versus* 3,1 *versus* 3,5 kg; $p < 0,001$), mas o escore de dispnéia foi semelhante aos dos pacientes que receberam diurético. Não houve diferença

entre os grupos na porcentagem dos pacientes que apresentaram elevação da creatinina (> 03 mg/dl) nas primeiras 24 a 48 horas e na alta hospitalar. Houve maior incidência de hipocalemia no grupo que recebeu diuréticos. O tempo de internação e a mortalidade aos noventa dias não diferiram, porém a taxa de reinternação nesse período foi maior naqueles que receberam diurético (32% *versus* 18%, p = 0,037).

No presente momento, a ultrafiltração é recomendada apenas para aqueles indivíduos que persistem com sobrecarga hídrica apesar do tratamento clínico otimizado com associação de diuréticos e emprego de inotrópicos e agentes vasoativos, quando indicados.[23]

Resumo

Os cardiopatas que com freqüência necessitam de tratamento dialítico são os portadores de ICC grave e IRA após cirurgia cardíaca. A ICC descompensada caracteriza-se por baixo débito cardíaco associado à ativação neuroendócrina, retenção de sal e água e vasoconstrição periférica. Quando não há resposta satisfatória ao tratamento convencional, esses pacientes podem se beneficiar do tratamento dialítico.

A incidência de IRA após a cirurgia cardíaca é baixa, mas a morbidade e a mortalidade associadas a essa situação são significativamente elevadas, prolongando a internação hospitalar e a permanência na UTI.

Bibliografia

1. Gross P, Schodt M, Cossouer J, et al. The kidney in cardiac failure: today's perspective. In Critical Care Nephrology. The Netherlands: Klewer Publishers, 1998; 983-1002.
2. Fonarow GC, Adams K, Abraham WT, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely descompensated heart failure: classification and regression tree analysi. JAMA 2005; 293:572-80.
3. Forman DF, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43:61-7.
4. Grocott HP, Sloden RN. Profilaxis of acute renal failure before and during open heart surgery. In Critical Care Nephrology. The Netherlands: Klewer Publishers, 1998; 1021-35.
5. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. Circulation 1997; 95:878-84.
6. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. Ann Intern Med 1998; 128:194-203.
7. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, et al. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. Am J Kidney Dis 2003; 41:76-83.
8. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, et al. Incidence, risk factors and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine after cardiac surgery. Crit Care Med 2002; 30:1495-8.
9. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and survival. J Am Soc Nephrol 2005; 16:195-200.
10. Thakar CV, Yared JP, Worley S, et al. Renal dysfunction and serious infections after open heart surgery. Kidney Int 2003; 64:239-46.
11. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Preoperative Ischemia Research Group. Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. New Engl J Med 2006; 354:353-65.
12. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke, et al. Multicenter Study of Preoperative Ischemia Research Group. Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass surgery. JAMA 2007; 297:471-9.
13. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2006; 1:19-32.
14. Palomba H, Castro I, Neto ALC, et al. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. Kidney Int 2007; 72:624-31.
15. Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. J Card Surg 2004; 19:17-20.
16. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:1027-31.
17. Durão MS, Cendoroglo MN, Santos OFP, et al. Técnicas de diálise. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 595-601.
18. Colin JN. The management of chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335:490-8.
19. Brause M, Deppe CE, Hollenbeck M, et al. Congestive heart failure as an indication for continuous renal replacement therapy. Kidney International 1999; 72:S95-8.
20. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, et al. Peritoneal dialysis in refractory en-stage congestive heart failure: a challenge facing a non-win situation. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(Suppl 7):32-6.
21. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overload patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46:2043-6.
22. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49:675-83.
23. Adams KF, Lindenfield J, Arnold JMO, et al. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. J Card Fail 2006; 12:29-32.

Capítulo 10

Complicações Cardiocirculatórias nas Doenças Neurológicas Agudas

Ana Claudia Ferraz
Antônio Capone Neto

Pontos-chave

- Lesões graves do sistema nervoso central podem desencadear alterações cardiocirculatórias significativas, mesmo em pacientes sem doença cardíaca prévia.
- Quanto mais grave for o evento neurológico, maior será a freqüência de anormalidades cardiocirculatórias.
- O mecanismo fisiopatológico básico das anormalidades cardiocirculatórias parece ser a hiperatividade simpática secundária à lesão neurológica.
- A presença de anormalidades cardíacas parece associar-se a uma maior mortalidade; no entanto, uma relação causal não pode ser demonstrada. É controverso o impacto das anormalidades cardíacas na mortalidade de pacientes com lesão neurológica grave.
- A hipertensão intracraniana é acompanhada de hipertensão arterial sistêmica (reflexo de Cushing) e de grande aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar.
- No acidente vascular cerebral isquêmico, a redução abrupta da pressão arterial pode levar à diminuição da pressão de perfusão, acarretando isquemia encefálica e aumento da área de infarto.
- Há indícios de que alterações fisiológicas que levam a redução do débito cardíaco podem piorar a lesão neurológica. Por isso, mais atenção deve ser dada à investigação e ao tratamento das complicações cardiocirculatórias das doenças neurológicas agudas.

Introdução

O estudo das relações entre o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central tem se concentrado no coração como possível causa de doença neurológica, tanto como fonte embolígena como resultado da hipoperfusão global. Pela freqüência com que acontecem, muito se tem publicado sobre os acidentes vasculares cerebrais secundários às alterações da circulação extracerebral (sistemas carotídeo e vertebral), à fibrilação atrial, às endocardites e à cirurgia cardíaca. Entretanto, há muito tem se procurado esclarecer os mecanismos pelos quais a doença neurológica poderia alterar o desempenho cardíaco. É sobre os eventos cardíacos secundários às doenças neurológicas que trataremos neste capítulo.

Lesões graves do sistema nervoso central podem desencadear alterações cardiocirculatórias importantes, mesmo em pacientes sem doença cardíaca prévia. Como discutiremos a seguir, essas alterações cardíacas poderão aumentar a morbidade e a mortalidade desses pacientes não só pela lesão cardíaca em si, mas também pelas lesões cerebrais secundárias que poderão acontecer como conseqüência da diminuição do débito cardíaco e da oferta cerebral de oxigênio.

A verdadeira incidência dessas complicações não é conhecida. Sabe-se que quanto mais grave o evento neurológico, maior é a incidência dessas complicações, e que elas ocorrem com maior freqüência nos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (hemorragia subaracnóidea e hemorragia intraparenquimatosa), embora também possam acontecer no acidente vascular isquêmico, no traumatismo cranioencefálico, no estado de mal epiléptico e nas meningoencefalites, entre outras doenças.[1-5] É muito provável que a incidência dessas complicações seja bem maior que a relatada, já que muitos casos não são diagnosticados como secundários à doença neurológica, ou simplesmente não são diagnosticados por apresentarem um quadro clínico discreto.

O mecanismo fisiopatológico básico das alterações cardiocirculatórias parece ser a hiperatividade simpática secundária à lesão neurológica.[6,7] Estudos anatomopatológicos em pacientes que morreram por lesões neurológicas agudas mostram lesões miocárdicas caracterizadas por miocitólise, degeneração miofibrilar, hemorragia subendocárdica e intramiocárdica, necrose em bandas, edema e infiltração de células mononucleares.[8-10]

As estruturas do sistema nervoso central que têm sido relacionadas a essas complicações são as regiões do bulbo caudal, trato e núcleo solitário, hipotálamo e córtex insular.[11,12] Experimentalmente, isquemias que incluem a ínsula ou a estimulação prolongada dessa área reproduzem as alterações eletrocardiográficas freqüentemente encontradas na clínica. Um estudo sugere que a ínsula esquerda relaciona-se primariamente ao controle cardíaco parassimpático, e a direita, ao controle cardíaco e vasomotor simpático; lesões da ínsula esquerda "liberariam" a ação do simpático no coração, favorecendo o aparecimento de arritmias e a morte súbita.

Sistema nervoso autônomo simpático

A principal via eferente simpática do sistema nervoso central se origina no núcleo paraventricular do hipotálamo, que envia fibras diretamente para a coluna de células intermediolateral da medula espinal, local dos neurônios simpáticos pré-ganglionares.

As fibras simpáticas pré-ganglionares deixam a medula espinal pelas raízes ventrais dos nervos torácicos superiores (principalmente segunda, terceira e quarta), e fazem sinapse nos gânglios da cadeia simpática paravertebral. Nos gânglios cervical superior e estrelado originam-se as fibras pós-ganglionares que inervam o coração, ao qual chegam através do plexo cardíaco. O gânglio cervical superior é o maior dos gânglios paravertebrais e situa-se perto da segunda e terceira vértebras cervicais. O gânglio cervical inferior fica perto da sétima vértebra cervical, atrás da artéria subclávia, e freqüentemente se funde com o primeiro gânglio torácico para formar o gânglio estrelado. As fibras simpáticas inervam o nó sinoatrial, todo o sistema condutor, e possuem uma extensa influência nas fibras contráteis de todo o coração.

A estimulação simpática do nó sinoatrial origina-se predominantemente no gânglio estrelado direito e consistentemente produz uma aceleração maior que o estímulo do gânglio estrelado esquerdo. Este também produz efeitos cronotrópicos, mas aparentemente o faz produzindo marca-passos extranodais. O gânglio estrelado esquerdo pode induzir marca-passos ectópicos, e essa propriedade pode ser a responsável pelo aparecimento de taquicardia supraventricular e fibrilação atrial em condições de aumento do tônus simpático. A estimulação simpática também parece ser importante na gênese das arritmias ventriculares.[4]

Sistema nervoso autônomo parassimpático

Um grupo de células nos núcleos paraventriculares do hipotálamo envia fibras para o núcleo motor dorsal do vago, influenciando diretamente o tônus parassimpático.

A principal ação do vago no coração é a regulação do disparo do nó sinoatrial. Existem evidências de que a principal ação do vago sobre o coração se faz principalmente através do nervo vago direito. A estimulação do seio carotídeo direito tem maior probabilidade de produzir bradicardia sinusal ou parada sinusal que a estimulação à esquerda. Já a estimulação do seio carotídeo esquerdo acarreta principalmente prolongamento do tempo de condução AV ou resposta vasodepressora generalizada.

De modo didático, podemos dividir as complicações cardiocirculatórias em quatro grupos principais: arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, edema pulmonar neurogênico e hipertensão arterial.

Arritmias cardíacas

Há muito se sabe que lesões intracranianas podem desencadear alterações no eletrocardiograma (ECG). Embora muitos pacientes neurológicos, em particular os portadores de acidentes vasculares isquêmicos, possam ter doenças cardiovasculares concomitantes, discutiremos aqui as alterações eletrocardiográficas de pacientes neurológicos sem doenças cardíacas prévias.

Essas alterações podem ser divididas em duas categorias: alterações morfológicas do ECG e alterações da freqüência e do ritmo cardíaco. As alterações morfológicas do ECG mais comuns são: aparecimento de ondas Q, prolongamento de QT, anormalidades no segmento ST e na onda T (depressão de ST, inversão de T) e presença de ondas U.[2,4,13] Os mecanismos envolvidos nessas alterações dependeriam da estimulação simpática excessiva, causando mudanças na repolarização ventricular sem que haja isquemia/infarto miocárdico ou desencadeando isquemia/infarto miocárdico na ausência de doença coronária. Estudos experimentais têm demonstrado que a infusão de catecolaminas e a estimulação de nervos simpáticos podem produzir alterações no segmento ST na ausência de isquemia miocárdica, por alterar a fase de repolarização ventricular. Os relatos dos estudos iniciais de que a maioria dos pacientes que apresentam essas alterações no ECG não apresenta alterações das enzimas cardíacas têm sido questionados em publicações mais recentes.

Estima-se que a freqüência desses distúrbios seja de 61% a 71% nos acidentes vasculares hemorrágicos e de 5% a 17% nos acidentes vasculares isquêmicos. Como nas outras complicações, a hemorragia subaracnóidea parece ser a condição que mais freqüentemente se associa a arritmias, e o período mais comum de sua ocor-

rência são as primeiras 48 horas. Nessa doença parece existir correlação entre a presença de distúrbios no ECG (prolongamento do intervalo QT/depressão de ST/ondas U) e vasoespasmo. Alterações no ECG também são comuns em outras desordens neurológicas, como trauma, infecções, neoplasias e epilepsia.

Com relação às alterações do ritmo, as lesões do sistema nervoso central têm sido associadas a quase todas as arritmias, entre elas: taquicardia/bradicardia sinusal, taquicardia paroxística, extra-sístoles supraventriculares, fibrilação/*flutter* atrial (aparecimento de FA em até um terço dos pacientes neurológicos), bloqueio AV intermitente, extra-sístoles, taquicardia, *flutter* e fibrilação ventriculares. Essas arritmias podem ocorrer com ou sem sinais eletrocardiográficos de lesão miocárdica subjacente. Estima-se que a incidência de alterações do ritmo na presença de lesões cerebrais agudas seja superior a 75%, sendo a maioria deles benignos e autolimitados.

Prolongamento do intervalo QT é comum e correlaciona-se com a incidência de arritmias ventriculares. Na hemorragia subaracnóidea, a incidência geral de arritmias ventriculares pode alcançar 98%, extra-sístoles multifocais 54%, taquicardia ventricular não-sustentada 29% e *torsade de pointes* 4%.

A presença de anormalidades cardíacas parece associar-se a uma maior mortalidade. Esse aumento na mortalidade estaria relacionado à gravidade da lesão neurológica (quanto mais grave o evento neurológico, maior a incidência de arritmias) ou às conseqüências de uma arritmia grave (quanto mais grave a arritmia, maior a chance de lesão cerebral secundária ao baixo débito cardíaco). Em vários estudos, anormalidades no eletrocardiograma mostraram ter valor preditivo de risco em pacientes com hemorragia meníngea.[14-16] Também em pacientes com hemorragia meníngea, estudo prospectivo recente mostrou que a presença de complicações cardíacas tem valor de pior prognóstico; a recuperação neurológica foi pior no grupo de pacientes com complicações cardíacas do que no grupo sem essas complicações.[13]

Como já foi comentado, a hiperatividade simpática é mecanismo fisiopatológico comum a todas essas complicações. Algumas áreas do sistema nervoso central têm sido implicadas com maior freqüência na gênese de arritmias, entre elas: amígdalas, hipocampo, hipotálamo e córtex insular. Vários estudos têm chamado especial atenção para a associação do comprometimento do córtex cerebral direito com a ocorrência de arritmias cardíacas. Experimentalmente, a estimulação do hipotálamo lateral produz hipertensão e alterações no ECG que podem ser prevenidas pela secção da medula em C2 e pela retirada do gânglio estrelado, mas não pela vagotomia. Já a estimulação do hipotálamo anterior produz bradicardia e pode ser bloqueado pela vagotomia.

Com relação ao tratamento das arritmias secundárias aos processos intracranianos, são primordiais as medidas para controlar a doença de base, ou seja, tratamento neurocirúrgico (quando indicado), controle da hipertensão intracraniana, manutenção da oferta sistêmica e cerebral de oxigênio e correção dos distúrbios hidreletrolíticos. O tratamento específico das arritmias segue as recomendações habituais, com ênfase na utilização de β-bloqueadores, dada a fisiopatologia envolvida.

Sugere-se que os pacientes com acidente vascular cerebral sejam monitorizados com ECG contínuo durante os três primeiros dias após o evento. Naqueles em que se detectou distúrbios da repolarização ventricular, a monitorização deve continuar até que as alterações desapareçam. Esses pacientes, juntamente com os que apresentam comprometimento da ínsula ou cardiomiopatia isquêmica, estão sob risco potencial de morte súbita ou de extensão da área do infarto cerebral pelo aparecimento de arritmias graves.

Alterações isquêmicas do miocárdio

Como discutido previamente, a associação entre anormalidades no ECG e lesões do sistema nervoso central está bem estabelecida. Essas alterações costumam ser transitórias e, apesar de se apresentarem tipicamente como isquemia miocárdica, alguns estudos anatomopatológicos não confirmaram a presença de lesão estrutural. Estudos angiográficos e anatomopatológicos enfatizam a ausência de lesões coronárias significativas na grande maioria dos casos.

Vários outros estudos, entretanto, têm demonstrado que essas alterações nem sempre são fenômenos puramente elétricos e que muitos pacientes apresentam evidências de dano miocárdico estrutural como elevação de enzimas (em até 15% dos casos), necrose miocárdica e alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma.[4,13,14,17,18] Estudos ecocardiográficos em pacientes com hemorragia subaracnóidea têm apontado alterações reversíveis na contratilidade miocárdica.[19-23]

Nos pacientes que apresentam alterações da contratilidade miocárdica, é freqüente a presença de instabilidade hemodinâmica e edema pulmonar, dando suporte à noção de que essas lesões contribuem para aumentar morbidade e mortalidade. O aparecimento de lesões miocárdicas agudas secundárias a lesões do sistema nervoso central tem sido descrito tanto em estudos experimentais como em clínicos. Essas lesões miocárdicas incluem: hemorragias subendocárdicas e intramiocárdicas, degeneração miofibrilar e necrose miocárdica. Tais alterações receberam diferentes denominações, como: miocitólise, necrose miofibrilar, degeneração miofibrilar e necrose em bandas. Elas se distribuem por todo o miocárdio, concentram-se mais na região subendocárdica e freqüentemente envolvem o sistema de condução. Na maior parte dos pacientes portadores de hemorragia subaracnóidea e traumatismo craniano com esse tipo de lesão as coronárias não apresentam lesão obstrutiva significativa. Essas altera-

ções miocárdicas parecem estar relacionadas diretamente à liberação maciça de catecolaminas, que acontece em lesões graves do sistema nervoso central, especialmente quando ocorre elevação rápida e importante da pressão intracraniana.

A lesão miocárdica pode manifestar-se como alterações eletrocardiográficas isquêmicas, como arritmias ou como um quadro de baixo débito cardíaco (*stunned myocardium*, miocárdio atordoado), acompanhada ou não de elevações enzimáticas. As anormalidades no ECG que parecem se correlacionar com lesão miocárdica são a inversão simétrica da onda T e o prolongamento de QT ($\geq$ 500 m/s).[24-27]

O tratamento deve ser apenas de suporte, com ênfase na manutenção do débito cardíaco e de níveis pressóricos adequados. Se existir instabilidade hemodinâmica, deve-se considerar precocemente a utilização de monitorização hemodinâmica invasiva. O tratamento segue as orientações para o tratamento clínico do choque cardiogênico. Existem relatos do uso de balão intra-aórtico com sucesso. Além das implicações hemodinâmicas, a lesão cardíaca neurogênica tem o potencial trombogênico/embolígeno e de desencadear arritmias fatais. Não havendo contra-indicações, o uso precoce de β-bloqueadores parece oferecer alguma proteção contra essa complicação. A Figura 1 apresenta uma sugestão de algoritmo para diagnóstico e manejo da disfunção ventricular esquerda em pacientes com hemorragia subaracnóidea.

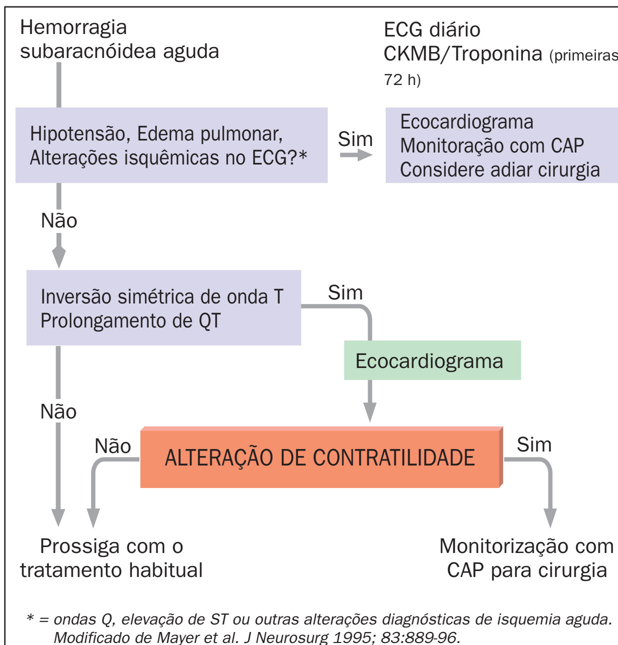


Figura 1. Fluxograma para diagnóstico de disfunção ventricular esquerda em pacientes com hemorragia subaracnóidea.

Edema pulmonar neurogênico

A fisiopatologia do edema pulmonar neurogênico não está completamente esclarecida.[23,28] Esse tipo de edema pulmonar tem sido classicamente descrito como não-cardiogênico, ou seja, com pressão de oclusão da artéria pulmonar normal e com proteína aumentada no fluido do edema. O componente de aumento da permeabilidade capilar (não-cardiogênico) parece ser o mais importante, embora nas fases iniciais o aumento da pressão intravascular (cardiogênico) possa também desempenhar um papel significativo.

Experimentalmente, o edema pulmonar pode ser induzido pela infusão sistêmica de adrenalina, por hipertensão intracraniana, por lesões hipotalâmicas (núcleo pré-óptico) ou por trauma cranioencefálico. Ainda experimentalmente, esse tipo de edema pode ser eliminado pela secção da medula espinal ou pelo uso de bloqueadores β-adrenérgicos. Embora esses experimentos demonstrem que o "edema pulmonar neurogênico" seja induzido pela ativação simpática, eles não separam os fatores cardiogênicos dos não-cardiogênicos.

Sabe-se que a hipertensão intracraniana é acompanhada de hipertensão arterial sistêmica (reflexo de Cushing), de grande aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar e, freqüentemente, de elevação da pressão de átrio esquerdo para acima de 20 mmHg.

No estado de mal epiléptico, ocorre grande aumento nos níveis de catecolaminas circulantes. A resposta pressórica sistêmica que acontece se associa com aumentos significativos na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Essa resposta é eliminada por agentes bloqueadores β-adrenérgicos ou pela secção da medula espinal, mas não pela curarização. Essas observações demonstram que existe um componente hemodinâmico/cardiogênico no mecanismo do edema pulmonar neurogênico.

O principal mecanismo do edema pulmonar neurogênico, entretanto, parece ser a alteração da permeabilidade capilar pulmonar. O aumento da permeabilidade capilar seria secundário à hipertensão pulmonar transitória, mas intensa, decorrente da descarga simpática maciça (*blast theory*). Outra hipótese é de que o edema pulmonar seja mediado diretamente pelo sistema nervoso central, secundário à liberação de mediadores neuronais e inflamatórios. De fato, a estimulação simpática acarreta aumento na permeabilidade capilar pulmonar. Um mecanismo provável seria a abertura das junções endoteliais.

Estudos experimentais e clínicos têm observado que a simples elevação da pressão intracraniana, mesmo sem alterações hemodinâmicas significativas, aumenta o teor de proteínas na linfa pulmonar. Particularmente em humanos, as alterações hemodinâmicas não parecem justificar a ocorrência do edema pulmonar. É provável que o edema pulmonar neurogênico decorra da combinação de todos esses fatores.

O edema pulmonar neurogênico em geral manifesta-se subitamente e pouco tempo (minutos ou horas) após a lesão do sistema nervoso central, embora tenham sido descritos casos de aparecimento mais tardio.

É freqüente que o edema pulmonar neurogênico seja confundido com edema pulmonar por sobrecarga hídrica, síndrome do desconforto respiratório agudo ou broncopneumonia aspirativa. É provável que formas não graves ou subclínicas sejam muito comuns, ao passo que o edema pulmonar neurogênico grave seja mais raro. O diagnóstico deverá ser feito pela história e pela exclusão de outras causas, já que não existem exames específicos para tal. A incidência relatada nos casos neurológicos graves varia de 17% a 71%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados.

Além do controle da condição neurológica, especialmente da pressão intracraniana, o tratamento dessa complicação é de suporte. Freqüentemente é necessária a monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar, para o diagnóstico diferencial e melhor condução terapêutica. O uso de PEEP pode ser benéfico, mas também deverá haver monitorização da pressão intracraniana. O uso de vasodilatadores, cardiotônicos e diuréticos é controverso.

Não se conhece qual o verdadeiro impacto do edema pulmonar neurogênico na morbidade e mortalidade do paciente neurológico grave. O fato de essa complicação geralmente ocorrer nos casos mais graves dificulta a avaliação de sua influência nos resultados finais. Sabe-se, contudo, que hipotensão, baixo débito cardíaco e hipoxemia são determinantes de lesões cerebrais secundárias com conseqüente piora da morbidade e da mortalidade.

Hipertensão arterial

A existência de hipertensão arterial (HA) nos pacientes com doenças neurológicas agudas é freqüente.[29,30] Vários fatores podem estar envolvidos na hipertensão arterial desses pacientes, entre eles: liberação de catecolaminas, elevação da pressão arterial para manter a pressão de perfusão cerebral na presença de hipertensão intracraniana (reflexo de Cushing) ou de áreas isquêmicas ou ainda a existência de hipertensão arterial prévia.

No AVC, os níveis pressóricos estão mais elevados na admissão, tendendo à normalização após a primeira semana de evolução. A pressão arterial costuma estar mais elevada nos casos de hemorragia intracraniana, seja ela espontânea ou traumática.

O manejo da hipertensão arterial na fase aguda do AVC isquêmico é um ponto importante, mas ainda controverso. Níveis pressóricos elevados na fase aguda do AVC isquêmico ocorrem em cerca de 50% a 70% dos casos, e há uma tendência de redução espontânea dos níveis anteriores após poucos dias. A HA durante a fase aguda do AVC pode estar relacionada ao estresse da doença, dor, bexigoma, resposta fisiológica à hipóxia ou à hipertensão intracraniana. Em muitos casos, a eliminação desses fatores é suficiente para o controle da HA.

A redução abrupta da PA pode levar à diminuição da pressão de perfusão, acarretando isquemia encefálica, especialmente em pacientes com hipertensão intracraniana e em situações em que há deficiência da auto-regulação do fluxo sangüíneo cerebral, como é o caso do AVC. A auto-regulação do fluxo sangüíneo cerebral (FSC) está prejudicada na presença de isquemia, de modo que o FSC torna-se ainda mais dependente da pressão de perfusão cerebral, e portanto da pressão arterial média (PAM). Dessa forma, a redução da PA pode, potencialmente, aumentar a área de isquemia e de infarto cerebral.

O risco de aumentar a área isquêmica é ainda maior quando há estenose grave dos grandes vasos craniocervicais. Em pacientes com estenose significativa de vasos cranianos, a hipoperfusão de territórios distais à estenose é o mecanismo do AVC em 40% dos casos (infarto cerebral hemodinâmico). Alguns subgrupos de pacientes parecem beneficiar-se de níveis pressóricos mais elevados. Pode-se tolerar níveis pressóricos mais elevados nos seguintes subgrupos: estenose acentuada dos vasos cranianos (carótidas e/ou sistema vertebrobasilar), sintomas neurológicos flutuantes ou deterioração neurológica rápida.

Tratamento da HA na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico

Não dispomos de dados definitivos, oriundos de ensaios clínicos randomizados, avaliando o manejo da pressão arterial na fase aguda do acidente vascular isquêmico. Até que tenhamos esses dados, recomenda-se evitar a redução da pressão arterial particularmente nas primeiras 24 horas após o evento.[29-34] A recomendação atual é de só tratar a HA nas situações específicas, enumeradas no Quadro 1.

Quadro 1. Situações que requerem tratamento da hipertensão arterial na fase aguda do AVC isquêmico

Após trombólise

Manter PA < 180/105 mmHg por 36 h

Níveis pressóricos muito altos

PAM > 130 mmHg e/ou PAS > 220 mmHg e/ou PAD > 120 mmHg

Emergências hipertensivas

Edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, dissecção aórtica, encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia

Transformação hemorrágica

Quadro 2. Tratamento anti-hipertensivo de emergência no AVC isquêmico em pacientes que não são candidatos a trombólise

Pressão arterial	Tratamento
PAD > 140 mmHg	Nitroprussiato de sódio. Dose inicial: 0,25 µg/kg/min Objetivo: redução de 10% a 20% da PA
PAS > 220 mmHg, ou PAD entre 120 e 140 mmHg, ou PAM > 130 mmHg	Labetalol endovenoso* 10 mg em 2 min Pode ser repetido a cada 20 min, até dose máxima de 150 mg Em infusão contínua: 2 mg/min Medidas da PA a cada 15 min Se não houver controle: nitroprussiato de sódio Alternativas: Captopril VO/IM Urapidil EV Clonidina EV/SC Diidralazina EV
PAS < 220 mmHg, ou PAD < 120 mmHg, ou PAM < 130 mmHg	Retardar a terapia anti-hipertensiva

PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; VO = via oral; IM = intramuscular; EV = endovenoso; SC = subcutâneo.

* Labetalol não está disponível atualmente no Brasil.
Fontes:
1. Guidelines for thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. **Circulation** 1996; 94:1167.
2. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. American Stroke Association. **Stroke** 2003; 34:1056.
3. EUSI Executive Committee. **Cerebrovasc Dis** 2004; 17:30-46.

Quadro 3. Tratamento da hipertensão arterial na fase aguda do AVC em pacientes tratados com trombolítico

Nível pressórico	Recomendações
PAS entre 180-230 mmHg, ou PAD entre 105-130 mmHg (em duas medidas consecutivas com 10 min de intervalo)	Labetalol EV* Alternativas: Captopril VO Urapidil EV Clonidina EV/SC Diidralazina EV Medidas da PA a cada 15 min Se não houver controle: nitroprussiato de sódio
PAD > 140 mmHg (em 2 medidas com 5 min de intervalo)	Nitroprussiato de sódio

* Labetalol não está disponível atualmente no Brasil.
Fontes:
1. Guidelines for thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. **Circulation** 1996; 94:1167.
2. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. American Stroke Association. **Stroke** 2003; 34:1056.
3. EUSI Executive Committee. **Cerebrovasc Dis** 2004; 17:30-46.

Quadro 4. Monitorização da pressão arterial após trombólise em pacientes com AVC isquêmico

PA não-invasiva

- cada 15 min nas primeiras 2 horas
- cada 30 min nas próximas 6 horas
- cada 60 min até 24 horas

• PA invasiva é recomendada se for necessário nitroprussiato: o risco da punção arterial é menor do que o risco de modificações abruptas na PA.
Fonte: Guidelines for thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. **Stroke** 1996; 27:1711-8.

Os medicamentos de escolha para o tratamento da HA em pacientes na fase aguda do AVC devem ser de ação curta e manejo fácil, de modo a reduzir os riscos de hipotensão acentuada, abrupta ou duradoura, que é deletéria nessa situação. Os agentes comumente recomendadas são os β-bloqueadores e o nitroprussiato de sódio (Quadros 2 e 3). O *uso sublingual de bloqueadores de canal de cálcio é formalmente contra-indicado*, pois pode causar reduções abruptas e acentuadas na PA.

Níveis pressóricos elevados parecem aumentar a chance de hemorragia intracraniana após a trombólise no acidente vascular isquêmico. A pressão arterial deve ser rigorosamente monitorizada e mantida abaixo de 180/105 mmHg nos pacientes com acidente vascular isquêmico tratados com trombolítico. Os Quadros 3 e 4 apresentam as recomendações para a monitorização e o tratamento da HA em pacientes com AVC tratados com trombolítico (rt-PA).

Nos casos de hemorragia subaracnóidea, quando o fator etiológico ainda não foi tratado (por exemplo: aneurismas não tratados), recomenda-se que se evite hipertensão arterial significativa, embora essa medida isoladamente não pareça prevenir novos episódios de sangramento. Na hemorragia meníngea decorrente de aneurisma ainda não tratado, a pressão sistólica deverá ser mantida abaixo de 150 a 160 mmHg.

Resumo

Lesões graves do sistema nervoso central podem desencadear alterações cardiocirculatórias significativas, mesmo em pacientes sem doença cardíaca prévia. Um amplo espectro de anormalidades cardiovasculares tem sido descrito, incluindo alterações eletrocardiográficas, arritmias, disfunção miocárdica, hipertensão arterial e edema pulmonar.

A liberação aumentada de catecolaminas, por ativação simpática e adrenal, tem sido implicada no desenvolvimento de anormalidades miocárdicas mediadas pelo sistema nervoso. Essa ativação parece ser suficiente para provocar dano miocárdico em cerca de 20% a 30% dos pacientes com doença neurológica aguda e grave, principalmente com hemorragia meníngea.

O impacto real das complicações cardiovasculares na evolução desses pacientes não está determinado. Em pacientes com hemorragia meníngea, alguns autores têm demonstrado maior morbidade e mortalidade naqueles com alterações cardiocirculatórias do que em pacientes sem essas complicações. Também não está claro se o desfecho pior seria provocado pelas anormalidades cardiocirculatórias em si, ou se estas seriam apenas marcadores de gravidade da doença neurológica. De qualquer forma, há razões para suspeitar que alterações fisiológicas que resultam em redução do débito cardíaco possam piorar a lesão neurológica. Assim sendo, mais atenção deve ser dada à investigação e ao tratamento das complicações cardiocirculatórias em pacientes com doenças neurológicas agudas.

Bibliografia

1. Capone Neto A, Knobel E. Complicações cardiovasculares na doença neurológica grave. In Knobel E. Terapia intensiva: neurologia. São Paulo: Atheneu, 2002.
2. Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, et al. Holter detection of arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. Am J Cardiol 1987; 59:596-600.
3. Andreoli A, Di Pasquale G, Pinelli G, et al. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. Stroke 1987; 18:558-64.
4. Sakr YL, Ghosn I, Vincent J. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. Prog Cardiovasc Dis 2002; 45:67-80.
5. Rudehill A, Olsson GL, Sundqvist K, et al. ECG abnormalities in patients with subarachnoid haemorrhage and intracranial tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:1375-81.
6. Marion DW, Segal R, Thompson ME. Subarachnoid hemorrhage and the heart. Neurosurgery 1986; 18:101-6.
7. Browers PJ, Westenberg HG, Van Gun J. Noradrenaline concentration and eletrocardiographic abnormalities after aneurismal subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58:614-7.
8. Kostelo P, Punsar S, Sipila W. Subendocardial hemorrhage and changes in intracranial bleeding. Brit Med J 1964; 1:1479-80.
9. Greenhot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological and physiological correlation. J Neurosurg 1969; 30:521-31.
10. Deibert E, Aiagari V, Diringer M. Reversible left ventricular dysfunction associated with raised troponin I after subaracnoid hemorrhage does not preclude successful heart transplantation. Heart 2000; 84:205-7.
11. Oppenheimer SM. Cardiac disorders and stroke. Curr Opin Neurol 1998; 11:51-6.
12. Oppenheimer SM, Martin WM, Kedem G. Left insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone. Clin Autonomic Res 1996; 6:131-40.
13. Crago EA, Kerr M, Kong Y, et al. The impact of cardiac complications on outcome in the SAH population. Acta Neurol Scand 2004; 110:248-53.
14. Mayer SA, Limandri G, Sherman D, et al. Eletrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hamorrhage. J Neurosurg 1995; 83:889-96.
15. Kawasaki T, Azuma A, Sawada T, et al. Eletrocardiographic score as a predictor of mortality after subarachnoid hemorrhage. Circ J 2002; 66:567-70.
16. Zaroff JG, Rordorf GA, Newell J, et al. Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. Neurosurgery 1999; 44:34-9.
17. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, et al. Frequency and regional distribution of LV systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic assessment. J Am Soc Echo 1998; 11:507.
18. Mayer SA, Lin J. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. Stroke 1999; 30:780-6.

19. Pollick C, Cujee B, Parker S, et al. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12:600-5.
20. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, et al. Left ventricular motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage neurogenic stunned myocardium. J Am Coll Cardiol 1994; 24:636-40.
21. Ohtsuka T, Hamada M, Kodama K, et al. Neurogenic stunned myocardium. Circulation 2000; 101:2122-4.
22. Tzung-Dau W, Chau-Chung W, Yuan-The L. Myocardial stunning after cerebral infarction. Int J Cardiol 1997; 58:308-11.
23. Mayer AS, Fink ME, Homma S, et al. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. Neurology 1994; 44:815-20.
24. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. Neurology 2006; 66(9):1325-9.
25. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, et al. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. Ann Neurol 2006; 59(4):691-9.
26. Jensen JK, Atar D, Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. Am J Cardiol 2007; 99(6):867-70.
27. Maramattom BV, Manno EM, Fulgham JR, Jaffe AS, Wijdicks EF. Clinical importance of cardiac troponin release and cardiac abnormalities in patients with supratentorial cerebral hemorrhages. Mayo Clin Proc 2006; 81(2):192-6.
28. Dragosavac D, Falcão ALE, Araújo S, et al. Edema pulmonar neurogênico. Relato de dois casos. Arq Neuropsiquiatr 1997; 55:305-9.
29. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions. Neurology 1993; 43:461-7.
30. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement for the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003; 34:1056-83.
31. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke. Neurology 2003; 61:1030-1.
32. Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. Neurology 2003; 61:1047-51.
33. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for the acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for the healthcare professionals from a special writing group of the Stroke council, American Heart Association. Stroke 1996; 27: 1711-8.
34. Toni D, Chamorro A, Kaste M, et al. for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Acute Treatment of Ischaemic Stroke. Cerebrovasc Dis 2004; 17:30-46.

Capítulo 11

Unidades de Tratamento Cardiológico Intensivo

Luiz Francisco Cardoso
Victor Sarli Issa
Renata Lourenzen de Oliveira

Pontos-chave

- As unidades cardiológicas, além da bem conhecida necessidade de monitorização de pacientes durante a fase aguda de eventos cardiovasculares, incorporaram aos seus objetivos a implementação de protocolos estruturados de diagnóstico e tratamento.
- São considerados elegíveis para internação em unidades de tratamento cardiológico intensivo os pacientes com afecções agudas ou crônicas do sistema cardiovascular.
- O equipamento básico deve incluir canais de eletrocardiograma contínuo, monitorização invasiva e não-invasiva da pressão arterial e oximetria contínua.
- O sucesso das unidades de tratamento cardiológico intensivo depende da interação entre os recursos humanos, tecnológicos e estruturais voltados para o atendimento ao paciente cardiopata.

Introdução

A primeira descrição de unidades voltadas para o tratamento intensivo de pacientes com cardiopatia ocorreu em 1961,[1] baseava-se na monitorização de pacientes com infarto agudo do miocárdio, e tinha como objetivo o diagnóstico e o tratamento rápido da fibrilação ventricular.[2] Entretanto, os benefícios mais significativos deste tipo de unidade só vieram a ocorrer com o estabelecimento de estratégias que envolviam o uso de protocolos de tratamento e de estrutura organizada.[3] Essas unidades passaram a ser conhecidas como unidades coronárias. Cerca de quatro décadas após a demonstração dos benefícios de um atendimento estruturado aos pacientes com síndromes coronárias agudas, estes centros de tratamento intensivo, atualmente denominados unidades de tratamento cardiológico intensivo, assumiram dimensões que em muito extrapolam sua missão inicial.

As novas tecnologias incorporadas ao diagnóstico e ao tratamento de doenças cardiovasculares, além de trazerem benefícios para a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes, trouxeram também grandes encargos sociais e econômicos para os serviços de saúde. Não raro, os recursos terapêuticos disponíveis dependem mais das disponibilidades encontradas em determinado serviço do que das reais necessidades dos doentes. Ao mesmo tempo em que pacientes graves são, com freqüência, tratados em unidade de internação ou em unidades de emergências, há pacientes que recebem cuidados excessivos, principalmente quando já passada a fase aguda de eventos cardiovasculares. Tais exemplos são descritos em nosso meio e também na experiência internacional.[4,5]

Além disso, o aumento das possibilidades terapêuticas tem levado a que pacientes sejam submetidos a múltiplas e repetidas intervenções, que, apesar de muitas vezes salvadoras, trazem aspectos negativos do ponto de vista humano e psicológico. Estes aspectos tornam-se particularmente evidentes em internações prolongadas e com necessidade de tratamento em unidades de terapia intensiva, onde doentes passam por dor, ansiedade, depressão e afastamento compulsório da família.

Desta forma, atualmente, as unidades cardiológicas, além da bem conhecida necessidade de monitorização de pacientes durante a fase aguda de eventos cardiovasculares, incorporam aos seus objetivos a implementação de protocolos estruturados de diagnóstico e tratamento. Levam-se em conta o uso racional dos recursos disponíveis e as necessidades individuais dos pacientes com a presença da família. O sucesso das unidades de tratamento cardiológico intensivo depende da interação entre os recursos humanos, tecnológicos e estruturais.

Estratégias operacionais

Seleção de pacientes

São considerados elegíveis para internação em unidades de tratamento cardiológico intensivo os pacientes com afecções agudas ou crônicas do sistema cardiovascular que necessitem de monitorização das funções vitais.

Recomenda-se que a decisão de internar ou não um paciente em unidades cardiológicas seja feita por um médico responsável pela unidade;[6] em casos de discordância com o médico responsável pela ocorrência, orienta-se que a questão deva ser revista por um médico sênior. Está indicada a internação rotineira em unidades críticas cardiológicas nas seguintes situações:

- paciente com suspeita de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, nas primeiras 24 horas de sua apresentação, especialmente se elegível para tratamento trombolítico ou por meio de recanalização mecânica por via percutânea;[7]
- pacientes com infarto agudo do miocárdio com apresentação após 24 horas do início de sintomas com complicações, ou se considerados de alto risco com a presença de insuficiência cardíaca, arritmias, necessidade de marca-passo por distúrbios da condução e necessidade de balão intra-aórtico;
- pacientes com choque cardiogênico;
- pacientes com síndromes coronarianas agudas de alto risco;
- pacientes com complicação de procedimento percutâneo;
- pacientes com arritmias graves;
- pacientes com edema pulmonar agudo;
- pacientes com necessidade de monitorização hemodinâmica contínua;
- ocorrência de embolia pulmonar;
- paciente em pós-operatório cardiovascular.[8]

Duração da internação

Primariamente, as unidades cardiológicas estão voltadas a internações de curta duração (2 a 4 dias), apesar de ser grande a variabilidade da permanência dependendo de condições médicas específicas. São recomendações estabelecidas:

- pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST sem complicações devem permanecer em unidade cardiológica por 48 horas;
- pacientes com síndromes coronárias agudas de alto risco devem permanecer até 24 horas após o último episódio de isquemia ou até tratamento definitivo;
- pacientes com síndromes coronárias agudas que recebem intervenção percutânea devem permanecer até estabilização do quadro.

Realocação de pacientes

Após a passagem pela unidade cardiológica, os pacientes podem ser encaminhados para uma unidade de cuidados intermediários (que conta apenas com monitorização eletrocardiográfica simples) ou para unidade de internação, de acordo com a disponibilidade local, ou do médico responsável pelo doente. As unidades intermediárias são centros em que pacientes são mantidos sob monitorização eletrocardiográfica contínua, em local com disponibilidade para atendimento de emergências e com enfermagem especializada. Além de menor custo, as unidades intermediárias representam um local mais favorável ao início da fase de reabilitação do paciente e contam com a presença mais próxima da família.

São consideradas indicações para o atendimento de pacientes em unidades intermediárias:

- pacientes com insuficiência coronária de risco intermediário;
- pacientes em recuperação de infarto do miocárdio;
- pacientes com insuficiência cardíaca sem necessidade de vasodilatador ou inotrópico intravenoso.

Recomenda-se, antes da alta, a discussão com o paciente e com o cuidador sobre aspectos que envolvam medicação, retorno às atividades, mudanças dietéticas e no estilo de vida, além de programação diagnóstica e terapêutica. Esta abordagem deve ser feita imediatamente antes da alta da unidade cardiológica.

Estrutura da unidade

A unidade cardiológica deve proporcionar tranqüilidade e serenidade, necessárias ao tratamento ideal do paciente. Para tanto, os quartos individuais são recomendados, pois evitam que os pacientes presenciem eventuais emergências. O controle do barulho é essencial.

O quarto deve conter relógio, calendário e acesso a rádio e televisão, para que o paciente não se sinta isolado do ambiente normal.

Recomenda-se quartos de 3,5 m X 3,5 m, com ar condicionado, múltiplas tomadas elétricas separadas incluindo linhas de 220 V devido à grande variedade de equipamentos elétricos utilizados nessas unidades. Devem estar equipados com cama elétrica com dispositivos para decúbito 0º rápido nas emergências, esfigmomanômetros de parede em local acessível, suportes de soro de preferência montados na própria cama para permitir a livre circulação e uma régua de parede contendo saídas de oxigênio, ar comprimido e vácuo.

O sistema de monitorização deve estar próximo ao leito e os sistemas de alarmes ficam no posto de enfermagem monitorados pela central de monitorização[11] (Figuras 1 e 2).

Recomenda-se, ainda, que as unidades cardiológicas sejam fisicamente próximas aos laboratórios de hemodinâmica.

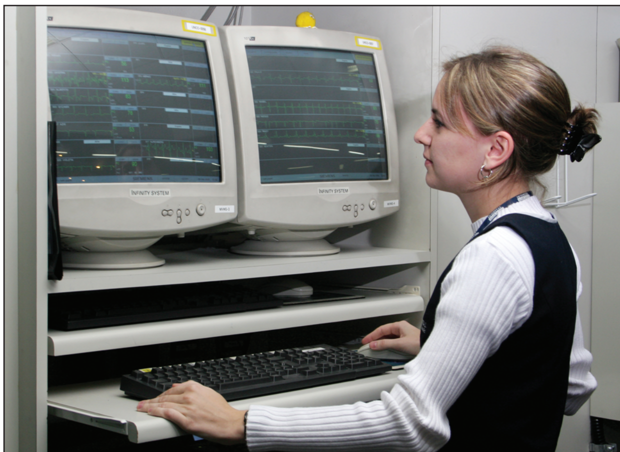


Figura 1. Fotografia mostrando detalhe do posto de enfermagem da unidade crítica cardiológica do Hospital Sírio-Libanês, em que se observa a central de monitorização dos leitos.

Figura 2. Fotografia mostrando detalhe de um apartamento da unidade crítica cardiológica do Hospital Sírio-Libanês. Observa-se a monitorização à beira do leito, além de recursos para o atendimento de situações de emergência.

Número de leitos

O número de leitos deve refletir o tamanho da população de referência e da carga pela qual o hospital é responsável. O número de consultas e de internações realizadas pela unidade de emergência local deve ser levado em consideração. São recomendações aceitas:

- 4 a 5 leitos de unidade cardiológica para cada 100.000 habitantes; ou
- 10 leitos de unidade cardiológica para cada 100.000 consultas por ano realizadas pela unidade de emergência.

A relação entre o número de leitos na unidade cardiológica e em unidades intermediárias deve ser de 1:3.

Equipamentos

O equipamento básico deve incluir canais de eletrocardiograma contínuo, monitorização invasiva e não invasiva da pressão arterial e de oximetria contínua. Outra recomendação incluiria que alguns leitos tenham adicionalmente recursos para a análise do segmento ST do eletrocardiograma, medida invasiva e não invasiva do débito cardíaco, saturação venosa de oxigênio e termômetro para monitorização da temperatura central. O posto de enfermagem deve servir como central de monitorização dos pacientes, no qual ao menos um canal de monitorização eletrocardiográfica, assim como variáveis respiratórias e hemodinâmicas, sejam continuamente mostradas em monitor. Os equipamentos devem permitir a análise retrospectiva de eventos e índices como variações na freqüência cardíaca, anormalidades do ritmo, pressão arterial, oximetria, entre outros. Recomenda-se um leito para isolamento de contato e/ou respiratório.

São equipamentos adicionais: ventiladores mecânicos (um para cada dois leitos), balão intra-aórtico (um para cada 3 a 6 leitos), equipamento de hemodiálise, marca-passo cardíaco, desfibrilador, eletrocardiógrafo portátil, glucosímetro portátil, compressores mecânicos dos membros inferiores e aparelho portátil para radiografias.

O carro de emergência deve ser de fácil transporte e conter todos os materiais e drogas necessários para emergências cardíacas e para a ressuscitação cardiopulmonar. Deve ser mantido lacrado e a conferência registrada com periodicidade predeterminada, constando os materiais e drogas nele contidos e a data de validade dos mesmos. O desfibrilador deve estar nesse carro, com acesso fácil, e sua conferência deve ser diária.

Equipe

Os médicos responsáveis pelo atendimento da unidade devem ser cardiologistas com experiência e certificação em atendimento de emergências médicas. Os

profissionais devem ter habilidade para realizar procedimentos como colocação de cateteres venosos e arteriais, intubação traqueal, marca-passo provisório, cateter de artéria pulmonar e balão intra-aórtico. Deve existir disponibilidade para atendimento médico nas 24 horas.

A equipe de enfermagem dá força à estrutura da unidade, sendo bem conhecida a relação entre o nível da equipe de enfermagem e o prognóstico de doentes em unidades de tratamento intensivo.[9,10]

Na seleção da enfermagem, devem ser avaliadas as seguintes qualificações pessoais:

- estabilidade emocional para cuidar de pacientes em estado crítico e trabalhar em ambiente com potencial depressivo, uma vez que a taxa de mortalidade desse setor é mais elevada que em outros departamentos do hospital;
- maturidade social para trabalhar em equipe sabendo lidar com conflitos que possam surgir;
- comprometimento para manter uma equipe estável e com enfermeiros experientes.

Formação em cursos superiores reconhecidos, pós-graduação em cardiologia, emergência ou cuidados a pacientes críticos, e preferencialmente experiência prévia devem fazer parte da qualificação profissional do enfermeiro da unidade de tratamento cardiológico. O profissional deve gostar do cuidado à beira do leito, uma vez que o relacionamento enfermeiro-paciente é constante.

O treinamento desse profissional deve ser planejado de tal modo que ao final ele seja capaz de:

- avaliar condições físicas e psíquicas dos pacientes;
- proporcionar cuidados de enfermagem que atendam às necessidades fisiológicas, psicológicas e sociais dos pacientes;
- planejar e avaliar o tratamento dos pacientes;
- detectar e intervir em situações de urgência e emergência;
- avaliar os resultados dos métodos de intervenção e as terapêuticas instituídas;
- estabelecer um plano de cuidados que possa ser continuado após a alta do paciente;
- manipular os monitores e equipamentos necessários ao tratamento.[11]

Também devem fazer parte da equipe de recursos humanos técnicos em enfermagem, secretárias, fisioterapeutas, nutricionistas, farmacêuticos e assistentes sociais.

Resumo

Unidades cardiológicas têm como objetivos a monitorização de parâmetros vitais de pacientes durante a fase aguda de eventos cardiovasculares e a implementação de protocolos estruturados de diagnóstico e tratamento, levando-se em conta o uso racional dos recursos disponíveis e as necessidades individuais dos pacientes com a presença da família. O sucesso das unidades de tratamento cardiológico intensivo depende da interação entre os recursos humanos, tecnológicos e estruturais voltados para o atendimento ao paciente cardiopata.

Bibliografia

1. Julian DG. The history of coronary care units. Br Heart J 1987; 57:497-502.
2. Khush KK, Rapaport E, Waters D. The history of the coronary care unit. Can J Cardiol 2005; 21(12):1041-5.
3. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457-64.
4. Alonso JJ, Sanz G, Guindo J, García-Moll X, Bardají A, Bueno H. On behalf of the members of the Spanish Working Group on Coronary Artery Disease of Spanish Society of Cardiology. Intermediate coronary care units: rationale, infrastructure, equipment and referral criteria. Rev Esp Cardiol 2007; 60(4):404-14.
5. Differences in access to coronary care unit among patients with acute myocardial infarction in Rome: old, ill, and poor people hold the burden of inefficiency. BMC Health Serv Res 2004; 4(1):34.
6. Working group on acute cardiac care of the European Society of Cardiology. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. European Heart Journal 2005; 26:1676-82.
7. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2004; 110:e82-e293.
8. Heimrath OP, Buth KJ, Légaré JF. Long-term outcomes in patients requiring stay of more than 48 hours in the intensive care unit following coronary bypass surgery. J Crit Care 2007; 22(2):153-8.
9. Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. N Engl J Med 2002; 346:1715-22.
10. Lewin D, Piper S. Patient empowerment within a coronary care unit: insights for health professionals drawn from a patient satisfaction survey. Intensive Crit Care Nurs 2007; 23(2):81-90.
11. Meltzer LE, Pinneo R, Kitchell JR. Enfermagem na unidade coronária: bases, treinamento, prática. São Paulo: Athneu; 2001. p. 43-70.

Capítulo 12

Controle Glicêmico Intensivo

Antonio Carlos Lerário
Roberto Tadeu Barcellos Betti

Pontos-chave

- Além de constituir um importante fator de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico, as alterações da homeostase glicêmica têm sido associadas a piores desfechos intra-hospitalares nos eventos cardiovasculares agudos.
- A presença da hiperglicemia em pacientes com condições clínicas graves, como o infarto agudo do miocárdio, ocorre como uma conseqüência da menor capacidade secretória de insulina frente ao aumento da resistência a esse hormônio, induzida pelas alterações fisiopatológicas e pelo estresse emocional associados ao evento.
- A hiperglicemia aguda está relacionada a numerosos efeitos adversos, incluindo o agravamento da disfunção endotelial, a indução de alterações eletrofisiológicas favorecendo o desenvolvimento de arritmias, a abolição do pré-condicionamento isquêmico, a redução da função micro circulatória e a ativação da coagulação sanguínea, facilitando a ocorrência de trombose.
- Como a presença da hiperglicemia é um reflexo de um estado relativo de insulinopenia, essa condição é associada a um aumento da lipólise e da produção de ácidos graxos livres e a uma menor captação miocárdica de glicose.
- Após a publicação, em 1997, do estudo Digami que demonstrou a importância do controle glicêmico para a redução da mortalidade em pacientes com IAM, um grande número de estudiosos do assunto passaram a adotar o uso de soluções com insulina por meio de bombas de infusão.
- São atribuídos à insulina a redução do processo inflamatório e da geração de radicais livres que estão intimamente relacionados ao aumento da resistência à insulina e à disfunção endotelial.
- A administração terapêutica intensiva da insulina pode ser feita de diferentes maneiras: injeções subcutâneas, infusões contínuas de insulina endovenosas combinadas, ou não, com *bolus* de insulina EV ou infusão de insulina combinadas com glicose e potássio (solução GIK).
- A insulinização intensiva endovenosa por meio de bombas de infusão é atualmente a forma de administração de insulina mais comumente utilizada.
- É fundamental o treinamento e a experiência do corpo de enfermagem para o acompanhamento e sucesso da terapia insulínica contínua.
- A transição do esquema de infusão contínua para insulinização por via sub-cutânea é realizada em 3 a 6 dias após seu início.

Introdução

O diabete tipo 2 é uma doença muito freqüente, e sua prevalência está aumentando em praticamente todo o mundo. Estima-se que o número de indivíduos diabéticos deverá sofrer ainda um incremento de 50% até o ano 2025.[1,2] Por estar associado ao desenvolvimento de diversas complicações crônicas, em especial as doenças macroangiopáticas, este crescimento explosivo do diabete vem ganhando crescente importância como fator de risco para o desenvolvimento de eventos circulatórios agudos, como o infarto do miocárdio, que constitui a principal causa de morte dos pacientes com diabete.[3-6] A associação entre o diabete e a doença cardiovascular tem sido demonstrada não somente nos pacientes que apresentam a forma clínica da doença definida por glicemias de jejum superiores a 126 mg/dl, mas também em fases mais precoces e assintomáticas da história natural da doença, quando já se observa uma glicemia de jejum en-

tre 100 e 125 mg/dl ou uma elevação da glicemia pós-prandial no teste de tolerância a glicose, alterações denominadas disglicemia e intolerância à glicose, respectivamente.[6-9] Em alguns estudos populacionais, tem sido evidenciado que o risco de desenvolver a doença coronária é 2 a 4 vezes maior, tanto em pacientes com diabete clínico como na sua fase sub-clínica, quando comparado ao risco em indivíduos normais.[10]

Hiperglicemia como fator de piores desfechos nos eventos cardiovasculares agudos

Além de constituir um importante fator de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico, as alterações da homeostase glicêmica têm sido também associadas a piores desfechos intra-hospitalares nos eventos cardiovasculares agudos.[11-15] Um grande número de novas evidências vem enfatizando a importância dessa associação, especialmente as baseadas na redução dos índices de piores desfechos obtidos pelo melhor controle glicêmico durante o infarto agudo do miocárdio e em pacientes críticos com hiperglicemia mesmo quando o diabete não era previamente referido.[11-15] A presença da hiperglicemia em pacientes com condições clínicas graves, como o infarto agudo do miocárdio, ocorre como uma conseqüência da menor capacidade secretória de insulina frente ao aumento da resistência a esse hormônio, induzida tanto pelas alterações fisiopatológicas como pelo estresse emocional associados ao evento.[16-18] Como conseqüência, ocorre um importante agravamento do descontrole glicêmico no paciente diabético, ou a elevação dos níveis glicêmicos no paciente assintomático, condição conhecida como "hiperglicemia de estresse".[12-14] Uma importante indicação dessa condição foi demonstrada por Northammar et al.,[19] ao realizarem um teste de tolerância oral à glicose após 3 meses da alta hospitalar em 181 pacientes com IAM que não referiam diabete, encontrando diabete e intolerância à glicose em 36% e 40% desses indivíduos, respectivamente.

O papel da hiperglicemia como fator de risco e de agravamento do IAM tem sido confirmado por diferentes estudos, como demonstram Capes et al. em uma metanálise que avaliou 15 estudos de pacientes com IAM e hiperglicemia de estresse. Observaram que estes pacientes apresentavam um risco três vezes maior de complicações que os indivíduos normoglicêmicos.[12] Estima-se que para cada elevação da glicemia de 18 mg/dl em pacientes não diabéticos com IAM ocorra um aumento de mortalidade em torno de 4%.[15]

Efeitos da hiperglicemia no infarto agudo do miocárdio

Estudos clínicos e epidemiológicos indicam que a hiperglicemia aguda está relacionada a numerosos efeitos adversos que contribuem para a ocorrência de piores desfechos no IAM, incluindo o agravamento da disfunção endotelial, a indução de alterações eletrofisiológicas favorecendo o desenvolvimento de arritmias, a abolição do pré-condicionamento isquêmico, a redução da função microcirculatória e a ativação da coagulação sangüínea, facilitando a ocorrência de trombose.[16-18] Apesar de ainda não estar perfeitamente definido o seu mecanismo fisiopatológico, evidências experimentais recentes sugerem que essas alterações associadas à hiperglicemia aguda seriam resultantes do aumento do estresse oxidativo com o aumento da geração do radical O_2^-, que, ao ligar-se ao óxido nítrico (NO) para formar peróxido-nitrito, reduz a disponibilidade de NO, inibindo, portanto, a sua ação dilatadora nos vasos sangüíneos, facilitando a vasoconstrição e a redução do fluxo sangüíneo tecidual. Outra conseqüência do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia é o aumento da ligação do fator nuclear VO, que ativa a transcrição dos fatores pró-inflamatórios que aumentam a expressão de metaloproteinases da matriz, do fator tecidual, do fator de necrose tumoral VO, da interleucina-VO, do ativador do fator 1 do plasminogênio e varias outras citoquinas.[17-20] De forma conjunta às condições de hipóxia tecidual associadas ao aumento da ação inflamatória e à ativação dos processos de coagulação, cria-se uma condição que facilita o desenvolvimento dos desfechos adversos observados nos pacientes hiperglicêmicos com IAM, acidente vascular encefálico ou em condições criticas. Como a presença da hiperglicemia é um reflexo de um estado relativo de insulinopenia, essa condição é associada com um aumento da lipólise e da produção de ácidos graxos livres e a uma menor captação miocárdica de glicose. O aporte energético celular predominante desses indivíduos, obtido a partir da oxidação de glicose, passa a ser substituído pela oxidação de ácidos graxos com menor eficácia energética, dificultando o suprimento energético adequado das células miocárdicas durante a crise de isquemia.[16-20]

Justificativa para o tratamento insulínico intensivo no tratamento do infarto agudo do miocárdio

O conceito de que a infusão de uma solução de glicose, insulina e potássio (GIK) poderia ser um fator estabilizador de membranas através do influxo intracelular de potássio, da promoção da oxidação da glicose e da redução do acúmulo de ácidos graxos livres para proteger o miocárdio foi introduzido por Sodi-Palhares há mais de quatro décadas.[21] Entretanto, apesar de vários estudos que se seguiram indicarem resultados promissores, as vantagens obtidas com a terapia com soluções de GIK têm sido questionadas por pesquisas mais recentes, especialmente o Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation – Estudios Cardiológicos Latino-America

(CREATE-ECLA), que não demonstrou benefícios evidentes de sua utilização na maioria dos pacientes.[22] Entretanto, após a publicação do estudo Digami, em 1997, que demonstrou a importância do controle glicêmico para a redução da mortalidade em pacientes com IAM, grande número de estudiosos do assunto passaram a adotar o uso de soluções com insulina por meio de bombas de infusão. Nesse estudo, Malberg et al. reportam a redução da mortalidade e morbidade no grupo que utilizou essa terapia por, pelo menos, 24 horas de hospitalização até 1 ano de acompanhamento ambulatorial após a alta. Vários outros estudos clínicos prospectivos e retrospectivos que se seguiram, em que foram analisados comparativamente os desfechos em um período anterior e posterior à adoção da insulinoterapia intensiva em unidades de emergência, confirmaram uma nítida vantagem de seu emprego.[18]

Posteriormente, os benefícios do controle glicêmico intensivo para a melhoria de desfechos pela utilização de infusões contínuas de insulina foram também demonstrados em pacientes com outras patologias, como acidentes vasculares encefálicos, e em pacientes graves com hiperglicemia internados em unidades de terapia intensiva.[11,24] O estudo de Van den Berghe et al., publicado em 2001, avaliou uma população de 1.548 pacientes em uma UTI geral, mostrando redução de 40% na mortalidade no período de internação dessa população no grupo em que a glicemia foi mantida sob um rígido controle entre 80 a 110 mg/ dl pela insulinoterapia endovenosa contínua.[24] Os autores atribuíram os resultados obtidos pela insulinoterapia intensiva à melhoria do controle glicêmico e lipídico que se refletiram na redução das respostas inflamatória e imunológica, na melhora da disfunção endotelial e, conseqüentemente, na melhora de todas as variáveis relacionadas a morbidade e mortalidade em pacientes críticos.[24] Apesar de reconhecer que os benefícios da insulinoterapia possam estar relacionados a correção da hiperglicemia, existem evidências experimentais que sugerem também o papel independente do aumento da disponibilização da insulina para a melhoria das condições metabólicas, sobretudo por reduzir os níveis de ácidos graxos livres que reconhecidamente contribuem para a piora funcional e da recuperação da fibra miocárdica.[18-20] Também são atribuídos à insulina a redução do processo inflamatório e da geração de radicais livres, que estão intimamente relacionados ao aumento da resistência à insulina e à disfunção endotelial.[18-20] Confirmando os achados de estudos experimentais que demonstraram associação entre a ativação pela insulina das vias de sinalização a uma redução dos processos inflamatórios, menor formação de radicais livres e redução da disfunção endotelial, permitindo maior sobrevida celular, estudos em seres humanos evidenciaram também uma redução da concentração de marcadores inflamatórios e de trombose com a insulinização intensiva.[25,26]

Esquemas de controle glicêmico intensivo com insulina

A administração terapêutica intensiva da insulina pode ser feita de diferentes maneiras: injeções subcutâneas, infusões contínuas de insulina endovenosas combinadas, ou não, com *bolus* de insulina EV ou infusão de insulina combinadas com glicose e potássio (solução GIK).

A insulinização subcutânea múltipla com doses variáveis de insulina, ajustadas segundo escala baseada nos valores glicêmicos obtidos pela monitorização periódica das glicemias capilares, tem sido utilizada de forma rotineira em unidades de atendimento intensivo de pacientes com eventos cardiovasculares. Entretanto, a sua eficácia em conseguir um controle glicêmico adequado não é conseguida com freqüência, e o número de episódios de hipoglicemia é significativamente elevado.[27-29] Em pacientes com IAM e em pós-operatório de cirurgias cardíacas que utilizaram a insulinização intensiva subcutânea com doses variáveis de insulina regular baseadas em escalas padronizadas, a redução da mortalidade não se mostrou significativa, assim, esse esquema deve ser abandonado.[27-30] Em estudo de metanálise Meijering et al. avaliando a eficácia de diversos esquemas de insulinização intensiva no período pré-operatório, observou-se, em três estudos, um controle glicêmico razoável (glicemia < 140 mg/dl) obtido em menos de 40% dos pacientes que utilizaram insulinização subcutânea e em 69% dos pacientes com insulinização intensiva endovenosa.[31]

Insulinização intensiva com bomba de infusão endovenosa

Em função de sua eficácia, a insulinização intensiva endovenosa por meio de bombas de infusão é, na atualidade, a forma de administração de insulina mais comumente utilizada em pacientes nos períodos peri, trans e pós-operatório de cirurgia cardíaca, no IAM, no acidente vascular encefálico e nos pacientes graves internados em UTI.[27-29] Considerando que a maioria dos indivíduos nessas condições geralmente não se alimenta por via oral, costuma-se, para a sua nutrição, adicionar uma solução de glicose ao líquido de infusão. Na prática, é administrada uma solução de glicose a 10% com a finalidade de evitar a cetose que ocorre nos períodos de jejum prolongado e reduzir o aumento das concentrações de ácidos graxos. A adição de cloreto de potássio à infusão na concentração de 20 mEq/L em indivíduos com função renal normal previne a hipopotassemia resultante da correção da hiperglicemia pela insulinoterapia ao favorecer a entrada de potássio ao interior celular.[16,17,27-29]

Vários são os protocolos de infusão contínua de insulina preconizados por publicações médicas. A escolha

do melhor esquema de insulinização para cada serviço se baseia nas suas características próprias quanto aos recursos humanos, materiais e tecnológicos, considerando a exigüidade de sua implantação. Fatores como a falta de treinamento de pessoal (especialmente de enfermagem), carência de recursos materiais e equipamentos, planta física inadequada e mesmo do tipo de paciente atendido podem tornar o resultado de esquemas padronizados pouco eficaz.[27-30]

A maioria dos protocolos baseia-se na manutenção de uma infusão contínua de insulina por via endovenosa ajustando-se inicialmente a velocidade de infusão a cada 1 hora, de acordo com uma tabela que adiciona ou reduz a velocidade de infusão em função dos valores das glicemias capilares realizadas ao final de cada período. Entretanto, ajustes na velocidade de infusão poderão ou deverão ser realizados considerando o grau de resistência a insulina e o risco de ocorrerem episódios de hipoglicemia, especialmente quando é observada uma redução muito rápida dos níveis glicêmicos entre duas aferições. Por esse motivo, alguns protocolos levam em conta, para o ajuste da velocidade da infusão, não somente os valores glicêmicos como também a velocidade de queda da glicemia entre dois períodos de monitorização e a sensibilidade à insulina, para os quais utilizam diferentes algoritmos. Um exemplo é o protocolo de Portland, que utiliza quatro algoritmos de acordo com a sensibilidade a insulina, e em cada algoritmo varia as mudanças da velocidade de infusão em função do percentil de queda da glicemia em cada tempo de ajuste. [29]

Quanto à freqüência da monitorização glicêmica durante a infusão, não se tem um valor considerado ideal; não existem estudos clínicos controlados a respeito. Em geral, a monitorização é feita inicialmente a cada hora, até a estabilização da glicemia, passando, a seguir, a cada 2h. A freqüência pode ser alterada caso haja maior risco de hipoglicemia. É fundamental o treinamento e a experiência do corpo de enfermagem para o acompanhamento e sucesso da terapia insulínica contínua. O estudo da Universidade de Yale estabelece como critério fundamental para o seu sucesso a participação de uma equipe de enfermagem no protocolo, considerando a impossibilidade da participação integral do corpo médico no acompanhamento da infusão.[30]

A transição do esquema de infusão contínua para insulinização por via subcutânea é realizada em 3 a 6 dias após seu início. Ainda não está perfeitamente definido o momento ideal dessa transição, que poderá ser antecipada em função da introdução da alimentação aos pacientes e a conveniência de uma deambulação mais precoce. Utiliza-se, para a insulinização subcutânea, o esquema basal-*bolus*, que consiste na administração de uma ou duas injeções diárias de insulina de ação mais prolongada (NPH ou os análogos Glargina ou Detemir) complementada por insulinas de ação rápida (Regular ou os análogos Lispro ou Aspart) às refeições. Este esquema poderá ser mantido após a alta, dependendo do controle metabólico do paciente. A utilização de antidiabéticos orais isolados ou em combinação com insulinoterapia ficará a critério do clínico que o acompanhará ambulatorialmente.[27-31]

Protocolo de infusão de insulina utilizado pelo Núcleo de Diabete do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP

Indicações

Em pacientes com doença aguda grave (p. ex., infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico), cirurgias de grande porte (p. ex., cirurgia cardíaca), quando o nível de glicemia for maior que 140 mg/dl em duas medidas consecutivas com intervalo de 1 hora, ou nos pacientes que já têm diabete diagnosticado.

Preparo da infusão

Cem unidades de insulina regular em 100 ml de solução salina regular em bomba de infusão contínua.

Dose inicial de infusão

A dose inicial de infusão é calculada pela seguinte fórmula:

(glicose sangüínea – 60) × 0,02 =
unidades de insulina por hora.

Ajuste da dose de infusão

A dose de infusão é ajustada de acordo com o resultado da monitorização da glicemia, que é realizada de 1 em 1 hora até que a glicemia se estabilize e, posteriormente, de 2 em 2 horas. A meta é manter a glicemia entre 90 e 140 mg/dl (Tabela I).

Período de infusão

Para pacientes que vão ser submetidos a cirurgia, por exemplo a revascularização miocárdica, a infusão é introduzida no dia do ato cirúrgico e mantida nos dois dias seguintes à cirurgia. No infarto agudo do miocárdio, a infusão tem duração, em média, de 72 horas. Posteriormente, os pacientes passam a receber insulina no regime subcutâneo. No período em que os pacientes permanecerem em jejum, uma solução de glicose a 10% é administrada na velocidade de 50 ml/minuto para os requerimentos basais de energia e para a prevenção de hipoglicemia e da quebra de proteínas, principalmente nos pacientes submetidos a cirurgia. Logo

Tabela I. Ajuste da dose de infusão de insulina

Nível glicêmico	Ação
< 70 mg/dl	Suspender a infusão Injetar uma ampola de glicose a 50% Reavaliar a glicemia em 30 minutos
70-100 mg/dl	Não alterar, a menos que a glicose tenha diminuído mais que 10 mg/dl desde a última leitura, devendo-se diminuir a infusão em 1 U/h
101-140 mg/dl	Não alterar, a menos que a glicose tenha diminuído mais que 10 mg/dl desde a última leitura, devendo-se diminuir a infusão em 0,5 U/h
141-200 mg/dl	Aumentar a infusão em 0,5 U/h
201-300 mg/dl	Aumentar a infusão em 1 U/h
> 300 mg/dl	Aumentar a infusão em 2 U/h

Em qualquer situação, se a glicose diminuir mais que 100 mg/dl desde a última leitura, diminuir a infusão de insulina pela metade.

que os pacientes voltam a se alimentar, a infusão de glicose é suspensa.

Transição da infusão de insulina para o esquema subcutâneo

O esquema de insulina subcutâneo indicado é o basal/*bolus*, que consiste em 1 a 2 doses de insulina basal, dependendo do tipo de insulina; se NPH 2 doses, se Glargina ou Detemir de 1 a 2 doses, e de 3 doses se insulina de ação rápida às refeições, Asparte ou Lispro. A dose de insulina é calculada de acordo com a quantidade de insulina infundida nas últimas 24 horas.

A infusão de insulina é suspensa 3 horas após a primeira dose de insulina basal (NPH, Glargina ou Detemir). A dose inicial é equivalente a 30% do total de insulina infundida no dia anterior, e é titulada de acordo com a monitorização da glicemia de jejum e de antes do jantar. Para o cálculo da dose de insulina de ação rápida, toma-se como base a glicemia pré-prandial e a quantidade de carboidrato que será ingerida na refeição. A glicemia de 2 horas após a refeição também serve como base para o ajuste da dose de insulina de ação rápida.

Resumo

Apesar de reconhecida há algumas décadas como um fator de piora dos desfechos hospitalares no IAM em pacientes diabéticos e não diabéticos, somente nos últimos anos uma maior importância foi dada ao tratamento da hiperglicemia, considerando um grande número de novas evidências que demonstraram os benefícios do seu controle pela insulinização intensiva. Por provocar um aumento no estresse oxidativo e a formação de radicais livres, que tem como conseqüência um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, a presença da hiperglicemia e da deficiência relativa de insulina constituem um fator de agravamento e de piora do prognóstico de pacientes em condições graves. A normalização da glicemia por meio da insulinoterapia intensiva nos eventos vasculares e em condições críticas de saúde tem se mostrado benéfica para a redução da mortalidade e morbidade, motivo pelo qual sua utilização tem sido amplamente difundida.

Bibliografia

1. King H, Albert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-31.
2. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. Diabetes Care 2001; 24:1936-40.
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 2): S14-S21.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-81.
5. Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes. Acta Diabetol 2003; 40:S358-61.
6. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atheroclerotic risk factors, prevalence and coronary hearth disease. Am J Cardiol 2000; 86:897-902.
7. Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations: 2006 Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29: S43-48.
8. American Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr. Wilson PW. Fasting and post-challenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Off-Spring Study. Diabetes Care 2002;25:1845-50.
9. DECODE Study Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001:161:397-405.

10. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002:25:1129-34.
11. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler L M, and Kitabchi A E. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients With Undiagnosed Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002: 87; 978-82.
12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355: 773-8.
13. Norhammar A M, Rydèn L, Malmberg K. Admission Plasma Glucose - Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non-diabetic patients. Diabetes Care 1999 22: 1827-31.
14. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knigh C, Suliman A, Ranjadoyalan K, Timmis AD. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndrome. Heart 2003: 89: 512-6.
15. Stranders I, Diamant M, van Gelder R, SPruijit H, Twisk JWR, Heine RJ, Visser FC. Admission blood glucose levels risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2004;165:1192-8.
16. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatrment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. Circulation 2007;115:e436-e439.
17. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2007; 99(suppl):12H-18H
18. Ceriello A. Acute hyperglycemia: a new risk factor during myocardial infarction. European Hearth J 2004; 26:328-31.
19. Northammar A, Tenerz A, Nilsson G. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002; 359:2140-4.
20. Duarte ER, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, Lipid, and Metabolic Profile in Acute Ischemic Syndrome. Correlation with Hospital and Post-hospital Events. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005; 84: 122-9.
21. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishlender BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, DeMicheli A. Effects of intravenous infusion of potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs od myocardial infarction. Am J Cardiol 1962;9:166-81.
22. Metha RS, Yusuf S, Dias R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L for the CEATE-ECLA Trial Group Investigation. Effect of glucose-in mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. JAMA 2005; 293:437-44.
23. Malmberg K, Ryden L, Efendic S., Herlitz J, Niol P, Walstrom A, Wadel H, Welin L. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (Digami Study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995: 26:57-65.
24. Van den Berghe G.,Woulters M, Weekers F, Verwaest C, Bruininckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-67.
25. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T,Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Anti-inflamatory and pro-fibrilolitic effect on insulin acute ST-segment–elevation myocardial infarction. Circulation 2004;109:849-54.
26. Wong VW, McLean M, Boyages SC, Cheung NW. C-reactive protein levels following acute myocardial infarction: effect of insulin infusion and tight glycemic control. Diabetes Care 2004; 27:2971-3.
27. Philip A, Goldeberg et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. Diabetes Care 2004; 27(2).
28. Inzucchi SE. Management of hyperglicemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006; 355;18; 1903-11.
29. Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. Endocrine Practice 2006, suppl 3:21-6.
30. Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE, Goldberg PA. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. Diabetes Care 2004;27:461-7.
31. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JHJM, Zijlstra J, Ligtenberg JJM. Towards a feasible algorithm for tight glycemic control in critically ill patients: a systematic review of literature. Critical Care 2006, 10:1-7.

A Aula de Anatomia do Dr. Tulp (1632), de Rembrandt, demonstra a importância da anatomia no ensino médico do século XVII, uma herança do Renascimento. Mauritshuis, The Hague. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 18

EMBOLIA PULMONAR, HIPERTENSÃO PULMONAR E *COR PULMONALE*

Editores Setoriais

João Carlos Ferreira Braga

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

Introdução

Nos últimos anos, tem sido crescente o interesse da comunidade médica pelos conhecimentos relativos à hipertensão pulmonar (HP). A incorporação de novos conceitos relacionados a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e, mais recentemente, a disponibilização de novas drogas para o tratamento dessa síndrome, contribuíram para esse fato.[1]

Atualmente, é reconhecido que a HP, em algumas de suas formas, está inquestionavelmente vinculada a um cenário geneticamente bem estabelecido. Diversos grupos de genes têm sido investigados e responsabilizados como possíveis desencadeadores ou modificadores da resposta hipertensiva pulmonar. Esse conhecimento contribuiu para explicar não somente a ocorrência do caráter familiar, mas também a predisposição ao desenvolvimento de HP, que ocorre em determinados indivíduos de diversos modos, como após o uso de anorexígenos orais (fenfluramina). Hoje se conhece uma série de fatores, chamados de risco, em sua maioria diversas comorbidades, que podem deflagrar a doença, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos.

A simples presença de hipertensão pulmonar na vigência de qualquer cardiopatia ou pneumopatia está associada a um pior prognóstico, fazendo aumentar o risco de eventuais intervenções terapêuticas.[2]

Com a possibilidade de um diagnóstico correto mediante métodos não-invasivos, como a ecocardiografia bidimensional Doppler, a HP tem se tornado um achado muito comum na prática diária. Sua interpretação, seu diagnóstico etiológico e sua abordagem terapêutica persistem, porém, como um desafio para o clínico.

A hipertensão arterial pulmonar é definida quando a pressão sistólica e a pressão média excedem 30 e 20 mmHg, respectivamente, em repouso, ou quando a pressão sistólica pulmonar excede 35 mmHg e a pressão média pulmonar é superior a 30 mmHg durante o esforço (Capítulo 2).

Quando não existe uma causa aparente para a hipertensão pulmonar, ela é chamada de hipertensão pulmonar idiopática (HPI), que anteriormente recebia o nome de primária.[3] Não existe uma lesão patológica patognomônica dessa condição; as artérias pulmonares pré-capilares são afetadas por hipertrofia da média, fibrose intimal, microtrombose e lesão plexiforme.[4] Embora não haja cura para a HPI, o desenvolvimento de novas drogas, como análogos da prostaciclina, antagonistas do receptor da endotelina, inibidores da 5-fosfodiesterase e outras, tem trazido substancial expectativa de uma maior sobrevida para os pacientes.

Alterações cardíacas ou pulmonares, ou ambas em combinação, são as causas mais comuns de hipertensão pulmonar secundária (HPS). Doenças cardíacas produzem HPS por meio de sobrecarga de volume ou de pressão, embora a subseqüente proliferação intimal dos vasos de resistência pulmonar adicione um ele-

mento obstrutivo. Alterações parenquimatosas perivasculares junto com vasoconstrição pulmonar respondem pelo mecanismo da HP induzida pelas doenças respiratórias.

Dentre as situações que cursam com hipertensão pulmonar e dilatação e/ou hipertrofia do ventrículo direito, é importante conceituar *cor pulmonale* (Capítulo 3). A Organização Mundial da Saúde define essa entidade como "aumento do ventrículo direito resultante de doença que afeta a função e/ou a estrutura do pulmão, exceto quando esses distúrbios pulmonares são resultantes de alterações que comprometem primariamente o lado esquerdo do coração ou resultantes de cardiopatias congênitas". Entende-se, portanto, que as doenças do lado esquerdo do coração e que podem levar retrogradamente a HP, e as cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar estão excluídas da definição de *cor pulmonale*.

Três mecanismos fisiopatológicos predominantes podem estar envolvidos na patogênese da HPS: (1) vasoconstrição hipóxica, (2) diminuição da área do leito vascular pulmonar e (3) sobrecarga volume/pressão.

Hipoxemia crônica causa vasoconstrição por uma variedade de ações no endotélio e células musculares lisas da artéria pulmonar.

Essa é a causa observada nos indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar das grandes altitudes, e na hipoventilação pulmonar com pulmões normais (obesidade, apnéia do sono e outras).

DPOC é a causa mais comum de *cor pulmonale* crônico.

Uma variedade de causas pode diminuir o leito vascular pulmonar, elevando a pressão pulmonar somente quando essa perda excede 60% do total da vasculatura do órgão. Dentre as causas mais comuns, destacam-se a embolia pulmonar (EP), colagenoses, infecção pelo HIV, hipertensão portal, diversas drogas e toxinas.

Tromboembolismo pulmonar (Capítulo 1) é uma complicação comum e potencialmente letal. Infelizmente, em razão de sinais e sintomas inespecíficos, com freqüência seu diagnóstico tem sido negligenciado. Nessas circunstâncias, por falta de tratamento adequado, aproximadamente um terço dos pacientes que sobreviveram a um episódio inicial morre em um episódio embólico no futuro. A maioria dos pacientes morre entre as primeiras horas do evento. Em relação aos sobreviventes o embolismo recorrente e suas complicações podem ser prevenidos por diagnóstico e terapia precoces. Um importante avanço conceitual foi o entendimento de que EP não é uma doença, mas uma complicação do tromboembolismo venoso profundo (TVP). Na prática, isso atinge um grande universo de pacientes, sob cuidados de profissionais de diferentes especialidades médicas (clínicos gerais, ortopedistas, urologistas, pneumologistas, cardiologistas, intensivistas etc.), com risco de tromboembolismo venoso.

Alterações do lado esquerdo do coração podem causar HPS, como resultado de sobrecarga de volume e pressão. Hiperfluxo pulmonar é causado por comunicações intracardíacas esquerdas-direitas, tais como ocorrem nos defeitos septais atriais e ventriculares. Hipertensão atrial esquerda causa retrogradamente um aumento passivo na pressão arterial pulmonar. Na evolução ocorre uma hipertensão pulmonar persistente por causa da vasculopatia que se instala. São situações que podem ser encontradas em pacientes com disfunção ventricular esquerda, doença valvar mitral e/ou aórtica, pericardite constritiva e cardiomiopatias. Obstrução venosa pulmonar é uma causa rara de HP, que pode ocorrer secundária a fibrose mediastinal, drenagem anômala de veias pulmonares, ou doença veno-oclusiva pulmonar.

Uma vez confirmada a presença de HP, é fundamental estabelecer a etiologia, o que vai nortear a terapêutica a ser seguida. O tratamento da HPS é primariamente dirigido à doença de base, e deve ser instituído o mais precocemente possível, antes que ocorram alterações vasculares pulmonares irreversíveis. Terapias específicas são indicadas em situações como defeitos septais cardíacos, estenose mitral, apnéia do sono e doença tromboembólica pulmonar crônica. Nos últimos anos, especial ênfase tem sido dada na diferenciação da hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico, uma vez que, nessa eventualidade, uma intervenção cirúrgica pode ser potencialmente curativa.[5]

Terapias suportivas gerais são indicadas e têm mudado o prognóstico de vida em situações como oxigenoterapia domiciliar, especialmente em indivíduos com DPOC e hipoxemia. Do mesmo modo, trabalhos de seguimento clínico têm mostrado resultado favorável na HPS com uso de novos agentes, como análogos da prostaciclina, antagonistas dos receptores de endotelina e outras.

Em resumo, a hipertensão pulmonar é uma síndrome complexa que envolve uma grande variedade de entidades etiopatogênicas, freqüentemente em situações de difícil manejo, o que requer arsenal diagnóstico adequado e condutas de acordo com normas internacionais bem estabelecidas.[6]

Nos próximos capítulos, o leitor encontrará uma revisão atualizada do assunto, bem como as Diretrizes Brasileiras sobre Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar.[7]

João Carlos Ferreira Braga
Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Editores Setoriais

Bibliografia

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. NEJM 2004; 4351: 1425-36.
2. Gonzalez C, Servera E, Ferris G, Blasco ML, Marin J. Risk Factors of readmission in acute exacerbation of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol 2004; 40:502-7.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2004; 43:S5-S12.
4. Runo JR, Loyd J. Primary pulmonary hypertension. Lancet 2003; 361:1533-44.
5. Williamson TL, Kim NH, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Progress in Cardiovascular Diseases 2002; 45:203-12.
6. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. NEJM 2004; 351:1655-65.
7. Diretriz sobre Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Arq Bras Cardiol 2003; 81:1-10.

Capítulo 1

Tromboembolismo Pulmonar

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Elias Knobel
Amit Nussbacher

Pontos-chave

- A principal causa de embolia pulmonar é a tromboembólica secundária à trombose venosa profunda.
- Trauma, cirurgia, imobilização prolongada e trombofilias são importantes fatores de risco para embolia pulmonar.
- Os níveis tensionais da hipertensão pulmonar decorrente do tromboembolismo pulmonar têm correlação prognóstica.
- O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar é baseado em critérios clínicos e exames laboratoriais não-invasivos.
- A heparina não-fracionada ou a de baixo peso molecular estão indicadas no tratamento de trombose venosa e/ou embolia pulmonar.
- Os fibrinolíticos são administrados na vigência de instabilidade hemodinâmica (choque obstrutivo), disfunção do ventrículo direito ao ecocardiograma ou na tomografia do tórax, elevação da troponina e/ou BNP e sintomáticos.
- A profilaxia da trombose venosa, com métodos farmacológicos (heparinas) ou não-farmacológicos (meias elásticas, deambulação), deverá ser instituída em todo paciente de risco, tanto clínico quanto cirúrgico.

Introdução

A ***embolia pulmonar*** é a impactação de material orgânico ou inorgânico dentro dos ramos do leito arterial pulmonar. Na maioria das vezes, são coágulos de sangue (tromboêmbolos); mais raramente, células neoplásicas, gotículas de gordura, líquido amniótico ou substâncias exógenas injetadas na circulação, como nos viciados em drogas ou até fragmentos de cateter após punção venosa central.

A principal causa da embolia pulmonar é a tromboembólica secundária à trombose venosa profunda (TVP), principalmente dos vasos da coxa e pélvis, sendo raros aqueles procedentes das veias renais, dos membros superiores e do ventrículo direito (VD) (Figura 1).

O ***tromboembolismo pulmonar*** (TEP) é responsável por aproximadamente vinte mil óbitos por ano no Brasil (fonte DATASUS), especialmente na população sob regime de internação hospitalar. Segundo alguns registros internacionais, a mortalidade varia de 10% a

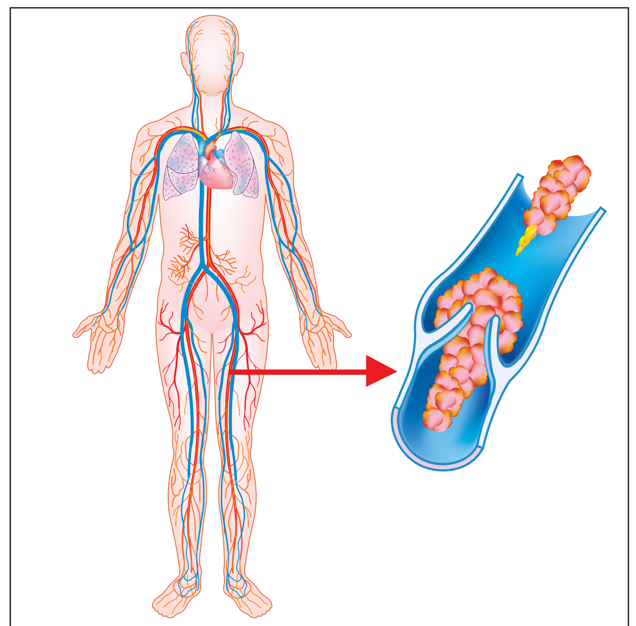


Figura 1. A fragmentação dos trombos do sistema venoso profundo, especialmente da coxa e pélvis, é a principal causa da embolia pulmonar.

15% na primeira hora, 13% na segunda semana e 18% nos primeiros três meses de evolução.

O tratamento convencional do TEP baseia-se na heparinização sistêmica seguida de anticoagulação oral por meses a anos. O objetivo é impedir a propagação do trombo e o risco de sua reembolização. A anticoagulação facilita a recanalização vascular pela maior ação do sistema fibrinolítico.

Embora a heparinização sistêmica diminua a mortalidade, não é possível prever quais pacientes terão evolução satisfatória durante a fase hospitalar nem aqueles que poderão desenvolver hipertensão pulmonar crônica (HPC) e síndrome pós-TVP, agravando o prognóstico.[1]

Há várias décadas, foi demonstrado que a sobrevida nos primeiros dez anos subseqüentes ao evento tromboembólico era tanto mais reservada quanto eram maiores os níveis da hipertensão pulmonar residual, reforçando a importância de se restaurar precocemente a circulação pulmonar (Figura 2).[2]

O principal objetivo do tratamento da embolia pulmonar é restaurar precocemente a circulação pulmonar, com conseqüente redução dos níveis pressóricos da artéria pulmonar. A terapia fibrinolítica é um importante recurso terapêutico, pois com a lise do trombo, mesmo que parcial, proporcionará redução da hipertensão pulmonar. Além disso, com a redução da massa trombótica, a liberação de mediadores humorais vaso e broncoconstritores (p. ex., serotonina das plaquetas, trombina plasmática, histamina tecidual) diminui, favorecendo um melhor desempenho do ventrículo direito (VD) e redução da hipertensão pulmonar.

Etiologia

Os mecanismos responsáveis pela trombose venosa não estão totalmente esclarecidos. Atribui-se ao médico patologista polonês Rudolf Ludwig Karl Virchow (1846) a identificação dos principais mecanismos responsáveis pela trombose vascular: ***estase venosa, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidade (tríade de Virchow).***

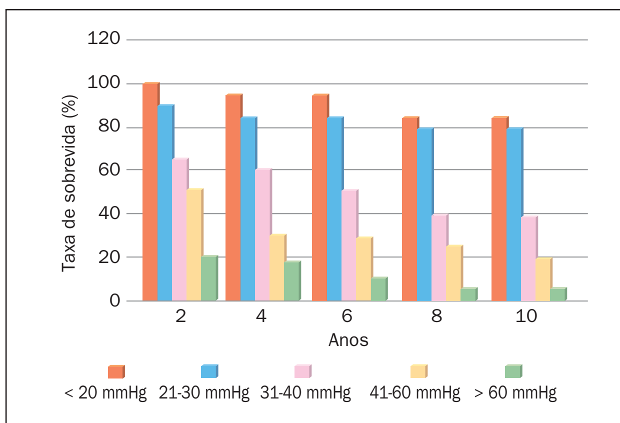


Figura 2. Sobrevida (%) em dez anos conforme a pressão média da artéria pulmonar (mmHg).
Dalen JE et al. NEJM 1969, 280:1194-9.

O trombo geralmente origina-se na face superior da cúspide valvar do sistema venoso. Ao estender-se no sentido proximal, pode se fragmentar, culminando em um evento tromboembólico. Uma vez que a cascata da coagulação está ativada, vários mecanismos também passam a atuar na tentativa de inibir a propagação do trombo: fator ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), antitrombina III, proteína C, proteína S, α_2-macroglobulina, *clearance* dos fatores da coagulação ativados pelo sistema retículo-endotelial e pelo fígado, além da digestão da fibrina pelos leucócitos. A proteína C é o mais potente mecanismo endógeno anticoagulante.

O trombo geralmente se localiza nos ramos segmentares e lobares e, mais raramente, também no tronco da artéria pulmonar e em seus ramos principais. O lobo inferior direito é geralmente o mais comprometido.[3]

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para TVP/TEP são: idade > 40 anos; história pregressa de TVP e/ou TEP; cirurgias > 60 minutos; imobilização > 3 dias; paralisia dos membros inferiores; trauma; queimaduras; malignidade; contraceptivos e reposição estrogênica; insuficiência cardíaca; acidente vascular cerebral; obesidade (IMC > 30); fratura da pélvis, fêmur e tíbia; gravidez e puerpério; doença inflamatória intestinal; trombofilias; deficiência de proteína C e S e de antitrombina III; mutação do gene da protrombina; fator V de Leiden; síndrome anticorpo antifosfolípide (anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina); hiperhomocisteinemia; e tabagismo.

A associação entre ***malignidade*** e trombose venosa foi descrita por Arnoud Trousseau (1888) em indivíduos portadores de carcinoma gástrico com tromboflebite migratória. Qualquer neoplasia aumenta o risco de TVP (principalmente as do pâncreas, pulmão, mama e trato geniturinário), resultante da ação de fatores pró-coagulantes (ativação do fator X, tromboplastina tecidual) liberados pelas células neoplásicas.

Os ***estrógenos,*** sob a forma de contraceptivos ou reposição hormonal, aumentam a síntese hepática dos fatores de coagulação e inibem a antitrombina III. Estima-se um aumento de três vezes no risco associado ao uso de estrógenos.

Várias proteínas circulantes são inibidoras da trombina e de outros fatores da coagulação. O ***déficit familiar de antitrombina III*** (herança autossômica dominante com penetração parcial), de síntese hepática e com atividade de neutralização dos fatores XIIa, XIa, IXa e trombina, deve ser suspeitado em pacientes com TEP recorrente.

As ***proteínas C e S***, sintetizadas no fígado e vitamina K-dependentes, são fatores anticoagulantes (inibem os fatores VIIIa e Va). Nos portadores de deficiência congênita de proteína C, o uso de varfarina inibe a sua síntese, favorecendo um efeito pró-trombótico paradoxal.

Anticorpos IgG ou IgM antifosfolípide, inicialmente descritos em associação com lúpus eritematoso sistêmico (anticoagulante lúpico), prolongam o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) por inibição da coagulação extrínseca e diminuem a síntese de prostaciclina do endotélio do vaso. Essa ação gera desequilíbrio na relação tromboxano A2/prostaciclina, favorecendo fenômenos trombóticos e abortivos.

Investigam-se as **trombofilias** quando não houver uma causa aparente que justifique a trombose venosa, sendo as mais prevalentes a resistência à proteína C ativada (fator V Leiden) e a mutação do gene 20210A da protrombina. A pesquisa de anticorpo antifosfolípide, da deficiência das proteínas C e S e da antitrombina III e, mais raramente, das disfibrinogenemias e dos distúrbios do plasminogênio corroboram o diagnóstico.

Fisiopatogenia

As repercussões hemodinâmicas da embolia pulmonar são decorrentes:

- do porcentual da área arterial pulmonar ocluída;
- da reserva contrátil do ventrículo direito ante a elevação súbita da pós-carga; e
- da intensidade de mediadores humorais (vaso e broncoconstritores) liberados da massa trombótica, que agravam a hipertensão pulmonar (Figura 3).

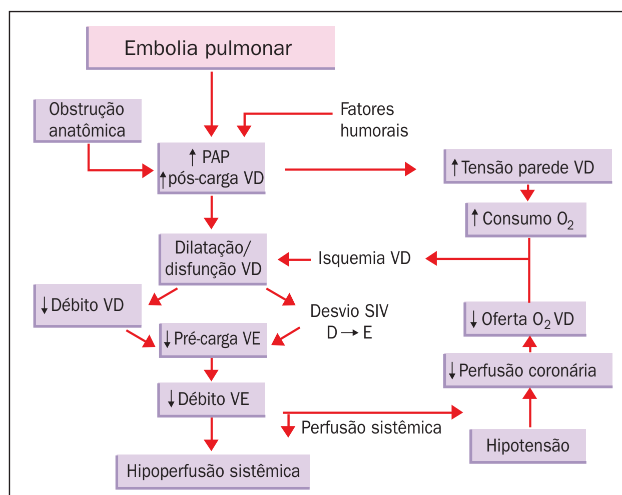


Figura 3. Fisiopatologia da disfunção do ventrículo direito (VD) na embolia pulmonar. PAP = pressão da artéria pulmonar; VE = ventrículo esquerdo; SIV = septo interventricular; D = direito; E = esquerdo.

No ecocardiograma, o ventrículo direito comumente apresenta-se dilatado, hipocinético (especialmente sua parede livre), o septo interventricular poderá desviar-se para a esquerda, reduzindo assim as dimensões do ventrículo esquerdo (VE). Presença de insuficiência tricúspide e aumento do átrio direito são também observados. A dificuldade de ejeção do VD e a conseqüente redução do enchimento ventricular esquerdo constituem-se, nos casos graves, em um choque obstrutivo para o VD e hipovolêmico para o VE. A lise rápida e eficiente dos trombos com a terapêutica fibrinolítica poderá reverter essas alterações (Figura 4).

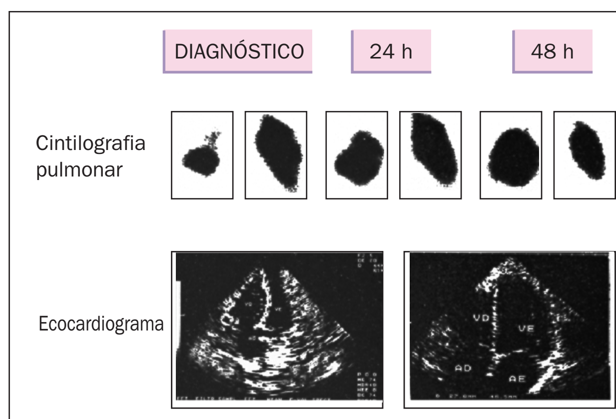


Figura 4. Cintilografia pulmonar e ecocardiograma evolutivo durante infusão contínua de estreptocinase. A melhora da perfusão pulmonar coincide com a normalização das dimensões ventriculares.

Em secção transversa, o VD tem a forma de meia-lua, com parede livre côncava e septo convexo, sua espessura é um terço do VE, sua principal fonte de irrigação é a artéria coronária direita com perfusão bifásica (sistólica e diastólica). É uma câmara complacente e não suporta elevações súbitas da pós-carga.

Estima-se que a oclusão de dois lobos pulmonares eleva a pressão média da artéria pulmonar de 15 mmHg para 25 a 30 mmHg, e de três ou mais para níveis acima de 30 mmHg. O ventrículo direito raramente gera pressão média acima de 40 mmHg, cuja presença indica grave evento embólico ou doença cardiopulmonar prévia.

A elevação da tensão intramiocárdica do ventrículo direito aumenta o consumo de oxigênio, com desequilíbrio da relação de oferta/consumo de oxigênio e conseqüente disfunção ventricular. Isso justifica a elevação da troponina e do BNP observada em alguns casos.

O desvio do septo interventricular da direita para a esquerda (efeito Berheim inverso) e elevação da tensão intrapericárdica contribuem para diminuir a complacência do VE, com elevação da pressão diastólica final e risco de edema agudo de pulmão.

Com a recorrência de novos eventos tromboembólicos, o VD torna-se incapaz de gerar pressão suficiente para vencer a pós-carga e apresentar sinais de sua disfunção e falência.

A constrição reflexa decorrente da hipoxemia e dos mediadores agravam a HP e superestimam o grau de sua obstrução. Os principais mediadores envolvidos são:

- ***plaquetários*** (serotonina, ADP, metabólitos do ácido aracdônico – TXA_2 e PGH_2, PAF, PDGF);
- ***neutrófilos*** (PAF, TXA_2);
- ***leucotrienos*** (LTC4, LTD4, LTE4);
- ***radicais livres de oxigênio;***
- ***plasma*** (trombina, fração C3 e C5a do complemento, fragmento D da fibrina);
- ***endotélio*** (endotelina, deficiência de óxido nítrico e PGI_2);
- ***substância P*** e ***histamina.***

A ***hipoxemia*** e o **aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2** são achados clínicos freqüentes, mesmo em graus de obstrução leve. Devem-se principalmente à ***presença de espaço morto*** alveolar, ao ***efeito shunt,*** à ***bronco e vasoconstrição reflexa e*** à ***deficiência de surfactante com conseqüente colapso alveolar.*** Sua presença é fundamental na manutenção da estabilidade alveolar, evitando o surgimento de atelectasias.[5]

Manifestações clínicas

O quadro clínico de TEP é variável e inespecífico, muitas vezes silencioso. Os principais sintomas e sinais são relacionados na Tabela I.[6]

Tabela I. Principais sinais e sintomas no tromboembolismo pulmonar

Sinais e sintomas	%
Dispnéia	82
Taquipnéia (> 20/min)	70
Taquicardia (> 100/min)	40
Dor torácica	50
Tosse	20
Síncope	14
Hemoptise	7

Dispnéia (taquipnéia), taquicardia e dor torácica são sintomas muito sugestivos do TEP. A ***dispnéia*** é um dos achados mais freqüentes, devendo-se diferenciar de insuficiência cardíaca, atelectasias, pneumonias e estresse físico ou mental. A ***dor torácica*** relaciona-se à irritação pleural secundária ao infarto de pulmão, diferenciando-se da pleurite, da pneumonia e da neurite. A ***tosse*** é comum naqueles que evoluem com infarto de pulmão e irritação pleural. A ***hemoptise*** é característica do infarto pulmonar, porém pode ocorrer na insuficiência cardíaca grave ou na ruptura de um vaso brônquico.

Ritmo de galope do ventrículo direito, insuficiência tricúspide, hiperfonese da segunda bulha no foco pulmonar, estase jugular e sinais de choque obstrutivo pressupõem o diagnóstico de TEP.

A hipotensão arterial como manifestação inicial do TEP é pouco freqüente, o prognóstico dependerá de sua rápida identificação e tratamento.

Os principais diagnósticos diferenciais do TEP são: infarto agudo do miocárdio, pericardite, pneumonia, insuficiência cardíaca, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasia torácica, fratura de costela, pneumotórax, dor musculoesquelética, colecistite, infarto esplênico e sepse (a liberação de seus mediadores causa hipoxemia e hipotensão, simulando TEP).

Diagnóstico

O diagnóstico de TEP baseia-se na história clínica e em exames subsidiários.[7,8]

Radiografia do tórax

Os achados **radiográficos** são inespecíficos, podendo haver nas áreas de hipoperfusão zonas hipertransparentes (sinal de Westermark), dilatação da artéria pulmonar (sinal da Palla), elevação da hemicúpula diafragmática, atelectasias segmentares e derrame pleural (sinal de Hampton). Área de configuração triangular com ápice para o hilo é sugestiva de infarto de pulmão, porém pouco freqüente.

Eletrocardiograma

Na presença de *cor pulmonale agudo*, pode ocorrer desvio do eixo elétrico à direita, com alterações do complexo QRS tipo S1Q3T3 (onda S na derivação D1, Q na D3 e T negativa da D3), distúrbio de condução do ramo direito, inversão da onda T nas derivações precordiais, onda P *pulmonale* e fibrilação atrial aguda. A inversão da onda T da parede anterior requer o diagnóstico diferencial com síndrome coronária.

Gasometria arterial

Hipoxemia ($PaO_2 \leq 80$ mmHg) ocorre em 85% a 95% dos casos, secundário ao desequilíbrio da relação ventilação/perfusão. Quando ≤ 50 mmHg, sugere perda de perfusão acima de 50% do leito arterial pulmonar, é comum a redução da $PaCO_2$ (hiperventilação reflexa), porém sua elevação é observada nos casos mais graves.

Testes bioquímicos e D-dímero

A lise da malha de fibrina do trombo libera para a circulação produtos de sua degradação – D-dímero. Quando > 500 ng/ml, apresenta sensibilidade de 97% para TEP e especificidade de 42% (idade avançada, gravidez, trauma, pós-operatório, câncer e estados inflamatórios podem elevar seus níveis).

Um teste negativo não descarta por completo a possibilidade de TEP; nesse caso, deve-se utilizar outros exames subsidiários para confirmação diagnóstica em um paciente com suspeita clínica. O método por ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) é o de melhor acurácia.[9]

Elevações da troponina I ou T têm sido relatadas como marcadores de pior prognóstico, especialmente quando troponina I > 1,5 ng/ml ou troponina T > 0,1 ng/ml. Por serem marcadores de necrose miocárdica, sua presença indica mionecrose do ventrículo direito.

O aumento do *brain natriuretic peptide* (BNP) sérico (até 50 pg/ml) também se correlaciona com pior prognóstico. Sua elevação é atribuída ao estiramento das miofibrilas decorrente da elevada pós-carga do VD.

Cintilografia pulmonar ventilação-perfusão

Esse procedimento é de fácil execução e não-invasivo. Na perfusão, utiliza-se 250 mil a 500 mil microesferas de macroagregados de albumina (10 a 30 μm de diâmetro) marcada com tecnécio-99m, injetado por via endovenosa, promovendo bloqueio temporário de 0,2% a 0,5% dos vasos pré-capilares pulmonares, sem repercussão fisiológica. Na ventilação, realiza-se inspiração profunda com partículas de aerossol marcadas com tecnécio-99m ou xenônio-133. As imagens cintilográficas são captadas nas posições: anterior, posterior, lateral direita e esquerda, oblíquas posterior direita e esquerda (Figura 5). O diagnóstico é baseado na presença de áreas de hipoperfusão com ventilação normal, particularmente se a radiografia do tórax for normal.

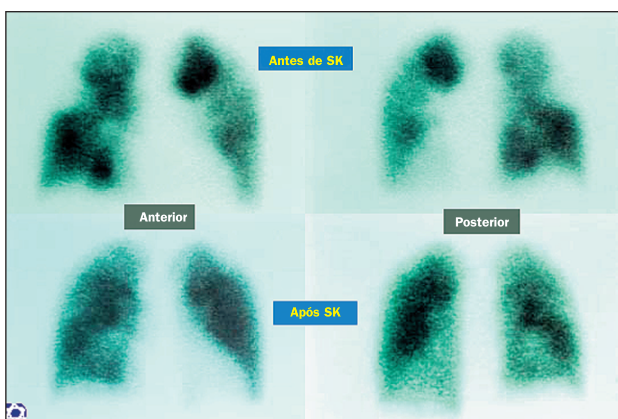


Figura 5. Cintilografia pulmonar (projeção anterior e posterior) em um paciente submetido à terapia fibrinolítica com estreptoquinase, com melhora da sua perfusão.

Sua especificidade é de 97% e a sensibilidade de 41% naqueles com alta probabilidade clínica de TEP. Quando a probabilidade clínica é baixa e a cintilografia normal, exclui-se TEP. Nos casos intermediários, outros exames complementares podem auxiliar o diagnóstico.

Arteriografia pulmonar

Trata-se de exame invasivo, porém conclusivo no diagnóstico do TEP. Achado de trombo intraluminal é diagnóstico de TEP. Ele é reservado para os casos em que o diagnóstico não foi possível pelos métodos não-invasivos (Figura 6).

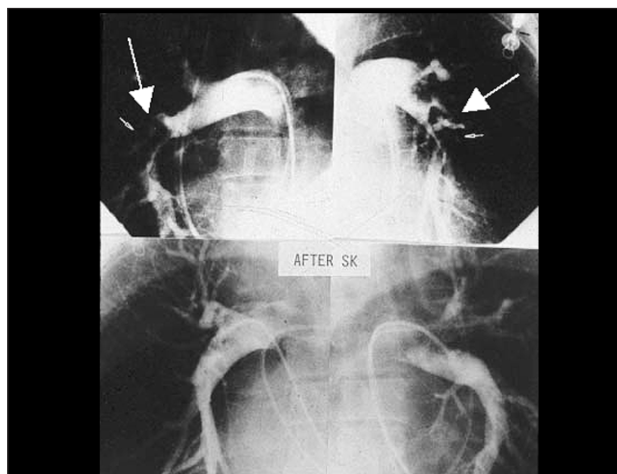


Figura 6. Embolia pulmonar bilateral. Arteriografia pulmonar antes e após recanalização com fibrinolítico.

Ecocardiografia

Permite quantificar a hipertensão pulmonar e os sinais de disfunção do VD: aumento de suas dimensões, desvio do septo interventricular da direita para a esquerda, áreas de hipocinesia da parede livre e insuficiência tricúspide. A diminuição da câmara esquerda representa seu baixo enchimento diastólico. Por vezes, identificam-se trombos intracavitários nos ramos proximais da artéria pulmonar. Também auxilia o diagnóstico diferencial com infarto agudo do miocárdio, tamponamento cardíaco, além de monitorar a resposta terapêutica (Figura 7).

É realizado à beira do leito a cada 24 horas para monitorar a redução da pressão da artéria pulmonar

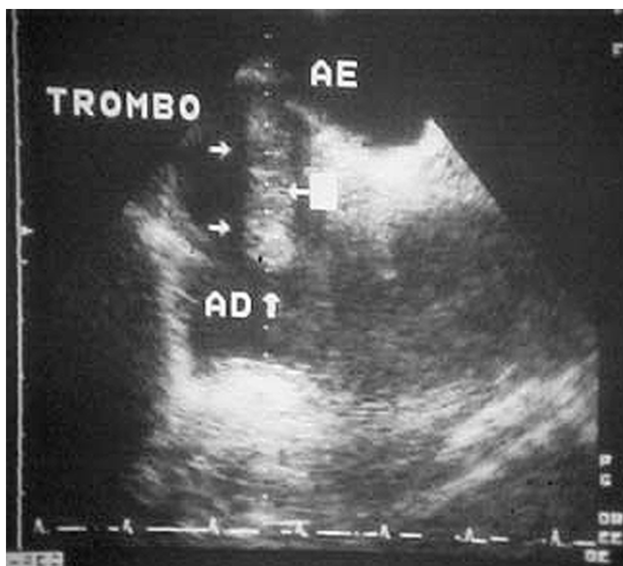


Figura 7. Extenso trombo no átrio direito (setas) decorrente da trombose da veia subclávia por cateter venoso central. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo.

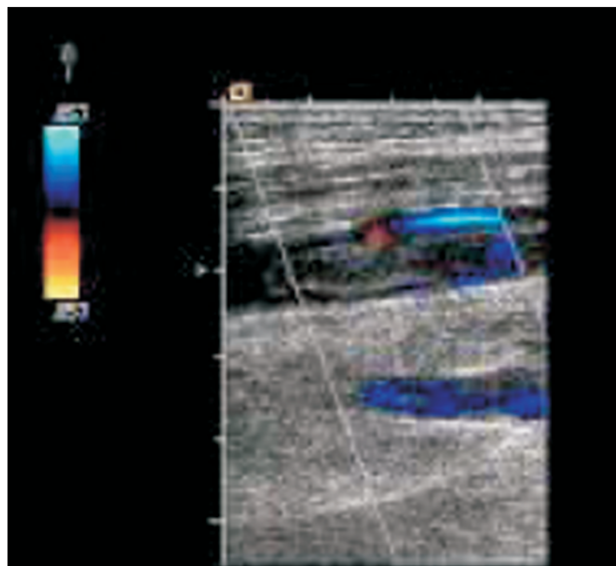


Figura 8. *Duplex-scan* de veia femoral. Trombo venoso suboclusivo, presença de fluxo parietal.

ante a terapia fibrinolítica. O ECO transesofágico é útil para o diagnóstico de TEP proximal, principalmente no tronco e na artéria pulmonar direita.[10]

Ultra-som Doppler venoso dos membros inferiores

Trata-se de exame não-invasivo, considerado positivo quando visibiliza trombos ou redução da compressibilidade das veias profundas dos membros inferiores. Tem sensibilidade e especificidade > 90% quando a trombose venosa é proximal. É de valor limitado para o diagnóstico da TVP dos vasos da panturrilha por dificuldade anatômica (Figura 8).

Tomografia computadorizada helicoidal

Exame de fácil e rápida realização e disponível em vários centros hospitalares. É um método sensível para identificar trombos nos ramos principais, lobares e segmentares. Após infusão endovenosa de contraste (90-120 ml), realizam-se cortes seriados (espessura de 2 a 3 mm) para a detecção de falhas de enchimento da luz arterial.

Alguns centros aproveitam o mesmo exame para detectar trombos no sistema venoso profundo dos membros inferiores, na pélvis e na veia cava inferior (Figura 9).

Novas tecnologias apontam para os cortes ultrafinos de 0,7 mm, onde sua reconstrução tridimensional permite a visibilização de trombos em vasos distais de pequeno calibre. Sua sensibilidade é de 80%, e a especificidade, de 95%.[11]

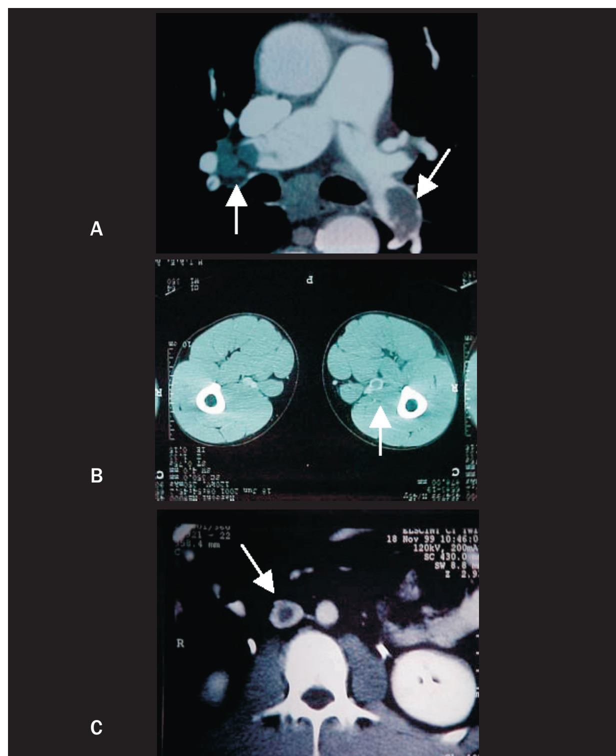


Figura 9. Tomografia helicoidal (cortes de 3 mm) demonstra: A. trombos em ambas as artérias pulmonares, B. veia femoral esquerda e C. veia cava inferior (setas).

Ressonância magnética

A detecção de trombos sem a utilização de contraste e exposição à radiação é uma grande vantagem, porém o paciente precisa estar em condições de transporte e de assistência especializada. Comparada à tomografia helicoidal, apresenta sensibilidade de 46% e especificidade de 90%.

Cateter de Swan-Ganz

A monitorização hemodinâmica com o cateter de Swan-Ganz permite definir o grau da HP e suas repercussões, bem como monitorizar sua evolução pressórica após determinada terapêutica, por exemplo, após a terapia fibrinolítica. Sua indicação restringe-se aos casos de choque cardiogênico.

Tabela II. Escore de Wells modificado

Parâmetros	Pontos
Não há diagnóstico alternativo mais provável que tromboembolismo pulmonar	3,0
Sinais e sintomas de trombose venosa profunda ao exame clínico (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (freqüência cardíaca > 100 bpm)	1,5
Imobilização por mais de 2 dias ou cirurgia recente (menos de 4 semanas)	1,5
História de tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda prévia	1,5
Hemoptise	1,0
Câncer	1,0

Algoritmos diagnósticos

A apresentação clínica e os exames laboratoriais iniciais, como ECG, radiografia do tórax e gasometria arterial, são inespecíficos para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Wells et al.[12] elaboraram e simplificaram um rápido escore de probabilidade pré-teste a ser aplicado nos pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar. Esse teste classifica os pacientes em: baixa probabilidade, ⩽ 4 pontos; e alta probabilidade, > 4 pontos (Tabela II). Somente 5% dos pacientes com baixa probabilidade apresentaram subseqüente diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.[12,13]

O uso combinado da probabilidade clínica pré-teste e do resultado de um ou mais exames, como D-dímero, ultra-som Doppler dos membros inferiores, tomografia helicoidal ou cintilografia pulmonar, aumenta a acurácia diagnóstica. Como a tomografia helicoidal vem sendo o exame mais acessível e utilizado para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, estabeleceu-se um algoritmo baseado no escore de Wells modificado, com o uso de D-dímero e tomografia (Figura 10).

O algoritmo baseado na cintilografia pulmonar ventilação/perfusão e no ultra-som dos membros inferiores também é prático quando não se dispõe de tomografia helicoidal ou quando há contra-indicação para o uso de contraste (insuficiência renal, alergia) (Figura 11).

Embora esses algoritmos sejam práticos, eles apenas auxiliam o diagnóstico, e não devem, portanto, subestimar o raciocínio clínico. A arteriografia pulmonar é utilizada nos casos em que os demais exames subsidiários foram inconclusivos.

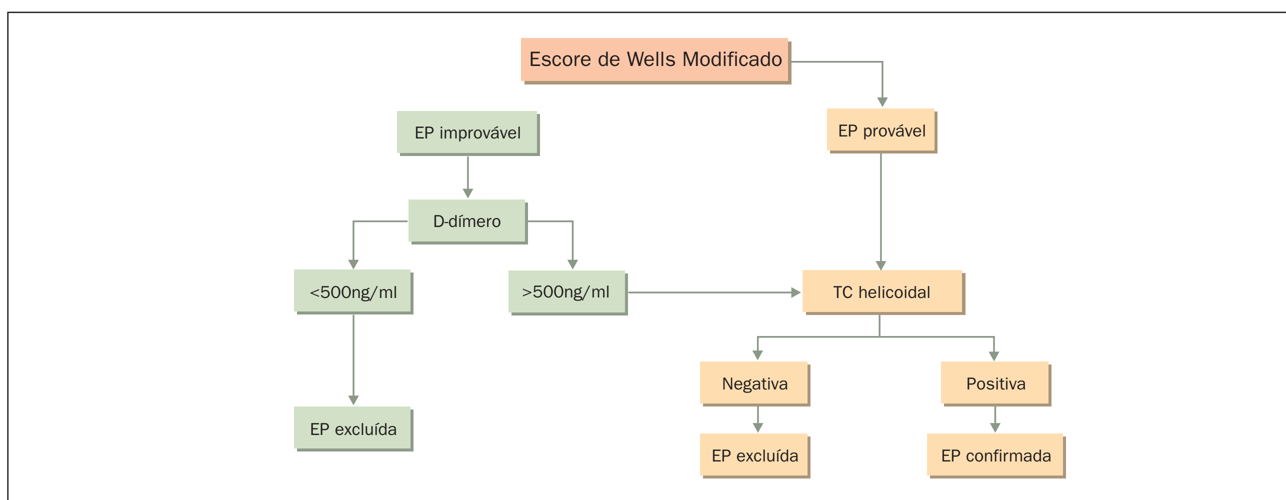


Figura 10. Algoritmo baseado no escore de Wells modificado: D-dímero e tomografia helicoidal.

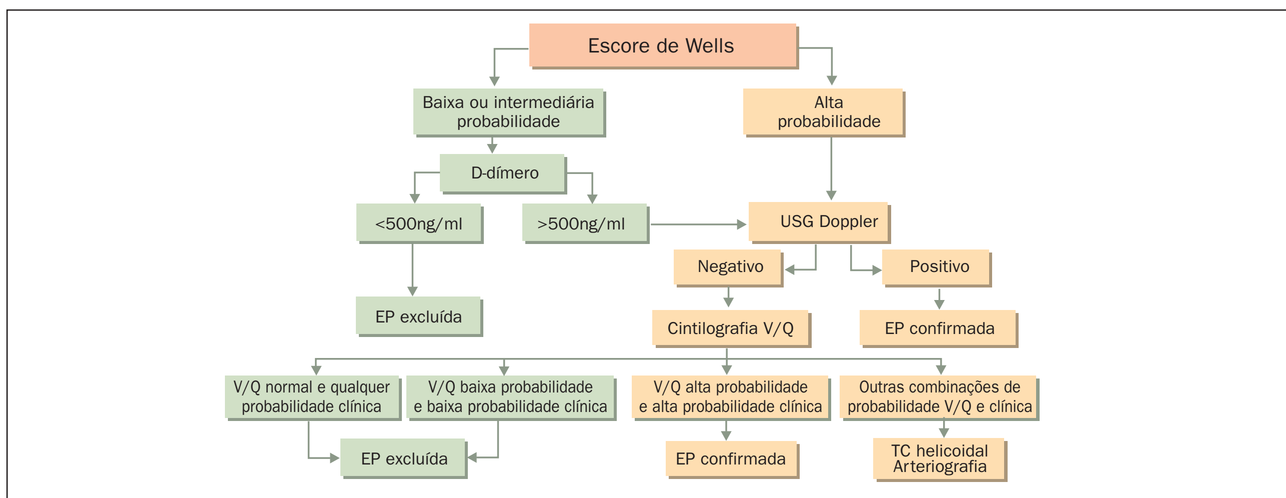


Figura 11. Algoritmo baseado no escore de Wells modificado: D-dímero, ultra-som e cintilografia pulmonar ventilação/perfusão.

Tratamento

O tratamento do TEP consiste em medidas que promovam a lise do trombo, melhorem o desempenho do VD, evitem sua recorrência e diminuam o risco de evolução para HP crônica.[14,15]

Medidas de suporte geral

Administrar oxigênio para manter a saturação da hemoglobina > 90%, assegurar pressão arterial média > 70 mmHg, broncodilatadores, correção do distúrbio ácido-básico, alívio da dor torácica, suporte ventilatório mecânico nos casos graves etc.

Expansão volêmica e medicamentos inotrópicos

A expansão volêmica com cristalóides e o suporte inotrópico e vasoativo (dobutamina, dopamina, noradrenalina) auxiliam no tratamento da hipotensão e do choque obstrutivo. Se a expansão volêmica não for criteriosa, poderá agravar a dilatação do VD, sem melhora do volume sistólico.

O desvio do septo interventricular da direita para a esquerda e o aumento da tensão intrapericárdica diminuem a complacência do VE e precipitam o edema agudo de pulmão.

Heparina não fracionada (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM)

Na suspeita clínica de TEP, deve-se iniciar a heparinização até a confirmação diagnóstica. A ação da HNF baseia-se na ativação da antitrombina III (até mil vezes) e na inibição de outros fatores da coagulação (trombina, fator IXa, Xa, XIa e XIIa). Ela tem meia-vida de noventa minutos e, quando em níveis terapêuticos, inibe a cascata da coagulação e a progressão da trombose.

Na ausência de contra-indicações, deve-se infundir um *bolus* de 5.000 a 10.000 UI EV (80 U/kg), seguido de 20.000 a 40.000 UI EV/24 h (18 U/kg/h), continuamente, mantendo-se o TTPa entre 1,5 e 2,5 vezes o valor basal do paciente, durante cinco a sete dias.

A dose terapêutica é de 0,2 a 0,4 U/ml. Quando a dose diária é acima de 35.000 UI, suspeitar de resistência heparínica. Nesses casos, o nível terapêutico varia de 0,35 a 0,6 U/ml. Alguns nomogramas para infusão de heparina não-fracionada por via endovenosa têm sido desenvolvidos. Entre eles, o mais utilizado é o nomograma de Raschke,[16] apresentado na Tabela III.

As principais complicações são **trombocitopenia auto-imune** (5% a 20% dos casos), osteoporose (2% a 3%) e hipoaldosteronemia. Nos eventos hemorrágicos, utilizar sulfato de protamina na dose de 10 mg (1 ml) por 1.000 UI de heparina. Se a contagem plaquetária decair e chegar abaixo de 100.000/mm^3, a heparina deverá ser suspensa (provável trombocitopenia induzida pela heparina – HIT *syndrome*).

Como alternativa, pode-se utilizar a heparina de baixo peso molecular (HBPM): enoxaprina na dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas –, com a vantagem de não se necessitar de venóclise, controle da anticoagulação, menor risco de plaquetopenia e facilidade de aplicação. Alguns estudos demonstraram ter eficácia e segurança igual ou superior às da HNF, menor risco de plaquetopenia e uso domiciliar em casos selecionados. A protamina neutraliza somente 50% de sua atividade. O nível terapêutico (atividade antifator Xa) varia de 0,6 a 1,0 U/ml. Também pode causar trom-

Tabela III. Nomograma de Raschke: infusão de endovenosa da heparina não-fracionada

Variável	Ação
Dose inicial em *bolus*	80 U/kg, seguido de 18 U/kg/h
TTPa < 35 s (< 1,2 vez o controle)	80 U/kg em *bolus*, aumentar infusão 4 U/kg/h
TTPa entre 35 e 45 s (1,2 a 1,5 vez o controle)	80 U/kg em *bolus*, aumentar infusão 2 U/kg/h
TTPa entre 46 e 70 s (1,2 a 2,3 vezes o controle)	Manter a infusão
TTPa entre 71 e 90 s (2,3 a 3,0 vezes o controle)	Diminuir infusão 2 U/kg/h
TTPa > 90 s (> 3 vezes o controle)	Parar a infusão durante 60 minutos, reiniciar 3 U/kg/h

bocitopenia auto-imune, devendo-se optar por inibidores diretos da trombina.

Novas heparinas sintéticas estão sendo estudadas, especialmente o fondaparinux, composto por uma cadeia de pentassacarídeo, sítio ativo das heparinas. É uma molécula de muito baixo peso molecular (um terço da HBPM), de efeito prolongado e de baixa dose para ação terapêutica. Sua variante – idraparinux – prolongou a sua meia-vida, permitindo doses semanais (2,5 mg SC) para a profilaxia da TVP/TEP.

São parcialmente neutralizadas pela infusão endovenosa do fator VII e não causam trombocitopenia auto-imune. No tratamento da TVP e TEP o fondaparinux obteve eficácia similar à da HNF, enquanto a idraparinux obteve eficácia inferior no tratamento do TEP quando comparada a enoxaparina e HNF.

Anticoagulante oral (varfarina)

Administrado no primeiro ou segundo dia após início da heparina, atinge efeito terapêutico em três a cinco dias, quando então a heparina é suspensa. Inibe a γ-carboxilação hepática de resíduos de ácido glutâmico dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX, X e proteína C e S).

Os fatores com meia-vida mais curta serão os primeiros a apresentar queda de sua atividade plasmática: fator VII, proteína C e fatores IX, X e II. Deve-se manter o international normalized ratio (INR) entre 2,0 a 3,0 por pelo menos dois dias consecutivos para a suspensão da heparina. Isso evita o risco de trombose em portadores de deficiência de proteína C (síndrome varfarínica). A dose inicial é de 5 a 10 mg/dia.

Nas complicações hemorrágicas, utilizar, por via parenteral, vitamina K_1 e reposição de fatores de coagulação (plasma fresco ou complexo protrombínico). Não utilizar anticoagulação oral em gestantes pelo risco de má-formação fetal.

Antitrombínicos

Ximelagatran é um inibidor direto da trombina (1:1), de uso oral e de rápida absorção. O **melagatran** é o seu metabólito ativo, sendo 80% excretado de forma inalterada pelos rins. Não necessita de controle da anticoagulação, porém a sua neutralização parcial requer uso de fator VII. Por causa de sua hepatotoxicidade, não foi aprovado pelo FDA para uso clínico.

Outros inibidores, como **rivaroxaban (anti-Xa)**, **dabigatran (anti-IIa)**, **TTP889 (anti-IXa)**, **odiparcil (glisoaminoglican)**, têm sido investigados e aguardam comprovação clínica de sua eficácia e segurança.

Fibrinolíticos

A ação dos fibrinolíticos baseia-se na ativação do plasminogênio em plasmina e conseqüente lise da fibrina. O objetivo é promover a lise rápida e precoce do trombo reduzindo a pós-carga do VD e os níveis pressóricos da artéria pulmonar.[17-19]

Em nosso meio, os fibrinolíticos utilizados para o tratamento da embolia pulmonar são a estreptoquinase (SK) e o fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (r-tPA). Na Europa, a urocinase (UK) também é disponível.

A **SK** é uma proteína de cadeia polipeptídica simples derivada do estreptococo β-hemolítico. Tem estrutura bioquímica similar à tripsina humana, forma complexo-estequiométrica na relação 1:1 com o plasminogênio, ativando tanto a forma circulante quanto o ligado à fibrina. O excesso de plasmina circulante degrada o fibrinogênio, além dos fatores V e VIII, causando hipocoagulabilidade sistêmica durante 24 a 36 horas, até haver nova síntese hepática desses fatores. É antigênica, e os níveis de anticorpos anti-SK se elevam a partir do quinto ao sétimo dia, com pico no terceiro mês, retornando ao basal após seis a dezoito meses.

O **t-PA**, naturalmente sintetizado pelas células endoteliais como molécula de cadeia simples, é rapidamente clivado em cadeia dupla, ambas com atividade fibrinolítica similar. Ao contrário da SK, é inativo na ausência de fibrina, mas, quando presente, aumenta mil vezes sua capacidade de ativar o plasminogênio. Como a produção de plasmina está limitada à superfície do coágulo, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena. É produzido através de tecnologia de DNA recombinante sob a forma de cadeia simples (alteplase) ou dupla (duteplase).

A **UK**, enzima fibrinolítica isolada na urina humana, é rapidamente inativada pela uropeptidase urinária. Não é antigênica e ativa diretamente o plasminogênio. Obtida através da cultura de células embrionárias do parênquima renal e da bactéria *E. coli*, é produzida por técnica de engenharia genética (DNA recombinante). As características e as doses dos fibrinolíticos são relacionadas nas Tabelas IV e V.

Tabela IV. Características dos fibrinolíticos

	SK	r-tPA	UK
Peso molecular (dáltons)	47.000	70.000	54.000
Meia-vida (min)	15-25	5	16
Fibrino-específico	+	+++	++
Antigenicidade	Sim	Não	Não
Hipotensão grave (%)	0,5	Não	Não

SK – estreptoquinase, UK – urocinase,
r-tPA – fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (alteplase).

Tabela V. Dose dos fibrinolíticos

*SK: 250.000 UI EV *bolus* (+) 100.000 UI EV/h × (24 a 120 h)
**UK: 4.400 UI/kg EV *bolus* (+) 4.400 UI EV/kg × (12 a 24 h)
r-tPA: 100 mg EV × (2 h)

*Dose estendida utilizada no CTI-HIAE.

Em um registro multicêntrico comparando tratamento fibrinolítico à heparina, com 719 pacientes portadores de embolia pulmonar sem instabilidade hemodinâmica, Konstandinidis et al.[18] demonstraram redução da mortalidade em trinta dias (4,7% × 11,1%, p = 0,016), além da redução de sua recorrência (7,7% × 18,7%, p < 0,001). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao sangramento cerebral (1,2% × 0,4%, p = NS). Em análise multivariada, somente a terapia fibrinolítica foi fator preditivo independente de sobrevida.

O estudo duplo-cego Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial (Mappet 3) comparou r-tPA associado à heparina em 256 pacientes com embolia pulmonar de até três dias de evolução, na presença de disfunção do ventrículo direito mas sem hipotensão ou choque. O objetivo primário era morte ou terapia escalonada, definida como a necessidade de catecolaminas, entubação orotraqueal, ressuscitação cardiopulmonar ou embolectomia de urgência, observando-se diferença significativa a favor do fibrinolítico (10% × 25%, p = 0,006). Não foi relatado sangramento no sistema nervoso central (SNC).

No registro da International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Icoper), dos 2.454 pacientes com embolia pulmonar, 304 receberam fibrinolítico, dos quais em 3% houve sangramento no SNC.[8]

Os benefícios a longo prazo da terapia fibrinolítica em relação à heparina foram demonstrados após sete anos do tratamento. Quando submetidos ao exercício físico, houve elevação da pressão da artéria pulmonar no grupo heparina, sugerindo resolução parcial dos trombos.

Uma vez iniciada a infusão do fibrinolítico, ela deverá ser mantida até haver redução pressórica da artéria pulmonar para níveis próximos da normalidade. Essa redução poderá ser monitorada continuamente de forma invasiva (via cateter Swan-Ganz, cujo uso é exceção na embolia pulmonar) ou não-invasiva com o auxílio do ecocardiograma a intervalos regulares de tempo. Temos utilizado intervalos de 24 horas, quando também procuramos realizar nova cintilografia pulmonar ou tomografia helicoidal do tórax.

Nos últimos quinze anos, dos 145 pacientes com diagnóstico de embolia pulmonar e submetidos à terapia fibrinolítica, 120 não apresentaram instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg) e foram tratados com estreptoquinase. Todos apresentavam sinais de disfunção do ventrículo direito no ecocardiograma e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ≥ 40 mmHg. Os pacientes foram divididos em três grupos conforme o tempo de história clínica do início dos sintomas.

Nos pacientes do grupo I (n = 75), o tempo de história variou de um a dez dias, no grupo II (n = 25) de 11 a 20 dias e no grupo III (n = 20) de 21 a 30 dias. A estreptoquinase foi infundida por via endovenosa periférica contínua e a redução da PSAP aferida pelo ecocardiograma realizado a intervalos de 24 horas, à beira do leito. O tratamento era interrompido somente após constatar-se redução da PSAP ≤ 40 mmHg, níveis correlacionados com melhor prognóstico.

Observou-se também que, em relação ao grupo I, a PSAP basal era maior nos grupos II e III, o que provavelmente está relacionado ao caráter recorrente da doença e ao agravamento da hipertensão pulmonar (Figura 12).

Embora esse objetivo tenha sido alcançado em todos os grupos, os grupos II e III necessitaram de um período mais prolongado de sua infusão, respectivamente, 42 ± 12 × 28 ± 8 h (p < 0,01) e 62 ± 16 × 28 ± 8 h (p < 0,01) (Figura 13).

As complicações hemorrágicas maiores, definidas como a necessidade de transfusão do concentrado de hemácias, variaram de 5% a 7% (p = NS para os diferentes grupos). Houve um evento de sangramento no SNC. A taxa de mortalidade foi similar entre os grupos, variando de 4% a 6% em trinta dias (p = NS). Neste estudo, a infusão prolongada do fibrinolítico não causou excesso de hemorragias maiores ou de mortalidade, com taxas similares aos estudos citados.

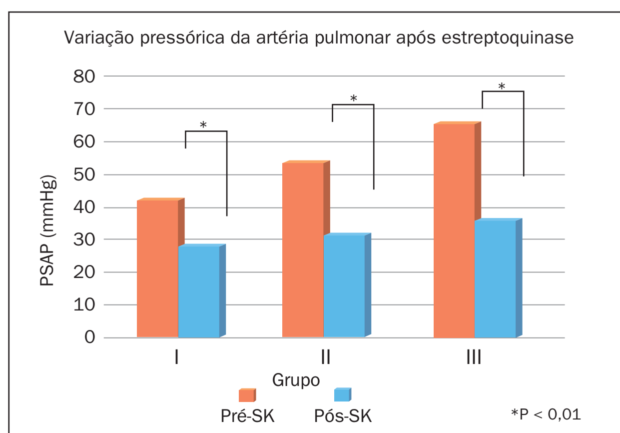


Figura 12. Redução significativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) após a estreptoquinase (SK). Grupo I = tempo de sintomas variou 1–10 dias; Grupo II = tempo de sintomas variou 11–20 dias; Grupo III = tempo de sintomas variou 21–30 dias.

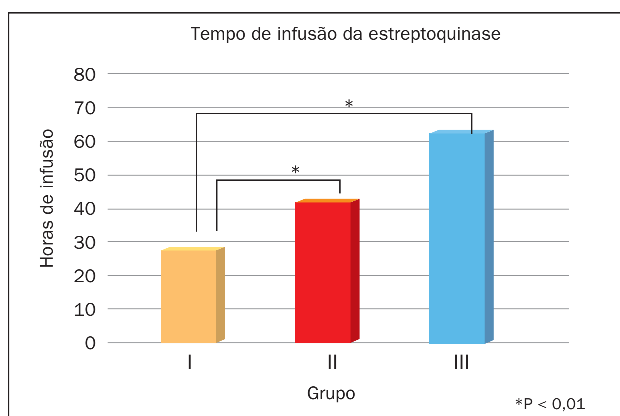


Figura 13. Infusão da estreptoquinase foi mais prolongada nos grupos II e III. Grupo I = tempo de sintomas variou 1–10 dias; Grupo II = tempo de sintomas variou 11–20 dias; Grupo III = tempo de sintomas variou 21–30 dias.

Diferentemente da literatura especializada, temos defendido tratar os pacientes com diagnóstico de TEP com até trinta dias do início dos sintomas e manter a infusão do fibrinolítico por períodos mais prolongados (até 5 dias de estreptocinase), até que ocorra decréscimo da PSAP ≤ 40 mmHg.

A interrupção precoce e sem justificativa dessa terapêutica poderá agravar o prognóstico pelas repercussões clínicas da hipertensão pulmonar.

Deve-se lembrar que o espectro de apresentação clínica dos pacientes com embolia pulmonar é amplo e didaticamente dividido em três classes clínicas:

- pacientes com instabilidade hemodinâmica ou choque obstrutivo (PAS ≤ 90 mmHg) (classe I): há concordância da literatura especializada quanto à indicação da terapia fibrinolítica; e, em casos selecionados, embolectomia via cateter (sala de hemodinâmica) ou cirúrgica;
- pacientes com estabilidade clínica e oligossintomáticos (PAS ≥ 90 mmHg) (classe II): há concordância quanto ao uso de heparina (HNF ou HBPM);
- pacientes com instabilidade clínica (PAS ≥ 90 mmHg) (classe III): hipoxemia, taquicardia, taquipnéia, hipertensão pulmonar, disfunção do ventrículo direito visualizada no ECO, troponina e/ou BNP positivo. A literatura recomenda uso de fibrinolítico. Se a opção inicial for a heparina e não houver sinais de melhora clínica ou diminuição da hipertensão pulmonar, iniciar a terapia fibrinolítica (Figura 14).

As principais vantagens da terapia fibrinolítica são: restabelecimento precoce da perfusão pulmonar, redução da resposta humoral, melhora do desempenho do ventrículo direito e reversão do choque cardiogênico, redução das seqüelas da trombose venosa e recorrência da embolia, melhora da capacidade física e da qualidade de vida.[9,10]

Nas complicações hemorrágicas graves pós-trombólise, deve-se utilizar:

- Dez unidades de crioprecipitado (rico em fibrinogênio e fator VIII) elevando-se os níveis de fibrinogênio > 70% a 100% e do fator VIII em 30%;

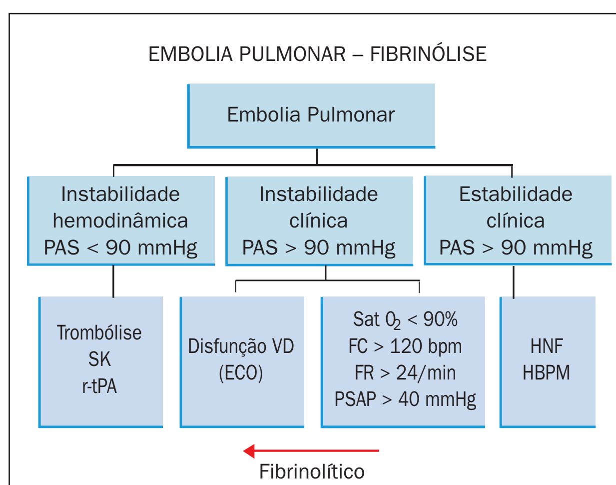


Figura 14. Fluxograma terapêutico. PAS = pressão arterial sistólica; FC = freqüência cardíaca; FR = freqüência respiratória; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; SK = estreptoquinase; r-tPA = fator ativador do plasminogênio tecidual; HNF = heparina não fracionada; HBPM = heparina de baixo peso molecular; ECO = ecocardiograma.

- De duas a quatro unidades de plasma fresco congelado (rico em fatores V e VIII, α-2-antiplasmina, fibrinogênio e outros fatores);
- Plaquetas e concentrado de hemácias;
- Ácido ε–aminocapróico (Ípsilon): antifibrinolítico, que deve ser utilizado quando não houver resposta às medidas anteriores.

As contra-indicações para o uso de fibrinolíticos no TEP são as mesmas para o infarto agudo do miocárdio.

Filtro na veia cava inferior

As principais indicações para o posicionamento desse filtro são:

- contra-indicação absoluta ao fibrinolítico, à heparina ou a anticoagulantes orais;
- sangramento na vigência de anticoagulantes impedindo a sua continuidade;
- recorrência do TEP apesar de adequada terapêutica anticoagulante.

O filtro deve ficar posicionado abaixo das veias renais, via veia jugular interna ou femoral profunda. Tem a forma de um cone com seis hastes espiculadas na base para a sua fixação na parede do vaso. Complicações: recorrência do TEP em 4% a 5% dos casos pelo sistema venoso paravertebral, além do risco de migração e trombose (Figura 15).

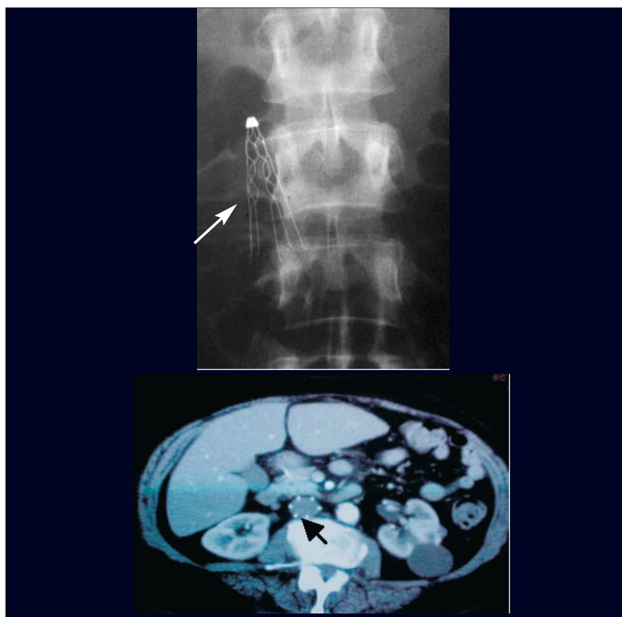


Figura 15. Filtro de Greenfield posicionado na veia cava inferior – controle rádio e tomográfico (setas).

O filtro de uso temporário com permanência de até 14 dias, retirado após a comprovação de ausência de trombos, é outra opção disponível em alguns centros hospitalares.

Embolectomia: via cateter ou cirúrgica

Enquanto a embolectomia via cateter é realizada na sala de hemodinâmica utilizando-se dispositivo de fragmentação e/ou aspiração do trombo, a embolectomia cirúrgica está indicada nos casos de choque refratário à terapêutica clínica. É um procedimento com altas taxas de morbidade e mortalidade, devido à instabilidade do paciente.

Profilaxia da trombose venosa

Recomenda-se a profilaxia a todos os pacientes de risco para essa complicação. O risco persiste mesmo após a alta hospitalar. A alta deve ser estendida por mais quatro a seis semanas, especialmente após cirurgias oncológicas e ortopédicas.[20]

Nos pacientes hospitalizados, o risco estimado de TVP sem profilaxia varia conforme sua condição: pacientes clínicos gerais (17%), pacientes de cirurgia geral (20%), portadores de acidente vascular cerebral isquêmico (40%) e pacientes de cirurgia ortopédica (50%).[21]

Nos pacientes cirúrgicos, o risco de trombose venosa depende das características do paciente e do procedimento cirúrgico a ser realizado (Tabela VI). Assim, o risco é classificado da seguinte maneira:

- **risco baixo**: cirurgia de pequeno porte, com duração de menos de trinta minutos, em pacientes com idade abaixo de quarenta anos e sem fatores de risco adicional;
- **risco moderado**: cirurgia geral em pacientes com mais de quarenta anos, com duração maior do que trinta minutos; mulheres com menos de quarenta anos sob uso de estrógenos; e presença de fatores de risco adicional;
- **risco alto:** cirurgia em pacientes com mais de quarenta anos ou com fatores de risco adicional (por exemplo, câncer, trombose venosa/embolia

Tabela VI. Incidência (%) de trombose venosa e embolia pulmonar em pacientes cirúrgicos

	TVP distal (%)	TVP proximal (%)	TEP clínico (%)	TEP fatal (%)
Risco baixo	< 10	< 1	0,2	0,001
Risco moderado	10-40	2-10	1-2	0,1-0,8
Risco alto	40-80	10-30	2-10	1-5

pulmonar prévia); artroplastia do quadril ou joelho; fratura do quadril; e lesão medular aguda.

Os métodos profiláticos se dividem em não-farmacológicos e farmacológicos.

Métodos não-farmacológicos

- **Movimentação dos membros:** uma das mais importantes medidas preventivas de trombose venosa é o estímulo à deambulação precoce e a movimentação periódica dos membros, ativa ou passiva, enquanto o paciente permanecer acamado. A movimentação incrementa o retorno venoso, contribuindo de forma decisiva com a prevenção.
- **Meias elásticas:** as meias elásticas promovem aumento da velocidade de fluxo da veia femoral, reduzindo a incidência de trombose venosa em 50% a 70%. Existem meias confeccionadas para uso hospitalar, que têm compressão gradual ao longo do membro inferior (18 mmHg nos tornozelos, 14 mmHg nas panturrilhas, 8 mmHg nos joelhos, 10 mmHg na parte distal das coxas e 8 mmHg na porção distal) e promovem aumento de 36% na velocidade de fluxo da veia femoral. Já as meias de uso doméstico apresentam compressão uniforme de 11 mmHg e promovem aumento de 10% na velocidade do fluxo.

O uso precoce de meias elásticas associado à deambulação é a primeira medida profilática a ser adotada entre os pacientes hospitalizados e acamados. Desde que não dificulte o procedimento cirúrgico, o uso na sala cirúrgica pode contribuir para a redução dessa complicação (Figura 16).

- **Compressão pneumática intermitente:** compressão do membro inferior por insuflação seqüencial e intermitente. Pressões de 35, 30 e 20 mmHg, respectivamente, nos tornozelos, joelhos e coxas, aumentam em 240% a velocidade do fluxo venoso femoral. A compressão nos tornozelos e pés (pressão de insuflação de 35 mmHg durante doze segundos) promove aumento de 180%. Essa modalidade de profilaxia incrementa também a fibrinólise local (Figura 17).

Figura 16. Meia elástica de compressão graduada.

Figura 17. Meia de compressão pneumática.

Métodos farmacológicos

Os métodos farmacológicos consistem na utilização de heparinas (HNF ou HBPM) e de anticoagulantes orais.

Recomendações para profilaxia de trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar

As recomendações de profilaxia da TVP/TEP são apresentadas na Tabela VII.

A identificação do paciente de risco clínico ou cirúrgico para TVP/TEP deve ser no ato da internação hospitalar e medidas profiláticas precoces reduzirão o risco e o curso natural dessa doença.[22]

Tratamento da trombose venosa

O tratamento convencional da TVP é a HNF ou a HBPM nas doses utilizadas para o TEP. A terapia fibrinolítica é reservada para os casos mais graves e sem melhora ou, mesmo, com piora clínica apesar da heparina.

Nos casos de trombose venosa ileofemoral, o fibrinolítico poderá ser localmente administrado pela cateterização venosa seletiva. Utiliza-se cateter multifenestrado com infusão contínua de fibrinolítico.

Tabela VII. Profilaxia da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar (dose diária)

	Enoxaparina (SC)	Heparina não-fracionada (SC)	Meias elásticas ou compressão pneumática
Cirurgia geral*	40 mg, 1 x	5.000 U, 3 x	Sim
Cirurgia ortopédica	30 mg, 2 x, ou 40 mg, 1 x	5.000 U, 3 x	Sim
Neurocirurgia	40 mg, 1 x	5.000 U, 2 x	Sim
Cirurgia oncológica	40 mg, 1 x	5.000 U, 3 x	Sim
Cirurgia torácica	40 mg, 1 x	5.000 U, 3 x	Sim
Pacientes clínicos	40 mg, 1 x	5.000 U 3 x	Sim

*Com risco cirúrgico moderado, iniciar a profilaxia duas horas antes da cirurgia; com risco cirúrgico alto, iniciar a profilaxia doze horas antes da cirurgia. A profilaxia não-farmacológica poderá ser utilizada em associação com as heparinas. SC: subcutânea.

O anticoagulante oral (varfarina) é iniciado concomitantemente à heparina, na dose de 5 a 10 mg/dia, por via oral, até o INR atingir duas a três vezes o controle.

A heparina é suspensa somente após dois dias consecutivos de efetiva anticoagulação oral (risco de trombose paradoxal). A dose é ajustada periodicamente e mantida durante três a seis meses, quando a causa da trombose venosa/embolia pulmonar for identificável ou indefinida, nos casos idiopáticos.

A embolectomia cirúrgica é indicada em condições especiais, por vezes após falha terapêutica convencional ou tromboses maciças (Figura 18).

Figura 18. Trombectomia do membro inferior.

Resumo

A embolia pulmonar é uma das principais causas de óbito hospitalar, passível de redução de risco mediante adequada profilaxia da trombose venosa.

O rápido diagnóstico, seja por critérios clínicos ou por exames laboratoriais não-invasivos, permite uma terapêutica precoce com redução da mortalidade.

O tratamento convencional é a heparina não-fracionada ou a de baixo peso molecular, reservando-se os fibrinolíticos para casos mais graves.

A fragmentação mecânica do trombo pulmonar via cateter é um avanço terapêutico que proporciona rápida redução da hipertensão pulmonar e baixo risco hemorrágico.

A profilaxia da trombose venosa deve ser instituída em todo paciente de risco clínico ou cirúrgico.

Bibliografia

1. Goldhaber SZ, Eliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Circulation 2003; 108:2776-9.
2. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17:259-70.
3. Tapson V. Pulmonary embolism. In: Goldman L (ed.). Cecil textbook of medicine. Philadelphia: Saunders 2004; 561.
4. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report. Eur Heart J 2000; 21:1301-36.
5. Piazza G, Golhaber SZ. Acute pulmonary embolism: epidemiology and diagnosis. Circulation 2006; 114:28-32.
6. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M, et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (Icoper). Lancet 1999; 353:1386-9.
7. Volschan A. Diretrizes de embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol 2004; 83:2-8.
8. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl):401S-28S.
9. Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. Chest 2006; 129(6):1417-23.
10. Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med 2004; 164(15):1685-9.

11. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. Circulation 2004; 109(18):2160-7.
12. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83:416.
13. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295(2):172-9.
14. Piazza G, Golhaber SZ. Acute pulmonary embolism: treatment and prophylaxis. Circulation 2006; 114:42-7.
15. Baruzzi ACA, Knobel E, Cirenza C, et al. Repercussões hemodinâmicas da terapia trombolítica no tromboembolismo pulmonar agudo. Arq Bras Cardiol 1995; 64:515-20.
16. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1993; 119:874-81.
17. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. Circulation 1997; 96:882-92.
18. Konstandinidis S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002; 347:1143-50.
19. Wan S, Quinlan DJ, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. Circulation 2004; 110:744-9.
20. Geertz WH, Helt JA, Caglet GP. Deep venous thrombosis in surgical patient. Chest 2001; 119(suppl 1):132S-75S.
21. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. NEJM 2007; 356:1438-44.
22. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 1995; 108:312S-34S.

Capítulo 2

Hipertensão Pulmonar

Fábio Villaça Guimarães Filho
Hugo V. Coca Jiménez Carrasco

Pontos-chave

- A hipertensão arterial pulmonar é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar e por valores superiores a 25 mmHg para a pressão média da artéria pulmonar e 35 mmHg para a pressão sistólica da artéria pulmonar. Os principais fatores que contribuem para o aumento da resistência vascular são a vasoconstrição, a proliferação vascular e o remodelamento da circulação pulmonar com trombose *in situ*.
- As formas mais freqüentes de hipertensão arterial pulmonar são hipertensão arterial pulmonar idiopática e aquelas relacionadas a colagenoses, cardiopatias congênitas com *shunt* sistêmico-pulmonar, anorexígenos, hipertensão porta e infecção por HIV.
- Os sintomas e sinais obtidos no exame físico refletem não a causa da hipertensão pulmonar, mas os efeitos do aumento da resistência vascular pulmonar na pressão pulmonar, nas cavidades direitas e no transporte de oxigênio.
- Os principais objetivos da avaliação desses pacientes são determinar a presença e o grau da hipertensão pulmonar e da disfunção ventricular direita, estimar o grau funcional utilizando o teste de seis minutos e, usando essas informações, planejar a estratégia terapêutica.
- O uso de bloqueadores dos canais de cálcio como terapia de primeira linha em pacientes altamente vasorreativos no diagnóstico é amplamente aceito por especialistas e diretrizes baseadas em evidências.
- Pacientes com hipertensão pulmonar de classe funcional III-IV com teste de vasorreatividade negativa são candidatos a terapia prolongada com epoprostenol endovenoso, antagonistas de receptores da endotelina, teprostinil subcutâneo ou iloprost inalatório.
- Futuros ensaios clínicos para o tratamento da hipertensão pulmonar devem durar pelo menos um ano e deverão usar a sobrevida como desfecho primário.

Introdução

Hipertensão pulmonar (HP) não se refere a uma doença específica, mas à descrição da conseqüência hemodinâmica de várias condições que levam ao aumento da pressão arterial pulmonar (PAP), podendo resultar em falência ventricular direita e morte, e com similar resposta ao tratamento em grande número de casos. São indicativos da presença de HP valores superiores a 25 mmHg para a pressão média da artéria pulmonar (PmAP) e 35 mmHg para a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), na situação de repouso, e valores acima de 30 mmHg para a PmAP no exercício.[1]

Circulação pulmonar normal

As artérias pulmonares normais são classificadas como vasos elásticos ou musculares, dependendo da constituição da sua camada média. As artérias elásticas funcionam como condutores altamente distensíveis, geralmente com diâmetro > 1 mm. À medida que as artérias diminuem seu diâmetro, a camada elástica diminui sua espessura e a muscular aumenta, sendo esses vasos os responsáveis pelo controle da resistência vascular pulmonar (RVP). Tais vasos têm a capacidade de aumentar ou reduzir acentuadamente seu diâmetro, dependendo da função endotelial, da in-

fluência neuro-hormonal, da velocidade do fluxo sangüíneo, da tensão de oxigênio e da ventilação alveolar. A íntima é composta por células endoteliais e pela membrana basal, enquanto a adventícia, por tecido conectivo. As arteríolas são vasos pré-capilares com diâmetro < 0,1 mm, compostos unicamente pela camada íntima e uma delgada lâmina elástica, contribuindo, assim, muito pouco para a RVP. Os capilares pulmonares e os vasos linfáticos formam a microcirculação pulmonar. Em condições normais, a maior parte dos capilares pulmonares está apenas parcialmente aberta; entretanto, se o fluxo pulmonar aumenta (exercício), ocorrem a vasodilatação e a abertura de vasos anteriormente fechados, acomodando assim o aumento do volume de sangue. As veias e vênulas pulmonares apresentam uma parede delgada, funcionando como condutores complacentes. As artérias brônquicas são as responsáveis pela irrigação das vias aéreas, ramificam-se em uma rede capilar drenada pelas veias brônquicas, que, por sua vez, drenam parte para a circulação venosa sistêmica e parte para as veias pulmonares. Assim, a circulação brônquica constitui *shunt* fisiológico da direita para a esquerda (D ⇒ E). Em condições normais, o fluxo sangüíneo nesse sistema é muito reduzido, equivalente a 1% do débito cardíaco (DC). Com isso, a quantidade de sangue não saturado de oxigênio que chega ao átrio esquerdo (AE) é muito baixa. Todavia, na presença de algumas doenças pulmonares (bronquiectasias) ou de más-formações cardiovasculares congênitas que causam cianose, o fluxo na circulação brônquica pode aumentar significativamente (aproximadamente 30% do DC), ocasionando *shunt* D ⇒ E.[2,3]

Variáveis hemodinâmicas da circulação pulmonar

Pressão arterial pulmonar

A circulação pulmonar é um circuito de baixa resistência (1/12 da resistência vascular sistêmica), com tônus vascular de repouso muito discreto ou quase ausente, resultando em uma PAP bastante baixa, que é influenciada pelos fatores pressão hidrostática, pressão intra-alveolar, pressão do AE (PAE), viscosidade do sangue, acidose, hipóxia e substâncias vasoativas. É diretamente proporcional a três fatores: resistência vascular pulmonar (RVP), DC e pressão capilar pulmonar (PCP).[4] A PmAP é obtida pela equação PmAP = (RVP × DC) + PCP (valores normais na Tabela I).

A PCP e a PAE também são baixas, refletindo a queda de pressão através da circulação pulmonar. Tal queda é chamada de gradiente de pressão transpulmonar (GTP), variando entre 6 a 12 mmHg, obtido pela equação: GTP = PmAP – PCP.

Os incrementos da pressão da PmAP podem ser: a) passivos, como os observados nas situações que aumentam a PAE e a PCP; b) hipercinéticos, quando ocorre aumento do DC nos pulmões; c) alterações na própria circulação pulmonar, determinando o aumento da RVP. Com isso, podemos definir três tipos de HP: 1) pós-capilar ou hipertensão venocapilar, em que os aumentos da PmAP ocorrem passivamente, sem constrição arterial pulmonar ativa, com PCP ≥ 15 mmHg e GTP normal (≤ 12 mmHg); 2) pré-capilar ou hipertensão arterial pulmonar, com PCP ≥ 15 mmHg (normal) e GTP elevado devido ao aumento do DC ou da RVP; 3) reativa, que contém elementos da pré-capilar e da forma passiva, podendo ser encontrada nos pacientes com estenose mitral de longa duração, com elevação da PCP e constrição arteriolar, caracterizada pela diferença > 12 mmHg entre PmAP e PCP.

De acordo com a Lei de Poiseullie, a RVP é inversamente proporcional à quarta potência do raio, refletindo assim o estado funcional da circulação pulmonar (endotélio/músculo liso), relaciona-se diretamente com a viscosidade do sangue, e com as modificações na pressão pleural e perivascular alveolar. A hipóxia alveolar é o maior estímulo para a vasoconstrição pulmonar, bem como a acidose. Quanto às substâncias vasoativas, a endotelina-1 e o tromboxano atuam como potentes

Tabela I. Valores normais e fatores contribuintes das variáveis hemodinâmicas da circulação pulmonar

Variável	Valor normal	Fatores contribuintes
PSAP	20 – 30 mmHg	DC, elasticidade vascular pulmonar, tônus vascular
PDAP	8 – 12 mmHg	Tônus das arteríolas, PCP, Pvp, PAE, função da valva mitral, função do VE, pressão intersticial pulmonar
PmAP	12 – 17 mmHg	
PCP	5 – 12 mmHg	Pvp, função do VE, pressão intersticial pulmonar
RVP	20 – 130	$dynes.sec^{-1}.cm^{-5}$
	0,7 – 1,1	Unidades Wood (1U = 1 $mmHg \cdot min \cdot l^{-1}$ = 80 $dyne \cdot sec^{-1} \cdot cm^{-5}$

PSAP = pressão sistólica arterial pulmonar; PDAP = pressão diastólica arterial pulmonar; PmAP = pressão média arterial pulmonar; PCP = pressão capilar pulmonar; RVP = resistência vascular pulmonar; DC = débito cardíaco; PAE = pressão do átrio esquerdo; Pvp = pressão de veia pulmonar; VE = ventrículo esquerdo.

vasoconstritores; por sua vez, o óxido nítrico e as prostaciclinas atuam como vasodilatadores arteriolares pulmonares.[5,6]

Assim, os aumentos da RVP podem ser divididos em anatômicos (destruição ou obstrução vascular) ou por alterações funcionais (hipóxia, acidose, hipercapnia, hiperviscosidade e hipervolemia).[5] A RVP é obtida apenas pela avaliação hemodinâmica invasiva, e se relaciona principalmente com a geometria das arteríolas pulmonares. Ela é obtida pela equação (PmAP – PCP)/DC; e os valores normais estão na Tabela I.

Nos pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado, utiliza-se o índice cardíaco no lugar do DC para o cálculo da RVP, evitando-se assim subestimar a RVP. Esse tipo de correção é muito importante, principalmente em estudos comparativos para avaliação de novos agentes no tratamento da HP.[5]

No presente capítulo, abordaremos com maior interesse a hipertensão arterial pulmonar (HAP), ou seja, a forma pré-capilar pulmonar, uma vez que a pós-capilar é abordada com mais detalhes nos capítulos de insuficiência cardíaca e de valvulopatias mitral e aórtica.

A HAP resulta principalmente do remodelamento vascular pulmonar, da trombose *in situ* e da vasoconstrição.[7] Os aumentos da RVP podem ser fixos ou potencialmente reversíveis. Obstrução arterial, obliteração e remodelamento são os principais responsáveis pelo componente fixo, enquanto o aumento do tônus vascular responde pelo componente reversível, podendo ser responsável por 50% da RVP.[5] O tônus vascular

Tabela II. Classificação diagnóstica da hipertensão pulmonar proposta e revisada no Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar em 2003

Hipertensão arterial pulmonar

1. *Idiopática
2. Familiar
3. Relacionada a:
   - colagenoses (lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, artrite reumatóide)
   - cardiopatias congênitas com *shunt* sistêmico-pulmonar (síndrome de Eisenmenger)
   - hipertensão porta
   - infecção pelo HIV
   - drogas e toxinas: anorexígenos
   - outras: doenças da tireóide, doenças do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, teleangectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, esplenectomia, doenças mieloproliferativas
4. Associada com significante envolvimento venoso e capilar pulmonar
   - doença pulmonar veno-oclusiva
   - hemangiomatose capilar pulmonar
5. Hipertensão pulmonar persistente do récem-nascido

*** Hipertensão venosa pulmonar**

1. Doença cardíaca do átrio ou do ventrículo esquerdo
2. Valvulopatias do lado esquerdo do coração

*** Hipertensão pulmonar associada com hipóxia**

1. Doença pulmonar obstrutiva crônica
2. Doença pulmonar intersticial
3. Doença apnéica do sono
4. Doenças da hipoventilação alveolar
5. Exposição crônica a altas altitudes
6. Anormalidades do desenvolvimento

*** Hipertensão arterial pulmonar decorrente de tromboembolismo pulmonar crônico e/ou agudo**

1. Obstrução tromboembólica proximal de artéria pulmonar
2. Obstrução distal de artéria pulmonar
3. Embolia pulmonar (tumor, parasitas, corpo estranho)

Miscelânia: sarcoidose, esquistossomose, histiocitose X, linfangiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatias, tumores, mediastinite fibrosante)

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (agrupa as formas de hipertensão arterial pulmonar pré-capilar).

* Modificações feitas no Simpósio de 2003 em relação à classificação de 1998.

pulmonar é resultado da interação entre endotélio, células musculares lisas, matriz extracelular e componentes do sangue. Na HAP, a disfunção endotelial ocupa um papel relevante na sua etiopatogênese, seja por estímulo externo como hipóxia, acidose, estresse de cisalhamento, ou pela própria disfunção endotelial que será discutida neste capítulo.

Ventrículo direito (VD)

A menor resistência e a menor pressão no circuito pulmonar em comparação com a circulação sistêmica refletem-se no VD, que tem espessura de menos da metade do ventrículo esquerdo (VE). É bastante complacente, podendo acomodar altos volumes com níveis fisiológicos de pressão, mas ao contrário do VE, aumentos da pós-carga causam significativa redução do volume ejetado. Nas situações de aumento da pós-carga ao VD, a função ventricular direita e o DC preservam-se graças à dilatação e à hipertrofia, e aumento do inotropismo e da freqüência cardíaca. Existe uma correlação linear entre a massa e a espessura da parede livre do VD, indicando que o aumento da pós-carga provoca hipertrofia e dilatação.[8] A dilatação do VD, o aumento da impedância arterial pulmonar e do anel da valva tricúspide, levam então à regurgitação tricúspide, que compromete ainda mais a função ventricular. Assim, a avaliação da função do VD é muito importante nos pacientes com HP, pois serve de guia para a terapêutica e também para a estratificação de risco.[9] A isquemia miocárdica pode ocorrer na disfunção ventricular direita; deve-se ao aumento do trabalho cardíaco decorrente do aumento do consumo de O2, bem como da queda da pressão sistêmica, principal responsável pela irrigação coronária. Nos pacientes com importante disfunção do VD, a manutenção de níveis tensionais sistêmicos elevados faz parte da estratégia para prevenir a isquemia ventricular.[10,11]

Classificação da hipertensão pulmonar

Desde a primeira descrição clínica com confirmação pelo cateterismo cardíaco de um paciente com HP, na década de 1950, têm sido propostas várias classificações para a HP. A mais aceita e utilizada atualmente é a proposta em Evian, na França, no ano de 1998, no Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar Primária, sendo também utilizada pela Organização Mundial da Saúde.[12] Essa classificação divide as causas da HP em cinco grupos distintos, procurando agrupá-las de acordo com o processo fisiopatológico comum, com implicações na terapêutica. Em Veneza, na Itália, no ano de 2003, aconteceu o III Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, onde foram feitas pequenas modificações nessa classificação, que podem ser vistas na Tabela II.[13]

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI)

É uma doença rara, com incidência estimada em um a dois casos a cada um milhão de habitantes/ano; seu diagnóstico é feito na ausência de outra causa identificável de HP. A maior prevalência ocorre na terceira e quarta décadas, com predomínio no sexo feminino.[7] O prognóstico guarda uma relação direta com a resposta adaptativa do VD ao estado crônico da sobrecarga de pressão. Assim, a sobrevida é menor quanto maior for o grau funcional, maior pressão do átrio direito (AD), maior PmAP e com a diminuição do DC.[14] Tais fatores, na verdade, refletem aspectos da função ventricular direita. A sobrevida média após o diagnóstico é de 2,5 anos.[9] Os sintomas mais comuns são dispnéia (60%), fadiga, síncope e dor precordial principalmente durante o exercício, e edema de membros inferiores (MMII). Quanto à etiopatogênese, os achados mais freqüentes são vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelação vascular, chamando atenção para as alterações endoteliais. O que se observa, é um desbalanço entre vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico) e vasoconstritores (tromboxano, endotelina), produzido pelo endotélio alterado, levando à diminuição das substâncias vasodilatadoras e ao aumento da produção das vasoconstritoras. Se essas anormalidades são a causa ou o resultado da doença, até o momento permanece incerto.[6]

Hipertensão arterial pulmonar familiar (HAPF)

Foi descrita em 1951 por Dresdale, ao observar a ocorrência dessa doença em vários membros de uma família.[15] Desde então, várias publicações têm chamado a atenção de que talvez ela seja mais comum do que se acredita, em parte por não se investigar os demais membros da família desses pacientes, e também pela penetrância bastante reduzida. A mutação ocorre no gene BMPR2, que é autossômico dominante com penetração incompleta, localizado no cromossoma 2q33. Mutações nesse receptor têm sido encontradas em aproximadamente 50% dos pacientes com a forma familiar. Como a penetrância é baixa, a maioria dos indivíduos com a mutação pode nunca manifestar a doença, embora possa transmitir para a geração seguinte. Tal gene pertence à família TGF-β (transforming *growth factor*-β), e tem papel fundamental na regulação do crescimento e da proliferação celular. Até o momento foram descritos 46 tipos de mutações no gene BMPR2.[16] Tal mutação também tem sido encontrada em 6% a 25% entre todos os casos de HAPI.[17] A idade da manifestação, o quadro clínico e hemodinâmico não diferem dos pacientes com a forma idiopática,[18] havendo, no entanto, a tendência dos indivíduos da próxima geração apresentarem a doença em uma idade mais jovem (antecipação genética).[19]

Hipertensão arterial pulmonar associada a outras doenças

Colagenoses

A HP é uma complicação bem conhecida das doenças do tecido conectivo, destacando-se a esclerodermia, principalmente na síndrome CREST (calcinose subcutânea, fenômeno de Raynaud, alteração na motilidade do esôfago, esclerodactilia e telangectasia). O diagnóstico de HP é feito em média 14 ± 5 anos da descoberta da esclerodermia.[20] Outras doenças, como lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide e dermatomiosite, podem estar associadas com a HP. Tais estudos evidenciaram uma preponderância no sexo feminino, e os achados histopatológicos observados nesses pacientes são semelhantes aos da HAPI. A evolução dos pacientes com HP associada a doenças do colágeno mostra uma alta mortalidade, quando comparada com outras etiologias, independentemente do uso de vasodilatadores.[21]

Relacionada a cardiopatias congênitas com *shunt* sistêmico-pulmonar

A HP é uma complicação dos defeitos congênitos cardíacos caracterizados por um *shunt* crônico da esquerda para a direita (E ⇒ D), como: comunicação interventricular, defeito total do septo atrioventricular, persistência do canal arterial, janela aortopulmonar, tronco arterial comum e ventrículo único. Inicialmente apresentam um período de RVP diminuída e fluxo pulmonar elevado. Ocorrem então alterações morfológicas na circulação pulmonar decorrentes do estímulo fluxo-pressão, que com o passar do tempo são: hipertrofia da camada média das arteríolas, proliferação da íntima e fibrose, oclusões de arteríolas menores e, eventualmente, lesão plexiforme. Quando a RVP alcança os níveis sistêmicos, o *shunt* se torna D ⇒ E. Foi Viktor Eisenmenger quem primeiro descreveu os achados clínicos de um paciente com HP e *shunt* D ⇒ E, em 1897.[22] O termo síndrome de Eisenmenger foi então nomeado, por Paul Wood, para os pacientes portadores de HP como conseqüência de uma conexão sistêmico-pulmonar, com inversão do *shunt* para D ⇒ E ou *shunt* bidirecional.[23]

O risco de desenvolver a HP é multifatorial, sendo o diâmetro do defeito o mais significativo. Como exemplo, defeitos discretos e moderados do septo interventricular desenvolvem HP em 3% dos casos. Entretanto, defeitos do septo interventricular maiores que 1,5 cm desenvolvem a HP em 50% dos casos. Com isso fica bem evidenciada a importância do diâmetro do defeito, assim como a noção de que a lesão vascular pulmonar resulta da agressão mecânica endotelial, decorrente do elevado fluxo pulmonar. No entanto, o tipo de defeito também é importante, pois quase todos os pacientes portadores do tronco arterial comum e também duas vezes mais pacientes portadores de comunicação interventricular com qualquer diâmetro, quando comparados com os com comunicação interatrial, desenvolvem HP.

Mesmo entre os pacientes com comunicação interatrial a incidência é diferente, dependendo do local da comunicação (16% quando o defeito é do tipo seio venoso e 4% no tipo *ostium secundum*).[24,25] As alterações vasculares que ocorrem nesse grupo de cardiopatias com *shunt* E ⇒ D, desenvolvendo posteriormente a HP, foram classificadas por Heath e Edwards (Tabela III).[26] Nas crianças, a progressão das alterações vasculares se correlaciona com a gravidade da HP, enquanto nos adultos essa correlação é incerta. Graus mais elevados da classificação (3 a 6) são associados com doença irreversível, com resistência vascular elevada e fixa (RVP > 10 U ou 800 dynes/seg/cm^{-5}).

Com o advento de novos medicamentos para o tratamento da HP, esse conceito está se modificando.[27] Quanto à apresentação clínica, a cianose é resultado do *shunt* D ⇒ E, podendo ser evidente no repouso, ou então durante o exercício, inicialmente. Outras manifestações incluem: hemoptise, policitemia, tendência à trombose, embolia paradoxal através do defeito septal com acidente vascular cerebral. Hopkins et al.[28] observaram uma melhor sobrevida em três anos no grupo de pacientes com síndrome de Eisemmenger (77%) em relação aos pacientes com hipertensão arterial pulmonar primária (35%). As razões para tanto sugerem ser: o grau de HP pode ser similar nos dois grupos, mas a progressão da lesão vascular é mais lenta nos portadores de cardiopatia e, com isso, o VD tem um tempo maior para se adaptar; o próprio defeito passa, então, a ser um mecanismo de defesa, funcionando como um escape para o VD com sobrecarga, preservando o DC.[28] Quanto aos preditores de mortalidade, presença da trissomia do cromossomo 21, início dos sintomas com poucos anos de evolução, gravidez, síncope, hemoptise,

Tabela III. Classificação de Heath e Edwards para a hipertensão arterial pulmonar com relação a cardiopatias congênitas com defeito septal[28]

Grau I: hipertrofia da média	Grau II: hipertrofia da média com proliferação da íntima
Grau III: oclusão arterial por tecido fibroelástico	Grau IV: vasos dilatados e a média é anormalmente fina
Grau V: lesão plexiforme	Grau VI: presença de arterite necrotizante

presença de arritmias supraventriculares e baixa saturação de O_2 são os mais relevantes.[29,30]

Relacionada à hipertensão porta

A hipertensão porta, ao contrário das hepatopatias, parece ser o fator de risco determinante para o desenvolvimento da HP, muito embora as doenças hepáticas sejam a causa mais comum de hipertensão porta. O mecanismo mais provável sugere ser a presença de anastomoses sistêmico-porta permitindo a presença de substâncias vasoconstritoras e vasoproliferativas, como a serotonina, que normalmente são metabolizadas pelo fígado, alcançarem a circulação pulmonar. Os achados histopatológicos pulmonares desses pacientes são semelhantes aos achados dos pacientes com HAPI. Em estudos feitos em pacientes com hipertensão porta que vão se submeter a transplante de fígado, a prevalência de HP é entre 3,5% e 8,5%, com o diagnóstico feito na maioria deles quatro a sete anos após o diagnóstico da hipertensão porta. Apesar do quadro clínico ser semelhante ao da HAPI, hemodinamicamente o grupo da hipertensão portopulmonar apresentam um DC mais alto e RVP mais baixa. Embora seja uma contra-indicação ao transplante de fígado, em alguns indivíduos o transplante leva à reversão do quadro.[31,32] Pacientes apresentando quadro clínico de HP com diminuição de plaquetas e alteração da função hepática devem ser avaliados quanto à presença da hipertensão portopulmonar.

Relacionada à infecção pelo vírus da imunodeficiência

Aproximadamente noventa casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com HP foram relatados, e na grande maioria nenhum fator adicional predisponente foi identificado para a HP. Os achados clínicos e hemodinâmicos são similares aos pacientes com HAPI, mas a evolução no grupo com HIV é mais rápida e o prognóstico é pior, com presença da lesão plexiforme em 85% dos casos. O mecanismo mais sugestivo é pelo efeito indireto de macrófagos e linfócitos ativados na produção de citocinas e fator de crescimento e/ou inibição dos canais de potássio com vasoconstrição.[33-35]

Relacionada ao uso de anorexígenos

As substâncias anorexígenas (fenfluramina, dexfenfluramina) atuam na liberação de serotonina e inibem sua recaptação pelo cérebro, resultando em supressão do apetite e perda de peso. Muito embora o uso desses medicamentos tenha sido associado com um aumento de 23 vezes para o risco de desenvolver a HP, a incidência anual na população permaneceu muito baixa, sugerindo mais que uma condição predisponente para o seu desenvolvimento.[36] O risco de desenvolver a HP aumenta acentuadamente com a duração do seu uso, principalmente após o terceiro mês. Essas substâncias também atuam como bloqueadores dos canais de potássio, promovendo, assim, a vasoconstrição pela facilitação da entrada do cálcio nas células musculares lisas.[37]

Associada a outras doenças

A doença de armazenamento de glicogênio do tipo I é bastante rara (1/100 mil), causada pela deficiência da G6-fosfatase, com sete relatos na literatura médica de HP grave. Alguns estudos têm sugerido que ela surge como conseqüência da produção anormal de aminas vasoconstritoras, como a serotonina. Os achados histológicos pulmonares não apresentam diferença em relação às outras etiologias de HAP; entretanto, evoluem com piora progressiva em pouco tempo.[38] A teleangectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber) cursa com epistaxe, sangramento do tubo digestivo e malformações arteriovenosas nos pulmões, cérebro e fígado. A presença dessas alterações na circulação pulmonar pode causar *shunt* D $\Rightarrow$ E, com sangue insaturado na circulação sistêmica, embolia paradoxal e acidente vascular cerebral, com baixa RVP. Apesar disso, a HP tem sido descrita nesses pacientes com achados clínicos e histopatológicos semelhantes aos pacientes com HAPI. O estudo genético desses pacientes revelou alterações em dois outros genes que também codificam receptores da família TGF-β.[39,40]

Hipertensão arterial pulmonar associada com envolvimento venoso e capilar pulmonar

Doença pulmonar veno-oclusiva

É uma forma muito rara de HAP, na qual o exame histopatológico revela a presença de obstrução excêntrica da íntima por fibrose nas veias e vênulas pulmonares, que pode ser o resultado da arterialização dessas veias, levando à congestão capilar. Geralmente apresentam uma distribuição segmentar, afetando alguns segmentos e outros não. A tomografia com ventilação/perfusão revela anormalidades difusas, não-segmentares, sugerindo o diagnóstico. O tratamento é muito difícil, devendo ser considerada a possibilidade de transplante pulmonar.[41]

Hemangiomatose capilar pulmonar

É uma condição bastante rara, que se caracteriza pela proliferação irregular e focal de vasos muito finos no parênquima pulmonar (microvasculatura), nos tecidos ao redor dos brônquios, e na adventícia dos vasos pulmonares maiores. Podem ocasionar hemorra-

gias alveolares e apresentar achados histológicos como hipertrofia da média e fibrose da íntima, semelhante aos pacientes com HP, tornando às vezes difícil o diagnóstico diferencial entre essa entidade e a HAPI. O raio X de tórax mostra um padrão retículo-nodular difuso bilateral, com aumento dos hilos. A tomografia com perfusão pode ajudar a fazer o diagnóstico, ao evidenciar áreas com aumento da vascularização. O tratamento definitivo para esses pacientes é o transplante pulmonar.[13]

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Pode apresentar características de hipertrofia, hipoplasia ou reativa. Na forma hipertrófica, as artérias pulmonares apresentam uma significativa hipertrofia da camada muscular lisa por vasoconstrição persistente fetal, secundária ao sofrimento fetal crônico. Na hipoplásica, os pulmões, bem como as artérias pulmonares, não completaram seu desenvolvimento geralmente pela presença de hérnia diafragmática congênita ou por escoamento prolongado do líqüido amniótico. Quanto à forma reativa, os pulmões são presumivelmente normais, mas a vasoconstrição causa a HP provavelmente pela presença de substâncias vasoconstritoras, como tromboxano. A forma de apresentação clínica é muito variável, com taquipnéia e cianose pela presença de *shunt* D ⇒ E pelo forameoval.[42]

Hipertensão venosa pulmonar (Elevação da pressão em veias pulmonares pelo aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo, levando ao aumento passivo da pressão arterial pulmonar)

Abrange uma grande variedade de doenças que comprometem a função sistólica e diastólica do VE, as valvopatias mitral e aórtica, o mixoma de AE, as cardiomiopatias restritivas e a pericardite constritiva. São as causas mais comuns de HP reversível. A vasoconstrição arterial pulmonar ocorre como resposta ao aumento da Pvp. Tais doenças são discutidas com mais detalhes nos respectivos capítulos.

Hipertensão pulmonar associada a doenças respiratórias ou hipóxia

Dentro dessa categoria, o fator causal mais importante é a oxigenação inadequada do sangue arterial, levando à vasoconstrição pulmonar, seja por uma doença pulmonar, controle respiratório inadequado, seja por exposição crônica a altas altitudes. A policitemia e a obstrução vascular secundárias à hipóxia ocupam um papel também significativo no aumento da RVP. As alterações induzidas pela vasoconstrição decorrente da hipóxia crônica, com períodos de exacerbação, eventualmente progridem para o remodelamento vascular pulmonar. No endotélio, a hipóxia provoca redução da produção de óxido nítrico e aumento da produção de endotelina. Nas células musculares lisas há o bloqueio dos canais de potássio com facilitação para a entrada de cálcio e vasoconstrição, bem como o bloqueio de proteínas reguladoras do crescimento e da diferenciação celular.[43-48] A HP resultante da hipóxia geralmente não atinge níveis tão elevados, com níveis bem menores de PmAP em relação aos níveis vistos na HAPI. Publicações recentes têm sugerido que HP discreta (PmAP entre 25 e 35 mmHg) é um achado freqüente nos pacientes com enfisema pulmonar. Como regra, a sobrevida depende da gravidade e da progressão da doença pulmonar, em vez da hemodinâmica pulmonar. Scharf et al.,[49] no entanto, correlacionaram a presença da HP com o aumento da mortalidade.

Hipertensão arterial pulmonar decorrente de tromboembolismo pulmonar crônico e/ou agudo

Nesse grupo, temos as doenças que causam obstrução proximal e/ou distal da artéria pulmonar, bem como a embolia pulmonar. A obstrução pode ser por trombo, êmbolo, tumor, parasita ou corpo estranho (ver Capítulo 1 desta seção).

Miscelânia

Aqui estão agrupadas as formas de HP com mecanismos ainda não esclarecidos ou não compartilhados com as entidades relacionadas aos grupos anteriores. O acometimento pulmonar pela sarcoidose pode ser pela alteração na própria microcirculação pulmonar ou pela lesão do parênquima pulmonar adjacente aos vasos pulmonares. A HP desses pacientes tende a ser de grau leve, quando comparada com a HP de outras causas. Ocasionalmente, no entanto, podemos encontrar graus mais avançados, principalmente nos pacientes com lesão vascular direta. Nesse grupo, a sarcoidose pode funcionar como um fator desencadeante (*trigger*) para o desenvolvimento da forma mais grave de HP.[13]

Patogênese da hipertensão arterial pulmonar

A despeito de termos um grupo tão heterogêneo de doenças e agressões que resultam em elevação da pressão arterial pulmonar, a lesão vascular que durante muitos anos foi considerada como vasoconstritora atualmente é considerada proliferativa.[7,50-52] Há uma obstrução progressiva do leito vascular pulmonar, e os principais achados são: 1) proliferação celular que envolve a íntima, a média e a adventícia das artérias menores e arteríolas, resultando em aumento da espessura desses vasos; 2) presença da lesão plexiforme, caracteri-

zada pela proliferação das células endoteliais, células musculares lisas e miofibroblastos; 3) trombose *in situ*, principalmente nas artérias menores, secundária ao aumento da agregação das plaquetas e da disfunção endotelial.[7,50-52] Essa forma de remodelação vascular pulmonar tem limitado valor diagnóstico, pois acha-se presente em todas as formas da hipertensão arterial pulmonar pré-capilar.

Nas fases iniciais da HAP, o predomínio é da hipertrofia da camada muscular com vasoconstrição. Se esse tipo de lesão for difusa nos pulmões, pode levar a alterações hemodinamicamente significativas, havendo a oportunidade de se utilizar os medicamentos vasodilatadores (bloqueador dos canais de cálcio) com o intuito de promover o relaxamento da camada muscular e reduzir a RVP.[53] Com a evolução da doença, os achados proliferativos predominam, havendo a obstrução da luz das arteríolas pré-capilares, não havendo mais oportunidade para o uso do tipo bloqueador dos canais de cálcio, mas para os vasodilatadores que também atuam no processo proliferativo da íntima e da adventícia.[7,53] Ainda é incerto quanto à patogênese que levou esse grupo tão heterogêneo de doenças a determinar a lesão vascular.[54-56] Ao que tudo indica, a HAP ocorre em indivíduos suscetíveis, após um estímulo no leito vascular pulmonar, resultando em lesão vascular progressiva com achados patológicos característicos podendo ser observados nas Figuras 1 e 2.[56,57]

Quanto ao estímulo inicial, esse pode ser, por exemplo, o uso de substâncias anorexígenas, ou ainda o aumento do fluxo pulmonar pela presença de cardiopatia congênita com *shunt* E ⇒ D. Com relação à suscetibilidade, vários estudos têm mostrado a importância dos fatores genéticos envolvidos na gênese da HP, correlacionando-os com os achados histológicos nesses pacientes. Foram então fundamentais os estudos do genoma de indivíduos portadores da HAPF, com a descoberta de um gene anormal no cromossomo 2q33. Tal gene codifica um receptor chamado de BMPR2 que pertence à família TGF-β (*transforming growth factor-*β), e tem papel fundamental na regulação do crescimento e da proliferação celular. Assim, provavelmente, indivíduos com mutação no gene que codifica tal receptor BMPR2, expostos a um determinado estímulo inicial, podem desenvolver uma proliferação endotelial pela perda do controle do mecanismo de crescimento celular.[58,59] Alguns autores sugerem que, tanto nos indivíduos com HAPI ou primária, familiar e associada ao uso de anorexígeno, bem como nas formas secundárias, o endotélio vascular pulmonar contém célula ou células progenitoras com capacidade de crescimento alterado. No primeiro grupo, a perda do controle de crescimento celular seria proveniente de uma única célula que sofreu mutação, adquirindo vantagem seletiva de crescimento (monoclonal). Já no grupo de hipertensão secundária, a observação é que várias células foram estimuladas (policlonal), sendo a diferença primordial

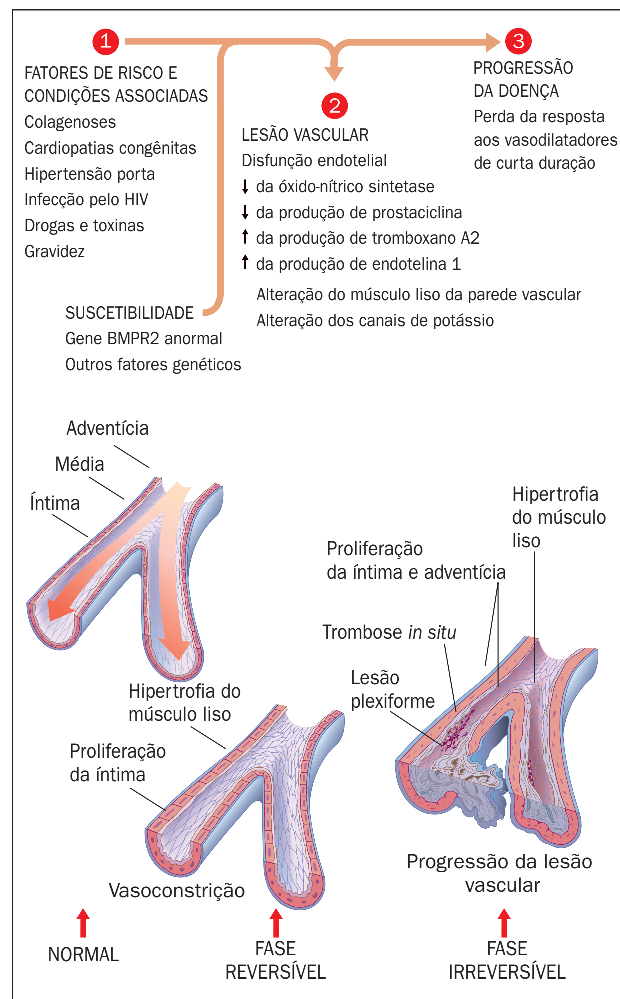


Figura 1. Etiopatogenia da hipertensão arterial pulmonar.
Gaine S. Pulmonary hypertension. JAMA 2000; 284:3160-68.

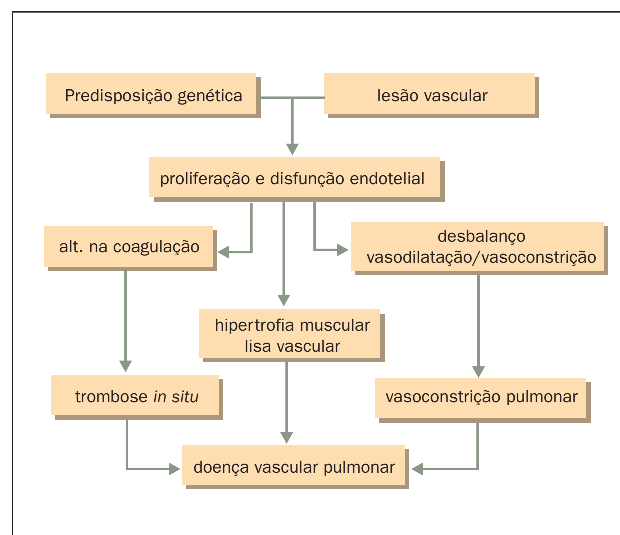


Figura 2. Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar.
Barst R. JACC 2007; 49:1572-3.

entre esses grupos o estímulo inicial que faria essas células crescerem. Neste último grupo, o mecanismo inicial envolvido seria vascular local, como o estresse de cisalhamento, em vez da mutação como desencadeador da proliferação celular.[60]

Outros estudos têm chamado a atenção para a existência de determinantes genéticos que controlam o tônus vasomotor arterial pulmonar. Como exemplos, a alteração do gene que codifica os canais de potássio (K^+) e do transportador da serotonina. Quanto aos canais de K^+, os canais não codificados determinariam uma menor passagem de K^+ para dentro da célula muscular lisa, e com isso facilitaria a maior entrada do cálcio, levando à vasoconstrição e à hipertrofia.[61] A alteração na codificação do transportador da serotonina estimularia a importante vasoconstrição.[62-64]

O endotélio ocupa um papel importante na etiopatogênese da HAP, pela produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, atuando diretamente no tônus e na função vascular. Em condições normais, há um equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e as vasoconstritoras. Em exames histoquímicos dos pulmões de pacientes com HAP, observa-se: menor expressão da óxido nítrico sintetase, diminuindo a síntese do óxido nítrico (NO), que tem propriedades vasodilatadora e antiproliferativa pelo endotélio; diminuição da síntese da prostaciclina (vasodilatador), com aumento da produção de tromboxano A2, que é um potente vasoconstritor e também estimula a agregação de plaquetas; maior produção da endotelina-1, que é um potente vasoconstritor e fator mitogênico. O resultado é uma alteração no tônus vasomotor com vasoconstrição exagerada e vasodilatação prejudicada, levando à remodelagem vascular pulmonar.[65-67]

Nos pacientes com HAP observa-se também uma atividade plaquetária aumentada, com os níveis de serotonina, fator inibidor ativador do plasminogênio e fibrinopeptídeo elevados, favorecendo a hipercoagulabilidade, e, assim, a trombose *in situ*.[68,69] Não se sabe ao certo se o estado de hipercoagulabilidade ocorre em resposta à HP, ou se ele tem papel importante em iniciar todo o processo; de qualquer modo, ele contribui significativamente para a progressão da doença vascular pulmonar.

Quadro clínico da hipertensão pulmonar

Em todas as formas de HP, os sintomas e os sinais obtidos no exame físico refletem não a causa da HP, mas sim os efeitos da vasculatura pulmonar anormal na PAP, no VD e no transporte de O_2. A HP é assintomática nas fases iniciais da doença, o que por vezes atrasa o diagnóstico da doença em até dois anos. A dispnéia aos esforços é o sintoma mais comum (60%). Assim, a HP deve ser sempre considerada naqueles pacientes com dispnéia sem uma causa aparente.[70] Fadiga e astenia também são sintomas bastante freqüentes, como expressões da baixa tolerância aos esforços. Angina com artérias coronárias normais pode ocorrer em até 30% dos pacientes, pois há um menor suprimento de O_2 miocárdico pela redução do gradiente sistólico de pressão através do miocárdio do VD, bem como um aumento do consumo de O_2 atribuído ao elevado estresse da parede do VD. A síncope pode ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes, especialmente nos mais jovens, pela presença de arritmias ou então pela vasodilatação sistêmica com hipotensão, decorrente da incapacidade de aumentar o DC.[71]

Como a HP pode estar associada a uma variedade de doenças, deve-se fazer uma anamnese cuidadosa, buscando evidências de outra comorbidade. A presença de fenômeno de Raynaud, artralgias, edema das articulações das mãos ou outros sintomas que sugiram doença do colágeno deve levar o médico a considerar uma queixa de dispnéia como sugestiva da presença da HAP. A dispnéia progressiva até paroxística noturna sugere mais a hipertensão venocapilar pulmonar pela disfunção do VE ou valvopatia do lado esquerdo do coração. O relato de apnéia noturna deve levar o médico a considerar o distúrbio do sono e da respiração como causa principal ou então contribuindo para o agravamento do quadro. Edema de membros inferiores (MMII), ascite e anorexia estão geralmente presentes nos indivíduos com disfunção importante do VD e regurgitação tricúspide.[72] É importante o acompanhamento clínico por meio de uma avaliação qualitativa da tolerância ao esforço físico, permitindo assim uma melhor observação da progressão da doença, da resposta ao tratamento, e do prognóstico. Em 1998, a Organização Mundial da Saúde introduziu uma adaptação da NYHA para a classificação da capacidade funcional para os pacientes com HP, que pode ser visibilizada na Tabela IV.[12]

O estudo de D'Alonzo et al.,[9] realizado com pacientes portadores de HAP primária, mostrou que entre pacientes não tratados em classe funcional III e IV a sobrevida média foi respectivamente de 2,5 anos e seis meses; quanto aos indivíduos em classe I e II, a sobrevida foi de cinco anos.

Quanto aos antecedentes individuais e familiares, com o reconhecimento da predisposição genética na HP, deve-se valorizar a pesquisa de outros membros da família que possam ter sintomas ou um diagnóstico estabelecido de HP. O mesmo se aplica às doenças do colágeno. Com relação ao uso de medicações, deve ser questionada a utilização de substâncias anorexígenas, bem como as utilizadas em quimioterapia, como a ciclofosfamida, o etoposide, a mitomicina-C e a bleomicina. Pacientes com história de hepatopatia crônica, infeção pelo vírus HIV, apnéia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também devem ser cuidadosamente investigados quanto à presença da HP.

Tabela IV. Classificação da Organização Mundial da Saúde para o grau funcional dos pacientes com hipertensão pulmonar (HP)

Classe	Descrição
I	Pacientes com HP sem limitações para as atividades habituais; atividades regulares não causam aumento da dispnéia, fadiga, dor precordial ou pré-síncope.
II	Pacientes com HP que apresentam discreta limitação às atividades físicas; não apresentam sintomas ao repouso, mas as atividades físicas habituais levam ao incremento da dispnéia, fadiga, dor precordial ou pré-síncope.
III	Pacientes com HP que apresentam importante limitação em suas atividades físicas. Não apresentam sintomas no repouso, mas atividades menores do que as habituais levam ao aumento da dispnéia, fadiga, dor precordial ou pré-síncope.
IV	Pacientes com HP que têm restrições a qualquer tipo de atividade física no repouso e podem ter sinais de falência do VD. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes no repouso; os sintomas sempre se acentuam com qualquer tipo de atividade.

Exame físico

Os achados mais importantes são relacionados à insuficiência ventricular direita, como estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de MMII. Outros sinais, que quando presentes fazem suspeitar da presença da HP, são: hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha (90% dos casos), clique de ejeção protossistólico pela interrupção súbita da abertura da valva, sopro mesossistólico pela presença do fluxo turbulento pela valva pulmonar, quarta bulha, impulsão sistólica do VD palpável no bordo esternal esquerdo;[70] em situações mais avançadas, o sopro holossistólico de regurgitação tricúspide e o sopro diastólico de regurgitação pulmonar. A presença de hipotensão arterial e extremidades frias são indicativos de redução significativa do DC e vasoconstrição periférica. Quando a cianose se faz presente, sugere a presença de *shunt* D ⇒ E, disfunção ventricular direita grave com baixo DC, ou ainda relação ventilação/perfusão prejudicada. A presença de baqueteamento digital é muito rara na HAPI, e, quando presente, deve ser pesquisada cardiopatia congênita ou doença pulmonar veno-oclusiva.[73]

Na ausculta pulmonar, a presença de estertores bilateralmente sugere congestão venocapilar, e a diminuição do murmúrio vesicular pode sugerir fibrose pulmonar ou derrame pleural. Outros sinais respiratórios são expiração prolongada e sibilos, por provável obstrução das vias aéreas. Obesidade, cifoescoliose e aumento das amígdalas representam possíveis causas de hipoventilação. Alterações na pele e artrite sugerem doença do colágeno, e na presença de varizes em MMII deve-se pesquisar a presença de trombo e da doença tromboembólica pulmonar. A Tabela V resume os sintomas e sinais do exame físico.

Exames complementares

A HP é uma doença grave e o aparecimento dos sintomas e sinais no exame clínico já indica um estágio avançado. Assim, um dos objetivos principais é seu diagnóstico precoce por meio de técnicas não-invasivas de fácil obtenção, que permitam avaliar a doença vascular pulmonar em uma fase ainda pré-sintomática, ou então na fase inicial dos sintomas.

Radiografia do tórax

A maioria dos pacientes assintomáticos com HP tem radiografia do tórax sem alterações. Os sinais mais sugestivos da presença da HP são o aumento dos hilos

Tabela V. Sintomas e sinais mais importantes da hipertensão pulmonar (HP)

Sintomas	Sinais
Dispnéia	Pressão arterial normal ou baixa (rara/elevada)
Fadiga	Distensão de veias jugulares
Edema de membros inferiores	Alterações na ausculta pulmonar
Fraqueza	B4, clique de ejeção, > P2
Astenia	SS de regurgitação tricúspide
Palpitações	SD de regurgitação pulmonar
Ascite	Hepatomegalia e ascite
Angina	Edema de MMII
Síncope e pré-síncope	Cianose

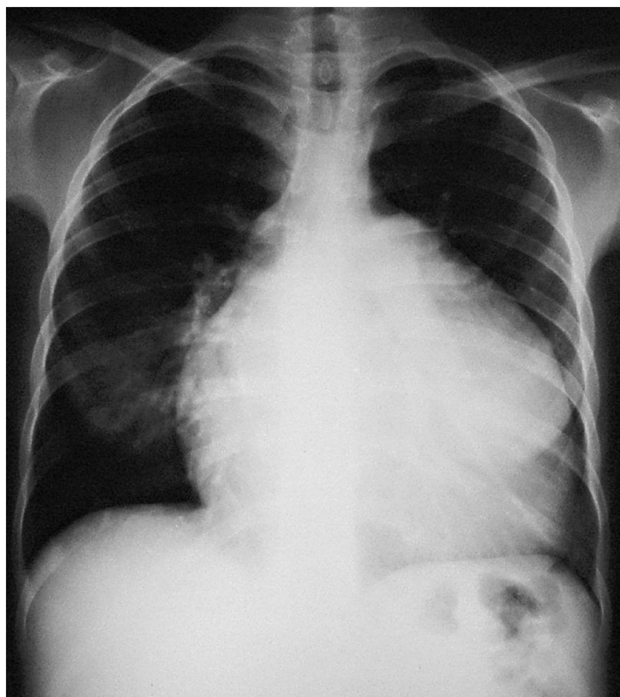


Figura 3. Radiografia do tórax (PA), mostrando grande aumento da área cardíaca às custas das cavidades direita e tronco pulmonar proeminente, com atenuação vascular periférica.

Tabela VI. Alterações eletrocardiográficas na hipertensão pulmonar (HP)

Desvio do eixo de SAQRS para direita
Relação R/S em V1 > 1 e < 1 em V5 e V6
Complexo qR em V1
Complexo rSR' em V1
Alterações do ST com inversão da onda T de V1 a V4
Onda P ≥ 2,5 mm em DII, DIII e aVF (sobrecarga do átrio direito)

pulmonares com diminuição da vascularização pulmonar periférica (Figura 3); porém, a ausência da atenuação da vascularização não deve excluir a presença da HP.[70] Nas formas mais avançadas encontra-se também aumento do VD. A radiografia de tórax é útil ainda para avaliação das doenças associadas à HP: a presença da congestão venosa pulmonar deve sugerir a hipertensão pós-capilar por doenças do lado esquerdo do coração, veno-oclusiva pulmonar e da hemangiomatose capilar. A hiperinsuflação pulmonar sugere a DPOC, e a cifose pode atuar como um processo restritivo da ventilação pulmonar. A atenuação focal da vascularização pulmonar em paciente com quadro clínico sugestivo de HP pode sugerir embolia pulmonar. Parece não existir correlação entre o grau da HP e as alterações encontradas na radiografia do tórax.[72]

Eletrocardiograma

As alterações no eletrocardiograma refletem o aumento das cavidades direitas, que, quando presentes,

Figura 4. Eletrocardiograma mostrando sinais da sobrecarga do ventrículo direito (desvio do SÂQRS acima de 90° e complexo rsR' em V1), inversão da onda T de V1 a V6.

indicam a presença de HP hemodinamicamente acentuada (Tabela VI e Figura 4).

Essas alterações, entretanto, têm baixa sensibilidade e especificidade na detecção da HAP.[74] Apesar disso, algumas alterações podem ter valor prognóstico como a amplitude aumentada da onda P ⩾ 2,5 mm em DII, que é associada com risco 2,8 vezes maior de morte em seis anos.[75]

Ecocardiograma Doppler

A avaliação pelo ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT) é fundamental nos pacientes com suspeita clínica de HAP, pois permite uma estimativa não-invasiva bastante acurada da PAP, da função do VD e da regurgitação tricúspide. O ETT também é importante para o diagnóstico de cardiopatias que possam estar contribuindo para o aumento da PAP. Os achados mais freqüentes são: artéria pulmonar dilatada, aumento das cavidades direitas e da veia cava inferior. A estimativa da pressão sistólica do VD (PSVD) e da PSAP é realizada pela obtenção da curva da velocidade de fluxo da regurgitação tricúspide (v) pelo Doppler contínuo, utilizando a equação de Bernoulli modificada para o seu cálculo: $4v^2$ + pressão do AD (Figura 5). A correlação dos valores obtidos com as medidas obtidas pelo cateterismo cardíaco é muito boa.[76] Na ausência de obstrução valvar ou subvalvar pulmonar, a PSAP é igual à PSVD. Em um estudo recente, ficou evidenciada a importância da correção pelo IMC e pela idade, uma vez que valores de PSAP > 40 mmHg foram encontrados em mais de 5% dos indivíduos sadios com idade > 50 anos ou IMC > 30 kg/m^2.[77] Também a PDAP e a PmAP podem ser estimadas a partir da velocidade obtida na regurgitação pulmonar pelo Doppler (Figura 6):[78] PAPD = $4\,vf^2$ + PAD, e PmAP = $4vi^2$ + PAD; em que vf = velocidade máxima no final da regurgitação diastólica pulmonar, e vi = velocidade máxima inicial da regurgitação pulmonar. A obtenção das medidas do tempo de ejeção do VD, do tempo da aceleração do fluxo pulmonar na sístole e do período pré-ejetivo podem ser utilizadas como parâmetros da avaliação da PAP quando a regurgitação tricúspide ou a regurgitação pulmonar não estão presentes.[79]

Recentemente, um novo índice de avaliação do enchimento do VD tem sido descrito, chamado de razão E/Ea, onde E é a velocidade de enchimento rápido do fluxo tricúspide e Ea o enchimento rápido obtido pelo Doppler tecidual do anel da válvula tricúspide. Uma razão entre essas velocidades > 6 tem sensibilidade de 79% e especificidade de 73% para PAD ≥ 10 mmHg.[80]

Para a avaliação da função do VD, dada a arquitetura complexa dessa cavidade, os índices que quantificam o diâmetro, a área e o volume não são sempre reprodutíveis, bem como são altamente operador-dependente.[5] Nas formas mais graves de HP, o VE tem cavidade normal ou diminuída e o VD apresenta-se hipertrófico pela sobrecarga sistólica. O septo interventricular apresenta movimentação anormal, bem caracterizada pelo desvio da movimentação do septo para a esquerda no final da sístole e início da diástole e pela pressão anormalmente elevada no VD, durante todo o ciclo cardíaco. O grau de deslocamento do septo se correlaciona com o gradiente

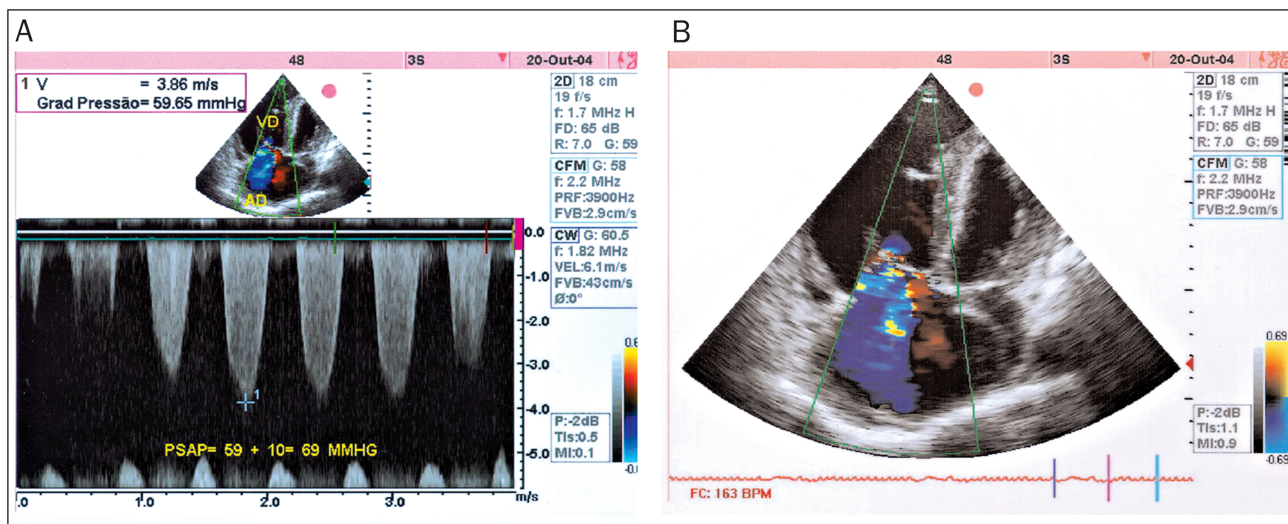


Figura 5. O ecocardiograma Doppler mostrando o refluxo tricúspide, utilizado para o cálculo da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar. Velocidade de pico = 3,96 m/s e gradiente AD/VD = 59,65 mmHg. A pressão do átrio direito foi estimada em 10 mmHg, pois a veia cava inferior apresentava-se dilatada. B, aumento das cavidades direita com refluxo tricúspide (azul) ao Doppler colorido.

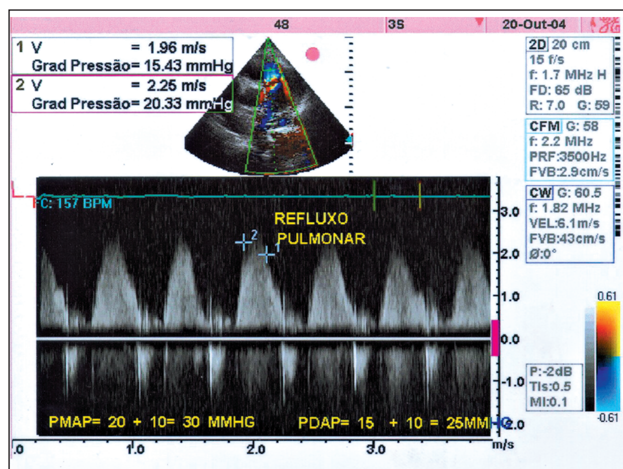


Figura 6. Ecocardiograma Doppler mostrando o refluxo pulmonar com as velocidades final (1) e inicial (2) utilizadas para o cálculo da pressão diastólica da artéria pulmonar e da pressão média da artéria pulmonar, respectivamente.

transeptal e com a PAD (Figura 7). As modificações na geometria do VD também influenciam o enchimento do VE, prolongando o tempo de relaxamento isovolumétrico e diminuindo o enchimento rápido.[81] A presença da regurgitação tricúspide significativa leva, então, a sobrecarga de volume do VD. Com relação à hipertensão pulmonar primária, valores mais elevados da PmAP são associados com maiores alterações na movimentação do septo interventricular e com diminuição da função contrátil do VD.[82] A avaliação global (sistólica e diastólica) do VD pode ser feita pela obtenção do índice de *performance*, pela obtenção das medidas do tempo de ejeção do VD, e dos períodos de relaxamento isovolumétrico e pré-ejetivo por meio do Doppler da valva tricúspide e do fluxo pulmonar. Tal índice mostrou uma correlação muito boa com os sintomas e com a sobrevida de pacientes com HAPI, não sendo influenciado pelos fatores freqüência cardíaca, pressão e dilatação do VD e regurgitação tricúspide.[83]

Uma proporção significativa dos pacientes com HAP apresenta derrame pericárdico, geralmente por causa das elevadas pressões no AD, causando assim maior dificuldade da drenagem venosa e linfática. Publicação recente mostrou a relação entre a presença de derrame pericárdico (Figura 7B) como indicador de descompensação do VD e preditor importante de efeitos adversos.[84]

Avaliação pela resposta ao exercício

Pode ser realizada utilizando o teste de caminhar durante seis minutos, procurando atingir a maior distância possível, avaliando-se o grau de dispnéia, a distância percorrida e a saturação de O_2 ao final da caminhada, em comparação com os níveis obtidos na condição basal. A resposta fisiológica da circulação pulmonar durante o exercício é aumentar muito pouco a PAP, apesar de o DC dobrar ou até triplicar, pela maior distensibilidade vascular pulmonar, bem como pelo recrutamento de outros vasos pulmonares. O teste de seis minutos representa bem as atividades diárias dos pacientes. Pode ser realizado com segurança, evitando o aparecimento da síncope que pode ocorrer durante um exercício máximo, fornecendo informa-

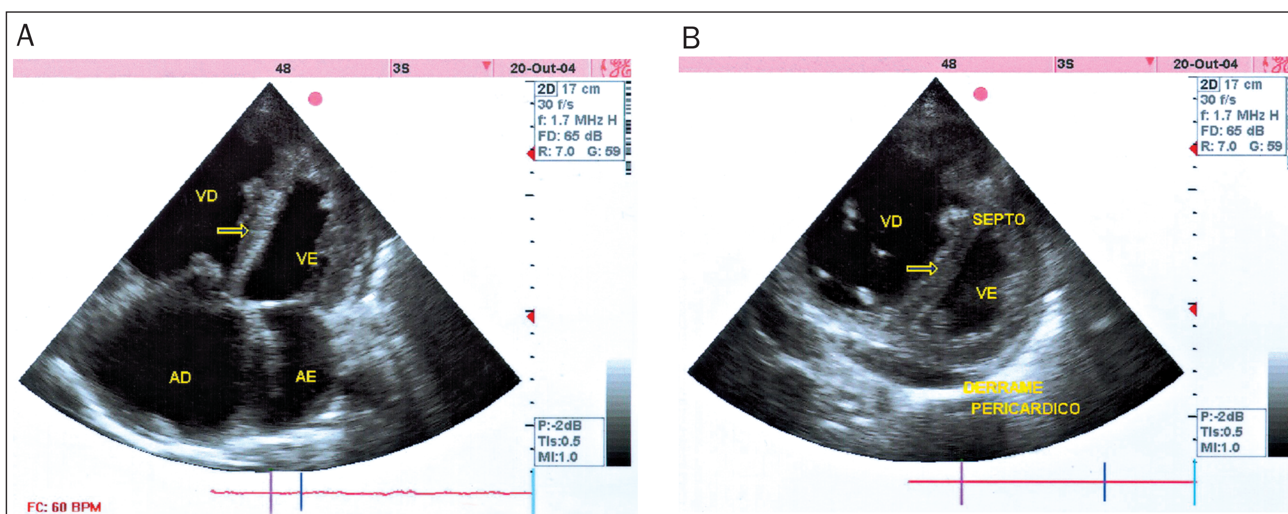


Figura 7. Ecocardiograma mostrando: A, aumento das cavidades direita, com movimento do septo interventricular (seta) para a esquerda; B, ventrículo direito dilatado, com movimento do septo interventricular para a esquerda (seta) e presença de derrame pericárdico discreto.

ções valiosas quanto ao grau da doença vascular pulmonar, bem como avalia a resposta terapêutica e sua evolução.[72] Myamoto et al.,[85] estudando indivíduos portadores de HAP primária, observaram uma menor sobrevida no grupo que caminhou menos que 332 metros em seis minutos, em relação ao grupo que alcançou uma distância maior. Quanto à ergoespirometria, pode ser realizada em pacientes com HP, evitando-se, no entanto, o exercício máximo pelo risco de síncope e morte súbita. A preservação do desempenho sistólico do VD é o fator determinante para essa avaliação funcional. Observou-se que em pacientes com hipertensão arterial pulmonar primária houve queda do consumo máximo de O_2, aumento da ventilação por minuto, baixo limiar anaeróbico e menor freqüência cardíaca máxima atingida, refletindo assim a diminuição da reserva cardíaca.[9]

Espirometria

É utilizada principalmente para excluir as doenças do parênquima pulmonar e obstruções de vias aéreas como causadoras da HP. Nos pacientes com HAPI e doença tromboembólica pulmonar, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam distúrbio restritivo.[70]

Avaliação da saturação de O_2

A grande maioria dos pacientes apresenta hipoxemia leve a moderada com hipocapnia, causada pelo desequilíbrio entre ventilação e perfusão; quando acentuado, pode ser devido a *shunt* intracardíaco D ⇒ E ou *shunt* intrapulmonar. A oximetria noturna é mais utilizada na avaliação dos indivíduos com doença apnéica do sono.[72]

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética

A tomografia helicoidal é o método mais utilizado na avaliação não-invasiva da anatomia da circulação pulmonar. As alterações mais freqüentemente observadas nos pacientes com HP por doença tromboembólica pulmonar são: dilatação do VD e das artérias pulmonares centrais, presença de material tromboembólico na luz arterial, aumento do fluxo na circulação colateral brônquica, variação significativa do diâmetro e da distribuição das artérias pulmonares, anormalidades do parênquima pulmonar consistentes com infarto prévio, atenuação em mosaico do parênquima pulmonar.[86,87] Nos pacientes com defeito de perfusão unilateral a tomografia pode sugerir diagnósticos diferenciais importantes, como: sarcoma, vasculite, tumor e mediastinite fibrosante.[88] A presença de padrão de atenuação em mosaico dos lobos inferiores é mais sugestiva de doença veno-oclusiva pulmonar.[73] A ressonância magnética fornece informações importantes sobre a morfologia das cavidades direitas, das artérias pulmonares e da função do VD. Mais recentemente, a angiorressonância magnética tridimensional com contraste tem mostrado resultados equivalentes à arteriografia digital na avaliação das artérias pulmonares menores.

Cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar

Esse exame é bastante utilizado para o diagnóstico da doença tromboembólica pulmonar, quando evidencia a presença de um ou mais segmentos pulmonares apresentando ventilação normal e hipoperfusão. Um exame negativo é altamente específico para excluir a doença tromboembólica. Um resultado falso-positivo, contudo, pode ocorrer em pacientes portadores de sarcoma pulmonar, vasculite de vasos maiores, compressões extrínsecas, doença pulmonar veno-oclusiva e na hemangiomatose capilar pulmonar.[89]

Cateterismo cardíaco

O cateterismo direito permanece ainda como padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico e caracterizar a HP nas formas pré e pós-capilar. É utilizado também para excluir a presença de *shunt* cardíaco e doenças que afetam o lado esquerdo do coração, avaliando assim as conseqüências da doença no lado direito do coração e a resposta de vasodilatação da circulação pulmonar (reserva funcional). Com isso, podem-se obter informações hemodinâmicas muito importantes para o prognóstico. Assim, de acordo com os níveis de PmAP, podemos classificar os pacientes em: HP leve (25 a 35 mmHg), moderada (35 a 45 mmHg) e grave (PmAP $\geqslant$ 45 mmHg). Os dois primeiros são mais comuns nos pacientes com HP secundária a causas cardíacas e a doença pulmonar obstrutiva crônica; já o nível grave é mais comum nos pacientes com HAP primária e no tromboembolismo pulmonar.[2-5,12] Nos pacientes com hipertensão portopulmonar, aumento moderado da PmAP é observado em mais de 20% dos pacientes, pelo aumento do DC e/ou da volemia, com RVP normal e Pvp normal ou discretamente elevada. Quando se encontra RVP elevada, há remodelamento da circulação pulmonar, com pior prognóstico.[90,91]

Na avaliação da função ventricular direita, elevação da PAD ($\geqslant$ 8 mmHg), elevação da pressão diastólica final do VD ($\geqslant$ 12 mmHg) e diminuição do índice cardíaco são indicativos de disfunção do VD.

Arteriografia pulmonar

É o procedimento de escolha para o diagnóstico da doença tromboembólica pulmonar, principalmente quando observam-se alterações importantes no exame de ventilação/perfusão, sugestiva de acometimento de grandes vasos pulmonares.[72]

Biópsia pulmonar

No geral, é considerada um procedimento de risco aumentado, não sendo realizada de rotina, pois também não acrescenta muitas informações adicionais. Os achados histopatológicos nas artérias pulmonares não são específicos, não diferenciando a doença tromboembólica pulmonar da HAP encontrada em outras doenças, bem como na HAPI.[92] Sua utilização está justificada em algumas situações específicas, como para o diagnóstico de vasculite ativa, doença pulmonar granulomatosa, doença pulmonar veno-oclusiva, hemangiomatose capilar pulmonar e doença pulmonar intersticial.[72]

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar

História natural e sobrevida

Antes da descoberta das novas opções terapêuticas, a HP idiopática era considerada uma doença rapidamente progressiva, com evolução para insuficiência das câmaras direitas e morte. Na década de 1980, a sobrevida média dos pacientes era de 2,8 anos após o diagnóstico. O primeiro grande estudo prospectivo mostrou uma curva atuarial de sobrevida de 68% a 77%, 40% a 56%, e 22% a 38%, após um, três e cinco anos, respectivamente.[9] Esses estudos mostraram também um prognóstico reservado quando a HP primária encontrava-se associada à insuficiência cardíaca direita, classe funcional III-IV (NYHA), PAD elevada, baixo DC e aumento da RVP.

O desenvolvimento de novos medicamentos permitiu a realização de vários ensaios clínicos controlados nos últimos anos, havendo, no entanto, dificuldade para estabelecer os desfechos mais adequados. A normalização dos parâmetros hemodinâmicos, que poderia ser um desfecho adequado, não teve uma boa relação com a clínica dos pacientes.[93] A classificação funcional da NYHA vem sendo um desfecho adequado nos ensaios clínicos de HP, porém se encontra sujeita a um viés de seleção que limita sua utilidade. Quanto ao teste de caminhar seis minutos, a distância percorrida mostrou uma forte associação independente com a mortalidade, nos pacientes com HAPI.[85,95] A medida dos parâmetros hemodinâmicos on-line por meio de monitores implantáveis, como o Chronicle® utilizado no ensaio do Iloprost inalatório, talvez permita futuramente avaliar os medicamentos com maior efetividade durante as 24 horas do dia.

Como toda decisão terapêutica, os pacientes com HP devem ser inicialmente avaliados procurando a causa e os fatores que contribuíram para o início da doença. Como exemplos, podemos citar a suplementação de oxigênio para a hipoxemia, o uso de CPAP e oxigênio através de máscaras para apnéia de sono, e o uso de anticoagulantes nos pacientes com recorrência da doença tromboembólica. Uma vez identificados os fatores que contribuíram para a evolução da doença, o tratamento específico da HP deverá ser considerado, muito embora a natureza das doenças ou agressões que resultam em HP seja heterogênea. Como vimos, as lesões vasculares na HP independente da etiologia, apresentam três características histopatológicas similares: 1) trombose in situ, resultado da disfunção endotelial; 2) hipertrofia da camada muscular lisa, secundária à vasoconstrição crônica; 3) proliferação da íntima e adventícia, com lesões plexiformes, que parecem representar uma resposta disfuncional à agressão vascular. A programação do tratamento deve focalizar estas três alterações: anticoagulação oral, terapia vasodilatadora para controlar a vasoconstrição e proliferação da camada muscular lisa, e fármacos que de alguma forma inibam a proliferação da íntima e da adventícia.

Estratégia terapêutica para classes funcionais II/III/IV (Figura 8)

Terapia básica e recomendações

Anticoagulação

A identificação da trombose no exame *post mortem* de pacientes com HP sugere a possibilidade de diminuir esse desfecho com a utilização de anticoagulantes orais, mantendo o INR entre 1,5 e 2,5.[96] A terapêutica com varfarina, no entanto, não produziu melhora nos sintomas desses pacientes, sugerindo que o benefício da sobrevida talvez não esteja relacionado à prevenção da coagulação, mas à prevenção da proliferação vascular induzida pela trombina. Quando for decidida a anticoagulação, é importante considerar a relação risco/benefício da doença de base.

Oxigênio

É indicado para manter a saturação arterial de O_2 > 90%, pois a hipoxemia pode causar vasoconstrição pulmonar e piorar a HP já existente. O uso de O_2 contínuo pode causar uma discreta reversão do quadro hipertensivo em pacientes com doenças pulmonares crônicas, e também melhora sintomática nas crianças com HP.[97]

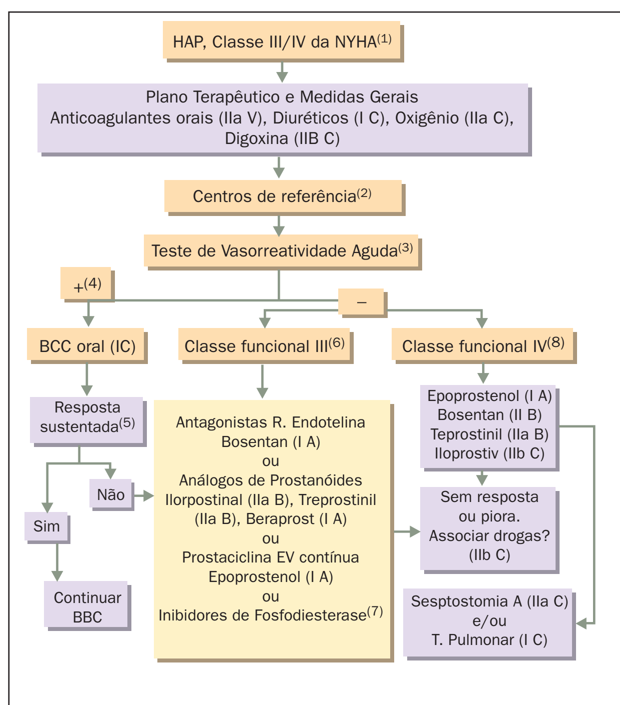


Figura 8. Algoritmo de tratamento baseado em evidências. 1: algoritmo restrito a pacientes com classe funcional III ou IV da NYHA; 2: devido à complexidade dos testes de vasorreatividade, os pacientes com HP deverão ser avaliados em centros especializados; 3: o teste de vasorreatividade deve ser realizado em todos os pacientes com HP, mesmo que a incidência de responsivos positivos se encontre no grupo de HP idiopática ou HP associada a uso de anorexígenos; 4: uma resposta positiva a vasodilatadores é definida como uma diminuição da pressão média da arterial pulmonar de ~ 10 mmHg para 40 mmHg ou menos, com melhora ou sem alteração do débito cardíaco; 5: resposta sustentada a BCC, definida como a permanência dos pacientes em classe funcional I ou II, após vários meses de tratamento; 6: em pacientes de classe funcional III, a terapia de primeira linha inclui antagonistas de receptores da endotelina, epoprostenol endovenoso crônico, ou análogos prostanóides; 7: sildenafil passa a ser incluído no arsenal terapêutico; 8: a maioria dos pesquisadores conclui que os pacientes de classe funcional IV instáveis devem ser tratados com epoprostenol endovenoso.

Diuréticos

Melhoram significativamente a insuficiência cardíaca direita (edema periférico e ascite), não devendo ser o volume de diurese superior à perda de peso de 0,5 a 1 kg/dia. Monitorar a função renal e os eletrólitos com freqüência é indispensável. A combinação de diurético de alça e espironolactona parece ser uma boa escolha.

Digitálicos

Podem aumentar discretamente o DC na insuficiência cardíaca direita. Por apresentarem atividade simpaticolítica, reduzem a concentração de norepinefrina circulante.[98]

Prevenção e tratamento de infecções respiratórias

Recomenda-se realizar a imunização contra *H. Influenza* e *Pneumococcos pneumoniae.* Toda infecção deverá ser tratada de forma agressiva.

Gravidez

Os aumentos da volemia em 30% a 50%, da FC e do DC durante a gravidez, levam a um aumento da taxa de mortalidade de até 50%. Em razão desses riscos, é indicada a contracepção e/ou interrupção da gravidez.[99]

Crianças

Deverão ser submetidas aos mesmos testes de vasorreatividade que os adultos. A dose das medicações, calculada pelo peso, é geralmente maior que a dose dos adultos, e a resposta aos vasodilatadores é maior em pacientes mais jovens.[100]

Teste agudo de vasodilatação pulmonar

Estudos não controlados realizados na década de 1990 mostraram que o uso de altas doses de bloqueadores dos canais de cálcio (bcCa) em pacientes com HP primária prolongavam a vida dos pacientes que respondiam a esse tratamento.[53] Nos pacientes não-responsivos, desfechos graves e fatais também foram observados, motivo da necessidade de testar a vasorreatividade com agentes vasodilatadores de curta duração. Várias definições das medidas de resposta vascular ao teste com vasodilatadores dificultaram a avaliação sistemática da literatura especializada. Alguns autores definiram como positiva a redução > 30% na RVP e > 10% na PmAP.[101]

Recentemente, o Consenso da Sociedade de Cardiologia Européia definiu como resposta positiva: redução de pelo menos 10 mmHg da PmAP, com PmAP ≤ 40 mm Hg, com aumento ou sem alteração do DC. Os medicamentos de escolha para o teste são: 1) *Epoprostenol* via endovenosa em doses crescentes de 1 ng/kg/min até 12 ng/kg/min, com dose média de resposta oscilando entre 8 e 12 ng/kg/min; 2) *Óxido nítrico* pela via inalatória com máscara facial em doses de 5-80 ppm tem a vantagem de não causar redução da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, hipotensão arterial; 3) *Adenosina* via endovenosa de 50-500 µg/kg/min, doses crescentes de 50 µg a cada dois minutos até obter a resposta vasodilatadora.

Os pacientes com resposta positiva a esses medicamentos têm uma boa evolução com o uso de bcCa, sendo a terapêutica de escolha apenas para esse grupo de pacientes. Pacientes instáveis, com insuficiência cardíaca direita grave, não são candidatos ao teste com vasodilatadores.

Teste de vasorreatividade positiva

Bloqueadores dos canais de cálcio

O estudo prospectivo não randomizado de Rich et al.[53] em pacientes com HP idiopática mostrou que o grupo com resposta favorável a essas substâncias apresentou melhora significativa na sobrevida de 94% em um, três e cinco anos, quando comparados aos não-responsivos que apresentaram uma sobrevida de 38%.[53] Em uma publicação recente, foi apresentada a maior casuística de pacientes com HP primária tratados com bcCa após teste de vasorreatividade com epoprostenol ou óxido nítrico.[102] Tal estudo mostrou que somente 12% dos pacientes tinham critérios para uso dos bcCa. Após um ano de seguimento, os responsivos diminuíram para 6%, os quais mantinham a PAP próxima a 30 mmHg e RVP < 6 U Wood. Nifedipina, diltiazem e amlodipina são os bcCa mais usados. O verapamil é contra-indicado pelo efeito inotrópico negativo observado. Doses altas foram preconizadas nos trabalhos iniciais, mas publicações mais recentes sugerem a introdução dos bcCa em doses menores, aumentando cuidadosamente segundo a tolerância do paciente. Não existem ensaios clínicos randomizados com bcCa na HP, e as informações da literatura especializada são limitadas em qualidade.[103]

Teste de vasorreatividade negativa

Antagonistas de receptores de endotelina

Pacientes que não respondem ao teste de vasodilatação aguda e pertencem à classe funcional III podem ter outras opções terapêuticas, como os antagonistas de receptores de endotelina. A endotelina-1 (E1), além de ser um potente vasoconstritor, estimula a proliferação de células musculares lisas, levando ao aumento do tônus vascular e à hipertrofia da parede do vaso. A expressão, a concentração e a produção dessa substância no plasma e nos pulmões de pacientes com HP encontram-se aumentadas, havendo correlação entre seus níveis com a intensidade e o prognóstico da doença. Os efeitos da E1 são mediados através de receptores ETA e ETB. A ativação de receptores ETA produz vasoconstrição e proliferação celular; já os receptores ETB atuam como intermediários na depuração de endotelina, na liberação de óxido nítrico e na vasodilatação. Os antagonistas da E1, bosentan e sitaxsentan, são administrados pela via oral, com eficácia comprovada do primeiro medicamento com ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados com placebo.[104-106] O bosentan é um antagonista de ambos os receptores, enquanto o sitaxsentan é um dos antagonistas mais potentes e seletivos dos receptores ETA. O bosentan mostrou benefício significativo na avaliação de pacientes submetidos ao teste da caminhada dos seis minutos.[104,105]

Quanto ao desfecho "tempo de piora clínica" (morte, necessidade de outro fármaco ou atrioseptostomia ou transplante), também foi significativamente melhor no grupo experimental, sendo a dose eficaz e com menos efeitos colaterais de 125 mg (duas vezes ao dia). Recomenda-se controlar a função hepática mensalmente, pois a alteração da função hepática com elevação das transaminases em 3% e 7% dos pacientes foi observada com as doses de 125 mg e 250 mg (duas vezes ao dia) respectivamente. Outros efeitos, como teratogenicidade e atrofia testicular, podem estar relacionados ao uso de antagonistas de endotelina. Com relação à sobrevida, 90% dos pacientes com HP primária tratados com bosentan encontravam-se vivos no terceiro ano de seguimento.[104-106]

O sitaxsentan é antagonista seletivo dos receptores ETA; em doses de 100 mg a 500 mg (duas vezes ao dia) mostrou efeitos comparáveis ao bosentan. O estudo-piloto de Barst et al.[107] mostrou não produzir alterações da hemodinâmica cardiopulmonar a curto-prazo, sugerindo a inibição do crescimento celular e a remodelação vascular como mecanismos de ação. Como efeito colateral grave, dois pacientes apresentaram hepatite aguda, um deles falecendo com insuficiência hepática. Foram também relatados aumentos do INR e do tempo de protrombina em pacientes tomando varfarina. Estudos *in vitro* mostraram que o sitaxsetan é um potente inibidor da atividade da enzima CYP2C9 P450, enzima hepática responsável do metabolismo da varfarina.

Outra alternativa de comprovada eficácia seria o uso crônico endovenoso de epoprostenol ou prostanóides análogos (treprostinil, iloprost, beraprost).

Prostanóides

A prostaciclina ou prostaglandina I2 é produzida endogenamente no endotélio vascular, sendo um metabólito do ácido aracdônico. Considerado um potente vasodilatador pulmonar e periférico, ela atua também na inibição da ativação e agregação plaquetária. Existe evidência de que uma deficiência relativa de prostaciclina pode contribuir na patogênese da HAP. Atualmente vêm sendo avaliados diferentes prostanóides e suas vias de administração, como a infusão endovenosa crônica de epoprostenol, a infusão crônica subcutânea de treprostinil, iloprost inalatório e beraprost oral.

Epoprostenol

O ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e aberto utilizando a infusão endovenosa contínua do epoprostenol (9,2 ± 0,5 ng/kg/min), associado à terapia convencional *versus* tratamento convencional exclusivo, foi aplicado em 81 pacientes com HAPI classe funcional III/IV. Tal estudo mostrou melhora no teste dos seis minutos em 31 metros *versus* um decréscimo em 29 metros no grupo convencional. Houve uma melhora significativa nos dados hemodinâmicos, assim como nos índices de qualidade de vida. No grupo con-

vencional, oito pacientes evoluíram para o óbito no período de doze semanas.[108] Outro estudo aberto com o mesma medicamento (20 e 40 ng/kg/min) aplicada em pacientes com esclerodermia mostrou resultados similares, associados a uma diminuição da gravidade do fenômeno de Raynaud e menor número de úlceras digitais.[109] O epoprostenol é, no entanto, instável na temperatura ambiente, tem vida média curta (seis minutos), e por ser também instável em pH ácido não deve ser administrado via oral. A infusão não pode ser interrompida, pois existe o risco do "fenômeno de rebote" piorando a HP, podendo causar a morte. Além disso, necessita de um cateter venoso central de longa permanência com os riscos do método (infecção, sepse, obstrução etc.). Os efeitos colaterais mais comuns incluem cefaléia, *flush* cutâneo, dor na mandíbula à mastigação, diarréia, náuseas, eritema cutâneo e dor muscular nos MMII. Esses efeitos parecem ser dependentes da dose utilizada. O impacto, a longo prazo, encontra-se bem documentado em dois estudos coorte prospectivos, que mostraram uma melhora significativa da sobrevida quando comparada com a *sobrevida esperada* calculada pela fórmula do NIH,[9,18] e quando comparada com um *grupo histórico* (coorte restrospectiva).[110] No estudo de McLaughlin et al.[18] com 162 pacientes classe funcional III/IV e um período de seguimento médio de 36,3 meses, a sobrevida observada em um, dois e três anos foi de 87,8%, 76,3% e 62,8%, respectivamente. O estudo de Sitbon[110] com 178 pacientes na mesma classe funcional mostra uma sobrevida em um, dois, três e cinco anos de 85%, 70%, 63% e 55%, respectivamente. Uma análise multivariada após três meses de tratamento mostrou associação com uma menor sobrevida quando persistia a insuficiência cardíaca direita, a classe funcional III/IV não se modificava e não havia uma redução ≤ 30% da RVP total em relação aos valores iniciais. A morbidade no primeiro estudo mostrou 119 infecções no local do cateter, 70 episódios de sepse, 72 reinstalações do cateter, quatro mortes por sepse e uma morte por interrupção da infusão.[18]

Treprostinil

Análogo de longa ação da prostaciclina, estável à temperatura ambiente, administrado pela via subcutânea, acrescenta propriedades que facilitariam a aderência dos pacientes. A eficácia do medicamento pela via endovenosa e subcutânea foi comprovada no estudo de McLaughlin et al.[111] e também no maior estudo duplo-cego desenvolvido na América do Norte e Europa, com 470 pacientes sorteados para receber treprostinil ou placebo pela via subcutânea.[112] Ao final de doze semanas, observou-se uma diferença significativa na capacidade de exercício avaliada pela distância percorrida nos seis minutos, bem como melhora na escala de dispnéia. Doses > 14 ng/kg/min foram eficazes, e os efeitos colaterais foram similares aos observados com o epoprostenol. A maior parte dos pacientes (85%) apresentou dor e hiperemia no local da punção.

Iloprost

Análogo da prostaciclina inalatória de longa duração, trinta a noventa minutos, com potência comparável ao epoprostenol. A eficácia do fármaco foi comprovada em um grande estudo duplo-cego envolvendo vários centros da Europa.[113] A dose diária foi de 2,5 μg ou 5,0 μg, seis a nove vezes ao dia (média de 30 μg/dia). Houve melhora significante na caminhada dos seis minutos, na classe funcional NYHA, na qualidade de vida e no índice de dispnéia. O medicamento foi bem tolerado, observando-se tosse, rubor facial, cefaléia e eventos sincopais com maior freqüência no grupo experimental.

Beraprost

Análogo de prostaciclina, quimicamente estável, e o primeiro análogo ativo pela via oral. No estudo duplo-cego europeu com pacientes apresentando HAP de várias etiologias em classe funcional II/III, foi administrada a dose média de 80 μg de beraprost (quatro vezes ao dia).[114] No final da 12ª semana, a distância percorrida nos seis minutos foi melhor no grupo experimental. A diferença foi maior quando analisado o subgrupo de HAP primária. Houve também melhora no índice de dispnéia de Borg no grupo beraprost. A classe funcional da NYHA e as variáveis hemodinâmicas não tiveram alterações significativas quando comparadas ao placebo. Um segundo estudo mostrou que os benefícios funcionais obtidos nos primeiros seis meses não eram mais evidentes no final de doze meses, sugerindo a possibilidade de atenuação dos efeitos do beraprost com o tempo.[115]

Inibidores de fosfodiesterase

Sildenafil

Mecanismos que modulam o conteúdo de guanosina 3'-5'monofosfato cíclica (cGMP) na parede vascular têm um papel crítico na regulação do tônus vascular, estrutura e crescimento. O óxido nítrico (NO) aumenta os níveis de cGMP nas células musculares lisas do vaso que abrem os canais de K^+, e aumentam a sua vasorreatividade. O cGMP tem vida curta, por ser rapidamente degradado por fosfodiesterases específicas. Medicamentos como sildenafil, dipiridamol, zaniprast e outros que inibem seletivamente essas enzimas aumentam a resposta vascular pulmonar ao NO endógeno e inalatório. Michelakis et al.[116] estudaram os efeitos do sildenafil 75 mg em pacientes com HAP de várias etiologias, mostrando redução da PAPm e RVP associada a aumento do índice cardíaco. Observaram efeitos aditivos quando associado ao NO inalatório 80 ppm. Vários ensaios clínicos estudando a associação de sildenafil e prostanóides vêm mostrando esse sinergismo, que a

longo prazo poderá facilitar o controle da HAP pela sua efetividade e fácil administração.

Óxido nítrico e arginina

O óxido nítrico é um potente vasodilatador endógeno derivado do endotélio, que estimula a guanilato ciclase aumentando a produção intracelular de cGMP. Outros efeitos do NO também foram relatados, como atividade antiplaquetária e antiinflamatória, antioxidante e modulador da angiogênese. O aminoácido L-arginina é o substrato para a produção de NO. A deficiência desse aminoácido é uma característica da HP persistente do recém-nascido. As indicações do uso do NO na HAP encontram-se restritas ao teste de vasodilatação pulmonar aguda e à estabilização de pacientes durante recaídas da doença. A infusão endovenosa de L-arginina produz uma elevação acentuada dos níveis plasmáticos e da L-citrulina que se correlaciona em forma significante com a redução da PmAP mediada por NO. A suplementação oral de L-arginina (1,5 g/10 kg de peso/dia) em um ensaio clínico controlado com placebo em 19 pacientes com HP mostrou reduções discretas da PmAP (9%) e da RVP (16%). A resposta a exercícios cardiopulmonares de consumo de oxigênio e resposta ventilatória à produção de dióxido de carbono foram mais animadoras.[117] Futuros ensaios clínicos mais bem desenhados serão necessários para confirmar a eficácia desse aminoácido.

O tratamento medicamentoso da hipertensão pulmonar é considerado na atualidade como um dos mais caros do mundo, e os medicamentos aprovados por ensaios clínicos não demonstraram impacto na sobrevida de pacientes com essa doença fatal. A metanálise realizada por Macchia et al.[119] sugere que futuros desenhos de ensaios clínicos no tratamento da hipertensão pulmonar tenham como desfecho primário a sobrevida dos pacientes.

Tratamento cirúrgico da hipertensão arterial pulmonar

O uso de novos medicamentos no tratamento da HAP a partir da década de 1990 resultou em um declínio progressivo da indicação do tratamento cirúrgico. Dentre os procedimentos aceitos na literatura como eficazes, podem ser citados: septostomia atrial (AS), tromboendarterectomia pulmonar (TEnP) e transplante pulmonar ou transplante cardiopulmonar (TCP). Em razão das limitadas informações relacionadas aos critérios de indicação da AS, os relatos existentes sugerem que o procedimento seja realizado em pacientes com HAP grave, classe funcional III/IV, história de síncope recorrente ou insuficiência cardíaca direita refratária. A mortalidade atribuída ao procedimento oscila de 5% a 50%. A recomendação é de que o procedimento seja realizado em pacientes com HAP grave quando outras terapias não tiverem sido bem-sucedidas, ou como ponte para o transplante. A TEnP é um procedimento indicado nos pacientes portadores de tromboembolismo crônico acometendo as artérias pulmonares centrais e que evoluíram com HAP. O diagnóstico dessa situação deverá ter uma boa acurácia utilizando métodos como a tomografia helicoidal e angiografia pulmonar que garanta a acessibilidade ao trombo.

A seleção do procedimento deverá ser dirigida a pacientes em classe funcional III/IV, RVP > 300 dynas/s/cm^{-5}, PmAP ≥ 40 mmHg, e sem outras doenças graves. A mortalidade no pós-operatório oscila de 7% a 35%. Existem poucos dados de seguimento dos pacientes a longo prazo. Quanto ao transplante pulmonar no tratamento da HP, este vem sendo realizado desde a década de 1980. Atualmente é indicado após insucesso da terapêutica medicamentosa, especialmente nos pacientes classe funcional IV. Várias opções cirúrgicas podem ser utilizadas: transplante pulmonar unilateral (TPu), bilateral (TPb) e cardiopulmonar. A escolha da opção cirúrgica dependerá das características individuais do paciente e da disponibilidade dos órgãos para o transplante. A sobrevida em um, três, cinco e dez anos para o TPb é de 70%, 55%, 45% e 20%, respectivamente, e, para o Tpu, é de 65%, 50%, 40% e 23%, respectivamente. A sobrevida após o TCP é de 65%, 45%, 40% e 25% na mesma escala de tempo.[119] A complicação que limita a sobrevida no transplante pulmonar é a rejeição que se manifesta no órgão transplantado, como bronquiolite obliterante de difícil controle.

Resumo

O diagnóstico de hipertensão pulmonar deve ser sempre considerado nos pacientes com dispnéia sem uma causa aparente. É importante ressaltar que a HP não se refere a uma doença específica, mas à descrição da conseqüência hemodinâmica de várias condições que levam ao aumento da pressão arterial pulmonar em repouso (PmAP > 25 mmHg; PSAP > 35 mmHg), e no exercício (PmAP > 30 mmHg), podendo resultar em falência ventricular direita e morte, e com similar resposta ao tratamento em grande número de casos.

Atualmente, a classificação mais utilizada é a proposta em Evian e modificada posteriormente em Veneza, que agrupou de acordo com o processo fisiopatológico comum com implicações na terapêutica.13 A despeito de termos um grupo tão heterogêneo de doenças e agressões que resultam elevação da pressão arterial pulmonar, ocorre uma remodelação vascular pulmonar em que os princi-

pais achados são: proliferação celular das arteríolas pulmonares, trombose in situ e a presença da lesão plexiforme. Tais lesões têm limitado valor diagnóstico, pois acham-se presentes em todas as formas da hipertensão arterial pulmonar pré-capilar. Há então um desbalanço entre vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico) e vasoconstritores (tromboxano, endotelina), produzido pelo endotétio alterado, com diminuição das substâncias vasodilatadoras e aumento da produção das vasoconstritoras. Se essas anormalidades são a causa ou o resultado da doença, até o momento permanece incerto.[6]

Uma avaliação clínica, com exames não-invasivos que permitam estimar a gravidade da hipertensão arterial pulmonar, deve ser realizada criteriosamente, orientando melhor a terapêutica desses pacientes. Atualmente surgiram novas estratégias terapêuticas com elevada eficácia, melhorando a sobrevida desses pacientes.[5,18,55,71,92]

Bibliografia

1. Rubin L. ACCP Consensus statement: primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104:236-50.
2. McGoon M, Fuster V, Freeman WK, et al. Pulmonary hipertension. In Giuliani ER, Gersh BJ, McGoon MD (Ed). Mayo Clinic Practice of Cardiology. 3rd St Louis: Mosby, 1996; 1815-36.
3. Rich S. Pulmonary hypertension. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Ed). Heart disease. a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1908-35.
4. Alpert JS. Hipertensão pulmonar. In Goodman L, Bennet JC. (Ed). Tratado de medicina interna. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001; 305-11.
5. Chemla D, Castelain V, Hervé P, et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur Resp J 2002; 20:1314-31.
6. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336(2):111-17.
7. Gaine S, Rubin L. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352:719-25.
8. Horan L, Flowers N, Havelda C. Relation between right ventricular mass and cavity size: an analysis of 1500 human hearts. Circulation 1981; 64:135-38.
9. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-9.
10. Smiley I, Rich S, McLaughlin VV (Eds). Cardiology Clinics: The Right Ventricle. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 1-196.
11. Schulman DS, Matthay RA. The right ventricucle in pulmonary disease. In Smiley I, Rich S, McLaughlin VV (Eds). Cardiology Clinics: The Right Ventricle. Philadelphia: WB Saunders; 1992; 111-35.
12. Rich S. Executive summary of the World Symposium on PPH. 1998. Evian, France, September 6-10, 1998; co-sponsored by the World Health Organization. http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html.
13. McLaughlin VV. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. Cardiol Clin 2004; 22(3):327-41.
14. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of prognostic equation. Circulation 1994; 89:1733-44.
15. Dresdale D, Michtom R, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistence. Bull N Y Acad Med 1954; 30:195.
16. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. Am J Hum Genet 2001; 68:92-102.
17. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension in associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-β family. J Med Genet 2000; 73:741-45.
18. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106(12):1477-82.
19. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic antecipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med 1995; 152:93-7.
20. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry aprouch. Ann Rheum Dis 2003; 62(11):1088-93.
21. Kuhn K, Byrne D, PG A, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary hypertension receiving epoprostenol. Am J Resp Crit Care Med 2003; 167(4):580-6.
22. Eisenmenger V. Die angeboren defects des kammerscheidewand des herzen. Z Klin Med 1897; (32):1-28.
23. Wood P. The Eisenmenger syndrome, or pulmonary hypertension with reversed central shunt. BMJ 1958; 2:701-9.
24. Kidd L, Driscoll D, Gersony W, et al. Second natural history study of congenital hearts defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. Circulation 1993; 87:138-51.
25. Steele P, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. Circulation 1987; 76:1037-42.
26. Heath D, Edwards J. A descrition of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects.. Circulation 1958; 18:533-47.
27. Rabinovitch M, Keane J, Norwood W, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defeacts. Circulation 1984; 69:655-67.
28. Hopkins W, Ochoa L, Richardson G, et al. Comparasion of the hemodynamics and survival of adults with severe pulmonary hypertension on Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996; 15:100-5.
29. Clarkson P, Frye R, Dushane J, et al. Prognosis of patients with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular obstructive disease. Circulation 1968; 38:129-35.
30. Hallidie-Smith K, Goodwin J. The Eisenmenger syndrome. Prog Cardiol 1974; 3:211-25.
31. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. Mayo Clin Proc 1996; 71(6):543-51.
32. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl Surg 1997; 3:494-500.
33. Dellis O, Bouteau F, Guenounou M, et al. HIV-1 gp 160 decreases the K^+ voltage-gated current from Jurkat E6. 1 T cells by up-phosphorylation. FEBS Lett 1999; 443:187-91.
34. Golpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez-Rosas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. Postgrad Med J 1998; 74:400-4.
35. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. Mayo Clin Proc 1998; 73:37-45.
36. Weir EK, Reeve HL, Huang JMC, et al. The anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inibit potassium

current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. Circulation 1996; 94:2216-20.
37. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension: International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996; 335:609-16.
38. Pizzo CJ. Type I glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia of the liver and vasoconstrictive pulmonary hypertension. Pediatrics 1980; 65(2):341-3.
39. Marchuk DA. Genetic abnormalities in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Curr Opin Hematol 1998; 5:332-38.
40. Trembath R, Thomson J, Machado R, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001; 345(5):325-34.
41. Swensen S, Tashjian J, Myers J, et al. Pulmonary venooclusive disease: CT findings in eight patients. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:937-40.
42. Roberts J, Fineman III J, Moein III FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997; 336:605-10.
43. Vender RL. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. Chest 1994; 106:236-43.
44. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Atenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. J Clin Invest 2000; 105:1555-62.
45. Wang GL, Jiang BH, Rene EA, et al. Hypoxia-induceble factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Nath Acad Sci USA 1995; 92:5510-4.
46. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, et al. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanism. Am J Physiol 1994; 267:H1921-7.
47. Wang J, Juhaszova M, Rubin LJ, et al. Hypoxia inhibits gene expression of voltage-gated K+ channel alpha subunits in pulmonary artery smooth muscle cells. J Clin Invest 1997; 100:2347-53.
48. Harrod KS, Olson JW, Gillespie MN. Regulation of ornithine decarboxylase by hypoxia in pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Physiol 1996; 271:L31-7.
49. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:314-22.
50. Galiè N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: new ideas and perspectives. Heart 2001; 85:475-80.
51. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl S):25S-32S.
52. Channick R, Williamson TL. Diagnosis and treatment pf pulmonary hypertension. Cardiol Clin 2004; 22:441-52.
53. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
54. Humbert M, Morrel NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl S):13S-24S.
55. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In Rubin I, Rich S (Eds). Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997; 83-129.
56. Gaine S. Pulmonary hypertension. JAMA 2000; 284:3160-68.
57. Barst R. Is it possible to reverse the endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension? J Am Coll Cardiol 2007; 49:1571-2.
58. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. Am J Hum Genet 2000; 67:737-44.
59. Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR-II are the cause of familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet 2000; 26:81-4.
60. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22(3):405-18.
61. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine S, et al. Attenuated K^+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351:726-27.
62. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001; 108:1141-50.
63. Rabinovitch M. Linking a serotonin transporter polymorphism to vascular smooth muscle proliferation in patients with primary pulmonary hypertension. J Clin Invest 2001; 108:1109-11.
64. Herve P, Launay JM, Scrobahaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995; 99:249-54.
65. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelinal nitric oxide syntethase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333:214-21.
66. Christman B, McPherson C, Newman J, et al. An imbalance between the secretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:70-5.
67. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328:1732-9.
68. Frank H, Miczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112:714-21.
69. Welsh CH, Hassel KL, Badesh DB, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. Chest 1996; 110:710-17.
70. Rich S, Dantzeker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-23.
71. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22:493-508.
72. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126:14S-34S.
73. Holcomb Jr BW, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. Chest 2000; 118:1671-79.
74. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension secondary to collagen vascular disease. Chest 2002; 122:524-27.
75. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121:513-18.
76. Currie PJ, Seward JB, Chan KL. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. J Am Coll Cardiol 1985; 6:750-56.
77. McQillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001; 104:2797-802.
78. Masuyama T, Kodama K, Kitabate A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74:484-92.
79. Kitakabe A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 1983; 68:302-09.
80. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, et al. Estimation of mean right atrial pressure using Tissue Doppler imaging. Am J Cardiol 1999; 84:1448-51.
81. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. Cardiol Clin 2002; 22:383-99.

82. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Circulation 1997; 95:1479-86.
83. Yeo TC, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Value of a Doppler-derived index combininting systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 81:1157-61.
84. Raymond JR, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1214-19.
85. Myamoto S, Nagaya N, Satoh H, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparation with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:487-92.
86. King MA, Ysrael M, Bergin CJ, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:955-60.
87. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. Radiology 1997; 204:695-702.
88. Bergin CJ, Hauschildt JP, Brown MA, et al. Identifying the cause of unilateral hypoperfusion in patients suspected to have chronic pulmonary thromboembolism: diagnostic accuracy of helical CT and conventional angiography. Radiology 1999; 213:743-49.
89. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. Am J Resp Crit Care Med 2000; 162:1974-8.
90. Krokwa MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmpnary hypertension: disctintions and dilemas. Hepatology 1997; 25:1282-84.
91. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. Chest 1997; 112:980-86.
92. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 1993; 103:685-92.
93. Galiè N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2002; 20:1037-49.
94. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS Statement:guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-7.
95. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40:780-8.
96. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histophatological study of 80 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:16-25.
97. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. Br Heart J 1986; 55:385-90.
98. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al.The short-term effect of digoxin in patients with right ventricular disfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998; 114:787-92.
99. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 trought 1996. J AM Coll Cardiol 1998; 31:1650-57.
100. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1995; 25:466-74.
101. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose-response study and comparison with prostacyclin. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:384-89.
102. Bourge RC, Galié N, Murali S, et al. The art and science of the right heart diagnosis and treatment on cardiopulmonary disease: focus on pulmonary arterial hypertension. In Symposium Rosen Centre. Orlando, November 10, 2003.
103. Malik SM, Warhafsky S, Lehrman S. Meta-analysis of the long-term effect of nifedipine for pulmonary hypertension. Arch Intern Med 1997;157:621-5.
104. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001; 358:1119-23.
105. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346(12):896-903.
106. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsetan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:441-7.
107. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsetan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2002; 121:1860-68.
108. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaciclin) with convencional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334:296-301.
109. Badesh DB, Tapson VF, McGood MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to escleroderma spectrum of disease: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132:425-34.
110. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40:780-8.
111. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41:293-9.
112. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:800-04.
113. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347:322-9.
114. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of Beraprost Sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1496-502.
115. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2119-25.
116. Michelakis E, Tymchak W, Lyen D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105:2398-2403.
117. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short term oral administration of L-arginina improves hemodynamics and exercice capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:887-91.
118. Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, et al. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: twentieth official report. J Heart Lung Transplant 2003; 22:610-15.
119. Macchia A, Marchioli R, Marfisi RM, et al. A meta-analysis of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J 2007; 153:1037-47.

Capítulo 3

Cor Pulmonale Crônico

João Carlos Ferreira Braga
Maria de Lourdes Marmorato Botta Hafner
Tania Moron Saes Braga

Pontos-chave

- O *cor pulmonale* crônico decorre de hipertensão arterial pulmonar resultante de doenças que afetam a estrutura e/ou a função pulmonar.
- A hipertensão pulmonar (HP) resulta em aumento do ventrículo direito (VD) e, em longo prazo, insuficiência ventricular direita.
- A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a etiologia mais freqüente da insuficiência respiratória crônica e do *cor pulmonale*.
- A hipóxia alveolar é a principal determinante da HP, levando a vasoconstrição e remodelamento dos vasos pulmonares.
- A oxigenoterapia domiciliar prolongada é fundamental na prevenção e no tratamento da HP secundária ao DPOC.
- Substâncias vasodilatadoras não têm indicação consensual no CPC em conseqüência da HP hipóxica.
- Programas de reabilitação pulmonar bem conduzidos melhoram a qualidade de vida dos pacientes.

Introdução

Há mais de quatro décadas, um comitê de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1] definiu *cor pulmonale* como "hipertrofia do ventrículo direito decorrente de doença que afeta a função e/ou a estrutura do pulmão, exceto quando estes distúrbios são resultantes de alterações que acometem primariamente o lado esquerdo do coração ou de cardiopatias congênitas". Atualmente, essa definição é considerada de limitado valor na prática clínica, por não evidenciar no seu enunciado a presença da hipertensão arterial pulmonar, condição essencial no desenvolvimento fisiopatológico dessa síndrome. Dentro desse raciocínio, uma nova conceituação tem sido proposta: "hipertensão arterial pulmonar resultante de doenças que afetam a estrutura e/ou função dos pulmões, levando a um aumento do ventrículo direito (hipertrofia e/ou dilatação) podendo na evolução apresentar insuficiência cardíaca direita".[2]

A hipertensão pulmonar (HP) se caracteriza pela presença de pressão média arterial pulmonar (PmAP) que excede 25 mmHg em repouso ou é superior a 30 mmHg durante o exercício. Na prática, isso significa que a pressão sistólica pulmonar é maior que 40 mmHg, o que corresponde à velocidade do jato regurgitante tricúspide (ecocardiograma Doppler), em torno de 3,0 a 3,5 m/s. Cabe ressaltar que em idosos a PmAP pode ser mais elevada, principalmente durante o esforço, mesmo na ausência de qualquer doença. Por se tratar de um diagnóstico hemodinâmico, sua interpretação e sua valorização têm que ser consideradas nessa perspectiva, pelas suas implicações terapêuticas.

Estima-se que, nos Estados Unidos, 10% a 30% das admissões hospitalares por insuficiência cardíaca sejam associadas à doença hipóxica pulmonar. *Cor pulmonale* é considerado a condição cardíaca mais comum depois da cardiopatia hipertensiva e aterosclerótica, após a quinta década de vida.[2-4]

No Quadro I, "Classificação da Hipertensão Pulmonar", da Diretriz Brasileira sobre Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar, estão relacionadas as doenças que podem cursar com hipertensão arterial pulmonar. Excluídas as resultantes de alterações que acometem primariamente o lado esquerdo do coração ou resultantes de *shunt* sistêmico-pulmonar congênito, todas as demais se incluem no conceito de *cor pulmonale* crônico (CPC).

Neste capítulo será discutida somente a hipertensão pulmonar secundária às alterações do sistema res-

piratório e/ou hipoxemia crônica, com particular ênfase à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Etiologia

As doenças respiratórias crônicas que podem conduzir ao *cor pulmonale* são:

- Doenças pulmonares caracterizadas por limitação crônica ao fluxo aéreo (DPOC, fibrose cística, bronquiectasias).
- Doenças pulmonares caracterizadas por restrição dos volumes pulmonares, de origem extrínseca ou parenquimatosa (doenças pulmonares intersticiais, ressecção pulmonar, deformidades da caixa torácica).
- Doenças caracterizadas por preservar as propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica, mas que apresentam trocas gasosas anormais, parcialmente explicadas por alteração do comando respiratório (obesidade, síndrome da apnéia do sono).

Entre todas, a doença pulmonar obstrutiva crônica é a principal etiologia da insuficiência respiratória crônica e do *cor pulmonale*, provavelmente responsável por 80% a 90% dos casos.[2,3] Essa condição afeta 5% da população adulta do mundo, sendo a quinta causa global de óbitos. No Brasil, ela já ocupa a quinta posição em causa de morte, e 290 mil pacientes são internados anualmente, gerando enorme gasto para o sistema de saúde do país. É uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou de gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo.

As DPOC incluem bronquite obstrutiva crônica e enfisema pulmonar, muitas vezes em associação. Bronquite crônica é diagnosticada clinicamente pela presença de tosse produtiva por três meses, durante dois anos consecutivos (outras causas de tosse devem ser excluídas). Enfisema é caracterizado por um aumento anormal e permanente do espaço aéreo distal ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição das suas paredes. Fica claro que a bronquite crônica é definida em termos clínicos e o enfisema, em bases anatomopatológicas.

Entre as doenças pulmonares restritivas, cifoescoliose, fibrose pulmonar idiopática e pneumoconioses estão entre as principais causas de CPC. Dentre os quadros de hipoventilação com pulmões normais, a síndrome da hipoventilação do obeso é uma etiologia relativamente freqüente e potencialmente reversível.

Fisiopatologia

A circulação pulmonar apresenta grande distensibilidade e baixa resistência, sendo, portanto, capaz de acomodar o mesmo fluxo sangüíneo que a circulação sistêmica, com uma pressão média cinco vezes menor.

A pressão média da artéria pulmonar (PmAP) representa a soma da pressão de capilar pulmonar (Pcap) com o resultado da multiplicação do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular pulmonar (RVP). Assim, $PmAP = Pcap + (DC \times RVP)$. Portanto, três variáveis podem contribuir para a elevação da pressão arterial pulmonar: pressão capilar pulmonar, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar.

Na DPOC, o débito cardíaco é normal, e o mesmo ocorre com a pressão capilar pulmonar. A hipertensão pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica é do tipo "pré-capilar" e, portanto, quase exclusivamente secundária ao aumento da resistência vascular pulmonar.[4]

Vários fatores fisiopatológicos podem levar ao aumento da resistência vascular pulmonar nas doenças respiratórias. No entanto, o fator predominante é a hipóxia alveolar. A resposta vasoconstritora pulmonar determinada pela hipóxia é um importante mecanismo adaptativo fisiológico. Hipóxia alveolar determina vasoconstrição local de modo que o fluxo de sangue seja desviado de regiões hipóxicas para áreas mais bem ventiladas, resultando em melhor relação ventilação-perfusão no pulmão.

Embora esse efeito agudo possa ser benéfico, a hipoxemia crônica pode resultar em uma elevação sustentada da pressão arterial pulmonar, alterações estruturais do leito vascular pulmonar, ocorrendo remodelamento arteriolar (hipertrofia da camada muscular média e fibrose da intima), e o desenvolvimento do *cor pulmonale*.

Como o endotélio vascular é sede de síntese e metabolização de muitos mediadores vasoativos, admite-se também que a disfunção de células endoteliais possa ser o elo essencial entre o estímulo inicial e o estabelecimento da hipertensão pulmonar estável.[4] A hipóxia age no endotélio reduzindo a produção de óxido nítrico (NO) e aumentando a produção de endotelina. Nas células musculares lisas ocorre o bloqueio dos canais de potássio, com facilitação para a entrada de cálcio e vasoconstrição, bem como o bloqueio de proteínas reguladoras do crescimento e diferenciação celular.[5-10]

Outros fatores funcionais ainda devem ser considerados, como a acidose decorrente da hipercapnia e a hiperviscosidade secundária a policitemia, mas o papel destes parece ser de menor relevância quando comparado à hipoxia alveolar.

Aumento da pressão arterial pulmonar é observado, particularmente, em pacientes pneumopatas que exibem hipoxemia crônica acentuada (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial menor que 55 mmHg). Um modelo quase experimental dos efeitos da hipóxia crônica é a hipertensão pulmonar observada nos indivíduos saudáveis que vivem em altitudes superiores a 3.500 metros. Nesses, a hipóxia alveolar crônica (pressão parcial de oxigênio no ar alveolar entre 45 mmHg e 60 mmHg) é acompanhada de hipertensão pulmonar

pré-capilar, freqüentemente de grau leve a moderado (semelhante à observada na DPOC).

A hipertensão pulmonar resultante da hipóxia geralmente não atinge valores muito elevados, situando-se em níveis menores de pressão média da artéria pulmonar em relação aos encontrados na hipertensão pulmonar idiopática (HPI). Publicações recentes têm sugerido que HP discreta (pressão média entre 25 e 35 mmHg) é um achado freqüente em pacientes com enfisema pulmonar.[11]

É importante destacar também os efeitos da hipóxia aguda na elevação da pressão arterial pulmonar. Quanto maiores os níveis da hipóxia, tanto maiores são os valores da pressão arterial pulmonar; essa correlação é bem evidenciada nos pacientes com DPOC durante o sono e nos períodos de infecção pulmonar.

A hipertensão pulmonar aumenta o trabalho do ventrículo direito, levando-o a uma alteração estrutural – hipertrofia e/ou dilatação –, que pode resultar, a longo prazo, na sua falência. O intervalo entre o início da hipertensão pulmonar e o aparecimento da insuficiência ventricular direita é variável de um paciente para outro, existindo, no entanto, uma relação com a gravidade da hipertensão.[4]

A interdependência dos ventrículos e o comprometimento do ventrículo esquerdo no CPC têm sido largamente debatidos. Em indivíduos com DPOC que apresentam deterioração clínica e menor tolerância ao exercício, a disfunção esquerda pode estar presente. Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos, como hipóxia, acidose, e mesmo a alteração geométrica que ocorre com o deslocamento do septo interventricular para a esquerda, diminuindo o volume desse ventrículo[12] (Figura 1).

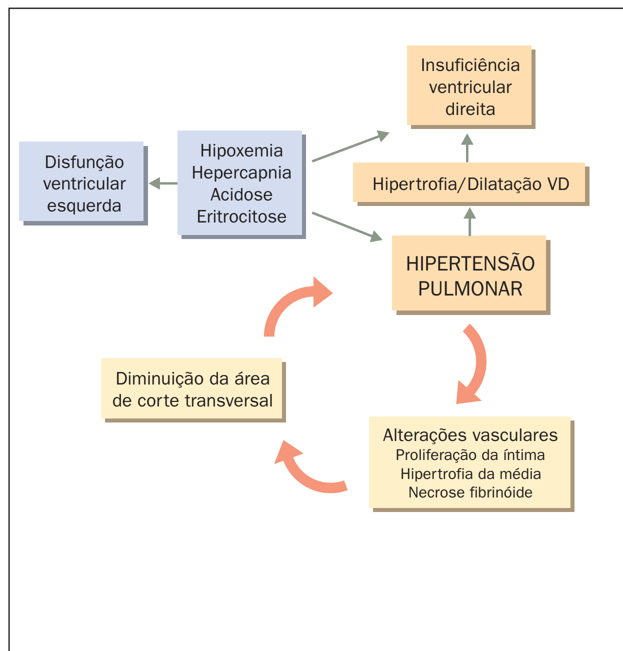


Figura 1. Hipertensão arterial pulmonar no *cor pulmonale* hipoxêmico.

Diagnóstico

Uma progressiva diminuição da tolerância ao exercício em ausência de piora da função pulmonar deveria sugerir uma causa cardiovascular e conseqüente investigação.[2]

Os sinais clínicos do *cor pulmonale* crônico não são característicos e freqüentemente são mascarados pela hiperinsuflação pulmonar que está presente em um grande número de pacientes com DPOC. Ocorrem tardiamente, existindo um hiato entre o desenvolvimento da HP e sua observação.

Impulsão sistólica palpável na região paraesternal esquerda indica hipertrofia do ventrículo direito (HVD), enquanto um sopro sistólico de regurgitação tricúspide sugere dilatação ventricular. Acentuação do componente pulmonar da segunda bulha expressa hipertensão pulmonar, sendo um achado específico, mas pouco sensível em pacientes com DPOC. Uma proeminente onda "a" detectada no pulso venoso jugular, associada à ausculta de uma quarta bulha, quando presente, reflete um aumento da pressão de enchimento do ventrículo direito.

Estase jugular, hepatomegalia, refluxo hepato-jugular e edema periférico aparecem em presença de insuficiência ventricular direita.[2]

A avaliação do teste de caminhada de seis minutos procurando atingir a maior distância possível, observando-se o grau de dispnéia, a distância percorrida, e a saturação de oxigênio, é útil como medida da capacidade funcional, prognóstico, resposta à terapia e necessidade de oxigenoterapia.[13] A avaliação da oxigenação pode ser feita, inicialmente, de maneira não-invasiva pela oximetria de pulso. Se for identificada uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) ≤ 90%, indica-se a realização de gasometria arterial para avaliação da PaO_2 e da $PaCO_2$. A oximetria deve ser repetida periodicamente e sempre que houver exacerbação do quadro clínico.

Os achados eletrocardiográficos do *cor pulmonale* são aqueles encontrados na HVD, caracterizados por uma relação da amplitude R/S maior que 1 na derivação V1 e desvio do eixo de QRS para a direita. Os critérios de eletrocardiograma (ECG) para HVD têm uma alta especificidade, mas uma baixa sensibilidade particularmente em pacientes com DPOC e hipertrofia biventricular. Aumento da voltagem da onda P (P – *pulmonale*) em razão de uma sobrecarga do átrio direito, e distúrbio de condução no ramo direito também podem estar presentes (Figura 2). Em pacientes com DPOC, a presença de complexos QRS de baixa voltagem reflete a interposição de pulmão hiperexpandido entre o cora-

ção e a parede torácica. Adicionalmente, diversos distúrbios do ritmo cardíaco podem aparecer na evolução, desde extrassístoles atriais isoladas até diferentes tipos de taquiarritmias supraventriculares, incluindo a fibrilação atrial. Essas arritmias podem ser desencadeadas em diversas situações, como ansiedade, hipoxemia, alteração do equilíbrio ácido-básico, distúrbio eletrolítico e uso excessivo de broncodilatadores. Taquiarritmias ventriculares com risco de vida, embora descritas, são menos freqüentes.

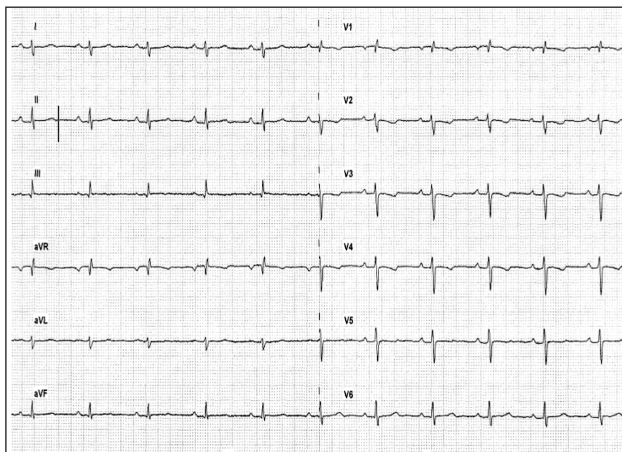


Figura 2. Traçado eletrocardiográfico em paciente com *cor pulmonale* crônico com pressão sistólica em artéria pulmonar de 55 mmHg. O eixo do QRS está desviado para a direita, complexo tipo rsr' em V1, e rS nas precordiais de V2 a V5. Deve-se frisar que um ECG normal não exclui a presença de hipertensão pulmonar, principalmente nos pacientes com DPOC.[3,14,15]

Figura 3. Radiografia de tórax PA em paciente com hipertensão arterial pulmonar. Observam-se vascularizações hilar e peri-hilar aumentadas e arco médio abaulado (setas).

Na radiografia do tórax, o aspecto do parênquima pulmonar freqüentemente exibe os achados da doença pulmonar de base. A expressão mais característica da hipertensão pulmonar é o aumento do calibre dos ramos principais da artéria pulmonar (Figura 3). Presença do alargamento hilar, aumento dos calibres da artéria pulmonar descendente direita na incidência póstero-anterior, da artéria pulmonar descendente esquerda na incidência de perfil, e aumento da silhueta cardíaca direita são bons indicativos da presença de HP, mas não para sua quantificação.

Embora o ecocardiograma seja uma ferramenta indispensável na avaliação da maioria dos pacientes com hipertensão pulmonar, em algumas ocasiões sua utilidade pode estar limitada na DPOC pela hiperinsuflação dos pulmões dificultando uma boa "janela" para a realização do exame.[16,17] O exame comumente apresenta evidência inicial de HP, por ser o método não-invasivo de maior dispponibilidade, tendo sido descrita correlação de 97% com a medida obtida por cateterismo em coração direito. Ele permite, ainda, excluir outras causas de HP, notadamente as cardiopatias primárias (Figura 4).

A ventriculografia radioisotópica proporciona uma razoável avaliação da função ventricular direita em decorrência da adequada separação das câmaras cardíacas evidenciada pelo método. Embora a pressão na artéria pulmonar não possa ser estimada com essa técnica, existe uma relação inversa entre a pressão arterial pulmonar e a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD). Na maioria dos pacientes com *cor pulmonale*, a FEVD está preservada em repouso, mas tem resposta inadequada no exercício.[18]

A tomografia computadorizada de alta resolução, além de proporcionar uma avaliação da pressão arterial pulmonar média, demonstrou ser um método acurado e não-invasivo que permite detectar o enfisema pulmonar.

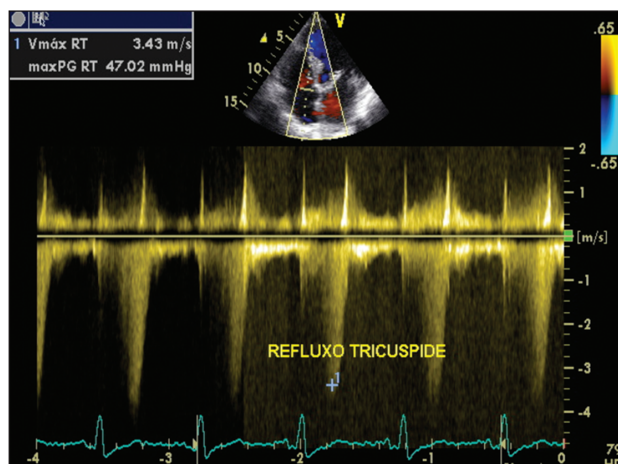


Figura 4. Perfil ecocardiográfico Doppler de paciente com *cor pulmonale* evidenciando o refluxo tricúspide.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é, provavelmente, o melhor método para medir as dimensões do VD porque produz as melhores imagens dessa cavidade. Em pacientes com DPOC, boas correlações foram observadas entre o volume medido na parede livre do VD e a pressão de artéria pulmonar. Também a RMC é um bom método para detectar alteração da função ventricular direita, porém ainda limitado pelo custo e pela baixa disponibilidade.

O diagnóstico definitivo da HP e da sua gravidade é adequadamente confirmado pelo cateterismo, pelo qual a medida direta das pressões dá o diagnóstico do *cor pulmonale*, qualquer que seja sua causa. Por ser um método invasivo, raramente é empregado para esse fim.[2,3]

Prognóstico

A presença de hipertensão pulmonar na DPOC está associada com maior morbidade e maior mortalidade.

Aproximadamente 1% dos pacientes com DPOC irá desenvolver HP grave (definida como pressão arterial pulmonar média > 40 mmHg), ao passo que 5% apresentarão HP moderada (> 35 mmHg). A presença de hipertensão pulmonar na DPOC influencia a taxa de hospitalizações, que em um estudo[19] foi um dos dois fatores preditores independentes, seguido por hipercapnia.

A elevação do nível plasmático do peptídeo natriurético cerebral (BNP) tem mostrado correlação com aumento da pressão na artéria pulmonar e presença de *cor pulmonale* em indivíduos com DPOC.[20] Além disso, tem sido sugerido que essa elevação tenha relação como marcador prognóstico de menor sobrevida nessa população.[21]

O valor obtido na medida da pressão de artéria pulmonar é um bom indicador do prognóstico.[22] Em pacientes com grau leve de hipertensão arterial pulmonar, entre 20 e 35 mmHg, a sobrevida de cinco anos é de aproximadamente 50%. Em pacientes com grau elevado de hipertensão arterial pulmonar e na presença de falência cardíaca direita o prognóstico é ruim. A presença de edema periférico reduz a taxa de sobrevida em cinco anos para 27% a 33%.[12] O uso de oxigenoterapia domiciliar tem melhorado a evolução desses pacientes,[18] no entanto, em um grupo de pacientes com DPOC em regime de oxigenoterapia domiciliar, apenas 55% tiveram sobrevida de três anos. A morte foi devida a causas respiratórias em 77% dos casos e os fatores preditivos de mau prognóstico foram índice de massa corpórea abaixo de 25 kg/m^2, idade acima de 70 anos e presença de *cor pulmonale*.[23]

Tratamento

O tratamento do *cor pulmonale* é dirigido primeiramente à doença de base, quando possível. O manejo da doença desencadeante pode ou não resultar em recuperação dos valores tensionais normais, mas sempre deve ser recomendado. Nos pacientes cuja HP tenha como causa principal a restrição do leito vascular por causas anatômicas, como fibrose, destruição do parênquima pulmonar ou embolias crônicas recorrentes, o tratamento é de pouco sucesso. Entretanto, quando predomina a vasoconstrição pulmonar, as medidas terapêuticas são mais eficientes. Portanto, naqueles indivíduos com DPOC, nos quais se observam principalmente hipoxemia, hipercapnia e policitemia, existe uma maior chance de sucesso, pois ao reduzir a vasoconstrição ocorre conseqüente diminuição da HP, da SVD, e melhora do desempenho cardiovascular no repouso e no exercício.[4]

Diversas medidas têm sido empregadas para o controle da hipertensão arterial pulmonar secundária e/ou da falência do VD, destacando-se o uso de oxigenoterapia, broncodilatadores, diuréticos, digitálicos, vasodilatadores e anticoagulantes orais.

Oxigenoterapia

É de grande importância na prevenção e no tratamento do *cor pulmonale*, situação em que habitualmente a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) encontra-se abaixo de 55 mmHg e diminui com o exercício e durante o sono. O uso de oxigênio seguramente atrasa o aparecimento e a evolução do CPC. Reduz a vasoconstrição pulmonar hipoxêmica, aumenta o débito cardíaco, alivia a hipoxemia tecidual e melhora a perfusão renal. Estudos multicêntricos randomizados têm mostrado que a oxigenoterapia contínua de baixo fluxo reduz a taxa de mortalidade em indivíduos com HP secundária à DPOC.[23-27] Grupos de pacientes que receberam oxigênio por 15 horas tiveram mortalidade menor em cinco anos, quando comparados àqueles que não receberam oxigênio domiciliar (45% contra 67%). Do mesmo modo, a administração de oxigênio por 24 horas teve menor mortalidade, quando comparada à oxigenoterapia somente noturna (11% contra 20,6%, em um ano, e 22,4% contra 40,8%, em dois anos). Essas publicações contribuíram para que se disseminasse um conceito básico no tratamento do CPC secundário à DPOC: "nenhum oxigênio é ruim; por algum tempo é bom; mas oxigênio na maior parte do tempo é melhor".

Os critérios de indicação para oxigenoterapia domiciliar crônica (administração de oxigênio por cateter nasal) são:[26]

- Uso contínuo: nos pacientes que apresentam hipoxemia em repouso inferior a 55 mmHg ou saturação arterial menor que 88%. Também naqueles que, mesmo tendo a PaO_2 entre 55 e 59 mmHg, apresentem poliglobulia (hematócrito >

56%) ou sinais de sobrecarga de câmaras direitas no ECG (onda P > 3 mm).

- *Uso noturno*: nos que apresentam hipoxemia em repouso inferior a 55 mmHg ou saturação arterial menor que 88% relacionada ao sono, associada a complicações como HP, sonolência excessiva durante o dia e arritmias cardíacas.
- *Uso durante o exercício*: naqueles que demonstram hipoxemia com baixo nível de esforço físico. A suplementação de oxigênio durante o exercício freqüentemente permite um treinamento com maior intensidade e reduz os sintomas; contudo, ainda não existem evidências de que essa suplementação de oxigênio traga melhora nos desfechos clínicos.

Os fluxos de oxigênio devem ser titulados utilizando-se o oxímetro de pulso durante repouso, exercício e sono, até obter-se a saturação de pulso da oxiemoglobina maior ou igual a 90% ($SpO_2 \geq 90\%$).

A hipoxemia deveria ser novamente documentada após um período de estabilização inicial a fim de se evitar oxigenoterapia para aqueles que já não se enquadram nas indicações para tal. No estudo Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT), 45% dos pacientes inicialmente selecionados melhoraram o suficiente após quatro semanas e foram excluídos do programa.[18] Principalmente nos indivíduos com acidose hipercápnica, deve-se observar uma atenção especial ao controle ventilatório. Um fluxo de oxigênio mínimo o suficiente para manter a PaO_2 acima de 60 mmHg deve ser requerido para se evitar um quadro central de depressão respiratória.

Em recente revisão do grupo Cochrane com o objetivo de determinar o efeito da oxigenoterapia domiciliar na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com DPOC, foram analisados os dados de seis grandes estudos de seguimento. Em conclusão, existe uma maior sobrevida promovida pela oxigenoterapia domiciliar prolongada em pacientes com hipoxemia grave (PaO_2 < 55 mmHg). Esse mesmo benefício não foi observado em situações de hipoxemia discreta a moderada ou em pacientes que manifestam somente hipóxia noturna.[27]

Sistemas de oxigenoterapia

Pacientes que requerem terapia prolongada com oxigênio contam com várias opções. Geralmente, para atividades extradomiciliares, utiliza-se uma fonte portátil, um pequeno cilindro de alumínio com oxigênio líquido ou gasoso; já para o uso domiciliar, por motivos econômicos, a opção atualmente tem sido o uso de concentradores de oxigênio. São máquinas que separam o oxigênio do nitrogênio do ar ambiente pela ação do silicato de alumínio sintético, concentrando o oxigênio, e fornecem fluxos de 1 a 5 l/min. Os concentradores são leves (aproximadamente 10 kg) e com rodas nas bases, possuem motor e bateria, e precisam ser conectados à energia elétrica. Apesar do gasto extra com energia elétrica, os concentradores são muito mais baratos que os cilindros de oxigênio, podendo-se utilizar uma extensão de até 8 m de comprimento, para permitir que o paciente se desloque dentro de casa.[28]

Diuréticos

São usados em pacientes com *cor pulmonale* crônico, que apresentam edema decorrente da insuficiência ventricular direita. Seu uso pode levar a uma melhora da função de ambos os ventrículos, mas eventualmente produzem efeitos hemodinâmicos adversos se não forem utilizados com cautela.

Depleção excessiva de volume e uma queda do débito cardíaco não são infreqüentes. Diuréticos também podem causar alcalose metabólica hipoclorêmica, que diminui o estímulo do centro respiratório e a ventilação.[3,4]

Digitálicos

O uso de digitálicos em pacientes com *cor pulmonale* tem sido controverso, e o efeito benéfico não é tão obvio como na insuficiência ventricular esquerda. Os glicosídeos cardíacos aumentam a contratilidade do miocárdio ventricular direito, mas também produzem vasoconstrição pulmonar. Maior consenso tem sido sua indicação quando houver coincidência de insuficiência ventricular esquerda ou de taquiarritmia supraventricular.

Devem ser prescritos com cuidado, mormente nas agudizações da doença respiratória, quando ocorrem grandes alterações na hipoxemia ou acidose, situações que favorecem o aparecimento de intoxicação e de arritmias.

Vasodilatadores

Somente o oxigênio mostrou convincentemente uma ação vasodilatadora efetiva e benéfica na DPOC. O uso prolongado de substâncias vasodilatadoras orais no tratamento do *cor pulmonale* crônico devido a DPOC tem mostrado resultados modestos. Esses medicamentos deveriam idealmente atuar de modo específico sobre a circulação pulmonar reduzindo a pós-carga do VD, e também não ocasionar, com um aumento da perfusão alveolar, o agravamento do desequilíbrio ventilação/perfusão, que faz piorar a hipoxemia existente. Na prática, os agentes vasodilatadores conhecidos não preenchem tais requisitos.

Bloqueadores de canal de cálcio usados por via oral (nifedipina de longa ação, diltiazem, e besilato de amlodipina) podem reduzir a pressão arterial pulmonar, embora sejam mais efetivos na HP idiopática do que no quadro secundário à hipoxemia. Uma vez que a angiotensina

II é um potente vasoconstritor pulmonar, diversos estudos com número restrito de pacientes têm avaliado o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores do receptor da angiotensina nessa condição. Embora maiores investigações sejam necessárias para uma recomendação consensual do uso desses agentes, esses trabalhos têm mostrado alguma expectativa de se conseguir uma redução da pressão arterial pulmonar.

Atualmente, três classes de novos fármacos têm sido prescritas para pacientes com HAP: prostanóides (análogos da prostaciclina), antagonistas do receptor da endotelina (bosentan e sitaxsentam), e inibidores da fosfodiesterase (sildenafil).[18,29,30]

Diferentes estudos têm mostrado convincentemente benefícios com o uso desses vasodilatadores na HP, mas a recomendação consensual praticamente tem se restringido aos pacientes incluídos nos grupos de HAP idiopática, associada a doenças do tecido conectivo, por uso de anorexígenos e de cardiopatias congênitas com desvio de fluxo sistêmico-pulmonar. Os resultados promissores encontrados especificamente nessas situações motivaram uma advertência explícita das diretrizes do American College of Chest Physicians de que a "extrapolação" dessas conclusões para outras formas de HAP deve ser feita com cautela.[30] De fato, como são medicações vasodilatadoras não-seletivas, essas drogas podem induzir a alterações na relação perfusão/ventilação que impedem seu uso em longo prazo em pacientes com HP relacionada à hipóxia.[31]

Tem sido recomendada a cateterização do VD durante a administração inicial de vasodilatador, com o objetivo de avaliar a eficácia e identificar pacientes com vasorreatividade pulmonar e que provavelmente possam responder a terapia oral de longa duração, e também detectar os possíveis efeitos hemodinâmicos adversos.[30]

Em um estudo realizado em candidatos a transplante de pulmão que avaliou as características hemodinâmicas de indivíduos com DPOC grave, foi evidenciado um subgrupo (7% do total) que tinha moderada alteração ventilatória (média de VEF1= 48,5%) contrastando com alto nível de HP (PmAP de 39,8 mmHg). Esses dados permitiram aos autores questionar se esse grupo que apresenta doença vascular predominante poderia potencialmente ter mais benefício com o uso de vasodilatadores.[32] Sulica et al. conduziram um estudo retrospectivo em pacientes com DPOC e que apresentavam HAP "desproporcional". Eles tinham como características PmAP > 35 mmHg e pressão de capilar pulmonar < 15 mmHg. Foram excluídos os pacientes que apresentavam VEF1 < 40% e aqueles que, apesar da oxigenoterapia, mantinham saturação arterial < 90%. Foi selecionado um grupo de dezessete pacientes com idade média de 62 anos, que receberam bosentan. Em doze meses, a PmAP avaliada por cateterismo direito diminuiu de 54 para 49 mmHg ao mesmo tempo que o índice cardíaco aumentou de 2,8 para 3,1. Dois pacientes morreram e três pioraram, necessitando de aumento na suplementação de oxigênio. Os autores concluíram que os pacientes selecionados com DPOC e HAP "desproporcional" podem se beneficiar da terapia vasodilatadora; no entanto, concordam com a limitação da sua casuística, e com o fato de que essas observações deveriam ser referendadas em um grande estudo prospectivo e randomizado.[33]

Broncodilatadores

São a base do tratamento sintomático da DPOC. Os broncodilatadores recomendados isoladamente ou em associação no tratamento da DPOC são β-2 agonista de curta ação (fenoterol, salbutamol ou terbutalina), β-2 agonista de longa ação (formoterol ou salmeterol), anticolinérgico de curta ação (brometo de ipratrópio), anticolinérgico de longa ação (brometo de tiotrópio) e as xantinas.

A via preferida para administração do medicamento deve ser a inalatória. O fato de o medicamento atuar diretamente sobre a mucosa respiratória permite a utilização de dosagens relativamente pequenas e, por conseqüência, promove baixas concentrações séricas. Isso confere a vantagem de se obter maior efeito terapêutico associado a menores efeitos sistêmicos. Além disso, a via inalatória resulta em um início de ação mais rápido do que quando se emprega a via sistêmica.

Os dispositivos empregados para a administração de medicamentos por via inalatória dividem-se em três grupos: nebulizadores, aerossóis dosimetrados ou *sprays* e inaladores de pó. A escolha do dispositivo mais adequado depende de vários aspectos e deve ser individualizada. A preferência pessoal do paciente deve ser levada em consideração, assim como sua capacidade de utilizar corretamente o dispositivo.

O tratamento regular com broncodilatadores de longa ação é mais eficaz e conveniente que o tratamento com os de curta ação.

A associação das duas classes de broncodilatadores inalatórios (β-2 agonista e anticolinérgico) de longa ação é recomendada para pacientes sintomáticos apesar do uso regular de um deles.

As xantinas apresentam efeito broncodilatador inferior aos β-2 agonistas e anticolinérgicos, além de terem uma margem terapêutica muito próxima da margem tóxica. Dessa forma, são consideradas como terceira opção no tratamento broncodilatador da DPOC e indicadas apenas quando o paciente permanece sintomático apesar do uso regular da associação de um β-2 agonista com um anticolinérgico de longa ação.[28,34,35]

Corticosteróides

O tratamento regular com corticosteróide sistêmico deve ser evitado em função de uma relação risco/efetividade desfavorável.

A prescrição de corticosteróide inalado na DPOC ainda é polêmica. Atualmente, acredita-se que existam dois grupos de pacientes nos quais possivelmente existam reais benefícios com seu uso: o primeiro é formado por indivíduos que apresentam associadamente características asmáticas, história passada ou presente de outras atopias ou que externam acentuada melhora sintomática quando submetidos a um curso curto de corticosteróide sistêmico (40 mg de prednisona em dez dias, por exemplo); já o segundo grupo seria constituído por pacientes com doença mais avançada, que apresentam volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) menor que 50% e cursam com exacerbações freqüentes.

Os corticosteróides inalados mais estudados e indicados nessas situações são a budesonida e a fluticasona.[28]

Anticoagulantes, flebotomias e outras medidas

Não existe evidência do benefício dos anticoagulantes orais para pacientes com HP secundária a doenças do sistema respiratório, inversamente ao que é observado em pacientes com *cor pulmonale* secundário a fenômenos tromboembólicos ou com hipertensão pulmonar idiopática.[3-5]

A indicação de flebotomias é controversa. Nos pacientes convenientemente tratados farmacologicamente e sob oxigenoterapia prolongada, dificilmente o hematócrito permanece elevado. As flebotomias são indicadas para pacientes com hematócrito superior a 55%, em que os sinais de descompensação do *cor pulmonale* não estejam controlados.

Outras medidas incluem ainda a cirurgia de redução do volume pulmonar, um procedimento paliativo para enfisematosos graves e selecionados, que falharam em obter benefícios com a terapia usual.

Finalmente, o transplante de pulmão ou em bloco coração-pulmões, também é indicado em situações extremas.[35] Nos portadores de DPOC, o transplante deve ser reservado aos doentes que apresentem alguma contra-indicação à cirurgia redutora do volume pulmonar, ou aos que, tendo sido a ela submetidos, retornem progressivamente à condição de incapacidade funcional por progressão da doença. Idealmente, esse paciente seria o portador de enfisema com intensa limitação funcional (VEF1 < 20%), sem alternativas terapêuticas, clínicas ou cirúrgicas, sem co-morbidades, com menos de 65 anos de idade, com boa condição psicossocial e familiar e boa motivação para viver.[28]

A melhor profilaxia secundária para o *cor pulmonale* crônico é a otimização do tratamento da doença pulmonar de base, procurando evitar e corrigir, se presente, a hipóxia alveolar.

Aspectos psicossociais e reabilitação

Os estudos da relação do comportamento e doenças crônicas, como DPOC e *cor pulmonale*, revelam o impacto que esse problema de saúde pode trazer para os pacientes e seus familiares.[36] Os efeitos não são circunscritos à limitação física para executar atividades da vida diária e são observados também nas relações afetivas, conjugais, sexuais, no lazer e no exercício profissional. Muitos pacientes tornam-se dependentes de seus familiares, o que reforça o sentimento de incapacidade e, conseqüentemente, a diminuição da auto-estima.

Ansiedade e depressão têm sido identificadas em indivíduos com DPOC, embora suas presenças possam ser subestimadas por causa da sobreposição de sintomas. A ansiedade é encontrada em taxas altas que variam de 21% a 96% e a depressão, de 27% a 79% dos casos.[37-39]

Pacientes com doença pulmonar avançada freqüentemente adotam um estilo de vida sedentário em razão da dificuldade respiratória apresentada mesmo durante atividade física discreta. A falta de exercício físico, por sua vez, contribui para um maior descondicionamento, com piora da dispnéia mesmo com carga baixa de esforço. Na presença de hiperinsuflação, descondicionamento e desnutrição, pacientes com DPOC têm os músculos respiratórios enfraquecidos, e também por causa do aumento do trabalho respiratório demonstram propensão a fadiga.[40,41]

Sempre que possível, pacientes com DPOC, sintomáticos ou com limitações nas suas atividades habituais, deveriam ser referendados para uma programa de reabilitação pulmonar. Esses programas envolvem uma intervenção com orientação multiprofissional que engloba o estabelecimento de um diagnóstico preciso da doença primária e suas co-morbidades; tratamento farmacológico, nutricional e fisioterápico; recondicionamento físico; apoio psicossocial; e educação; e devem ser adaptados às necessidades individuais, para otimizar a autonomia e o desempenho físico e social.[28]

Os programas de reabilitação pulmonar correntemente praticados, de acordo com o Joint ATS/ACCP 2007, registram melhora estatística e benefícios clinicamente significativos para a qualidade de vida, isto é, em relação a dispnéia, fadiga, emoções e controle da doença pelo paciente. Evidências adicionais apontam reduções no número de dias de hospitalização, na utilização de outros serviços de saúde e na relação custo/efetividade no paciente com DPOC.[42-48]

A presença de HP não mais contra-indica a prescrição de exercício, como no passado recente. Atividades que elevam muito a pressão intratorácica devem ser evitadas, pois podem levar a síncopes.

Tem se observado que a educação pode estimular a aderência do paciente a um determinado tratamento, fazendo com que ele entenda as mudanças psicológicas e físicas que a doença pode provocar, ensinando-o a li-

dar adequadamente com elas e tornando-o mais apto a tomar atitudes de automanejo da doença.

Programas educacionais incluem informações sobre fatores de risco, importância da cessação do hábito de fumar, orientação nutricional, e uso adequado de vacinas. A vacina antiinfluenza confere proteção de aproximadamente 70% se aplicada em pessoas com sistema imunológico preservado. É recomendado seu uso em portadores de DPOC, especialmente nas formas com maior limitação respiratória, e orienta-se repetição anual da vacina no outono. A vacina antipneumocócica não tem sua eficácia bem estabelecida em portadores de DPOC, porém tem sido recomendada em função da inexistência de efeitos colaterais significativos e de uma série de trabalhos mostrando sua utilidade em pacientes idosos.[28]

Resumo

Cor pulmonale crônico pode ser definido como hipertensão arterial pulmonar resultante de doenças que afetam a estrutura ou a função pulmonar, ou ambos. A hipertensão pulmonar (HP) resulta em aumento do ventrículo direito (VD) e, a longo prazo, insuficiência ventricular direita.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a etiologia mais freqüente da insuficiência respiratória crônica e cor pulmonale.

A hipóxia alveolar é a principal determinante da hipertensão arterial pulmonar levando a vasoconstrição e remodelamento dos vasos pulmonares. A HP na DOPC é geralmente de grau leve a moderado, mas pode aumentar durante exercício, sono, e durante a exacerbação aguda da doença pulmonar.

A oxigenoterapia domiciliar prolongada tem papel de destaque na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial pulmonar secundária à doença respiratória.

Diuréticos, digitálicos, broncodilatadores, corticosteróides e anticoagulantes devem ser considerados no tratamento, atendendo a condições peculiares. Substâncias vasodilatadoras ainda não têm indicação consensual no CPC devido a DPOC.

Aspectos psicossociais e programas de reabilitação pulmonar bem conduzidos melhoram a qualidade de vida dos pacientes.

Bibliografia

1. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. Circulation 1963; 27:94-615.
2. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003; 89:225-30.
3. Yunis NA, Crausman RS. Cor pulmonale. Continuing Education 2004. http://www.emedicine.com/med/topic449.htm.
4. Mitre N. Hipertensão pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10:599-602.
5. Vender RL. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. Chest 1994; 106:236-43.
6. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Atenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. J Clin Invest 2000; 105:1555-62.
7. Wang GL, Jiang BH, Rene EA, et al. Hypoxia-induceble factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Nath Acad Sci USA 1995; 92:5510-14.
8. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, et al. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanism. Am J Physiol 1994; 267:H1921-27.
9. Wang J, Juhaszova M, Rubin LJ, et al. Hypoxia inhibits gene expression of voltage-gated K+ channel alpha subunits in pulmonary artery smooth muscle cells. J Clin Invest 1997; 100:2347-53.
10. Harrod KS, Olson JW, Gillespie MN. Regulation of ornithine decarboxylase by hypoxia in pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Physiol 1996; 271:L31-37.
11. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:314-22.
12. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, et al. Cor pulmonale: an overview. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24:233-43.
13. Carbone R, Bossone E, Bottino G, et al. Secondary pulmonary hypertension – diagnosis and management. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005; 9(6):331-42.
14. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. Chest 1991; 99:715-23.
15. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126:14S-34S.
16. Rich S. Executive summary of the World Symposium on PPH, 1998. Evian, France. Co-sponsored by the World Health Organization. http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html.
17. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. Cardiol Clin 2002; 22:383-99.
18. McLughlin VV, Rich S. Cor pulmonale. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (Eds). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2001; 1936-54.
19. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(1):158-64.
20. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. J Int Med Res 2005; 33(5):537-44.
21. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(7):744-50.
22. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1981; 36:752-58.
23. Marti S, Muñoz X, Rios J, et al. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. Eur Respir J 2006; 4:689-96.
24. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Chest 1995; 107:1193-98.

25. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. Br JHeart J 1986; 55:385-90.
26. ATS Statement: Comprehensive outpatient management of COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152.
27. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4):CD001744.
28. Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O, et al. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol 2004; 30(5):S1-S42.
29. Pérez-Calvo J, Civeira F, Ferrando J, et al. The effects of enalapril on exercice capacity and right ventricular function in patients with chronic cor pulmonale. An Med Interna 2000; 17:527-32.
30. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007; 131:1917-28.
31. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies. Cardiovasc Res. 2006;72(1):30-40.
32. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest 2005; 127:1531-6.
33. Nathan S. Pulmonary hypertension in COPD CME/CE. In 103rd International Conference of American Thoracic Society (ATS); 2007. San Francisco. http://www.medscape.com/viewarticle/558517.
34. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2006. http://www.goldcopd.org.
35. Menezes AMB, Jardim JR, Perez-Padilla R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. Cad Saúde Pública 2005; 21(5):1565-73.
36. Dasgupta A, Maurer J. Late-stage emphysema: when medical therapy fails. Cleve J Med 1999; 66:415-25.
37. Ede L van, Yzeermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: a systematic review. Thorax 1999; 54:688-92.
38. Manen JG van, Bindels PJ, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. Thorax 2002; 57:412-16.
39. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, et al. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a review. Nord J Psychiatry 2004; 58:65-70.
40. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. Psychosom Med 2003; 65:963-70.
41. Leidy NK, Haase JE. Functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative analysis. Living With Chronic Illness. Advances in Nursing Science 1996; 18:77-83.
42. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004; 59:S1-S232.
43. Pulmonary reabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2007; 131(5):S3-S42.
44. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J 2007; 29:185-209.
45. Hynninen KM, Breitve MH, Wiborg AB, et al. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. J Psychosom Res 2005; 59:429-43.
46. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, et al. Endurance and strength training in patients with COPD. Chest 2004; 125:2036-45.
47. Butcher SJ, Jones RL.The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Sports Med 2006; 36(4):307-25.
48. Lacasse Y, Wrong E, Guaytt GH, et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996; 347:115-20.
49. Godoy DV, Godoy RF, Becker B, et al. Os efeitos da assistência psicológica em um programa de reabilitação pulmonar para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras Pneumol 2005; 31:499-505.

Capítulo 4

Tratamento Cirúrgico do Tromboembolismo Pulmonar Crônico

Fabio Biscegli Jatene
Rosangela Monteiro
Alexandre Ciappina Hueb

Pontos-chave

- Trombos funcionam como obstáculos à passagem do sangue e caracterizam a cronificação do processo tromboembólico, denominada embolia pulmonar crônica ou tromboembolismo pulmonar crônico.
- O tromboembolismo pulmonar crônico, acompanhado de hipertensão pulmonar e de manifestações clínicas de *cor pulmonale*, ao contrário da forma aguda, é condição, ainda em nossos dias, de pouco conhecimento.
- Dispnéia persistente, de difícil controle, que pode instalar-se de maneira progressiva ou súbita é o principal sintoma observado nos pacientes.
- A arteriografia pulmonar é o método mais apropriado para a localização precisa das obstruções e de suas ramificações, além de permitir a estimativa da pressão pulmonar, auxiliando muito durante a operação.
- O procedimento visa, fundamentalmente, à retirada dos trombos, favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar.

Introdução

A embolia pulmonar crônica é uma doença grave, de baixa incidência, difícil diagnóstico e elevada mortalidade. Após um episódio tromboembólico pulmonar agudo, em 85% a 90% dos casos ocorre trombólise espontânea ou medicamentosa e recanalização do vaso.

Em um pequeno número de pacientes, não ocorre a dissolução dos trombos, que se organizam e se tornam fibrosos, aderindo à parede interna da artéria pulmonar. Estes trombos funcionam como obstáculos à passagem do sangue e caracterizam a cronificação do processo tromboembólico, denominada embolia pulmonar crônica ou tromboembolismo pulmonar crônico (TEP).

A estimativa do número de doentes que evoluem com hipertensão pulmonar e manifestação clínica de dispnéia acentuada e intratável não é precisa. Moser et al.[1,2] afirmaram que, nos Estados Unidos, cerca de 450 pacientes por ano com embolia maciça sem recanalização evoluíram para a cronificação do processo, o que corresponderia a cerca de 0,1% de todos os processos tromboembólicos.

Vários estudos estão se desenvolvendo, recentemente, com o intuito de explicar essa cronificação. Duas hipóteses são aventadas com maior entusiasmo: a primeira considera a manutenção do fator oclusivo como fundamental para o desenvolvimento de resposta vascular pulmonar, caracterizada por hipertrofia da camada média; e a segunda condiciona a hipertensão pulmonar a uma arteriopatia inicial, prévia, em pacientes que evoluíram de maneira desfavorável.[3,4]

O TEP, acompanhado de hipertensão pulmonar e de manifestações clínicas de *cor pulmonale*, ao contrário da forma aguda, é condição, ainda em nossos dias, de pouco conhecimento.[5]

A evolução da doença guarda relação com o nível de pressão no território arterial pulmonar; dessa maneira, os pacientes com níveis pressóricos elevados tendem a apresentar evolução mais desfavorável. A necessidade de tratamento efetivo da condição fez crescer o interesse por métodos cirúrgicos para resolução do processo.

Nos últimos anos, observaram-se avanços significativos em relação a diagnóstico e terapêutica mais adequados, principalmente em função dos resultados cirúrgicos que têm sido observados com a realização da tromboendarterectomia.[6-11]

Evolução da doença

Uma vez superado o quadro agudo, a evolução pode variar até a instalação de embolia pulmonar crônica e hipertensão pulmonar.[12,13] Alpert e Dalen,[14] em suas observações sobre a evolução dos pacientes, concluíram que a resolução do TEP ocorre nos primeiros três meses após o episódio desencadeante, período que representa a divisão entre os processos agudos e crônicos. Essa conclusão foi corroborada pelo Urokinase Pulmonary Embolism Trial,[15] que relatou, após o tratamento trombolítico, uma resolução de 38% aos cinco dias; de 71%, aos três meses; e de 73%, ao final de um ano já mostrando pequena recuperação a partir dos três meses de evolução.

A organização do trombo e a conseqüente cronificação do processo apresentam algumas implicações de ordem clínica, sendo a mais significativa a elevação da pressão em território arterial pulmonar, caracterizando hipertensão pulmonar. Para a instalação do quadro, são necessárias algumas condições, sendo importante considerar sempre a área acometida. Em condições normais, os pulmões apresentam grande reserva anatomofuncional e apenas um pulmão é capaz de absorver todo o fluxo destinado aos dois pulmões, sem elevação da pressão arterial pulmonar. Dessa forma, quando o processo de tromboembolismo pulmonar crônico determina elevação da pressão pulmonar, o comprometimento global corresponde a mais de um pulmão comprometido.

Diagnóstico

Apesar de fundamentais, a anamnese e o exame físico não são suficientes para o diagnóstico de certeza do TEP, que se baseia no conjunto de dados laboratoriais e de imagem.

O diagnóstico é retardado pela evolução insidiosa desta afecção, sendo, às vezes, difícil relacioná-la com episódio prévio de tromboembolismo pulmonar agudo.[16] Em nossa experiência, cerca de 70% dos pacientes apresentavam histórico de pelo menos um episódio prévio de TEP, o que facilitou a identificação da doença. Esta afecção também está associada, em cerca de 95% dos pacientes, à ocorrência de episódios de trombose venosa profunda, principalmente nos membros inferiores.

Outro fator que dificulta o diagnóstico é a semelhança do TEP com outras afecções, como a insuficiência cardíaca congestiva ou a hipertensão pulmonar primária.[1,2] Dispnéia persistente, de difícil controle, que pode instalar-se de maneira progressiva ou súbita, é o principal sintoma observado nos pacientes. Na nossa casuística, 92% deles encontravam-se nas classes funcionais III e IV, sendo que alguns apresentavam-se em franca insuficiência cardíaca direita e eram dependentes de oxigenioterapia.

A radiografia simples de tórax e o ecocardiograma demonstram aumento da área cardíaca, quase exclusivamente das câmaras direitas, traduzindo o grau de hipertensão pulmonar.[17,18]

A cintilografia pulmonar inalatória e perfusional é muito utilizada para o diagnóstico do TEP. Ela é importante tanto para identificar possíveis portadores da doença como para realizar uma seleção dos casos a serem encaminhados à arteriografia. A cintilografia normal ou com baixa probabilidade praticamente exclui a possibilidade da ocorrência de TEP. Entretanto, deve-se ressaltar que as alterações, quando presentes, não são específicas dos processos crônicos e não excluem episódios tromboembólicos agudos.[14,19] Usualmente, as falhas na perfusão são segmentares e múltiplas.

Os achados espirométricos mostram-se pouco alterados e praticamente não colaboraram com o diagnóstico, observação corroborada por Moser et al.[6]

A arteriografia pulmonar é o método mais apropriado para localização precisa das obstruções e de suas ramificações, além de permitir a estimativa da pressão pulmonar, auxiliando muito durante a operação. A presença de obstrução arterial pulmonar em fases agudas do processo não é indicativa para a tromboendarterectomia. Há, portanto, necessidade de caracterização da cronicidade do quadro e da demonstração arteriográfica para o planejamento operatório.

A angiotomografia, a tomografia helicoidal, a ressonância nuclear magnética, o ultra-som intravascular e a angioscopia são outros métodos de diagnóstico por imagem que podem auxiliar no diagnóstico e no planejamento cirúrgico. Estes exames demonstram com muita clareza a presença de trombos no interior das artérias pulmonares, mas têm dificuldade em caracterizá-los como agudos ou crônicos, necessitando, para tanto, de outros achados.

Tratamento cirúrgico

O tratamento clínico, uma vez que o processo está instalado, não consegue sua reversão, ficando reservado apenas para amenizar os sintomas no período pré-operatório para os casos com contra-indicação cirúrgica ou para manutenção da hipertensão pulmonar após a operação.

Assim, considerando-se que, nos casos de embolia pulmonar crônica, o tratamento clínico tem muito pouca ação, a terapêutica cirúrgica passou a ser aceita como a mais adequada. O procedimento visa, fundamentalmente, à retirada dos trombos (Figura 1), favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar.

O momento ideal para realização da tromboendarterectomia talvez seja o ponto mais controverso e que suscita maior dúvida. Várias vezes, tivemos a

Figura 1. Espécimes obtidos com a realização da tromboendarterectomia pulmonar.

oportunidade de avaliar pacientes com restrição funcional e hipertensão pulmonar e que foram encaminhados para a operação, mas que se encontravam a poucos dias ou semanas de um episódio agudo de TEP. Nesses pacientes, observou-se que, no decorrer de algumas semanas após a instituição do tratamento preconizado, com anticoagulantes e seguimento regular, houve redução da pressão para níveis próximos do normal. Entretanto, como isso não ocorre em todas as situações, é preciso enfatizar alguns critérios. O primeiro deles é que a simples presença de hipertensão pulmonar na evolução de quadros tromboembólicos não é indicativa para a realização da operação. Pode não haver correspondência entre os valores pressóricos e a magnitude da obstrução pulmonar, e pode haver hipertensão na evolução precoce de um processo agudo que, com o passar do tempo, evoluirá para níveis pressóricos reduzidos sem a operação. O tempo para a caracterização de um processo tromboembólico crônico é de três a seis meses de evolução, com hipertensão pulmonar. Segundo Moser,[1] o tempo médio de evolução da doença é de quatro anos.

A técnica operatória empregada ainda está em desenvolvimento e há algumas dúvidas na literatura.[1,6,7] Inicialmente, a operação começou ser realizada com abordagem de um dos pulmões e toracotomia lateral,[20] tendo como vantagem tornar a operação mais simples, com menor agressão ao paciente, abordando o lado mais acometido e propiciando acesso à artéria pulmonar nas suas porções mais distais. Embora com princípios simples, os resultados com esta técnica não foram muito satisfatórios. O aprendizado mostrou que, ao contrário dos trombos agudos, que se posicionavam de forma frouxa no interior da artéria pulmonar, os crônicos aderiam firmemente à parede interna da artéria e esta abordagem não permitia uma boa dissecção e sua retirada. O emprego da circulação extracorpórea, geralmente sob hipotermia sistêmica, possibilitou ampla abordagem da artéria, sem a necessidade do cadarçamento e com reaproveitamento do sangue e ampla visão para a dissecção do trombo. A esternotomia passou a ser realizada, permitindo o acesso aos dois pulmões e a instalação da circulação extracorpórea, mas apresentando como maior desvantagem o acesso muito central aos vasos, impedindo a abordagem nas regiões mais periféricas. No início da nossa experiência, empregamos a bitoracotomia anterior com secção transversal do esterno, conforme preconizado por Houk et al.[21] Essa via, apesar de proporcionar ótimo acesso, provocava mais dor, além de abrir desnecessariamente os espaços pleurais. Em função disso, optamos por abandonar o uso da bitoracotomia anterior, passando à utilização da esternotomia, que permite bom acesso bilateral e possibilita satisfatório acesso distal a partir da porção central das artérias, além de efetuar menor agressão cirúrgica.

Outro aspecto da técnica que deve ser ressaltado é o conceito da tromboendarterectomia. Jamieson et al.[7] fizeram detalhada exposição da abordagem do plano anatômico para a retirada completa do trombo, juntamente com a camada interna da artéria, sem roturas ou esgarçamentos, e consideraram que esta técnica tem grande influência sobre o sucesso da operação.

A evolução pós-operatória deve ser analisada nas fases imediata e tardia. As alterações endocrinometabólicas do trauma cirúrgico aliado à síndrome de isquemia-reperfusão, observados após a retirada dos trombos, faz com que a evolução pós-operatória seja trabalhosa. No sentido de minimizar essa resposta inflamatória, adotamos manobras como ventilação mecânica com estratégia de ventilação protetora; manutenção do balanço hídrico negativo e reposição volêmica, principalmente com colóides.

O edema pulmonar pós-reperfusão caracteriza-se por infiltração radiológica e hipoxemia que parece dever-se a algum mecanismo relacionado ao aumento do fluxo nas regiões pulmonares periféricas e à retirada dos trombos. Outra particularidade do pós-operatório é o adelgaçamento da parede arterial, ocorrido em alguns pontos, após a tromboendarterectomia, que poderia permitir um extravasamento líquido pela parede vascular alterada. Para reduzir o risco dessas complicações e tornar o pós-operatório mais seguro, com menores índices de complicação, Jamieson et al.[7] preconizam a manutenção da intubação orotraqueal no pós-operatório, por período entre 24 e 72 horas, prática que temos empregado, obtendo bons resultados.

Existe também a possibilidade da ocorrência de novas obstruções arteriais durante a evolução, tanto por novos episódios tromboembólicos, quanto por trombose local, favorecida pela superfície interna do vaso, desprovido de endotélio após a endarterectomia.

A anticoagulação oral deve ser mantida por toda a vida do paciente. Em alguns centros, previamente à operação são instalados dispositivos no interior da veia cava inferior que visam a impedir a migração de novos trombos, minimizando a chance de ocorrência de novos episódios tromboembólicos.[22,23]

Com relação à evolução tardia, o que se busca com a operação é a recuperação funcional dos doentes. Como esta é uma doença não-reversível pelos métodos clínicos de tratamento, a expectativa de vida não é favorável, com sobrevida muito limitada na evolução natural.[24] Em nossa experiência, que representa a maior casuística nacional, analisando a classe funcional dos pacientes no pré-operatório, observamos que 91% deles estavam em classe funcional III ou IV e que, no pós-operatório tardio, apenas 2,7% encontravam-se nestas classes, sendo que 92% encontravam-se assintomáticos e em classe funcional I (Figura 2). Outro fato que chamou a atenção foi a manutenção dos resultados em longo prazo (Figura 3), sem piora funcional do período pós-operatório precoce, de poucos meses, para o período tardio.

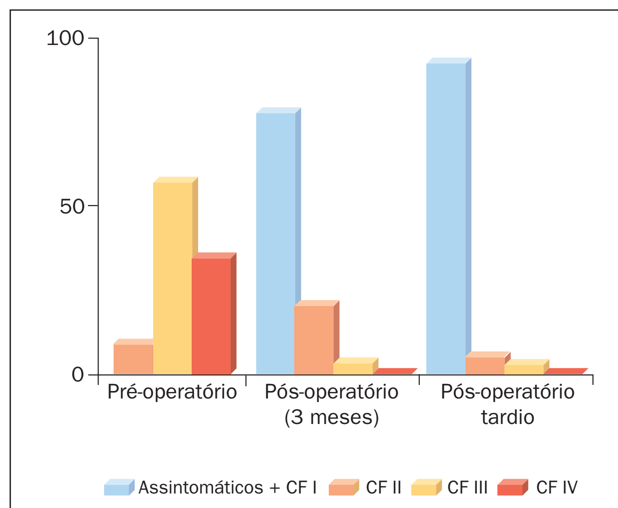


Figura 2. Classe funcional no pré-operatório, no pós-operatório imediato (três meses após realização da tromboendarterectomia pulmonar) e no pós-operatório tardio (média de seis anos).

Considerações finais

A forma aguda de embolia pulmonar tem como padrão de referência o tratamento clínico, sendo reservado o tratamento cirúrgico para situações muito especiais, entretanto, tratamento cirúrgico é o padrão de referência no tratamento da forma crônica. A suspeita e a confirmação diagnósticas dessa forma de afecção, quando estabelecidas de maneira precoce, permitem que os pacientes sejam tratados cirurgicamente e em condições clínicas mais favoráveis.

Faz-se necessário o fortalecimento da investigação experimental, em especial em relação à vasculopatia periférica, ao remodelamento vascular[25,26] e ao papel dos marcadores de expressão gênica no TEP. Além disso, é importante que exista melhor entendimento das complicações pós-operatórias, buscando a redução destas, além de diagnóstico mais precoce e maior disseminação da operação, para que um maior número de doentes possa ser beneficiado com a operação.

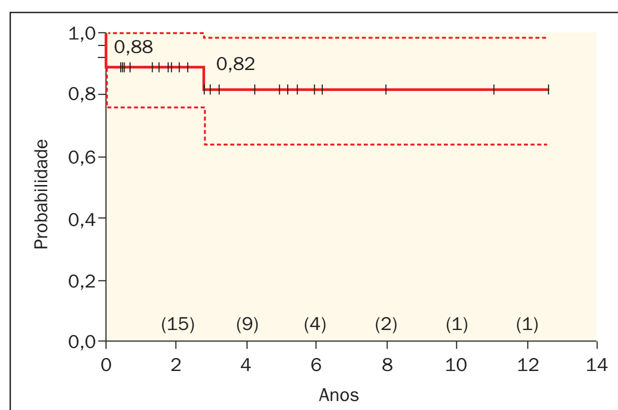


Figura 3. Estimativa da probabilidade de sobrevida (método de Kaplan-Meier), considerando apenas os óbitos relacionados à doença. As linhas pontilhadas representam o intervalo de confiança de 95%. O número de pacientes em seguimento a cada dois anos está indicado entre parênteses.

Resumo

A forma aguda de embolia pulmonar tem como padrão de referência o tratamento clínico, sendo reservado o tratamento cirúrgico para situações muito especiais. Entretanto, tratamento cirúrgico é o padrão de referência no tratamento da forma crônica.

A suspeita e a confirmação diagnósticas dessa forma de afecção, quando estabelecidas de maneira precoce, permitem que os pacientes sejam tratados cirurgicamente e em condições clínicas mais favoráveis.

A intrvenção cirúrgica visa, fundamentalmente, à retirada dos trombos, favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar.

Bibliografia

1. Moser KM. Pulmonary embolism. In Murray JF, Nadel JA (Eds.). Textbook of respiratory medicine. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994. 1652-82.
2. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81:1735-43.
3. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004; 23:637-48.
4. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. Eur Respir J 2000; 15:440-8.
5. Azarian R, Parent F, Musset D, Dartevelle P, Duroux P, Simonneau G. Coeur pulmonaire chronique postembolique: indications thérapeutiques. Arch Mal Coeur 1995; 88:1799-805.
6. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. Eur Respir J 1992; 5:334-42.
7. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:116-27.
8. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S, Moser KM, Auger W. Current early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. Eur J Cardiothorac Surg 1990; 4:117-23.
9. lversen S. Thoracic Research Scholarship 1988. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the University of California, San Diego. Thorac Cardiovasc Surg 1990; 38:86-90.
10. Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Poveda S, et al. Tratamento cirúrgico da embolia pulmonar crônica: análise da experiência inicial. Rev Bras Cir Cardiovasc 1995; 10:70-6.
11. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhé P, Makowski S. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. Ann Thorac Surg 1991; 51:232-6.
12. Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension: new perceptions. Chest 1986; 89:279-88.
13. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. Ann Intern Med 1988; 108:425-34.
14. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36:417-22.
15. Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase 1: results. A cooperative study. JAMA 1970; 214:2163-72.
16. Rezende CS, Velasco IT. Tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo venoso: doença tromboembólica. Rev Bras Med 1996; 53:863-70.
17. Parro Jr A, Silveira LC, Thevenard RS, et al. Diagnóstico e acompanhamento terapêutico de pacientes com embolia pulmonar maciça através da ecocardiografia bidimensional. Arq Bras Cardiol 1993; 60:157-63.
18. Patel JJ, Chandrasekaran K, Maniet AR, Ross Jr JJ, Weiss RL, Guidotti JA. Impact of the incidental diagnosis of clinically unsuspected central pulmonary artery thromboembolism in treatment of critically ill patients. Chest 1994; 105:986-90.
19. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, Moser KM. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1149-54.
20. Snyder WA, Kent DC, Baisch BF. Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery: clinical report and physiologic studies. J Thorac Cardiovasc Surg 1963; 45:482-9.
21. Houk VN, Hufnagel CA, McClenathan JE, Moser KM. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: report of a case successfully treated by thrombendarterectomy, and a review of the literature. Am J Med 1963; 35:269-82.
22. Cimochowski GE, Evans RH, Zarins CK, Lu CT, DeMeester TR. Greenfield filter versus Mobin-Uddin umbrella: the continuing quest for the ideal method of vena caval interruption. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:358-65.
23. Dittrich HC, Nicod PH, Chow LC, Chappuis FP, Moser KM, Peterson KL. Early changes of right heart geometry after pulmonary thromboendarterectomy. J Am Coll Cardiol 1988; 11:937-43.
24. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81:151-8.
25. Bernardo WM, Jatene FB, Demarchi LMMF, et al. Análise da remodelação vascular na isquemia pulmonar experimental, nas fases aguda e crônica. J Bras Pneumol 2005; 31(1):25-33.
26. Arnoni RT, Jatene FB, Bernardo WM, et al. Avaliação da hipertrofia da camada média nos pacientes com embolia pulmonar: estudo anatomopatológico. Arq Bras Cardiol 2007; 88:660-6.

Paracelso, pintado por Jan van Scorel, foi uma incrível personalidade que incluiu metais na farmacologia e ensinou a confiança na observação própria, e não em antigas autoridades. Ele endossava também a astrologia e as ciências ocultas. Louvre, Paris. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 19

DOENÇAS DO PERICÁRDIO E TUMORES DO CORAÇÃO

Editores Setoriais

Joel Spadaro

Celso Ferreira

Introdução

Na presente seção são abordadas as moléstias adquiridas que envolvem as estruturas do saco pericárdico. Dentre elas, as devidas a causas infecciosas, traumáticas e metabólicas e as neoplásicas por contigüidade ou metastáticas. Por extensão foram abordados também os tumores cardíacos com apresentações miocárdicas e intracavitárias.

Os temas foram abordados didaticamente e de maneira a oferecer a experiência dos autores e serviços aos quais se relacionam. Além disso, foram atualizados, ampliados e distribuídos em quatro capítulos: pericardites agudas, pericardites crônicas, tamponamento cardíaco e tumores cardíacos. As pericardites agudas ganharam espaço e agora são tratadas separadamente, e não mais em conjunto com as outras formas dessa patologia como na edição anterior, sem prejuízo para os demais capítulos.

Os avanços dos recursos tecnológicos e as indicações específicas permearam as exposições, tornando aparente a importância, porém deixaram patente o valor ímpar do raciocínio médico e da propedêutica clínica para a abordagem de cada situação particular.

Os autores expõem a variedade etiológica das pericardites para as mesmas expressões fenotípicas, justificando o contínuo desafio para a elucidação do diagnóstico etiológico e resultando em apreciável proporção dos pacientes que recebem o rótulo final de causas “idiopáticas”. Em outras situações, significativa parcela de pacientes apresentando afecções agudas ou crônicas do pericárdio, cursando em concomitância com várias moléstias ou desvios metabólicos, é rotulada como decorrente dessas etiologias.

O avanço significativo na investigação do diagnóstico etiologico é ilustrado pela experiência de um dos expositores. Trata-se da abordagem intrapericárdica por videoscopia que, além de menos invasiva comparada à cirúrgica, acrescenta maior poder à especificidade dos diagnósticos etiológicos e tratamentos, proporcionando melhor evolução, com diminuição dos tamponamentos cardíacos, das recidivas e de seqüelas como as pericardites crônicas ou constritivas.

Os tamponamentos cardíacos, que com freqüência constituem emergências na evolução dos envolvimentos pericárdicos, são situações cujo diagnóstico e tratamento se fazem cruciais para a sobrevida dos pacientes. Como tal, os autores relatam no capítulo dedicado a esse tema os métodos diagnósticos e abordagens para a eficiência necessária.

Os comprometimentos cardíacos por neoplasias constituem uma raridade nos acometimentos oncológicos. Contudo, o conhecimento dos métodos diagnósticos e de tratamento reveste-se da máxima relevância não só pela necessidade de suas implementações como também pelos benefícios que esses procedimentos permitem oferecer em suas condutas específicas. Ressaltam os autores a importância de

sua consideração no rol dos diagnósticos diferenciais, para que não passem despercebidos e sua incidência não seja subestimada.

Espera-se que os capítulos ora apresentados sirvam não somente como referencial ao diagnóstico, mas também como orientação aos tratamentos mais modernos e eficientes.

Celso Ferreira
Joel Spadaro
Editores Setoriais

Capítulo 1

Pericardite Aguda

Adriano Meneghini
João Roberto Breda
Celso Ferreira

Pontos-chave

- O pericárdio envolve o coração e os vasos da base, sendo responsável pela restrição diastólica dos ventrículos, pela proteção mecânica do coração e pela diminuição do atrito durante as contrações cardíacas.
- As reações inflamatórias do pericárdio podem manifestar-se de forma aguda, subaguda e crônica, e 85% a 90% dos casos de pericardite aguda são de etiologia viral e autolimitada.
- O quadro clínico característico da pericardite aguda apresenta dor tipo pleurítica, febrícula e atrito pericárdico.
- O eletrocardiograma exibe alterações do segmento ST-T em várias derivações e paredes ventriculares, não respeitando as regiões ventriculares.
- A presença de grandes derrames pericárdicos secundários à reação inflamatória pode levar ao tamponamento cardíaco, na dependência de sua velocidade de instalação.
- O uso de Aspirina® e antiinflamatórios não-hormonais está indicado no tratamento da maioria das formas de apresentação da enfermidade, podendo-se utilizar corticosteróides nos casos mais arrastados.
- Nos casos recorrentes e naqueles com tamponamento cardíaco é indicado o tratamento cirúrgico com pericardiocentese, drenagem pericárdica ou pericardiectomia.

Introdução

Neste capítulo, serão abordadas as principais formas clínicas das afecções agudas do pericárdio, manifestações, características, investigação e critérios diagnósticos e, finalmente, os tratamentos clínico e cirúrgico.

Deve-se ressaltar que, embora comuns, são relativamente pouco diagnosticadas clinicamente, pois na maioria das vezes são autolimitadas e manifestam-se de forma subclínica ou no curso de outras patologias sistêmicas infecciosas ou inflamatórias cuja sintomatologia com freqüência se sobrepõe.

Anatomia e fisiologia do pericárdio

O pericárdio é constituído por um saco fechado formado por duas camadas que recobrem o coração e a porção inicial dos vasos da base: a camada externa constituída de tecido fibrocolágeno, relacionada com as estruturas do mediastino posterior, com o diafragma, e firmemente ligada ao tendão central do diafragma, denominada *pericárdio fibroso*; a camada interna, constituída por uma fina membrana serosa rebatida sobre si mesma com aspecto de "dedo de luva", apresentando uma lâmina externa aderida firmemente ao pericárdio fibroso (lâmina parietal) e outra interna aderida ao coração (lâmina visceral) denominada *pericárdio seroso*. A membrana serosa aderida ao coração é denominada *pericárdio visceral*, e é parte do próprio epicárdio; já sua deflexão aderida ao pericárdio fibroso é denominada *pericárdio parietal*. O espaço virtual formado entre as duas lâminas é denominado *cavidade pericárdica* e contém 15 a 35 ml de líquido seroso.[1,2]

A principal função do pericárdio parietal é a restrição do volume cardíaco durante a diástole, particularmente das câmaras direitas, além da estabilização do coração no mediastino e da proteção mecânica contra a disseminação de infecções de órgãos contíguos. O pericárdio visceral é responsável pela produção do líquido pericárdico, importante para a diminuição da fricção que ocorre entre as lâminas pericárdicas, secundária à movimentação cardíaca na sístole e na diástole.[3]

As reações inflamatórias ou infecciosas do pericárdio podem manifestar-se de forma aguda, subaguda ou crônica. Devido à íntima relação entre as lâminas pericárdicas e o epicárdio, é de se esperar que os processos inflamatórios de uma estrutura comprometam a outra. É esperado também que haja alterações locais típicas de reação inflamatória aguda, com aumento da vascularização e infiltração de leucócitos e mediadores inflamatórios, gerando algum grau de efusão pericárdica. Portanto, as pericardites agudas ou crônicas podem evoluir com derrame pericárdico.[4]

Apresentação clínica

A reação inflamatória das membranas do saco pericárdico é a forma mais comum de apresentação das pericardites. Praticamente todas as doenças orgânicas apresentam possibilidade de acometer o pericárdio, seja direta ou indiretamente. A etiologia continua sendo uma das maiores dificuldades para os cardiologistas clínicos, visto que, na maioria dos casos de pericardites agudas, a determinação do agente etiológico não é passível de identificação (pericardite aguda idiopática). Por outro lado, a maior parte dos pacientes apresenta quadros clínicos autolimitados e cursa de forma benigna, porém existem casos em que a doença evolui de forma crônica sem diagnóstico definido, mesmo com todos os esforços para a elucidação, conferindo risco para a sobrevida do paciente.[5,6]

Diagnóstico etiológico

Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico de pericardite, deve-se identificar os possíveis fatores causais que possam justificar a patologia. Os portadores de insuficiência renal crônica, doenças neoplásicas tratadas com radioterapia em região torácica, recém-operados do coração ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente apresentam condições clínicas que podem justificar o diagnóstico etiológico da doença e a orientação terapêutica. Embora seja freqüentemente associada à infecção viral (85% a 90% dos casos) e possa ser causada por vasto grupo de agentes e condições clínicas, mesmo em países desenvolvidos quando ocorre em indivíduos hígidos e carecendo de causa melhor definida é rotulada como idiopática.[7]

Além das infecções virais, várias doenças sistêmicas podem causar a inflamação do pericárdio, como as infectocontagiosas e parasitárias, as doenças do tecido conjuntivo, do sistema imunológico, metabólicas, os traumatismos torácicos e as neoplasias[3] (Tabela I).

A pericardite aguda é diagnosticada em apenas 0,1% dos pacientes hospitalizados e em 5% dos pacientes atendidos nas salas de emergência com queixa de dor torácica, nos quais se afasta o diagnóstico de sín-

Tabela I. Principais causas de pericardite aguda

Idiopática	
Infecciosa	**Vírus** • Coxsackie vírus • Influenza vírus • HIV • Vírus da hepatite A, B, C • *Echovirus* • Epstein-Barr vírus **Bacteriana (purulenta)** • Estafilococo • Pneumococo • *Haemofilus* • Salmonela • Tuberculose • Meningococo • Sífilis **Fungos (micótica)** • Histoplasmose • Blastomicose • Coccidioidomicose • Aspergilose
Doença do tecido conjuntivo	• Artrite reumatóide • Lúpus eritematoso sistêmico • Esclerodermia • Síndrome de Sjögren • Sarcoidose • Dermatomiosite • Poliarterite nodosa • Granulomatose de Wegener • Espondilite anquilosante
Contigüidade	• Infarto agudo do miocárdio • Síndrome de Dressler • Síndrome pós-pericardiotomia
Doença metabólica	• Insuficiência renal • Pericardite secundária a diálise • Pericardite urêmica
Neoplasia	**Primária** • Mesotelioma maligno • Fibrossarcoma • Linfangioma • Hemangioma • Teratoma • Neurofibroma • Lipoma **Metastática** • Mama • Pulmão • Sarcomas • Linfomas
Traumática	**Direta** • Perfuração pericárdica (trauma torácico) • Lesão cardíaca (cirurgia cardíaca ou cateterismo) **Indireta** • Radiação
Induzida por drogas	• Hidralazina • Procainamida

Tabela modificada de Spodick DH. Pericardial disease. In Braunwald E, Zippes DP, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

drome coronária aguda. Acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino, jovens (idade entre vinte e cinqüenta anos) e sem patologias pregressas.

A mortalidade da doença varia com sua etiologia, sendo praticamente inexpressiva nas pericardites idiopáticas e significativa nas pericardites infecciosas. Considerando a grande variedade de patologias que podem cursar com acometimento do pericárdio, na maioria das vezes o agente etiológico não é identificado.[3,4]

O exemplo clássico da dificuldade de diagnóstico das pericardites é a pericardite aguda viral, apesar de ser responsável pela maior parte dos casos de pericardite idiopática. Nesses casos, em que quase sempre é precedida por doenças de vias aéreas superiores ou gastrointestinais, os sintomas se confundem com aqueles característicos da doença de base.

O diagnóstico etiológico específico é mais facilmente realizado nos pacientes sintomáticos e naqueles que apresentam tamponamento cardíaco;[3] 90% das pericardites agudas de causa idiopática ou viral podem ser classificadas como aguda, subaguda ou crônica dependendo do curso da doença de base[8,9] (Tabela II).

Zayas et al.[10] avaliaram a importância dos métodos diagnósticos para determinação da etiologia específica das pericardites agudas primárias. Para tanto, realizaram estudo em que todos os pacientes incluídos foram submetidos a história clínica; exame físico; radiografia de tórax; eletrocardiograma; ecocardiograma Doppler; hemograma completo; dosagem de uréia e creatinina plasmáticas; hemocultura; anticorpos antinucleares; fator reumatóide; teste da tuberculina; pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no escarro; e sorologias para *Brucella, Salmonella, Toxoplasma, Mycoplasma* e HIV. Seguindo esse "protocolo geral de diagnóstico", obtiveram sensibilidade de 91% no diagnóstico etiológico das pericardites primárias.

Sauleda et al.[11] descreveram protocolo semelhante, baseado na premissa de que a maioria dos casos de pericardite aguda é causada por infestação viral ou idiopática. O protocolo foi dividido em três estágios:

- Estágio 1: realização de história clínica e exame físico completo, radiografia de tórax, eletrocardiograma, pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no escarro (três amostras) e exame hematológico completo. A dosagem de anticorpos antinucleares foi efetuada apenas para os pacientes que apresentavam derrame pericárdico com duração maior de um mês ou tamponamento cardíaco. Nos casos que cursavam com derrame pleural, a pesquisa de adenosina-deaminase (ADA) no líquido pleural foi indicada, sabendo-se que valores maiores que 45 UI sugerem presença de tuberculose, e que nesses casos a pesquisa de proteína C-reativa (PCR) auxilia o diagnóstico.
- Estágio 2: realização de pericardiocentese nos casos de tamponamento cardíaco ou de suspeita de pericardite purulenta, com determinação do hematócrito (nos casos de hemopericárdio), concentração protéica e ADA no líquido pericárdico, além de análise citológica e cultura do líquido. Nos casos suspeitos de tuberculose, realização de pesquisa de PCR, e nos casos em que havia suspeita de pericardite neoplásica, pesquisa de antígeno carcino-embrionário (CEA).
- Estágio 3: realização de biópsia pericárdica, restrita aos casos de tamponamento cardíaco recorrente pós-pericardiocentese e nos pacientes hospitalizados por mais de três semanas, sintomáticos com derrame pericárdico persistente, sem diagnóstico etiológico. A biópsia pericárdica também foi indicada aos pacientes com forte suspeita clínica de pericardite tuberculosa e que não apresentaram provas laboratoriais positivas.

Tabela II. Classificação das pericardites quanto à instalação

Aguda (< 6 semanas)
Com derrame
Sem derrame (fibrinosa)
Subaguda (> 6 semanas a 6 meses)
Crônica (> 6 meses)
Com derrame (serofibrinosa)
Constritiva

Tabela adaptada de Goyle KK, Walling AD. Diagnosing pericarditis. Am Fam Physician 2002; 66:1695-702.

Sinais e sintomas

Os sintomas podem apresentar-se de forma aguda ou insidiosa. A intensidade das manifestações clínicas depende da gravidade da patologia que levou à agressão do pericárdio. As pericardites virais e bacterianas apresentam quadro clínico bastante sintomático, enquanto a pericardite tuberculosa ou urêmica pode evoluir de forma assintomática. A suspeita diagnóstica baseia-se nos sintomas de início súbito ou na piora destes após um período prodrômico insidioso. Com freqüência, os pacientes relatam como pródromos da doença indisposição, febre e dor torácica de início súbito e duração variável, principalmente nas pericardites virais ou idiopáticas.

A dor torácica é o sintoma mais freqüente nas pericardites agudas e, embora possa estar ausente em alguns casos, é secundária à inflamação do pericárdio ou das estruturas adjacentes. Pode ser aguda, com freqüência ventilatório-dependente, intensificada pela inspiração profunda e pela tosse (dor tipo pleurítica), perfurante ou em peso, indefinida ou localizada na região retroesternal ou precordial, de intensidade variável. Intensifica-se pela posição supina e pelo decúbito dorsal e diminui quando o indivíduo senta-se com o tronco inclinado para a frente. Pode irradiar para o pescoço, para as costas, para o ombro esquerdo e, mais raramente, para o braço esquerdo e o epigástrio, levando a confusão do diagnóstico de pericardite com síndrome

coronária aguda, sobretudo quando não é do tipo pleurítico, embora raramente esteja relacionada ao esforço físico na fase aguda. Dor na região do músculo trapézio à esquerda devida ao comprometimento do nervo frênico é considerada patognomônica de irritação pericárdica.[3]

Quando característica, a dor torácica pode definir o diagnóstico de pericardite, porém deve-se suspeitar da doença mesmo quando a dor for atípica. A dispnéia está presente na maioria dos casos e, em geral, é relacionada à limitação ventilatória causada por dor tipo pleurítica, tosse seca, febre normalmente menor de 39ºC, indisposição, fraqueza, ansiedade e palidez cutâneo-mucosa.

A presença de atrito pericárdico, audível em 60% a 85% dos casos, é patognomônica da presença de inflamação pericárdica.[11] O atrito ocorre pela fricção entre o pericárdio visceral e o parietal, sendo característica da inflamação pericárdica aguda, embora possa ser audível nas formas subaguda e crônica da doença. É definido como um ruído estridente e superficial, mais audível no mesocárdio e bordo esternal esquerdo, variando de intensidade aos movimentos respiratórios, sendo mais audível ao final da inspiração. A constatação do atrito pericárdico define o diagnóstico de pericardite, embora a ausência não descarte a presença da doença.

Caracteristicamente, apresenta três componentes: componente pré-sistólico gerado pela sístole atrial; componente sistólico gerado pela sístole ventricular e componente diastólico gerado pelo enchimento ventricular rápido ou período protodiastólico. Portanto, o atrito pericárdico pode ser classificado como monofásico, bifásico ou trifásico, na dependência de apresentar um, dois ou os três componentes, podendo ser confundido com sopro cardíaco nos casos em que os três componentes não estejam presentes. Visto que, com freqüência, o átrio pericárdico é intermitente, é importante auscultar o paciente repetidas vezes, já que é possível permanecer por horas e até dias, mesmo nos casos que cursam com derrame pericárdico.[11,12]

Outras condições capazes de desencadear dor torácica semelhante à da pericardite incluem as síndromes coronárias agudas e o tromboembolismo pulmonar[13] (Tabela III).

Derrame pericárdico

Os derrames pericárdicos ocorrem como resposta à agressão das membranas pericárdicas. O líquido pericárdico pode apresentar característica de transudato

Tabela III. Diagnóstico diferencial entre pericardite aguda e síndrome coronária aguda

Sinais e sintomas	Síndrome coronária aguda	Pericardite
Dor torácica		
Localização	Retroesternal	Retroesternal
Início	Súbito	Súbito
Característica	Pressão, peso ou aperto	Suave, pleurítica
Irradiação	Mandíbula, pescoço, ombros, braços	Ombros
Duração	Minutos a horas	Horas a dias
Modificação com respiração	Não	Piora com inspiração
Modificação com posição	Não	Melhora quando sentado ou inclinado para frente
Resposta à nitroglicerina	Melhora da dor	Inalterada
Exame físico		
Atrito pericárdico	Ausente, salvo quando ocorre pericardite pós IM	Presente em 85% dos pacientes
3ª bulha, congestão pulmonar	Possível	Ausente
Eletrocardiograma		
Supradesnivelamento do segmento ST-T	Convexo e localizado	Côncavo e difuso
Infradesnivelamento do intervalo PR	Raro	Freqüente
Onda Q	Possível	Ausente
Onda T	Invertida enquanto persistir o supradesnivelamento de ST-T	Invertida após normalização do segmento ST
Bloqueio atrioventricular	Comum	Ausente
Arritmia ventricular	Comum	Ausente
Fibrilação atrial	Pode estar presente	Pode estar presente

Tabela adaptada de Lange RA, Hillis LD. Acute pericarditis. N Engl J Med 2004; 351(21):2195-202.

quando ocorre por incapacidade de os vasos linfáticos drenarem a produção do líquido ou apresentarem característica de exsudato quando ocorrem secundariamente a processos inflamatórios, infecciosos, autoimunes ou secundários a neoplasias.

As alterações hemodinâmicas secundárias ao derrame pericárdico variam de discretas até severas com risco potencial à vida do paciente. Dependem da velocidade com que se instala e da presença de fibrose pericárdica que se forma, constituindo potencial risco de evolução para pericardite constritiva. O derrame pericárdico pode se apresentar no curso de diversas síndromes clínicas.

O conhecimento das propriedades biomecânicas do pericárdio é fundamental para o entendimento da fisiopatologia do derrame pericárdico. Em condições normais, o pericárdio mantém discreta tensão sobre o miocárdio ventricular, auxiliando na adaptação cardíaca às alterações hemodinâmicas fisiológicas, como mudança de decúbito ou aumento da volemia.

Em geral, a pressão entre as lâminas pericárdicas é de 5 mmHg, variando normalmente com a respiração. Por apresentar relação pressão-volume em curva "J", a complacência do saco pericárdico diminui conforme aumenta o volume de líquido no seu interior. Portanto, é de se esperar que o aumento do volume do líquido pericárdico instalado rapidamente leve a uma grande elevação da pressão intrapericárdica com conseqüente aumento da tensão sobre o coração. Portanto, pequenos aumentos do volume de líquido pericárdico (100 a 200 ml) poderão elevar a pressão intrapericárdica acima de 30 mmHg, levando ao tamponamento cardíaco.

Por outro lado, derrames pericárdicos que se instalam de forma insidiosa podem acomodar volumes superiores a 1 litro sem grande aumento na pressão intrapericárdica. Este fenômeno se deve ao fato de o pericárdio responder de forma diferente a estiramento agudo e crônico.

O aumento gradual do volume do líquido pericárdico aumenta a complacência do saco pericárdico desviando a curva "J" para a direita com lentificação de sua porção ascendente[14,15] (Figura 1).

Todas as formas de pericardites podem evoluir com efusão pericárdica aumentada. Na maioria das vezes, evolui de forma assintomática podendo, no entanto, apresentá-los tanto em decorrência da doença de base quanto por distensão do saco pericárdico. Os principais sintomas são dor torácica, pela própria distensão do saco pericárdico; dispnéia, por compressão do parênquima pulmonar; disfagia devida a compressão do esôfago; tosse decorrente de compressão do brônquio fonte esquerdo; soluços, pela compressão do nervo frênico; e rouquidão, por estiramento do nervo laríngeo recorrente.

O aumento da pressão intrapericárdica depende da velocidade de instalação do derrame, do volume e das características do saco pericárdico, que em condições normais apresenta distensibilidade suficiente para acomodar a adição de 80 a 200 ml de líquido sem que haja aumento importante da pressão intrapericárdica e comprometimento do enchimento ventricular. Pode ser formado por transudato, exsudato, sangue ou pela mistura destes. O transudato ou hidropericárdio é geralmente pequeno e está relacionado à reação inflamatória ou irritativa inespecífica do pericárdio visceral com aumento da produção de líquido seroso. A exsudação de líquido com alta concentração protéica estimula a maior produção de líquido pela serosa e dificulta sua reabsorção, podendo condicionar o rápido aumento do volume e da pressão intrapericárdica. Comumente está associado à pericardite idiopática ou viral (Figura 2).

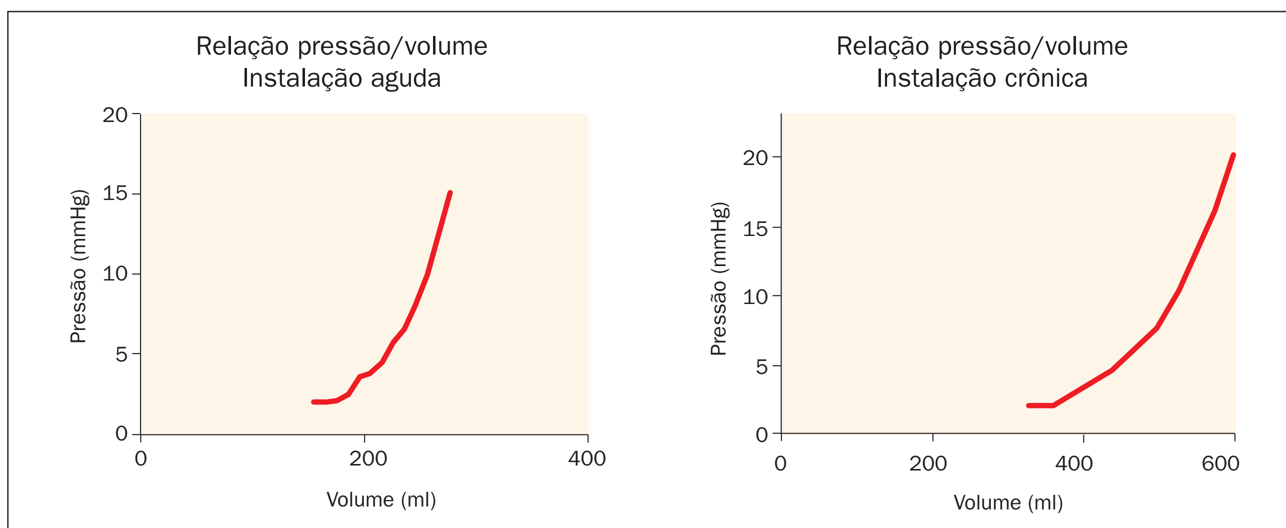


Figura 1. Relação pressão-volume nos derrames pericárdicos de instalação aguda e crônica. (Figura adaptada de Freeman GL, LeWinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs. Circ Res 1984; 54:294-300).

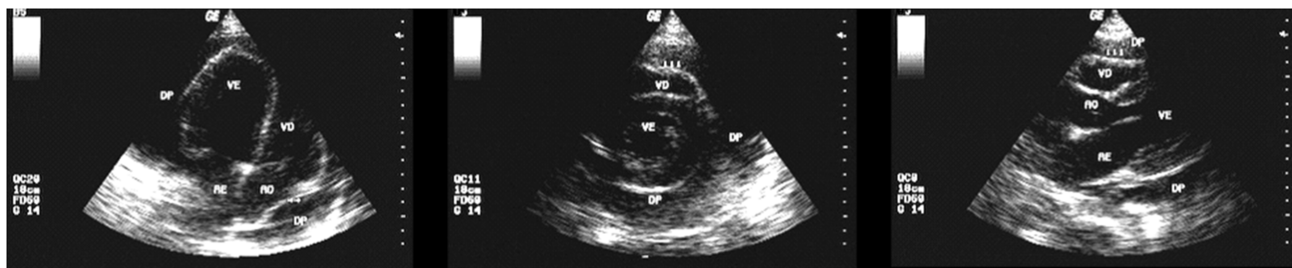


Figura 2. Ecocardiograma Doppler. A: em projeção de quatro câmaras; B: paraesternal de eixo curto; C: paraesternal de eixo longo. Evidencia-se grande derrame pericárdico em paciente portadora de insuficiência renal crônica com hemodiálise iniciada há duas semanas.

Os derrames pericárdicos não-compressivos não geram alterações na pressão arterial sistêmica, no débito cardíaco ou no pulso arterial. Podem instalar-se de forma assintomática, sendo diagnosticados por acaso durante exames de rotina; ou de forma sintomática, com dor pleurítica ou comprometimento hemodinâmico ventilatório dependente. Em geral, gestantes no terceiro trimestre desenvolvem derrame pericárdico pequeno para moderado, sem repercussão clínica.

O derrame pericárdico por exsudato está comumente associado a tumores, tuberculose, hipercolesterolemia, mixedema, vasculites, doenças do tecido conjuntivo, uremia e parasitoses. Também pode aparecer, em raras condições, associado à síndrome eosinofílica, a endomiocardiofibrose e no pós-operatório de transplante cardíaco. Caracteristicamente, o exsudato apresenta maior titulação de colesterol, de proteínas e da fração LDL-colesterol quando comparado ao transudato. O piopericárdio insere-se neste grupo, sendo característica a presença de pus no saco pericárdico.[3]

Derrames pericárdicos pequenos a moderados são, com freqüência, observados no pós-operatório de cirurgias cardíacas, sendo mais comuns nas cirurgias de revascularização miocárdica.[16]

O diagnóstico de derrame pericárdico é habitualmente difícil. Taquicardia, dispnéia e elevação da pressão venosa central, presentes na maioria dos pacientes, são freqüentemente considerados sinais de descompensação de um quadro de falência ventricular esquerda, confundindo o diagnóstico de pericardite. As causas mais comuns e que habitualmente necessitam de drenagem pericárdica são doenças neoplásicas primárias ou metastáticas, pós-operatório de cirurgia cardíaca, iatrogênica durante procedimento percutâneo coronário, idiopática, doenças auto-imunes, infecções, insuficiência renal crônica, coagulopatia, hipotireoidismo, pós-trauma torácico, pós-radioterapia, pós-infarto agudo do miocárdio e secundário à síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids).[2]

Investigação diagnóstica

Eletrocardiograma

A inflamação do pericárdio gera concomitantemente comprometimento do miocárdio superficial ou epicárdio, sendo a responsável pelas alterações típicas da pericardite aguda com corrente de lesão subepicárdica e inscrição de desnivelamento para cima do segmento ST-T. Como o pericárdio envolve todo o coração, espera-se que estas alterações sejam registradas em todas as derivações do eletrocardiograma de doze derivações[17] (Figura 3).

As inflamações agudas do pericárdio podem apresentar alterações eletrocardiográficas características em até 80% dos pacientes, embora existam casos em que não se observam alterações eletrocardiográficas ou nos quais essas alterações são inespecíficas. Nos casos típicos de pericardite, as alterações são divididas em quatro estágios:

- Estágio 1: apresenta elevação difusa do segmento ST-T com concavidade para cima (indicativo de lesão ventricular) e ondas T positivas. Os intervalos PR ou PQ podem estar infradesnivelados (indicativo de lesão atrial). Essas alterações podem durar por até duas semanas após o início dos sintomas. As alterações do segmento ST-T observadas neste estágio podem ser confundidas com as alterações eletrocardiográficas da fase aguda da síndrome coronária e com o padrão de repolarização ventricular precoce.
- Estágio 2: apresenta normalização do segmento ST-T com retorno à linha de base. Essas alterações podem ocorrer de horas até alguns dias após o início dos sintomas.
- Estágio 3: ocorre entre a segunda e a terceira semanas após o início dos sintomas e pode durar por várias semanas. Apresenta inversão da onda T que pode voltar ao normal em alguns dias. Esse achado não deve ser interpretado como persistência da doença.

- Estágio 4: apresenta normalização do eletrocardiograma. Este estágio pode evidenciar-se até três meses após o início dos sintomas.[4,11]

Alterações eletrocardiográficas ocorrem em 90% dos pacientes portadores de pericardite aguda e ocasionalmente podem tornar difícil o diagnóstico diferencial entre a pericardite aguda, a síndrome coronária aguda e o padrão de repolarização ventricular precoce. O supradesnivelamento do segmento ST-T típico do estágio 1 da pericardite aguda apresenta concavidade superior, enquanto na síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST-T a concavidade está voltada para baixo. A inversão da onda T vista no estágio 2 ocorre depois de o segmento ST-T retornar à linha de base, enquanto na síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST-T freqüentemente acompanha a elevação do ST. Na pericardite aguda, não ocorrem perda de voltagem da onda R nem aparecimento de onda Q de fibrose.[18]

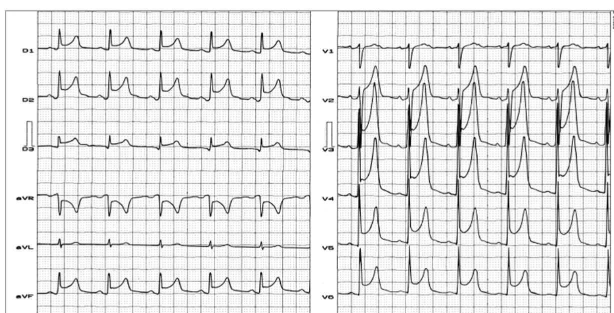


Figura 3. Pericardite aguda com significativo supradesnivelamento difuso do segmento ST.

A diferenciação com repolarização ventricular precoce (desvio do segmento ST-T variante da normalidade) pode ser muito difícil. Os critérios eletrocardiográficos considerados para o diagnóstico da doença são:

- Ausência de alterações do intervalo PR.
- Presença de desnivelamento do segmento ST-T apenas nas derivações precordiais.
- A razão entre a amplitude do supradesnivelamento do segmento ST e a amplitude da onda T na derivação V6 acima de 0,24 confirma a presença de pericardite.[11,18]

A realização de eletrocardiogramas seriados pode facilitar o diagnóstico, muito embora somente 50% dos casos de pericardite aguda apresentem a seqüência clássica de alterações eletrocardiográficas. Portanto, a observação clínica criteriosa associada à observação das alterações eletrocardiográficas podem permitir o diagnóstico da pericardite aguda (Tabela IV).

Normalmente, a pericardite aguda não está associada à ocorrência de distúrbio grave do ritmo cardíaco. A taquicardia sinusal é a alteração do ritmo cardíaco mais observada, embora raramente possa ocorrer taquicardia paroxística supraventricular, *flutter* atrial e fibrilação atrial.

Radiografia do tórax

Nos pacientes portadores de pericardite aguda seca ou com derrame pericárdico discreto a moderado, a silhueta cardíaca na radiografia de tórax em ântero-posterior será normal. Um aumento da silhueta cardíaca aparece quando o volume de líquido no saco pericárdico é superior a 250 ml (Figura 4). Na pericardite aguda, a visualização de derrame pleural, particularmente em hemitórax esquerdo, é comum.[11]

Tabela IV. Alterações eletrocardiográficas na pericardite aguda no infarto agudo do miocárdio e na repolarização precoce

Eletrocardiograma	Pericardite aguda	Infarto agudo do miocárdio	Repolarização precoce
Alteração do intervalo PR	Freqüente Infradesnivelamento horizontal ou ascendente	Ausente	Ocasional Localizado
Onda "Q" patológica	Ausente	Presente	Ausente
Perda de voltagem da onda R	Ausente	Presente	Ausente
Desnivelamento do segmento ST-T	Elevação difusa Côncavo para cima	Elevação localizada Convexo para baixo	Elevação difusa
Relação ST/T (em V6)	$\geq$ 0,25	Ausente	< 0,25
Onda T	Amplitude normal Atenuada Invertida mesmo após normalização do segmento ST-T	Variável Variável Variável	Aumentada Apiculada Invertida enquanto o segmento ST-T estiver desnivelado
Arritmias	Rara	Freqüente	Ocasional

Tabela adaptada de Spodick DH. Pericardial diseases. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

Ecocardiograma Doppler

O ecocardiograma é o método diagnóstico mais utilizado para detecção de derrame pericárdico, porém limitado para volumes superiores a 15 ml (Figura 5). A presença de líquido pericárdico é identificada pelo aparecimento de espaço livre de ecos entre a parede anterior do ventrículo esquerdo e a parede torácica, e entre a parede posterior do ventrículo esquerdo e o pericárdio posterior, no corte paraesternal[18,19] (eixo longitudinal).

A soma dos espaços livres de ecos anterior e posterior durante a diástole define a presença de derrame pericárdico, além de possibilitar a quantificação do volume da efusão[20] (discreto, moderado e severo).

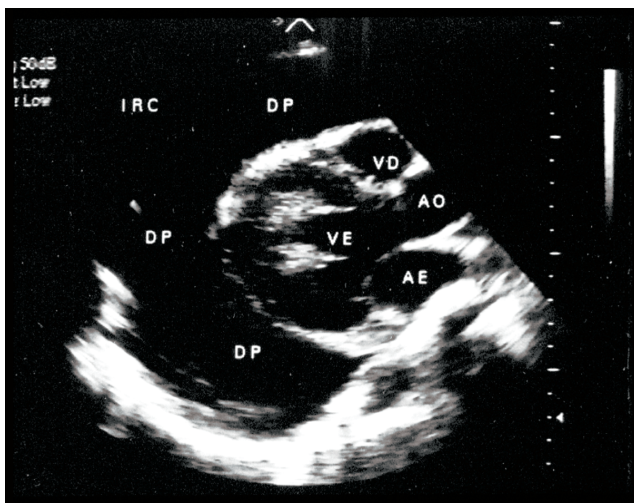
Figura 4. Radiografia de tórax mostrando aumento da silhueta cardíaca por derrame pericárdico volumoso.

O derrame pericárdico pode ser classificado como difuso (distribuição circunferencial) ou localizado (distribuição regional, ventrículo direito, ventrículo esquerdo, átrio direito, parede anterior, parede posterior, parede póstero-lateral). Os derrames difusos são classificados em discretos (1 a 9 mm), moderados (10 a 19 mm) ou severos (> 20 mm), com base no cálculo da soma dos espaços pericárdicos livres de ecos das paredes anterior e posterior. Já os derrames regionais são classificados em discretos (< 5 mm), moderados (5 a 9 mm) e severos (> 10 mm) de acordo com o tamanho do espaço pericárdico livre de ecos no segmento envolvido.[16,20]

Análise laboratorial

A análise hematológica completa do sangue com contagem de glóbulos vermelhos e brancos e determinação bioquímica deve ser realizada de rotina em todos os casos em que houver suspeita de pericardite aguda, sendo constatada a leucocitose na maioria dos casos. Da mesma forma, pode ocorrer elevação de marcadores de atividade inflamatória no plasma, como PCR e velocidade de hemossedimentação (VHS), e, dependendo da extensão da agressão subepicárdica, dos marcadores de necrose miocárdica, como a creatinofosfoquinase (CPK) e a fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB). Por outro lado, a presença de uréia aumentada no sangue pode direcionar o diagnóstico para pericardite urêmica.[4]

Quanto ao prognóstico, em estudo recente, embora com pequeno número de casos, Fernandes et al.[21] sugerem que a dosagem de NT Pro-BNP pode ser utilizada como fator prognóstico nos casos que cursam com derrame pericárdico com ou sem espessamento pericárdico e nos casos em que ocorre derrame pericárdico



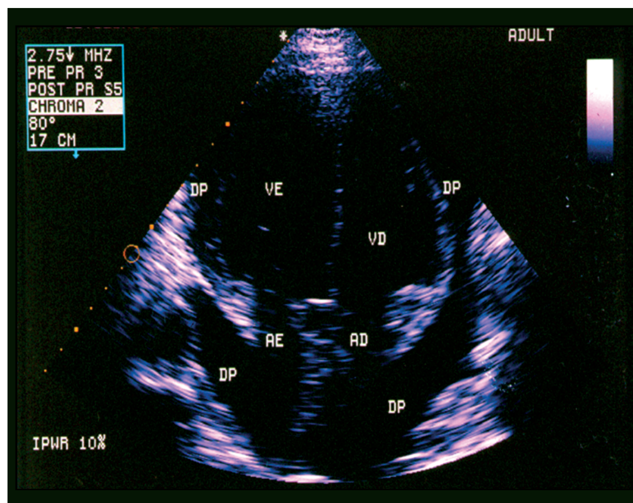


Figura 5. Ecocardiograma Doppler em projeção paraesternal longitudinal e quatro câmaras evidenciando grande derrame pericárdico (DP). AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; AO: aorta; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

recorrente, apresentando-se mais elevada nos casos de pior prognóstico.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética

As imagens da tomografia computadorizada (TC) do tórax e da ressonância nuclear magnética (RNM) são adjuvantes no diagnóstico e na caracterização do derrame pericárdico e do tamponamento cardíaco, sendo imprescindíveis para o diagnóstico quando não houver possibilidade técnica para a realização do ecocardiograma Doppler. As imagens da TC e da RNM possibilitam a quantificação mais detalhada e a localização regional-espacial do derrame pericárdico, sendo úteis nos casos de derrame pericárdico localizados.[22]

A tomografia computadorizada do tórax apresenta elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de espessamento pericárdico e na identificação do tipo de efusão pericárdica (Figura 6). Sendo que nos casos em que não há possibilidade de ser realizado um exame ultra-sonográfico de qualidade, por exemplo nos casos de janela torácica desfavorável, pode ser utilizada para quantificar o volume de líquido acumulado no saco pericárdico.[23]

Tratamento

Tratamento clínico

Embora a maioria dos casos de pericardite aguda seja autolimitada, os sintomas podem persistir por semanas. O tratamento da pericardite aguda visa o alívio dos sintomas, a identificação do possível agente etiológico e a detecção de derrame pericárdico, que poderá levar ao tamponamento cardíaco (Tabela V). Derrame pericárdico crônico ocorre em apenas 2,2% dos pacientes portadores de doença pericárdica idiopática.[24]

Figura 6. Tomografia computadorizada de tórax mostrando espessamento pericárdico e volumoso derrame (setas).

Nos casos de pericardite aguda viral ou idiopática, os pacientes devem ser orientados a manter repouso no leito enquanto durar a dor torácica e a febre. A maioria dos casos de pericardite aguda pode ser tratada ambulatorialmente, reservando-se a internação hospitalar para os casos que cursarem com febre alta, evolução subaguda, tamponamento cardíaco, grandes derrames pericárdicos, envolvimento miocárdico, imunodeprimidos e em pacientes em uso de anticoagulantes.[11]

O uso de antiinflamatórios não-hormonais (AINH) é indicado para o alívio da dor, embora a utilização de corticosteróides possa ser necessária nos casos em que não houver alívio dos sintomas em até 48 horas. O efeito dos AINH decorre da inibição da síntese de prostaglandina I_2 pelo pericárdio.

O agente de primeira escolha é o ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 500 a 1.000 mg a cada seis horas, devendo ser mantido até a remissão da febre e da dor torácica. Com a diminuição dos sintomas, a dose de AAS deve ser progressivamente diminuída para 500 mg a cada oito horas por uma semana, e então para 250 mg a cada oito ou doze horas por duas semanas. Nos pacientes que não respondem ao AAS e naqueles que apresentam contra-indicações para o uso do fármaco, podem ser utilizados outros tipos de antiinflamatórios não-hormonais, como indometacina na dose de 75 a 225 mg/dia, ibuprofeno na dose de 1.600 a 3.200 mg/dia ou paracetamol na dose de 2 a 4 g/dia, isoladamente ou associados ao uso de AAS. Nos casos que cursam com dor torácica muito intensa, o uso de diclofenato é bastante efetivo.[11]

O uso de indometacina deve ser evitado em adultos, pois o fármaco freqüentemente apresenta efeitos colaterais indesejáveis, além de reduzir o fluxo coronário, sendo contra-indicado em pacientes sabidamente portadores de insuficiência coronária. O ibuprofeno deve ser o fármaco de escolha, pois além de raramente apresentar efeitos colaterais, possibilita o aumento do fluxo coronário.

As doses do ibuprofeno variam conforme a apresentação clínica da doença e sua resposta ao tratamento. A dose inicial de ibuprofeno varia de 300 a 800 mg a cada seis a oito horas, podendo ser aumentada ou diminuída dependendo da resposta terapêutica alcançada. Na maioria dos casos de pericardite aguda idiopática a medicação deve ser mantida por até quatro dias.[3] A utilização de colchicina tanto como monoterapia quanto associada aos AINH para tratamento das pericardites agudas tem se mostrado efetiva no tratamento inicial da pericardite aguda e também na prevenção das recorrências. A dose recomendada é de 0,6 mg a cada doze horas com ou sem dose de ataque.

A recorrência da doença ocorre em 15% a 32% dos casos diagnosticados como pericardite aguda idiopática e

Tabela V. Tratamento das pericardites agudas

Etiologia	Incidência	Quadro clínico	Investigação diagnóstica	Tratamento
Idiopática	85%-90%	Dor pleurítica típica	ECG, radiografia de tórax, ECO	AAS, AINH
Viral	1%-2%	Afecções virais agudas ou em convalescença	Cultura para vírus, sorologia para HIV	AAS, AINH
Bacteriana	1%-2%	Febre, toxemia	Leucocitose, cultura de líquido pericárdico	Antibióticos, drenagem pericárdica
Tuberculosa	4%	Febre vespertina	Radiografia de tórax, teste da tuberculina, pesquisa de ADA no líquido pericárdico	Esquema tríplice, prednisona
Infarto do miocárdio	5%-10% dos casos de IAM	Precordialgia típica	ECG, ECO, enzimas cardíacas	AAS (evitar AINH)
Dissecção aórtica	< 1%	Dor torácica irradiada para o dorso	RNM, TC, ECO transesofágico	Cirurgia de urgência
Trauma	NA		História clínica	AINH (evitar AAS)
Neoplasia	7%	Linfadenopatia, perda ponderal, doença consuptiva	Radiografia de tórax, análise do líquido pericárdico	AINH, corticosteróide intrapericárdico
Irradiação	< 1%		História clínica	AINH
Uremia	5% IRC sem diálise ou 13% pós-diálise	IRC não-dialítica ou em diálise	Dosagem de uréia e creatinina plasmáticas	Intensificação da diálise
Pós-pericardiotomia	< 1%	Pós-operatório de toracotomia, sinais de polisserosite	Radiografia de tórax, VHS	AAS, AINH
Doença inflamatória auto-imune	3%-5%	História clínica de FR, LES, AR	Fator reumatóide, complemento, anticorpo antinúcleo	AAS, AINH, corticosteróides
Reação a fármacos	< 1%	História clínica de uso de hidralazina, fenitoína, isoniazida, procainamida	Contagem de eosinófilos	AAS, AINH, descontinuação do fármaco

AAS: ácido acetilsalicílico; AINH: antiinflamatório não-hormonal; AR: artrite reumatóide; TC: tomografia computadorizada; ECO: ecocardiograma Doppler; FR: febre reumática; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; RNM: ressonância nuclear magnética; VHS: velocidade de hemossedimentação. (Tabela adaptada de Lange RA, Hillis LD. Acute pericarditis. N Engl J Med 2004; 351(21):2195-202.)

a maioria apresentará recorrência nas primeiras semanas após o evento inicial, podendo estar ligada a reações auto-imunes por formação de anticorpos antimiocárdicos. Embora o tratamento específico para prevenir as recorrências ainda não esteja completamente definido, o uso da colchicina tem se mostrado efetivo e seguro tanto para o tratamento quanto para a prevenção.[25] Algumas vezes, a recorrência pode estar relacionada à interrupção do uso de antiinflamatórios ou ocorrer após seis semanas do episódio inicial, casos descritos como pericardite incessante. Embora estes possam estar relacionados à interrupção dos AINH, é particularmente comum ocorrerem nos pacientes que utilizaram corticosteróides.[11]

Em todos os casos, é necessária a prevenção de efeitos colaterais no caso de AINH causar irritação da mucosa gástrica com potencial lesão grave da mucosa estomacal. O uso de protetores da mucosa gástrica está indicado em todos os casos (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol).

O uso de corticosteróides deve ser evitado e seu uso deve ser restrito apenas às doenças de base que sabidamente necessitam do fármaco para o tratamento ou quando todas as tentativas de tratamento sem o fármaco falharam. Deve-se optar por baixas doses mantidas por curto período de tempo e prevenindo-se os possíveis efeitos colaterais.

Embora o tratamento com corticosteróides produza alívio rápido dos sintomas, seu uso está relacionado ao aparecimento de recidivas da doença. Portanto, deve ser restrito aos casos em que os sintomas da fase aguda permanecem por sete a dez dias mesmo em uso de AINH e sendo afastada a possibilidade de pericardite tuberculosa. O tratamento com corticosteróides deve ser limitado ao máximo de quatro semanas, a dose inicial indicada é de 40 a 60 mg de prednisona ou equivalente, podendo ser mantida enquanto durarem os sintomas e então gradualmente diminuída por até seis semanas.[11]

Tratamento cirúrgico

Pericardiocentese

A pericardiocentese pode ser utilizada na vigência de tamponamento cardíaco, principalmente nas situa-

ções de urgência/emergência, pois pode ser realizada à beira do leito e com anestesia local.

Após preparo habitual e anestesia tópica da junção costoxifóidea, insere-se uma agulha, em ângulo de 45º em relação ao plano sagital do paciente, voltada para a esquerda e em direção ao ângulo da escápula, e progride-se a agulha até a saída de líquido. No caso da aspiração de sangue, é importante lembrar que não deve ocorrer a formação de coágulos, devido à ausência de fibrina no sangue presente no saco pericárdico. Para maior segurança deste procedimento, temos recomendado que a punção seja orientada pelo ecocardiograma Doppler.

Drenagem pericárdica

Habitualmente, a realização deste procedimento requer anestesia geral, mas este tipo de anestesia pode ser pouco tolerado por pacientes hemodinamicamente instáveis, requerendo pericardiocentese pré-operatória e/ou maior infusão de líquidos para manutenção da pressão arterial.

Com o paciente posicionado e anestesiado, o pericárdio distendido é identificado após incisão subxifóidea, podendo-se fazer uma punção sob visão direta e, a seguir, a pericardiotomia. Ao término do procedimento, insere-se um dreno tubular conectado a um sistema em selo de água na porção anterior da cavidade pericárdica, que será mantido até que ocorra diminuição significativa do volume de drenagem.

Formas específicas de pericardites

Pericardite viral

É a forma mais comum de pericardite aguda. Ocorre predominantemente em indivíduos jovens do sexo masculino. A reação inflamatória ocorre por infestação viral direta, resposta imunológica ou ambas. A replicação viral no pericárdio visceral poderá desencadear resposta imunológica humoral e/ou celular com produção de anticorpos, que poderão agredir também a musculatura cardíaca. Em decorrência disso, ocorrem infestações virais comuns, como enterovírus, echovírus, adenovírus, citomegalovírus, Ebstein Barr-vírus, herpes-vírus, influenza-vírus, vírus da hepatite C, HIV etc. A mononucleose infecciosa também pode cursar com pericardite viral. O diagnóstico etiológico específico da pericardite viral é possível por análise do líquido pericárdico, biópsia pericárdica ou presença de títulos elevados de imunoglobulinas específicas para os vírus como IgM, IgG e IgA no soro. Todos esses procedimentos são desnecessários quando o diagnóstico de pericardite viral for seguro em paciente previamente sadio.

Podem ocorrer no curso de uma infestação viral, porém, com freqüência aparecem após uma a três semanas após quadro de virose de vias aéreas superiores ou intestinal. Apresenta quadro clínico característico das pericardites com dor torácica, atrito pericárdico, febre baixa, indisposição e mal-estar com maior ou menor intensidade, que perdura por até duas semanas, sendo geralmente autolimitado. Na maioria das vezes, a pericardite aguda viral evolui sem derrame pericárdico ou com pequenos derrames.

Alterações eletrocardiográficas típicas da fase aguda, elevação de enzimas cardíacas, elevação de proteína C-reativa e leucocitose variam da normalidade até alterações discretas, refletindo o grau variável de inflamação miocárdica. As complicações são pericardite recorrente; derrame pleural, freqüentemente em hemitórax esquerdo; derrame pericárdico, podendo levar ao tamponamento cardíaco; distúrbios de condução intraventricular e arritmia cardíaca.

A pericardite aguda viral que evolui com derrame pericárdico e tamponamento cardíaco está, com freqüência, associada à pericardite constritiva na evolução futura. Em crianças, pode estar associada à miocardite, levando a cardiomiopatia após a cura da doença. Em portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida, a pericardite pode ser decorrente de doenças infecciosas, não-infecciosas e neoplásicas (sarcoma de Kaposi, linfoma).

O tratamento é direcionado para o alívio dos sintomas e a reversão das complicações. A utilização de AINH é indicada para alívio da dor pleurítica e da febre, sendo mantida por até duas semanas, podendo-se utilizar o AAS ou o ibuprofeno em doses habituais. O uso de antitussígenos pode ser necessário, visto que a tosse aumenta a dor torácica. Casos com derrame pericárdico sem sinas de tamponamento podem ser conduzidos clinicamente. Nos casos com sinais de tamponamento e naqueles recorrentes, está indicada a retirada do líquido pericárdico de forma invasiva, seja por pericardiocentese ou por drenagem pericárdica.

Na maioria das vezes, o tratamento clínico é suficiente para controle dos sintomas e prevenção das complicações, obtendo-se cura da doença. Nos casos de pericardite crônica recorrente e naqueles que evoluíram com cardiomiopatia dilatada, é descrita a presença de imunoglobulinas específicas para alguns vírus, indicando que a pericardite aguda viral, quando tratada de forma não-efetiva, pode evoluir para pericardite crônica.[3,12]

Pericardite tuberculosa

O comprometimento do pericárdio em pacientes portadores de tuberculose varia de 1% a 8%, mesmo em países desenvolvidos. Compromete principalmente indivíduos do sexo masculino, idosos e de meia-idade, imunodeprimidos (principalmente aidéticos) e nas camadas sociais de baixa renda.

Ocorre por disseminação hematogênica a partir de um foco infeccioso primário, por disseminação retró-

grada a partir de gânglios mediastinais e peribrônquicos ou, mais raramente, por disseminação contígua de uma lesão tuberculosa pulmonar ou pleural.

A fisiopatologia da pericardite tuberculosa ocorre em quatro estágios:

- Inicialmente apresenta-se como serofibrinosa, podendo ser encontrado *Mycobacterium tuberculosis* nos folhetos e no líquido pericárdico.
- Em seguida, ocorre a fase serosa com aparecimento de derrame pericárdico freqüentemente sero-hemorrágico.
- Posteriormente, ocorrerá reabsorção do líquido pericárdico, formação de granuloma caseoso, espessamento pericárdico e fibrose.
- Finalmente, poderá ocorrer a constrição pericárdica.

Em geral, o derrame pericárdico se instala lentamente, não causando alterações hemodinâmicas, porém pode se instalar com rapidez e causar tamponamento cardíaco. É comum ocorrer espessamento do pericárdio parietal por deposição de fibrina e calcificação, além da ocorrência tardia de pericardite constritiva, mesmo nos pacientes que receberam tratamento específico.

O diagnóstico de pericardite tuberculosa é confirmado pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* no líquido pericárdico ou no próprio pericárdio, porém, pela baixa freqüência de positividade, a ausência não afasta a doença. O teste cutâneo de tuberculina (PPD), especialmente a forte positividade, pode sugerir presença da doença, porém não confirmá-la. Níveis de adenosina-deaminase maiores de 40 UI/l no líquido pericárdico são específicos para pericardite tuberculosa, sendo que níveis mais elevados são considerados como preditores de constrição.

A utilização de terapia antituberculosa específica diminuiu a mortalidade por pericardite tuberculosa, anteriormente maior que 80%, porém nem sempre suficiente para evitar a constrição pericárdica. A utilização de corticosteróides é bastante controversa. Enquanto alguns autores defendem seu uso nos casos mais graves por diminuir a evolução da doença, diminuir os sintomas da fase aguda e reduzir a mortalidade,[3] outros não acreditam que seu uso seja benéfico para a evolução da doença, principalmente na prevenção do tamponamento cardíaco.[26]

Nos casos de evolução ruim com sinais de tamponamento cardíaco, a drenagem pericárdica deve ser realizada o mais breve possível. Nos casos que evoluem com espessamento pericárdico e sinais de constrição miocárdica, deve-se indicar a pericardiectomia o mais breve possível.

Pericardite bacteriana (purulenta)

A pericardite bacteriana geralmente ocorre como complicação de um quadro infeccioso primário de outro local e compromete o pericárdio por disseminação hematogênica ou contigüidade. As condições predisponentes para o aparecimento da enfermidade são presença de derrame pericárdico; imunodepressão; doenças cronicamente debilitantes, como o alcoolismo e a doença reumática; pós-operatório de cirurgia cardíaca; e trauma torácico. A doença manifesta-se de forma aguda e fulminante em curto espaço de tempo.[12] A enfermidade ocorre com mais freqüência em indivíduos imunodeprimidos e crianças. Geralmente cursa com tamponamento cardíaco e septicemia e apresenta maior gravidade quando causada por estafilococos.

Os agentes etiológicos freqüentemente causadores da enfermidade são estafilococos, pneumococos e estreptococos, embora outros microrganismos também possam gerar inflamação pericárdica, entre eles *Escherichia coli, Salmonella, Neisseria* e *Haemophilus influenzae.* Embora a utilização de antibióticos tenha diminuído a incidência das infecções por germes Gram-positivos, existe aumento de infecções por germes Gram-negativos, por contaminação nosocomial, especialmente em pacientes imunodeprimidos e submetidos à toracotomia.[3]

O quadro clínico característico é de dor torácica, febre, taquicardia, toxemia, calafrios, tosse e sudorese. Ao exame físico, pode-se notar a presença de atrito pericárdico. A evolução da doença é habitualmente rápida, podendo levar a óbito por tamponamento cardíaco em alguns dias. Indivíduos idosos podem apresentar evolução silente ou mascarada por uma doença sistêmica.

A radiografia de tórax mostra alargamento da silhueta cardíaca. O eletrocardiograma mostra as alterações do estágio 1, embora possa estar normal. A análise do sangue mostra aumento dos leucócitos com desvio para a esquerda. A hemocultura e a cultura do líquido pericárdico associada ao antibiograma podem identificar o agente infeccioso, bem como direcionar a antibioticoterapia específica.

O tratamento é direcionado para o uso de antibióticos por via sistêmica preferencialmente guiada por antibiograma, visando manter níveis elevados do fármaco no líquido pericárdico. A drenagem pericárdica, bem como a biópsia pericárdica, devem ser efetuadas o mais breve possível e submetidas a cultura, antibiograma e estudo anatomopatológico. A drenagem pericárdica deve ser preferida em relação à pericardiocentese, sobretudo nos casos de etiologia desconhecida.

A ocorrência de aderências pericárdicas é comum na pericardite purulenta, sendo prenúncio de pericardite constritiva. Nestes casos, pode ser indicada a utilização de estreptoquinase ou uroquinase intrapericárdica, no intuito de se desfazer as aderências e liquefazer o exsudato purulento, independentemente do direcionamento cirúrgico do tratamento.

A presença de piopericárdio,[12] de grossas aderências pericárdicas, infecção intratável, evolução para pericardite constritiva e recorrência de tamponamento cardíaco são condições indicativas de pericardiecto-

mia, apresentando mortalidade operatória em torno de 8%.

Pericardite pós-infarto do miocárdio

A inflamação do pericárdio é a maior causa de manutenção de dor torácica pós-infarto agudo transmural. Estima-se que 45% dos casos de infartos transmurais fatais apresentam comprometimento do pericárdio. A incidência relatada varia de 7% a 41% nos casos de infartos transmurais não-fatais.[27]

A pericardite ocorre entre o terceiro e o sétimo dias após o infarto agudo do miocárdio transmural, podendo ser observada em até 25% dos pacientes vítimas de infarto agudo transmural não submetidos a tratamento trombolítico, cujo tratamento precoce diminui a incidência da enfermidade em até 50%.

A enfermidade é muitas vezes assintomática, sendo identificada pelo aparecimento de atrito pericárdico na ausculta por volta do terceiro dia pós-infarto. Em geral, o derrame pericárdico é pequeno e raramente está associado a tamponamento cardíaco, embora possa estar presente na ruptura miocárdica quando precedida por alterações típicas das ondas T que permanecem positivas por mais de 48 horas após o evento agudo (tipo I) ou a normalização precoce da onda T invertida após o infarto agudo (tipo II). Estes achados apresentam elevadas sensibilidade e especificidade para pericardite aguda regional pós-infarto agudo do miocárdio associado à ruptura de parede livre do ventrículo esquerdo.[27,28]

Os pacientes sintomáticos relatam dor torácica tipo pleurítica, diferente da precordialgia típica do infarto agudo do miocárdio, podendo estar associada ao aparecimento de atrito pericárdico evanescente e sendo confundido com sopro de regurgitação mitral ou até defeito do septo interventricular.[22]

O tratamento é exclusivamente sintomático, visto que, na maioria das vezes, a enfermidade não interfere na história natural da doença. A utilização de AAS em doses mais elevadas do que as habitualmente utilizadas no infarto agudo (650 mg duas a três vezes ao dia por quatro dias) e a utilização de acetaminofem são úteis para o alívio dos sintomas. A utilização de corticosteróides, prednisona ou similar por curto espaço de tempo deve ser restrita aos casos em que os sintomas permanecem intensos por mais de 48 horas mesmo em uso de AAS e analgésicos. A utilização de AINH e corticosteróides aumenta o risco de ruptura miocárdica pós-infarto, portanto estes fármacos devem ser utilizados com cautela, somente em casos extremos.[22]

Síndrome de Dressler

Em 1956, Dressler descreveu uma forma de pericardite tardia que ocorre duas a onze semanas após o infarto agudo do miocárdio, caracterizada por dor pleurítica recorrente, infiltrado pulmonar e febre, podendo haver atrito pericárdico, atrito pleural ou ambos ao exame físico. Ocorre em até 5% dos pacientes vítimas de infarto transmural, podendo cursar com derrame pericárdico, derrame pleural ou ambos.[27]

A etiologia da síndrome provavelmente está relacionada a fenômenos auto-imunes causados por sensibilização do sistema imunológico para cardiomiócitos durante a necrose, tendo sido demonstrados anticorpos antimiocárdicos inespecíficos no líquido pericárdico. Acredita-se que, com a reperfusão miocárdica precoce, tenha havido importante diminuição da enfermidade.[22]

A radiografia de tórax pode mostrar alargamento da silhueta cardíaca e/ou derrame pleural. O eletrocardiograma freqüentemente exibe alterações do segmento ST-T e ondas T típicas da pericardite aguda.

A enfermidade é habitualmente auto-limitada, porém, nos casos que cursam com volumoso derrame pericárdico, deve ser indicada internação hospitalar para observação e drenagem.

O tratamento é realizado com AAS ou AINH para alívio dos sintomas, podendo-se utilizar de prednisona na dose de 40-60 mg em um curto ciclo para os casos que não responderem ao tratamento com AAS ou antiinflamatórios e para os casos recorrentes.

Pericardite e insuficiência renal crônica

Pericardite urêmica

O termo pericardite urêmica é utilizado para descrever o comprometimento inflamatório do pericárdio, com quadro clínico típico de pericardite aguda, que ocorre nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica não-dialítica ou que ocorre em até oito semanas após o início do tratamento dialítico, podendo apresentar ou não derrame pericárdico.[29]

A incidência da pericardite urêmica, que variava de 3% a 41% em estudos realizados até a década de 1990, diminuiu drasticamente com a realização de diálise mais precocemente. Ocorre com mais freqüência em mulheres jovens, e a causa desta pericardite persiste incerta. Embora os níveis de uréia no sangue sejam freqüentemente maiores de 60 mg/dl, não existe relação direta entre estes níveis e a ocorrência da enfermidade. A explicação mais aceita relaciona sua ocorrência à retenção de metabólitos tóxicos no sangue, porém nenhum metabólito específico foi identificado como responsável direto.[3]

A reação inflamatória do pericárdio visceral em geral compromete a porção subepicárdica do coração, sendo habitualmente fibrinosa e comumente associada a derrame pericárdico, com líquido serossanguinolento contendo células inflamatórias, podendo causar tamponamento cardíaco. É comum a presença de aderências pericárdicas, predispondo à ocorrência de hemorragias

intermitentes e fibrose, que podem causar pericardite constritiva após alguns anos.

O quadro clínico é similar ao da pericardite aguda viral que ocorre em pacientes não-urêmicos, porém nos casos de pericardite urêmica a dor torácica é menos freqüente.

A radiografia de tórax mostra aumento da silhueta cardíaca na maioria dos casos, seja por dilatação ventricular ou por derrame pericárdico. O derrame pleural está presente em até 55% dos pacientes.

As alterações eletrocardiográficas típicas da pericardite aguda e do derrame pericárdico raramente são observadas nos pacientes com pericardite urêmica, sendo descrita a presença de alterações não-específicas da repolarização ventricular em até 70% dos casos.

O ecocardiograma Doppler confirma ou afasta a presença de derrame pericárdico, embora esta não seja evidência absoluta de pericardite, pois pode ser secundária à sobrecarga de volume ou a outras doenças associadas.[29]

Nos pacientes que não apresentam sinais de tamponamento cardíaco ao ecocardiograma Doppler, deve ser realizada hemodiálise intensiva, que consiste na realização diária de hemodiálise por período de dez a quatorze dias, com eficácia terapêutica de 85% e recorrência de 15%. A dor torácica deve ser tratada com AINH, devendo-se evitar o uso de corticosteróides. Naqueles que apresentam derrame pericárdico moderado a volumoso, instabilidade hemodinâmica ou sinais de tamponamento ao ecocardiograma Doppler, está indicada a realização de drenagem pericárdica imediata, devendo-se restringir a pericardiocentese para os pacientes mais graves que não possam suportar o procedimento cirúrgico. Para os pacientes que apresentam recorrência do tamponamento cardíaco ou que persistem com dor torácica intratável, é indicada a pericardiectomia.[29]

Doença pericárdica associada à diálise

O termo refere-se a pacientes renais crônicos que desenvolvem quadro clínico típico de pericardite aguda depois de já estarem realizando diálise por período superior a oito semanas, mesmo mantendo níveis sangüíneos de uréia e creatinina normais ou discretamente elevados. A incidência varia de 2% a 21%, sendo atualmente mais freqüente que a pericardite urêmica.

A etiologia e a fisiopatologia da enfermidade são similares às da pericardite urêmica. O quadro clínico é típico da pericardite aguda, sendo que a febre é mais intensa e mais comum, podendo ser precedida por aumento de peso e hipotensão arterial. O derrame pericárdico, em geral hemorrágico, é a complicação mais importante, podendo levar a tamponamento cardíaco em até 50% dos pacientes. As alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas (Doppler) e radiográficas são similares às observadas na pericardite urêmica.

A intensificação da diálise por dez a quatorze dias deve ser realizada nos casos que evoluem sem sinais de tamponamento cardíaco, tomando-se cuidado de evitar hipotensão arterial. A drenagem pericárdica está indicada nos casos que evoluem com tamponamento. A pericardiectomia está indicada nos casos de derrame pericárdico recorrente ou intratável. A utilização de AINH está indicada para alívio dos sintomas, evitando-se o uso de corticosteróides.[3,29]

Pericardite na síndrome de imunodeficiência adquirida

A inflamação do pericárdio é a manifestação cardíaca mais comum do HIV, estimando-se que 20% dos pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida apresentem comprometimento do pericárdio com pequeno derrame pericárdico, em geral assintomático, diagnosticado ao acaso durante exame de rotina ou como achado de necrópsia.

Derrame pericárdico moderado a volumoso é característico da fase mais avançada da infecção pelo HIV, conferindo elevada morbidade e mortalidade ao caso, podendo aparecer também derrame pleural e peritoneal como parte de um processo sero-efusivo generalizado. Raramente ocorre pericardite constritiva.

Os agentes infecciosos mais comuns são o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Mycobacterium avium-intracellulare* e, mais raramente, o *Cryptococcus neoformans*, o *Mycobacterium kansasi* e o citomegalovírus, não havendo evidências de que o próprio HIV possa causar a enfermidade. Algumas neoplasias, como os linfomas e o sarcoma de Kaposi, podem infestar o pericárdio e causar derrame pericárdico.

Pacientes portadores de Aids apresentam comprometimento pericárdico na fase terminal da doença. Em geral, são assintomáticos. Quando sintomáticos, podem apresentar dor torácica pleurítica, dispnéia e derrame pericárdico, devendo-se afastar a possibilidade de neoplasia pericárdica nos casos de derrames volumosos.

A realização de ecocardiograma Doppler seriado é útil para a identificação do derrame pericárdico, que habitualmente é volumoso e sem repercussão clínica embora aumente o risco de morte do paciente. O exame apresenta indicação absoluta nos casos que evoluem com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, nos que apresentam sarcoma de Kaposi e naqueles que cursam com tuberculose ou outra infecção pulmonar oportunista.[30] Pacientes assintomáticos com pequeno a moderado derrame pericárdico devem ser tratados de forma conservadora, podendo-se utilizar AINH para alívio da dor. Nos casos que cursam com derrame pericárdico volumoso estão indicadas a drenagem pericárdica e a identificação do agente etiológico.[31,32]

Doença pericárdica e neoplasias

Neoplasias primárias do pericárdio raramente ocorrem, sendo mais prevalentes os mesoteliomas malignos, fibrossarcomas, linfangiomas, hemangiomas, teratomas, neurofibromas e lipomas. Podem evoluir com infiltração local do pericárdio ou exercendo compressão sobre as estruturas do coração, sendo que o mesotelioma e o fibrossarcoma são letais.

A radiografia de tórax geralmente revela aumento da silhueta cardíaca; a ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada do tórax são úteis para a definição anatômica dos tumores. A cirurgia é obrigatória para definição diagnóstica e do tratamento.

Os tumores metastáticos do pericárdio são encontrados em cerca de 7% dos casos de pericardite aguda. A pericardite aguda ocorre como primeira manifestação clínica em cerca de 4% dos pacientes portadores de neoplasia primária de outro órgão. Grande parte dos pacientes que apresentam quadro clínico de doença pericárdica aguda por neoplasia já apresentavam neoplasia primária em outro órgão antes do início dos sintomas, na maioria das vezes não-diagnosticada.[33]

Ocorre por obstrução da drenagem linfática do pericárdio pelos linfonodos mediastinais. Os mais volumosos derrames pericárdicos são secundários ao carcinoma de pulmão (40%), ao carcinoma de mama (22%) e aos linfomas (15%), sendo a causa mais comum de tamponamento cardíaco nos países desenvolvidos.[3]

A manifestação clínica predominante é o derrame pericárdico, sendo incomum a ocorrência de constrição miocárdica. A maioria dos pacientes apresentará derrame pericárdico volumoso com manifestação clínica de baixo débito e tamponamento cardíaco. Pacientes portadores de câncer já diagnosticado ou de diagnóstico recente e envolvimento neoplásico do pericárdio apresentam pior prognóstico e mortalidade aumentada. A pericardite aguda com derrame pericárdico não raramente representa o primeiro indício de doença neoplásica, sendo o câncer de pulmão o maior responsável por este tipo de manifestação.[33]

A radiografia de tórax mostra aumento característico da silhueta cardíaca secundário ao derrame pericárdico, denominado “coração em moringa”. O eletrocardiograma geralmente mostra alterações inespecíficas da onda T, sendo incomum alterações do segmento ST-T, além de complexos de baixa voltagem e alternância elétrica. O ecocardiograma Doppler, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética do tórax são para identificação da extensão da doença e do comprometimento de estruturas adjacentes.

Nos pacientes com diagnóstico de câncer, é importante a confirmação do comprometimento pericárdico pela identificação de células neoplásicas no líquido pericárdico. O diagnóstico diferencial se faz com pericardite induzida por radiação (actínica) possível em pacientes submetidos à radioterapia e em outras formas de pericardite que podem ocorrer pela diminuição da resistência orgânica observada nestes pacientes.

O tratamento deve ser invasivo e precoce nos pacientes que apresentam bom prognóstico da doença. A drenagem pericárdica fornece alívio imediato dos sintomas, além de possibilitar a análise do líquido pericárdico. As recorrências são comuns, podendo-se indicar a esclerose pericárdica por instilação de tetraciclina ou quimioterápicos intrapericárdicos ou por radiação. Nos casos que não respondem às medidas citadas está indicada a realização de pericardiectomia total. Nos pacientes com prognóstico reservado e nas fases terminais da doença de base, a drenagem pericárdica deve ser indicada somente quando os sintomas forem incontroláveis clinicamente.[22]

Outras formas de pericardites agudas

Pericardite fúngica

Forma rara de comprometimento pericárdico agudo, os principais agentes etiológicos são o *Histoplasma*, o *Coccidioides*, o *Blastomyces*, o *Criptococcus*, o *Aspergilus*, a *Candida* e o *Pneumocystis carinii*, sendo a histoplasmose a causa mais freqüente. O contágio ocorre por inalação de clamidósporos em regiões endêmicas. Ocorre predominantemente em pacientes jovens, imunodeprimidos, viciados em drogas ilícitas e em pacientes em uso crônico de corticosteróides ou antibióticos.

Podem evoluir com derrame pericárdico seroso ou hemorrágico (comum na histoplasmose), podendo levar a tamponamento cardíaco. O tratamento com anfotericina B está indicado em todos os casos de coccidioidomicose e apenas nos casos de histoplasmose disseminada. A pericardiocentese deve ser indicada nos casos de tamponamento.[22]

Pericardite pós-pericardiotomia

A síndrome pós-pericardiotomia pode desenvolver-se dias ou meses após a cirurgia cardíaca. A etiologia mais aceita é a da resposta inflamatória sistêmica com ativação do sistema imunológico e do sistema complemento, com formação de anticorpos antimiocárdicos como resposta à lesão muscular sofrida.

Cursa com dor torácica de característica pleurítica, febre baixa (37,8ºC) de duração maior de oito horas, discreta leucocitose (geralmente maior de 11.000 leucócitos/mm^3) e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS > 40 mm/h). A radiografia de tórax mostra preservação da silhueta cardíaca, podendo mostrar derrame pleural bilateral. O eletrocardiograma mostra alterações típicas da pericardite aguda em 50% dos casos. O ecocardiograma Doppler pode revelar derrame pericárdico discreto a moderado, raramente com sinais de tamponamento.

O tratamento é realizado com AINH com excelente resposta terapêutica e alívio dos sintomas em até 48 horas, devendo ser mantido por duas a três semanas. O uso de corticosteróides deve ser restrito aos casos não-responsivos ao tratamento com AINH ou nos casos recorrentes.[3]

Pericardite nas doenças auto-imunes

As doenças auto-imunes representam um grupo heterogêneo de enfermidades que cursam com reação inflamatória local e vasculite. Ocorre por deposição de imumocomplexos no pericárdio e reação inflamatória localizada, com elevação de complemento no líquido pericárdico. A artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a esclerodermia são exemplos de doenças do tecido conjuntivo que freqüentemente comprometem o pericárdio. Embora sejam predominantes em mulheres jovens, quando ocorre comprometimento do pericárdio, os homens passam a apresentar maior incidência, refletindo a maior suscetibilidade do sexo masculino para a pericardite.[3]

Pericardite e artrite reumatóide

O comprometimento pericárdico ocorre em até 25% das pacientes portadoras de artrite reumatóide. O quadro clínico característico da pericardite aguda associado à exacerbação dos sintomas da doença de base são as manifestações clínicas características da enfermidade. Pode ocorrer derrame pericárdico volumoso assintomático na maioria dos casos e tamponamento cardíaco. O líquido pericárdico é seroso e na análise laboratorial mostra glicose baixa, leucocitose com predomínio de neutrófilos, fator reumatóide elevado e complemento baixo. O tratamento da pericardite nos casos de exacerbação da moléstia de base e nos casos com derrame pericárdico assintomático é o mesmo utilizado no tratamento da exacerbação. O AAS em altas doses e os AINH podem ser utilizados para tratamento dos sintomas da pericardite, e a associação de colchicina, para os casos que cursam com recorrência dos sintomas. A drenagem pericárdica deve ser realizada nos casos de tamponamento cardíaco, e nos casos de recorrência do tamponamento deve ser realizada janela pericárdica.[22]

Pericardite e lúpus eritematoso sistêmico

O comprometimento do pericárdio é a manifestação cardiovascular mais comum do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Ocorre em cerca de 40% dos pacientes, algumas vezes como a primeira forma de manifestação da doença e geralmente associada a reativação da doença inflamatória e comprometimento de outras serosas.

Os sintomas são característicos da pericardite aguda associados à polisserosite. A radiografia de tórax pode ser normal ou revelar alargamento da silhueta cardíaca nos casos que cursam com derrame pericárdico, velamento das bases dos campos pleuropulmonares nos casos com derrame pleural e freqüentemente infiltrado parenquimatoso pulmonar. O eletrocardiograma mostra as alterações típicas da fase aguda da pericardite. O líquido pericárdico é seroso, e na análise laboratorial apresenta proteínas elevadas, glicose baixa e baixa contagem de leucócitos (< 10.000/ml).

O tratamento é feito com corticosteróides e imunossupressores habitualmente utilizados para controle das recidivas da doença sistêmica. Tamponamento cardíaco com repercussão hemodinâmica pode ocorrer em até 10% dos pacientes, sendo indicada drenagem. Nos casos que evoluem com pericardite constritiva está indicada a pericardiectomia.[22]

Pericardite e esclerodermia

A pericardite aguda sintomática secundária à esclerose sistêmica progressiva ocorre em cerca 10% dos pacientes, embora este número possa estar subestimado. Em geral, apresenta pequeno derrame pericárdico, assintomático, podendo apresentar pericardite constritiva nos casos de mau prognóstico. O tratamento da pericardite aguda com AAS e AINH geralmente não apresenta resultado satisfatório. A utilização de colchicina pode ser indicada.[22]

Pericardite por radiação

A incidência de pericardite secundária à radioterapia varia de 2% a 20% nos pacientes submetidos ao tratamento. Uma grande variedade de neoplasias torácicas e mediastinais apresenta resposta satisfatória ao tratamento por radioterapia, sendo mais comumente associadas à pericardite por radiação de linfomas e carcinomas de mama. O grau de agressão do pericárdio está relacionado à dose total liberada, à extensão da silhueta cardíaca exposta, à natureza da fonte radioativa, à duração da exposição e ao fracionamento da terapia.

O comprometimento pericárdico pode ser agudo ou tardio, podendo manifestar-se anos após a realização do tratamento radioterápico. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar dor torácica pleurítica e febre. Pode ocorrer derrame pericárdico, em geral em seguida à irradiação, pequeno e assintomático; raramente ocorre tamponamento, podendo evoluir com pericardite constritiva.

O tratamento cirúrgico por pericardiocentese ou drenagem pericárdica é indicado para os casos de derrames pericárdicos volumosos. Nos casos recorrentes e nos casos de pericardite constritiva indica-se a pericardiectomia, embora a mortalidade neste grupo de pacientes seja maior.[22,34]

Resumo

O pericárdio é constituído por dupla membrana que recobre o coração e os vasos da base, formada por uma camada fibrosa externa e uma camada serosa interna que comporta cerca de 50 ml de líquido seroso. Suas principais funções são proteção, sustentação e lubrificação do coração.

As reações inflamatórias da membrana serosa podem ocorrer no curso de várias doenças sistêmicas, na maioria das vezes confundidas com as manifestações clínicas da própria doença.

A pericardite aguda de etiologia viral ocorre em 80% a 90% dos casos, manifesta-se durante ou após uma infestação viral inespecífica e geralmente é autolimitada, porém alguns casos evoluem de forma crônica sem diagnóstico definido, com risco para a sobrevida do paciente. É mais freqüente em indivíduos do sexo masculino, jovens (idade entre vinte e cinqüenta anos), sem patologias pregressas. A mortalidade varia com a etiologia, sendo praticamente inexpressiva nas pericardites idiopáticas e significativa nas pericardites infecciosas. Podem manifestar-se de forma aguda, subaguda ou crônica.

A dor torácica tipo pleurítica é a manifestação clínica mais freqüente, podendo ocorrer dispnéia, tosse seca, febre baixa, indisposição, fraqueza, ansiedade e palidez cutâneo-mucosa. O eletrocardiograma apresenta supradesnivelamento do segmento ST, discreto e difuso, podendo-se observar inversão de onda T. O ecocardiograma Doppler é importante para a determinação do derrame pericárdico, e a tomografia computadorizada do tórax pode identificar os casos com espessamento pericárdico.

O tratamento deve incluir o uso de AAS e antiinflamatórios não-hormonais na maioria dos casos, embora em casos de etiologia específica outras abordagens terapêuticas específicas possam ser utilizadas. Nos casos recorrentes e naqueles que evoluem com tamponamento cardíaco, o tratamento cirúrgico está indicado.

Várias formas específicas de pericardite aguda são definidas: viral, bacteriana, tuberculosa, fúngica, pós-infarto do miocárdio, pós-pericardiotomia, por insuficiência renal crônica, por radioterapia, por Aids e outras, todas com as mesmas manifestações clínicas, porém com tratamento individualizado para a causa específica.

Bibliografia

1. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 5.ed. Philadelphia: Lippincott, Willians&Wilkins, 2006.
2. Chiles CD, Stouffer GA. Doença pericárdica: características clínicas e tratameto. In: Runge MS, Ohman EM (eds.). Cardiologia de Netter. Tradução Jussara NT Burnier. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.358-69.
3. Spodick DH. Pericardial disease. In: Braunwald E, Zippes DP, Libby P (eds.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p.1823-71.
4. Ariyarajah V, Spodick DH. Acute pericarditis: Diagnostic cues and common electrocardiographic manifestations. Cardiology in Review 2007;15(1):24-30.
5. Miralda GP, Sauleda JS, Soler JS. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. Am J Cardiol 1985;56: 623-30.
6. Humphreys M. Pericardial conditions: signs, symptoms and eletrocardiogram changes. Emergency Nurse 2006;14(1):30-6.
7. Miralda GP. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. Heart 2004;90:252-4.
8. Little WC, Freeman GL. Pericardial Disease. Circulation 2006;113:1622-32.
9. Goyle KK, Walling AD. Diagnosing pericarditis. Am Fam Physician 2002;66:1695-702.
10. Zayas R, Anguita M, Torres F, Gimenez D, Bergillos F, Ruiz M, et al. Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. Am J Cardiol 1995;75:378-82.
11. Sauleda JS, Mercé J, Miralda GP, Soler JS. Diagnosis and management of acute pericardial syndromes. Rev Esp Cardiol 2005; 58(7):830-41.
12. Maisch B, Seferovi PM, Risti AD, Erbel R, Rienmuller R, Yehuda A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases: Executive summary. European Heart Journal 2004;25:587-610.
13. Lange RA, Hillis LD. Acute pericarditis. N Engl J Med 2004;351(21):2195-202.
14. Shabetai R. Pericardial effusion: haemodynamic spectrum. Heart 2004;90:255-6.
15. Freeman GL, LeWinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilatation in dogs. Circ Res 1984;54:294-300.
16. Pepi M, Muratori M, Barbier P, Doria E, Arena V, Berti M, et al. Pericardial effusion after cardiac surgery: incidence, site, size, and haemodynamic consequences. Br Heart J 1994;72(4):327-31.
17. Demangone D. ECG manifestations: Noncoronary heart disease. Emerg Med Clin N Am 2006;24:113-31.
18. Sternbach GL. Pericardites. Ann Emerg Med 1988;17:214-20.
19. Mercé J, Sauleda JS, Miralda GP, Carballo J, Olonaa M, Soler JS. Derrame pericárdico en el paciente anciano:¿una enfermedad diferente? Rev Esp Cardiol 2000;53:1432-6.
20. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB, Harrison DC, Popp RL. Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. Circulation 1974;50(2):239-47.
21. Fernandes F, Almeida IJA, Ramires FJA, Buck PC, Salemi VMC, Ianni BM, et al. Dosagem dos níveis de NT Pro-BNP nas afecções pericárdicas e sua utilidade como método complementar de avaliação de restrição diastólica. Experiência inicial de 25 casos. Arq Bras Cardiol 2006;86(3):175-80.
22. LeWinter MM, Kabbani S. Pericardial disease. In: Braunwald E, Zippes DP, Libby P (eds.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7ªed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. p.1757-80.
23. Isner JM, Carter BL, Bankoff MS, Konstam MA, Salem DN. Computed tomography in the diagnosis of pericardial heart disease. Ann Intern Med 1982;97(4):473-9.
24. Sauleda JS, Angel J, Miralda GP, Soler JS. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. N Engl J Med 1999;341 (27):2054-9.
25. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, de la Serna RA, Shoenfeld Y, Bayes-Genis A, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: A decade of experience. Circulation 1998;97(21);2183-85.

26. Quale JM, Lipschik GY, Heurich AE. Management of tuberculous pericarditis. Ann Thorac Surg 1987;43:653-5.
27. Oliva PB, Hammill SC, Talano JV. Effect of definition on incidence of postinfarction pericarditis. It is time to redefine postinfarction pericarditis? Circulation 1994;90(3);1537-41.
28. Widimsky P, Gregor P. Pericardial involvement during the course of myocardial infarction. A long-term clinical and echocardiographic study. Chest 1995;108;89-93.
29. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvment in end-stage renal disease. Am J Med Sci 2003;325(4):228-36.
30. Cardoso JS, Moura B, Martins L, Miranda AM, Gonçalves FR, Lecour H. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. Chest 1999;115:418-22.
31. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, Somelofski CA, Hollander H, Schiller NB, Cheitlin MD. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. Circulation 1995;92(11):3229-34.
32. Dacso CC. Pericarditis in AIDS. Cardiology Clinics 1990;8(4):697-9.
33. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Favro E, Beqaraj F, Cecchi E, et al. Relation of pericardial disease to malignancy. Am J Cardiol 2005;95:1393-4.
34. Martin RG, Ruckdeschel JC, Chang P, Byhardt R, Bouchard RJ, Wiernik PH. Radiation-related pericarditis. Am J Cardiol 1975;35:216-20.

Capítulo 2

Pericardites Crônicas

Fábio Fernandes
Barbara Maria Ianni
Charles Mady

Pontos-chave

- As pericardiopatias apresentam causas infecciosas e não-infecciosas.
- As grandes efusões são secundárias a neoplasias, tuberculose, uremia, mixedema e pericardite por colesterol.
- Alterações radiográficas são encontradas usualmente com volume de derrame ≥ 250 ml.
- A pericardiocentese é indicada nos casos sintomáticos, com restrição e para diagnóstico etiológico.
- A pericardite constritiva apresenta as mesmas características fisiopatológicas das cardiomiopatias restritivas.
- Cerca de 18% dos pacientes com pericardite constritiva apresentam pericárdio parietal normal, denotando uma epicardite.

Introdução

As doenças pericárdicas apresentam várias etiologias, levando a diferentes tipos de acometimentos morfológicos.

As síndromes pericárdicas incluem as pericardites aguda e crônica. As inflamações pericárdicas crônicas incluem as formas efusivas, adesivas e constritivas, com duração maior que três meses. A pericardite recorrente pode ser intermitente (intervalo livre de sintomas sem tratamento) e incessante, aquela que ocorre depois da retirada do tratamento antiinflamatório.[1]

Apesar de o quadro clínico e os exames não-invasivos permitirem um diagnóstico acurado de derrames e constrições, não temos a mesma facilidade em se tratando do diagnóstico etiológico.[2]

Quanto à etiologia da inflamação, as pericardiopatias são classificadas em formas infecciosa e não-infecciosa (Tabela I). A pericardite não-infecciosa envolve as formas neoplásicas e auto-imunes e as alterações do

Tabela I. Fatores etiológicos na gênese das pericardiopatias
Pericardite infecciosa
Viral, bacteriana, fúngica e parasitária
Pericardite em doenças sistêmicas
Lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, esclerodermia, dermatomiosite, periarterite nodosa, síndrome de Reiter, pericardite como processo imune (tipo 2 ou auto-reativo), febre reumática, síndrome pós-pericardiectomia, pós-infarto do miocárdio, miocardite, aneurisma de aorta, infarto pulmonar, pneumonia, doenças esofágicas, hidropericárdico na ICC, insuficiência renal, pericardite em doenças metabólicas, mixedema, doença de Addison, cetoacidose diabética, pericardite colesterol, gravidez
Pericardite traumática
Lesão direta – torácica penetrante
Lesão indireta – por radiação
Tumores
Tumores primários do coração
Tumores metastáticos do coração
Carcinoma pulmonar, mama, gástrico e cólon, linfomas e leucemias, melanoma, sarcoma, outros tumores

metabolismo.[3] Entretanto, do ponto de vista etiológico, a grande maioria dos casos continua sem um diagnóstico específico, sendo considerada idiopática.[2]

A **pericardite bacteriana** caracteriza-se pela existência de exsudato purulento e tem como fatores predisponentes imunossupressão e doenças crônicas, como alcoolismo e artrite reumatóide. Pode também ser decorrente de focos adjacentes de infecção, como broncopneumonia e endocardite infecciosa. O diagnóstico depende de um alto grau de suspeita clínica. É uma entidade grave, com evolução para tamponamento e constrição pericárdica em 30% dos casos.[4,5]

A infecção pericárdica de origem viral é a forma infecciosa mais comum de lesão pericárdica. Os mecanismos de transmissão podem ser por via hematogênica, linfática ou direta. Os enterovírus são os principais agentes etiológicos da **pericardite viral** e apresentam transmissão fecal-oral. A excreção de vírus é prevalente no início do verão e do outono. Após sua multiplicação na faringe, ocorre viremia, seguida de infecção secundária em órgãos-alvo como o coração, sistema nervoso central, fígado, pâncreas, supra-renais e pele. Um aumento de quatro vezes dos níveis de anticorpos séricos é sugestivo, porém não diagnóstico, de pericardite viral.[5] A confirmação da pericardite viral baseia-se na documentação do genoma viral pelas técnicas de hibridização *in situ* ou PCR no líquido ou tecido pericárdico. O vírus do **HIV** pode afetar o pericárdio de forma infecciosa e não-infecciosa. A forma infecciosa ocorre por ação direta do próprio vírus ou secundariamente a outros agentes, como citomegalovírus, *herpes simplex*, *Staphylococcus aureus, K. pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* e *Cryptococcus neoformans.* Como comprometimento não-infeccioso associado ao HIV, encontram-se as neoplasias, como sarcoma de Kaposi e linfomas.[4,5]

Nos últimos anos, houve um aumento no número de casos de tuberculose pericárdica, ocasionado pelo crescimento dos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida. A **pericardite tuberculosa** se caracteriza pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* no líquido ou tecido pericárdico e pela existência de granulomas na biópsia pericárdica. A existência de doença extracardíaca é sugestiva, e a cultura no escarro deve fazer parte da investigação diagnóstica. O teste cutâneo do PPD pode apresentar resultado falso-positivo em 25% a 33% dos casos.[6] São sugestivos de pericardite tuberculosa no líquido pericárdico níveis de adenosinadeaminase (ADA) > 40 U/l com sensibilidade de 93% e especificidade de 97%. A pericardite tuberculosa pode evoluir para tamponamento e constrição pericárdicos em 30% a 50% dos casos. Nos casos em que existem elevados níveis de ADA, há um valor prognóstico para constrição.

A **doença neoplásica pericárdica** é uma complicação dos processos malignos e manifesta-se por sinais de restrição diastólica.[8] O acometimento pericárdico impõe maior gravidade a esses pacientes, contribuindo para o óbito em até 83% dos casos.[9] Em ordem decrescente de freqüência, encontra-se: pulmão (18% a 37%), mama (7% a 25%), leucemia (10% a 20%), linfoma (8% a 21%) e melanoma (3%). Entre os carcinomas de pulmão, que são os mais freqüentes, evidencia-se a predominância de adenocarcinoma, seguido pelos carcinomas de células escamosas e pelo carcinoma indiferenciado. Devem ser solicitados marcadores tumorais no líquido pericárdico, como: CEA, α-fetoproteína, Ca[125], CA72-4 e CA19-9 para pesquisa de neoplasias.[8,5]

O grupo com neoplasia não inclui, entretanto, apenas pacientes com envolvimento neoplásico do pericárdio. Muitos pacientes podem apresentar doença pericárdica não-maligna, como pericardite por radiação, secundária a quimioterapia, hipotireoidismo, infecção auto-imune e até casos idiopáticos. Dentre todas as estruturas cardíacas, o pericárdio é o mais suscetível à radiação e o atraso de condução, o menos freqüente. O derrame pericárdico pode ser seroso, hemorrágico, com elevadas concentrações de linfócitos e proteínas, assemelhando-se aos de origem neoplásica. Os pacientes de maior risco são aqueles submetidos à maior dose de irradiação e ao volume cardíaco irradiado.[10]

Nas **doenças auto-imunes**, a pericardite é considerada um sinal de atividade da doença. É mais freqüentemente observada em caso de esclerodermia sistêmica, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.

Na esclerodermia sistêmica, a pericardite pode se manifestar sob forma aguda com sintomas de dor torácica, febre, atrito pericárdio, cardiomegalia e provas de atividade inflamatória aumentadas. Já a pericardite crônica caracteriza-se por derrame pericárdico e cardiomegalia. Há casos descritos de pericardite constritiva.[11]

A pericardite é a manifestação cardíaca mais freqüentemente encontrada em pacientes com artrite reumatóide. Estudos de necrópsia mostraram a incidência de 36% de acometimento pericárdico.[12,13] Em estudos ecocardiográficos, o envolvimento pericárdico é relatado ao redor de 22% a 47% dos pacientes.[14,15] No entanto, o aparecimento de pericardite clínica é incomum, cerca de 3%[13,16] a 10%[14] dos pacientes com artrite reumatóide. Nos pacientes sintomáticos, a pericardite pode levar a tamponamento ou constrição em até 41% dos casos.[13]

O lúpus pode acometer todas as camadas do coração. O pericárdio é a estrutura cardíaca mais acometida, sendo a pericardite clínica observada em até 48% dos casos. A pericardite do lúpus pode evoluir para constrição e tamponamento cardíaco.[17]

A pericardite associada à insuficiência renal pode ser de dois tipos: **pericardite urêmica**, que se caracteriza pela inflamação pericárdica em pacientes com insuficiência renal avançada e que ainda não estão em protocolos de diálise, e pericardite associada à diálise.

Esta última é ocasionada pela diálise inadequada ou também sobrecarga de volume, sendo observada em pacientes em esquema de hemodiálise e, ocasionalmente, em diálise peritoneal. Nos pacientes transplantados

renais, a pericardite pode ser secundária a uremia ou infecção, como o citomegalovírus.[1]

Apesar de a incidência desses fatores diferir segundo a idade do paciente, o manejo diagnóstico e terapêutico não deve levar em conta essas diferenças, devendo ser sempre ampla a investigação ambulatorial.[18]

O reconhecimento e tratamento adequado das afecções pericárdicas será um dos grandes desafios da medicina moderna.

Pericardite com derrame

As efusões pericárdicas podem ser transudato, exsudato, piopericárdio e hemopericárdio. Os derrames pericárdicos volumosos geralmente são encontrados nas etiologias neoplásica, tuberculosa, pericardite por colesterol, urêmica e mixomatosa. As efusões loculadas são secundárias a processos cicatriciais, como pós-cirúrgico, pós-traumático e pericardite purulenta.[5]

Quadro clínico

O derrame pericárdico pode ser silencioso, quando não ocasiona grandes elevações da pressão pericárdica, sendo um achado nos exames complementares. Em outros casos, os sintomas são inespecíficos, secundários à compressão de estruturas mediastinais, como esôfago (disfagia), brônquios ou traquéia (dispnéia), nervo frênico e laríngeo recorrente (disfonia).[4]

O exame físico pode ser normal, porém, nos casos em que há aumento da pressão intrapericárdica, existem sinais de insuficiência cardíaca direita (estase jugular, hepatomegalia e edema de membros inferiores).

Radiografia

Vários sinais radiográficos são sugestivos para o diagnóstico de derrames pericárdicos, entre eles, aumento da área cardíaca, derrame pleural predominantemente à esquerda e aumento do diâmetro transverso cardíaco comparado com os diâmetros cardíacos prévios.[1] Alterações radiográficas são encontradas usualmente com volume de derrame $\geq$ 250 ml.

Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas descritas em pacientes com derrames pericárdicos são baixa voltagem, depressão do segmento PR e alternância do complexo QRS. Tais alterações são sugestivas, porém não-diagnósticas, pela baixa sensibilidade do método.[19]

Ecocardiograma

O ecocardiograma permite diagnóstico, quantificação e seguimento do derrame pericárdico. Os casos de efusões discretas se caracterizam pelo achado de derrame pericárdico $<$ 10 mm na diástole, já os moderados com a presença de efusão $>$ 10 mm posteriormente, e os graves $>$ 20 mm posterior e anterior (Figura 1). Nos casos em que há grandes efusões pericárdicas, o coração pode mover-se livremente dentro da cavidade pericárdica, fenômeno conhecido no meio médico como *swinging heart*.[5]

O ecocardiograma seriado é recomendado a intervalos de um a seis meses para se detectar derrames pericárdicos recorrentes.

Pericardiocentese/biópsia pericárdica

A avaliação da doença pericárdica baseia-se de início em extensa investigação clínica, laboratorial e não-invasiva. A decisão de se adotar uma técnica invasiva é influenciada pelo quadro clínico do paciente. Quando este é evidente, com presença de hipotensão arterial, dispnéia e pulso paradoxal, não existe controvérsia quanto ao procedimento. O achado de derrame pericárdico acentuado e ausência de sintomatologia levam, entretanto, a uma dúvida quanto à necessidade de intervenção.[20]

A porcentagem de acessibilidade da pericardiocentese nos casos de derrames pericárdicos anteriores $>$ 10 mm chega a 93%, ao passo que nos casos de derrames pericárdicos posteriores loculados a taxa cai para 58%.[5]

Mercé et al.[21] encontraram colapsos de câmaras direita em 53% dos pacientes com efusões importantes. Cerca de 89% dos pacientes com sintomas clínicos de tamponamento demonstravam colapso de pelo menos uma câmara. Todavia, em 33% dos pacientes que não apresentavam sintomas de tamponamento existia colapso de pelo menos uma câmara. Tal fato ocorre porque nem sempre existe correlação entre os achados clínicos e

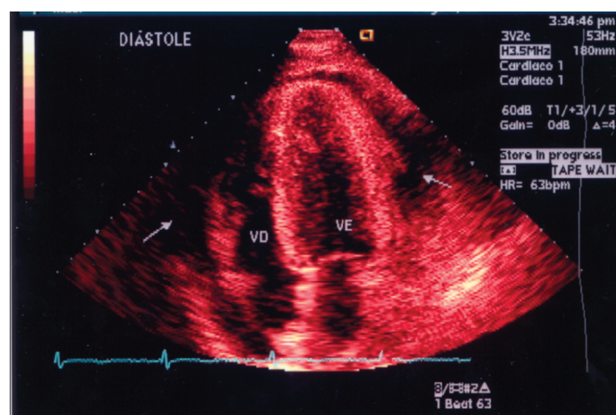


Figura 1. Corte apical quatro câmaras, a partir do qual se observa derrame pericárdico envolvendo todo o coração.

ecocardiográficos no diagnóstico de tamponamento em pacientes com derrames pericárdicos graves.

Sagristà-Sauleda et al.,[22] avaliando pacientes com derrame pericárdico acentuado por um período de tempo prolongado, concluíram que efusão é bem tolerada na maioria dos pacientes, porém a presença de tamponamento ocorreu de forma inesperada.

Métodos complementares invasivos são utilizados na detecção das causas das pericardites, principalmente a análise do líquido e a biópsia pericárdica, um procedimento de rotina em muitos centros. A via de acesso pode ser transtorácica, mediana ou subxifóide. O acesso pela via subxifóide permite uma exposição limitada do pericárdio, levando a um baixo índice de positividade.

A análise do líquido pericárdico permite diferenciar entre as diversas etiologias de agressões pericárdicas, como viral, neoplásica, tuberculose e por colesterol. Dosagens de proteína (> 3,0 g/dl; sérico/fluido > 0,5), DHL (200 mg/dl; sérico/fluido > 0,6) e glicose (exsudato x transudato 77,9±41,9 x 96,1±50,7 mg/dl) podem separar exsudato de transudato.[5]

Em nossa experiência, a biópsia pericárdica foi positiva apenas em 10,5% dos casos.[2] Nos demais, o diagnóstico foi de pericardite crônica inespecífica. Dessa forma, antes de indicar a biópsia pericárdica, devemos esgotar toda a avaliação diagnóstica complementar, lembrando que outros métodos não-invasivos não permitem o diagnóstico etiológico, mas apenas de probabilidade. Devemos também individualizar as indicações, especialmente se as etiologias neoplásica ou tuberculosa forem presumidas.

Com a finalidade de aumentar as sensibilidades diagnóstica, novas estratégias diagnósticas e terapêuticas surgiram, como a videopericardioscopia. Essa técnica foi possível devido ao desenvolvimento de novos equipamentos videoendoscópico, aliado às instrumentações cirúrgicas, que expandiu a toracscopica de uma modalidade diagnóstica a um procedimento minimamente invasivo.[23] Em nossa instituição,[24] foram avaliados vinte pacientes com doença pericárdica, com a técnica de videopericardioscopia. A biópsia pericárdica levou ao diagnóstico etiológico em 30% dos casos, permitindo um aumento da sensibilidade diagnóstica naqueles derrames que antes eram considerados idiopáticos. Desde então, a pericardioscopia tem sido o procedimento de rotina adotado em nossa instituição nos casos de derrames pericárdicos acentuados. Tal procedimento permite maior sensibilidade diagnóstica, além de ampla ressecção do pericárdio.

Nos casos de pericardite recorrente (cerca de 40% dos casos), além da pericardiocentese de repetição, pode ser necessária a instilação de agentes esclerosantes, janela pericárdica ou até mesmo a indicação de pericardiectomia.[4,5,25]

As contra-indicações a pericardiocentese e biópsia pericárdica incluem dissecção aórtica, coagulopatia, terapia de anticoagulação, trombocitopenia (plaquetas < 50.000/mm³), derrames posteriores e loculados.[5] As principais complicações da pericardiocentese são laceração e perfuração miocárdica e de vasos coronários, bradicardia vasovagal, pneumotórax e arritmias.

Terapêutica

O tratamento sintomático do derrame pericárdico é o mesmo recomendado para a pericardite aguda.

Deve-se utilizar como primeira opção um antiinflamatório não-hormonal, com a finalidade de tratar a dor torácica e a inflamação. Ibuprufeno (300-800 mg, a cada 6-8 horas) é uma das drogas preferidas, por causa dos poucos efeitos colaterais e por não interferir no fluxo coronário. Evidências demonstram que a colchicina (0,5 mg, 12/12 horas), isolada ou associada ao antiinflamatório não-hormonal, pode ser utilizada como tratamento inicial ou nas crises de recorrência. Corticosteróide (1 a 1,5 mg/kg/dia) deve ser evitado, a não ser nos casos de doenças do tecido conectivo, pericardite urêmica e nas pericardites recorrentes não-responsivas a colchicina e a antiinflamatório não-hormonal. Ao se utilizar corticosteróide, deve-se associar ibuprufeno ou colchicina com a finalidade de facilitar a retirada e evitar recidiva.[4,5] Nos casos de etiologia bacteriana, deve-se tratar a pericardite com antibióticos adequados, drenagem pericárdica e exploração cirúrgica. Nos casos de pericardite secundários a insuficiência renal, o tratamento preconizado é intensificação da diálise, heparinização regional ou mudança para diálise peritoneal. Nos casos associados a derrames urêmicos e secundários a diálise, a instilação pericárdica de corticosteróides pode ser benéfica, mas caso torne-se intratável, pode ser necessária a pericardiectomia.[4,5] Pericardite e derrames pericárdicos mixedematosos, em geral, são responsivos à reposição tireoidiana.[25] Nas formas autoreativas, a instilação de corticosteróide intrapericárdica é eficaz.

Pericardite constritiva

A **pericardite constritiva** caracteriza-se por restrição ao enchimento ventricular diastólico e redução de função, em razão de um pericárdio espessado e freqüentemente calcificado.[25]

A diferenciação entre pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva muitas vezes é difícil de ser estabelecida, pois ambas as entidades apresentam características hemodinâmicas similares. A diferenciação dessas duas entidades pode ser realizada pela identificação do espessamento pericárdico.

Um periocárdio normal é aquele < 2 mm; já um espessamento pericárdico > 4 mm sugere constrição, e aqueles > 6 mm são os que apresentam maior especifi-

cidade de constrição.[26,27] Entretanto, em cerca de 18% dos casos submetidos à pericardiectomia, o pericárdio não se encontrava espessado.[27] Muitos desses pacientes tinham diagnóstico de **epicardite** constritiva. Portanto, um pericárdio normal não afasta o diagnóstico de pericardite constritiva.

Para o correto diagnóstico da doença, deve-se ter elevado índice de suspeita clínica, exame físico e complementar (ecocardiograma, estudo hemodinâmico) direcionados para a avaliação de restrição. No entanto, em alguns casos, há a necessidade de exploração cirúrgica para a confirmação diagnóstica da pericardite constritiva.

Existe uma entidade infreqüente denominada **pericardite efusivo-constritiva**, que se caracteriza pela concomitância de tamponamento pericárdio e constrição ocasionada pelo pericárdio visceral. A importância do conhecimento dessa entidade está no fato da contribuição do pericárdio visceral na patogênese da constrição e a necessidade de este ser removido cirurgicamente. A drenagem pericárdica e a retirada do pericárdio parietal não são eficazes em resolver os sintomas clínicos. O diagnóstico clínico baseia-se na demonstração de persistência da elevação da pressão atrial direita, após a retirada do derrame pericárdico com a redução das pressões intrapericárdicas até um nível próximo ao normal. Isso pode ocorrer em qualquer tipo de pericardite associada com derrame, mais freqüentemente observada naqueles casos secundários à radiação e menos freqüentemente à cirurgia cardíaca.[28]

O diagnóstico diferencial da pericardite constritiva deve ser realizado com embolia pulmonar, infarto do ventrículo direito, doença pulmonar obstrutiva crônica e cardiomiopatia restritiva.

Quadro clínico

Os sintomas são sugestivos de insuficiência cardíaca direita, incluindo anasarca, ascite, distensão abdominal e edema de membros inferiores, e também de insuficiência cardíaca esquerda, incluindo a dispnéia, decorrente da insuficiência diastólica. Habitualmente, existe dor torácica com características da pericardite ou mesmo atípica. Os sintomas inespecíficos envolvem fadiga, anorexia, náuseas, dispepsia e perda de peso.[29]

O exame físico revela paciente com caquexia cardíaca, sinais de insuficiência cardíaca direita e elevação de pulso venoso jugular. Habitualmente, a ausculta pulmonar é normal; entretanto, nos casos mais graves existe diminuição da pré-carga, ocorrendo diminuição da amplitude. O precórdio usualmente é quieto, e a característica auscultatória é o ruído (*knock*) pericárdico, que corresponde à súbita cessação do enchimento ventricular. A primeira bulha usualmente é normal, com a segunda bulha desdobrada. O desdobramento ocorre por causa do fechamento precoce da valva aórtica, secundário à diminuição do volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo.[29]

Radiografia torácica

A radiografia torácica caracteriza-se por presença de derrames pleurais (60%) e calcificação pericárdica (40%) (Figura 2).

Eletrocardiograma

Algumas características inespecíficas podem sugerir constrição pericárdica, como: baixa voltagem de QRS, inversão de onda T, fibrilação atrial, bloqueios atrioventriculares e, raramente, padrão de pseudo-infarto.[1]

Ecocardiograma

A fração de ejeção encontra-se geralmente preservada. Podem existir sinais indiretos, como aumento dos átrios com dimensões ventriculares normais (Figura 3). Existe também variação respiratória durante a inspiração, caracterizada pela diminuição das velocidades de fluxo ao Doppler da onda E mitral > 25% e diminuição expiratória na velocidade de fluxo diastólico da veia hepática e aumento do fluxo diastólico reverso (Figura 4).

Geralmente, o fluxo de enchimento mitral é restritivo, semelhante ao encontrado nas cardiomiopatias

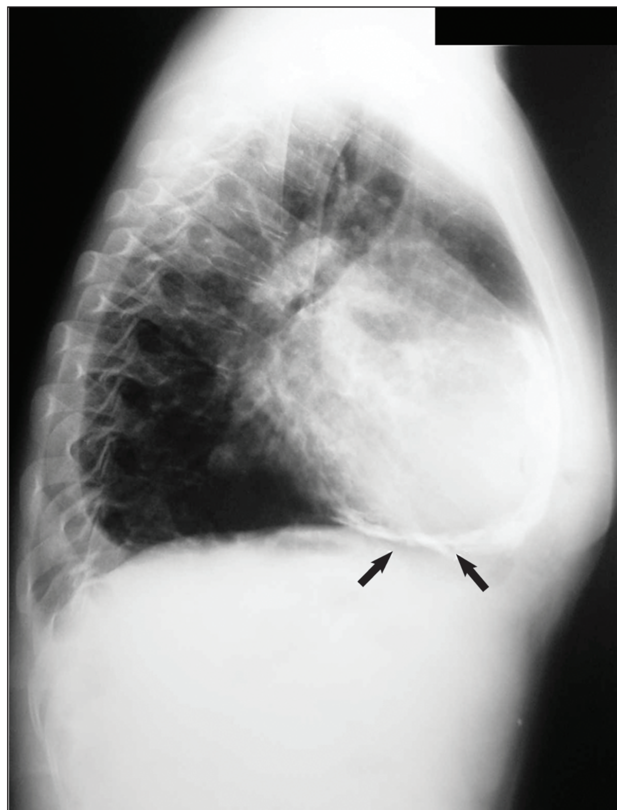


Figura 2. Radiografia de tórax em perfil, na qual se observa calcificação pericárdica (setas). (Cortesia da Dra. Vera Salemi)

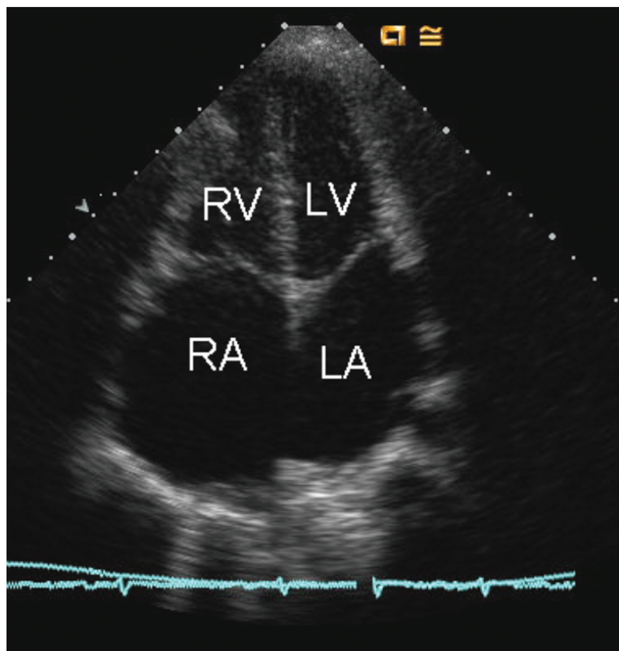


Figura 3. Ecocardiograma bidimensional em corte apical quatro câmaras, no qual se observam ventrículos de tamanhos normais e átrios aumentados. (Cortesia da Dra. Vera Salemi)

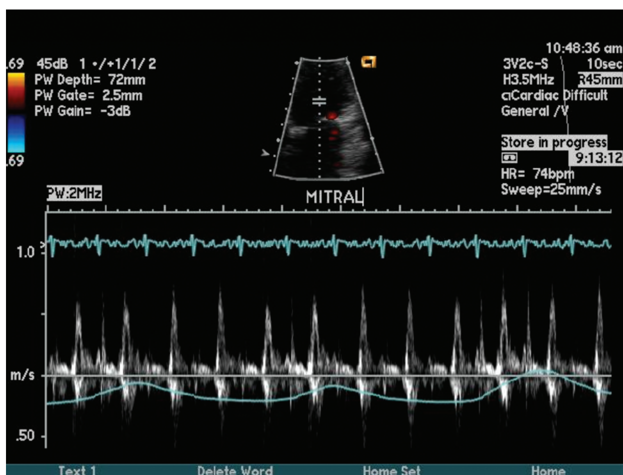


Figura 4. Doppler pulsado com amostra posicionada no nível das bordas dos folhetos da valva mitral – onde se observa padrão restritivo do fluxo diastólico mitral. Nota-se também variação da velocidade da onda E mitral com a respiração > 25%. (Cortesia da Dra. Vera Salemi)

restritivas. Entretanto, o Doppler pulsado tecidual demonstra velocidades diastólicas precoces normais ou aumentadas na pericardite constritiva, enquanto nas cardiomiopatias restritivas essas velocidades apresentam-se reduzidas (Figura 5).[29]

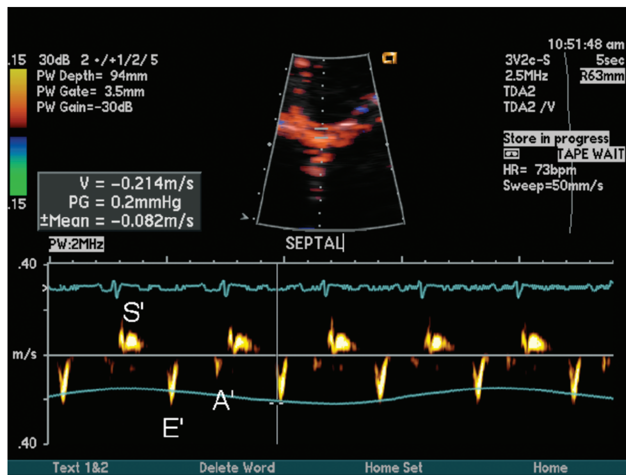


Figura 5. Doppler tecidual com amostra de volume posicionada na região septal do anel mitral demonstrando aumento das velocidades diastólicas precoces (E'), útil no diagnóstico de pericardite constritiva. (Cortesia da Dra. Vera Salemi)

Ressonância magnética nuclear

A tomografia e a ressonância magnética nuclear permitem localizar e caracterizar as alterações anatômicas das lesões pericárdicas, bem como derrames, massas, anomalias congênitas e espessamento. Na constrição, a documentação anatômica de um pericárdio espessado permite diferenciar pericardite constritiva da cardiomiopatia restritiva.[30] No entanto, existem casos de epicardite, levando à constrição pericárdica sem existir documentação de espessamento pericárdico.

A ressonância magnética nuclear apresenta acurácia de 93% para diferenciar pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva baseado no achado de um espessamento pericárdio > 4 mm.

NT-proBNP

O NT-proBNP e o BNP são marcadores de disfunção sistólica e diastólica, sendo utilizados como métodos complementares na avaliação e no acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Poucos estudos determinaram a eficácia desses marcadores nas afecções pericárdicas. Fernandes et al.[31] estudaram dez pacientes com pericardite constritiva e função ventricular preservada e observaram que esses pacientes apresentavam níveis elevados de NT-proBNP e que os níveis séricos estavam correlacionados com as medidas da disfunção diastólica. Os autores concluíram que o NT-proBNP pode ser utilizado como marcador de disfunção diastólica nos pacientes com pericardite constritiva.[31] Leya et al.[32] estudaram seis pacientes com pericardite constritiva e cinco com cardiomiopatia restritiva e observaram que ambas as etiologias apre-

sentavam elevação do BNP. No entanto, o BNP estava mais elevado na cardiomiopatia restritiva do que na pericardite constritiva. Com isso, concluíram que o BNP pode ser considerado um método não-invasivo para diferenciar as duas entidades.[32]

Terapêutica

Tratamento antituberculose deve ser iniciado antes da cirurgia e mantido por um ano. O uso de diuréticos deve ser utilizado com cautela, objetivando reduzir, e não eliminar o edema, estase jugular e ascite. Em alguns casos, o pericárdio espessado e calcificado está em contato direto com o miocárdio, diminuindo a contratilidade do músculo cardíaco, o que leva a uma disfunção da coordenação do enchimento ventricular diastólico. No pós-operatório de pericardiectomia, não é infreqüente a evolução para baixo débito cardíaco.[33,34,35]

Na constrição pericárdica, a indicação cirúrgica clássica ocorre nos casos em que há insuficiência cardíaca clínica. Nessa condição, a intervenção não deve ser adiada, pois pacientes em classe funcional avançada (IV da NYHA) apresentam maior mortalidade (30% a 40% 3 6-19%) e o benefício cirúrgico é menor.[8,33] A pericardite constritiva é uma doença heterogênea, com pior evolução nos casos secundários à radiação.[33] A fração de ejeção pode reduzir após a cirurgia, com retorno da função ocorrendo por alguns meses.[34] A melhora dos sintomas e a normalização das pressões cardíacas podem levar meses após a pericardiectomia.[35] Já nos pacientes sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca em classe funcional I da NYHA, a pericardiectomia não deve ser realizada.

Resumo

As doenças pericárdicas apresentam várias etiologias, levando a diferentes tipos de acometimentos morfológicos. As síndromes pericárdicas incluem as pericardites aguda e crônica. As inflamações pericárdicas crônicas incluem as formas efusivas, adesivas e constritivas.

Quanto à etiologia da inflamação, as pericardiopatias são classificadas nas formas infecciosa e não-infecciosa. Na pericardite não-infecciosa, as formas neoplásicas, as doenças autoimunes e as desordens do metabolismo estão relacionadas. Entretanto, do ponto de vista etiológico, a maioria dos casos continua sem diagnóstico específico, e eles são considerados idiopáticos.

O exame físico e os métodos complementares não-invasivos são úteis no diagnóstico de derrames e constrições pericárdicas.

O reconhecimento e o tratamento adequado das afecções pericárdicas serão um dos grandes desafios da medicina moderna.

Bibliografia

1. Maisch B, Ristic AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. Heart 2003; 89:1096-103.
2. Fernandes F, Ianni BM, Arteaga E, et al. Valor da biópsia pericárdica no diagnóstico etiológico das pericardiopatias. Arq Bras Cardiol 1998; 70:393-95.
3. Maisch B. Pericardial diseases, with a focus on etiology, pathogenesis, pathophysiology, new diagnostic imaging methods, and treatment. Current Opinion in Cardiology 1994; 9:379-88.
4. Sagristà-Sauleda J, Almenar Bonet L, Angel Ferrer J, et al. The clinical practice guidelines of the Sociedad Espanhola de Cardiologia on pericardial pathology. Rev Esp Cardiol 2000; 53:394-412.
5. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25:587-610.
6. Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. J Am Coll Cardiol 1988; 11:724-28.
7. Koh KK, Kim EJ, Cho CH, et al. Adenosine deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. Circulation 1994; 89:2728-35.
8. Soufen HN, Fernandes F, Ianni BM, et al. Neoplastic pericardial disease. Analysis of 26 patients. Arq Bras Cardiol 1999; 72:51-58.
9. Thurber Dl, Edwards JE, Achor RW. Secondary malignant tumors of the pericardium. Circulation 1962; 26:228-41.
10. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45: 55-75.
11. McWhorter JE, Leroy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). Am J Med 1974; 57:566-75.
12. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. Medicine 1990; 69:81-91.
13. Escalante A, Kaufman RL, Quismorio Jr FP, et al. Cardiac compression in rheumatoid pericarditis. Semin Arthritis Rheum 1990; 20:148-63.
14. Kelly CA, Bourke JP, Malcolm A, Griffiths ID. Chronic pericardial disease in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. Q J Med 1990; 75:461-70.
15. Corrao S, Salli L, Arnone S, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. Eur Heart J 1995; 16:253-56.
16. Bruyn GA, Essed CE, et al. Fatal cardiac nodules in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. J Rheumatol 1993; 20:912-14.
17. Roberts WC, High ST. The heart in systemic lupus erythematosus. Curr Probl Cardiol 1999; 24:1-56.
18. Mercé J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Pericardial effusion in the elderly: a different disease? J Rev Esp Cardiol 2000; 53:1432-36.
19. Eisenberg MJ, de Romeral LM, Heidenreich PA, et al. The diagnosis of pericardial effusion and cardiac tamponade by 12-lead ECG: a technology assessment. **Chest** 1996; 110:318-24.
20. Mercé J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have

a large pericardial effusion without tamponade? **Am J Med** 1998; 105:106-9.
21. Mercé J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al. Correlation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial effusion: implications for the diagosis of cardiac tamponade. **Am Heart J** 1999; 138:759-64.
22. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term follow-up of idiopathic chronic pericardial effusion. **N Engl J Med** 1999; 341:2054-9.
23. Mack MJ, Landreneau RJ, Yong P, et al. Cardiac applications of video assisted thoracic surgery. **Int Surg** 1997; 82:217-22.
24. Pego-Fernandes PM, Fernandes F, Ianni BM, et al. Videopericardioscopia: como melhorar a eficácia diagnóstica nos derrames pericárdicos. **Arq Bras Cardiol** 2001; 77:399-406.
25. Hoit B. Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. **Circulation** 2002; 105:2939-42.
26. Spodick DH. Pericardial disease. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (Eds.). Heart disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1823-76.
27. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. Circulation 2003; 108:1852-57.
28. Sagristà-Sauleda J, Angel J, Sanchez A, et al. Effusive-constrictive pericarditis. N Engl J Med 2004; 350:469-75.
29. Goldstein JA. Cardiac tamponade, constrictive pericarditis, and restrictive cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol 2004; 29:503-67.
30. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. CT and MRimaging of pericardial disease. Radiographics 2003; 23:S167-S180.
31. Fernandes F, Almeida I, Ramires FJA, et al . NT-proBNP levels in pericardial diseases and how they are used as complementary evaluation method of diastolic restriction. Initial experience: 25 cases. **Arq Bras Cardiol** 2006; 86(3):175-80.
32. Leya FS, Arab D, Joyal D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 2005; 45(11):1900-2.
33. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, et al .Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. Circulation 1999; 100:1380-86.
34. Yetkin U, Kestelli M, Yilik L, et al. Recent surgical experience in chronic constrictive pericarditis. Tex Heart Inst J 2003; 30:27-30.
35. Sagristà-Sauleda J. Clinical decision making based on cardiac diagnostic imaging techniques (I). Diagnosis and therapeutic management of patients with cardiac tamponade and constrictive pericarditis. Rev Esp Cardiol 2003; 56:195-205.

Capítulo 3

Tamponamento Cardíaco

Januário Manoel de Souza

Pontos-chave

- O tamponamento cardíaco pode ser agudo ou crônico.
- Quando o tamponamento é agudo, é necessária uma conduta de emergência; quando é crônico, em geral tem-se tempo para propedêutica adequada antes do tratamento.
- O tamponamento cardíaco mais freqüente é o que ocorre no pós-operatório de cirurgia cardiovascular.
- Uma causa freqüente de tamponamento agudo é a dissecção da aorta tipo A.
- As doenças inflamatórias e as infiltrações tumorais podem causar tamponamento geralmente do tipo crônico.
- A pericardiocentese pode ser terapêutica ou propedêutica. Sempre que possível, ela deve ser guiada pelo ecocardiograma.

Introdução

O tamponamento cardíaco pode ser causado por uma grande variedade de condições patológicas. Pode manifestar-se de forma aguda ou crônica.

A forma aguda, para os cirurgiões, é encontrada mais freqüentemente no pós-operatório de operações cardiovasculares. Houve um tempo em que era mais freqüente, pois os distúrbios de coagulação peri e pós-operatórios eram comuns.

É uma situação que requer intervenção em caráter de emergência. Muitas vezes o diagnóstico pode não ser feito logo no início (diagnosticar no início é o ideal), e podem ocorrer seqüelas como insuficiência renal aguda (IRA) e isquemia cerebral, causadas pelo baixo débito prolongado. Pode existir também o tamponamento agudo em conseqüência de uma rotura ventricular por infarto agudo do miocárdio, ou após dissecção da aorta envolvendo o segmento ascendente (tipo A) e no pós-operatório mais tardio (uma a duas semanas), principalmente em pacientes que estejam fazendo uso de anticoagulante oral e também em vítimas de traumatismo torácico (penetrante ou mesmo nos fechados).

É freqüente também pacientes com tamponamento cardíaco agudo que são portadores de insuficiência renal crônica (IRC) com nível elevado de uréia e também pacientes com metástases pericárdicas.

Causas mais freqüentes de tamponamento cardíaco que devem ser pesquisadas (Tabela I).

No pós-operatório imediato, a inquietação (agitação psicomotora) é um dos sinais comuns e deve-se es-

Tabela I. Causas de tamponamento cardíaco

Tabela I. Causas de tamponamento cardíaco
AGUDO
HEMOPERICÁRDIO
Pós-operatório de cirurgia cardiovascular
Dissecção aórtica tipo A
Ruptura aneurisma do VE
Ruptura parede VE (IAM)
Uso de anticoagulante oral
Traumatismo torácico
PERICARDITE AGUDA
Urêmica
Bacteriana
Tuberculosa
Doenças tecido conjuntivo (LES)
Tumores (metástases)
CRÔNICO
Tuberculose
Urêmico
Metástase
Mixedema
Pós-irradiação
Síndrome de Dressler
Derrame linfático

tar atento a isso, especialmente em relação às crianças. O pulso paradoxal nem sempre é uma manifestação pesquisada.

Nas formas crônicas a elevação da pressão venosa, a hipofonese das bulhas e a taquicardia são sinais muito evidentes. O que não ocorre no tamponamento agudo inicial, no qual as manifestações mais freqüentes são hipotensão arterial, agitação e oligúria.

No pós-operatório imediato, devemos estar atentos quando uma drenagem torácica abundante repentinamente é interrompida, pois poderá estar se desenvolvendo aí um tamponamento.

O tamponamento cardíaco agudo manifesta-se com dispnéia, dor torácica, relacionada com os batimentos cardíacos ou com movimentos respiratórios.

O diagnóstico de tamponamento é inicialmente clínico, alguns exames complementares podem confirmar ou até mesmo excluir o diagnóstico:

1. *Radiografia de tórax*: as alterações observadas dependem da quantidade de líquido e da velocidade com que foi acumulada, bem com da complacência do pericárdio. Nas situações agudas, em geral não há grande aumento da silhueta cardíaca. Nas situações crônicas em que o acúmulo de líquido é lento, encontramos áreas cardíacas muito aumentadas. No pós-operatório é freqüente haver aumento da área cardíaca e derrame pleural. É muito importante lembrarmos que uma área cardíaca normal não exclui um tamponamento.
2. *Ecocardiograma*: quando é possível ser feito (pois muitas vezes a situação é de emergência e não se deve esperar), esse exame é muito útil, tanto na confirmação do diagnóstico como no diagnóstico diferencial com outras situações (pericardite constritiva, cardiomiopatia dilatada, hipertensão pulmonar grave).

No tamponamento há sempre a presença de líquido (seroso ou sangue) causando restrição diastólica; pode haver líquido, mesmo em grande quantidade, mas sem restrição diastólica, portanto sem tamponamento. O ecocardiograma tem grande importância para guiar a pericardiocentese feita à beira do leito[1] (Figuras 1 e 2).

3. *Cateterismo cardíaco*: em geral não é feito porque a condição do paciente não permite. Mostraria pressões de enchimento elevadas e queda da pressão arterial sistêmica na inspiração.

Tratamento

A condição clínica do paciente é que vai definir a melhor maneira de tratá-lo.

No pós-operatório imediato, por exemplo, muitas vezes a reabertura do tórax é realizada na própria UTI, pois o paciente apresenta-se em choque, com dificuldade para manter oxigenação adequada.

Quando possível, o paciente deverá ser encaminhado ao centro cirúrgico onde será feita a revisão, com risco menor de infecção e também com condições mais adequadas para se corrigir algum ponto de sangramento.

Na grande maioria dos casos não encontramos local de sangramento, pois esse foi causado por uma coagulopatia.

Às vezes existe um quadro de tamponamento com pouca quantidade de sangue. Nos pacientes em que o pericárdio foi fechado, por vezes existe o chamado "tamponamento branco", em que não há sangue, mas houve dilatação das câmaras cardíacas que ficaram então "comprimidas" pelo pericárdio.

São também situação de emergência os casos de tamponamento por traumatismo cardíaco (aberto ou fechado), e a intervenção deve ser imediata, mesmo sem nenhum exame complementar.[2]

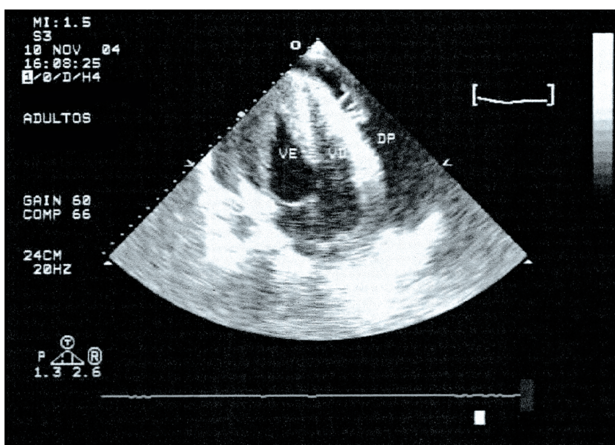


Figura 1. Ecocardiograma bidimensional, no qual se podem observar derrame pericárdico anterior ao ventrículo direito e restrição diastólica (visto durante o exame) (VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; DP = derrame pleural).

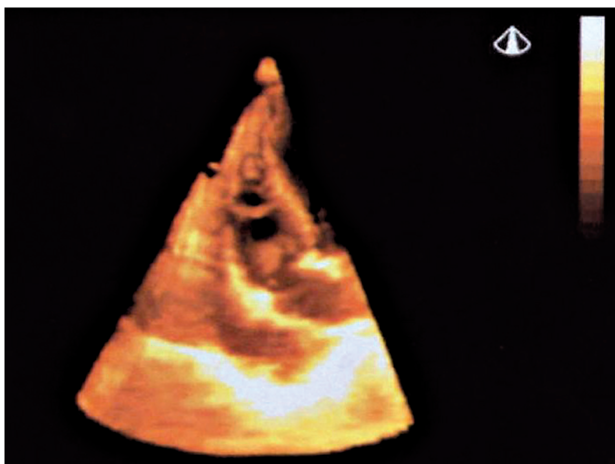


Figura 2. Ecocardiograma tridimensional que mostra os mesmos achados da Figura 1 (VD = ventrículo direito; DP = derrame pleural).

Nos tamponamentos de outras etiologias (urêmico, bacteriano etc.), em geral é possível uma propedêutica completa antes do tratamento. Nesses casos quase sempre faz-se inicialmente uma pericardiocentese, que é terapêutica e diagnóstica. Após esse procedimento, o tratamento clínico (antiinflamatório, corticóide etc.) é instituído.[3] Se não há resolução ou se há recidiva, a pericardiectomia parcial (janela pleuropericárdica)[4] ou total deve ser feita. Nos pacientes com infiltração tumoral do pericárdio, a pericardiectomia total é a mais indicada para evitar-se a recidiva, assim como aquelas de origem tuberculosa.

Nos pacientes urêmicos, em geral uma pericardiectomia parcial é suficiente.

Os pacientes com tamponamento cardíaco normalmente necessitam de medidas de suporte hemodinâmico, antes e depois da pericardiocentese ou pericardiectomia.

Deve ser pesquisada a causa do tamponamento e estabelecida uma terapêutica específica para ela; por exemplo, tuberculose, doenças do tecido conjuntivo, mixedema e quimioterapia antineoplásica.

A drenagem pericárdica pode ser feita por várias vias: subxifóidea,[5] esternotomia ou toracotomia ântero-lateral, as duas últimas são feitas com anestesia geral.

Em pacientes muito instáveis, antes da anestesia pode ser feita uma periocardiocentese para diminuir os riscos de complicações.

A pericardiectomia total é feita através de uma toracotomia ântero-lateral esquerda ou por esternotomia mediana.

Essa pericardiectomia estende-se de um nervo frênico a outro. Quando existe pericardite constritiva, o ventrículo esquerdo deve ser o primeiro a ser decorticado.

A janela pleuropericárdica é feita através de uma toracotomia anterior no quinto espaço intercostal esquerdo, uma porção do pericárdio é ressecada criando-se uma comunicação entre as cavidades pericárdica e pleural.

Uma causa rara de tamponamento agudo é a ruptura de um aneurisma de artéria coronária.[6] A pericardiectomia pela via subxifóidea é extraperitoneal e extrapleural; um fragmento de pericárdio é ressecado e um dreno é colocado na cavidade pericárdica. A possibilidade de recidiva é menor quando se faz a pericardiectomia total.[3]

O tamponamento cardíaco agudo causado por uma dissecção aguda da aorta (tipo A) ou pela ruptura de um aneurisma da aorta ascendente necessita de conduta cirúrgica específica. Nesses casos, não se deve fazer uma pericardiocentese, pois com o alívio do tamponamento ocorre uma normalização e, em alguns casos, chega a ocorre uma elevação acentuada da pressão arterial, com piora da hemorragia.

Nessas situações, a melhor conduta é a operação imediata, tendo-se o cuidado de obter um acesso arterial (femoral, subclávio ou carotídeo) antes da esternotomia, assim como uma drenagem venosa (femoral). Assim, pode-se iniciar a circulação extracorpórea (CEC) e a hipotermia imediatamente, especialmente nos casos de reoperações em que o aneurisma está aderido à parede torácica (esterno). Essa é uma das causas mais freqüentes de tamponamento agudo e deverá ser sempre suspeita.

Resumo

O tamponamento cardíaco pode ser causado por uma grande variedade de condições patológicas. Pode ser agudo ou crônico. Quando se apresenta de forma aguda, em geral existe uma instabilidade hemodinâmica mais acentuada e o tratamento deve ser feito em caráter de emergência (por exemplo, o tamponamento pós-cirurgia cardíaca).

A forma crônica apresenta-se com quadro de insuficiência cardíaca congestiva e deve ser tratada com urgência, após propedêutica adequada. A pericardiectomia total ou parcial trata o tamponamento e o exame do líquido e do pericárdio retirados pode definir a etiologia.

A recidiva é menos freqüente quando se faz a pericardiectomia total.

Bibliografia

1. Callahau JA, Se JB, Tajik AJ, et al. Pericardiocentesis assisted by two-dimensional echocardiography. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85:877-79.
2. Onda H, Kaminishi Y, et al. Non-perfuration pericardial rupture causing cardiac tamponade. Int Cardiol Thor Surg 2003; 2:43-5.
3. Piehler JM, Pluth JR, Schaff HV, et al. Surgical management of effusive pericardial disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:506-16.
4. Hankis JR, Satterfield JR, Aisma J, et al. Pericardial window for malignant pericardial effusion. Ann Thorac Surg 1980; 30:465-71.
5. Santos GH, Frater RWM, et al. The subxiphoid approady in the treatment of pericardial efusion. Ann Thorac Surg 1977; 23:467-70.
6. Osuna J, Muarez MG, Sanchez RJ, et al. Muerte subita, taponamiento y síndrome coronaria aguda como manifestación clínica de um aneurisma coronário gigante. Rev Arquit Cardiol 2006; 74(6):487-90.

Capítulo 4

Tumores do Coração

Felix José Alvarez Ramires
Charles Mady

Pontos-chave

- Os tumores cardíacos são muito raros, sendo os tumores secundários ou metastáticos cem vezes mais freqüentes que os primários.
- Pelo grande espectro de manifestações clínicas e pela pobreza na propedêutica, por muitos anos o diagnóstico dos tumores cardíacos foi negligenciado. Com o aprimoramento de novos métodos de imagem o diagnóstico se tornou mais freqüente.
- As manifestações clínicas são variadas na dependência da topografia e do grau de acometimento cardíaco, com sintomas e sinais inespecíficos. Os achados de exame físico podem se confundir com doenças da valva mitral ou tricúspide ou com outras situações de insuficiência cardíaca.
- O sintoma mais comum é a dispnéia, seguido por palpitações e emagrecimento.
- Os tumores benignos representam 75% dos tumores primários do coração, sendo o mixoma o tumor cardíaco com maior incidência, responsável por 40-70% de todos casos. Mais de 80% dos mixomas aparecem no átrio esquerdo e a grande maioria são solitários. O tratamento dos tumores benignos do coração é, na maior parte das vezes, a remoção cirúrgica da lesão na dependência da topografia e do tamanho.
- Os tumores malignos mais freqüentes são os rabdomiossarcomas e os angiossarcomas. Linfomas e outros tumores podem ser encontrados, mas são muito mais raros.
- Os tumores que levam metástases ao coração são, em sua grande parte, os carcinomas de pulmão, de mama e de esôfago, os linfomas, a leucemia e o melanoma. Mais freqüentemente, as lesões são pequenas e difusas, mas lesões grandes e únicas podem ser encontradas. Em ordem decrescente de freqüência as metástases podem atingir o pericárdio, miocárdio ou o endocárdio.

Introdução

Os tumores cardíacos têm baixa incidência e baixa prevalência, sendo seu aparecimento pouco comum e com diagnóstico dependente de alto grau de suspeita clínica e da propedêutica adotada. Ainda mais raros são os tumores primários do coração, que apresentam uma incidência de 0,0017% a 0,28% em uma série de estudos de autópsia de pacientes não selecionados.[1] Já os tumores secundários, ou metastáticos, são cem vezes mais freqüentes que os primários.[2] As características histológicas, tanto dos tumores benignos quanto dos malignos, são aquelas comuns aos tumores mesenquimais que ocorrem em grupos musculares estriados e tecido conectivo.[3] A faixa etária representa um fator importante na incidência do tipo histológico do tumor, variando entre a população pediátrica e adulta (Tabelas I e II). Devido ao grande espectro de manifestações clínicas e às deficiências da propedêutica, por muitos anos o diagnóstico dos tumores cardíacos foi negligenciado. Com o aprimoramento de novos métodos de imagem, o diagnóstico se tornou mais freqüente.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são variadas, dependendo da topografia e do grau de acometimento cardíaco, tanto nos tumores primários como nos secundários. Muitos dos sintomas são inespecíficos, podendo mimetizar diferentes doenças sistêmicas. Os achados de exame físi-

Tabela I. Tumores cardíacos primários no feto e no neonato

Rabdomioma	Linfagioma
Fibroma	Hemangiopericitoma
Teratoma	Rabdomiossarcoma
Mixoma	Fibrossarcoma
Hemangioma	

Tabela II. Tumores cardíacos primários na fase adulta

Benignos	Malignos
Mixoma	Angiossarcoma
Lipoma	Rabdomiossarcoma
Fibroelastoma	Mesotelioma
Hemangioma	Fibrossarcoma
Fibroma	Linfoma
Mesotelioma	Timoma
Rabdomioma	Sarcoma neurogênico
Teratoma	Leiomiossarcoma
	Lipossarcoma

co também podem confundir o diagnóstico com outras doenças do coração. Os sintomas mais freqüentes são dispnéia, emagrecimento, palpitações, dor torácica, febre e artralgia (Tabela III).[4] A presença de febre de origem desconhecida pode representar um sinal de lesão neoplásica.[5] Em alguns tumores, dependendo da sua topografia, os achados de exame físico podem se confundir com doenças da valva mitral ou tricúspide, ou com outras situações de insuficiência cardíaca. As manifestações embólicas são freqüentes, principalmente nos tumores intracavitários, cuja maioria é primária.[6] Fragmentos de trombos da superfície do tumor são liberados e, por vezes, levam a conseqüências graves. A gravidade e a freqüência desses fenômenos embólicos dependem da topografia do tumor e da presença ou não de *shunts* cardíacos.[7] Os tumores intracavitários do lado esquerdo vão embolizar para circulação sistêmica, levando a manifestações de isquemia visceral nos mais diferentes territórios; já os do lado direito embolizam para circulação pulmonar. Às vezes, a manifestação clínica de um fenômeno embólico é a primeira manifestação de um tumor cardíaco.[8] Trombos provenientes de tumores de outros órgãos como o fígado também podem produzir fenômenos embólicos pulmonares graves.[9]

Os tumores do miocárdio têm como manifestação freqüente os distúrbios de ritmo e condução. Dependendo da topografia da lesão, bloqueios atrioventriculares, bloqueios de ramo ou hemibloqueios podem ser observados.[10] As arritmias variam da fibrilação atrial até arritmias ventriculares complexas. Além disso, na dependência da topografia desses tumores e de seu tamanho, podem ser observadas manifestações de insuficiência cardíaca congestiva secundárias à compressão ou alteração no relaxamento miocárdico.[11] Nos casos de tumores do ventrículo direito, também na dependência da topografia (obstrução da via de saída), podem ser observadas manifestações de insuficiência cardíaca direita com estase venosa sistêmica. A ruptura miocárdica é rara, porém, pode ocorrer em tumores infiltrativos.[12] São descritos quadros graves por obstrução aguda da via de saída do ventrículo esquerdo por embolização do próprio tumor, com manifestações graves de baixo débito e choque.[13]

Tabela III. Sintomas mais freqüentes dos tumores do coração (incidência em %)

Dispnéia	57%
Palpitações	25%
Emagrecimento	18%
Angina	15%
Embolia	14%
Febre	8%
Artralgia	6%

Os tumores do átrio esquerdo, cujo principal representante é o mixoma, levam a manifestações de insuficiência cardíaca e se confundem com a estenose mitral.[14] Os sintomas mais freqüentes são dispnéia, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, edema de membros inferiores, tosse e, algumas vezes, melhora da dispnéia com a mudança de decúbito. A ausculta dinâmica com a mudança de posição, a presença de síncope, hemoptise e morte súbita são algumas manifestações pouco comuns na estenose mitral e que podem ser observadas no mixoma.

Os tumores de átrio direito, onde o mixoma é também o mais comum, levam a manifestações de insuficiência cardíaca direita com estase jugular, ascite, hepatomegalia e pulso venoso amplo. A exemplo dos tumores do átrio esquerdo, esses podem mimetizar as patologias de valva tricúspide com exame físico semelhante ao da insuficiência ou da estenose dessa valva.[15]

As alterações laboratoriais também são inespecíficas, podendo ocorrer aumento da velocidade de hemossedimentação, plaquetose ou plaquetopenia, leucocitose, anemia e hipergamaglobulinemia.[16]

Tumores benignos

Os tumores benignos representam 75% dos tumores primários do coração. Como todos os tumores do coração, eles têm apresentação clínica variável e seu diagnóstico depende da suspeita clínica e da propedêutica armada. Como já comentado, o mixoma é o de maior incidência, sendo responsável por 40% a 70% de todos os tumores.[17] A idade de incidência desse tumor

pode variar dos três anos até mais de oitenta. Mais de 80% dos mixomas aparecem no átrio esquerdo, e na grande maioria são isolados, levando a manifestações clínicas dos tumores intracavitários de átrio esquerdo já descritos. O ponto de fixação mais comum do tumor é a região da fossa *ovalis*; entretanto, outros pontos, incluindo a parede posterior do átrio e as valvas atrioventriculares, são possíveis locais de fixação.[18] Em menor incidência, os mixomas podem aparecer no átrio direito e, mais raro, nos ventrículos. Em menos de 10% de todos os mixomas parece ocorrer uma transmissão autossômica dominante.[19] Pacientes com mixoma cardíaco podem desenvolver a síndrome mixoma ou síndrome de Carney, que consiste na presença de mixoma em outras áreas, como mamas ou pele, pigmentação cutânea e alterações endócrinas. Em pacientes com essa síndrome, o mixoma pode surgir em outras áreas que não os átrios, e algumas vezes apresentam mais de uma lesão.[20] Normalmente, os pacientes com a síndrome mixoma apresentam uma faixa etária de diagnóstico mais precoce. Devido à presença da síndrome mixoma, apesar de ser incomum, a avaliação de parentes de primeiro grau deve ser realizada na investigação. Os exames de imagem podem identificar imagem pediculada e móvel, por vezes prolapsando de uma cavidade para outra (Figuras 1 e 2). Em menor incidência, os mixomas de coração podem ser sésseis, com formato globular, duros, com pontos de hemorragia e, às vezes, confundidos com trombo mural. Mais freqüentes são as lesões pediculadas, de consistência amolecida, com aparência mixóide (Figura 3).[21] Histologicamente, a lesão é composta de células mixomatosas estreladas ou globulares, células endoteliais, macrófagos, células musculares lisas entremeadas em um estroma de substância mucinóide (Figura 4).[22]

O fibroelastoma papilífero é um tumor endocárdico e o mais comum nas valvas cardíacas.[23] A valva tricúspide é a mais afetada em crianças enquanto a mitral e a aórtica são mais freqüentemente afetadas em adultos.[24] Entretanto, acometimentos do músculo papilar, das cordoalhas tendíneas ou do endocárdio são descritos. Por essa topografia preferencial de aparecimento nas valvas cardíacas, o mimetismo com as lesões valvares primárias é grande e os fenômenos embólicos podem estar presentes. As manifestações clínicas, mais uma vez, são dependentes da topografia da lesão. Apesar disso, a maioria dos pacientes é assintomática e o diagnóstico é dependente do exame físico, com a detecção de sopros cardíacos e da utilização de métodos de imagem (Figuras 5 e 6). Normalmente, são lesões pequenas, pediculadas, avasculares, recobertas por uma camada de células endoteliais, e contêm diferentes quantidades de fibras elásticas dispostas em um estroma hialino rico em glicosaminoglicanos, colágeno e algumas células musculares lisas (Figuras 7 e 8).[25]

Os rabdomiomas, apesar de muito mais raros do que os mixomas, são os tumores benignos do coração mais freqüentes em crianças, com maior incidência

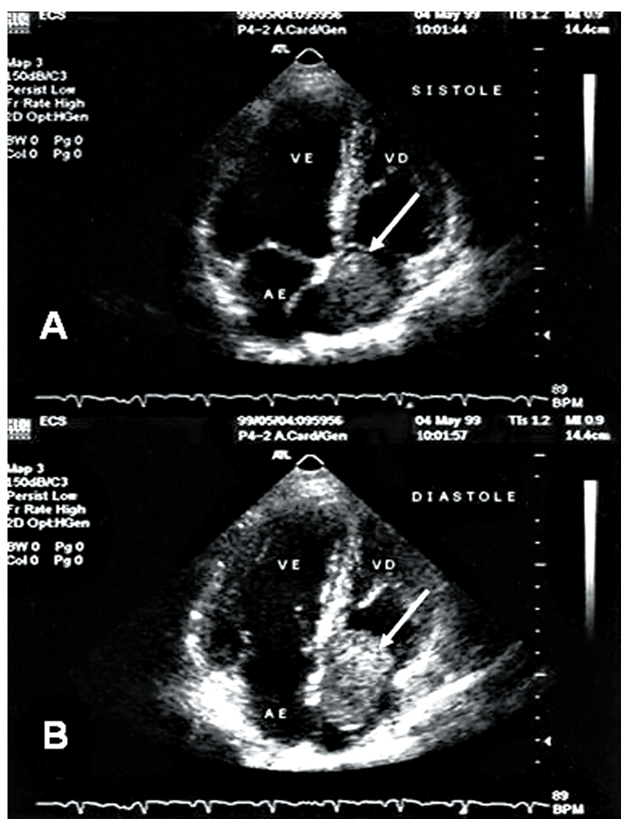


Figura 1. Ecocardiograma bidimensional com corte apical de quatro câmaras em sístole (A) mostrando massa heterogênea de bordos irregulares (seta) em átrio direito prolapsando para o ventrículo direito na diástole. (B) (Foto cedida pelo Serviço de Ecocardiografia do InCor HCFMUSP.)

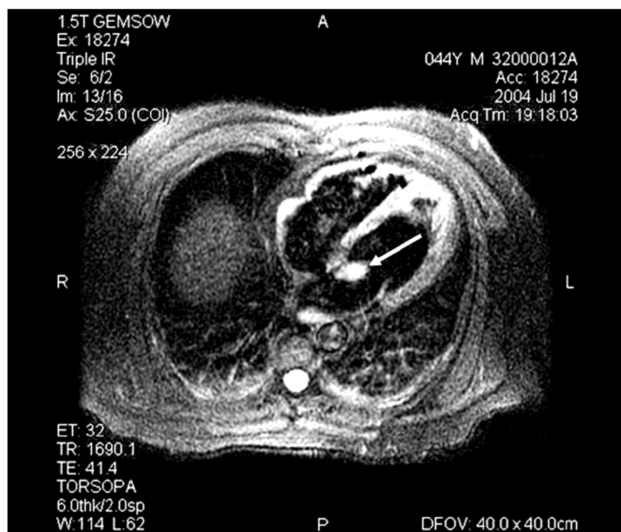


Figura 2. Ressonância magnética de coração em corte de quatro câmaras identificando átrios e ventrículos, evidenciando imagem nodular pediculada em átrio esquerdo (seta). (Foto cedida pelo Serviço de Ressonância Magnética do InCor HCFMUSP.)

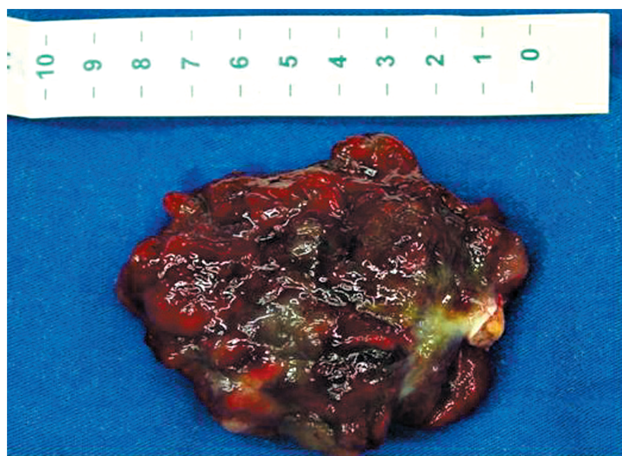


Figura 3. Aspecto macroscópico do mixoma com superfície lisa e brilhante de aspecto gelatinoso. (Foto cedida pelo Serviço de Cirurgia do InCor HCFMUSP.)

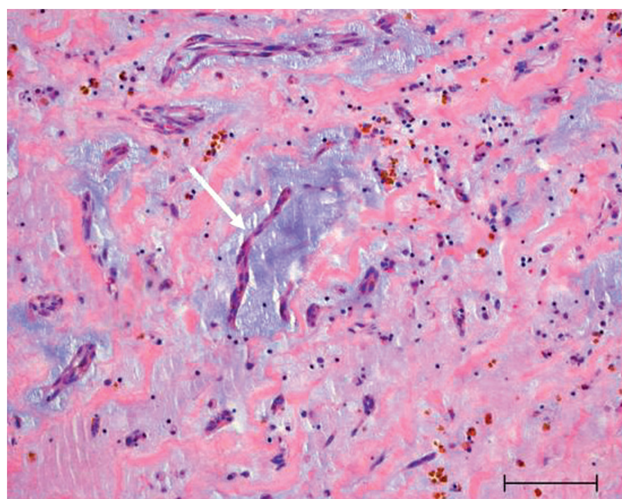


Figura 4. Fotomicrografia de mixoma corado com hematoxilina e eosina (X-200) evidenciando células alongadas e enfileiradas (seta) circundadas por uma substância mucinóide (em azul). (Foto cedida pelo Serviço de Patologia do InCor HCFMUSP.)

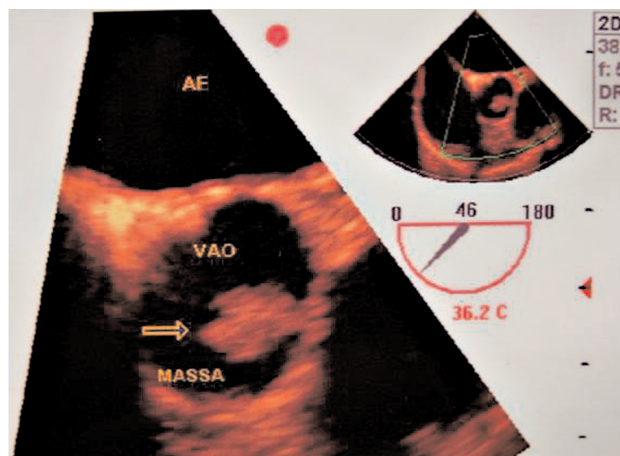


Figura 5. Imagem de ecocardiograma transesofágico multiplano a 46° evidenciando lesão pediculada heterogênea, com bordos definidos e aderida ao folheto da valva aórtica (seta). (Foto cedida pelo Serviço de Cirurgia do InCor HCFMUSP.)

Figura 6. Imagem de ressonância magnética em corte longitudinal evidenciando a via de saída do ventrículo esquerdo. Identificada pequena massa pediculada aderida no folheto da valva aórtica (seta). (Foto cedida pelo Serviço de Cirurgia do InCor HCFMUSP.)

abaixo de um ano de vida.[26] Podem aparecer na parede de ambos os ventrículos ou no septo interventricular e, com menor incidência, afetar os átrios.[27] Mais freqüentemente, apresentam-se como lesões múltiplas, podendo, eventualmente, surgir como lesão única. Os sintomas, como em outros tumores do coração, são inespecíficos e dependentes da topografia. Alguns tumores intracavitários podem levar à obstrução da via de saída; outros, a alterações diastólicas, levando a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita ou esquerda, dependendo da câmara afetada. A associação com esclerose tuberosa é freqüente.[28] Essa síndrome é caracterizada por uma incidência familiar e hamartomas em diferentes órgãos, além de epilepsia, adenoma subcutâneo e deficiência mental. Histologicamente, são formados por células redondas ou poligonais grandes, com um ou dois núcleos contendo alguns vacúolos no abundante citoplasma e com a presença de miofibrilas (*spider cell*).

Os fibromas de coração são tumores raros, representando aproximadamente 2,8% dos tumores primários do coração em adultos.[29] São, contudo, freqüentes na infância, configurando-se como o segundo tumor em incidência nessa faixa etária. São originariamente derivados de fibroblastos. Acometem sobretudo os ventrículos, mais freqüentemente a parede livre do ventrí-

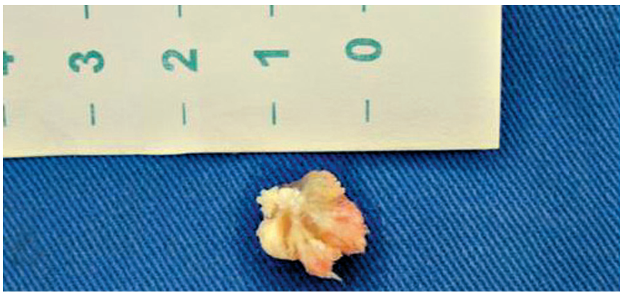


Figura 7. Aspecto macroscópico do fibroelastoma cuja lesão é pediculada recoberta por uma camada de células endoteliais.

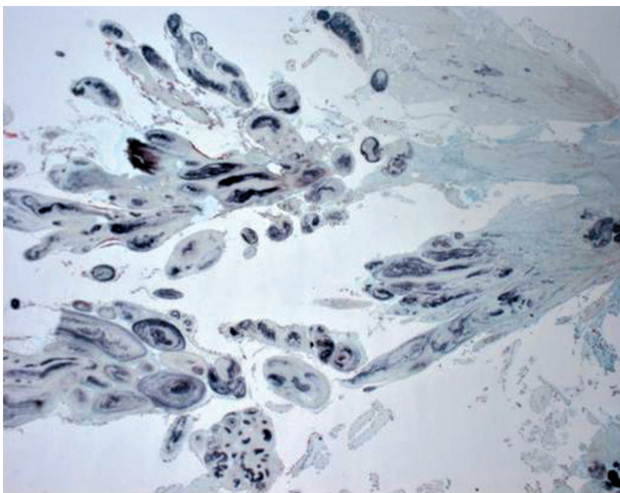


Figura 8. Fotomicrografia do fibroelastoma corado pelo Verhoeff-van Gieson mostrando, em cor escura, fibras elásticas dispersas em tecido conjuntivo e fibras de colágeno (X-100).

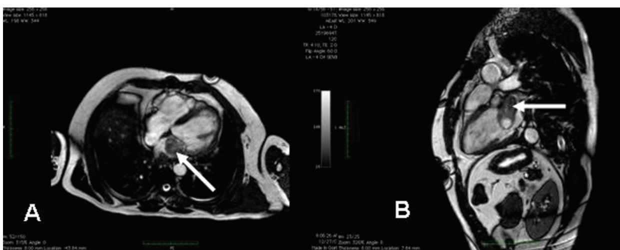


Figura 9. Imagem de ressonância magnética em corte axial de quatro câmaras (A) e eixo longo de duas câmaras (B), mostrando uma massa no interior do átrio esquerdo (seta) justavalvar mitral, referente a leiomiossarcoma.

culo esquerdo. Mais uma vez, as manifestações clínicas são inespecíficas, podendo confundir-se com doenças valvares e manifestações de insuficiência cardíaca. Em geral, são tumores não-encapsulados e de consistência firme. Histologicamente, são caracterizados por abundante concentração de fibroblastos entremeados por colágeno e fibras elásticas.[30] A presença dessas fibras elásticas foi interpretada por alguns autores como hamartomas fibroelásticos.[31]

Os teratomas são caracterizados pela presença de material oriundo das três linhagens de células precursoras. São muito raros no coração, e mais freqüentes no mediastino. Ocorrem com mais freqüência em crianças e afetam principalmente o átrio e o ventrículo direitos ou o septo interatrial ou interventricular.[32]

Os tumores císticos de coração são lesões multicísticas que se apresentam principalmente no septo atrial na região do nodo AV, podendo levar a bloqueio atrioventricular total.[33]

Os lipomas representam aproximadamente 8% dos tumores cardíacos primários. Não apresentam preferência de idade e as manifestações clínicas estão relacionadas à topografia e ao tamanho do tumor, podendo provocar disfunção valvar ou alteração no enchimento das cavidades cardíacas. Os tumores podem variar de 1 a 15 cm, sendo a maioria séssil ou polipóide. A maioria dos lipomas do coração está localizada no subepicárdio e subendocárdio. Alguns, porém, podem ser totalmente intramusculares. Como em outras localizações, os lipomas de coração podem evoluir com necrose gordurosa e calcificação. O átrio direito, o septo interatrial e o ventrículo esquerdo são os principais sítios de inserção dos lipomas. Macroscopicamente, os lipomas apresentam-se com coloração amarelada, consistência elástica e bem organizado. Histologicamente, são lesões encapsuladas e compostas de células gordurosas maduras.[34]

Os hemangiomas são tumores raros no coração e podem acometer qualquer uma de suas regiões, como ventrículos, átrios e pericárdio. O átrio direito, contudo, é o mais afetado. As manifestações clínicas se assemelham às dos outros tumores, exceto por uma maior freqüência de derrame pericárdico.[35]

O tratamento dos tumores benignos do coração representa, na maior parte das vezes, a remoção cirúrgica da lesão na dependência da topografia e do tamanho.

Tumores malignos

Os tumores malignos representam 25% dos tumores do coração, sendo os mais freqüentes os rabdomiossarcomas e os angiossarcomas. Linfomas e outros tumores podem ser encontrados, mas são muito mais raros.[36] Os tumores malignos são lesões invasivas que acometem principalmente os átrios e, por ordem decrescente de incidência, os ventrículos. Os sarcomas são derivados de tecido mesenquimal que podem apresentar múltiplas diferenciações em rabdomiossarcoma, angiossarcoma, fibrossarcoma e outros (Figura 9).[37]

O rabdomiossarcoma invade difusamente o músculo cardíaco, podendo, muito raramente, apresentar-se de forma pediculada e intracavitário. Mioblastos com

estrias transversais, vistos à microscopia ótica, representam a característica histológica desses tumores.[38]

O angiossarcoma, por sua vez, tem aparecimento muito maior no átrio direito, sendo também infiltrativo e , algumas vezes, polipóide. Histologicamente, apresenta células epiteliais indiferenciadas, células em mitose, atipia nuclear e vacúolos intracitoplasmáticos, além de formações vasculares.[39]

Esses tumores são altamente invasivos e de má evolução com sobrevida que varia de semanas a até 2 anos. O crescimento rápido da lesão pode levar a metástases a distância e por contigüidade, além da infiltração da musculatura cardíaca chegando, em alguns casos, a promover obstrução da via de saída. Os principais pontos de lesão a distância são os pulmões e os linfonodos mediastinais, podendo acometer também estruturas do mediastino e coluna vertebral.[40] Dor torácica, manifestações de insuficiência cardíaca e manifestações sistêmicas como anorexia e perda de peso são os achados clínicos mais freqüentes. O acometimento pericárdico, por vezes acompanhado por derrame hemorrágico, ocorre em alguns tumores.

Os linfomas que acometem apenas o coração ou o pericárdio são muito raros e podem apresentar-se de forma nodular ou difusa, sendo predominantemente intracavitários (Figura 10).

Metástases no coração

As lesões secundárias que acometem o coração são aproximadamente cem vezes mais freqüentes que os tumores primários desse órgão. Entretanto, o acometimento intracavitário dessas lesões é muito menos freqüente. Em razão disso, muitas vezes o diagnóstico de uma lesão metastática do coração se faz numa fase avançada da doença. As manifestações clínicas, a exemplo dos tumores primários, dependerão da topografia e do tamanho da lesão. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, distúrbios de ritmo e de condução e alterações valvares podem ser observados. Freqüentemente, as metástases no coração retratam uma doença disseminada; as lesões secundárias isoladas no coração são raras.[41]

Os tumores que levam metástases ao coração são, em sua grande parte, os carcinomas de pulmão, de mama e de esôfago, os linfomas, a leucemia e o melanoma. Entretanto, outros tumores podem também levar a metástase. Mais freqüentemente, as lesões são pequenas e difusas, mas lesões grandes e únicas podem ser encontradas. Em ordem decrescente de acometimento, pericárdio, miocárdio e endocárdio são afetados.

Vale ressaltar ainda a existência da doença carcinóide, cujos tumores neuroendócrinos oriundos, em sua maioria, de células enterocromafins, originam-se no trato gastrointestinal. A síndrome carcinóide se desenvolve com a evolução de metástases hepáticas. As substâncias vasoativas (prostaglandinas, 5-hidroxitriptamina e taquiquininas) produzidas por essas metástases atingem a circulação sistêmica via circulação hepática e, assim, alcançam o lado direito do coração. Esse estímulo é associado a grande deposição de fibrose na superfície endocárdica, levando a manifestações de insuficiência cardíaca direita.[42]

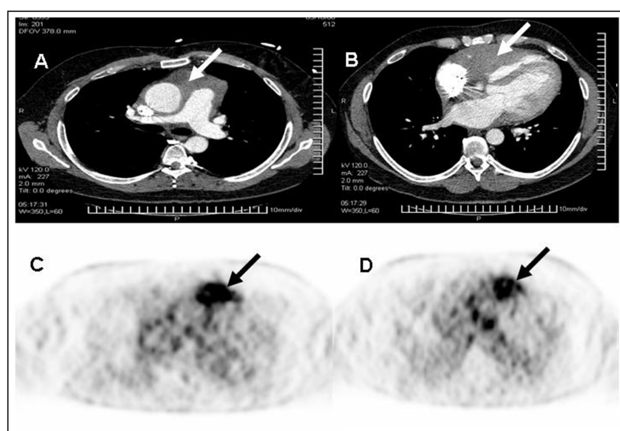


Figura 10. Tomografia computadorizada de tórax (A e B) evidenciando lesão sólida (setas) invadindo o ventrículo direito e os vasos da base; tomografia com emissão de pósitrons (PET) (C e D) mostrando extensa área pericardíaca (setas) com captação acentuada de FDG, sem outros sítios com acúmulo anômalo. Referente a linfoma.
(Foto cedida pelo Serviço de Medicina nuclear e Imagem molecular do InCor – HCFMUSP.)

Métodos diagnósticos

O diagnóstico dos tumores de coração depende muito da suspeita clínica, da topografia e do tamanho da lesão.

O eletrocardiograma pode variar de um exame normal a alterações inespecíficas. Distúrbios de condução atrioventricular com variados graus de bloqueio podem ser registrados, dependendo da localização e da invasão da lesão. Distúrbios de condução intraventricular também podem ser observados. Arritmias ventriculares ou supraventriculares podem igualmente ser observadas. Alterações da amplitude do complexo QRS podem ser registradas quando do acometimento pericárdico.

A radiografia simples de tórax também pode variar de uma radiografia normal, alterações da trama vascular pulmonar com sinais de congestão, ou até a detecção de uma massa relacionada à área cardíaca.

Definitivamente, os métodos de imagem aumentaram significativamente a capacidade de diagnóstico dos tumores cardíacos, sobretudo nas fases de sintomas pouco específicos. O ecocardiograma bidimensional, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm sensibilidade e especificidade muito elevadas,

determinando o diagnóstico dos tumores cardíacos em quase 100% dos casos.

Portanto, os tumores primários do coração são pouco freqüentes e seu diagnóstico depende de alto grau de suspeita clínica, propedêutica acurada e, principalmente, exames de imagem, que aumentaram em muito diagnóstico dessa doença. Os tumores benignos são a grande maioria das lesões no coração sendo o mixoma o mais freqüente e tendo geralmente indicação de remoção cirúrgica. Os tumores malignos têm menor incidência e prognóstico reservado.

Resumo

Devido à raridade e inespecificidade dos sinais e sintomas, o diagnóstico dos tumores cardíacos depende de um alto grau de suspeita clínica. Os tumores primários são raros, sendo o mixoma de átrio esquerdo o mais freqüente. Os sintomas dependem da topografia e do grau de acometimento cardíaco, sendo os mais comuns a dispnéia e o emagrecimento. O tratamento dos tumores primários é, na maior parte das vezes, cirúrgico.

Os tumores cardíacos secundários ou metastáticos são muito mais comuns e frequentemente indicam doença disseminada, com prognóstico muito reservado. Os exames com maior acurácea no diagnóstico dos tumores cardíacos são o ecocardiograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Bibliografia

1. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. Am J Cardiol 1996; 77:107-11.
2. Kakizaki S, Takagi H, Hosaka Y. Cardiac angiosarcoma responding to multidisciplinary treatment. Int J Cardiol 1997; 62:273-75.
3. Butany J, Yu W. Cardiac angiosarcoma: two cases and a review of the literature. Can J Cardiol 2000; 16:197-205.
4. Fernandes F, Soufen HN, Ianni BM, et al. Neoplasias primárias do coração: apresentação clínica e histológica de 50 casos. Arq Bras Cardiol 2001; 76:231-34.
5. Gavrielatos G, Letsas KP, Pappas LK, et al. Large left atrial myxoma presented as fever of unknown origin: a challenging diagnosis and a review of the literature. Cardiovasc Pathol 2007; 16:365-7.
6. De Carli S, Sechi LA, Ciani R, et al. Right atrial myxoma with pulmonary embolism. Cardiology 1994; 84:368-72.
7. Miyauchi Y, Endo T, Kuroki S, et al. Right atrial myxoma presenting with recurrent episodes of pulmonary embolism. Cardiology 1992; 81:178-81.
8. Lehrman KL, Prozan GB, Ullyot D. Atrial myxoma presenting as acute myocardial infarction. Am Heart J 1985; 110:1293-95.
9. Lin HH, Hsieh CB, Chu HC, et al. Acute pulmonary embolism as the first manifestation of hepatocellular carcinoma complicated with tumor thrombi in the inferior vena cava: surgery or not? Dig Dis Sci 2007; 52:1554-7.
10. Filiatrault M, Beland MJ, Neilson KA, Paquet M. Cardiac fibroma presenting with clinically significant arrhythmias in infancy. Pediatr Cardiol 1991; 12:118-20.
11. Bjessmo S, Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years' experience in 63 patients. Ann Thorac Surg 1997; 63:697-700.
12. Lee KA, Kirkpatrick JG, Moran JM, et al. Left ventricular fibroma masquerading as postinfarction myocardial rupture. Ann Thorac Surg 1999; 68:580-2.
13. Neff CM, McCowan CL. Complete aortic occlusion caused by cardiac myxoma emboli. Am J Emerg Med 2008; 26:110.e1-2.
14. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. Am J Cardiol 1997; 80:671-82.
15. de Almeida EC, Leite MS, da Silva MA, et al. Right ventricular rhabdomyoma causing pulmonary stenosis. Arq Bras Cardiol 1993; 60:417-19.
16. St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, et al. Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. Mayo Clin Proc 1980; 55:371-6.
17. Meira EB, Ho CL, Santos Filho MM, et al. Mixoma de átrio esquerdo provocando infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 1996; 67:347-9.
18. Catton RW, Guntheroth WG, Reichenbach DD. A myxoma of the pulmonary valve causing severe stenosis in infancy. Am Heart J 1963; 66:2411-52.
19. Carney JA. Differences between nonfamilial and familial cardiac myxoma. Am J Surg Pathol 1985; 9:53-5.
20. Vidaillet Jr HJ. Cardiac tumors associated with hereditary syndromes. Am J Cardiol 1988; 61:1355-9.
21. Heath D. Pathology of cardiac tumors. Am J Cardiol 1968; 21:315-27.
22. Basso C, Valente M, Poletti A, et al. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12:730-37.
23. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. Am Heart J 2003; 146:404-10.
24. Burn CG, Bishop MB, Davies JN. A stalked papillary tumor of the mural endocardium. Am J Clin Pathol 1969; 51:344-6.
25. Grandmougin D, Fayad G, Moukassa D, et al. Cardiac valve papillary fibroelastomas: clinical, histological and immunohistochemical studies and a physiopathogenic hypothesis. J Heart Valve Dis 2000; 9:832-41.
26. Isaacs Jr H. Fetal and neonatal cardiac tumors. Pediatr CardioI 2004; 25:252-73.
27. Bertolini P, Meisner H, Paek SU, et al. Special considerations on primary cardiac tumors in infancy and childhood. Thorac Cardiovasc Surg 1990; 311:164-7.
28. Holley DG, Martin GR, Brenner JI, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. J Am Coll Cardiol 1995; 26:516-20.
29. Vougiouklakis T, Goussia A, Ioachim E, et al. Cardiac fibroma. A case presentation. Virchows Arch 2001; 438:635-6.
30. Valente M, Cocco P, Thiene G, et al. Cardiac fibroma and heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:1208-12.
31. Feldman PS, Meyer MW. Fibroelastic hamartoma (fibroma) of the heart. Cancer 1976; 38:314-23.
32. Meysman M, Noppen M, Demeyer G, et al. Malignant epithelial mesothelioma presenting as cardiac tamponade. Eur Heart J 1993; 14:1576-7.
33. Monma N, Satodate R, Tashiro A, et al. Origin of so-called mesothelioma of the atrioventricular node. An immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med 1991; 115:1026-9.
34. Pego-Fernandes PM, Batagello CA, Fernandes F, et al. Left ventricular lipoma. Arq Bras Cardiol 2004; 82:191-3.
35. Burke A, Johns JP, Virmani R. Hemangiomas of the heart. A clinicopathologic study of ten cases. Am J Cardiovasc Pathol 1990; 3:283-90.
36. Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases.

Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3:407-21.
37. Small EJ, Gordon GJ, Dahms BB. Malignant rhabdoid tumor of the heart in an infant. Cancer 1985; 55:2850-3.
38. Putnam Jr JB, Sweeney MS, Colon R, et al. Primary cardiac sarcomas. Ann Thorac Surg 1991; 51:906-10.
39. Dennig K, Lehmann G, Richter T. An angiosarcoma in the left atrium. N Engl J Med 2000; 342:443-44.
40. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. Arch Pathol Lab Med 1993; 117:1027-31.
41. Reynen K, Kockeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. Ann Oncol 2004; 15:375-81.
42. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. Circulation 2007; 116:2860-5.

Médico checando o pulso de uma paciente, conforme retratou Jan Steen na obra *A Mulher Enferma*. Apesar de a medição de pulso já ter sido tema de outras obras desde Galeno, foi somente com o advento do relógio de ponteiro, por volta de 1700, que a medição passou a ser feita de maneira precisa. Bayerische Staatsgemäldesammlungen, Munique. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrahams, Inc.

Seção 20

DOENÇAS DA AORTA

Editores Setoriais

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
Cláudia Maria Rodrigues Alves

Introdução

As doenças da aorta ainda são um desafio para os profissionais que se dedicam a essa área. O tratamento é complexo, devido às várias facetas das doenças propriamente ditas e às condições freqüentemente alteradas em outros órgãos, que determinam um aumento da morbidade e mortalidade.

Alguns fatores intimamente relacionados à degeneração da parede da aorta, como tabagismo, hipercolesterolemia e hipertensão arterial, apresentam um controle de proporções jamais visto. As inovações da genética já proporcionam melhorias corriqueiras, como a orientação em famílias com síndrome de Marfan.

O diagnóstico clínico é muito mais freqüente nos setores de emergência, pois os profissionais estão mais afeitos, mais preparados e cercados por métodos de imageamento na maioria dos centros. Os pacientes com aneurismas verdadeiros estão mais presentes nos consultórios, ao contrário daqueles com dissecções aórticas, nos quais procuramos uma forma de prever o quadro clínico agudo.

Nos últimos anos, além da disseminação dos métodos diagnósticos, houve uma melhora significativa na qualidade das imagens. Os ecocardiogramas transtorácico e transesofágico se impõem em emergências, servindo como triagem principalmente nas dissecções, orientando a conduta rápida e pouco invasiva. Com a tomografia computadorizada de contraste, observa-se uma imagem tridimensional de todas as porções da aorta, com os vários graus de comprometimento dos ramos desta ou de órgãos adjacentes. Já a aortografia, além do possível estabelecimento das doenças coronárias freqüentemente associadas, tem readquirido importância com o surgimento do tratamento endovascular.

No tratamento cirúrgico, as técnicas para correção das diferentes porções da aorta foram aprimoradas. A aorta ascendente, cujos problemas para reparação sempre focalizaram a valva aórtica e os óstios das coronárias, recebeu inovações importantes para a conservação de cúspides normais em um anel dilatado. Já o arco, além da hipotermia profunda com parada circulatória total, recebeu técnicas que associam desvios para as artérias carótidas desde a aorta ascendente, com a reconstrução por meio de endopróteses, sem a circulação extracorpórea. Porém, as maiores mudanças ocorreram na abordagem das aortas descendente e abdominal, com a possibilidade do tratamento endovascular. Este introduziu um conceito inovador, com uma proposta radicalmente oposta ao tratamento cirúrgico tradicional.

Finalmente, a abordagem da aorta tem mudado radicalmente, sendo a perspectiva que mais se desenvolverá, no nosso entender, a dos procedimentos combinados, com associação de procedimentos clássicos modificados a intervenções feitas sob visão radiológica em um único ato cirúrgico.

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
Cláudia Maria Rodrigues Alves
Editores Setoriais

Capítulo 1

Dissecção da Aorta

Enio Buffolo
José Honório de Almeida Palma da Fonseca

Pontos-chave

- A dissecção aguda da aorta é conceituada como a delaminação das paredes da aorta por uma coluna de sangue, criando duas luzes: a falsa e a verdadeira.
- Considera-se dissecção aguda aquela que ainda não completou 15 dias de evolução e crônica a que ultrapassa esse período.
- Para o sucesso do tratamento é fundamental o diagnóstico precoce. A mortalidade é altíssima logo no início dos sintomas, chegando a 1% por hora nas primeiras48 horas.
- Pode ser classificada em 2 tipos: A e B, segundo a classificação de Stanford. O tipo A envolve a aorta ascendente podendo avançar distalmente e o tipo B envolve apenas a aorta descendente.
- São basicamente 4 os exames utilizados para o diagnóstico de dissecção aórtica e suas variantes: ecocardiografia, tomografia, ressonância magnética e aortografia.
- Na dissecção aórtica do tipo A, a conduta cirúrgica de urgência é mandatória com grande incremento na sobrevida quando comparado ao tratamento clínico.
- Na dissecção do tipo B, a abordagem inicial é o tratamento clínico, deixando a cirurgia convencional para os casos em que ocorram complicações.

Introdução

A dissecção aguda da aorta pode ser conceituada como a delaminação das paredes da aorta permitindo a infiltração de uma coluna de sangue que, à semelhança de um aríete, vai separando as camadas aórticas criando duas luzes, a falsa e a verdadeira.

O termo dissecção aórtica é preferível a aneurisma dissecante, comumente utilizado, pois muitas vezes não se verifica uma dilatação da aorta, mas somente a infiltração de sua parede.

Considera-se dissecção aguda aquela que ainda não completou quinze dias de evolução e crônica a que ultrapassa esse período de tempo arbitrariamente determinado.

Atualmente, consideram-se variantes de dissecção aórtica os hematomas intramurais e as úlceras penetrantes, por apresentarem comportamento clínico e prognóstico semelhante à dissecção clássica da aorta. O International Registry of Aortic Dissection (IRAD) sugere o termo síndromes aórticas agudas para caracterizar as dissecções, as úlceras e os hematomas intramurais.

A primeira descrição detalhada de uma dissecção aórtica deve-se a Morgagni,[1] há mais de duzentos anos, cabendo a Hirst, em 1958, uma coletânea de 505 casos, na qual foram enfatizadas características do diagnóstico *ante mortem* e aspectos patológicos dessa afecção.[2]

Trata-se de afecção provavelmente muito mais freqüente do que se identifica. Estima-se a incidência anual de 2.500 casos no Brasil, a julgar por dados da literatura médica internacional.[3]

A mortalidade é alta e precoce, e as curvas temporais para o risco de óbito se contam em horas, e não em dias ou meses. Ela é estimada ao final da segunda semana em 75%, sendo de 1% por hora nas primeiras 48 horas.

É, pois, extraordinariamente importante o diagnóstico precoce para a conduta adequada. Atualmente, com o uso de trombolíticos no infarto agudo do miocárdio, é essencial o diagnóstico diferencial com a dissecção da aorta para evitar-se iatrogenias fatais.

Algumas doenças predispõem ao aparecimento de dissecção, como: hipertensão arterial, valva aórtica bicúspide, estenose valvar aórtica, coarctação da aorta, síndrome de Marfan, síndrome de Turner, síndrome de

Ehler-Danlos, síndrome Behçet, policondrite recorrente e pacientes portadores de próteses valvares aórticas com ectasia da aorta ascendente.

A gravidez predispõe à dissecção pela embebição edematosa da parede aórtica e alteração da composição de mucopolissacarídeos.

Dissecção da aorta iatrogênica pode, ainda, ocorrer por cateterismos cardíacos, passagem de balão intra-aórtico e após cirurgia cardíaca.

Anatomia patológica e fisiopatologia

O mecanismo desencadeante da dissecção da aorta é uma laceração linear da íntima, por onde o sangue infiltra e promove separação de suas camadas, preferencialmente em sentido anterógrado, podendo, todavia, progredir também proximalmente (Figura 1). O hematoma parietal que se forma funciona como um aríete movido pela onda de pulso na aorta (Figura 2).

Ao longo do trajeto da dissecção, podem ocorrer rupturas da falsa luz para o exterior, determinando exsangüinação, compressão de ramos aórticos viscerais, ou, ainda, rupturas para dentro da luz da aorta (luz verdadeira) constituindo as reentradas distais. Habitualmente, o orifício de entrada se localiza na convexidade da aorta, onde o jato de sangue tem a maior energia cinética. Os locais mais freqüentemente atingidos são a aorta ascendente, alguns milímetros acima da junção sino-tubular; e a aorta descendente, logo após a origem da subclávia esquerda; mas podem ocorrer lacerações também na croça aórtica e na aorta abdominal.[2]

A progressão da dissecção curiosamente é espiralada, contornando a saída dos vasos abdominais. Por questões anatômicas, é comum a exclusão da renal esquerda e da ilíaca esquerda ao longo da dissecção.

Em alguns casos, o hematoma parietal se estabiliza, permitindo a sobrevida do paciente por períodos variáveis de tempo.

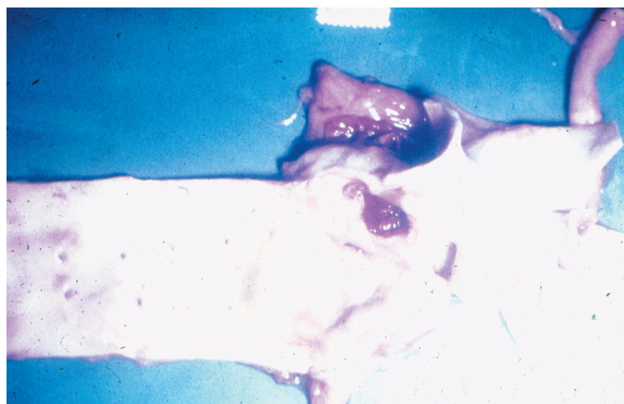


Figura 1. Foto de necrópsia mostrando a ruptura da íntima, por onde haverá infiltração de sangue e separação progressiva das camadas da aorta.

Figura 2. Aspecto de uma aorta descendente totalmente dissecada com separação de suas camadas.

É fundamental para estabelecimento da conduta identificar o local do orifício de entrada, pois o planejamento terapêutico básico é interromper a infiltração de sangue para estabilizar a evolução. Nas situações agudas, verifica-se apenas um orifício de entrada e trombose parietal; nas situações crônicas, são comuns as reentradas distais, exclusões vasculares e compressão da luz verdadeira pelo hematoma da luz falsa.

Com o tempo, como a parede da luz falsa é frágil, vai havendo expansão da mesma e progressão proximal e distal da dissecção, constituindo situação adquirida de difícil solução cirúrgica.

A dissecção crônica da aorta com as referidas características é mais comumente observada na dissecção do tipo B, ao passo que, na dissecção da aorta ascendente (tipo A), a evolução imediata é muito grave, ocorrendo o óbito precoce por rutura intrapericárdica da aorta com tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica aguda, ou, ainda, infarto do miocárdio por laceração de óstio das coronárias (Figura 3).

As úlceras penetrantes da aorta foram inicialmente descritas por Scheennan[4] e constituem placas ateroscleróticas que se ulceram, às vezes, até a adventícia. O comprometimento da parede aórtica não é uniforme, variando desde a dissecção intramural limitada até a formação de um grande pseudo-aneurisma (Figura 4).

Os hematomas intramurais da aorta são lesões nas quais não se observa lesão macroscópica da íntima.

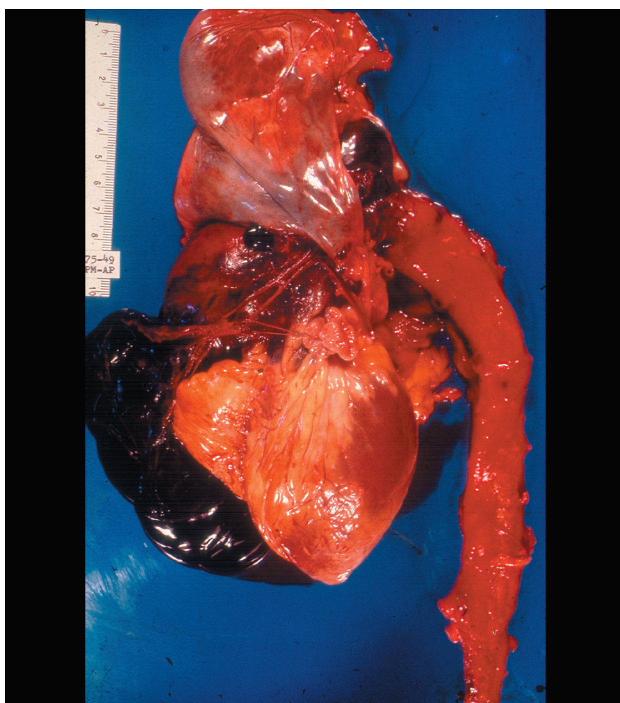


Figura 3. Dissecção da aorta tipo A com ruptura da aorta para o saco pericárdico levando a morte por tamponamento cardíaco.

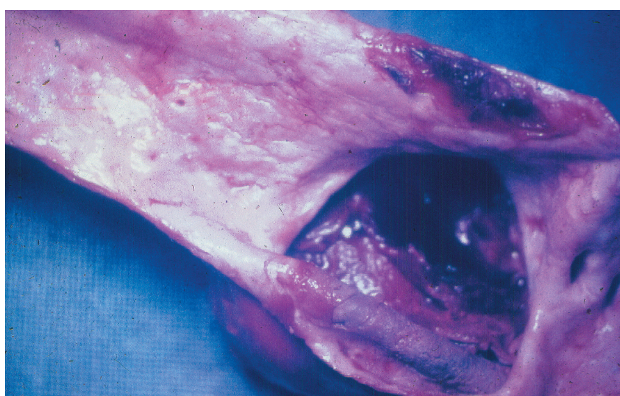


Figura 4. Grande úlcera penetrante de aorta com colo largo (exemplo de necrópsia).

Acredita-se que o mecanismo seria a ruptura primária dos *vasa vasorum* que ocorre em hipertensos, traumas ou placas ateroscleróticas (Figura 5).

Em razão do local da ruptura inicial da íntima, a dissecção aorta pode ser classificada em dois tipos principais: A e B, segundo proposição de Daily et al.[5] Essa classificação também é conhecida como classificação de Stanford, e se mostrou mais apropriada do que a antiga classificação de DeBakey em tipos I, II e III.

Figura 5. Exemplo de hematoma intramural que pode ocorrer sem laceração da íntima.

Na classificação de Stanford, o tipo A envolve a aorta ascendente, podendo avançar distalmente em extensões variáveis. No tipo B, apenas a aorta descendente está comprometida, independentemente da extensão distal (Figura 6).

Essa classificação é extremamente útil, pois tem implicações básicas de prognóstico e conduta.

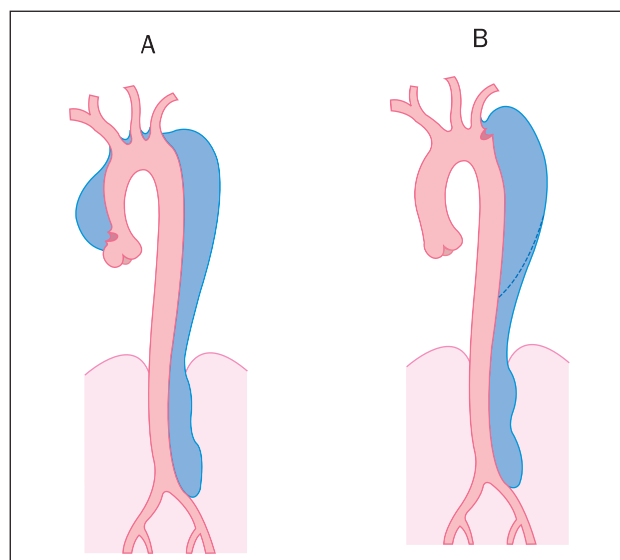


Figura 6. Desenho esquemático da classificação dos tipos de dissecção em A e B, conforme proposta da Stanford.

Quadro clínico

A manifestação soberana da dissecção da aorta é a dor torácica de forte intensidade, de aparecimento súbito e acompanhada de sintomas neurovegetativos.

Essa dor tem localização variada, com tendência a migrar para as costas e o o abdome, não melhorando

com decúbito, vasodilatadores coronários ou analgésicos habituais. Freqüentemente, na instalação da dor, há confusão com infarto do miocárdio.

Pode haver sintomas neurológicos frustros ou permanentes, decorrentes da compressão dos vasos do arco aórtico, ou da exclusão de ramos intercostais, levando a paraparesia de membros inferiores ou a quadros isquêmicos cerebrais frustos ou permanentes.

A isquemia dos vasos pode levar a abdome agudo vascular, a isquemia renal pode determinar insuficiência renal aguda, e a obstrução ilíaca pode determinar isquemia de membros inferiores.

Hematúria com oligúria ou anúria pressupõem comprometimento de artérias renais, e o choque cardiogênico deve levantar a suspeita de ruptura intrapericárdica da aorta, insuficiência aórtica maciça ou ainda infarto do miocárdio por laceração dos óstios coronários.

Dentro desse pleomorfismo de manifestações clínicas, inicialmente os pacientes podem ser observados por neurologistas, gastroenterologistas, cirurgiões vasculares ou cardiologistas em unidades de pronto-atendimento.

O exame físico bem conduzido e orientado para essa possibilidade pode ser exuberante, com a constatação de assimetria de pulsos, sinais de tamponamento cardíaco, presença de insuficiência aórtica, atrito pericárdico e, ainda, alterações neurológicas centrais ou periféricas.

As úlceras penetrantes de aorta e os hematomas intramurais têm manifestação clínica semelhante às dissecções, mas não estão presentes os dados de exame físico vistos aqui. Essas duas variantes acometem grupos etários elevados com ateromatose aórtica grave ou hipertensos graves.

Exames subsidiários

São basicamente quatro os exames subsidiários utilizados para o diagnóstico da dissecção de aorta e suas variantes: ecocardiografia, tomografia, ressonância magnética e aortografia.

Esses exames, além de estabelecerem o diagnóstico, visam a dar informações anatômicas precisas para o estabelecimento da conduta.

O ecocardiograma transtorácico assume grande importância na dissecção da aorta, por ser método disponível na maioria dos hospitais. É barato, não-invasivo e pode ser feito à beira do leito, fornecendo importantes informações na identificação da ruptura intimal, que é o rótulo do diagnóstico. É muito sensível e específico na dissecção do tipo A, sendo pouco informativo na dissecção da aorta descendente, em que o ecocardiograma transesofágico se mostra superior.

Ele permite, também, verificar a presença de hemopericárdio, insuficiência aórtica e, ainda, alteração de movimentação da parede ventricular, o que poderia sugerir infarto atual ou doença arterial coronária (DAC) associada.

Na dissecção tipo A, pode ser o único exame necessário para estabelecer a conduta, dispensando o transesofágico, a tomografia ou a ressonância, que não são práticas nessas situações de emergência.

Para as úlceras penetrantes de aorta e hematomas parietais, o eco transesofágico é muito superior.

A tomografia com contraste com ou sem reconstituição helicoidal fornece importantes informações, permitindo reconstruir a aorta em toda a sua extensão, sendo fundamental para a dissecção tipo B no estabelecimento da anatomia da dissecção, com a presença ou não de heterotaxia visceral.

É exame soberano na dissecção crônica quando se necessita saber do envolvimento ou não de vasos viscerais, assim como da evolução da falsa luz em pacientes pós-tratamento clínico.

A ressonância magnética é imprópria para a fase aguda, sendo mais utilizada nas fases crônicas para acompanhamento dos pacientes, considerada, assim, padrão de referência nessas situações.[6]

O estudo hemodinâmico com aortografia está em desuso por oferecer risco ao paciente e pelo fato da tomografia e da ecocardiografia menos invasivas fornecerem as informações necessárias.

O cateterismo cardíaco seria necessário apenas se houvesse necessidade de se avaliar as coronárias, no que ele é insubstituível. Vale, todavia, lembrar que, paradoxalmente, à evidência de DAC, nessa afecção ela é rara, estando situada entre 3% a 5%.[7] Acredita-se que seja necessário em pacientes com DAC conhecida, antecedentes de revascularização cirúrgica ou percutânea e alterações segmentares da contratilidade ao ecocardiograma.

Na atualidade, com a associação da ecocardiografia à tomografia com contraste, é possível estabelecer o diagnóstico com todas as informações necessárias para a conduta na imensa maioria dos casos, ficando a ressonância magnética reservada para o acompanhamento ambulatorial.

A tomografia das coronárias com qualidade de imagens em franco desenvolvimento poderá substituir em curto prazo as informações oferecidas até então somente pela cinecoronariografia.

Tratamento

Comprovada a suspeita diagnóstica, o paciente deve ser levado à unidade de terapia intensiva para monitorização dos principais parâmetros cardiocirculatórios e investigação complementar.

A primeira medida de importância é o combate à dor, que é de grande intensidade e magnífica a hipertensão arterial presente na maioria dos casos. Em seguida, devem ser utilizadas drogas que reduzam a pressão arterial e, preferencialmente, a pressão de pulso.[8]

Temos preferido nitratos orais e a nitroglicerina ou nitroprussiato venosos, uma vez que são drogas de ação e eliminação rápidas.

Os β-bloqueadores em doses altas podem onerar o risco de eventual operação pela depressão ventricular, e, por esse motivo, só se recomenda para acompanhamento de pacientes selecionados para tratamento clínico.

A cessação da dor é parâmetro clínico importante para o julgamento da estabilidade temporária. Pacientes com instalação de hipotensão desde o início devem chamar a atenção para a possibilidade de tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica aguda ou hemotórax.

A tipagem sangüínea e a avaliação dos níveis de hemoglobina devem ser feitos com prioridade sobre todos os outros exames.

Diante dos diferentes prognósticos e atitudes terapêuticas, abordamos o tema em dissecções tipo A, tipo B e variantes (úlcera penetrante e hematoma intramural).

Dissecção tipo A

A evolução natural é muito desfavorável com tratamento clínico, ocorrendo o óbito precoce por ruptura da aorta, insuficiência aórtica ou oclusão dos óstios coronários, sendo a conduta cirúrgica de urgência indiscutível.[6,9,10,11,12]

Consideram-se, em princípio, todos os casos com dissecção aguda tipo A para terapêutica cirúrgica de urgência, independentemente da presença de complicações ante a letalidade da afecção. Poucos casos sobrevivem à fase aguda e serão operados eletivamente na fase subaguda ou crônica.

O ato cirúrgico é realizado com circulação extracorpórea associada a hipotermia profunda e parada circulatória total, em que se realiza a substituição da aorta ascendente e parte do arco aórtico (hemiarco) com tubo de *Dacron*.

Componentes modernos dessa intervenção incluem: perfusão pela artéria subclávia, inclusão do arco aórtico e utilização de cola biológica.

Na presença de insuficiência aórtica, na maioria das vezes, preserva-se a valva fazendo a pexia das comissuras.

O risco cirúrgico dessa correção é aceitável para pacientes sem complicações, aumentando consideravelmente na presença de parada cardíaca prévia, choque cardiogênico, insuficiência renal, isquemia visceral ou de membros inferiores, ou outras comorbidades importantes. A mortalidade da correção cirúrgica é de 26%, contrastando com a mortalidade da série clínica, de 58%.[6]

Após a alta hospitalar, os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados para avaliação da aorta, uma vez que mais da metade dos casos apresenta dissecção da aorta distal ao tubo e não está isento de dissecções distais novas ou formação de aneurismas.

Dissecção tipo B

Se, para a dissecção aguda tipo A, existe consenso acerca da necessidade da intervenção cirúrgica, para a dissecção tipo B, a maioria dos autores preconiza o tratamento clínico inicial, reservando-se a terapêutica cirúrgica para as dissecções complicadas em que há expansão da falsa luz, hemotórax, insuficiência renal e isquemia visceral ou de membros inferiores.

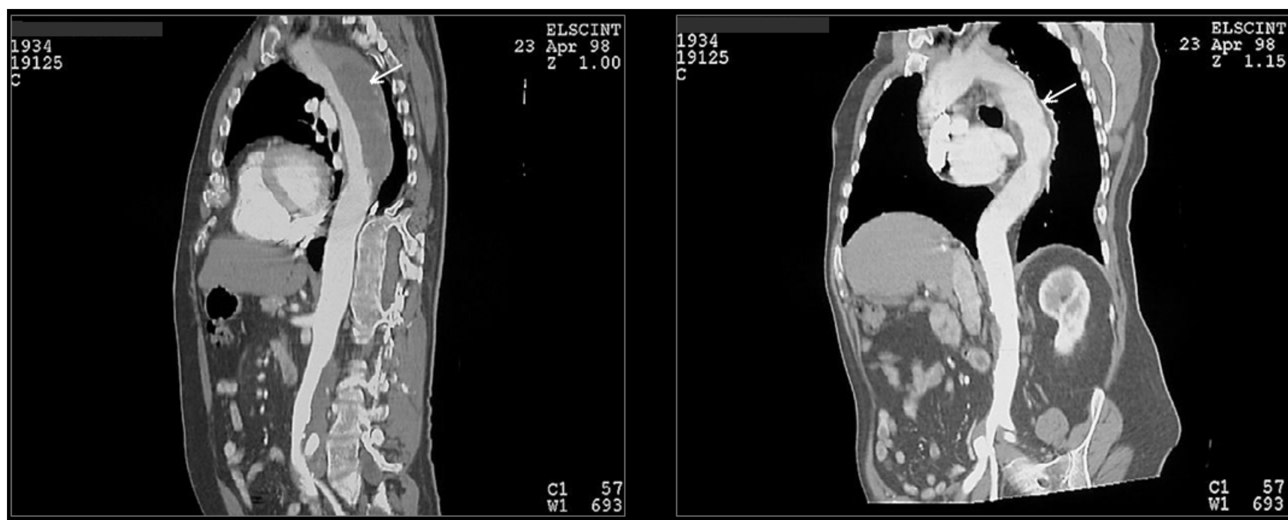


Figura 7. Aspectos pré e pós-operatórios do tratamento endovascular, com *stent* na aorta descendente. Observar a descompressão da luz verdadeira causadora de isquemia em vasos distais e hipertensão refratária proximal.

Essa conduta conservadora se deve ao fato da história natural desse tipo de dissecção ter um prognóstico melhor que a dissecção tipo A, pelo menos na fase hospitalar, e, fundamentalmente, pelo fato da abordagem cirúrgica por toracotomia esquerda ser um procedimento de alto risco com possibilidade de ocorrência de paraplegia.

Há que se considerar, todavia, o círculo vicioso que se forma ao se indicar o procedimento cirúrgico somente em casos complicados.

Observe-se que os melhores resultados do tratamento clínico comparados aos da cirurgia são válidos apenas para a fase hospitalar, e na ausência de trombose espontânea da falsa luz, o fluxo pulsátil na camada falsa determina expansão dessa luz com isquemia visceral, dor rebelde ou ruptura e expectativa de vida de apenas 35% ao final de cinco anos.

É, pois, discutível a abordagem cirúrgica inicial da dissecção tipo B.

Com a introdução relativamente recente da possibilidade do tratamento endovascular dessas dissecções, cremos que houve mudanças de paradigma.[13-16,22]

Menor agressividade da intervenção demonstrando possibilidade de oclusão da ferida proximal com trombose da falsa luz faz supor a ocorrência de melhores resultados em longo prazo (Figura 7).

De consideração relevante é o risco muito baixo de paraplegia no tratamento endovascular, como já demonstrado em casuísticas expressivas, mesmo com cobertura total da aorta decendente.[17]

Por se tratar de procedimento de introdução relativamente recente e não se conhecer os resultados a longo prazo dos *stents*, há, atualmente, uma busca das melhores indicações e dos melhores materiais.[18,19]

Úlcera penetrante – hematoma intramural

Diferentemente do aceito tradicionalmente, reconhece-se hoje a gravidade das úlceras penetrantes e dos hematomas ultramurais como fonte de hemorragia maciça ou de dor crônica rebelde.[20,21]

A conduta sugerida é a correção cirúrgica clássica com interposição de tubo de *Dacron*, ou, mais recentemente, o tratamento endovascular. Há evidências de que essas duas situações constituem excelentes indicações para a colocação de *stents*, com altas taxas de sucesso e expectativa de manutenção dos bons resultados ao longo do tempo.[17]

Alguns autores têm chamado a atenção para a evolução maligna desses casos, sendo a expectativa de vida até pior do que para a dissecção clássica tipo B.[21]

Para os hematomas intramurais, assintomáticos, estáveis e sem evidência de laceração da íntima, recomenda-se o acompanhamento clínico com avaliações semestrais, munido de algum diagnóstico de imagem, preferencialmente a tomografia com contraste.

Resumo

A dissecção da aorta constitui urgência de alta gravidade e letalidade, necessitando de diagnóstico imediato, assim como orientação de conduta.

O diagnóstico clínico é difícil, por não haver sinais ao exame clínico que identifiquem a doença em considerável número de casos, levando a confusão com outras afecções, especialmente o infarto agudo do miocárdio.

Na fase aguda, a ecocardiografia convencional e a tomografia com contraste são suficientes para o estabelecimento do diagnóstico e da conduta, sendo a cinecoronariografia e a aortografia reservadas apenas para casos com forte suspeita de DAC.

A dissecção de aorta pode ser classificada em dois tipos básicos: tipo A e tipo B, conforme haja ou não comprometimento da aorta ascendente. Os hematomas intramurais e as úlceras penetrantes são hoje considerados variantes da dissecção e devem merecer conduta igualmente agressiva.

Na dissecção tipo A, a conduta é a cirurgia de imediato, com substituição da área dissecada da aorta ascendente e parte do arco aórtico com hipotermia profunda e parada circulatória total.

Na dissecção tipo B, a abordagem inicial é o tratamento clínico, reservando-se a cirurgia convencional para os casos complicados.

Com o advento, nos últimos anos, do tratamento endovascular com *stents* auto-expansíveis, essa conduta deve sofrer revisão, podendo-se indicar o tratamento invasivo já na fase hospitalar com expectativa promissora de melhores resultados tardios.

Bibliografia

1. Acierno LJ. The history of cardiology. New York: Partenon Publishing Group, 1994.
2. Hirst A, Johns VJ, Krime SJ. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. Medicine 1958; 37:217-79.
3. ATE JW, Richardson RL, Eastridge CE. Acute aortic dissection. Am Surg 1976; 42:395-404.
4. Scheennan T. Dissecting aneurysms. Medical research council special report series, 1934; 193.
5. Daily PO, Trueblood H.W, Stinson EB, et al. Management of acute aortic dissections. Ann Thorac Surg 1970; 10:237-47.
6. The International Registry of acute aortic dissection (IRAD): new insight into an old disease. JAMA 2000; 283:888-903.
7. Carvalho ACC. Estudo do ecocardiograma bidimensional transtorácico, tomografia computadorizada e cineangiografia nas dissecções da aorta torácica. São Paulo, 1992. Tese (Livre-Docência) - Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.
8. Wheat Jr MW, Harris PD, Malm JR, et al. Acute dissecting aneurysm of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 58:344-9.

9. Borst HG, Hernemann MK, Stone CD. Surgical Treatment of Aortic Dissection. New York: Churchill Livingstone, 1996.
10. Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE, et al. Independent determinants of operative mortality for patients with aortic dissections. Circulation 1984; 70:1453-63.
11. Wheat Jr MW, Palmer RF, Bartley TD, et al. Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 50:364-73.
12. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR. Dissection of the aorta and dissecting aneurysms: improving early and long term results. Circulation 1990; 82:24-38.
13. Buffolo E, Palma H. Surgical Treatment of type B dissecting aneurysms what is new. Arch Chir Torac Cardiovasc 1997; 19:171-2.
14. Palma JH, Almeida DR, Carvalho AC, et al. Surgical treatment of acute type B aortic dissection using an endoprostheses. Ann Thorac Surg 1997; 63:1081-4.
15. Palma JH, Souza JAM, Alves CMR, et al. Self-expandable aortic stent grafts for treatment of descending aortic dissections. Ann Thorac Surg 2002; 73:118-42.
16. Lansman JL, Hagal C, Fink D. Acute type B dissection: surgical therapy. Ann Thorac Surg 2002; 74:1833-5.
17. Buffolo E, Palma JH, Souza JAM, et al. Revolutionary treatment of aneurysms and dissections of desceding aorta: the endovascular approach. Ann Thorac Surg 2002; 74:1815-7.
18. Nienaber CA, Erbel R, Huseyin I. Nihel Nocere on the rocky road to endovascular stent-graft treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:620-1.
19. Alves CMR, Palma JH, Souza JAM, et al. Endovascular treatment of thoracic disease: patient selection and a proposal of a risk score. Ann Thorac Surg 2002; 73:1143-8.
20. Vilacosta I, San Roman JA, Ferreirós J, et al. Natural hystory and serial morphology of aortic intramural hematoma: a novel variant of aortic dissection. Am Heart J 1997; 134:495-507.
21. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL. Penetrating ulcers of thoracic aorta: What is it? How do we recognize it? How do we manage? J Vasc Surg 1998; 27:1006-16.
22. Czerny M, Zimpfer D, Rodler S, et al. Endovascular stent-graft placement of aneurysms involving the descending aorta originated from chronic type B dissections. Ann Thorac Surg 2007; 83:1635-40.

Capítulo 2

Aneurismas Verdadeiros da Aorta: Patogênese, História Natural, Tratamento Médico e *Timing* de Indicação Cirúrgica

Ricardo Ribeiro Dias
Flávio Duarte Camurça
Cláudia Maria Rodrigues Alves

Pontos-chave

- A gênese dos aneurismas verdadeiros da aorta é um mecanismo complexo e multifatorial, no qual se associam fatores genéticos, fatores de risco demográficos e ambientais, fatores infecciosos e auto-imunes, desproporções de enzimas proteolíticas, aumento do estresse oxidativo e fatores mecânicos.
- A decisão da conduta para o tratamento eletivo dos aneurismas da aorta deve levar em consideração o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida do paciente (o que somente será possível com a avaliação individualizada e o conhecimento preciso da história natural da doença).
- A história natural dos aneurismas da aorta está diretamente relacionada com a localização específica do segmento da aorta comprometido e a causa primária da doença.
- Os pacientes com aneurismas sintomáticos devem ser operados independentemente do tamanho do aneurisma, porque aneurismas pequenos também complicam.
- Para os pacientes assintomáticos (o que ocorre na maioria dos casos), o diâmetro transverso do vaso é o principal preditor de complicação e, portanto, a conduta do reparo da aorta estará baseada nesta medida.
- A velocidade de crescimento transversal do aneurisma maior que 1,0 cm/ano justifica o tratamento cirúrgico independentemente do diâmetro do vaso.
- Durante o acompanhamento dos pacientes com aneurisma da aorta é necessário informá-los que mais importante que a dúvida de **se** será necessário o tratamento cirúrgico é o reconhecimento de **quando** será necessário este tratamento.

Introdução

O aneurisma da aorta é uma dilatação irreversível do vaso que excede seu diâmetro normal para idade e peso. É denominado aneurisma quando o diâmetro transversal da aorta exceder em uma vez e meia o diâmetro normal (Figura 1).

Aneurisma fusiforme é aquele em que toda a circunferência da aorta se encontra acometida e dilatada. No aneurisma sacular, a dilatação é restrita a uma porção da parede aórtica, estando o restante da circunferência normal. Pseudo-aneurisma é definido pela dilatação focal da aorta que não inclui todas as camadas da parede arterial em sua estrutura ou se refere a um hematoma contido pelo tecido adjacente, o que pode ocorrer nos sítios de anastomose, entre materiais protéticos, na evolução tardia de trauma torácico fechado e em aneurismas micóticos.

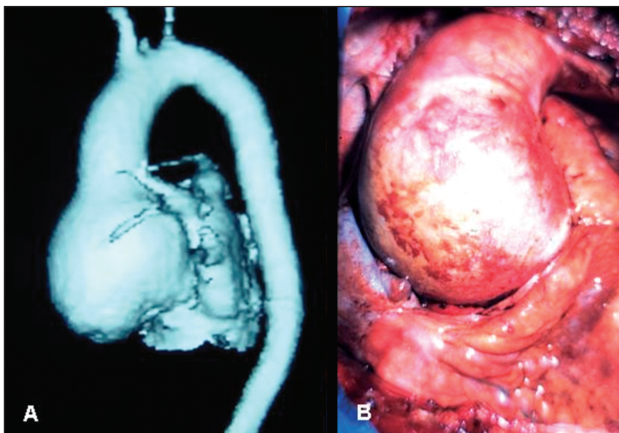


Figura 1. A: angiotomografia do aneurisma da aorta ascendente. B: fotografia intra-operatória do aneurisma da aorta ascendente.

O aneurisma da aorta apresenta elevadas morbidade e mortalidade, principalmente quando não é acompanhado e tratado de maneira adequada. A decisão da conduta para o tratamento eletivo dos aneurismas da aorta deve levar em consideração o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida do paciente. Para isso é necessária a avaliação individual dos pacientes, o conhecimento preciso da história natural da doença e a orientação do paciente frente à doença que ele possui e às possibilidades de tratamento existentes.

Patogênese dos aneurismas da aorta

A gênese dos aneurismas verdadeiros da aorta é um mecanismo complexo e multifatorial, contrariando o conceito intuitivo de uma dilatação passiva do vaso submetido ao estresse hemodinâmico e à degeneração das fibras elásticas inerente ao processo de envelhecimento. A partir do conhecimento desses mecanismos, é possível identificar pacientes em grupos de risco ou aqueles já acometidos pela doença e vulneráveis às suas complicações e esperar o desenvolvimento de tratamentos específicos, locais ou sistêmicos, para prevenir, retardar ou interromper o desenvolvimento da dilatação progressiva que leva a ruptura do aneurisma e morte do paciente.

Nos últimos anos, muito se evoluiu na compreensão da intensa atividade metabólica que caracteriza a parede do aneurisma, com o desequilíbrio entre a produção e a destruição de proteínas estruturais, sobretudo da elastina e do colágeno. Embora a destruição destas proteínas estruturais da camada média seja o evento final de uma longa cadeia de eventos, a camada adventícia é de suma importância na patogênese da doença. Não há dilatação arterial antes do acometimento inflamatório da adventícia.[1] Infelizmente, o mecanismo que produz a lesão inicial e dispara o início da inflamação e destruição da parede arterial é o passo de mais difícil elucidação, talvez por corresponder a um processo em que múltiplos fatores, genéticos e ambientais, atuam simultaneamente.

Não surpreendentemente, complicando a compreensão destes fenômenos, esta patogênese pode variar muito entre aneurismas abdominais e torácicos (e, ainda, ascendentes ou descendentes), uma vez que as diferentes porções da aorta possuem diferentes estruturas e composição celular. A necrose médio-cística, de característica não inflamatória, tem sido classicamente considerada como o mecanismo básico de doença na aorta torácica.

Recentemente, demonstrou-se a importância da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK) como fator importante no desenvolvimento inicial dos aneurismas da aorta abdominal, atuando na degradação e supressão da síntese de células musculares lisas. Sua inibição foi altamente eficaz na regressão da doença em modelo animal.[2]

As teorias citadas a seguir se referem predominantemente a estudos com a aorta abdominal. Vale ressaltar que os fatores causais relacionados à formação dos aneurismas não atuam de forma isolada, e que muitos sistemas estão envolvidos. A divisão apenas terá fins didáticos.

Fatores genéticos

A concentração familiar da doença aneurismática da aorta é conhecida desde a década de 1970, sendo o acometimento do segmento abdominal 4 a 10 vezes maior em parentes de primeiro grau de pacientes com o diagnóstico estabelecido. A comprovação de um lócus genético responsável pelo seu desenvolvimento é, todavia, muito difícil. Na literatura especializada, casos em que se identificam os componentes familiares se confundem com casos esporádicos que compartilham os mesmos fatores de risco, apresentando mínimas diferenças demográficas (os casos familiares são mais jovens e têm menor prevalência de homens).[3] O padrão de herança genética ainda não foi totalmente esclarecido (predominam estudos que apontam para herança do tipo recessiva), e a falta de concordância entre os estudos se deve ao caráter multifatorial da doença. Provavelmente é necessária a combinação de polimorfismos genéticos que predispõem à dilatação e à inflamação associada a um excesso de proteínas proteolíticas e não alterações exclusivas da ação de um gene específico.[4]

Situação diversa é a dos pacientes com síndrome de Marfan, cuja herança genética já foi extensamente investigada. Os estudos procurando definir o componente genético dos aneurismas torácicos não-sindrômicos ainda são recentes, mas a implicação clínica relevante é a ocorrência de agregação familiar da doença, com evidente necessidade de *screening* de parentes de primeiro grau, pelo menos naqueles pacientes com doença precoce.

Fatores de risco demográficos ou ambientais

O sexo masculino, a idade e a história familiar de aneurisma da aorta abdominal são reconhecidos fatores de risco. Entretanto, o tabagismo se encontra em primeiro lugar como agente agressor ambiental e fator de risco modificável. Nos estudos epidemiológicos, o tabagismo é responsável pelo aumento de no mínimo duas vezes do risco da doença. O aumento de risco é proporcional ao número de cigarros, e o hábito continuado aumenta as taxas de expansão e o risco de ruptura.[5,6] Embora com menor grau de evidência e menor associação com a doença, a hipertensão arterial e a dislipidemia devem ser agressivamente abordadas. O diabete melito não foi relacionado com desenvolvimento de aneurismas. É oportuno lembrar que as mulheres têm risco mais elevado de ruptura para qualquer diâmetro de aneurisma quando comparadas aos homens.

Fatores infecciosos e auto-imunes

A presença de *Chlamydia pneumoniae* tem sido extensamente investigada como possível fator causal no desenvolvimento dos aneurismas abdominais, mas tanto os inúmeros problemas técnicos na sua detecção quanto a pobre resposta a agentes antiinfecciosos dificultam a interpretação dos resultados (predominantemente realizados em animais). Os estudos realizados em humanos utilizaram pequena casuística e, ainda, pode-se estar observando os efeitos antiinflamatórios dos medicamentos, que também atuam reduzindo a produção de matrix metaloproteinases. Tem sido especulado que os microrganismos compartilham epitopes com a parede da aorta normal, possibilitando que infecções à distância ou repetidas também possam desencadear a inflamação na parede da artéria. Auto-anticorpos estão presentes em concentração aumentada nos pacientes com aneurisma da aorta quando comparados com pacientes com doença oclusiva ou aorta normal.[7] Como em outras doenças auto-imunes, a associação com alelos específicos do HLA já foi descrita.[8]

Aumento de enzimas proteolíticas

É representado principalmente por um conjunto de mais de vinte diferentes enzimas chamadas de matrix metaloproteinases (MMPs), que se caracterizam por sua atuação zinco-dependente, são normalmente produzidas por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, e estão envolvidas no *turnover* e homeostasia da matriz extracelular da parede aórtica, sendo naturalmente inibidas pelo inibidor tecidual das MMPs (TIMPS) e pelo inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (PAI). Diversas MMPs têm sido detectadas em concentração aumentada na parede das aortas aneurismáticas, seja em estudos animais, em cultura de células, nas biópsias dos pacientes operados e identificadas até em dosagem sérica (o que possibilita a identificação de um marcador clínico). O aumento da expressão de MMPs pode ser estimulado por citocinas produzidas pelas células inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral), e é detectado principalmente na camada adventícia da artéria.[9] O papel fundamental deste conjunto de enzimas é bem demonstrado pelo comportamento de animais de laboratório (*knockout mice*), nos quais está ausente o gene para a produção de MMP-2 e MMP-9, e observa-se que estes animais se tornam resistentes ao desenvolvimento de aneurismas.[10] As quantidades relativas das diferentes enzimas também variam de acordo com a evolução temporal da doença, espelhando a modificação celular que acompanha a transição da fase inflamatória aguda para a crônica, a redução progressiva da celularidade na matriz extracelular[11,12] ou, ainda, os complexos mecanismos de indução/inibição entre elas próprias e seus inibidores naturais.[13] A redução de TIMPS parece ser o mecanismo mais importante na formação dos aneurismas torácicos.[11]

Aumento do estresse oxidativo

É definido como dano tissular devido à produção aumentada e/ou redução da destruição de substâncias reativas ao oxigênio, como óxido nítrico (ON), superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e peroxidonitrito ($ONOO^-$) que, em conjunto, são altamente aterogênicas, produzem lesão ao DNA e apoptose. Vários estudos demonstram o aumento da atividade oxidativa nos pacientes com aneurisma da aorta abdominal,[14] embora não se tenha certeza se como agente primário ou secundário a outras alterações (atividade pulsátil, hipertensão, inflamação). Diversos grupos celulares e enzimáticos são responsáveis pelo aumento da produção de substâncias reativas ao O_2 na parede aórtica, sendo a principal delas a NADPH oxidase. As substâncias reativas ao O_2 atuam aumentando a produção de fatores quimiotáticos, estimulando a inflamação e ativando as MMPs.

Fatores mecânicos

O estresse de parede atua preferencialmente no segmento abdominal da aorta, devido à redução de seu conteúdo de elastina (unidades lamelares) em comparação com a aorta torácica, explicando a acentuada diferença em incidência entre as localizações. A redução dos *vasa vasorum* no segmento abdominal também pode ser um fator facilitador, reduzindo a perfusão local. A presença de trombo intravascular atua diminuindo a transmissão de pressão para a parede da aorta, porém não confere proteção ao vaso, uma vez que ele é um reservatório de enzimas proteolíticas maior que a própria parede da aorta, tornando-o agente facilitador à ruptura do vaso.[15]

História natural e *timing* de indicação cirúrgica

A decisão da conduta para o tratamento eletivo dos aneurismas da aorta deve levar em consideração o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida do paciente. Para isso é necessária a avaliação individual dos pacientes, o conhecimento preciso da história natural da doença e a orientação do paciente frente à doença que ele possui e às possibilidades de tratamento existentes.[16]

O conhecimento sobre a história natural dos aneurismas da aorta torácica (AAT) é limitado, principalmente quando comparado aos estudos já realizados para os aneurismas da aorta abdominal (AAA).

A história natural dos aneurismas da aorta está diretamente relacionada com a localização específica do

segmento da aorta comprometido e a causa primária da doença. O seu conhecimento permite a indicação do procedimento cirúrgico em pacientes assintomáticos ou mesmo nos sintomáticos, quando o resultado com o tratamento clínico apresentar mortalidade maior que aquela obtida com o tratamento cirúrgico.

Aneurismas da aorta torácica

Coady et al.,[17] em estudo envolvendo 230 pacientes com AAT acompanhados por período médio de 26 meses, relacionaram o diâmetro dos aneurismas com a probabilidade de complicações como a dissecção aguda e a ruptura da aorta. A incidência da dissecção e da ruptura da aorta aumentou significativamente com o aumento do diâmetro dos aneurismas. Aneurismas de aorta ascendente ou arco romperam ou dissecaram com tamanho médio de 5,9 cm. Aneurismas de aorta descendente apresentaram estas complicações com tamanho médio de 7,0 cm. A análise de regressão multivariada para identificar os fatores de risco para dissecção e ruptura evidenciou aumento de probabilidade de 32% destas complicações nos aneurismas de aorta ascendente maiores que 6,0 cm e de 43% nos aneurismas de aorta descendente maiores que 7,0 cm. Esses resultados sugerem que o diâmetro do aneurisma deve ser usado como critério para a indicação da substituição profilática da aorta e, conseqüentemente, prevenção de complicações como a ruptura e a dissecção do vaso. Como até metade dos pacientes podem apresentar complicações antes do diâmetro da aorta atingir esses valores médios descritos, os autores propõem intervenção com diâmetros ainda menores. Sendo assim, propõem a intervenção nos aneurismas de aorta ascendente maiores que 5,5 cm, e nos aneurismas de aorta descendente maiores que 6,5 cm.

Os pacientes com síndrome de Marfan apresentaram essas complicações com diâmetros menores que nos não-Marfans. Baseado neste fato, recomenda-se a intervenção desses pacientes com diâmetro de aorta ascendente de 5,0 cm e de aorta descendente de 6,0 cm. Esses mesmos critérios também são utilizados para pacientes com história familiar para doença da aorta.[17,18]

A incidência da dissecção de aorta ascendente pós-operatória após a troca de valva aórtica é significativamente maior em pacientes com aorta de diâmetro maior que 5,0 cm. Prenger et al.[19] reportaram incidência de dissecção de 27% com aorta maior ou igual a 5,0 cm em comparação com 0,6% com aorta de diâmetro normal. Matsuyama et al.[20] obtiveram resultados semelhantes. A partir destas observações, propuseram a substituição da aorta ascendente durante as cirurgias cardíacas quando o diâmetro da aorta for superior a 4,5 cm.

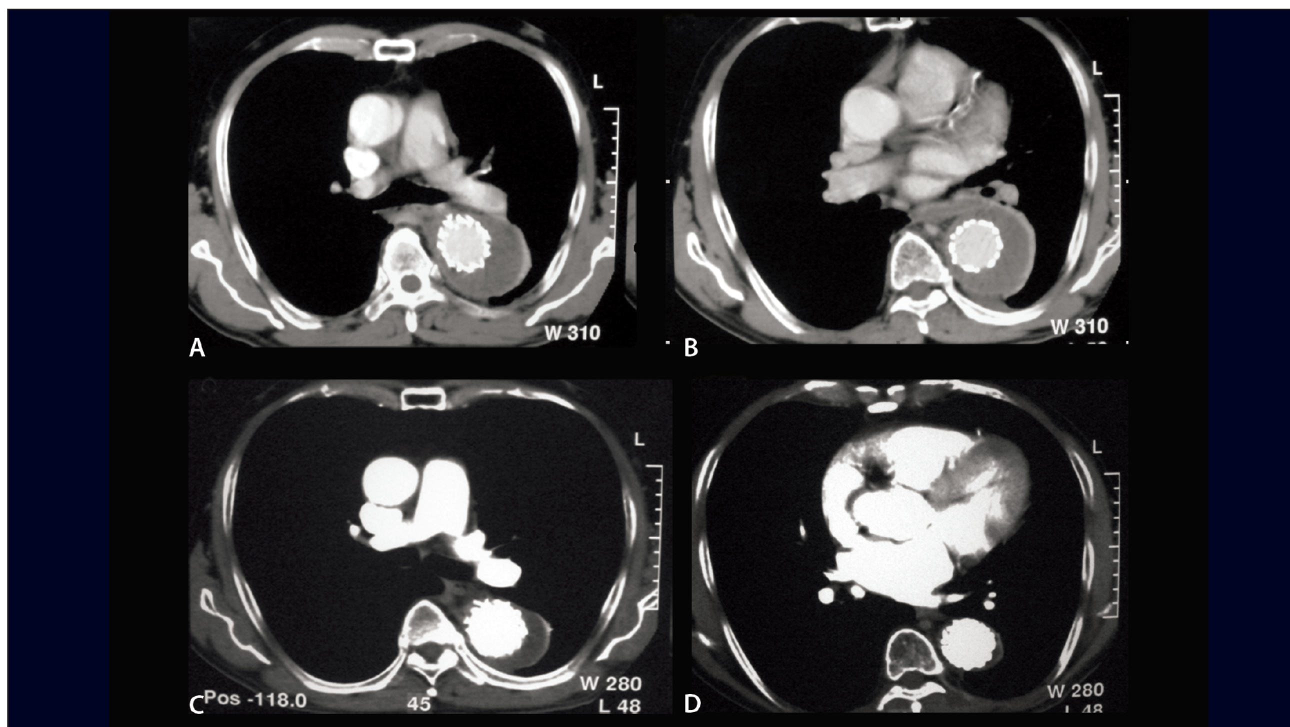


Figura 2. Exemplo de paciente de 77 anos, portador de doença obstrutiva pulmonar, sintomático, submetido a tratamento endovascular de aneurisma verdadeiro com sucesso (A e B). Após um ano de evolução, observa-se importante redução do diâmetro do aneurisma nos cortes no nível da artéria pulmonar e retrocardíaco (C e D).

A valva aórtica bivalvulada, quando relacionada com a dilatação da aorta ascendente, mesmo na ausência da disfunção valvar, merece atenção. Esta associação está relacionada com alterações morfológicas congênitas da parede da aorta, conferindo menor resistência ao vaso e maior propensão à ruptura ou dissecção. Nestes casos, há a necessidade do tratamento conjunto da valva aórtica e da aorta ascendente quando seu diâmetro for maior ou igual a 5,0 cm.[21]

Juvonen et al., em estudo prospectivo sobre a história natural dos aneurismas da aorta descendente e dos aneurismas toracoabdominais, mostraram que, além da associação dos diâmetros aumentados da aorta nos segmentos descendente e abdominal, a idade, a presença de dor e de doença pulmonar obstrutiva crônica são fatores de risco independentes para ruptura da aorta (Figura 2).[22]

Aneurismas da aorta abdominal

Os dois principais trabalhos prospectivos e randomizados que estudaram a história natural dos AAA, o United Kingdom Small Aneurysm Trial (UK trial),[23] e o Aneurysm Detection and Management Study (ADAM)[24] chegaram às mesmas conclusões: a necessidade de estudo seriado a cada 3 ou 6 meses com ultrassonografia (USG) ou tomografia (CT) abdominal para os aneurismas entre 4,0 e 5,4 cm, e a necessidade de correção cirúrgica para os AAA com diâmetro ≥ 5,5 cm, quando a velocidade de crescimento for maior que 1 cm/ano ou quando o aneurisma for sintomático. Enfatizaram ainda a necessidade de informar os pacientes que durante o acompanhamento, mais importante que a dúvida de se será necessário o tratamento cirúrgico é o reconhecimento de quando será necessário esse tratamento: o que foi compartilhado com outras séries é que 60% a 75% destes pacientes em seguimento terão necessidade de ser submetidos ao tratamento cirúrgico. No sexo feminino, o risco de ruptura foi quatro vezes maior que entre os homens, razão pela qual se questiona se o valor de corte de 5,5 cm para mulheres não deve ser reduzido.

Na tomada de decisões sobre a melhor opção terapêutica para cada paciente, deve-se lembrar que a correção do AAA objetiva a prevenção da ruptura e o prolongamento da vida e é com esse fim que devemos estimar o risco de ruptura, o risco da mortalidade da operação eletiva, a expectativa de vida e a preferência do paciente.

Risco de ruptura

O diâmetro transversal dos AAA é aceito como o principal preditor do risco de ruptura.[25]

Nevitt et al.[26] reportaram que os pacientes em 5 anos de seguimento, no momento do diagnóstico, apresentavam AAA menores de 5 cm, e tiveram 0% de mortalidade, e os maiores que 5 cm, um risco anual de 5%. Reed et al.[27] estimaram que o risco anual de ruptura para os aneurismas menores que 4 cm é de 0%, quando entre 4,0 e 4,9 cm é de 1%, será de 11% para aqueles entre 5,0 e 5,9 cm e de 26% para aqueles entre 6,0 e 6,9 cm. Com resultados similares a este, o UK Trial[23] mostrou risco anual de ruptura para os AAA menores que 4 cm, entre 4,0 e 4,9 cm, entre 5,0 e 5,9 cm com valores respectivamente de 0,3%, 1,5% e 6,5%. Deve-se ressaltar que esses valores baixos do risco de ruptura se deveram provavelmente ao encaminhamento cirúrgico precoce dos pacientes que durante seguimento apresentaram velocidade de crescimento elevada ou sintomas.

Cronenwett et al.,[28] em análise multivariada, demonstraram que além da importância do diâmetro inicial do aneurisma para se determinar seu comportamento e conduta, a hipertensão arterial sistêmica e a doença pulmonar obstrutiva crônica foram preditivos independentes de ruptura em aneurismas pequenos. Associado a estes preditores de ruptura, o tabagismo de cigarros, charutos ou cigarros feitos à mão aumentou o risco relativo de morte respectivamente em 4,6, 2,4 e 14,6 vezes.[29]

A história familiar positiva não somente aumenta a incidência dos AAA nos parentes de primeiro grau como aumenta o risco de ruptura. Darling et al.[30] relataram freqüência de ruptura de 15%, 29% e 36% quando o número de acometidos foi, respectivamente, de 2, 3 e 4. Verloes et al.[31] apresentaram taxa de ruptura entre familiares acometidos de 32% contra 9% quando não ocorria o acometimento familiar.

O formato do aneurisma sacular também representa risco aumentado de ruptura pelo aumento assimétrico de tensão superficial na parede do vaso.[32]

A rápida expansão do aneurisma (velocidade de crescimento maior que 1 cm/ano) também é fator de risco para ruptura e com freqüência utilizado como critério para indicação de correção cirúrgica da aorta abdominal. Os estudos populacionais fornecem informações sobre as velocidades médias de crescimento, porém é importante lembrar que durante a evolução da doença esse crescimento oscila entre mais rápido e mais lento. Chang et al.[33] identificaram que além do diâmetro inicial do AAA no momento do diagnóstico, a velocidade de crescimento dos AAA está relacionada à idade avançada, ao tabagismo, à doença cardíaca grave, ao AVC, à hipertensão arterial e à pressão de pulso. Acredita-se ainda que a extensão do AAA e a presença de trombo mural também estejam relacionados à maior velocidade de crescimento do aneurisma. Lindholt mostrou que pequenos aneurismas com parede calcificada têm velocidade de crescimento menor que os não calcificados, influindo o excesso de cálcio do vaso na evolução dos aneurismas destes pacientes.[34]

Risco operatório

A mortalidade operatória no reparo eletivo do AAA é variada na literatura e relacionada principalmente ao volume cirúrgico do hospital em que é reali-

zado o procedimento, ao volume cirúrgico individual do cirurgião e às morbidades apresentadas pelos pacientes em estudo.

Centros de referência apresentam mortalidade para a correção do AAA infra-renal entre 1% e 5%, centros de menor volume entre 4% e 8%. A revisão de 64 estudos com esse objetivo apresentou taxa de mortalidade hospitalar média de 5,5%.[35]

Embora a experiência operatória seja importante, diversos estudos repetem os resultados apresentados pelo Estudo Canadense de Aneurismas,[36] nos quais se identificou que, quando os fatores preditivos de mortalidade operatória estão presentes, ou seja, a idade avançada, o infarto perioperatório, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a insuficiência renal, o resultado é pior. A mortalidade dos pacientes jovens, sem as morbidades citadas, foi de 1,9% contra 50%.

Expectativa de vida

Depois de se estimar o risco de ruptura e antecipar a mortalidade operatória, deve-se levar em conta a expectativa de vida do paciente ao se propor o tratamento.

Em geral, a sobrevida após 5 anos da operação diminui para 60% a 65% do esperado quando comparada com a da população geral da mesma faixa etária e sexo. A maior sobrevida em 5 anos estará associada a pacientes mais jovens, sem história de insuficiência cardíaca ou angina, sem alteração prévia de ECG, hipertrofia ventricular ou arritmia, sem DPOC e creatinina menor que 1,5.[37]

Sucintamente, vale ressaltar que:

- Para todos os segmentos da aorta, além do tamanho, a velocidade de crescimento transversal do aneurisma maior que 0,5 cm em seis meses ou 1,0 cm por ano é motivo de indicação de tratamento cirúrgico nos pacientes assintomáticos pelo risco de ruptura.[38,39]
- A experiência da equipe envolvida no tratamento dessas patologias também é fator importante. A cirurgia só deve ser indicada quando os riscos da operação em um determinado serviço forem menores que os riscos de dissecção ou ruptura da aorta.[17]
- Os pacientes com aneurismas sintomáticos devem ser operados independentemente do tamanho do aneurisma, porque aneurismas pequenos também complicam.[18]
- O advento das próteses endovasculares parece permitir o tratamento de aneurismas da aorta com diâmetros menores que os habitualmente tratados, devido ao menor risco e à menor invasividade do procedimento;[40] porém, esta conduta não é a recomendada pelos grandes *trials*.[16]

Com base nos dados expostos acima, a Tabela I apresenta de forma sintética os critérios para indicação cirúrgica dos aneurismas da aorta torácica e abdominal.

Tratamento médico

O tratamento clínico dos aneurismas da aorta torácica permanece controverso. O efeito do tratamento sobre a progressão da dilatação dos aneurismas da aorta e a sobrevida a longo prazo ainda não está completamente definido, sendo necessários estudos especificamente delineados para esse fim e seguimento mais longo dos pacientes.

Vários autores têm demonstrado benefício com o tratamento com β-bloqueador no subgrupo de pacientes com síndrome de Marfan. Shores et al.,[41] em estudo prospectivo, randomizado e controlado, mostraram que o tratamento profilático com propranolol por via oral, em um período de acompanhamento de aproximadamente 10 anos, é efetivo em diminuir a velocidade de crescimento da dilatação da aorta em pacientes adultos com síndrome de Marfan e com dilatação leve a moderada da raiz da aorta. O estudo também mostrou curva de sobrevida significativamente melhor nos pacientes tratados em comparação ao grupo controle. Existem ainda evidências de que o uso de atenolol também exerce efeito protetor sobre a aorta.[42,43] Esses resultados sugerem que o controle rigoroso da pressão arterial e da freqüência cardíaca, com a diminuição do impulso da ejeção do ventrículo esquerdo na aorta, pode protegê-la.

Tabela I. Indicação de cirurgia para os aneurismas de aorta torácica e abdominal

Indicação
• Ruptura da aorta
• Dissecção aguda da aorta como complicação do aneurisma de qualquer segmento da aorta
• Sintomas
a. Dor relacionada ao aneurisma
b. Compressão de órgãos ou estruturas adjacentes
c. Insuficiência aórtica importante associada
• Pacientes assintomáticos
a. Aorta ascendente
≥ 5,0 cm em pacientes com Marfan e valva aórtica bivalvulada
≥ 5,5 cm para os outros
b. Arco aórtico ≥ 6,0 cm
c. Aorta descendente
≥ 6,0 cm em pacientes com Marfan
≥ 6,5 cm em pacientes sem Marfan
d. Aorta abdominal
≥ 4,5 a 5,0 cm para mulheres
≥ 5,0 a 5,5 cm para homens
• Expansão do aneurisma
Velocidade de crescimento ≥ 1,0 cm/ano
• Cirurgia cardíaca associada
Aorta ascendente ≥ 4,5 cm

Os β-bloqueadores constituem atualmente a principal terapia para prevenção da dilatação aórtica em pacientes com síndrome de Marfan. Pode-se assumir que estas conclusões se aplicam também para aneurismas de aorta torácica não relacionados com a síndrome de Marfan, ampliando o uso clínico desses fármacos.

Os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina também têm sido estudados. Yetman et al.[44] mostraram melhora da distensibilidade aórtica e redução do seu índice de rigidez em pacientes com síndrome de Marfan tratados com enalapril em comparação com pacientes recebendo atenolol ou propranolol. Em estudo experimental, Habashi et al.[45] demonstraram que o bloqueador de receptor tipo I da angiotensina II pode prevenir a formação de aneurismas em modelo de camundongos com síndrome de Marfan, sugerindo a necessidade de mais estudos sobre o papel terapêutico do losartan em pacientes com síndrome de Marfan.

As estatinas também parecem ter efeito favorável na atenuação do crescimento dos aneurismas,[46,47] podendo ser consideradas como mais uma opção para associação com os β-bloqueadores.

A mudança de hábitos como a suspensão do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas também pode ter papel importante na prevenção e tratamento dos aneurismas da aorta. Homens tabagistas são 7,6 vezes mais propensos a ter aneurisma da aorta abdominal que os não tabagistas. O risco permanece após a suspensão do tabagismo, sendo três vezes maior em ex-tabagistas. O declínio do risco é muito lento com o decorrer do tempo. A duração do tabagismo também é um fator importante, com cada ano de tabagismo aumentando o risco relativo em 4%.[48] O consumo de bebidas alcoólicas também consiste em fator de risco para o aneurisma da aorta abdominal; níveis de consumo acima de 30 g/dia apresentam risco relativo ainda maior (1,6 vez).[49]

Os pacientes com aneurismas de aorta devem evitar a realização de exercícios isométricos e levantamento de peso, pois ocasionam aumento da pressão intratorácica e da pressão arterial. Exercícios aeróbicos como caminhadas e bicicleta em geral são seguros. Deve-se, no entanto, avaliar a resposta da curva pressórica durante o exercício, evitando elevações de pressão arterial acima de 180 mmHg.[50]

Resumo

A dilatação da aorta é chamada aneurisma quando seu diâmetro transversal excede uma vez e meia o diâmetro normal do vaso. A patogenia dos aneurismas verdadeiros da aorta compreende um mecanismo multifatorial de grande complexidade e ainda não totalmente elucidado. Têm grande importância os fatores genéticos, ambientais, mecânicos, infecciosos, auto-imunes e relacionados ao aumento de enzimas proteolíticas e do estresse oxidativo.

Os principais fatores de risco são o sexo masculino, a história familiar e o tabagismo, sendo este último responsável por um aumento de duas vezes do risco da doença.

A decisão da conduta para o tratamento eletivo dos aneurismas da aorta deve levar em consideração o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida do paciente.

O momento da correção cirúrgica dos aneurismas da aorta varia conforme a porção acometida. De um modo geral, em pacientes assintomáticos, deve ser indicada a correção do aneurisma de aorta ascendente com diâmetro de 5,5 cm, arco de 6,0 cm, aorta descendente de 6,5 cm e aorta abdominal entre 4,5 e 5,5 cm. Em pacientes com síndrome de Marfan, valva aórtica bivalvulada ou insuficiência aórtica, a correção deve ser mais precoce.

Velocidades de crescimento maiores ou iguais a 1,0 cm/ano apresentam maior risco de ruptura e devem ser corrigidos independentemente do diâmetro e da localização.

O tratamento clínico permanece controverso, mas alguns estudos mostram benefícios com o uso de propanolol, principalmente nos pacientes com síndrome de Marfan.

Bibliografia

1. Michel JB, Thaunat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. Art Throm Vasc Biol 2007; 27(6):1259-68.
2. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Fujii K, Akiyama N, Furutani A, Hoshii Y, Tanaka N, Ricci R, Ishihara T, Esato K, Hamano K, Matsuzaki M. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. Nat Med 2005; 11(12):1330-8.
3. Darling RC, Brewster DC, Darling C, LaMuraglia GM, Moncure AC, Cambria RP, et al. Are familial abdominal aneurysms different? J Vasc Surg 1989; 10:39-43.
4. Sandford RM, Brown MJ, London NJ, Sayers RD. The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33(4):381-90.
5. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. J Vasc Surg 2003; 38(2):329-34.
6. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. UK Small Aneurysm Trial Participants. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. Circulation 2004; 110(1):16-21.
7. Brophy CM, Reilly JM, Walker Smith GJ, Tilson MD. The role of inflamation in non-specific abdominal aortic aneurysms disease. Ann Vasc Surg 1991; 5:229-33.
8. Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflamation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31:453-63.
9. McMillan WD, Pearce WH. Inflammation and cytokine signaling in aneurysms. Ann Vasc Surg 1997; 11(5):540-5.

10. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. J Clin Invest 2002; 110(5):625-32.
11. Schmoker JD, McPartland KJ, Fellinger EK, Boyum J, Trombley L, Ittleman FP, Terrien C, Stanley A, Howard A. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in atherosclerotic and nonatherosclerotic thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133(1):155-61.
12. Barbour JR, Stroud RE, Lowry AS, Clark LL, Leone AM, Jones JA, Spinale FG, Ikonomidis JS. Temporal disparity in the induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases after thoracic aortic aneurysm formation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132:788-95.
13. Xiong W, Knispel R, Mactaggart J, Baxter T. Effects of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 deficiency on aneurysm formation. J Vasc Surg 2006; 44:1061-6.
14. Mccormick ML, Gavrilla D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. Art Thromb Vasc Biol 2007; 27(3):461-9.
15. Fontaine V, Jacob MP, Houard X, Rossignol P, Plissonnier D, Angles-Cano E, Michel JB. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. Am J Pathol 2002; 161(5):1701-10.
16. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 2003; 37:1106-17.
17. Coady MA, Rizzo JÁ, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:476-91.
18. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: Indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. Ann Thorac Surg 2002; 74:S1877-80.
19. Prenger K, Pieters I, Cheriex E. Aortic dissection after aortic valve replacement: incidence and consequences for strategy. J Card Surg 1994; 9:495-8.
20. Matsuyama K, Usui A, Akita T, Yoshikawa M, Murayama M, Yano T, Takenaka H, Katou W, Toyama M, Okada M, Sawaki M, Ueda Y. Natural history of a dilated ascending aorta after aortic valve replacement. Circ J 2005; 69:392-6.
21. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. Am J Cardiol 1991; 67:781-2.
22. Juvonen T, Ergin A, Galla JD, Lansman SL, Nguyen KH, McCullough JN, Levy D, Asla RA, Bodian CA, Griepp RB. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. Ann Thorac Surg 1997; 63:1533-45.
23. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. Lancet 1998;353:1649-55.
24. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Archer CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 2002; 346:1437-44.
25. Guirguis EM, Barber GG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. Am J Surg 1991; 162:481-3.
26. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JR Jr. Prognosis of aortic abdominal aneurysms. A population-based study. N Engl J Med 1989; 321:1009-14.
27. Reed WW, Hallett JW Jr, Damiano MA, Ballard DJ. Learning from the last ultrasound: a population-based study of patients with abdominal aortic aneurysm. Arch Intern Med 1997; 157:2064-8.
28. Cronenwett JL, Sargent SK, Wall MH, Hawkes ML, Freeman DH, Dain BJ, et al. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1990; 11:260-9.
29. Strachan DP. Predictors of death from aortic aneurysm among middle-aged men: the Whitchall study. Br J Surg 1991; 78:401-4.
30. Darling RCIII, Brewster DC, Darling RC, LaMuraglia GM, Moncure AC, Cambria RP, et al. Are familial abdominal aortic aneurysms different? J Vasc Surg 1989; 10:39-43.
31. Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetics aspects in three hundred thirteen pedigrees. J Vasc Surg 1995; 21:646-55.
32. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. J Vasc Surg 1998; 27:632-9.
33. Chang JB, Stein TA, Liu JP, Dunn ME. Risk factors associated with rapid growth of small abdominal aortic aneurysms. Surgery 1997; 121:117-22.
34. Lindholt JS. Aneurysmal wall calcification predicts natural history of small abdominal aortic aneurysms. Atherosclerosis 2008; 197(2):673-8.
35. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001; 22:197-204.
36. Johnston KW. Multicenter prospective study of nonruptedabdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. J Vasc Surg 1989; 9:437-47.
37. Johnston KW. Nonruptured abdominal aortic aneurysm: six-year follow up results from the multicenter prospective Canadian aneurysm study. Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. J Vasc Surg 1994; 20:163-70.
38. Yun KL. Ascending aortic aneurysm and aortic root disease. Coron Art Disease 2002; 13:70-84.
39. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, et al. The natural history of thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:1323-30.
40. Dias RR. Quando indicar o tratamento cirúrgico do aneurisma da aorta torácica? J SOCESP 2004; 4:5.
41. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term (beta)-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994; 330(19):1335-41.
42. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1994; 74(6):629-33.
43. Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, Engl G, Schweigmann U, Matyas G, Steinmann B, Stein JI. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: a noninvasive follow-up study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132(4):811-9.
44. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. Am J cardiol 2005; 95(9):1125-7.
45. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klei EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, GabrielsonK, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006; 312(5770):117-21.
46. Schouten O, van Laanan JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Koning J, van Urk H, Poldermans D. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 32:21-6.
47. Sukhiju R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. Am J Cardiol 2006; 97(2):279-80.
48. Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1999; 30(6):1099-105.
49. Wong DR, Willett WC, Rimm EB. Smoking, hypertension, alcohol consumption, and risk of abdominal aortic aneurysm in men. Am J Epidemiol 2007; 165(7):838-45.
50. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation 2005; 111(6):816-28.

Capítulo 3

Cirurgia da Aorta Torácica

Ricardo Ribeiro Dias
Omar Asdrubal Vilca Mejia
Noedir A. G. Stolf

Pontos-chave

- A decisão de intervenção no tratamento eletivo das doenças da aorta torácica deve levar em consideração o risco de ruptura, a mortalidade operatória e a expectativa de vida do paciente (o que somente será possível com a avaliação individualizada e o conhecimento preciso da história natural da doença).
- A história natural das doenças da aorta torácica está diretamente relacionada com a localização específica do segmento da aorta acometido e com a causa primária da doença.
- Os pacientes com aneurisma/dissecção sintomáticos devem ser operados independentemente do tamanho do aneurisma, pois os pequenos também podem acarretar complicação.
- Nos pacientes assintomáticos (maioria dos casos), o diâmetro transversal do vaso é o principal preditor de complicação e, portanto, a conduta de reparo da aorta estará baseada nesta medida. É importante lembrar que as dissecções complicam com diâmetros menores que os aneurismas.
- A velocidade de crescimento transversal da aorta > 1,0 cm/ano justifica o tratamento cirúrgico independentemente do diâmetro do vaso.
- Assim como o tabagismo é responsável pelo aumento na velocidade de crescimento transversal da aorta, a utilização dos β-bloqueadores é responsável pela diminuição dessa velocidade.
- Durante o seguimento dos pacientes com doença da aorta, é necessário informá-los que mais importante que a dúvida quanto a se será necessário o tratamento cirúrgico é o reconhecimento de quando este tratamento será necessário.
- As operações da aorta, em quaisquer dos seus segmentos, pode ocorrer com baixa mortalidade operatória, desde que realizada por grupo cirúrgico especializado, em centro especializado.

Introdução

A aorta é o maior vaso do corpo humano. Durante um período normal de vida, absorve o impacto de 2,3 a três bilhões de batimentos cardíacos enquanto distribui aproximadamente dois milhões de litros de sangue pelo corpo.

A aorta torácica é dividida em três segmentos. O segmento inicial ou aorta ascendente, por sua vez, é dividido em dois: a porção proximal, que se estende da valva aórtica à junção sinotubular, compreendendo os seios de Valsalva, sustentando as válvulas da valva aórtica e de onde se originam os óstios coronários; e a porção distal, que se estende da junção sinotubular ao arco aórtico. O arco aórtico é o segmento médio, compreendido entre o início do tronco braquiocefálico e a artéria subclávia esquerda. O segmento distal ou aorta descendente se estende desde a artéria subclávia esquerda até o diafragma.

Os diâmetros médios das aortas normais nas porções da junção sinotubular, aorta ascendente, arco aórtico e aorta descendente são, respectivamente, de 3 cm, 3,1 cm, 2,8 cm e 2,5 cm (com desvios-padrão médios de ± 0,2 cm).[1]

Morfologia da aorta torácica e alterações decorrentes do envelhecimento

A aorta é uma artéria elástica composta por três camadas: íntima, média e adventícia. A interna ou íntima

consiste de uma única camada de células endoteliais sobre uma lâmina basal ou lâmina elástica interna que separa a íntima da média. A camada média é constituída de células musculares lisas em matriz de elastina, colágeno e substância fundamental mucóide, dispostas como lamelas circulares, compondo as fibras elásticas da parede da aorta.

As unidades lamelares (lamelas elásticas concêntricas) constituem o arcabouço estrutural da camada média e servem para manter o fluxo de sangue para diante, durante a diástole. Durante a sístole, o diâmetro das lamelas aumenta, ao passo que na diástole as fibras elásticas sofrem um rebote elástico, projetando para diante o sangue no interior da aorta.[2] A aorta torácica é composta de 45 a 56 unidades lamelares, enquanto a aorta abdominal contém apenas 28 unidades, razão pela qual a última apresenta maior incidência de dilatações e/ou fenômenos de ruptura.[3]

Circundando a média, encontra-se a camada adventícia, que é constituída de tecido conectivo frouxo com fibroblastos, colágeno, elastina e substância fundamental.

O colágeno e a elastina são as principais proteínas estruturais da aorta, sendo o primeiro responsável pela força tênsil do vaso e a segunda por sua capacidade de rebote elástico. A destruição da elastina resulta na dilatação patológica da aorta, ao passo que a destruição do colágeno da parede do vaso implica sua ruptura.[4]

A fibrilina é outra proteína estrutural que contribui para a organização microfibrilar da matriz extracelular, que funciona como arcabouço para depósito de elastina durante a elastogênese. Outras proteínas estruturais da matriz extracelular são a laminina, os glicosaminoglicanos, os proteoglicanos e a fibronectina. Alterações dessas proteínas também estão relacionadas ao aumento do diâmetro da aorta.

A manutenção do diâmetro externo da aorta é função biomecânica da adventícia. A perda de células musculares lisas da média não deve alterar esse diâmetro externo.[5]

Durante o envelhecimento normal, ocorre a fragmentação das fibras elásticas, a diminuição das células musculares lisas, o colágeno torna-se mais proeminente e desorganizado, e a substância fundamental amorfa aumenta, o que provoca o enfraquecimento da parede da aorta e subseqüente dilatação.[6] Por isso, há grande aumento da incidência dos aneurismas de aorta a partir da sexta e sétima décadas de vida.

A formação dos aneurismas é decorrente da degeneração das lamelas elásticas da adventícia. A degradação da elastina se inicia nas camadas íntima e média, porém a desorganização da arquitetura da média não implica perda da função biomecânica e dilatação da aorta. A ruptura e a depleção da elastina da camada média já são máximas nos estágios iniciais da dilatação da aorta. Será somente após a degradação das lamelas elásticas da adventícia, associada ao dano do colágeno local, que ocorrerá a formação do aneurisma.[4]

Na dissecção da aorta, é a ruptura da íntima que permite ao sangue penetrar na parede aórtica e forçar a descontinuidade das camadas vasculares por extensões variáveis. Essa delaminação avança rapidamente ao longo do terço externo da média, mais delgado, possibilitando a ruptura para o pericárdio ou espaços pleurais, assim como fenômenos isquêmicos a montante e a jusante do orifício de entrada. Na dissecção do tipo A de Stanford, os pacientes são geralmente mais jovens e a degeneração do tecido elástico é o achado mais comum, ao passo que na dissecção do tipo B a lesão é secundária à degeneração da média pelo uso e desgaste do envelhecimento, acometendo em geral pacientes mais idosos.[7] A ruptura é mais freqüente na aorta proximal pelo seu maior diâmetro transverso (Lei de Laplace) e porque a aorta descendente tem camada de sustentação adicional oferecida pela pleura parietal.

Doenças da aorta torácica

Aneurisma de aorta

Definição

O aneurisma da aorta é uma dilatação irreversível que excede seu diâmetro normal para idade e peso. É denominado aneurisma quando o diâmetro transversal da aorta excede em uma vez e meia o diâmetro normal.

Aneurisma fusiforme é aquele em que toda a circunferência da aorta se encontra acometida e dilatada. No aneurisma sacular, a dilatação é restrita a uma porção da parede aórtica, estando o restante da circunferência normal. Pseudo-aneurisma é o termo utilizado quando a dilatação da aorta não envolve a íntima, o que pode ocorrer nos sítios de anastomoses, entre materiais protéticos, após trauma torácico fechado e em aneurismas micóticos.

História natural

A história natural dos aneurismas da aorta torácica (AAT) é variada por causa do amplo espectro de etiologias, da falta de grandes séries de pacientes seguidos e pelo fato de parte das evidências disponíveis sobre os fatores de risco e a razão de crescimento derivar de estudos sobre os aneurismas da aorta abdominal (AAA).

Szilagyi et al.[8] observaram que, em pacientes com AAA assintomáticos, o risco de ruptura e sobrevivência em seguimento de até dez anos dos pacientes não-operados variou conforme o tamanho inicial desses aneurismas. O risco de ruptura foi de 19,5% para os aneurismas menores que 6 cm e de 43% para os maiores que 6 cm.

Guirguis e Barbere,[9] em estudo prospectivo de portadores de AAA, relacionaram o tamanho do aneurisma, a velocidade de expansão e o risco de ruptura. Observaram que aneurismas com diâmetros menores que 4 cm

apresentaram expansão de 0,2 cm/ano, e nos maiores que 4 cm expansão variada de 0,3 cm a 0,8 cm/ano. A incidência de ruptura em seis anos de seguimento para aneurismas menores que 4 cm e de 4 a 5 cm foi, respectivamente, de 1% e 2%, ao passo que nos aneurismas maiores que 5 cm a incidência de ruptura aproximou-se dos 20%. Apesar da importante relação do tamanho do aneurisma e suas complicações, aneurismas pequenos também se rompem. Darling[10] observou 39% de ruptura nos aneurismas menores que 6 cm de diâmetro, que durante a evolução não foram operados.

Coady et al.[11] observaram comportamento semelhante nos AAT. O diâmetro médio relacionado à ruptura ou dissecção foi de 6 cm, já que os aneurismas da aorta ascendente e arco se romperam ou dissecaram com diâmetro médio de 6 cm e os da aorta descendente ou toracoabdominal com 7,2 cm. Os pacientes dessa série, portadores de síndrome de Marfan, apresentaram essas complicações com diâmetros menores que 5 cm. Dapunt et al.[12] observaram razão de crescimento maior nos aneurismas com diâmetro maior que 5 cm no momento do diagnóstico, experiência não compartilhada por Hirose et al.,[13] que não observaram esses efeitos do tamanho sobre a velocidade de crescimento nos AAT.

Manifestações clínicas

Um dos aspectos mais importantes no manuseio dos pacientes com aneurisma da aorta é determinar o momento ideal para a indicação do tratamento cirúrgico.

Aproximadamente 75% dos aneurismas da aorta são assintomáticos[14] e diagnosticados ao acaso em exames de rotina ou na investigação de outras doenças.

Quando sintomáticos, podem se manifestar como dor torácica, lombar ou abdominal, com ou sem instabilidade hemodinâmica. Nas situações de ruptura da aorta, poderá ou não ocorrer exteriorização do sangramento, tamponamento cardíaco, hemotórax, hemomediastino, sangramento para o retroperitônio, sinal de Einstein, hematêmese, hemoptise e hemoptóicos.

Quando houver comprometimento da valva aórtica com insuficiência valvar, o paciente poderá apresentar insuficiência cardíaca. Sinais ou sintomas relacionados ao efeito de massa da dilatação aneurismática secundária à compressão de estruturas adjacentes, como síndrome de veia cava superior, disfagia, insuficiência respiratória e disfonia, também podem estar presentes. Poderão ocorrer fenômenos embólicos manifestados, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou sinais de embolia periférica.

Tratamento

A moderna cirurgia para a correção do aneurisma de aorta é profilática, algumas vezes terapêutica e raramente paliativa. A razão de ser profilática é evitar a ruptura da aorta com suas conseqüências. Independentemente da localização, do fator etiológico e dos sintomas, a evolução de todos os aneurismas será a ruptura ou a dissecção da aorta. Portanto, a decisão de quando o paciente deve ou não ser encaminhado ao tratamento cirúrgico profilático leva em consideração o risco de ruptura associado às comorbidades relacionadas.

Quando o paciente apresentar sintomas relacionados ao aneurisma, a cirurgia é justificada em bases terapêuticas, especialmente porque o risco de ruptura é maior, independentemente do diâmetro ou da localização. Entretanto, ainda existe controvérsia para os pacientes assintomáticos.

Os aneurismas da aorta torácica assintomáticos devem ser encaminhados para o tratamento cirúrgico, segundo alguns, quando o seu diâmetro exceder os 5 cm, pela baixa mortalidade do procedimento (inferior a 2%), associada ao risco de ruptura com diâmetros maiores que 5 cm.[15-17] Svensson et al.[18] mostraram que 12% dos seus pacientes com aneurismas de aorta apresentaram ruptura com diâmetros menores que 5 cm.

No InCor-HC-FMUSP, os aneurismas da aorta ascendente são operados quando apresentam diâmetro maior que 5,5 cm, seja pelo aumento do risco de ruptura que ocorre entre 5,5 cm e 6 cm (aumento abrupto de 30%) seja pela pior sobrevida que apresentam em cinco anos quando se tornam maiores que 6 cm (redução na expectativa de vida de 20% a 40%). Na ectasia anuloaórtica, com ou sem insuficiência aórtica associada, a possibilidade de correção da dilatação da aorta associada à preservação da valva aórtica permite que esse procedimento seja indicado mais precocemente, com diâmetro de 5 cm. Nas situações de valva aórtica bivalvulada, a substituição da aorta ascendente deve ser feita quando esta atingir 5 cm, assim como nos aneurismas saculares, pelos mesmos motivos de complicações.

Em procedimentos associados, aorta ascendente com diâmetro maior ou igual a 4,5 cm também deve ser substituída. Os aneurismas do arco aórtico, pela morbidade neurológica do procedimento, são operados com diâmetro a partir de 6 cm. Os aneurismas da aorta descendente ou toracoabdominais, pela complexidade e pelos riscos de isquemia medular e esplâncnica, são operados quando maiores que 6,5 cm de diâmetro. O advento das próteses endovasculares permitiu, para lesões específicas, o tratamento com diâmetros menores, pela menor invasividade e pelo risco do procedimento.[19]

Pacientes portadores de síndrome de Marfan ou Ehler-Danlos têm indicação com diâmetros menores, entre 4,5 cm e 5 cm, pois, em razão das alterações do tecido conjuntivo, apresentam risco aumentado de complicação com diâmetros menores (dissecção ou ruptura).[15-17]

Além do tamanho, a velocidade de crescimento transversal do aneurisma maior que 0,5 cm/6 meses ou 1 cm/ano é motivo de indicação de tratamento cirúrgico nos pacientes assintomáticos pelo risco de ruptura.[15]

Dissecção de aorta

Definição

A dissecção da aorta é um evento patológico agudo, caracterizado pela delaminação da camada média, a partir de uma ruptura da íntima, criando uma falsa luz por onde o sangue corre paralelamente à luz verdadeira por extensão variada. A ruptura da camada íntima ocorre principalmente nos pontos de fixação do vaso em que a tensão superficial é maior, isto é, na junção sinotubular e no istmo da aorta.

Classificações

O tempo de início do evento da dissecção determina sua classificação em aguda ou crônica. Quando o início do evento é menor que duas semanas, define-se como dissecção aguda; nos casos de processos mais tardios, como dissecção crônica.

Classificações que consideram o segmento da aorta acometido também foram propostas (Figura 1). A primeira foi proposta por DeBakey et al.[20] A dissecção será do tipo I quando houver acometimento da aorta ascendente com a delaminação estendendo-se pelo arco aórtico e aorta descendente por extensões variadas. Será do tipo II quando a delaminação se restringir à aorta ascendente e do tipo III quando a delaminação se estender a partir da artéria subclávia esquerda em direção ao diafragma (IIIa) ou até o abdome (IIIb).

Em outra conhecida classificação descrita por Daily et al.,[21] caracteriza-se Stanford tipo A quando ocorre o comprometimento da aorta ascendente e Stanford tipo B quando o acometimento acontece a partir da artéria subclávia esquerda. Quando a delaminação acomete o arco aórtico, sem o comprometimento da aorta ascendente, tem-se Stanford tipo B, diferentemente do que se fazia antes.[20]

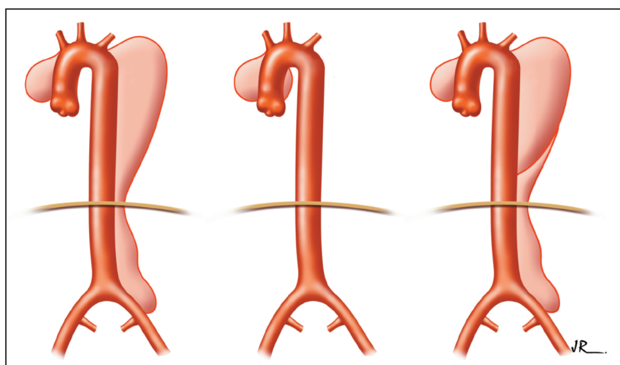


Figura 1. Classificação das dissecções da aorta proposta por DeBakey et al.[20] e Daily et al.[21] Tipo I ou Stanford tipo A: delaminação da aorta ascendente que se estende por extensão variada da aorta descendente; tipo II ou Stanford tipo A: delaminação da aorta ascendente que se restringe à aorta ascendente; tipo III ou Stanford tipo B: delaminação da aorta descendente que se estende por extensão variada; IIIa: se for restrita à aorta descendente torácica; IIIb: se se estender até a aorta abdominal.

O reconhecimento dessas classificações é necessário, pois será importante no tratamento a ser empregado em razão da diferença de comportamento da moléstia, conforme sua localização e tempo de acometimento.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes portadores de dissecção aguda da aorta apresenta dor intensa, de início súbito, caráter migratório e geralmente descrita como sensação de rasgamento ou pontada. A localização inicial da dor sugere o local do início da dissecção. Nas dissecções proximais, a dor começa no precórdio, irradia-se para pescoço, braços e mandíbula, antes de migrar para costas, região lombar ou membros inferiores. Nas dissecções distais, é preferencialmente referida como dor nas costas, irradiada para dorso, abdome ou membros inferiores. Difere da isquemia miocárdica pela infreqüente associação com náusea e vômitos, pela intensidade crescente e possível isquemia de territórios adjacentes.[22-24]

O acometimento das artérias emergentes da aorta ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com dissecção da aorta. O prejuízo da perfusão coronária caracterizando angina pode ocorrer em até 3% dos pacientes; o comprometimento dos vasos do arco aórtico resultando em agitação psicomotora, perda da consciência e acidente vascular cerebral pode acometer até 7% dos pacientes; o déficit motor em membros inferiores secundários à isquemia medular em 1% a 2,5% dos pacientes; a insuficiência renal está presente em 6% a 8% dos pacientes; a angina abdominal por isquemia mesentérica em 1,5%; e a isquemia de membros inferiores por prejuízo da perfusão ilíaco-femoral em 13% dos pacientes.[22-24]

O comprometimento da valva aórtica ocorre em torno de dois terços dos pacientes com dissecção proximal, e, em mais da metade dos casos, a insuficiência valvar é importante e acompanhada de dispnéia, pela insuficiência cardíaca secundária à regurgitação aórtica.[22-24]

O tamponamento cardíaco, um dos principais responsáveis pela instabilidade hemodinâmica desses pacientes com comprometimento proximal da aorta, pode estar presente entre 20% e 40% dos casos, variando conforme a brevidade do diagnóstico e encaminhamento do paciente para a correção cirúrgica. Pode também ocorrer ruptura da aorta descendente ou abdominal manifestada por hemotórax, hemoperitônio ou sangramento para o retroperitôneo.[22-24]

Tratamento

As dissecções agudas proximais (tipo I e II de DeBakey ou Stanford tipo A) deverão sempre ser encami-

nhadas para cirurgia o mais precocemente possível, em razão de sua história natural: o risco de ruptura nas primeiras 24-48 horas varia de 1% a 2% por hora e no final de duas semanas apresenta mortalidade variável de 60% a 90% dos casos.[25] Já as dissecções distais (tipo III de DeBakey ou Stanford tipo B) apresentam comportamento mais benigno na fase aguda com mortalidade em torno de 10%, não justificando o tratamento cirúrgico, a não ser quando associadas às suas complicações de ruptura ou isquemia.

Quando a dissecção da aorta for crônica, as indicações do tratamento cirúrgico serão as mesmas utilizadas para os aneurismas da aorta. Vale ressaltar que as dilatações secundárias à dissecção da aorta apresentam ruptura com diâmetros menores que aquelas secundárias ao aneurisma verdadeiro da aorta.

Variantes das dissecções da aorta torácica

Úlceras ateroscleróticas penetrantes

Descritas pela primeira vez por Shennan em 1934,[26] as úlceras ateroscleróticas penetrantes (UAP) caracterizam-se por apresentar placas ateromatosas que ulceram e desorganizam a lâmina elástica interna, penetrando profundamente por meio da íntima até a camada média da aorta. Presentes em pacientes com doença aterosclerótica avançada, essas placas podem provocar dissecção localizada intramedial, associada a grau variável de hematoma na parede da aorta, podendo se estender até a adventícia e formar pseudo-aneurismas, ou podem romper nas cavidades torácicas, mediastino e abdome.[27]

Hematoma intramural

Descrito pela primeira vez por Krukenberg em 1920,[28] o hematoma intramural foi considerado uma dissecção aórtica sem ruptura da íntima. O hematoma intramural (HIM) supostamente se inicia pela ruptura dos *vasa vasorum*, formando hematoma na camada média da aorta. Pode ocorrer espontaneamente em pacientes hipertensos, associado a UAP ou após traumatismos torácicos não-penetrantes.

Manifestações clínicas[29]

A maioria dos pacientes apresenta dores lancinantes no precórdio ou nas costas, de início súbito, podendo demonstrar características migratórias (principalmente no HIM). Não costuma haver associação com eventos isquêmicos (diferentemente do que ocorre nas dissecções clássicas).

Os pacientes com dissecção tipo B, UAP e HIM (idade média, respectivamente, de 69,9, 73,9 e 74 anos) são mais idosos que aqueles portadores de dissecção do tipo A (média de 56,5 anos) ($p = 0,0001$).

Ocorre concomitância com o aneurisma de aorta abdominal em 42% das UAP e 29% dos HIM.

Localizam-se preferencialmente na aorta torácica descendente, sendo a UAP em 89,5% das vezes e o HIM em 70,5%, por causa da associação com a doença aterosclerótica.

A incidência de ruptura na fase aguda da UAP foi de 42% e no HIM de 35%. Com exceção de um paciente, todos os acometimentos da aorta ascendente evoluíram à ruptura durante a fase aguda.

Tratamento

Os pacientes portadores de dissecção atípica da aorta torácica requerem tratamento à semelhança dos portadores das dissecções clássicas da aorta.

Síndrome de Marfan

Definição

Trata-se de um distúrbio sistêmico do tecido conjuntivo, secundário à mutação genética do gene da fibrilina, localizado no braço longo do cromossomo 15.[30] Sua prevalência na população americana é de 4 a 6 por 100 mil habitantes.[31] Mais de cem mutações genéticas do gene da fibrilina já foram descritas e relacionadas à síndrome em questão.

Manifestações clínicas

O diagnóstico clínico depende do reconhecimento das alterações fenotípicas específicas, correlacionadas à história familiar e genética.

Manifestações ósseas[32]

A dolicoestenomelia, primeiramente descrita por Antoine Marfan em 1896, é freqüente nessa síndrome. Consiste na redução da razão do segmento superior para o inferior (menor que 0,85 em caucasianos e menor que 0,78 para a ascendência africana) ou na razão do comprimento dos braços para a altura maior que 1,05. A aracnodactilia (sinal do punho e do polegar), a deformidade da parede torácica anterior (*pectus excavatum* ou *carinatum*) e a escoliose também são sinais freqüentes. Ocorrem ainda redução da extensão dos cotovelos (menor que 170º), pé plano, protrusão acetabular, alterações da face como dolicocefalia, hipoplasia malar, abóbada palatina alta com dentes aglomerados, retrognatismo e enoftalmia.

Manifestações oculares[31,32]

A ectopia do cristalino é o achado mais freqüente (60%). A córnea achatada, o maior comprimento axial

do globo ocular e a hipoplasia da íris são manifestações clínicas primárias da síndrome. A miopia, a ambliopia, o glaucoma, a catarata e o descolamento de retina também são achados comuns.

Manifestações cardiovasculares[31,32]

As anomalias cardiovasculares estruturais ocorrem em mais de 80% dos pacientes com Marfan. As manifestações mais comuns incluem a dilatação da aorta ascendente (envolvendo a região dos seios de Valsalva), a regurgitação aórtica, a dissecção da aorta e o prolapso da valva mitral com ou sem regurgitação mitral. A prevalência das manifestações cardiovasculares varia com a idade. Na criança, o prolapso da valva mitral e a regurgitação mitral grave são as manifestações mais comuns. Em adultos, predominam a dilatação da porção proximal da aorta ascendente, a regurgitação aórtica e a dissecção.

Manifestações de outros sistemas[33,34]

O pneumotórax espontâneo ocorre em 5% dos indivíduos com Marfan. Podem ser encontradas bolhas nos ápices dos pulmões desses pacientes. Podem ocorrer alterações na pele e tegumento com presença de estrias atróficas, hérnias recorrentes ou incisionais. Por fim, a ectasia dural lombossacra, presente em mais de 40% dos pacientes com síndrome de Marfan, pode ser responsável por dores persistentes na região lombar inferior.

Doença inflamatória da aorta

Definição

A presença de células inflamatórias nas camadas média ou adventícia da aorta é um indicativo de aortite. Macroscopicamente a doença inflamatória da aorta é caracterizada por um espessamento da parede do vaso que pode variar desde infiltrado edematoso na fase aguda até cicatriz fibrosa nos estádios mais avançados. Embora de origem desconhecida, acredita-se na relação com doença auto-imune.

As doenças inflamatórias da aorta compõem amplo espectro de alterações histológicas. A mais comum é a doença de Takayasu. Também faz parte desse grupo a arterite de células gigantes (aortite granulomatosa), a aortite reumática, a doença de Behcet, a espondilite anquilosante, entre outras.

Doença de Takayasu

Classificação anatômica

- Tipo I: Comprometimento do arco aórtico. Descrito por Shimizu em 1951 como doença caracterizada por isquemia cerebral, distúrbios visuais e redução do fluxo sangüíneo nas extremidades superiores do corpo.
- Tipo II: Comprometimento toracoabdominal. Descrito por Kimoto em 1979 como coartação atípica da aorta toracoabdominal associada a hipertensão arterial (freqüentemente de origem renovascular) e isquemia mesentérica.
- Tipo III: Comprometimento difuso. Descrito por Inada em 1965 como comprometimento difuso da aorta e dos principais ramos.
- Tipo IV: Comprometimento da artéria pulmonar. Descrito por Oota em 1940 e complementado por Lupi-Herrera em 1977 como hemoptise ou hipertensão pulmonar secundária à estenose e inflamação do tronco e ramos principais da artéria pulmonar.
- Tipo V: Aneurismático. Descrito por Ueno em 1967 como aneurisma difuso da aorta e de seus ramos principais.

Morfologia

As aortas dos pacientes com arterite de Takayasu apresentam paredes espessadas, a íntima aumentada por fibrose, degeneração da camada média com perda de células musculares lisas e tecido elástico, hemorragia, proliferação dos *vasa vasorum* e espessamento da adventícia. A fase aguda da doença é caracterizada por infiltrado de células inflamatórias, entre elas: linfócitos, histiócitos, células gigantes, plasmócitos e polimorfonucleares. O padrão histológico dos *vasa vasorum* é o infiltrado perivascular de células mononucleares, resultando no típico aspecto de casca de cebola. Na fase crônica, ocorre a obliteração desses vasos com formação de densa fibrose local.

O acometimento de todas as camadas da aorta ocorre em extensões variadas, podendo atingir toda a aorta ou segmentos espaçados por aorta sem doença. Podem-se ainda observar sobre a cicatriz antiga áreas novas com doença ativa, o que define o caráter progressivo da doença. Quando predominar a necrose, haverá tendência à evolução para a formação de aneurismas. Quando predominar o componente proliferativo da íntima, será preponderante a doença oclusiva da aorta e de seus ramos.

Manifestações clínicas

O diagnóstico de doença de Takayasu deve ser suspeitado principalmente quando mulheres jovens apresentarem sinais de doença oclusiva, principalmente com ausência de pulso carotídeo, subclávio, braquial ou radial e história de febre recente de origem desconhecida.

Ishikawa[35] propôs critérios diagnósticos para a doença aguda:

- A paciente freqüentemente tem menos que 40 anos de idade.
- Presença de doença em artéria subclávia direita ou esquerda.

- Presença de quatro ou mais critérios menores: elevada taxa de sedimentação eritrocitária, hipertensão, insuficiência aórtica, ectasia ânulo-aórtica, lesão da artéria pulmonar, da carótida comum esquerda, do tronco braquiocefálico, da aorta descendente ou abdominal. Se ambas as artérias subclávias estiverem comprometidas, somente dois critérios menores serão necessários para o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento clínico da fase aguda com corticoterapia isolada pode ser eficiente para o alívio dos sintomas sistêmicos em mais de 75% dos pacientes.[36] Kerr et al.[37] conseguiram resolução da fase aguda em 80% de seus pacientes com a associação de ciclofosfamida ou metotrexate a corticoterapia. O tratamento cirúrgico da doença oclusiva pode ser feito com derivações por enxertos ou por angioplastias, e os segmentos dilatados, por interposição de enxertos tubulares. A recidiva da doença com reestenoses ou dilatações não é pequena.

Diagnóstico das doenças da aorta

O diagnóstico das doenças da aorta, quando não associado às suas complicações de ruptura ou dissecção, na maioria das vezes é achado ocasional de exame de rotina para investigação de outras doenças. Somente o aneurisma da aorta abdominal pode ser identificado secundariamente ao exame físico do paciente.

Historicamente, o método clássico no estudo das doenças da aorta foi a arteriografia. Em razão da sua invasividade, das suas limitações e dos seus efeitos adversos, a angiografia é hoje um exame pouco utilizado.

A ecocardiografia, a tomografia e a ressonância magnética constituem modalidades não-invasivas eficientes e comumente disponíveis para o estudo da aorta.

Aortografia

Historicamente proposto por Seldinger em 1953, esse método de visualização direta da aorta foi, até há pouco tempo, considerado a melhor forma para o diagnóstico das doenças da aorta. É capaz de mapear toda a aorta e, pela imagem bidimensional, caracterizá-la tridimensionalmente, fornecendo informações precisas sobre os seus ramos, orifícios de entrada e reentradas, locais de ruptura, ulcerações e pseudo-aneurismas. Suas limitações se devem ao fato de proporcionar somente avaliação endovascular, não possibilitando a identificação de trombos ou do estado da parede da aorta. Pode apresentar complicações relacionadas ao uso de cateteres, ao uso de contraste (reações alérgicas e insuficiência renal), complicações neurológicas como o acidente vascular cerebral, convulsão, paraplegia, entre outras.[38]

Ecocardiografia transesofágica (TEE)

A ecocardiografia fornece avaliação completa em relação às funções sistólica e diastólica dos ventrículos esquerdo e direito, ao funcionamento das valvas cardíacas, à espessura de parede do músculo cardíaco, à avaliação de isquemia regional e à presença de derrame pericárdico. A visualização da aorta apresenta limitações principalmente na porção distal ascendente e na transição arco aórtico – aorta descendente pelo distanciamento dessas porções em relação ao esôfago (localização do transdutor) e pela interposição de estruturas como o brônquio fonte direito. O ecocardiograma transtorácico apresenta muitas limitações para o estudo da aorta torácica. A sua grande vantagem se deve ao fato de ser um método de aquisição de imagem portátil, permitindo ser trazido à beira do leito para a rápida realização do diagnóstico.[39]

Tomografia computadorizada (TC)

Trata-se de método diagnóstico não-invasivo cuja formação de imagem depende da atenuação radiográfica dos tecidos e dos meios de contraste para a visualização da imagem. Apresenta grande disponibilidade no nosso meio, é de rápida execução e possibilita imagens de reconstrução tridimensional com alta definição. É capaz de fornecer informações sobre as estruturas adjacentes à aorta, a espessura da parede ventricular, a presença de calcificação de coronárias, de derrame pericárdico e suas alterações, das dimensões da aorta, sua extensão comprometida, sobre a presença de trombos, as características da parede da aorta, suas delaminações, hematomas, ulcerações, as principais ramificações e suas oclusões. As desvantagens da utilização desse método se relacionam à possibilidade de alergia ao contraste necessário e à insuficiência renal.[38]

Ressonância magnética (RM)

É um método diagnóstico cujas imagens baseiam-se na concentração do hidrogênio móvel do sangue e dos tecidos para gerar a imagem. A indicação é semelhante à TC e tem alta definição e possibilidade de reconstrução tridimensional de imagens. Apresenta vantagem em relação à TC por não expor o paciente à radiação ionizante, nem à administração de contrastes iodados. As desvantagens estão relacionadas ao custo mais elevado do exame e à execução demorada, não sendo, portanto, prático para pacientes politraumatizados ou clinicamente instáveis. Está contra-indicado para pacientes portadores de próteses metálicas, como marca-passo ou clipes cirúrgicos.[38]

Técnicas operatórias

Cirurgias na aorta ascendente

O tratamento cirúrgico convencional para os aneurismas da aorta ascendente com comprometimento da

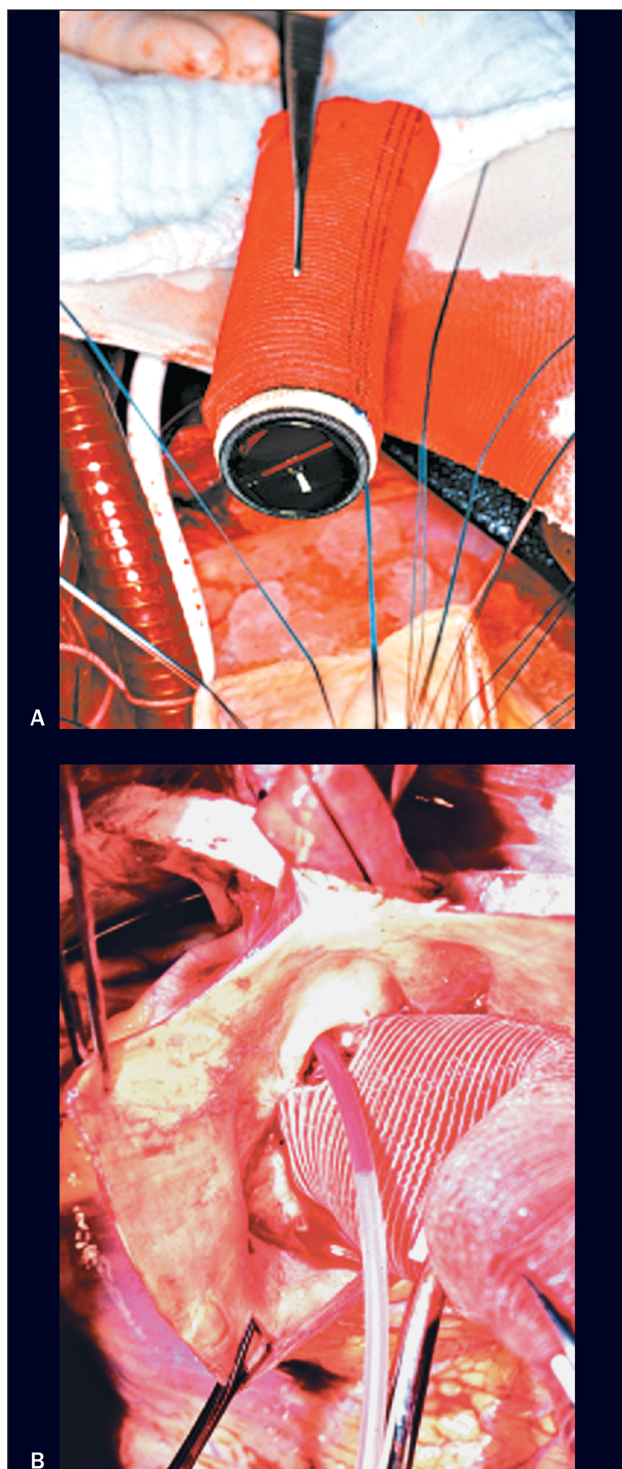


Figura 2. Na correção dos aneurismas da aorta ascendente ou nas ectasias ânulo-aórticas, uma opção técnica é a substituição da porção dilatada por um tubo valvulado, com o implante dos óstios coronários que ficariam excluídos da circulação sistêmica. A fotografia ilustra a operação de Bentall e De Bono. A: interposição do tubo valvulado; B: reimplante do óstio da coronária direita após o reimplante do óstio esquerdo.

região sinotubular, associados a insuficiência aórtica, é a interposição de conduto valvulado com reimplante dos óstios coronários no enxerto. A operação, proposta por Bentall e De Bono em 1966,[40] é, há muito tempo, estabelecida na literatura pela sistematização técnica e excelência dos resultados imediatos e tardios (Figura 2). Outra operação clássica para o mesmo fim é a de Cabrol[41] (Figura 3). Essa operação é utilizada, hoje, principalmente quando os óstios coronários estiverem muito próximos ao anel aórtico ou em reoperações, quando a dissecção da aorta ascendente e óstios coronários representam risco adicional de lesão iatrogênica.

Problemas relacionados à necessidade de anticoagulação continuada e à presença de prótese valvular mecânica (tromboembolismo e endocardite) estimularam, entretanto, o desenvolvimento de alternativas técnicas operatórias à utilização do conduto valvulado.

Com esse objetivo, desenvolveu-se a operação da substituição radical da aorta ascendente com preservação da valva aórtica. As duas técnicas operatórias descritas foram a do remodelamento e a do reimplante, respectivamente propostas por Yacoub em 1983[42] e David e Feindel em 1992[43] (Figura 4).

Em ambas as operações, é necessária a completa ressecção da porção proximal da aorta ascendente, preservando uma pequena rima de tecido da aorta de 3 a 5

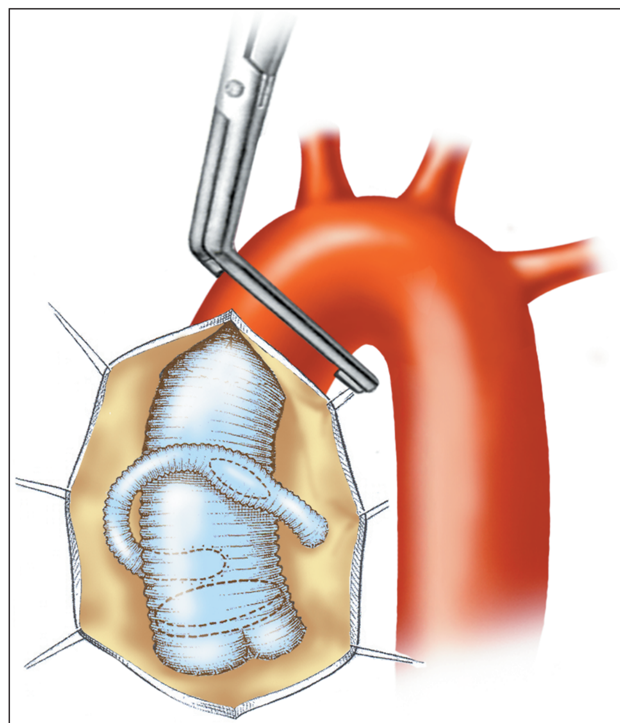


Figura 3. Desenho esquemático da operação de Cabrol. Substituição da valva aórtica e da aorta ascendente por conduto valvulado e reimplante de enxerto tubular anastomosado entre os óstios coronários esquerdo e direito no conduto valvulado látero-lateralmente.

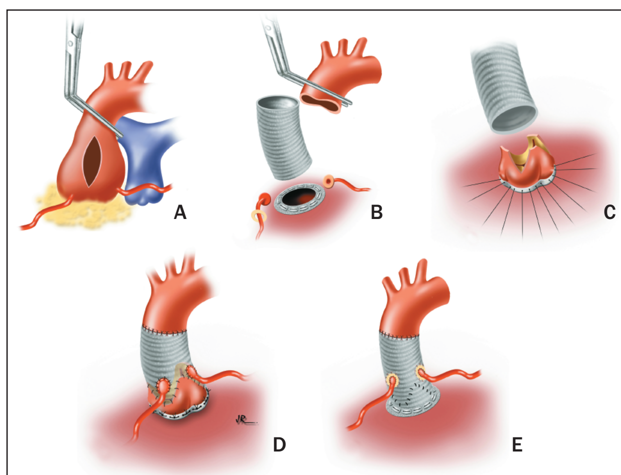


Figura 4. Desenho esquemático das operações de substituição radical da aorta ascendente com preservação da valva aórtica. A: abordagem direta do aneurisma da aorta ascendente; B: ressecção de toda a aorta ascendente comprometida, isolando os óstios coronários dissecados; C: valva aórtica, pilares comissurais e pequena rima de aorta preservados com pontos de reparo passados no plano subvalvar aórtico; D: aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica (operação do remodelamento); E: aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica (o enxerto envolve externamente os pilares comissurais e a sua fixação no tubo é feita por dentro dele – operação do reimplante).

mm do anel aórtico e pilares comissurais para posterior sutura no enxerto. Os óstios coronários também são dissecados e reparados como dois botões. Após a reavaliação dos folhetos da valva aórtica, mantém-se o procedimento, desde que haja boa coaptação entre eles.

Na técnica do remodelamento, para a continuação do procedimento, recorta-se o enxerto escolhido longitudinalmente, dividindo-o em três, a fim de formar os três novos seios de Valsalva. A seguir, essas três "línguas" são suturadas nas rimas de aorta preparadas anteriormente. Completa-se a operação com o reimplante dos óstios coronários e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 5).

Na técnica do reimplante, o enxerto é fixado externamente, envolvendo o anel aórtico e pilares comissurais, abaixo dos folhetos da valva aórtica. A rima de aorta, previamente preparada, é suturada por dentro do enxerto, fixando a valva aórtica. Completa-se o procedimento com o reimplante dos óstios coronários e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 6).

A diferença básica dos dois procedimentos é a falta da fixação anular que ocorre na técnica do remodelamento, o que possibilita futura dilatação anular e recidiva da insuficiência aórtica. No que se refere à possibilidade de não-reconstrução dos novos seios de Valsalva, ocorrem alteração da dinâmica da perfusão coronária e possível

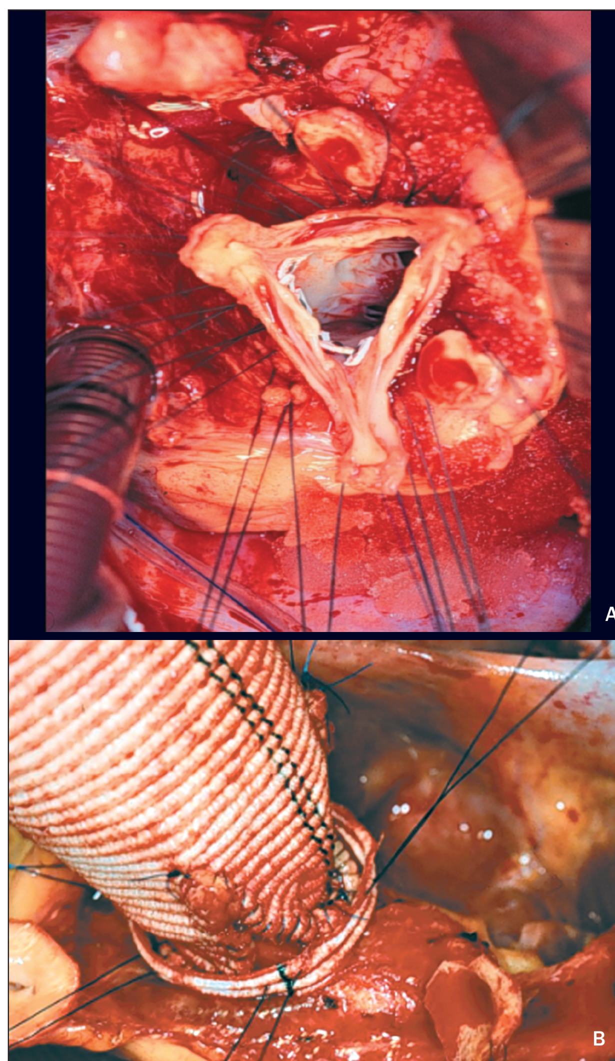


Figura 5. A: fotografia intra-operatória ilustrando a ressecção completa da aorta ascendente, permanecendo somente a valva nativa, os pilares comissurais e os óstios coronários; B: fotografia intra-operatória ilustrando o enxerto suturado reconstruindo os seios de Valsalva e anel tubular colocado na base desta neoaorta, fixado em parte do esqueleto fibroso do coração e anel aórtico para impedir a dilatação futura da porção proximal da aorta.

traumatismo dos folhetos da valva aórtica no enxerto, resultando em lesão estrutural e insuficiência aórtica, que pode ocorrer quando se utiliza a técnica do reimplante.[44,45]

O seguimento tardio comparativo mostra que, com a técnica do reimplante, houve menor recidiva da insuficiência aórtica, assim como menor necessidade de reoperação.[42,44]

Cirurgias no arco aórtico

As operações sobre o segmento do arco aórtico evoluíram em paralelo às técnicas de proteção cerebral,

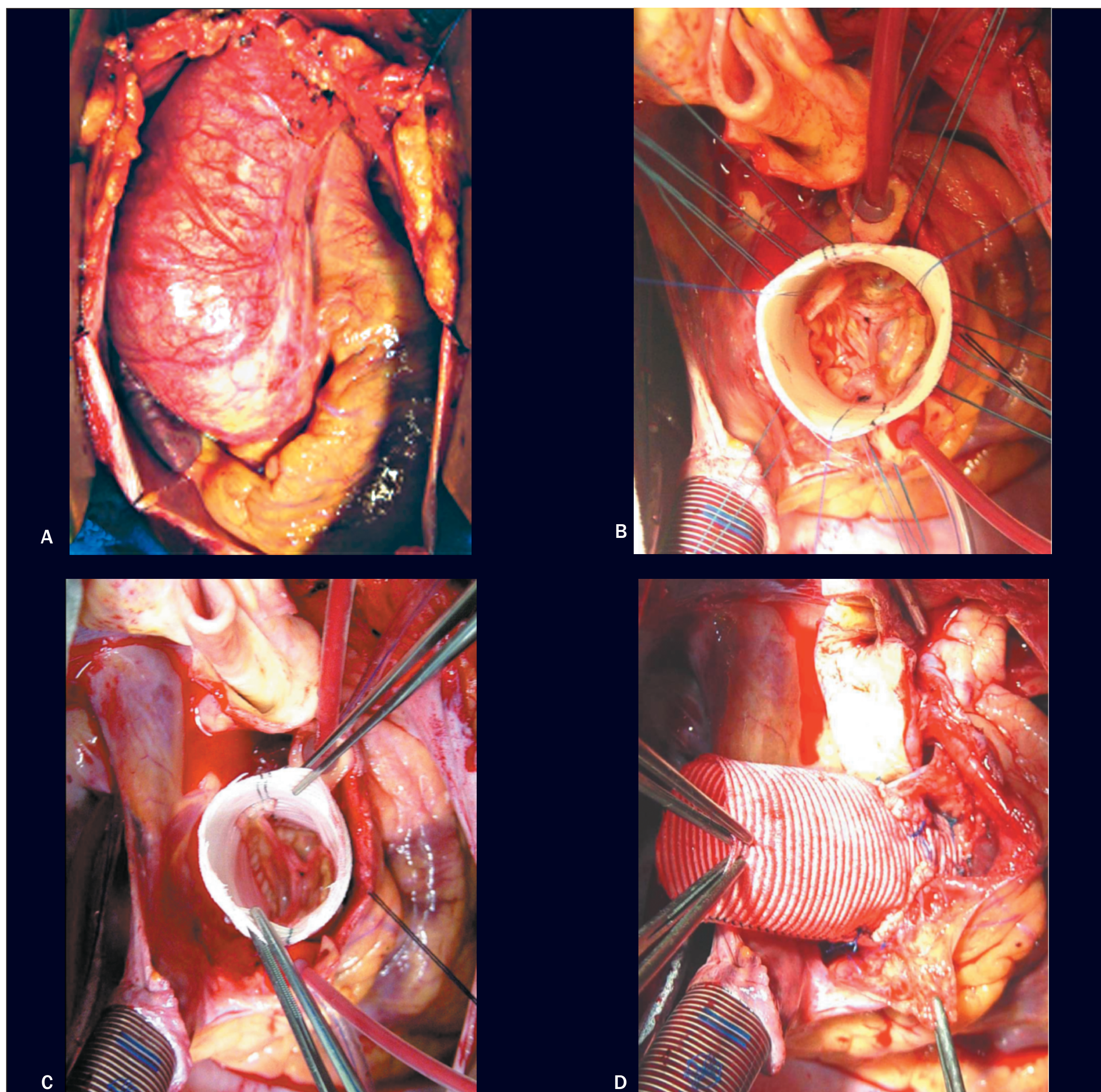


Figura 6. A: fotografia intra-operatória do aneurisma da aorta ascendente; B: após a passagem dos pontos no plano subvalvar e no enxerto, este é fixado na via de saída do ventrículo esquerdo; C: fixação dos pilares comissurais e anel aórtico no enxerto, o que oferece sustentação externa a esta estrutura; D: reimplante dos óstios coronários no enxerto, ilustrando o aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica.

uma vez que a interrupção do fluxo sangüíneo nessa região é necessária para a interposição do enxerto, ramificado ou não, no arco aórtico.

Os principais métodos de proteção cerebral para as cirurgias no arco aórtico são:

- *Parada circulatória total em hipotermia profunda*: por meio dessa técnica é possível reduzir o metabolismo cerebral e o tempo para as correções mais simples das anomalias no arco aórtico (redução de 5% a 7% do metabolismo cerebral para cada grau centígrado que diminui a temperatura). Essa técnica apresenta como vantagens: campo operatório exangue, a não-manipulação da aorta que pode reduzir o risco de embolia cerebral, além de ser um procedimento simples que não precisa de equipamento adicional. A desvantagem está relacionada ao limitado tempo de segurança obtido na parada circulatória total (em torno de trinta minutos na temperatura de 15 a 18°C).[46]

- *Associação da perfusão cerebral retrógrada pela veia cava superior à hipotermia profunda*: a perfusão retrógrada é mantida com fluxo entre 100 e 500 ml/min, para manter pressão de perfusão entre 15 e 25 mmHg. Ela confere benefício adicional de proteção cerebral, apesar de toda controvérsia, pela possibilidade de retirada de debris embólicos, manutenção da hipotermia cerebral e pelo fato de conferir parcial suporte metabólico e de perfusão, estendendo por pequeno período a segurança de tempo para atuar no arco aórtico.[47]
- A perfusão anterógrada seletiva pelo tronco braquiocefálico, ou artéria subclávia direita e carótida esquerda associada a hipotermia moderada (de 25 a 28°C), é hoje o método mais efetivo de proteção cerebral, pois permite "tempo ilimitado" de perfusão cerebral contínua, mantendo-se pressão de perfusão entre 50-70 mmHg, com resfriamento cerebral homogêneo em hipotermia moderada, e conseqüente redução de incidência de desordens neurológicas transitórias e definitivas, o que permite qualquer tipo de intervenção sobre o arco aórtico em parada circulatória sistêmica.[48]

Cirurgias na aorta descendente

As operações sobre esse segmento da aorta apresentam morbidade e mortalidade elevadas, principalmente em função das complicações relacionados à isquemia medular.

A isquemia medular pode ocorrer em três períodos distintos:

- *Durante o clampeamento da aorta descendente*: nesse período, ocorre aumento súbito da pós-carga (que pode ser prejudicial à função ventricular esquerda), aumento da produção liquórica com conseqüente aumento da pressão do líquor cefalorraquidiano, em razão da estimulação dos barorreceptores aórticos e hipertensão no cérebro, além de concomitante hipotensão acentuada dos territórios situados distalmente ao clampe da aorta. Após trinta minutos, o risco de paraplegia acentua-se rapidamente.[49] As medidas a serem tomadas durante esse período para a redução da incidência de paraplegia são: drenagem liquórica (para manter a pressão do líquor em torno de 10 mmHg), assistência circulatória esquerda átrio esquerdo-aorta distal com fluxo entre 1.500 e 2.500 ml/min, para manter pressão de perfusão distal em torno de 70 mmHg e hipotermia moderada (32°C).[50]
- Após a remoção do clampe, caso não sejam perfundidas as artérias espinhais importantes, a lesão ocorrerá por manutenção da isquemia quando não houver o adequado reimplante das artérias intercostais ou quando houver associação de fenômenos de lesão por reperfusão.

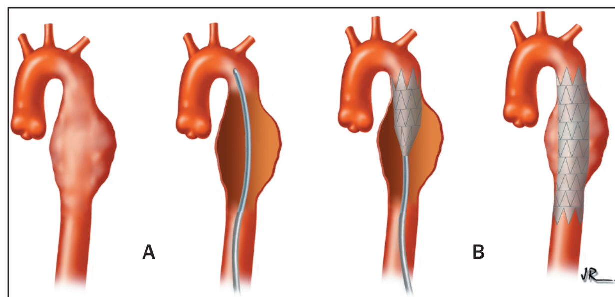


Figura 7. Na correção das doenças da aorta descendente – seja aneurisma, dissecção, UAP ou HIM –, o tratamento endovascular com prótese auto-expansível é recurso alternativo às interposições de tubo de dacron. A: introdução endovascular do dispositivo pela artéria femoral direita; B: *stent* de aorta aberto, ocluindo o orifício de entrada da dissecção da aorta descendente.

- *Paraplegia no pós-operatório tardio*: fenômeno que pode ocorrer desde horas até dias após a correção cirúrgica e que está relacionado ao desequilíbrio de perfusão medular por causa da circulação colateral precária.

Pelo desenvolvimento das próteses endovasculares auto-expansíveis, os *stents* de aorta, há hoje a possibilidade de resolução da maioria das doenças da aorta descendente com menor incidência de paraplegia e mortalidade, permitindo recuperação mais precoce dos pacientes. As limitações dessa forma de tratamento estão relacionadas às características anatômicas dos locais de ancoragem das endopróteses e das vias de acesso por onde serão introduzidas (Figura 7).

Resumo

O momento da intervenção cirúrgica das doenças de aorta torácica leva em conta o risco de ruptura, possíveis complicações pós-operatórias e a expectativa de vida do paciente. A evolução natural das doenças da aorta torácica está diretamente relacionada com a localização específica do segmento da aorta acometido e com a causa da doença.

Os pacientes com aneurisma ou dissecção sintomáticos devem ser operados independentemente do tamanho do aneurisma. Nos pacientes assintomáticos, o diâmetro transversal do vaso é o principal preditor de complicação e, portanto, a conduta de reparo da aorta estará baseada nessa medida. É importante lembrar que as dissecções complicam com diâmetros menores que os aneurismas. Por sua vez, o aumento transversal da aorta > 1,0 cm/ano é indicação de tratamento cirúrgico independentemente do diâmetro do vaso.

Bibliografia

1. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:1060-6.
2. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. Physiol Rev 1978; 58(2):397-460.
3. Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. Circ Res 1967; 20(1):99-111.
4. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Arch Surg 1984; 119(4):405-9.
5. White JV. Role of adventitial defeacts in the pathogenesis of aortic aneurysms. In: Veith F, editor. Current critical problems in vascular surgery. St Louis: Quality Medical Publishing, 1993. v. 5, p. 293-301.
6. Movat HZ, More RH, Haust MD. The diffuse internal thickening of the human aorta with aging. Am J Pathol 1958; 34:1023-31.
7. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. Penetrating ulcer of thoracic aorta: What is it? How do we recognize it? How do we managed it? J Vasc Surg 1998; 27(6):1006-16.
8. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, et al. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. Ann Surg 1966; 164(4):678-99.
9. Guirguis EM, Barber GG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. Am J Surg 1991; 162(5):481-3.
10. Darling RC. Ruptured arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms: a pathologic and clinical study. Am J Surg 1970; 119(4):397-401.
11. Coady MA, Rizzo JÁ, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113(3):476-91.
12. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, et al. The natural history of thoracic aortic aneurysms. J Thoracic Cardiovasc Surg 1994; 107(5):1323-33.
13. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M, et al. Aortic aneurysms: growth rates measured with CT. Radiology 1992; 185(1):249-52.
14. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms: the case for early resection. Circulation 1976; 56(2):161.
15. Yun KL. Ascending aortic aneurysm and aortic root disease. Coron Art Disease 2002; 13:70-84.
16. Svensson LG, Sun J, Nadolony E, et al. Prospective evaluation of minimal blood use for ascending aorta and aortic arch operations. Ann Thorac Surg 1995; 59:1501-8.
17. Crawford ES, Hess KR, Cohen ES, et al. Rupture aneurysm of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: analysis according to size and treatment. Ann Surg 1991; 213:417-25.
18. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results. Circulation 1990; 82(5):24-38.
19. Dias RR. Quando indicar o tratamento cirúrgico do aneurisma da aorta torácica? J SOCESP 2004; 4:5.
20. DeBakey ME, Henley WS, Cooley DA, et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 49:130-49.
21. Daily PO, Trueblood W, Stinson EB, et al. Management of acute aortic dissections. Ann Thorac Surg 1970; 10:237-47.
22. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. Ann Surg 1988; 208:254-73.
23. Kazui T, Washiyama N, Bashar AHM, et al. Surgical outcome of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors. Ann Thorac Surg 2002; 74:75-82.
24. Apaydin A, Buket S, Posacioglu H, et al. Perioperative risk for mortality in patients with acute type A aortic dissection. Ann Thorac Surg 2002; 74:2034-9.
25. Coady MA, Rizzo JÁ, Goldstein LJ, et al. História natural, patogênese e etiologia dos aneurismas e dissecções da aorta torácica. Clin Cardiol Am N 1999; 17(4):836-9.
26. Shennan T. Dissecting aneurysms. Medical Research Council, Special Report Series, 1934, n. 193.
27. Cooke JP, Kazmier FJ, Orszulak TA. The penetrating aortic ulcer: pathologic manifestations, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc 1988; 63:718-25.
28. Neinaber CA, Von Kodolitish Y, Peterson B et al. Intramural hemorrhage of th e aorta: Diagnostic and therapeutic implications. Circulation 1995; 92:1465-72.
29. Coady MA, Rizzo JÁ, Elefteriades JÁ. Variantes patológicas de dissecções da aorta torácica. Clin Cardiol Am N 1999; 17(4):868-71.
30. Lee B, Godfrey M, Vitale E, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. Nature 1991; 352:330-4.
31. Pyeritz RE, Mckusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. N Engl J Med 1979; 300:772-9.
32. DePaepe A, Devereux RB, Dietz HC. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417-26.
33. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL et al. Pneumothorax in the Marfan syndrome: Prevalence and therapy. Ann Thorac Surg 1984; 37:500-4.
34. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, et al. Dural ectasia is a common feature of Marfan syndrome. Am J Hum Genet 1988; 43:726-32.
35. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. J Am Coll Cardiol 1988; 12:964-72.
36. Morooka S, Ito I, Yamaguchi H, et al. Follow-up observations of aortitis syndrome. Jpn Heart J 1972; 13:201-13.
37. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994; 120:919-29.
38. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Curr Probl Surg 1992; 29:819-912.
39. Konstadt SN, Reich DL, Quintana C, et al. The ascending aorta: how much does transesophageal echocardiography see? Anesth Analg 1994; 78:240-4.
40. Bentall HH, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax 1968; 23:338-9.
41. Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I, et al. Complete replacement of ascending aorta with reimplantation of coronary arteries. New surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81:309-15.
42. Sarsan MAI, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:435-8.
43. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:617-22.
44. Feindel CM, David TE. Aortic valve sparing operations: basic concepts. Intern J Cardiol 2004; 97:61-6.
45. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, et al. Results of aortic valve sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. Ann Thorac Surg 2004; 78:767-72.
46. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg 1999; 67:1895-9.
47. Coselli JS, LeMaire AS. Experience with retrograde cerebral perfusion during proximal aortic surgery in 290 patients. J Card Surg 1997; 12(Suppl):322-5.
48. Kazui T, Yamashita K, Washiyama N, et al. Usefulness of antegrade selective cerebral perfusion during aortic arch operations. Ann Thorac Surg 2002; 74:S1806-9.
49. Hilgenberg AD, Logan D, Akins CW, et al. Blunt traumatic rupture of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg 1992; 53:233-9.
50. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg 1999; 67:1931-8.

Capítulo 4

Doença Inflamatória da Aorta, Aneurismas Micóticos e Luético: Diagnóstico e Tratamento

Dirceu Rodrigues Almeida
Edgar Bezerra Lira-Filho
Antonio Carlos C. Carvalho

Pontos-chave

Doenças inflamatórias podem acometer as camadas da aorta (aortites) e causar aneurismas, pseudoaneurismas, estenoses e obstruções da aorta e/ou de seus ramos principais.

O envolvimento inflamatório primário da aorta e de seus ramos é mais freqüentemente encontrado na doença ou arterite de Takayasu.

O acometimento da aorta e de seus ramos pode ocorrer também em doenças reumatológicas sistêmicas que cursam com arterites de médios e grandes vasos (por exemplo, arterite temporal, polimialgia, doença de Behçet, espondilite anquilosante).

Os aneurismas micóticos são decorrentes do acometimento das camadas da aorta por agentes infecciosos, como bactérias e mais raramente fungos, sendo encontrados mais freqüentemente como complicação da endocardite infecciosa ou de infecção na corrente sangüínea em pacientes imunodeprimidos.

O aneurisma luético é a complicação cardiovascular mais freqüente da sífilis terciária, predominando na aorta ascendente, e pode estar associado a valvulite aórtica e lesão ostial coronária.

Exames de imagem não-invasivos como a angiotomografia e angiorressonância magnética são os exames de escolha na avaliação dos processos inflamatórios ou infecciosos que envolvem a aorta e seus ramos principais.

Introdução

A aorta pode ser acometida por processos inflamatórios que comprometem as suas camadas, caracterizando o quadro de "aortites", e podem cursar com estenoses, obstruções, aneurismas, pseudoaneurismas e roturas.[1] Com freqüência, as aortites estão associadas a doenças que envolvem predominantemente a árvore arterial, como a doença de Takayasu e as doenças reumatológicas sistêmicas com envolvimento de outros órgãos, mas que podem comprometer a aorta e seus ramos, causando vasculites de médios e grandes vasos. Neste grupo, destacam-se as arterites de células gigantes e a polimialgia reumática.[1-3]

Mais raramente, a aorta pode ser acometida por doenças que cursam com vasculites de pequenos vasos,

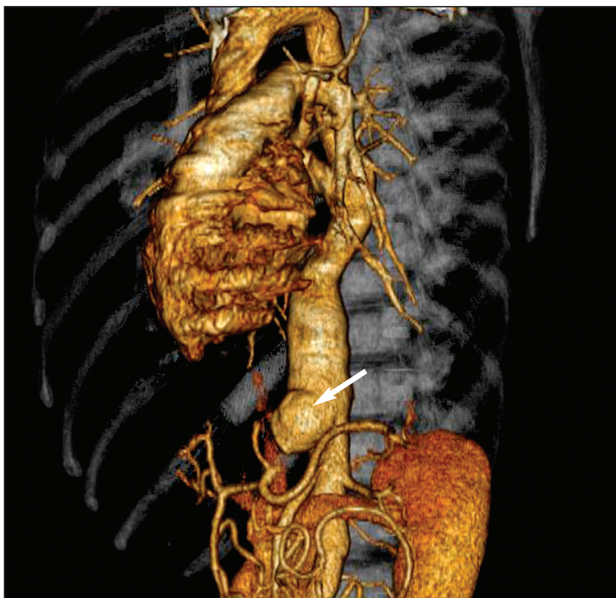


Figura 1. Imagem angiotomográfica de aneurisma de aorta abdominal (seta) em paciente com doença de Behçet (cortesia do Dr. Adriano Tachibana, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

como poliarterite nodosa, artrite reumatóide, lúpus eritematoso, espondiloartropatias e doença de Behçet[2,3] (Figura 1). O comprometimento da aorta determinado por um agente infeccioso ocorre classicamente no lues cardiovascular[4] e quando a aorta é acometida por agentes infecciosos, como bactérias ou fungos, encontram-se os chamados aneurismas micóticos.[5,6]

Doença de Takayasu

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória rara que afeta os grandes vasos, como a aorta e seus principais ramos.[1-3] É dez vezes mais freqüente na mulher em relação ao homem, com predomínio na faixa etária de vinte a trinta anos.[1,7] Tem maior prevalência nos países asiáticos, principalmente na Índia e no Japão, onde se encontra um caso em cada três mil autópsias, mas pode ser encontrada também no ocidente, principalmente em alguns países africanos, no México e nos Estados Unidos. Sua prevalência é estimada em 2,6 casos por milhão de habitantes nos Estados Unidos, e em 1,6 casos por milhão de habitantes na Europa.[7,8] No Brasil, a doença pode ser considerada rara e sua prevalência é desconhecida.[3]

Etiopatogênese

A etiologia da doença de Takayasu ainda é desconhecida e histologicamente é caracterizada por uma arterite granulomatosa com espessamento da parede do vaso; fibrose intimal; degeneração da camada média; hemorragia; necrose; trombose parietal; e presença de processo inflamatório caracterizado pela presença de células mononucleares, linfócitos T citotóxicos, plasmócitos, células gigantes e comprometimento das camadas média, adventícia e *vasa vasorum*.[9]

No processo cicatricial, existe estreitamento vascular e trombose mural local.[3,9] Nas lesões granulomatosas, são encontradas citocinas, como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral (TNF-α) e o interferon-γ. Os achados histológicos e imunoistoquímicos e a associação com alguns subtipos do sistema HLA favorecem a hipótese etiológica de auto-imunidade.[1,3,9,10]

Sinais e sintomas

Seu quadro clínico está bem documentado em mais de quinhentos pacientes em várias séries clínicas de diferentes continentes, sendo caracterizado por duas fases evolutivas da doença (aguda e crônica).

A fase aguda, ou de atividade da doença, é pouco diagnosticada e pode ser caracterizada como um processo inflamatório sistêmico no qual predomina quadro de astenia, febre de longa duração, artralgias, mialgia e emagrecimento.[1,3,7] Nesta fase, é comum a presença de anemia, leucocitose discreta e alterações das provas de atividade inflamatória inespecíficas, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR).[1,3,7] Cabe ressaltar que esta fase é freqüentemente subclínica e autolimitada.

O diagnóstico da doença é feito com mais freqüência na fase tardia ou crônica, na qual são encontradas obstruções e/ou dilatações aneurismáticas.[1,3,7] Em uma coorte de 107 pacientes, 80% estavam na faixa etária entre dez e trinta anos, e houve um retardo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de dois a 11 anos em 78% dos casos.[8]

Na evolução clínica tardia predominam as estenoses vasculares, sendo que estas são três vezes mais freqüentes que os aneurismas.[8,9]

Associação de aneurisma da aorta torácica e oclusão de vasos supra-aórticos também ocorre com certa freqüência (Figura 2). Dependendo dos locais de obstrução encontraremos claudicação de membros superiores (60% dos casos) e membros inferiores (30% dos casos), assimetria de pulsos e de pressão arterial (80% a 90% dos casos), e sopros nos trajetos vasculares (80% a 94% dos casos), que são importantes para a suspeita clínica da doença.[3,7,8,11,13] O acometimento das carótidas e vertebrais é muito freqüente, geralmente bilateral, e pode ser responsável por sin-

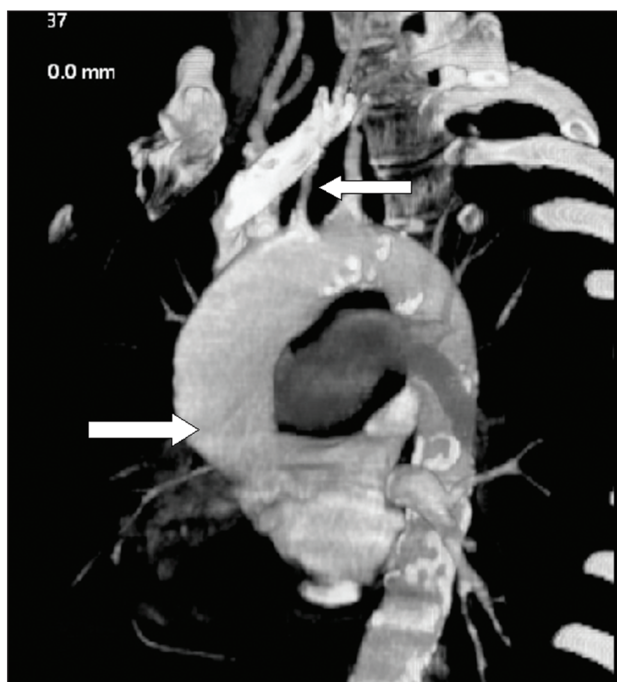


Figura 2. Doença de Takayasu com dilatação aneurismática de aorta ascendente (seta mais grossa) e estenose de artéria carótida esquerda (seta fina). Imagem de CT.

tomas neurológicos como tontura, síncope, alterações visuais e, mais raramente, fenômenos isquêmicos (proteção por colaterais).[7-9,11] No fundo de olho poderemos encontrar alterações em 30% a 40% dos casos, como fístulas arteriovenosas, neovascularização e microaneurismas. O envolvimento das artérias coronárias ocorre em 5% a 10% dos casos nas principais séries clínicas[8,12,13] e, em geral, as lesões são proximais ou ostiais, sendo freqüente o envolvimento do tronco da artéria coronária esquerda.[11] O comprometimento coronário pode evoluir de forma assintomática por proteção de colaterais ou pode determinar o aparecimento de angina, isquemia em testes provocativos e causar disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.[11-13]

A hipertensão arterial está presente em 50% a 70% dos casos, devendo ser procurada nos quatro membros. Concorrem para a etiologia da hipertensão a rigidez da parede vascular, a redução da distensibilidade vascular e estenoses de artérias renais ou da aorta supra-renal, estando esta associada a pior prognóstico na evolução da doença[13,14] (Figura 3).

Como o processo de estenose é lento e está relacionado a inflamação e reação cicatricial, é freqüente o desenvolvimento de importante rede de circulação colateral, principalmente nas obstruções dos troncos supra-aórticos, artérias coronárias, vasos viscerais e vasos ilíacos, que irão minimizar o aparecimento de sintomas isquêmicos. A presença de dilatação aneurismática de aorta ascendente ocorre em 20% a 25% dos casos, geralmente acompanhada de insuficiência aórtica.[8,11,13] Pode ocorrer dilatação aneurismática em qualquer segmento da aorta e pode haver também a associação de estenose segmentar e aneurismas único ou múltiplos.[9,11,13]

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

A hipótese diagnóstica de doença de Takayasu deveria ser considerada sempre que uma paciente jovem se apresentar com sinais e sintomas de doença arterial oclusiva, particularmente pela ausência ou assimetria de pulsos carotídeos, subclávia, braquial ou radial, e assimetria de pressão arterial e/ou sopros nos trajetos vasculares, associados a febre de origem indeterminada.[3,7,8,13] Em uma grande série, somente 33% dos pacientes apresentavam sintomas sistêmicos, e sopro foi o sinal clínico mais freqüente; lesões estenóticas estavam presentes em 98% dos casos e aneurismas em 27%.[8]

A avaliação laboratorial deve incluir hemograma, VHS, provas de atividade inflamatória, provas para colagenoses, teste cutâneo para tuberculose e sorologia para sífilis. Para definir a extensão do envolvimento vascular, alguns exames de imagem devem ser considerados.[1,3,7,11,13] A ultra-sonografia com duplex scan permite uma avaliação precisa dos territórios carotídeos, vertebrais, subclávias, aorta abdominal e sistema ileofemoral, podendo caracterizar espessamento parietal, redução luminal difusa ou estenoses, hipopulsatilidade vascular e dilatações aneurismáticas.[15]

Na suspeita de envolvimento cardíaco e de aorta torácica, o ecocardiograma transesofágico permite a avaliação da válvula aórtica, aorta ascendente, arco e aorta descendente, podendo também caracterizar espessamento (inflamação ou fibrose) parietal, hipopulsatilidade da aorta, achatamento na onda de fluxo ao Doppler, estenoses e dilatações aneurismáticas. O eco transesofágico possibilita a caracterização precisa da doença por meio da avaliação do espessamento concêntrico da parede e da redução global da distensibilidade da parede aórtica refletida pela redução da expansão sistólica, permitindo diagnóstico precoce da doença[16] (Figura 4).

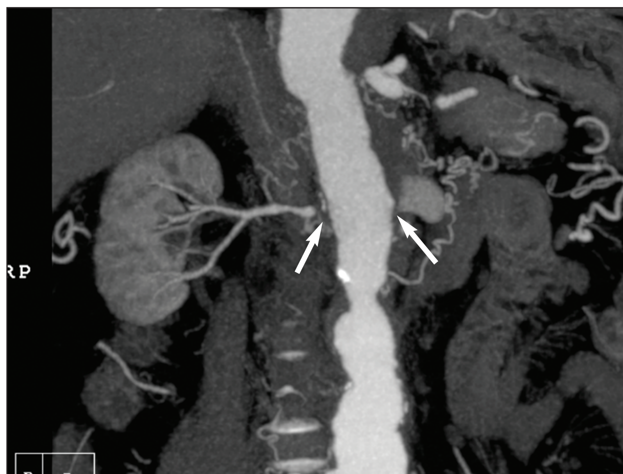


Figura 3. Imagem de CT do envolvimento de aorta toracoabdominal e de artérias renais em paciente com arterite de Takayasu (setas).

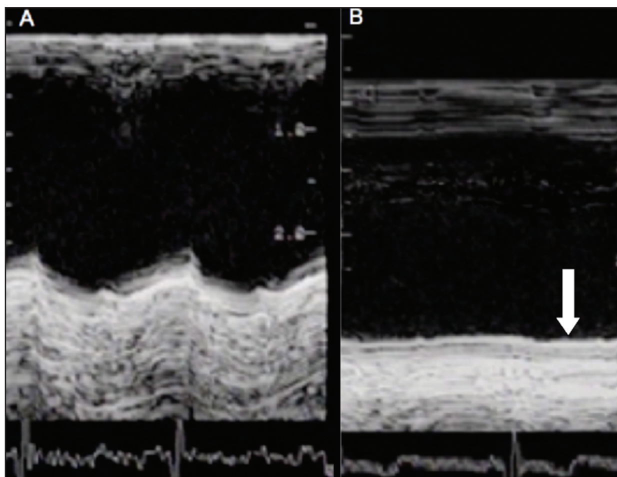


Figura 4. Eco transesofágico demonstrando aorta normal (A) e remodelação parietal e hipopulsatilidade (seta, B) na arterite de Takayasu.[16]

A angiotomografia também tem se mostrado um método de bom rendimento para diagnóstico e acompanhamento da doença, principalmente na avaliação do espessamento parietal da aorta e das dilatações aneurismáticas[17] (Figura 5). Mais recentemente, a angiografia com ressonância magnética tem permitido uma avaliação de toda a aorta e de seus ramos, determinando a presença da inflamação parietal da aorta, e de obstruções e dilatações. Alguns autores sugerem ser um método substituto da angiografia[18] (Figuras 6 e 7). A angiografia continua sendo o método de avaliação mais fidedigno para caracterização das obstruções vasculares, principalmente de vasos viscerais, cerebrais e coronárias, e deve ser sempre considerada no planejamento de um tratamento cirúrgico ou endovascular[7,13,27] (Figura 8). O estudo angiográfico deve contemplar toda a extensão da aorta e seus ramos, e a arteriografia pulmonar deve ser considerada na suspeita de envolvimento da árvore vascular pulmonar.

Em 1990, o American College of Rheumatology definiu critérios clínicos e angiográficos para o diagnóstico mais específico da doença:[19]

1. Sinais e sintomas da doença em pacientes com idade inferior a cinqüenta anos.
2. Claudicação de extremidades superiores para atividades habituais.
3. Redução ou ausência de pulsos de artérias braquiais.
4. Diferença superior a 10 mmHg entre as pressões arteriais de membros superiores.
5. Presença de sopros nos trajetos de artérias subclávias ou aorta abdominal.
6. Alterações angiográficas com estreitamentos ou obstruções da aorta e/ou de seus ramos principais, principalmente de extremidades superiores ou inferiores proximais não causadas por aterosclerose.

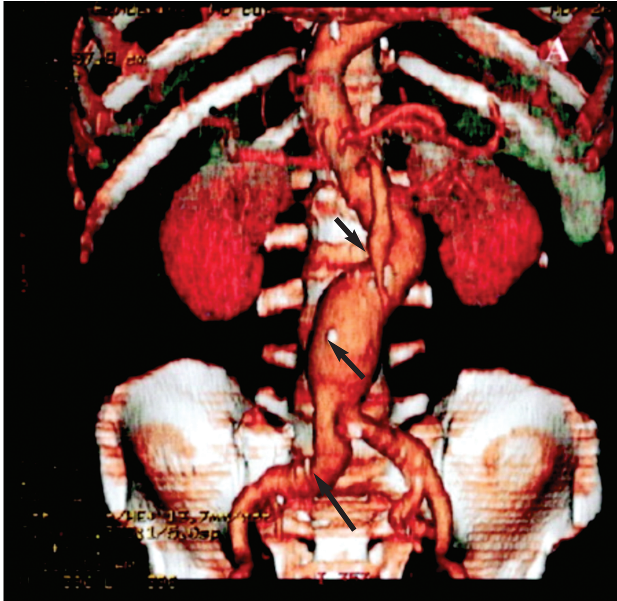


Figura 5. Angiotomografia com reconstrução tridimensional revelando aneurisma de artéria mesentérica, aorta abdominal e ilíacas na doença de Takayasu (setas).

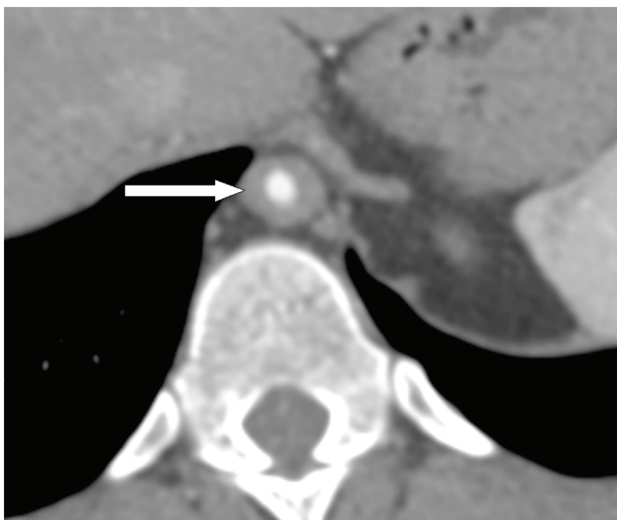


Figura 6. Ressonância magnética demonstrando espessamento e inflamação parietal da aorta na arterite de Takayasu.

Figura 7. Aneurismas de aorta abdominal (setas) em paciente com arterite de Takayasu visualizada na angiorressonância.

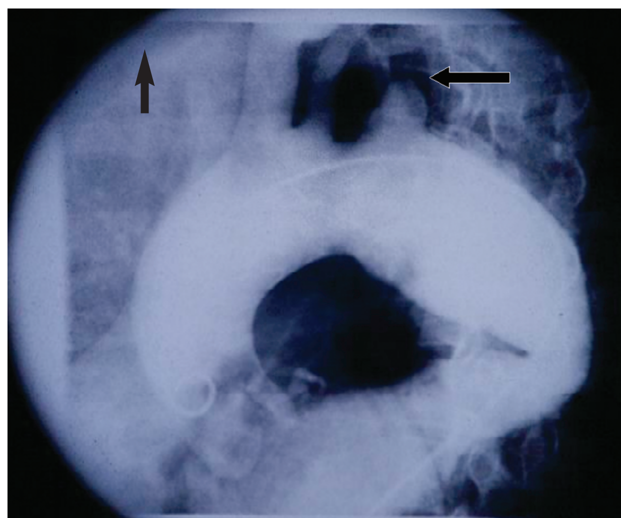


Figura 8. Arterite de Takayasu. Aortografia demonstrando dilatação aneurismática de aorta ascendente e descendente, com estenose de carótida esquerda e oclusão de artéria subclávia direita (setas).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com vasculites inflamatórias ou infecciosas, que comprometem os médios e grandes vasos, como sífilis, tuberculose, arterite de células gigantes, doença de Behçet, doença de Kawasaki, polimialgia reumática, colagenoses, espondiloartropatias e com aterosclerose precoce em pacientes jovens.[1-3,7,8,13] É um diagnóstico diferencial importante. Com hipertensão renovascular por displasia fibromuscular de artérias renais em pacientes jovens.

Classificação anatômica e angiográfica

A doença tem sido classificada de acordo com o seu estágio evolutivo em aguda, crônica e recorrente, também de acordo com suas alterações morfológicas em estenosante, deformante e aneurismática. A classificação mais divulgada na literatura é baseada em dados angiográficos, de acordo com o segmento vascular envolvido, o que irá determinar os principais sinais e sintomas da doença.[14,20] Esta classificação pode ser útil na prática clínica para estadiamento comparativo na evolução ou no planejamento cirúrgico e também pode fornecer informação rápida sobre o prognóstico.

Tipo I: é a forma clássica da doença com envolvimento dos vasos supra-aórticos e irá causar sintomas neurológicos, visuais e claudicação de membros superiores. É a forma mais benigna e com baixo risco de morte em cinco anos.

Tipo II: envolvimento da aorta ascendente e/ou toracoabdominal com a presença de coarctação atípica, hipertensão renovascular e isquemia visceral.

Tipo III: existe envolvimento da aorta ascendente ou difuso com a combinação de envolvimento do arco e aorta toracoabdominal. Os tipos II e III apresentam pior prognóstico, com mortalidade de 30% a 40% em cinco anos.

Tipo IV: envolvimento da artéria pulmonar, podendo cursar com hemoptise, estenoses e hipertensão pulmonar.

Tipo V: envolvimento aneurismático da aorta de forma difusa, com comprometimento de origem de ramos. Tem pior prognóstico, pois requer intervenções cirúrgicas extensas.

Tratamento

O tratamento clínico da doença concentra-se no controle da atividade inflamatória na fase aguda ou das recidivas da atividade inflamatória na fase crônica. O tratamento cirúrgico e/ou intervencionista pode ser necessário para tratamento das complicações vasculares (estenoses, obstruções ou aneurismas), por meio de cirurgias com enxertos, derivações ou tratamento intervencionista endovascular (dilatações e endopróteses).

Tratamento clínico

O controle da atividade inflamatória da doença de Takayasu se faz classicamente com a utilização de prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia.[3,7,8,21,22] Séries de casos têm demonstrado controle da atividade inflamatória em aproximadamente 50% dos pacientes, com normalização das provas de atividade inflamatória e, às vezes, reaparecimento de pulsos indicando recanalização vascular.[8,21,22] Na fase crônica, as reagudizações podem ocorrer e determinarão a manutenção da terapia com corticosteróide por longos períodos. É recomendado que um eventual tratamento cirúrgico não seja realizado na vigência de corticosteróide, devido ao maior risco de deiscência de anastomoses e infecção perioperatória.[23-25] Os pacientes que não respondem ao corticosteróide têm sido tratados com a associação de metrotrexato em doses de 10 a 20 mg/semana, com resposta favorável em 50% dos casos.[21,22]

Nos casos de refratariedade, outros imunussupressores, como azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato, têm sido utilizados com resultados favoráveis.[21,22] A Aspirina® tem sido recomendada no tratamento das arterites pelo seu efeito potencial em reduzir as oclusões vasculares decorrentes dos fenômenos de inflamação e trombose e pela sua ação antiinflamatória local, bloqueando a produção de interferon.[22]

Uma das principais complicações é o desenvolvimento de hipertensão arterial que requer diagnóstico e tratamento precoces, visto que sua presença é um fator de pior prognóstico na evolução tardia da doença.[13,14] Devido ao freqüente envolvimento das artérias subclá-

vias, o diagnóstico de hipertensão fica mascarado, sendo necessária sua medida em membros inferiores ou durante cateterização arterial. É preciso excluir obrigatoriamente o componente renovascular por estenoses de artérias renais ou coarctação de aorta toracoabdominal, que devem ser conduzidas com tratamento intervencionista. No tratamento da hipertensão, utilizaremos o tratamento habitual, geralmente com associação de agentes, tendo-se cuidado com os bloqueadores do sistema renina-angiotensina que são contra-indicados em casos com estenose bilateral de artérias renais, e devemos monitorar a função renal nas primeiras semanas de utilização destes fármacos. Ressaltamos também que diante de um quadro de hipertensão refratária, em pacientes jovens, devemos incluir a arterite de Takayasu como uma possível causa.

Tratamento cirúrgico ou intervencionista

O tratamento cirúrgico pode ser necessário para correção de aneurisma de aorta, troca valvar aórtica ou revascularização de órgãos ou territórios isquêmicos.[23-25] As intervenções cirúrgicas para estenoses de artérias carótidas, subclávias e femorais devem ser feitas em pacientes sintomáticos com a interposição de enxertos, derivações vasculares ou endarterectomias em casos selecionados. Na revascularização cirúrgica do miocárdio, não se deve utilizar o enxerto de artéria mamária devido ao alto potencial de envolvimento de artérias subclávias, devendo-se optar por enxertos de safena, tomando-se o cuidado de implantá-los em segmento sadio da aorta ascendente.[12,24] A troca de aorta ascendente com reimplante de artérias coronárias pode ser necessária.[24,25]

A despeito da falta de estudos comparativos ou randomizados, o tratamento intervencionisa com angioplastia associada ou não a implante de *stents* tem sido preconizado para as estenoses de artérias coronárias, carótidas, subclávias, renais e ileofemorais, com maior freqüência que as intervenções cirúrgicas e com resultados satisfatórios em algumas séries de casos.[26-28] Tyagi et al. avaliaram os resultados da angioplastia de artéria renal em 54 pacientes com hipertensão renovascular com taxa de sucesso de 89,3% e controle pressórico em 93% dos pacientes em segmento de dezoito meses e com porcentual de reestenose de 13,5% neste período, e todas as lesões reestenóticas foram redilatadas com sucesso.[28] Da mesma forma, a aortoplastia com cateter-balão com ou sem implante de *stent* tem sido utilizada para tratamento das estenoses da aorta torácica e abdominal.[27]

Os aneurismas da aorta ascendente e arco aórtico com diâmetro superior a 5 cm devem receber consideração para tratamento cirúrgico.[24,25] Os aneurismas do segmento torácico descendente ou abdominal com colos bem definidos podem ser tratados com próteses endovasculares. Nos estreitamentos ou aneurismas extensos da aorta pode ser necessária a utilização de enxertos extra-anatômicos. As anastomoses vasculares ou as endopróteses devem ser ancoradas em segmentos vasculares saudáveis para reduzir o risco de complicações como deiscência, vazamentos e reestenoses.[23-25]

Prognóstico

Após o início dos sintomas, a sobrevida média dos pacientes a longo prazo reportada na literatura é de 90% em cinco anos e de 85% em dez anos, respectivamente.[8,14,19,20] Em seguimento tardio de uma grande série, os pacientes com complicações tiveram sobrevida de apenas 43% em quinze anos, e os pacientes sem complicações tiveram sobrevida de 96,4% no mesmo período.

Os preditores de pior prognóstico observados nas grandes séries incluem hipertensão arterial severa, envolvimento coronário e cerebral, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e persistência da atividade inflamatória.[8,13,20,21] As principais causas de morte são acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e rotura de aneurismas. De todos os pacientes submetidos a intervenções, 10% a 50% irão necessitar de reintervenções por reestenoses ou progressão da doença.[23-28,30] Portanto, devido ao caráter inflamatório progressivo e recidivante da doença, todos os pacientes submetidos ou não a intervenções terapêuticas invasivas devem ser acompanhados com provas de atividade inflamatória e exames de imagem periodicamente.

Aneurisma infeccioso da aorta (aneurisma micótico)

Aneurismas infecciosos micóticos da parede aórtica são decorrentes, na sua maioria, de infecção bacteriana ou fúngica de origem intravascular.[31,32] Mais freqüentes no passado, são uma condição rara atualmente, com relatos de aproximadamente um caso por ano em grandes centros hospitalares.[5,6] Essa condição está associada com mais freqüência a agentes infecciosos bacterianos como complicação de endocardite infecciosa, principalmente em usuários de drogas, de infecções da corrente sangüínea que acompanha os quadros de sepse ou decorrentes de procedimentos invasivos como cirurgia cardíaca, cateterização arterial e procedimentos endovasculares.[5,6,31-33]

Com menos freqüência, essa condição está associada a infecções fúngicas sistêmicas, sobretudo em pacientes imunodeprimidos.[6,31-34] Esta entidade foi classicamente descrita por Osler, em 1885, como aneurisma micótico, terminologia ainda utilizada na prática clínica atual para se referir a qualquer aneurisma infeccioso independente do agente etiológico ser bactéria ou fungo.[5,6,31-33] No tocante ao aspecto morfológico, é mais comum a ocorrência de aneurisma sacular, podendo ser múltiplos e, com muita freqüência, o que existe é um pseudoaneurisma.[31-33]

Patogênese

A infecção da parede aórtica pode estar associada a vários mecanismos: embolização séptica como complicação de endocardite infecciosa, contaminação de placas de ateroma ou trombos, por germes da corrente sangüínea em casos de sepse e, mais raramente, por continuidade proveniente de focos adjacentes.[31-35] Existe a propagação da infecção para as camadas da aorta via *vasa vasorum* e linfática, com a ocorrência de necrose, enfraquecimento da parede e formação de aneurisma ou pseudoaneurisma[31-33] (Figura 9).

Uma embolia séptica como complicação da endocardite infecciosa era no passado a causa mais freqüente de aneurisma micótico. Esta ocorrência é cada vez mais rara atualmente em virtude do diagnóstico e tratamento precoce da endocardite com antibióticos de amplo espectro.[35,36] Em neonatos e crianças, têm sido descritos em casos de endocardite em válvula aórtica bicúspide, canal arterial patente e coarctação de aorta.[31-34] Contaminação da aorta por contigüidade de focos infecciosos adjacentes também pode ocorrer, sendo exemplos clássicos as infecções da aorta a partir de um foco de osteomielite de vértebra lombar, abscesso de retroperitôneo, mediastinite e perfuração intestinal.[31-34]

Atualmente, a forma mais comum de aneurisma micótico ou aneurisma infectado é a sepse com a deposição de germes da corrente sangüínea em uma aorta com doença da íntima por aterosclerose ou lesão traumática ou colonização de um trombo em aneurisma aterosclerótico preexistente; esta última possibilidade ocorre com mais freqüência em aneurismas de aorta abdominal infra-renal.[5,6,35-37] Séries mais recentes têm revelado que a maioria das infecções aórticas tem ocorrido em pacientes com algum grau de imunossupressão.[5,6,36,37]

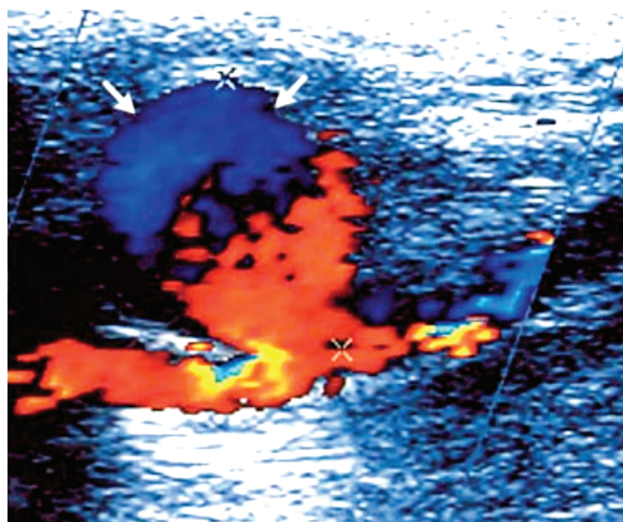


Figura 9. Ultra-som com mapeamento de fluxo de cores revelando pseudoaneurisma micótico de artéria braquial (setas) em paciente usuária de drogas.

Agentes etiológicos

Qualquer agente infeccioso pode estar envolvido nas infecções aórticas, na dependência do sítio da infecção primária e do grau de imunossupressão. No passado, predominavam os agentes etiológicos da endocardite bacteriana como estreptococos, pneumococos, enterococos e hemófilos.[31-33] Atualmente, os agentes infecciosos mais freqüentemente e consistentemente isolados têm sido os germes Gram-positivos, como os estafilococos, responsáveis por aproximadamente 60% dos casos e, em segundo lugar, os germes Gram-negativos, principalmente pseudomonas e salmonela.[35-37] Agentes oportunistas e fungos são mais raros, encontrados nos pacientes imonodeprimidos.[5,6,36,37]

Quadro clínico

A maioria dos pacientes com aneurismas aórticos infectados apresenta quadro febril; a febre tende a ser contínua, intensa e com sinais de bacteremia e leucocitose.[5,6,34-36] Febre prolongada acompanhada de dor torácica dorsal ou lombar latejante pode chamar a atenção; massa palpável, dolorosa, em expansão em paciente febril é forte indicativo de aneurisma infectado, mas este achado não é comum.[36,37] Mais freqüentemente o paciente se apresenta com quadro febril prolongado ou recorrente e com um agente infeccioso isolado em hemocultura. Cabe ressaltar que a hemocultura pode ser negativa em até um terço dos casos.[5,35,36] Paciente com história prévia de endocardite, cirurgia na aorta, cateterização da aorta ou submetido a tratamento endovascular que evolui com febre prolongada demanda uma investigação para a presença de aortite, aneurisma ou pseudoaneurisma infeccioso.[5,36,37] Não é raro encontrarmos o aneurisma micótico em exame de rotina em pacientes que apresentaram quadros infecciosos prolongados previamente. As localizações mais freqüentes dos aneurismas infecciosos são os seios de Valsalva, a aorta ascendente e os vasos cerebrais em pacientes com endocardite infecciosa (Figura 10) e nos pontos de sutura em pacientes submetidos a cirurgia de aorta e na aorta abdominal[34-37].

Nas infecções sistêmicas, como estafilococcia e salmonelose com colonização da aorta ou de aneurisma aterosclerótico, com freqüência o acometimento ocorre na aorta infra-renal.[35-37]

Diagnóstico

Diante do quadro clínico febril prolongado, ou na suspeita consistente de endocardite, o ecocardiograma transesofágico é mandatório, permitindo a avaliação da aorta ascendente e descendente. A tomografia contrastada e a angiorressonância magnética são exames superio-

Figura 10. Aneurisma micótico de aorta ascendente (seta) em paciente com endocardite infecciosa de válvula mitral. Imagem de aortografia em oblíqua anterior esquerda.

res à ultra-sonografia na avaliação de suspeita de infecção aórtica, pela possibilidade de demonstrar inflamação parietal, dilatação aneurismática e eventuais coleções periaórticas. A angiografia digital ou a angiorressonância têm indicação na avaliação da aorta abdominal e principalmente dos vasos cerebrais e viscerais (Figura 11).

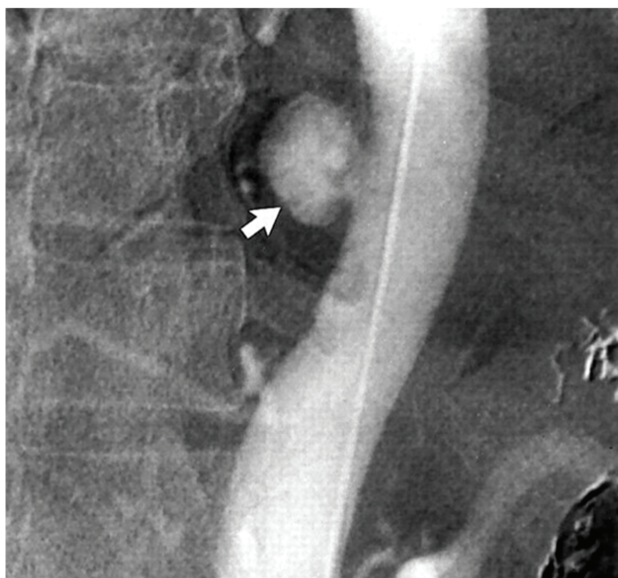


Figura 11. Aneurisma micótico de aorta torácica distal (seta) em paciente com endocardite infecciosa. Imagem de angiografia digital.

Tratamento e prognóstico

Aneurisma de aorta infectada deve ser tratado com antibioticoterapia de amplo espectro, visando principalmente a cobertura de estafilococos, pseudomonas, salmonela e fungos, com duração mínima de seis semanas.[34,38-40] O tratamento cirúrgico deve ser agressivo e precoce, com ressecção do segmento vascular afetado e desbridamento adjacente, com restauração da perfusão distal por meio de enxertos extra-anatômicos, evitando-se a colocação de próteses em áreas infectadas.[34,37-41] Em ramos da aorta é possível a reconstrução dos segmentos ressecados com enxertos de veia safena.[38,39] Cabe ressaltar que a suspeita de aneurisma infeccioso é contra-indicação absoluta para tratamento endovascular. Os aneurismas infectados cursam com altas taxas de expansão e roturas, e, a despeito dos avanços terapêuticos clínicos e cirúrgicos, a mortalidade nas séries mais recentes ainda é superior a 50%.[37,38,40-42]

Lues cardiovascular

Etiopatogênese

Lues é uma doença infecciosa causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*, e foi no passado a principal etiologia dos aneurismas que envolviam a aorta ascendente,[43,44] tornando-se rara nos dias atuais em virtude do uso disseminado do antibiótico penicilina e do tratamento da doença nas suas fases primária ou secundária. O envolvimento cardiovascular do lues ocorre na fase terciária da doença, com um período de latência de em média quinze a 35 anos após o desenvolvimento da lesão primária. Sem tratamento etiológico nas fases primária ou secundária, a fase terciária da doença, caracterizada pelo envolvimento cardíaco e/ou do sistema nervoso central, ocorre em aproximadamente 30% a 40% dos casos.[45,46] Durante a fase secundária da doença, o espiroqueta atinge as camadas da aorta via linfática e *vasa vasorum*, determinando um processo inflamatório crônico, linfocítico e plasmocitário,[47] com destruição e fragmentação das camadas muscular e elástica e posterior substituição por tecido fibroso e calcificação, levando ao enfraquecimento da parede da aorta e à formação das dilatações aneurismáticas, mais freqüentemente localizadas na aorta ascendente, com morfologia sacular e mais raramente com envolvimento fusiforme ou difuso da aorta[44,47] (Figura 12).

No envolvimento da aorta ascendente, é freqüente acometimento valvar aórtico com espessamento e retração das cúspides e dilatação do anel que provocam insuficiência aórtica crônica.[44,48,49] Também pode ocorrer estenose dos óstios coronários, achado que estava presente em 28% dos casos de lues cardiovascular em uma grande série de necrópsia.[44] Lesão ostial coronária em paciente jovem e com aneurisma de aorta deve sugerir etiologia luética (Figura 13).

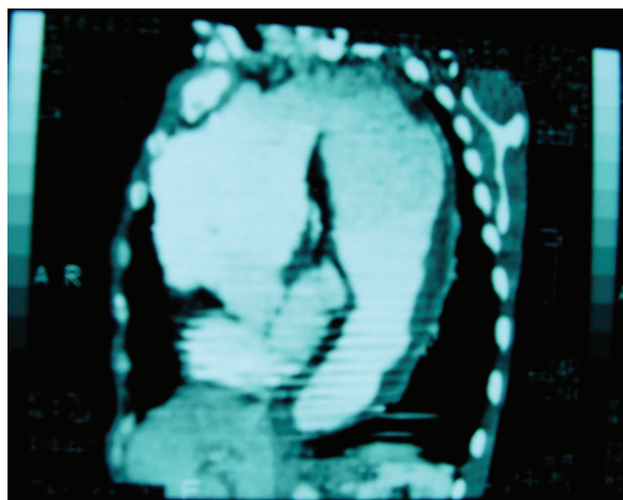


Figura 12. Aneurisma fusiforme extenso de aorta ascendente e descendente secundário a lues (diagnóstico histológico). Imagem de CT.

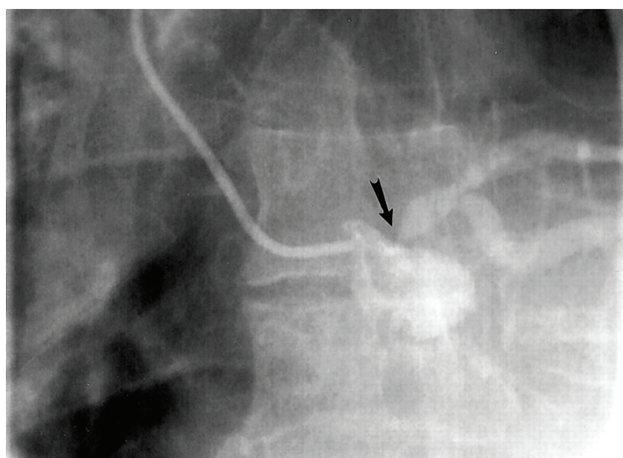


Figura 13. Lesão ostial de tronco de artéria coronária esquerda (seta) na presença de aortite luética. Imagem de cinecoronariografia esquerda seletiva.

Diagnóstico

Na fase tardia da doença a suspeita da etiologia luética do aneurisma aórtico é determinada pela história epidemiológica, como passado de lesões genitais ou tratamento pregresso.[50,51] Lesões neurológicas associadas, sugestivas de lues congênita (surdez neurossensorial e retardo mental), e lesões retinianas também devem ser procuradas.

Uma reação sorológica para lues positiva (VDRL) no sangue serve como triagem, indicando infecção pregressa, e deve ser confirmada com um teste treponêmico como o FTA-ABS.[50,51]

Atualmente, é de grande importância o aumento na incidência do lues como conseqüência da infecção pelo vírus HIV, com necessidade de pesquisa sorológica antiviral em pacientes com diagnóstico de lues. Na suspeita de lues terciário, é importante avaliar a possibilidade de envolvimento do sistema nervoso central, mesmo em pacientes assintomáticos, com testes sorológicos no liquor (VDRL e FTA-ABS) e PCR.[51]

Diagnóstico histológico

No exame macroscópico no ato cirúrgico, pode-se observar a presença de aortite, com inflamação da adventícia até à camada íntima. Na histologia do material cirúrgico predominam os achados de um processo inflamatório crônico caracteristicamente linfoplasmocitário, e a coloração com a prata pode permitir a visualização do espiroqueta.[44,47] O diagnóstico diferencial se faz principalmente com doença de Takayasu, arterite de células gigantes e aterosclerose.

Tratamento

A conduta cirúrgica no aneurisma de etiologia luética obedece às recomendações gerais para correção de aneurismas de aorta de outras etiologias, baseada em sintomas de dor ou compressão, expansão, grau e repercussão da insuficiência aórtica ou diâmetros acima de 5 cm em pacientes assintomáticos. Havendo envolvimento da aorta ascendente, é necessária a realização de coronariografia para afastar comprometimento ostial coronário.

O tratamento etiológico com penicilina cristalina é recomendado quando existe positividade dos testes treponêmicos, na vigência de envolvimento do sistema nervoso central e se a análise histológica da peça cirúrgica demonstrar processo inflamatório característico de aortite luética.[50,51] O controle de cura se faz pela queda expressiva nos títulos das reações sorológicas no sangue e/ou no liquor.

Resumo

As aortites são causadas freqüentemente por doenças inflamatórias de fundo imunológico que comprometem as camadas da aorta e de seus ramos principais, podendo causar estenoses, obstruções e dilatações aneurismáticas. Entre as principais destacam-se as arterites de médios e grandes vasos, como a doença de Takayasu, e arterites de células gigantes. Várias doenças reumatológicas, como artrite reumatóide, lúpus, esclerodermia, espondiloartropatias, doença de Behçet e poliarteri-

te nodosa, também podem comprometer a aorta e seus ramos principais. A aorta pode ser envolvida também em doenças infecciosas, como sífilis e tuberculose. A infecção da parede vascular por agentes infecciosos como bactérias ou fungos, associados a endocardite infecciosa ou a septicemia, determina a formação dos aneurismas micóticos.

As figuras 1, 3, 6 e 7 são cortesia do Dr. Adriano Tachibana, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Bibliografia

1. Mandel BF, Hoffman GS. Rheumathic diseases and the cardiovascular systen. In: Braunwald's E, Zipes DP, Liby P. Bonow RO (eds.). Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005. p.2101-16.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium-and large-vessel vasculitis. N Engl J Med 2003; 349:160-9.
3. Conssermelli W. Vasculites que predominam em grandes vasos. In: Conssermelli W (ed.).Vasculites. 1.ed. São Paulo: Fundação para o Desenvolvimento da Reumatologia, 2002. p.211-33.
4. Martland HE. Syphilis of aorta and heart. Am Heart J 1930;6:1-29.
5. Blebea J, Kempczinski RF. Mycotic aneurysms. In: Yao JST, Pearce WH (eds.). Aneurysms New Findings and Treatments.1.ed. Connecticut: Appleton Lange, 1994. p.389-410.
6. Gomes M, Choyke P. Infected aortic aneurysms: a changing entity. Ann Surg 1992; 215:435-42.
7. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu's arteritis: a review. J Clin Pathol 2002; 55:481-6.
8. Kerr GS, Halaham CW, Giordano J, et al. Takayasu's arteritis. Ann Intern Med 1994;120:919-28.
9. Gravanis MB. Giant cells arteritis and Takayasu´s aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors. Int J Cardiol 2000; S21-33.
10. Khraishi MM, Gladman DD, Dagenalis P, et al. HLA antigens in North American patients with Takayasu´s arteritis. Arthrits Rheum 1992;35:573-5.
11. Hall S. Barr W, Lie JT, et al. Takayasu's arteritis: a study of 32 North Americam patients. Medicine 1985; 64: 89-99.
12. Cipriano RR, Silverman JF, Pelrhot MG, Griep RB, Wesller Coronary arterial narrowing in Takayasu's aortitis. Am J Cardiol 1977; 39: 744-50.
13. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Horwitz S, Gutierrez E. Takayasu's arteritis: clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977;93: 94-103.
14. Swinton NW, Cook GA. Systolic hypertension and cardiac mortality of Takayasus's aortoarteritis. Angiology 1076: 27;568-78.
15. Sun Y, Yip K, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrassonography study and long-term follow-up of Takayasu's arteritis. Stroke 1996; 27:2178-82.
16. Lira-Filho EB, Campos O, Andrade JL, et al. Thoracic aorta in patients with Takayasu's arteritis by transesofageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:829-34.
17. Park J, Chung J, Im J, Kim S, Park Y, Han M. Takayasu's arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. Radiology 1995;196:89-93.
18. Choe Y, Lee W. Magnetic resonance imaging diagnosis of Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 1998; 66:175-9.
19. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33:1129-34.
20. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive tromboaortopathy (Takayasu's disease). Circulation 1978;57:27-35.
21. Sato EI, Lima DN, Espirito-Santo B, Hata F. Takayasu's arteritis: treatment and prognosis in a university center in Brazil. Int J Cardiol 2000;75:63-6.
22. Hoffman GS. Treatment of resistant Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am 1995;21:73-85.
23. Svenson LG, Crawford ES. Aortitis and inflammatory aneurysms. In: Cardiovascular and vascular disease of aorta. Philadelphia: WB Saunders, 1997. p.105-25.
24. Giordano JM, Surgical treatment of Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 2000; 75:S123-28.
25. Sasaki S, Kubata S, Kunihara T, et al. Surgical experience of the thoracic aortic aneurysms due to Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 2000;75:S129-34.
26. Sharma BK, Jhon S, Jain S, Bali HK, et al. Follow-up study of balloon angioplasty and de novo stenting in Takayasu's arteritis. Int J Cardiol 2000;75:S147-52.
27. Tyagi S, Kaul UA, Nair M, et al. Balloon angioplasty of the aorta in Takayasu's arteritis. Initial and long-term results. Am Heart J 1992;124:876-82.
28. Tyagi S, Kaul UA, Nair M, et al. Balloon angioplasty for renovascular hypertension in Takayasu's arteritis. Am Heart J 1993;25:1383-93.
29. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 japanese patients with Takayasu's disease-clinical and statistical analyses of related prognostic factors. Circulation 1994;90:1855-60.
30. Robbs JV, Abdool-Carim AT, Kadwa AM. Arterial reconstructions for non specific arteritis (Takayasu's disease). Long-term results. Euro J Vasc Surg 1994;8:401-7.
31. Stengel A, Wolferth CC. Mycotic (bacterial) aneurysms of intravascular origin. Arch Int Med 1923;31:527-54.
32. Bennet DE, Cherry JK. Bacterial infection of aortic aneurysms.A clinicopathology study. Am J Surg1957;113:321-6.
33. Patel S, Johnston KW. Classification and management of mycotic aneurysms. Surg Gynecol Obstet 1977;144:691-4.
34. Wilson SE, VanVagenen P, Passaro E. Arterial infection. Curr Probl Surg 1978;15:6-89.
35. Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. Ann Intern Med 1994;121:219-30.
36. Johansen K, Devin J. Mycotic aortic aneurysms: a reappraisal. Arch Surg 1983;118:583-8.
37. Svenson LG, Crawford ES. Aortic infections. In: Cardiovascular and vascular disease of aorta. Philadelphia: WB Saunders, 1997. p.126-52.
38. Nakata Y, Shioonoya S, Kmiya K. Pathogenesis of mycotic aneurysm. Angiology 1968;19:593-601.
39. Reddy DJ, Shepard AD, Evans JR, et al. Management of infected aortoiliac aneurysms. Arch Surg 1991;126:873-88.
40. Lehner S, Wittgen C. Infections of the aorta: Case report and review of treatment. Vascular 2005;13:252-6.
41. Ewart J, Burke M, Bunt TJ. Spontaneous abdominal aortic infections: essentials of diagnosis and management. Am Surg 49:37-50.
42. Fichelle JM, Tabet G. Infected infrarenal aortic aneurysms: when in situ reconstruction safe? J Vasc Surg 1993;17:635-45.
43. Martland HE. Syphilis of aorta and heart. Am Heart J 1930;6:1-29.
44. Heggtveit HA, Syphilitic aortitis: a clinicopathologic autopsy study of 100 cases. Circulation 1964;29:346-55.
45. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. Med Clin North Am 1964;48:613-23.
46. Rockwell DH, Yobs AR, Moor MB Jr. The Tuskegee Study of untreted syphilis. Arch Intern Med 1964;114:792-8.
47. Sheppard MN. Diseases of the aorta. Curr Diagn Pathol 1996;3:53-62.
48. Jackman JD, Radolf JD. Cardiovascular syphilis. Am J Med 1989;87:425-33.
49. Brown AP, Dawkins KD, Parker DJ. "Late" manifestations of cardiovascular syphilis occurring in a young man. Br Heart J 1987;58:405-8.
50. Hook EW III. Acquired syphilis in adult. N Engl J Med 1992;326:1060-9.
51. Sparling PP. Diagnosis and treatment of syphilis. N Engl J Med 1971;284:642-53.

Capítulo 5

Tratamento Endovascular das Doenças da Aorta

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
José Augusto Marcondes de Souza
Diego Gaia
Enio Buffolo

Pontos-chave

- As histórias naturais dessas doenças são bem conhecidas e o tratamento cirúrgico é reservado a quando existem dilatação progressiva e sinais eminentes de ruptura ou isquemia de algum órgão.
- A estratégia terapêutica das doenças da aorta torácica baseia-se na etiologia da doença, no segmento aórtico acometido (ascendente, crossa, descendente e abdominal) e, finalmente, na presença de sintomas ou complicações.
- A angiografia convencional, associada à tomografia simples com contraste, permanece sendo o método de avaliação mais utilizado e disponível com sensibilidade e especificidade > 90%.
- Os pacientes são selecionados a partir de critérios clínicos e anatômicos para tratamento percutâneo.
- Não existem estudos em longo prazo que comparem de maneira contundente o custo e a efetividade do procedimento, especialmente em contraposição ao tratamento convencional.
- A idéia de combinar o tratamento endovascular com o cirúrgico convencional foi, na realidade, a porta de entrada desse procedimento.
- O avanço tecnológico no desenvolvimento das endopróteses tem permitido o uso de menores perfis de inserção, maior navegabilidade e melhor interação prótese-aorta.

Introdução

Tendo em vista que a maioria dos casos ocorre em pacientes idosos com comorbidades como doença isquêmica do coração, doença aórtica prévia, doença pulmonar crônica obstrutiva ou disfunção renal, as doenças da aorta apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade.[1] Em razão do alto risco dessa população, o tratamento cirúrgico tradicional apresenta índices elevados de complicações, especialmente quando a doença acomete a porção torácica (aneurismas e dissecções) da aorta.[2]

As histórias naturais dessas doenças são bem conhecidas e o tratamento cirúrgico é reservado para quando há dilatação progressiva e sinais eminentes de ruptura ou isquemia de algum órgão. A despeito dos grandes avanços realizados no diagnóstico por imagem e no desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, a mortalidade pode ser até de 50%, especialmente quando os pacientes são operados em situação de urgência.[3-6]

O advento dos procedimentos utilizando *stent* tem revolucionado todas as áreas da medicina. Sua aplicação pode ser observada em doenças vasculares periféricas, lesões cerebrovasculares, brônquicas, hepatobiliares e geniturinárias. Na área da cardiologia, observa-se o incremento na utilização dos *stents* coronários e também a realização de múltiplas intervenções para oclusão de defeitos congênitos como comunicação intra-atrial (CIA), comunicação inter-ventricular (CIV) ou canal arterial patente, e, mais recentemente, até substituição de válvulas cardíacas por próteses montadas em dispositivos endovasculares.[7] Um dos campos que mais tem se desenvolvido nos últimos anos, sem dúvida, é o do tratamento das doenças aórticas.

A introdução dos *stents* na prática clínica por Parodi,[8] como alternativa ao tratamento dos aneurismas da aorta abdominal, abriu a perspectiva do manuseio dos aneurismas e dissecções de outras localizações. Dake et al.[9] foram os primeiros a descrever essa nova forma de tratamento para doenças crônicas da aorta torácica. Desde então, diferentes grupos têm relatado experiências bem-sucedidas, em diversas doenças e com diferentes endopróteses, conseguindo uma redução nas taxas de morbidade e mortalidade.[10-12]

A estratégia terapêutica das doenças da aorta torácica baseia-se na etiologia da doença, no segmento aór-

tico acometido (ascendente, crossa, descendente e abdominal) e, finalmente, na presença de sintomas ou complicações. Atualmente, pode-se dizer que na prática do dia-a-dia é possível tratar de forma endovascular dois segmentos ou duas porções da aorta, quais sejam a porção torácica indo do final da crossa até próximo ao tronco celíaco, e a aorta abdominal, desde as artérias renais à bifurcação das artérias ilíacas.

Em relação aos pacientes com dissecção tipo B que evoluem com dor persistente, sinais de ruptura ou ruptura iminente (hemotórax, hemoptise, queda progressiva do hematócrito) ou isquemia de órgão ou membros em razão da dissecção são considerados pacientes complicados e devem ser tratados cirurgicamente, por cirurgia convencional ou endovascular.

Outro fator a ser considerado na indicação de tratamento invasivo é a presença de fluxo pela falsa luz, que predispõe à dilatação progressiva da aorta. Deve-se ter em mente que, dos indivíduos mantidos sob tratamento clínico para dissecção B, cerca de 14% a 20% desenvolverão um aneurisma crônico e, nesse mesmo subgrupo, as taxas de mortalidade em cinco anos podem alcançar de 24% a 65%.[13-15]

Tratamento endovascular

Após a descrição da primeira utilização de um *stent-graft* (*stent* recoberto) para tratamento de um caso de lesão da artéria subclávia,[16] coube a Parodi et al., em 1991, o relato da primeira casuística de pacientes utilizando uma endoprótese para o tratamento dos aneurismas da aorta abdominal. O dispositivo utilizado pelo seu grupo era compreendido por um *stent* ao qual se fixava um tubo de *Dacron* para cobertura do aneurisma, sendo esse tubo fixado distalmente na aorta ou artéria ilíaca por um segundo *stent*, ambos expandidos através de um cateter-balão. Esse trabalho pioneiro estimulou o desenvolvimento de uma série de dispositivos diferentes que têm se mostrado bem-sucedidos no tratamento da doença da aorta abdominal.[17,18]

A utilização de *stent-graft* para o tratamento de aneurismas da aorta torácica iniciou-se com Dake et al.[9] Em seu primeiro relato de uma casuística de treze pacientes cuja etiologia da lesão era predominantemente aterosclerótica, foi utilizado um *stent* auto-expansível composto de um esqueleto de aço inoxidável em forma de Z recoberto por *Dacron* (Meadox Medicals, Oakland, NJ). Os mesmos autores salientaram a importância da caracterização anatômica adequada de cada paciente e, pelo menos em experiências iniciais, do papel fundamental da aortografia.

Em 1996, o mesmo grupo[19] publicou a experiência expandida para 44 pacientes portadores de aneurismas torácicos, ainda excluindo-se as dissecções da aorta. Apesar de alta utilização de múltiplos *stents* (36% dos casos), houve sucesso técnico em todos os casos, sendo obtida trombose imediata do aneurisma em 81%, e tardia em 88% dos casos. Os autores chamam a atenção para complicações decorrentes do procedimento como disssecção aórtica iatrogênica, ou das dificuldades do procedimento decorrentes da acentuada tortuosidade do arco ou da proximidade da artéria subclávia com relação ao colo proximal. Eles salientam também que as apresentações anatômicas favoráveis foram os aneurismas da porção média da aorta torácica, úlceras penetrantes ou aneurismas saculares.

Apesar do receio inicial de indicar os pacientes com dissecção aguda da aorta para tratamento percutâneo, por causa da intensa diversidade anatômica ou das dúvidas quanto à capacidade do *stent* adaptar-se ao lúmen do vaso, ou ainda do medo de ruptura, em 1993, Moon et al.[20] publicam uma experiência bem-sucedida no tratamento da aorta experimentalmente dissecada de cães, demonstrando a capacidade da obliteração da fenda inicial levar à trombose da falsa luz.

Em 1998, Fonseca et al.,[21] após utilizarem de forma original, desde 1994, *stents* aórticos implantados sob visão direta em modificação da técnica da tromba de elefante, relatam a primeira experiência inicial brasileira com a utilização de um *stent* com estrutura metálica em aço e recoberto por Dacron introduzido sob controle radiológico na sala de hemodinâmica, para o tratamento de quatro pacientes com dissecção aguda complicada da aorta e com doenças associadas caracterizando alto risco cirúrgico. Foi obtida trombose da falsa luz nos quatro pacientes.

Nienaber et al.[22] descreveram a sua experiência com doze pacientes, em uma das únicas séries dedicadas exclusivamente aos pacientes com dissecção da aorta. O tratamento percutâneo foi realizado em doze pacientes com dissecção subaguda ou crônica do tipo B de Stanford, com pelo menos uma complicação que indicaria correção cirúrgica. Os critérios anatômicos de seleção incluíam um orifício de entrada a pelo menos 0,5 cm da emergência da artéria subclávia esquerda, acesso vascular adequado e uma artéria ilíaca sem dissecção, sendo o lúmen verdadeiro < 4 cm. A colocação do *stent* obteve sucesso técnico de 100% e, comparado ao grupo cirúrgico de doze casos pareados para características clínicas e tratados no mesmo período, os pacientes submetidos ao tratamento percutâneo apresentaram menor morbidade e melhor recuperação física.

Desde os primeiros trabalhos clínicos publicados, a cirurgia endovascular teve como objetivo inicial tratar pacientes considerados de alto risco para procedimentos convencionais, existindo atualmente comparações entre as duas formas de tratamento, como Sicard et al.,[23] evidenciando que existiu uma redução de 70% nas taxas de complicações gerais com a técnica mais recente.

Apesar da grande experiência no tratamento percutâneo dos aneurismas – como se pode evidenciar pela literatura citada –, quer seja na ocorrência abdominal ou na torácica, há um constante alerta dos diver-

sos grupos para a dificuldade na seleção dos pacientes, existindo, ainda, uma procura forte por claros marcadores anatômicos que prevejam não apenas o sucesso técnico, mas, principalmente, a boa evolução dos pacientes. Idealmente, a conjugação de diversos métodos de imagem na avaliação dos aneurismas torácicos é a melhor conduta, enquanto os novos métodos da angiorressonância ou tomografia helicoidal parecem substituir com vantagem a utilização exclusiva ou predominante da cineangiografia nos aneurismas abdominais.

A angiografia convencional, associada à tomografia simples com contraste, permanece sendo o método de avaliação mais utilizado e disponível com sensibilidade e especificidade > 90%. Mesmo em laboratórios de hemodinâmica com grande experiência, a multiplicidade de apresentações da doença representa um fator complicador, exigindo grupos de intensa e constante experiência com a doença e com a interpretação das imagens peculiares a ela.

Soma-se a esse fato a freqüente inclusão nos protocolos de estudo de pacientes muito graves, inoperáveis, ou com aneurismas rotos, o que obviamente determina uma taxa maior de morbidade e mortalidade. Se a angiografia é o método de imagem disponível no momento da liberação, o domínio da técnica em hemodinâmica é fundamental no desenvolvimento da habilidade para a utilização do novo método terapêutico que se apresenta.

Em uma experiência pioneira no país, a Escola Paulista de Medicina iniciou a utilização de *stents* introduzidos pela da artéria femoral, sob visão radiológica, para o tratamento de diferentes doenças da aorta.[12] De um esforço multidisciplinar (entre cirurgia cardiovascular, cardiologia e vascular) resultou uma experiência significativa, envolvendo 564 pacientes (Tabela I).

Tabela I

Aneurismas verdadeiros	81 pacientes
Dissecções da aorta e variantes	236 pacientes
Aneurismas abdominais	224 pacientes
Aneurismas toracoabdominais	23 pacientes

Desde o início, mostrou-se de fundamental importância o conhecimento prévio, adquirido no decorrer de anos, acerca das diferentes características de cada doença aórtica. Mais ainda, tornou-se clara a importância da utilização da melhor técnica em cardiologia intervencionista para o sucesso do procedimento, sendo essa técnica, muitas vezes, adaptada de outros procedimentos já muito bem estabelecidos.

A curva de aprendizado envolveu situações que, ao se repetirem, caracterizaram um padrão de estratégia a ser utilizado em situações futuras e que pode ser estabelecido como uma norma. Essa curva de aprendizado permitiu também inferir que determinados padrões anatômicos, marcadores, serviriam como um critério para a indicação ou a contra-indicação do procedimento.

Seleção dos pacientes para tratamento percutâneo

Os pacientes são selecionados a partir de critérios clínicos e anatômicos. Apesar de se considerar o procedimento percutâneo como alternativa real ao tratamento cirúrgico, os critérios de indicação de intervenção ainda são aqueles estabelecidos para o tratamento cirúrgico, e, já na literatura, surgem trabalhos que mostram alguma vantagem na indicação do tratamento endovascular em doenças aórticas ditas incipientes. Com a definição de benefício comprovada pelo acompanhamento a longo prazo dos pacientes, essas indicações estão sendo ampliadas, atingindo um número maior de pacientes com a anatomia vascular menos distorcida.

Diferentemente do tratamento clássico a céu aberto, no endovascular são necessárias diversas medidas para calcular e planejar o ato cirúrgico.

De maneira geral, os critérios de indicação são os seguintes:

Critérios clínicos

Presença de dissecção da aorta do tipo B (ou suas variantes, hematoma intramural e úlcera penetrante), aguda ou crônica, complicada por dor intratável, ruptura ou expansão. Presença de diâmetro total da aorta > 40 mm ou luz falsa patente são critérios menos consolidados, porém aceitos, na maioria das instituições, uma vez demonstrada a sua relevância na predição de intervenção tardia.

Presença de aneurisma aterosclerótico da aorta torácica descendente com diâmetro ≥ 5,5 cm ou aneurisma complicado por dor, ruptura, ou rápida expansão.

Critérios anatômicos

Presença de colos proximal e distal definidos como a área onde se pretende fixar o *stent*, e nos quais o diâmetro da aorta pelo menos está dentro da normalidade, para a porção a ser tratada. A relação entre a lesão intimal e/ou saco aneurismático e a origem da artéria subclávia esquerda não representa contra-indicação ao procedimento, uma vez que, com freqüência, a origem desse ramo é ocluída.

Presença de colo distal de pelo menos 1 cm antes da origem do tronco celíaco. Existe também a possibilidade da criação cirúrgica do colo, através da transposição cirúrgica da irrigação dos vasos cervicais a partir da aorta ascendente, que pode viabilizar o tratamento endovascular de doenças que acometam o arco aórtico.

Entende-se, também, que um colo de fixação adequado deve ter diâmetro pelo menos 10% a 20% menor do que a endoprótese disponível.

Acesso vascular periférico compatível com a introdução do dispositivo que contém a endoprótese, geralmente com diâmetros de 20 a 24 French.

Embora a utilização de múltiplos exames de imagem seja interessante e a qualidade das imagens fornecidas pela tomografia helicoidal ou pela angiorressonância seja imbatível, por motivos econômicos e pela maior disponibilidade, a aortografia convencional ainda faz parte do protocolo de seleção dos grupos. Além de uma excelente caracterização anatômica da lesão, escolhendo a projeção ideal para a liberação, pode-se estudar o acesso arterial periférico ou a árvore coronária. A utilização de um cateter *pig-tail* com marcas radiopacas é fundamental para uma quantificação das dimensões do aneurisma (colos, principalmente). Em pacientes com insuficiência renal, essa avaliação pode ser dispensada, e mesmo o procedimento terapêutico pode ser realizado com segurança apenas com o acompanhamento ecocardiográfico transesofágico. O ecocardiograma transesofágico também será fundamental nos pacientes com hematoma intramural, nos quais a angiografia é insuficiente para o correto posicionamento da prótese.

A escolha da prótese é realizada a partir das medidas obtidas na avaliação das imagens diagnósticas (tomografia, ressonância magnética, angiografia ou ecocardiografia) e de sua confirmação na sala de hemodinâmica, no dia do procedimento. Essa confirmação é especialmente necessária para pacientes com dissecção aórtica, em razão do aspecto dinâmico da delaminação recente. Devemos dar preferência ao diâmetro aórtico observado na tomografia para a escolha da prótese, quando as medidas forem discordantes. A escolha da extensão da prótese é mais fácil nos aneurismas ateroscleróticos, pois seus limites são mais nítidos; todavia, nas dissecções, o limite final é muitas vezes indefinido e pode forçar a inesperada complementação com uma segunda prótese, exigindo-se a disponibilidade de múltiplos cateteres em estoque.

O procedimento

O procedimento pode ser realizado no laboratório de hemodinâmica ou no centro cirúrgico, sempre equipados com um bom sistema de imagens digitais.

Opta-se por anestesia geral quando os pacientes se encontram instáveis ou quando o procedimento será guiado com auxílio do ecocardiograma transesofágico. Para os outros casos, o bloqueio regional é suficiente.

O acesso vascular para introdução da prótese é obtido por dissecção cirúrgica da artéria femoral e os acessos vasculares para controle angiográfico são obtidos por punção (técnica de Seldinger) ou dissecção, com posterior colocação de introdutor para permitir ampla e segura manipulação de cateteres.

Para a liberação da endoprótese, os pacientes são submetidos a hipotensão arterial induzida por nitroprussiato de sódio até uma pressão arterial média de 50 a 60 mmHg, sendo o agente imediatamente interrompido após a liberação.

O sucesso do procedimento é definido pela oclusão da fenda intimal associada à trombose da luz falsa, nos casos de dissecção tipo B já vistos na sala de hemodinâmica (Figura 1) e pela trombose do saco aneurismático nos casos de aneurisma da aorta.

Figura 1. Correção de dissecção de aorta com o uso de endoprótese, com oclusão da fenda intimal associada à trombose da falsa luz (dissecção do tipo B).

Os pacientes, via de regra, são submetidos a controle antes da alta hospitalar, geralmente com a realização de tomografia computadorizada com infusão de contraste, para seja que possível identificar a trombose da falsa luz na dissecção (Figura 2), assim como em casos de aneurismas verdadeiros, a exclusão da dilatação.

Controle do pós-operatório

Esse controle é feito periodicamente, a cada seis meses. Havendo sinais de anormalidade, como identificação, por exemplo, de vazamentos, marca-se novamente a realização de arteriografia, já com a intenção de novo procedimento endovascular complementar.

Por ser uma técnica nova, em comparação com os procedimentos tradicionais, existe um compromisso muito maior do grupo com o acompanhamento.

Custos

O custo do tratamento endovascular é bastante variável e dependente da quantidade de próteses utilizadas, do fabricante selecionado, das características do enxerto (padrão ou customizado) e da quantidade de dispositivos implantados na instituição em questão.

Apesar de haver a cobertura do sistema único de saúde (SUS) em procedimentos de alta complexidade, ainda se considera o dispositivo para tratamento endovascular como de alto custo, e sua utilização muitas vezes é limitada.

Não existem estudos em longo prazo que comparem de maneira contundente o custo e a efetividade do procedimento, especialmente em contraposição ao tratamento convencional. Porém, é razoável pressupor que o maior gasto inicial deva ser compensado com menores índices de complicações, uso de hemoderivados, tempo de internação hospitalar e taxas de morbidade e mortalidade. Por outro lado, o índice de reintervenções parece ser maior quando comparado ao tratamento padrão-ouro, o que poderia inverter a vantagem inicial da estratégia.

Novas perspectivas

Tratamento híbrido

A idéia de combinar o tratamento endovascular com o cirúrgico convencional foi, na realidade, a porta de entrada desse procedimento. O advento da técnica da tromba de elefante[21] permitiu o início da terapêutica. Nos dias atuais, o conceito de tratamento híbrido tem tomado força, especialmente na abordagem de setores da aorta que envolvem na correção clássica o uso de circulação extracorpórea e hipotermia profunda, como nas intervenções sobre o arco aórtico.

Diversos grupos têm demonstrado resultados favoráveis com essa nova estratégia. Nessa técnica, desvios extra-anatômicos são confeccionados entre a aorta ascendente e os vasos da base; e, em seguida, o arco aórtico é recoberto por uma endoprótese, o que permite o tratamento de dissecções e aneurismas do arco de forma menos invasiva[24,25] (Figura 3).

Os aneurismas toracoabdominais também podem ser abordados por estratégia híbrida em que desvios extra-anatômicos são confeccionados para os principais vasos viscerais e uma endoprótese passa a recobrir grande extensão aórtica.

Figura 2. Trombose da falsa luz com contraste limitado ao interior da endoprótese em um paciente portador de uma dissecção crônica complicada por hemomediastino e hemotórax.

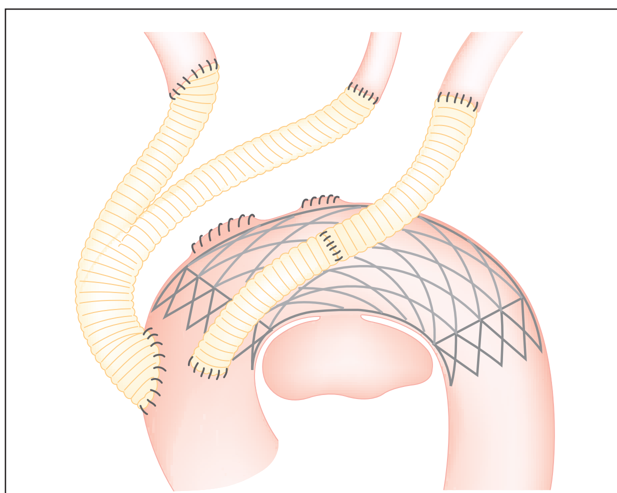


Figura 3. Ilustração esquemática do desvio extra-anatômico e tratamento endovascular de aneurisma do arco aórtico.

Dissecção do tipo A

Até pouco tempo, a dissecção do tipo A de Stanford era considerada tratamento exclusivamente cirúrgico de urgência. Nos últimos anos, porém, têm surgido relatos de casos extremamente selecionados e com condições anatômicas favoráveis submetidos ao tratamento endovascular[26] (Figura 4). Uma conjunção peculiar de fatores precisa estar presente para viabilizar o tratamento: orifício de entrada localizado e limitado à aorta ascendente sem comprometimento do aparelho valvar aórtico ou dos óstios coronários; ausência de dilatação importante da luz verdadeira; e utilização de endopróteses customizadas e com gaiolas descobertas (*free-flow*) proximal e distal.

Vale ressaltar que essa abordagem é de exceção, experimental, e deve estar limitada a grupos experientes no manuseio de endopróteses, devido ao alto risco de complicações, eventualmente fatais.

Próteses ramificadas

O avanço tecnológico no desenvolvimento das endopróteses tem permitido o uso de menores perfis de inserção, maior navegabilidade e melhor interação prótese-aorta. Apesar disso, alguns aspectos ainda permanecem em desenvolvimento. Zonas de ancoragem proximais desfavoráveis e presença de origem de vasos importantes limitam a utilização do tratamento endovascular, principalmente na transição toracoabdominal. Em busca da resolução dessas limitações, diversas indústrias e grupos estão desenvolvendo próteses ramificadas de inserção periférica. Os resultados desses dispositivos ainda encontram-se em caráter inicial e experimental, porém em breve diversos modelos deverão estar comercialmente disponíveis (Figura 5).

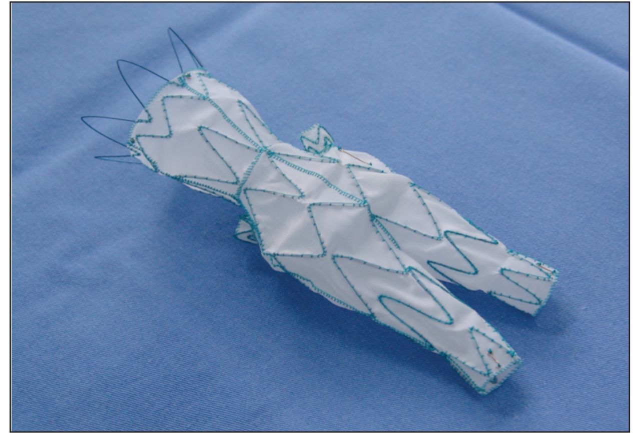


Figura 5. Modelo experimental de endoprótese ramificada (Braile Biomédica).

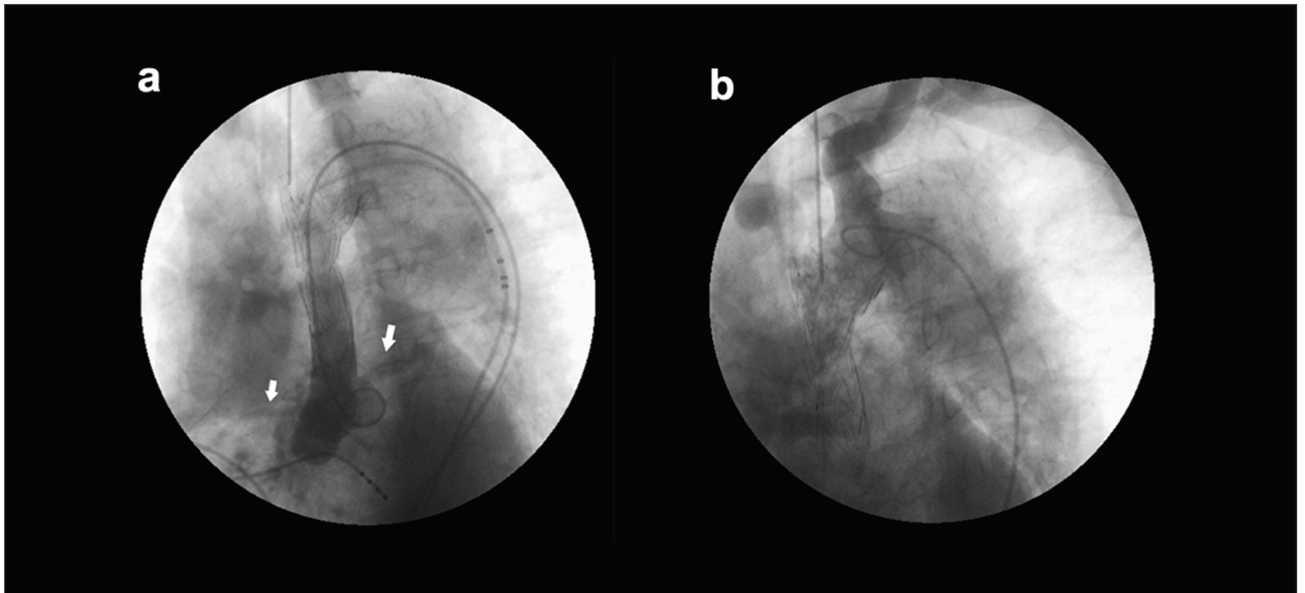


Figura 4. A: aortografia demonstrando endoprótese posicionada na aorta ascendente para tratamento de dissecção tipo A; B: demonstração de fluxo adequado nos vasos da base.

Resumo

O sucesso inicial do tratamento com endopróteses de casos graves de doença da aorta torácica descendente antecipa o futuro promissor desse método mais simples, menos invasivo e de menor risco, podendo substituir a operação convencional, em casos selecionados, com redução significativa da morbidade e da mortalidade.

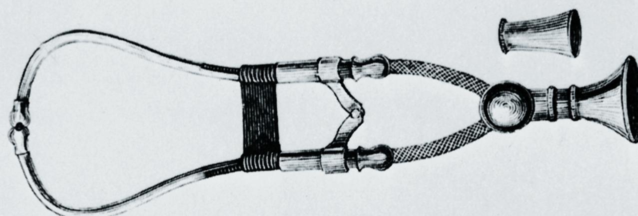
O seguimento desses pacientes indicou que é possível a inserção de endopróteses no laboratório de hemodinâmica com baixas taxas de complicações imediatas. Entretanto, casuísticas maiores de pacientes, com períodos maiores de seguimento, serão necessárias para uma correta avaliação dessa modalidade terapêutica.

Ao mesmo tempo, o aperfeiçoamento desses dispositivos tornará possível que esse procedimento seja utilizado mais extensivamente e com maior segurança no tratamento dos pacientes com doenças da aorta.

Bibliografia

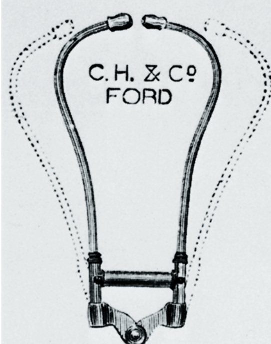
1. Okita Y, Minatoya K, Ando M, et al. Early and long-term results of surgery thoracic aortic aneurysm in patients older than 70 years. Ann Thorac Surg 1998.
2. Svenson LG, Crawford E, Hess KR, et al. Experience with 1509 patients undergoing thorocoabdominal operations. J Vasc Surg 1993; 17:357-70.
3. Glower DD, Fann JI, Speir RH, et al. Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. Circulation 1990; 52:IV39-IV36.
4. Yoshida H, Yasuda K, Tanabe T. New approach to aortic dissection: development of an insertable aortic prosthesis. Ann Thorac Surg 1994; 58:806-10.
5. Palma JH, Juliano JA, Cal RGR, et al. Tratamento dos aneurismas da aorta descendente por endoprótese (tromba de elefante). Rev Bras Cir Cardiovasc 1989; 4:190-4.
6. Buffolo E, Palma JH. Surgical treatment of type B dissection. What is new? Arch Chir Thorac Cardiovasc 1997; 19:171-2.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human description. Circulation 2002; 106:3006-8.
8. Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. J Vasc Surg 1995; 21:549-57.
9. Dake MD, Miller DC, Sembra CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aneurysms. N Engl J Med 1994; 331:1729-34.
10. Dake MD, Kato N, Michell RS. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection N Engl J Med 1999; 340:1546-52.
11. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissectioni by stent-graft placement. N Engl J Med 1999; 340:1539-45.
12. Palma JH, Souza JAM, Alves CR, et al. Self-expandable aortic stent-grafts for treatment of descending aortic dissections. Ann Thorac Surg 2002; 73:1138-45.
13. Palma JH, Almeida DR, Carvalho AC, et al. Surgical treatment of acute type B aortic dissection using an endoprosthesis (Elephant trunk). Ann Thorac Surg 1997; 63:1081-4.
14. Anagnostopoulos CE, Prabhakar MJS Kittle CE. Aortic dissections and dissecting aneurysms. Am J Cardiol 1972; 30:263-73.
15. Wheat MW. Current status of medical therapy of acute dissecting aneurysms of the aorta. World J Surg 1980; 4:563-9.
16. Becker GJ, Benenati JF, Zemel G, et al. Percutaneous placement of a balloon-expandable intraluminal graft for life-threatening subclavian arterial hemorrhage. J Vasc Interv Radiol 1991; 2:225-9.
17. Blum U, Langer M, Spillner G, Mialhe C, Beyersdorf F, Buitrago-Tellez C, et al. Abdominal aortic aneurysms: preliminary technical and clinical results with transfemoral placement of endovascular self-expanding stent-grafts. Interv Radiology 1996; 198:25-31.
18. Balm R, Eikelboom BC, May J, Bell PR, Swedenborg J, Collin J. Early experience with transfemoral endovascular aneurysm management (TEAM) in the treatment of aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996, 11:2, 214-20.
19. Mitchell RS, Dake MD, Semba CP, Fogarty TJ, Zarins CK, Liddell RP, Miller C. Endovascular stent-graft repair of thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:1054-62.
20. Moon MR, Dake MD, Pelc LR, Liddell R, Castro LJ, Mitchell RS, Miller DC. Intravascular stenting of acute experimental type B dissections. J Surg Res 1993; 54:4, 381-8.
21. Fonseca JHP, Buffolo E, Carvalho AC, Geisthovel N, Almeida DR, Souza JAM, et al. Utilização de endoprótese auto-expansível (stent) introduzida através da artéria femoral para tratamento de dissecção da aorta descendente. Arq Bras Cardiol 1998; 70:389-92.
22. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, Dieckmann C, Wolf W, von Kodolittsh Y, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. N Engl J Med 1999; 340:1539-45.
23. Sicard GA, Rubin BG, Sanchez LA, Keller CA, Flye MW, Picus D, et al. Endoluminal graft repair for abdominal aortic aneurysms in high-risk patients and octogenarians: is it better than open repair? Ann Surg 2001; 234:427-37.
24. Byrne J, Darling III RC, Roddy SP, et al. Long term outcome for extra-anatomic arch reconstruction: an analysis of 143 procedures. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007.
25. Szeto WY, Bavaria JE, Bowen FW, Woo EY, Fairman RM, Pochettino A. The hybrid total arch repair: brachiocephalic bypass and concomitant endovascular aortic arch stent graft placement. J Card Surg 2007; 22:97-102.
26. Palma JH, Gaia DF, Guilhen JS, Buffolo E. Endovascular treatment of chronic type A dissection. Interact CardioVasc Thorac Surg 2008; 7:164-6.

STETHOSCOPES, CHEST, TONSIL, THROAT, MOUTH, NOSE AND EAR INSTRUMENTS.



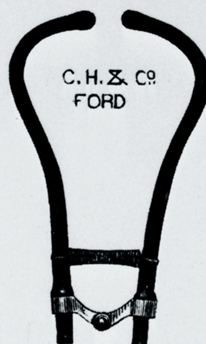
No. 220.

Camman's Double Stethoscope...$3 00



No. 221.

Camman's Double Stethoscope, with covered spring, $5 00. Ditto, with open spiral spring, $4 00.



No. 222.

Camman's Double Stethoscope, hard rubber, $3 00.

No. 227.

Flint's Hammer, 75c.

Ilustrações de catálogo (1880) de vários tipos de estetoscópios. National Library of Medicine, Bethesda. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 21

ATUAÇÃO DO CARDIOLOGISTA NO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIA NÃO-CARDÍACA

Editores Setoriais

Bruno Caramelli

Claudio Pinho

Introdução

Nos filmes de caubói, sempre me fascinou o que acontecia quando o mocinho levava um tiro. Lá estava ele deitado, exangue e quase morto, ao ar livre, à beira de uma fogueira. Quase sempre alguém aparecia, tirava uma faca da cintura e passava-a cuidadosa e demoradamente na chama do fogo. Ao "paciente" era solicitado que mordesse com força um pedaço de pau ou de couro enquanto o "cirurgião" executava seu trabalho. A ferida era explorada como por um garimpeiro em busca de ouro. Após alguns tensos segundos, nosso brilhante antecessor exibia seu tesouro; a bala fora retirada com sucesso. Essa cena provocava alívio na platéia e significava a sobrevivência do mocinho, além da garantia de novas aventuras. A difusão do conceito de assepsia mudou o cenário, mas manteve o suspense. Em filmes com cenários hospitalares, médicos e enfermeiros entram triunfantes em tensas salas de espera para dizer que balas foram retiradas, tumores extraídos e hemorragias estancadas. A cena seguinte encontra o paciente já restabelecido, no quarto, conversando calmamente, ou já fora do hospital, com uma tipóia no braço, analisando a situação. Sim, porque tiros no ombro ou no braço sempre terminam com uma tipóia e a vítima recuperada dos ferimentos.

A realidade do ambiente operatório é bem diferente. Não faltam emoções, facas, mocinhos e anestesia, certamente com meios mais eficientes do que morder pedaços de pau ou couro. Entretanto, no mundo real, o suspense não acaba após o êxito da intervenção cirúrgica propriamente dita. Há um prólogo e um epílogo para essa história. A identificação prévia das situações com maior probabilidade de ocorrência de complicações pós-operatórias tornou-se obrigatória, para reduzir a mortalidade, a morbidade e os gastos relacionados à internação hospitalar. Por sua vez, as complicações pós-operatórias, como as infecções, tromboses venosas, o infarto do miocárdio e o derrame cerebral costumam exigir fôlego de médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, uma equipe cada vez maior e mais preparada para enfrentar esses desafios.

Até mesmo a renovação dos recursos tecnológicos e o aprimoramento técnico das equipes criaram um "problema". Êxitos consecutivos, associados a um menor índice de complicações pós-operatórias, resultaram na ampliação da população cirúrgica. Casos antes considerados como inoperáveis, em virtude de uma relação risco/benefício menos favorável, passaram a ingressar nos centros cirúrgicos; estão disponíveis estratégias menos invasivas, mais rápidas e eficientes. Um número crescente de intervenções passou a ser realizado em uma população progressivamente mais idosa e de maior risco.

Tornou-se necessário organizar o conhecimento a respeito dos fenômenos que acontecem antes, durante e depois da intervenção cirúrgica. Para essa área, alguns autores propuseram o nome de *Avaliação Perioperatória*. Para os pesquisadores e os profissionais envolvidos na prática clínica diária da Avaliação Perioperatória, alguns fundamentos foram estabelecidos:

1. Aprimorar e unificar a linguagem utilizada por toda a equipe multiprofissional, incluindo o paciente e sua família.
2. Estabelecer novas rotinas, modificar a indicação cirúrgica em razão das informações da avaliação perioperatória; escolher o melhor momento e as melhores condições para a intervenção.
3. O profissional que realiza a avaliação perioperatória não contra-indica a intervenção cirúrgica, mas informa sobre os seus possíveis riscos. Com esses dados, sua experiência pessoal e conhecendo o outro lado da história, a doença de base, seus riscos e o risco atribuível à operação em si, o cirurgião pode decidir em conjunto com o paciente e sua família se a relação risco-benefício é favorável à intervenção.
4. Nem sempre há dados ou evidências científicas disponíveis para analisar todas as situações que se apresentam. Como em muitos casos na prática médica, a análise minuciosa do paciente e do problema e o bom senso da equipe devem prevalecer.
5. A intervenção cirúrgica não termina no curativo ou na saída da sala operatória. O conceito de perioperatório inclui a necessidade de uma vigilância pós-operatória, tanto mais intensa quanto maior o risco individual do paciente.

Os temas dos capítulos que se seguem foram desenvolvidos por profissionais que aliam grande experiência clínica em assistência com atividade científica, o que os caracteriza como pesquisadores clínicos por excelência. De maneira didática, eles procuraram estabelecer os fundamentos da avaliação perioperatória e as normas e recomendações atuais, tendo em vista a redução da taxa de complicações perioperatórias. Infelizmente, ainda não chegamos ao limite de anular o estresse provocado pela intervenção cirúrgica nem todas as suas conseqüências, mas o leitor perceberá que há muito que pode ser feito para tornar mais tranqüilo e bem-sucedido o procedimento cirúrgico, sem ferir a verdade científica, como nos filmes do cinema, nem criar um ambiente de tensão exagerada para o paciente e seus familiares.

Bruno Caramelli
Claudio Pinho
Editores Setoriais

Capítulo 1

A Consulta Clínica Pré-operatória

Claudio Pinho
Bruno Caramelli

Pontos-chave

- As complicações clínicas responsáveis pela morbidade e pela mortalidade perioperatória têm como principal etiologia as doenças cardiovasculares.
- A alta probabilidade ou a presença de cardiopatia isquêmica devem alertar para uma avaliação cardiológica mais detalhada.
- Ausência de sintomas e boa reserva funcional do aparelho cardiovascular são informações importantes que podem levar o consultante a prescindir de exames invasivos.
- Não existe uma rotina de exames clínicos subsidiários perioperatórios imprescindível ou mínima. Os exames necessários devem ser requisitados após avaliação clínica detalhada.
- O tratamento cardiovascular deve se manter otimizado no período perioperatório, e novas intervenções devem ser realizadas somente se existir evidência de diminuição de risco das complicações perioperatórias.
- As complicações cardiovasculares costumeiramente ocorrem no período perioperatório não-imediato, em que a vigilância dos parâmetros cardiovasculares deve ser redobrada.
- A integração multiprofissional é importante, sendo que o consultor, além de estratificar o risco, deve estar disponível para acompanhamento dos pacientes de alto risco em todo o período perioperatório.

Introdução

A abordagem dos pacientes a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos não-cardíacos tem sido foco de modificações e grande interesse científico nos últimos anos. Apesar das complicações operatórias ocorrerem em baixa porcentagem, o grande volume de procedimentos faz com que esses números absolutos se tornem expressivos. Nos Estados Unidos, a cada ano, cerca de 25 milhões de pessoas são submetidas a procedimentos cirúrgicos não-cardíacos,[1] com taxas de mortalidade girando em torno de 0,5%.[2] No Brasil, no ano de 1999, segundo dados do SUS, esse volume de procedimentos foi cerca de dez vezes menor, mas com um índice de complicações perto de 2%.[2] Isso torna o problema de maior magnitude em nosso meio, não só com vistas aos dados de saúde pública em geral, mas especificamente sob a óptica cardiológica, já que a maioria das complicações que ocasionam morbidade e mortalidade elevadas é de origem cardiovascular.

Este capítulo discutirá itens que levem ao entendimento desses dados e sugerirá modificações que favoreçam um cenário de resultados mais propício.

Avaliação pré-operatória ou perioperatória?

A avaliação clínica inicial visando à estratificação de risco para o procedimento cirúrgico não-cardíaco deve ser encarada como o primeiro passo de uma interação multidisciplinar, e não apenas como um ato clínico isolado.

O período perioperatório compreende três fases: a pré-operatória, que se inicia no momento da indicação do procedimento cirúrgico e vai até o início do ato operatório; a intra-operatória, que ocorre durante a estada do paciente na sala cirúrgica, compreendendo dois atos simultâneos: o anestésico e o cirúrgico; e a pós-operatória. A última fase é subdividida em três períodos: o pós-operatório imediato, que compreende as primeiras 24 horas; seguido do não-imediato, que se estende até a alta hospitalar; e o tardio, que tem duração variável até a completa recuperação do procedimento.

O consultor responsável pela avaliação clínica pré-operatória pode precisar estar presente em todas essas fases, e deve ter conhecimento mesmo que *a posteriori* da evolução delas, independentemente da presença de complicações.

Na primeira fase, o consultor clínico faz a estratificação do risco que o paciente tem de apresentar complicações em decorrência do procedimento cirúrgico a ser submetido. Esse risco depende da condição clínica basal do paciente, da presença de tratamento otimizado de doenças preexistentes, do porte do procedimento, além das condições e recursos locais e da experiência da equipe cirúrgico-anestésica com o procedimento a ser efetuado. Além da estratificação de risco, faz parte do escopo dessa fase a proposição de intervenções que possam diminuir o risco clínico-cirúrgico, como novas intervenções medicamentosas, postergação do procedimento para controle clínico de doenças descompensadas ou sugestão de modificação de procedimentos propostos em razão da sua relação risco/benefício.

Raramente o consultor é chamado na sala cirúrgica, pois as complicações geralmente não ocorrem nesse local. No entanto, o consultor clínico tem tido pouca participação em todas as fases do pós-operatório. O acompanhamento conjunto, nesse período, para pacientes portadores de risco elevado ou intermediário em procedimentos com risco moderado ou alto, deveria ser rotina, pois assim o consultor clínico poderia diagnosticar precocemente complicações clínicas e tratá-las em fase inicial, evitando com isso elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Quem deve ser o responsável pela avaliação?

O profissional responsável pela avaliação deve ter: vivência no assunto e conhecimento científico atualizado e baseado em evidências sólidas aceitas academicamente, independentemente de sua formação; além de saber os limites de seu conhecimento e solicitar ajuda estratégica dos especialistas afins quando essa parceria for necessária no perioperatório.

Na presença de doenças clínicas que não sejam afeitas ao cotidiano do cirurgião e/ou anestesista, deve ser considerado o parecer do especialista.

A presença de sintomas cardiovasculares, doenças cardiovasculares conhecidas, uso de agentes de ação cardiovascular ou risco cardiovascular intermediário/elevado deve requerer a presença do cardiologista.

Qual é o papel do cardiologista na avaliação perioperatória?

Além de serem as mais freqüentes, as complicações cardiovasculares são também as mais temidas, motivo pelo qual o cardiologista é freqüentemente solicitado como médico clínico consultor da maioria das avaliações perioperatórias.

O acesso a melhores condições de saúde e o conseqüente aumento da expectativa de vida da população fazem com que exista um aumento gradativo da incidência de procedimentos cirúrgicos na terceira idade. Nessa faixa etária, a prevalência de doenças crônico-degenerativas é muito elevada, motivo pelo qual o cardiologista precisa dedicar especial atenção a elas.

Para que a missão do cardiologista se realize de forma plena, sugerimos o seguimento dos dez mandamentos da avaliação perioperatória (Quadro 1).

Quadro 1. Os "dez mandamentos" da avaliação cardíaca perioperatória

- Avaliação do estado clínico.
- Avaliação do estado funcional do coração.
- Risco do procedimento cirúrgico.
- Necessidade de propedêutica não-invasiva.
- Necessidade de propedêutica invasiva.
- Proposição de mudanças de estratégia em razão do risco elevado.
- Terapia otimizada.
- Estratégias terapêuticas que diminuem o risco de complicações.
- Acompanhamento perioperatório.
- Proposição de seguimento a longo prazo.

Dissecando os "dez mandamentos"

Avaliação do estado clínico

A história clínica e o exame físico devem ser focados para o diagnóstico da presença ou não de doença cardiovascular e comorbidades. Os sintomas cardiovasculares devem ser pesquisados detalhadamente, em especial aqueles voltados para a presença de doenças crônico-degenerativas, como hipertensão arterial e aterosclerose com suas conseqüências, como a cardiopatia isquêmica.

A presença de doenças cardiovasculares já diagnosticadas como angina estável, infarto de miocárdio antigo, história de insuficiência cardíaca no passado, doença valvular com moderado comprometimento hemodinâmico, mesmo que estáveis e assintomáticas no momento pré-operatório, podem também se tornar manifestas em cirurgias de risco moderado ou alto, motivo pelo qual devem ter zelo redobrado na avaliação clínica.

Já condições cardíacas que denotem instabilidade, como infarto do miocárdio recente, angina instável, in-

suficiência cardíaca descompensada, arritmias cardíacas com atividade repetitiva sintomática e doença valvular sintomática, são situações de risco muito elevado e só devem ser liberadas para procedimentos cirúrgicos se existir risco de morte mais elevado que o cardiovascular e impossibilidade de tratamento clínico para a doença cirúrgica.

O encontro de algumas comorbidades eleva o risco cardiovascular, sendo as mais importantes: diabete melito com lesão de órgão-alvo, acidente vascular cerebral recente, insuficiência renal e doenças pulmonares com déficit de função ventilatória.

Avaliação do estado funcional do coração

As doenças cardiovasculares podem comprometer ou não o estado funcional do miocárdio em diversos graus. Com a história clínica é possível avaliar a capacidade de fazer atividades físicas e sua relação com a presença ou ausência de sintomas, inferindo indiretamente a reserva contrátil do miocárdio.

Pacientes com capacidade de fazer atividade física sem limitações possuem boa reserva contrátil e menor chance de complicações decorrentes do estresse cirúrgico. A presença de limitações para os exercícios físicos implica comprometimento do estado funcional e, assim, maior chance de os pacientes apresentarem descompensações e complicações em decorrência do procedimento cirúrgico, além de pior prognóstico a curto e longo prazo.

Dentre as escalas existentes, a mais utilizada para avaliação do estado funcional no ambiente perioperatório é o índice de estado de atividade de Duke.[3]

Risco do procedimento cirúrgico

Segundo as diretrizes do ACC/AHA,[4] os procedimentos cirúrgicos podem ser classificados como de alto, médio e baixo risco.

Os procedimentos de alto risco são os de urgência, da aorta e vasculares maiores, vasculares arteriais periféricas, atos cirúrgicos eletivos prolongados associados a grandes trocas de fluidos ou perdas sangüíneas.

Os procedimentos de risco intermediário são endarterectomia de carótidas, intervenção cirúrgica de cabeça e pescoço, intervenção em cavidades intraperitonial e intratorácica, ortopédica e prostática.

Os procedimentos de baixo risco são as intervenções endoscópicas e superficiais, cirurgias oftálmicas do porte da facectomia e as de mama.

Simultaneamente ao ato médico realizado pelo cirurgião, ocorre o ato médico realizado pelo anestesista (salvo os casos de anestesia local feitos pelo próprio cirurgião), que, por sua vez, também apresenta riscos específicos. De uma maneira geral, as complicações anestésicas estão mais relacionadas à rapidez com que a equipe anestésica detecta essas complicações e as trata precocemente do que com o tipo de procedimento anestésico. Também é importante salientar que um baixo nível de analgesia com percepção nociceptiva presente é pior para o cardiopata do que o uso de uma efetiva quantidade de anestésicos com analgesia adequada.

Quanto maior a experiência da equipe anestésica e cirúrgica em relação ao procedimento cirúrgico e maior o volume de realizações de rotina, menor será a chance de complicações, o que refletirá em benefícios para a parte cardiovascular e hemodinâmica e será traduzido em menores morbidade e mortalidade.[5]

O trabalho integrado das equipes clínico-cirúrgico-anestésicas, fazendo com que o clínico esteja presente quando necessário no perioperatório e que suas orientações sejam seguidas, também faz diminuir o risco cardiovascular e proporciona segurança à equipe cirúrgica-anestésica.

Necessidade de propedêutica não-invasiva

A necessidade de propedêutica não-invasiva deve ser levada em consideração após a análise dos três mandamentos anteriores. Para casos de pacientes e procedimentos de baixo risco, não existe evidência dessa necessidade. Sua maior utilidade é nos pacientes de risco intermediário. Podem ser utilizados os seguintes métodos diagnósticos: teste de esforço, cintilografia do miocárdio, eco de estresse medicamentoso ou por esforço. Em média, a sensibilidade e a especificidade desses testes giram em torno de 70% a 80%, na dependência das populações estudadas.[6] Por esse motivo, não existe preferência por um ou outro teste, e o critério de utilização deve levar em conta disponibilidade de acesso, limitação física da doença cirúrgica, custo e experiência do consultor clínico em relação ao teste.

A presença de alterações nesses testes indutores de isquemia muitas vezes não significa necessidade de testes invasivos. Poucas ou discretas alterações podem representar apenas a necessidade de medidas preventivas, como o uso de β-bloqueador. Boersma et al.,[7] em 2001, utilizaram o ecocardiograma de estresse medicamentoso e demonstraram que os portadores de até quatro segmentos com contratilidade alterada desencadeada pelo estresse medicamentoso tiveram menor índice de complicações cardíacas quando protegidos pelo β-bloqueio farmacológico.

A monitorização eletrocardiográfica dinâmica pelo sistema Holter pode ser útil em portadores de arteriopatia aterosclerótica de MMII, já que, nessa situação, fica limitada a indução de isquemia pelo exercício.[8] A presença de alterações da repolarização ventricular compatíveis com isquemia silenciosa infere a presença de coronariopatia aterosclerótica associada, e, com isso, pode indicar a introdução de medidas terapêuticas.

Propedêutica invasiva

A propedêutica invasiva é mais útil nos pacientes de risco elevado, já triados previamente pelos mandamentos anteriores. A indicação dessa propedêutica não ocorre em virtude do ato cirúrgico programado, mas segue as mesmas indicações dos pacientes cardiológicos sob investigação que não estão sob indicação de procedimentos cirúrgicos.[9]

Essa propedêutica costumeiramente é feita por meio da cineangiocoronariografia. Devemos lembrar que esse método revela apenas a anatomia interior das artérias, avaliando a magnitude das obstruções coronárias e sua localização. A cineangiocoronariografia não é capaz de mostrar a conseqüência da aterosclerose, que é a disfunção endotelial e a isquemia; lembremos também que ela é dinâmica e não depende apenas do grau de obstrução. O tamanho da placa não se relaciona com a sua vulnerabilidade; logo, pequenas obstruções não garantem placas estáveis e risco baixo. Diabéticos são predispostos a acometimentos concêntricos difusos que podem mimetizar artérias afiladas e induzir a erros de avaliação. Logo, a avaliação invasiva deve passar por uma análise minuciosa para evitar que ocorra uma subestimação de risco em conseqüência de uma análise superficial, levando em conta apenas a anatomia do interior das artérias coronárias.

Proposição de mudanças de estratégia em função do risco elevado

Na avaliação pré-operatória, podem ser encontrados pacientes com risco cirúrgico muito elevado, mas com opção de uma estratégia terapêutica alternativa que possa solucionar o problema cirúrgico temporariamente, com menor risco. Um exemplo prático desse item seria a avaliação para cirurgia vascular de aorta e seus ramos em portador de cardiopatia com grave comprometimento funcional do miocárdio e prognóstico desfavorável a curto prazo, em que a utilização de endopróteses pudesse resolver o problema vascular em período similar ao da história da evolução natural da cardiopatia.

Tratamento médico otimizado

A avaliação pré-operatória deve estar voltada para evidenciar se existe controle clínico efetivo da isquemia miocárdica, da melhor função ventricular possível, do controle pressórico dentro dos níveis-alvo para o caso, do controle dos distúrbios do ritmo cardíaco e das condições hidroeletrolíticas e metabólicas.[9]

No período pré-operatório, o consultor deve verificar e incentivar a aderência ao tratamento cardiovascular, orientar para o uso correto das medicações até a data da cirurgia e sobre o uso delas durante o período de internação e convalescença. Não é rara a suspensão da medicação em razão da introdução de novos medicamentos por causa da doença cirúrgica e também pela não-prescrição da medicação pela equipe cirúrgica durante a internação, já que não faz parte de sua rotina.

Quando o procedimento cirúrgico impõe a inatividade temporária da via oral, o consultor deve deixar indicadas as substituições necessárias e como as utilizar por outras vias de administração.

Em algumas situações, o consultor deve fazer modificações terapêuticas em função do ato cirúrgico; é o caso do uso de anticoagulantes orais que, dependendo do porte da cirurgia, pode ser suspenso, algumas vezes substituído por heparina de baixo peso ou não-fracionada, e se o risco de sangramento for mínimo, apenas ajuste da dose sem a necessidade de interrupção do agente.[9]

Com relação aos antiagregantes plaquetários, o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) cada vez mais vem sendo mantido em doses mínimas, como 75, 81 ou 100 mg/dia, para que não haja efeito rebote de indução de estado de hiperagregabilidade com a cessação do seu uso.[9] Já o uso do clopidrogel e da ticlopidina não pode ocorrer, sendo sua retirada orientada para ser feita entre sete e quatorze dias antes, com margem de segurança nunca inferior a cinco dias, sob pena de ocorrerem sangramentos significativos e de difícil controle clínico.[10]

Em todas as situações de uso de antiagregantes ou anticoagulantes orais, as modificações terapêuticas devem ser efetuadas em razão do binômio risco de evento embólico *versus* risco de sangramento decorrente do procedimento cirúrgico. Quando o risco de evento embólico for superior ao do sangramento, a terapêutica de proteção deve ser mantida; quando o risco de sangramento for maior, ela deve ser interrompida temporariamente.

Estratégias terapêuticas que diminuem risco de complicações

As estratégias de prevenção serão discutidas em capítulo específico adiante; no entanto, vale salientar que alguns pontos já possuem consenso. A saber, o uso de β-bloqueador em pacientes de alto risco para proteção contra complicações cardíacas[11-13] e de atorvastina[14] em pacientes submetidos a cirurgias vasculares de grande porte. Evidências recentes mostram que a interrupção abrupta do uso de estatinas elevou os níveis de marcadores de necrose miocárdica em pacientes submetidos a cirurgia vascular, o que nos alerta para o sentido de insistir na manutenção da prescrição dessa medicação no perioperatório.[15] Uma estratégia mais simples e muitas vezes pouco lembrada é a parada do hábito de fumar pelo menos seis semanas antes de uma intervenção cirúrgica eletiva.

A análise do risco para trombose venosa profunda e conseqüente risco de embolia pulmonar também fazem parte da avaliação perioperatória. Esse evento pode se

apresentar como complicação fatal sem sinais premonitórios, motivo pelo qual se deve tomar medidas preventivas para diminuir ao máximo essa probabilidade. Não é rotina nas avaliações feitas pelo consultor, seja ele clínico ou cardiologista, a abordagem desse risco e o alerta para utilização de medidas que possam prevenir essas complicações. Normalmente essa avaliação é feita pelo cirurgião, que elenca os inúmeros e variados fatores de risco para o tromboembolismo; existem escalas que contemplam 28 deles com hierarquia de pontuação. Na dependência da soma dos pontos, o paciente que irá se submeter a um procedimento cirúrgico é classificado em risco baixo, moderado ou alto. Em virtude desse risco existem medidas gerais não-medicamentosas para os três níveis de risco e medicamentosas específicas para os grupos de risco moderado e alto.[13]

Acompanhamento perioperatório

No período pré-operatório, o consultor avaliará a necessidade ou não do seguimento conjunto com a equipe cirúrgica durante a internação hospitalar, na dependência do risco esperado de complicações cardiovasculares.

Pacientes portadores de alto risco de complicações ou com doença das artérias coronárias conhecida e de magnitude significativa em procedimentos de alto risco, como cirurgias vasculares de aorta, devem ter seu pós-operatório realizado em ambiente de UTI, com alta tardia (no mínimo 48 a 72 horas), tendo um ECG basal para comparação e ECG diário nos dois primeiros dias de pós-operatório, associado a pesquisa de biomarcadores de isquemia miocárdica independentemente da presença de sintomas de isquemia, já que os eventos ocorrem, na maioria das vezes, sem que haja sintomas. O biomarcador de preferência é a troponina, que tem melhor especificidade e valor preditivo positivo e negativo do que a fração Mb da creatinofosfocinase (CPK). No entanto, na ausência da troponina, devemos utilizar CPK e CPK-Mb. Esses marcadores devem ser dosados no pós-operatório imediato e nos dois primeiros dias subseqüentes.[17]

A presença de sinais de isquemia ou de piora da função contrátil deve ser combatida agressivamente.

O acompanhamento próximo desses pacientes pelo cardiologista se faz necessário, já que muitas vezes os eventos se iniciam sem sintomas e o cardiologista é o profissional mais apto a detectar precocemente essas alterações e evitar que elas progridam.

Proposta de seguimento de longo prazo

O encontro de fatores de risco ou de situações que mereçam controle evolutivo crônico, como a presença de doenças crônico-degenerativas do sistema cardiovascular, principalmente com má aderência ao tratamento deve ser alvo de orientação e seguimento ambulatorial após o procedimento cirúrgico, com os objetivos de não perder a oportunidade de manter o controle desses fatores de risco cardiovascular, manter otimizada a terapêutica e, ainda, seguir com a pesquisa propedêutica de situações não totalmente esclarecidas e que se façam necessárias para a adequada proposição terapêutica da parte cardiovascular.

O consultor deve orientar o paciente perto da alta cirúrgica para a manutenção da terapia cardiovascular otimizada, já que muitas vezes a equipe cirúrgica se volta mais para os cuidados relacionados ao procedimento e pouco para a orientação da parte cardiovascular. Especial atenção deve ser dada ao retorno da anticoagulação e antiagregação à situação prévia ao procedimento, o que muitas vezes é esquecido, fazendo com que o paciente tenha um hiato na proteção dos fenômenos tromboembólicos.

Quem deve ser encaminhado para estratificação de risco?

Todos os pacientes que forem se submeter a procedimentos cirúrgicos devem ser avaliados clinicamente com a finalidade de estratificar o risco. Não é necessário que essa avaliação seja sempre feita pelo cardiologista ou pelo clínico. Pacientes que não completaram a quarta década de vida e sem evidência de doença cardiovascular, se submetidos a procedimentos sob anestesia local ou sedação, podem fazê-lo apenas com uma avaliação clínica prévia realizada pelo próprio cirurgião. Isso também poderá ocorrer nesses mesmos pacientes quando se submeterem a procedimentos de baixo risco.

Os pacientes que se encontram na quarta década de vida e os que passaram dela, mesmo que assintomáticos, quando submetidos a procedimentos cirúrgicos de risco moderado ou elevado, devem ser avaliados por um clínico geral para estratificação do risco.

Pacientes portadores de sintomas sugestivos de doença cardiovascular, independentemente da idade, devem ser submetidos a consulta com cardiologista, mesmo que não venham a ser submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Pacientes assintomáticos, mas com fatores de risco coronários presentes e com probabilidade de DAC maior que 10% em dez anos, devem ser submetidos a consulta com cardiologista, principalmente em procedimentos de risco moderado ou elevado. Devemos salientar que esses pacientes devem ser orientados para seguimento pós-procedimento com o objetivo de acompanhamento e utilização de medidas que diminuam o risco cardiovascular.

Todos os pacientes com cardiopatia previamente diagnosticada deverão ser encaminhados para o cardiologista que já faz o seguimento ambulatorial, pois é o profissional que melhor pode estratificar o risco desses pacientes. O cirurgião deve evitar a prática de encami-

nhamento do paciente para o cardiologista que trabalha no hospital em que ocorrerá o procedimento cirúrgico, para que ele conheça o caso previamente (na hipótese de complicação futura), sem que o cardiologista do paciente dê anuência e repasse todas as informações necessárias.

Outro ponto importante é o pré-operatório de usuários de drogas recreativas ilícitas, principalmente cocaína, os quais, mesmo sem doença cardiovascular prévia, podem apresentar respostas hiperadrenérgicas muito exacerbadas em conseqüência do procedimento anestésico, caso as tenham consumido imediatamente antes de serem encaminhados para a sala cirúrgica. O anestesista deve estar informado e preparado para o reconhecimento e tratamento dessa situação.

Assim, fica claro que a avaliação clínica pré-operatória sempre deve ser realizada, mas não há necessidade de dela ser feita por cardiologista, a não ser que haja evidência prévia ou forte suspeita de presença de doença cardiovascular.

Onde e quando deve ser feita a avaliação pré-operatória?

A consulta pré-operatória deve ser feita eletivamente em ambiente ambulatorial, logo após a indicação da necessidade de intervenção cirúrgica.

Nesse primeiro contato, se não houver constatação ou forte suspeita de doença cardiovascular, o paciente poderá ser liberado para o procedimento com a utilização de estratificadores de risco perioperatório existentes e aceitos pela literatura.

Caso haja evidência de doença cardiovascular, o consultante deverá avaliar a necessidade de repetir ou solicitar novos exames subsidiários em cardiologia para melhor estratificar o risco; e, na dependência de doença cardiovascular e do porte do procedimento, julgar a conveniência de programar testes não-invasivos ou até mesmo invasivos. A conclusão da avaliação perioperatória deve ser elaborada somente após a certeza de se ter estratificado adequadamente o risco perioperatório do paciente. Feito isso, deve-se programar retorno para pacientes de alto risco submetidos a procedimentos de risco cirúrgico elevado imediatamente antes da internação, quando deverá ser revisado se o tratamento está otimizado, se há necessidade de providenciar medidas preventivas, como programar o seguimento intra-hospitalar e as orientações pós-procedimento.

Deve ser evitada a avaliação pré-operatória em ambiente hospitalar imediatamente antes da cirurgia por ser feita rapidamente, com menos critério, o que predispõe a um aumento da margem de erros diagnósticos e até mesmo internações desnecessárias, quando o procedimento precisa ser postergado pela necessidade de um melhor controle clínico do paciente.

A realização da consulta clínica pré-operatória com um tempo mínimo entre trinta e sessenta dias antes da cirurgia é aceitável para pacientes sem doença cardiovascular. Pacientes com doença das artérias coronárias já comprovada ou cardiomiopatas com história pregressa de descompensações devem ser reavaliados imediatamente antes da internação, para assegurar-se a manutenção da estabilidade do quadro clínico cardiovascular.

Os algoritmos e escalas de risco preexistentes contemplam todas as informações necessárias?

A primeira tentativa de pontuar o risco cirúrgico e a morbidade e a mortalidade perioperatórias foi de iniciativa dos anestesistas em 1963,[18,19] cuja escala é ainda utilizada por eles, mas que não contempla todas as variáveis cardiovasculares.

Em 1977, Goldman et al.[20] publicaram escala de avaliação de risco que continua sendo largamente utilizada até hoje em nosso meio. Essa publicação teve enorme valor; no entanto, não houve uma atualização do seu conteúdo nas últimas três décadas. Os avanços diagnósticos e no tratamento das doenças cardiovasculares tornaram-na obsoleta.

Em 1986, Detsky et al.[21] propuseram uma escala baseada nos itens de Goldman, acrescidos de informações mais detalhadas sobre cardiopatia isquêmica e cardiomiopatia congestiva. Essa escala, apesar de mais recente, também não contempla, nos dias de hoje, todo o avanço e as modificações na área cardiovascular.

Em 1996, o ACC/AHA lança sua primeira diretriz,[4] esta sim atualizada em 2002 e reatualizada em 2007.[22] Nessa diretriz, existem vários preditores clínicos que dão o risco cardiovascular perioperatório em três faixas: maiores, intermediários e menores. Além desses preditores clínicos, são relatados os cirúrgicos, também em três faixas: alto risco, risco intermediário e baixo risco. Existe aqui um grande avanço, mas os riscos são entendidos em faixas, e ela não considera doenças como a cardiopatia isquêmica assintomática e estável.

Em 1997, o American College of Physicians[23] lançou um algoritmo que contempla melhor os portadores de cardiopatia isquêmica, motivo pelo qual fica limitada a eles.

Levando-se em conta que o Brasil tem uma população mais heterogênea do que os países em que as escalas foram feitas, que estas foram elaboradas por diferentes sociedades médicas especializadas e possuem pesos diferentes para o mesmo item, que ignoram o avanço realizado no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares, que ignoram portadores de DAC assintomáticos, estenose mitral grave, aneurisma de aorta abdominal, transplantes e comorbidades, concluímos que talvez estejamos utilizando estratificadores de risco inadequados para nossa população e para nossa prática médica atual.

Por esse motivo, foi proposta em nosso meio, por Caramelli e Pinho,[2] em 2000, uma atualização dos estra-

tificadores de risco de Detsky levando em conta fatores nosológicos inerentes à nossa população, novos conhecimentos da fisiopatogênese das doenças e aquisições no arsenal terapêutico medicamentoso e não-medicamentoso que pudessem interferir no risco cardiovascular perioperatório. Na parte dos distúrbios do ritmo cardíaco foram especificados os ritmos não-sinusais que poderiam estar relacionados à maior chance de morbidade e mortalidade, como presença de ritmo de fibrilação atrial permanente, taquiarritmias supraventriculares, atividade repetitiva ventricular como TVNS e TVS documentadas, história de morte súbita abortada e uso de desfibriladores automáticos implantáveis. Na parte de aterosclerose, foi introduzido um item sobre cirurgia não-cardiovascular em portador de aneurisma de aorta abdominal sem indicação de tratamento cirúrgico, presença de angina de peito estável com teste indutor de isquemia miocárdica negativa, e presença de acidente vascular cerebral isquêmico pregresso em período inferior a três meses. A parte de isquemia miocárdica diferencia os portadores de IAM temporalmente em procedimentos cirúrgicos não-cardíacos realizados na fase aguda do IAM, fora da fase aguda e em período inferior a seis meses e mantém o clássico pós-seis meses. Ela introduz também os riscos cardiovasculares em procedimentos de transplante hepático, renal e pulmonar.

Em avaliações iniciais,[24,25] essa proposição tem se mostrado consistente, estando em fase de consolidar seus resultados em volume populacional maior e que reflete nosso meio. Outra necessidade desse estudo é aumentar o número de procedimentos que ocorrem em baixa freqüência, como nos portadores de desfibriladores automáticos implantáveis e cirurgias para transplantes.

Diante dos vários estratificadores existentes e tendo em vista que para grandes populações eles se equivalem, sugerimos que o consultor utilize aquele com o qual tem mais intimidade. Para populações selecionadas, pode haver preferência por um estratificador específico, como no caso do ACP para os portadores de cardiopatia isquêmica ou o Caramelli e Pinho, quando houver evidência de cardiopatia grave e situações atuais que os outros não contemplem, como a presença de desfibrilador automático implantável.

Mesmo assim, iremos encontrar situações nas quais os estratificadores indicam um risco inferior ao que a avaliação clínica sugere. Nesse caso, devemos relatar que, apesar dos estratificadores demonstrarem tal risco, existem evidências clínicas que indicam que o risco foi subestimado. A impressão pessoal do avaliador deve ser contemplada e ter peso na estratificação, já que a clínica continua sendo soberana.

Deve haver uma rotina de exames pré-operatórios?

O médico consultor não deve trabalhar com uma rotina mínima de exames pré-operatórios. A ausência de doenças em pacientes jovens submetidos a procedimentos de risco muito baixo ou baixo pode, muitas vezes, dispensar a necessidade de exames laboratoriais, mas nunca um exame clínico minucioso.

A presença de procedimentos com risco intermediário ou elevado em pacientes acima dos quarenta anos de idade, após exame clínico detalhado, pode levar à requisição de exames como hemoglobina/hematócrito, glicemia, função renal, potássio e enzimas hepáticas. Não existe a necessidade de utilizar todos e a decisão da requisição deve ser baseada na história, no exame clínico e nas suspeitas levantadas.[9] O coagulograma deve ser realizado somente quando se suspeita de coagulopatias ou diáteses hemorrágicas.

O eletrocardiograma não é fundamental e fornece informações indiretas para os marcadores de riscos das escalas; no entanto, na população acima de quarenta anos é importante como identidade eletrocardiográfica basal para comparações evolutivas. Nesse sentindo, e como parte de uma avaliação cardiovascular global com vistas não somente ao risco perioperatório, mas ao acompanhamento de risco cardiovascular evolutivo, acreditamos ser uma ferramenta importante e recomendada.

Todos os outros exames subsidiários devem ser indicados em virtude da presença de sintomas e quadros clínicos suspeitos, e não em razão da realização do procedimento cirúrgico; ou seja, eles serão realizados porque têm indicação cardiovascular independente e não porque o paciente será submetido a cirurgia.

Também os exames recentes não devem ser repetidos em razão do procedimento cirúrgico, mas somente se forem necessários em virtude da evolução cardiológica ou de um protocolo de rotinas aceitas por causa de evidências prévias.

Vale a pena referir estudo de Schein et al.,[26] onde foram randomizados 19.557 procedimentos oftalmológicos (cirurgia de catarata). No primeiro grupo foram realizados exames de rotina no período pré-operatório (ECG, hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina e glicemia), além da história e do exame clínico; no outro grupo ocorreu a mesma avaliação clínica sem nenhum exame daquela rotina. Não houve diferença entre as taxas de complicações no intra-operatório e seguimento de até sete dias, ficando claro que uma rotina de exames não aumentou a segurança ou diminuiu a morbidade de eventos nessa situação.

Como passar as informações necessárias para o anestesista e o cirurgião?

A quantidade ideal de informações a ser enviada para a equipe anestésico-cirúrgica é variável, na dependência da situação clínica basal do paciente e do risco perioperatório.

O anestesista precisa saber se existe presença de doença cardiovascular, qual a doença, como é o estado

funcional do coração, como e quais medicações o paciente utiliza. O consultor deve informar também a probabilidade e que tipo de complicação pode ocorrer, além de sugerir os procedimentos a serem tomados diante dela. Essas informações são fundamentais para a manutenção da estabilidade hemodinâmica no intra-operatório.

O cirurgião precisa saber se existe doença cardiovascular presente e qual é, como ela pode se manifestar, em que fase do perioperatório haveria mais chance de ocorrer, como reconhecê-la e que procedimentos deveriam ser tomados até o consultor estar presente para integrar a equipe multidisciplinar.

Um dos pontos fundamentais é a informação sobre os agentes cardiovasculares utilizados e a sua manutenção no perioperatório; como proceder quando deve haver suspensão temporária, modificação para outros medicamentos ou substituição da via de acesso de oral para parenteral.

O consultor deve informar também quando sua presença no acompanhamento intra-hospitalar, na UTI ou na enfermaria, se faz necessária.

As medidas terapêuticas preventivas utilizadas devem ser informadas tanto ao cirurgião quanto ao anestesista. O cirurgião deve estar consciente da importância dessas medidas e confiar nelas, sendo função do consultor conscientizá-lo e mantê-lo atualizado a respeito delas.

Todas as informações citadas devem ser documentadas e permanecer arquivadas na ficha clínica do paciente junto com a evolução durante a internação hospitalar. Excesso de informações gera volume de papel desnecessário; enquanto ausência de informações ou informações inadequadas geram riscos desnecessários. Riscos perioperatórios mínimos só irão ocorrer em equipes nas quais o consultor tenha experiência em estratificar riscos; tenha uma boa integração com a equipe cirúrgico-anestésica; seja ouvido e atendido em suas orientações, pois elas são respaldadas em evidência científica; e nas quais haja um trabalho multidisciplinar coeso e eficaz.

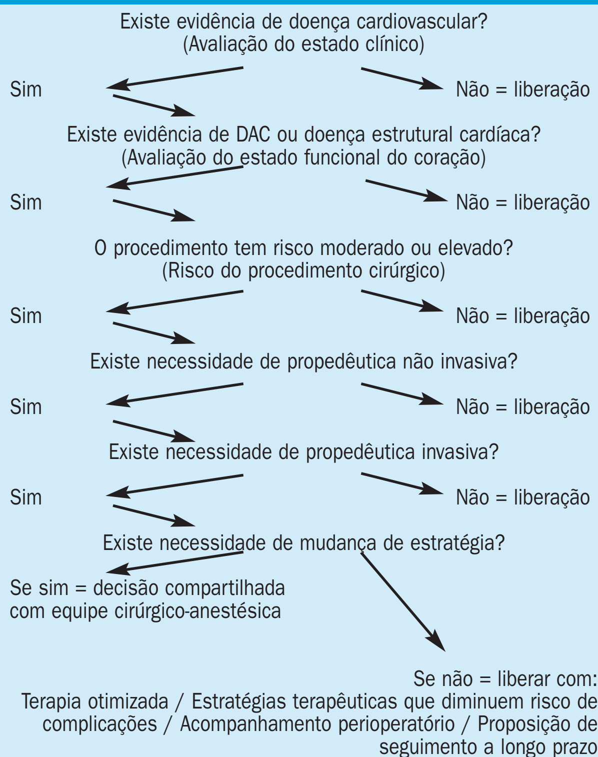
Resumo

Em razão do grande número de procedimentos cirúrgicos realizados em todo o território nacional e da freqüência das doenças crônico-degenerativas do aparelho cardiovascular, que são as maiores responsáveis pela morbidade e mortalidade perioperatórias, é de fundamental importância que os consultores clínicos e cardiologistas estejam preparados para estratificar adequadamente o risco cardiovascular perioperatório. O foco inicial do consultor deve ser: avaliar se existe evidência de doença cardiovascular; se ela acometeu o estado funcional da contratilidade; qual é o risco esperado para o procedimento cirúrgico proposto; se existe necessidade de propedêutica adicional não-invasiva ou invasiva; se vale a pena correr esse risco em razão do prognóstico cardiovascular ou se haveria estratégia alternativa de menor risco e se a terapia está otimizada; se foram propostas estratégias preventivas de riscos; se há necessidade de acompanhamento perioperatório do consultor; e, finalmente, se existe necessidade de seguimento a longo prazo (Quadro 2).

Todos os procedimentos indicados na propedêutica cardiovascular devem ser realizados por indicação feita pela doença, e nunca em razão da indicação de procedimento cirúrgico não-cardiovascular.

A presença de boa comunicação facilita a difusão de informações importantes entre as partes clínica, cirúrgica e anestésica. Essas informações sempre devem ser registradas e de fácil acesso no prontuário clínico. Equipes multidisciplinares coesas e eficazes apresentarão menores índices de morbidade e mortalidade.

Quadro 2. Algoritmo das seis tentativas de encontrar um "não" (presença de "não" indica liberação para procedimento cirúrgico).



Bibliografia

1. Bach D, Eagle KA. Perioperative evaluation and management of patients with known or suspected cardiovascular disease who undergo noncardiac surgery in hurst's the heart. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 2129-42.
2. Caramelli B, Pinho C. Análise crítica das avaliações perioperatórias existentes e proposta para modelo padronizado para a SOCESP. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 3:423-30.
3. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989; 64:651-4.
4. Eagle KA, Berger PB, Chaitman BR, et al. Guidelines update for perioperative cardiovascular evaluation for Noncardiac surgery – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on guidelines (Committee to update the 1996 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). Circulation 2002; 105:1257-67.
5. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 2003; 349:2117-27.
6. Lee TH, Boucher CA. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 2001; 344:1840-5.
7. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. JAMA 2001; 285:1865-73.
8. Figueiredo MJO, Pinho C, Bittencourt LAK. Papel da eletrocardiografia dinâmica ambulatorial na avaliação da isquemia miocárdica. Arq Bras Cardiol 1994; 63:129-33.
9. Caramelli B, Pinho C, Gualandro DM, et al. I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007; 88:e139-e178. Disponível em: URL: http://www.arquivosonline.com.br/2007/8805/pdf/8805030.pdf.
10. Heinisch RH. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no ambiente perioperatório: equilíbrio necessário entre trombose e hemorragia. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2006; 4:237-42.
11. Mangano DT, Layug EL, Walace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med 1996; 335:1713-20.
12. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR. The effect of bisoprolol on morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999; 341:1789-94.
13. Fleisher LA, Beckman JA, Brown, et al. ACC/AHA 2006 Guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy. Circulation 2006; 113:2662-74.
14. Caramelli B, Durazzo A, Ikeoka D, et al. Short-term treatment with atorvastatina for prevention of cardiac complications after vascular surgery. Atherosclerosis 2002; 3(suppl):83.
15. Schouten O, Hoeks SE, Welten GMJM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. Am J Cardiol 2007; 100:316-20.
16. Baruzzi ACA, Knobel E. Quais pacientes devem receber cuidados de UTI no pós-operatório e que condutas devem ser tomadas para prevenir complicações cardiovasculares? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 3:282-8.
17. Pinho C, Caramelli B. Como prevenir e tratar as complicações da isquemia miocárdica no perioperatório de cirurgias não cardíacas? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2006; 4:231-6.
18. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. JAMA 1961; 178(3):107-12.
19. Menke H, Klein A, John KD, Junginger T. Predictive value of ASA classification for the assessment of perioperative risk. Int Surg 1993; 78:266-70.
20. Goldman L, Caldera DL, Nusbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977; 297(16):845-50.
21. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. Arch Intern Med 1986; 146:2131-4.
22. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2007; 50:e159-e241.
23. Palda AV, Detsky AS. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associates with major non-cardiac surgery. Report of the American College of Physicians. Ann Intern Med 1997; 127:309-28.
24. Grandini PC. Estudo multicêntrico de avaliação perioperatória para operações não cardíacas. São Paulo; 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
25. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, et al. Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO). Clinics 2007; 62:17-22.
26. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al. The value of routine preoperative medial testing before cataract surgery. N Engl J Med 2000; 342:168-75.

Capítulo 2

Avaliação do Risco de Complicações Perioperatórias

Pai Ching Yu
Daniela Calderaro

Pontos-chave

- Anualmente, são realizadas mais de três milhões de intervenções cirúrgicas no país, de acordo com dados do SUS, com taxa de mortalidade cirúrgica em torno de 2,65%.
- A alta taxa de mortalidade é justificada pela ocorrência de eventos cardiovasculares, principalmente a isquemia miocárdica no perioperatório.
- Os objetivos principais da avaliação pré-operatória são a detecção de fatores e variáveis que identificam a população de maior risco para desenvolvimento de complicações no ambiente perioperatório; tentar proporcionar a redução de eventos cardiovasculares por meio da otimização do tratamento clínico, da compensação das doenças de base e da melhor estratificação do risco com exames complementares antes da operação; e, além disso, recomendar, de acordo com o risco cirúrgico, os cuidados apropriados de monitorização nos períodos intra e pós-operatório, associados com medidas intervencionistas específicas para a redução de riscos.
- Visando à redução de eventos e morbidade e mortalidade perioperatórios, vários estudos foram realizados com o intuito de estabelecer índices e variáveis capazes de detectar aqueles pacientes que apresentam maiores riscos de complicações no ambiente perioperatório.
- Não há um algoritmo específico para cada tipo de paciente ou para cada tipo de cirurgia proposta.

Introdução

Anualmente, são realizadas mais de três milhões de intervenções cirúrgicas no país, de acordo com dados do SUS, com taxa de mortalidade cirúrgica em torno de 2,65%.[1] Esse número é bastante preocupante se considerarmos que, apesar de estarem englobados todos os procedimentos cirúrgicos na estatística, desde os mais simples (por exemplo, operações de catarata) até os mais complexos (por exemplo, as vasculares), a maioria das operações realizadas é considerada de pequeno e médio porte. A alta taxa de mortalidade é justificada pela ocorrência de eventos cardiovasculares, principalmente a isquemia miocárdica no perioperatório, responsáveis pelo alto índice de morbidade e mortalidade associadas, além de resultar em internações prolongadas e elevação de gastos hospitalares.

Com os avanços das técnicas cirúrgicas e de anestesia nos últimos anos associados ao aumento da expectativa de vida da população, cada vez mais pacientes idosos e com mais comorbidades são submetidos a operações não-cardíacas. Esse perfil mais grave de pacientes leva a um maior pontencial para o desenvolvimento de complicações perioperatórias nessa população e requer esforços e cuidados criteriosos para minimizar o risco cirúrgico desses pacientes.

Entre os objetivos principais da avaliação pré-operatória destacam-se a detecção de fatores e variáveis que identificam a população de maior risco para desenvolvimento de complicações no ambiente perioperatório; tentar proporcionar a redução de eventos cardiovasculares por meio da otimização do tratamento clínico, da compensação das doenças de base e da melhor estratificação do risco com exames complementares antes da operação; e, além disso, recomendar, de acordo com o risco cirúrgico, os cuidados apropriados de monitorização nos períodos intra e pós-operatório, associados com medidas intervencionistas específicas para a redução de riscos.

Visando à redução de eventos e morbidade e mortalidade perioperatórios, vários estudos foram realizados com o intuito de estabelecer índices e variáveis capazes de detectar aqueles pacientes que apresentam maiores riscos de complicações no ambiente perioperatório. Alguns algoritmos e *guidelines* foram estabelecidos para tornar mais prática e auxiliar a estratificação de risco dos pacientes, porém eles não devem substituir uma boa avaliação clínica do paciente realizada por médico com base na história clínica e no exame físico. A estratificação de risco e as orientações para melhor preparo do paciente devem ser individualizadas para cada paciente de acordo com o resultado da avaliação clínica.

Não há um algoritmo específico para cada tipo de paciente ou para cada tipo de cirurgia proposta. Os algoritmos existentes na atualidade foram obtidos a partir de estudos em pacientes submetidos a operações diversas e populações bem distintas, realizados nas décadas de 1970 e 1980. A determinação da estimativa de risco de complicações perioperatórias é baseada fundamentalmente na presença de variáveis cirúrgicas e variáveis clínicas. A seguir, discutiremos alguns tópicos específicos entre as variáveis que contribuem para determinação de risco cirúrgico.

Variáveis cirúrgicas

Caráter da operação

O porte da operação proposta e seu caráter são importantes determinantes do risco cirúrgico. Sabe-se que pacientes submetidos a uma operação em caráter de emergência apresentam risco de complicações de duas a cinco vezes mais elevado, se comparados a uma operação eletiva.[2,3] Esse fato ocorre em razão das dificuldades de preparo pré-operatório adequado do paciente diante de uma operação com caráter de emergência e/ou urgência. Muitas vezes, ainda, o paciente apresenta outras doenças descompensadas além daquela que leva à indicação cirúrgica, resultando em elevação do risco perioperatório. A premência de um procedimento cirúrgico limita as medidas clínicas para compensação do quadro clínico do paciente, enquanto em uma operação eletiva é possível obter o momento em que o paciente se apresenta em sua melhor condição clínica para a realização do procedimento cirúrgico proposto, que ocorre após a compensação das doenças de base e a realização de exames complementares pertinentes, de acordo com a avaliação de risco perioperatório.

Tipo de operação

Outro determinante importante de risco cirúrgico é o porte da operação proposta. Sabemos que toda operação apresenta um risco intrínsico atribuído ao próprio procedimento. Entre todas as operações não-cardíacas, as vasculares são aquelas que apresentam maior risco cirúrgico, com alta taxa de complicações. Esse fato se justifica pela etiopatogenia comum da doença isquêmica do coração (DIC) e das patologias vasculares, que é a doença aterosclerótica, responsável pelo substrato anatômico de obstruções coronárias, carotídeas, aneurismas de aorta e insuficiências vasculares periféricas. Em contrapartida, as operações de pequeno porte, como as oftalmológicas e as superficiais, as dermatológicas e as endoscópicas são as que apresentam menor morbidade e mortalidade.

As operações não-cardíacas são classificadas como de alto, intermediário ou baixo risco e associados a determinado risco cardíaco inerente ao próprio procedimento[2] (Tabela I). As operações de alto risco conferem uma taxa de eventos cardiovasculares (mortalidade de causa cardíaca e infarto miocárdico perioperatórios) acima de 5%. Entre elas, destacam-se as operações vasculares, de aorta e de ramos periféricos, operações com caráter de emergência e procedimentos prolongados com grandes perdas sangüíneas ou trocas de fluidos. As operações de risco intermediário apresentam risco de eventos entre 1% e 5%, e englobam endarterectomias de carótidas e operações de cabeça e pescoço, intratorácicas e intraperitoneais. As operações urológicas e ortopédicas também são consideradas de risco intermediário,

Tabela I. Classificação de risco cardiovascular de acordo com tipo de cirurgia.
Adaptado de ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery[2]

Alto risco (> 5%)	Risco intermediário (1% a 5%)	Baixo risco (< 1%)
Operações de emergência	Endarterectomias de carótida	Procedimentos endoscópicos
Cirurgias de aorta e de revascularização periférica	Cirurgias de cabeça e pescoço	Procedimentos superficiais
Procedimentos prolongados	Operações intratorácicas e intraperitoneais	Operações de catarata
Procedimentos com grande perda sangüínea	Operações ortopédicas	Operações de mama
	Operações da próstata	

porém localizam-se em um estrato de risco mais baixo dentro do grupo. As operações de baixo risco apresentam um risco mínimo, com probabilidade de eventos cardíacos menor do que 1%. Entre elas, as operações de catarata, os procedimentos dermatológicos e endoscópicos e as operações de mama merecem destaque.

Em uma série de 18.189 pacientes,[4] constituída por populações com fatores de risco para DIC (média de idade de 74 anos, 46% de hipertensos, 18% com história de angina e 15% com diabete), metade dos pacientes foi submetida à operação de catarata sem avaliação perioperatória criteriosa a partir de exame clínico e apresentou uma taxa de eventos de 2,76%, sendo a grande maioria deles eventos menores, como hipertensão ou arritmias não-malignas. A taxa de mortalidade nesse mesmo grupo foi de 0,2 para cada mil operações, sem diferença em relação ao grupo de pacientes que passou por avaliação clínica perioperatória, demonstrando baixíssimo risco inerente ao procedimento cirúrgico. Dessa forma, ficou demonstrado que pacientes submetidos a operações classificadas como de baixo risco não necessitam de avaliação adicional.

Experiência da equipe cirúrgica

Intuitivamente, a experiência da equipe cirúrgica responsável pelo procedimento e *pelos* cuidados perioperatórios do hospital onde será realizada a operação deve interferir no *seu resultado.* No entanto, são poucos os dados objetivos que permitem ponderar tal variável. Em 2002, foi publicada uma análise retrospectiva envolvendo hospitais ligados ao sistema Medicare nos Estados Unidos, onde foi estudada a relação entre o volume cirúrgico do hospital e a taxa de mortalidade operatória.[5] Nesse trabalho, os autores encontraram as menores taxas de complicação perioperatória nos centros de maior volume cirúrgico.[5] Em 2003, os mesmos autores realizaram uma outra análise retrospectiva semelhante, onde foi estudada a relação entre a mortalidade operatória e o número de operações realizadas por mesmo cirurgião e o volume cirúrgico do hospital.[6] Foi evidenciado nesse estudo que a operação realizada por um cirurgião responsável por um grande número de operações em um hospital com grande volume cirúrgico tinha menor taxa de mortalidade. Isso significa que a mortalidade cirúrgica foi inversamente proporcional ao volume de cirurgias realizadas por cirurgião e ao volume cirúrgico do hospital onde era realizado o procedimento.[6] Quando analisou a correlação da idade do cirurgião em relação à mortalidade cirúrgica, não foi observada relação direta entre estas duas variáveis.[7] Os cirurgiões menos experientes (mais jovens) apresentaram taxas de mortalidade semelhantes às encontradas no grupo de cirurgiões experientes; entretanto, para determinadas operações, foi observada uma maior taxa de mortalidade no grupo de cirurgiões mais idosos que apresentavam um volume cirúrgico pequeno. O fator idade do cirurgião, portanto, não é um determinante de risco cirúrgico, mas sim a presença de baixo volume cirúrgico.[7]

Podemos inferir com esses achados que a maior experiência da equipe cirúrgica e da equipe responsável pelos cuidados perioperatórios (anestesiologistas, intensivistas, cardiologistas) e um hospital com alto volume cirúrgico são fatores importantes para redução do risco cirúrgico do paciente.

Variáveis clínicas

Estado funcional

O estado funcional do paciente é uma variável confiável e um preditor de eventos cardíacos no contexto perioperatório e também em longo prazo, com uma correlação prognóstica bem estabelecido na literatura.[2] A determinação da capacidade funcional na maioria das vezes é obtida por meio de realização de teste ergométrico. Porém, podemos ter uma boa estimativa do estado funcional do paciente, por meio da avaliação das atividades diárias, expresso por equivalentes metabólicos (EM).[8] O consumo de oxigênio (VO_2) de um homem de 40 anos, de 70 kg, em repouso correspondente a 3,5 ml/kg, é definido como 1 EM.

A capacidade funcional é classificada em *excelente*, quando o paciente é capaz de realizar atividades classificadas como > 10 EM; *boa* – de 7 a 10 EM; *moderada* – de 4 a 7 EM; *ruim* – < 4 EM; ou *desconhecida*[2] (Tabela II).

Tabela II. Classificação de equivalentes metabólicos de acordo com o tipo de atividade exercida

Equivalente metabólico (EM)	Tipo de atividade
Excelente (> 10 EM)	Prática de esportes como natação, tênis, basquete, futebol
Boa (7 a 10 EM)	Atividades recreativas moderadas: boliche, danças, e tarefas domésticas pesadas, como levantar móveis
Moderada (4 a 7 EM)	Corrida de curta distância, subir ladeiras/escadas, caminhadas com velocidade de 6,4 km/h
Ruim (< 4 EM)	Limitada a poucas atividades domésticas simples, caminhadas curtas com velocidade ≤ 4,8 km/h

Preditores cardiológicos de risco cirúrgico

A presença de fatores de risco habituais para doença isquêmica do coração ou da própria coronariopatia já estabelecida confere um risco cirúrgico maior para o paciente. A isquemia miocárdica é a principal preocupação no período perioperatório, pois a ocorrência de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio ou angina instável, eleva o índice de morbidade e mortalidade perioperatória dos pacientes. E esse risco é ainda maior se, no momento da operação, o paciente estiver em vigência de uma doença cardíaca aguda, em uma fase descompensada da doença de base ou na ocorrência de algum evento cardíaco maior recente.

Inúmeros investigadores estabeleceram as variáveis de risco – clínicos e laboratoriais, obtidas por meio de história clínica e exame físico, que identificam o grupo de pacientes com maior potencial para desenvolvimento de complicações perioperatórias.[9-12] Os preditores clínicos de um risco perioperatório dependem da presença de diversas variáveis clínicas que conferem graus diferentes de risco cirúrgico. O algoritmo proposto por American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)[2] classificou essas variáveis em preditores clínicos de *maior, intermediário e menor* risco cirúrgico (Tabela III). Dessa forma, foi possível estabelecer escores e desenvolver algoritmos que permitem avaliar globalmente o risco cirúrgico do paciente. Vale lembrar que esses algoritmos procuram auxiliar o médico na avaliação do risco, mas de forma alguma substitui a avaliação clínica do médico assistente.

Tabela III. Preditores clínicos de risco cardiovascular perioperatório. ***Adaptado de ACC/AHA[2]***

Maior
– Síndromes coronárias agudas
• Infarto miocárdico agudo (< 7 dias) ou recente (< 30 dias)
• Angina grave ou instável
– Insuficiência cardíaca descompensada
– Arritmias graves
• Bloqueio atrioventricular avançado
• Arritmia ventricular sintomática na presença de cardiopatia estrutural
• Arritmias supraventriculares com resposta ventricular não controlada
– Doença valvar grave
Intermediário
– Angina estável classe I/II
– Infarto miocárdico prévio ou presença de ondas Q
– Insuficiência cardíaca compensada
– Diabete melito – principalmente insulino-dependente
– Insuficiência renal
Menor
– Idade avançada
– ECG anormal (hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo ou alterações do segmento ST-T)
– Ritmo não sinusal
– Baixa capacidade funcional
– História de acidente vascular cerebral
– Hipertensão arterial sistêmica não controlada

Índices de risco cirúrgico multifatorial

Índice de Goldman

O primeiro índice de risco cardíaco foi proposto por Goldman e colaboradores nos anos 1970. Por meio de um modelo de análise multivariada, os autores estabeleceram nove fatores de risco independentes para estimar o risco cardíaco em operações não-cardíacas.[9] Foram estudados 1.001 pacientes submetidos a operações não-cardíacas e coletados dados referentes a óbitos e eventos cardíacos maiores (infarto, edema agudo dos pulmões, arritmias) até a alta hospitalar. Esses fatores de risco receberam pontuações de acordo com seus respectivos coeficientes de correlação e conforme o escore de pontos recebidos, os pacientes foram estratificados em quatro classes. As variáveis estudadas foram as seguintes, com respectivos números de pontos atribuídos: idade maior que 70 anos (5); infarto nos seis últimos meses (10); presença de estase jugular e/ou terceira bulha cardíaca (11); estenose aórtica importante (3); ritmo não-sinusal (7); registro de extra-sístole ventricular freqüente > 5/min (7); estado clínico precário – $pO_2 < 60$ mmHg, $pCO_2 > 50$ mmHg, K < 3 mEq/l, $HCO_3 < 20$ mEq/l, U > 50 mg/dl, creatinina > 3 mg/dl, insuficiência hepática e baixa capacidade funcional por causa não-cardíaca (3); tipo de cirurgia – intraperitoneal, intratorácica ou aórtica (3) e cirurgia de emergência (4). A taxa de morbidade e mortalidade cardiovascular perioperatória observada foi progressivamente crescente nas quatro classes. Nos pacientes de Classe I (0 a 5 pontos), observou-se 0,9% de complicações cardíacas; 7% nos pacientes da Classe II (6 a 12 pontos), 13% nos pacientes da Classe III (13 a 25 pontos) e 78% nos pacientes da Classe IV (≥ 26 pontos) (Tabela IV).

Índice de Detsky

Em 1986, Detsky et al.[10] modificaram o índice proposto por Goldman acrescentando novas variáveis e atribuindo pontuações diferentes para variáveis preexistentes. Com isso, obteve-se um dos índices de avalia-

Tabela IV. Índice de Goldman e colaboradores[9]

Variável	Pontos (0-53)
idade > 70 anos	5
infarto nos seis últimos meses	10
presença de estase jugular e/ou terceira bulha cardíaca	11
estenose aórtica importante	3
ritmo não-sinusal	7
registro de extra-sistolia ventricular freqüente – > 5 min	7
pO_2 < 60 mmHg, pCO_2 > 50 mmHg, K < 3 mEq/l, HCO_3 < 20 mEq/l, U > 50 mg/dl, creatinina > 3 mg/dl, insuficiência hepática e baixa capacidade funcional por causa não-cardíaca	3
tipo de cirurgia – intraperitoneal, intratorácica ou aórtica	3
cirurgia de emergência	4

Classe I: 0-5 pontos; Classe II: 6-12 pontos; Classe III: 13-25 pontos e Classe IV: ≥ 26 pontos.

Tabela V. Índice de Detsky modificado[10]

Variável	Pontos (0-53)
infarto nos últimos seis meses	10
infarto prévio – > 6 meses	5
angina classe III	10
angina classe IV	20
angina instável nos últimos três meses	10
edema pulmonar na última semana	10
edema pulmonar alguma vez na vida	5
suspeita de estenose aórtica crítica	20
ritmo não-sinusal ou presença de extra-sístoles atriais	5
mais de cinco extra-sístoles ventriculares	5
pO_2 < 60 mmHg, pCO_2 > 50 mmHg, K < 3 mEq/l, HCO_3 < 20 mEq/l, U > 50 mg/dl, creatinina > 3 mg/dl, insuficiência hepática e baixa capacidade funcional por causa não-cardíaca	5
idade > 70 anos	5
cirurgia de emergência	10

Classe I: 0-15 pontos; Classe II: 20-30 pontos e Classe III: > 30 pontos.

ção de risco cardiológico perioperatório mais utilizados até os dias atuais (Tabela V). O índice de Detsky modificado incluiu as seguintes variáveis e os respectivos pontos atribuídos: infarto nos últimos seis meses (10); infarto prévio – > 6 meses (5); angina classe III de acordo com a Canadian Cardiovascular Society[13] (10); angina classe IV (20); angina instável nos últimos três meses (10); edema pulmonar na última semana (10); edema pulmonar alguma vez na vida (5); suspeita de estenose aórtica crítica (20); ritmo não-sinusal ou presença de extra-sístoles atriais (5); mais de cinco extra-sístoles ventriculares/min (5); estado clínico precário – pO_2 < 60 mmHg, pCO_2 > 50 mmHg, K < 3 mEq/l, HCO_3 < 20 mEq/l, U > 50 mg/dl, creatinina > 3 mg/dl, insuficiência hepática e baixa capacidade funcional por causa não-cardíaca (5); idade > 70 anos (5) e operação de emergência (10). De acordo com a pontuação obtida, os pacientes eram classificados em três classes: Classe I, de 0 a 15 pontos; Classe II, de 20 a 30 pontos e Classe III, > 30 pontos.

Algoritmos/diretrizes

A partir desses índices de risco cardíaco elaborados, surgiu a normatização de condutas em avaliação de risco perioperatório para operações não-cardíacas, com a publicação de diretrizes e algoritmos. A primeira delas foi publicada em 1996 pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA),[14] seguida pela normatização do American College of Physicians (ACP),[15,16] publicada em 1997. Em 1999, Thomas Lee e colaboradores propuseram um novo índice de avaliação de risco, simplificado, baseado em presença ou não de seis variáveis clínicas.[17] Em 2002, foi publicada a nova atualização de normatização de ACC/AHA[2] e no mesmo ano, foi apresentada um trabalho nacional, o Estudo Multicêntrico de Avaliação Perioperatória (EMAPO)[3] para operações não cardíacas. Este estudo tinha como objetivo comparar um novo algoritmo nacional proposto para avaliação perioperatória (EMAPO) com um algoritmo internacional de ACP. Em 2007, foi finalizada e publicada a I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia.[18]

American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)

A avaliação de risco cirúrgico pelo algoritmo de ACC/AHA[2] baseia-se na presença de variáveis clínicas, definidas como preditoras de risco cardíaco perioperatório. (Tabela III) Os pacientes que apresentam as variáveis de alto risco, tais como, as síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, arritmias malignas ou valvopatias importantes, devem

considerar o cancelamento ou adiamento da operação não-cardíaca até compensação da cardiopatia. Na presença de variáveis de risco intermediário, que incluem infarto miocárdico prévio, angina estável com classes funcionais I e II (Canadian Cardiovascular Society), insuficiência cardíaca compensada, diabete melito e insuficiência renal, deve ser levado em consideração também a capacidade funcional do paciente e o porte da cirurgia a que será submetido. Se o paciente tiver uma baixa capacidade funcional (< 4 EM) ou se for submetido a uma operação de grande porte (risco inerente ao procedimento > 5%), deverá passar por prova funcional antes da intervenção cirúrgica. Para pacientes com variáveis preditoras de baixo risco – idade avançada, acidente vascular cerebral prévio, hipertensão arterial não controlada e alteração do ritmo cardíaco, que apresentam pelo menos moderada capacidade funcional – a operação não-cardíaca pode ser realizada sem avaliação adicional, com baixo risco de complicações (Tabela VI).

Tabela VI. Fluxograma adaptado da avaliação de risco perioperatório de ACC/AHA[2]

Preditores clínicos maiores

1. Considerar cancelamento ou adiamento da cirurgia
2. Considerar cineangiocoronariografia
   Reavaliação após compensação clínica da cardiopatia, modificação dos fatores de risco e tratamento pertinente de acordo com resultado do exame

Preditores clínicos intermediários

1. Operações de baixo risco ⇒ cirurgia sem necessidade de estratificação
2. Baixa capacidade funcional (< 4 EM) ⇒ teste não-invasivo
   Se teste de alto risco, considerar cineangiocoronariografia
   Se teste de baixo risco, liberar para cirurgia
3. Moderada a excelente capacidade funcional (> 4 EM) ⇒ avaliar porte cirúrgico
   Se cirurgia de alto risco: teste não-invasivo
   - Se teste de alto risco, considerar cineangiocoronariografia
   - Se teste de baixo risco, liberar para cirurgia

   Se cirurgia de risco intermediário: liberar para cirurgia

Preditores clínicos menores ou ausentes

1. Baixa capacidade funcional (< 4 EM) ⇒ avaliar porte cirúrgico
   Se cirurgia de alto risco: teste não-invasivo
   - Se teste de alto risco, considerar cineangiocoronariografia
   - Se teste de baixo risco, liberar para cirurgia

   Se cirurgia de risco intermediário: liberar para cirurgia
2. Moderada a excelente capacidade funcional (> 4 EM) ⇒ liberar para cirurgia

American College of Physicians (ACP)

O algoritmo proposto pelo American College of Physicians[15,16] utiliza o índice de risco cardíaco modificado por Detsky para classificação inicial do risco cardiológico dos pacientes, com complementação da avaliação mediante a presença de variáveis de baixo risco estabelecidas por Eagle[12] e Vanzetto[19] (Tabela VII). Essa medida tem como objetivo sensibilizar a avaliação do risco contemplando variáveis não-avaliadas pelo índice de risco cardíaco inicial.

Dessa forma, de acordo com a pontuação recebida, os pacientes são classificados em três classes, conforme índice modificado de Detsky. Os pacientes de classe I são submetidos à avaliação das variáveis de baixo risco. Aqueles que apresentam menos de duas variáveis de baixo risco são classificados como de baixo risco, com estimativa inferior a 3% de eventos cardíacos perioperatórios. Na presença de duas ou mais variáveis de baixo risco, o paciente é considerado de risco intermediário e, dependendo da operação proposta – se for de natureza vascular – deve ser submetido a uma melhor estratificação por meio de uma prova funcional. Se a operação proposta for de outra natureza, o paciente pode ser submetido à intervenção cirúrgica sem exames adicionais com uma estimativa de 3% a 15% de complicações cardiovasculares. Os pacientes com mais de 20 pontos (classes II e III de Detsky) são classificados de alto risco, com estimativa de mais de 15% de complicações cardíacas perioperatórias. Nesse caso, deve-se estabelecer a natureza do risco e instituir-se tratamento específico se houver possibilidade de cancelamento ou adiamento da operação não-cardíaca. (Figura 1)

Tabela VII. Variáveis de baixo risco de Eagle[11] e Vanzetto[17]

Critérios de Eagle	Critérios de Vanzetto
Idade > 70 anos	Idade > 70 anos
História de angina	História de angina
Diabete melito	Diabete melito
Ondas Q no ECG	Ondas Q no ECG
História de ectopia ventricular	História de infarto
	Alterações isquêmicas do segmento ST
	Hipertensão com HVE importante
	História de insuficiência cardíaca

ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

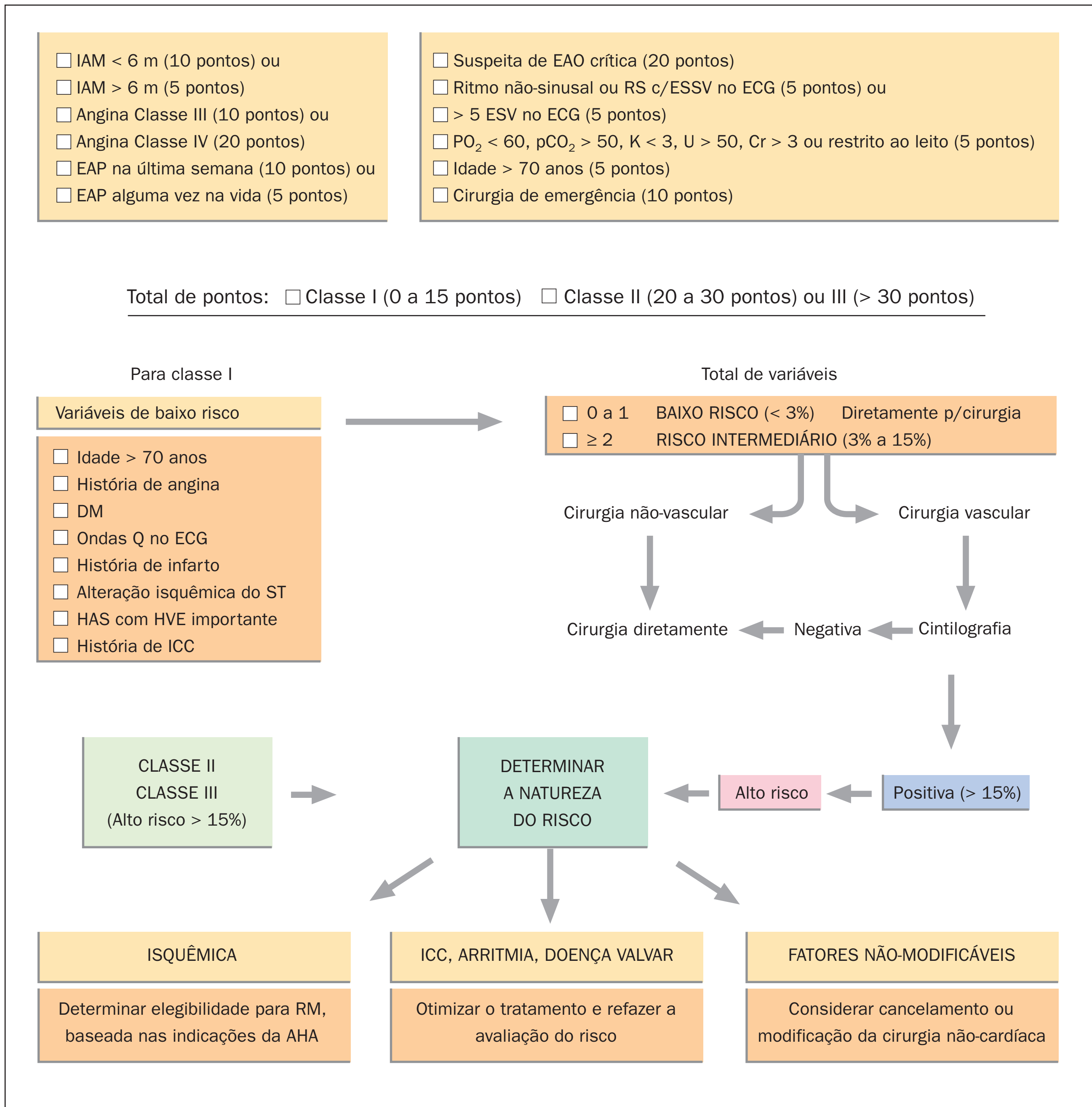


Figura 1. Fluxograma adaptado da diretriz da avaliação perioperatória do American College of Physicians.[15]

Índice cardíaco revisado de Lee

Em 1999, Thomas Lee et al. publicaram um novo índice simplificado para avaliação de risco cardíaco em operações não-cardíacas.[17] Esse modelo de avaliação foi desenvolvido por meio de um estudo de coorte prospectivo envolvendo 4.315 pacientes submetidos a operações não-cardíacas eletivas, no período de julho de 1989 a fevereiro de 1994. Foram incluídos nesse estudo pacientes com mais de 50 anos, em programação cirúrgica eletiva e com tempo de internação previsto de mais de dois dias. Dados referentes a variáveis clínicas e complicações cardíacas perioperatórias foram coletados por pesquisadores independentes. Foram definidas como complicações cardíacas maiores do estudo: infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar, fibrilação ventricular ou parada cardíaca primária e bloqueio atrioventricular total.

Em uma primeira etapa do estudo, com inclusão de 2.893 pacientes, foi derivado o índice de avaliação de risco, com identificação de seis variáveis independentes, preditoras de complicações cardíacas perioperatórias, mediante a análise de regressão logística. Posteriormente, esse índice foi validado em outro estudo de coorte, com 1.422 pacientes. As seis variáveis identificadas foram: operações de alto risco, doença isquêmica cardíaca, história de insuficiência cardíaca, história de doença cerebrovascular, diabete insulino-dependente e creatinina pré-operatória > 2,0 mg/dl.

A presença de cada um dos fatores de risco recebe um ponto conforme esse índice, e de acordo com a pontuação final os pacientes são considerados das classes I (0 ponto), II (1 ponto), III (2 pontos) ou IV (≥ 3 pontos) (Tabela VIII). As taxas de complicações cardíacas foram de 0,5% nos pacientes de classe I; 1,3%, nos de classe II; 3,6%, na classe III; e 9,1%, nos de classe IV.

Na coorte de validação, após a análise multivariada somente quatro das seis variáveis permaneceram relacionadas a complicações cardíacas: operações de alto risco, doença isquêmica cardíaca, insuficiência cardíaca e história de doença cerebrovascular. As outras duas variáveis (diabete insulino-dependente e creatinina pré-operatória > 2,0 mg/dl) mostraram uma tendência a associação significativa na análise univariada, mas não confirmada na multivariada. As taxas de complicações de acordo com as classes de risco foram: 0,4% em pacientes de classe I; 1,0%, em classe II; 7%, em classe III; e 11%, para pacientes de classe IV. Dessa forma, de acordo com esse algoritmo, a presença de duas ou mais variáveis caracterizam os pacientes como de risco moderado (7%) a alto (11%) para complicações cardíacas.

Tabela VIII. Índice de Lee et al.[17]

Variável	Ponto
Operações de alto risco	1
Doença isquêmica do coração	1
História de insuficiência cardíaca	1
História de doença cerebrovascular	1
Diabete insulino-dependente	1
Creatinina pré-operatória > 2,0 mg/dl	1

Classe I: 0 ponto; classe II: 1 ponto; classe III: 2 pontos e classe IV: ≥ 3 pontos.

Estudo multicêntrico de avaliação perioperatória (EMAPO)

O EMAPO foi um ensaio clínico prospectivo, observacional e multicêntrico, elaborado como uma nova estratégia de avaliação perioperatória, acrescido de novas variáveis clínicas não contempladas em algoritmos existentes, dirigido à população brasileira.[3] A população do estudo foi constituída por pacientes do Instituto de Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor–HCFMUSP), Clinicor de Ribeirão Preto e Ritmocordis de Valinhos, submetidos a operações não-cardíacas no período de fevereiro de 2001 até maio de 2002.[3] Esse novo algoritmo nacional proposto incluiu novos fatores de risco e supressão de outros, com pontuações atribuídas pelos autores do estudo (Tabela IX). E, de acordo com o escore de pontos recebido, foi classificado em cinco níveis do risco perioperatório previamente determinados (Tabela X). Esse algoritmo foi comparado simultaneamente a um algoritmo validado e amplamente utilizado internacionalmente – ACP, na mesma população.

Foram estudados 700 pacientes e pelo EMAPO foram identificadas as seguintes variáveis como preditoras independentes de risco, após análise multivariada: insuficiência renal (Cr ≥ 2,3 mg/dl ou U ≥ 50 mg/dl), operação de emergência e operação de grande porte. A análise univariada do mesmo estudo também identificou novos fatores não contemplados pelos algoritmos disponíveis: aneurisma de aorta abdominal confere maior risco de complicação perioperatória (33% *versus* 5,16%, p = 0,03) e pacientes com insuficiência coronária que têm teste de esforço negativo para isquemia nos últimos três meses apresentam risco cinco vezes menor de complicação perioperatória do que aqueles sem essa avaliação (4,71 *versus* 23,81, p = 0,0001).[3]

A classificação de EMAPO em cinco estratos permitiu ainda dividir os dois estratos mais importantes, o mais numeroso (baixo risco) e o mais grave (alto risco) em outros dois grupos. Os três estratos do método ACP identificavam pacientes com riscos muito diferentes mas incluídos no mesmo grupo. Com a nova classificação do EMAPO é possível perceber diferenças nesses grupos muito heterogêneos, com faixas de risco de complicações mais delimitados.

A análise comparativa realizada por meio da curva ROC entre os dois métodos não revelou diferença significativa entre eles. Porém, numa análise mais detalhada das curvas ROC de sensibilidade *versus* especificidade mostrou que os dois métodos têm sensibilidades semelhantes, mas o ACP tem leve superioridade no que se refere à especificidade.

I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia

A Comissão de Avaliação Perioperatória (CAPO) da Sociedade Brasileira de Cardiologia foi criada por um grupo de cardiologistas envolvidos nos cuidados perioperatórios, e tem como finalidade agregar interessados nesse tema e difundir conhecimentos e informações da área. A elaboração e a publicação da I Diretriz de Avaliação Perioperatória[18] contou com a participa-

ção de mais de quarenta profissionais de diversas áreas especializados no tema. Na diretriz, foram compiladas as mais novas evidências científicas embasadas nos dados da literatura e associadas a experiências clínicas dos especialistas.

Essa diretriz brasileira procurou abordar de forma mais abrangente as diversas áreas de atuação que compreendem os cuidados perioperatórios. Foram discutidas as abordagens da avaliação clínica geral e das comorbidades associadas e a avaliação específica de cardiopatas, incluindo as peculiaridades de cada doen-

Tabela X. Classificação do risco de acordo com EMAPO e estimativa de complicações cardíacas[3]

Total de pontos	Tipo de risco	Complicações cardíacas esperadas
0	muito baixo	< 1%
≤ 5	baixo	< 3%
entre 6 e 10	moderado	< 7%
entre 11 e 15	elevado	≤ 13%
> 15	muito elevado	> 13%

Tabela IX. Variáveis e pontuações incluídos do EMAPO[3]

FATORES DE RISCO – VARIÁVEIS	
Menores:	**Escores de pontos:**
( ) Paciente inativo e acamado	4 pontos
( ) Hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda e alteração de ST-T	4 pontos
( ) Acidente vascular cerebral isquêmico pregresso há menos de 3 meses	4 pontos
( ) Diabete melito associado a nefropatia/cardiopatia ou uso de insulina	4 pontos
( ) Insuficiência coronária crônica com teste indutor de isquemia negativo há menos de 3 meses	4 pontos
( ) Cirurgia intraperitoneal, intratorácica, de aorta e seus ramos ou ortopédica de grande porte	4 pontos
( ) Presença de aneurisma de aorta assintomático, sem indicação cirúrgica	4 pontos
( ) Idade > 70 anos	5 pontos
( ) Infarto agudo do miocárdio há mais de 6 meses	5 pontos
( ) Edema agudo de pulmão secundário a insuficiência cardíaca congestiva há mais de 1 semana	5 pontos
( ) Fibrilação atrial crônica, taquiarritmias atriais paroxísticas e taquicardias ventriculares não sustentadas documentadas	5 pontos
( ) Condições gerais alteradas: ( ) K < 3 mEq/l ou HCO_2 < 20 mEq/l ( ) pO_2 < 60 torr ou pCO_2 > 50 torr ( ) uréia > 50 mg/dl ou creatinina > 2,3 mg/dl ( ) AST elevada ou doença hepática ativa	5 pontos
Moderados:	
( ) Infarto agudo do miocárdio há menos de 6 meses e fora da fase aguda	10 pontos
( ) Angina de peito estável na atualidade	10 pontos
( ) Episódio de angina de peito instável há menos de 3 meses, atualmente ausente	10 pontos
( ) Edema agudo de pulmão secundário a insuficiência cardíaca congestiva há menos de 1 semana	10 pontos
( ) Taquiarritmias supraventriculares sustentadas com resposta ventricular elevada. Arritmia ventricular repetitiva sustentada e documentada/passado de fibrilação ventricular/episódio de morte súbita abortada há mais de 3 meses/portador de disfibrilador automático implantável	10 pontos
( ) Canadian Cardiovasc. Society Angina Classification – classe III	10 pontos
( ) Cirurgia de emergência	10 pontos
( ) Cirurgia de transplante. Receptor de órgãos vitais: fígado e rim	10 pontos
( ) Estenose mitral grave	10 pontos
Maiores:	
( ) Canadian Cardiovasc. Society Angina Classification – classe IV	20 pontos
( ) Estenose aórtica crítica	20 pontos
( ) Insuficiência cardíaca congestiva classe IV	20 pontos
( ) Fase aguda de infarto agudo do miocárdio	20 pontos
( ) Episódio recente de fibrilação ventricular ou morte súbita abortada em não-portador de desfibrilador automático implantável	20 pontos
( ) Cirurgia de transplante. Receptor de órgãos vitais: pulmão	20 pontos

ça no ambiente cirúrgico. Além disso, foram estabelecidas as indicações de estratificação complementar com exames subsidiários, propostas de medidas para redução de risco cirúrgico e medidas de monitorização perioperatória. A diretriz tem a proposta de ser uma ferramenta prática e adicional para auxiliar a avaliação perioperatória e não substituir a avaliação individualizada de cada paciente realizada por médico assistente.

Avaliação de exames complementares

A indicação de testes não-invasivos na avaliação pré-operatória tem como objetivo identificar aqueles pacientes com maiores riscos de apresentar eventos cardíacos adversos no contexto perioperatório, e, dessa forma, tentar a redução do risco e da morbidade e da mortalidade perioperatórios. O teste realizado deve ainda apresentar informações adicionais às variáveis clínicas já conhecidas propiciando, assim, modificações na conduta com o seu resultado.

Nos dois algoritmos propostos, tanto ACC/AHA[2] como ACP,[15,16] nenhum fator de risco apresentado isoladamente é indicativo da avaliação funcional. A indicação de exame complementar se baseia na presença de conjunto de variáveis que demonstram um risco mais elevado do paciente. As maiores evidências do benefício dessas provas se encontram no grupo de pacientes com preditores clínicos intermediários de risco e que serão submetidos a operações de alto risco, principalmente as intervenções vasculares.

Os exames complementares mais utilizados no contexto perioperatório são aqueles que permitem avaliar a capacidade funcional do paciente e a isquemia miocárdica, por meio de provas funcionais: estresse farmacológico ou físico associado a um método de imagem. Entre os exames disponíveis: a cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol ou dobutamina, ecocardiograma de estresse com dobutamina e cintilografia miocárdica com estresse físico (quando não há limitação física para sua realização) são os testes com excelente acurácia, com alto valor preditivo negativo e são comparáveis entre si.[80] O teste ergométrico convencional permite a avaliação objetiva da capacidade funcional,[21] e nos pacientes que conseguem atingir 85% da freqüência cardíaca prevista o resultado do teste tem um valor preditivo negativo alto. Entretanto, ele apresenta limitações naqueles pacientes com alterações no eletrocardiograma basal que possam interferir na interpretação do exame e também não tem uma boa acurácia quando comparado aos outros testes associadas à imagem.

Naqueles pacientes que foram submetidos a alguma forma de avaliação funcional nos dois últimos anos, sem apresentar alterações na sintomatologia desde então, não há necessidade de repetir o teste, uma vez que ele raramente apresentará alguma alteração. O mesmo conceito se aplica aos pacientes com revascularização miocárdica completa, cirúrgica ou percutânea, realizada há mais de seis meses e menos de cinco anos, e estáveis clinicamente.[2]

Resumo

A realização da avaliação perioperatória para operações não-cardíacas se torna cada dia mais freqüente na prática clínica e tem como objetivo identificar e quantificar os riscos cardíacos e não-cardíacos do paciente e propor medidas de redução de riscos no ambiente perioperatório. A avaliação de risco cardíaco é realizada com base em uma série de determinantes de risco cirúrgico, incluindo variáveis cirúrgicas e clínicas. Entre as variáveis cirúrgicas, devem ser levados em consideração o tipo de operação e a urgência do procedimento proposto, assim como o local em que será realizada a operação e a experiência da equipe cirúrgica. A presença de fatores de risco inerentes ao próprio paciente é outra consideração importante, como presença de variáveis clínicas preditoras de risco e a capacidade funcional do indivíduo.

A normatização de condutas na forma de algoritmos e *guidelines* facilita a avaliação e permite uma estimativa do risco baseada em características clínicas e laboratoriais. Entretanto, de forma alguma, o algoritmo substitui a avaliação clínica completa realizada pelo próprio médico do paciente. A indicação de exames subsidiários não deve ser feita rotineiramente, sem considerar as variáveis clínicas, pois tal prática não é capaz de melhorar de maneira isolada a estimativa do risco e não resulta em redução da morbidade e mortalidade perioperatória. Raramente intervenções cardíacas que não seriam indicadas independentemente do contexto perioperatório podem melhorar a evolução do paciente.

Finalmente, a avaliação perioperatória é, muitas vezes, a primeira avaliação cardiológica do indivíduo e visa identificar o potencial de complicações cardíacas perante uma operação não-cardíaca. A estratificação clínica e intervenções adicionais devem ser recomendadas de acordo com a presença de fatores de risco visando à prevenção da doença isquêmica do coração.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Secretaria executiva. SUS – DATASUS. http://www.datasus.gov.br
2. ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 2002; 39:542-53.
3. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli B. Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO). Clinics 2007; 62(1):17-22.
4. Schein OD, Katz J, Bass EB, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. N Engl J Med 2000; 342(3):168-75.
5. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002; 346(15):1128-37.
6. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 2003; 349(22):2117-27.
7. Waljee JF, Greenfield LJ, Dimick JB, Birkmeyer JD. Surgeon age and operative mortality in the United States. Ann Surg 2006; 244(3):353-62.
8. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. Arch Intern Med 1999; 159(18):2185-92.
9. Goldman L, Caldera D, Nussbaum SR, et al. Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures. N Engl J Med 1977; 297(16):845-50.
10. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery: a multifactorial clinical risk index. Arch Intern Med 1986; 146(11):2131-4.
11. Foster ED, Davis KB, Carpenter JA, Abele S, Fray D. Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. Ann Thorac Surg 1986; 41(1):42-50.
12. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 1989; 110(11):859-66.
13. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54(3):522-3.
14. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 1996; 93(6):1278-317.
15. American College of Physicians. Clinical Guideline, Part I. Guidelines for Assessing and Managing the Perioperative Risk from Coronary Artery Disease Associated with Major Noncardiac Surgery. Ann Intern Med 1997;127(4):309-12.
16. Palda VA, Detsky AS. Clinical Guideline, Part II. Perioperative Assessment and Management of Risk from Coronary Artery Disease. Ann Intern Med 1997; 127(4):313-28.
17. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999; 100(10):1043-9.
18. Feitosa AC, Ayub B, Caramelli B, et al. I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2007; 88(5):e139-78.
19. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. Am J Cardiol 1996; 77(2):143-8.
20. Kontos MC, Akosah KO, Brath LK, et al. Cardiac complications in noncardiac surgery: value of dobutamine stress echocardiography versus dipyridamole thallium imaging. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10(3):329-35.
21. Chaitman BR, Miller DD. Perioperative cardiac evaluation for noncardiac surgery noninvasive cardiac testing. Prog Cardiovasc Dis 1998; 40(5):405-18.

Capítulo 3

Redução dos Riscos de Complicações Perioperatórias

Daniela Calderaro

Pontos-chave

- Atualmente os β-bloqueadores constituem o principal recurso farmacológico para redução da morbidade e mortalidade cardiovascular no perioperatório de procedimentos não-cardíacos.
- O impacto do β-bloqueio perioperatório chega a ser superior ao impacto de estratégias intervencionistas e beneficia um enorme espectro de pacientes.
- As evidências atuais sugerem uma potencial nova indicação das estatinas: redução de eventos cardíacos perioperatórios.
- A American Heart Association considera o uso dos α2-agonistas classe IIb para o controle perioperatório do paciente hipertenso, em pacientes com doença coronária conhecida ou na presença de fatores de risco maiores para doença coronária.
- Não há evidências confirmadas do papel benéfico do uso transoperatório de nitroglicerina.
- Não há estudos que comprovem o benefício da antiagregação plaquetária no perioperatório de operações não-cardíacas, exceto pelos procedimentos em carótida.
- Quanto ao uso perioperatório de clopidogrel, recomendamos suspensão dessa droga pelo menos sete dias antes de intervenções cirúrgicas eletivas.
- Pacientes com estimativa de risco cardíaco perioperatório intermediário a alto merecem pós-operatório em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva.
- O infarto agudo do miocárdio é a complicação cardíaca mais temida no perioperatório de cirurgias não-cardíacas, com incidência em torno de 1% a 1,8% quando se analisam todas as operações em geral. Apresenta taxas de mortalidade elevadas, desde 23% até 40%-50%.
- Para pacientes com maior risco e evidência funcional de isquemia, indica-se procedimento de revascularização miocárdica pré-operatória, com importantes considerações sobre adiamento da operação não-cardíaca.

Introdução

Após a correta e objetiva estimativa do risco de complicações cardíacas perioperatórias, estratégias para redução e detecção de eventos devem ser implementadas. Discutiremos a seguir alguns tópicos relevantes no que diz respeito à isquemia miocárdica:

1. estratégias farmacológicas específicas para redução de eventos perioperatórios;
2. estratégias não-farmacológicas para redução de eventos perioperatórios;
3. revascularização miocárdica pré-operatória;
4. monitorização adequada para detecção precoce de eventos.

Estratégias farmacológicas específicas para redução de eventos perioperatórios

β-bloqueadores

Acreditava-se antigamente que o uso de β-bloqueador poderia impedir resposta hemodinâmica apropriada ao estresse cirúrgico, conceito já refutado por importantes evidências de segurança.[1] Atualmente os β-bloqueadores constituem o principal recurso farmacológico para redução da morbidade e mortalidade

cardiovascular no perioperatório de procedimentos não-cardíacos. Os dois principais estudos randomizados que estabeleceram o impacto benéfico do β-bloqueio perioperatório são muito interessantes quando avaliados em paralelo, dado o amplo espectro de risco estimado, tanto por variáveis clínicas quanto cirúrgicas.

O primeiro deles incluiu alguns indivíduos até mesmo de baixo risco para complicações cardiovasculares, mas que apresentavam pelo menos dois fatores de risco para doença arterial coronária, que seriam submetidos a operações gerais e de grande porte.[2] Já o segundo, selecionou uma população no pré-operatório exclusivamente de procedimentos vasculares e com evidência de isquemia ao ecocardiograma de estresse com dobutamina (Tabela I).[3]

Mangano et al.[2] mostraram uma redução de 65% na mortalidade cardiovascular aos dois anos de seguimento e menor morbidade cardiovascular no grupo que recebeu β-bloqueador (17% × 32%, p = 0,008). Talvez pela menor gravidade da sua população e dos procedimentos cirúrgicos realizados, a taxa de eventos perioperatórios foi baixa mesmo no grupo placebo. O maior benefício ocorreu principalmente nos primeiros oito meses de seguimento.[2] No segundo estudo, Poldermans et al.[3] demonstraram em sua população, já nos primeiros trinta dias de seguimento, redução de 91% da taxa de infarto não fatal e morte por causa cardíaca (3,4% × 34%, p < 0,001). Dessa maneira, constatamos que o impacto do β-bloqueio perioperatório chega a ser superior ao impacto de estratégias intervencionistas e beneficia um enorme espectro de pacientes.

Embora a plausibilidade biológica dessa proteção seja bastante racional, pelas propriedades do β-bloqueador de diminuição do consumo miocárdico de oxigênio e de diminuição do estresse adrenérgico (imputado na instabilização de placas ateroscleróticas), ainda há controvérsia sobre a magnitude da proteção perioperatória em alguns grupos específicos de pacientes.

Recentes evidências questionam o efeito do uso de β-bloqueadores no perioperatório em pacientes diabéticos. No estudo DIPOM os autores randomizaram 921 pacientes diabéticos no perioperatório de cirurgias não cardíacas para receberem 100 mg/dia de metoprolol ou placebo por até oito dias.[4] Após seguimento médio de dezoito meses, não foi observada diferença significativa na incidência de infarto, angina instável, insuficiência cardíaca ou mortalidade geral entre os grupos (21%-grupo metoprolol × 20%-grupo placebo; OR 1,1, p = 0,53).[5] No entanto, questões importantes como o perfil de baixo risco dos pacientes envolvidos no estudo, bem como o grau de β-bloqueio (freqüência cardíaca 75 ± 13 bpm no grupo metoprolol × 84 ± 14 bpm no grupo placebo), devem ser analisadas em conjunto com o resultado, não encerrando o debate sobre o tema. Também no restrito grupo de operações vasculares, dois recentes estudos prospectivos não mostraram proteção perioperatória pelo uso de β-bloqueador. Para ambos, a crítica sobre o grau ineficaz de β-bloqueio se aplica.[6,7]

Lindenauer et al.[8] avaliaram o impacto do uso profilático de β-bloqueadores na mortalidade perioperatória em grande série retrospectiva, que incluiu 782.969 pacientes (operações não-cardíacas vasculares e não-vasculares). Os autores não observaram efeito protetor no subgrupo de baixo risco, porém observaram que quanto maior for a estimativa de risco perioperatório, maior será o benefício do uso de β-bloqueador: redução de 43% de eventos no subgrupo de risco muito alto, 29% no subgrupo de risco alto, 10 % no subgrupo de risco intermediário e ausência de proteção e até mesmo potencial de dano no subgrupo de baixo risco.[8] Existe atualmente outro grande estudo multicêntrico em andamento, com cerca de dez mil pacientes randomizados para receberem metoprolol 200 mg/dia ou placebo no perioperatório de cirurgias não cardíacas, cujo resultado certamente permitirá maior discussão sobre a dose ideal de β-bloqueador e o tempo de tratamento necessário.

Tabela I. Principais estudos clínicos sobre o uso de β-bloqueadores no perioperatório de operações não-cardíacas

	Mangano et al.[2]	**Poldermans et al.[3]**
Nº de pacientes randomizados	200	112
Operações vasculares	40%	100%
Características dos pacientes	DAC diagnosticada ou fatores de risco (≥ 2): ≥ 65 a., HAS, tabagismo, diabete e colesterol total ≥ 240 mg/dl	Candidatos a operação vascular eletiva, com pelo menos um fator de risco para DAC e ecocardiograma com estresse por dobutamina (+) para isquemia.
Fármaco	Atenolol IV intra-operatório e até 7ºPO	Bisoprolol iniciado em média 37 dias antes da cirurgia e mantido por trinta dias ambulatorialmente.
Resultados principais	Redução de 65% da mortalidade cardiovascular aos 2 anos de seguimento e menor morbidade cardiovascular: 17% × 32% (p = 0,008)	Redução da taxa de infarto não-fatal e morte por causa cardíaca em 91% no perioperatório: 3,4% × 34% (p < 0,001).

DAC = doença arterial coronária.

Na Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia (UMIC)-InCor adotamos as recomendações da I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia:[9]

- grau de recomendação I: pacientes de alto risco (classes II e III do American College of Physicians) e coronariopatas;
- grau de recomendação IIb: pacientes com dois ou mais fatores de risco cardiovascular (≥ 65 anos, HAS, tabagismo, diabete e colesterol total ≥ 240 mg/dl).

Cabe, ainda, lembrar que pacientes que já fazem uso crônico da medicação por doença arterial coronária, hipertensão arterial sistêmica ou arritmias devem receber a medicação em todo o perioperatório. O β-bloqueador deve ser iniciado no momento da avaliação pré-operatória e mantido até o sétimo dia pós-operatório, dando preferência ao uso de propranolol ou atenolol, pois são drogas tituláveis, facilmente disponíveis na rede pública de saúde no Brasil e principalmente porque acreditamos tratar-se de um efeito da classe dos β-bloqueadores. É importante ressaltar que o benefício advém do β-bloqueio efetivo e, portanto, que a dose deve ser titulada até o controle da freqüência cardíaca entre 55 e 60 bpm no pré-operatório e até 80 bpm no perioperatório.

Cabe lembrar que, mesmo nos casos de operações de urgência ou emergência (associadas a risco de complicações até cinco vezes maior que procedimentos eletivos[10]) em que não há tempo hábil para extensa avaliação cardíaca pré-operatória, o β-bloqueio endovenoso deve ser considerado, podendo ser iniciado até mesmo no momento da indução anestésica.

Embora tais informações constem nas principais diretrizes de avaliação perioperatória,[11-14] na prática clínica seu uso ainda está aquém do ideal. No estudo de Lindenauer, mesmo quando analisado o subgrupo de mais elevado risco perioperatório, apenas 44% dos pacientes recebiam β-bloqueadores.[8]

Em casuística de 98 pacientes submetidos a operações vasculares em hospital-escola no Brasil,[15] 60,2% dos pacientes receberam β-bloqueador no perioperatório. Tais taxas estão acima da média, provavelmente por tratar-se de protocolo clínico em que a equipe de investigadores clínicos monitorizava rigorosamente a evolução e prescrição dos pacientes em todo o período perioperatório. Em outro estudo no mesmo hospital-escola, foi possível observar que os β-bloqueadores são os medicamentos mais freqüentemente indicados pelos interconsultores cardiologistas no contexto de avaliação perioperatória.[16] Mesmo nessa amostra, após um especialista checar os riscos e os benefícios e optar pelo uso do β-bloqueador, 17,5% dos indivíduos com indicação para a medicação não a receberam.

Recentemente, em maio de 2008, foi publicado o maior estudo clínico já realizado para investigar o papel dos β-bloqueadores no perioperatório de intervenções cirúrgicas não-cardíacas: o estudo POISE.[67] Foram aleatoriamente selecionados, para receber metoprolol ou placebo, 8.351 pacientes no perioperatório não-cardíaco. Embora os autores tenham observado menor incidência do *end-point* primário: combinação de IAM não-fatal, morte cardíaca e parada cardiorrespiratória revertida, favorecendo o uso de β-bloqueador (5,8% × 6,9%, p = 0,039), houve maior incidência de acidente vascular cerebral (1,0% × 0,5%, p = 0,005), principal responsável pela maior mortalidade global (3,1% × 2,3%, p = 0,03). Embora os autores sugiram que o uso perioperatório dos β-bloqueadores seja prejudicial, é necessária cautela na interpretação deste estudo. A posologia utilizada representou grande dosagem de β-bloqueador, em curto intervalo de tempo, para pacientes que não faziam uso desta classe de medicação e foram a ela expostos duas horas antes de operações de grande porte. De fato, o fator diretamente mais relacionado aos eventos cerebrovasculares adversos e à mortalidade total foram bradicardia e hipotensão (15% × 6,6% nos pacientes dos grupos metoprolol e placebo, respectivamente). Como com qualquer medicação, a dosagem adequada é fundamental para assegurar o potencial benefício e minimizar a chance de efeitos colaterais atribuídos à medicação. Desta forma, não há motivos suficientemente convincentes para mudar a recomendação para uso cauteloso e titulado de β-bloqueador perioperatório em pacientes selecionados pelo seu maior risco. Cabe, ainda, ressaltar as seguintes situações:

1. Os indivíduos em uso prévio de β-bloqueador não foram incluídos no POISE. Estes indivíduos não devem ter o β-bloqueador suspenso antes de intervenção cirúrgica não-cardíaca.
2. Todos os indivíduos que fazem uso de β-bloqueadores no perioperatório de intervenções cirúrgicas não-cardíacas devem ser rigorosamente monitorizados com relação à ocorrência de hipotensão e bradicardia. Caso uma dessas complicações seja diagnosticada, o medicamento deve ser prontamente suspenso e devem ser estabelecidas medidas para sua correção.
3. Enquanto aguardamos análise mais detalhada dos dados do estudo POISE, recém-publicado, as recomendações relativas ao uso de β-bloqueadores no perioperatório de intervenções cirúrgicas não-cardíacas devem ser mantidas.

Estatinas

É bem estabelecida na literatura médica a relevância do uso das estatinas, tanto no controle clínico do paciente coronariopata estável,[17-19] quanto em prevenção primária.[20,21] Evidências indicam benefício do seu uso também no controle clínico de pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis,[22] com ação maior que simplesmente o controle dos níveis de LDL-colesterol e colesterol total. Acredita-se em uma função

reológica, antitrombótica e estabilizadora de placas ateromatosas. Todos esses efeitos são extremamente bem-vindos no contexto perioperatório, mas o impacto dessas drogas nessa circunstância específica nunca fora avaliado até recentemente. No primeiro trabalho prospectivo sobre o uso de estatina no perioperatório, os autores incluíram 98 pacientes submetidos eletivamente a operações vasculares, aleatoriamente randomizados para receberem atorvastatina (20 mg) ou placebo.[15] Nesse estudo, houve redução de 68% dos eventos cardiovasculares maiores, por meio do uso de atorvastatina, ao final de seis meses de seguimento (Figura 1). Tal efeito ocorreu independentemente dos níveis basais de colesterol e foi adicional ao benefício advindo do uso de β-bloqueadores (semelhante entre os grupos).

Em casuísticas retrospectivas, a mesma associação entre estatina e menor risco perioperatório se observa. Poldermans et al.[23] avaliaram retrospectivamente os prontuários de 2.816 pacientes, cuja taxa de mortalidade foi de 5,8%. Os autores observaram que o uso de estatinas foi muito menos freqüente entre os pacientes que faleceram em relação aos que sobreviveram, e o benefício conferido pelo uso de estatinas foi a redução de 4,5 vezes da taxa de mortalidade em relação aos pacientes que não receberam esse medicamento (OR 0,22 IC: 0,10-0,47). Deve-se ter cautela ao avaliar esses dados, pois, embora o tamanho amostral seja grande, foram incluídos na análise pacientes operados desde 1991, época em que o uso perioperatório de β-bloqueador não estava tão bem estabelecido. O uso de β-bloqueadores foi mais freqüente entre os pacientes que sobreviveram em relação aos que morreram (36% × 19%, $p < 0,001$),[23] fato que permite superestimar o impacto benéfico das estatinas.

Landesberg et al.,[24] em análise retrospectiva de 502 pacientes submetidos a operações vasculares, encontraram em análise univariada que o uso de agentes hipolipemiantes conferiu melhor sobrevida (OR 0,49, IC: 0,25-0,96, $p = 0,04$). Porém, houve perda da importância estatística na análise multivariada (OR 0,54, IC: 0,26-1,11, $p = 0,082$).

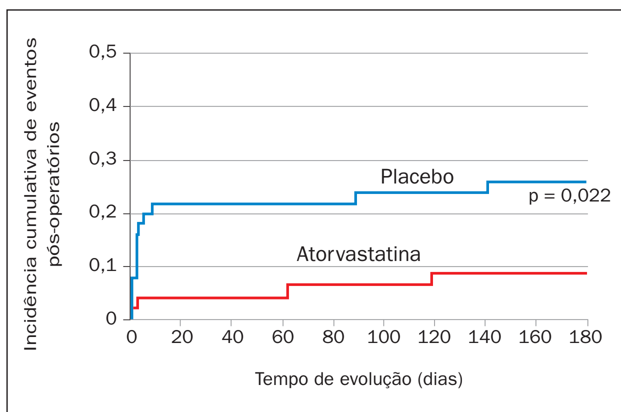


Figura 1. Incidência cumulativa de infarto agudo do miocárdio não fatal, angina instável, acidente vascular cerebral ou óbito por causa cardíaca ao longo de 3 meses de seguimento.
Adaptado de Caramelli et al.[15]

O impacto das estatinas foi avaliado também no perioperatório de endarterectomia de carótida, procedimento vascular de risco intermediário e menor que o atribuível às revascularizações infra-inguinais ou à correção de aneurismas de aorta, porém relacionado a acidente vascular cerebral, uma complicação temível. McGirt et al.[25] analisaram retrospectivamente 1.566 pacientes submetidos a endarterectomia de carótida e identificaram que o uso perioperatório de estatinas estava associado à redução de três vezes no risco de acidente vascular cerebral (OR 0,35; IC: 0,15-0,85) e de cinco vezes na mortalidade (OR 0,20; IC: 0,04-0,99).[25]

Lindenauer et al.[26] foram os primeiros a sugerir o benefício das estatinas para reduzir mortalidade no perioperatório de operações de grande porte, não exclusivamente de natureza vascular. Em análise retrospectiva de 780.591 prontuários médicos, os autores relacionaram o uso de estatina nos primeiros dois dias da internação hospitalar a menor mortalidade perioperatória (2,13% × 3,05%, $p < 0,001$).[26] Embora os pacientes que receberam estatina apresentassem quadros mais graves, o que favoreceria ainda mais a hipótese de diminuição do risco pelo uso da droga, por outro lado eles recebiam com maior freqüência β-bloqueadores e tromboprofilaxia. Talvez a prescrição de estatina apenas representasse melhores cuidados médicos perioperatórios, responsáveis no conjunto pelos resultados satisfatórios. Mais recentemente, um estudo de caso-controle a respeito do impacto do uso perioperatório de estatina e β-bloqueadores sobre a mortalidade hospitalar após operações não-vasculares verificou redução de 60% na mortalidade com a administração das estatinas (OR 0,40; IC: 0,28-0,59).[27]

Tendo em vista que as evidências, e conseqüentemente a incorporação na prática médica, do uso de estatinas no perioperatório são muito recentes, Le Manach et al.[28] realizaram interessante análise retrospectiva para averiguar o impacto da interrupção do uso de estatinas no perioperatório vascular. Eles observaram o impacto do uso de estatina em duas coortes de pacientes, a primeira constituída por 491 pacientes operados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2003, quando não havia recomendação formal da prescrição ou da reintrodução precoce de estatina no pós-operatório, na qual o tempo foi 4 dias para a reintrodução foi de quatro dias; e a segunda coorte, constituída por 178 pacientes operados a partir de 2004, quando a recomendação era reintrodução precoce de estatina, até o primeiro dia do pós-operatório, que foi exatamente o tempo médio observado. Em cada um desses períodos o grupo controle era constituído por pacientes que não recebiam estatina em momento algum. O desfecho

analisado foi a elevação de troponina. Após correção para o risco cardíaco, o uso de estatina na primeira coorte foi associado a maior risco (OR 2,1; IC: 1,2-3,9, $p < 0,04$), e na segunda coorte o uso de estatina foi associado a redução de 62% no risco de necrose miocárdica (OR 0,39; IC: 0,15-0,98, $p < 0,05$). Quando todos os pacientes foram analisados conjuntamente para se estabelecer a partir de quando o atraso na reintrodução da estatina se traduz em aumento do risco de necrose miocárdica, os autores encontraram que o limiar é o quarto dia de pós-operatório. A interrupção maior que quatro dias de um tratamento crônico com estatina aumentou em 2,9 vezes o risco de necrose miocárdica pós-operatória em relação àqueles pacientes que nunca o receberam.[28] A explicação fisiopatológica mais plausível para essa observação já foi demonstrada em outros contextos: a melhora da função endotelial se perde rapidamente com a interrupção do uso da estatina, talvez para níveis até mesmo piores que os basais se considerado o contexto perioperatório como um agressor à integridade funcional do endotélio.

Dessa forma, as evidências atuais sugerem uma potencial nova indicação das estatinas: redução de eventos cardíacos perioperatórios (Tabela II). É claro que essa experiência ainda deve ser repetida com casuísticas maiores e em diversas populações cirúrgicas para tornar-se uma recomendação inequívoca. A dose e o tempo ideal de administração ainda devem ser mais bem estudados.

É prudente manter a estatina no perioperatório mesmo nos pacientes não-coronariopatas mas que a recebem cronicamente para prevenção cardiovascular, reintroduzindo o mais precocemente possível no pós-operatório. Adaptada da I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia.[9]

α2- agonistas

Partindo da hipótese de que intervenções com o intuito de moderar o estresse catecolaminérgico relacionado aos procedimentos cirúrgico e anestésico poderiam diminuir o risco de complicações miocárdicas em pacientes coronarianos, alguns autores estudaram a ação dos agentes α2-agonistas no contexto perioperatório. Um dos maiores estudos com essa classe de drogas foi o *The European Mivazerol Trial* (Emit),[29] em que os autores avaliaram as taxas de óbito e infarto agudo do miocárdio em cirurgias não-cardíacas até trinta dias após a operação. Os pacientes eram randomizados para infusão endovenosa de mivazerol ou placebo, durante a indução anestésica. Nesse estudo, o mivazerol não alterou as taxas de infarto ou morte por causa cardíaca. Entretanto, a análise do subgrupo de pacientes submetidos a operações vasculares mostrou uma tendência benéfica estatisticamente significativa para o grupo do mivazerol, o que sugere a necessidade de um estudo específico para tal situação.[29]

Stuhmeier et al.[30] encontraram uma redução na incidência de episódios isquêmicos miocárdicos durante o intra-operatório, sem levar a instabilidade hemodinâmica, em pacientes submetidos à cirurgia vascular e que haviam recebido pequena dose oral de clonidina no pré-operatório. Recentemente, Wallace et al.[31] demonstraram, em estudo prospectivo e randomizado, que pacientes com fatores de risco para doença arterial coronária ou já portadores de coronariopatia crônica estável que receberam clonidina 0,2 mg/dia, por quatro dias, no perioperatório de procedimentos não-cardíacos tiveram menor incidência de isquemia perioperatória e menor mortalidade até dois anos de seguimento (15% × 29%; OR 0,43; $P = 0,035$).

A American Heart Association considera o uso dos β2-agonistas classe IIb para o controle perioperatório do paciente hipertenso, em pacientes com doença coronária conhecida ou na presença de fatores de risco maiores para doença coronária.[11]

Tabela II. Recomendações para o uso perioperatório de estatinas

Grau I: perioperatório de operações vasculares e pacientes coronariopatas que já faziam uso previamente
Grau IIb: pacientes com estimativa de alto risco (classes I e II do American College of Physicians)

Adaptado da I Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia[9]

Nitroglicerina intra-operatória

Ao contrário do que mostra a prática costumeira, não há evidências confirmadas do papel benéfico do uso transoperatório de nitroglicerina.[32,33] Apenas em uma série de 45 pacientes submetidos à endarterectomia de carótida foi demonstrado benefício do uso da nitroglicerina endovenosa em reduzir isquemia miocárdica intra-operatória, porém sem confirmação de efeito benéfico no que diz respeito ao infarto do miocárdio ou óbito perioperatório.[32]

A indicação de uso da nitroglicerina fica restrita ao grupo excepcional de pacientes que apresentam sinais de isquemia no período perioperatório, a despeito da otimização de medidas não-farmacológicas e de efetivo β-bloqueio, ou seja, aqueles pacientes que são operados na vigência de insuficiência coronária aguda. Deve-se ter extrema cautela com esse grupo de pacientes não apenas pela gravidade da condição coronária que justifica o uso da nitroglicerina, mas também pelo potencial iatrogênico da conduta. Durante a administração de nitroglicerina, os pacientes podem apresentar instabilidade hemodinâmica pela queda da pré-carga ventricular

e conseqüente diminuição da pressão de perfusão do sistema arterial coronariano. Esses efeitos são freqüentemente potencializados por anestésicos. Obviamente a hipotensão consiste em contra-indicação formal ao seu uso, bem como evidência de hipovolemia.[11]

Antiagregantes

Não há estudos que comprovem o benefício da antiagregação plaquetária no perioperatório de operações não-cardíacas, exceto pelos procedimentos em carótida. No perioperatório de endarterectomia de carótida, é recomendada manutenção de antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico (AAS), na dose de 325 mg ao dia, com comprovada diminuição de complicações locorregionais (incluindo acidente vascular cerebral)[34,35] e com possível benefício na diminuição de morbidade e mortalidade cardíaca, por meio da diminuição da taxa de eventos coronários. Doses mais altas não são mais eficazes no perioperatório e, pelo contrário, aumentam a incidência de acidente vascular cerebral, infarto e óbito até três meses de seguimento.[35] Para endarterectomia de carótida, recomendamos a antiagregação perioperatória do paciente com 300 mg de AAS.

Recomendamos a manutenção da antiagregação plaquetária com baixa dose de AAS (100 mg/dia), ou a introdução dela, no perioperatório da maioria dos pacientes com diagnóstico de DAC sempre que o procedimento cirúrgico não implicar um risco proibitivo de sangramento. Cabe lembrar que a suspensão do uso crônico de AAS está associada à incidência de síndromes cardiovasculares agudas. Burger et al.[36] realizaram uma metanálise com inclusão total de 49.590 pacientes para aferir o risco de complicações hemorrágicas perioperatórias atribuíveis à antiagregação com AAS e encontraram um aumento geral de 1,5 vez no risco, em relação aos pacientes sem antiagregação.[36] Entretanto, de maneira geral, o uso de AAS não aumentou a gravidade das complicações hemorrágicas, com exceção das neurocirurgias e da ressecção transuretral da próstata.

Recomenda-se formalmente a suspensão do AAS pelo menos nos sete dias pré-operatórios de neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata. Para todas as outras operações recomenda-se ponderar a relação risco/benefício da suspensão, ou seja, rever a indicação da antiagregação e a estabilidade clínica frente ao porte cirúrgico e ao potencial de complicações hemorrágicas.

Quanto ao uso perioperatório de clopidogrel, recomendamos suspensão dessa droga pelo menos sete dias antes de intervenções cirúrgicas eletivas. Séries de operações cardíacas que incluíram pacientes que recebiam antiagregante por causa de síndromes coronárias agudas e necessitaram cirurgia em sua evolução, evidenciaram maior risco de sangramento para aqueles pacientes que recebiam clopidogrel ou a associação de dois antiagregantes.[37,38]

Estratégias não-farmacológicas para redução de eventos perioperatórios

Estudos retrospectivos

Pacientes coronariopatas merecem especial atenção na observação das medidas não-farmacológicas para evitar diminuição ainda mais acentuada da reserva coronária de base já comprometida. Recomenda-se manutenção de normotermia, normotensão, normovolemia e controle hematimétrico rigoroso, com reposição de hemoderivados quando necessário, a fim de manter o hematócrito superior a 30%. É muito importante também o uso de efetiva analgesia perioperatória, para diminuir o estresse adrenérgico e conseqüentes oscilações hemodinâmicas. Com base nesse raciocínio, recomenda-se a manutenção perioperatória das medicações cardiovasculares habituais que devem ser administradas no dia da cirurgia (não há prejuízo para o jejum pré-operatório a ingestão de pouca água, suficiente para uso da medicação) e reintroduzidas o mais breve possível.

Quanto ao tipo de anestesia (geral, bloqueios regionais ou local), cada um tem vantagens e desvantagens, sendo problemática e desapropriada a decisão por parte da equipe clínica e até mesmo do cirurgião. Cabe ao anestesista essa decisão, bem como a cautela de procurar minimizar o impacto de drogas anestésicas sobre a contratilidade miocárdica e retorno venoso. Alguns estudos demonstram resultados comparáveis quando a decisão da técnica anestésica era aleatória.[11]

Revascularização miocárdica pré-operatória

A análise retrospectiva de pacientes do Coronary Artery Surgery Study (CASS) que foram submetidos a operações não-cardíacas forneceu as primeiras evidências sobre o impacto da revascularização miocárdica na evolução perioperatória de cirurgias não-cardíacas.[39,40] Os pesquisadores do CASS registraram a evolução de 24.959 pacientes que tiveram indicação de cateterismo cardíaco entre os anos de 1974 e 1979. Os pacientes foram subseqüentemente divididos em três grupos: sem confirmação de DAC (grupo A); com DAC e tratamento cirúrgico de revascularização miocárdica (grupo B); com DAC, em tratamento clínico (grupo C). Após dez anos de seguimento, foram identificados e retrospectivamente analisados 3.368 indivíduos submetidos a operações não-cardíacas, sendo então possível dividir a casuística de acordo com os diversos tipos de procedimentos cirúrgicos.[33] Para as operações de alto risco, notadamente procedimentos vasculares, seguidos pelos intratorácicos, intraperitoneais e de cabeça e pescoço, foi demonstrada uma melhor evolução perioperatória para o grupo B, ou seja, proteção perioperatória conferida pela revascularização miocárdica pregressa. A taxa de mortalidade para esses procedimentos de alto risco

foi de 3,3% no grupo C e de 1,7% no grupo B (p = 0,03). Observou-se diferença ainda maior na incidência de infarto perioperatório, novamente favorecendo o grupo com revascularização miocárdica prévia (2,7% × 0,8%, p = 0,002).[40] Interessantemente, quando analisados os mesmos eventos em pacientes que haviam sido submetidos a procedimentos operatórios mais simples, tais como urológicos, ortopédicos, de mama ou pele, as taxas foram surpreendentemente baixas, sem diferença entre os grupos B e C, sugerindo que a revascularização miocárdica perde importância no contexto perioperatório quando o risco intrínseco ao procedimento é baixo. Cabe ressaltar ainda que, para muitos desses procedimentos, as taxas de eventos dos grupos B e C foram comparáveis aos de indivíduos do grupo A, ou seja, sem comprovação anatômica de DAC.[40]

Em outra casuística retrospectiva de pacientes submetidos a operações vasculares no sistema assistencial norte-americano Medicare (fora de centros universitários), Fleisher et al.[41] observaram elevada taxa de mortalidade perioperatória especificamente para as 2.865 operações de aneurisma de aorta abdominal (7,3%). Verificaram ainda que metade dos pacientes não tinha avaliação cardiovascular nos seis meses prévios ao procedimento e que o subgrupo com revascularização miocárdica prévia (4% cirurgia de RM e 2% angioplastia coronária) tinha menor taxa de mortalidade, principalmente quando comparado ao grupo sem estratificação recente: 2,8% × 9,0%.[41] Aqueles que tiveram avaliação funcional de isquemia pré-operatória, mantendo tratamento clínico, apresentaram taxa de mortalidade de 4,1%, reforçando a importância das provas funcionais para pacientes com risco intermediário em programação de cirurgia vascular.

Landesberg et al.[42] publicaram análise retrospectiva sobre o impacto da revascularização miocárdica guiada por comprovação de isquemia em cintilografia de perfusão miocárdica com estresse, no pré-operatório de procedimentos vasculares. Os autores incluíram na análise 502 pacientes que foram submetidos consecutivamente a operações vasculares. Os 407 pacientes que realizaram cintilografia de perfusão miocárdica no pré-operatório (81,1%) foram divididos em quatro grupos de acordo com o seu resultado: 54,2% dos pacientes no grupo I (ausência de déficit ou déficit discreto fixo/transitório), 12,3% no grupo II (déficit moderado ou grave, porém fixo), 15,2% no grupo III (déficit moderado-grave, transitório, porém sem procedimento de revascularização miocárdica subseqüente) e 18,2% dos pacientes no grupo IV (déficit moderado-grave, transitório, com procedimento de revascularização miocárdica pré-operatório). Na análise multivariada, a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) pré-operatória foi um preditor independente de maior sobrevida (OR 0,52, p = 0,018).[42] A análise comparativa da sobrevida a longo prazo (55 ± 32 meses) entre os grupos IV e III mostrou que, mesmo quando analisados separadamente pacientes com disfunção ventricular (OR 0,41, p = 0,021) e com função ventricular preservada (OR 0,40, p = 0,035), o grupo IV apresentava melhor evolução. Entre os 74 pacientes do grupo IV, a revascularização miocárdica foi cirúrgica em 36 e percutânea em 38, com uso de *stents* em apenas quatro dos procedimentos, todos realizados entre os anos de 1990 e 1999. Quando o grupo IV foi dividido em dois subgrupos – cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia –, ambos mostraram superioridade na análise de sobrevida em relação ao grupo III, p = 0,016 e 0,05, respectivamente. Houve uma tendência a discreta superioridade da cirurgia sobre a angioplastia.[42]

Estudos prospectivos

Em 2004, foi publicado o primeiro trabalho prospectivo e randomizado para avaliar o impacto da revascularização miocárdica no risco cardíaco perioperatório para procedimentos vasculares eletivos e de grande porte, o Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP).[43] Os autores randomizaram 510 pacientes candidatos a operações vasculares eletivas (aneurisma de aorta e revascularizações periféricas) e portadores de doença arterial coronária estável, porém com estimativa clínica de risco perioperatório elevado, para serem ou não submetidos à revascularização miocárdica pré-operatória. Os pacientes foram seguidos por tempo médio de 2,7 anos, totalizando 258 no grupo revascularizado (cirurgia ou angioplastia) e 252 no grupo clínico. Não houve diferença significativa na mortalidade após o período (22% *versus* 23%) e também não se observou diferença na incidência de infarto perioperatório (12% *versus* 14%) entre os grupos com e sem revascularização, respectivamente.[43] Além da diferença metodológica entre os estudos (retrospectivos *versus* prospectivo e randomizado), outra questão que merece atenção para melhor compreensão das diferenças observadas é notar que a taxa de prescrição de β-bloqueadores (acima de 80%), AAS (acima de 70%) e estatinas (54%) foi muito acima da média observada em outras séries e, obviamente, maior que a utilizada nas décadas de 1970 e 1980, quando as séries retrospectivas previamente descritas foram conduzidas. Isso significa que a evolução e a maior eficácia do tratamento clínico atualmente disponível pode ser uma explicação da menor importância atribuída à revascularização miocárdica profilática. Talvez a estratégia de revascularização tenha, sim, impacto; porém em grupos cada vez mais restritos e de maior risco.

Para aumentar ainda mais a polêmica sobre o tema, Poldermans et al.[44] publicaram resultados do estudo piloto DECREASE V, no qual apenas pacientes com evidência funcional de isquemia miocárdica extensa foram randomizados para revascularização miocárdica (49 pacientes) ou tratamento conservador (52 pacientes) no

pré-operatório de operação vascular de grande porte. Eles não observaram diferença na mortalidade ou na incidência de infarto em trinta dias e em um ano de seguimento.[44] Cabe ressaltar, porém, que a incidência de eventos até trinta dias (infarto e mortalidade global) foi proibitiva em ambos os grupos (42,9% *versus* 32,7%, p = 0,30), o que sugere que não há apenas necessidade de séries prospectivas maiores, como há também necessidade de se considerar a possibilidade de manter o tratamento clínico tanto da doença coronária quanto da vasculopatia nos casos que concentram maior risco (aneurisma ou doença obstrutiva periférica).

Revascularização miocárdica percutânea *versus* cirúrgica

Quando procuramos comparar os resultados obtidos por estratégia percutânea ou cirúrgica de revascularização miocardica pré-operatória, encontramos dois trabalhos que, de maneira geral, mostram evolução semelhante. Um deles deriva da análise retrospectiva dos pacientes do estudo BARI, que randomizou coronariopatas para revascularização cirúrgica ou percutânea.[45] Não houve diferença no perioperatório não-cardíaco em ambos os grupos, com intervalo médio entre os procedimentos de 29 meses. Mais recentemente, uma subanálise do estudo CARP[46] mostrou que a mortalidade no perioperatório vascular era semelhante entre os grupos submetidos à revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, porém observaram menor taxa de infarto no perioperatório vascular entre os pacientes do grupo submetido à revascularização miocárdica cirúrgica (6,6% *versus* 16,8%, p = 0,024).[46] Nesse estudo, a operação vascular foi realizada em média 41 dias após a angioplastia coronária e 48 dias após a revascularização cirúrgica do miocárdio. Na análise multivariada, o principal fator associado a essa superioridade da revascularização cirúrgica do miocárdio foi a maior prevalência de revascularização completa entre os pacientes desse grupo.[46]

Momento ideal para revascularização miocárdica

É muito importante lembrar que a revascularização miocárdica no pré-operatório pressupõe a possibilidade de adiamento da operação não-cardíaca para que haja potencial benefício e segurança. Uma série clássico de casos publicada por Kaluza et al.,[47] de quarenta pacientes submetidos a angioplastia com stent menos de seis semanas antes de operações não-cardíacas, mostrou evolução catastrófica, conforme os próprios autores entitularam.[47] Houve sete infartos, seis dos quais foram fatais por trombose subaguda do stent e onze episódios de sangramento maior, totalizando oito óbitos. O tempo médio entre as angioplastias e as operações foi de treze dias, o que permite a seguinte explicação para os fatos: se a antiagregação era mantida para assegurar o resultado primário da angioplastia, havia maior risco de sangramento. Do contrário, a suspensão perioperatória da antiagregação implicava maior risco de trombose subaguda intra-*stent*. Com objetivos semelhantes aos de Kaluza et al., Wilson et al.[48] analisaram retrospectivamente 207 pacientes submetidos a operações não-cardíacas no máximo dois meses após terem sido submetidos à angioplastia coronária com stent. Seus dados foram menos alarmistas no que diz respeito à incidência global de complicações (4% infarto, trombose subaguda de *stent* ou óbito), porém Wilson et al.[48] também evidenciaram menor risco quando a cirurgia era feita após a sexta semana da angioplastia.

O assunto torna-se ainda mais polêmico quando consideramos especificamente os *stents* eluidores de drogas, ou farmacológicos. Para assegurar menores índices de reestenose, esses dispositivos têm sido cada vez mais utilizados. Porém, se por um lado o bloqueio à endotelização coronária proporciona menores taxas de reestenose, por outro confere maiores taxas de eventos trombóticos tardios.[49] A manutenção da dupla antiagregação é ainda mais importante nesse contexto e deve ser seguida por tempo indeterminado, constituindo-se em um entrave para procedimentos cirúrgicos subseqüentes. Dessa forma, apesar de uma excelente opção para evitar reestenoses, o *stent* farmacológico não o é quando se realiza revascularização com o objetivo de diminuir o risco perioperatório para procedimentos não-cardíacos. Infelizmente, até novas evidências não é possível estabelecer o intervalo de segurança entre o implante de um *stent* farmacológico e uma operação. É possível estabelecer, no entanto, alternativas específicas para esse contexto no qual a complicação mais temida é a trombose e não a reestenose. Assim, é lícito inferir-se que para o perioperatório o *stent* ideal é o convencional e, em alguns casos, talvez até mesmo a angioplastia com balão seja mais vantajosa. De fato, alguns autores já demonstraram em séries retrospectivas que a angioplastia com balão pode combinar proteção contra eventos isquêmicos e segurança no que diz respeito a eventos hemorrágicos, traduzindo assim os objetivos maiores da revascularização pré-operatória.[50,51] Mais recentemente Brilakis et al.[52] mostrou em série retrospectiva de 350 pacientes o efeito protetor da angioplastia sem *stent* no pré-operatório, com intervalo médio de dezenove dias entre os procedimentos e incidência de apenas 0,9% de infarto ou óbito perioperatório.[52] Estabelecemos, portanto, como intervalo de segurança entre angioplastia com balão e operação não-cardíaca o mínimo de sete dias e, idealmente, mais do que quatorze dias (Tabela III).

Monitorização adequada para detecção precoce de eventos

Pacientes com estimativa de risco cardíaco perioperatório intermediário a alto merecem pós-operatório

Tabela III. Indicações de revascularização do miocárdio (cirúrgica ou percutânea) antes de operações não-cardíacas

Classe I
- Pacientes com indicação de revascularização do miocárdio independentemente do contexto perioperatório, em programação de operações não-cardíacas eletivas
- Pacientes com evidência, durante a avaliação perioperatória, de grandes áreas isquêmicas, baixo limiar para isquemia e anatomia coronária de alto risco (lesão de tronco de coronária esquerda e padrão triarterial associado à disfunção ventricular)

Classe IIa
- Pacientes sem marcadores funcionais ou anatômicos de alto risco de complicação cardíaca perioperatória porém com indicação de revascularização miocárdica, antes de operações não-cardíacas de grande porte (vasculares, intraperitoneais ou intra-torácicos)

Classe IIb
- Pacientes sem marcadores funcionais ou anatômicos de alto risco de complicação cardíaca perioperatória porém com indicação de revascularização miocárdica, antes de operações não-cardíacas de pequeno ou médio porte

Classe III
- Pacientes com necessidade de operação não-cardíaca de emergência, independentemente da gravidade dos sinais, sintomas e grau de obstrução coronária
- Pacientes com patologias cirúrgicas não-cardíacas que aumentam muito o risco de complicação geral no perioperatório da revascularização miocárdica, como neoplasias intestinais com sangramento importante, síndromes dispépticas graves, infecções intra ou extracavitárias, traumatismo cranienceflico ou tumores cerebrais com risco de sangramento
- Pacientes com grave limitação prognóstica por condições extracardíacas, nos quais se planeja procedimento cirúrgico não-cardíaco paliativo, como gastrostomias, derivações digestivas, traqueostomias etc.

Adaptada da I Diretriz Brasileira de avaliação Perioperatória.[9]

em unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva. Cabe ressaltar que, uma vez indicado esse maior grau de monitorização, ele deve ser mantido durante, pelo menos, as primeiras 72 horas pós-operatórias, visto que o pico das complicações cardiovasculares não ocorre no intra-operatório ou no pós-operatório imediato, e sim nas primeiras 72 horas pós-operatórias (Tabela IV).

O infarto agudo do miocárdio é a complicação cardíaca mais temida no perioperatório de cirurgias não-cardíacas, com incidência em torno de 1% a 1,8% quando se analisam todas as operações em geral.[55,56] Apresenta taxas de mortalidade elevadas, desde 23%[57] até 40%-50%,[10,55] que são ainda mais alarmantes quando genericamente comparadas às taxas observadas em pacientes com infarto agudo do miocárdio fora desse contexto perioperatório. A óbvia existência de comorbidades, às vezes com associação de mais doenças além da que motivou a operação, é importante fator prognóstico, e a limitação para o uso do arsenal farmacológico terapêutico anti-trombótico e anti-plaquetário classicamente utilizado nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, provavelmente contribui para essa pior evolução.

Embora as conseqüências clínicas do infarto perioperatório sejam gravíssimas, seu diagnóstico na maioria das vezes não é evidente e requer alto grau de suspeita e monitorização. Cada um dos três pilares diagnósticos (dor compatível, eletrocardiograma e marcadores de necrose miocárdica) sofre modificações inerentes ao contexto operatório. O quadro clínico clássico de dor torácica precordial freqüentemente está ausente, quer por efeito residual de anestésicos e analgésicos, quer pela subvalorização por parte da equipe médica, ao atribuir precipitadamente a dor torácica a outras etiologias mais óbvias, tais como dores incisionais ou relacionadas à posição do paciente. Há relatos de séries de infartos perioperatórios em que a incidência de infarto sem dor foi de 50%[56] e até mesmo 61%.[55] O quadro clínico é freqüentemente de insuficiência cardíaca e arritmias, com congestão pulmonar ou baixo débito, manifestado como alterações do estado de consciência, sintomas gastrointestinais, hipotensão ou piora da função renal. Tais sinais de disfunção ventricular esquerda são a manifestação clínica de até 64% dos casos de infarto perioperatório,[55,58] justificando ao menos parcialmente a elevada mortalidade associada a esses eventos. Finalmente, há ainda os casos de infarto sem manifestação clínica, diagnosticados por meio da análise de eletrocardiogramas seriados e curva enzimática. A incidência exata desses episódios, bem como sua implicação prognóstica, ainda é controversa, pois existe grande diferença metodológica entre as séries relatadas no que diz respeito à periodicidade e duração com-

Tabela IV. Ocorrência de infarto no pós-operatório (PO)

	PO imediato	1º PO	2º PO	3º PO	4º PO
Tahran[40]		14/71	8/71	22/71	13/71
Rao[41]		8/28	7/28	10/28	3/28
Becker[42]	11/28	6/28	9/28	0/28	1/28
Durazzo[12]	4/98	0/98	5/98	1/98	0/98
Total	15	28	29	33	17

pleta da monitorização, bem como aos marcadores de necrose miocárdica utilizados.[59]

Quanto à análise do eletrocardiograma, a grande maioria dos infartos apresenta alterações eletrocardiográficas compatíveis, porém não patognomônicas de infarto, que seriam a presença de corrente de lesão em mais de duas derivações representativas de uma mesma parede ventricular seguida por alterações evolutivas do segmento ST (inversão de onda T) e novas ondas Q, indicativas de áreas eletricamente inativas. As alterações do ECG no perioperatório são extremamente comuns, porém de baixa especificidade para isquemia miocárdica, muitas vezes decorrentes de distúrbios eletrolíticos, efeitos medicamentosos, hipotermia ou processos inflamatórios sistêmicos freqüentemente presentes nos períodos trans e pós-operatório.[60] Esses achados adquirem maior plausibilidade na avaliação diagnóstica de isquemia miocárdica quando analisados comparativamente a outros registros de eletrocardiograma feitos evolutivamente e antes da intervenção cirúrgica, e devem sempre ser inseridos no contexto clínico e de curva enzimática.

Finalmente, é a análise de marcadores de necrose miocárdica que parece promissora para redefinir critérios diagnósticos de infarto do miocárdio perioperatório. A especificidade da CKMB, ainda que analisada percentualmente em relação à CPK, é reduzida no contexto perioperatório,[61] questionando-se o significado biológico de sua alteração quando ocorre sem correlação com quadro clínico ou alteração eletrocardiográfica. Yeager et al.[57] denominam essa situação de "infarto químico", e, em seu estudo, os pacientes com esse diagnóstico tiveram sobrevida livre de infarto e revascularização miocárdica semelhante à população controle até quatro anos de seguimento.Se tal achado representa resultados resultados falso-positivos da CKMB ou apenas uma questão metodológica, não há elementos para responder.

Atualmente, com a incorporação cada vez maior da análise de troponina na avaliação diagnóstica e prognóstica das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, a avaliação desses casos fica mais precisa,[62,63,64] com evidências do impacto prognóstico das troponinas T e I quando elevadas no perioperatório de cirurgias não-cardíacas.[65] Em casuística brasileira, o valor preditivo positivo da troponina para infarto agudo do miocárdio ou óbito de causa cardíaca no perioperatório de cirurgia vascular foi de 62%, enquanto o da CKMB foi de apenas 22%. Nesse mesmo estudo, a especificidade da troponina foi de 93%.[15] Recentemente a importância prognóstica da elevação isolada de troponina foi reiterada, com dados que revelam serem relevantes até mesmo elevações discretas e inferiores aos valores de corte diagnóstico de infarto (Figura 2).[66]

Dessa forma, acreditamos que os pacientes que apresentam níveis elevados de troponina no perioperatório, ainda que sem dor torácica ou alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, devem sempre

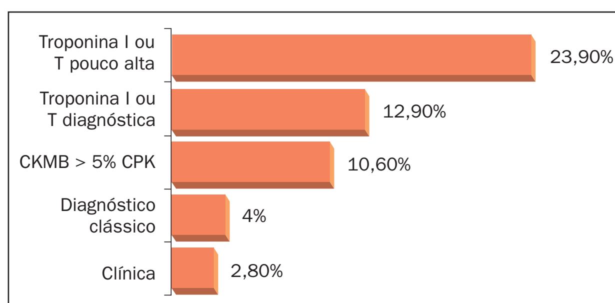


Figura 2. Incidência de infarto agudo do miocárdio no perioperatório de operação vascular dependendo do critério utilizado. (Monitorização de 447 pacientes no perioperatório vascular para detecção de IAM)
Adaptado dos dados de Landesberg et al.[53]

ser submetidos a investigação complementar antes da alta hospitalar.

Não podemos esquecer, é claro, que quanto maior for a probabilidade pré-teste de alteração de cada uma destas variáveis, maior será o seu valor preditivo positivo. Ou seja, a positividade de qualquer uma dessas variáveis (eletrocardiograma, CKMB, troponina ou quadro clínico) deve ser sempre valorizada e indicativa de investigação complementar, desde que a sua monitorização tenha sido bem indicada, ou seja, paciente com estimativa de risco cardíaco moderado a alto. A opção de se realizar estratificação cardíaca invasiva ou não-invasiva em pacientes com elevação isolada de troponina deve ser baseada na avaliação específica do cardiologista.

Pacientes com diagnóstico inequívoco de infarto agudo do miocárdio perioperatório devem ser tratados agressivamente, preferencialmente com estratificação de risco invasiva e precoce, necessariamente antes da alta hospitalar. Tal prática é fundamental para controle das alarmantes morbidade e mortalidade a curto e longo prazos.

Quanto à monitorização para detecção precoce de infarto agudo do miocárdio perioperatório, não existe consenso a respeito da melhor estratégia. A análise global das evidências sugere que pacientes com estimativa de risco cardíaco perioperatório intermediário a alto, e de natureza isquêmica, devem permanecer monitorizados em unidades semi-intensivas ou de terapia intensiva realizando eletrocardiograma diariamente e curva de CKMB/CPK de 8/8 horas desde o pós-operatório imediato até o terceiro pós-operatório, idealmente com análise de troponina no primeiro e no terceiro pós-operatórios. Pacientes com estimativa de risco baixo não devem ser submetidos rotineiramente a esse tipo de análise, e, na eventualidade de qualquer sinal ou sintoma cardiovascular, a avaliação pertinente está indicada. É importante relembrar que a monitorização rigorosa deve se estender até o terceiro dia pós-operatório, pois a maioria dos eventos ocorre até esse dia.[54-56]

Resumo

O controle do risco do paciente coronariopata, ou portador de fatores de risco, no perioperatório de procedimentos não-cardíacos deve ser implementado de acordo com a predição objetiva do risco por meio da avaliação de variáveis clínicas e cirúrgicas. Pacientes com estimativa de risco intermediário ou alto devem ser monitorizados em terapia intensiva, ou semi-intensiva, até pelo menos o terceiro pós-operatório com eletrocardiorama e dosagem de marcadores de necrose miocárdica diariamente, para detecção apropriada de eventos. Existem recursos farmacológicos efetivos para prevenção dos eventos isquêmicos, entre os quais se destaca a importância dos β-bloqueadores, das estatinas, dos α2-agonistas e dos antiagregantes. Tais recursos beneficiam desde pacientes portadores apenas de fatores de risco para doença coronária até aqueles sabidamente coronariopatas e com comprovação de isquemia. Especificamente para pacientes com maior risco e evidência funcional de isquemia, indica-se procedimento de revascularização miocárdica pré-operatória, com importantes considerações sobre adiamento da operação não-cardíaca. Cabe lembrar que apenas excepcionalmente se indica no perioperatório algum procedimento cardiológico invasivo que já não teria indicação independentemente desse contexto.

Bibliografia

1. Goldman L. Cardiac risks and complications of noncardiac surgery. Ann Intern Med 1983; 98:504-13.
2. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. N Engl J Med 1996; 335:1713-20.
3. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999; 341:1789-94.
4. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, et al; Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity Group. The Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery. Am Heart J 2004; 147: 677-83.
5. Juul AB, et al. DIPOM trial. American Heart Association Scientific Sessions 2004. http://www.theheart.org.
6. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. Perioperative betablockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. J Vasc Surg 2005; 41(4):602-9.
7. Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative hblockade: results of the metoprolol after vascular surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. Am Heart J 2006; 152:983-90.
8. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 2005; 353(4):349-61.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Comissão de Avaliação Perioperatória (CAPO). I Diretriz de Avaliação Perioperatória. Arq Bras Cardiol 2007; 88(5): e139-e178.
10. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990; 72:153-84.
11. ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. J Am Coll Cardiol 2002; 39:542-53.
12. Bagnatori RS, Caramelli B. Avaliação cardiovascular perioperatória em cirurgias não cardíacas. Rev Assoc Med Bras 2002; 48:192-93.
13. American College of Physicians. Clinical Guideline, Part I. Guidelines for Assessing and Managing the Perioperative Risk from Coronary Artery Disease Associated with Major Noncardiac Surgery. Ann Intern Med 1997; 127:309-12.
14. Palda VA, Detsky AS. Clinical Guideline, Part II. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. Ann Intern Med 1997; 127:313-28.
15. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. J Vasc Surg 2004; 39:967-75.
16. Monachini MC, Morabito F, Doi A, et al. Comunicado pessoal, 2002
17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary artery disease (4S). Lancet 1994; 344:1383-89.
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. For the cholesterol and recurrent events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335:1001-09.
19. The Long-term Intervention with pravastatin in ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-57.
20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333:1304-07.
21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. For the AFCAPS/TexCAPS Reseach Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. JAMA 1998; 279:1615-22.
22. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:1758-60.
23. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. Circulation 2003; 107:1848-51.
24. Landesberg G, Mosseri M, Wolf YG, et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after major vascular surgery. Circulation 2003, 108:177-83.
25. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2005; 42(5):829-36.
26. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. JAMA 2004; 291:2092-99.
27. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, et al. β-blockers and statins are individually associated with reduced mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. Coron Artery Dis. 2007; 18(1):67-72.
28. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. Anesth Analg. 2007 Jun;104(6):1326-33

29. Oliver MF, Goldman L, Julian D, et al. Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: The European Mivazerol Trial (EMIT). Anesthesiology 1999; 91:951-61.
30. Stuhmeier KD, Mainzer B, Cierpka J, et al. Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. Anesthesiology 1996; 85:706-12.
31. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. Anesthesiology 2004; 101:284-93.
32. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, et al. Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. Anesthesiology 1984; 61:193-96.
33. Dodds TM, Stone JG, Coromilas J, et al. Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia. Anesth Analg 1993; 76:705-13.
34. AHA Scientific Statement: Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 1998; 97:501-09.
35. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. For the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:2179-84.
36. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation (review and meta-analysis). J Intern Med 2005; 257(5):399-414.
37. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. Crit Care Med 2001; 29:2271-75.
38. Hongo RH, Ley J, Dick SE, et al. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002; 40:231-37.
39. Foster ED, Davis KB, Carpenter JA, et al. Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: the coronary artery surgery study (CASS) registry experience. Ann Thorac Surg 1986; 41:42-49.
40. Eagle K, Rihal CS, Mickel MC, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. Circulation 1997; 96:1882-87.
41. Fleisher LA, Eagle KA, Shaffer T, et al. Perioperative and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population. Anesth Analg 1999; 89:849-55.
42. Landesberg G, Mosseri M, Wolf YG, et al. Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after major vascular surgery. Circulation 2003; 108:177-83.
43. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary artery revascularization before eletive major vascular surgery. N Engl J Med 2004; 351:2795-804.
44. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE-V pilot study. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1763-9.
45. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). Am J Med 2001; 110:260-6.
46. Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, et al. Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. Ann Thorac Surg 2006; 82:795-801.
47. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1288-94.
48. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2003; 42:234-40.
49. American College of Cardiology. Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, et al. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug eluting versus bare metal stenting. In 55th Annual Scientific Session 2006; 422-11.
50. Gottlieb A, Banoub M, Sprung J, et al. Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Cardiothorac Vasc Anesth 1998; 12:501-6.
51. Elmore JR, Hallett Jr JW, Gibbons RJ, et al. Myocardial revascularization before abdominal aortic aneurysmorrhaphy: effect of coronary angioplasty. Mayo Clin Proc 1993; 68:637-41.
52. Brikalis ES, Orford JL, Fasseas P, et al. Outcome of patients undergoing angioplasty in the two months prior to noncardiac surgery. Am J Cardiol 2005; 96:512-4.
53. Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, et al. Myocardial infarction after general anesthesia. JAMA 1972; 220:1451-54.
54. Rao TL, Jacobs KH, El-ETR AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. Anesthesiology 1983; 59:499-505.
55. Becker RC, Underwood DA. Myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. Cleve Clin J Med 1987; 54: 25-28.
56. Goldman L, Caldera D, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977; 297:845-50.
57. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Late survial after perioperative myocardial infarction complicating vascular surgery. J Vasc Surg 1994; 20:598-606.
58. Berger PB, Wolf CM, Bell MR, et al. Characteristics and outcome of patients referred for emergency coronary angiography and PTCA for acute myocardial infarction early after noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 1999; 33:367 A.
59. Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery. Anesthesiology 1998; 88:572-78.
60. Liu LL, Dzankic S, Leung JM. Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications. J Am Geriatr Soc 2002; 50:1186-91.
61. Charlson ME, Mackenzie CR, Ales K, et al. Surveillance for postoperative myocardial infarction after noncardiac operations. Surg Gynecol Obstet 1988; 167:404-14.
62. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med 1994; 330:670-74.
63. Lee TH, Thomas EJ, Ludwig LE, et al. Troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major noncardiac surgery. Am J Cardiol 1996; 77:1031-36.
64. Metzler H, Gries M, Rehak P, et al. Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins. Br J Anaesth 1997; 78:386-90.
65. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1241-45.
66 Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1547-54.
67. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371(9627):1839-47.

Capítulo 4

Conduta nas Principais Complicações Cardiológicas no Pós-operatório de Cirurgia Não-cardíaca

Nabil Mitre
Nelson Kasinski

Pontos-chave

- Respostas metabólicas hormonais, inflamatórias e hemodinâmicas determinam alterações cardiológicas no pós-operatório de cirurgias não cardíacas.
- As complicações mais freqüentes nesta situação médica são o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e as arritmias.
- O tratamento do IAM consiste na adoção de condutas utilizadas convencionalmente levando-se em conta, porém, particularidades do pós-operatório, tais como sangramento em atividade, hipotensão arterial e hipovolemia.
- A avaliação e a terapêutica da insuficiência cardíaca devem considerar a presença de fatores predisponentes ou desencadeantes como a isquemia miocárdica, a disfunção ventricular prévia, as infecções graves e os transtornos hidroeletrolíticos.
- As arritmias supraventriculares representam as alterações mais freqüentes do ritmo cardíaco no pós-operatório de cirurgias gerais, podendo apresentar reversão espontânea.

Introdução

Todos os procedimentos cirúrgicos desencadeiam respostas hemodinâmicas, metabólicas e hormonais que apresentam uma extensão variável dependente do paciente, do tipo de cirurgia e do uso de anestésicos e analgésicos.[1]

O mecanismo que inicia e mantém estas respostas parece mediado inicialmente pelo sistema nervoso central, envolvendo expressiva liberação adrenérgica.[2]

O eixo neuroendócrino-hipotálamo-hipofisário também tem classicamente participação importante traduzida pelo aumento da concentração sérica do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do hormônio de crescimento (GH). Catecolaminas supra-renais, cortisol, glucacon, insulina, T3 e T4 também devem ser incluídos entre as substâncias hormonais liberadas no pós-operatório.[3] Desta forma, são freqüentes as alterações glicêmicas, a lipólise e o catabolismo protéico.[1]

A retenção de sódio e água, assim como a perda de potássio, são decorrentes da ação de mineralocorticóides, vasopressina e aldosterona liberados no organismo como resposta ao estímulo cirúrgico.[4]

A resposta inflamatória secundária ao trauma operatório também inclui a alta produção de citoquinas que atuam sobre as células endoteliais, tais como o fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1 e a interleucina 6.[5]

Este conjunto de modificações, que constituem uma resposta adaptativa ao estresse, levam a um aumento da freqüência cardíaca, da pressão arterial, assim como da pré ou pós-cargas impostas ao coração.[6] A resultante final destas alterações pode ter magnitude variável.

Pelo exposto, pode-se entender que a incidência de eventos cardiológicos no pós-operatório de cirurgias não cardíacas (PO) não seja desprezível. Assim, a isquemia miocárdica pode ocorrer em proporção variável de 27% a 38% dos pacientes. Arritmias graves podem surgir em 14% a 40% dos recém-operados, e a morte súbita por infarto do miocárdio pode estar presente numa proporção de 36% a 70% dos casos.[7]

As complicações cardiovasculares mais importantes nesta circunstância médica são o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e as arritmias.

Infarto agudo do miocárdio

Estima-se que a incidência de infarto agudo do miocárdio no pós-operatório de pacientes submetidos

a cirurgia não cardíaca seja 3%.[8] Entretanto, este valor varia de acordo com o risco do paciente e a população estudada. Pacientes com doença arterial coronária diagnosticada podem ter incidência de 4%, enquanto outros que não apresentam evidência clínica desta patologia têm incidência praticamente nula.[9]

O mecanismo de infarto agudo do miocárdio no PO envolve ruptura e trombose sobre uma placa aterosclerótica não crítica.[6] Esta alteração endovascular ocorre por conta de taquicardia, aumento das forças de cisalhamento nas artérias coronárias, elevações da pressão sangüínea e precipitação de vasoespasmo coronariano.[7] A trombose intraluminal tem como fatores precipitantes a liberação de catecolamina, tromboxane e serotonina que atuam como proagregantes plaquetários.[7]

O diagnóstico de IAM no PO pode ser difícil, já que apenas 14% dos pacientes têm precordialgia e apenas 53% têm algum sinal ou sintoma que pode levantar a possibilidade diagnóstica de cardiopatia isquêmica.[8]

As avaliações eletrocardiográficas seriadas a cada 8 horas por período de até 3 dias adquirem importância prática especial. A presença de novas ondas Q patológicas ou a evidência de acentuação de isquemia miocárdica constituem sinais importantes.[10] Deve ser dada ênfase especial às determinações seriadas de troponina por um período de 36 horas após a cirurgia. A mensuração dos níveis desta enzima é imperativa, já que a CKMB é menos sensível e específica no PO por conta das próprias manipulações e manobras cirúrgicas.[11] Recomenda-se a realização de ecocardiograma convencional com a finalidade de detectar anormalidades na contração segmentar do coração.

Classicamente, o tratamento do infarto agudo envolve, no início, terapêutica destinada a reperfusão miocárdica com conseqüente diminuição da área comprometida e redução da morbidade e mortalidade.

Entretanto, os enfoques terapêuticos desta doença no período pós-operatório de cirurgias não cardíacas são acompanhados de algumas particularidades. Assim, a utilização de fibrinolíticos encontra contra-indicações relativas, como a coexistência da própria intervenção cirúrgica, especialmente quando de grande porte, além do sangramento em atividade.[18] Hipertensão arterial após cirurgia e extensão do tempo decorrido para o diagnóstico do infarto do miocárdio no pós-operatório também devem ser considerados.[12]

A terapêutica intervencionista percutânea deve ser sempre preferida, em especial quando houver contra-indicação expressa para fibrinólise, choque cardiogênico e diagnóstico de IAM superior a 3 horas.[12] Deve-se salientar, entretanto, que os procedimentos intervencionistas também estão associados a prescrição de fármacos que interferem na coagulação sangüínea, tais como heparina, aspirina, clopidogrel e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.

A adoção de medidas terapêuticas de suporte convencionais também merece consideração especial.

A presença de dor precordial determina a utilização intravenosa de sulfato de morfina administrado na forma habitual. Deve-se ressaltar que os efeitos colaterais desta droga, como hipotensão arterial e depressão respiratória, podem surgir com maior freqüência no período pós-operatório pela existência de hipovolemia, além do uso prévio ou concomitante de anestésicos e analgésicos com ação cardiovascular.

A administração de nitratos intravenosos pode ser prescrita sobretudo quando houver manifestações de isquemia miocárdica persistente, hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca. Entretanto, pacientes operados podem se apresentar hipovolêmicos, o que aumenta o risco de hipotensão determinado por esta medicação.

Deve-se prescrever aspirina na dose habitual de 100 mg diários sob a forma de comprimidos tamponados e de liberação entérica.

Os efeitos antiagregantes deste fármaco podem aumentar a incidência de hemorragia no pós-operatório representando um dilema particular deste período pela presença de sangramento ativo.[13] Porém, pelos seus efeitos altamente benéficos no IAM, a droga somente deve ser proscrita quando houver recomendação explícita do cirurgião. A associação de aspirina a outros antiagregantes deve ser evitada pelo aumento do risco de sangramento.[14]

A administração de β-bloqueadores deve ser adotada, já que estas drogas reduzem a isquemia por diminuir o consumo de oxigênio e a liberação de catecolaminas, interferindo de modo favorável no prognóstico dos pacientes infartados.[15]

A administração de β-bloqueadores por via intravenosa pode ser feita quando o paciente não puder fazer uso da via oral. Os efeitos adversos potenciais incluem bradicardia e hipotensão, o que não constitui, em geral, motivo para inibir sua utilização.

O emprego de inibidores da enzima de conversão da angiotensina deve ser feito em pacientes com infarto de parede anterior e/ou com fração de ejeção inferior a 40%. Porém, estudos clínicos têm demonstrado um aumento da incidência de hipotensão no período pós-operatório, o que determina cuidados especiais na sua utilização.[16] Bloqueadores dos receptores da angiotensina podem substituir os inibidores da enzima de conversão quando houver intolerância a eles, devendo-se lembrar de seus efeitos ativos na redução da pressão arterial.

A administração de estatinas tem efeitos benéficos decorrentes da estabilização de placas, redução da inflamação e da trombogênese. Sua prescrição deve ser feita independentemente do perfil lipídico.[12] Porém, alguns trabalhos têm demonstrado que o seu uso após cirurgia determina um aumento na incidência de miopatias.[17]

Insuficiência cardíaca

Constitui a complicação cardíaca mais freqüente detectada no pós-operatório de cirurgias gerais.[19]

Ocorre numa proporção de 1% a 6% de pacientes submetidos a grandes intervenções cirúrgicas, elevando-se substancialmente para 25% em pacientes portadores de diabete melito, insuficiência renal ou naqueles que receberam volume excessivo de fluidos no período intra-operatório.[20]

A incidência de insuficiência cardíaca pré-operatória constitui fator de risco importante para o desencadeamento de complicações cardíacas pós-operatórias.[19] Deve-se salientar, entretanto, que não devem ser realizados como rotina exames não invasivos que contribuem, por exemplo, para avaliação de isquemia miocárdica e da função ventricular.[22] A avaliação pré-cirúrgica deve estar baseada principalmente em dados de anamnese e exame clínico, já que a realização de exames subsidiários como a ecocardiografia convencional ou de estresse não acrescentam informação importante à avaliação clínica.[22]

As alterações fisiopatológicas da insuficiência cardíaca podem se iniciar por incremento na pós-carga secundário a liberação adrenérgica e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A administração de fluidos intra-operatórios que podem desencadear expansão intra e extra-vasculares com aumento conseqüente da pré-carga constitui elemento importante.[22] Atenção especial deve ser dada às prescrições de volume de fluidos utilizados no perioperatório, lembrando-se que casos de edema agudo pulmonar fatais podem ocorrer por excesso de administração de líquidos.[21]

A instalação de quadro de insuficiência coronária aguda secundária a alterações hemodinâmicas, vasoespásticas ou da coagulação sangüínea pode contribuir para a redução da contratilidade miocárdica e propiciar o aparecimento ou a acentuação de disfunção ventricular.

Todos os pacientes com insuficiência cardíaca no pós-operatório devem ser submetidos a uma avaliação que inclua a presença ou a ausência de evento isquêmico miocárdico. Para tanto, deve-se incluir monitorização cardíaca, eletrocardiogramas seriados, assim como a aferição dos níveis de enzimas cardíacas específicas.

As drogas utilizadas para tratar a insuficiência cardíaca no pós-operatório incluem os diuréticos, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os digitálicos.[6]

É importante destacar que a administração de diuréticos de alça deve ser parcimoniosa para se evitar os riscos de hipovolemia e hipocalemia. O uso dos inibidores da ECA pode desencadear hipotensão arterial com repercussões indesejáveis na função renal. A presença de transtornos hidro-eletrolíticos ou hipóxia pode predispor à intoxicação digitálica.

β-bloqueadores como o carvedilol podem ser prescritos sempre levando-se em conta os riscos e os benefícios do seu emprego, devendo-se evitar o seu uso rotineiro no período pós-operatório.[22]

Vale lembrar que o tratamento da isquemia miocárdica como causa da insuficiência cardíaca não deve incluir a prescrição de medicação anticoagulante e terapêutica trombolítica pelos riscos potenciais de sangramento.

Arritmias cardíacas

As arritmias cardíacas ocorrem em 10% a 40% dos pacientes submetidos a cirurgia do coração. Por outro lado, existem relativamente poucos trabalhos relatando a incidência de arritmias em cirurgias não cardíacas. A incidência relatada varia de 4% a 20% dependendo do tipo de operação realizada, da freqüência de monitorização cardíaca e da arritmia estudada.[23,24]

A maioria dos pacientes incluídos nestas séries foram submetidos a cirurgias vasculares ou intervenções cirúrgicas abdominais de grande porte. Este último tipo de procedimento tem sido identificado como fator de risco independente para arritmias supraventriculares pós-operatórias.[24]

Ao contrário do que ocorre na cirurgia cardiotorácica, não se pode atribuir a ocorrência de arritmia a uma irritação mecânica direta do miocárdio ou pericárdio.

A anestesia e a cirurgia produzem uma resposta alarmógena caracterizada por um aumento da atividade simpática e hormonal que predispõe o paciente a arritmias.[25]

O aparecimento de transtornos do ritmo cardíaco pode advir da ativação de mediadores de inflamação secundária ao desenvolvimento de algumas complicações pós-operatórias como a sepse.[26] Desta forma, há concomitância de arritmias e infecções, freqüentemente respiratórias, em até 30% dos pacientes.[27]

Alguns estudos demonstraram que as infecções graves parecem ser mais importantes do que a isquemia miocárdica e o infarto agudo do miocárdio no surgimento de arritmias pós-operatórias.[24] Vale lembrar que as arritmias têm seu pico de ocorrência nos primeiros 4 dias após a cirurgia, coincidindo com o período de resposta inflamatória máxima.[28]

Outras causas facilitadoras de arritmias incluem os distúrbios eletrolíticos, tais como acidose metabólica, hipocalemia e hipomagnesemia.[27,29] Complicações concomitantes incluem peritonite, hipóxia, embolia pulmonar e sangramento gastrintestinal.[24,28]

O diagnóstico das arritmias cardíacas deve ser feito por meio de traçados eletrocardiográficos obtidos com o uso de monitorização contínua ou traçados eletrocardiográficos seriados. A maioria das arritmias tem origem supraventricular. Destacam-se o *flutter* e a fibrilação atriais, as taquiarritmias paroxísticas e as taquicardias atriais. São infreqüentes as arritmias ventriculares isoladas tanto benignas como malignas.[27]

A maioria das arritmias cardíacas nos pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas tem curso autolimitado. Relata-se que 80% destes pacientes retomam o ritmo sinusal antes da alta.[27]

Uma porcentagem expressiva de casos (20% a 30%) não requer intervenções terapêuticas.[29] Quando necessário, o tratamento das arritmias no pós-operatório deve estar diretamente relacionado a identificação de uma condição predisponente cabendo destaque especial a sepse.[30]

A estratégia farmacológica envolve a prescrição das drogas habitualmente utilizadas no tratamento das arritmias supraventriculares e ventriculares. Neste contexto, podem ser prescritos β-bloqueadores, amiodarona, digitálicos e antagonistas de cálcio. Da mesma forma, a cardioversão elétrica fica reservada para os pacientes com instabilidade hemodinâmica.

A existência de comorbidades cardiovasculares, tais como cardiopatia isquêmica, hipertensão arterial e cardiopatia aterosclerótica, pode dificultar tanto o controle da freqüência cardíaca como a reversão ao ritmo sinusal.

O aparecimento de arritmias no pós-operatório pode aumentar o tempo de internação hospitalar por haver necessidade de admissão a uma unidade de cuidados intensivos. A incidência destas arritmias pode se associar a um aumento de até 50% na mortalidade destes pacientes.[31]

Resumo

Os procedimentos cirúrgicos desencadeiam respostas hemodinâmicas, metabólicas e hormonais que têm conseqüências variáveis, dependendo do paciente, do tipo de cirurgia e da anestesia utilizados.

A ocorrência de infarto agudo do miocárdio no período pós-operatório é de difícil diagnóstico, exigindo suspeição clínica, eletrocardiogramas seriados e especial atenção às elevações de troponina, uma vez que os demais marcadores de necrose, como a CKMB, sofrem interferência da própria cirurgia realizada. Seu tratamento apresenta peculiaridades específicas, já que o uso de anticoagulantes e fibrinolíticos tem limitações impostas pela própria cirurgia.

A insuficiência cardíaca é a complicação cardiológica mais freqüente no período pós-operatório. Merece, portanto, atenção especial do intensivista e do cardiologista responsáveis. O tratamento praticamente não difere daquele realizado habitualmente no paciente descompensado não operado.

As arritmias cardíacas mais freqüentes são as supraventriculares e quase sempre de bom prognóstico. A ocorrência de arritmias ventriculares pode ter efeitos mais devastadores, sendo então necessária a monitorização do grupo de maior risco, assim como a atuação precoce da equipe médica. Tanto as arritmias supraventriculares quanto as ventriculares devem ser tratadas pela correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e, quando necessário, a utilização de drogas antiarrítmicas e até mesmo a cardioversão elétrica.

Bibliografia

1. Vieira JE, Auler JOC Jr. Resposta fisiológica a cirurgia e a anestesia. In: Machado FS, Martins MA, Caramelli BC (ed.). Perioperatório. Procedimentos clínicos. São Paulo: Sarvier, 2004. p. 305.
2. Hume DM. The importance of the brain in the endocrin response to injury. Ann Surg 1959; 150:697.
3. Cheibub ZB. Respostas endócrinas a anestesia. Rev Bras Anest 1991; 41:357.
4. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery. Br J Anaesth 1981; 53:153.
5. Sheeran P, Hall GM. Cytokyne in anaesthesia. Br J Anaesth 1997; 78:201.
6. Fleisher LA, Eagle KA. Anesthesia and non cardiac surgery. In: Patients with heart disease. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (ed.). Brauwald's heart disease: Textbook of cardiovascular medicine. 7.ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005. p. 2001.
7. Machado FS, Hoelz C. Risco cirúrgico, cuidados perioperatórios e anesthesia no paciente grave. In: Knobel E (ed.). Condutas no paciente grave. 3ªed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 501.
8. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing non cardiac surgery: a review. CMAJ 2005; 173:779.
9. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med 1993; 118:504.
10. Shammash JB, Mohler ER III, Joffe II et al. Perioperative myocardial infarction after noncardiac surgery. Disponível em: http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=chd/56631&selectedTitle=1~150&source=search_result. Acesso em: 18/1/2008.
11. Metzler H, Gries M, Rehak P et al. Perioperative myocardial cell injury: The role of troponins. Br J Anaesth 1997; 78:386.
12. ACC/AHA Guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2004; 110:588.
13. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH et al. ACC/AHA Clinical performance measures for adults with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Performance Measures (ST-Elevation and non ST-elevation myocardial infarction Performance Measures Writing Committee). J Am Coll Cardiol 2006; 47:236.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognini G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494–502.
15. Muluk V, Macpherson DS. Perioperative medication management Up to Date Online, Version 13.3, April 2005.
16. Piggot DW, Nagle C, Allman K et al. Efect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables an vasoactive drug requirements. Br J Anaesth 1999; 83:715.
17. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. Med J Aust 2001; 175:486.
18. Piegas Leopoldo S et al. III Diretriz sobre o tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arq. Bras. Cardiol 2004; 83:1-86.
19. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and propective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major nocardiac surgery. Circulation 1999; 100:1043.

20. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP et al. Risk for postoperative congestive heart failure. Surg Gynecol Obstet 1991; 172:95.
21. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: Pathogenesis and literature review. Chest 199; 115:1371.
22. Weissmann PF, Hillson SD. Perioperative heart failure in noncardiac surgery. Disponível em: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do ?topicKey=hrt_fail/21041&selectedTitle=5~150&source=search_result>. Acesso em: 18/1/2008.
23. Walsh SR, Oates JE, Anderson JA et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. Colorect Dis 2006; 8:212.
24. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio et al. Supraventricular arrhythmias in patients having non cardiac surgery: clinical correlates and effect on lengh of stay. Ann Intern Med 1998; 129:279.
25. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y et al. Strees hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxid anaesthesia in elderly patients. Can J Anaesth 1993; 40:435.
26. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001; 104:2886.
27. Batra GS, Molyneux J, Scott NA. Colorectal patients and cardiac arrhythmias detected on the surgical high dependency unit. Ann R Coll Surg Engl 2001; 83:174.
28. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997; 96:3542.
29. Goldam L. Supraventricular tachyarrrhythmias in hospitalized adults after surgery. Clinical correlates in patients over 40 years of age after major noncardiac surgery. Chest 1978; 73:450.
30. Walsh SR, Tang T, Wijewardena C et al. Postoperative arrhythmias in general surgical patients. Ann R Coll Surg Engl 2007; 89:91.
31. Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. Am Surg 1996; 62:73.

Capítulo 5

Manejo dos Anticoagulantes no Perioperatório

Elbio Antonio D'Amico
Paula Ribeiro Villaça

Pontos-chave

- O tratamento com anticoagulantes orais, com freqüência empregados nos pacientes com fibrilação atrial, prótese valvar mecânica e eventos tromboembólicos venosos, torna-se complexo e problemático quando há necessidade da realização de algum procedimento cirúrgico ou invasivo.
- Quando há indicação de cirurgia ou procedimento invasivo em paciente sob tratamento crônico com drogas anticoagulantes, deve-se considerar o risco da ocorrência de eventos de tromboembolismo, a possibilidade de sangramentos e o aumento do risco de sangramentos maiores.
- Fatores que também merecem apreciação incluem a urgência e o risco perioperatório inerente ao procedimento, as conseqüências de uma hemorragia e da terapia transfusional eventual.

Introdução

O tratamento com anticoagulantes orais, com freqüência empregados nos pacientes com fibrilação atrial, prótese valvar mecânica e eventos tromboembólicos venosos, torna-se complexo e problemático quando há necessidade da realização de algum procedimento cirúrgico ou invasivo. Em 2005 foi estimado, nos Estados Unidos, que mais de 250.000 pacientes anticoagulados por ano se defrontam com essa situação.[1]

Quando há indicação de cirurgia ou procedimento invasivo em paciente sob tratamento crônico com drogas anticoagulantes, deve-se considerar: (1) o risco da ocorrência de eventos de tromboembolismo, caso seja interrompida esta terapêutica, sendo este risco decorrente da condição de base, que levou ao uso da terapia anticoagulante, e da situação de hipercoagulabilidade induzida pelo próprio procedimento cirúrgico; (2) a possibilidade de sangramentos, caso os anticoagulantes sejam mantidos; (3) o aumento do risco de sangramentos maiores, de aproximadamente 3%, quando se emprega a heparina intravenosa no período pós-operatório, e (4) a eficácia e a segurança das medidas antitrombóticas alternativas disponíveis.[2,3] Contudo, como durante o procedimento a ser realizado há necessidade dos pacientes estarem com a coagulação temporariamente normal ou próxima do normal, a presença de algum risco tromboembólico é sempre inevitável.[4]

Outros fatores que também merecem apreciação incluem a urgência e o risco perioperatório inerente ao procedimento, as conseqüências de uma hemorragia e da terapia transfusional eventual, a duração do risco hemorrágico após o período operatório, a técnica cirúrgica a ser empregada e a experiência de quem a realiza.[5]

Risco hemorrágico durante os procedimentos cirúrgicos

A avaliação do risco hemorrágico no período pós-operatório é fundamental para a decisão do tipo de tratamento tromboprofilático a ser empregado após a cirurgia. De acordo com esse julgamento, as medidas poderão variar desde procedimentos mecânicos (meia elástica, massageador plantar, compressão pneumática intermitente dos membros inferiores) a abordagens farmacológicas (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular).[3]

A ocorrência de hemorragia durante cirurgia ou procedimento invasivo é determinada por dois fatores: os relacionados com o paciente e os relativos ao procedimento.[6] As principais condições que condicionam o sangramento relacionado com o procedimento incluem

a habilidade do cirurgião, a localização e a extensão da intervenção, e a realização adequada da hemostasia local.[6] São relatadas algumas escalas de risco hemorrágico relacionadas com os procedimentos cirúrgicos, como as descritas nas Tabelas I e II.[7,8] De modo geral, considera-se que os procedimentos minimamente invasivos estão associados a baixo risco de sangramentos, enquanto as cirurgias maiores apresentam risco hemorrágico elevado.[3] Ao se planejar o tratamento tromboprofilático, deve-se ainda levar em consideração não somente a localização e a extensão da cirurgia como também a facilidade de acesso a um eventual ponto de sangramento e a possibilidade da aplicação de compressão e/ou outras medidas hemostáticas que se façam necessárias.[3]

Os fatores hemorrágicos relacionados com o paciente incluem a presença de alterações hemostáticas congênitas e adquiridas, anemia, plaquetopenia e uso de medicamentos que podem interferir na função plaquetária e no sistema de coagulação.[6]

Risco trombótico relacionado com o procedimento cirúrgico e com a suspensão de medicação anticoagulante/antiplaquetária

A avaliação do risco basal de tromboembolismo venoso (TEV) do paciente tem por base três fatores: (1) a indicação clínica da anticoagulação; (2) a presença de fatores adicionais de risco tromboembólico, e (3) as conseqüências clínicas do evento tromboembólico.[9] O risco de TEV associado à interrupção temporária do tratamento anticoagulante está intimamente relacionado com a primeira dessas condições, e pode ser estimado de duas maneiras: (1) pela comparação da taxa anual de TEV de pacientes em condições clínicas em que habitualmente se emprega a terapia anticoagulante com a observada nos pacientes nas mesmas situações, porém sem esse tratamento, e (2) a partir de trabalhos observacionais, considerar a freqüência de eventos de TEV durante a abordagem perioperatória de pacientes em uso de anticoagulantes.[6,10] No primeiro caso, deve-se admitir que o risco diário de um evento de TEV, imediatamente após a suspensão da anticoagulação, é igual ao risco anual do paciente não cirúrgico, sem terapia anticoagulante, dividido por 365. A Tabela III mostra as taxas anuais de TEV em pacientes sem tratamento anticoagulante em algumas situações clínicas mais comuns.[6,11]

Não são muitos os trabalhos que estudaram a freqüência de TEV durante o período perioperatório em pacientes sob terapia anticoagulante. Os estudos de análises sistemáticas da abordagem perioperatória de pacientes com fibrilação atrial e valvas cardíacas mecânicas mostraram maior taxa de TEV do que a calculada

Tabela I. Escala de risco hemorrágico (Becker e Spencer)[7]

Baixo risco	Risco intermediário	Risco elevado
- Procedimento dentário*	- Prótese total de quadril	- Cirurgia abdominal maior
- Cirurgia para catarata	- Prótese total de joelho	- Cirurgia torácica maior
- Angiografia diagnóstica	- Cirurgia laparoscópica	- Cirurgia de sistema nervoso central/cerebral
- Cistoscopia	- Cirurgia maxilofacial	- Enxerto de pele
- Biópsia de mama	- Prostatectomia transuretral	- Biópsia hepática
- Cirurgia artroscópica	- Histerectomia	- Biópsia renal
	- Colonoscopia com biópsia	
	- Biópsia de próstata	
	- Enxerto de pele	

* Exceto se extrações múltiplas.

Tabela II. Risco hemorrágico e procedimentos cirúrgicos[8]

Risco	Tipo de procedimento	Exemplos
Baixo	Envolvendo órgãos não vitais, local cirúrgico exposto, dissecção limitada	Biópsia de linfonodo, exodontia
Médio	Envolvendo órgãos vitais, dissecção profunda e limitada	Laparotomia, toracotomia, mastectomia
Alto	Quando a ocorrência de sangramentos provavelmente compromete o resultado cirúrgico, complicações hemorrágicas freqüentes	Neurocirurgia, cirurgia oftalmológica, derivação cardiopulmonar, cirurgia prostática, cirurgia para interromper sangramentos

Tabela III. Risco anual de complicações trombóticas na ausência de anticoagulação em condições selecionadas[6,11]

Condições	Risco de trombose anual
Fibrilação atrial	1%
Fibrilação atrial de risco médio	5%
Fibrilação atrial de alto risco	12%
Prótese valvar aórtica de dois folhetos (St. Jude)	10-12%
Prótese valvar aórtica de folheto único (Bjork-Shiley)	23%
Prótese valvar mitral de dois folhetos (St. Jude)	22%
Próteses múltiplas St. Jude	91%
Recorrência de tromboembolismo venoso	20%

a partir das freqüências anuais observadas na literatura nos pacientes não cirúrgicos.[10] Estas diferenças foram explicadas como decorrentes do "rebote de um estado de hipercoagulabilidade" que ocorre por conta da suspensão do anticoagulante oral ou de algum efeito pro-trombótico inerente ao procedimento cirúrgico.[10] Contudo, os próprios autores enfatizaram a baixa qualidade da maioria dos trabalhos analisados, sem estudos randomizados controlados comparando a suspensão da varfarina e a administração intravenosa de heparina não fracionada ou subcutânea de heparina de baixo peso molecular com somente a interrupção da varfarina. Além disso, as casuísticas foram pequenas, freqüentemente sem grupo controle não recebendo anticoagulação prolongada, não sendo relatado o tempo de administração da anticoagulação e da sua suspensão, e o tempo de duração do acompanhamento.[10]

A suposição quanto à ocorrência de "rebote de um estado de hipercoagulabilidade" após a interrupção da terapia anticoagulante oral causou incertezas sobre o modo de como fazer esse procedimento, de maneira abrupta ou gradual.[12] Por meio de marcadores laboratoriais, foi possível demonstrar que alguns pacientes cursam com maior coagulabilidade após a suspensão da anticoagulação, independentemente da maneira como ela foi realizada,[13] e que em muitos deles isto seria resultado do estado protrombótico preexistente, o que poderia ter contribuído para o evento vaso-oclusivo que motivou a terapia anticoagulante.[12] Foi demonstrado que existem diferenças dos marcadores laboratoriais de coagulabilidade conforme o modo de retirada da anticoagulação oral, porém, independentemente da velocidade da interrupção, essas diferenças não são significativas após uma semana sem o uso do anticoagulante oral.[12] Quanto ao risco trombótico real, estudos observacionais e não controlados forneceram resultados inconsistentes, e a maioria dos autores concorda que esse estado de hipercoagulabilidade não é clinicamente relevante e não difere em freqüência e intensidade segundo a maneira da suspensão do anticoagulante oral.[14] Dessa forma, não há necessidade de interrupção gradual da terapia anticoagulante com fármacos com atividade antivitamina K.[12]

Conforme o exposto acima, aceita-se, habitualmente, que o risco temporário de TEV resultante da suspensão da medicação anticoagulante é aquele estimado tomando-se como base a freqüência anual esperada de TEV em condições não cirúrgicas e sem tratamento anticoagulante.[6] A partir dessa avaliação, os pacientes serão categorizados em três grupos de risco de TEV: leve, quando o risco tromboembólico anual é inferior a 3%; intermediário, quando o risco oscila entre 4% e 7%; e alto, quando igual ou superior a 8%. Isto permitirá identificar os pacientes com elevado risco de TEV e que necessitarão da manutenção da terapia anticoagulante durante o período perioperatório ("terapia de ponte anticoagulante").[6]

Em geral, os pacientes com próteses valvares cardíacas fazem uso de medicação anticoagulante a fim de prevenir a trombose valvar, relatada entre 0,1% e 5,7% dos pacientes por ano.[15] Além disso, esse tratamento também é empregado como profilaxia de embolia sistêmica e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), que se associam com taxa de mortalidade de 15%.[9] Com relação ao risco trombótico dos pacientes com próteses valvares, são considerados como de alto risco aqueles com prótese mitral, prótese de Starr-Edwards (prótese "bola-gaiola") ou duas próteses valvares cardíacas. Os pacientes com risco moderado são os que apresentam prótese aórtica e dois ou mais fatores de risco tromboembólico (fibrilação atrial, AVCI prévio, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica, disfunção do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial, diabete melito e idade superior a 75 anos). Considera-se como sendo de baixo risco os pacientes com prótese aórtica e menos de dois fatores de risco tromboembólico. As próteses mais trombogênicas são as do tipo "bola-gaiola" (Starr-Edwards), seguidas das próteses do tipo disco com um folheto (Bjork-Shiley, Medtronic-Hall) e do tipo disco com dois folhetos (St. Jude, Carbomedics). As próteses valvares mitrais são mais trombogênicas do que as aórticas, devido à maior estase sangüínea ao redor da valva mitral.[15] Admitindo-se que a incidência de evento de TEV em pacientes com prótese valvar cardíaca não recebendo tratamento anticoagulante é de 9% a 22% por ano, durante o período perioperatório de 6 a 8 dias, quando a medicação anticoagulante oral for interrompida, pode-se estimar que o risco absoluto de TEV será de 0,17% a 0,42%.[9] Contudo, essa estimativa não corresponde aos resultados relatados nos trabalhos que estudaram pacientes com próteses valvares submetidos a procedimentos cirúrgicos. As maiores incidências observadas nesses estudos são justificadas como decorrentes de estudos que in-

cluíram principalmente pacientes com próteses de primeira geração, informações inadequadas sobre o acompanhamento clínico e casuística reduzida.[9]

Os critérios de risco tromboembólico para os pacientes com fibrilação atrial crônica são bem estabelecidos. São de alto risco para TEV (incidência de 12% a 15% por ano) os pacientes com AVCI recorrente, ocorrência recente (igual ou inferior a 30 dias) de AVCI ou ataque isquêmico transitório e doença valvular mitral reumática. Os pacientes de baixo risco para TEV (incidência inferior a 1% por ano) são aqueles com idade igual ou inferior a 65 anos e sem fatores de risco adicionais para AVCI. Os pacientes com risco moderado para TEV (incidência entre 3% e 7% por ano) correspondem à maior parte dos casos, sendo os indivíduos com fibrilação atrial crônica e presença de fatores adicionais de risco trombótico, que podem ser utilizados para estratificação posterior de acordo com o risco tromboembólico. Além do AVCI prévio, são quatro os fatores associados a maior risco de ocorrência desse evento vaso-oclusivo (disfunção ventricular esquerda, idade superior a 75 anos, hipertensão arterial e diabete melito), todos com peso semelhante como risco para AVCI.[9] Durante o período de interrupção temporária da terapia anticoagulante nos pacientes com fibrilação atrial crônica, o risco de AVCI e outros eventos tromboembólicos poderá ser estimado em 0,28% a 0,38% para os pacientes de risco elevado, 0,06% a 0,15% para os pacientes de risco moderado e 0,02% a 0,04% para os de baixo risco.[9]

Os pacientes com história de tromboembolismo venoso têm o maior risco de recorrência trombótica quando o tratamento anticoagulante é interrompido logo após o seu início. O risco de recorrência é maior nos pacientes com câncer, doença inflamatória crônica e síndrome antifosfolípide.[9] Após 6 a 12 semanas de tratamento, o risco de recorrência é dependente da doença de base, sendo que as tromboses primárias ou sem fator desencadeante evidenciado são as que apresentam maior risco, oscilando entre 10% e 27% por ano, enquanto os episódios de tromboembolismo venoso associados a um fator de risco transitório reversível, como cirurgia, apresentam risco de recorrência de 2% a 5% por ano.[9] Pode-se especular que os pacientes que tiveram um evento de TEV após procedimento cirúrgico seriam os que apresentam maior risco de recorrência após cirurgia.[9] Sendo assim, os pacientes com passado de tromboembolismo venoso poderiam ser classificados como de alto risco para TEV quando o episódio de TEV é recente (inferior a 3 semanas), apresentam doença neoplásica ativa, síndrome antifosfolípide ou comorbidade maior, como doença cardíaca crônica e doença pulmonar crônica. Seriam classificados como de risco intermediário quando o episódio de TEV ocorreu dentro dos últimos 6 meses ou quando o evento de TEV ocorreu em associação com prévia interrupção da terapia anticoagulante oral. Os pacientes que não se enquadrarem nas categorias descritas seriam considerados como de baixo risco[9] (Tabela IV).

Deve-se considerar, ainda, que em todo procedimento cirúrgico, com freqüência dois ou três dos componentes da tríade de Virchow estão direcionados no sentido trombogênico: estase venosa, lesão endotelial e alterações do sistema hemostático com ativação plaquetária e do sistema de coagulação, além de depressão da atividade fibrinolítica.[16] Da associação dos fatores de

Tabela IV. Classificação de risco de tromboembolismo venoso em pacientes com próteses valvares, fibrilação atrial crônica e passado de tromboembolismo venoso

Condição clínica	Risco elevado	Risco moderado	Risco baixo
Prótese valvar	AVCI ou AIT recente (≤ 1 mês) Qualquer doença valvar mitral Prótese "bola-gaiola" ou prótese valvar aórtica de disco com uma folha	Prótese valvar aórtica de disco de duas folhas e dois ou mais fatores de risco para AVCI*	Prótese valvar aórtica de disco de duas folhas e menos de dois fatores de risco para AVCI*
Fibrilação atrial crônica	AVCI ou AIT recente (≤ 1 mês) Doença valvar mitral reumática	Fibrilação atrial crônica e dois ou mais fatores de risco para AVCI**	Fibrilação atrial crônica e menos de dois fatores de risco para AVCI**
Passado de tromboembolismo venoso	Episódio recente de TEV (≤ 3 semanas) Câncer ativo SAF Comorbidade maior***	Episódio de TEV ≥ 6 meses Episódio de TEV em associação com prévia interrupção da terapia anticoagulante	Nenhum dos outros fatores de risco em passado de tromboembolismo venoso

* Fibrilação atrial, AVCI prévio, AIT ou embolia sistêmica, disfunção de ventrículo esquerdo, idade superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabete melito.
** AVCI prévio, AIT ou embolia sistêmica, disfunção de ventrículo esquerdo, idade superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabete melito.
*** Doença cardíaca crônica ou doença pulmonar crônica.
AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; AIT: ataque isquêmico transitório;
TEV: tromboembolismo venoso; SAF: síndrome antifosfolípide

risco inerentes aos procedimentos cirúrgicos com os fatores associados aos pacientes, como idade, doença neoplásica, passado de TEV e presença de condição de hipercoagulabilidade, é possível classificar os níveis de risco de tromboembolismo venoso no período pós-operatório, em pacientes sem tratamento profilático, como demonstrado na Tabela V.[17]

Abordagem perioperatória dos pacientes em uso de anticoagulantes orais

A abordagem perioperatória dos pacientes sob tratamento anticoagulante oral é problemática. Isto porque a sua manutenção implica na probabilidade de sangramentos excessivos durante os procedimentos invasivos ou cirúrgicos e, por esse motivo, esta medicação deve ser interrompida temporariamente. Durante esse período, uma alternativa é o emprego de heparina não fracionada, por via intravenosa, ou heparina de baixo peso molecular, por via subcutânea, visando reduzir o risco de tromboembolismo venoso. Porém, isto pode aumentar a possibilidade de hemorragia pós-operatória e de hospitalização quando se faz o tratamento por via venosa.[10] Tomando-se como base o balanço entre o risco de hemorragia, com a manutenção do tratamento anticoagulante, e o risco de tromboembolismo venoso, sem a anticoagulação, várias abordagens podem ser propostas.[6]

Para os pacientes que serão submetidos a procedimentos associados com baixo risco hemorrágico, a anticoagulação oral pode ser mantida inalterada, desde que a relação normatizada internacional (RNI) ou *international normalized ratio* (INR) esteja dentro dos limites terapêuticos.[6] Nessa condição estão incluídas as exodontias, as cirurgias dermatológicas e algumas cirurgias oftalmológicas, como cirurgia para catarata com anestesia local.[6,10,18] Vários trabalhos indicam que na maioria dos casos dos pacientes sob tratamento anticoagulante oral com necessidade de procedimentos odontológicos (exodontias únicas ou múltiplas, exérese de neoformações císticas e inserção de implantes endoósseos) não há necessidade de se alterar a intensidade da anticoagulação oral, embora ainda seja prática comum entre odontólogos e médicos a suspensão do tratamento anticoagulante para evitar complicações hemorrágicas,[19,20] porém com maiores riscos de eventos tromboembólicos.[21] Alguns autores demonstram que a freqüência de sangramentos no local do procedimento é semelhante tanto quando se reduz o INR para valores entre 1,5 e 2,0 (alvo de 1,8), como quando ele é mantido dentro dos limites terapêuticos (INR entre 2,0 e 4,0).[19,21] Outros trabalhos mostram um aumento de manifestações hemorrágicas pós-operatórias quando o tratamento anticoagulante é mantido, mas são sangramentos de pequena intensidade, que não representam problemas clínicos importantes.[22] De qualquer maneira, nos pacientes sem modificações da intensidade da anticoagulação oral, é preconizado o uso de medidas hemostáticas locais, como ácido tranexâmico, celulose oxidada ou esponjas de colágeno, além da orientação de bochechos com solução de ácido tranexâmico, diariamente por 2 a 6 dias.[19,23] Quando da ocorrência de hemorragias, elas podem ser tratadas com a inserção de celulose oxidada dentro da área abordada.[19,21] Deve-se

Tabela V. Níveis de risco para tromboembolismo venoso em pacientes sem profilaxia, de acordo com o tipo de cirurgia e fatores de risco do paciente

Níveis de risco	TVP proximal (%)	TVP distal (%)	TEP clínico (%)	TEP fatal (%)
Baixo risco				
- Cirurgia menor em pacientes com idade inferior a 40 anos, sem fatores de risco adicionais	0,4	2	0,2	< 0,01
Risco moderado				
- Cirurgia menor em pacientes com fatores adicionais de risco	2-4	2-4	1-2	0,1-0,4
- Cirurgia em pacientes com idade entre 40 e 60 anos, sem fatores adicionais de risco				
Risco elevado				
- Cirurgia em pacientes com idade superior a 60 anos, ou idade entre 40 e 60 anos com fator adicional de risco (TEV prévio, câncer, hipercoagulabilidade)	4-8	4-8	2-4	0,4-1,0
Risco muito elevado				
- Cirurgia em pacientes com múltiplos fatores de risco (idade superior a 40 anos, câncer e TEV prévio)	10-20	10-20	4-10	0,2-5
- Artroplastia de joelho ou quadril, cirurgia para fratura de quadril				
- Trauma maior, cirurgia de medula espinal				

enfatizar a necessidade do controle rigoroso do tempo de protrombina (INR) no período pós-procedimento, visto que o uso concomitante de analgésicos e/ou antibióticos, além de modificações dietéticas, podem levar a alterações do nível de anticoagulação, exigindo modificações da intensidade da terapêutica.

Com relação às cirurgias dermatológicas, relata-se que 1,5% a 3,7% dos pacientes fazem uso de varfarina.[24] Nessas situações, os trabalhos mostram que a suspensão dessa medicação está associada com aumento do risco trombótico,[25] enquanto sua manutenção, com INR dentro dos limites terapêuticos (inferior a 3,5), oferece segurança para a realização de procedimentos cirúrgicos cutâneos menores.[24,26,27] Por outro lado, quando o INR encontra-se acima do preconizado, observam-se complicações hemorrágicas.[24] Nos casos de procedimentos cirúrgicos extensos, reconstruções complexas e em locais onde a ocorrência de sangramento pode não ser adequada, pode-se optar pela "ponte" com heparina.[24] Mais uma vez se enfatiza a necessidade da obtenção da melhor e mais eficaz hemostasia mecânica nos pacientes sob uso de drogas anticoagulantes orais submetidos a cirurgias dermatológicas.[24] Uma segunda abordagem é a interrupção da anticoagulação oral 3 a 5 dias antes do procedimento ou cirurgia, de modo a possibilitar que o INR atinja valores normais, e, após o procedimento ou cirurgia, assim que possível, reiniciar a terapia anticoagulante oral, na dose habitual.[6,19] De modo geral, os autores preferem esse tipo de tratamento para a maioria dos pacientes considerados como de risco muito baixo para tromboembolismo venoso (risco anual inferior a 3%). Porém, a heparina de baixo peso molecular poderia ser utilizada no período perioperatório como medida tromboprofilática.[6] Para os pacientes com risco elevado de tromboembolismo venoso, a medida preconizada é a terapia anticoagulante substitutiva ou "de ponte", antes e após o procedimento invasivo, visando reduzir ao máximo o período de tempo sem tromboprofilaxia.[6] Segundo alguns autores,[10] somente pacientes com risco anual de AVCI acima de 5,6% necessitam de tratamento de substituição, com dose total ou terapêutica, durante o período perioperatório. Quando a "ponte" é indicada, o tratamento padrão é o emprego de heparina não fracionada por via intravenosa, iniciada quando o INR encontra-se abaixo de 2. A infusão da heparina é interrompida 4 a 6 horas antes do procedimento invasivo e reiniciada no período pós-operatório, tão logo quanto possível, de acordo com o risco hemorrágico associado ao procedimento realizado.[6] Essa modalidade terapêutica apresenta alguns inconvenientes, como a necessidade de internação hospitalar e o controle laboratorial por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). A heparina não fracionada também pode ser administrada por via subcutânea, a cada 8 ou 12 horas, com a mesma necessidade de controle laboratorial.[6] Uma alternativa é o emprego da heparina de baixo peso molecular, com vários trabalhos mostrando sua eficácia.

Em geral, nos procedimentos cirúrgicos oftalmológicos ocorre pequena perda sangüínea, com exceção das cirurgias orbitárias e palpebrais.[3] É relatado que a suspensão da terapia anticoagulante para a realização desses procedimentos está associada com eventos tromboembólicos, fatais e não-fatais, enquanto sua manutenção não implica em complicações hemorrágicas maiores. Da mesma maneira, é descrito que cirurgias como para catarata, trabeculectomias, implante de lentes intra-oculares, biópsias orbitais trans-septais podem ser realizadas em pacientes sob tratamento com anticoagulantes orais sem sangramentos significantes.[3] Contudo, nos casos de cirurgias retinianas e quando há necessidade de anestesia retro-bulbar, há indicação da interrupção da terapia com varfarina.[3] Nas cirurgias vitro-retinianas, a concomitância de outros fatores oculares pode predispor à ocorrência de complicações hemorrágicas, o que faz com que alguns autores recomendem a interrupção da terapia com varfarina nos pacientes com baixo risco trombótico,[28] enquanto outros relatam que não há necessidade da interrupção do tratamento anticoagulante oral[29,30] e outros sugerem a avaliação do risco/benefício da manutenção ou suspensão do tratamento.

De acordo com a possibilidade de causarem sangramento significante ou não controlado, os procedimentos gastroenterológicos endoscópicos podem ser classificados como de baixo ou elevado risco. Os de baixo risco incluem esôfago-gastroduodenoscopia diagnóstica, sigmoidoscopia flexível, colonoscopia com ou sem biópsia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica diagnóstica, inserção de *stent* biliar sem esfincterectomia endoscópica, endosonografia e enteroscopia. Os procedimentos de risco elevado correspondem a polipectomia colonoscópica (1% a 2,5%), polipectomia gástrica (4%), ablação e coagulação a *laser* (< 6%), esfincterectomia endoscópica (2,5% a 5%) e procedimentos com potencial de produzirem sangramento, o que é inacessível ou não é passível de controle por medidas endoscópicas, como dilatação pneumática de estreitamentos benignos ou malignos, gastrostomia percutânea endoscópica e endosonografia dirigida por agulha fina de aspiração.[31] A conduta a ser tomada nos pacientes que serão submetidos a intervenções gastroenterológicas endoscópicas irá variar após consideração do risco hemorrágico próprio do procedimento e o risco trombótico do paciente (Tabela VI), considerando-se que são condições de baixo risco trombótico a trombose venosa profunda, fibrilação atrial paroxística ou crônica não associada com valvopatia, próteses valvares biológicas e valvas mecânicas em posição aórtica (de acordo com o tipo de prótese e condições associadas – Tabela IV). As condições de risco elevado correspondem à fibrilação atrial associada com doença valvar cardíaca, incluindo a presença de próteses mecânicas, valvas mecânicas em posição mitral e valvas mecânicas em pacientes com passado de evento tromboembólico. É estimado em 1 a 2 por 1.000 pacientes o risco absoluto de evento embólico (maior, menor e trombose valvar)

para os pacientes com condição de baixo risco trombótico, nos quais a anticoagulação é interrompida por 4 a 7 dias.[31] Para os procedimentos de baixo risco hemorrágico não se recomenda ajustar a anticoagulação independentemente da condição de base; contudo, os procedimentos eletivos devem ser postergados quando o nível de anticoagulação está acima dos valores terapêuticos.[31] Os procedimentos com risco elevado de sangramento em pacientes com baixo risco trombótico deveriam ser realizados após a suspensão do tratamento anticoagulante oral por 3 a 5 dias, podendo ser considerado o controle do tempo de protrombina (INR) antes da realização da intervenção.[31] Os procedimentos com risco hemorrágico elevado em pacientes com alto risco trombótico deveriam ser realizados após 3 a 5 dias da suspensão da terapia anticoagulante oral, sendo individualizada a decisão de se associar o uso de heparina quando o INR encontra-se abaixo do valor terapêutico. Caso seja empregada heparina clássica por via intravenosa, ela deverá ser suspensa 4 a 6 horas antes do procedimento e reiniciada após 2 a 6 horas da intervenção, com reinício da droga anticoagulante oral na mesma noite.[31] Se for empregada heparina de baixo peso molecular, ela deverá ser suspensa no mínimo 8 horas antes da intervenção endoscópica.[32] Deve ser considerado que o risco de hemorragia maior após esfincterectomia oscila entre 10% e 15% quando a anticoagulação é recomeçada dentro de 3 dias após o procedimento.[31] Quando o paciente está sob uso de heparina de baixo peso molecular, caso haja necessidade de procedimento de baixo risco, também não há necessidade de adequar o tratamento anticoagulante.[32] Para os procedimentos de risco elevado, a heparina de baixo peso molecular deverá ser suspensa com 8 horas de antecedência.[32]

Abordagem perioperatória com tratamento anticoagulante “ponte” com heparina

O tratamento “ponte” perioperatório com anticoagulantes parenterais de curta duração é empregado com freqüência para reduzir o risco de eventos tromboembólicos associados com a interrupção do tratamento anticoagulante oral nos pacientes que apresentam risco elevado, ou mesmo moderado, para eventos vaso-oclusivos, enquanto se aguarda a depuração plasmática da droga com ação antivitamina K.

Pode ser empregada a heparina clássica por via intravenosa, em regime hospitalar, ou ainda as heparinas de baixo peso molecular, ou mesmo a heparina clássica, por via subcutânea, em regime ambulatorial. O emprego das heparinas de baixo peso molecular em regime ambulatorial pode oferecer uma alternativa menos dispendiosa em relação à heparina não fracionada por via intravenosa, que exige internação hospitalar, sem necessidade de controle laboratorial de rotina, com efeito anticoagulante previsível e com menor freqüência de plaquetopenia induzida pela heparina.[33,34]

A primeira medida é suspensão da droga anticoagulante oral para reduzir o risco hemorrágico intra e pós-operatório. Na maioria dos pacientes com INR entre 2 e 3, após 5 dias de interrupção da varfarina, o INR estará normal no momento da cirurgia. Nos pacientes mais idosos, ou naqueles com INR alvo entre 2,5 e 3,5, pode haver necessidade de tempo mais prolongado para a normalização do INR. Outra precaução seria a quantificação do INR no dia anterior ao do procedimento cirúrgico/endoscópico para se certificar que ele se encontra inferior a 1,4. Caso seu valor seja superior a 1,5, há maior risco de complicações hemorrágicas no período pós-operatório, sendo indicado o uso de vitamina K em baixas doses por via oral.[9]

A heparina de baixo peso é iniciada 3 a 4 dias antes da cirurgia, em geral 2 dias após a interrupção da varfarina, quando o INR encontra-se abaixo do limite terapêutico. Caso a dose terapêutica da heparina de baixo peso molecular seja administrada uma vez ao dia, ela deveria ser aplicada pela manhã, com a última dose pré-operatória no dia anterior ao procedimento. Caso a heparina seja administrada em duas doses diárias, não se faz a aplicação noturna. De qualquer maneira, a última dose da heparina de baixo peso molecular deveria ser aplicada 20 a 24 horas antes da cirurgia ou procedimento endoscópico.[9]

Tabela VI. Recomendações para a abordagem da anticoagulação em pacientes que serão submetidos a procedimentos endoscópicos de acordo com o risco hemorrágico do procedimento e o risco trombótico do paciente

	Risco de tromboembolismo	
Risco do procedimento	**Alto**	**Baixo**
Alto	Suspender a anticoagulação oral 3 a 5 dias antes do procedimento. Considerar heparina quando o INR estiver abaixo dos valores terapêuticos. No caso do uso de heparina de baixo peso molecular, suspendê-la com 8 horas de antecedência.	Suspender a anticoagulação oral 3 a 5 dias antes do procedimento e reiniciá-la após sua realização.
Baixo	Nenhuma alteração na anticoagulação com anticoagulante oral ou com heparina de baixo peso molecular. Evitar a realização de procedimentos eletivos enquanto o INR estiver em valores acima do terapêutico.	

O momento de reintrodução da heparina de baixo peso molecular irá depender do risco hemorrágico do procedimento e das medidas hemostáticas realizadas. De maneira geral, a heparina de baixo peso somente é reiniciada quando não se observa drenagem hemorrágica do sítio abordado. Se a hemostasia pós-operatória é adequada, deve-se considerar o risco hemorrágico do procedimento. Se esse risco é moderado ou baixo, a heparina de baixo peso molecular é recomeçada na noite do procedimento, inicialmente em doses profiláticas, com incremento para dose terapêutica após 24 a 48 horas da cirurgia. Caso o risco hemorrágico do procedimento seja elevado, a heparina de baixo peso molecular é recomeçada 24 a 48 horas após a cirurgia e após discussão com o cirurgião. Inicialmente emprega-se dose profilática da heparina de baixo peso molecular, passando-se para dose terapêutica após 48 a 72 horas da cirurgia; porém, nos casos em que há maior possibilidade de sangramento pós-operatório, pode-se manter somente com dose profilática.[9]

Na maioria dos pacientes, a varfarina pode ser reiniciada, na dose habitual, na noite do procedimento, já que seu efeito anticoagulante somente irá ocorrer 4 a 5 dias após sua introdução, com controle periódico do INR visando observar a necessidade de adequação da dose. Contudo, nos casos em que é possível aventar a possibilidade de uma reintervenção, é preferível postergar a introdução da varfarina para quando for afastada essa hipótese. Quando é alcançado o INR desejado, a heparina poderá ser interrompida.[9]

Se a heparina clássica é empregada como "ponte", a abordagem habitual é hospitalizar o paciente por 3 a 4 dias antes do procedimento para uso intravenoso da heparina, com ajuste da dose para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) dentro dos limites terapêuticos. A heparina deverá ser suspensa 4 a 6 horas antes do procedimento e reiniciada 12 a 24 horas após a cirurgia, caso se constate boa hemostasia pós-operatória.[9]

Outra possibilidade é o uso da heparina clássica por via subcutânea, duas vezes ao dia, em regime ambulatorial, com controle diário do TTPA, realizado 6 horas após a aplicação matutina, para monitorar o efeito anticoagulante e realizar eventual ajuste de dosagem.[9,34]

O tratamento anticoagulante com heparina como "ponte" tem sido empregado em várias situações, como procedimentos endoscópicos,[35] procedimentos maiores e menores em pacientes com próteses valvares mecânicas[36] e cirurgias urológicas transuretrais,[37] com bons resultados. Trabalhos recentes confirmam que a incidência de sangramentos maiores com essa abordagem oscila em torno de 3,5%, porém variando de acordo com a extensão do procedimento, de modo que é de 20% para as cirurgias maiores e de até 0,7% para os procedimentos invasivos e cirurgias menores, como herniorrafia inguinal, colecistectomia laparoscópica, exodontia, implante de marca-passo, ressecção transuretral de tumor de bexiga e exérese de nódulo mamário.[33] Como estes últimos são os procedimentos realizados com mais freqüência nos pacientes sob terapia anticoagulante oral crônica, essa abordagem terapêutica mostra-se muito adequada.

Resumo

A abordagem do tratamento anticoagulante no período perioperatório dos pacientes em uso crônico dessas medicações deve avaliar vários fatores, tendo-se em consideração que, para a realização do procedimento, os mecanismos devem estar o mais próximo possível do normal. A suspensão medicamentosa, bem como o procedimento a ser realizado, associa-se a risco de evento vaso-oclusivo, e a manutenção dos anticoagulantes ou o seu emprego no período pós-operatório aumenta a possibilidade de complicações hemorrágicas. Todo procedimento invasivo tem um risco de sangramento subseqüente, que irá orientar quais as medidas tromboprofiláticas que poderão ser empregadas, mecânicas e/ou farmacológicas. O risco trombótico intra- e, principalmente, pós-operatório será dependente da condição de base que justificou o tratamento anticoagulante e do procedimento cirúrgico / invasivo a ser realizado. Da associação dessas condições é possível estimar o risco de tromboembolismo venoso pós-operatório e quais as medidas profiláticas que poderão ser empregadas. Deve sempre ser enfatizada a necessidade de obtenção da melhor e mais eficaz hemostasia mecânica durante o ato cirúrgico, o que irá também reduzir a possibilidade de hemorragias com o uso das drogas anticoagulantes.

Bibliografia

1. Spyropoulos AC, Turpie AGG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2005; 11:373-9.
2. Ansell JE. The perioperative management of warfarin therapy. Archives Internal Medicine 2003; 163:881-3.
3. Jafri SM, Mehta TP. Periprocedural management of anticoagulation in patients on extended warfarin therapy. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2004; 30:657-64.
4. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. New England Journal of Medicine 1997; 336:1506-11.
5. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clinical Pharmacokinetics 2004; 43:963-81.
6. Ickx BE, Motte S. Perioperative management of oral anticoagulation. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2006; 8:143-50.

7. Becker RC, Spencer FA. Valvular heart disease and atrial fibrillation. In: Becker RC, Spencer FA (eds.). Fibrinolytic and antithrombotic therapy. New York: Oxford University Press, 2006. p.245-64.
8. Francis CW. Hematologic problems in surgical patients: bleeding and thrombosis. In: Hoffman R, Jr EJB, Furie B, et al. (eds.). Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1995. p.2123-32.
9. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. Thrombosis Research 2003; 108:3-13.
10. Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. Archives of Internal Medicine 2003; 163:901-8.
11. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004; 126:204S-233S.
12. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulantion (warfarin): third edition - 2005 update. British Journal of Haematology 2005; 132:277-85.
13. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants - a prospective study. Thrombosis and Haemostasis 1994; 72:222-6.
14. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. Clinical Pharmacokinetics 1996; 30:300-13.
15. Vongpatanasin W, Hillis D, Lange RA. Prosthetic heart valves. New England Journal of Medicine 1996; 335:407-16.
16. Bergqvist D. Assessment of the risk and the prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2004; 33:358-61.
17. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. CHEST 2004; 126:338S-400S.
18. Otley CC. Perioperative evaluation and management in dermatologic surgery. Journal of the American Academy of Dermatology 2006; 54:119-27.
19. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4:688-9.
20. Malden N. Dental procedures can be undertaken without alteration of oral anticoagulant regimen. Evidence-Based Dentistry 2005; 6:11.
21. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, et al. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Patholology, Oral Radiolology and Endodontics 2007; 104:e18-e21.
22. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2002; 40:248-52.
23. Chow KM, Szeto CC. Oral anticoagulant and dental procedures. Archives of Internal Medicine 2003; 163:2532.
24. Khalifeh MR, Redett RJ. The management of patients on anticoagulants prior to cutaneous surgery: report of a thromboembolic complication, review of the literature, and evidence-based recommendations. Plastic and Reconstructive Surgery. 2006; 118:110e-117e.
25. Kovick O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. Journal of the American Academy of Dermatology 2003; 48:233-7.
26. Otley CC. Continuation of medically necessary aspirin and warfarin during cutaneous surgery. Mayo Clinic Proceedings 2003; 78:1392-6.
27. Otley CC. Perioperative evaluation and management in dermatologic surgery. Journal of the American Academy of Dermatology 2006; 54:119-27.
28. Narendran N, Williamson TH. The effects of aspirin and warfarin therapy on haemorrhage in vitreoretinal surgery. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2003; 81:38-40.
29. Fu AD, McDonald HR, Williams DF, et al. Anticoagulation with warfarin in vitroretinal surgery. Retina 2007; 27:290-5.
30. Dayani PN, Grand MG. Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. Archives in Ophthalmology 2006; 124:1558-65.
31. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointestinal Endoscopy 2002; 55:775-9.
32. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointestinal Endoscopy 2005; 61:189-94.
33. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: The Propective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007; 5:2211-8.
34. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, et al. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. Chest 2004; 125:1642-50.
35. Constans M, Santamaria A, Mateo J, et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. International Journal of Clinical Practice 2007; 61:212-7.
36. Hammerstingl C, Tripp C, Schmidt H, et al. Periprocedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in chronically anticoagulated patients with prosthetic mechanical heart valves: experience in 116 patients from the prospective BRAVE registry. Journal of Heart Valves Diseases 2007; 16:285-92.
37. Dotan ZA, Mor Y, Leibovitch I, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction. The Journal of Urology 2002; 168:610-4.

A criança doente (c. 1660), de Gabriel Metsu. Essa criança é tratada com bondade, mas as crianças pobres tinham poucas oportunidades de receber atenção médica no século XVII. Rijksmuseum, Amsterdã. Extraído de *A medicina e sua história*, 1989, EPUC.

Seção 22

DOENÇAS CONGÊNITAS DO CORAÇÃO NA INFÂNCIA E NA IDADE ADULTA

Editoras Setoriais

IEDA BISCEGLI JATENE

MARIA VIRGINIA TAVARES SANTANA

Introdução

Nas últimas décadas tivemos a oportunidade de assistir a grandes avanços no diagnóstico e tratamento das cardiopatias congênitas. Muitas cardiopatias são tratadas cirurgicamente sem cateterismo cardíaco quando o ecocardiograma oferece todas as informações necessárias. Por outro lado, a hemodinâmica terapêutica é usada no tratamento de afecções, como defeitos na comunicação interatrial, estenose pulmonar e coarctação da aorta, dispensando a cirurgia.

Com os recursos tecnológicos aliados ao aperfeiçoamento diagnóstico e terapêutico, a cardiologia pediátrica, que anteriormente era relacionada apenas ao grupo compreendido entre lactentes e adolescentes, envolve atualmente desde os fetos até os adultos. Assim sendo, é imprescindível que tais pacientes sejam abordados por profissionais altamente familiarizados com as diversas doenças, preparados para diagnosticá-las no momento ideal e para orientar os pacientes e seus familiares ou conhecidos da melhor forma, e encaminhá-los a serviços especializados para garantir o tratamento mais adequado.

Entretanto, todos nós conhecemos as limitações existentes e, muitas vezes, apesar de o diagnóstico ter sido obtido no momento ideal, as condições pediátricas limitam as abordagens percutânea e cirúrgica ou, ainda, mesmo quando o estado clínico é favorável, os recursos necessários para o tratamento indicado não estão disponíveis.

É desnecessário falar sobre a angústia gerada nos profissionais que diagnosticam os pacientes, mas não têm os recursos necessários para prosseguir o atendimento; eles deparam-se, ainda, com a dificuldade de conseguir leitos em um dos poucos locais equipados para prestar esse tipo de assistência.

Considerando esses aspectos, a SOCESP criou o Centro de Referência em Cardiologia Pediátrica, visando descentralizar o atendimento das crianças cardiopatas, estimulando os centros já existentes no estado de São Paulo, capacitando os profissionais envolvidos e ajudando a melhorar as condições locais. Isso evita o deslocamento do paciente e de seus acompanhantes, com todas as implicações sociais decorrentes desse processo.

Obviamente, não basta melhorar o diagnóstico se não temos como prosseguir o tratamento, mas, passo a passo, conseguiremos construir um alicerce sólido que permitirá realizar o sonho de todos aqueles que trabalham em cardiologia pediátrica e esperam poder oferecer o que existe de melhor nessa especialidade.

A idéia desta seção do *Tratado de Cardiologia SOCESP* é colaborar para a maior motivação dos cardiologistas. Esperamos que todos possam usufruir da experiência dos autores, pois, assim, será atingido o nosso objetivo de agregar cada vez mais conhecimento.

Ieda Biscegli Jatene
Maria Virginia Tavares Santana
Editoras Setoriais

Capítulo 1

Diagnóstico Clínico e Laboratorial das Cardiopatias Congênitas

Edmar Atik

Pontos-chave

- O estabelecimento do diagnóstico clínico das cardiopatias congênitas é firmado pelos elementos clínicos (anamnese e exame físico), aliados aos dos exames complementares usuais (eletrocardiograma e radiografia de tórax).
- O diagnóstico clínico das cardiopatias congênitas é considerado como fundamental para o estabelecimento da conduta mais apropriada, tendo no entanto se tornado mais facilitado com o advento dos métodos de imagens.
- A fim da obtenção diagnóstica, deve-se acrescentar à divisão clássica das cardiopatias congênitas em acianogênicas e cianogênicas outra divisão conforme o tipo de exteriorização clínica em cianose, insuficiência cardíaca e sopro cardíaco.
- As subdivisões em cada grupo das cardiopatias congênitas acianogênicas e cianogênicas caracterizam quadros fisiopatológico, clínico e evolutivo que as distinguem entre si, facilitando a compreensão diagnóstica e patogênica de cada anomalia.
- Para a realização do diagnóstico clínico das cardiopatias congênitas importa mais a caracterização funcional dessas, para se adotar a conduta mais adequada.

Introdução

Paralelamente ao progresso inestimável da cardiologia pediátrica, assiste-se, hoje, nessa especialidade, a uma verdadeira revolução no âmbito diagnóstico e na conduta em geral. Assim, a ecocardiografia firma-se como o exame diagnóstico de eleição na confirmação da suspeita clínica, substituindo o estudo hemodinâmico e angiográfico, e estes, por sua vez, cada vez mais e de maneira apropriada, substituem a cirurgia cardíaca, no alívio de muitos distúrbios hemodinâmicos.[1]

Dessa maneira, percebe-se que as fronteiras da especialidade sofreram mudanças, e os marcos antigos, clínicos, hemodinâmicos, cirúrgicos e anatomopatológicos, agora, certamente são acrescidos de outros marcos, dada a intromissão dos métodos entre si, tanto no diagnóstico quanto na conduta.

Ilustrando e acompanhando a evolução dos diferentes campos da especialidade, nos marcos antigos clínicos, semiológicos, da sistematização do conhecimento e dos aspectos clínicos, acresce-se hoje a ajuda ecocardiográfica. Nos marcos hemodinâmicos, acrescenta-se o cateterismo intervencionista, e nos cirúrgicos, além da melhoria da perfusão e proteção miocárdicas, as técnicas mais apropriadas e definitivas.

Especificamente no campo diagnóstico, a confirmação clínica foi facilitada, em vista da obtenção de imagens cada vez mais nítidas e indiscutíveis, por meio dos vários métodos diagnósticos. Por isso, o diagnóstico clínico tem sido mais alicerçado nas imagens emitidas pela ecocardiografia, pela ressonância nuclear magnética e, ainda, por outros métodos.

No entanto, essa confiabilidade exagerada nas imagens torna-se um erro, já que se esquece de que são os elementos clínicos que direcionam o diagnóstico funcional e é ele que estabelece, verdadeiramente, a conduta terapêutica clínica e cirúrgica.[2]

Por isso, é mera suposição que, após o advento desses recentes avanços diagnósticos, os elementos clínicos tenham perdido importância na caracterização diagnóstica das cardiopatias na criança. Esses avanços hoje, sim, somam-se à clínica e facilitam o diagnóstico e a conduta posterior.

A importância da clínica evidencia-se principalmente em três aspectos. O primeiro refere-se à utilização do que se pode chamar de "técnica clínica" para a

obtenção do diagnóstico, na qual os vários sentidos do homem, a perspicácia, a experiência e a análise dos elementos clínicos orientam, na maioria das vezes, para a conclusão acertada, principalmente do ponto de vista funcional, útil para a conduta mais adequada. O segundo relaciona-se a que a clínica aprimora as outras técnicas pela correlação e indagação dos vários achados e que culminam com a confirmação diagnóstica pela análise anatômica, cirúrgica ou mesmo anatomopatológica. O terceiro, e talvez o capital, é a interação de todos os elementos, razão pela qual hoje a cardiologia pediátrica vive era mais promissora em vista dos acertos constantes no tratamento geral dessas crianças.

A supremacia de cada técnica cedeu campo à integração de todas, originando um clima de progresso, maturidade e de união de esforços, cujo objetivo é a certeza da conduta adequada, em prol, sempre, da criança cardiopata.

Classificação das cardiopatias congênitas

Divisão conforme o tipo de exteriorização clínica

A orientação diagnóstica depende essencialmente da análise adequada de cada tipo de exteriorização clínica das cardiopatias, representadas pela cianose, pela insuficiência cardíaca e pelo sopro cardíaco.[1]

As cardiopatias que se expressam por meio de cianose acentuada, em geral as com fluxo pulmonar canal-arterial dependentes, já no período neonatal, são representadas pela atresia pulmonar, atresia tricúspide, estenose pulmonar valvar, tetralogia de Fallot e transposição das grandes artérias e ainda por outras cardiopatias congênitas que são acompanhadas de estenose pulmonar, incluindo as complexas. Passado o primeiro mês, a cianose geralmente mais discreta decorre de cardiopatias com fluxo pulmonar um pouco mais acentuado, o que ocorre habitualmente com a tetralogia de Fallot.

As que se expressam com insuficiência cardíaca diferenciam-se patogenicamente em três grupos. No primeiro, as cardiopatias dependem da persistência da hipertensão pulmonar na anomalia de Ebstein, em exteriorização nas primeiras horas de vida. No segundo grupo, distinguem-se aquelas cujo fluxo sistêmico depende do canal arterial em cardiopatias obstrutivas do lado esquerdo do coração tipo coarctação da aorta, estenose aórtica e a hipoplasia do lado esquerdo do coração, na primeira semana de vida. No último, as que dependem da regressão da hipertensão pulmonar em cardiopatias com desvio de sangue, representadas pela comunicação interventricular, persistência do canal arterial e defeito do septo atrioventricular dentre as acianogênicas e o tronco arterial comum, a drenagem anômala total das veias pulmonares e o ventrículo único, dentre as cianogênicas.

No tipo de exteriorização mediante sopro cardíaco, destacam-se as cardiopatias acianogênicas de discreta repercussão, tanto as com desvios de sangue da esquerda para a direita representadas pelas comunicações interatrial e interventricular, além do canal arterial, como as com obstrução ao fluxo, como estenoses pulmonar e aórtica e a própria coarctação da aorta.

Nesses tipos de exteriorização clínica, passa a ser até simples a caracterização diagnóstica específica de cada cardiopatia congênita desde que se analise o conjunto dos elementos clínicos partindo-se da anamnese e do exame físico, complementados pelos elementos radiográficos e eletrocardiográficos.

Tabela I. Classificação das principais cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas, com e sem compensação cardíaca, correlacionadas a dados de exteriorização clínica, de eletrocardiograma e de radiografia do tórax

	Manutenção do fluxo anterógrado					
	Sim			Não		
	Clínica	ECG	RX-tórax TVP/AC	Clínica	ECG	RX-tórax TVP/AC
Estenose pulmonar	Sopro	Normal/SVD	Normal Normal	ICD Cianose	SVD	Diminuída/ Nl-aumentada
Estenose aórtica	Sopro	Normal/SVE	Normal Normal	ICE	SBV/ SVD-E	Nl-congestão/ Aumentada
Estenose mitral	Sopro	Normal SAE/SVD	Normal Normal	ICC	SVD SAE	Congestão/ Normal
Coarctação da aorta	Sopro	Normal/SVE	Normal Normal	ICC	SBV/ SVD	Nl-congestão/ Aumentada

AC = área cardíaca; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICD = insuficiência cardíaca direita; ICE = insuficiência cardíaca esquerda; Nl = normal; SAE = sobrecarga atrial esquerda; SBV = sobrecarga biventricular; SVD = sobrecarga ventricular direita; SVE = sobrecarga ventricular esquerda; TVP = trama vascular pulmonar.

O diagnóstico funcional obtido serve de base para uma orientação mais adequada em relação à conduta que se deve adotar, a expectante clínica ou a cirúrgica; esta de urgência ou eletiva, entremeadas pela melhoria de uma terapêutica efetiva.

No entanto, para a confirmação desse diagnóstico e a adoção do caminho mais adequado, já traçado brevemente, a ecocardiografia figura hoje como o exame indispensável.

Divisão conforme o grau de saturação arterial de oxigênio

A divisão clássica das cardiopatias congênitas em acianogênicas (saturação arterial normal de oxigênio) e em cianogênicas (insaturação arterial de oxigênio) orienta para a devida aproximação diagnóstica, na dependência da análise adequada de outras subdivisões posteriores.[3]

Assim, nas cardiopatias congênitas acianogênicas (Tabelas I e II), há dois grandes grupos: no primeiro, as que são acompanhadas de obstrução ao fluxo sangüíneo, e no segundo as com pertuitos intercavitários, que estabelecem desvios de sangue da circulação sistêmica para a circulação pulmonar.[4-6] Nas lesões obstrutivas, considera-se as do lado direito e as do lado esquerdo do coração, e nas outras com comunicações intercavitárias, o desvio de sangue se faz realizar em nível atrial, ventricular ou arterial.

Dentre as cardiopatias obstrutivas do lado direito (Tabela I), a mais representativa é a estenose pulmonar valvar, encontrando-se também a estenose de via de entrada de ventrículo direito e a estenose valvar tricúspide. As lesões obstrutivas do lado esquerdo são representadas pela estenose valvar aórtica e pela coarctação da aorta, mas a estenose valvar mitral, a estenose das veias pulmonares, o *cor triatriatum*, a estenose supravalvar mitral são também encontradas.

Das cardiopatias com comunicações intercavitárias (Tabela II), figuram, além da comunicação interatrial, a drenagem anômala parcial das veias pulmonares, a comunicação interventricular e o defeito total do septo atrioventricular, e a do canal arterial e as fístulas arteriovenosas.

As cardiopatias congênitas cianogênicas (Tabelas III e IV) são também divididas em dois grandes grupos conforme o volume do fluxo pulmonar, avaliado em diminuído (hipofluxo pulmonar) e em aumentado (hiperfluxo pulmonar).[5,7] No primeiro, o hipofluxo pulmonar (Tabela III) decorre da presença de defeito obstrutivo pulmonar ou de regurgitação de sangue em nível valvar tricúspide e/ou pulmonar, ambos em associação a algum pertuito intercavitário que possibilita desvio de sangue da direita para a esquerda. Figuram como principais defeitos associados com a estenose valvar pulmonar ou

Tabela II. Classificação das principais cardiopatias congênitas acianogênicas com desvio de sangue da esquerda para a direita, com graus variados de fluxo pulmonar, correlacionadas a dados de exteriorização clínica, de eletrocardiograma e de radiografia do tórax

	Fluxo pulmonar aumentado					
	Discreto			Moderado/Acentuado		
	Clínica	ECG	RX-tórax/AC	Clínica	ECG	RX-tórax/AC
Comunicação interatrial	Sopro	NI/ SVD	NI/ Aumentada discreta	ICD	SVD	Aumentada
Comunicação interventricular	Sopro	NI/ SVE	NI/Aumentada discreta	ICC	SBV/ SVD	Aumentada
Defeito parcial do septo atrioventricular	Sopro	NI/ SBV	NI/Aumentada discreta	ICC	SBV	Aumentada
Defeito total do septo atrioventricular	Sopro	SBV	Aumentada	ICC	SBV/ SVD	Aumentada
Canal arterial	Sopro	NI/ SVE	NI/ Aumentada discreta	ICC	SVE/ SBV	Aumentada

AC = área cardíaca; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICD = insuficiência cardíaca direita; SBV = sobrecarga biventricular; SVD = sobrecarga ventricular direita; SVE = sobrecarga ventricular esquerda.

mesmo com a atresia valvar pulmonar: a tetralogia de Fallot, a atresia pulmonar com septo ventricular íntegro e a atresia tricúspide, além de outras cardiopatias, como a dupla via de saída dos vasos do ventrículo direito, o ventrículo único e a transposição das grandes artérias. Nos outros defeitos com regurgitação de sangue em nível valvar tricúspide e/ou pulmonar, respectivamente, se mencionam a anomalia de Ebstein e a agenesia da valva pulmonar. Conexão direta do sistema venoso sistêmico com o lado esquerdo do coração completa as causas desse grupo com hipofluxo pulmonar, como ocorre na veia cava inferior ou superior drenando no átrio esquerdo e até a artéria pulmonar esquerda também com drenagem direta no átrio esquerdo.

Nas cardiopatias cianogênicas com hiperfuxo pulmonar (Tabela IV) inexiste a estenose pulmonar, e, por isso, salientam-se os defeitos cujo fluxo sangüíneo é mais dirigido à árvore pulmonar por causa da menor resistência ao fluxo nesse circuito. Elas são representadas pela transposição das grandes artérias, o tronco arterial comum, a hipoplasia do coração esquerdo, a drenagem anômala total das veias pulmonares, o ventrículo único e a atresia das valvas atrioventriculares (tricúspide e mitral).

As características radiográficas principais (tipo da trama vascular pulmonar e tamanho da área cardíaca) e eletrocardiográficas estão expostas ao lado das anomalias que compõem as cardiopatias congênitas acianogênicas[3-6] (Tabelas I e II) e cianogênicas[4,5,7] (Tabelas III e IV), valendo-se da presença ou não de um fluxo anterógrado adequado às necessidades orgânicas nas cardiopatias obstrutivas (Tabela I) e em graus variados do fluxo pulmonar nas cardiopatias acianogênicas com desvios de sangue intercavitários (Tabela II).

A exteriorização clínica, também exposta nas tabelas, pela presença de sopro cardíaco, de insuficiência cardíaca e de cianose, é deduzida respectivamente da manutenção de um débito cardíaco adequado, do desequilíbrio dos débitos, maior para a árvore arterial pulmonar, e o grau da cianose, por fim, depende essencialmente da intensidade da lesão obstrutiva e/ou da regurgitação à direita do coração na determinação do volume do fluxo pulmonar. As cardiopatias cianogênicas com hiperfluxo pulmonar se manifestam obviamente através de insuficiência cardíaca (desequilíbrio do débito a favor do pulmonar) e por cianose discreta (hiperfluxo pulmonar).

Tabela III. Classificação das cardiopatias congênitas cianogênicas principais com hipofluxo pulmonar, correlacionadas a dados de exteriorização clínica, de eletrocardiograma e de radiografia do tórax

	Anomalia	Clínica	ECG	Rx-tórax AC NI
Obstrução	Atresia tricúspide	Cianose	SVE-SAD BDAS	> VE
	Tetralogia de Fallot	Cianose	SVD	> VD
	Atresia pulmonar + CIV	Cianose	SVD	> VD
	Atresia pulmonar-I	Cianose	SVE	> VE
	Atresia pulmonar-II	Cianose ICD	SVD/SBV	> VD-VE
	Estenose pulmonar	Cianose ICD	SVD	> VD-AD
Regurgitação	Ebstein	Cianose ICD	SVD-BCRD	> AD-VD
	Agenesia pulmonar	Cianose ICD	SVD	> VD > TVP hilar

AC = área cardíaca; AD = átrio direito; BCRD = bloqueio completo do ramo direito; BDAS = bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; CIV = comunicação interventricular; ICD = insuficiência cardíaca direita; SAD = sobrecarga atrial direita; SBV = sobrecarga biventricular; SVD = sobrecarga ventricular direita; SVE = sobrecarga ventricular esquerda; TVP = trama vascular pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; > = aumento.

Tabela IV. Classificação das cardiopatias congênitas cianogênicas principais com hiperfluxo pulmonar, correlacionadas a dados de exteriorização clínica, de eletrocardiograma e de radiografia do tórax

Anomalia	Clínica	ECG	Rx-tórax TVP aumentada
Transposição das grandes artérias	Cianose ICC	SVD-SBV	Forma oval
Tronco arterial	ICC	SBV	> VD-VE
Drenagem anômala das veias pulmonares	ICC	SVD	> AD-VD-veias sistêmicas. Forma em oito
Ventrículo único	ICC	SVD-E-I	> VD-VE
Hipoplasia do coração esquerdo	ICC BD	SVD	> AD-VD
Atresia tricúspide	ICC	SVE	> VE
Atresia mitral	ICC	SVD	> VD

AD = átrio direito; BD = bloqueio divisional do ramo esquerdo; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; SBV = sobrecarga biventricular; SVD = sobrecarga ventricular direita; SVE = sobrecarga ventricular esquerda; SVI = sobrecarga ventricular indeterminada; TVP = trama vascular pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; > = aumento.

Aproximação diagnóstica clínica e laboratorial dos grupos de cardiopatias congênitas, classificadas como cianogênicas e acianogênicas

Cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas

Nesse grupo (Tabela I), figuram como principais as estenoses pulmonar e aórtica e a coarctação da aorta, além da estenose mitral.

Fisiopatologia

Nas cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas, em geral observa-se manutenção do fluxo sangüíneo anterógrado em face da presença de mecanismos cardíacos de compensação representados principalmente pela hipertrofia miocárdica e pelo aumento da pressão sistólica, aquém da obstrução. A falência do sistema ocorre quando sobrevém isquemia relativa coronária com conseqüente aparecimento de fibrose miocárdica, arritmias e insuficiência cardíaca, causas da morte. Outro mecanismo de insuficiência cardíaca e de descompensação súbita e que acompanha a coarctação da aorta neonatal decorre do fechamento abrupto do canal arterial com conseqüente falência aguda do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca direita.[8-10] Defeitos obstrutivos com grande repercussão, como nas estenoses aórtica e pulmonar também no período neonatal, podem igualmente provocar falência de bomba precocemente, embora ocorra mais raramente.

Segundo a história natural, a morte nessas cardiopatias ocorre em média de 27 anos para a estenose pulmonar, de 35 anos para a estenose aórtica e de 34 anos para a coarctação da aorta.[8-12]

Manifestações clínicas

Os sintomas não são evidentes em defeitos discretos, nos moderados e até nos acentuados, que ainda conseguem manter o fluxo anterógrado por meio dos mecanismos de compensação.

Nessa fase, a exteriorização clínica do defeito se expressa através do encontro fortuito de um sopro cardíaco, em geral pelo pediatra, por ocasião de avaliações de rotina, ou mesmo em exames médicos em academias de ginástica, em escolas e em outros locais públicos.

Dentre os pacientes sintomáticos por importantes defeitos obstrutivos, distinguem-se os que se tornaram mais acentuados com progressiva diminuição do débito anterógrado, daqueles com súbita e acentuada manifestação de falência cardíaca. Os primeiros mostram-se com cansaço progressivo a grandes, médios e até a pequenos esforços. Eles têm caráter progressivo e se manifestam em diferentes períodos etários, culminando até com o aparecimento de desvio de sangue da direita para a esquerda através do forame oval.

Por isso, podem ser classificadas como cardiopatias congênitas potencialmente cianogênicas, dependendo do grau do defeito e do estágio evolutivo.

Como há sobrecarga sistólica, a cardiopatia não se exterioriza por cardiomegalia, mas por coração globoso em face de hipertrofia concêntrica miocárdica. Por isso, o precórdio permanece inalterado, não se deforma e não sofre retrações decorrentes da sobrecarga cardiorrespiratória. O sopro sistólico de ejeção, característico das obstruções, é em geral de timbre rude e de intensidade crescente conforme o grau do defeito, e cuja localização orienta-o para o diagnóstico. Na borda esternal esquerda alta e fúrcula, orienta para a estenose pulmonar valvar; no mesocárdio e na área tricúspide, para a estenose pulmonar infundibular e obstrução da via de entrada do ventrículo direito; na área aórtica, fúrcula e com irradiação, para os vasos do pescoço, mais à direita para a estenose aórtica valvar; na fúrcula, dorso à esquerda e baixo na borda esternal esquerda para a coarctação da aorta. O sopro é diastólico em estenoses valvares atrioventriculares, nas áreas mitral e tricúspide, em suas obstruções correspondentes.

As estenoses de veias pulmonares, o *cor triatriatum* e a membrana supravalvar mitral não se acompanham de sopros específicos. São eles sistólico discreto na área mitral e na borda esternal esquerda e se acompanham de ruídos cardíacos hiperfonéticos, principalmente o segundo, por causa da hipertensão pulmonar retrógrada.

Outro tipo de manifestação clínica desse grupo de cardiopatias obstrutivas à esquerda relaciona-se à súbita e grave exteriorização de insuficiência cardíaca congestiva, ainda no período neonatal, em face do fechamento repentino do canal arterial. Quando o canal arterial se fecha, há o colapso sistêmico e o agravamento da hipertensão arterial pulmonar, surgindo sinais de baixo débito e de insuficiência cardíaca direita.

Incluem-se nesse tipo de exteriorização, além dos defeitos obstrutivos esquerdos (coarctação da aorta, estenoses mitral e aórtica, *cor triatriatum,* estenose de veias pulmonares), a temida síndrome de hipoplasia do coração esquerdo, cujo mecanismo fisiopatológico é semelhante, mas que, no entanto, pertence ao grupo de cardiopatias cianogênicas.

Cardiomegalia, taquipnéia, taquicardia, hepatomegalia, sinais cardinais da insuficiência cardíaca neonatal e pulsos finos são evidentes. Os sopros são discretos e os ruídos cardíacos hiperfonéticos pela hipertensão arterial pulmonar. Quando há compensação cardíaca após o devido tratamento clínico, os pulsos se tornam o elemento propedêutico mais importante para o diagnóstico diferencial entre esses defeitos obstrutivos. Assim, a persistência de pulsos finos orienta para a estenose aórtica, os contrastantes, maiores nos membros superiores para a coarctação da aorta e maiores em membros inferiores, para a hipoplasia do coração esquerdo. Na primeira fase, na qual a descompensação é extrema, o diagnóstico diferencial deve ser feito com cardiomiopatia dilatada.

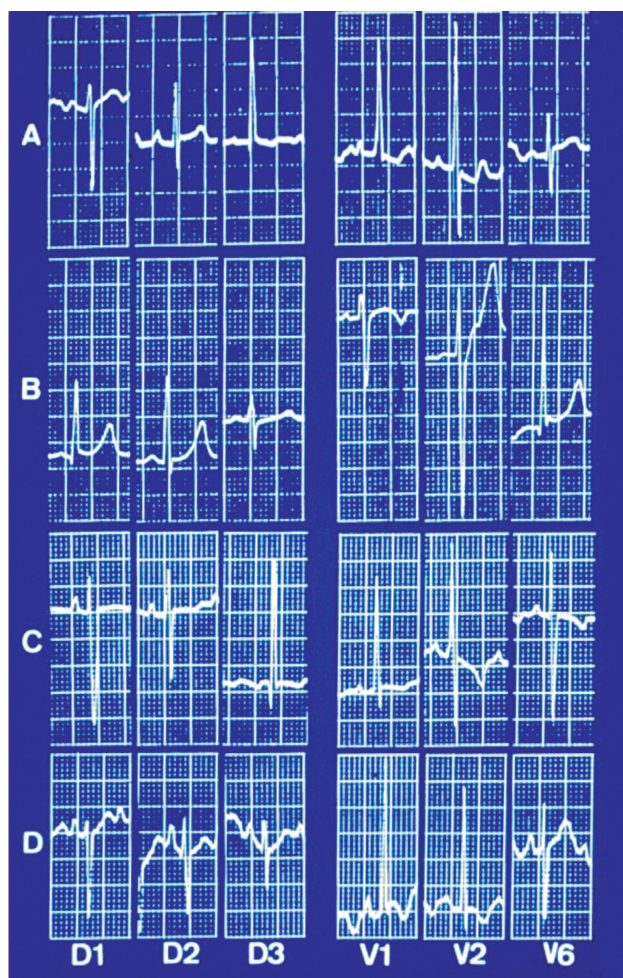


Figura 1. Eletrocardiogramas de crianças com cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas, em A com estenose pulmonar valvar, em B com estenose aórtica, em C com coarctação da aorta e em D com estenose mitral. Salientam-se como elementos diferenciais a sobrecarga ventricular direita da estenose pulmonar, da coarctação da aorta e da estenose mitral, a sobrecarga ventricular esquerda da estenose aórtica e a sobrecarga atrial esquerda adicional da estenose mitral.

Exames complementares

O eletrocardiograma (Figura 1) exerce importante papel não só na diferenciação do local da obstrução, mas também em sua magnitude. Há sobrecarga ventricular direita em defeitos obstrutivos direitos e sobrecarga ventricular esquerda em defeitos esquerdos de maior ou menor intensidade, na dependência do grau da obstrução. Em casos de acentuada repercussão, acresce a exteriorização até de alterações da repolarização ventricular com ondas T negativas de V1 a V4 em obstruções à direita e de V4 a V6 nas obstruções à esquerda. Nas cardiopatias obstrutivas esquerdas e com descompensação súbita, a sobrecarga ventricular direita advém pela hipertensão arterial pulmonar retrógrada que acompanha esses casos.

Na radiografia de tórax (Figura 2), visualiza-se um coração hipertrófico, com aspecto globoso tanto na borda inferior direita (átrio direito) quanto à esquerda (ventrículos direito e/ou esquerdo), independentemente da presença de defeitos obstrutivos à esquerda ou à direita. Como conseqüência da dilatação pós-estenótica valvar, na estenose pulmonar em nível valvar o arco médio mostra-se abaulado, assim como o bordo superior direito decorrente do aumento da aorta ascendente na estenose aórtica valvar. Cardiomegalia e pedículo vascular alargado decorrem da presença de descompensação cardíaca, à direita ou à esquerda.

Cardiopatias congênitas acianogênicas com desvios de sangue da esquerda para a direita

Nesse grupo, figuram como principais as comunicações interatrial e interventricular, o canal arterial e o defeito do septo atrioventricular.

Fisiopatologia

Nas cardiopatias congênitas acianogênicas com desvio de sangue da esquerda para a direita, o conseqüente desequilíbrio dos fluxos a favor do pulmonar em relação ao sistêmico origina anatomicamente dilatação obrigatória da árvore arterial pulmonar como um todo e diminuição das estruturas sistêmicas. Essa diminuição é nítida na aorta após o canal arterial quando ele está pérvio e na aorta, imediatamente após a valva aórtica, nas cardiopatias tipo comunicação interventricular, e, nas cardiopatias tipo comunicação interatrial, até, o ventrículo esquerdo sofre certa involução volumétrica.[11-15]

Do ponto de vista funcional, esse hiperfluxo é responsável pelo aparecimento de graus variados de hipertensão arterial pulmonar dependendo do volume ejetado, do tipo da cardiopatia e da resposta individual a esse estímulo. Em face da ausência de hipertensão venocapilar pulmonar nas cardiopatias tipo comunicação interatrial, a doença arterial pulmonar[15] raramente é encontrada.

A sobrecarga de volume das cavidades direitas na comunicação interatrial, do ventrículo direito e cavidades esquerdas na comunicação interventricular, das cavidades esquerdas no canal arterial e das quatro cavidades no defeito total do septo atrioventricular, é responsável pela insuficiência cardíaca na evolução desses defeitos. A insuficiência cardíaca, as infecções pulmonares e a hipertensão arterial pulmonar constituem as causas principais de morte desse grupo de anomalias.[11,13,14]

Conforme a história natural, ela ocorre no grupo comunicação interatrial em média com quarenta anos de idade, na comunicação interventricular com 27 anos, no canal arterial com 35 anos, no defeito do septo atrioventricular com 12 meses.[11-14]

Manifestações clínicas

Elas dependem do grau do fluxo pulmonar aumentado, assim como do tipo da anomalia favorecendo ou não o aparecimento de hipertensão venocapilar pulmonar. Quando o fluxo pulmonar se mostra discretamente aumentado, independentemente do tipo do defeito, geralmente o paciente revela-se assintomático e o defeito é observado através da ausculta rotineira de um sopro cardíaco, que pode, se bem interpretado e analisado, orientar, por si só, para o diagnóstico correto. Assim, quando o sopro sistólico se caracteriza de ejeção, de timbre rude, sendo mais audível na borda esternal esquerda alta e na maioria das vezes não acompanhado por frêmito, mas de segundo ruído fixamente desdobrado e hiperfonético, a suspeita diagnóstica recai na comunicação interatrial.

Sopro sistólico durante toda a sístole (holossistólico), de timbres variáveis, conforme o grau de repercussão do defeito, sendo musical o de menor magnitude e mais rude o de maior repercussão, geralmente acompanhado de frêmito, baixo na borda esternal esquerda e com irradiação para a borda direita, orienta para o diagnóstico da comunicação interventricular.

Sopro contínuo na área pulmonar, com ou sem frêmito, com timbres variáveis, é muito sugestivo do canal arterial. No defeito parcial do septo atrioventricular, o sopro sistólico de ejeção, baixo na borda esternal es-

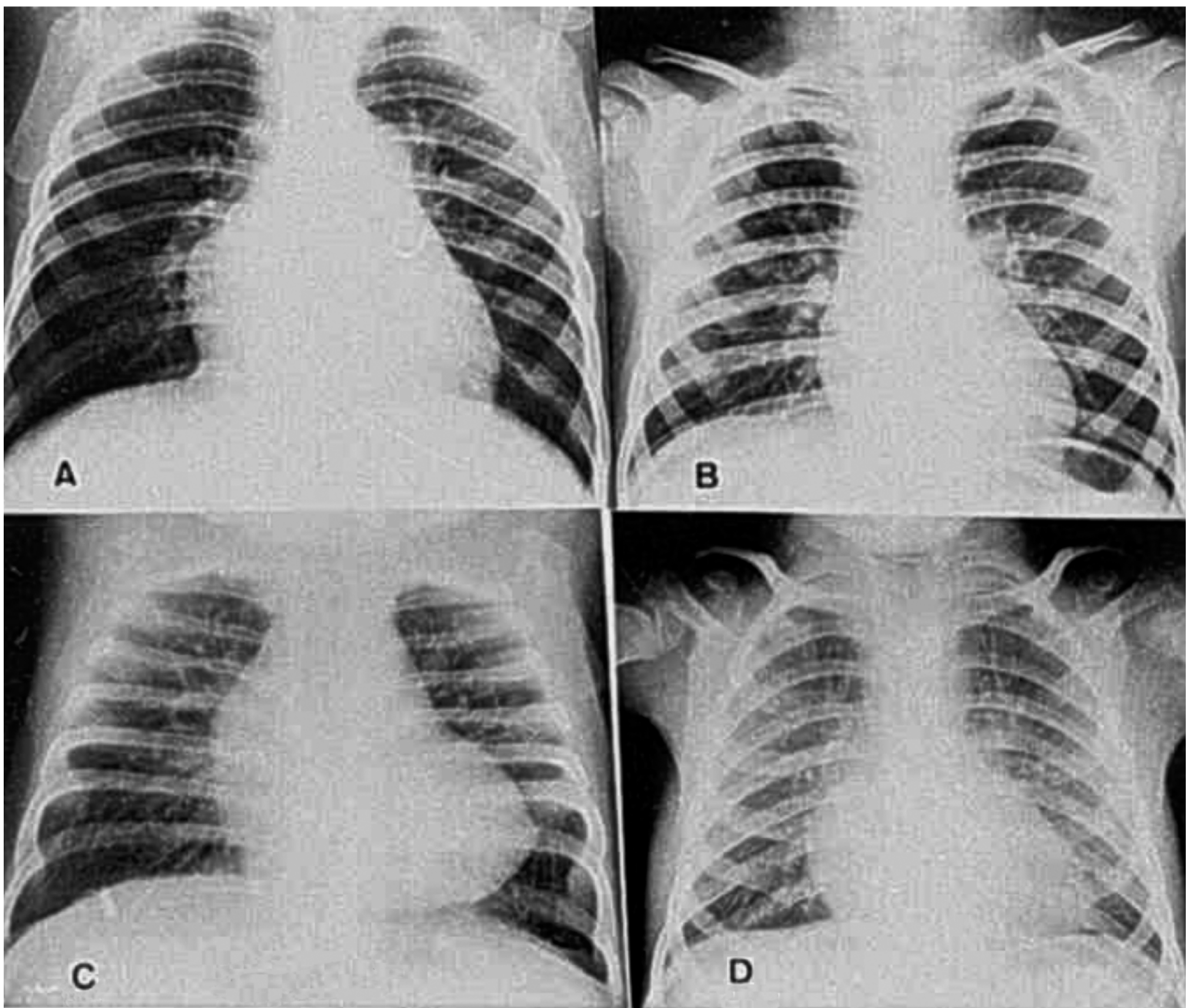


Figura 2. Radiografias de tórax de crianças com cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas, representadas em A pela estenose pulmonar valvar, em B pela estenose aórtica valvar, em C pela coarctação da aorta e em D pela estenose mitral. A trama vascular pulmonar mostra-se próxima do normal em A, B e C e congesta em D. Destacam-se como elementos diferenciais o arco médio abaulado em A, a aorta ascendente discretamente saliente em B e acentuada em C e o aumento atrial esquerdo em D.

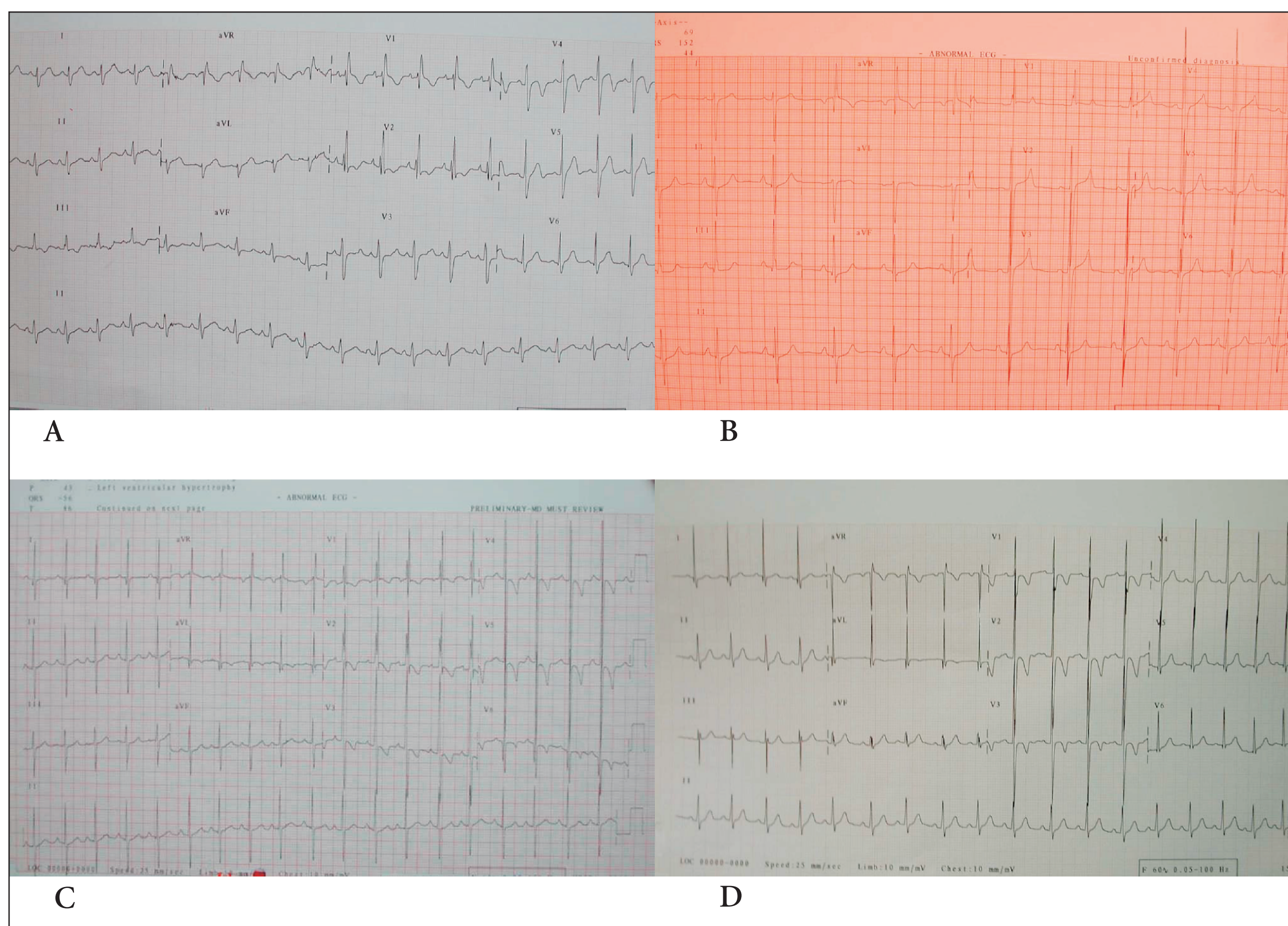


Figura 3. Eletrocardiogramas de crianças com cardiopatias congênitas acianogênicas com desvio de sangue da esquerda para a direita. Em A pode-se observar sobrecarga ventricular direita tipo diastólica da comunicação interatrial, em B e C a sobrecarga biventricular da comunicação interventricular e do defeito total do septo atrioventricular. Nesse defeito está presente o bloqueio divisional ântero-superior e a sobrecarga ventricular esquerda. No ECG D são observadas alterações do canal arterial.

querda, decorre da passagem discreta de sangue da esquerda para a direita pela comunicação interventricular, em face da presença de hipertensão pulmonar reativa, que, por sua vez, limita e restringe o fluxo pulmonar e a repercussão da cardiopatia.

Nessas mesmas cardiopatias, mas com repercussão mais acentuada, o quadro clínico se expressa através de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, caracterizados por dispnéia, hepatomegalia, taquicardia e cardiomegalia. A deformação torácica torna-se evidente mesmo nos primeiros meses de vida com abaulamento precordial, impulsões sistólicas na borda esternal esquerda, *ictus cordis* difuso e desviado da linha hemiclavicular, com depressão intercostal, formando assim sulcos torácicos bilaterais.

À comunicação interatrial e ao defeito total do septo atrioventricular, acresce-se o sopro da insuficiência tricúspide dada a dilatação do ventrículo direito e do anel tricúspide. Caso haja progressão das alterações da árvore arterial pulmonar que caracterizem graus significativos de hipertensão pulmonar, os sopros desaparecem; o segundo ruído se acentua e ocorre o aparecimento de cianose em razão da passagem de sangue da direita para a esquerda.

Exames complementares

Esses exames orientam não só para o grau da repercussão dos defeitos, como para seus tipos. Assim, se o eletrocardiograma se mostra com características normais nos defeitos com pequena repercussão, progressivamente ele pode exteriorizar alterações elétricas na dependência da maior magnitude dos mesmos (Figura 3).

A comunicação interatrial de maior repercussão, por sua vez, expressa-se pela sobrecarga ventricular direita tipo diastólica, com eixo de QRS desviado para a direita e com complexos polifásicos nas precordiais direitas tipo rR’ em V1 e ondas S espessadas em precor-

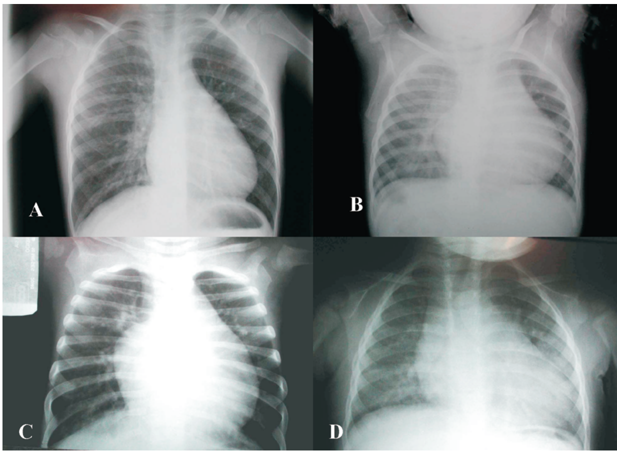


Figura 4. Radiografias de tórax de crianças com cardiopatias congênitas acianogênicas com desvio de sangue da esquerda para a direita, representadas por comunicação interatrial em A, comunicação interventricular em B, defeito total do septo atrioventricular em C e canal arterial em D. Como elementos comuns, salienta-se o aumento da trama vascular pulmonar, e, como diferenciais, destaca-se o aumento das cavidades direitas e do tronco pulmonar na comunicação interatrial, dos dois ventrículos e do átrio esquerdo na comunicação interventricular, das quatro cavidades no defeito total do septo atrioventricular e das cavidades esquerdas e das artérias da base no canal arterial.

diais esquerdas. Esses achados são acompanhados de ondas T negativas em precordiais direitas. Sobrecarga ventricular esquerda mostra-se habitualmente no canal arterial de maior repercussão, ao lado da sobrecarga atrial esquerda. Nessa anomalia, há amplas ondas R em precordiais esquerdas, precedidas por ondas q, expressão da sobrecarga diastólica ventricular, estando normalmente posicionado o eixo elétrico do complexo QRS. Nas demais anomalias, há sobrecarga biventricular com predomínio de um ou de outro ventrículo, na dependência do tipo de repercussão maior, se de volume ou de pressão. Na evolução para doença vascular pulmonar, em todas as anomalias desse grupo, há exteriorização de sobrecarga ventricular direita com onda R em V1 e onda T negativa, sem manifestações evidentes dos potenciais de ventrículo esquerdo.

A radiografia de tórax salienta nesses defeitos, por meio da trama vascular pulmonar aumentada, o grau da repercussão deles, assim como pelo grau do aumento da área cardíaca (Figura 4). Na comunicação interatrial, ocorre esse aumento da dilatação do átrio direito e do ventrículo direito, assim como do tronco pulmonar no arco médio abaulado. Na comunicação interventricular, há a elevação da dilatação de ambos os ventrículos e do átrio esquerdo. No defeito do septo atrioventricular, parcial ou total, ocorre o aumento das quatro cavidades e no canal arterial das cavidades esquerdas, da aorta ascendente e das artérias pulmonares.

Cardiopatias congênitas cianogênicas com hipofluxo pulmonar

Nesse grupo, figuram como defeitos principais a tetralogia de Fallot, a atresia pulmonar, com ou sem comunicação interventricular, atresia tricúspide e a anomalia de Ebstein.

Fisiopatologia

Nas cardiopatias congênitas cianogênicas com hipofluxo pulmonar, independentemente da causa patogênica, há a obrigatória diminuição do fluxo pulmonar e o aumento do fluxo sistêmico, o que gera artérias pulmonares de menor calibre e aorta aumentada. A hipóxia conseqüente e de intensidade proporcional ao desvio de sangue da direita à esquerda torna-se a responsável pelo aparecimento de todas as complicações evolutivas que abreviam a vida. São elas representadas principalmente pela hiperviscosidade sangüínea, a trombose arterial e venosa, as embolias, os abscessos cerebrais e a acidose metabólica.[16-21] Dada a ausência de sobrecarga de volume endocavitária nessas cardiopatias, a cardiomegalia nítida não é usualmente observada.

No subtipo patogênico com hipofluxo pulmonar decorrente de regurgitação de sangue em nível tricúspide e/ou pulmonar como na anomalia de Ebstein e na agenesia valvar pulmonar, acrescem-se a esses elementos de hipóxia os de sobrecarga de volume, no primeiro das cavidades direitas e no segundo do ventrículo direito e da árvore arterial pulmonar principal, responsáveis pelo aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca direita, constituindo outro elemento desfavorável evolutivo.[11,22] Nesse grupo de anomalias, estima-se que a sobrevida média oscile em torno de uma média de doze anos para a tetralogia de Fallot, três anos para a atresia tricúspide, quatro anos para a atresia pulmonar com comunicação interventricular, um mês para a atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, vinte anos para a anomalia de Ebstein e três meses para a agenesia da valva pulmonar.[11,12,16-21]

Manifestações clínicas

No primeiro subgrupo dessas anomalias cianogênicas com hipofluxo pulmonar e com obstrução, a exteriorização clínica se faz através da cianose, cuja intensidade torna-se proporcional ao desvio de sangue da direita para a esquerda que, por sua vez, depende essencialmente do grau da obstrução. Quanto menor o fluxo pulmonar, maior será o fluxo sistêmico e, conseqüentemente, mais intensa a cianose. Em graus mais acentuados de hipóxia, surge o cansaço fácil a médios e até a pequenos esforços.

Baqueteamento digital por osteogênese e por intumescimento capilar maiores se faz notar em crianças maiores, na dependência do grau da hipoxemia. Como esses pacientes não evoluem para insuficiência cardíaca, não se observam habitualmente neles a cardiomegalia e nem as deformidades precordiais. Inexiste abaulamento, e as impulsões sistólicas na borda esternal esquerda, se presentes, mostram-se discretas. O *ictus cordis* não sofre desvios.

Dada a presença de estenose pulmonar infundíbulo-valvar na tetralogia de Fallot e na atresia tricúspide, tipo Ib, ausculta-se nessas anomalias sopro sistólico de ejeção, de timbre mais suave na borda esternal baixa (estenose infundibular) e mais rude na borda alta (estenose valvar), de intensidades inversas aos graus dos defeitos. Por causa da dextroposição e anteriorização da aorta na tetralogia de Fallot, a segunda bulha mostra-se hiperfonética na área pulmonar e aumenta em direção à área tricúspide. Na atresia tricúspide, a segunda bulha é normofonética e ainda se distingue sobremaneira essa anomalia das demais quanto ao diagnóstico clínico diferencial, quando a primeira bulha mitral se apresenta com fonese maior que na área tricúspide.

Na atresia pulmonar com comunicação interventricular, a passagem direta do sangue do ventrículo direito para a aorta, geralmente a dextroposição total desse vaso não permite a ocorrência de turbulências de fluxos e daí a inexistência de sopros intracardíacos. No entanto, como esses pacientes sobrevivem à custa de vasos colaterais sistêmico-pulmonares que emergem da aorta descendente em direção a diferentes pontos da árvore pulmonar, sopros contínuos suaves, mais audíveis no dorso, aliados à hiperfonese de bulhas e à presença de estalido protossistólico aórtico, caracterizam a anomalia como elementos muito sugestivos dela.

Na atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, de exteriorização geralmente no período neonatal, o sopro contínuo suave e discreto na área pulmonar decorre da passagem de sangue da esquerda para a direita pelo canal arterial que inicialmente pode estar ausente manifestando-se quando se administra prostaglandina E1 para a dilatação desse vaso. Esse sopro é acompanhado de bulhas normofonéticas, especialmente a segunda, em face da normoposição arterial aórtica. No entanto, no tipo II da atresia pulmonar com ventrículo direito de tamanho normal a dilatado, além da ausculta já citada, há ainda o sopro sistólico, rude e baixo na borda esternal esquerda, decorrente da insuficiência tricúspide.

A estenose pulmonar valvar que causa cianose com desvio de sangue da direita para a esquerda pelo forame oval exterioriza-se por discreto sopro sistólico, rude e sem frêmito, e com segunda bulha hipofonética. Por vezes, dada a dilatação do ventrículo direito por causa de sua falência progressiva, sopro de insuficiência tricúspide pode até caracterizar essa anomalia. A manifestação clínica do subgrupo de cardiopatias cianogênicas com hipofluxo pulmonar decorrente de regurgitação de sangue no nível da valva tricúspide (anomalia de Ebstein) e no nível da valva pulmonar (agenesia valvar pulmonar) é variável na dependência da intensidade dos refluxos. Exteriorizam-se por meio de insuficiência cardíaca direita e por cianose, em razão do desvio de sangue reverso da direita para a esquerda no nível do forame oval e da comunicação interventricular, respectivamente nos dois defeitos, já no período neonatal, agravando a perspectiva evolutiva.

O sopro holossistólico da insuficiência tricúspide se ausculta acompanhado até de frêmito na borda esternal esquerda baixa e com o segundo ruído hipofonético na área pulmonar. No outro defeito, ausculta-se o sopro sistolo-diastólico característico do "vai-e-vem" do sangue que passa do ventrículo direito para o tronco pulmonar e para as artérias pulmonares, e vice-versa. O sopro é rude e simula, dessa forma, um atrito pericárdico ao longo da borda esternal esquerda. Acompanha a segunda bulha hipofonética. Em defeitos mais discretos, aplicados mais à anomalia de Ebstein, a exteriorização pode ser mais tardia e de forma clínica mais amena, até sem cianose, em face de a regurgitação tricúspide ser insuficiente para causar aumento de pressão que sobrepuje a do átrio esquerdo. Nesses casos, inexistem sinais de insuficiência cardíaca, como hepatomegalia e taquicardia, e a cardiomegalia é proporcional à sobrecarga de volume imposta pela regurgitação. Tornou-se clássica também a ausculta de um ritmo em quatro tempos nessa anomalia, em decorrência da exacerbação da fonese da quarta e da terceira bulhas.

Exames complementares

Como a clínica orienta o diagnóstico por meio de elementos que são muito sugestivos de cada anomalia desse grupo, os exames complementares usuais podem completar essa impressão e assim caracterizar mais ainda o diagnóstico. Dessa maneira, o eletrocardiograma (Figura 5) revela sobrecarga ventricular direita na tetralogia de Fallot, na atresia pulmonar com comunicação interventricular e na estenose pulmonar valvar. Nesta última anomalia, observa-se, no entanto, que essa sobrecarga se apresenta em grau mais acentuado, com alterações da repolarização ventricular, com ST infradesnivelado e ondas T negativas nas precordiais direitas, elementos que a distinguem das demais anomalias desse grupo. Sobrecarga ventricular esquerda isolada, sem bloqueio divisional ântero-superior esquerdo e com eixo normal de QRS, caracteriza a atresia pulmonar com septo ventricular íntegro. A sobrecarga ventricular esquerda isolada, mas com bloqueio divisional ântero-superior esquerdo e QRS desviado para a esquerda e para cima, sugere a presença da atresia tricúspide nos seus vários tipos anatômicos. A sobrecarga biventricular, por sua vez, ocorre na atresia pulmonar com septo ventricular íntegro e com ventrículo direito de tamanho normal a aumentado (tipo II), podendo ser um elemento de indicação para a dilatação da atresia da valva pulmonar.

A radiografia de tórax (Figura 6) mostra a trama vascular pulmonar diminuída e a área cardíaca de tamanho próximo do normal, mas com morfologia alterada. Essa peculiaridade decorre da hipertrofia de ventrículo direito na tetralogia de Fallot e na atresia pulmonar com comunicação interventricular, mostrando-se com ponta cardíaca elevada, arco ventricular esquerdo arredondado e arco médio escavado. Por sua vez, na atresia tricúspide e na atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, a forma radiográfica alterada decorre do aumento ventricular esquerdo, com o arco ventricular mais alongado. Sinais radiográficos de aumento biventricular ocorrem na estenose pulmonar valvar e na atresia pulmonar com septo íntegro, tipo II. No outro subgrupo de anomalias com hipofluxo pulmonar por regurgitação de sangue tricúspide ou pulmonar, o eletrocardiograma, no primeiro, sugere o diagnóstico em presença de acentuada sobrecarga atrial direita, com ondas P apiculadas e altas e, por vezes, até maiores que o próprio complexo QRS, que se mostra espessado, alargado, com entalhes, em face do bloqueio completo do ramo direito. Na agenesia da valva pulmonar, a sobrecarga ventricular direita imita geralmente a encontrada em casos portadores de tetralogia de Fallot. A radiografia de tórax sugere fortemente ambas as anomalias desse subgrupo, dada a especificidade das alterações. Na anomalia de Ebstein, a trama vascular pulmonar mostra-se diminuída e a área cardíaca aumentada pela dilatação das cavidades direitas, esta proporcional ao grau da regurgitação tricúspide. Na agenesia valvar pulmonar, o encontro da dilatação contrastante do tronco pulmonar e das artérias pulmonares principais e hilares em relação às periféricas, ao lado da cardiomegalia discreta pela hipertrofia ventricular direita, sugere seu diagnóstico.

Cardiopatias congênitas cianogênicas com hiperfluxo pulmonar

Figuram nesse grupo a transposição das grandes artérias, a hipoplasia do coração esquerdo, a conexão anômala total das veias pulmonares, o tronco arterial comum e o ventrículo único.

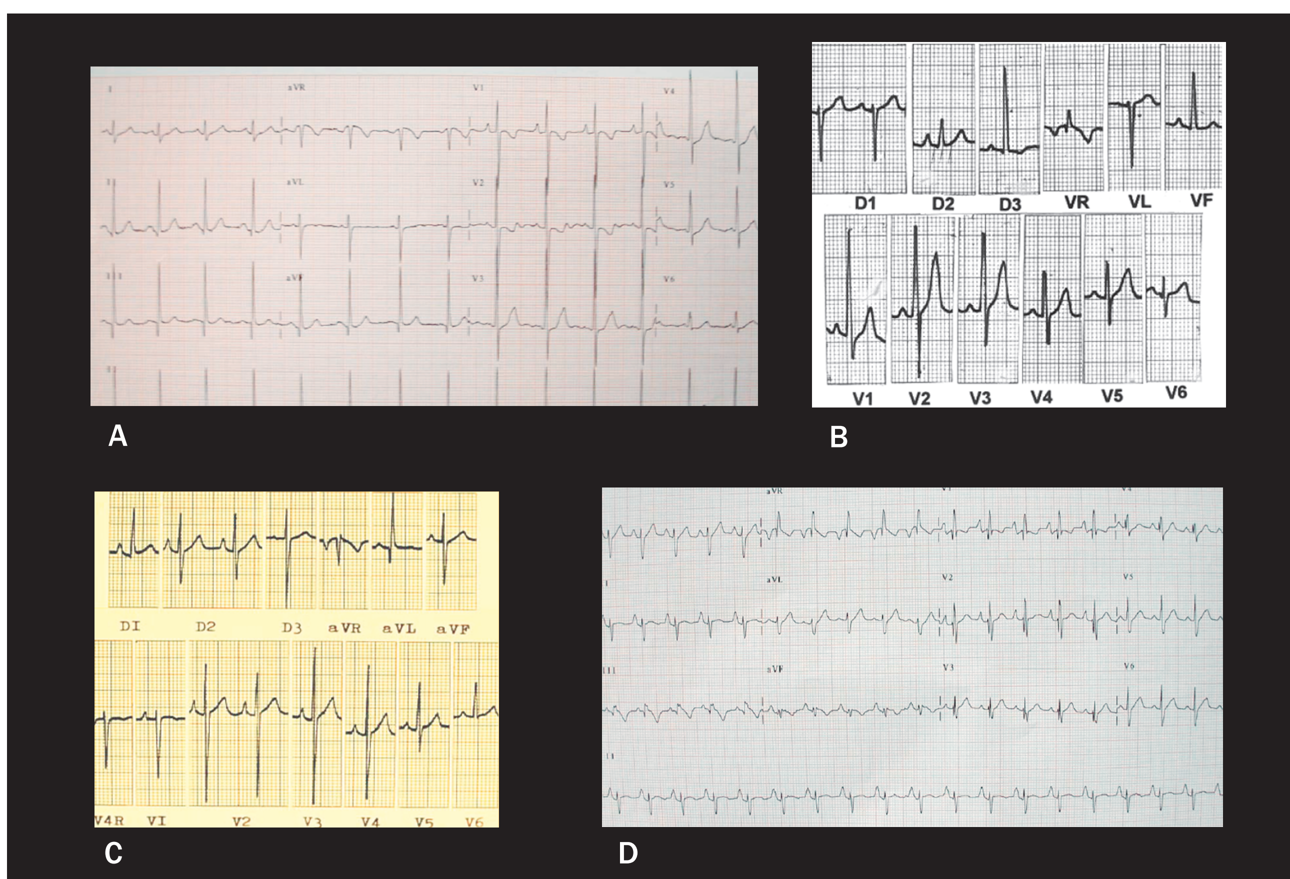


Figura 5. Eletrocardiogramas de crianças com cardiopatias congênitas cianogênicas com hipofluxo pulmonar. Observa-se a sobrecarga ventricular esquerda com eixo elétrico normal do QRS na atresia pulmonar com septo ventricular íntegro em A; a sobrecarga ventricular esquerda com bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, clássico da atresia tricúspide em C; a sobrecarga ventricular direita sistólica da tetralogia de Fallot em B e a sobrecarga atrial e ventricular direitas tipo diastólica, com retardo da condução elétrica do ramo direito, na anomalia de Ebstein em D.

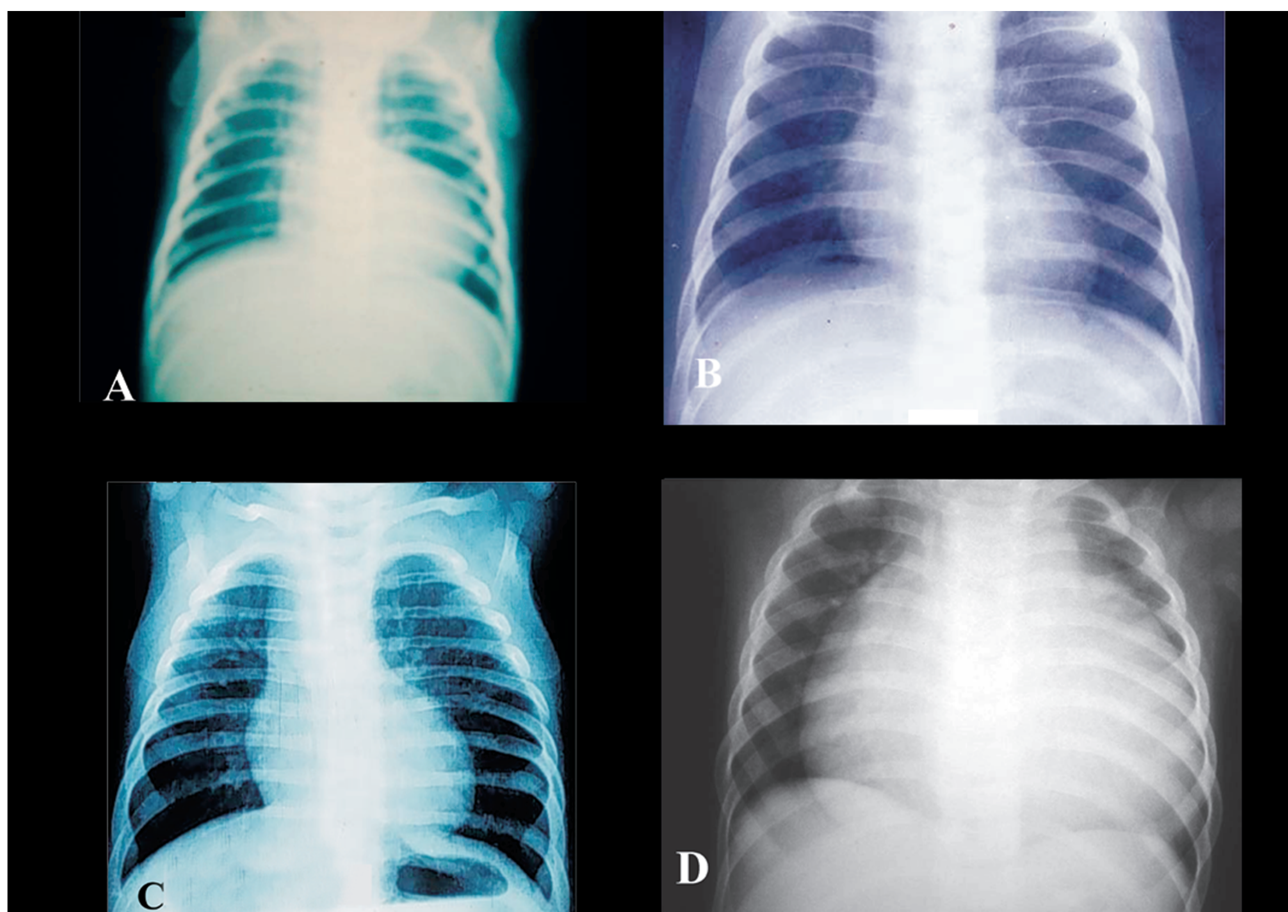


Figura 6. Radiografias de tórax de crianças com cardiopatias congênitas cianogênicas com hipofluxo pulmonar, representadas por atresia pulmonar com septo ventricular íntegro em A; tetralogia de Fallot em B; atresia tricúspide em C e anomalia de Ebstein em D. A trama vascular pulmonar se mostra reduzida em todas. Destacam-se, como elementos diferenciais, o aumento ventricular esquerdo na atresia pulmonar e na atresia tricúspide, o aumento do ventrículo direito na tetralogia de Fallot com anomalia do arco médio escavado e o grande aumento do coração, às custas das cavidades direitas, na anomalia de Ebstein.

Fisiopatologia

Nas cardiopatias congênitas cianogênicas com hiperfluxo pulmonar, analogamente às acianogênicas com desvio de sangue da esquerda à direita, geralmente inexiste a estenose pulmonar, e, por isso, há aumento das artérias pulmonares e diminuição da aorta, o que gera sobrecarga de volume das diferentes cavidades cardíacas com insuficiência cardíaca congestiva. Em face da obrigatória associação da hipertensão arterial pulmonar, essas cardiopatias constituem as causas principais da evolução fatal precoce.[12,20,23] A cianose e a insaturação arterial de oxigênio mostram-se discretas nesse grupo de anomalias. Na drenagem anômala total das veias pulmonares supracardíaca clássica, as veias pulmonares drenando no sistema venoso originam dilatação dele e das cavidades direitas. Na transposição das grandes artérias com comunicação interatrial e desvio bidirecional de sangue atrial, há aumento do átrio direito e do ventrículo esquerdo, e em associação com a comunicação interventricular aumenta a sobrecarga do ventrículo direito. O tronco arterial comum e o ventrículo único comportam-se como se fossem a comunicação interventricular e o canal arterial concomitantes.[20,24] Na atresia tricúspide, há sobrecarga do ventrículo esquerdo, na atresia mitral do ventrículo à direita e na hipoplasia do coração esquerdo sobrecarga das cavidades direitas.

Nessas anomalias, a morte ocorre precocemente num período médio de uma semana para a hipoplasia do coração esquerdo, três meses para a drenagem anômala total das veias pulmonares, dez meses para a transposição das grandes artérias, três meses para o tronco arterial, ventrículo único e atresia das valvas atrioventriculares.[11,12,19-24]

Manifestações clínicas

Por causa da sobrecarga de pressão e de volume imposta ao coração nos diferentes tipos de anomalias que compõem esse grupo de cardiopatias cianogênicas, a manifestação clínica principal é a de insuficiência cardíaca, com dispnéia, hepatomegalia, taquicardia, cardiomegalia, dificuldade em ganhar peso e processos infecciosos pulmonares repetidos. A cianose, na maioria das vezes, é discreta em face do aumento do fluxo pulmonar, a não ser que haja grande congestão venocapilar pulmonar associada, como na transposição das grandes artérias com comunicação interventricular e forame oval, na conexão anômala total das veias pulmonares, no ventrículo único com estenose da valva atrioventricular esquerda, dentre outras. A manifestação clínica se exterioriza, em geral, no período neonatal após diminuição mais pronunciada da hipertensão pulmonar, por volta da segunda ou terceira semana de vida.

Por sua vez, na hipoplasia do coração esquerdo, a exteriorização clínica faz-se muito precoce, nas primeiras horas ou nos primeiros dias de vida, com sinais de baixo débito sangüíneo, com palidez, pulsos finos, hipotensão arterial, irritabilidade e inapetência. Esse quadro decorre da diminuição do tamanho do canal arterial, que é responsável pela manutenção do débito sistêmico a partir da árvore arterial pulmonar, aliado ainda à diminuição da própria hipertensão pulmonar.

Sopro sistólico, semelhante ao encontrado na comunicação interventricular, é audível na transposição das grandes artérias com a própria comunicação interventricular, no tronco arterial comum, no ventrículo único e na atresia tricúspide. Sopro sistólico, semelhante ao encontrado na comunicação interatrial com segunda bulha desdobrada, é audível na conexão anôma-

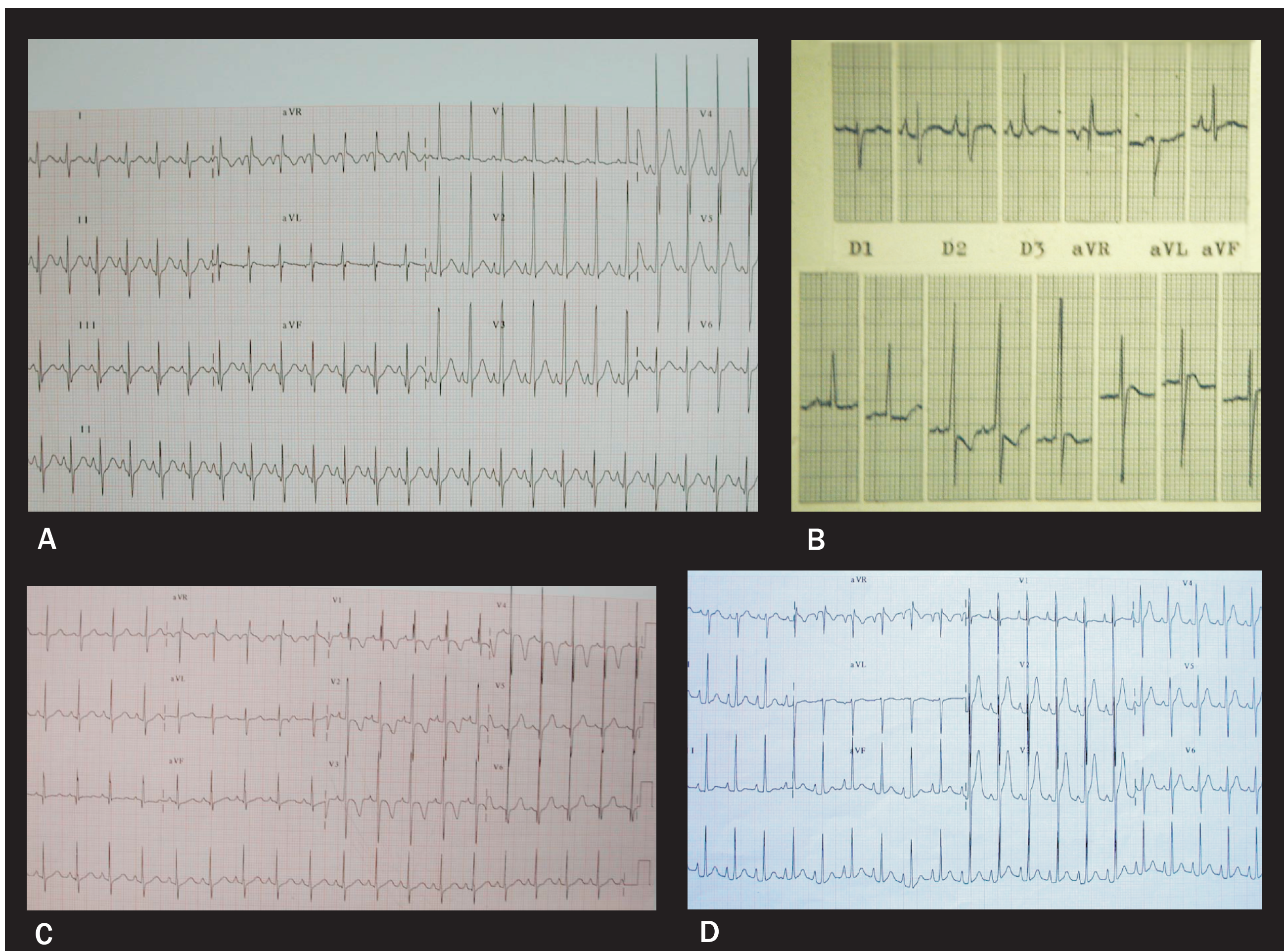


Figura 7. Eletrocardiogramas de crianças com cardiopatias congênitas cianogênicas com hiperfluxo pulmonar, salientando a acentuada sobrecarga ventricular direita em A, B e D correspondendo respectivamente à conexão anômala total das veias pulmonares, à transposição das grandes artérias e à hipoplasia do coração esquerdo, e a sobrecarga biventricular em C, do tronco arterial comum.

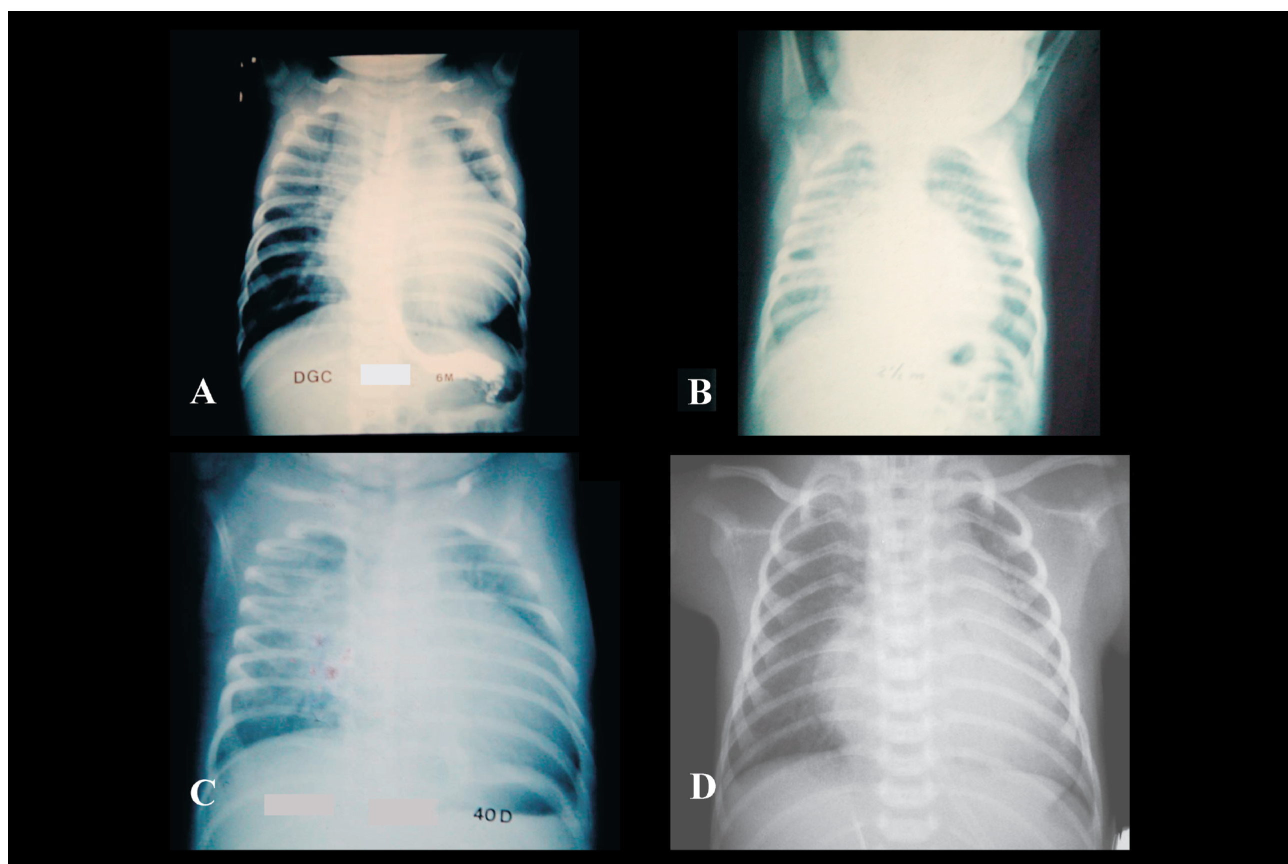


Figura 8. Radiografias do tórax de crianças com cardiopatias congênitas cianogênicas com hiperfluxo pulmonar, salientando em todos o aumento da trama vascular pulmonar. Destacam-se, como elementos diferenciais, a forma em "boneco de neve", por causa da dilatação das cavidades direitas e das veias cavas superiores direita e esquerda da conexão anômala total das veias pulmonares em A, a forma ovalada pelo aumento atrial direito e ventricular esquerdo da transposição das grandes artérias com comunicação interventricular em B, a significativa elevação biventricular e do pedículo vascular largo do tronco arterial comum em C e o aumento das cavidades direitas e do tronco pulmonar da hipoplasia do coração esquerdo, em D.

la total das veias pulmonares e na hipoplasia do coração esquerdo. A segunda bulha em todas essas anomalias se mostra hiperfonética.

Exames complementares

O eletrocardiograma (Figura 7) se mostra com sobrecarga biventricular em cardiopatias tipo comunicação interventricular, como na transposição das grandes artérias e comunicação interventricular e no tronco arterial comum; com sobrecarga ventricular direita naquelas tipo comunicação interatrial, como na conexão anômala total das veias pulmonares e hipoplasia do coração esquerdo. A sobrecarga ventricular esquerda isolada é encontrada na atresia tricúspide e no ventrículo único tipo esquerdo, e a sobrecarga ventricular direita acompanha a atresia mitral e o ventrículo único tipo direito. A radiografia de tórax (Figura 8) sugere o diagnóstico da transposição das grandes artérias quando a forma cardíaca se assemelha a um ovo e com pedículo vascular estreito e trama vascular pulmonar aumentada; no tronco arterial comum, quando o arco médio se mostra escavado, com aumento do arco ventricular por saliência biventricular e com trama vascular pulmonar aumentada. A forma cardíaca em "boneco de neve" por aumento da veia cava superior direita, da veia vertical à esquerda e das cavidades direitas, sugere firmemente o diagnóstico da conexão anômala total das veias pulmonares, sempre com trama vascular pulmonar aumentada.

O aumento das cavidades direitas com trama pulmonar saliente sugere o diagnóstico da hipoplasia do coração esquerdo, e o aumento preponderante do ventrículo esquerdo orienta à atresia tricúspide e ao ventrículo único tipo esquerdo e do ventrículo direito à atresia mitral e ao ventrículo único tipo direito.

Resumo

O diagnóstico clínico e laboratorial das cardiopatias congênitas vem sendo ultimamente minimizado em razão da importância dada à maior efetividade demonstrada por outros métodos de imagens, especialmente ecocardiografia. No entanto, não se pode esquecer que os elementos clínicos, por intermédio do diagnóstico funcional da cardiopatia congênita, são os principais responsáveis pela adoção da conduta mais adequada e que hoje os outros avanços se somam à clínica e, sem dúvida, facilitam o diagnóstico e a conduta posterior. A divisão das cardiopatias congênitas faz-se conforme vários critérios úteis para a devida orientação diagnóstica. A primeira delas refere-se ao tipo de exteriorização clínica por cianose, insuficiência cardíaca congestiva e por sopro cardíaco, originando um caráter mais fisiopatogênico das situações anatomofuncionais. A outra se baseia no grau de saturação arterial de oxigênio na clássica divisão em cardiopatias acianogênicas e cianogênicas.

As cardiopatias congênitas acianogênicas subdividem-se, por sua vez, em cardiopatias obstrutivas e as com desvios de sangue da esquerda para a direita e as cardiopatias congênitas cianogênicas nas com hipofluxo pulmonar e nas com hiperfluxo pulmonar. Nesse contexto, expõe-se em tabelas a correlação de dados clínicos, de eletrocardiograma e de radiografia de tórax desses diferentes grupos das cardiopatias congênitas, e daí se podem sumarizar os elementos diferenciais diagnósticos principais. Assim, no grupo de cardiopatias congênitas acianogênicas obstrutivas, a exteriorização clínica faz-se por um sopro, que é sugestivo de cada uma delas, dependendo da localização; e na estenose pulmonar valvar o sopro mais audível na área pulmonar se acompanha de sobrecarga ventricular direita e de dilatação do tronco pulmonar. Na estenose aórtica valvar, o sopro na área aórtica, de sobrecarga ventricular esquerda e dilatação da aorta ascendente. A coarctação da aorta de sopro na área aórtica, na borda esternal esquerda e no dorso, de sobrecarga ventricular esquerda e pedículo vascular alargado.

No grupo de cardiopatias congênitas acianogênicas com desvios de sangue da esquerda para a direita, a exteriorização faz-se geralmente por quadro de insuficiência cardíaca, quando há repercussão, e/ou por sopro quando o defeito se mostra discreto. O tipo de sopro também sugere o diagnóstico. Quando na borda esternal esquerda alta e de ejeção e com segunda bulha desdobrada, acompanhado de sobrecarga ventricular direita tipo diastólica e com aumento das cavidades direitas na radiografia de tórax, orientam esses elementos para a comunicação interatrial. Quando o sopro é holossistólico, é baixo na borda esternal esquerda, acompanhado de frêmito, de sobrecarga biventricular e de aumento das cavidades esquerdas e do ventrículo direito na radiografia de tórax, para a comunicação interventricular. Sopro contínuo na área pulmonar com sobrecarga ventricular esquerda e aumento das cavidades esquerdas e das artérias da base, ao canal arterial, e o sopro discreto com bloqueio divisional ântero-superior no eletrocardiograma com aumento das quatro cavidades cardíacas, indicam defeito total do septo atrioventricular.

No grupo das cardiopatias congênitas cianogênicas com hipofluxo pulmonar por estenose pulmonar, predominam o quadro de cianose, variável em intensidade, e a área cardíaca próxima do normal na radiografia de tórax. O sopro sistólico, de ejeção, acompanhado de sobrecarga ventricular direita orienta para a tetralogia de Fallot e para a atresia pulmonar com comunicação interventricular, além do arco médio escavado e a área cardíaca arredondada. Na estenose pulmonar valvar, o arco médio se mostra abaulado. Na atresia tricúspide, o sopro sistólico é acompanhado de sobrecarga ventricular esquerda e de bloqueio divisional ântero-superior, na atresia pulmonar com septo ventricular íntegro de sobrecarga ventricular esquerda, mas sem bloqueio divisional ântero-superior. Na anomalia de Ebstein, além do sopro da insuficiência tricúspide e do ritmo em quatro tempos, o bloqueio do ramo direito no eletrocardiograma e o aumento da área cardíaca à custa das cavidades direitas distinguem-na facilmente das demais anomalias desse grupo.

Nas cardiopatias congênitas cianogênicas com hiperfluxo pulmonar, o quadro preponderante é de insuficiência cardíaca e de hipertensão pulmonar precoces e com cianose discreta e cardiomegalia. O sopro tipo comunicação interventricular acompanha o tronco arterial comum, a transposição das grandes artérias e o ventrículo único. O sopro tipo comunicação interatrial se encontra na drenagem anômala total das veias pulmonares e na hipoplasia do coração esquerdo. A sobrecarga ventricular direita acompanha essas últimas anomalias, a sobrecarga biventricular as primeiras e a sobrecarga isolada de um ou de outro ventrículo, o ventrículo único correspondente. Na radiografia de tórax, a forma em oito da drenagem anômala total das veias pulmonares e a ovalada da transposição das grandes artérias constituem outros elementos diferenciais dessas anomalias entre si.

Enfim, para a realização do diagnóstico clínico das cardiopatias congênitas, importa mais a caracterização funcional destas, para a adoção da conduta posterior mais adequada.

Bibliografia

1. Atik E. Análise crítica dos métodos diagnósticos na cardiologia pediátrica. Arq Bras Cardiol 2001; 76:1-3.
2. Atik E. Importância dos elementos clínicos das cardiopatias congênitas face aos avanços tecnológicos. Arq Bras Cardiol 1990; 55:345-46.
3. Allen HD, Phillips JR, Chan DP. History and physical examination. In Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll, DJ. Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
4. Attie F. Manifestaciones clínicas. In Attie F, Zabal C, Buendía AH. Cardiologia pediátrica, diagnóstico y tratamiento. México: Medica Panamericana, 1993.
5. Bustamante LNP, Ebaid M, Macruz R. Cardiopatias congênitas. In Marcondes, E. Pediatria básica, 8ªed. São Paulo: Sarvier, 1992.
6. Coto EO Clasificación de las cardiopatías congénitas. In Sanchez PA. Cardiologia pediátrica: clínica y cirurgía. Barcelona: Salvat, 1986.
7. Diaz G, Quero M, Piñeros D. Clasificación de las cardiopatías congénitas. In Diaz G, Sandoval N, Vélez JF, Carrillo G. Cardiología pediátrica. Colombia: Mc Graw Hill, 2003.
8. Abbott ME. Coartation of the aorta of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases with autopsy of stenosis or obliteration of the descending aorta in subjects over the age of two years. Am Heart J 1928; 3:574.
9. Campbell M. Natural history of coartation of the aorta. Br Heart J 1970; 32:633-40.
10. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. 3rded. New York: Churchill Livingstone, 2003.
11. Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980; 65:375-461.
12. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac Surgery. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1993.
13. Berger TJ, Blackstone EH, Kirklin JW, Bargeron Junior LM, Hazelrig JB, Turner Junior ME. Survival and probability of cure without and with surgery in complete atrioventricular canal. Ann Thorac Surg 1979; 27:104-11.
14. Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. Br Heart J 1968; 30:4-13.
15. Natural history of atrial septal defect. Br Heart J 1970; 32:820-26.
16. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner Junior ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1978, 42:458-66.
17. Buckley LP, Dooley KJ, Fyler DC. Pulmonary atresia and intact ventricular septum in New England. Am J Cardiol 1976; 37:124.
18. Davignon AL, Greenwold WE, DuShane JW, Edwards JE. Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum: clinicopathologic correlation of two anatomic types. Am Heart J 1961; 62:591.
19. Dick M, Gyler DC, Nadas AS. Tricuspid atresia. Clinical course in 101 patients. Am J Cardiol 1975; 36:327-37.
20. Franklin RCG, Spiegelhalter DJ, Anderson RH, Macartney FJ, Filho RIR, Douglas JM et al. Double-inlet ventricle presenting in infancy: I. Survival without definite repair. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:924-34.
21. Vlad P. Tricuspid atresia. In Keith JD, Rowe RD, Vlad P. Heart Disease in Infancy and Childhood. 3rded. New York: Macmillan, 1978.
22. Genton E, Blount G. The spectrum of Ebstein's anomaly. Am Heart J 1967; 73:395-425.
23. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics. Circulation 1969; 40:237-62.
24. Calder L, Van Praagh R, Van Praagh S, Sears WP, Corwin R et al. Truncus arteriosus communis: clinical angiocardiographic and pathologic findings in 100 patients. Am Heart J 1976; 92:23-38.

Capítulo 2

Métodos por Imagem no Diagnóstico das Cardiopatias Congênitas

Samira Saady Morhy
José R. Parga
José L. Andrade

Pontos-chave

- Os métodos diagnósticos por imagem têm papel importante no diagnóstico precoce e na definição da anatomia da maioria das cardiopatias congênitas, além de auxiliarem a avaliação hemodinâmica.
- Esses métodos são fundamentais no acompanhamento de pacientes submetidos a procedimentos terapêuticos.
- O ecocardiograma, por ser um exame não-invasivo, é o mais indicado e utilizado nesse grupo de pacientes. Com o advento da imagem tridimensional, o método poderá ter sua indicação ainda mais ampliada.
- A tomografia computadorizada de multidetectores tem sido muito utilizada no diagnóstico e no acompanhamento de cardiopatias congênitas, substituindo, em alguns casos, a angiografia.
- A ressonância magnética complementa as informações fornecidas pelo ecocardiograma em neonatos e crianças pequenas e é o exame de escolha em crianças maiores, adolescentes e adultos para análise de estruturas extracardíacas, cardiopatias complexas, avaliação pós-operatória de volumes e função ventriculares, e correções cirúrgicas que necessitam de retalho transanular ou condutos.

Introdução

As doenças congênitas do coração constituem um grupo especial de cardiopatias, onde os aspectos clínicos muitas vezes se resumem na presença ou não de cianose e de insuficiência cardíaca. É, portanto, neste grupo especial de pacientes que os exames laboratoriais, predominantemente os de imagens, exercem papel preponderante no diagnóstico definitivo.

O diagnóstico das cardiopatias congênitas por métodos de imagens pode ser realizado por cinco modalidades: radiografia de tórax, ecocardiografia, angiografia, tomografia e ressonância magnética.

Neste capítulo descreveremos as indicações e as vantagens da radiografia de tórax, da ecocardiografia, da tomografia computadorizada e da ressonância magnética.

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax perdeu consideravelmente a sua importância no diagnóstico das cardiopatias congênitas quando comparada com a sua utilização no passado. Essa mudança se deve principalmente a dois fatores: primeiro, o aparecimento de outros métodos não-invasivos, principalmente a ecocardiografia, que melhorou significativamente o entendimento anatômico e o manuseio das cardiopatias congênitas; e segundo devido ao diagnóstico e ao tratamento precoces das cardiopatias.[1] Antes disso, as crianças eram encaminhadas tardiamente para a correção cirúrgica, sendo acompanhadas por longos períodos. Assim, as imagens radiográficas do coração e pulmões assumiam as características clássicas descritas nos livros especializados, vistas mais dificilmente nos dias atuais.

Uma radiografia simples pode fornecer informações sobre o situs abdominal e torácico, lateralidade do arco aórtico, vasculatura pulmonar, contorno e tamanho do coração, doença pulmonar associada e presença de anomalias ósseas torácicas[2] (ver Seção 19, Capítulo1).

Em adolescentes e adultos, é mais fácil obter uma radiografia de tórax adequada, uma vez que as estruturas torácicas são mais definidas, principalmente o coração e seu contorno.

Em neonatos e crianças, entretanto, é mais difícil obter imagens radiológicas satisfatórias. O timo pode dificultar a análise do arco aórtico, simular aumento da área cardíaca ou tumor mediastinal. Nessa faixa etária, o pulmão apresenta aspecto radiológico mais escuro em razão do pequeno diâmetro dos vasos e da pressão pulmonar elevada presentes logo após o nascimento, e isso deve ser levado em consideração na análise da vasculatura pulmonar. O tronco pulmonar pode parecer aumentado na ausência de cardiopatias, podendo, erroneamente, induzir ao diagnóstico de comunicação interatrial ou de estenose pulmonar.[1]

Ecocardiografia

A ecocardiografia causou uma verdadeira revolução no diagnóstico das cardiopatias congênitas. Além do diagnóstico da anatomia, fornece informações hemodinâmicas importantes, como estimativa da pressão pulmonar e gradientes nas lesões obstrutivas, permite a avaliação da função ventricular e, ainda, possibilita a avaliação dos resultados cirúrgicos.[3-6]

Com isso, houve diminuição acentuada da necessidade da realização de cateterismo e angiografia em pacientes com cardiopatias congênitas.[4,6] Tworetzky et al.,[5] com o objetivo de determinar a acurácia da ecocardiografia, revisaram estudos de 503 crianças com cardiopatias diversas, que foram submetidas a correção total cirúrgica, com ou sem cateterismo prévio, comparando os resultados com os da operação. Os autores definiram como erro diagnóstico maior o que aumentou o risco cirúrgico, e erro menor o que não alterou o risco. Das 503 crianças, 82% (412) foram operadas apenas com o diagnóstico ecocardiográfico, com somente 2% (8) de erros maiores e 3% (11) de erros menores. Das 91 crianças que também realizaram angiografia, foram detectados 8% (7) de erros considerados maiores e 5% (5) de menores. Em nenhuma das duas situações os erros ecocardiográficos resultaram em mortalidade ou morbidade cirúrgica.

No Instituto do Coração (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), no período de junho de 2000 a março de 2001, foram realizadas 567 operações para correção de cardiopatias congênitas. Destas, 377 (67%) foram encaminhadas para correção cirúrgica, apenas com avaliação ecocardiográfica, sendo que nos neonatos operados essa porcentagem foi ainda maior (78%). Nessa nossa casuística, observamos que, exceto em situações especiais, como avaliação do retorno venoso sistêmico e pulmonar, identificação das artérias pulmonares distais, anomalias das artérias coronárias e estudo da resistência vascular pulmonar, que necessitaram de cateterismo e angiografia prévios, o ecocardiograma foi o método diagnóstico não-invasivo de eleição para indicação de correção cirúrgica[7] (Tabelas I e II).

Tabela I. Indicação de cateterismo e angiografia nas cardiopatias acianogênicas

Cardiopatias acianogênicas	Indicação de cateterismo e angiografia
CIA, CIV, DSAV, PCA	Em alguns casos, para estudo da resistência vascular pulmonar
Coarctação da aorta	Raramente, para definir melhor a anatomia
Interrupção do arco aórtico	Raramente, para definir melhor a anatomia
Estenose aórtica crítica	Se a dilatação com balão for considerada

CIA = comunicação interatrial; CIV = comunicação interventricular; DSAV = defeito do septo atrioventricular; PCA = persistência do canal arterial

Tabela II. Indicação de cateterismo e angiografia nas cardiopatias cianogênicas

Cardiopatias cianogênicas	Indicação de cateterismo e angiografia
Tetralogia de Fallot	Algumas vezes, para definir melhor a anatomia das artérias pulmonares, o suprimento do fluxo pulmonar e a anatomia das artérias coronárias
Atresia pulmonar com CIV	Sempre, para definir o suprimento sangüíneo pulmonar
Tronco arterial comum	Raramente, para definir melhor a anatomia das artérias pulmonares
Atresia tricúspide	Raramente, para definir melhor a anatomia e as lesões associadas
Conexão anômala das veias pulmonares	Nas conexões mistas e para definir melhor a confluência das veias
Transposição das grandes artérias	Eventualmente, para definir melhor a anatomia das artérias coronárias e arco aórtico, na suspeita de coarctação associada
Dupla via de saída do ventrículo direito	Eventualmente, para estudo da resistência vascular pulmonar e melhor definição da anatomia e defeitos associados

A utilização da ecocardiografia transesofágica vem se ampliando na cardiologia pediátrica impulsionada pelo desenvolvimento de transdutores menores e de melhor qualidade. Esse exame está indicado para complementação diagnóstica do exame transtorácico (Figura 1), avaliação intra-operatória, na unidade de terapia intensiva e no laboratório de hemodinâmica[8] (Tabela III).

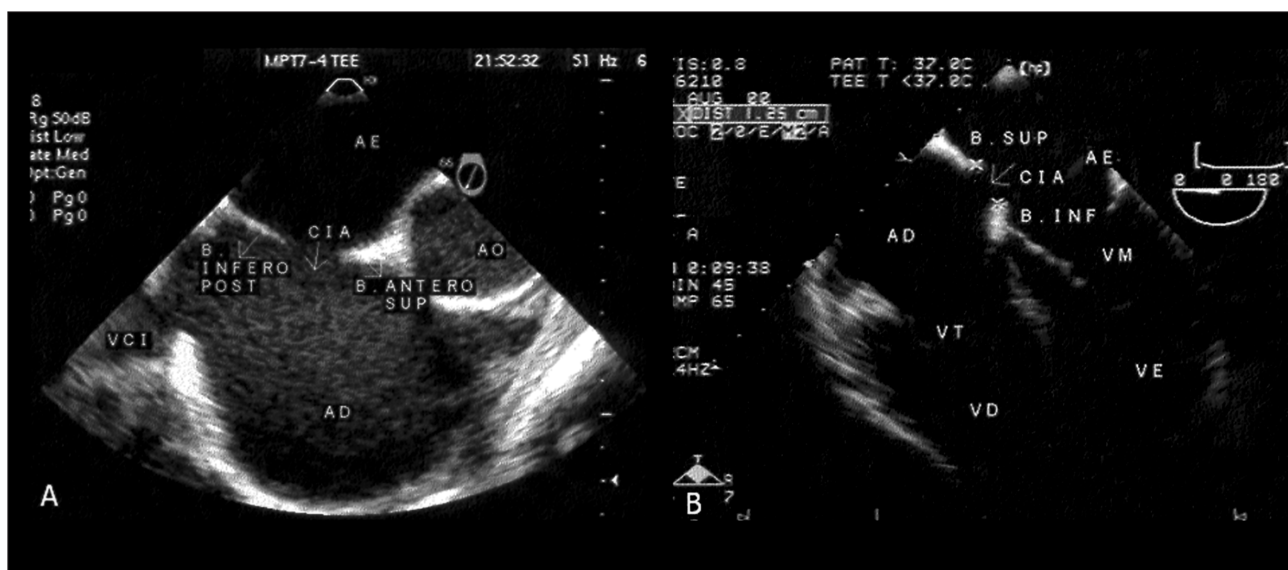


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico mostrando a comunicação interatrial (CIA) e suas bordas no plano longitudinal (A), e no plano transversal (B). AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; AO = aorta; B = borda; Post = posterior; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; VCI = veia cava inferior; VM = valva mitral; VT = valva tricúspide.

Tabela III. Indicações do ecocardiograma transesofágico

1) Diagnóstico:
- a) melhor avaliação anatômica em algumas cardiopatias congênitas específicas:
  - – forame oval patente
  - – comunicação interatrial
  - – conexão anômala das veias pulmonares e sistêmicas
  - – dissecção aórtica
- b) necessidade de maiores informações anatômicas e hemodinâmicas nos casos em que o ecocardiograma transtorácico for inadequado ou subótimo:
  - – deformidades torácicas
  - – obesidade
  - – adultos com cardiopatias congênitas
- c) confirmação ou exclusão de suspeita diagnóstica clínica relevante não demonstrada pelo ecocardiograma transtorácico
- d) acompanhamento de adolescentes e adultos no pós-operatório tardio de cardiopatias congênitas
- e) avaliação de trombos, massas, vegetações, abscessos e próteses

2) Avaliação intra-operatória:
- – defeito atrial do tipo seio venoso
- – comunicação interventricular
- – defeito do septo atrioventricular
- – plastia das valvas atrioventriculares
- – obstruções da via de saída dos ventrículos direito e esquerdo
- – tetralogia de Fallot
- – operação de Jatene/Senning
- – anastomose cavopulmonar
- – cardiopatias complexas, com correção de múltiplas lesões

3) Unidade de terapia intensiva:
- – avaliação pós-operatória

4) No laboratório de hemodinâmica:
- – fechamento de defeitos dos septos atrial e ventricular

Na avaliação hemodinâmica das cardiopatias congênitas, a utilização das diferentes modalidades de Doppler permite quantificar a gravidade das lesões e estimar a pressão pulmonar.[9-12]

Nas cardiopatias com obstruções da via de saída ventricular, estenoses valvares e arteriais, os gradientes sistólicos máximo e médio podem ser obtidos por meio do Doppler, pela equação de Bernoulli simplificada (ver Seção 3, Capítulo 6).

Em lesões como comunicação interatrial, comunicação interventricular e persistência do canal arterial, é possível estimar as velocidades de fluxo e os gradientes através dos defeitos. Assim, se o fluxo através da lesão for direcionado das cavidades direitas para as esquerdas nas comunicações interatriais e interventriculares, ou da artéria pulmonar para a aorta na persistência do canal arterial, a pressão pulmonar já está em nível suprassistêmico. Gradientes de pressão elevados entre os ventrículos (na comunicação interventricular) ou entre as artérias pulmonares e aorta (na persistência do canal arterial) indicam níveis pressóricos normais em artéria pulmonar. Dessa forma, é válido dizer que quanto menor for esse gradiente, mais elevada será a pressão pulmonar. A estimativa da pressão sistólica pulmonar pode ser calculada pela diferença entre a pressão arterial sistólica (obtida pelo esfigmomanômetro) e o gradiente de pressão pelos ventrículos[9] (Figura 2).

As pressões da artéria pulmonar podem ser também estimadas por outros três métodos: pela insuficiência tricúspide, pela insuficiência pulmonar e por intervalos de tempo do fluxo pulmonar (tempo de aceleração).[9-12] A mais utilizada é a estimativa da pressão

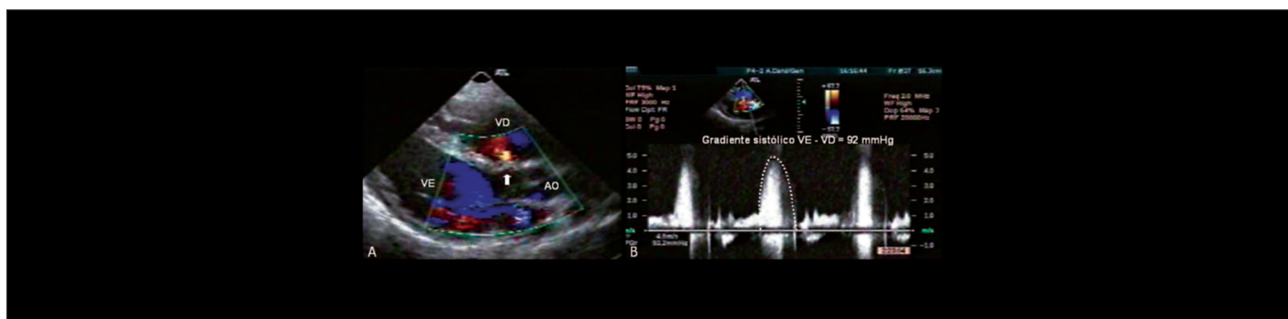


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico de comunicação interventricular. A = plano paraesternal longitudinal mostrando o fluxo septal, em cores, através do defeito septal (seta). B = gradiente pressórico sistólico de 92 mmHg entre os ventrículos, estimado pela velocidade do jato do fluxo através do defeito. AO = aorta; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

sistólica do ventrículo direito, por meio do refluxo valvar tricúspide. Pela velocidade do jato de regurgitação é obtido o gradiente sistólico máximo entre o ventrículo e o átrio direitos, que, somado à pressão do átrio direito (o valor mais utilizado é o de 10 mmHg), resulta no equivalente à pressão sistólica da artéria pulmonar (na ausência de obstrução ao fluxo entre ventrículo direito e artéria pulmonar) (Figura 3).[9-11] A velocidade máxima de regurgitação pulmonar na diástole correlaciona-se com a pressão média da artéria pulmonar.[12]

Figura 3. Estimativa da pressão sistólica pulmonar pelo refluxo tricúspide. Plano apical 4-câmaras mostrando refluxo importante (quadro superior esquerdo). Doppler contínuo com estimativa da pressão sistólica pulmonar em 74 mmHg. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

O parâmetro hemodinâmico ideal para avaliação de doença arterial pulmonar é a resistência do leito arteriolar pulmonar. Essa resistência só pode ser estimada por meio de cateterismo, visto que não é possível, até o momento, determinar de forma quantitativa a pressão de capilar pulmonar e a pressão do átrio esquerdo por métodos não-invasivos. Alguns estudos utilizando intervalos de tempo sistólico do ventrículo direito tentaram diferenciar situações com alta resistência vascular pulmonar das de baixa resistência, porém outros estudos não confirmaram esses dados.[9,10]

Uma das mais freqüentes indicações da ecocardiografia é na avaliação da função ventricular (Tabela IV). A análise da função sistólica ventricular esquerda já tem parâmetros bem definidos[13,14] (ver Seção 3, Capítulo 6). Pelo modo-M é possível a estimativa da fração de encurtamento (ΔD%), que corresponde à porcentagem de alteração entre os diâmetros sistólico e diastólico, e a fração de ejeção que é calculada pelas medidas dos respectivos volumes. A fração de ejeção também pode ser calculada pela planimetria da imagem ventricular bidimensional, e o modelo mais utilizado é o método de Simpson modificado.

Tabela IV. Métodos de avaliação da função ventricular pela ecocardiografia

Sistólica:
- Modo-M:
  - fração de encurtamento (ΔD%)
  - fração de ejeção
- Modo bidimensional:
  - fração de ejeção
- Doppler:
  - primeira derivada da pressão ventricular (dP/dt)
  - índice de *performance* miocárdica
  - Doppler tecidual

Diastólica:
- Doppler pulsátil:
  - fluxo através das valvas atrioventriculares
  - fluxo das veias hepáticas e pulmonares
- Doppler tecidual
- Modo-M colorido

Na presença de insuficiência mitral, a análise da curva espectral do Doppler contínuo permite o cálculo da primeira derivada da pressão ventricular (dP/dt), que é um indicador instantâneo da mudança de pressão ventricular durante a sístole, em relação ao tempo. Valores acima de 1.200 mmHg/s indicam função ventricular preservada.[15]

Também por meio do estudo com Doppler podemos calcular o índice de *performance* miocárdica, que permite avaliar simultaneamente as funções sistólica e diastólica do ventrículo utilizando intervalos de tempos de contração e de relaxamento isovolumétricos e tempo de ejeção ventricular.[16] Os valores normais para o ventrículo esquerdo descritos para crianças são de 0,35 ± 0,03.[17] A principal vantagem desse método é que não utiliza fórmulas geométricas, o que é muito útil nas cardiopatias congênitas em que são freqüentes as distorções ventriculares, além de ser de fácil obtenção e de ter boa reprodutibilidade (Figura 4).[17,18]

Recentemente, foi desenvolvido o Doppler tecidual, que permite avaliar a velocidade de movimentação do miocárdio, tanto na sístole como na diástole, complementando outras técnicas ecocardiográficas para análise da função ventricular.[19]

A análise da função diastólica é feita pelas técnicas de Doppler convencional, pelo Doppler tecidual e, mais recentemente, pelo modo-M colorido.[20] A diástole é um período do ciclo cardíaco bastante complexo, que sofre interferências de uma variedade de fatores como complacências atrial e ventricular, pré e pós-carga, freqüência cardíaca, idade e sexo. Nos pacientes com cardiopatias congênitas, essa interferência é ainda maior devido a uma série de alterações circulatórias inerentes às alterações anatômicas. Por isso, nenhum índice de função diastólica demonstrou ser, isoladamente, um bom indicador para avaliação da função diastólica nas cardiopatias congênitas, razão pela qual ainda precisam ser testados em um maior número de pacientes e de cardiopatias, para serem validados.

As formas descritas de avaliação quantitativa do ventrículo esquerdo ainda não demonstraram ser aplicáveis e reprodutíveis, para o ventrículo direito e os ventrículos "únicos" (conexão atrioventricular univentricular), devido a suas particularidades geométricas, sendo na maioria das vezes utilizada avaliação subjetiva qualitativa, pela imagem bidimensional. Por isso, os métodos utilizando Doppler convencional, como dP/dt e índice de *performance* miocárdica, e o Doppler tecidual têm sido utilizados, com maior freqüência, para a avaliação desses ventrículos.[18]

Estudamos a função ventricular direita de 44 pacientes no pós-operatório tardio da operação de Senning, e verificamos que o dP/dt e a fração de ejeção obtidos pela ecocardiografia não apresentou correlação satisfatória com a fração de ejeção pela ressonância magnética. Utilizando o índice de *performance* miocárdica, obtivemos o valor de corte de 0,47 (sensibilidade de 75% e especificidade de 62,5%), abaixo do qual os pacientes apresentavam função ventricular direita preservada.[18] Na literatura, os valores normais deste índice para o ventrículo direito de crianças sem cardiopatia são de 0,32 ± 0,03.[17]

A mais nova modalidade da ecocardiografia que vem sendo desenvolvida há duas décadas é a ecocardiografia tridimensional. A forma de aquisição das imagens, inicialmente por meio de demoradas reconstruções tridimensionais, desenvolveu-se acentuadamente, e hoje já existem aparelhos comercialmente disponíveis com aquisição das imagens transtorácicas em tempo real.[21,22] Atualmente, já estão disponíveis comercial-

Figura 4. Esquema de cálculo do índice de performance miocárdica (IPM) (acima), e fluxos da regurgitação tricúspide e da via de saída do ventrículo direito, após operação de Senning (abaixo). AV = atrioventricular; PPE = período pré-ejetivo; TCI = tempo de contração isovolumétrica; TE = tempo de ejeção; TRI = tempo de relaxamento isovolumétrico; período pré-ejetivo.

mente transdutores com freqüência de 2 a 7 MHz, pouco maiores que os transdutores pediátricos convencionais, bidimensionais.

As principais indicações da ecocardiografia tridimensional são para avaliação da função e do volume ventricular e melhor definição anatômica de algumas cardiopatias (Figura 5) (Tabela V).[21,22]

Seliem et al.[21] estudaram setenta pacientes com cardiopatias congênitas e observaram como vantagens do exame tridimensional em relação ao bidimensional: novos planos de visibilização dos defeitos, melhor avaliação da morfologia das valvas e via de saída dos ventrículos e, em 84% dos casos, o exame tridimensional complementou informações que não foram bem avaliadas pelo bidimensional.

Na avaliação da função e do volume ventriculares, o estudo tridimensional permite medidas diretas, sem necessitar de suposições geométricas, o que é muito importante na avaliação ventricular direita e de ventrículos únicos. Além disso, muitas vezes, em pacientes

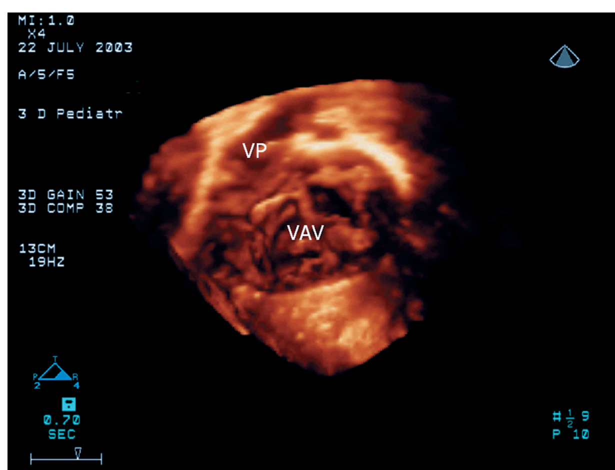


Figura 5. Ecocardiograma tridimensional de defeito do septo atrioventricular mostrando a valva atrioventricular única (VAV) e a via de saída do ventrículo direito. VP = valva pulmonar.

Tabela V. Indicações da ecocardiografia tridimensional
1) Avaliação da função e volume ventriculares
Ventrículo esquerdo:
– estenose aórtica crítica, defeito do septo atrioventricular desbalanceado
Ventrículo direito:
– anomalia de Ebstein
– transposição corrigida das grandes artérias
– pós-operatório de cirurgias de correção no nível atrial de transposição das grandes artérias
Ventrículo único:
– avaliação pré e pós-operatória das operações do tipo Glenn e Fontan
2) Avaliação anatômica
Defeitos septais
– comunicações interatrial e interventricular
– defeito do septo atrioventricular
– fechamento percutâneo dos defeitos septais
Lesões valvares
Cardiopatias complexas
Anomalias de conexão venosa
Anomalias do arco aórtico
Anéis vasculares

Tabela VI. Indicações da tomografia computadorizada
Anomalias de *situs* e isomerismo em cardiopatias complexas
Anomalias do retorno venoso sistêmico e pulmonar:
Conexão anômala das veias pulmonares (principalmente em anomalias complexas)
Conexão anômala venosa sistêmica
Obstrução das veias pulmonares
Obstrução dos túneis intra-atriais da operação de Senning ou Mustard
Anomalias das conexões atrioventricular e ventrículo-arterial:
Adjuvante em anomalias complexas
Anomalias das artérias:
Origem anômala das artérias coronárias em jovens e adultos
Estenose supravalvar pulmonar e supravalvar aórtica
Aneurisma do seio de Valsalva
Coartação da aorta
Anéis vasculares
Atresia pulmonar
Estenose das artérias pulmonares centrais
Colaterais sistêmico-pulmonares

com estenose aórtica crítica defeitos do septo atrioventricular desbalanceados ou atresia pulmonar com septo íntegro, o cálculo do volume ventricular é fundamental para decidir entre uma correção uni ou biventricular.

As vantagens desse exame são que permite a aquisição e o armazenamento de todo o volume cardíaco em poucos ciclos cardíacos, reduz o tempo de exame e possibilita a avaliação anatômica através de diversos planos obtidos do volume cardíaco armazenado.

Porém, o ecocardiograma tridimensional não deve ser visto como substituto do bidimensional, e, sim, como uma modalidade complementar. Novos estudos clínicos em crianças devem ser realizados, com melhoras tecnológicas, ampliando as indicações do método.

Tomografia computadorizada

Outro exame subsidiário utilizado mais recentemente, contribuindo para avanços no diagnóstico e tratamento das cardiopatias congênitas, é a tomografia computadorizada de multidetectores. Por ser um método não-invasivo, também permite informações complementares, sendo indicado em várias cardiopatias (Tabela VI) (Figura 6). Vale ressaltar sua judiciosa indicação, principalmente em neonatos e crianças, no que pese a radiação ionizante inerente ao método. Como utiliza menos contraste e radiação que a angiografia, a tomografia tem substituído algumas indicações da an-

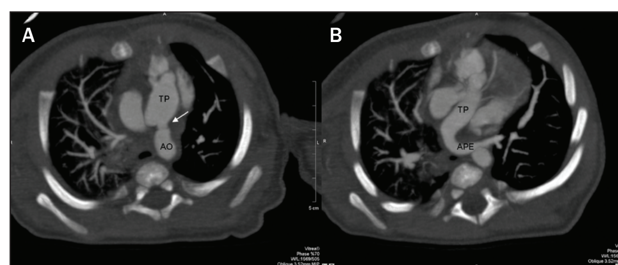


Figura 6. Tomografia computadorizada de multidetectores (plano axial) de um *sling* de artéria pulmonar em uma criança com tetralogia de Fallot e compressão de traquéia. A: tronco pulmonar dilatado (TP), canal arterial (seta) e aorta descendente (AO); B: tronco pulmonar e artéria pulmonar esquerda, com origem mais à direita do tronco pulmonar e trajeto em direção ao pulmão esquerdo, e ausência da origem da artéria pulmonar direita no mesmo plano.

giografia, embora esta ainda seja um método necessário para intervenções percutâneas.[23,24]

Ressonância magnética

A ressonância magnética é um exame complementar, que também vem sendo utilizado mais recentemente no diagnóstico das cardiopatias congênitas. Como método não-invasivo, permite também estudos seriados com informações suplementares.

Esse método obtém imagens por meio de várias técnicas como spin eco, gradiente eco e em codificação de velocidades, hoje disponíveis comercialmente na maioria dos equipamentos. Além dessas imagens planares estáticas e dinâmicas, avanços computacionais têm permitido a reconstrução tridimensional do coração, grandes vasos e estruturas circunvizinhas.

A ressonância magnética é geralmente realizada após, ou complementando, o exame ecocardiográfico em neonatos e crianças pequenas. É o exame de escolha em crianças maiores, adolescentes e adultos para análise das estruturas extracardíacas e cardiopatias complexas, e após cirurgias para avaliação de volume e função ventriculares, bem como outras anomalias que necessitam de retalho cirúrgico transanular ou condutos (Figuras 7, 8, 9 e 10) (Tabela VII).[25-28]

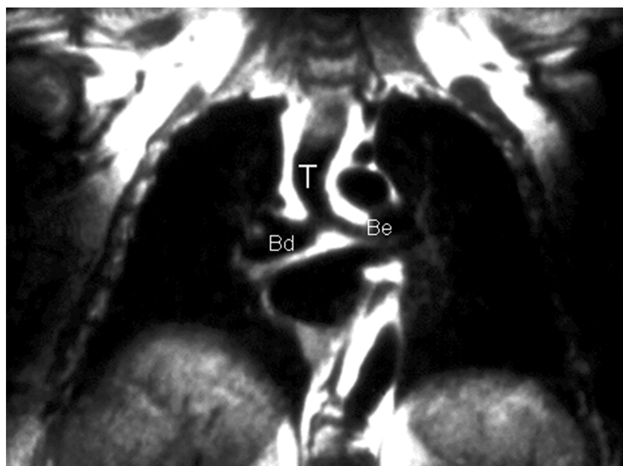


Figura 7. Ressonância magnética, corte coronal, mostrando a árvore brônquica para definição de *situs*. T = traquéia; Bd = brônquio direito; Be = brônquio esquerdo.

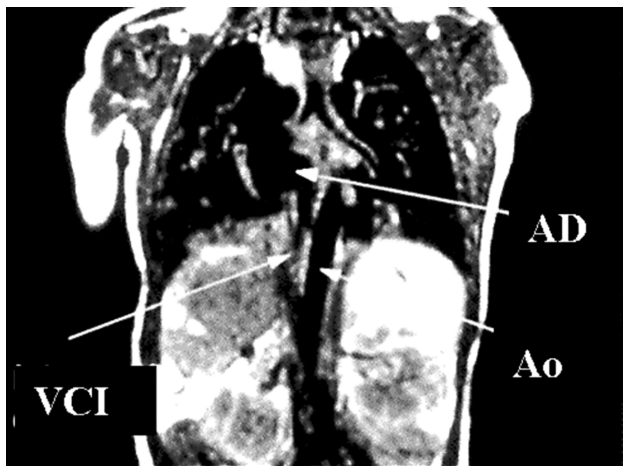


Figura 8. Ressonância magnética, corte coronal, mostrando a interrupção da veia cava inferior. AD = átrio direito; Ao = aorta; VCI = veia cava inferior.

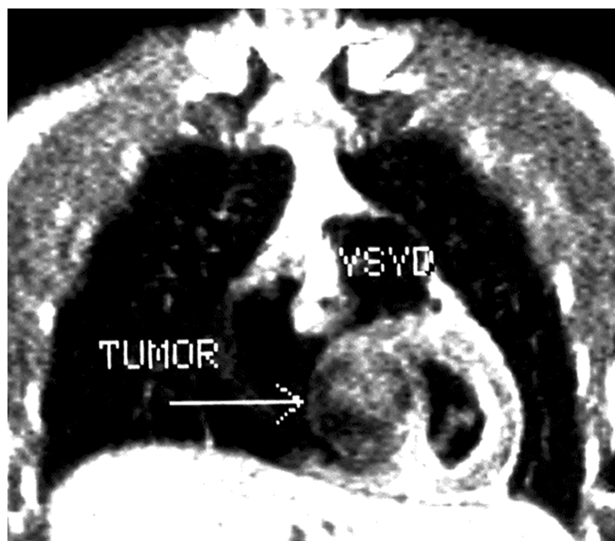


Figura 9. Ressonância magnética, corte coronal, mostrando um grande tumor no septo interventricular (seta), com obstrução da via de saída do ventrículo direito (VSVD).

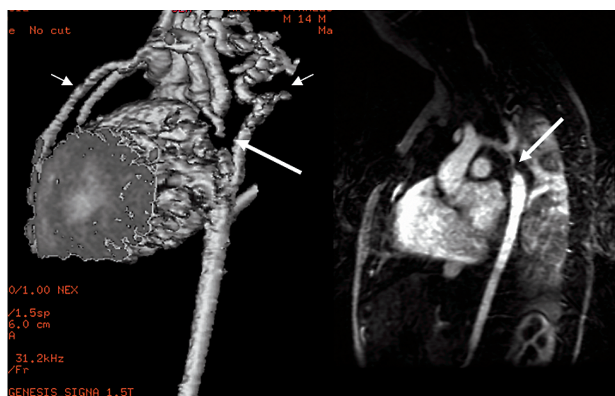


Figura 10. À esquerda, reconstrução tridimensional mostrando coarctação grave (seta grande) e exuberante circulação colateral (setas pequenas). À direita, reformatação mostrando todo o eixo longo da aorta, com coartação grave (seta), após a emergência da artéria subclávia esquerda.

Esse método também possui algumas limitações, como a presença de marca-passo e *clips* metálicos cerebrais ou oculares, que contra-indicam o exame. É muito importante a cooperação do paciente no sentido de permanecer imóvel durante o exame, uma vez que sua movimentação pode degradar a qualidade de imagem, e a sedação de crianças pequenas ou adolescentes e adultos claustrofóbicos se faz necessária. Além disso, pacientes instáveis clinicamente necessitam de monitorização, o que pode prejudicar a realização do exame.[25-28]

Tabela VII. Indicações da ressonância magnética
1) Avaliação inicial e acompanhamento de adultos com cardiopatias congênitas
2) Anomalias de *situs* em cardiopatias complexas
3) Anomalias do retorno venoso sistêmico:
– conexão anômala das veias pulmonares (principalmente em anomalias complexas)
– conexão anômala venosa sistêmica
– obstrução das veias pulmonares
– obstrução dos túneis intra-atriais da operação de Senning ou Mustard
3) Anomalias dos ventrículos:
– comunicação interventricular associada com anomalias complexas
– aneurismas ventriculares e divertículos
– massas endocavitárias e extracavitárias
– cálculo de massa, volume e função dos ventrículos
4) Anomalias das valvas semilunares:
– insuficiência valvar pulmonar
– estenose supravalvar pulmonar e supravalvar aórtica
5) Anomalias das artérias:
– aneurisma do seio de Valsalva
– coarctação da aorta
– anéis vasculares
– origem anômala das artérias coronárias em crianças e adultos
– atresia pulmonar
– estenose das artérias pulmonares centrais
– colaterais sistêmico-pulmonares

Atualmente, estão em curso novos estudos para avaliação de estenoses periféricas das artérias pulmonares e anomalias das artérias coronárias em neonatos, o que poderá ampliar a capacidade diagnóstica do método.

Resumo

A evolução tecnológica dos equipamentos de radiografia de tórax, ecocardiografia, angiografia, tomografia e ressonância magnética tem permitido um avanço inestimável no diagnóstico da maioria das cardiopatias, em especial as do grupo de pacientes pediátricos. Os métodos aqui descritos permitem, além da avaliação anatômica, uma completa análise do estado funcional das anomalias congênitas. Cada exame deve ser indicado e interpretado levando-se em conta sua potencialidade e limitações, visando obter a maior quantidade de informação que, isolada ou em associação com outros exames, oriente o cardiologista pediátrico no atendimento dos pacientes.

Bibliografia

1. Reidy JF. The chest radiograph. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M (eds.). Paediatric Cardiology. London: Churchill Livingstone, 2002; 285-93.
2. Atik E. Importância da correlação clínico-radiográfica na aproximação diagnóstica das cardiopatias congênitas. Arq Bras Cardiol 2004; 83:365-7.
3. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, et al. Diretriz para indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica. Arq Bras Cardiol 2004; 82(supl II).
4. Andrade JL, Moisés VA, Leal SMB. Ecocardiografia na indicação cirúrgica das cardiopatias congênitas sem o emprego do cateterismo cardíaco. In: Sousa AGMR, Mansur AJ (eds.). SOCESP Cardiologia Segundo Volume. São Paulo: Atheneu, 1996; 125-32.
5. Tworetzky W, McElhinney DB, Brook MM, et al. Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital heart defects. J Am Coll Cardiol 1999; 33:228-33.
6. Andrade JL, Campos Filho O, Moisés VA, et al. Ecodopplercardiografia nas principais cardiopatias congênitas acianogênicas e cianogênicas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1993; 1:37-44.
7. Morhy SS, Parga JR, Andrade JL. Métodos por imagem no diagnóstico das cardiopatias congênitas. In: Nobre F, Serrano Jr. CV (eds.). Tratado de cardiologia – SOCESP. 1ª ed. Barueri: Manole, 2005; 1337-44.
8. Soares AM, Leal SMB, Andrade JL. Estado atual da ecocardiografia transesofágica nos pacientes com cardiopatia congênita. Rev Bras Ecocardiogr 2002; XV:21-34.
9. Leal SMB, Fischer CH, Machado CV. A ecocardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1997; 7:665-73.
10. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, et al. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. J Am Coll Cardiol 1987; 9:549-54.
11. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. J Am Coll Cardiol 1985; 6:750-6.
12. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74:484-92.
13. Guerra VC, Leal SMB, Andrade JL. Função ventricular sistólica esquerda nas cardiopatias congênitas. Rev Bras Ecocardiogr 2002; XV: 11-21.
14. Morhy SS. Cardiomiopatia dilatada em crianças – existe um preditor ecocardiográfico de prognóstico? Arq Bras Cardio 2004; 82:501-2.
15. Bargiggia GS, Bertricci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuos wave Doppler-echocardiography: validations studies at cardiac catheterization. Circulation 1989; 80:1287-92.
16. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol 1995; 26:135-6.
17. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11:849-56.
18. Morhy SS, Andrade JL, Soares AM. Non-invasive assessment of right ventricular function in the late follow-up of Senning procedure. Cardiol in the Young 2005.
19. Rychick J, Tian ZY. Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children with Doppler tissue imaging. Am J Cardiol 1996; 77:1254-77.
20. Border WL, Michelfelder EC, Glascock BT, et al. Color M-mode and Doppler tissue evaluation of diastolic function in children: simultaneous correlation with invasive indices. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:988-94.
21. Seliem MA, Fedec A, Cohen MS, et al. Real time 3-dimensional

echocardiographic imaging of congenital heart disease using matrix-array technology: freehand real time scanning adds instant morphologic details not well delineated by conventional 2-dimensional imaging. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19:121-9.
22. Bosch AE, Robbers-Visser D, Krenning B, et al. Real time transthoracic three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular volume and ejection fraction in congenital heart disease. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19:1-6.
23. Leschka S, Oechslin E, Husmann L, et al. Pre and postoperative evaluation of congenital heart disease in children and adults with 64-section CT. Radiographics 2007; 27:829-46.
24. David J. Brenner, Eric J. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007; 357:2277-84.
25. Diretriz de resonância e tomografia cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia: sumário executivo. Arq Bras Cardiol 2006; 87(3).
26. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. Eur Heart J 2004; 6:1-26.
27. Valente AM, Powell AJ. Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease. Cardiol Clin 2007; 25:97-110.
28. Tsai-Goodman B, Geva T, Odegard KC, Sena LM, Powell AJ. Clinical role, accuracy and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants. Am J Cardiol 2004; 94:69-74.

Capítulo 3

Terapêutica Clínica nas Cardiopatias Congênitas

Cyanna Valéria Leonardi Ravetti
Gustavo Foronda

Pontos-chave

- As apresentações mais freqüentes dentro das diversas apresentações clínicas das cardiopatias congênitas e que têm necessidade de tratamento clínico imediato são a insuficiência cardíaca congestiva, as crises de cianose e a hipertensão pulmonar.
- É importante identificar a etiologia da insuficiência cardíaca e remover a causa subjacente, com o tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas e valvopatias.
- A presença clínica de cianose é devida à presença no sangue arterial com uma determinada concentração de hemoglobina reduzida, ou seja, a cada 100 ml de sangue temos 5 g de hemoglobina não combinada com oxigênio.
- Nas crises de cianose secundárias, a obstrução dinâmica na abordagem visa ao tratamento de emergência, às medidas de suporte para prevenção e ao tratamento cirúrgico de urgência.
- A hipertensão pulmonar é definida como um grupo de doenças caracterizado por um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) que conduz a falência do ventrículo direito e morte prematura ocasionada pela alteração da arteríola pulmonar e do sistema venoso pulmonar (tornam-se constritos e espessados, aumentando a resistência dos pulmões ao fluxo sangüíneo).

Introdução

As cardiopatias congênitas são um grupo heterogêneo de doenças, com uma variabilidade muito grande em termos de apresentação estrutural anatômica e de apresentações clínicas, e conseqüentemente, com uma gama muito extensa de possibilidades terapêuticas. Junto a essa diversidade de quadros clínico-funcionais, a faixa etária pediátrica também apresenta diversas peculiaridades que devem sempre ser lembradas no momento da opção por determinada terapêutica. Com desenvolvimento progressivo dos métodos diagnósticos, do conhecimento fisiopatológico e, principalmente, do arsenal medicamentoso, as possibilidades terapêuticas disponíveis se multiplicam rapidamente, por vezes dificultando e confundindo o raciocínio clínico.

A resposta a medicamentos é variável de acordo com o estágio de desenvolvimento da criança, e a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dos agentes apresentam variações próprias da idade e são influenciadas pela quantidade de água corporal, maturação enzimática e concentração de proteínas plasmáticas.[1] As vias de depuração (hepática e renal) são limitadas nos recém-nascidos, principalmente nos prematuros, e as vias de eliminação desenvolvem-se consideravelmente no primeiro ano de vida.

A distribuição do agente é influenciada pela concentração sangüínea, a quantidade do agente ligada a proteínas e as de solubilidade. Os recém-nascidos apresentam uma proporção de água maior (80%) do que os adultos (60%), e a concentração de proteínas plasmáticas e seus sítios de ligação ficam rapidamente saturados, aumentando a fração livre e ativa dos agentes. A eliminação dos agentes ocorre pelo metabolismo (biotransformação) e pela excreção, e os lactentes são caracterizados como metabolizadores lentos, embora existam alguns agentes que são mais rapidamente metabolizados nos lactentes do que nos adultos, como a digoxina, a teofilina, o fenobarbital e a fenitoína.[2] O principal mecanismo de biotransformação é o hepático, e suas funções são reduzidas no período neonatal.[3] A via renal é a via de excreção mais importante e seu comportamento varia de acordo com o grau de desenvolvimento da criança, e, no nascimento, a função renal

é limitada por causa da imaturidade anatômica e funcional dos rins.[4]

O aumento da taxa de filtração glomerular é maior no recém-nascido a termo do que no prematuro e esse aumento é secundário ao aumento do débito cardíaco, que é associado a alterações na resistência vascular renal, resultando em um aumento da permeabilidade da membrana glomerular.[5] No primeiro mês de vida, a filtração glomerular equivale a 30% do adulto ou a um terço do esperado pelo tamanho e superfície corpórea. Ela só atinge níveis do adulto em torno da metade do segundo ano de vida. A secreção tubular ativa também é reduzida no recém-nascido, prejudicando a excreção de agentes que utilizam esse mecanismo, como penicilina, cefalotina e indometacina. Alterações na atividade de enzimas pancreáticas ocorrem até os três meses de idade e os agentes que necessitem da ação dessas enzimas terão biodisponibilidade muito variável.

Apresentações clínicas

As apresentações mais freqüentes dentro das diversas apresentações clínicas das cardiopatias congênitas e que têm necessidade de tratamento clínico imediato são a insuficiência cardíaca congestiva, as crises de cianose e a hipertensão pulmonar. Ainda têm importância, em razão do grande impacto funcional, apesar da baixa incidência nessa faixa etária, os quadros de trombose.

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca pode ser caracterizada como uma incapacidade do coração de proporcionar suprimento adequado de sangue, em relação ao retorno venoso e às necessidades metabólicas (incluindo o crescimento) e tissulares, em repouso ou esforço físico, ou fazê-lo apenas com elevadas pressões de enchimento. Existem várias condições na criança que podem causar insuficiência cardíaca, sendo muito importante para o diagnóstico etiológico na época do aparecimento de sinais e sintomas. A insuficiência cardíaca é freqüentemente causada por distúrbios da contratilidade miocárdica, quando a inapropriada perfusão tecidual é conseqüente à redução do débito cardíaco. Ela ainda pode ser conseqüência de uma carga que exceda a sua capacidade de trabalho, como no caso de hipermetabolismo, ou que interfira no enchimento ventricular, em condições de pós-carga reduzida. O débito cardíaco é normal ou aumentado, mas inadequado à demanda metabólica dos tecidos.

Na criança, em particular no recém-nascido e no feto, a pré-carga (volume de sangue que chega ao coração na diástole) sofre grandes variações devido a mínimos estímulos fisiológicos ou a doenças; a pós-carga (tensão na parede ventricular para que ocorra a ejeção) também tem a resposta diferenciada, em razão da viscosidade sangüínea, da espessura maior da parede ventricular e das alterações da resistência vascular pulmonar e periférica dessa faixa etária. No recém-nascido e no feto, há uma quantidade menor de miofibrilas que não gera a mesma pressão sistólica ou tensão de parede que o coração de crianças maiores e adultos.

No músculo cardíaco em processo de hipertrofia, acentua-se a síntese protéica, e sarcômeros neoformados são incorporados ao miocárdio nativo, levando ao aumento do número de unidades contráteis. No entanto, a actina e a miosina, que são sintetizadas sob ação desses genes anormalmente ativados, apresentam uma composição diferente das normais, tendo como resultado um aumento da massa muscular do coração com uma capacidade contrátil progressivamente diminuída.

A queda do débito cardíaco é detectada pelo estiramento miofibrilar e pela estimulação de presso-receptores em vários locais, como artérias, grandes vasos e câmaras cardíacas. A subativação desses receptores leva à resposta fisiológica mediada pelo sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação da via vasopressina pelo hipotálamo. O efeito dessa ativação leva a retenção de sódio e água, vasoconstrição renal e na circulação sistêmica, e estimulação cardíaca com aumento do inotropismo e do cronotropismo. A redução do fluxo renal leva a um aumento da reabsorção de sódio na tentativa de aumentar o volume circulante, levando a um desbalanço de fluidos e eletrólitos, aumento do volume corporal total, aumento do enchimento cardíaco e agravamento da congestão pulmonar e sistêmica.[6]

Além da disfunção sistólica, a modificação do miocárdio predispõe a desarranjos diastólicos, com aumento da síntese de colágeno que leva a uma maior rigidez do músculo cardíaco, restringindo a capacidade continente das câmaras e causando elevação da pressão diastólica, com conseqüente congestão venosa.

O Studies of Left Ventricular Disfunction (SOLVD)[7] revela que o aumento do peptídeo atrial natriurético (ANP) plasmático em indivíduos assintomáticos pode ser um fator preditor de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Os sinais e sintomas se caracterizam por piora da função miocárdica, e sinais objetivos de retenção hídrica representada por sinais de congestão venocapilar pulmonar e venosa sistêmica. A apresentação clínica pode variar dependendo da idade da criança e da etiologia da insuficiência cardíaca. Taquicardia é o sinal mais comum de diminuição da função miocárdica; ela resulta do aumento de catecolaminas. Uma freqüência cardíaca > 160 batimentos por minuto (bpm) em lactentes e 100 bpm em crianças em repouso é um achado comum e torna-se muito mais elevada ao exercício leve.[9] Uma terceira bulha com ritmo de galope pode ser auscultada, e sudorese excessiva é observada em crianças durante a alimentação por causa da estimulação adrenérgica. Fadiga excessiva é co-

mum, com crianças tornando-se exaustas com o esforço da alimentação e crianças maiores com a diminuição da tolerância ao exercício. Irritabilidade é comum. Déficit de ganho pôndero-estatural é decorrente da diminuição da ingestão calórica e do aumento das necessidades calóricas em razão do estado hipermetabólico, sendo o peso mais afetado do que a estatura. Perfusão periférica diminuída, pulsos finos, palidez e hipotensão são manifestações de baixo débito cardíaco. A queda da pressão sangüínea é um sinal tardio de falência cardíaca e em lactentes com falência ventricular grave, especialmente pela presença de lesões obstrutivas, como coarctação de aorta, síndrome da hipoplasia do coração esquerdo e estenose aórtica.[8]

Em recém-nascidos, um sinal importante de congestão pulmonar é a presença de taquipnéia. Quando o edema intersticial é leve, o único sinal será taquipnéia com freqüência respiratória > 50 mpm em repouso. Com o aumento de edema intersticial, a complacência pulmonar diminui e aumentam os sinais de esforço respiratório com retrações intercostais e batimento de asa de nariz. As trocas gasosas podem ser prejudicadas com queda da PaO_2 e após aumento da $PaCO_2$, causando cianose leve. Em crianças maiores, dispnéia progressiva aos esforços (grandes, médios e pequenos) pode ocorrer, evoluindo para dispnéia em repouso e ortopnéia. Estertores são um outro sinal de falência cardíaca grave; são auscultados por causa do acúmulo de líquido no alvéolo ou pela presença de infecção. O broncoespasmo é o resultado de edema da mucosa bronquial e aumento de secreção bronquial. Compressão das vias aéreas superiores por distensão das artérias pulmonares ou aumento do átrio esquerdo também pode ser causa de broncoespasmo e ser confundido com asma brônquica. Tosse crônica é um sintoma decorrente do edema bronquial e pode ser observada em crianças maiores. Hepatomegalia é o mais consistente sinal de congestão venosa sistêmica e é o resultado do aumento da quantidade de sangue na circulação portal, assim como a dor à palpação é um indicativo de distensão aguda da cápsula hepática. Na falência ventricular direita, os sintomas resultantes da congestão venosa sistêmica são relacionados à sensação de plenitude pós-prandial, dor em hipocôndrio direito e epigástrio. Distensão das veias do pescoço é evidente em crianças com pulsações venosas visíveis acima da clavícula quando elas estão sentadas e indica elevação da pressão venosa. Como resultado da retenção de sódio e água, o líquido é acumulado em tecidos moles como em região sacral e periorbital. Edema periférico é incomum em recém-nascidos e lactentes e indica falência cardíaca grave. Grandes acúmulos de líquidos podem se manifestar como derrame pleural, pericárdico ou ascite. Finalmente, palpitações, síncope e pré-síncope são manifestações relacionadas a arritmias atriais e ventriculares.

O ecocardiograma mostra importantes subsídios para investigação etiológica, anatômica e funcional na insuficiência cardíaca, evidenciando dilatação ventricular e aumento da espessura da parede e avaliação da função ventricular, tanto sistólica como diastólica. Uma fração de encurtamento normal é de 30% a 40% com valores discretamente mais altos em neonatos.[9]

A regurgitação das valvas atrioventriculares, mitral ou tricúspide é freqüente por causa da sobrecarga de volume. O ecocardiograma também avalia complicações como trombos, vegetações e derrames pericárdicos, assim como avaliação de gradientes e hipertensão pulmonar. O eletrocardiograma não indica alterações específicas da disfunção ventricular, mas é útil no diagnóstico dos defeitos cardíacos estruturais.[10]

A insuficiência cardíaca na faixa pediátrica apresenta um prognóstico diferente dos adultos. A maturidade miocárdica é diretamente proporcional à idade, podendo ocorrer insuficiência cardíaca sem alteração da contratilidade miocárdica. A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca tem como causas possíveis a intervenção hemodinâmica ou cirúrgica, sendo a falência cardíaca freqüente no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A morbidade e a mortalidade aumentam com a queda da fração de ejeção e a dilatação progressiva dos diâmetros sistólicos e diastólicos.

O tratamento correto pode mudar a história natural da insuficiência cardíaca, tornando-a menos limitante e menos maligna. Detecção precoce e pronta intervenção são as chaves para o sucesso do tratamento da insuficiência cardíaca. A identificação dos pacientes em fase inicial permite, por meio de adequada terapêutica, prevenir ou retardar o aparecimento dos sintomas. Nas formas mais avançadas, o tratamento reduz os sintomas e a mortalidade. O objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas e a melhora da capacidade funcional, a prevenção do desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca, a atenuação do remodelamento miocárdico e a conseqüente redução da mortalidade. É importante identificar a etiologia da insuficiência cardíaca e remover a causa subjacente, com o tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas e valvopatias (Tabela I).

O tratamento clínico, com medidas não-farmacológicas e farmacológicas, deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja firmado, seja nos casos cirúrgicos melhorando as condições do paciente para uma possível abordagem cruenta, seja nos casos eminentemente clínicos. No tratamento não-farmacológico, o controle da ingestão de sal é uma medida que sempre auxilia no controle dos quadros congestivos. A correção de distúrbios hidroeletrolíticos e o controle de temperatura são medidas gerais importantes para evitar a piora da função ventricular. Restrição hídrica pode ser necessária nas formas avançadas.[11] O tratamento farmacológico tem papel fundamental no controle dos pacientes. O arsenal terapêutico é muito amplo, com diversidade muito grande de agentes disponíveis no tratamento da insuficiência cardíaca, portanto o conhecimento de suas ações e seus efeitos colaterais é fundamental para

Tabela I. Etiologia da insuficiência cardíaca em pediatria	
1. Cardiopatias congênitas	
Sobrecarga de pressão	Estenose aórtica
	Coarctação de aorta
	Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo
Sobrecarga de volume	Defeitos do septo ventricular
	Persistência do canal arterial
	Defeitos do septo atrial
	Truncus arteriosus
	Janela aorto-pulmonar
	Ventrículo único
Paliação dos defeitos	Bandagem da artéria pulmonar
	Abertura de *shunts* intracardíacos
2. Arritmias cardíacas	
3. Fibroelastose endocárdica	
4. Doenças do depósito de glicogênio	
5. Miocardites	
6. Cardiomiopatias	
7. Doença de Kawasaki	
8. Febre reumática	
9. Endocardite bacteriana	
10. Causas secundárias	Septicemia
	Doença renal
	Anemia
	Hipertensão
	Cardiomiopatia por adriamicina
	Hipotireoidismo
	Cor pulmonale decorrente de broncodisplasia pulmonar ou fibrose cística

avaliar sua efetividade. A terapia tradicional, com digital e diurético, tem sido incrementada nas últimas décadas com novas medicações e vários agentes farmacológicos com ação principalmente na pós-carga. Pela manipulação de ambos, pré e pós-carga, podemos melhorar a força de contração do coração e aliviar os sintomas dos pacientes. As evidências mostradas nos grandes estudos modificaram o paradigma do tratamento. Sabemos que, para obter bons resultados clínicos, é necessário, além da melhora hemodinâmica e sintomática dos pacientes, reduzir a estimulação neurormonal que está aumentada, intervir na remodelação ventricular, reduzir a atividade simpática e modular o nível aumentado das citocinas.[11]

Um aumento da pré-carga ocorre quando mecanismos compensatórios são ultrapassados pelo grande volume circulante através de uma excessiva retenção de sódio e água e o coração é insuficiente para manipular a sobrecarga de volume. Os diuréticos, por interferirem no transporte tubular renal, eliminam o excesso de líquido. Como diferentes diuréticos atuam sobre diferentes transportadores de íons presentes nos vários segmentos tubulares, esses agentes podem ser classificados pelo tipo de transportador sobre o qual atuam ou pelo local onde têm o maior efeito. Embora a classificação pelo local de ação seja mais conhecida, a tendência atual é classificar os diuréticos pelo seu mecanismo molecular de ação.[13] A classificação dos diuréticos é listada na Tabela II.

Os diuréticos osmóticos, representados pelo manitol, são agentes filtrados pelos glomérulos e não são reabsorvidos pelos túbulos. No túbulo proximal e no segmento fino da alça de Henle, a reabsorção do filtrado glomerular aumenta a concentração de manitol na luz tubular, dificultando a absorção de água e criando um gradiente de concentração; e o sódio inicialmente reabsorvido retorna à luz tubular, causando então uma perda de sódio e água. Seu uso é recomendado na profilaxia da insuficiência renal aguda, baseado na expansão do volume extracelular, evitando o bloqueio de restos celulares. Desse modo, atribuímos o uso do manitol para pacientes submetidos à cirurgia com circulação extracorpórea para diminuir a incidência de insuficiência renal aguda.[14]

Tabela II. Classificação dos diuréticos

Classificação	Agente	Forma	Dose		Início	Duração
			Criança	Adulto		
Diuréticos de alça	Furosemida	Oral	1 a 2 mg/kg/dose 6 a 8 h	20 a 80 mg/dia	0,5 a 1 h	2 h
		IM/E	1 a 2 mg/kg/dose	20 a 80 mg/dose 6 a 12 h	5 min	1 h
	Bumetadina	Oral	> 6 meses 0,015 a 0,1 mg/kg/dose	0,5 a 2 mg/dose	0,5 a 1 h	4 a 6 h
		IM/EV	—	0,5 a 1 mg	5 min	1 a 2 h
Poupadores de potássio	Espironolactona	Oral	1 a 3,3 mg/kg/dia 12/12 h	25 a 100 mg/dia	0,5 a 1 h	48 a 72 h
Tiazídicos	Clotiazida	Oral	< 6 meses 20 a 40 mg/kg/dia > 6 meses 20 mg/kg/dia	250 a 1.000 mg/dose	0,5 a 2 h	6 a 12 h
		IV	< 6 meses 20 a 40 mg/kg/dia > 6 meses 20 mg/kg/dia	250 a 1.000 mg/dose	15 min	2 h

Os diuréticos de alça (inibidores do transportador $Na^+ - 2Cl^- - K^+$) têm como mecanismo de ação a inibição da reabsorção dos eletrólitos no ramo ascendente da alça de Henle, bloqueando o transportador, produzindo um temporário aumento na perfusão renal sem afetar a taxa de filtração e alterar a função do túbulo coletor distal. No final do ramo ascendente da alça de Henle, o líquido tubular é hipotônico, enquanto o líquido reabsorvido é hipertônico. O processo de reabsorção se faz pela ação da $Na^+ - K^+$ – ATPase e o sódio é recuperado através de transporte acoplado ao cloro e potássio. Os diuréticos de alça atuam ligando-se a um terminal de cloro do transportador e inibindo a reabsorção de NaCl na luz tubular. A diurese é significativa, e pode haver eliminação de até 30% do filtrado glomerular, incluindo o potássio. Como na membrana apical das células principais do túbulo distal terminal e túbulo coletor existem canais de sódio, há uma passagem desse íon para dentro da célula, criando um gradiente transepitelial de voltagem responsável pela secreção de potássio para luz tubular através dos canais de potássio.[15] A elevação da concentração tubular de sódio, provocada pelos diuréticos de alça, potencializa os mecanismos já descritos e provoca hipopotassemia. Além do efeito diurético, esses agentes também aumentam, embora de forma variada, o fluxo plasmático renal. O mecanismo é desconhecido, embora pareça depender das prostaglandinas, uma vez que esse efeito é bloqueado por antiinflamatórios não esteróides.[16]

A furosemida é o agente de escolha em cardiopediatria, tanto para os estados congestivos como em situações de insuficiência renal. Pode também ser utilizada na hipertensão arterial sistêmica embora sua indicação deva ser para aqueles pacientes com creatinina acima de 2,0 mg/dl, com preferência aos tiazídicos para os pacientes com função renal preservada.[17] A bumetadina é indicada quando o paciente é alérgico ou irresponsivo ao tratamento com a furosemida, porém, esse agente ainda não foi liberado pela Food and Drug Administration, não existindo ainda dose estabelecida para < 6 meses de idade (Tabela II). A maioria dos efeitos colaterais é decorrente de alterações do balanço hidroeletrolítico. Seu uso inadequado pode causar hiponatremia, hipopotassemia e alcalose hipoclorêmica, além de desidratação, hipotensão, queda de filtração glomerular, episódios tromboembólicos, encefalopatia e síndrome hepato-renal. Alguns pacientes podem evoluir com lesões oto-acústicas, associadas a picos plasmáticos do agente, mas que geralmente são reversíveis. Em casos refratários, podemos utilizar a infusão contínua de furosemida, associada a albumina em casos de hipoalbuminemia, que leva a um aumento da taxa de filtração glomerular e à melhora do volume de diurese, mantendo um nível plasmático do agente mais constante, inclusive diminuindo os efeitos colaterais. A dose pode chegar a 8 mg/kg/dia e até a doses mais altas em casos específicos.

Os antagonistas da aldosterona evitam a reabsorção de sódio e a excreção de potássio por ligação em sítios receptores nos túbulos distais e coletores. Sozinhos, eles apresentam um efeito diurético discreto, mas são usados em associação com tiazídicos ou com um diurético de alça para prevenir perda excessiva de potássio no tratamento da hipertensão arterial e principalmente na insuficiência cardíaca.[20] Também são utilizados nos casos de hiperaldosteronismo primário e secundário. A espironolactona é um antagonista específico da aldosterona, hormônio que estimula a produção de fibroblastos aumentando a fibrose miocárdica. O estudo Rales[12] foi descontinuado antes do previsto em razão de uma diminuição estatisticamente significativa da mor-

talidade em 26% naqueles pacientes com insuficiência cardíaca e que fizeram uso da espironolactona.

Diuréticos tiazídicos, como a clorotiazida, agem no tubo contornado distal, aumentando a excreção de sódio, cloro, água e, em menor proporção, potássio.[18] Eles agem inibindo sobretudo a reabsorção de NaCl provavelmente por bloqueio do transportador Na^+ – Cl^-, competindo com o local de ligação do cloro ao transportador. Seu uso mais freqüente é na hipertensão arterial, mas podem ser utilizados na insuficiência cardíaca, cirrose e edema por nefropatia. São mais comumente usados em adultos que em crianças, sendo menos efetivos na presença de doença renal por causa da piora da função renal.[11] Os efeitos colaterais mais importantes são alterações no balanço hidroeletrolítico, hipopotassemia, hipocloremia, alcalose metabólica e hiperurecemia, e hipotensão. Outros efeitos são a intolerância à glicose, alterações das taxas de colesterol e triglicérides. Existem múltiplas interações com agentes; uma delas é a interação com a quinidina que, provavelmente pela hipopotassemia, pode desencadear *torsade de pointes*.[19]

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como o captopril e o enalapril, que bloqueiam a conversão da angiotensina I para angiotensina II, modificaram significativamente a evolução dos pacientes com insuficiência cardíaca. Os estudos demonstraram tantos benefícios que hoje é quase que obrigatório o uso dessa classe de agentes para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Sabemos que a prescrição de inibidores de ECA para pacientes com disfunção ventricular, ainda assintomáticos, previne ou retarda o aparecimento da descompensação cardíaca. Em pacientes sintomáticos, previne a progressão da doença e reduz a mortalidade, melhorando os sintomas. Seu mecanismo de ação é complexo, tendo atuação na inibição da enzima conversora da angiotensina (carboxipeptidase), sendo esta capaz de fragmentar várias cadeias peptídicas (angiotensina, cininas e neuropeptídeo Y), interferindo na formação de angiotensina II, causando vasodilatação, além da diminuição da formação de aldosterona e aumento da perfusão renal. Os inibidores da enzima de conversão também previnem a degradação de bradicinina, que apresenta propriedades de vasodilatação e pode participar na modulação de liberação de prostaglandinas. Hemodinamicamente, ela atua na redução da pré e pós-carga sem alterar a freqüência cardíaca, diminui a atividade simpática, a vasopressina e o PAI-I (inibidor do ativador do plasminogênio). Ela possui, ainda, ação trófica que provoca uma redução da remodelação miocárdica e vascular. Cuidados na monitorização dos pacientes que recebem redutor da pós-carga são importantes. Hipotensão é um efeito colateral observado freqüentemente em pacientes hipovolêmicos, com diminuição da necessidade de administração de diuréticos; observam-se também alterações no mecanismo da sede como efeito secundário.

Outras classes de vasodilatadores interferem na pós-carga e auxiliam na diminuição do estresse de parede por manipular a carga ventricular. Elas aumentam o débito cardíaco por causar vasodilatação arteriolar, diminuindo tanto a resistência vascular sistêmica como a pulmonar e, conseqüentemente, a pós-carga. Essa redução na pós-carga aumenta o volume diastólico final e o volume de ejeção. Se a freqüência cardíaca ficar constante, o aumento do volume de ejeção resulta em um aumento do débito cardíaco. A venodilatação também ocorre, com ação também na diminuição da pré-carga, provocando como efeito global redução da área cardíaca, do estresse de parede e de carga de trabalho do coração.[21,22] Em pediatria, a associação de vasodilatadores fica mais restrita a situações em que a terapia tradicional com digital e diurético não é suficiente.

Vasodilatadores arteriais, como a hidralazina, atuam quase exclusivamente sobre o leito pré-capilar arteriolar, promovendo relaxamento coronário, cerebral, esplâncnico e renal. Hidralazina produz diminuição da resistência sistêmica arteriolar, levando ao aumento do volume de ejeção e do débito cardíaco. Ela também tem algum efeito sobre a pressão arterial sistêmica, reduzindo-a, e na pressão de enchimento ventricular e resistência vascular pulmonar. Apresenta um discreto efeito inotrópico miocárdico. O desenvolvimento de uma síndrome *lupus-like* tem sido descrita em estudos com pacientes adultos.[21]

Bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina, também têm sido classificados como dilatadores arteriolares. Seu sítio primário de ação é a musculatura arterial lisa, especialmente as coronárias e as artérias periféricas. Esses agentes bloqueiam o movimento do Ca^+ para dentro do miócito, impedindo a formação de pontes entre os filamentos de actina e miosina. Isso provoca subseqüente diminuição do tônus vascular arterial e vasodilatação, produzindo uma redução da pressão arterial, que, por sua vez, estimula o sistema nervoso simpático. Temos então um efeito cronotrópico e inotrópico. No miocárdio imaturo, a nifedipina pode ter um efeito inotrópico negativo, portanto, raramente ela é usada em neonatos ou pacientes com disfunção ventricular grave.

Vasodilatadores mistos, como o nitroprussiato, causam tanto vasodilatação arterial como venosa, produzindo a redução da pré e pós-carga. Semelhantemente à nitroglicerina, os tônus arterial e venoso diminuem, resultando na diminuição da resistência vascular sistêmica e pulmonar, aumentando o débito cardíaco. Nitroprussiato é administrado na forma de infusão contínua. O único problema que pode ocorrer é a toxicidade ao tiocianato mesmo em infusões com baixas doses. O nitroprussiato é decomposto na circulação sangüínea, produzindo íons cianeto, que são metabolizados no fígado, e tiocianato, que é excretado pelos rins. Ele deve ser utilizado com cuidado naqueles pacientes com comprometimento renal e hepático. Os sintomas de toxicidade incluem taquipnéia, perda da consciência e acidose metabólica. Toxicidade pode ocorrer (níveis sangüíneos maiores que 5 a 10 mg/dl) mesmo em baixas doses administradas (se > 72 horas).

Como tratamento para melhorar a contratilidade miocárdica, podemos lançar mão de agentes inotrópicos. Esses agentes incluem glicosídeos, simpaticomiméticos e inibidores da fosfodiesterase (Tabela III).

Os agentes inotrópicos mais comumente utilizados são os glicosídeos cardíacos – a digoxina associada a diuréticos continua sendo a associação freqüentemente utilizada para tratamento de insuficiência cardíaca em crianças. O principal efeito da digoxina resulta da inibição da sódio-potássio ATPase[23] que fornece energia à bomba de sódio-potássio. O sódio intracelular aumenta, causando uma competição com o cálcio para troca dos sítios, resultando em altos níveis de cálcio intracelular que é usado para contração miocárdica tanto em corações normais como em insuficientes.[24] Por causa dessa ação, ele aumenta as pontes de actina e miosina, facilita a entrada de cálcio pelos canais lentos do sarcolema e potencializa a direta liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Também apresenta uma ação neurormonal aumentando a sensibilidade dos reflexos barorreceptores e cardiopulmonares, além de provável ação antialdosterona,[25] contribuindo para diminuição de depósito intersticial de colágeno. Os benefícios clínicos da digoxina incluem a redução da freqüência cardíaca por diminuição do potencial de repouso da membrana, aumento do tônus parassimpático e diminuição da sensibilidade da norepinefrina endógena.[26] O aumento da atividade vagal encurta o período refratário da musculatura atrial, o que é clinicamente útil no tratamento do *flutter* e da fibrilação atrial. Ela também apresenta propriedades antagonistas sobre as catecolaminas periféricas diminuindo o consumo de oxigênio. Após a administração da digoxina, o pico do nível sérico ocorre após trinta a noventa minutos. A digoxina é excretada pelos rins com uma meia-vida de cerca de vinte horas em crianças e quarenta horas em crianças mais velhas com função renal normal. A meia-vida é menor em prematuros por causa da alta eliminação renal.[26] A sua excreção é proporcional à taxa de filtração glomerular, de modo que aproximadamente um terço do agente é excretado diariamente. As doses de digitalização e de manutenção são baseadas de acordo com a idade do paciente (Tabela IV).

A digoxina tem uma margem terapêutica estreita, devendo-se observar sempre sinais de intoxicação digitálica que se caracteriza por vômitos, distúrbios visuais, alterações do sistema nervoso central, bloqueio atrioventricular e outras formas de arritmias. O nível sérico da digoxina para sugerir toxicidade varia com a idade, acima de 4 ng/ml no neonato, crianças entre um mês e um ano de vida acima de 3 ng/ml e após um ano, níveis maiores do que 2 ng/ml.[28] No eletrocardiograma, sinais dos efeitos digitálicos são caracterizados por alterações da repolarização ventricular, encurtamento do QTc, diminuição da amplitude da onda T e da freqüência cardíaca. Já os sinais de intoxicação se caracterizam por um intervalo PR prolongado, bradicardia sinusal acentuada ou bloqueio sinoatrial. Arritmias supraventriculares são mais comuns que as ventriculares em crianças. Em razão dessa margem de segurança muito estreita, a digitalização tem sido evitada como terapêutica de rotina, sendo introduzida diretamente a dose de manutenção.

Tabela III. Agentes inotrópicos

Agente	Dose (µg/kg/min)	Receptor estimulado	Efeitos
Digoxina	Ver Tabela IV	Nenhum	Aumenta a força de contração ventricular Diminui CO e FC e aumenta RVS
Dopamina	1 a 5	Efeito dopaminérgico	Aumenta o fluxo sangüíneo renal e o consumo de oxigênio
	3 a 10	Efeitos dopa e betaminérgicos	Algum efeito sobre a FC, RVS, PAM
	10 a 20	Efeito α-adrenérgico	Aumenta CO, FC, RVS e PAM Aumenta minimamente o fluxo sangüíneo renal
Dobutamina	2 a 5	Efeitos β e β_2	Aumenta CO com mínimo aumento da FC e PMA
	5 a 10	Efeitos β e β_2	Aumenta CO com mínimo aumento na FC e diminui a RVS
Epinefrina	10 a 20	Efeitos α e β e β_2	Aumenta CO e FC. Diminui minimamente RVS e PAM
	0,05 a 0,15	Efeitos α e β e β_2	Aumenta CO e FC. Reduz minimamente fluxo sangüíneo renal
	0,2 a 0,3	Efeito α-dominante	Vasoconstrição periférica, aumento de CO, FC, RVS, PAM, diminui fluxo sangüíneo renal
Norepinefrina	0,05 a 1	Efeitos α e β	Aumenta CO, RVS, PAM
	2 a 16	Efeitos α e β e β_2	Diminui RC e fluxo sangüíneo renal Aumenta RVS, PAM, diminui CO, FC e fluxo sangüíneo renal

Tabela IV. Doses de digoxina[61]

Idade	Dose para digitalização (EV/VO) (mg/kg)	Dose de manutenção (mg/kg/dose)
RNPT	0,01 a 0,02	0,005
RNT	0,03 a 0,04	0,005 a 0,01
Lactentes ≤ 2 anos	0,035 a 0,05	0,01 a 0,015
Crianças > 2 anos	0,025 a 0,05	0,005 a 0,01
	dose máxima 1 a 2 mg	dose máxima 0,125 a 0,25 mg/24 h

RNPT = recém-nascido a pré-termo; RNT = recém-nascido a termo.
Em: Adam F, Emmanouilides G, Riemenschneider T (eds.). Moss'heart disease in infants, children, and adolescents. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.

Os agentes simpaticomiméticos aumentam os níveis de AMP cíclico, de forma a facilitar a movimentação dos canais lentos de cálcio, aumentar o fornecimento de cálcio para o miocárdio e promover o aumento da força contrátil.[29] Esses agentes incluem catecolaminas endógenas e sintéticas, cujos efeitos variam de acordo com sua especificidade para os diferentes receptores adrenérgicos (Tabela V).

Dopamina é uma catecolamina endógena precursora da adrenalina e noradrenalina, que estimula receptores α, β e dopaminérgicos. O grau da ativação do receptor adrenérgico e seus efeitos clínicos são dose-dependentes. Em altas concentrações, a dopamina estimula receptores α_1-adrenérgicos determinando a vasoconstrição e, em baixas concentrações, interage com receptores $\delta 1$ dopaminérgicos vasculares, sobretudo nos leitos renais, mesentéricos e coronários resultando em vasodilatação. Em doses intermediárias, a dopamina aumenta a contratilidade, dilata o leito vascular renal, melhora o fluxo sangüíneo renal e mantém o débito urinário. Em doses convencionais, ela tem pouco efeito sobre a freqüência cardíaca e sobre a resistência vascular sistêmica. Em altas doses, promove aumento dos receptores α_1, aumento da resistência vascular sistêmica elevando excessivamente a pressão arterial. É capaz de provocar taquicardia sinusal e taquiarritmias. A dopamina em doses > 7 μg/kg/min causa vasoconstrição pulmonar, mediada por receptores α-adrenérgicos. Durante a infusão, podem ocorrer náuseas, vômitos, taquicardia, dor anginosa, arritmias, cefaléia e hipertensão.

A dobutamina é um agonista simpático sintético com propriedades β-adrenérgicas puras. Clinicamente ela não apresenta efeitos vasculares seletivos e tem efeito variável sobre a freqüência cardíaca. Com o uso do medicamento, temos aumento da contratilidade, elevação do débito cardíaco e pequeno efeito sobre a resistência vascular pulmonar, não havendo efeito sobre a dilatação da rede vascular renal e efeito cronotrópico e arritmogênico menor do que o da dopamina. A combinação de dopamina com dobutamina parece melhorar a *performance* cardíaca com baixas doses de cada agente, preservando os efeitos da vasodilatação renal e reduzindo o potencial para reações tóxicas.[30] Em pacientes com sobrecarga volumétrica e dilatação do ventrículo esquerdo, o uso de 5 μg/kg/min de dobutamina pode diminuir o fluxo pulmonar/sistêmico (QP/QS), elevando a pressão arterial sistêmica e diminuindo a pressão no átrio esquerdo.[30]

Tabela V. Efeitos clínicos da ativação dos receptores adrenérgicos[21]

Receptor	Localização	Efeitos Clínicos
α	Vasos sangüíneos da pele, mucosa e músculo esquelético. Leito mesentérico e esplâncnico	Vasoconstrição arterial e venosa (aumento RVS, RVP e vasoconstrição periférica)
β_1	Nó sinoatrial e atrioventricular	Aumento da RVP, FC, contratilidade miocárdica, velocidade de condução AV
β_2	Musculatura lisa bronquial, vasos sangüíneos de músculo esquelético e útero	Broncodilatação e diminuição da RVP, vasodilatação mesentérica, esquelética e leito vascular periférico Diminui a RVS
Dopaminérgico	Leitos renal, mesentérico e esplâncnico.	Dilatação dos leitos vasculares renais, mesentérico, coronário e cerebral. Diminui a RVS

Em: Clements J. Sympathomimetics, inotropics, and vasodilators. AACN 1992; 3:395.

A epinefrina é um hormônio endógeno produzido pelas adrenais em resposta ao estresse. Ela possui tanto efeito α como β-adrenérgico. Por sua ação α, produz vasoconstrição esplâncnica, mesentérica, renal, das mucosas e do tecido celular subcutâneo; por sua ação β, ela produz aumento da contratilidade miocárdica. É um importante agente vasopressor que provoca um aumento da pressão arterial principalmente sistólica, proporcionalmente à dose de infusão, aumentando a pressão de pulso, e também relaxamento da musculatura lisa nos vasos do músculo esquelético. A sua principal ação vascular é sobre as arteríolas menores e sobre os esfíncteres pré-capilares em diversos leitos vasculares do corpo. Desse modo, sabemos que eles não exercem nenhuma ação vasoconstritora significativa sobre as arteríolas cerebrais, havendo aumento do fluxo cerebral. Com relação ao fluxo coronário, seu aumento se deve a uma maior duração relativa da diástole. A adrenalina é rapidamente inativada no organismo, pois o fígado é rico em enzimas responsáveis pela sua destruição. O efeito adverso mais temido é o desenvolvimento de arritmias ventriculares, podendo desenvolver fibrilação ventricular quando a epinefrina é utilizada em associação a anestésicos halogenados. O aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio pode produzir isquemia miocárdica e ocasionar dor anginosa em pacientes coronariopatas. Os recém-nascidos são mais suscetíveis a lesão isquêmica, com descrições de ruptura do sarcolema e das mitocôndrias.[32] A adrenalina tem sua indicação em paciente em baixo débito, após cirurgia cardíaca, quando outros agentes inotrópicos foram inefetivos. Ela ainda é o agente de escolha na ressuscitação cardiopulmonar.

Norepinefrina é uma catecolamina endógena que serve como um neurotransmissor do sistema nervoso simpático. Tem efeito α e β-adrenérgico, produzindo um aumento na freqüência cardíaca e na pressão sangüínea.

Os inibidores da fosfodiesterase são derivados da biperidina com ação através da inibição da fosfodiesterase (tipo III) e conseqüente aumento da concentração de AMPc, o que provoca uma elevação do inotropismo e efeito direto na musculatura lisa vascular, aumentando a concentração de GMPc e, portanto, vasodilatação sistêmica e pulmonar. Eles também têm ação no relaxamento miocárdico durante a diástole, sendo muito usados na insuficiência cardíaca diastólica. Eles não causam aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. O seu uso se restringe a adultos por causa das evidências de aumento de mortalidade com a utilização dessa classe de agentes. Agentes disponíveis são a amrinona e a milrinona, com uso quase que exclusivo da milrinona por causa da maior eficácia em termos de ação e potência, e menos efeitos colaterais (trombicitopenia e hipotensão grave). Seu efeito bruto é um aumento do débito cardíaco secundário ao aumento da contratilidade e queda da pré e pós-carga (Tabela VI).

A milrinona melhora a *performance* do ventrículo direito em pacientes com falência do lado esquerdo do coração, aumentando a fração de ejeção e reduzindo o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e sistólico do ventrículo direito.[33]

Sensibilizadores de cálcio (levosimendan) são uma nova classe de agentes com efeito inotrópico e vasodilatador, mediado por alterações cálcio-dependentes de conformação da troponina, causando sensibilização do aparato contrátil aos íons cálcio e melhora da força contrátil, além da abertura dos canais de potássio na musculatura lisa, causando vasodilatação. Eles têm como grandes vantagens menor consumo miocárdico de oxigênio, menor incidência de arritmias e possibilidade de utilização em pacientes β-bloqueados. Ainda não foram liberados para prática pediátrica, pois carecem de mais estudos.

O uso de bloqueadores β-adrenérgicos tem sido cada vez mais considerado para o tratamento da insuficiência cardíaca, por inibir a ativação simpática e reduzir os níveis plasmáticos da noradrenalina. Recentemente, ensaios clínicos controlados realizados com diversos β-bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca crônica mostraram melhora dos sintomas e aumento da função ventricular esquerda e da capacidade funcional. É muito significativo o aumento da fração de ejeção após a utilização dos β-bloqueadores. O efeito secundário mais temido com o uso do agente é o agravamento da insuficiência cardíaca no período inicial do tratamento por causa da supressão abrupta da proteção homeostática adrenérgica, por isso o agente deve ser iniciado com doses baixas. Os estudos realizados com o carvedilol e o bizoprolol mostraram que os pacientes que utilizam β-bloqueadores apresentam diminuição dos episódios de agravamento das síndromes, bem como diminuição do número de hospitalizações.[34]

Hipoxemia e crises de cianose

A presença clínica de cianose é devida à presença no sangue arterial com uma determinada concentração de hemoglobina reduzida, ou seja, a cada 100 ml de sangue temos 5 g de hemoglobina não combinada com oxigênio. A cianose é a expressão clínica da hipoxemia. A avaliação do grau e da gravidade da hipoxemia é medida pela PaO_2 arterial. Em um recém-nascido normal com uma hora de vida, a PaO_2 geralmente é maior que 70 mmHg, com níveis entre 50 e 70 sugestivos de alguma anormalidade, e níveis abaixo de 50 mmHg, anormalidades graves. Em níveis baixos, ocorre acentuada alteração do metabolismo anaeróbico com produção de ácido láctico e pirúvico causando acidose metabólica pela inadequada liberação de oxigênio pelos tecidos.

A cianose pode ser determinada por uma cardiopatia estrutural com diminuição do fluxo pulmonar e *shunt* direita-esquerda (tetralogia de Fallot), por uma circulação em paralelo (transposição da grandes artérias), e por uma situação de câmara única de mistura (ventrículo único). Ainda pode ser determinada por um

Tabela VI. Terapia vasodilatadora em pediatria[20]

Ação	Agente	Mecanismo de ação	Dose	Efeitos
Venodilatador	Nitroglicerina	Ativação de óxido nítrico, que estimula ou altera o AMP cíclico intracelular, causando vasodilatação venosa	0,1 a 5 µg/kg/min 5 a 50 µg/kg/min 50 a 100 µg/kg/min	Vasodilatador pulmonar e sistêmico Diminui a pré-carga e RVP Diminui a pré e pós-carga
Dilatadores arteriais	Nifedipina	Bloqueador de canal de cálcio	0,25 a 0,5 mg/kg/dose de 6 a 8 h	Diminui tônus vascular arterial e PAM Aumenta a FC e contratilidade
	Hidralazina	Atua exclusivamente sobre o leito pré-capilar arteriolar	0,1 a 3 mg/kg	Diminui a resistência arteriolar sistêmica
Vasos dilatadores mistos	Nitroprussiato de sódio	Dilatador da musculatura lisa e arterial	0,5 a 10 mg/kg/min	Diminui a pré-carga, RVP e pós-carga Diminui a freqüência cardíaca
	Amrinona	Inibidor da fosfodiesterase, aumenta o AMP cíclico intracelular	Ataque: 0,75 a 5 mg/kg 5 a 10 µg/kg/min	Aumenta a contratilidade cardíaca e CO Diminui a pressão de enchimento RVP, RVS e TAM
	Milrinona	Inibidor da fosfodiesterase	Ataque: 50 µg/kg 0,374 a 0,75 µg/kg/min	Aumenta a contratilidade cardíaca e CO Diminui pressão de enchimento RVP, RVS e TAM
	Diazóxido	Relaxa a musculatura arterial lisa. Semelhante aos diuréticos tiazídicos sem efeito diurético	2 a 5 mg/kg/dose Máx. 10 mg/kg/dose	Vasodilatação
	Captiopril	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	0,5 a 1 mg/kg/dose a cada 8 h	Vasodilatação e aumento da excreção de sódio. Aumenta fluxo sangüíneo renal Diminui RVS e RVP
	Enalapril	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	0,05 a 0,1 mg/kg/dose a cada 12 h	Vasodilatação e aumento da excreção de sódio

Dados de: Artman M, Grahan T. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J 1987; 113: 994.

desempenho cardíaco inadequado, com baixa perfusão e por uma desproporção da relação ventilação: perfusão sem *shunt* intracardíaco. No recém-nascido, devem ser descartadas outras causas de cianose, como doença pulmonar primária (membrana hialina, aspiração de mecônio, pneumotórax), doença metabólica como metaemoglobinemia, policitemia, infecção, persistência da circulação fetal ou doença neurológica.

Na maioria das situações de hipóxia em cardiopatias congênitas, o tratamento é cirúrgico e pode ser considerado definitivo ou paliativo. Entretanto, a abordagem clínica é extremamente importante para assegurar boas condições para o paciente até o momento da cirurgia, para garantir uma condição neurológica estável.

Devemos observar se o paciente se encontra em uma situação de poliglobulia e considerar uma hemodiluição quando o hematócrito se encontra entre 60% e 65%. Em indivíduos normais, pequenos êmbolos de ar ou trombos formados na circulação venosa podem resultar em pequenas embolias pulmonares, que geralmente não causam repercussões clínicas. No entanto, em pacientes com *shunt* direita-esquerda, existe o risco de embolia paradoxal para a circulação sistêmica, principalmente dos leitos cerebral, coronário, renal ou mesentérico, com conseqüências devastadoras. A prevenção de doença tromboembólica deve ser enfatizada nesses pacientes. Esses pacientes também apresentam risco aumentado de desenvolver abscessos cerebrais, geralmente por disseminação hematogênica. A hipóxia crônica também causa efeitos diretos no miocárdio, resultando em anormalidades da função miocárdica, fibrose e elevando o potencial arritmogênico.

Nas crises de cianose secundárias, a obstrução dinâmica na abordagem visa ao tratamento de emergência, às medidas de suporte para prevenção e ao tratamento cirúrgico de urgência. O tratamento de emergência é dirigido para manter a resistência vascular sistêmica e reduzir a resistência vascular pulmonar, fornecendo sedação com o mínimo de depressão miocárdica. Devemos avaliar imediatamente os sinais vitais, o posicionamen-

to adequado do paciente (genupeitoral) e a administração de oxigênio e morfina. A posição genupeitoral, com os joelhos junto ao tórax, aumenta a resistência vascular sistêmica por compressão das artérias femorais. A morfina EV, IM ou subcutânea na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg é administrada por seu possível efeito inotrópico negativo sobre a musculatura do infundíbulo, mas, principalmente, na tentativa de interromper o ciclo agitação-hipóxia, diminuindo a hiperpnéia. Podemos também utilizar como sedação o hidrato de cloral na dose de 0,5 a 1 ml/kg da solução a 10%, via oral ou retal. Simultaneamente, é administrado oxigênio a 100% por máscara. Se essas medidas não forem suficientes, deve-se iniciar a adequação de volume e utilizar um vasopressor sistêmico, como a fenilefrina, na dose de 2 a 10 mg/kg/min, com o objetivo de elevar a resistência vascular sistêmica e diminuir o *shunt* direita-esquerda. Os distúrbios hidroeletrolíticos devem ser tratados. Em casos de acidose metabólica, o bicarbonato deve sempre ser corrigido de acordo com níveis plasmáticos, ou empiricamente (dose 1 mEq/kg) quando a dosagem não estiver disponível. Nas crises refratárias, intubação e ventilação mecânica são necessárias. Em pacientes com tetralogia de Fallot, podemos utilizar β-bloqueadores como medida de urgência no caso de crises, ou mesmo como medida preventiva de crises antes da correção definitiva. O propranolol é o agente mais utilizado (endovenoso ou via oral), com ação direta na musculatura infundibular, além da ação cronotrópica negativa.

Nos casos de cianose decorrente de cardiopatias estruturais, em que o fechamento do canal arterial é incompatível com a vida, o uso da prostaglandina mudou a história natural, permitindo a esses pacientes a chance de serem submetidos à correção cirúrgica, seja paliativa seja definitiva.

Canal arterial

Normalmente, no recém-nascido a termo o canal arterial fecha nos primeiros dias de vida. O fechamento funcional, por constrição da camada muscular, ocorre com cerca de 12 a 24 horas de vida extra-uterina e o fechamento anatômico, com fibrose tecidual, com 21 dias de vida. Os principais mecanismos responsáveis são a diminuição das prostaglandinas circulantes e o aumento da pressão parcial de oxigênio.[36,37]

O conhecimento dos fatores que controlam a patência do canal arterial durante a vida intra-uterina e que permitem seu fechamento depois do nascimento possibilitou o manejo farmacológico seguro do *ductus arteriosus*, propiciando que cirurgias complexas possam ser realizadas no momento mais adequado, sem caráter emergencial, ou evitando uma toracotomia em um prematuro de baixo peso.

As prostaglandinas são utilizadas para manter o canal funcionando nas cardiopatias canal-dependentes; antiinflamatórios não-hormonais, como a indometacina, podem ser empregados para fechar o canal arterial em prematuros com fluxo esquerda-direita com condições indesejáveis.

As prostaglandinas são derivadas do ácido aracdônico, potentes vasodilatadores na maioria dos leitos vasculares. São classificadas de acordo com o número de ligas duplas que apresentam em suas cadeias laterais como pertencendo aos grupos 1, 2 ou 3 e também em séries E, F e I. As utilizadas em cardiologia pediátrica pertencem ao grupo E, com uma ou duas ligas duplas. São designadas como PGE1 e PGE2, ambas apresentando efeito de relaxamento da musculatura lisa do canal arterial, agindo como potentes vasodilatadores. Apresentam um papel fundamental na patência do *ductus* no período fetal. As prostaglandinas são produzidas em grande parte pela placenta e metabolizadas pelo pulmão, e, após o nascimento, os níveis séricos diminuem abruptamente por causa da dequitação placentária e do catabolismo aumentado pela ativação da circulação pulmonar. Dois grandes grupos de lesões constituem as indicações principais para o uso de prostaglandinas no período pós-natal imediato – eles são as crianças com obstrução completa da via de saída do ventrículo direito com fluxo pulmonar diminuído (estenose pulmonar crítica, atresia pulmonar com septo íntegro e atresia tricúspide com estenose pulmonar grave) e as com obstruções completas da via de saída do ventrículo esquerdo, com baixo fluxo sistêmico (síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, atresia aórtica, estenose aórtica crítica, interrupção do arco aórtico e coarctação de aorta grave). Em casos de obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo, o fluxo sistêmico pode ser mantido a partir do ventrículo direito via *ductus arteriosus*. A infusão de prostaglandina pode ser mantida por vários dias ou semanas até a realização do procedimento terapêutico indicado.[38]

A sobrevida de pacientes portadores de transposição das grandes artérias e do septo interventricular intacto depende de uma adequada mistura entre a circulação pulmonar e a sistêmica. A atriosseptostomia por cateter-balão permite essa mistura pelo *shunt* criado no septo interatrial, comunicando duas câmaras de baixa pressão que promovem uma melhora da hipoxemia do recém-nascido, mas com um despreparo mais rápido do ventrículo esquerdo. O uso da prostaglandina pode proporcionar um segundo local de mistura através do canal arterial.[39] Os efeitos colaterais do agente incluem vasodilatação cutânea, alterações do ritmo cardíaco, hipotensão, hipertermia e tremores.[40] A depressão respiratória é um efeito bastante freqüente, com apnéia, e por vezes, necessidade de ventilação mecânica. Mais raramente, a prostaglandina pode ocasionar distúrbios metabólicos, como hipoglicemia, hipocalcemia e distúrbios hematológicos (Tabela VII).

Hiperostose cortical tem sido relatada em casos de uso prolongado da infusão do agente.[41]

Tabela VII. Efeitos adversos das prostaglandinas

Eventos cardiovasculares	Vasodilatação cutânea Alterações do ritmo cardíaco Hipotensão
Distúrbio do sistema nervoso central	Hipertermia Tremores
Depressão respiratória	Hipoventilação Apnéia
Hipocalcemia	
Hipoglicemia	
Distúrbios hematológicos	
Hiperostose cortical dos ossos longos	

A prostaglandina E1 é um agente rapidamente metabolizado e, portanto, deve ser administrado em infusão endovenosa contínua, sendo a dose inicial de 0,05 µg/kg/min. No entanto, encontra-se na literatura médica a utilização de prostaglandinas em doses que variam de 0,002 a 0,1 µg/kg/min.[38,42] Os efeitos colaterais geralmente são proporcionais à dose.

A indometacina é um antiinflamatório, potente inibidor da síntese de prostaglandina, mecanismo que produz a constrição do *ductus arteriosus* em recém-nascidos.[43,44]

A persistência do canal arterial é um achado muito freqüente em prematuros, complicando o manuseio volumétrico desses pacientes. O fechamento precoce do *ductus* tem se mostrado altamente benéfico. Atualmente, a ligadura cirúrgica do canal arterial está restrita aos casos em que a terapêutica com a indometacina não foi eficaz ou quando existe contra-indicação formal ao uso do agente. O fechamento farmacológico do canal arterial é indicado a todos os prematuros que apresentam sintomas secundários ao hiperfluxo pulmonar; além disso, mesmo com a identificação de um perfil de alto risco, os prematuros abaixo de 1.500 g, com membrana hialina ou com retardo do crescimento intra-uterino, devem ser tratados com indometacina, mesmo na ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos que indiquem a presença de *shunt* com significado hemodinâmico através do canal arterial. As contra-indicações clássicas ao uso são a presença de uréia > 30 mg/dl, creatinina plasmática acima de 1,8 mg/dl, diurese abaixo de 0,6 ml/kg/h, contagem de plaquetas < 60.000, evidências de distúrbios da coagulação, enterocolite necrotizante e hemorragia intracraniana.[45]

O efeito colateral mais importante é a diminuição da função renal, com conseqüente elevação da creatinina, comumente transitória com a normalização da diurese alguns dias após a suspensão do agente. A indometacina não altera a coagulação e a contagem de plaquetas, mas diminui a atividade plaquetária e prolonga o tempo de sangramento em prematuros. Nenhum estudo demonstrou aumento na incidência da hemorragia intraventricular cerebral com o uso da indometacina, ao contrário, existem evidências de que o tratamento precoce reduz a ocorrência de hemorragia intraventricular, possivelmente pela redução do fluxo sangüíneo cerebral. Quando administrada via oral, a absorção pode ser muito variável, sendo a via usual a endovenosa durante 20 a 30 minutos. A dose padrão recomendada é de 0,2 mg/kg/dose, repetida 12 e 24 horas após a dose inicial. O sucesso do tratamento ocorre em 80% dos casos, mas a reabertura ocorre com freqüência. Os piores resultados são obtidos quando se inicia o tratamento tardiamente, após a segunda semana de vida, ou em casos prematuros extremos, que não respondem bem ao tratamento com indometacina.[46]

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar é definida como um grupo de doenças caracterizado por um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) que conduz a falência do ventrículo direito e morte prematura ocasionada pela alteração da arteríola pulmonar e do sistema venoso pulmonar (tornam-se constritos e espessados, aumentando a resistência dos pulmões ao fluxo sangüíneo). Os processos que causam a hipertensão arterial pulmonar (HAP) são complexos e a doença é diagnosticada quando é verificada a presença de pressões médias da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso e de 30 mmHg durante o exercício,[47-49] que podem levar, em casos de crises, a repercussões catastróficas, inclusive óbito. Durante a década de 1980, quando ainda não se dispunha de nenhuma terapêutica específica para essa doença, a expectativa de vida média para a hipertensão arterial pulmonar era de 2,8 anos.[50] Sem tratamento, o prognóstico para pacientes com hipertensão arterial pulmonar significativa é muito ruim, de forma similar ao que acontece com o prognóstico dos pacientes portadores de colagenoses, para os quais a sobrevida é em média de dois anos.[51] A hipertensão arterial idiopática apresenta uma incidência anual nos Estados Unidos de um a dois casos por milhão.[52] Há relatos de taxas de incidência de hipertensão arterial pulmonar relacionadas a cardiopatias congênitas,[53] doença vascular do colágeno[51,54,55] e outras condições, incluindo infecção por HIV[56] e hipertensão portal.[57] A classificação da hipertensão arterial pulmonar é muito importante, pois possui implicações terapêuticas (Tabela VIII).

A incidência das cardiopatias congênitas que causam *shunts* sistêmico-pulmonares (por exemplo, síndrome de Eisenmenger) é semelhante à HAP.[58] A pressão pulmonar elevada é muito comum em cardiopatias congênitas com *shunt* esquerdo-direito[59] (comunicações interventriculares, tronco arterioso comum, defeito do septo atrioventricular); cardiopatias obstrutivas (esteno-

Tabela VIII. Classificação da hipertensão arterial pulmonar de acordo com a OMS[49]

Primária	Relacionada a
Idiopática	Doenças do tecido conjuntivo
Familiar	HIV, drogas e toxinas
	Hipertensão portal
	Anorexígenos
	Cardiopatias congênitas
	HIV persistente do recém-nascido
	Envolvimento venoso significativo e/ou capilar
	Outros

se aórtica, coarctação de aorta, interrupção do arco aórtico); em pós-operatório de cirurgias cardíacas, particularmente quando as pressões e a resistência pulmonar já se apresentavam elevadas no pré-operatório, ou nos casos de intercorrência grave no intra-operatório com tempos aumentados de perfusão e circulação extracorpórea;[60] e nos recém-nascidos com algum agravo ao nascimento (anóxia neonatal, aspiração meconial, pneumonia e doença de membrana hialina).

Quando a causa da hipertensão pulmonar não é removida, podemos evoluir para a forma crônica chamada de doença vasoclusiva pulmonar, caracterizada por modificações histopatológicas e disfunção endotelial, com possibilidade de evolução para doença não-reversível.

O tratamento da hipertensão pulmonar se baseia em medidas gerais, com adequação de temperatura, correção de distúrbios hidroeletrolíticos, sedação adequada, adequação de distúrbios ácido-básicos (a alcalinização com infusão de bicarbonato em *bolus* na dose de 1 mg/kg, ou em infusão contínua nas doses 1 a 2 mg/kg/dia, pode e deve ser empregada com intuito de manter o pH sangüíneo em 7,50) e ventilação pulmonar mecânica (Figura 1).

A terapêutica medicamentosa teve grandes avanços nos últimos dez anos no que se refere à terapêutica vasodilatadora pulmonar seletiva. Classicamente, vários vasodilatadores de uso endovenoso (nitroprussiato de sódio, milrinona, tolazolina, prostaglandinas) foram utilizados na tentativa de controlar os episódios de vasoespasmo pulmonar com resultados conflitantes. O uso desses agentes promove uma vasodilatação pulmonar generalizada, não restrita a territórios bem ventilados, com conseqüente prejuízo sobre a relação ventilação-perfusão. Por isso, alguns pacientes, apesar de apresentarem uma real diminuição das pressões no território pulmonar, evoluem com piora da oxigenação sistêmica. Além disso, tais medicamentos também atuam na vasculatura sistêmica resultando em hipotensão, por vezes significativa, reduzindo o débito cardíaco. A descoberta de que o óxido nítrico (NO) era o mediador endotelial para vasodilatação pulmonar específica revolucionou o entendimento e o manejo dos pacientes com hipertensão pulmonar.[61] A administração de NO exógeno foi inicialmente empregada em casos de hipertensão pulmonar persistente neonatal com ótimos resultados.[62] Seu uso foi estendido para as crises de hipertensão pulmonar em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, reduzindo significativamente a morbidade e a mortalidade dessa condição.[63,64] O NO deve ser administrado em concentrações de 5 a 40 ppm com desmame progressivo durante o tempo de ventilação mecânica. A concentração do gás, assim como de seu metabólito (dióxido de nitrogênio), que é tóxico para o epitélio respiratório em concentrações > 3 ppm, é monitorada continuamente. A formação de metaemoglobinemia pode ocorrer durante a administração prolongada de NO, sendo, portanto, recomendada a monitoração dessa substância.[65] Como o NO é metabolizado rapidamente pelas hemácias, seus efeitos sistêmicos são mínimos. Além disso, o NO em concentrações moderadas atinge somente as áreas que estão bem ventiladas, o que otimiza a relação ventilação-perfusão, promovendo uma melhora da oxigenação sistêmica.

A utilização de anticoagulação oral em pacientes com HAP se baseia na presença de fatores de risco como tromboembolismo venoso, predisposição trombofílica e trombose *in situ* nos locais com lentidão do fluxo na microvasculatura pulmonar. Os estudos favoráveis para seu uso foram realizados em pacientes com HAP idiopática (HAPI) e naqueles que fizeram uso de anorexígenos. Foi bem demonstrada a associação da varfarina com a melhora de sobrevida em dois estudos retrospectivos e um prospectivo, todos eles em pacientes adultos.[66-68] O INR nos pacientes com HAPI é de 1,5-2,5 na maioria dos cen-

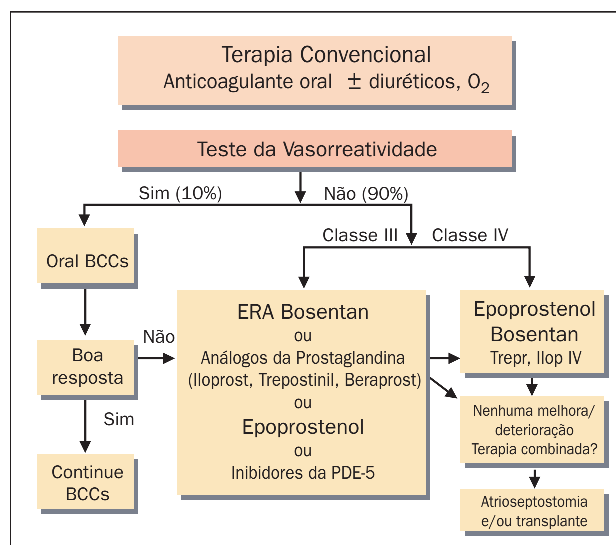


Figura 1. Algoritmo de tratamento para hipertensão arterial sistêmica de acordo com a OMS.[49]

tros americanos, e entre 2,0 e 3,0 nos europeus. A evidência que apóia a anticoagulação em pacientes com HAPI pode ser extrapolada para outros pacientes, respeitando-se a relação risco-benefício. Os pacientes portadores de HAP associada com cardiopatia congênita apresentam maiores riscos de hemoptise, porém apresentam também maiores riscos de embolia paradoxal para a artéria pulmonar e trombose venosa cerebral. Os pacientes que fazem uso de epoprostenol devem ser anticoagulados na ausência de contra-indicações, devido ao risco adicional de trombose relacionada ao cateterismo. A terapia antiagregante plaquetária não parece ser efetiva em áreas de baixo fluxo, onde normalmente ocorre a trombose *in situ*.

A utilização de diuréticos deve ser indicada para os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca, retenção de líquidos, congestão dos órgãos abdominais, edema periférico e em casos avançados de acite. Com relação ao uso de oxigênio, ainda não existem dados consistentes com relação a sua utilização, apesar de sempre se buscar um grau de saturação > 90%. Os bloqueadores do canal de cálcio são um grupo quimicamente heterogêneo que inibe o influxo de cálcio através dos canais lentos do miocárdio e para as células musculares lisas. A indicação para a HAP é de realização de vasodilatação na musculatura lisa vascular pulmonar. Ainda que uma minoria de pacientes (menos de 20%) responda ao uso crônico de bloqueadores do canal de cálcio, foi documentada uma melhora dos sintomas e da capacidade de exercício e da sobrevida desses pacientes. As crianças são respondedores agudos (cerca de 40%), e podem ser efetivamente tratadas com esses medicamentos. As doses tanto para crianças como para adultos ainda são incertas. Devido ao relato de efeitos colaterais importantes nos indivíduos não-respondedores, incluindo hipotensão, edema pulmonar, falência ventricular direita e morte, não é recomendado seu uso naqueles pacientes cuja efetividade seja demonstrada.

O uso da prostaciclina (epoprostenol) ou de seus análogos é sustentado pela demonstração de um desbalanço na tromboxane com relação aos metabólitos nos pacientes com HAP, bem como a redução da prostaglandina sintase das artérias pulmonares nesses pacientes. Apesar do uso crônico do epoprostenol aumentar a capacidade ao exercício, a hemodinâmica e a sobrevida, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido. A necessidade de aumentos escalonados na dose pode representar tolerância ao agente e/ou progressão da doença. O início da dose é similar ao administrado em adultos, 2 ng/kg/min com uma melhora progressiva nos primeiros meses quando o agente é iniciado. Os análogos da prostaciclina (oral, inalado e subcutâneo) foram desenvolvidos para proporcionar um tratamento alternativo menos invasivo, para evitar os eventos adversos devido ao cateter, como sepse, embolia paradoxal e interrupção temporária do epoprostenol, o que pode resultar em crises catastróficas de hipertensão pulmonar. O análogo oral da prostaciclina apresenta propriedades semelhantes ao epoprostenol, isto é, diminui a viscosidade sangüínea, inibe a agregação plaquetária, produz vasodilatação e diminui a aderência plaquetária no endotélio com desagregação das plaquetas que já se aglomeraram. Sua potência é de 50% do epoprostenol. O análogo inalado da prostaciclina também se mostrou eficaz na melhora hemodinâmica e na capacidade do exercício. A experiência clínica com crianças é extremamente limitada. O trepostinil (análogo subcutâneo) também compartilha das mesmas ações farmacológicas do epoprostenol, porém evitando os efeitos colaterais. Ainda que nenhum efeito colateral significativo tenha sido relatado, o mais comum é o desconforto no local da infusão.

A endotelina, um dos mais potentes vasoconstritores identificados, tem sido implicada na fisiopatologia da hipertensão pulmonar. Sabe-se que os níveis plasmáticos da endotelina-1 permanecem aumentados e que isso tem correlação inversa com o prognóstico. Há ainda dois subtipos: receptores da endotelina $(ET)^A$, que são localizados sobre as células musculares lisas e medeiam a vasoconstrição e a proliferação; e os receptores $(ET)^B$, que são encontrados predominantemente nas células endoteliais e associados ao relaxamento do vaso através da liberação de vasodilatadores como prostaciclina e óxido nítrico, e também são responsáveis pelo *clearance* da endotelina e pela broncoconstrição. O antagonista do receptor da endotelina dual, bosentan, tem demonstrado melhora na capacidade ao exercício, melhora na qualidade de vida e melhora hemodinâmica nos pacientes com HAP.[69,70] Apesar de esses estudos primariamente serem feitos para pacientes adultos, o bosentan também é eficaz em crianças. Os efeitos adversos associados são aumento na função hepática, que pode necessitar de descontinuidade do uso ou redução, teratogenicidade e possibilidade de infertilidade masculina irreversível.

A sildenafila, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, também tem sido empregada no manejo ambulatorial de pacientes com hipertensão pulmonar primária e secundária[71] às cardiopatias congênitas, com ótimos resultados, apresentando poucos efeitos colaterais. Esse agente também possui uma ação vasodilatadora pulmonar por causa de sua ação inibidora da enzima metabolizadora do NO que se encontra em grandes concentrações no leito vascular pulmonar. A dose utilizada para pacientes maiores é de 20 mg a cada oito horas. Controles periódicos como exame de fundo de olho devem ser realizados. A sildenafila deve ser utilizada como terapêutica de substituição, quando a bosentana é contra-indicada, ou em terapia combinada. Em terapia intensiva, tem utilidade para permitir uma transição mais suave da administração inalatória de NO para uma terapêutica por via oral em casos mais graves de hipertensão pulmonar. A dose é de 0,25 a 0,5 mg/kg/dose, três ou quatro vezes ao dia.[72,73]

Trombose

Os quadros de trombose e tromboembolismo são raros na faixa etária pediátrica em termos numéricos absolutos, mas têm grande importância no que se refere ao impacto funcional, o que gera dúvidas na escolha da melhor terapêutica. O número de crianças com necessidade de terapêutica antitrombótica, profilática ou terapêutica, tem aumentado progressivamente, principalmente com os avanços dos cuidados intensivos e procedimentos invasivos. O desenvolvimento das unidades de terapia intensiva melhorou de forma significativa a mortalidade na faixa etária pediátrica, mas também aumentaram os casos de complicações relacionados a tromboses e, principalmente, a cateteres centrais. O mesmo ocorreu com os procedimentos de cateterismo cardíaco, cada vez mais sofisticados no que se refere a diagnóstico e possibilidades terapêuticas; por isso, esses procedimentos são cada vez mais freqüentes na faixa etária pediátrica. Os quadros de trombose em pediatria são muito mais relacionados a procedimentos em crianças sem distúrbios de coagulação de base do que a pacientes portadores de coagulopatias; portanto, é previsível a ocorrência de episódios tromboembólicos, sendo necessário um cuidado profilático em alguns casos. Os estudos nessa área ainda são muito escassos com necessidade de estudos específicos em pediatria para melhoria dos resultados clínicos, já que a terapêutica é totalmente diferente da utilizada em adultos.

O anticoagulante mais usado em pediatria ainda é a heparina clássica, principalmente em casos agudos de trombose ou tromboembolismo (pulmonar ou acidente vascular cerebral), sendo usada em infusão contínua endovenosa, necessitando de via de administração, muitas vezes exclusiva, o que limita e dificulta seu uso. A dose de ataque é de 75 a 100 U/kg, suficiente para atingir níveis adequados de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA). A dose de manutenção varia de acordo com a faixa etária, por causa das diferenças no volume de distribuição do agente, sendo preconizado o início da infusão com 28 U/kg/h em crianças < 1 ano e 20 U/kg/h em crianças > 1 ano. A monitorização deve ser feita com base na dosagem de TTPA (Tabela IX).

A heparina de baixo peso molecular tem sido uma alternativa cada vez mais utilizada na faixa pediátrica por causa da menor necessidade de monitorização, dos menores efeitos colaterais (como plaquetopenia induzida por heparina), pela pouca interferência da interação medicamentosa ou da dieta na eficiência terapêutica, além da facilidade de administração, principalmente em pacientes com dificuldade de acesso venoso. As doses de enoxiparina são 1,5 mg/kg a cada doze horas para < 2 meses e 1,0 mg/kg em > 2 meses, com administração subcutânea.

Tabela IX. Adequação das doses de heparina[60]

TTPA (s)	Ataque (U/kg)	Pausa infusão (min)	Dose
< 50	50	–	+ 10%
50-59	–	–	+ 10%
60-85	–	–	–
86-95	–	–	– 10%
96-120	–	30	– 10%
> 120	–	60	– 15%

Michelson AD et al. Antithrombotic therapy in children. Chest 1995; 108: 506S-522S.

Os agentes de antivitamina K têm a facilidade de utilização via oral, porém, não existe formulação comercial líquida disponível, o que dificulta a administração em neonatos e crianças pequenas. A biodisponibilidade também é muito dependente de dieta e horário de administração, fazendo com que qualquer alteração de administração ou associação de outros agentes possa alterar a capacidade anticoagulante, com necessidade de monitorização extra. A dose inicial de administração é de 0,2 mg/kg e o ajuste segue normatização de acordo com controles de coagulograma e INR, tendo como objetivo manter o INR entre 2 e 3 (Tabela X).[71]

Tabela X. Adequação das doses de antivitamina K[60]

Dias	INR	Ação
Dia 1	–	0,2 mg/kg
Dia 3	1,1 – 1,3	0,2 mg/kg
	1,4 – 1,9	50% da dose inicial
	2,0 – 3,0	50% da dose inicial
	3,1 – 3,5	25% da dose inicial
	> 3,5	Suspensão até INR < 3,5
Manutenção	1,1 – 1,4	Aumento de 20% na dose
	1,5 – 1,9	Aumento de 10% na dose
	2,0 – 3,0	Manutenção da dose
	3,1 – 3,5	Diminuição de 10% na dose
	> 3,5	Suspensão até INR < 3,5 e diminuição de 20% na dose

Michelson AD et al. Antithrombotic therapy in children. Chest 1995; 108: 506S-522S.

Resumo

A abordagem clínica das cardiopatias congênitas visa, inicialmente, à estabilização e melhoria das condições para uma provável abordagem cirúrgica. Podemos dividir o tratamento clínico em quatro grandes grupos de apresentações: insuficiência cardíaca congestiva (ICC), crise de cianose, hipertensão pulmonar e tromboses.

O tratamento da ICC classicamente é feito com digitais e diuréticos, e, atualmente, a utilização de bloqueadores de enzima de conversão de angiotensina e β-bloqueadores tem espaço garantido no arsenal terapêutico por seu impacto positivo na história natural da ICC. Em casos críticos com necessidade de agentes endovenosos, as biperidinas (milrinona) têm se mostrado muito eficazes isoladamente ou em associação com os agentes inotrópicos e vasopressores clássicos.

Nas cardiopatias cianogênicas, a utilização das prostaglandinas mudou totalmente o prognóstico e a evolução de neonatos. Hoje, os casos de cardiopatias canal-dependentes podem ser transferidos para hospital terciário e ser submetidos a cirurgias corretivas.

Os avanços na terapêutica da hipertensão pulmonar também têm sido muito grandes, com disponibilização de óxido nítrico em larga escala nas unidades de terapia intensiva, e desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, como o sildenafil.

Por fim, evoluíram também os estudos acerca de coagulopatias e tratamento de trombose, com importância cada vez maior nessa área. A heparina clássica e os anticoagulantes orais ainda são a base do tratamento, mas os conhecimentos do mecanismo de ação, dos efeitos colaterais, da terapia antagonista e da adequação de doses têm melhorado a eficácia e, principalmente, a segurança nesse tipo de terapêutica. A utilização de heparina de baixo peso molecular ocupa espaço cada vez maior no universo pediátrico.

Bibliografia

1. Marcondes E, Maniissadjian A. Terapêutica pediátrica. 4ª ed. S.I.: Savier, 1993; 8-13.
2. Berlin CM Jr, Cheston M. Advances in pediatric pharmacology and toxicology. Advances in Pediatrics 1997; 44:545-74.
3. Levy G. Predicting effective drug concentrations for individual patients. Clinical Pharmacokinetics 1998; 34:323-33.
4. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. Pediatric Clinics of North America 1997; 4:79-92.
5. Graeter LJ, Mortensen ME. Kids are different: developmental variability in toxicology. Toxicology 1996; 111:15-20.
6. Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure. Arch Dis Child 2007; 92:812-6.
7. Nauman D, Greenberg B. Studies of Left Ventricular Disfunction (SOLVD). Am J Geriatric Cardiol 1993; 2: 28-36.
8. Talner NS. Heart failure. In: Adams F, Emmanouilides G, Riemenschneider T (eds.). Moss' heart disease in infants, children, and adolescents. 4thed. Baltimore: William & Wilkins, 1989.
9. Meyer R. Echocardiography. In: Adams F, Emmanouilides G, Riemenschneider T (eds.). Moss' heart disease in infants, children, and adolescents. 4thed. Baltimore: William & Wilkins, 1989.
10. Freed M. Congestive heart failure. In: Fyler DC (ed.). Nadas' pediatric cardiology. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1992.
11. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Bras Card 1999; 72: 1-30.
12. The Rales Investigators. Effectiveness of Spironolactone added to angiotensin-converting-enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study – RALES). AM J Cardiol 1996; 78:902-7.
13. Jackson EK. Diuretics. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9thed. McGraw-Hill: New York, 1996; 685-713.
14. Ridgen S, Dillon MJ, Kind PR, et al. The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. Clin Nephrol 1984; 21:148-51.
15. Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle´s loop of mammalian nephron. Physiol Reviews 1985; 65: 760-97.
16. Williamson HE, Bourland WA, Marchand GR. Inhibition of ethacrynic acid induced increase in renal blood flow by indomethacin. Prostaglandins 1974; 8:297-301.
17. Kaplan NM. Diuretics: correct use in hypertension. Semin Nephrol 1999; 19:569-74.
18. Beyer K. The mechanism of action of chlorothiazide. Ann NY Acad Sci 1958; 71:363-79.
19. Rodin D. Torsade de Pointes. Clin Cardiol 1993; 16:683-6.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Eng J Med 1999; 341:709-17.
21. Artman M, Grahan T. Guidelines for vasodilatador therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J 1987; 113:994.
22. Clements J. Sympathomimetics, inotropics and vasodilators. AACN 1992; 3:395.
23. Smith TW. Digitalis: mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med 1988; 318:358-65.
24. The digitalis investigation group (DIG). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525-33.
25. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. (Radiance Study) Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting inhibitors. N Engl J Med 1993; 329:1-7.
26. Suematzu F, Minemoto M, Yukawa E, Higuchiu S. Population analysis for the optimization of digoxina treatment in Japanese paediatric patients. J Clin Pharm Ther 1998; 3:203-8.
27. Smith TW. Digitalis: mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med 1998; 318:358-65.
28. Emmanoulides GC, Riesmenschneider A. Clinical synopsis of Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adult. Baltimore: Gutgesell, 1998.
29. Friedman W, George B. Treatment of congestive heart failure. J Pediatr 1985; 106:697.
30. Messerli FH. Cardiovascular drug therapy. 2nded. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
31. Goetting MG, Paradis NA. High dose epinephrine outcome from pediatric cardiac anest. Ann Emerg Med 1996; 20:22-6.
32. Caspi J, Coles JG, Benson LN, et al. Age-related response to epinephrine-induced myocardial stress: a functional and ultrastructural study. Circulation 1991; 84:III 394-III399.

33. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al. Hemodinamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock: a prospective double-blinded, randomized, placebo controlled international study. Chest 1996; 109:1302-12.
34. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For the US Carvedilol Heart Group Study Group – The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334:1349-55.
35. Ruffolo Junior RR, Feverstein GZ. Carvedilol: preclinical profile and mechanisms of action in preventing the progression of congestive heart failure. Eur Heart J 1998; 19:B19-B24.
36. Rudolph AM. Congenital heart disease. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc., 1974; 168-201.
37. Clyman RI, Heymann M. Pharmacology of the *ductus arteriosus*. Pediatr Clin North Am 1981; 28:77-93.
38. Freed MD, Heymann M, Lewis AB, et al. Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. Circulation 1981; 64:899-905.
39. Benson LN, Olley PM, Patel RG, et al. Role of prostaglandin E1 infusion in the management of transposition of great arteries. The American Journal of Cardiology 1979; 44:691-6.
40. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, et al. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. Circulation 1981; 64: 893-8.
41. Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical hyperostosis: a complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. Pediatrics 1994; 93:417-20.
42. Schneeweis A. Drug therapy in infants and children with cardiovascular disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986; 337-77.
43. Heymann M, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the *ductus arteriosus* in premature infants by inhibition of prostaglandin syntesis. New England Journal of Medicine 1976; 295:530-3.
44. Elliot RB, Starling M, Neutze JM. Medical manipulation of the *ductus arteriosus*. The Lancet 1975; 1:140-2.
45. Gersony WM, Peckham GJ, Elison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with ductus arteriosus: results of a national collaborative study. J Pediatr 1983; 102: 895-906.
46. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determinig reopening of the *ductus arteriosus* after successful clinical course with indomethacin. J Pediatr 1995; 127:466-71.
47. Rich S, Braunwald E, Grossman W. Pulmonary hypertension. In: Braunwald E, Rich S, Dantzker DR, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-23.
48. Gibbs JSR, Higenbottam TW. British Cardiac Society Guidelines/Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001; 86 (Suppl):il-il3.
49. World Health Organization. Rich S (ed.). Primary pulmonary hypertension: executive summary. In World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, 1998. Disponível em: URL: http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htlm.
50. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in pacients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-9.
51. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. Br J Reum 1996; 35:989-93.
52. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med 1996; 335:609-16.
53. Hallioglu O, Dilber E, Celiker A. Comparision of the acute hemodinamics effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Am J Cardiol 2003; 92:1007-9.
54. Preston IR, Hill NS. Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15:761-5.
55. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:335-49.
56. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with retroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 38:1178-85.
57. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut 2003; 52:1355-62.
58. Simmoneau G, Nazareno G, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43(Suppl S):5S-121S.
59. Rabinovitch M. Problems of pulmonary hypertension in children with congenital cardiac defects. Chest 1988; 93:119S-126S.
60. Lindberg L, et al. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 1155-63.
61. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, et al. Inhaled nitric oxide: a seletive pulmonary vasodilatador reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 1991; 83:2038-47.
62. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 1997; 336:605-10.
63. Russel IAM, Zwass MS, Fineman JR, et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. Anesth Analg 1998; 87:46-51.
64. Morris K, Beghetti M, Petros A, et al. Comparisonof hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. Crit Care Med 2000; 28:2974-8.
65. Riddle EM, Feltes TF, Rosen K, et al. Association of nitric oxide dose and methemoglobin levels in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. Am J Cardiol 2002; 90:442-4.
66. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
67. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gerssh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580-7.
68. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussi M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anoretic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112:714-21.
69. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controled study. Lancet 2001; 358;1119-23.
70. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346:896-903.
71. Watanabe H, Ohasshi K, Takeuchi K, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 2002; 71:398-402.
72. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee A G. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilatador in childhood primary pulmonary hypertension. Heart 2000; 80:E4.
73. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. Anesthesiology 2000; 92:1827-9.
74. Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-based Guidelines. Chest 2004; 126:645S-687S.
75. Michelson AD, et al. Antitrombotic therapy in children. Chest 1995; 108:506S-522S
76. Adam F, Emmanouilides G, Riemenschneider T (eds.). Moss' heart disease in infants, children, and adolescents. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.

Capítulo 4

Estudos Hemodinâmicos e Terapêutica Invasiva Percutânea nas Cardiopatias Congênitas

Valmir Fernandes Fontes
Carlos Augusto Cardoso Pedra

Pontos-chave

- O fechamento percutâneo da CIA está indicado quando há sobrecarga volumétrica do VD definida pela ecocardiografia.
- A indicação do tratamento percutâneo é a mesma do cirúrgico, incluindo pacientes com sobrecarga das câmaras esquerdas definidas pela ecocardiografia e com Qp/Qs > 1,5, excluindo-se casos com HP fixa.
- O fechamento percutâneo do canal arterial é a modalidade terapêutica de eleição em pacientes > 4 a 5 kg.
- A valvoplastia está indicada quando o gradiente sistólico máximo pela ecocardiografia é superior a 50 e 60 mmHg.
- Nos casos de estenose bilateral, a angioplastia da AP acompanhada ou não do uso de *stent* está indicada quando existe hipertensão ventricular direita acima de 2/3 da pressão sistêmica, na presença de sintomas (fadiga) ou disfunção do VD, com ou sem insuficiência cardíaca direita.
- Em casos excepcionais, a valvoplastia pulmonar pode ser realizada na T4F quando há EPV grave predominante em crianças de baixa faixa etária com hipoxemia grave.
- A atriosseptostomia por cateter-balão alterou completamente a história natural da TGA, permitindo uma sobrevida de 90% no primeiro ano.

Introdução

Neste capítulo, serão revistas as cardiopatias congênitas de maior freqüência e importância. Elas foram divididas segundo a classificação clássica em acianogênicas e cianogênicas.

- *Acianogênicas*: comunicação interatrial (CIA); comunicação interventricular (CIV); defeito do septo atrioventricular (DSAV); persistência do canal arterial (PCA); estenose pulmonar (EP); estenoses das artérias pulmonares (EAP); estenose aórtica (EAo); coarctação da aorta (CoAo).
- *Cianogênicas*: tetralogia de Fallot (T4F); atresia pulmonar com septo ventricular íntegro (APSVI); atresia tricúspide (AT); transposição das grandes artérias (TGA); coração univentricular (CUV).

Comunicação interatrial

É uma anomalia freqüente que corresponde a 7% a 10% de todas as cardiopatias congênitas.[1,2] É classificada em quatro tipos: *ostium secundum* (OS), *ostium primum* (OP), *sinus venosus* (SV) e seio coronário (SC).

A CIA tipo OS é a mais comum (cerca de 75% dos casos), localizando-se dentro das margens da fossa oval. A comunicação tipo OP corresponde a 15% dos casos e tem localização na parte mais inferior do septo. A CIA SV ocorre em cerca de 8% dos casos e geralmente localiza-se próximo à veia cava superior (VCS). Costuma acompanhar-se de anomalia do retorno venoso pulmonar com a veia pulmonar superior direita conectando-se anormalmente na VCS em sua desembocadura no átrio direito (AD). Mais raramente, pode ter localização abaixo da fossa oval, fundindo-se com o assoalho da veia cava inferior (VCI). A CIA tipo SC ocorre em apenas 2% dos casos. Nessa variante, o tecido do teto do seio coronário está deficiente, o que permite a comunicação entre os átrios. Geralmente se acompanha da persistência da VCS esquerda.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

A ecocardiografia, principalmente a transesofágica, tem papel fundamental para definição diagnóstica nos

casos de CIA, detalhando de forma satisfatória a localização e anatomia dos defeitos. O cateterismo deve ser reservado para os casos de dúvidas diagnósticas ou com suspeita de hipertensão pulmonar fixa.

Saltos oximétricos são encontrados entre a VCS e o AD, persistindo o aumento da saturação de O_2 no ventrículo direito (VD) e na artéria pulmonar (AP). Níveis normais são encontrados nas cavidades esquerdas e na aorta (Ao), a não ser que exista *shunt* bidirecional no plano da CIA ou insaturação das veias pulmonares por doença pulmonar. As pressões são normais ou discretamente aumentadas no VD e na AP. Às vezes, observa-se gradiente de pressão entre o VD e o tronco pulmonar (TP), em geral inferior a 40 mmHg, gerado pelo hiperfluxo pulmonar. A hipertensão pulmonar (HP) ocorre em cerca de 5% dos casos nos primeiros vinte anos de vida, aumentando para 50% acima dos quarenta anos.

O estudo angiográfico é feito com injeção de contraste na veia pulmonar superior direita na incidência OAE 30° e cranial 30° para os defeitos da fossa oval. O jato contrastado passa para o AD delimitando o diâmetro do defeito (Figura 1). O defeito poderá ser único, com dois orifícios isolados ou multifenestrado, associado ou não a aneurismas do septo interatrial. Nos casos dos defeitos tipo SV, a injeção deverá ser feita na veia pulmonar anômala ou na AP direita na incidência frontal. Em ambas as situações, visibiliza-se a chegada do contraste pela veia pulmonar anômala na VCS ou no próprio AD (Figura 2).

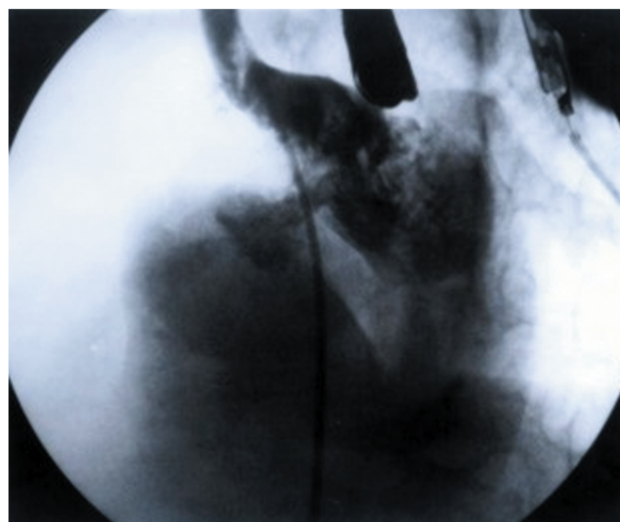


Figura 1. Injeção de contraste na veia pulmonar superior direita, na incidência OAE 30° e cranial 30°, documentando a CIA tipo OS.

Cateterismo intervencionista

O fechamento percutâneo da CIA OS está indicado quando há sobrecarga volumétrica do VD definida pela ecocardiografia, geralmente associada à presença Qp/Qs maior que 1,5:1 no cateterismo. Admite-se que cerca de 90% dos casos sejam candidatos à oclusão percutânea. Para isso, vários fatores devem ser avaliados: as dimensões do defeito e do paciente, as características das bordas e sua distância para outras estruturas intracardíacas, a localização e o número de defeitos e a possível associação com aneurismas do septo interatrial.

As duas próteses mais utilizadas são a Amplatzer (AGA Medical Corporation, Golden Walley, MN, EUA) e a Helex (Gore, Flagstaff, AZ, EUA). A primeira oclui defeitos com até 40 mm de diâmetro estirado e a segunda com até 20 mm. No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e no Hospital do Coração (HCo), a experiência com a prótese Amplatzer foi iniciada em outubro de 1997.[3,4] Desde então, 127 candidatos foram selecionados e o sucesso foi alcançado em 125. A prótese Helex foi introduzida em 2002,[5] acumulando-se uma experiência de 25 casos, com dois insucessos (Figuras 3 e 4). O implante é simples e seguro com baixíssimo índice de complicações. É guiado pela ecocardiografia transesofágica ou mais recentemente pela ecocardiografia intra-

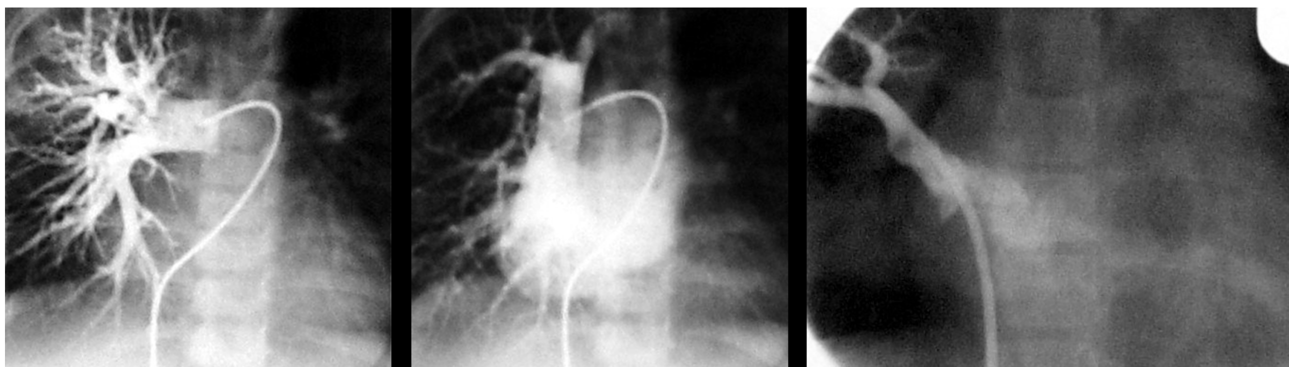


Figura 2. Injeção de contraste na artéria pulmonar direita e na veia pulmonar superior direita conectada anormalmente com a veia cava superior: CIA tipo *sinus venosus*.

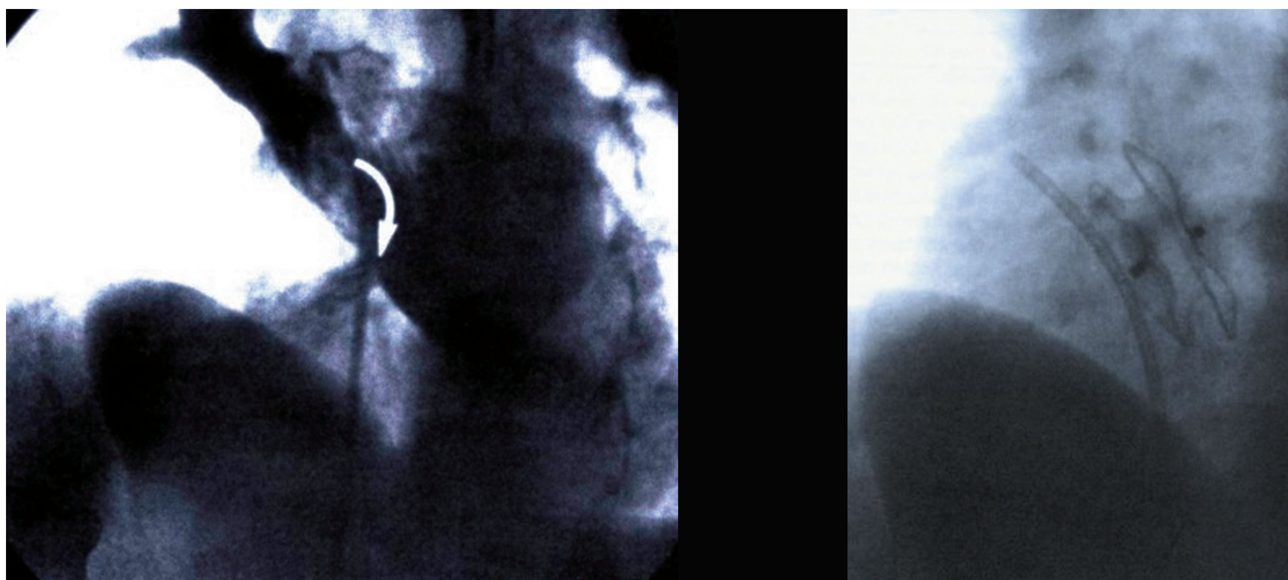


Figura 3. CIA tipo OS ocluída com sucesso utilizando-se a prótese Amplatzer.

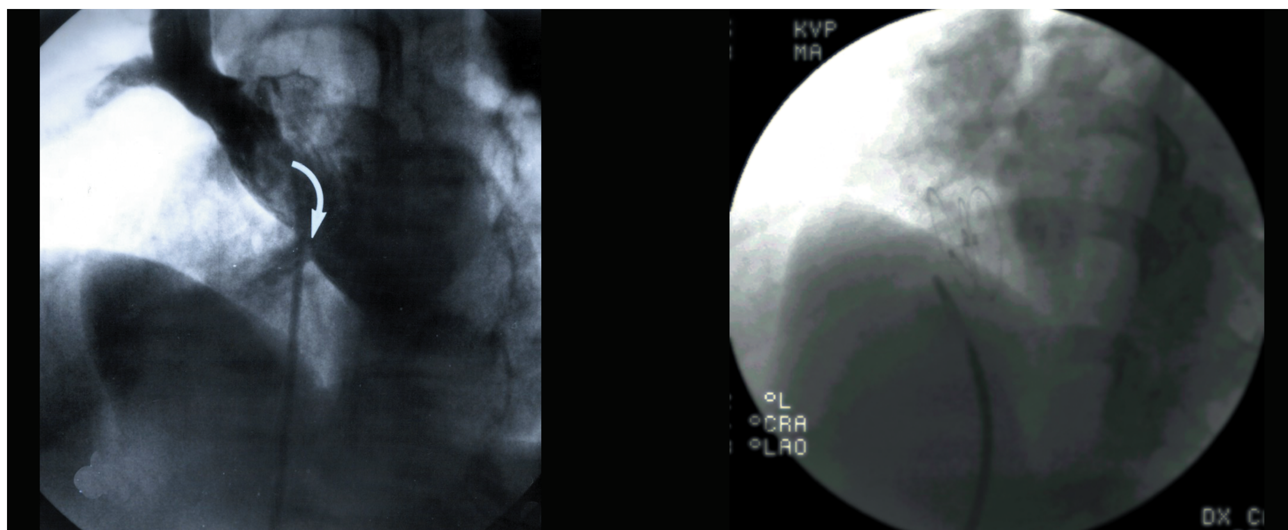


Figura 4. CIA tipo OS ocluída com sucesso utilizando-se a prótese Helex.

cardíaca, dispensando a necessidade de anestesia geral. Considerando a experiência acumulada com as duas próteses (148 casos), o *shunt* residual ocorreu em somente quatro pacientes, ou seja, 2,7%. Nesses casos, os *shunts* foram considerados pequenos, medindo de 1 a 4 mm.

Comunicação interventricular

A comunicação interventricular (CIV) isolada é o defeito cardíaco congênito mais freqüente, correspondendo a 20% de todas as cardiopatias congênitas.[6] A classificação de Soto,[7] modificada por Anderson,[8] é a mais utilizada e baseia-se na localização do defeito e sua relação com marcos anatômicos bem definidos.

1. *Defeitos relacionados com o septo membranoso* (por isso possuem o nome perimembranosos): correspondem a 80% dos casos, estando localizados na porção média da região mais superior do septo ventricular. Podem ter extensão ao septo muscular adjacente na porção trabecular, na via de entrada ou na via de saída. Estão sempre muito próximos à valva aórtica e permitem uma contigüidade entre essa valva e a valva tricúspide.

2. *Defeitos relacionados com as valvas atrioventriculares*: ocupam a posição posterior e inferior do septo e são denominados defeitos de via de entrada. Correspondem a 5% dos casos.
3. *Defeitos relacionados com as valvas arteriais*: localizados na porção anterior e superior do septo. São denominados supracristais ou subpulmonares e correspondem a cerca de 5% dos casos.
4. *Defeitos localizados exclusivamente na porção muscular do septo*: apresentam-se como orifício isolado na parte média do septo (trabecular) ou como orifícios múltiplos na porção trabecular ou próximo ao ápex. São encontrados em 10% dos casos.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

Na grande maioria dos casos, o estudo ecocardiográfico é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico preciso. Nos casos de dúvidas diagnósticas, de CIV musculares múltiplas e de suspeita de HP fixa, o cateterismo diagnóstico deve ser realizado. Recentemente, o cateterismo terapêutico para as CIV musculares e perimembranosas vem ganhando espaço.

Observa-se salto oximétrico do AD para o VD, persistindo aumento da saturação de O_2 na AP. Quando o defeito é do tipo subarterial ou infundibular, o salto oximétrico costuma aparecer na via de saída ventricular ou mesmo no TP. Nos casos de HP com grande aumento de resistência vascular pulmonar (RVP), notam-se graus variados de insaturação arterial de O_2, conseqüente ao *shunt* bidirecional instalado. O estudo pressórico revela pressões normais no VD e na AP nos pequenos defeitos restritivos, ou grandes elevações de pressão, em níveis sistêmicos, nos defeitos de maiores diâmetros, não restritivos. Existindo HP grave com aumento importante da RVP, a reatividade do leito vascular pulmonar deve ser explorada com a utilização de agentes vasodilatadores (O_2 a 100%, óxido nítrico e sildenafil) e com a prática de uma angiografia capilar pulmonar.

O estudo ecocardiográfico guia o estudo angiográfico. No tipo perimembranoso, a ventriculografia esquerda é realizada na incidência oblíqua axial longitudinal – 60-70º oblíqua anterior esquerda (OAE) com 20º cranial. O jato de contraste é visto logo abaixo da valva aórtica, contrastando com o VD. Com freqüência, observa-se formação aneurismática adjacente ao septo membranoso, ocluindo parcialmente ou totalmente o defeito. Tal formação corresponde à aderência de tecido tricuspídeo nas bordas do defeito. Mais raramente, o jato de contraste poderá opacificar diretamente o AD. O defeito ventricular relacionado com as valvas AV é mais bem visibilizado na incidência hepatoclavicular. A identificação do defeito relacionado a ambas as valvas arteriais é realizada na incidência lateral ou oblíqua anterior direita (OAD) 10-30º. Nota-se opacificação da via de saída do VD logo abaixo da valva pulmonar, caracterizando a CIV alta e anterior. Finalmente, os defeitos musculares trabeculares são identificados nas incidências OAD, oblíqua axial longitudinal ou hepatoclavicular, dependendo da sua localização. Os defeitos múltiplos musculares, incluindo os próximos ao ápex ventricular, são denominados tipo "queijo suíço" (Figura 5).

Nos casos de prolapso da valva aórtica, a pesquisa de insuficiência deve ser realizada por meio do aortograma na incidência OAE. Muitas vezes, o jato regurgitante passa diretamente para o VD via CIV. A associação com PCA não é rara, principalmente em pacientes com síndrome de Down. Estuda-se esse defeito com um aortograma em nível do istmo aórtico na incidência lateral.

Cateterismo intervencionista

O tratamento cirúrgico das CIV vem sendo realizado desde a década de 1950 com baixas taxas de morbidade e mortalidade e fluxo residual (5% a 10%). Entretanto, complicações como bloqueio atrioventricular (AV) definitivo, síndrome pós-pericardiotomia e alterações neurológicas podem ocorrer. O tratamento percutâneo teve início em meados da década de 1980, entretanto, só recentemente se tornou realidade por causa do advento de próteses especialmente desenhadas para

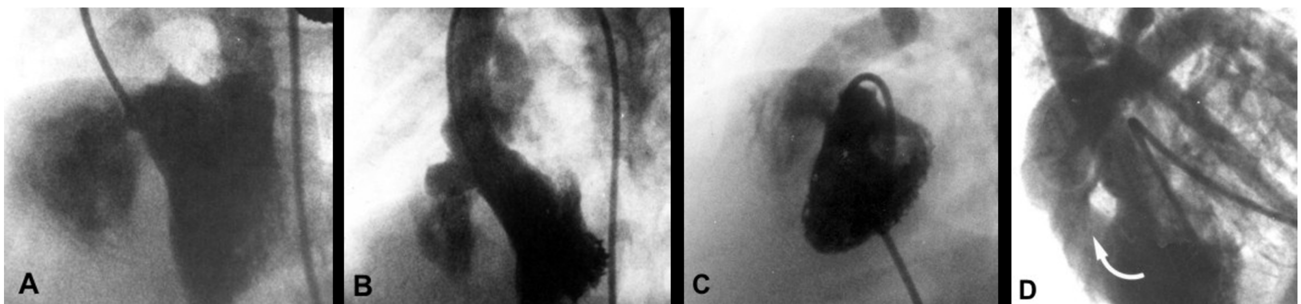


Figura 5. Diversos tipos anatômicos de CIV: A – perimembranoso; B – perimembranoso com formação de aneurisma; C – subpulmonar; D – trabecular muscular.

oclusão das CIV muscular e perimembranosa. Apesar de a experiência internacional ainda ser pequena, os resultados iniciais em pacientes selecionados parecem equivaler-se ao do tratamento cirúrgico, com grau de invasão incomparavelmente menor, contribuindo para minimização de complicações.

Os primeiros estudos com o uso da prótese Amplatzer (AGA) para oclusão da CIV muscular foram publicados em 1999.[9] Posteriormente, introduziu-se a prótese para oclusão da CIV perimembranosa, com publicações datadas de 2002.[10,11]

A indicação do tratamento percutâneo é a mesma do cirúrgico, incluindo pacientes com sobrecarga das câmaras esquerdas definidas pela ecocardiografia e com Qp/Qs > 1,5, excluindo-se casos com HP fixa. Entretanto, pela limitação do perfil dos cateteres, o tratamento percutâneo deve ser reservado para pacientes > 8 kg.

A experiência do IDPC e do HCo com a oclusão da CIV perimembranosa desde dezembro de 2002 é de 31 casos (Figura 6). A média de idade dos pacientes foi de sete anos e o diâmetro médio da CIV foi de 7,6 ± 4,2 mm. Em um paciente, o procedimento foi interrompido em razão do aparecimento de bloqueio AV durante a passagem da bainha longa pelo defeito. Tal ocorrência foi transitória (< 4 horas), e esse mesmo paciente retornou após um ano para uma segunda tentativa realizada com sucesso. O diâmetro mediano da prótese utilizada foi 10 mm (4 a 18). A taxa de oclusão no dia seguinte foi 75% e durante o seguimento (médio de 12 meses) foi 97%. Dois pacientes desenvolveram morfologia de bloqueio de ramo direito e outros dois de ramo esquerdo. Não houve embolizações, aparecimento ou piora significativa de insuficiência aórtica ou tricúspide. Todos os pacientes se encontram clinicamente bem e sem medicações. Nossa experiência com a oclusão da CIV muscular é mais limitada. Foram realizados três procedimentos, dois em crianças com CIV musculares congênitas e um em um adulto com CIV muscular pós-trauma (projétil de arma de fogo). Em todos os casos, as CIV eram únicas e encontravam-se na porção trabecular do septo. Houve oclusão do defeito em todos os pacientes.

Defeito do septo atrioventricular

A prevalência dessa má-formação varia de 0,118 a 0,362 por mil nascidos vivos.[12,13] Embriologicamente, o DSAV resulta de falhas no desenvolvimento e fusão do septo atrioventricular, comprometendo a porção inferior do septo interatrial e a parte posterior do septo ventricular.

Na sua forma parcial, o DSAV caracteriza-se pela presença isolada da CIA OP, que pode variar de tamanho. Na forma total, além da CIA OP, existe ampla CIV do tipo via de entrada. Em ambas as formas, a junção atrioventricular é comum e ocorre alongamento da via de saída e encurtamento da via de entrada. Na forma parcial, há dois anéis valvares bem definidos, e as valvas AV direita e esquerda são anormais. Esta última apresenta fenda em sua porção medial (no "folheto septal") causando graus variados de regurgitação "mitral". Na forma total, o anel atrioventricular é único com presença de valva AV comum, que pode apresentar insuficiência de graus variáveis. Essa valva comum pode estar mais alinhada ao ventrículo direito ou ao esquerdo (forma desbalanceada), levando a graus variáveis de hipoplasia do ventrículo contralateral. Descreve-se também uma forma transicional ou intermediária em que há formação de dois anéis valvares bem definidos associados a CIA OP e CIV de pequeno diâmetro. Lesões associadas como obstrução na via de saída do VE, CoAo e PCA podem estar presentes.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

O estudo hemodinâmico deve ser reservado para os casos de DSAV com suspeita de HP fixa, de forma des-

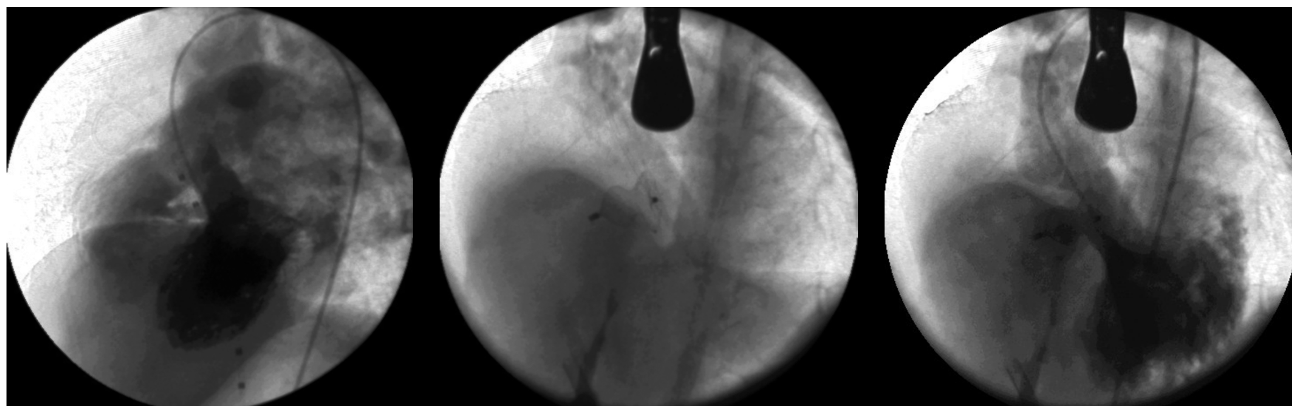


Figura 6. CIV perimembranosa ocluída com sucesso com a prótese Amplatzer.

balanceada e quando há presença de lesões associadas mal definidas pelo estudo ecocardiográfico (por exemplo, CoAo).

No estudo oximétrico, nota-se aumento da saturação de O_2 no AD baixo, que persiste no VD e na AP. Na forma total, pode haver incremento adicional da saturação no VD por causa do fluxo arteriovenoso através da CIV. Nos casos com *shunt* obrigatório do VE para o AD, o cálculo da RVP fica subestimado. Quando há HP fixa, pode-se observar insaturação sistêmica em razão de *shunt* venoarterial através da CIV.

O comportamento pressórico depende da forma anatômica. Em geral, as pressões na AP são normais ou ligeiramente aumentadas na forma parcial e sempre elevadas na forma total. O desenvolvimento de HP é precoce na forma total, especialmente nos pacientes com síndrome de Down, exigindo do hemodinamicista a avaliação medicamentosa do leito vascular pulmonar. Completa-se o exame com a análise da angiografia capilar pulmonar.

No estudo angiográfico dessa má-formação, são encontrados sinais clássicos comuns a todas as formas. Na injeção de contraste praticada no VE na incidência OAD 10-20º e na incidência de quatro câmaras, encontra-se uma morfologia ventricular típica, porque a valva "mitral" rebaixada provoca encurtamento da via de entrada ventricular e alongamento da via de saída. Esse aspecto da morfologia angiográfica ventricular aliada a da aorta ascendente deslocada para cima e para a frente forma imagem semelhante ao pescoço do ganso, característica desse defeito. Muitas vezes, a via de saída alongada encontra-se estreitada, podendo gerar gradiente sistólico. Na forma parcial, observa-se concavidade da valva "mitral", e o septo ventricular encontra-se íntegro. Nota-se fenda medial da valva AV esquerda ("mitral") que pode causar incompetência de graus variados (Figura 7). Não é incomum existir protrusão da porção anterior do "folheto septal mitral", que pode assumir configuração aneurismática, desaparecendo em diástole ventricular. Na forma total, observa-se ampla CIV de via de entrada e valva AV única comum. Esta costuma cavalgar o septo ventricular, mas, por vezes, pode deslocar-se para a direita ou esquerda na forma desbalanceada. A valva AV comum pode apresentar graus variados de regurgitação (Figura 8).

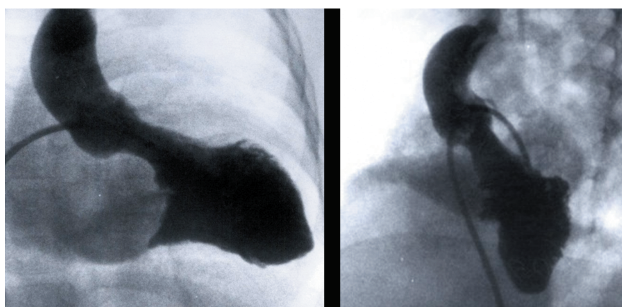


Figura 7. CIA tipo OP, notar a configuração típica do VE tipo pescoço de ganso e discreta regurgitação da valva AV esquerda.

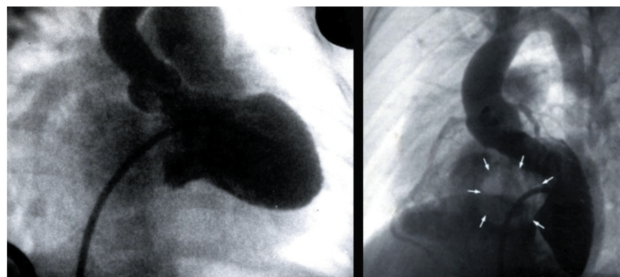


Figura 8. Defeito AV forma total, notar a valva AV única (flechas) e a configuração do pescoço de ganso.

Persistência do canal arterial

Como doença isolada, corresponde de 7% a 10% de todas as cardiopatias congênitas. A classificação angiográfica mais usada é a de Krichenko et al.[14] São descritos cinco tipos principais: A, B, C, D e E. O tipo A é cônico com ampola aórtica ampla e redução do diâmetro do lado pulmonar. O tipo B é curto, com menor diâmetro do lado aórtico, semelhante a uma janela aortopulmonar. O tipo C é tubular, sem pontos de estreitamentos no trajeto que, em geral, tem grande calibre. O tipo D apresenta múltiplas constrições no lado pulmonar e aórtico. O tipo E, de configuração bizarra, tem aparência cônica alongada com constrição próxima a AP (Figura 9).

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

Pela possibilidade de terapêutica percutânea, indica-se a realização de cateterismo cardíaco em todos os pacientes > 4 a 5 kg com diagnóstico ecocardiográfico de PCA com aumento do VE. Em neonatos e lactentes < 4 a 5 kg, os dados derivados da ecocardiografia são suficientes para a abordagem cirúrgica, que é o método terapêutico de eleição nesses casos.

A oximetria mostra salto oximétrico entre o VD e a AP, cuja magnitude depende do diâmetro do canal e da RVP. Por causa da duplicidade da fonte de fluxo pulmonar, o cálculo preciso da RVP encontra-se prejudicado. Nos casos de elevação excessiva desse parâmetro, ocorre *shunt* bidirecional pelo canal, causando insaturação arterial em membros inferiores.

Nos canais restritivos, de pequeno diâmetro (< 3 mm), as pressões na AP são normais ou discretamente elevadas. Nos canais de grande diâmetro, não restritivos, ocorre aumento da pressão na AP, podendo existir também aumento da RVP. Nessa situação, a reatividade do leito vascular pulmonar deve ser explorada com o emprego de vasodilatadores e oclusão temporária do

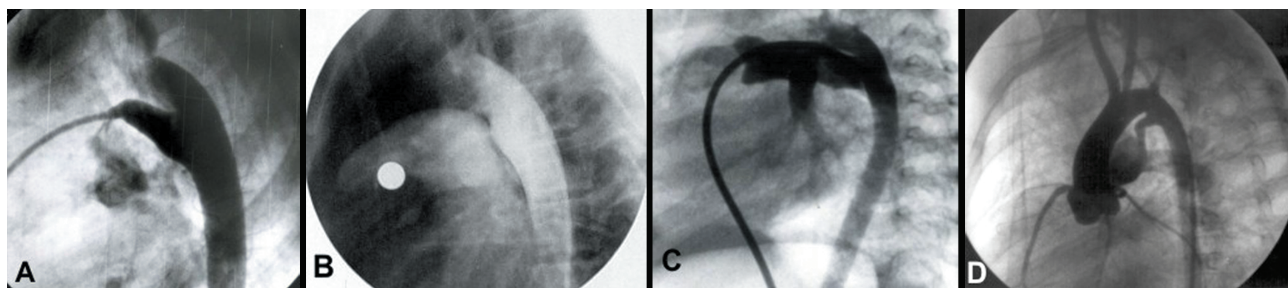


Figura 9. Tipos diferentes de PCA: A – cônico; B – janela; C – tubular; D – configuração bizarra.

canal. A angiografia capilar pulmonar também deve ser realizada.

O estudo angiográfico é realizado com injeção de contraste no istmo aórtico. As incidências habituais são a lateral esquerda e a frontal ou OAD. Caso o trajeto do canal esteja superposto com o arco aórtico no perfil esquerdo, emprega-se discreta angulação cranial ou caudal. Deve-se medir a ampola aórtica, o maior e o menor diâmetro do canal arterial e seu comprimento até sua entrada na AP.

Cateterismo intervencionista

O fechamento percutâneo do PCA vem sendo realizado com diferentes próteses desde 1971. Essa modalidade terapêutica só tomou maior impulso a partir de 1992 quando Cambier[15] introduziu as molas helicoidais de Gianturco-Wallace para oclusão de PCA de pequeno diâmetro. Mais recentemente, em 1998, a introdução da prótese Amplatzer possibilitou a oclusão de canais de maior diâmetro e anatomia variada.[16] Atualmente, o fechamento percutâneo do canal arterial é a modalidade terapêutica de eleição em pacientes > 4 a 5 kg. É um procedimento simples, seguro, altamente eficaz (quase 100% de oclusão) e pouco invasivo, podendo ser realizado em caráter ambulatorial.

As molas de Gianturco de liberação não controlada devem ser reservadas para oclusão de canais de até 3,0 mm de diâmetro mínimo, com algum ponto de constrição em seu trajeto (tipos A, D e E). Às vezes, mais de uma mola deve ser liberada para a oclusão completa do canal. A vantagem dessa técnica é sua excelente relação custo–benefício, com taxas de oclusão de 97% a 98%. As molas de liberação controlada podem ser empregadas para oclusão de canais entre 3,0 e 5,0 mm de diâmetro mínimo, preferencialmente os com constrições no trajeto. A prótese Amplatzer pode ser utilizada para canais de diâmetro mínimo > 2,0 mm e de diversos tipos anatômicos. Apesar de apresentar índices de oclusão de quase 100%, seu custo é um fator limitante em nosso meio.[17]

No IDPC e no HCo, a experiência consta de 398 casos, sendo 93 com a *umbrella* de Rashkind, 265 com molas de Gianturco e de liberação controlada e 40 com a prótese Amplatzer (Figura 10). A *umbrella* de Rashkind desempenhou papel inicial muito importante, mas ficou fora do mercado por causa das taxas de *shunt* residual tardio em torno de 15%. Nesses casos, o paciente retornava ao laboratório de cateterismo cerca de um ano após o procedimento inicial, e o fluxo residual era ocluído com as molas de Gianturco. A idade média dos 265 pacientes submetidos à oclusão com molas foi de cinco anos (oito meses a sessenta anos). A média do diâmetro mínimo do canal foi 2,3 ± 1,1 mm, sendo 85% do tipo A. A taxa de insucesso foi de 2% e a de embolização de 4%. Tais desfechos desfavoráveis foram observados na fase inicial da curva de aprendizagem e estiveram associados a canais de maior diâmetro e do tipo B e C. O índice de oclusão tardia foi de 97%. Utilizamos a prótese Amplatzer em quarenta pacientes com idade média de dezoito meses. A média do diâmetro mínimo do canal foi 3,9 ± 1,0 mm (2,5 a 7). A prótese foi implantada com sucesso em todos os pacientes e a taxa de oclusão no segmento tardio foi de 100%.

Estenose pulmonar

A obstrução ao esvaziamento ventricular direito pode ser encontrada em diferentes níveis, sendo a mais freqüente no plano valvar denominada pulmonar valvar (EPV). O obstáculo pode estar dentro da câmara ventricular secundário à hipertrofia de bandas musculares, denominado dupla câmara de VD. Menos freqüentemente, a obstrução é supravalvar, entre a valva pulmonar e a origem das AP, ou nas AP principais ou na sua periferia.

A EPV isolada corresponde a cerca de 7% a 10% de todas as cardiopatias congênitas. Na sua forma clássica, os folhetos valvares encontram-se espessados e apresentam abertura em cúpula por causa da fusão comissural. Na forma displásica, a obstrução ocorre por hipoplasia do anel e deposição excessiva de mucopolissacárides nos folhetos, havendo graus variáveis de fusão comissural. Nessa variante, o tronco pulmonar é curto e apresenta constrição supravalvar.

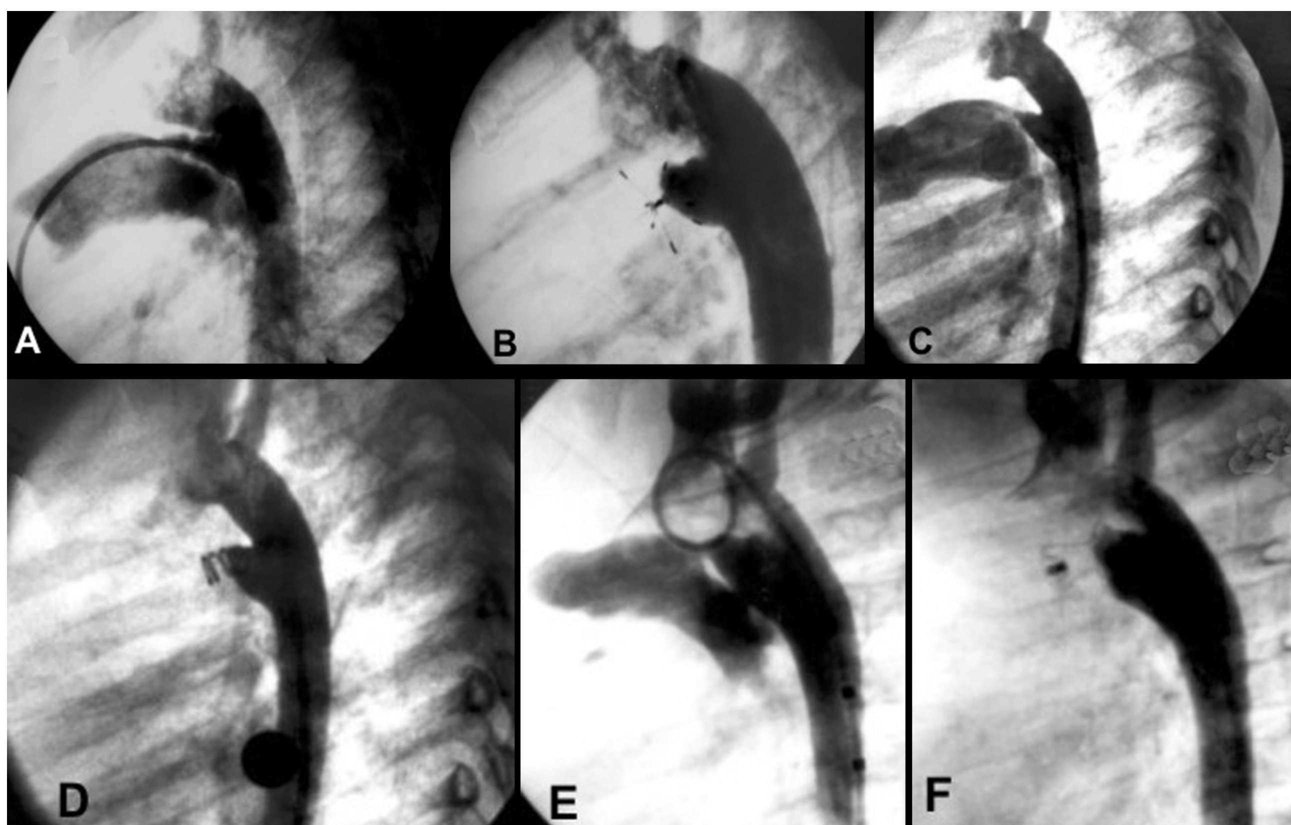


Figura 10. Oclusão de PCA por diferentes próteses: A e B – *umbrella* de Rashkind; C e D – mola helicoidal de Gianturco; E e F – prótese Amplatzer.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

Pela possibilidade terapêutica, indica-se cateterismo diagnóstico em todos os casos de EPV. Como não há curto-circuitos intracavitários, saltos oximétricos não são observados. Registra-se gradiente de pressão entre o VD e a AP na estenose valvar. Na estenose subvalvar, esse gradiente é intraventricular e na estenose supravalvar, entre a valvar pulmonar e a origem das AP. Em todos os casos, o gradiente de pressão é proporcional ao grau de estenose. Outros defeitos, como a CIA e o PCA, podem estar associados.

O estudo angiográfico determina a localização do obstáculo e o grau de hipertrofia do VD. A injeção de contraste é praticada no VD nas incidências OAD 30º cranial e perfil esquerdo. Pode haver hipertrofia grave do infundíbulo nas EPV graves. O anel pulmonar tem dimensões variadas, sendo hipoplásico nos casos de valva displásica. O TP e a AP esquerda costumam ser dilatados. O espessamento dos folhetos valvares e a abertura em cúpula são observados nos casos clássicos. Nos casos de valva displásica, as características anteriormente descritas são facilmente identificadas (Figura 11).

Nos casos de dupla câmara do VD, um anel muscular secundário à hipertrofia da trabécula septomarginal, da banda moderadora e da dobra ventrículo-infundibular é visibilizado no meio do VD (Figuras 12 E e F). Esses casos geralmente se associam a CIV, podendo ocorrer também estenose subaórtica. Quando a estenose é supravalvar, o aspecto angiográfico é de uma estenose ou cintura entre a valva pulmonar e a bifurcação das AP.

Cateterismo intervencionista

Introduzida em 1982,[18] a valvoplastia pulmonar com cateter-balão é a modalidade de escolha para tratamento da EPV clássica.[19,21] A técnica é simples, segura e efetiva, necessitando de cuidados especiais nas estenoses graves com grande reação infundibular. Nesses casos, introduz-se β-bloqueadores alguns dias antes do procedimento. Na estenose crítica do neonato, emprega-se a prostaglandina E1 para manter o canal arterial aberto, o qual garante a circulação pulmonar durante o procedimento. Nos casos de valva displásica, a valvoplastia pulmonar não é tão efetiva, mas deve ser tentada com o objetivo de postergar uma inevitável intervenção cirúrgica futura.

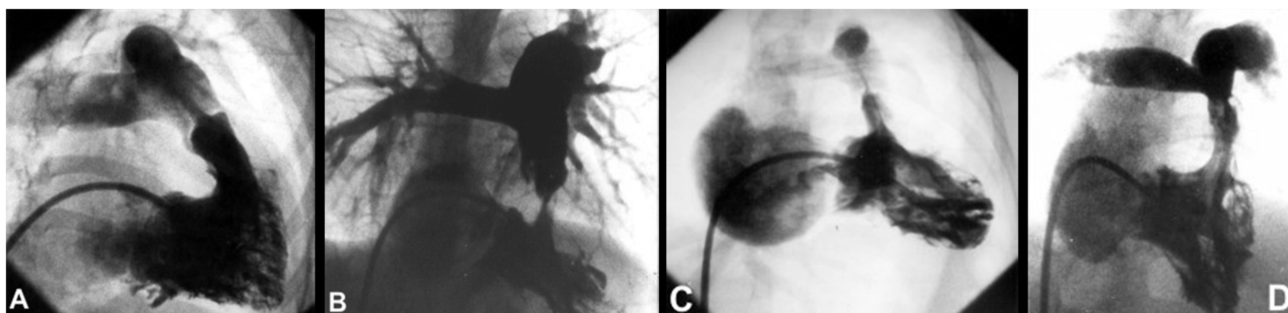


Figura 11. Tipos diferentes de estenose pulmonar: A – valvar; B – valvar com grande hipertrofia infundibular; C – estenose crítica do neonato; D – por hipoplasia de anel pulmonar.

A valvoplastia está indicada quando o gradiente sistólico máximo pela ecocardiografia é superior a 50 e 60 mmHg. No neonato com *shunt* direito-esquerdo no plano atrial, o procedimento está indicado independentemente da magnitude do gradiente. O diâmetro do balão a ser utilizado é de 20% a 40% maior que o diâmetro do anel pulmonar. O comprimento deve ser de 2 cm para neonatos e lactentes, de 3 cm para idade pediátrica e de 4 a 5 cm para adolescentes e adultos. Em anéis > 18 a 20 mm, geralmente emprega-se a técnica do duplo balão. Nos casos de EPV crítica neonatal com orifício de abertura valvar diminuto, inicia-se a dilatação com balão de angioplastia coronária e completa-se a abertura com balão de maior diâmetro (Figura 13).

Na experiência acumulada do IDPC e HCo, foram dilatados 650 pacientes com idade média de oito anos. O gradiente sistólico transvalvar variou de 50 a 170 mmHg antes do procedimento e de 0 a 30 mmHg após. Como complicações graves, tivemos óbito em quatro casos no período neonatal e perfuração do AD com tamponamento cardíaco em um. O seguimento revelou reestenose em 11,5% dos casos no início da experiência, quando se utilizavam balões de menor diâmetro. Esses pacientes foram redilatados com sucesso. Insuficiência pulmonar de grau discreto determinada pela ecocardiografia foi observada em 50% dos casos e de grau moderado em 2%. Nenhum paciente necessitou de troca valvar durante o seguimento. Nos casos de EPV grave com grande reação infundibular, houve regressão do gradiente infundibular nos seis primeiros meses após a valvoplastia.[22]

Estenose das artérias pulmonares

As estenoses das artérias pulmonares podem ser de origem congênita, associadas ou não a síndromes (Allagille, Williams, Noonan) ou a cardiopatias (T4F), e adquiridas, secundárias a procedimentos cirúrgicos para correção da T4F e TGA. As estenoses das AP podem ser isoladas ou múltiplas, localizadas ou difusas, centrais ou periféricas (Figuras 12 G e 14 F).

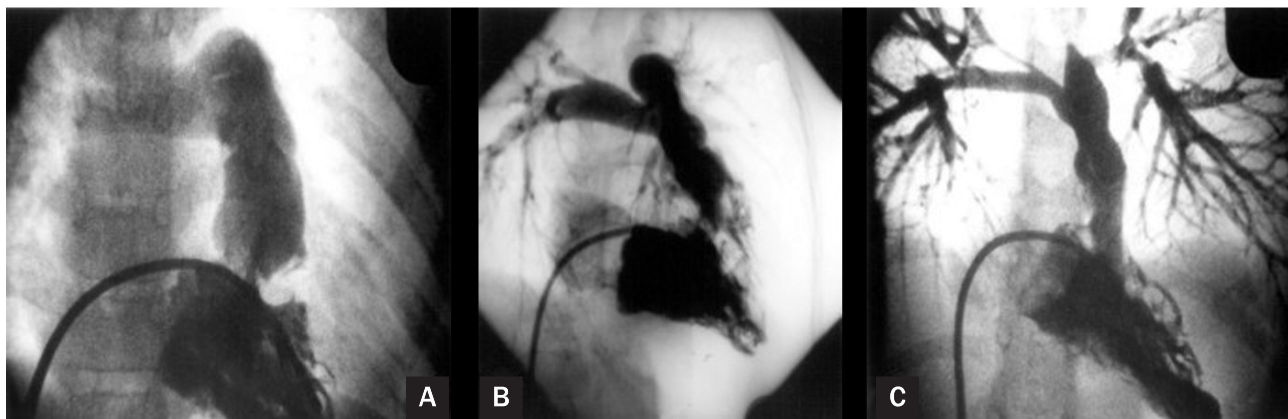


Figura 12. Tipos diferentes de estenose pulmonar: A – infundibular; B – por banda muscular anômala; C – estenoses periféricas múltiplas.

Figura 13. Dilatação da estenose pulmonar por balão: A e B – antes e após a dilatação; C e D – estenose crítica antes e após a dilatação, observar a redução da insuficiência tricúspide.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

Pela possibilidade de intervenção percutânea, o cateterismo está geralmente indicado nos casos de estenoses das AP. Além disso, esse método é mais preciso que a ecocardiografia para melhor caracterização das estenoses nesses vasos.

Nos casos de estenoses bilaterais, a pressão do VD pode se elevar, servindo como parâmetro para indicação de intervenção. Nas estenoses unilaterais, a magnitude do gradiente entre o TP e o vaso acometido não determina a gravidade da estenose por causa da redistribuição de fluxo para o pulmão contralateral. Os estudos angiográficos devem ser realizados de acordo com a localização da lesão. Em estenoses bilaterais, realiza-se injeção de contraste no TP em projeção frontal com angulação cranial. Estenoses na AP direita são bem visibilizadas na projeção OAD cranial. Estenoses na AP esquerda são avaliadas empregando-se a projeção OAE cranial ou caudal. Completa-se o estudo na projeção perfil esquerdo, que é particularmente útil para as estenoses múltiplas periféricas.

Cateterismo intervencionista

Nos casos de estenose bilateral, a angioplastia da AP acompanhada ou não do uso de *stent* está indicada quando existe hipertensão ventricular direita acima de 2/3 da pressão sistêmica, na presença de sintomas (fadiga) ou disfunção do VD, com ou sem insuficiência cardíaca direita. Nas estenoses unilaterais, o procedimento está indicado quando há redução significativa da perfusão no pulmão acometido, documentada pelo mapeamento pulmonar por radioisótopos, ou quando há hipertensão arterial no pulmão contralateral. Nos casos de pós-operatório tardio de T4F, com insuficiência pulmonar total, disfunção ventricular, aumento da duração do QRS ao ECG e queda do consumo de O_2 no teste de esforço, as possíveis estenoses devem ser tratadas agressivamente, mesmo que sejam de discreta intensidade.

De modo geral, o implante de *stents* apresenta melhores resultados que a angioplastia isolada nas estenoses de AP. A decisão de se realizar um ou outro tipo de procedimento depende da idade e do peso do paciente, da gravidade da situação clínica, do tipo de lesão (congênita ou cicatricial pós-cirúrgica), do tipo dos *stents* e balões disponíveis e da possibilidade de crescimento futuro do vaso afetado.

Na experiência acumulada do IDPC e do HCo, de janeiro de 2000 a setembro de 2004, realizaram-se quarenta angioplastias das AP em 32 pacientes com idade média de 4,0 ± 3,2 anos. Estenoses pós-cirúrgicas estiveram presentes em 29 pacientes. Observou-se aumento do diâmetro do local dilatado de 3,9 ± 1,4 para 7,8 ± 1,4 mm. Houve um óbito relacionado ao procedimento devido à ruptura da artéria pulmonar e formação de pequenos aneurismas em dois pacientes. No seguimento, quinze pacientes foram reestudados e o diâmetro médio do local tratado foi de 10,5 mm. O implante de *stents* foi realizado em quarenta pacientes com idade média de 7,2 ± 3,3 anos. Estenoses pós-cirúrgicas estiveram presentes em 28 pacientes. Houve aumento do diâmetro do local dilatado de 3,5 ± 1,2 para 10,8 ± 1,4 mm. Não houve mortalidade ou formações de aneurismas. No seguimento, não existiram evidências de recolhimento da malha dos *stents* ou reestenoses. Em um paciente, observou-se fratura circunferencial do *stent* sem conseqüências clínicas.

Estenose aórtica

Como doença isolada, corresponde a 2% a 6% de todas as cardiopatias congênitas. Tem localização valvar em 60% dos casos, subvalvar em 30% e supravalvar em 10%. É mais freqüente no sexo masculino na proporção de 3:1. O tipo anatômico subvalvar é subdividido em estenose em membrana, em túnel e em cardiomiopatia hipertrófica, a qual não será abordada aqui.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

A ecocardiografia é suficiente para definição diagnóstica das diversas formas de EAo. O cateterismo é

praticado quando há indicação terapêutica ou dúvidas diagnósticas. Mede-se a pressão no VE e faz-se o recuo do cateter lentamente para a Ao, documentando o local exato do gradiente de pressão para estabelecer o tipo anatômico da estenose. O estudo contrastado é feito no VE nas incidências axial alongada ou lateral e na Ao em nível do plano valvar na incidência OAE. Além de se determinar o grau de hipertrofia ventricular, aprecia-se também o comportamento da valva mitral, da função ventricular e da valva aórtica.

Na EAo valvar, o anel aórtico geralmente tem dimensões conservadas. Há fusão comissural que resulta em abertura em cúpula dos folhetos durante a sístole ventricular. O jato de contraste que passa pela valva estenótica pode ter localização central ou ser excêntrico. A valva aórtica pode ser uni, bi ou trivalvular, sendo mais freqüente a bivalvular. A Ao ascendente mostra-se dilatada. Algum grau de regurgitação valvar pode ser detectado. Na forma subvalvar em membrana, ocorre pequena falha linear na contrastação da via de saída do VE, caracterizando a membrana subaórtica. Nos casos de estenose em túnel, a redução segmentar do calibre da via de saída é de fácil identificação. Em ambos os casos, a valva aórtica pode apresentar alterações de espessamento e mobilidade secundária à lesão de jato. Na forma supravalvar, observa-se uma cintura na região sino-tubular, formando imagem em ampulheta. Por vezes, o anel obstrutivo supravalvar pode comprometer a origem das artérias coronárias, causando obstrução proximal e dilatação distal. Outra forma de apresentação é denominada de estenose supra-aórtica difusa ou tubular, na qual um seguimento longo da Ao ascendente encontra-se comprometido. Em ambas as formas supravalvares, pode haver estenoses de graus variados dos vasos da base e das artérias renais. Nesses casos, faz-se necessária também a investigação de estenoses nas AP, comumente presentes nos pacientes portadores de síndrome de Williams (Figura 14).

Cateterismo intervencionista

A valvoplastia aórtica com cateter-balão está classicamente indicada na EAo valvar, apresentando resultados paliativos semelhantes aos cirúrgicos. Por isso, é considerada a modalidade terapêutica inicial de eleição na maioria dos centros mundiais. No tipo subaórtica em membrana, a valvoplastia apresenta resultados limitados, funcionando apenas nos casos com membrana fina, distante do plano valvar. Entre-

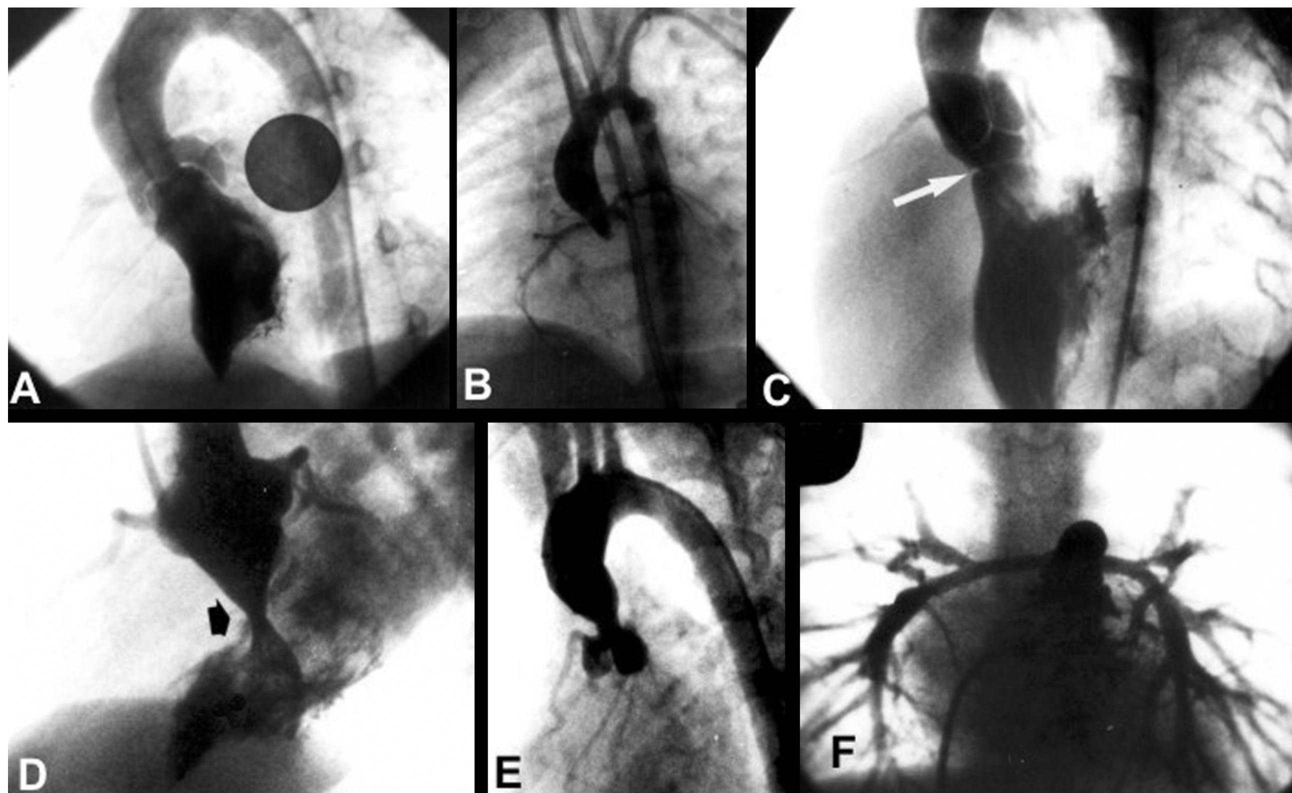


Figura 14. Tipos anatômicos de estenose aórtica: A – valvar; B – valvar do neonato; C – em membrana; D – hipertrofia septal assimétrica; E – supravalvar; F – hipoplasia das artérias pulmonares fazendo parte do quadro da estenose supravalvar.

tanto, na maioria dos casos, o substrato anatômico obstrutivo é constituído não apenas pela membrana, mas também por hipertrofia fibromuscular e pela prega ventrículo infundibular. Na estenose supravalvar, a angioplastia por balão não apresenta resultados satisfatórios, com exceção dos raros casos cicatriciais pós-cirurgia de Jatene.

A valvoplastia aórtica na EAo valvar está indicada quando o gradiente sistólico pico a pico se encontra acima de 60 a 70 mmHg, ou acima de 50 mmHg na presença de sintomas ou alterações do ECG em repouso ou em exercício. O gradiente pico a pico pode ser estimado por equações matemáticas utilizando-se o gradiente médio obtido pela ecocardiografia. De modo geral, quando o gradiente sistólico máximo se encontra acima de 80 a 90 mmHg à ecocardiografia, a valvoplastia está indicada. No período neonatal, a indicação depende menos da magnitude do gradiente, já que a disfunção do VE pode subestimar o gradiente e a gravidade da doença.

Nos neonatos e lactentes jovens, o procedimento é realizado pela via carotídea e nos restantes pela via femoral (Figura 15). O balão selecionado deve ter diâmetro de 80% a 100% do diâmetro do anel aórtico. O comprimento deve medir de 2 a 3 cm nos neonatos e lactentes e de 4 a 6 cm nos pacientes maiores.

A experiência acumulada no IDPC e HCo é de 96 pacientes com idade média de 7,76 ± 6,30 anos (2 dias a 31 anos). Nove eram neonatos e doze, lactentes. O sexo predominante foi o masculino, com 63 casos. O gradiente sistólico transvalvar antes do procedimento foi de 68,7 ± 34,1 mmHg, decrescendo para 21,8 ± 16,4 mmHg. Como complicações, tivemos perda temporária de pulso em cinco casos, óbitos no primeiro mês pós-procedimento em 5% e aparecimento de insuficiência aórtica em 25% dos casos. No seguimento tardio, a insuficiência aórtica progrediu para o grau avançado em cinco casos, com três submetidos a troca de valva aórtica, um a plastia valvar e outro a cirurgia de Ross. Outro paciente apresentou endocardite infecciosa 36 meses após a valvoplastia, falecendo após ter sido submetido a troca valvar. Em um seguimento médio de 48 meses, os índices de reestenose e de insuficiência aórtica foram de 17%. Esse caráter paliativo também é documentado na literatura médica.[23,24]

Coarctação da aorta

A prevalência da CoAo como lesão isolada é de 7% das cardiopatias congênitas. Caracteriza-se por lesão estenótica localizada na aorta descendente torácica abaixo da emergência da artéria subclávia esquerda. Mais raramente, localiza-se na aorta transversa ou na aorta abdominal. Lesões associadas como a CIV, a estenose mitral e o PCA podem estar presentes, sendo mais freqüentes no neonato. Valva aórtica bicúspide, com ou sem EAo, está presente em cerca de 80% dos casos.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

O cateter é geralmente avançado por via arterial retrógrada, com registro das pressões antes e após a área coartada, e com o estabelecimento do gradiente sistólico. O VE também é cateterizado, registrando-se suas pressões. O estudo angiográfico é praticado com injeções no arco distal antes da origem da artéria subclávia esquerda nas incidências OAD 10-20º, OAE 20º e perfil esquerdo. O local estenótico é facilmente identificado, tendo aspecto em cintura nas formas localizadas. O istmo aórtico pode ser normal ou apresentar hipoplasia de graus variáveis. Mais raramente, a coarctação tem aspecto segmentar. Irregularidades da parede da Ao podem fazer parte da doença, principalmente nos adolescentes e adultos. Observa-se rica rede de circulação co-

Figura 15. Dilatação da estenose aórtica: A e B – estenose aórtica do neonato antes e após a dilatação; C e D – estenose aórtica valvar convencional antes e após a dilatação.

lateral através das artérias mamárias, intercostais e interescapulares. Nota-se também dilatação pós-estenótica na Ao descendente. Ocasionalmente, inexiste lúmen aórtico no local da CoAo, caracterizando a coarctação em fundo cego (Figura 16).

Cateterismo intervencionista

Com o acúmulo da experiência em diferentes serviços e a melhora progressiva do instrumental,[25-28] atualmente se considera que a CoAo nativa possa ser tratada por via percutânea em pacientes selecionados. Nos casos de CoAo nativa isolada com gradiente maior que 20 mmHg, temos nos posicionado da seguinte forma: em neonatos e lactentes até seis meses de idade, em razão do índice significativo de recoarctação pós-angioplastia, o tratamento cirúrgico é a primeira opção terapêutica. Nesses casos, o estudo ecocardiográfico é geralmente suficiente para dar dados diagnósticos precisos para o cirurgião. Em pacientes acima de 6 meses com hipoplasia significativa do arco transverso, a cirurgia deve ser empregada para ampliar essa área. Nos pacientes com lesão focal, acompanhada ou não de hipoplasia discreta do istmo, o cateterismo intervencionista apresenta excelentes resultados. Entre 6 meses e 8 a 10 anos de idade, realiza-se a angioplastia com cateter-balão, e acima de 8 a 10 anos, a angioplastia com o emprego de *stents*. A ReCoAo pós-cirúrgica tem indicação precisa de angioplastia com ou sem *stents*, dependendo da idade do paciente. Em crianças, adolescentes e adultos, a ressonância magnética (RNM) ou a tomografia helicoidal são excelentes métodos diagnósticos para definição da anatomia do arco e da lesão.

No IDPC e no HCo, de novembro de 1986 a agosto de 2004, a angioplastia com cateter-balão foi realizada 242 vezes em 223 pacientes, sendo 186 casos de CoAo nativa, 37 de ReCoAo cirúrgica e 19 de ReCoAo pós-angioplastia. O sexo predominante foi o masculino em 62%. Houve aumento da área coarctada de 4,9 ± 2,7 para 9,7 ± 3,9 mm e queda do gradiente sistólico de 38,7 ± 17,8 para 7,6 ± 8,1 mm. Como complicações, tivemos um óbito em paciente de sessenta anos com ReCoAo cirúrgica por causa da delaminação da Ao. Pequenas linhas de dissecções foram observadas em 39% dos casos, perda transitória e definitiva de pulso em 6% e 1,5% dos casos, respectivamente. Estudos tardios com angiografia ou RNM foram realizados em 83 pacientes: a taxa de ReCoAo foi de 24% e de formação de aneurisma de 8% (Figura 17).

De março de 1998 a setembro de 2004, foram realizados 52 implantes de *stents* em 49 pacientes com CoAo, 45 com a forma nativa, 2 pós-cirúrgica, 1 pós-angioplastia, 1 pós-ligadura de PCA e 1 pós-transplante cardíaco. A idade média foi de 22 anos. Em um paciente (pós-ligadura do PCA), não foi possível expandir totalmente o *stent*, sendo encaminhado para cirurgia. Em outro paciente, houve formação imediata de aneurisma por causa da migração distal de um *stent* regular, necessitando de um *stent* coberto para exclusão. Houve aumento da região dilatada de 4,3 ± 2,2 mm para 17,1 ± 3,0 mm e queda do gradiente de 47,1 ± 19,1 mmHg para 3,5 ± 3,9 mmHg. Não houve mortalidade, entretanto um paciente necessitou de reparo cirúrgico da artéria femoral. Durante o seguimento (média de 2,5 anos), foi possível suspender ou reduzir o uso de medicações em todos os pacientes, com média da pressão arterial sistólica de 125 ± 14 mmHg e diastólica de 82 ± 12 mmHg. Em nenhum paciente, houve evidências clínicas de ReCoAo. Trinta e um pacientes foram submetidos a exames de controle (média 1,3 ano após o implante). Não houve evidências de ReCoAo, recolhimento da malha metálica do *stent* ou crescimento intraluminal significativo. O gradiente residual pelo *stent* foi de 3,7 ± 4,3 mmHg. Fraturas na malha dos *stents* foram detectadas em seis casos, e em três casos a fratura ocorreu ao redor de todo o *stent*, com dois necessitando de implante de novo *stent* para realinhamento do vaso. Em três casos (9,7%), detectaram-se aneurismas ao redor do *stent*. Um foi mantido em evolução em razão das pequenas dimensões, em outro foi implantado o *stent* Braile para exclusão e em outro foi indicado cirurgia.

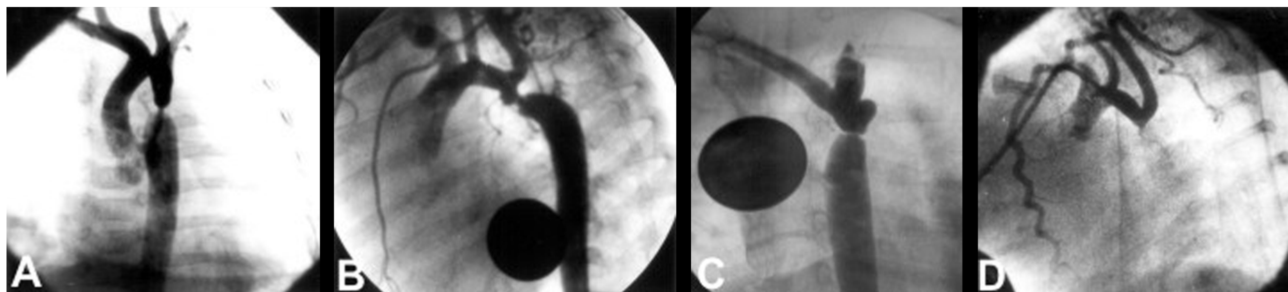


Figura 16. Tipos anatômicos de coarctação da aorta: A – cêntrica; B – com deformações; C – cêntrica e com boceladura; D – interrompida.

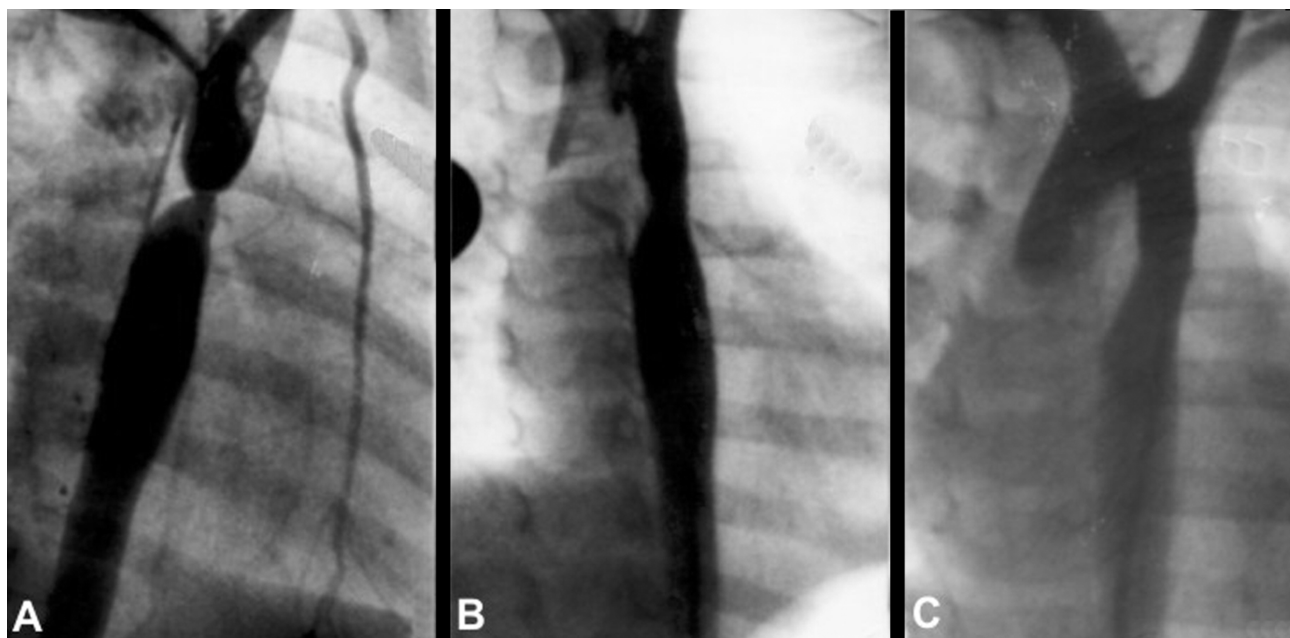


Figura 17. Dilatação da coarctação da aorta: A – antes da intervenção; B – imediatamente após; C – 12 meses após com manutenção do resultado.

Tetralogia de Fallot

Após o primeiro mês de vida, a tetralogia de Fallot é a cardiopatia congênita cianogênica mais freqüente, correspondendo a 12% de todas as anomalias congênitas do coração. É definida como uma obstrução da via de saída do VD por desvio anterior e superior do septo infundibular associado à grande CIV perimembranosa e cavalgamento da Ao sobre o septo ventricular. Pode existir hipoplasia de graus variados das AP ou estenoses localizadas. A CIA é a anomalia associada mais freqüente.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

O ecocardiograma dá o detalhamento anatômico intracardíaco necessário para o diagnóstico. Entretanto, quando há dúvidas diagnósticas em relação às dimensões ou origens das AP, possíveis estenoses nesses vasos, anomalias de origem e/ou trajeto das artérias coronárias e presença de CIV múltiplas, o cateterismo diagnóstico está indicado. A realização da anastomose sistêmico-pulmonar (cirurgia de Blalock-Taussig) também demanda a realização de cateterismo previamente à correção definitiva.

A pressão no VD é sistêmica e equivale a pressão do VE. Registra-se gradiente sistólico infundibular e níveis pressóricos normais ou baixos na AP. O estudo angiográfico é feito no VD nas incidências OAD alongada e perfil esquerdo. Há hipertrofia significativa da região parietal e trabecular e do septo infundibular. O anel pulmonar é geralmente hipoplásico. A projeção OAE cranial pode ser necessária para identificação de possíveis estenoses na AP esquerda. A Ao é contrastada através da ampla CIV. Nos casos de agenesia da valva pulmonar, o TP e as AP encontram-se dilatadas, apresentando-se de forma aneurismática (Figuras 18 A, B, C e D). A injeção de contraste praticada no VE na incidência axial alongada mostra a ampla CIV perimembranosa do tipo mau alinhamento. Mais raramente, as CIV são musculares múltiplas ou a CIV é de via de entrada, associada ao DSAV. A Ao cavalga o septo ventricular em graus variados. Completa-se o exame com um aortograma na incidência OAE para identificação da origem das artérias coronárias, já que, em cerca de 6% a 8% dos casos, a artéria descendente anterior tem origem do seio coronariano direito e cruza o infundíbulo.

Há casos em que a valva pulmonar está atrética, caracterizando a T4F com AP (também denominada AP com CIV). O cateterismo diagnóstico é geralmente obrigatório nesses casos. Nessa condição, o suprimento sangüíneo pulmonar depende da potência do canal arterial ou é dado por colaterais sistêmico-pulmonares. Essas colaterais podem ter ou não conexão com o leito pulmonar nativo, que, por vezes, se encontra ausente. Na incidência frontal, o estudo angiográfico praticado na Ao torácica descendente ou a injeção seletiva nas colaterais define o padrão de arborização pulmonar, que, em geral, é anormal, encontrando-se hipoplasias e estenoses. Muitas vezes, a AP só é identificada por via retrógrada após injeção de contraste por um cateter impactado na veia pulmonar (Figuras 18 E, F e G).

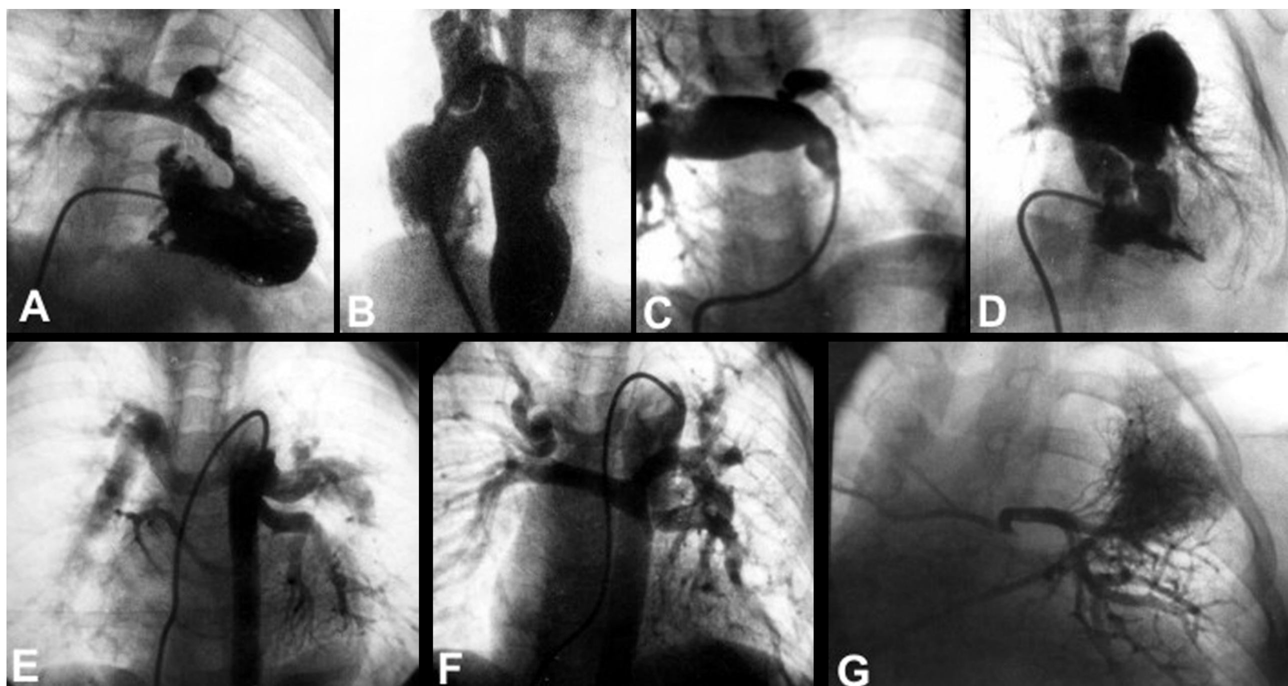


Figura 18. Tetralogia de Fallot: A – forma clássica, observar grande hipertrofia do septo infundibular desviado para esquerda; B – tipo de CIV perimembranosa; C – com hipoplasia grave da artéria pulmonar esquerda; D – com agenesia da valva pulmonar e artérias pulmonares aneurismáticas; E – com atresia pulmonar e colaterais sistêmicos pulmonares; F – colaterais conectadas em nível hilar opacificando a artéria pulmonar nativa; G – injeção de contraste na veia pulmonar superior esquerda opacificando a circulação pulmonar.

Cateterismo intervencionista

Em casos excepcionais, a valvoplastia pulmonar pode ser realizada na T4F quando há EPV grave predominante em crianças de baixa faixa etária com hipoxemia grave. A finalidade é aumentar o fluxo pulmonar melhorando a saturação arterial de O_2. Tal procedimento é uma alternativa à realização da anastomose sistêmico-pulmonar, o que pode contribuir para o crescimento do anel valvar e das AP, postergando-se a cirurgia definitiva.

Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro

Trata-se de uma má-formação cianogênica grave, correspondendo a cerca de 3% das cardiopatias neonatais. É caracterizada por atresia da valva pulmonar com o septo ventricular íntegro. A atresia é geralmente do tipo membranosa e há graus variados de hipoplasia da valva tricúspide e do VD, o que influenciará no tipo de tratamento a ser programado. Além disso, conexões coronário-cavitária estão presentes em cerca de 45% dos casos, com perfusão coronária dependente das altas pressões do VD em 10%. O suprimento da circulação pulmonar é dado por um PCA. Nessa doença, o TP e as AP geralmente possuem calibre conservado.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

Apesar de o ecocardiograma realizar o diagnóstico preciso dessa condição e avaliar com acurácia as dimensões da valva tricúspide e do VD, o cateterismo cardíaco está sempre indicado para determinar o estado da circulação coronária. Além disso, hoje em dia tem papel terapêutico em pacientes selecionados.

O estudo manométrico revela pressões elevadas no VD em níveis sistêmicos ou supra-sistêmicos. Exceção é feita para os casos com má-formação da valva tricúspide do tipo Ebstein, com insuficiência grave. O estudo contrastado é realizado por injeções no VD nas incidências OAD alongada e lateral. A ventriculografia mostra o tamanho da cavidade ventricular, que pode ser formada apenas pela zona de entrada, com ausência da zona trabecular e do infundíbulo. Por outro lado, o VD pode apresentar as três porções razoavelmente bem formadas, com a valva pulmonar encontrando-se imperfurada. Geralmente, os casos com grave hipoplasia do VD estão associados à maior freqüência de conexões coronário-cavitárias (sinusóides) (Figura 19). Nesses casos, as artérias coronárias são opacificadas retrogradamente após a ventriculografia. Devem-se avaliar a presença e o grau de estenoses nesses vasos. A circulação coronária VD dependente, que contra-indica a abertura da via de saída do VD, é caracterizada pela presença de obstruções graves

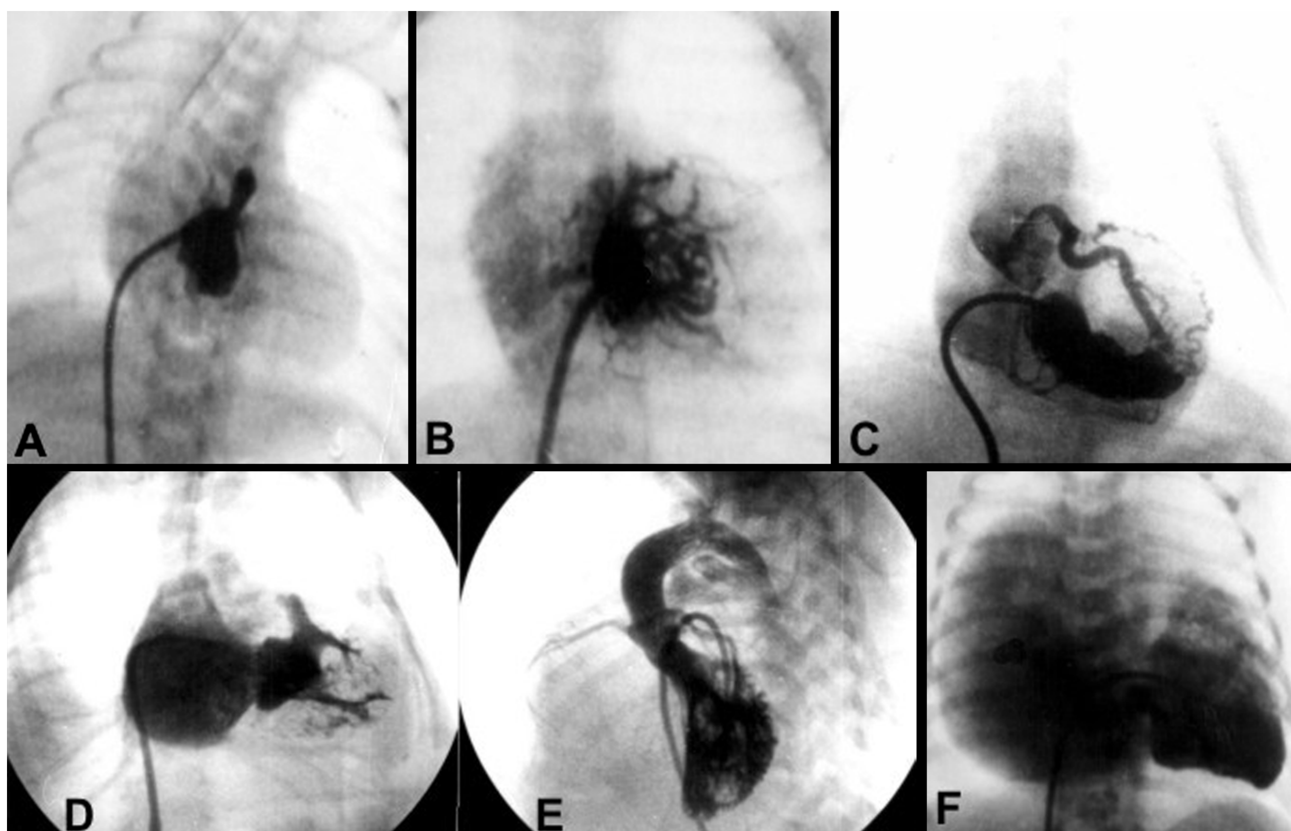


Figura 19. Tipos anatômicos de atresia pulmonar com septo ventricular íntegro. Observar a variabilidade do tamanho do VD. Em C presença de sinusóides intramiocárdicos.

e/ou múltiplas nas coronárias proximais ou de trajetos fistulosos entre o VD e as coronárias. A valva tricúspide encontra-se hipoplásica e com regurgitação de grau importante. O AD mostra-se dilatado e todo o contraste injetado alcança o AE por uma CIA. Apesar de o VE poder ser facilmente cateterizado pelo septo interatrial, as injeções nessa cavidade são geralmente evitadas.

Cateterismo intervencionista

Nos casos de atresia por imperfuração valvar com VD apresentando hipoplasia discreta a moderada e sem circulação coronária VD dependente, a conduta mais aceita atualmente é a perfuração valvar por técnicas percutâneas seguida de dilatação. Dessa forma, há estímulo para que o VD se desenvolva e assuma totalmente ou a maior parte do fluxo pulmonar. Nos casos desfavoráveis, a atresia é composta por tecido muscular, há hipoplasia acentuada do VD e da valva tricúspide e presença de sinusóides, por vezes com circulação coronária dependente do VD. Nesses casos, o paciente deve seguir um algoritmo para correção univentricular, e a atriosseptostomia deve ser praticada.

A experiência do IDPC e do HCo na perfuração valvar percutânea nessa condição consta de 22 pacientes com anatomia favorável, sendo 21 neonatos (Figura 20). Em dois casos, a perfuração foi realizada com a ponta dura do fio-guia e nos restantes com radiofreqüência. Tivemos sucesso na perfuração em vinte pacientes, com três óbitos relacionados ao procedimento. A metade dos sobreviventes necessitou de anastomose sistêmico-pulmonar na primeira semana após a perfuração para manter fluxo pulmonar adequado. Apesar disso, houve desenvolvimento satisfatório do VD no seguimento, e esses pacientes voltaram ao laboratório de cateterismo após cerca de 12 a 18 meses para oclusão percutânea da anastomose de Blalock-Taussig, atingindo, assim, uma circulação biventricular.

Atresia tricúspide

Embora a AT seja uma forma de CUV, esta será estudada separadamente. Sua prevalência é de 0,057 por mil nascidos vivos. Caracteriza-se por ausência da conexão AV direita. A conexão VA pode ser concordante ou discordante, e em ambas as situações pode haver atresia ou estenose pulmonar de graus variados ou flu-

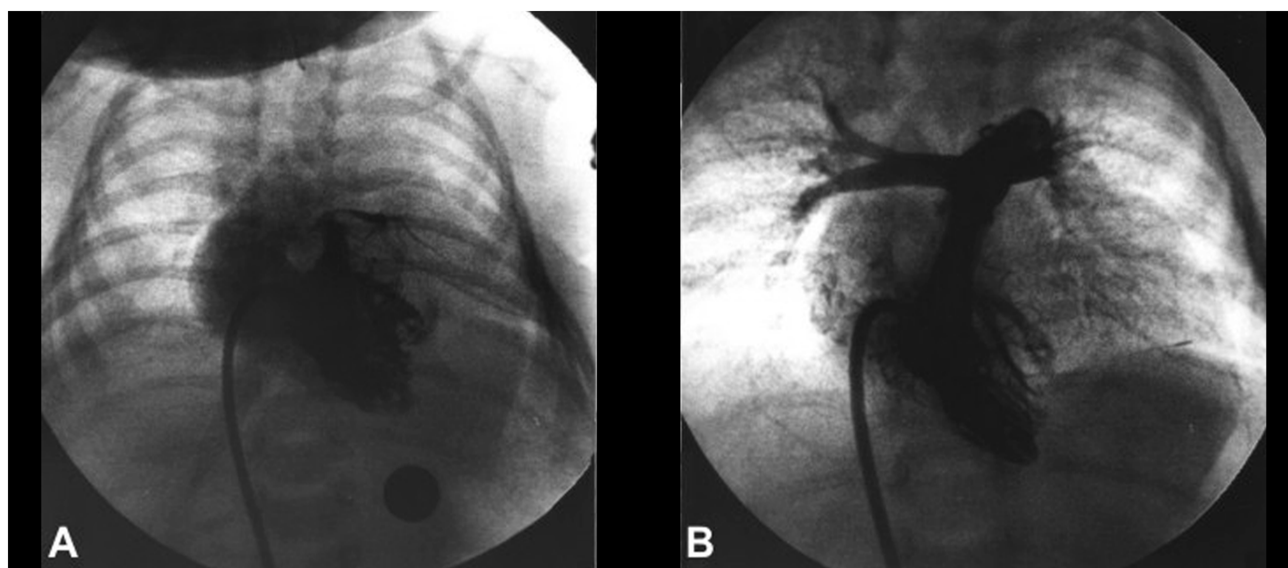


Figura 20. Atresia pulmonar com septo ventricular íntegro, a valva foi perfurada por radiofreqüência e dilatada com balões de diâmetros crescentes.

xo pulmonar aumentado. O tipo mais freqüente é a AT com concordância VA e obstrução ao fluxo pulmonar resultante de uma CIV restritiva.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

O ecocardiograma geralmente fornece dados suficientes para a conduta inicial. Entretanto, o cateterismo diagnóstico é obrigatório antes da realização da cirurgia de derivação cavopulmonar total (Fontan). Dependendo do serviço e do caso, o cateterismo também é realizado antes da realização da cirurgia de Glenn, especialmente se a anastomose de Blalock-Taussig tiver sido realizada anteriormente.

O cateterismo é praticado por via venosa. O AD tem pressão elevada, discretamente maior que no AE. Entre a cavidade principal (VE) e a acessória (VD), pode ser registrado gradiente pressórico decorrente de CIV restritiva. No caso de concordância VA, gradientes adicionais poderão ser registrados no plano valvar ou infundibular. No caso de discordância VA, o gradiente através da CIV deverá ser medido em repouso e após infusão de dobutamina, a fim de desmascarar possível estenose subaórtica. A determinação da pressão diastólica final da câmara principal é fundamental antes da correção do tipo Fontan, assim como as pressões nas AP.

A ventriculografia esquerda quer por via anterógrada quer por via arterial retrógrada, na incidência OAE axial longitudinal, mostra o VE de volume diastólico final aumentado e as dimensões da CIV muscular. O VD rudimentar também é contrastado. As AP poderão ser normo ou hipodesenvolvidas (Figura 21).

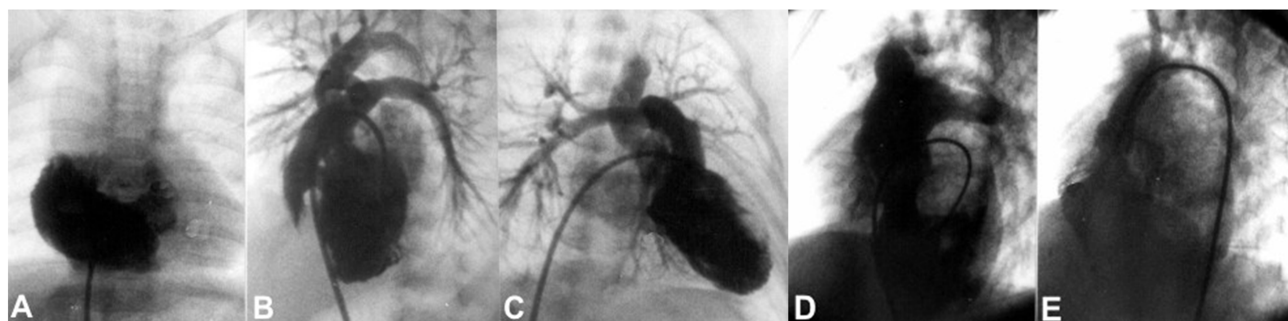


Figura 21. Tipos anatômicos de atresia tricúspide: A – injeção de contraste no átrio direito mostrando ausência de conexão AV direita; B e C – injeção de contraste no VE mostrando concordância ventrículo arterial e estenose pulmonar; D e E – com discordância ventrículo arterial.

Transposição das grandes artérias

É uma condição definida como concordância atrioventricular (AV) e discordância ventrículo-arterial (VA). A presença de defeitos como CIA, CIV e PCA é fundamental para a sobrevida. Corresponde a cerca de 12% de todas as cardiopatias congênitas, sendo a mais freqüente no nascimento. Sem tratamento, cerca de 50% dos pacientes morrem no primeiro mês de vida e 90% antes de completar o primeiro ano.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

O cateterismo diagnóstico deve ser reservado para os casos em que há dúvidas diagnósticas, principalmente em relação à origem das artérias coronárias e à anatomia do arco aórtico. O acesso ao coração é feito por via venosa. Nos casos de CIA restritiva, detecta-se gradiente de pressão entre os átrios. O VD tem pressão sistêmica, pois dá origem a Ao. A pressão do VE pode ser aumentada nos casos de ampla CIV, PCA calibroso, HP e EP; ou reduzida nos casos com septo ventricular íntegro (TGA simples), após involução do padrão fetal. O estudo angiográfico praticado no VE na incidência axial longitudinal mostra a conexão VA discordante e avalia a presença de CIV e EPV. A CIV geralmente se localiza na via de saída, podendo ser, menos freqüentemente, de via de entrada, trabecular isolada ou múltipla ou do tipo queijo suíço. O septo infundibular pode apresentar desvio posterior, configurando EPIV. O septo interventricular abaula-se para o VE quando a pressão ventricular esquerda é baixa, principalmente na TGA simples; ou encontra-se retificado, sugerindo pressões iguais nos dois ventrículos. A injeção de contraste no VD na incidência lateral mostra a cavidade com trabeculação grosseira dando origem a Ao. Havendo CIV, verifica-se a contrastação da AP. A Ao ascendente, o arco e a Ao descendente são de fácil visibilização. Na região do istmo, avalia-se a presença de CoAo e PCA (Figuras 22 e 23). As artérias coronárias são estudadas com injeção de contraste através de um cateter angiográfico balonado insuflado na Ao ascendente na incidência OAE 5 a 10°, angulada caudalmente 50°.

Cateterismo intervencionista

A atriosseptostomia por cateter-balão alterou completamente a história natural da TGA, permitindo uma sobrevida de 90% no primeiro ano[29] (ver Figura 24). Antes da cirurgia de Jatene, a atriosseptostomia era um procedimento obrigatório, permitindo que os pacientes chegassem até o sexto mês de vida, quando eram operados pela técnica de Mustard ou Senning. Como nos dias de hoje a cirurgia de Jatene é realizada no período neonatal, somente os neonatos hipoxêmicos com TGA simples (septo interventricular íntegro) e CIA restritiva são referidos rotineiramente para a atriosseptostomia. A técnica consiste em passar o cateter-balão de Rashkind por acesso venoso para o AE. O balão é então insuflado com mistura de soro e contraste e puxado de forma abrupta, intensa e controlada para o AD, rompendo-se o septo na fossa oval. Essa manobra pode ser realizada à beira do leito na UTI sob monitoração ecocardiográfica.

Coração univentricular

Não existe na literatura um consenso quanto à terminologia apropriada para denominar os CUV. Provavelmente, os termos conexão AV univentricular e, mais recentemente, dupla via de entrada ventricular são os mais utilizados. A prevalência dessa cardiopatia congênita é de 0,054 por mil nascidos vivos. Sua classificação leva em conta a característica morfológica do ventrículo principal, assim como as conexões AV e VA. A conexão AV pode ser por duas valvas, por uma única valva ou uma delas poderá estar estenótica ou atrética. A conexão VA pode ser concordante, discordante, dupla via de saída ventricular ou, mais raramente, saída única. Pode haver atresia ou EP. O ventrículo principal pode ter morfologia de VE, VD ou indeterminado. Todos esses arranjos podem ocorrer em *situs solitus*, *inversus* ou ambíguo e com levo, dextro ou mesocardia.

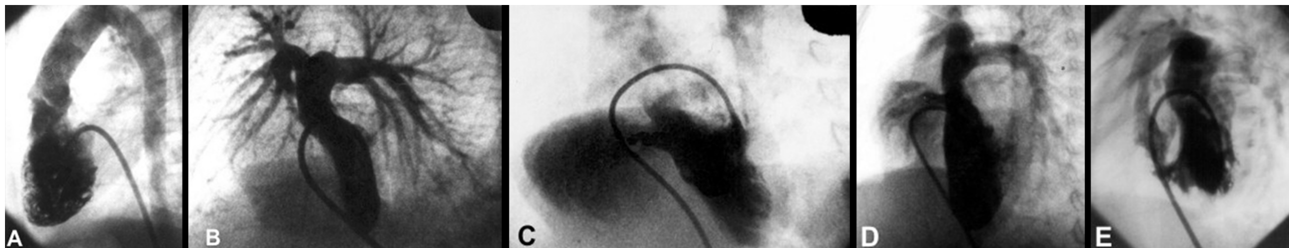


Figura 22. Tipos diferentes de TGA: A – injeção de contraste no VD dando origem à aorta; B – septo ventricular íntegro; C – com CIV perimembranosa; D – com CIV subpulmonar; E – com CIV trabecular muscular.

Figura 23. TGA com diferentes tipos de associações: A – com CIV e EPV; B – com CIV e EPI por desvio do septo infundibular; C – por estenose infundibular dinâmica; D – por estenose infundibular grave e septo ventricular íntegro; E – com canal arterial patente; F – com hipoplasia do istmo aórtico e coarctação da aorta.

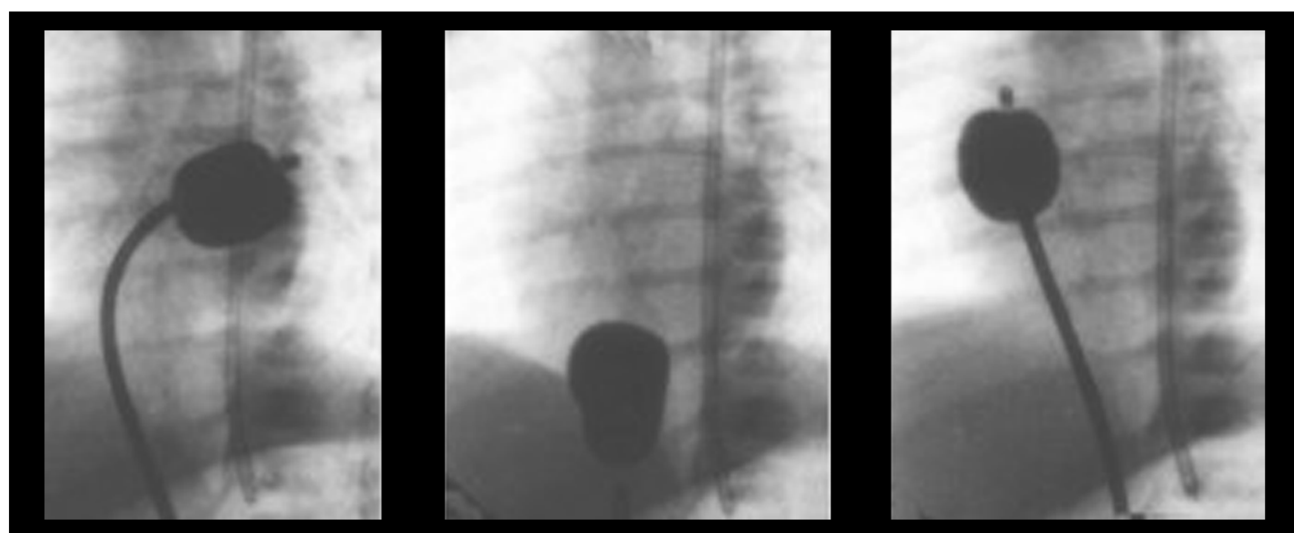


Figura 24. Atriosseptostomia com balão de Rashkind ampliando a CIA por ruptura do septo.

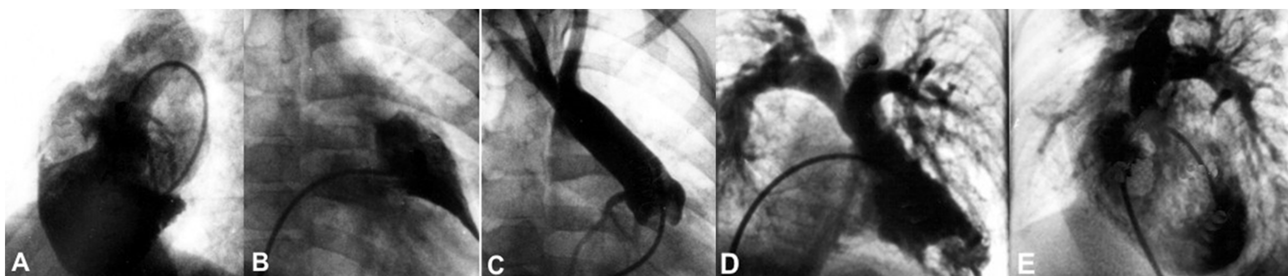


Figura 25. Tipos mais freqüentes de coração univentricular: A, B e C – tipo esquerdo; D e E – tipo direito. Notar em ambos que as valvas AVD e E abrem-se na cavidade principal, caracterizando uma dupla via de entrada ventricular.

Cateterismo cardíaco e estudo angiográfico

As indicações para o cateterismo diagnóstico nos CUV são semelhantes às para a AT. O acesso principal é o venoso, devendo-se investigar a presença de dupla VCS ou outras anomalias venosas sistêmicas. Em caso de isomerismo esquerdo, o segmento hepático da VCI encontra-se interrompido, tendo continuidade com o sistema ázigo. A pressão no AD geralmente está aumentada. O ventrículo principal tem pressão sistêmica igual à da Ao. Nos casos de CIV restritiva, detecta-se gradiente sistólico entre a câmara principal e a AP ou a Ao dependendo do tipo de concordância VA. A determinação da pressão diastólica final da câmara principal é fundamental antes da correção do tipo Fontan, assim como as pressões na AP. O teste com dobutamina também pode ser necessário para caracterização de possível estenose subaórtica.

Inicia-se o estudo contrastado investigando possíveis anomalias venosas sistêmicas. A injeção de contraste feita na cavidade ventricular principal nas incidências OAD 10 a 20º e axial longitudinal mostra a morfologia ventricular, os tipos de conexões AV e VA e as dimensões da CIV. As características anatômicas da valva pulmonar e as da AP também podem ser apreciadas. Estenoses localizadas ou hipoplasia difusa significativa da AP são fatores de risco conhecidos para a correção cirúrgica com as técnicas de Glenn bidirecional e Fontan. Quando a câmara principal tiver morfologia de VE (60% a 70% dos casos), a câmara rudimentar terá morfologia de VD, situando-se mais comumente à esquerda, em posição ântero-superior esquerda. A câmara rudimentar direita dando origem à Ao é o arranjo mais comum (discordância VA). Quando a câmara principal é do tipo VD, a câmara rudimentar (VE) tem localização póstero-inferior e não dá origem a nenhuma artéria, sendo de difícil identificação angiográfica. Nesses casos, o VD geralmente dá origem à Ao e à AP (conexão VA tipo dupla via de saída). O tipo de conexão AV é feito por duas valvas atrioventriculares, uma valva AV única ou por ausência de conexão AV direita ou esquerda (Figura 25).

Resumo

Os autores discutem o estudo hemodinâmico e angiográfico das principais cardiopatias congênitas, abordando também o estado atual dos procedimentos intervencionistas, resumidos a seguir.

- *Comunicação interatrial* – cerca de 90% das CIA tipo *ostium secundum* são candidatas à oclusão percutânea, sendo selecionadas por meio da ecocardiografia transesofágica. As duas próteses mais usadas são a de Amplatzer e a Helex com taxa de oclusão completa acima de 96%.
- *Comunicação interventricular* – as CIV perimembranosa e muscular podem ser ocluídas com a prótese Amplatzer com resultados iniciais animadores. A morbidade é baixa e a taxa de oclusão é de mais de 90%.
- *Persistência do canal arterial* – pode ser ocluído com vários dispositivos, com taxas de oclusão de mais de 97%, sendo a terapêutica de escolha.
- *Estenose pulmonar valvar* – a valvoplastia é indicada com gradiente sistólico acima de 50 mmHg. Os resultados são excelentes com baixos índices de restenose. O aparecimento de insuficiência pulmonar, embora elevado (50%-70%), é de pouca repercussão hemodinâmica.
- *Estenose aórtica valvar* – a valvoplastia é indicada com gradiente sistólico acima de 60 a 70 mmHg. É considerada como procedimento paliativo, podendo se postergar o tratamento cirúrgico.
- *Coarctação da aorta* – a angioplastia é realizada em pacientes acima de 6 meses de idade, com coarctação cêntrica e istmo bem desenvolvido. Na recoarctação cirúrgica, a indicação é inequívoca. O emprego de *stent* é reservado para adolescentes e adultos.

Bibliografia

1. Samanek M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. Pediatr Cardiol

1999; 20:411-7.
2. Rudolph A. Atrial septal defect. In: Rudolph A (ed.). Congenital diseases of the heart. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 2000; 245-81.
3. Fontes VF, Pedra SRF, Braga SLN, et al. Fechamento percutâneo da comunicação interatrial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002; 12:293-305.
4. Braga SLN, Sousa AGMR, Pedra CAC, et al. Efetividade clínica e segurança do tratamento percutâneo da comunicação interatrial tipo *ostium secundum*, com a prótese Amplatzer. Arq Bras Cardiol 2004; 83:7-13.
5. Pedra CAC, Pedra SF, Esteves CA, et al. Initial experience in Brazil with the Helex septal occluder for percutaneous occlusion of atrial septal defects. Arq Bras Cardiol 2003; 81:435-52.
6. Hoffman JI. Congenital heart disease: incidence and inheritance. Pediatr Clin North Am 1990; 37:25-43.
7. Soto B, Ceballos R, Kirklin JW. Ventricular septal defects: a surgical viewpoint. J Am Coll Cardiol 1989; 14:1291-7.
8. Anderson RH, Becker AE, Tynan M. Description of ventricular septal defects or how long is a piece of string? Int J Cardiol 1986; 13:267-78.
9. Thanopoulos BD, Tsaousis GS, Konstadopoulou GN, et al. Transcatheter closure of muscular ventricular septal defects with the amplatzer ventricular septal defect occluder: initial clinical applications in children. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1395-9.
10. Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA, et al. Catheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: initial clinical experience. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 56:508-15.
11. Pedra CAC, Pedra SRF, Esteves CA, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2:253-64.
12. Fyler D. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980; 65:376-461.
13. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1985; 121:31-6.
14. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, et al. Angiographic classification of the isolated, persistently patent *ductus arteriosus* and implications for percutaneous catheter occlusion. Am J Cardiol 1989; 63:877-80.
15. Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC, et al. Percutaneous closure of the small (less than 2.5 mm) patent ductus arteriosus using coil embolization. Am J Cardiol 1992; 69:815-6.
16. Faella HJ, Hijazi ZM. Closure of the patent *ductus arteriosus* with the Amplatzer PDA device: immediate results of the international clinical trial. Catheter Cardiovasc Interv 2000; 51:50-4.
17. Simões LC, Pedra CA, Esteves CA, et al. Percutaneous closure of *ductus arteriosus* with the Amplatzer prosthesis. The Brazilian experience. Arq Bras Cardiol 2001; 77:520-31.
18. Kan JS, White Junior, RI, Mitchell SE, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. N Engl J Med 1982; 307:540-2.
19. Fontes VF, Sousa JEMR, Esteves CA, et al. Pulmonary valvoplasty – experience of 100 cases. Int J Cardiol 1988; 21:335-42.
20. McCrindle BW, Kan JS. Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Circulation 1991; 83:1915-22.
21. Hatem DM, Castro I, Haertel JC, et al. Short- and long-term results of percutaneous balloon valvuloplasty in pulmonary valve stenosis. Arq Bras Cardiol 2004; 82:221-7.
22. Fontes VF, Esteves CA, Sousa JE, et al. Regression of infundibular hypertrophy after pulmonary valvuloplasty for pulmonic stenosis. Am J Cardiol 1988; 62:977-9.
23. Shrivastava S, Das GS, Dev V, et al. Follow-up after percutaneous balloon valvoplasty for noncalcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1990; 65:250-2.
24. Vogel M, Benson LN, Burrows P, et al. Balloon dilatation of congenital aortic valve stenosis in infants and children: short term and intermediate results. Br Heart J 1989; 62:148-53.
25. Lababidi ZA, Daskalopoulos DA, Stoeckle Jr H. Transluminal balloon coarctation angioplasty: experience with 27 patients. Am J Cardiol 1984; 54:1288-91.
26. Rao PS, Chopra PS. Role of balloon angioplasty in the treatment of aortic coarctation. Ann Thorac Surg 1991; 52:621-31.
27. Tynan M, Finley JP, Fontes VF, et al. Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: results of Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. Am J Cardiol 1990; 65:790-2.
28. Ovaert C, McCrindle BW, Nykanen D, et al. Balloon angioplasty of native coarctation: clinical outcomes and predictors of success. J Am Coll Cardiol 2000; 35:988-96.
29. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. JAMA 1966; 196:991-2.

Capítulo 5

Tratamento Cirúrgico das Cardiopatias Congênitas Acianogênicas

Marcelo Biscegli Jatene
Ulisses Alexandre Croti

Pontos-chave

O tratamento cirúrgico inicial pode ser paliativo ou definitivo.
Os tratamentos paliativos mais comumente utilizados são: bandagem do tronco pulmonar, derivação sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig) e a atriosseptectomia.
O tratamento definitivo da maioria das cardiopatias congênitas deve ser feito com auxílio de circulação extracorpórea (CEC).
Dentre todas as cardiopatias, a CIA costuma ser a de evolução mais benigna, permitindo que se programe eletivamente seu tratamento cirúrgico.
Nos portadores de CIV grande, com repercussão hemodinâmica e sintomas, a indicação cirúrgica deve ser precoce, ao redor do sexto mês de vida, não devendo ultrapassar o primeiro ano de vida em razão dos riscos de dano vascular pulmonar decorrentes do hiperfluxo.
O tratamento cirúrgico da CIV deve ser sempre realizado com a colocação de remendo.
Na presença de PDA, deve-se programar seu fechamento, com base em dois aspectos principais: o baixo risco de todos os procedimentos que visem interromper o fluxo pelo ducto, sejam cirúrgicos ou por cateterismo intervencionista; e a chance de ocorrência de problemas futuros, como endocardite ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca.
Nos casos de estenose aórtica valvar de indicação eletiva, o tratamento cirúrgico costuma apresentar resultados mais favoráveis, já que é possível a visibilização adequada da valva.

Introdução

O tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas, sejam cianogênicas ou acianogênicas, deve basear-se no princípio de procurar, sempre que possível, devolver ou oferecer à criança portadora da cardiopatia uma adequada qualidade de vida, com redução ou abolição dos sintomas, bem como perspectiva de maior e melhor sobrevida. Em algumas situações, os sintomas são pouco importantes, devendo prevalecer a idéia de oferecer o tratamento sob o ponto de vista preventivo, uma vez que se conheça a história natural da cardiopatia em questão.

Na dependência do tipo de cardiopatia, o tratamento cirúrgico definitivo deve ser considerado como opção inicial e imediata, com excelentes perspectivas futuras. Um exemplo dessa situação são os neonatos portadores de transposição das grandes artérias (TGA), em que o tratamento preconizado deve ser a correção definitiva nos primeiros dias de vida, com sobrevida imediata e a longo prazo extremamente favoráveis. Ao contrário, em neonatos portadores de coração univentricular e hipofluxo pulmonar, deve-se pensar na possibilidade imediata de correção paliativa com a confecção de uma derivação sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig), ficando a correção definitiva postergada para um momento mais adequado e dependente da evolução da doença.

Como regra, após o diagnóstico é necessário pensar na correção cirúrgica, a qual deve ser efetuada em momento adequado para cada paciente em particular, na dependência do grau da repercussão clínica e da magnitude do defeito.

A decisão sobre o melhor momento e o tipo de procedimento a ser utilizado será discutida na seqüência deste capítulo, que abordará aspectos importantes da fisiopatologia, do quadro clínico e do tratamento cirúrgico das principais cardiopatias congênitas presentes na prática clínica.

Fisiopatologia e quadro clínico

Nas cardiopatias congênitas acianogênicas, o aspecto fisiopatológico marcante é a ocorrência de fluxo aumentado para os pulmões, que pode cursar clinicamente sem a ocorrência de sintomas até congestão pulmonar e conseqüentes infecções do trato respiratório. O desvio constante de uma parte do volume das cavidades esquerdas, de maior pressão, para as direitas através das comunicações atrial e ventricular ou nos vasos da base, gera o aparecimento de uma seqüência de eventos que se iniciam por mecanismo de acomodação volumétrica e são caracterizados por aumento progressivo das cavidades direitas envolvidas.

Na seqüência de eventos fisiopatológicos, se não houver correção do defeito e se persistir o fluxo aumentado para os pulmões por tempo prolongado, às vezes, por anos, ocorrem modificações na estrutura da vasculatura pulmonar, de graus variados, dependendo do tempo de exposição dos pulmões e da magnitude do hiperfluxo. A instalação de hipertensão pulmonar de grau avançado, com hiper-resistência pulmonar, inicia-se com lesão endotelial, surgindo espaços na lâmina elástica que evoluem para fibrose, gerando lesão pulmonar irreversível (síndrome de Eisenmenger). A avaliação do grau de lesão pulmonar pode ser feita por biópsia pulmonar, analisando-se parâmetros histológicos, morfométricos, de modo que possibilite a programação do tratamento da cardiopatia na dependência do resultado observado.

Quando as cardiopatias congênitas acianogênicas apresentam obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, como estenose aórtica, coarctação da aorta e interrupção do arco aórtico, a ocorrência precoce de sintomas vai estar diretamente relacionada à gravidade da obstrução, sendo a insuficiência cardíaca e o baixo débito cardíaco as principais manifestações pela excessiva sobrecarga a que o ventrículo esquerdo é submetido.

Nas cardiopatias congênitas cianogênicas, o principal aspecto fisiopatológico é a presença de cianose, decorrente de insaturação arterial, conseqüente à hipóxia. A gravidade e a persistência da hipóxia, dependendo do tipo de cardiopatia, podem levar a graves situações clínicas, com cianose intensa e ocorrência de acidose metabólica, além da observação de poliglobulia nos pacientes com maior tempo de evolução clínica.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico inicial pode ser paliativo ou definitivo. A via de acesso mais utilizada é a toracotomia transesternal mediana, podendo-se realizar também a toracotomia lateral direita ou esquerda, dependendo da doença. Cada vez mais freqüentemente, opta-se por pequenas incisões medianas, com abertura parcial do esterno ou apenas do apêndice xifóide, o que propicia a correção de determinadas cardiopatias com aspecto estético mais favorável.

Os tratamentos paliativos mais comumente utilizados são: bandagem do tronco pulmonar, derivação sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig) e a atriosseptectomia. Deve-se optar pela paliação em situações específicas, pois ela apenas torna a cardiopatia mais tolerável para o paciente, não resolvendo o problema de base. Assim, sempre que possível, deve-se dar preferência ao tratamento definitivo, que corrigirá os defeitos cardíacos restabelecendo a fisiologia normal.

A bandagem do tronco pulmonar tem a função de limitar o fluxo de sangue para os pulmões em pacientes com doenças que causam um excessivo fluxo pulmonar. É muito utilizada em neonatos com lesões, como comunicação interventricular (CIV) tipo "queijo suíço", ventrículo único com aumento de fluxo pulmonar e preparo do ventrículo esquerdo (VE) previamente à operação de Jatene para correção da TGA.

A operação de Blalock-Taussig aumenta o fluxo de sangue pulmonar em crianças cianóticas com hipofluxo pulmonar. Ela foi descrita em 1944 e consiste na anastomose término-lateral da artéria subclávia direita para a artéria pulmonar direita. Porém, pelas diversas desvantagens dessa anastomose como proposta originalmente, atualmente a imensa maioria dos centros recomenda a operação de Blalock-Taussig modificada (BT). Ela é realizada com a interposição de um tubo de politetrafluoretileno (PTFE) látero-lateral de uma das artérias subclávias ou da artéria inominada para uma das artérias pulmonares, podendo ser realizado por toracotomia transesternal mediana, direita ou esquerda, de acordo com as características anatômicas da doença e preferência do cirurgião. É muita utilizada em neonatos com tetralogia de Fallot (T4F) de má anatomia e em pacientes com coração fisiologicamente univentricular com hipofluxo pulmonar, além de ser confeccionada em associação com a bandagem do tronco pulmonar no preparo para operação de Jatene, como será descrito posteriormente.

A atriosseptectomia tem o intuito de aumentar a mistura de sangue entre as cavidades atriais, sendo muito utilizada em neonatos portadores de TGA e ventrículo único. Na criança no período neonatal, geralmente é possível a realização do procedimento por cateter balão (Rashkind) à beira do leito com acompanhamento ecocardiográfico. Em crianças maiores, o septo interatrial é mais fibroso, fazendo-se necessária a abertura cirúrgica, muitas vezes como parte do tratamento nos portadores de ventrículo único.

O tratamento definitivo da maioria das cardiopatias congênitas deve ser feito com auxílio de circulação extracorpórea (CEC). Algumas cardiopatias podem ser corrigidas sem o emprego da CEC, como na persistência do ducto arterial (PDA) e coarctação de aorta (CoAo). Algumas operações para corações com fisiologia univentricular, tais como cavopulmonar superior bidirecional (Glenn modificado) e cavopulmonar total

(Fontan modificado), podem também, em determinadas situações, ser realizadas sem o auxílio de CEC.

Quando se opta pelo uso da CEC, independentemente do tipo de cardiopatia, deve-se dar preferência à utilização de duas cânulas de drenagem venosa inseridas nas veias cavas superior e inferior e de uma cânula arterial posicionada na porção mais distal da aorta ascendente, próxima à emergência do tronco braquiocefálico. Para os neonatos, utiliza-se cânulas venosas de 3 ou 4 mm^2 de diâmetro, correspondente a 14 ou 16 French (F), e cânula de aorta 8 ou 10 F. Os diâmetros são progressivamente maiores conforme o tamanho do coração e peso da criança. Quando houver associação de interrupção de arco aórtico, deve-se posicionar uma segunda cânula arterial na região proximal do ducto arterial, direcionando o fluxo para a aorta descendente. A introdução das cânulas sempre é realizada após infusão de heparina na dose de 4 mg/kg de peso.

O material utilizado para a CEC é constituído de oxigenadores de membrana pediátricos, com volumes de perfusato reduzidos, já que alguns oxigenadores apresentam volumes inferiores a 300 ml de perfusato total. As máquinas utilizadas são, na maioria das vezes, bombas de rolete, porém também se utilizam aparelhos com bombas centrífugas. O perfusato para preenchimento do circuito deve ser preparado com sangue total fresco ou concentrado de hemácias e plasma, para manter hematócrito durante a CEC em valores situados entre 27% e 30%. Outros agentes podem fazer parte do perfusato, como corticóides, antibióticos e solução de manitol. Durante a CEC, utiliza-se rotineiramente nos neonatos a hipotermia profunda, com temperaturas entre 18 e 20°C, com hipofluxo contínuo de 50 a 60 ml/kg/min. Excepcionalmente, é necessária a parada circulatória total que fica reservada a manobras cirúrgicas de curta duração ou a procedimentos cirúrgicos mais complexos, em especial aqueles que requeiram manipulação do arco aórtico. Tanto o esfriamento como o aquecimento devem ser lentamente conduzidos, esfriando ou aquecendo cerca de 1°C a cada dois minutos. No início do esfriamento, utiliza-se fluxo total de 100 ml/kg/min, e abaixo de 25°C reduz-se o fluxo para 60 ml/kg/min. Agentes vasodilatadores, como clorpromazina ou nitroprussiato de sódio, podem ser utilizados durante o período de aquecimento. Ainda com uso restrito em nosso meio, pode-se utilizar, como opção de agente vasodilatador desde o início da CEC, a fenoxibenzamina, em doses de 0,1 mg/kg/dose, potente α-bloqueador de efeito prolongado (18 a 24 horas), cujo principal efeito é a homogênea perfusão tecidual durante e após a CEC.

Outros recursos têm sido rotineiramente utilizados durante a condução da CEC, como o emprego de ultrafiltração modificada, que possibilita a eliminação de líquido durante ou após a CEC, reduzindo a propensão a edema ou retenção hídrica, aspectos comuns observados no pós-operatório, especialmente em neonatos.

A proteção miocárdica habitualmente utilizada é feita com infusão anterógrada de solução cardioplégica sangüínea hipotérmica a 4°C na raiz da aorta e repetida a cada 15 a 30 minutos. Vários tipos de solução cardioplégica podem ser utilizados desde que se sigam critérios rigorosos quanto à forma de infusão e repetição das doses. De maneira geral, damos preferência à solução preparada a partir do perfusato, acrescido de potássio (K^+) e resfriada em trocador de calor separado até cerca de 4°C a 8°C, o que resulta em solução com pH de 7,40, K^+ de 18 a 20 mEq/l, hematócrito entre 20% e 22%. É administrada dose inicial de 20 ml/kg de peso e doses repetidas de 10 ml/kg.

Comunicação interatrial (CIA)

Dentre todas as cardiopatias, a CIA costuma ser a de evolução mais benigna, permitindo que se programe eletivamente seu tratamento cirúrgico. É mais comumente detectada na idade adulta e a ocorrência de sintomas clínicos é pouco freqüente. A ausculta cardíaca nem sempre é sugestiva da presença de cardiopatia, ficando muitas vezes restrita à ocorrência de desdobramento fixo da segunda bulha pulmonar.

Anatomicamente a CIA apresenta quatro tipos principais:

1. Tipo *ostium secundum*: o mais freqüente (70%), localizado na fossa oval e decorrente da ausência ou da presença de orifícios na lâmina da fossa oval (Figura 1).
2. Tipo *ostium primum*: relacionado com defeito da formação dos coxins endocárdicos e localizado na porção inferior do septo interatrial, corresponde a cerca de 20% das CIA.
3. Tipo seio venoso: localizado próximo à veia cava superior (VCS) e comumente associado à drena-

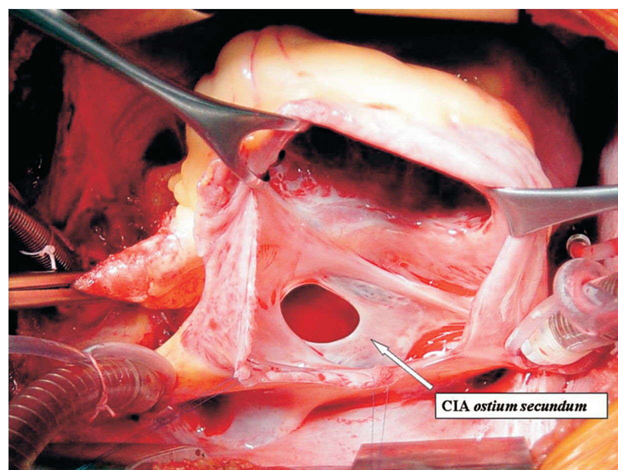


Figura 1. Comunicação interatrial (CIA) tipo *ostium secundum* visível após abertura do átrio direito.

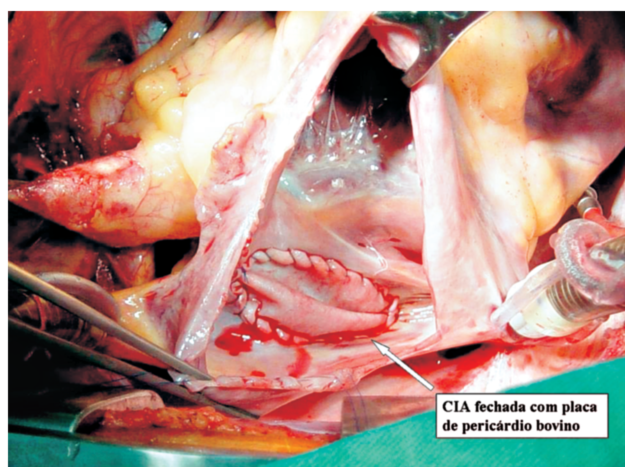


Figura 2. Átrio direito aberto com a comunicação interatrial (CIA) fechada com placa de pericárdio bovino.

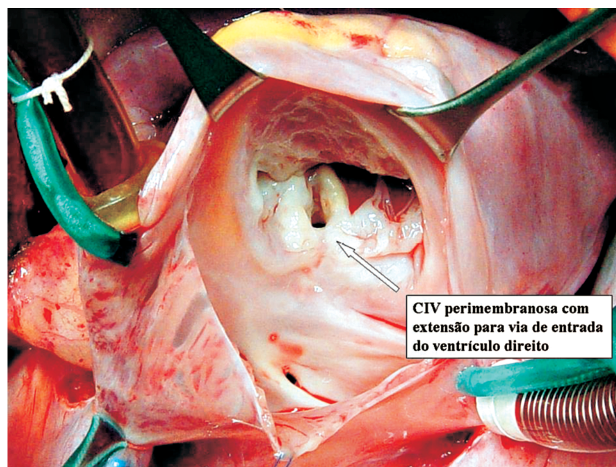


Figura 3. Comunicação interventricular (CIV) tipo perimembranosa com extensão para via de entrada do ventrículo direito. As bordas fibrosas estão próximas às cúspides septal e anterior. A porção perimembranosa abaixo da valva aórtica não é visível.

gem anômala da veia pulmonar superior direita, que drena na região do defeito e às vezes diretamente na VCS. Mais raramente, pode se localizar próximo à veia cava inferior.

4. Tipo seio coronário: é o tipo mais raro e está relacionado com qualquer deficiência na parede entre o seio coronário e o átrio esquerdo.

Uma vez realizado o diagnóstico, deve-se programar seu fechamento, de preferência na idade pré-escolar, com idade inferior a 4 anos, desde que não se observe repercussão clínica, eletrocardiográfica ou radiológica. Caso haja repercussão clínica, indica-se o tratamento mais precoce, algumas vezes podendo ser até ao redor do primeiro ano de vida. O tamanho da CIA está diretamente relacionado à ocorrência de sintomas ou sinais clínicos.

O tratamento cirúrgico da CIA tipo *ostium secundum* pode ser realizado com a ráfia da CIA, de duas maneiras: aproximando as bordas com sutura contínua de polipropileno 5-0 ou plastia com placa de pericárdio bovino ou autólogo (preferência do cirurgião), fixando a placa nas bordas da CIA (Figura 2). Na maioria dos casos, é possível utilizar apenas a ráfia (65% a 70%), desde que seja possível aproximar as bordas do defeito sem tensão; caso contrário, como nos casos de grandes comunicações, opta-se pela colocação de remendo.

Em CIA tipo *ostium primum* e seio venoso, sempre se opta pela colocação de remendo. Nos casos de CIA tipo seio venoso, deve ser tomado cuidado no momento de fechamento do defeito, pois o remendo precisa ser posicionado de tal forma a fim de direcionar a veia pulmonar superior direita para o átrio esquerdo e permitir drenagem ampla da VCS para o átrio direito. A manobra que permite um campo operatório mais livre é a colocação da cânula de drenagem venosa diretamente na VCS e não no apêndice atrial direito.

A abordagem cirúrgica utilizada na grande maioria dos casos é por minitoracotomia, com esternotomia parcial ou por janela transxifóide, tanto em meninos como em meninas, reservando o acesso inframamário direito para pacientes do sexo feminino que já apresentem a mama desenvolvida ou a definição exata do local do sulco mamário (adolescentes ou mulheres).

Comunicação interventricular (CIV)

A CIV isolada é o defeito cardíaco congênito mais freqüente, correspondendo a cerca de 20% de todas as cardiopatias congênitas. Freqüentemente está associada a outros defeitos, o que dificulta a definição de uma classificação que englobe de forma completa todos os tipos de CIV. Apresenta grande variabilidade de sintomatologia e está diretamente relacionada ao tamanho do defeito e magnitude do desvio de sangue do ventrículo esquerdo para o direito. Assim, a evolução pode ser desde assintomática, com diagnóstico clínico realizado a partir de ausculta cardíaca, até apresentar sintomas graves de congestão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com ocorrência de dispnéia e infecções pulmonares de repetição. Nos portadores de CIV pequena (< 4 mm), existe a possibilidade de fechamento espontâneo, que é mais comum no primeiro ano de vida.

Do ponto de vista morfológico, podemos classificar a CIV em três tipos principais, de acordo com as suas bordas:

1. Tipo perimembranosa: o mais freqüente, que apresenta em suas bordas tecido fibroso constituinte da

junção entre os folhetos valvares e o corpo fibroso central ou septo membranoso (Figura 3).

2. Tipo muscular: possui bordas completamente musculares.
3. Tipo duplamente relacionado ou justo-arterial: apresenta como parte de sua borda continuidade fibrosa entre as valvas arteriais, ou quando cavalgados por uma valva arterial comum.

A conduta quanto ao momento da indicação cirúrgica vai variar de acordo com o tamanho do defeito. Nos pacientes com CIV pequena, em que não se observa repercussão clínica nem hemodinâmica, pode-se optar pelo acompanhamento clínico, com retornos periódicos ao cardiologista. Pode ocorrer um eventual fechamento espontâneo da CIV, que acaba sendo mais comum na CIV do tipo muscular ou em pequena CIV perimembranosa, em que o tecido da cúspide septal da valva tricúspide pode se sobrepor e ocluir a CIV. Caso uma CIV pequena não feche espontaneamente até os dez anos de idade, indica-se sua correção cirúrgica motivada principalmente pelo risco baixo, porém presente, de ocorrência de endocardite bacteriana.

Nos portadores de CIV grande, com repercussão hemodinâmica e sintomas já referidos, a indicação cirúrgica deve ser precoce, ao redor do sexto mês de vida, não devendo ultrapassar o primeiro ano de vida em razão dos riscos de dano vascular pulmonar decorrentes do hiperfluxo. Algumas vezes, a indicação deve ser feita em idade inferior a seis meses, desde que haja importante repercussão clínica, com insuficiência cardíaca de difícil controle. O baixo peso e a desnutrição não devem ser encarados isoladamente como fatores de contra-indicação do tratamento cirúrgico, uma vez que dificilmente ocorre ganho de peso adequado em crianças com essas características.

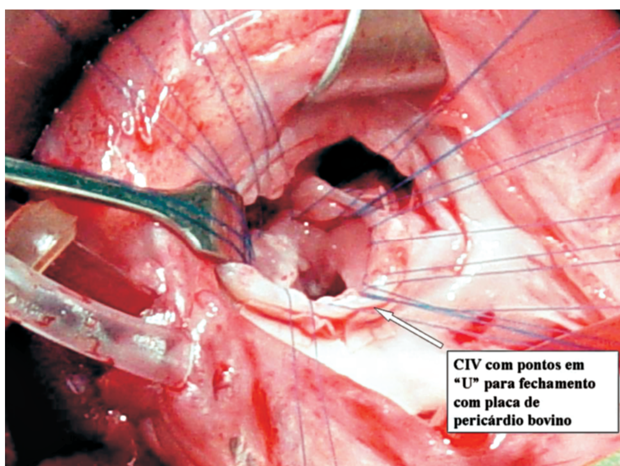


Figura 4. Comunicação interventricular (CIV) exposta após afastamento das cúspides da valva tricúspide. Os pontos são passados ao redor do orifício previamente à fixação do remendo de pericárdio bovino.

O tratamento cirúrgico da CIV deve ser sempre realizado com a colocação de remendo, seja de pericárdio bovino, seja autólogo ou de outros tecidos sintéticos, de acordo com a preferência do cirurgião (Figura 4), com exceção dos casos de CIV mínima de 1 a 2 mm^2, em que um ou dois pontos são suficientes para seu fechamento. A fixação do remendo pode ser realizada com o uso de sutura contínua, com polipropileno 5-0 ou 6-0, porém acreditamos ser de maior eficiência a utilização de pontos separados de polipropileno 5-0 ou 6-0 apoiados em almofadas de Teflon ou pericárdio bovino, em número suficiente para fixar o remendo e ocluir a CIV. O tamanho do remendo depende do tamanho da CIV, devendo-se tomar grande cuidado para que ele não fique pequeno, o que invariavelmente provoca deiscência e reabertura da CIV.

Morbidade decorrente desse tipo de operação são os bloqueios atrioventriculares, que podem ocorrer caso o sistema de condução, que passa próximo à borda póstero-inferior da CIV tipo perimembranosa, tenha sido lesado. Para prevenir tal ocorrência, deve-se tomar cuidado na passagem dos pontos, que devem ser superficiais e posicionados no lado direito do septo interventricular, afastando-se assim da região do sistema de condução. A CIV muscular não apresenta risco de bloqueio, já que geralmente está localizada distante do feixe de condução.

Algumas situações merecem cuidados especiais, como nos casos de CIV perimembranosa, em que a valva tricúspide dificulta sua completa visibilização; nessa situação, recomenda-se desinserir a cúspide correspondente da valva tricúspide (geralmente a septal e/ou parte da anterior), para que se possam identificar perfeitamente as bordas da CIV e fechá-las com segurança. Uma vez terminado o fechamento da CIV, procede-se à reconstrução da valva tricúspide com ráfia da cúspide ao anel.

Outra situação que deve ser destacada é a de CIV múltipla, em que nem sempre se consegue localizar todas as comunicações pelo acesso convencional (através do AD e valva tricúspide), pela característica da anatomia da face direita do septo interventricular, que apresenta muitas trabeculações e dificulta a identificação de uma eventual CIV muscular. Nesse caso, pode-se optar pela abertura da ponta do VE e pelo fechamento de uma ou mais comunicações com um grande remendo único fixado no lado esquerdo do septo interventricular, cuja superfície é mais uniforme, sem trabeculações; tal procedimento pode vir a comprometer a função do VE, o que pode se tentar minimizar realizando incisão de menor tamanho possível. O acesso por ventriculotomia apical direita pode também ser utilizado, favorecendo algumas vezes a melhor visibilização dos defeitos.

Defeito septal atrioventricular (DSAV)

O DSAV é uma das cardiopatias congênitas que apresentam maior dificuldade para definir a denomi-

nação correta, podendo ser chamado também de canal atrioventricular. Apresenta associação freqüente com síndrome de Down. Existe grande variabilidade anatômica, com descrição de vários tipos, porém com um aspecto comum que pode ser caracterizado por ausência das estruturas septais atrioventriculares normais, o que denota um canal atrioventricular comum. Há ausência dos componentes muscular e membranoso do septo atrioventricular, o que apresenta algumas conseqüências comuns em todos os casos de DSAV: junção atrioventricular comum, aorta anteriorizada e não posicionada entre a valva mitral e a tricúspide, e estreitamento do trato de saída subaórtico, com desproporção entre as vias de entrada e saída do septo ventricular.

Existem outras características muito freqüentes, porém não comuns a todos os casos de DSAV:

- *Valva atrioventricular comum*: pode ter orifício único ou orifícios separados direito e esquerdo, que correspondem respectivamente às denominações de defeitos completos e parciais. Pode haver ainda grande variabilidade de anatomia, compreendendo os defeitos intermediários;
- *Balanceamento das câmaras ventriculares*: é um fator importante para definição de conduta e avaliação do prognóstico;
- *Variabilidade da passagem de fluxo através do defeito*: depende do nível de ocorrência do desvio da esquerda para direita, se a mistura ocorre nos átrios, ventrículos ou é atrioventricular, caracterizando assim a presença de CIA ou CIV isoladas ou de ambos os defeitos associados (DSAV total).

O quadro clínico é extremamente variado e mais uma vez está diretamente relacionado ao tipo de defeito presente. Existem situações clínicas de grande benignidade, como nos portadores de DASV de forma parcial, com pequena CIA tipo *ostium primum*, com fenda competente da valva atrioventricular esquerda (Figura 5); esse paciente vai ter comportamento clínico semelhante a uma CIA de discreta repercussão. Da mesma forma, pode-se programar o tratamento cirúrgico para a idade pré-escolar, em idade inferior a 4 anos, realizando o fechamento da CIA com remendo de pericárdio bovino ou autólogo (Figura 6) e procedendo ao fechamento da fenda valvar, mesmo que ela seja competente, pelo risco futuro de degeneração, prolapso e regurgitação valvar.

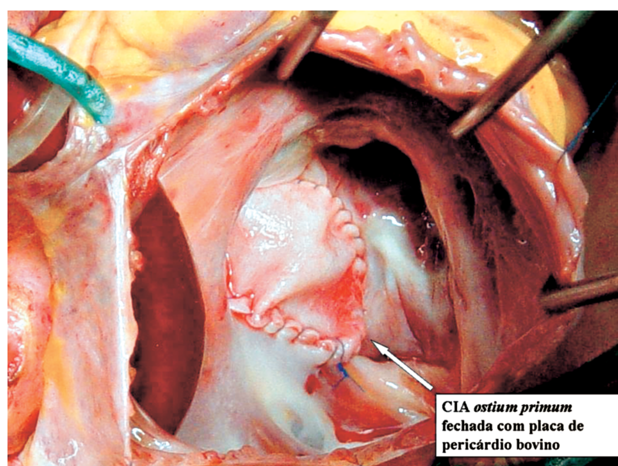


Figura 6. Defeito septal atrioventricular de forma parcial com a comunicação interatrial tipo *ostium primum* fechada com remendo de pericárdio bovino. A placa deve ser ampla para evitar distorção do anel valvar.

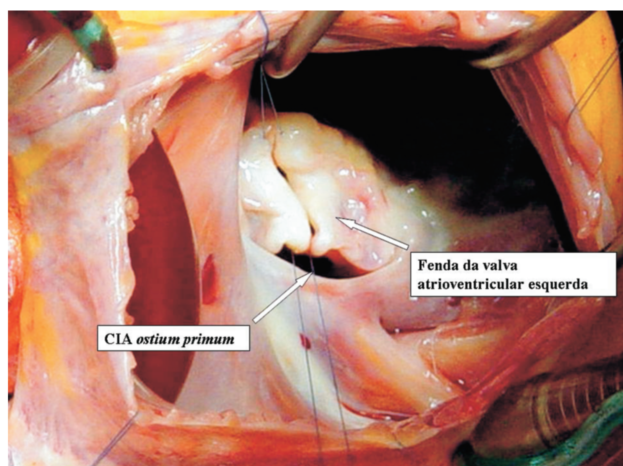


Figura 5. Defeito septal atrioventricular de forma parcial. A fenda da valva atrioventricular esquerda está reparada e a comunicação interatrial tipo *ostium primum* é observada junto ao anel valvar.

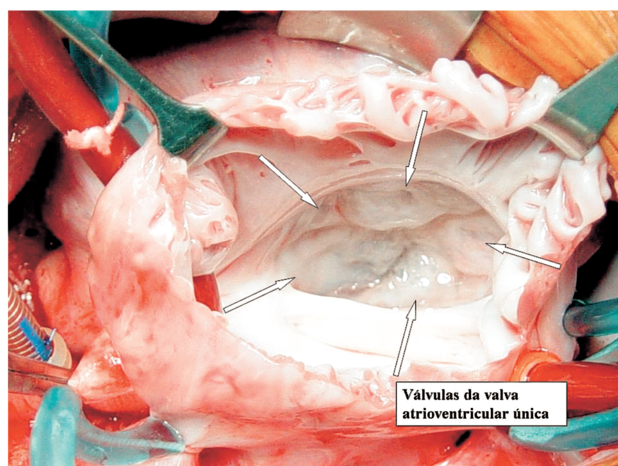


Figura 7. Defeito septal atrioventricular de forma total. As válvulas da valva atrioventricular única deverão ser divididas durante a reconstrução formando valva atrioventricular esquerda e direita competentes.

Nos pacientes com DSAV de forma total (Figura 7), com grande hiperfluxo, o raciocínio é semelhante aos casos de CIV grande, com indicação de correção cirúrgica nos primeiros seis meses de vida. Apesar da grande variabilidade anatômica, dois princípios básicos podem ser seguidos na abordagem desse tipo de defeito:

- Identificação e fechamento da CIV e da CIA com dois remendos distintos, sendo o da CIV geralmente no formato de meia-lua (dependente da anatomia), fixado com pontos separados de polipropileno 6-0 apoiados em almofadas de Teflon ou pericárdio bovino e o da CIA de formato variável, suturado às bordas do defeito com sutura contínua. Cuidado adicional deve ser tomado no fechamento da CIA, fazendo com que os pontos da sutura passem o mais longe possível da região do nó atrioventricular, próximo ao óstio do seio coronário.
- Definição e separação da valva atrioventricular única em duas valvas, direita e esquerda. Para tanto, recomenda-se exaustiva avaliação da anatomia valvar com auxílio de soro injetado nas cavidades ventriculares para definição dos dois componentes. A septação da valva vai ser definitivamente realizada com os mesmos remendos utilizados no fechamento das comunicações.

Persistência do ducto arterial (PDA)

A PDA, também denominada ducto arterioso e comumente conhecida em nosso meio como canal arterial, é de fundamental importância na vida intra-uterina, e normalmente se fecha após o nascimento, em período que pode variar de algumas horas, que é mais comum, até algumas semanas. O fechamento espontâneo ocorre em decorrência de alterações estruturais na região do ducto, que apresenta uma camada média muscular muito espessa, com arranjo longitudinal das fibras musculares na média interna e arranjo circular na média externa. Tal aspecto faz que haja uma contratura das fibras musculares após o nascimento, resultando em fechamento do ducto, com posterior proliferação intimal e transformação em cordão fibroso após cerca de três meses.

Comportamento diferente pode ser observado em prematuros ou neonatos pequenos para a idade gestacional, em que o fechamento espontâneo do ducto é retardado, com situações nas quais pode ocorrer importante repercussão clínica pelo hiperfluxo pulmonar. Nessas situações, pode-se tentar a infusão de indometacina, agente que inibe a atividade da prostaglandina e que deve ser evitado na vigência de comprometimento da função renal, distúrbios de coagulação e hemorragia intracraniana. Geralmente, quando o fluxo do ducto é bem tolerado pela criança prematura, sem necessidade de induzir farmacologicamente seu fechamento, este se processa com freqüência semelhante à das crianças nascidas a termo, porém com atraso.

Na presença de PDA, deve-se programar seu fechamento, com base em dois aspectos principais: o baixo risco de todos os procedimentos que visem interromper o fluxo pelo ducto, sejam cirúrgicos ou por cateterismo intervencionista; e a chance de ocorrência de problemas futuros, como endocardite ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

O diagnóstico de PDA apresenta uma característica clínica marcante, representada pelo sopro contínuo, com evidentes componentes sistólico e diastólico. A ocorrência dos sintomas também está relacionada com o tamanho do PDA, e a indicação cirúrgica não deve ser protelada nesses casos, devendo-se indicar seu fechamento imediato quando ocorrer repercussão clínica, independentemente da faixa etária. Na possibilidade de programação eletiva do fechamento, este deve ser realizado na idade pré-escolar, em faixa etária mais precoce, ao redor dos 12 aos 24 meses de idade. Quando o diagnóstico é feito em idade mais avançada, da mesma forma deve-se programar seu fechamento, mesmo que seja um PDA pequeno.

Várias técnicas podem ser empregadas no fechamento do PDA. Avanços importantes no campo do cateterismo intervencionista permitem que se realize com segurança e eficiência cada vez maiores sua oclusão com diversos tipos de dispositivos, como molas, Amplatzer, entre outros, com indicação preferencial em PDA com menor diâmetro, de até 3 mm^2. Ainda é possível observar incidência de fluxo residual imediato, que desaparece por completo cerca de 6 a 12 meses após o procedimento.

Do ponto de vista cirúrgico, a técnica convencional de fechamento do PDA ocupa espaço importante, especialmente em instituições de ensino ou em grupos que prefiram sua utilização, pois apresenta baixa morbidade. Consiste de toracotomia látero-posterior esquerda,

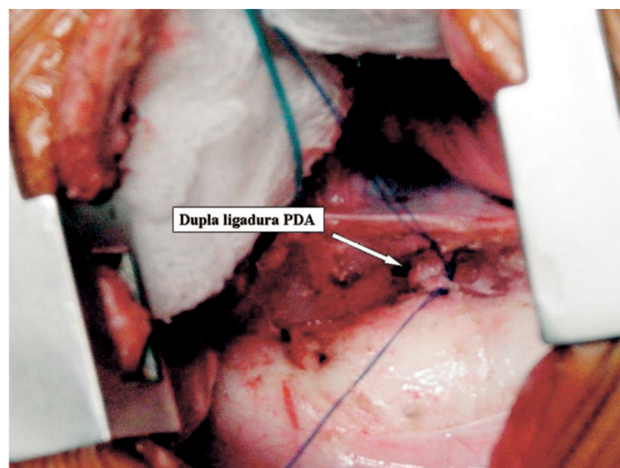


Figura 8. Ducto arterial com ligadura dupla por minitoracotomia em recém-nascido.

no quarto espaço intercostal, com identificação e dissecção do PDA, seguido por ligadura simplesmente (Figura 8) ou esta seguida de secção e sutura dos cotos pulmonar e aórtico, com drenagem da cavidade pleural. Cuidados devem ser tomados na manipulação do PDA, estrutura que pode se mostrar friável e romper com trações excessivas; além disso, o nervo laríngeo recorrente, que circunda o PDA em sua porção inferior, deve ser sempre identificado e poupado.

Mais recentemente, seguindo uma tendência de realizar procedimentos cada vez menos invasivos, com resultados semelhantes, algumas técnicas vêm ganhando espaço no tratamento do PDA, como realizar seu fechamento através de videotoracoscopia ou por mini-incisões, colocando-se um clipe no PDA, sem seccioná-lo. No caso da videotoracoscopia, através de três ou quatro pequenas incisões torácicas, faz-se a introdução de uma câmera, de um afastador de pulmão e de instrumentos cirúrgicos especialmente desenvolvidos, para realizar a dissecção e o fechamento do PDA sem abertura do tórax.

Outra técnica que merece destaque é a colocação de clipe no PDA por minitoracotomia, através de pequena incisão de 2 a 3 cm na região interescapulovertebral, no quarto espaço intercostal esquerdo, onde se faz o afastamento do pulmão e dissecção do PDA, com posterior fixação dos clipes de titânio, geralmente de um a três. Ambos os procedimentos ocluem totalmente o PDA, sem referência de fluxo residual e sem a necessidade de drenagem torácica. O tempo de permanência hospitalar é de dois a quatro dias. A grande maioria das crianças deixa a sala de operação extubada e com respiração espontânea.

Nos casos de neonatos prematuros ou crianças de baixo peso, o fechamento do PDA com clipe pode ser feito por pequena incisão posterior, como já descrito, por via extrapleural. Nos pacientes adultos portadores de PDA, cuidado extremo deve ser tomado na manipulação dele, já que não é incomum a presença de calcificação no PDA. Nesse caso, deve-se evitar sempre a secção do PDA, optando pela ligadura dele com fios grossos ou mesmo com fita cardíaca.

Estenose aórtica valvar

A estenose aórtica valvar congênita é a cardiopatia cuja ocorrência corresponde a cerca de 3% a 5% das más-formações cardíacas. Pode se apresentar de forma isolada ou associada a outros defeitos, sendo os mais comuns PDA, CoAo e CIV. O aspecto anatômico da valva é geralmente trivalvular (Figura 9), mas é possível que se apresente bivalvulada, monovalvulada ou até tetravalvulada. Pode haver presença de alterações no ventrículo esquerdo, sendo a fibroelastose ventricular a associação comum nos casos de estenose valvar crítica.

A evolução clínica vai estar diretamente relacionada com o grau de comprometimento valvar; nos pacientes com estenose aórtica crítica, as manifestações são geralmente precoces e surgem já no período neonatal, com quadros que variam desde insuficiência cardíaca congestiva até baixo débito cardíaco grave. Quando a estenose é moderada ou leve, recomenda-se acompanhamento clínico, avaliando o gradiente entre o ventrículo esquerdo e a aorta, que passa a ser um dos fatores de indicação cirúrgica mais consistentes durante a evolução. Nos casos de gradientes > 60 mmHg, deve-se cogitar a indicação cirúrgica, no intuito de prevenir eventuais arritmias ou até morte súbita.

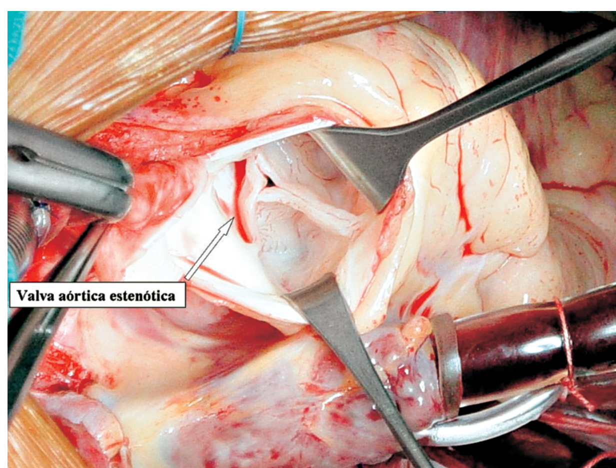


Figura 9. Valva aórtica estenótica apresentando a válvula coronária esquerda pequena e com mobilidade diminuída por fibrose.

Uma vez que se decida pela correção da estenose, podemos dispor de dois tipos de tratamento: por cateterismo intervencionista ou por operação.

Nas situações de estenose neonatal crítica, com importante displasia valvar, ambos têm resultados semelhantes quanto ao alívio da estenose, sem que se possa esperar que o tratamento seja definitivo; na maioria das vezes, há necessidade de reintervenção futura, em variado período de evolução. Nos casos de intervenção por cateterismo (valvoplastia com cateter balão) em que haja ocorrência de refluxo valvar aórtico de importante repercussão hemodinâmica, deve-se pensar na abordagem cirúrgica de urgência, na tentativa de reparo valvar. É fundamental que, na escolha do tipo de tratamento no período neonatal, se considere a estrutura institucional e a experiência dos grupos cirúrgico e de hemodinâmica no manuseio dessa cardiopatia, para que se possa oferecer o melhor tratamento.

Nos casos de estenose aórtica valvar de indicação eletiva, o tratamento cirúrgico costuma apresentar resultados mais favoráveis, já que é possível a visibilização adequada da valva. A operação é realizada com o auxílio de circulação extracorpórea, sendo a aorta ascendente aberta obliquamente em direção ao seio de Val-

salva não-coronário. Caso o coração esteja protegido por solução cardioplégica e a valva visibilizada, procede-se à abertura das comissuras valvares estenosadas (comissurotomia), além da ressecção de nódulos mixomatosos ou fibrose, de forma a devolver à valva a maior mobilidade possível, aliviando, assim, a estenose. O tipo de anatomia da valva é que define a técnica cirúrgica específica a ser empregada. Estenoses residuais ou pequenos refluxos costumam ser bem tolerados. É de grande valia a utilização do ecocardiograma transesofágico intra-operatório, que permite avaliar de forma segura e imediata o resultado da operação.

Coarctação de aorta (CoAo)

A CoAo é definida como um estreitamento, mais freqüentemente localizado na região do istmo aórtico, abaixo da artéria subclávia esquerda e próximo ao local de implantação do ducto arterial. Entretanto, a coarctação da aorta pode estar localizada entre as artérias carótida comum e subclávia esquerda, na aorta torácica descendente ou ainda na aorta abdominal, o que caracteriza classificação baseada na anatomia e localização da estenose em relação ao ducto arterial como coarctação pré-ductal, justa-ductal ou pós-ductal. Ela representa de 3,4% a 9,8% das cardiopatias congênitas, sendo geralmente isolada, mas algumas vezes associada a outras cardiopatias, como estenose aórtica valvar, estenose subaórtica, CIV, anomalias da valva mitral, PDA e fibroelastose ventricular.

O ecocardiograma permite visibilização de todo o arco aórtico, presença de PDA, análise do tipo de CoAo e defeitos associados. A ressonância magnética cardíaca fornece não apenas detalhes anatômicos e sua localização, como também demonstra a circulação colateral que se desenvolve. Quando os dois exames esclarecem os detalhes necessários para se estabelecer a conduta, o estudo hemodinâmico diagnóstico não se faz necessário.

A decisão terapêutica dependerá das características do defeito, e a angioplastia com balão ou a operação serão indicadas de acordo com o caso, devendo a abordagem diagnóstica e terapêutica ser individualizada. Nos casos de pacientes assintomáticos, sem hipertensão arterial, nos quais o diagnóstico é feito durante exame de rotina, a correção cirúrgica, ou pelo cateterismo intervencionista, pode ser realizada entre 18 e 24 meses. Em crianças com hipertensão arterial sem insuficiência cardíaca, o tratamento é indicado se houver hipertrofia ventricular esquerda detectada pelo ecocardiograma ou quando o nível de hipertensão é grave. O tratamento para os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva inclui o uso de inotrópicos endovenosos e diuréticos e, se necessário, ventilação mecânica.

Nos neonatos sintomáticos, o uso da prostagladina E_1, visando abrir o ducto arterial, é recomendado no manuseio pré-operatório. No período neonatal ou em crianças com idade inferior a 1 ano, os resultados da dilatação com balão não apresentam evolução favorável, com ocorrência de reestenose freqüente; nesse grupo, os melhores resultados são obtidos com a operação.

Na presença de defeitos associados, deve ser dada preferência à correção cirúrgica em um único tempo, corrigindo-se a CoAo e o outro defeito em questão com a abordagem por esternotomia mediana e instituição do auxílio de CEC.

Quando a CoAo é isolada ou associada à presença de PDA, a abordagem cirúrgica é feita por toracotomia látero-posterior esquerda, com abertura do quarto espaço intercostal esquerdo, preservando o músculo serrátil anterior, sem seccioná-lo. Após exposição da aorta descendente e da região coarctada, procede-se à secção e sutura do PDA, o que facilita a mobilização adequada da aorta. Uma vez exposta e dissecada toda a aorta proximal e distalmente à zona coarctada, procede-se à escolha da melhor técnica cirúrgica a ser aplicada. Deve-se dar preferência, sempre que possível, à ressecção da região doente, incluindo o tecido ductal, e realizar anastomose término-terminal dos dois cotos aórticos, fazendo-se a sutura com fio absorvível de PDS 6-0 ou 7-0 (Figuras 10 e 11). Dependendo da idade da criança e da espessura da parede da aorta, sempre se procura otimizar o tamanho da boca anastomótica, com a preparação dos cotos em bisel ou posicionamento do coto distal na face côncava do arco aórtico, ampliando-se também o arco nos casos de hipoplasia de arco. Algumas modificações técnicas podem ser associadas para aumentar o diâmetro da anastomose.

A aortoplastia com enxerto de artéria subclávia esquerda, como proposto por Wadlhausen, em que a artéria subclávia é seccionada distalmente e de forma invertida e pediculada anastomosada para ampliar a zona

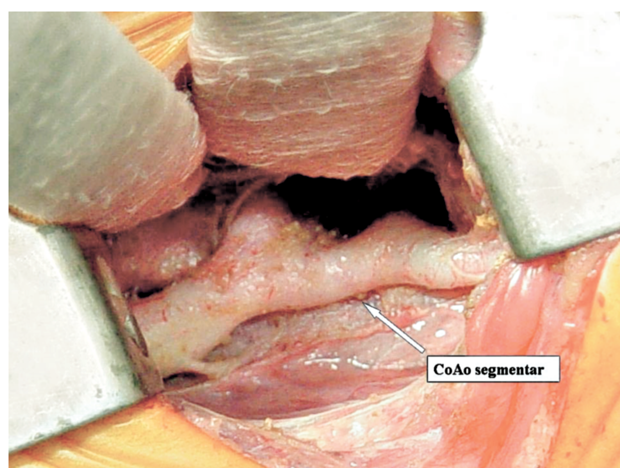


Figura 10. Coarctação de aorta (CoAo) segmentar após a artéria subclávia esquerda, que se estende até a região do ducto arterial.

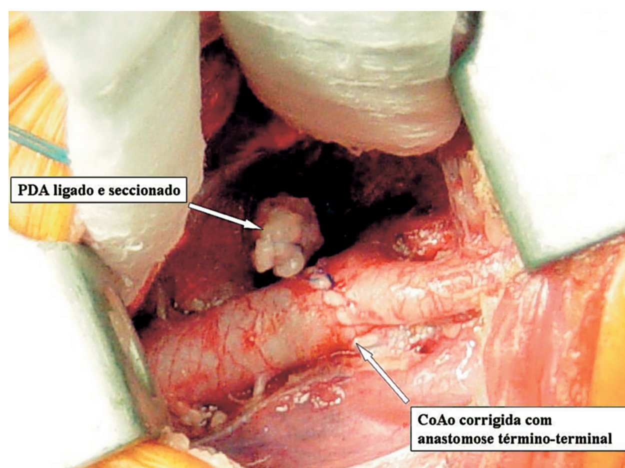


Figura 11. Coarctação de aorta (CoAo) corrigida cirurgicamente com ressecção do segmento doente, secção e sutura do ducto arterial e anastomose término-terminal com fio absorvível.

Resumo

Em geral, o tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas deve priorizar a obtenção de uma qualidade de vida adequada, proporcionada tanto pela resolução dos sintomas como pelo aprimoramento das condições de sobrevida do paciente. Também é necessário ter em mente que, uma vez determinada a história natural da doença, esta pode demandar um tratamento preventivo ao invés da tentativa de minimizar ou eliminar os seus sintomas.

Abordamos os principais aspectos da correção cirúrgica subseqüente ao diagnóstico. Para que ela seja bem-sucedida, é fundamental que a casuística seja analisada individualmente e tratada oportunamente. A definição do tratamento cirúrgico definitivo mais eficaz depende do tipo de cardiopatia em questão, podendo ser uma opção inicial e imediata ou não.

coarctada, pode ser utilizada, porém prejudicando a irrigação do membro. Outra técnica proposta por Teles de Mendonça, em que a artéria suclávia é desinserida de seu leito e reimplantada ampliando a zona coarctada e preservando a irrigação do membro, também pode ser de grande valia; porém é fundamental que, antes de proceder à técnica de aortosubclavioplastia, faça-se a ressecção da zona coarctada e de todo tecido ductal. Ampliação da zona coarctada com enxertos planos (pericárdio bovino) ou interposição de enxertos tubulares também são técnicas que podem ser utilizadas, devendo seu uso ficar mais restrito, em razão da possibilidade de ocorrência de complicações com maior freqüência, como formação de pseudo-aneurismas ou substituição do tubo pelo crescimento da criança.

Bibliografia

1. Castañeda A, Jonas R, Mayer J, Hanley F. Cardiac surgery of the neonate and infant. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994.
2. Ebaid M. Cardiologia em pediatria: temas fundamentais. São Paulo: Roca, 2000.
3. Harlan BJ, Starr A, Harwin FM. Manual ilustrado de cirurgia cardíaca. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
4. Ho SY, Baker EJ, Rigby ML, Anderson RH (Eds.). Color atlas of congenital heart disease: morphologic and clinical correlations. St. Louis: Mosby, 1995.
5. Mavroudis C, Backer CL. Pediatric cardiac surgery, 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2003.
6. Medeiros Sobrinho JH, Fontes VF, Pontes Jr SC. Cardiopatias Congênitas. São Paulo: Sarvier, 1990.
7. Socesp. Cardiologia. São Paulo: Atheneu, 1996.
8. Wilcox BR, Anderson RH. Surgical Anatomy of the Heart, 2nd ed. London: Gower Medical Publishing, 1992.

Capítulo 6

Tratamento Cirúrgico das Cardiopatias Congênitas Cianogênicas

Miguel L. Barbero Marcial
Carla Tanamati

Pontos-chave

A cianose central é causada pela presença de mais de 5 g/dl de hemoglobina reduzida e sua detecção depende da taxa de hemoglobina dessaturada no sangue arterial e da concentração global de hemoglobina.

A prova de oxigênio a 100% por cinco a dez minutos com a coleta de gasimetria arterial radial deve ser empregada para avaliação de causas cardíacas e pulmonares. A presença de pO_2 na gasimetria arterial < 250 mmHg é fortemente sugestiva de cardiopatia congênita.

As principais causas de cardiopatia congênita cianogênica são: obstrução da via de saída e/ou entrada do ventrículo pulmonar (tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, atresia tricúspide); mistura de sangue comum a nível atrial, ventricular ou arterial (drenagem anômala de veias pulmonares e átrio único, tronco arterioso comum persistente); cardiopatias canal-dependentes (transposição das grandes artérias, síndrome de hipoplasia do coração esquerdo).

Nas cardiopatias canal-dependentes, a sobrevida depende da manutenção de um canal arterial para a mistura de sangue sistêmico e pulmonar, para a qual o tratamento cirúrgico é obrigatório para restabelecer ou manter o fluxo pulmonar adequado, corrigir a mistura de sangue ou corrigir a circulação sistêmica. A mortalidade é elevada se não for tratada cirurgicamente, chegando a 90% na transposição das grandes artérias não-operadas até um ano de idade e 95% em cinco anos; e na tetralogia de Fallot, a 90% em vinte anos.

Introdução

A cianose central é causada pela presença de mais de 5 g/dl de hemoglobina reduzida circulante e sua detecção clínica depende da taxa de hemoglobina dessaturada no sangue e do total de hemoglobina circulante. Assim, quando a saturação de oxigênio arterial é de 60%, a cianose é detectada em uma criança com hemoglobina de 12,5 g/dl, mas não com uma taxa inferior a 10 g/dl.

A prova de oxigênio a 100% por cinco a dez minutos pode ser empregada para diagnóstico diferencial entre causa pulmonar ou cardíaca. Após cinco a dez minutos de oxigênio a 100%, uma gasimetria arterial radial é colhida e se a pO_2 for maior que 250 mmHg, existe alta probabilidade de causa não-cardíaca para a cianose.

As cardiopatias congênitas cianogênicas são, na maioria, complexas, como transposição das grandes artérias, hipoplasia do coração esquerdo, tronco arterioso comum persistente e drenagem anômala de veias pulmonares, e exigem tratamento cirúrgico ainda na fase neonatal.

A mortalidade sem o tratamento cirúrgico é elevada, chegando a 90% na transposição das grandes artérias no primeiro mês de vida. O diagnóstico fetal realizado a partir da 16ª semana de vida pode reduzir a mortalidade peri e neonatal.[4]

Etiologia

Em 40% a 60% das anomalias, as causas são desconhecidas. Os fatores genéticos, como as malformações cromossômicas e a mutação gênica, são responsáveis por aproximadamente 15%; fatores ambientais, 10%; e multifatoriais, 20% a 25%.[5]

Nas anomalias conotruncais, como na atresia pulmonar com comunicação interventricular e no tronco arterioso comum persistente, existe uma correlação com a deleção do cromossomo 22 (22 q 1.2),[6] síndrome

de DiGeorge com alterações imunológicas (deficiência de CD2, CD3 e CD4) do metabolismo do cálcio devido ao hipoparatireoidismo e miocárdicas.[7]

Fisiopatologia

As cardiopatias congênitas cianogênicas podem ser divididas em três grandes grupos: redução do fluxo da via de saída e/ou entrada do ventrículo pulmonar; desvio de sangue esquerda-direita e cardiopatias canal-dependente (Figura 1).

Obstrução da via de saída do ventrículo pulmonar

A cardiopatia cianogênica mais freqüente nesse grupo[8] é a tetralogia de Fallot. Descrita por Etienne Fallot, em 1988, morfologicamente caracteriza-se por: comunicação interventricular subaórtica, dextroposição da aorta (a aorta cavalga o septo interventricular com menos de 50% saindo do ventrículo direito), estenose pulmonar e hipertrofia ventricular direita (Figura 2).

A valva pulmonar é bicúspide em 58% dos casos,[9] 5% apresentam agenesia da valva pulmonar[10] e de 3 a 5% apresentam origem anômala do ramo interventricular anterior da coronária direita, cruzando a via de saída do ventrículo direito.[11] A atresia da valva pulmonar e a presença de colaterais sistêmico-pulmonares ocorrem em aproximadamente 7% dos casos de tetralogia de Fallot.[12]

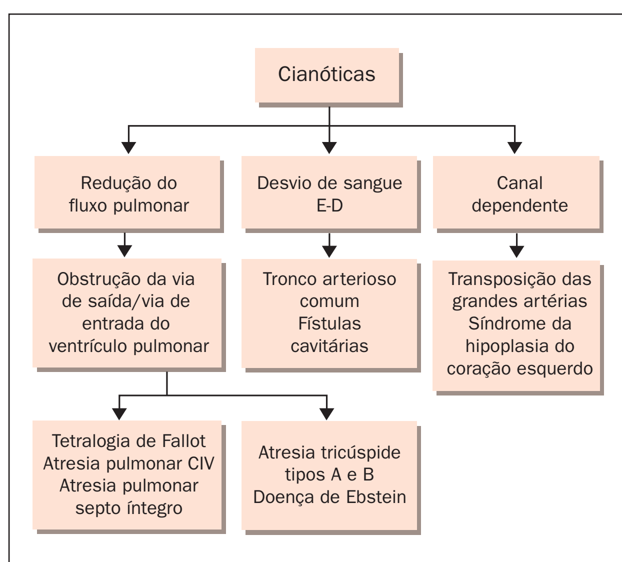


Figura 1. Classificação das cardiopatias congênitas cianogênicas.

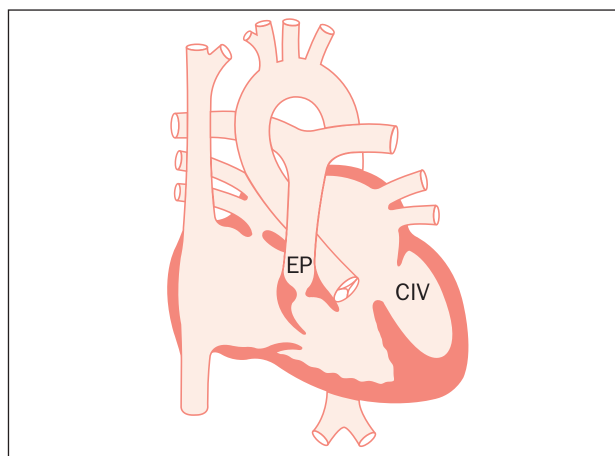


Figura 2. Diagrama da tetralogia de Fallot. EP: estenose pulmonar; CIV: comunicação interventricular.

Quadro clínico

O quadro clínico depende do grau de obstrução do fluxo pulmonar e da anatomia das artérias pulmonares. O aparecimento de cianose após o nascimento está relacionado ao fechamento do canal arterial ou à progressão da estenose pulmonar, geralmente entre os 6 e 12 meses de idade. As crises hipoxêmicas são caracterizadas por obstrução grave do fluxo pulmonar, com inversão do desvio de sangue da direita para a esquerda, pela comunicação interventricular para a aorta. Se não tratadas imediatamente, pode provocar síncope e óbito.

A hipoxemia crônica provoca policitemia, trombofilia por aumento da viscosidade sangüínea e progressiva deteriorização da função ventricular esquerda e direita.

Nos casos com agenesia da valva pulmonar, ocorre dilatação das artérias pulmonares, além de quadros de insuficiência respiratória por compressão brônquica.[13]

Exames complementares

O eletrocardiograma mostra sinais de sobrecarga ventricular direita.

Na radiografia de tórax, o coração apresenta a forma de "bota", decorrente de hipertrofia ventricular direita e de um escavamento da borda superior esquerda por diminuição do tronco pulmonar. O fluxo pulmonar pode ser diminuído.

O ecocardiograma Doppler é fundamental para o diagnóstico, pois ele mostra a posição e o tamanho da comunicação interventricular, a anatomia da valva pulmonar e do gradiente transvalvar pulmonar, o grau de dextroposição da aorta e a anomalia de coronárias.

O cateterismo cardíaco deve ser realizado para diagnóstico de anomalias de coronária e para investigação de colaterais sistêmico-pulmonares.

Tratamento clínico

O tratamento clínico tem por objetivo diminuir a hipoxemia e prevenir as crises hipoxêmicas, como os β-bloqueadores.

As crises hipoxêmicas devem ser tratadas com oxigenoterapia, sedação, bicarbonato, transfusão de cristalóide ou sangue e administração de α-agonistas, para aumentar a resistência vascular sistêmica.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode ser realizado em uma ou duas etapas, dependendo da anatomia. Nos casos com anatomia "desfavorável", ou seja, com atresia pulmonar, artérias pulmonares hipoplásicas ou desconectadas, com anomalia de coronária ou outros defeitos associados (defeito do septo atrioventricular, comunicação interventricular múltiplas), a anastomose sistêmico-pulmonar (Blalock-Taussig modificado) está indicada[14] (Figura 3). O Blalock-Taussig modificado pode ser realizado por toracotomia esquerda. Nos casos com hipoxemia grave e instabilidade hemodinâmica, o auxílio da circulação extracorpórea pode ser empregado. O diâmetro do tubo varia de acordo com o peso: < 3 kg – 4 mm; 3-5 kg – 5 mm; > 5 kg – 6 mm.

A correção total pode ser realizada nos casos de boa anatomia nos primeiros anos de vida, dependendo da sintomatologia. Por esternotomia mediana, circulação extracorpórea a 25-28°C, canulação da aorta ascendente e das duas veias cavas, o átrio direito é aberto longitudinalmente. A comunicação interventricular é explorada e a ressecção da estenose infundibular pulmonar realizada. A ressecção da estenose infundibular é completada pela abertura longitudinal do tronco pulmonar. A valva pulmonar é inspecionada e a valvotomia pulmonar realizada nos casos com fusão comissural.[15] O anel pulmonar é medido com uma vela de Hegar; se menor que o ideal para a superfície corpórea, uma ampliação transanular torna-se necessária.[16] A ampliação transanular pode ser realizada com uma placa de pericárdio autólogo ou bovino, com ou sem monocúspide, podendo provocar insuficiência pulmonar crônica e, em longo prazo, disfunção ventricular direita e arritmias.[17-19] Nos casos com atresia pulmonar ou com anomalias de coronária, a interposição de um conduto valvulado de pericárdio bovino ou um homoenxerto aórtico ou pulmonar de tamanho adequado para a superfície corpórea deve ser indicada (Figura 4).

A comunicação interventricular é fechada com placa de pericárdio bovino ou Goretex, através do átrio direito ou ventrículo direito.

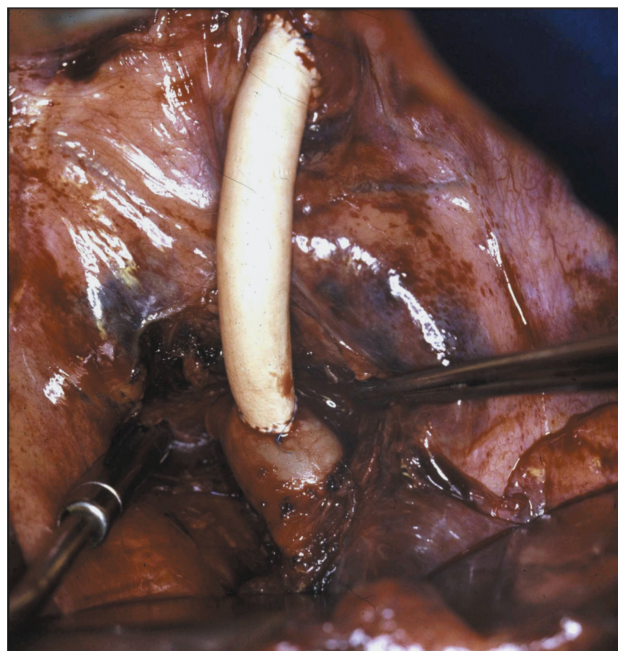


Figura 3. Blalock-Taussig modificado por toracotomia.

Obstrução da via de entrada do ventrículo pulmonar

A anomalia mais freqüente nesse grupo é a *atresia tricúspide*, classificada como um tipo de coração univentricular com ausência de conexão atrioventricular direita. Anatomicamente, a valva tricúspide é totalmente ausente e o assoalho do átrio direito constituído de tecido muscular. O átrio direito é dilatado e a única via de saída é a comunicação interatrial.

A classificação anatômica e fisiológica mais empregada é a proposta por Kühne (Figura 5):[20]

Tipos I e II (quanto à posição dos grandes vasos): I – vasos em normoposição (cerca de 70%) e II – vasos em transposição (cerca de 30%).[21]

Subtipos A, B e C: A – atresia pulmonar, B – estenose pulmonar e C – sem restrição ao fluxo pulmonar.

Quadro clínico

Nos tipos A e B, predomina a cianose por restrição ao fluxo pulmonar, e no tipo C o hiperfluxo pulmonar com sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

Exames complementares

O eletrocardiograma mostra sinais de sobrecarga atrial direita e ventricular esquerda.

Tubo pericárdio bovino corrugado

Monocúspide

Tetralogia de Fallot Reconstrução VSVD
- Valvodomia pulmonar
- Ampliação monocúspide
  - Regurgitação pulmonar
    - Válvula biológica por cima
    - Homoenxerto
- Tubo VD-TP
  - Homoenxerto
  - Pericárdio bovino corrugado

Figura 4. Tetralogia de Fallot. Correção total.

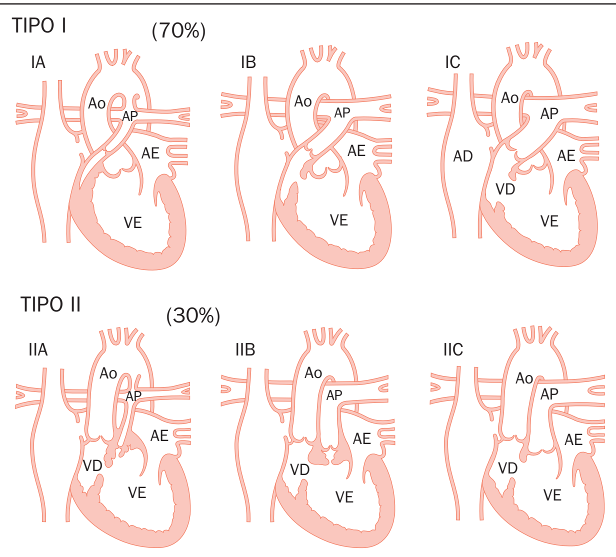


Figura 5. Classificação da atresia tricúspide. Ao: aorta; AP: artéria pulmonar; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquedo.

A radiografia de tórax nos tipos A e B mostra hipofluxo pulmonar e concavidade do arco pulmonar, e nos casos do tipo C hiperfluxo pulmonar e cardiomegalia.

O ecocardiograma é fundamental para o diagnóstico do tipo anatômico, do tamanho da comunicação interatrial e da comunicação interventricular e da anatomia das pulmonares.

Tratamento

A evolução natural é muito desfavorável, com mortalidade de 90%, se não houver tratamento cirúrgico até o primeiro ano de vida.[22]

A correção cirúrgica é realizada em etapas e visa ao redirecionamento do fluxo sistêmico, ou seja, das veias cavas direto para o pulmão, deixando o ventrículo único, neste caso esquerdo, para manter exclusivamente o fluxo sistêmico (fisiologia univentricular ou tipo Fontan). A primeira etapa do tratamento consiste em cirurgias paliativas.

Nos tipos A e B, com restrição ao fluxo pulmonar e em especial na atresia pulmonar, a primeira etapa do tratamento consiste na manutenção do canal arterial pérvio, após o nascimento, com prostaglandina E1 e realização de um Blalock-Taussig modificado, para manutenção do fluxo pulmonar.

No tipo C, com hiperfluxo pulmonar, a cerclagem pulmonar é preconizada por Trusler.[23] Essa cerclagem é realizada com uma fita cardíaca colocada ao redor do tronco pulmonar de modo a reduzir a pressão pulmonar para níveis de 1/2 a 1/2 da pressão arterial sistêmica, mantendo uma saturação de oxigênio entre 80% e 85%, com FiO_2 de 40% (Figura 6). O cálculo do diâmetro da cerclagem pode ser calculado pela regra de Trusler: *cianogênicos* = 23 + peso (kg) e *acianogênicos* = 21 + peso (kg). A cerclagem pulmonar pode ser realizada por toracotomia esquerda anterior, no nível do terceiro espaço intercostal, ou por esternotomia longitudinal.

A comunicação interatrial deve ser ampla. Se for necessário, realiza-se atriosseptostomia por cateter balão (Rashkind[24]) ou atriosseptectomia cirúrgica com circulação extracorpórea ou com "estase" sangüínea, como descreve Azzolina[25] e Blalock-Hanlon.[26]

A segunda etapa do tratamento deve ser realizada entre os 4 e 6 meses de idade e tem como objetivo reduzir a sobrecarga de volume (Blalock-Taussig) ou de pressão (cerclagem do tronco pulmonar) do ventrículo único, a fim de garantir o fluxo pulmonar através do desvio do retorno venoso sistêmico do segmento superior (membros superiores, tronco e cabeça). O procedimento a ser realizado é a operação de Glenn bidirecional,[27] com anastomose da veia cava superior direita e esquerda (veia cava superior esquerda persistente), término-lateralmente na artéria pulmonar com fio de PDS 6-0, o que pode ser feito com auxílio da circulação extracorpórea nos casos em que seja necessário reparo intracardíaco (atriosseptectomia e plástica valvar) ou sem circulação extracorpórea (Figura 7), com a interposição de uma cânula venosa entre a veia cava superior e o átrio direito, após a heparinização total (5 mg/kg de peso corpóreo). A pressão venosa da veia cava superior deve ser monitorizada continuamente, procurando-se evitar pressões maiores de 25 mmHg (risco de trombose e edema cerebral). O fechamento do Blalock ou a rebandagem podem ser realizados, o que dependerá da saturação de oxigênio (Sat O_2 > 85%) e da pressão pulmonar (PAPmédia < 15 mmHg).

A terceira etapa da correção univentricular é a operação de Fontan. Proposta por Fontan e Baudet,[28] essa operação sofreu várias modificações, como vemos na Figura 8.

Até a década de 1980, a operação de Fontan era realizada pela anastomose entre o *átrio direito* e o *tronco pulmonar* com anastomose direta ou pela interposição de um tubo valvulado (Kretuzer et al.[29]), ou com anastomose entre o átrio direito e o ventrículo direito (Bjork et al.[30]). Na evolução em longo prazo, esses pacientes evoluíam com dilatação atrial direita, arritmias, disfunção ventricular e fenômenos tromboembólicos.[31,32] Em razão disso, essas técnicas foram abandonadas.

De Leval et al.[33] criaram a técnica da anastomose cavopulmonar total por meio da construção de um túnel intra-atrial com um tubo de Goretex, para derivação do sangue da veia cava inferior para a artéria pulmonar direita, podendo ser fenestrado ou não.[34] Marcelletti et al.[35] desenvolveram uma técnica para construção de um túnel extracardíaco para derivação do sangue da veia cava inferior para a artéria pulmonar direita, tendo como vantagem teórica a preservação do

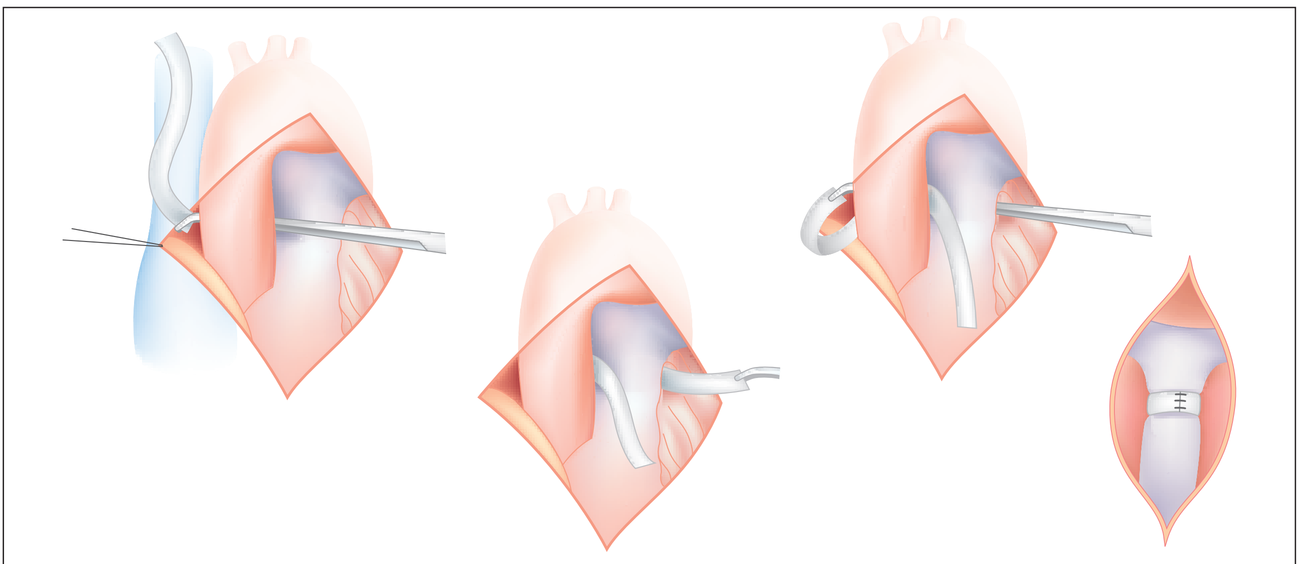


Figura 6. Cerclagem do tronco pulmonar.

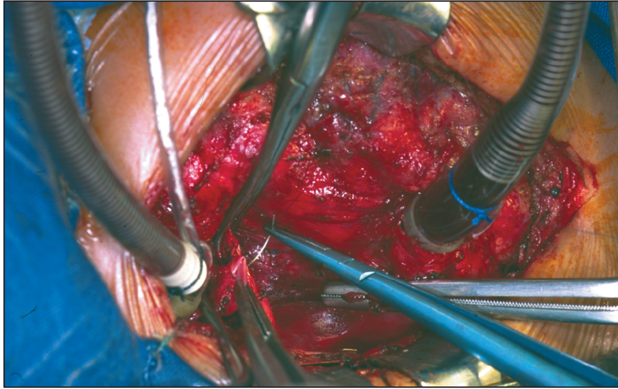


Figura 7. Operação de Glenn bidirecional sem circulação extracorpórea.

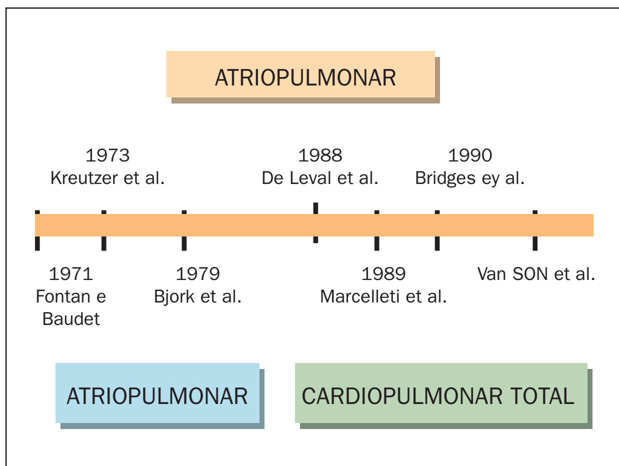


Figura 8. Operação de Fontan e suas variantes técnicas.

átrio direito, levando à menor incidência de arritmias e à ausência de dilatação, mas como desvantagem o risco de trombose.[36] A operação de Fontan pode ser realizada sem circulação extracorpórea pela colocação de uma cânula venosa para derivação temporária do sangue da veia cava inferior para o átrio direito (Figura 9). O fluxo pulmonar anterógrado através do tronco pulmonar é excluído com ligadura ou secção e sutura.

Os critérios clássicos de indicação para a realização da operação de Fontan foram descritos por Choussat[37] e modificados ao longo do tempo (Tabela I).

Anomalia de Ebstein

A anomalia de Ebstein é uma malformação rara que representa menos de 1% do total das cardiopatias congênitas. Essa anomalia é caracterizada pela malformação e pelo deslocamento da valva tricúspide para a cavidade ventricular direita. Na maior parte dos casos,

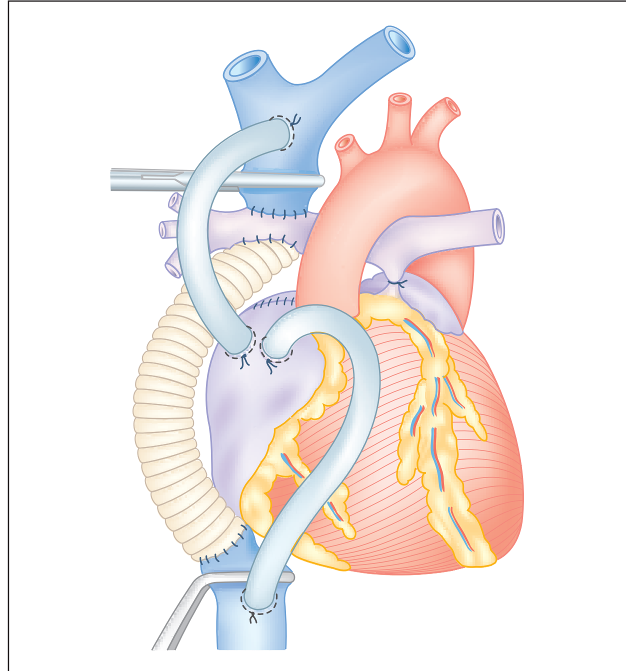


Figura 9. Fontan com tubo extracardíaco, sem circulação extracorpórea.

as cúspides septal e posterior encontram-se aderidas ao ventrículo direito, e a anterior é maior que o normal, em forma de "vela de navio".

Classifica-se, de acordo com Carpentier,[38] em quatro tipos:

Tipo A: O volume do VD verdadeiro é adequado.

Tipo B: Há uma extensa porção atrializada do VD, porém a cúspide anterior movimenta-se livremente.

Tipo C: A cúspide anterior apresenta severa restrição em sua movimentação.

Tipo D: Há uma atrialização completa do VD, com exceção da sua pequena região infundibular.

Tabela I. Critérios de indicação de Fontan
Idade > 4 anos ? (atual 18-24 meses)
Ritmo sinusal (marca-passo/crioablação)
Átrio direito – volume normal
Pressão da artéria pulmonar média < 15 mmHg
Índice resistência vascular pulmonar < 4 U/m^2
Diâmetro tp/ao > 0,75
Fração de ejeção > 0,60
Valva atrioventricular esquerda competente (plastia)
Ausência de estenoses residuais pós-*shunt* (arterioplastia pulmonar)
Drenagem de veias cavas normal (modificações técnicas)

Quadro clínico

O quadro clínico está relacionado ao grau da insuficiência tricúspide, levando à cianose por redução do fluxo pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva com dilatação do átrio direito e arritmias.

Durante o período neonatal, a insuficiência tricúspide é acentuada pela elevação da resistência arterial pulmonar, provocando insuficiência cardíaca grave e baixo débito cardíaco. Por causa da patência do forame oval, o desvio de sangue se faz da direita para a esquerda, o que provoca cianose importante.[39]

Exames complementares

O eletrocardiograma mostra sinais de sobrecarga atrial direita e bloqueio de ramo direito. As arritmias são freqüentes, e a síndrome de Wolf-Parkinson-White ocorre em 15% dos casos.

A radiografia de tórax mostra cardiomegalia global com pedículo (vasos da base) estreito. A vasculatura pulmonar pode ser normal ou diminuída.

O ecocardiograma permite avaliação precisa da anatomia da valva tricúspide, do tamanho do átrio direito e ventrículo direito e da direção do *shunt* através do forame oval.

Tratamento clínico

No período neonatal, o tratamento clínico visa à redução da pressão arterial pulmonar com oxigênio, óxido nítrico ou outros vasodilatadores pulmonares. A evolução é bastante desfavorável nos casos com ICC classes III e IV (NYHA), cianose, anomalias associadas e cardiomegalia maciça (índice cardiotorácico > 0,65).[40,41]

Na fase adulta, o tratamento clínico é realizado com medidas anticongestivas, como diuréticos e vasodilatadores.

Tratamento cirúrgico

No período neonatal, cirurgias paliativas como o Blalock-Taussig modificado ou a valvotomia pulmonar ou o fechamento da valva tricúspide, como proposto por Starnes[42] podem ser realizadas nos pacientes com cianose persistente associada à estenose ou atresia pulmonar associada.

Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos à correção cirúrgica, pela plástica da valva tricúspide ou troca valvar, redução do átrio direito e ablação de arritmias, se necessário.

O tratamento cirúrgico é realizado pela via atrial direita. Na técnica clássica, o aparelho subvalvar da valva tricúspide é excisado, preservando-se uma grande porção das cúspides anterior e septal. Uma prótese valvular é implantada, com pontos separados, na localização habitual do anel tricuspídeo, englobando as cúspides anterior e septal da valva tricúspide remanescentes e porção atrializada do VD, de modo a realizar-se simultaneamente sua plicatura. A comunicação interatrial é fechada.

A necessidade da plicatura da região atrializada do VD tem sido contestada por alguns grupos, que somente a consideram necessária nos casos de paredes delgadas e aneurismáticas.

Atualmente, a técnica cirúrgica visa ao reparo da valva tricúspide, que tem se mostrado viável quando a cúspide anterior apresenta tamanho adequado e ausência de anormalidades significativas.

O reparo é realizado com a passagem de pontos separados, em "U", e ancorados em retalhos de pericárdio bovino na cúspide anterior, porção atrializada do VD e na localização habitual do anel tricuspídeo.[43] A dilatação do anel valvar é corrigida por meio de uma anuloplastia posterior. O resultado final é uma valva monocúspide à custa da cúspide anterior e plicatura simultânea da porção atrializada do VD.

Shunt direito-esquerdo

Nessas anomalias, a cianose se deve à grande mistura do sangue entre as câmaras cardíacas direitas e esquerdas. A anomalia mais freqüente é o *tronco arterioso comum persistente*.

O *truncus arteriosus* é uma malformação cardíaca caracterizada por um vaso comum que se origina da base do coração e supre a circulação coronariana, sistêmica e pulmonar (Figura 10).

Quadro clínico

A história natural é desfavorável por causa da insuficiência cardíaca congestiva grave com hipertensão pulmonar precoce. No estudo de Grane Lane Hospital, entre 1958 e 1981,[44] a sobrevida foi de 50% no primeiro mês de vida, 18% até os seis meses e 12% em um ano.

Classificação

A classificação anatômica mais utilizada é a de Collett-Edwards,[45] em tipos I , II e III (Figura 11). O tipo I apresenta um tronco pulmonar rudimentar, no tipo II as artérias pulmonares se originam posteriormente, próximas, e no tipo III as pulmonares originam-se lateralmente ao tronco comum, distantes. O tipo IV corresponde à atresia pulmonar com comunicação interventricular e colaterais.

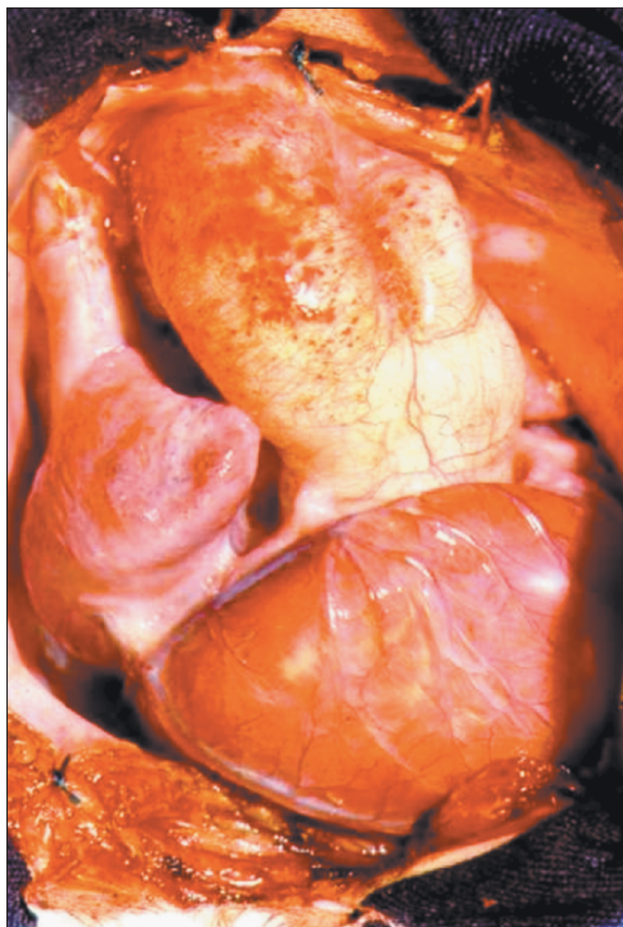


Figura 10. Foto cirúrgica do tronco arterioso comum persistente.

Exames complementares

O eletrocardiograma mostra sobrecarga biventricular.

A radiografia de tórax revela cardiomegalia acentuada com sinais de hiperfluxo pulmonar.

O ecocardiograma é essencial para o diagnóstico com definição do tipo de *truncus*, da anatomia das coronárias e da valva truncal, e da localização da comunicação interventricular.

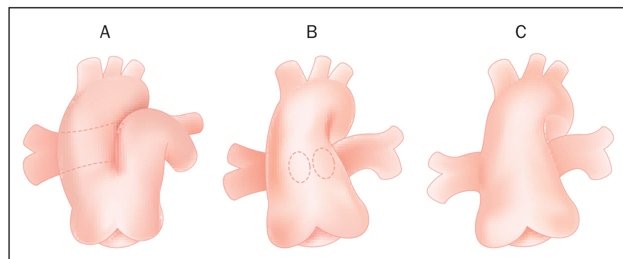


Figura 11. Classificação de Collett-Edwards para o tronco arterioso comum persistente.

Tratamento

A correção cirúrgica deve ser realizada o mais precocemente possível e consiste na septação do tronco arterioso comum, no fechamento da comunicação interventricular e no restabelecimento da continuidade entre o ventrículo direito (VD) e as artérias pulmonares (AP). Duas técnicas têm sido empregadas para a reconstrução da via de saída do ventrículo direito:

Em 1962, Behrendt et al.[46] utilizaram conduto de politetrafluoretileno não-valvado. Em 1967, McGoon et al.[47]empregaram conduto valvado e homoenxerto aórtico. Em nosso meio, temos experiência com uso de condutos de pericárdio bovino corrugado valvulado.[48]

Em 1990, Barbero-Marcial et al.[49] realizaram *anastomose direta*. Essa técnica tem sido empregada para correção de *truncus* dos tipos I e II de Collet-Edwards, idade menor de 6 meses, ausência de coronária cruzando a via de saída do ventrículo direito e baixa resistência vascular pulmonar (menor de 7 unidades Wood).[50] As vantagens dessa técnica seriam o potencial de crescimento da parede posterior do neotronco pulmonar e a possibilidade de dilatação por balão, diminuindo a necessidade de reoperação, principalmente em crianças menores de 1 ano. A principal desvantagem é a insuficiência pulmonar crônica criada e seus efeitos na função ventricular direita.

No Brasil, até 1999, o uso de homoenxertos era proibido. Hoje, empregamos os enxertos de pericárdio bovino corrugado valvulado (Biocárdio, Brasil) com diâmetros que variam de 10 a 22 mm para reconstrução da via de saída do ventrículo direito, com excelentes resultados. Em uma série não publicada de 71 pacientes (1998 Congenital Heart Surgeons Society Annual Meeting), 25 com *truncus arteriosus*, com seguimento tardio de 79 meses, 79% estavam livres de reoperação.

Correção com conduto extracardíaco

Por meio de esternotomia mediana, as artérias pulmonares são dissecadas e cadarçadas. Com auxílio de circulação extracorpórea com canulação bicaval e da aorta ascendente e hipotermia a 25°C, as artérias pulmonares são ocluídas temporariamente, a aorta pinçada e a solução cardioplégica a 4°C administrada anterogradamente.

O tronco pulmonar ou as artérias pulmonares direita e esquerda são ressecados do tronco comum após cuidadosa inspeção da origem dos óstios coronários e da valva truncal. O orifício de retirada é fechado com

dupla sutura contínua de polipropileno 4-0 ou 5-0 ou com colocação de um fragmento de pericárdio bovino.

Pela ventriculotomia direita longitudinal, a comunicação interventricular é fechada com placa de pericárdio bovino com sutura contínua com *pledget* de polipropileno 6-0.

A reconstrução da via de saída do ventrículo direito é realizada com interposição de um conduto extracardíaco valvulado, podendo ser de pericárdio bovino corrugado valvulado ou homoenxerto pulmonar ou aórtico, de diâmetro ideal para superfície corpórea.[51] A anastomose das artérias pulmonares é feita com polipropileno 6-0. Na anastomose do conduto de pericárdio bovino corrugado, o conduto é cortado de forma biselada, a fim de permitir a anastomose direta no ventrículo direito com sutura contínua de polipropileno 5-0, com reforço de pericárdio bovino. Na utilização de homoenxerto aórtico, a anastomose posterior da valva é realizada com polipropileno 5-0, e na porção anterior a cúspide anterior da mitral pode ser utilizada para anastomose com o ventrículo direito ou com interposição de um enxerto triangular de politetrafluorcarbono (PTFE) ou pericárdio bovino.

Em razão da alta incidência de reoperações, principalmente se a primeira cirurgia for realizada na fase neonatal, o pericárdio é fechado diretamente ou com colocação de placa de Goretex para diminuir o risco de acidentes nas reoperações.

Correção sem conduto extracardíaco (técnica de Barbero-Marcial)

A correção sem conduto extracardíaco pode ser realizada nos *truncus* dos tipos I e II de Collett-Edwards, na ausência de hiper-resistência vascular pulmonar (índice de resistência vascular pulmonar < 6 unidades Wood) e na ausência de coronária esquerda cruzando a via de saída do ventrículo direito.

Sob circulação extracorpórea a 20°C, canulação bicaval e da aorta ascendente, a aorta é pinçada e as artérias pulmonares cadarçadas. Uma incisão longitudinal é realizada no tronco pulmonar e estendida em direção à artéria pulmonar esquerda e ao seio de Valsalva esquerdo, após identificação do óstio da coronária esquerda e da artéria pulmonar direita. Um enxerto de pericárdio bovino é suturado dividindo o tronco comum em componentes aórtico e pulmonar, deixando a valva truncal para a aorta.

A ventriculotomia direita é realizada iniciando logo após o seio de Valsalva esquerdo em direção inferior e à esquerda.

Através do ventrículo direito, a comunicação interventricular é fechada com uma placa de pericárdio bovino com sutura contínua de polipropileno 5-0 ancorada com *pledget*.

A parede posterior da reconstrução da via de saída do ventrículo direito é realizada com anastomose direta da face inferior da artéria pulmonar esquerda e a face superior da ventriculotomia com pontos separados de polipropileno 7-0 com *pledget*.

Uma placa de pericárdio bovino com valva monocúspide porcina, de tamanho ideal para a superfície corpórea, é anastomosada com sutura contínua de polipropileno 6-0, empregada para reconstruir a parede anterior e colocada de modo a manter a valva monocúspide no nível da anastomose da parede posterior, para diminuir a insuficiência pulmonar residual. A Figura 12 mostra a descrição da primeira correção sem conduto extracardíaco (técnica original de Barbero-Marcial).

Nos casos de *truncus* do tipo II, as artérias pulmonares são ressecadas do tronco comum e a neo-aorta reconstruída com uma placa de pericárdio bovino. Por causa da grande distância entre o ventrículo direito e as artérias pulmonares, a aurícula esquerda é utilizada para construção da parede posterior da conexão ventrículo-pulmonar. O restante da operação é similar ao do *truncus* do tipo I.

Considerações especiais

Proteção miocárdica

Os lactentes com *truncus arteriosus* apresentam insuficiência cardíaca congestiva grave por causa do irrestrito hiperfluxo pulmonar. Sawa et al.[52] demonstraram

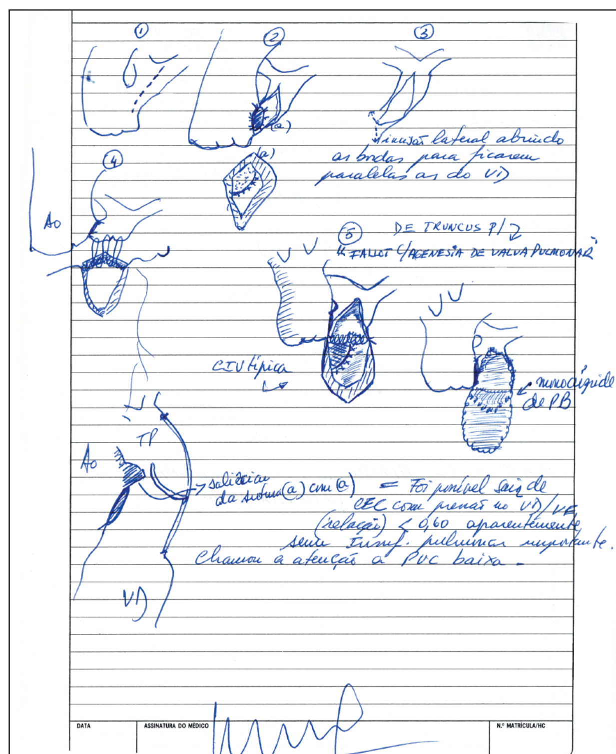


Figura 12. Técnica original de Barbero-Marcial.

alto grau de injúria celular com alterações mitocondriais, edema intracelular e redução siginificativa dos grânulos de glicogênio em biópsias miocárdicas no *truncus arteriosus*. Essas alterações podem ainda ser agravadas se não for realizada proteção miocárdica adequada.

Em razão desses achados, temos empregado a cardioplegia sangüínea a 4°C com indução de 30 mL/kg e manutenção a cada 20 min de 20 mL/kg, proteção miocárdica tópica com soro gelado e, se necessário, administração de cardioplegia retrógrada.

Isquemia miocárdica pós-indução anestésica

No *truncus arteriosus*, existe uma interdependência entre os fluxos sangüíneos sistêmico, pulmonar e coronariano. Durante a indução anestésica, pode haver significativa redução da pressão diastólica sistêmica secundária à vasodilatação pulmonar, que é provocada pelas drogas anestésicas.[53] Conseqüentemente existe redução da pressão de perfusão coronariana e aumento da tensão da parede ventricular, com elevação do consumo miocárdico.

Essa isquemia miocárdica, demonstrada pelo supradesnivelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, pode levar à parada cardíaca se não identificada e tratada adequadamente. A única manobra eficaz para tratar a isquemia é a oclusão parcial das artérias pulmonares, para diminuir o "roubo" de fluxo pulmonar e aumentar a pressão de perfusão sistêmica e coronariana. Outras manobras como administração de volume ou catecolaminas não são efetivas.

Insuficiência da valva truncal

A insuficiência da valva truncal ocorre em mais de 50% dos doentes com *truncus arteriosus* e consiste em fator de risco para mortalidade precoce e tardia.[54] Nos casos com regurgitação moderada ou grave, a plastia da valva truncal ou a troca valvar é mandatória.[55] A insuficiência é geralmente decorrente de retração das cúspides ou prolapso, dilatação do anel ou alterações do tecido valvar.

A plástica da valva truncal deve ser realizada sempre que possível, em especial em neonatos. As técnicas mais empregadas são ressecção triangular e ressutura da cúspide com prolapso, plicatura intercomissural e plicatura transventricular do anel da valva.

Nos casos não passíveis de plástica, realiza-se a troca da valva truncal por bioprótese (Biocárdio, Brasil), prótese mecânica ou homoenxerto aórtico com ou sem ampliação do anel (Figura 13).

Figura 13. Minipróteses biológicas da Biocárdio (10 mm, 12 mm e 33 mm).

Resultados imediatos e tardios

Correção com conduto extracardíaco

A mortalidade hospitalar varia entre 11%[56] e 29%.[57] O estudo de Rajasinghe et al.,[57] com seguimento de 165 pacientes por vinte anos após alta hospitalar, mostra uma curva actuarial de sobrevida de 90% em cinco anos, 85% em dez anos e 83% após um período de quinze a vinte anos de correção total. Entretanto, a incidência de reoperações por disfunção do conduto extracardíaco, seja aloenxerto seja xenoenxerto, é de 50% em cinco anos e de 90% em dez anos.

Brown et al.[58] estudaram sessenta pacientes com *truncus arteriosus*. Num tempo de seguimento mediano de 9,4 anos, a sobrevida em quatro meses foi de 82%, sem nenhum óbito tardio. A incidência de reoperações foi de 64% em sete anos e de 36% em dez anos. A troca de conduto foi maior nos homoenxertos aórticos – 55 *versus* 43% para os pulmonares, 80% para os condutos de Dacron e 100% para os enxertos de veia jugular bovina.

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1985 e 2005, 69 pacientes foram operados com uso de condutos de pericárdio bovino corrugado valvulado. A idade média foi de 7,7 ± 9,8 meses (15 dias a 4,6 anos) e peso médio de 3,5 ± 3,0 kg (de 2,5 a 12,3 kg). O tempo de circulação extracorpórea foi de 133,7 ± 44,5 minutos. A mortalidade hospitalar foi de 21,7% (15 óbitos), e em quatro havia associação com interrupção de arco aórtico.

Num seguimento tardio médio de 5,5 ± 5,6 anos, a curva actuarial de sobrevida foi de aproximadamente 64% (Figura 14). A taxa livre de reoperação em cinco anos foi de 58% e 24% em vinte anos (Figura 15). A maioria encontra-se em classe funcional I da NYHA, sem medicação.

Operação de Barbero-Marcial

No período de 1985 a 2005, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram operados 57 pacien-

tes com *truncus arteriosus* dos tipos I e II com a técnica sem conduto extracardíaco. A média de idade foi de 3,5 ± 3,0 meses, variando de dois dias a quinze meses. O peso médio foi de 3,9 ± 1,0 kg (de 2,38 a 7,6 kg). A maioria dos pacientes era do tipo I de Collett-Edwards.

A mortalidade hospitalar foi de 24,5%, principalmente na fase inicial de experiência. A causa mais comum de óbito foi de baixo débito cardíaco. Nos achados de autópsia, foram encontrados infarto septal em dois, hemorragia pulmonar em dois e hipertensão pulmonar de graus II e III de Heath-Edwards em dois. Houve dois óbitos tardios por broncopneumonia e sepse.

Num tempo de seguimento médio de 5,5 ± 5,6 anos, a curva actuarial de sobrevida foi de aproximadamente 77% (Figura 16). A maioria encontra-se em classe funcional I da NYHA, sem medicação.

A taxa livre de reoperação em cinco anos foi de 78% e 55% em vinte anos (Figura 14) Outros grupos têm demonstrado uma incidência de pacientes livres de reoperação de 20% em seis anos (Lacour-Gayet et al.[59]) e de 90% em dez anos (Danton et al.[60]). Dois pacientes foram submetidos, com sucesso, à angioplastia pulmonar com balão, postergando a reoperação.

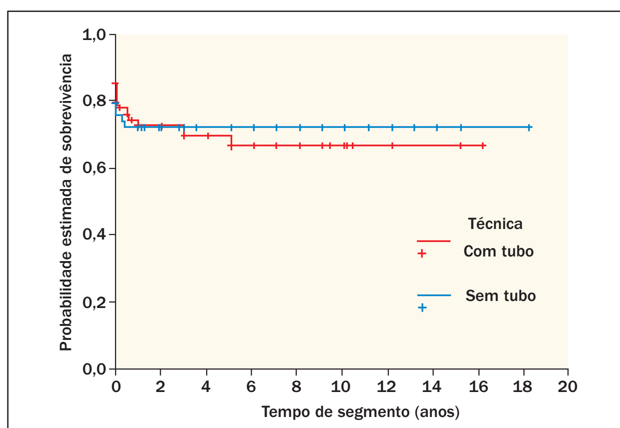


Figura 14. Curva actuarial de sobrevida da correção do tronco arterioso comum persistente, com ou sem conduto extracardíaco.

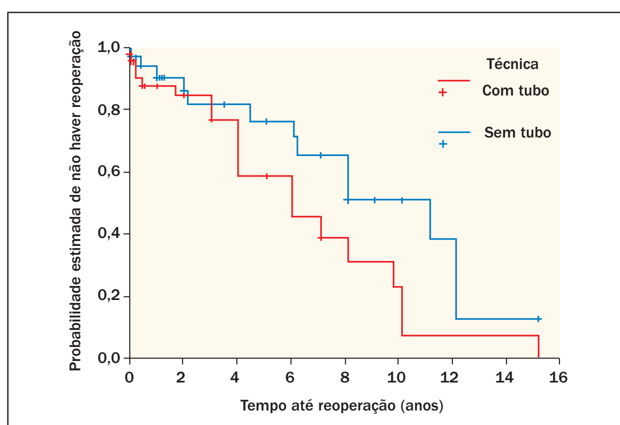


Figura 15. Taxa livre de reoperação da correção do tronco arterioso comum persistente, com e sem conduto extracardíaco.

Canal dependente

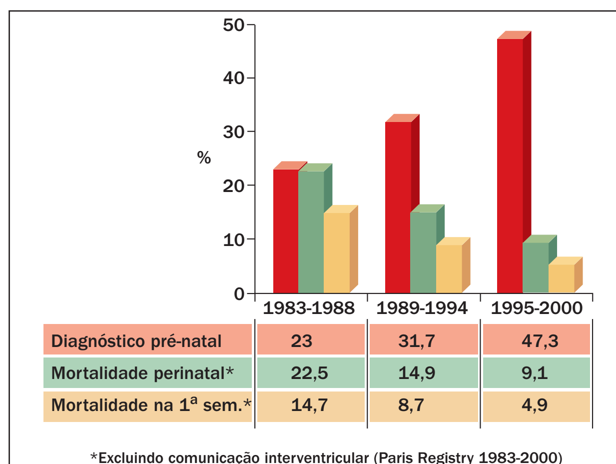
Duas anomalias são mais freqüentes: a transposição das grandes artérias e a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo.

Transposição das grandes artérias

A transposição das grandes artérias (TGA) com D-*looping* caracteriza-se pela discordância da conexão ventrículo-arterial, ou seja, do ventrículo esquerdo sai o tronco pulmonar e do ventrículo direito a aorta (Figura 17). Pode ser subdividida em TGA com septo intacto (50%), com comunicação interventricular (25%) e com estenose pulmonar (25%). Essa transposição corresponde a 9,9% das cardiopatias cianogênicas na infância.[61]

As duas circulações, sistêmica e pulmonar, estão em paralelo, do lado sistêmico circula o sangue não oxigenado e do lado pulmonar o sangue oxigenado. A sobrevida após o nascimento depende da mistura do sangue entre as duas circulações, através da persistência do canal arterial, comunicação interatrial ou comunicação interventricular (Figura 18).

A evolução natural é bastante desfavorável, principalmente nas TGA com septo íntegro: 80% de sobrevida na primeira semana, apenas 17% no segundo mês de vida e 4% em um ano.[62]



	1983-1988	1989-1994	1995-2000
Diagnóstico pré-natal	23	31,7	47,3
Mortalidade perinatal*	22,5	14,9	9,1
Mortalidade na 1ª sem.*	14,7	8,7	4,9

*Excluindo comunicação interventricular (Paris Registry 1983-2000)

Figura 16. Influência do diagnóstico fetal no prognóstico pós-natal das cardiopatias congênitas (excluindo comunicação interventricular). (Figura adaptada de Khoshnood et al., 2005.)

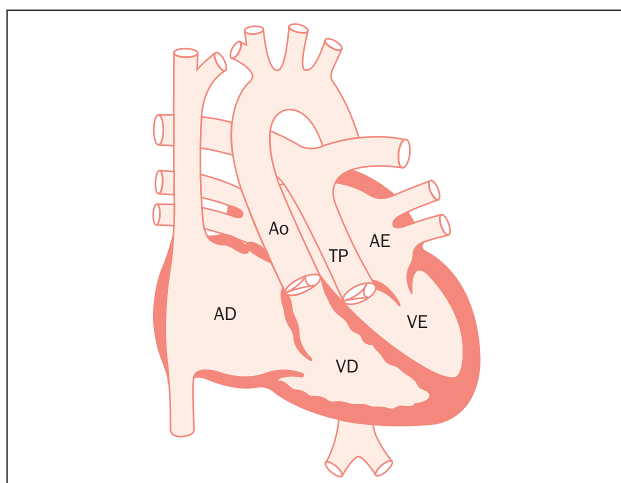


Figura 17. Diagrama da D-transposição das grandes artérias. Ao: Aorta; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; TP: tronco pulmonar.

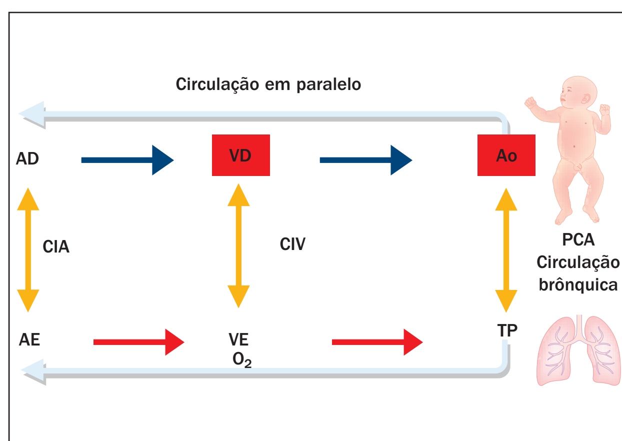


Figura 18. Fisiopatologia da D-transposição das grandes artérias. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; CIA: comunicação interatrial; PCA: persistência de canal arterial; TP: tronco pulmonar.

Quadro clínico

O quadro clínico depende do grau de mistura entre as duas circulações. Quando a mistura é adequada com fluxo pulmonar aumentado, a saturação de oxigênio pode ser até normal e a sintomatologia mínima. Nos casos com pouca mistura, a cianose é acentuada, podendo evoluir rapidamente para o óbito por hipóxia, acidose metabólica e falência de múltiplos órgãos. Quando existe obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo associada, o quadro clínico é idêntico ao da tetralogia de Fallot.

Exames complementares

O eletrocardiograma é normal ao nascimento, com sinais de sobrecarga ventricular direita.

A radiografia de tórax mostra cardiomegalia moderada com formato ovóide.

O ecocardiograma define o diagnóstico da TGA, com anatomia dos vasos, defeitos associados, anatomia das coronárias e presença ou não de estenose subpulmonar e função do ventrículo esquerdo.

O ecocardiograma fetal permite o diagnóstico intra-uterino da TGA e o planejamento perinatal com programação do tipo de parto, tratamento com prostaglandina E1 para manutenção do canal arterial pérvio e correção cirúrgica logo nos primeiros dias de vida, aumentando a sobrevida dos recém-nascidos.[63]

Tratamento clínico

O ideal para o tratamento da transposição das grandes artérias seria o diagnóstico fetal da anomalia, a programação do parto em centro especializado (programa de cardiologia perinatal), com parto cesárea programado (a partir da 38ª semana de gestação), o diagnóstico pós-natal logo após o parto e a instalação precoce da prostaglandina E1 (prostin) para manutenção do canal arterial pérvio.

A atriosseptostomia por balão (Rashkind)[64] pode ser realizada para aumentar a mistura de sangue no nível atrial.

Tratamento cirúrgico

A estratégia cirúrgica e o tempo da intervenção dependem do tipo de TGA, como vemos na Figura 19.

Operação de Jatene

O tratamento cirúrgico de escolha é a operação de Jatene[65] ou *switch* arterial. A cirurgia consiste na correção da anatomia dos vasos da base e translocação das coronárias para a neo-aorta, antiga pulmonar que tem origem no ventrículo esquerdo (Figura 20).

A manobra de Lecompte[66] é realizada para facilitar a reconstrução da via de saída do ventrículo direito, trazendo a neopulmonar para a posição anterior.

A cirurgia é realizada por esternotomia mediana, circulação extracorpórea hipotérmica (20°C) com canulação da aorta ascendente bem próxima ao arco aórtico e das duas veias cavas. O canal arterial é ligado antes do início da circulação extracorpórea.

Após a inversão dos vasos e das coronárias, os defeitos associados (CIA,CIV) são fechados.

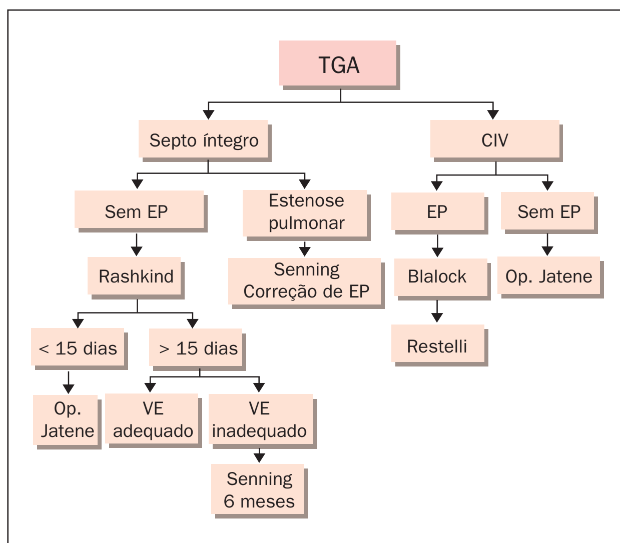


Figura 19. Estratégia cirúrgica para a transposição das grandes artérias (TGA). VE: ventrículo esquerdo; EP: estenose pulmonar; CIV: comunicação interventricular.

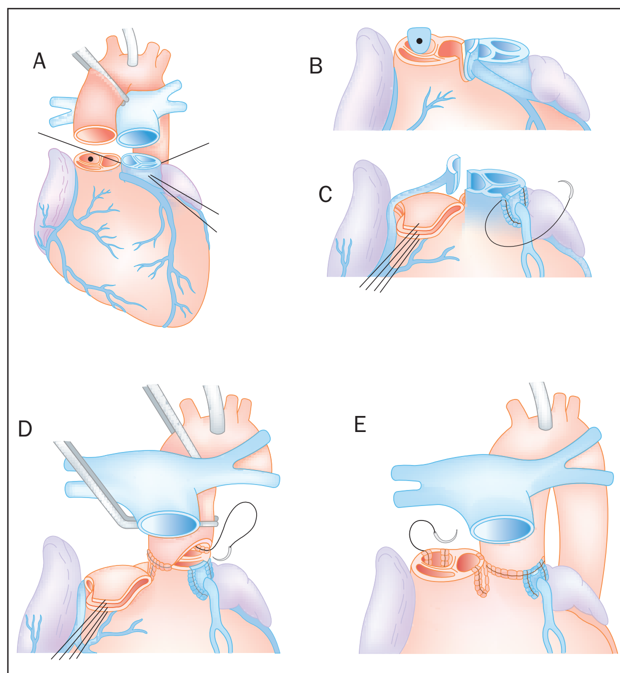


Figura 20. Operação de Jatene.

A indicação para a operação de Jatene depende da idade, do tipo de TGA (septo íntegro ou com CIV) e da função ventricular esquerda. O ventrículo esquerdo, nos casos de TGA com septo íntegro e sem estenose pulmonar, após a queda da resistência vascular pulmonar que ocorre ao redor dos primeiros quinze dias de vida, torna-se "hipotônico". Com a hipertrofia do ventrículo direito, ocorre o desvio do septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo, com a forma de "banana" ao ecocardiograma,[67,68] o que aumenta o risco para a realização da inversão arterial, pois o ventrículo esquerdo não suportaria a resistência vascular sistêmica, provocando falência ventricular aguda, choque e óbito.

Nesses casos, a operação de Senning ou Mustard, ou seja, a correção no nível atrial, pode ser indicada ou então o preparo do ventrículo esquerdo e posterior para a operação de Jatene, descrita inicialmente por Yacoub et al.[69] O preparo do ventrículo esquerdo consiste na realização da bandagem do tronco pulmonar e na realização de um Blalock-Taussig, se necessário para manter a oxigenação adequada.

Os resultados imediatos estão relacionados com a anatomia das coronárias, e em longo prazo a sobrevida é de 91% em oito anos, com taxa livre de reoperação em torno de 70%.[70]

Correção no nível atrial

A correção no nível atrial está indicada para os casos com função ventricular esquerda comprometida e para aqueles com estenose pulmonar leve. O objetivo da correção no nível atrial é desviar o retorno venoso sistêmico (veias cavas) para o átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e tronco pulmonar, e desviar o retorno das veias pulmonares para o átrio direito, ventrículo direito e aorta (Figura 21).

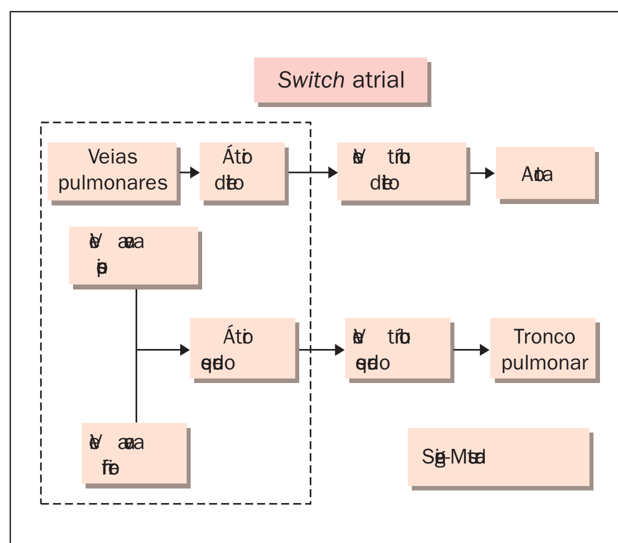


Figura 21. Conceito da correção no nível atrial.

Os resultados em longo prazo, entretanto, são desfavoráveis por causa da dilatação e disfunção ventricular direita (ventrículo sistêmico) com insuficiência tricúspide, arritmias atriais e falência ventricular.[71]

Duas técnicas podem ser realizadas: a de Mustard[72] e a de Senning.[73]

Na técnica de Mustard, o átrio direito (AD) é aberto e o septo interatrial totalmente ressecado. As veias cavas são "tunelizadas" para a valva mitral através de retalho de pericárdio do paciente ou bovino, iniciando-se a sutura imediatamente acima da desembocadura das veias pulmonares esquerdas e abaixo da valva mitral, contornando-as, sem incluí-las, e caminhando em direção às veias cavas de modo a envolvê-las. A tunelização é completada com a sutura do retalho de pericárdio na região anterior do septo interatrial. O AD é fechado com sutura contínua.

Na técnica de Senning (Figura 22), a canulação venosa é realizada diretamente nas veias cavas superior e inferior. O AD é aberto paralelamente ao sulco terminal, estendendo-se a incisão superiormente até próximo à junção da veia cava superior (VCS) com o AD, anteriormente ao nó sinoatrial e inferiormente até a junção da válvula de Eustáquio, com a parede lateral do AD. O septo interatrial é aberto e um retalho de pericárdio bovino suturado na sua borda direita, de modo

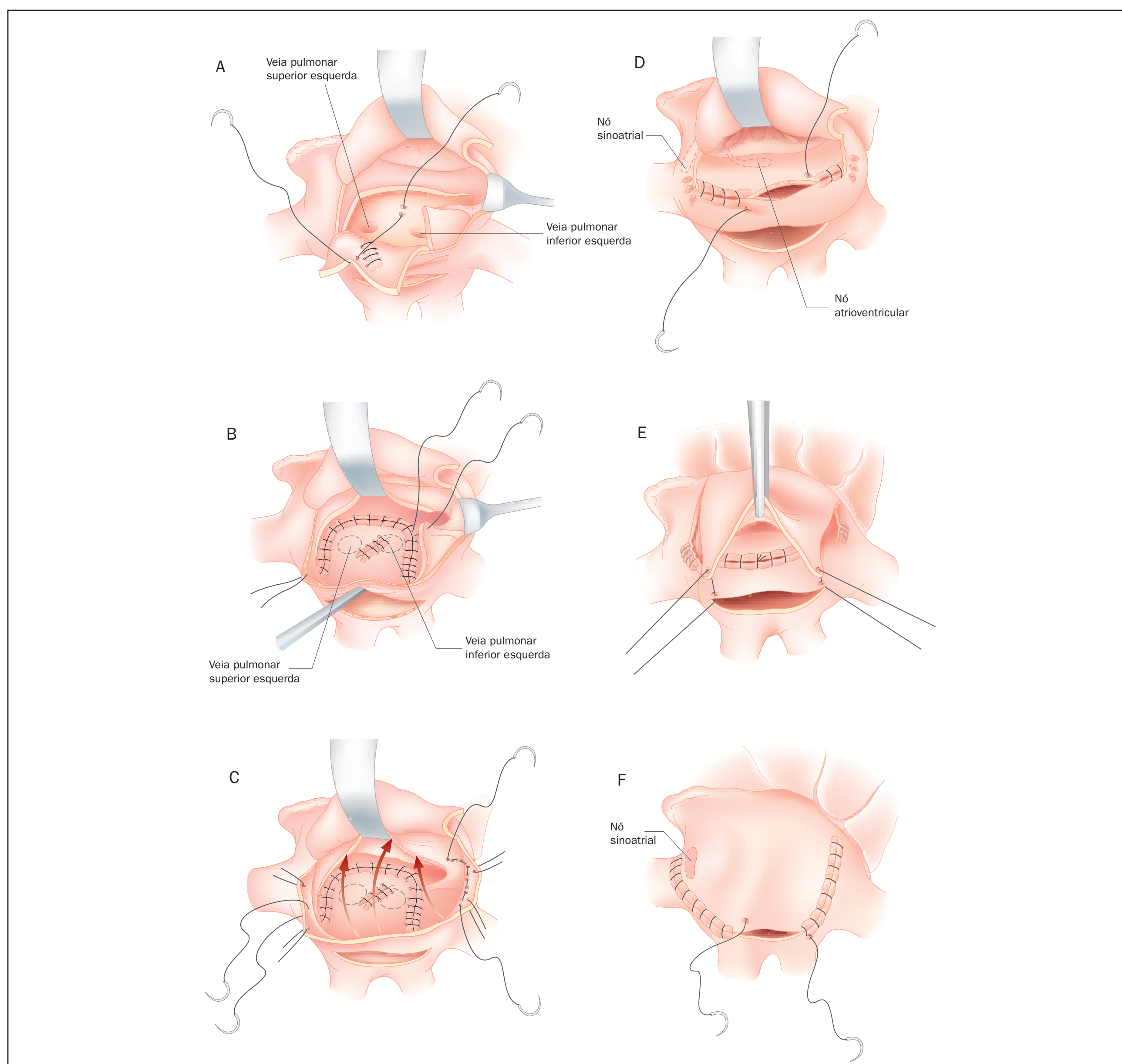


Figura 22. Operação de Senning.

a formar uma aba que é suturada no átrio esquerdo (AE), entre os óstios das veias pulmonares e a valva mitral, constituindo o teto da câmara de drenagem das veias pulmonares.

A parede posterior da atriotomia é suturada à borda esquerda do septo interatrial, à direita do seio coronário, de modo a “tunelizar” as veias cavas em direção à valva mitral.

O átrio esquerdo é aberto o mais amplamente possível junto às veias pulmonares direitas, prolongando-se em direção à veia pulmonar superior direita. A incisão no átrio direito é prolongada superiormente em direção à aurícula direita e à inferior, paralelamente, de modo a formar uma aba que é suturada à borda da atriotomia e, no lado correspondente às veias pulmonares, através de pontos separados. Na região superior, a sutura é realizada diretamente em torno da veia cava superior.

Operação de Rastelli

Nos casos com estenose pulmonar grave, a correção pode ser realizada em duas etapas, com a realização de um Blalock-Taussig modificado para aumentar o fluxo pulmonar na primeira etapa e com a correção definitiva com fechamento da comunicação interventricular e interposição de um conduto valvulado entre o ventrículo direito e o tronco pulmonar.[74]

Síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

A síndrome de hipoplasia do coração esquerdo abrange um espectro de malformação congênita, o qual é caracterizado por hipodesenvolvimento das estruturas esquerdas:[75] aorta , valva aórtica, ventrículo esquerdo, valva mitral e átrio esquerdo. Nas formas mais leves, caracteriza-se por uma hipoplasia valvar mitral e aórtica e hipoplasia leve do ventrículo esquerdo, até as formas críticas, ausência da cavidade ventricular esquerda, atresia mitral e aórtica (Figura 23).

A síndrome de hipoplasia do coração esquerdo caracteriza-se por um hipodesenvolvimento das estruturas cardíacas esquerdas, no qual as perfusões sistêmica e coronariana dependem do fluxo sangüíneo através do canal arterial, sendo o ventrículo direito responsável pelos fluxos pulmonar e sistêmico.

Antes do nascimento, o fluxo pulmonar é provavelmente menor por causa da obstrução à drenagem de sangue da circulação pulmonar. O sangue do ventrículo direito é ejetado através do canal arterial anterogradamente para a aorta descendente e retrogradamente para o arco aórtico e aorta ascendente.

Após o nascimento, a queda da resistência vascular pulmonar leva à redução do fluxo sangüíneo do ventrículo direito para a circulação sistêmica. Se o canal arterial permanece pérvio, o fluxo sangüíneo sistêmico é

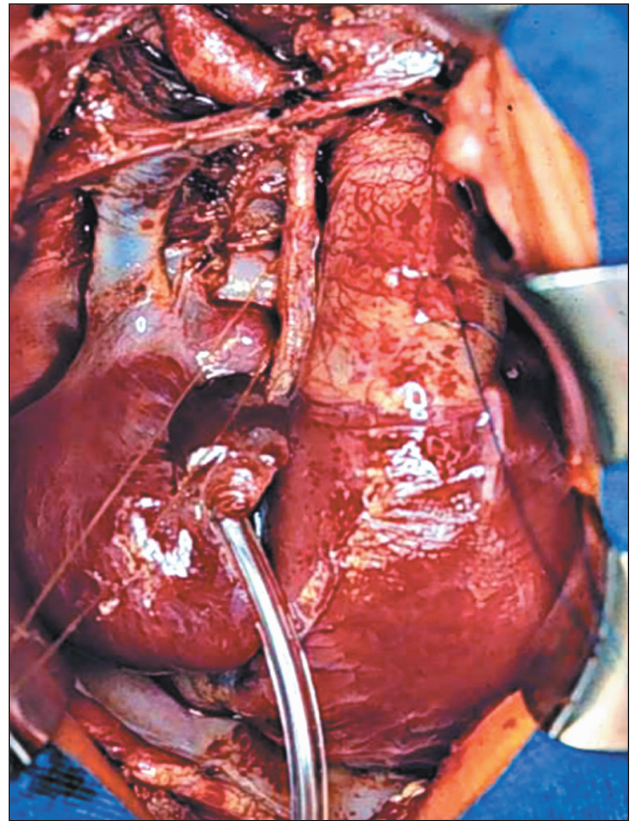


Figura 23. Foto cirúrgica da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo.

dependente do equilíbrio entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica.

As arteríolas pulmonares são muito muscularizadas e sensíveis às alterações de pH, pCO_2 e concentração de oxigênio inspirado.

A comunicação interatrial ampla permite o fluxo esquerda-direita e o enchimento do ventrículo direito com sangue arterial pulmonar.

A manutenção do canal arterial pérvio e o equilíbrio entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica são elementos essenciais à sobrevida (Figura 24).

Quadro clínico

Existe uma predominância do sexo masculino em 67% dos casos, e cerca de 40% são diagnosticados até o segundo dia de vida e 86% até o décimo terceiro dia de vida. Se não tratados, 95% falecem até o primeiro mês de vida.[76]

O quadro clínico típico ao nascimento é de cianose discreta, desconforto respiratório e taquicardia. Existe uma rápida deterioração do estado geral, com sinais de insuficiência cardíaca congestiva e de baixo débito sistêmico: hipotensão, palidez cutânea, gemência, má perfusão periférica e hipotermia.

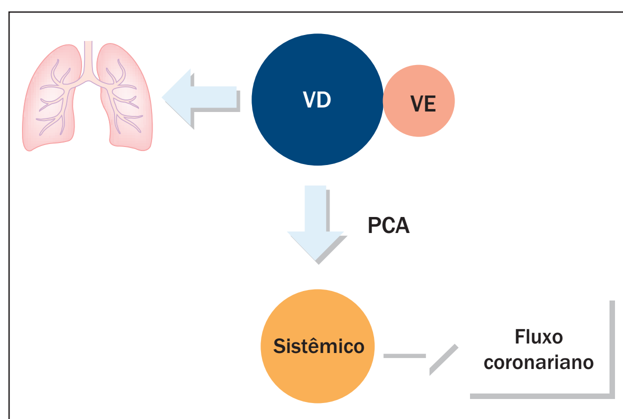


Figura 24. Fisiopatologia da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo. PCA: persistência de canal arterial; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Exames complementares

Ao eletrocardiograma, existe desvio do eixo para a direita e sinais de sobrecarga atrial e ventricular direita e geralmente ausência de complexos ventriculares esquerdos.

A radiografia de tórax mostra cardiomegalia de moderada a importante e pletora pulmonar secundária ao aumento do fluxo sangüíneo pulmonar.

Atualmente, o ecocardiograma é o exame de escolha para o diagnóstico da hipoplasia do coração esquerdo. Esse exame possibilita a obtenção de dados anatômicos, como as dimensões das câmaras cardíacas, das valvas cardíacas, da aorta, das artérias pulmonares e do canal arterial, assim como a definição da anatomia do septo atrial e das veias pulmonares e a investigação de defeitos associados. Dados funcionais, como contratilidade do ventrículo direito, volume sangüíneo pela comunicação interatrial, fluxo sangüíneo mitral e aórtico, função valvar tricúspide e pulmonar, detecção de fluxo sistólico retrógrado no arco aórtico e presença do canal arterial, são visualizados pelo ecocardiograma Doppler.

O ecocardiograma fetal realizado a partir da 18ª à 20ª semana gestacional demonstra VE hipoplásico, hipertrófico e hipocontrátil, presença de atresia ou estenose mitral e aórtica, fibroelastose endocárdica e, ao Doppler, achado de fluxo retrógrado no arco aórtico. O diagnóstico intra-uterino dessa cardiopatia complexa apresenta um valor preditivo positivo de até 96% e possibilita o planejamento terapêutico e o aconselhamento familiar antes do nascimento. Os estudos de Chang et al.[77] mostraram que o diagnóstico pré-natal, com transferência materno-fetal para centros especializados, e a instituição precoce de prostaglandina E1, ainda na sala de parto, promovem a melhora das condições neonatais e do resultado cirúrgico.

Tratamento

O tratamento dessa anomalia constitui um desafio para os cirurgiões cardiovasculares, cardiologistas e neonatologistas. O diagnóstico precoce, ainda intra-uterino, favorece o planejamento terapêutico, assim como o aconselhamento familiar.[78,79] A instituição precoce da prostaglandina E1 para a manutenção do canal arterial, as medidas de suporte e o equilíbrio entre o fluxo pulmonar e o sistêmico são essenciais para a sobrevida do neonato e para o preparo pré-operatório. A conduta cirúrgica, paliativa ou transplante, deve ser definida pela equipe médica, de acordo com a experiência de cada grupo e com o consentimento dos pais ou responsáveis.

O tratamento cirúrgico pode ser a correção em estágios ou o transplante cardíaco (Figura 25).

Transplante cardíaco

O transplante cardíaco como tratamento para a síndrome de hipoplasia do coração foi realizado primeiramente por Yacoub em 1984, em experiência não publicada. Em 1986, Bailey et al.[80] publicaram o resultado do primeiro xenotransplante (coração de babuíno) em um neonato de 12 dias de vida e 2,2 kg de peso, com sobrevida de vinte dias.

O transplante cardíaco neonatal proporciona correção anatômica e fisiológica da hipoplasia do coração esquerdo. Entretanto, a escassez de doadores nessa faixa etária e a evolução natural da doença são seus principais obstáculos. O trabalho de Stuart et al.[81] demons-

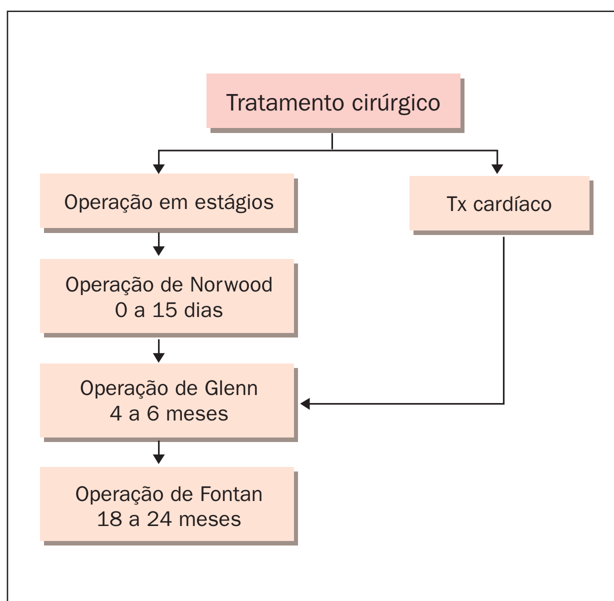


Figura 25. Estratégia cirúrgica para síndrome de hipoplasia do coração esquerdo.

tra a dificuldade na obtenção de doadores, em que, para os 31 receptores, quatro potenciais doadores foram identificados. Esse trabalho mostra também uma redução significativa na incidência da hipoplasia de coração esquerdo na Inglaterra, após a introdução de uma rotina de triagem pela ecocardiografia fetal, em que 50% dos pais optaram por interrupção da gestação.

A escolha do tratamento cirúrgico – reconstrução ou transplante – deve ser muito bem estudada e discutida com os familiares. Checchia et al.[82] publicaram os resultados de um protocolo para tratamento da hipoplasia de coração esquerdo, de acordo com os fatores de risco pré-operatórios. Nos pacientes com escore de risco maior de 7 pontos, o transplante cardíaco apresenta melhor resultado. Nos pacientes com escore menor de 7 pontos, a correção em etapas está indicada (Tabela II).

Chrisant et al.[83] descreveram a experiência multicêntrica com o transplante na hipoplasia do coração esquerdo. O número de hipoplasias para o transplante foi de 262 pacientes (21,2%) do total de 1.234, com óbito de 25% na lista de espera. Dos restantes que aguardavam transplante, 23 (9%) foram submetidos à operação de Norwood/Fontan como paliação, com 52% de óbitos. Metade dos 175 pacientes da lista foi transplantada com dois meses de espera. A sobrevida em cinco anos foi de 72%. As principais complicações do transplante foram hipertensão arterial, doença linfoproliferativa, rejeição, infecções, retardo de crescimento e doença coronariana.

Tabela II. Fatores de risco para escolha do tratamento da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

	Pontos
Função ventricular	
Ruim (< 30%)	0
Marginal (30-40%)	1
Boa (> 40%)	2
Regurgitação tricúspide	
Grave	0
Moderada	1
Leve	2
Diâmetro da aorta ascendente (mm)	
< 3	0
≥ 3	2
Comunicação interatrial	
Restritiva	0
Não restritiva	1
Tipo sangüíneo	
A, B, AB	0
0	1
Idade (dias)	
> 14	0
14-21	1
< 14	2

Tabela adaptada de Checchia et al., 2004.[82]

Algumas particularidades do transplante neonatal são: a maior resistência à isquemia miocárdica e a menor incidência de rejeição. Por causa do metabolismo aumentado, há necessidade de administrar doses maiores com menores intervalos de ciclosporina.[84] Com base em estudos imunológicos na fase neonatal,[85] observou-se um período de "janela" humoral até os 18 meses, o que propiciaria a oportunidade de transplante com tipos sangüíneos incompatíveis, aumentando assim o número de doadores na fase neonatal. West et al.[86] mostraram aumento do número de doadores, com redução do tempo de espera e sem diferença na mortalidade em relação ao grupo-controle.

A retirada do órgão do doador é realizada de maneira convencional, exceto com manutenção de uma extensão maior de aorta torácica.

A circulação extracorpórea é instalada no receptor através de canulação venosa das veias cavas e canulação arterial do tronco pulmonar. Os ramos braquiocefálicos são dissecados e cadarçados, e o canal arterial ligado após o início da CEC. A temperatura é esfriada até 20°C, e, após a parada circulatória, o sangue é drenado para o reservatório venoso, as cânulas são retiradas e o coração é ressecado, mantendo-se as duas veias cavas. As artérias pulmonares são seccionadas no nível da bifurcação. A aorta ascendente hipoplásica é ligada e seccionada no nível da emergência do tronco braquiocefálico. A aorta é aberta longitudinalmente do tronco braquiocefálico até aproximadamente 1,5 cm da origem do canal arterial.

O coração do doador é suturado com prolene 6-0, com anastomose das veias cavas, a aorta do doador é aberta de modo a permitir uma ampla anastomose com a aorta do receptor. A porção entre a artéria pulmonar direita e esquerda do doador é aberta longitudinalmente para facilitar a anastomose com o tronco pulmonar dilatado do receptor. A aorta é preenchida com solução salina a 4°C através de uma sutura em bolsa no nível da origem do tronco braquiocefálico, onde a cânula arterial é introduzida. Um orifício na aorta ascendente permite a saída de ar do coração. Os ramos braquiocefálicos são abertos e o paciente é reaquecido até 37°C.

Operação em etapas (operação de Norwood)

A operação de Norwood tem como princípios básicos:

A aorta é conectada ao ventrículo direito de modo a permitir um fluxo sistêmico irrestrito e com potencial de crescimento da aorta;

O fluxo pulmonar deve ser restringido de modo a

permitir o desenvolvimento da vasculatura pulmonar sem causar doença vascular pulmonar, diminuindo a sobrecarga de volume do ventrículo direito;

Uma ampla comunicação interatrial deve ser criada de modo a permitir a drenagem venosa pulmonar e a mistura de sangue arterializado no nível atrial.

Por meio de esternotomia mediana, o timo é retirado de modo a permitir ampla exposição do arco aórtico e de seus ramos. Após heparinização (4 mg/kg), a canulação arterial é realizada no tronco pulmonar, logo acima do plano valvar. A cânula é introduzida de 3 a 4 mm. Uma cânula única venosa é introduzida no átrio direito através do apêndice atrial direito.

As artérias pulmonares esquerda e direita são cadarçadas de modo a permitir a perfusão sistêmica através do canal arterial. A circulação extracorpórea é iniciada com fluxo de 100-120 ml/kg/min e a temperatura reduzida lentamente até 18°C, quando então é realizada a parada circulatória total. Durante o período de resfriamento, a aorta ascendente, o arco aórtico e a aorta descendente são dissecados e os vasos braquiocefálicos dissecados e cadarçados.

Quando atingida a temperatura desejada, os vasos do arco aórtico são ocluídos e o sangue é drenado para o reservatório venoso.

Após a retirada das cânulas arterial e venosa, o septo atrial é amplamente ressecado com exérese do *septum primum* e parte do limbo da fossa oval, o que permite ampla comunicação entre os átrios.

O tronco pulmonar é seccionado transversalmente junto à bifurcação da artéria pulmonar direita e o orifício distal é fechado com uma placa de pericárdio, Dacron ou homoenxerto. O fechamento com sutura direta deve ser evitado, pois está relacionado à distorção pulmonar.

O canal arterial é ligado e seccionado o mais distal possível, próximo à aorta descendente, a fim de evitar a distorção das artérias pulmonares.

A aortotomia longitudinal é realizada no mínimo 5 mm distal ao canal arterial e 1 cm após a coarctação, quando existente, e prolongada proximalmente ao arco aórtico e a aorta ascendente até o nível da secção do tronco pulmonar. A aorta é ampliada distalmente com uma placa de enxerto até 5 mm acima da aortotomia ascendente. O homoenxerto é preconizado como enxerto ideal, em razão de sua qualidade superior em termos de hemostasia, maleabilidade e distensibilidade. O tronco pulmonar proximal é então anastomosado à aorta ascendente com pontos separados de prolene 7-0 (Ethicon, Sommerville, NJ) e ao enxerto, criando uma ampla conexão entre o ventrículo direito e a neo-aorta. Entretanto, a neo-aorta não deve ser redundante para evitar a compressão do tronco pulmonar distal ou da artéria pulmonar esquerda.[87]

Nos casos com aorta ascendente muito hipoplásica (aorta < 2 mm de diâmetro), a secção da aorta com implante direto no enxerto tubular pode ser realizada,[88] pois nesses casos existe risco de comprometimento das artérias coronárias pela anastomose aortopulmonar.

Ao término da reconstrução da aorta, temos utilizado o tissucol (trombina humana) nos locais de sutura para diminuir o sangramento intra-operatório.

O coração é preenchido com solução salina para retirada de ar, as cânulas são recolocadas para reiniciar a circulação extracorpórea e o paciente é aquecido até 37°C. Durante o reaquecimento, o fluxo pulmonar é restabelecido por meio de uma anastomose sistêmico-pulmonar, do tipo Blalock-Taussig modificado, com enxerto de PTFE (Goretex, Medicalme) de 3,5 mm para neonatos com menos de 3,5 kg e 4 mm para neonatos com 3,5 a 4 kg de peso.[89] Em neonatos muito pequenos, o enxerto de 3 mm também pode ser utilizado para anastomose entre o tronco braquiocefálico e a confluência das artérias pulmonares. A anastomose central pulmonar, próxima ao local do canal arterial, proporciona melhor desenvolvimento da artéria pulmonar esquerda, evitando a assimetria de crescimento, freqüentemente encontrada quando a anastomose é realizada distalmente na artéria pulmonar direita.

Recentemente, diversas modificações técnicas foram desenvolvidas de modo a reduzir o tempo ou evitar a parada circulatória total. Essas modificações são necessárias para a reconstrução do arco aórtico. Kishimoto et al.[90] foram os pioneiros a realizar a operação de Norwood sem parada circulatória total, por meio da perfusão anterógrada cerebral pelo enxerto tubular de Goretex e com perfusão da aorta descendente. Pigula et al.[91] descreveram a perfusão anterógrada cerebral com fluxo de 5 a 20 mL/kg/min durante o período de reconstrução do arco aórtico, mostrando fluxo cerebral adequado ao Doppler.

Outra modificação técnica da operação de Norwood é o estabelecimento de fluxo pulsátil entre o ventrículo direito e as artérias pulmonares distais com tubo de Goretex 5 mm (peso < 2,5 kg) ou 6 mm (peso > 2,5 kg), sem parada circulatória total.[92] As vantagens dessa técnica seriam a estabilidade hemodinâmica, o fluxo pulsátil através do tubo e a ausência de roubo de fluxo diastólico, evitando assim a hipoperfusão coronariana e isquemia miocárdica. Entretanto, os efeitos da ventriculotomia direita na função contrátil em longo prazo precisam ser avaliados (Figura 26).

Akintuerk et al.[93] realizaram a colocação de *stent* no canal arterial, para mantê-lo pérvio até a realização da operação de Norwood ou o transplante cardíaco. Realizaram em onze pacientes a colocação de *stents* expansíveis no canal arterial por cateterismo intervencionista e bandagem cirúrgica bilateral das artérias pulmonares 1 a 3 dias após a colocação do *stent*. Dois pacientes foram submetidos ao transplante cardíaco e oito à operação de Norwood e posteriormente ao Glenn bidirecional,

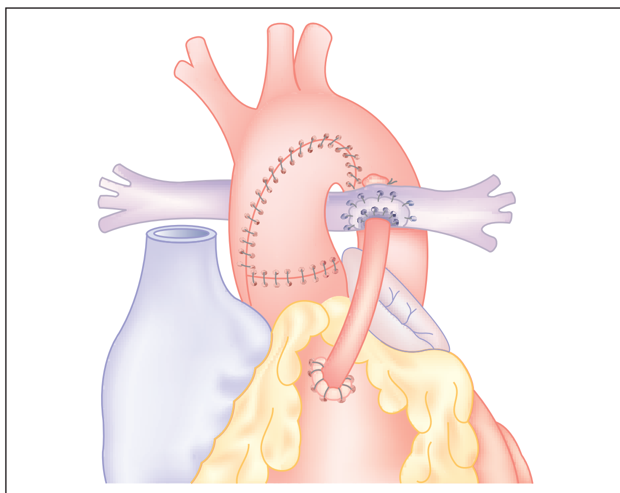


Figura 26. Operação de Sano.

com 3,5 e 6 meses, respectivamente. Houve dois óbitos, um por falência ventricular direita após Norwood e outro quatro meses após o procedimento combinado, aguardando na lista de transplante cardíaco. Essa abordagem combinada pode ser realizada como ponte para transplante, o que aumenta a chance de sobrevida na lista de espera, e para a estabilização dos neonatos previamente à operação de Norwood.

Após a operação de Norwood, temos adotado como rotina manter o tórax aberto para evitar compressão torácica e instabilidade hemodinâmica,[94] assim como a instalação intra-operatória de cateter de Tenchkoff[95] para início precoce de diálise peritoneal.

A operação de Glenn bidirecional e a de Fontan são realizadas de forma similar à da atresia tricúspide.

Resumo

As cardiopatias congênitas cianogênicas caracterizam-se por cianose e abrangem um grupo de cardiopatias complexas que exigem diagnóstico e tratamento cirúrgico precoce. Do ponto de vista didático, elas são divididas em: cianóticas por obstrução do fluxo pulmonar (tetralogia de Fallot, atresia pulmonar); cianóticas por obstrução da via de entrada do ventrículo pulmonar (doença de Ebstein, atresia tricúspide com estenose, atresia pulmonar); cianóticas por mistura de sangue maciça entre a circulação sistêmica e pulmonar (tronco arterioso comum, drenagem anômala das veias pulmonares); e cianóticas do tipo canal-dependente (transposição das grandes artérias e síndrome de hipoplasia do coração esquerdo).

Bibliografia

1. Warburton D, Rehan M, Shinebourne EA . Selective criteria for differential diagnosis of infants with symptoms of congenital heart disease. Arch Disease in Childhood 1981; 56: 94-100.
2. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Circulation 1969; 40: 237-62.
3. Child JS, Perloff JK. Natural survival patterns. A narrowing base. In. Perloff JK, Child JS. Congenital heart disease in adults. Philadelphia: Saunders 1991; 21-59.
4. Koshnood B, De Vigan C, Vodovar V, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population based evaluation. Pediatrics 2005; 115:95-101.
5. Saddler TW. Langman´s Medical Embriology. 10th edition. 2006. Chapter 8, p.111-22. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland.
6. Strauss AW. The molecular basis of congenital cardiac disease. Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg Pediatric Cardiac Surg Annual, 1998; 1:179-88.
7. Leatherbury L, Kirby ML. Cardiac development and perinatal care of infants with neural crest-associated conotruncal defects. Semin Perinatol 1996; 20(6):473-81.
8. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). Marsellie Med 1888; 25:77.
9. Altrichter PM, Olson LJ, Edwards WD, et al. Surgical pathology of the pulmonary valve: a study of 116 cases spanning 15 years. Mayo Clin Proc 1989; 64:1352-60.
10. Miller RA, Lev M, Paul MH. Congenital absence of the pulmonary valve:the clinical syndrome of tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation. Circulation 1962; 26:266-78.
11. Humes RA, Driscoll DJ, Danielson GK, et al. Tetralogy of Fallot with anomalous origin of left anterior descending coronary artery:surgical options. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94:784-7.
12. Chiariello L, Meyer J, Wukasch DC, et al. Intracardiac repair of tetralogy of Fallot:five-year review of 403 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70:529-35.
13. Bove EL, Shaher RM, Alley R, et al. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve and aneurysm of the pulmonary artery:report of two cases presenting as obstructive lung disease. J Pediatr 1972; 81:339-43.
14. De Leval M, McKay R, Jones M, et al. Modified Blalock-Taussig shunt: use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81:112-9.
15. Pacifico AD, Kirklin JK, Colvin EV, et al. Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1990; 2:76-82.
16. Blackstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD. Decison-making in repair of tetralogy of Fallot based on intraoperative measurements of pulmonary arterial outflow tract. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 77:526-32.
17. Marx GR, Hicks RW, Allen HD, et al. Noninvasive assessment of hemodynamic responses to exercise in pulmonary regurgitation after operations to correct pulmonary outflow obstruction. Am J Cardiol 1988; 61:595-601.
18. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD, et al. The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot:evaluation using radionuclide ventriculography. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85:691-6.
19. Kavey REW, Thomas FD, Byrum CJ. Ventricular arrhythmias and biventricular dysfunction after repair of tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol 1984; 4:126-31.
20. Kühne M. Uber zwei fälle kongenitaler atresie des ostium venosum dextrum. Jahrbuch fur kinderheilkunde und physiche erziehung 1906; 63:235.
21. Edwards JE, Burchell HB. Congenital tricuspid atresia: a classification. Med Clin North Am 1949; 1177.

22. Dick M, Fyler DC, Nadas AS. Tricuspid atresia. Clinical course in 101 patients. Am J Cardiol 1975; 36:327-37.
23. Trusler GA, Mustard WT. A method of banding the pulmonary artery for large isolated ventricular septal defect with and without transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg 1972; 13:351-5.
24. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. JAMA 1966; 196:991-2.
25. Azzolina G, Eufrate SA, Pensa PM. Closed interatrial septostomy: modified technique and results. Minerva Cardioangiol 1970; 18:576-84.
26. Blalock A, Hanlon CR. The surgical treatment of complete transposition of the aorta and pulmonary artery. Surgery 1950; 90:1-15.
27. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, et al. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates.Early results. Circulation 1990; 82(Suppl IV):170-6.
28. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971; 26:240-8.
29. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, et al. An operation for teh correction of tricuspid atresia. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66:613-21.
30. Bjork VO, Olin CL, Bjarke BB, Thoren CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 77:452-8.
31. De Leval M, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:682-95.
32. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100:228-32.
33. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure,modification of the Fontan operation for patients at increased risk. Circulation 1990; 82:1681-9.
34. Van Son JA, Reddy M, Hanley FL. Extracardiac modification of the Fontan operation without the use of prosthetic material. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110:1766-8.
35. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. Br Heart J 1992; 68:199-204.
36. Dobell AR, Trusler GA, Smallhorn JF, et al. Atrial thrombi after the Fontan operation. Ann Thorac Surg 1986; 42:664-7.
37. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G, et al. Extracardiac versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution:Impact on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:1219-28.
38. Chousat A, Fontan I, Besse P. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Andreson RH, Shinebourne EA. (ed.) Paediatric cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978.
39. Carpentier A, Chauvaud S, Mace L, et al. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:92-101.
40. Giuliani ER, Fuster V, Brandenburg RO, et al. Ebstein's anomaly:the clinical features and natural history of Ebstein´s anomaly of the tricuspid valve. Mayo Clin Proc 1979; 54:163-73.
41. Celermajer DS, Bull C, Till JA, et al. Ebstein's anomaly:presentation and outcome from fetus to adult. J Am Coll Cardiol 1994; 23:170-6.
42. Starnes VA, Pitlik PT, Bernstein D, et al. Ebstein's anomaly appearing in the neonate. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:1082-7.
43. Danielson GK, Driscoll DJ, Mair DD, et al. Operative treatment of Ebstein's anomaly. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:1195-202.
44. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB, Kirklin JW, et al. (ed.) Cardiac surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; 1200-21.
45. Collett RW, Edwards JE. Persistent truncus arteriosus:a classification according to anatomic types. Surg Clin North Am 1949; 29:1245.
46. Behrendt DM, Kirsh MM, Stern A, et al. The surgical therapy for pulmonary artery-right ventricular discontinuity. Ann Thorac Surg 1974; 18:122-37.
47. McGoon DC, Rastelli GC, Ongley PA. An operation for the correction of truncus arteriosus. JAMA 1968; 205:69-73.
48. Barbero-Marcial M, Baucia JA, Jatene A. Valved conduits of bovine pericardium for right ventricle to pulmonary artery connections. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1995; 7:148-53.
49. Barbero-Marcial M, Riso A, Atik E, Jatene A. A technique for correction of truncus arteriosus types I and II without extracardiac conduits. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:364-9.50
50. Barbero-Marcial M, Tanamati C. Alternative non-valved techniques for repair of truncus arteriosus. Long-term results. Semin Thorac Cardiovasc Surg Ped Cardiac Surg Annual 1999; 2:121-30.
51. Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, et al. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size:an echocardiographic study in normal infants and children. Cardiol Young 1999; 9:402-10.
52. Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y. Ultrastructural assessment of the infant myocardium receiving crystalloid cardioplegia. Circulation 1987; 76(5):141-5.
53. Wong RS, Baum VC, Sangwas S. Truncus arteriosus:recognition and therapy of intraoperative cardiac ischemia. Anesthesiology 1991; 74:378-80.
54. DiDonato RM, Fyfe DA, Puga FJ. Fifteen-year experience with surgical repair of truncus arteriosus. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:414-22.
55. Elkins RC, Steinberg JB, Razook JD. Correction of truncal valve stenosis or insuficciency using two homografts. Ann Thorac Surg 1990; 50:728-33.
56. Bove EL, Lupinetti FM, Pridjian AK, et al. Results of a policy of primary repair of truncus arteriosus in the neonate. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:1057-65.
57. Rajasinghe HA, McElhinney DB, Reddy VM, et al. Long-term follow-up of truncus arteriosus repaired in infancy: A twenty-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:869-79.
58. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, et al. Truncus arteriosus repair:outcomes,risk factors, reoperation and management. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:221-7.
59. Lacour-Gayet F, Serraf A, Komiya T, et al. Truncus arteriosus repair: influence of techniques of right ventricular outflow tract reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:849-56.
60. Danton MHD, Barron DJ, Stumper O, et al. Repair of truncus arteriosus: a considered approach to right ventricular outflow tract reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:95-104.
61. Talner CN. Report of New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980; 65(Suppl):375-461.
62. Liebman J, Lawrence C, Belloc NB. Natural history of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics. Circulation 1969; 40:237-62.
63. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation 1999; 99:916-8.
64. Rashkind WJ, Miller WW. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. Circulation 1968; 38:453-62.
65. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. Arq Brasil Cardiol 1975; 28:461-4.
66. Lecompte Y, Neveux JY, Leca F, et al. Reconstruction of the pulmonary outflow tract without prosthetic conduit. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84:727-33.
67. Bano-Rodrigo A, Quero-Gimenez M, Moreno-Granado F, et al. Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:592-7.
68. Danford DA, Huhta JC, Gutgessel HP. Left ventricular wall stress and thickness in complete transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89:610-5.
69. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation

for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. Lancet 1977; 1:1275-8.
70. Wernovsky G, Mayer Junior JE, Jonas RA, et al. Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:289-302.
71. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of senning operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:488-95.
72. Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, et al. The surgical management of transposition of the great vessels. J Thorac Cardiovasc Surg 1964; 48:953-8.
73. Senning A. Surgical correction of transposition of the great arteries. Surgery 1959; 45:966-80.
74. Rastelli GC, Wallace RB, Ongley PA. Complete repair of transposition of the great arteries with pulmonary stenosis. A review and report of a case corrected by using a new surgical technique. Circulation 1969; 39:83-95.
75. Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database project: Hypoplastic Left Heart Syndrome. Ann Thorac Surg 2000; 69(Suppl):170-9.
76. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome: an analysis of 101 cases. Pediatr Clin North Am 1958; 5:1029-56.
77. Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, et al. Diagnosis,transport,and outcomes in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:841-8.
78. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy M, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. Circulation 2001; 103:1269-73.
79. Andrews R, Tulloh R, Sharland G, et al. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. Arch Dis Child 2001; 85:474-7.
80. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Doroshow RW, et al. Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome. N Engl J Med 1986; 315:949-51.
81. Stuart AG, Wren C, Sharples PM, et al. Hypoplastic left heart syndrome:more potential transplant recipients than suitable donors. Lancet 1991; 337:957-60.
82. Checchia PA, Larsen R, Sehra R, et al. Effect of a selection and postoperative care protocol on survival of infants with hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 2004; 77:477-83.
83. Chrisant MR, Naftel DC, Drummond-Webb J, et al. fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. J Heart Lung Transplant 2005; 24:576-82.
84. Behrendt D. Neonatal heart transplantation: lesson learned. Ann Thorac Surg 1991; 52:701-7.
85. West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. N Engl J Med 2001; 344:793-800.
86. West LJ, Karamlou T, Dipchand AI, et al. Impact on outcomes after listing and transplantation, of a strategy to accept ABO blood group-incompatible donor hearts for neonates and infants. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131:455-61.
87. Jonas RA, Lang P, Hansen D, et al. First-sateg palliation of hypoplastic left heart syndrome. The importance of coarctation and shunt size. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92:6-13.
88. Poirier NC, Drummond-Webb JJ, Hisamochi K, et al. Modified Norwood procedure with a high-flow cardiopulmonary bypass strategy results in low mortality without late arch obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120:875-84.
89. Iannettoni MD, Bove EL, Mosca RS, et al. Improving results with first stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:934-40.
90. Kishimoto H, Iio M, Kume Y, et al. The modified Norwood palliation on a beating heart. Cardiol Young 1993; 3:162.
91. Pigula FA, Siewers RD, Nemoto EM. Regional perfusion of the brain during neonatal aortic arch reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:1023-4.
92. Sano S, Ishino K, Kawada M, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:504-9.
93. Akintuerk H, Michel-Behnke M, Valeske K, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries. Basis for combined Norwood Stage I and II repair in Hypoplastic Left Heart. Circulation 2002; 105:1099-103.
94. Gangahar DM, McGough EC, Synhorst D. Delayed-sternal closure: a method of preventing cardiac compression. Ann Thorac Surg 1981; 31(281):282.
95. Hanson J, Loftness S, Clarke D, et al. Peritoneal dialysis following open heart surgery in children. Pediatr Cardiol 1989; 10:125-9.

Capítulo 7

Forâmen Oval Patente: Tromboembolismo Sistêmico e Enxaqueca

Célia Maria C. Silva
Victor Manoel Oporto
Marcia Maiumi Fukujima

Pontos-chave

O forâmen oval patente pode estar associado a vários eventos, dentre eles: acidente vascular isquêmico, embolia paradoxal, enxaqueca, platipnéia ortostástica e doença da descompressão.

O provável mecanismo seria por permitir que micro-êmbolos, ar e substâncias vasoativas entrassem na circulação intracraniana, sem antes passar pelo filtro pulmonar.

A relação causa efeito entre tais eventos e o forâmen oval patente, no entanto ainda não está bem esclarecida.

Estudos mostram uma prevalência de forâmen oval patente de 44 até 66% em pacientes com AVC criptogênico comparados com os 25% encontrados na população geral.

Existe necessidade de um diagnóstico criterioso, devido a sua grande relevância clínica.

A terapêutica conservadora com o tratamento clínico é feita com com anti-agregante plaquetário ou anti-coagulante oral.

A técnica de fechamento percutâneo do forâmen oval patente tem se mostrado segura e efetiva em várias séries.

Introdução

O forâmen oval patente é um remanescente da circulação fetal e está presente em aproximadamente 25% da população adulta.[1] Seu reconhecimento, avaliação e tratamento tem aumentado o interesse, dada a importância e a freqüência de suas implicações na fisiopatologia de vários processos, incluindo acidente vascular isquêmico por embolia paradoxal, síndrome da platipnéia ortostática, doença da descompressão (à qual estão expostos mergulhadores, aviadores de alta altitude e astronautas), e enxaqueca.[2] Acredita-se que o provável mecanismo seja por este permitir que microêmbolos, ar e substâncias vasoativas, como a serotonina, entrem na circulação intracraniana sem antes passar pelo filtro pulmonar. Aneurisma da membrana da fossa oval coexistente, trombose venosa profunda pélvica e coagulopatia podem potencializar o risco de AVC em pacientes com forâmen oval patente. Haver um bom relacionamento multidisciplinar, principalmente entre cardiologistas e neurologistas, é fundamental para o diagnóstico e tratamento, uma vez que o forâmen oval patente faz parte do cenário de várias complicações neurológicas (Tabela I).

Tabela I. Situações em que é preciso investigar para afastar suspeita de forâmen oval patente (FOP)
AVC criptogênico ou AIT
AVC pequeno sem fonte cardioembólica ou < 70% de estenose de carótida
Encefalopatia por múltiplos infartos de causa não explicada
Enxaqueca com aura
Síndrome da descompressão
Síndrome da Platipnéia-orthodeoxia

Diagnóstico

Em decorrência de sua grande relevância clínica, a possível relação entre forâmen oval e comorbidades importantes, como embolia paradoxal e enxaqueca, é imprescindível para que exista um diagnóstico criterioso. Para o diagnóstico precoce, a utilização de contraste ecocardiográfico com agentes de contraste não pulmonar, ou seja, contendo microbolhas > 9 μ, que são

incapazes de atravessar o filtro pulmonar, e, portanto, chegar nas cavidades cardíacas esquerdas, tem sido fundamental no diagnóstico do forâmen oval patente. O contraste mais utilizado é o obtido por meio da agitação de solução salina com pequena quantidade de ar. O número de vezes em que se mistura e a adição de sangue do próprio paciente aumentam sobremaneira o número de microbolhas da solução e, conseqüentemente, o seu poder de contrastação. Alguns estudos mostram que a sensibilidade para detecção do forâmen oval torna-se maior quando a veia femoral é utilizada para a injeção do contraste, uma vez que o fluxo vindo da veia cava inferior é direcionado para o septo interatrial, enquanto que o da veia cava superior é direcionado para a valva tricúspide.[3-5]

Ecocardiograma

O ecocardiograma transesofágico, devido à sua resolução superior, é considerado como padrão-ouro para o diagnóstico do *shunt* da direita para esquerda intracardíaco, principalmente nos dias atuais, ao considerar a possibilidade de fechamento do forâmen oval patente. Deve-se lembrar que nem sempre é possível detectar prontamente o *shunt* direito-esquerda; por isso, na maioria dos casos, para a sua detecção, é necessário realizar a manobra de Valsalva e/ou tosse, pois estas resultam em aumento do enchimento do átrio direito, desenvolvendo um gradiente pressórico entre os átrios, e, desta forma, abrindo o forâmen oval e permitindo que o *shunt* direito-esquerda seja visualizado. A quantificação do *shunt* pode ser estimada pelo número de microbolhas que atravessam o forâmen oval nos três primeiros batimentos após a contrastação do átrio direito. Considera-se o *shunt* direito-esquerda pequeno quando menos de dez microbolhas atravessam o septo interatrial, moderado, menos de 10 e grande *shunt*, quando ocorre a completa opacificação do átrio esquerdo[6] (Figura 1). Nos pacientes sob sedação, a manobra de Valsalva pode não ser eficaz, e, nestes casos, recomenda-se utilizar compressão abdominal.

A presença de aneurisma septal é definida como excursão do septo > 10 mm em relação ao eixo do septo atrial seja para o interior do átrio esquerdo seja do direito.[6]

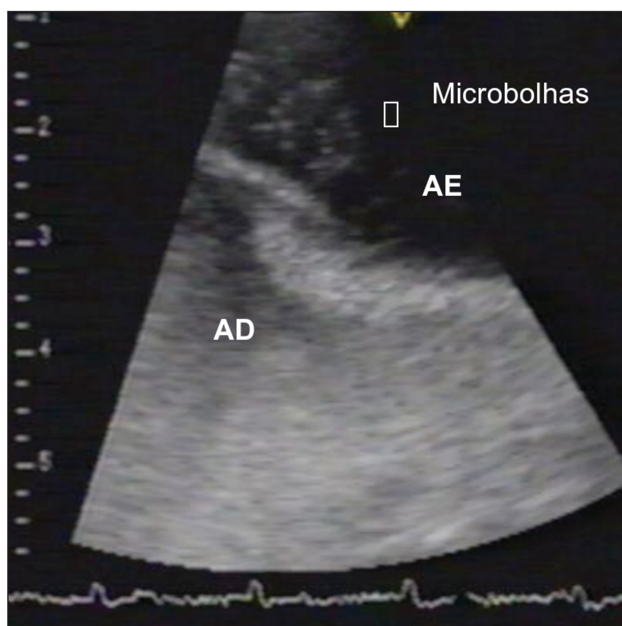


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico demonstrando a passagem de microbolhas através do forame oval.

Doppler transcraniano

O estudo com Doppler transcraniano é um método não invasivo utilizado na investigação de *shunt* entre a circulação venosa e a arterial. O padrão de fluxo “em cortina” indica grande *shunt* direito-esquerda, que talvez esteja associado a um risco elevado para AVC criptogênico. Todavia, apesar de ser altamente sensível para detectar o *shunt* direito-esquerda, não é capaz de localizar o sítio do *shunt*.

Fisiopatologia

Forâmen oval patente e embolia paradoxal (AVC criptogênico)

Forâmen oval patente é reconhecido como um fator de risco potencial para AVC isquêmico, embora esta relação continue controversa. Além da embolia paradoxal de pequenos trombos, originados no sistema venoso, e trombos cardíacos relacionados a presença de forâmen oval patente e secundários à arritmia cardíaca, outra possível causa de AVC isquêmico é a formação de trombo no túnel do próprio forâmen oval. O tamanho do forâmen oval, a magnitude do *shunt* direito-esquerda e a presença de aneurisma estão associados a maior risco para desenvolver AVC criptogênico.

Sabe-se que o AVC criptogênico é responsável por até 40% de todos os AVC isquêmicos, sendo mais freqüente em pacientes jovens. Esta associação é reforçada por estudos epidemiológicos que encontraram prevalência de forâmen oval patente de 44% até 66% em pacientes com AVC criptogênico comparados com apenas 25% encontrados na população geral descritos nas séries de autópsias. Deve-se ter em mente que, pelo fato do AVC criptogênico ser um diagnóstico de exclusão, encontrar ou não uma etiologia para o AVC isquêmico depende muito de quão adequada foi a investigação diagnóstica.[7-11]

Embora sejam recentes, em um dos estudos epidemiológicos prospectivos realizados nos Estados Unidos, um sub-estudo do Northen Manhattan Study (NOMAS) compreendendo 1.100 indivíduos de várias etnias com idade > 39 anos (média 68,7 ± 10 anos) observou que o risco de AVC a médio prazo na população geral é baixo, e o risco relativo de pacientes portadores de forâmen oval patente não foi significativamente maior quando comparados a indivíduos sem forâmen oval patente.[12] Achados semelhantes foram encontrados no Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Comunity (SPARC). Nestes estudos, a incidência de AVC isquêmico foi maior apenas nos pacientes portadores de aneurisma septal, todavia os autores acreditam que sejam necessários estudos com maior número de pacientes para avaliar o maior risco para AVC isquêmico na presença de aneurisma septal.[13]

Corroborando com estes achados, um estudo francês mostrou que após quatro anos de seguimento a taxa de recorrência de evento cerebrovascular foi de 2,3% para forâmen oval patente, 15,2% para forâmen oval patente com aneurisma e de 4,2% quando sem nenhum dos dois.[14]

Tratamento

Apesar da relevância fisiopatológica do forâmen oval patente em AVC criptogênico, a terapêutica mais apropriada ainda não foi estabelecida. Isto se deve em parte à inconsistência metodológica empregada nos diversos estudos, seja pela escolha inadequada do grupo controle, por resultados não ajustados para a faixa etária e comorbidades associadas (infarto do miocárdio prévio, fibrilação atrial e diabete melito).[2,13]

Tratamento clínico

Tradicionalmente, indica-se a terapêutica conservadora como o tratamento clínico a longo prazo com anti-agregante plaquetário ou anticoagulante oral. Ainda assim existe muita discussão sobre qual dos dois medicamentos propiciaria o melhor risco-benefício. O estudo PICSS, único estudo randomizado que comparou o uso de Aspirina® com o uso de varfarina em pacientes com forâmen oval patente, na verdade um sub-estudo do Warfarin Aspirin Recurrence Stroke Study (WARSS), tem como viés o fato de não ter sido desenhado para avaliar a ação anti-trombogênica destes agentes. O período de seguimento foi de dois anos, sendo que a taxa de eventos cerebrovasculares entre os pacientes com AVC criptogênico e forâmen oval patente tratados com Aspirina® foi de 17,5% contra 9,5% dos pacientes em uso de varfarina, diferença que, estatisticamente, não foi significativa.[15] Estudos não randomizados em pacientes com forâmen oval patente sugerem que menor taxa de recorrência de eventos tromboembólicos ocorre nos pacientes em uso de anticoagulante oral quando comparados com pacientes em uso de Aspirina®.[16,17] No entanto, deve-se levar em consideração a taxa de complicações hemorrágicas decorrente do uso de anticoagulantes, que varia de 1,8% a 4,8%.[18,19] Segundo recomendações (*guidelines*) da American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke, todos os pacientes que tiveram AVC criptogênico ou AIT e que sejam portadores de forâmen oval patente devem receber anti-agregantes plaquetários, terapêutica que parece razoável para prevenção de recorrência de novos eventos (Classe IIa, nível de evidência B), enquanto varfarina é uma terapêutica razoável para pacientes de alto risco e que tenham outras indicações para o uso de anticoagulação oral ou portadores de distúrbio da coagulação que favoreça a hipercoagulabilidade, ou ainda, com evidências de trombose venosa (Classe IIa, nível de evidência C) ou anticoagulante oral para reduzir o risco de recorrência (Classe IIa, nível de evidência C). Ainda não há evidências que dêem suporte à recomendação de oclusão percutânea do forâmen oval patente para aqueles pacientes que tiveram AVC criptogênico e AIT e que sejam portadores de forâmen oval patente após o primeiro evento. Este deve ser considerado para a recorrência, apesar de ter sido instituído o tratamento clínico (Classe IIa, nível de evidência C).[20] Pesquisas sobre este assunto, atualmente em andamento, deverão no futuro fornecer respostas definitivas.

Tratamento por oclusão percutânea do forâmen oval patente

Baseado nas evidências disponíveis, os pacientes de baixo risco são tratados com agentes anti-agregantes plaquetários, e aqueles de alto risco, com anticoagulação oral. No passado, para aqueles casos considerados de alto risco para recorrência, o fechamento cirúrgico era proposto, muito embora os resultados fossem bastante variáveis. Foi na década passada que a oclusão percutânea do forâmen oval patente tornou-se uma opção terapêutica de baixo risco (Figura 2). Ainda faltam estudos comparativos para uma melhor avaliação. Revisão recente de dez estudos não randomizados para prevenção secundária mostrou redução da taxa de recorrência anual, que variou de 0% a 4,9% contra 3,8% a 12% encontrados em pacientes sob tratamento clínico.[21]

Porém, não existem, até o momento, evidências ou dados conclusivos quanto a eficácia do fechamento do forâmen oval patente para prevenir recorrência do AVC. Todavia, caso haja recorrência do AVC ou intolerância medicamentosa, está indicado o fechamento percutâneo.

Complicações

A incidência de complicações maiores como tamponamento cardíaco, necessidade de intervenção cirúr-

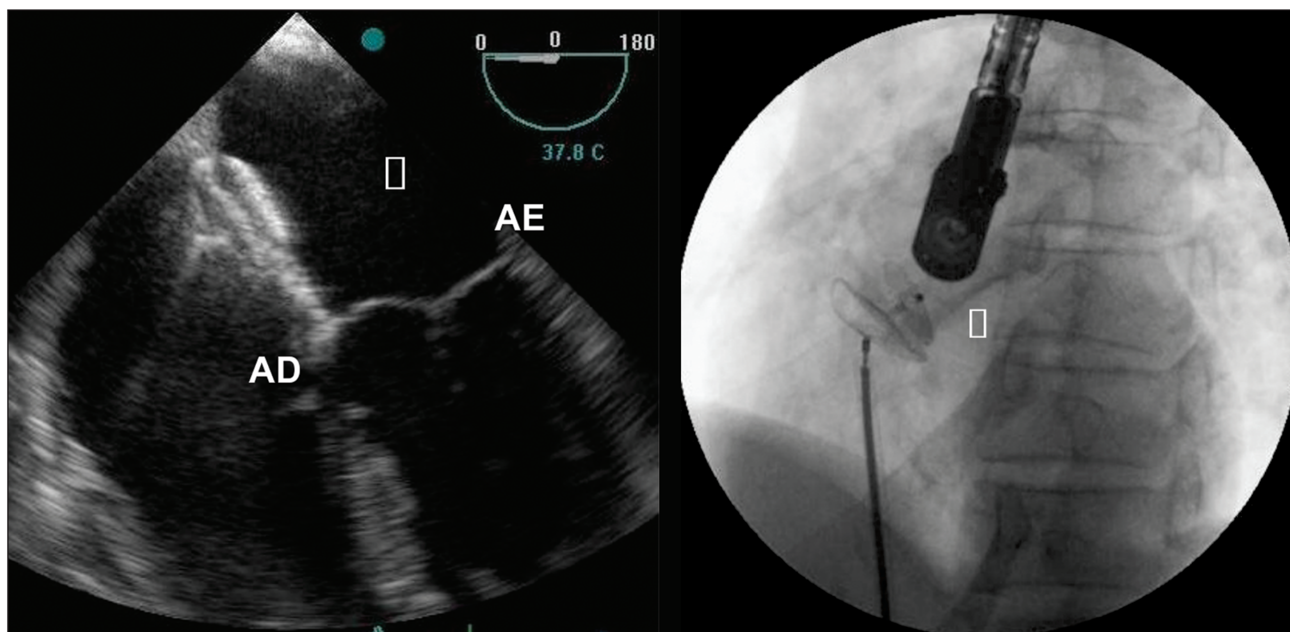


Figura 2. A: ecocardiograma transesofágico mostrando a prótese de Amplatzer ocluindo forame oval patente; B: fluoroscopia mostrando a prótese de Amplatzer no forame oval patente antes de ser liberada. As setas mostram a prótese de Amplatzer.

gica e embolia pulmonar maciça não é elevada, e gira em torno de 1,5%.[21]

Recorrência de eventos neurológicos tromboembólicos

Um estudo de metanálise revelou que nos pacientes sob tratamento clínico a incidência de eventos isquêmicos, AVC ou AIT após o primeiro ano de seguimento variou de 3,8% a 12%. Ao contrário, a incidência de AVC ou AIT após o primeiro ano de seguimento após o fechamento percutâneo do forâmen oval patente variou de 0% a 4,9%. Nos dois maiores estudos de tratamento clínico e de fechamento percutâneo, a taxa de recorrência em um ano variou de 4,1% a 10,4% e de 1,7% a 4,3%, respectivamente. A análise destes resultados, no entanto, deve ser feita com cuidado, uma vez que o grupo de pacientes sob tratamento clínico, em geral, apresenta mais fatores de risco, como aterosclerose, diabete melito e tabagismo; por isso, uma comparação superficial tende a superestimar os benefícios do fechamento percutâneo.[21]

Forâmen oval patente e enxaqueca

Dados epidemiológicos sugerem que exista uma relação bidirecional entre forâmen oval patente e enxaqueca com aura, sendo parcialmente causal, de forma que na presença de forâmen oval patente com grande *shunt* direito-esquerda, este poderia vir a favorecer episódios de enxaqueca em indivíduos geneticamente predispostos por permitir que substâncias vasoativas, êmbolos plaquetários ou paradoxais atravessassem o filtro pulmonar.[22] Esta associação ocorreria da mesma forma que a associação existente entre a enxaqueca e a doença de Ösler-Weber-Rendu, provavelmente secundária a *shunt* direito-esquerda por meio das fístulas arteriovenosas pulmonares. Muitos pacientes com enxaqueca e grande *shunt* direito-esquerda identificam atividades que provocam manobras de Valsalva como desencadeante de enxaqueca.[23] Do ponto de vista fisiopatológico, os sintomas de aura ocorrem por redução de fluxo sangüíneo cerebral regional; após algumas horas, há transição gradual para hiperemia na região afetada em forma de depressão alastrante de Leão.[24] A relação de causa e efeito entre forâmen oval patente e enxaqueca ainda não é clara. Há dados que indicam que este ocorra em cerca de 40% a 60% dos casos de enxaqueca com aura e em 20% a 30% dos casos de enxaqueca sem aura contra uma incidência 10% a 15% encontrada na população geral. Por outro lado, a enxaqueca com aura ocorre em 15% a 50% dos pacientes com forâmen oval patente e em apenas 4% da população geral. Se for considerado somente forâmen oval patente com grande *shunt* direito-esquerda, a população de pacientes enxaquecosos com aura chega a 60%.[25]

Del Sette et al.[26] compararam 44 pacientes com enxaqueca com aura, 73 pacientes com menos de 50 anos que tiveram AVC isquêmico focal e 50 pacientes controles sem doença cardiovascular e enxaqueca, usando Doppler transcraniano para detecção do *shunt* direito-

esquerda. Eles encontraram prevalência de *shunt* direito-esquerda significativamente maior em pacientes com enxaqueca com aura (41%) e isquemia cerebral (35%) do que no grupo controle (8%).[27] Anzola et al.,[28] em um estudo retrospectivo, analisaram pacientes que tiveram AVC isquêmico e eram portadores de forâmen oval patente e que foram submetidos a oclusão do forâmen oval patente, como medida de prevenção secundária. Depois de um ano, estes pacientes foram reavaliados quanto a freqüência dos episódios de enxaqueca antes e após a oclusão. Em pacientes com enxaqueca com aura, a oclusão do FOP reduziu os episódios de enxaqueca em até 54%. Entretanto, é necessário ressaltar alguns fatores limitantes dentre eles: a enxaqueca melhora com o passar da idade e o efeito placebo pode reduzir a enxaqueca em até 70%.

A técnica de fechamento percutâneo do forâmen oval patente tem se mostrado segura e efetiva em várias séries. Estudos retrospectivos com casos controles demonstraram haver uma relação entre o fechamento do FOP e a melhora da enxaqueca (Tabela II). Todavia, o único estudo randomizado e com grupo controle terminado não conseguiu demonstrar relação entre o fechamento do forâmen oval patente e a resolução da enxaqueca. Este foi um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (procedimento *sham*) e com seguimento de 6 meses; no estudo MIST (Migraine Intervention with Starflex Technology), realizado no Reino Unido, de 432 pacientes selecionados, 147 foram incluídos. Todos apresentavam enxaqueca com aura refratária ao tratamento preventivo. Setenta e quatro pacientes tiveram o forâmen oval patente fechado com a prótese Starflex, e os outros 73 tiveram procedimento placebo *sham*. O desfecho primário, que significava a ausência de crises enxaquecosas durante três meses após retirada do clopidogrel, foi usado por três meses após procedimento, não foi atingido, pois somente três pacientes em cada grupo relataram resolução da cefaléia. Porém, os pacientes submetidos ao fechamento do forâmen oval patente, em comparação aos submetidos ao procedimento *sham*, tiveram menos crises de enxaquecas (37% *versus* 17%) e houve redução da duração da dor em 50% (42% *versus* 23%).[29]

Os principais vieses encontrados nos estudos sobre a relação entre enxaqueca e forâmen oval patente são: a maioria dos estudos tem modelo retrospectivo, e depende de memória da dor e critérios subjetivos para quantificar evolução da enxaqueca; a maioria dos estudos não teve a enxaqueca como foco principal ou desfecho primário; os tempos de seguimento foram muito variados; os pacientes, em geral, seguem com uso de ácido acetilsalicílico após intervenção que pode modificar a dor. Um fato que tem sido observado após a oclusão percutânea de CIA, principalmente nos primeiros três meses após o procedimento, é que alguns pacientes desenvolvem ou referem agravamento dos episódios de enxaqueca. As possíveis causas, no entanto, permanecem especulativas. Yankovsky e Kuritzky[37] sugerem que isto ocorra devido a um aumento dos níveis de peptídeos atriais natriuréticos, em decorrência de alterações pressóricas atriais, que ocorrem imediatamente após a oclusão do defeito. Outros acreditam que ocorra alteração da variação circadiana de um processo fisiológico,[37] embora não possa ser descartada a hipótese de formação de microtrombos na face atrial esquerda da prótese, e isto poderia levar microembolia para a circulação sistêmica.

Tabela II. Resumo dos principais estudos sobre a relação entre forâmen oval patente e enxaqueca

Estudo	Ano	Local	Nº de pacientes com enxaqueca	Melhora	Observações
Wilmshurst et al.[30]	2000	Inglaterra	21	86%	Pacientes foram entrevistados para enxaqueca após fechamento do FOP; em 78% dos casos eram mergulhadores
Morandi et al.[31]	2003	Itália	17	88%	Prospectivo; pacientes com AVC ou AIT
Post et al.[27]	2004	Bélgica	26	60%	Retrospectivo; pacientes com AVC criptogênico
Schwerzmann et al.[32]	2004	Suíça	48	81%	Retrospectivo; dependente de memória de cefaléia; pacientes com evento cerebral isquêmico; comparável a outras cefaléias
Azarbal et al.[33]	2005	EUA	37	76%	Retrospectivo, pacientes com AVC criptogênico
Reisman et al.[34]	2005	EUA	50	79%	Retrospectivo, pacientes com AVC ou AIT criptogênico
Anzola et al.[28]	2006	Itália	50	90%	Prospectivo, controle medicamentoso; pacientes com e sem AVC
Giardini et al.[35]	2006	Itália	35	91%	Retrospectivo, pacientes com AVC criptogênico
Rigatelli et al.[36]	2006	Itália	10	100%	Prospectivo; pacientes exclusivamente com enxaqueca

Considerações finais

A evidência definitiva da efetividade do fechamento do forâmen oval patente permanece em debate e, no momento, o seu fechamento parece estar recomendado somente para prevenção secundária para recorrência de AVC. Atualmente, há uma evidência clara de que a resolução ou a redução da freqüência da enxaqueca seja melhorada pela oclusão do forâmen oval patente. No presente, fechar ou não o forâmen oval patente em pacientes com enxaqueca é uma pergunta que permanece sem resposta, e para o futuro, há necessidade de estudos prospectivos e com desenho adequado.

Resumo

O forâmen oval patente com ou sem aneurisma septal tem sido associado a vários problemas, como acidente vascular cerebral isquêmico, embolia paradoxal, doença da descompressão, platipnéia-ortostática e enxaqueca, muito embora uma relação causa efeito entre forâmen oval patente e estes eventos ainda não esteja bem esclarecida. Avanços tecnológicos ofereceram mais opções terapêuticas, como a oclusão percutânea do forâmen oval patente. Todavia, a evidência definitiva da sua eficácia ainda está em discussão, e o fechamento parece ser recomendado apenas como profilaxia secundária para recorrência de acidente vascular cerebral isquêmico.

Bibliografia

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first ten decade of life an autopsy study of 965 normal heart. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17-20.
2. Adams HP Jr. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data. Mayo Clinic Proc 2004; 79:15-20.
3. Hamma GF, Schatzer–Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase de sensitivityof testing for a petent foramen ovale. Neurology 1998; 50: 1423-8.
4. Gin KG, Huckell VF, Pollick C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1994-2000.
5. Lindeboom JE, van Dudekom MJ, Visser CA. Traditional contrast echocardiography may fail to demonstrate a patent foramen ovale: negative contrast in the right atrium may be a clue. Eur J Echocardiogr 2005; 6: 75-8.
6. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, Masani N, Feinstein SB, Ten Cate FJ. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. Eur J Echocardiogr 2007;8:S2-S12.
7. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. Stroke 2000;31:2407-13.
8. Bogouslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study, Lausanne stroke with paradoxal embolism study group. Neurology 1996;46: 1301-5.
9. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988; 318: 1148-52.
10. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. Lancet 1988; 2: 11-2.
11. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for criptogenic stroke. Ann Intern Med 1992; 117: 461-5.
12. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. JACC 2007; 49: 797-802.
13. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. J Am Coll Cardiol ;47:440-5.
14. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumaux G, Coste J for the PFO and atrial septal aneurysm study group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septalaneurysm or both. N Engl J Med 2001; 345:1740-6.
15. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP for the Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) investigators. Effect of medical treatment in stroke pacients with Patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 2002; 105: 2625-31.
16. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale patent and cryptogenic stroke or transient ischemic attacks. Can J Cardiol 1999; 15:57-64.
17. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale, systematic review and meta-analysis. South Med J 2001;94:699-703.
18. Sacco RL, Di Tullio MR, Homma S. Treatment of patent foramen ovale and stroke to close, that is not yet the question [Editorial]. Eur Neurol 1997;37:205-6.
19. Nendaz M, Sarasin FP, Bogouslavsky J. How to prevent strokerecurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants, foramen closure, or nothing? Eur Neurol 1997;37:199-204.
20. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie H, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co–sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Circulation 2006;113: E409-49.
21. Khairy P, O'Donnel CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboembolia systematic review. Ann Intern Med 2003; 139: 753-60.
22. Bousser MG. Patent foramen ovale and migraine. Rev Neurol (Paris) 2007; 163:17-25.
23. Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. J Headache Pain 2007; 8: 7-12.
24. Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação internacional das cefaléias. 2.ed. São Paulo: Segmento Farma Editores, 2004. p.272.
25. Schewedt TJ, Dodick DW. Patent foramen ovale - bringing closure to the subject. Headache 2006;46: 663-71.
26. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchic C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case control study. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 327-30.
27. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. Neurology 2004;62:1439-40.

28. Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casili F, Onorato E. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: A case-control study. Stroke 2006; 37:430-4.
29. Dowson A, Wilmshurst PT, Mullen M, et al. A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of patent foramen ovale closure with the StarFlex septal repair implant to prevent refractory migraine headaches: The MIST Trial. Presented at: ACC 55th Annual Scientific Session, Atlanta, GA, March 11-14. 2006.
30. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. Lancet 2000; 356:1648-51.
31. Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: A new migraine treatment? J Interven Cardiol 2003; 16:39-42.
32. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Meier B, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. Neurology 2004; 62:1399-401.
33. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: Impact of transcatheter closure. J Am Coll Cardiol 2005;45:489-92.
34. Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, Diehl L, Aurora S, Gray WA. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol 2005;45:493-5.
35. Giardini A, Donti A, Formigari R, Salomone L, Prandstraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. Am Heart J 2006;151:922-5.
36. Rigatelli G, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Cardaioli P. Primary patent foramen ovale closure to relieve severe migraine. Ann Intern Med 2006;144:458-60.
37. Yankovsky AE, Kuritzki A. Transformation into daily migraine with aura following transcutaneous atrial septal defect closure. Headache 2003; 43: 496-8.
38. Gupta V. Closure of atrial septal defect and migraine. Headache 2004; 44: 291.

Capítulo 8

Cardiopatias Congênitas em Adultos e Adolescentes

Ieda Biscegli Jatene
Patrícia Figueiredo Elias

Pontos-chave

Malformações cardíacas.
Comunicação interatrial.
Comunicação interventricular.
Persistência do canal arterial.
Estenose pulmonar.
Estenose aórtica.
Coarctação de aorta.
Tetralogia de Fallot.
Anomalia de Ebstein.
Coração univentricular.
Síndrome de Marfan.
Transposição das grandes artérias.
Síndrome de Eisenmenger.
Cirurgia não-cardíaca.

Introdução

As evoluções nos métodos diagnósticos, as técnicas cirúrgicas cada vez mais apuradas e as novas opções terapêuticas do cateterismo intervencionista para tratamento das más-formações cardíacas representam os maiores avanços da cardiologia e da cirurgia cardiovascular no século XX.[1]

Antes da existência da cirurgia, menos de 20% das crianças cardiopatas sobrevivia até a idade adulta.[2] A incidência das cardiopatias congênitas é de 5-8:1.000 nascidos vivos, de acordo com a população estudada, e cerca de metade dos pacientes necessita de algum tipo de intervenção já no primeiro ano de vida.[3] Atualmente, a abordagem paliativa, especialmente no período neonatal, vem diminuindo significativamente graças à possibilidade de realizar cirurgias corretivas ou definitivas para cardiopatias complexas ou de repercussão hemodinâmica importante. Assim, nas últimas três décadas tem sido observado aumento da expectativa de vida desse grupo de pacientes, o que propicia o surgimento de uma população composta por pacientes diagnosticados e/ou tratados na infância ou na adolescência, que requerem acompanhamento e/ou tratamento na idade adulta por lesões residuais, além daqueles não-operados.

Essa população de adultos ou adolescentes com cardiopatia congênita apresenta aspectos únicos em seu seguimento:

- As arritmias são freqüentes e, em geral, de importante repercussão.
- A gravidez apresenta características próprias.
- Endocardite infecciosa e disfunção ventricular precoce podem ocorrer, mesmo nos casos com bom resultado cirúrgico.

A forma mais adequada para se tratar adultos com cardiopatia congênita é o atendimento em centros especializados, por cardiologistas preparados tanto na área pediátrica como para a idade adulta. Entretanto, o que se verifica na maioria das vezes é o atendimento feito por cardiopediatra que desconhece alguns aspectos da cardiologia do adulto ou por cardiologista de adulto não-familiarizado com a patologia de base.[4-7]

Neste capítulo, visamos resumir, de maneira prática, os aspectos relevantes para o cardiologista geral que freqüentemente é procurado por esse grupo especial de pacientes, não sendo abordados detalhadamente aspectos epidemiológicos ou de fisiopatologia para os diversos defeitos.

Cardiopatias congênitas mais freqüentes

Acianogênicas

Comunicação interatrial

Incidência	Mais freqüente no sexo feminino
Tipo	Mais comum: *ostium secundum*
Clínica	Insuficiência cardíaca congestiva, arritmia e embolia paradoxal (forame oval patente)
Arritmias	Fibrilação atrial e *flutter* atrial
Investigação	ECG: Bloqueio incompleto de ramo direito Radiografia de tórax: Normal ou com aumento do tronco pulmonar e cavidades direitas com hiperfluxo pulmonar Ecocardiograma: Avalia localização, repercussão e, eventualmente, em adultos, o diagnóstico é feito pelo eco transesofágico Cateterismo: Terapêutico, com próteses (sem hipertensão pulmonar) Avaliação e cálculos de resistência pulmonar na hipertensão pulmonar (HP)
Correção	Sem hipertensão pulmonar: Cirurgia ou fechamento com prótese pelo cateterismo Com hipertensão pulmonar: Biópsia pulmonar para definição cirúrgica Na embolia paradoxal por forame oval patente: Risco para AVC. Realiza-se eco transesofágico e Doppler transcraniano para fechamento com prótese
Profilaxia para endocardite	Endocardite muito rara. Profilaxia não indicada
Gravidez	Sem contra-indicação, exceto com hipertensão pulmonar Sem contra-indicação para contracepção

Comunicação interventricular

Incidência	Cardiopatia congênita acianogênica mais comum em crianças De tamanho reduzido, é comum em adultos São classificadas em perimembranosa, via de entrada, via de saída e muscular Freqüentemente ocorre o fechamento espontâneo nas comunicações intraventriculares musculares
Clínica	Comunicações intraventriculares de pequeno tamanho geralmente são assintomáticas Comunicações intraventriculares grandes apresentam insuficiência cardíaca (ICC) e podem evoluir mais tardiamente para hiper-resistência pulmonar (sem sinais de ICC), com diminuição ou ausência do sopro, quando ocorre inversão do *shunt* (síndrome de Eisenmenger)
Arritmia	Rara
Investigação	ECG: Normal ou aumento biventricular em comunicações intraventriculares maiores com hipertensão pulmonar: sobrecarga do ventrículo direito Radiografia de tórax: Sem hipertensão pulmonar: cardiomegalia proporcional ao *shunt* e hiperfluxo pulmonar Com hipertensão pulmonar: área cardíaca pequena, pobreza de campos pulmonares periféricos e dilatação de TP Ecocardiograma: Visualização do defeito, tamanho e localização Avaliação da hipertensão pulmonar Cateterismo: Avaliação da resistência vascular pulmonar (RVP) e de lesões associadas Terapêutico
Correção	Sem hipertensão pulmonar: Cirurgia ou cateterismo para comunicação intraventricular muscular Com hipertensão pulmonar: Biópsia pulmonar para definição do tratamento
* CIV subaórtica predispõe a prolapso e lesão valvar aórtica com conseqüente regurgitação, às vezes necessitando de troca valvar[9]	
Profilaxia para endocardite	Sempre
Gravidez	Com hipertensão pulmonar: Contra-indicada Sem hipertensão pulmonar: Sem contra-indicação

Persistência do canal arterial

Incidência	Freqüente em prematuros e pacientes que apresentam rubéola congênita
Clínica	A repercussão depende do tamanho do defeito Assintomáticos ou com insuficiência cardíaca (pode evoluir para hipertensão pulmonar)
Arritmia	Nenhuma
Investigação	ECG: Normal ou com aumento das cavidades esquerdas Radiografia de tórax: Normal ou com aumento das cavidades esquerdas com hiperfluxo pulmonar Ecocardiograma: Confirma o diagnóstico e o grau de repercussão hemodinâmica Cateterismo: Terapêutico Avaliação de presença de hipertensão pulmonar
Correção	Sem hipertensão pulmonar: Cirurgia ou cateterismo Com hipertensão pulmonar: Biópsia pulmonar para definição do tratamento
Profilaxia para endocardite	Após fechamento completo, não é necessária. Caso contrário, a profilaxia está indicada
Gravidez	Sem contra-indicação, a não ser com hipertensão pulmonar

Estenose pulmonar

Incidência	10% das cardiopatias congênitas nos adultos
Classificação	Subvalvar, valvar e supravalvar
Clínica	A repercussão é determinada pelo grau de lesão (obstáculo) e pode evidenciar dispnéia e cansaço. As arritmias podem ocorrer nos casos de falência ventricular direita
Investigação	ECG: Sobrecarga do ventrículo direito e desvio do eixo para a direita
	Radiografia de tórax: Pode ser normal Estenose valvar: dilatação pós-estenótica TP Casos graves: fluxo pulmonar diminuído Ecocardiograma: Avalia o gradiente, a localização da estenose, a função do ventrículo direito e o tamanho do anel valvar Cateterismo: Terapêutico: dilatação da estenose valvar
Correção	Cirurgia em casos de anel displásico, estenose subvalvar ou supravalvar Valvoplastia pulmonar com cateter-balão em estenose valvar
Profilaxia para endocardite	Realizada
Gravidez	Exceto em casos de estenose pulmonar moderada a grave ou *shunt* D → E através do forame oval patente

Estenose aórtica

Incidência	Freqüentemente associada a valva aórtica bicúspide (1% a 2% da população)
	Pode ocorrer com outras lesões
Classificação	Subvalvar, valvar e supravalvar (síndrome de Willians)
Clínica	Lesão moderada a grave: dor precordial, síncope e risco de morte súbita
	Fibrilação ventricular e taquiventricular em obstrução grave (durante atividade física)
	Pode ser assintomático em lesões leves
Investigação	ECG: Sobrecarga de ventrículo esquerdo e alteração de repolarização
	Radiografia de tórax: Normal, com calcificação valvar ou com cardiomegalia em disfunção ventricular
	Ecocardiograma: Método de escolha Avalia função, área valvar, hipertrofia ventricular, gradiente valvar e grau de regurgitação
	Cateterismo: Terapêutico: dilatação valvar com balão Angiografia de coronárias

(continua)

Estenose aórtica

Correção	Cirurgia valvar: Ross
	Próteses/homoenxerto
	Cirurgia para correção de estenose subvalvar e supravalvar
	Cateterismo com dilatação valvar com balão
Profilaxia para endocardite	Sempre
Gravidez	Baixo risco para paciente assintomático com obstrução moderada e alto risco com obstrução grave

Coartação de aorta

Definição	Obstrução localizada após a emergência da artéria subclávia esquerda
Clínica	Hipertensão arterial
	Diminuição ou ausência de pulsos nos membros inferiores
	Claudicação de membros inferiores
	Insuficiência cardíaca
	Aterosclerose precoce
	Dissecção de aorta
Investigação	ECG: Sobrecarga de ventrículo esquerdo e alteração de repolarização
	Radiografia de tórax: Adulto: erosões da borda inferior dos arcos costais (sinal de Roesler)
	Cardiomegalia
	Dilatação da aorta ascendente
	Ecocardiograma: Diagnóstico, gradiente, função ventricular e lesões associadas
	RNM: Avalia a anatomia da aorta
	Método de escolha
	Cateterismo: Terapêutico com cateter-balão ou stent
Correção	Com hipertensão arterial gradiente > 30 mmHg ou coarctação de aorta grave
	Cirurgia com anastomose término-terminal
	Cateterismo: balão ou *stent*
Profilaxia para endocardite	Em todos os casos
Gravidez	Corrigir, se possível, antes da gravidez
	Evitar anticoncepcional com estrogênio
	Retardo de crescimento
	Aumenta risco de aborto espontâneo

Cianogênicas

As cardiopatias congênitas cianogênicas predispõem a várias complicações, algumas graves, entre elas: poliglobulia, alterações da coagulação, hemoptise, abscesso cerebral, acidente vascular cerebral e alterações do metabolismo da uréia, predispondo a gota. Também não é incomum encontrarmos adultos portadores de cardiopatia congênita e cianose decorrentes de síndrome de Eisenmenger ou de doenças cianogênicas, como tetralogia de Fallot, TGA e ventrículo único com estenose pulmonar.[10,11]

Tetralogia de Fallot

Incidência	Cardiopatia congênita cianogênica comum em adultos jovens
Definição	Comunicação interventricular + dextroposição de aorta (< 50%) + estenose pulmonar infundibular + hipertrofia de ventrículo direito
Clínica	Cianose Crises de hipóxia freqüentes em crianças Acompanhamento no pós-operatório da insuficiência pulmonar total residual (insuficiência cardíaca e arritmia) ou estenose pulmonar residual
Investigação	ECG: SVD com desvio de eixo para direita Radiografia de tórax: Pré-operatório: área cardíaca tamanho nl, TP escavado, hipofluxo pulmonar Pós-operatório: insuficiência pulmonar total (cardiomegalia) Ecocardiograma: Confirma diagnóstico do pós-operatório: avaliação de insuficiência pulmonar ou estenose pulmonar e função do ventrículo direito
Investigação	Cateterismo: Pré-operatório: avaliação da árvore pulmonar Detecção de anomalia de coronária Tratamento com *stent* em artérias pulmonares Teste cardiopulmonar: Avaliação da função do ventrículo direito em pós-operatório com IP total
Correção	Cirurgia com comissurotomia pulmonar ou ampliação com monocúspide na via de saída do ventrículo direito (insuficiência pulmonar residual) Correção de insuficiência pulmonar total: homoenxerto ou próteses
Profilaxia para endocardite	Sempre
Gravidez	Sem contra-indicação para gravidez em pacientes com bom resultado cirúrgico Monitorizar função ventricular e arritmia Sem adição de risco ao feto

Anomalia de Ebstein

Definição	Patologia com amplo espectro de variação anatômica que determina a intensidade dos sintomas Caracteriza-se pela implantação baixa dos folhetos da valva tricúspide, ficando o ventrículo direito com “porção atrializada” e de pequeno tamanho
Clínica	Pode ser assintomático Com insuficiência da valva tricúspide importante: insuficiência cardíaca e cianose através do shunt AD → AE pela comunicação interatrial Arritmia (freqüente Wolff-Parkinson-White)
Investigação	ECG: Normal ou arritmia (Wolff-Parkinson-White) Radiografia de tórax: Aumento do átrio direito Cardiomegalia Ecocardiograma: Anatomia e grau de regurgitação de valva tricúspide, tamanho do ventrículo direito e associações de lesões Cateterismo: Raro, a não ser para angiografia coronária em pacientes adultos
Correção	Indica-se a correção cirúrgica quando ocorre intolerância aos exercícios, piora da função ventricular, aumento da cianose e arritmia Cirurgia: plastia valva tricúspide ou troca Ablação
Profilaxia para endocardite	Em todos os casos
Gravidez	Bem tolerado, exceto com cianose e falência ventricular Feto com risco em cianose materna

Coração univentricular (cirurgia tipo Fontan)

Definição	Procedimento paliativo em coração univentricular, no qual o retorno venoso sistêmico é dirigido diretamente para o pulmão, através do desvio das cavas
Clínica	Pré-operatório: Depende das determinantes anatômicas Com obstrução do fluxo pulmonar: cianose Sem obstrução do fluxo pulmonar: insuficiência cardíaca Pós-operatório: Cavo pulmonar total: sem cianose Cavo pulmonar total fenestrado: cianose leve Variante incompleta: Glenn = cianose e suas complicações tardias (hiperviscosidade sangüínea, abscesso cerebral, fenômenos tromboembólicos e função ventricular) Freqüentemente associada a enteropatia perdedora de proteína (edema de membros inferiores, ascite)
Investigação	ECG: Depende da anatomia e lesão associada Radiografia de tórax: Cardiomegalia ou área cardíaca normal Ecocardiograma: Pré-operatório: diagnóstico, lesões associadas, função ventricular e regurgitação valvar Pós-operatório: avaliação da função ventricular, regurgitação da valva atrioventricular, detecção de possíveis obstruções das conexões das cavas, presença de trombos (eco transesofágico) e presença de fístulas pulmonares Cateterismo: Pré-operatório: avaliação da árvore pulmonar; cálculos de resistência pulmonar, sistêmica e detecção de fístulas pulmonares Pós-operatório: em deterioração clínica, avaliação hemodinâmica e angiografia
Correção	Antes de 6 m: Cirurgia paliativa Com hiperfluxo: Bandagem pulmonar Com cianose: Blalock-Taussig 6 m: Glenn (VCS → APD) 3a-4a: Cavo pulmonar total: fenestrada = aumento da pressão pulmonar Sem fenestração: Pressão pulmonar normal Falência de cavo pulmonar total: Transplante cardíaco
Profilaxia para endocardite	Todos
Gravidez	Possível em pacientes perfeitamente selecionados Risco alto materno em falência de CPT Alta taxa de aborto Evitar pílula com estrogênio com FE < 40%, *shunt* residual ou contraste espontâneo em átrio direito Cuidado e acompanhamento intensivo

Síndrome de Marfan

Introdução	Anormalidade do gene fibrilina no cromossoma 15q Herança autossômica dominante
Características	Dilatação da raiz da aorta, prolapso de valva mitral, regurgitação mitral, regurgitação aórtica e dissecção da aorta
Investigação	ECG: Pode ser normal Radiografia de tórax: Pode ser normal ou evidenciar dilatação da raiz da aorta Ecocardiograma: Acompanhamento de dilatação da raiz da aorta e avaliação de valva mitral e aórtica Cateterismo: Raramente utilizado
Tratamento	Cirurgia: diâmetro da aorta > 55 mm ou aumento rápido do diâmetro (pode ocorrer substituição da raiz da aorta e valva) Plastia válvula aórtica ou mitral β-bloqueador para conter dilatação aorta Cirurgia de urgência para dissecção da aorta

(continua)

Profilaxia para endocardite	Para regurgitação valvar e no pós-operatório de cirurgia aórtica
Gravidez	Contra-indicada em aorta > 45 mm Gestação: problemas duplos – complicações cardiovasculares (dilatação aorta, regurgitação mitral, ICC, dissecção proximal e distal da aorta com envolvimento das artérias ilíacas e coronárias) e alto risco de ter crianças que herdam a condição Mulheres com envolvimento cardíaco significativo devem ser aconselhadas a não conceber Usar β-bloqueadores para reduzir taxa de dilatação aorta Cesárea deve ser a preferência

Transposição das grandes artérias: pós-operatório

Definição	Concordância atrioventricular e discordância ventriculoarterial Lesões associadas (CIA, CIV, PCA e EP) Correção cirúrgica em nível atrial: Senning ou Mustard Correção anatômica: cirurgia de Jatene (mais realizada) Com EP não-tratável: Rastelli
Clínica	Pacientes pós-Senning: o VD permanece como sistêmico e pode ocorrer disfunção ventricular direita, arritmia e insuficiência tricúspide → ICC Pacientes submetidos a Jatene: estenose na neopulmonar ou neoaorta e isquemia miocárdica Pacientes submetidos a cirurgia de Rastelli: obstrução ou tamanho inadequado do tubo na evolução
Investigação	ECG: Depende da correção cirúrgica Normal: apresentar arritmias supraventriculares ou ventriculares; sinais de isquemia (operação de Jatene, pela translocação das coronárias) Radiografia de tórax: Normal ou cardiomegalia Ecocardiograma: Avaliação da função ventricular e defeitos residuais RNM: Avaliação de função ventricular e artérias pulmonares Teste cardiopulmonar: Avaliação da função, reserva miocárdica e arritmia no esforço Cateterismo: Terapêutico (dilatação da estenose com balão ou *stent*) Possível avaliação de novos sintomas
Tratamento	Cateterismo (balão ou *stent*) Correção cirúrgica de defeitos residuais Falência de ventrículo direito pós-Senning: bandagem arterial pulmonar (preparo de ventrículo esquerdo) e posterior operação de Jatene Transplante cardíaco
Profilaxia para endocardite	Em todos os casos
Gravidez	Na maioria dos casos não é contra-indicada Monitorizar função ventricular

TCGA

Definição	Discordância atrioventricular e discordância ventriculoarterial, o que permite fluxo sangüíneo com direcionamento adequado, porém a evolução da função ventricular direita é desfavorável Lesões associadas (CIA, CIV, PCA, EP ou atresia pulmonar) e são essas lesões que levam a correção cirúrgica
Clínica	Depende da lesão associada: Disfunção ventrículo direito e insuficiência tricúspide: insuficiência cardíaca BAVT na evolução atual ou após cirurgia: comunicação interventricular
Investigação	ECG: Depende de lesão associada BAVT Radiografia de tórax: Depende das lesões associadas Dextrocardia: freqüente Cardiomegalia Ecocardiograma: Avaliação da função ventricular e lesões associadas Holter: Arritmias ventriculares Cateterismo: Avaliação das lesões e repercussão pulmonar
Tratamento	Cirurgia para lesões associadas Plastia valvar tricúspide *Double switch*
Profilaxia para endocardita	Em todos os casos
Gravidez	Não é contra-indicado em pacientes assintomáticos Monitorizar função ventricular e ritmo cardíaco Evitar pílula com estrogênio se cianose ou com hipertensão pulmonar

Síndrome de Eisenmenger

As patologias que levam a hiperfluxo pulmonar significativo podem ocasionar lesão vascular pulmonar irreversível e, nesses casos, a resistência vascular pulmonar se eleva, igualando ou até superando os níveis sistêmicos e invertendo o *shunt*, o que ocasiona o surgimento de cianose, característica da síndrome de Eisenmenger. Quando este quadro se estabelece, a cirurgia para correção da patologia está contra-indicada e, nesses casos, discute-se a possibilidade de transplante cardiopulmonar.

Ao exame físico, o sopro diminui ou desaparece, a segunda bulha torna-se palpável e hiperfonética e a cianose fica evidente. Os sintomas de ICC diminuem e, à radiografia de tórax, a área cardíaca é normal, com tronco e ramos pulmonares dilatados, contrastando com a "pobreza" de vasculatura pulmonar periférica. O eletrocardiograma mostra sobrecarga ventricular direita importante. Realiza-se cateterismo cardíaco para avaliação da resistência vascular pulmonar e biópsia pulmonar para a definição da possibilidade cirúrgica. Em geral, após o diagnóstico, a taxa de sobrevida é de 80% após dez anos, 77% com quinze anos e 42% aos 25 anos.

Esses pacientes evoluem com poliglobulia, podendo apresentar sintomas como cefaléia, e necessitam eventualmente de hemodiluição para evitar hiperviscosidade sangüínea, abscesso cerebral e fenômenos tromboembólicos (HT > 65% e Hb > 20 g/dl).

Deve-se evitar queda súbita da resistência vascular sistêmica quando ocorre anestesia, pois aumenta *shunt* D → E, levando a maior cianose e acidose metabólica, o que perpetua o quadro de queda da resistência vascular sistêmica.

A utilização de anticoagulação nestes pacientes é difícil e controversa (os riscos podem pesar mais que qualquer benefício).

A gravidez é contra-indicada em virtude das altas taxas de morbidade e mortalidade materno-infantil.[12-14]

Cuidados especiais

Cirurgia não-cardíaca

A grande maioria destes pacientes é constituída por sobreviventes de cirurgia cardíaca realizada na infância que atingiram a idade adulta e, no decorrer de suas vidas, é possível que venham a necessitar de algum tipo de cirurgia não-cardíaca.[4-6] Nestes casos, é de suma importância que se tenha conhecimento da cardiopatia de base, do seu grau de complexidade, se o paciente já foi submetido a cirurgia cardíaca prévia (paliativa ou corretiva) e qual procedimento realizado, se persistiu com alguma lesão residual e o seu grau de repercussão hemodinâmica, e se houve ou não comprometimento da função miocárdica, se persiste em uso de medicamentos e quais, se faz uso de marca-passo ou não. O planejamento pré-

operatório deve incluir uma avaliação com especialistas nesse grupo de pacientes adolescentes ou adultos.[15]

Os riscos da operação devem incluir os riscos de instabilidade hemodinâmica, hemorragia, hipotensão e hipovolemia, além da possibilidade de endocardite.[16-18]

Na maioria das vezes, faz-se necessária avaliação com testes funcionais, como eletrocardiograma e ecocardiograma. O ecocardiograma é essencial para demonstrar a morfologia, o grau de repercussão hemodinâmica em caso de cardiopatias não operadas e naquelas operadas e que persistiram com lesão residual e para avaliar a função miocárdica. Outros exames específicos como outras modalidades de ecocardiograma, cateterismo cardíaco, teste ergométrico, Holter de 24 horas poderão ser realizados, quando indicados.

Entre os exames gerais, o hemograma é importante principalmente nos pacientes cianóticos, pois nestes, tanto a anemia quanto a policitemia podem necessitar de tratamento prévio. Recomenda-se transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos em caso de anemia para manter Hb > 15 g/dl e Ht > 45% e sangria nos casos de policitemia para manter o nível do Ht < 65%, com a finalidade de reduzir os riscos de sangramento e/ou fenômenos tromboembólicos nestes últimos e crise de hipóxia nos casos com anemia. Pacientes cianóticos podem evoluir com hiperuricemia.

Em casos de grande emergência cirúrgica, a avaliação pré-operatória muitas vezes se torna limitada a exames simples e críticos, como avaliação dos sinais vitais cardiovasculares, estado de volemia, função renal, eletrólitos, hematócrito e ECG. Nesses casos, somente os exames e intervenções essenciais são indicados até que se resolva a urgência cirúrgica; em algumas circunstâncias uma avaliação mais detalhada deve ser realizada após a cirurgia.

Pacientes com lesões obstrutivas significativas (estenose aórtica, coarctação da aorta e estenose pulmonar) estão sujeitos a hipotensão intra-operatória, especialmente se a função ventricular estiver deprimida, e devem ser monitorados cuidadosamente. Já aqueles operados previamente são vulneráveis a arritmias e deterioração hemodinâmica e recomenda-se a abordagem multidisciplinar, visando minimizar as complicações.

Riscos anestésicos

A rigor, todos os riscos anestésicos encontrados para reoperação de cirurgia cardíaca são igualmente aplicáveis à cirurgia não-cardíaca; a diferença é que na última instância o paciente é freqüentemente tratado por clínico e anestesista que não estão familiarizados com o real significado da cardiopatia congênita, não tendo conhecimento, conseqüentemente, da sua história natural e das possíveis complicações pós-operatórias. Para diminuir a morbidade é fundamental que se tenha familiaridade com as modificações ocorridas na fisiologia, de forma a permitir a escolha mais adequada do tipo de anestesia.[4-7,9,10]

Com o objetivo de atingir o melhor resultado, a interação multidisciplinar entre anestesista, cardiologista, clínico, cirurgião geral e cirurgião cardíaco é fortemente recomendada na avaliação de riscos e na tomada da decisão estratégica, na escolha do melhor momento para o tratamento e se há ou não necessidade de se realizar antes da cirurgia não-cardíaca algum tipo de procedimento cardiovascular.

Algumas vezes, antes de se submeter à cirurgia não-cardíaca, o paciente poderá necessitar de algum procedimento cardíaco, por cirurgia ou pelo cateterismo intervencionista, no intuito de diminuir a morbidade. Não existe disponível na literatura nenhum estudo sistematizado para avaliação de risco de cirurgia não-cardíaca em pacientes com cardiopatia congênita, seja ela corrigida ou não.[9] Em alguns estudos para avaliar a função ventricular no pós-operatório de correção de fechamento de CIV ou PCA notou-se que, após cinco anos de pós-operatório, a vasorreatividade do leito vascular pulmonar ainda permanecia anormal, aumentando a pressão da artéria pulmonar em vigência de hipóxia.[12]

Sabe-se também que pacientes com cardiopatia congênita podem apresentar reserva cardíaca reduzida durante o esforço, e em estudos pós-operatórios de tetralogia de Fallot e coarctação da aorta foram encontrados achados consistentes com disfunção ventricular subjacente.[13,14,19] Essas observações devem ser consideradas quando esses pacientes forem avaliados antes de cirurgia não-cardíaca, pois estariam predispostos a crises de hipertensão pulmonar no primeiro caso e disfunção ventricular nos demais.

Os pacientes que foram submetidos a correção cirúrgica primária precocemente, o que vem ocorrendo com maior freqüência nos dias atuais, estão menos inclinados a disfunção ventricular no pós-operatório por causa da melhoria nas técnicas cirúrgicas.

Pacientes com síndrome de Eisenmenger

Nos pacientes portadores da síndrome de Eisenmenger, ou seja, pacientes com doença vascular pulmonar obstrutiva já estabelecida, a queda súbita da resistência vascular sistêmica relacionada à anestesia geral pode ter conseqüências desastrosas, uma vez que a hipotensão sistêmica resulta em aumento do s*hunt* da direita para a esquerda, predispondo ao desenvolvimento de acidose metabólica, que pode levar conseqüentemente a diminuição da resistência vascular sistêmica. Esse ciclo deve ser reconhecido de pronto e adequadamente tratado. Em situação análoga, como durante o trabalho de parto em mulheres portadoras da síndrome de Eisenmenger, a mortalidade periparto é muito elevada e tem sido relatada entre 30% e 70%.[12-14] É importante ressaltar que o uso de medicamentos comuns em cardiopatas, como diuréticos, vasodilatadores e antiarrítimicos, pode levar a efeitos deletérios nesses pacientes.

Pacientes portadores de cardiopatia cianogênica

Este é o outro grupo de pacientes em que a queda da resistência vascular sistêmica pode ser desastrosa: é formado por portadores de *shunt* D → E e estenose pulmonar, como na tetralogia de Fallot e outras cardiopatias congênitas que se assemelham à sua fisiologia, e que não foram submetidos a cirurgia prévia. Alterações hemodinâmicas similares após queda da resistência vascular sistêmica podem induzir a crises de hipóxia severa.

Esses pacientes requerem monitorização hemodinâmica meticulosa peri, intra e pós-operatória, evitando agentes anestésicos vasodilatadores sistêmicos, hipóxia, hiperventilação, hipovolemia e sangramentos abundantes. Também podem apresentar efeitos deletérios ao uso de diuréticos, agentes inotrópicos e vasodilatadores.[20]

Outras complicações

Complicações relacionadas a alterações hematológicas

Além dos pacientes em uso de anticoagulantes, os pacientes cianóticos também apresentam alteração da hemostasia, apresentando assim maior risco para sangramentos. Policitemia, trombocitose e outras condições que aumentam a viscosidade sangüínea podem aumentar o risco de tromboembolismo e/ou hemorragia. Outros podem apresentar plaquetopenia. Medidas preventivas adequadas para redução de riscos devem ser consideradas e adaptadas individualmente a cada paciente.

Para pacientes cianóticos que forem submetidos a cirurgia recomenda-se, profilaticamente, a realização de sangria, caso o nível do hematócrito (Ht) seja > 65%, isto para minimizar as anormalidades hemostáticas no intra e no pós-operatório. Em pacientes adultos, sangrias de 500 ml, com reposição simultânea de volume com soro fisiológico podem ser realizadas a cada 24 horas até que o nível do Ht diminua abaixo de 65%. O sangue retirado pode ser guardado para transfusão autóloga, se necessário.[4,6]

A anemia, por sua vez, aumenta o trabalho cardíaco, leva à queda da resistência vascular sistêmica e, dessa forma, também agrava e pode desencadear crises de cianose nesses pacientes. Transfusão de sangue antes da cirurgia, para manter HB > 15 g/dl, pode reduzir a morbidade nesses pacientes, e no ato cirúrgico fazer reposição sangüínea quando necessário. Em alguns pacientes, procedimento intervencionista pelo cateterismo antes da cirurgia pode melhorar a hipóxia, levando à redução do hematócrito e dos distúrbios de coagulação.[7] Os anticoagulantes orais devem ser suspensos cinco dias antes, para procedimentos maiores, e para os pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos recomenda-se que sejam mantidos com heparina.

Complicações relacionadas ao ritmo cardíaco

Muitos pacientes com cardiopatias congênitas podem ser de alto risco para desenvolver arritmias cardíacas e disfunção miocárdica, mesmo que temporária, por ação de agentes anestésicos. O cirurgião deve ter conhecimento prévio da presença de marca-passo ou desfibrilador, pois estes podem ser afetados durante o ato cirúrgico por interação eletromagnética durante a utilização de eletrocautério ou da cardioversão elétrica, bem como por distúrbios metabólicos e agentes anestésicos que podem alterar o limiar de sensibilidade e de estimulação. Esses problemas podem ser minimizados se algumas medidas preventivas forem tomadas, como avaliação do marca-passo ou do desfibrilador antes e após o procedimento cirúrgico. O desfibrilador deve ser desligado imediatamente antes e ligado imediatamente após a cirurgia.

Complicações relacionadas à função miocárdica

Alguns pacientes, principalmente os que foram submetidos a correção cirúrgica da cardiopatia congênita mais tardiamente, podem apresentar algum grau de disfunção miocárdica e vir a necessitar de agentes vasoativos, por deterioração da função por agentes anestésicos depressores da função miocárdica.

Risco de embolia

Acesso endovenoso e infusão de agentes devem ser feitos com o maior cuidado em pacientes com *shunts* intracardíacos, pois ar ou qualquer outro agente embólico pode atingir a circulação sistêmica.

Profilaxia para endocardite

Profilaxia para endocardite bacteriana é usualmente indicada para os pacientes com cardiopatia congênita não-corrigida ou com lesão residual, conforme discutido nas lesões específicas. A escolha do antibiótico é ditada pelo procedimento cirúrgico ou intervencionista a ser realizado, seguindo as últimas recomendações da American Heart Association (AHA).[16]

Aspectos psicossociais

Além dos cuidados com os problemas clínicos e cirúrgicos, o especialista que cuida de adolescentes e adultos com cardiopatia congênita deve se preocupar com os aspectos psicossociais dessa população, incluindo ansiedade pela condição cardiológica, prognóstico e dificuldades em interações sociais, como emprego, seguro e atividade física.[21-25]

Existem organizações de pacientes, em vários países da Europa, buscando informações médicas e também seus direitos educacionais e profissionais.

Resumo

A população de adolescentes e adultos com cardiopatia congênita é crescente graças às grandes inovações tecnológicas que permitiram avanços nos métodos diagnósticos, melhor conhecimento das cardiopatias congênitas, melhoria do tratamento clínico, surgimento da terapêutica intervencionista percutânea, aperfeiçoamento dos cuidados intensivos e dos resultados cirúrgicos, aumentando assim a sobrevida destes pacientes. Algumas cirurgias apresentam resultados excelentes, enquanto outras, usualmente em portadores de cardiopatia congênita complexa, podem evoluir para lesões residuais importantes que ainda necessitarão de tratamento clínico e/ou cirúrgico ou pela hemodinâmica durante o seguimento. Entre outro grupo de pacientes, estão os pacientes não operados, que são diagnosticados ou encaminhados aos serviços especializados tardiamente. Alguns destes apresentam hipertensão pulmonar importante, ou já desenvolveram a síndrome de Eisenmenger e, portanto, são inoperáveis, enquanto outros que se apresentam com cardiopatia como a comunicação interatrial, que costuma ser pouco sintomática nas primeiras duas décadas de vida, ou cardiopatias complexas balanceadas por algum grau de estenose pulmonar, que ainda poderão ser operados, mas sem a certeza do benefício da correção, pois estão predispostos a apresentar arritmia cardíaca e disfunção ventricular.

A realização de cirurgia não-cardíaca em adultos com cardiopatia congênita, quando realizada após avaliação adequada, com bom entrosamento do cardiologista, do anestesista e do cirurgião, pode ser altamente segura.

Para que se possa oferecer a melhor abordagem, seja ela qual for, para esse grupo de pacientes, devemos continuar a buscar a formação de centros especializados para o atendimento aos adolescentes e adultos com cardiopatia congênita tratada ou não na infância, que cursam com lesões residuais ou hipertensão pulmonar. Além do aspecto técnico, não se pode desconsiderar a qualidade de vida desses pacientes, incluindo aspectos psicossociais e cognitivos.

Bibliografia

1. Gatzoulis M, Therrien J, Pantely G, Swan L. Adult congenital heart disease: A practical guide, 2005.
2. Mac Mahon B, Mc Keown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with heart disease. Br Heart J 1953; 15:121.
3. Emmanouilides G, Allen H, Riemenschneider T, Gutgesell H. Moss e Adams. Doenças do coração na criança e no adolescente. Rio de Janeiro: Médica Científica, 2000. p 756.
4. Deanfield JE, Cullens, S Celemajer, DS. Congenital heart disease in adolescents and adults. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Tynan M (eds.). Paediatric cardiology, 2ed. New York: Churchill Livingstone, 2002; 1893-29.
5. Mott AR, Fraser Jr CD, Mckenzie ED, et al. Perioperative care of adult with congenital heart disease in a free-standing tertiary pediatric facility. Pediatr Cardiol 2002; 23:624-30.
6. Terrien J, Webb G. Clinical update on adults with congenital heart disease. Lancet 2003; 362:1942.
7. Somerville J. Grown-up congenital heart disease medical demandslook back, look forward 2000. Thorac Cardiovasc Surg 2001; 49:21-6.
8. European Society of Cardiology: The task force on the management of grown up congenital heart disease. European Heart Journal (2003) 24;1035-84.
9. Lueker R, Vogel J, Blounts S Jr. Cardiovascular abnormalities following surgery for left-to-right *shunts*: observations in atrial septal defects, ventricular septal defects, and patent ductus arteriosus. Circulation 1969; 40:785-801.
10. Dearani J, Danielson G, et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. Ann Thorac Surg 2003; 75:399-410.
11. Jatene AD, Fontes Vf, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galanter M, Souza J. Successful anatomic correction of the transposition of the great vessels. A preliminary report. Arq Bras Cardiol 1975; 28:461-4.
12. Sa M, Moshkovitz Y, Jagdish B, David T. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to tha Ross procedure. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 588-94.
13. Greenberg S, Marks L, Eshaghpour E. Evaluation of magnetic resonance imaging in coarctation of the aorta: the importance of multiple imaging planes. Pediatr Cardiol 1997; 18:345-9.
14. Iserin L. Cyanotic heart disease in the adults. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95:1100-3.
15. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, et al. Non cardiac surgery in Eisenmenger syndrome. J Am Coll Cardiol 1999; 33:227.
16. Dajani, AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. Circulation 1997; 96:358-66.
17. Webb G, Burrow F. The risk of non cardiac surgery. J Am Coll Cardiol 1991; 18:323-5.
18. ACC/AHA Guideline update on perioperative cardiovascular evaluation of noncardiac surgery. Eagle, et al. ACC/AHA Practices Guidelines 2002.
19. Lovell A. Anesthetic implication of grown-up congenital heart disease. Br Anaesth 2004; 93:129-39.
20. Finck S, Puga F, Danielson G. Pulmonary insertion during reoperation of tetralogy of Fallot. Ann Thorac Surg 1988; 45:610-3.
21. Horner T,Liberthson R, Jellinek MS. Psychosocial profile of adults with complex congenital heart disease. Mayo Clin Proc 2000; 75:31-6.
22. Saliba Z, Butera G, Bonner D, et al. Quality of life and perceived health status in surviving adults with univentricular heart. Heart 2001; 86:69-73.
23. Daliento L, Somerville J, Presbítero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. Eur Heart J 1998; 19:1845-53.
24. Somerville. The woman with congenital heart disease. Eur Heart J 1998; 19:1766-75.
25. Nelson G, Gales EG, Blunt A. Eisenmenger´s syndrome and pregnancy. Med J Aust 1971; 1:431-4.
26. Maron BJ, Humphries JO, Rowe RD, Mellits ED. Prognosis of surgically corrected coarctation of the aorta: a 20-year post-operative appraisal. Circulation 1973; 47:119-26.
27. James FW, Kaplan S, Schwartz DC, Chou TC, Sandker MJ, Naylor W. Response to exercise in patient after total surgical correction of Tetralogy of Fallot. Circulation 1976; 54:671-9.
28. Li W, Sommerville J. Atrial flutter in grown-up congenital heart (GUCH) patients. Cinical characteristics of affected population. Int J Cardiol 2000; 75:129-37.

Capítulo 9

Hipertensão Arterial Pulmonar e sua Forma Idiopática

Alessandra Costa Barreto
Antonio Augusto Lopes

Pontos-chave

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara, de caráter progressivo, que cursa com elevação das pressões e resistência na vasculatura pulmonar.
A HAP idiopática tem componente genético bem estabelecido, sendo a mutação no BMPR2 a mais conhecida.
Os mecanismos que causam a doença envolvem um substrato genético, assim como evidências de componentes inflamatórios, de proliferação celular, de trombose e de disfunção endotelial.
Na suspeita de HAP, é imprescindível a busca do diagnóstico etiológico, que orientará o tratamento.
Avaliações antes e depois de instituído um tratamento são obrigatórias.

Introdução

Em 1951, o primeiro relato de variáveis hemodinâmicas em casos de hipertensão pulmonar sem etiologia evidente deu origem ao nome da doença conhecida por *hipertensão pulmonar primária*.[1] O estudo de doenças com esclerose pulmonar, porém, teve seu início no final do século IX.[2] Um grande avanço no entendimento da doença ocorreu no final da década de 1960, quando o uso do inibidor de apetite fumarato de aminorex provocou uma epidemia da doença.[3] Em 1973, a Organização Mundial da Saúde realizou uma conferência em que o entendimento da clínica e da patologia da hipertensão pulmonar foram o enfoque. Uma segunda conferência realizada 25 anos depois, em 1998 (Evian, França), idealizou uma classificação baseada na etiologia das doenças que transcorrem com hipertensão pulmonar. Nos últimos anos, mais precisamente na última década, muito se progrediu no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão pulmonar, inclusive no campo genético, o que motivou o recente Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, em 2003 (Veneza, Itália), no qual foram avaliados os novos achados na fisiopatologia e no tratamento da doença. Foi precisamente esse avanço no conhecimento da doença que levou à descoberta de novos agentes terapêuticos, que atuam tanto no processo de vasodilatação como no remodelamento vascular pulmonar, permitindo melhora na qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença.

Definição

A hipertensão pulmonar é uma síndrome clínica e hemodinâmica, resultante do aumento na resistência vascular pulmonar (RVP), em geral causada por mecanismos mistos envolvendo vasoconstrição e remodelamento da parede arterial/arteriolar.[4] Considera-se hipertensão pulmonar a presença de uma pressão média da artéria pulmonar (PMAP) acima de 25 mmHg ao repouso e de 30 mmHg ao exercício.[5] Vale salientar que esses valores referem-se a medidas realizadas de forma invasiva, por estudo hemodinâmico. Outro ponto a ser levado em consideração é o achado de uma PSAP acima de 40 mmHg em 6% dos indivíduos normais acima dos cinqüenta anos de idade, e em 5% dos indivíduos com índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2.[6]

A hipertensão pulmonar é um termo geral, que indica aumento na pressão vascular do pulmão por causas diversas. Tende-se a nomear erroneamente de hipertensão arterial pulmonar (HAP) qualquer evidência de elevação na pressão vascular pulmonar. A HAP é um segmento da hipertensão pulmonar, composto de um grupo de entidades, das quais faz parte a forma idiopá-

tica da doença, anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária (Tabela I).

Tabela I. Classificação clínica de hipertensão pulmonar revisada no 3º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar (Veneza, 2003)

Hipertensão arterial pulmonar
Idiopática
Familial
Relacionada a:
- doenças do tecido conjuntivo
- cardiopatias congênitas
- hipertensão portal
- infecção pelo vírus HIV
- drogas e toxinas
- outros
HAP com significante envolvimento venoso e/ou capilar
- venopatia oclusiva pulmonar
- hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Hipertensão pulmonar por doença do coração esquerdo
Doença cardíaca atrial ou ventricular esquerda
Valvulopatia
Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Doença pulmonar intersticial
Distúrbios do sono
Doenças que cursam com hipoventilação alveolar
Exposição crônica a grandes altitudes
Anormalidades do desenvolvimento
Hipertensão pulmonar por doença trombótica e/ou embólica crônica
Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
Obstrução das artérias pulmonares distais
Embolia pulmonar de origem tumoral, parasitas, corpo estranho
Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose, linfangiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatias, tumores, mediastinite fibrosante)

Epidemiologia

A HAP é uma doença rara, cujo melhor conhecimento, além de promover avanço na terapêutica, também favoreceu seu reconhecimento, o que fez aumentar os números referentes à sua incidência em todo o mundo. A HAP tem prevalência bastante variável dependendo da região, podendo-se considerar uma estimativa de quinze casos por milhão de habitantes. Entretanto, há países em que o número de casos pode chegar a cerca de setenta por milhão. Estima-se que a forma idiopática ocorra anualmente em torno de sete casos por milhão em todo o mundo.[7] Essa incidência aumentará se forem consideradas todas as formas do grupo, porém aguardam-se dados oficiais que confirmem esses números. Afeta mais mulheres que homens, em uma proporção de 1,7:1. Pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum entre a terceira e a quarta décadas da vida. Na forma idiopática, apresenta herança autossômica dominante, com penetrância de 10% a 20%, e antecipação genética, ou seja, o início da doença pode ocorrer em idades mais precoces nas sucessivas gerações.[8,9] A sintomatologia em geral instala-se um a dois anos antes da comprovação diagnóstica. Quando não tratada, costuma ter sobrevida de aproximadamente três anos a partir de seu diagnóstico, ou um ano, nos casos com falência ventricular direita.[5] Em idades precoces, tem caráter mais agressivo e pior prognóstico.[10]

Etiologia

O termo hipertensão pulmonar refere-se à síndrome clínica que decorre de várias entidades nosológicas que podem cursar com o aumento na RVP por diferentes mecanismos. A classificação da hipertensão pulmonar visa a dividir essas entidades em subgrupos que compartilhem semelhanças quanto à etiologia, ou seja, mecanismo fisiopatológico e apresentação clínica, bem como orientação terapêutica (Tabela I). O primeiro subgrupo é chamado de hipertensão arterial pulmonar, objeto de discussão do presente capítulo e sem dúvida o mais amplamente estudado. Este subgrupo é dividido em cinco categorias, incluindo-se as formas idiopática esporádica e familial, doenças do tecido conjuntivo, cardiopatias congênitas, hipertensão portal, vírus da imunodeficiência humana (HIV), drogas e toxinas, HAP com envolvimento venoso e/ou capilar pulmonar e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Apesar do desconhecimento dos mecanismos exatos responsáveis pelo aparecimento das lesões, esse subgrupo, como já dito, é semelhante quanto aos achados morfológicos e clínicos, bem como à resposta a vasodilatadores.[11]

Os outros quatro grupos da classificação da hipertensão pulmonar são relacionados à doença do coração esquerdo, doença pulmonar e/ou hipóxica, doença trombótica e/ou embólica crônica, e um último grupo chamado de miscelânea, composto de diversas entidades que não se encaixam em nenhum dos grupos citados anteriormente.

Fisiopatologia

O conhecimento de mecanismos que levam ao aumento do tônus vascular e remodelagem da parede ar-

terial e arteriolar pulmonar obteve progresso nas últimas décadas, principalmente com relação a alterações genéticas e substâncias vasodilatadoras. Estudos em modelos animais que mimetizam as alterações conseqüentes a hipóxia e inflamação permitiram avanço na compreensão de alterações biológicas que levam à perda da homeostase vascular pulmonar causando vasoconstrição, proliferação celular, redução do lúmen arterial/arteriolar e trombose. Embora a maior parte dos mecanismos que serão citados adiante tenham sido estudados a partir de modelos experimentais, no cenário principalmente da HAP idiopática, muitos mecanismos estão presentes em outras formas de HAP e mesmo de hipertensão pulmonar em geral.

Substrato genético

O estudo de famílias com HAP levou à descoberta da associação da forma idiopática da doença com algumas alterações genotípicas. A mais conhecida delas é a mutação no gene que codifica o receptor do tipo dois da proteína morfogenética óssea,[12] o BMPR2, membro da superfamília TGF-β envolvido no processo de diferenciação e proliferação celular e apoptose.[13] Acredita-se que a mutação no receptor leve à perda de mecanismos antiproliferativos nas células musculares lisas da vasculatura pulmonar. Cerca de 50% dos indivíduos com a forma familial da HAP apresentam a mutação, sendo essa taxa de 26% nos indivíduos portadores da forma idiopática esporádica.[14] Especula-se se há um fator desencadeante para o desenvolvimento da doença, pois nem todos os indivíduos portadores da mutação desenvolvem HAP.[15]

Outras alterações genéticas são encontradas em portadores de HAP, como a quinase ativina símile do tipo 1 (ALK-1), também da família TGF-β, e que está mais relacionada com a forma da doença associada a telangiectasia hemorrágica hereditária.[16]

Serotonina

Principal componente dos grânulos densos das plaquetas, a 5-hidroxitriptamina (5-HT), ou serotonina, exerce sua função a partir da ligação com seu receptor (5-HTR) e seu transportador (5-HTT). Nas células musculares lisas dos vasos pulmonares está associada à vasoconstrição e o remodelamento vascular.[17] A ligação ao 5-HTT inicia uma série de eventos que resultam na expressão de genes envolvidos em hipertrofia e proliferação celular.[17] Ao ligar-se ao seu receptor, 5-HTR, induz a liberação de cálcio intracelular do retículo endoplasmático e, conseqüentemente, vasoconstrição.[18] Foi demonstrado que pacientes com HAP idiopática apresentam polimorfismo na região promotora que codifica o gene do 5-HTT, com aumento de sua expressão,[19] sendo este gene considerado um "facilitador" no processo de remodelamento vascular pulmonar.

Disfunção endotelial

Substâncias produzidas no endotélio são responsáveis pelo equilíbrio do tônus vascular e dos eventos que promovem proliferação celular e apoptose. Na HAP, há perda desse equilíbrio, caracterizado pelo estado de vasoconstrição e obstrução do lúmen vascular pulmonar. Substâncias como a prostaciclina, potente vasodilatador com função antiproliferativa nas células musculares lisas dos vasos pulmonares, têm sua expressão reduzida em pacientes com HAP.[20] De modo semelhante, o óxido nítrico (NO), produzido nas células endoteliais pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), além de levar à vasodilatação, também exerce função antiproliferativa.[21] Pacientes com HAP têm redução dos níveis de NO com expressão reduzida de eNOS.[22]

Além da redução de substâncias vasodilatadoras, na HAP há o aumento de vasoconstritores como a já citada serotonina, tromboxane A2 e endotelina-1, substância produzida pela célula endotelial com efeito mitogênico, inflamatório e de proliferação celular na célula muscular lisa.[23-25]

Canais de potássio

Os eventos que levam à vasoconstrição pulmonar na HAP têm como via final, em sua maioria, o aumento do cálcio no interior das células musculares lisas, com despolarização da membrana e contração. A vasoconstrição pulmonar secundária a hipóxia é o modelo mais estudado do aumento do tônus vascular pulmonar, que inicia-se com a inibição dos canais de potássio, seguindo-se de despolarização e entrada de cálcio na célula. Em pacientes com a forma idiopática da HAP há expressão reduzida de subunidades dos canais de potássio, permitindo redução na corrente desse íon, entrada de cálcio e vasoconstrição sustentada.[26]

Trombose

O endotélio vascular pulmonar produz substâncias que lhe conferem características antitrombóticas, antiaderentes e anticoagulantes. Na HAP, os níveis plasmáticos de trombomodulina, substância cuja ativação leva à degradação de fatores da coagulação, estão reduzidos.[27] A hipóxia promove a liberação de moléculas de adesão como o fator de von Willebrand (vWF:Ag) e a selectina-P, e suprime a expressão de trombomodulina. Pacientes com HAP associada a hipóxia, na chamada síndrome de Eisenmenger, apresentam níveis elevados do vWF:Ag, com implicações prognósticas,[28] além de

elevado risco trombótico, com relato de até 35% de ocorrência de trombose arterial pulmonar.[29]

Inflamação

A associação de HAP a várias condições de caráter inflamatório, como a esclerodermia e o *lupus eritematosus* sistêmico,[30] e a doenças imunes, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana[30] e síndrome POEMS,[31] levou à busca de um papel da inflamação no mecanismo fisiopatológico da HAP. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 e a interleucina-6, são achados em pacientes com HAP idiopática.[32] Além disso, há elevação de quimiocinas, como a fractalcina,[33] a MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos)[34] e a RANTES (*regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*),[35] que além de participar no recrutamento de leucócitos também induz a ativação da endotelina-1, aumentando sua atividade mitogênica e vasoconstritora.[36] Em relação ao caráter imune, alguns pacientes com a forma idiopática da HAP apresentam níveis elevados de anticorpos antinucleares[37] e prevalência de alelos de antígeno de histocompatibilidade presentes em doenças auto-imunes.[38]

Proliferação celular

O mecanismo exato pelo qual as substâncias responsáveis pelo remodelamento vascular pulmonar são induzidas não está totalmente esclarecido. Sabe-se, porém, do envolvimento de fatores de crescimento, receptores de membrana, substâncias proteolíticas e da matriz extracelular nesse processo. Na HAP, a superfamília TGF-β tem grande relevância, com alterações no BMPR2, que liga-se a citocinas como o TGF-β e outros fatores de crescimento.[39] Além do aumento de fatores de crescimento, há a redução de substâncias como o óxido nítrico[40] e a prostaciclina,[20] que exercem ação antiproliferativa na célula muscular lisa vascular, e a elevação de substâncias vasoconstritoras, como a serotonina[41] e a endotelina-1,[42] que exercem ação mitogênica na vasculatura pulmonar. Além desses fatores, estudos experimentais sugerem um papel da matriz extracelular na gênese do remodelamento vascular pulmonar, com envolvimento de fatores séricos, proteases e liberação de fatores de crescimento.[43]

Diagnóstico

A história clínica cuidadosa é fundamental para o reconhecimento da doença. Por ser de início insidioso, costuma apresentar sinais e sintomas inespecíficos, como fadiga e dispnéia aos esforços, de caráter progressivo ao longo de meses ou anos, já sendo indicativo de falência ventricular direita. Por serem queixas comumente associadas a outras entidades, o diagnóstico tende a ser estabelecido tardiamente. Durante o interrogatório, deve-se questionar sobre a presença de sinais e sintomas que indiquem uma possível relação com entidades associadas à hipertensão pulmonar. Dores articulares, fenômeno de Raynaud e alterações renais sugerem doença inflamatória crônica. A presença de cianose pode sugerir tanto doença pulmonar crônica como cardiopatia congênita (síndrome de Eisenmenger). História de sopro ao nascimento ou diagnóstico prévio de cardiopatia podem auxiliar no diagnóstico. Risco de contágio pelo vírus da imunodeficiência humana deve ser investigado, assim como a epidemiologia para doenças parasitárias, como a esquistossomose. Em relação à sintomatologia, perda de peso, cianose ao esforço e outros sintomas referentes à disfunção cardíaca direita, como edema periférico e distensão abdominal, também podem estar presentes. Dor precordial ao esforço é uma queixa comum e pode estar relacionada à isquemia subendocárdica do ventrículo direito por redução do fluxo e pressão de perfusão coronários, porém em casos mais raros pode ser motivada pela compressão extrínseca do tronco da coronária esquerda por um tronco pulmonar dilatado.[44] A síncope, principalmente após esforço, é decorrente de baixo débito cardíaco e configura sinal de gravidade. Uma queixa usual em serviços de pronto-atendimento que recebem pacientes com hipertensão pulmonar é a hemoptise. Sendo a HAP uma doença trombogênica, deve-se sempre descartar um processo trombótico em casos de sangramento. Durante a história clínica, deve-se interrogar o paciente sobre seu grau de limitação funcional durante as atividades diárias. A limitação funcional poderá ser qualificada de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde para pacientes com hipertensão pulmonar (Tabela II)[45] e, juntamente com outros dados, terá implicação na terapêutica.

Tabela II. Classificação funcional da hipertensão pulmonar (Organização Mundial da Saúde)

Classe funcional	Descrição
I	Pacientes com hipertensão pulmonar sem sintomas nas atividades físicas usuais (dispnéia, fadiga, dor torácica ou síncope)
II	Pacientes com hipertensão pulmonar com leve limitação durante atividade física. Não há desconforto ao repouso, porém a atividade física habitual causa dispnéia, fadiga, dor torácica ou síncope
III	Pacientes com hipertensão pulmonar com limitação importante da atividade física. Não há limitação ao repouso, porém mínimas atividades causam dispnéia, fadiga, dor torácica ou síncope
IV	Pacientes com hipertensão pulmonar que estão incapacitados de realizar qualquer tipo de atividade. Podem apresentar sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou cansaço presentes mesmo em repouso

Algumas situações especiais devem chamar a atenção na suspeita de hipertensão pulmonar, permitindo que o diagnóstico não seja postergado. Familiares de pacientes com a forma idiopática da HAP podem ser acometidos em até 6%. A busca de possíveis membros acometidos pode favorecer o diagnóstico precoce. Crianças e adolescentes com queixa de cansaço aos esforços e/ou síncope sem causa aparente por vezes já estão em fase avançada da doença, pois nessa faixa etária seu caráter é muito mais agressivo e menos responsivo ao tratamento.[10] Pacientes portadores de cardiopatia congênita com *shunt* intracardíaco por vezes já têm doença vascular pulmonar instalada, o que contra-indicaria a correção cirúrgica do defeito. Pacientes portadores de doenças sistêmicas que podem cursar com hipertensão pulmonar (Tabela I) devem ser avaliados periodicamente. A sintomatologia em geral instala-se quando a doença já está em fase avançada, portanto, o reconhecimento precoce é fundamental para a rápida instituição do tratamento mais adequado, que pode ter influência tanto na qualidade de vida quanto no prognóstico do paciente.

Exame físico

Os achados clínicos na hipertensão pulmonar estão relacionados ao aumento da pressão no interior das artérias pulmonares e à disfunção ventricular direita, e fornecem dados não só da presença como também da gravidade da doença. Deve-se observar a presença de estase jugular, que aumenta com a aplicação de pressão abdominal, e visibilização de pulsação da veia jugular interna direita, conseqüência da maior amplitude das ondas A e V, devido ao aumento da pressão no coração direito. Precórdio hiperdinâmico, com impulsões sistólicas, reflete o ventrículo direito aumentado. Hepatomegalia e ascite são achados em pacientes graves, com importante falência ventricular e aumento da pressão nas câmaras direitas, ou em pacientes com hepatopatia crônica/hipertensão portal. Cianose e baqueteamento digital são mais freqüentes em pacientes com HAP associada à cardiopatia congênita com fluxo sangüíneo da direita para a esquerda pelo defeito (síndrome de Eisenmenger), outras formas de hipertensão pulmonar com fluxo através de um forame oval patente, ou doença pulmonar. Edema periférico e extremidades frias também podem estar presentes. Pacientes com suspeita de HAP associada à doença do tecido conjuntivo podem apresentar os sinais da síndrome CREST, acrônimo que descreve o achado de cinco entidades relacionadas à esclerodermia:[31]

Calcinose.
Fenômeno de Raynaud.
Disfunção esofágica.
Esclerodactilia.
Telangiectasia.

O componente pulmonar da segunda bulha cardíaca é acentuado devido a elevada pressão diastólica no interior da artéria pulmonar, aumentando o impacto durante o fechamento valvar. Um sopro holossistólico relativo à regurgitação tricúspide é um achado freqüente relacionado à dilatação da cavidade ventricular direita. Em uma fase mais avançada da doença, a dilatação do tronco pulmonar com conseqüente falha na coaptação dos folhetos da valva pulmonar pode ocasionar o surgimento de um sopro diastólico, em geral audível entre o segundo e o terceiro espaço intercostal esquerdo. A terceira bulha é sinal de falência ventricular direita.

Exames complementares

Após obter história clínica detalhada e exame físico sugestivo de hipertensão pulmonar, as avaliações subseqüentes buscam confirmar o diagnóstico, definir sua etiologia, avaliar a extensão da doença e determinar o grau de limitação funcional do paciente, visando a estabelecer um tratamento específico.

Eletrocardiografia

Pode apresentar sinais de hipertrofia ventricular direita, que inclui ondas R amplas ou padrão QR em V1, ondas S profundas em V6 com alteração de onda T e segmento ST, desvio do eixo para a direita, bloqueio do ramo direito e aumento atrial direito ou biatrial. Há estudos que demonstram correlação de pior prognóstico com o aumento da onda P.[46]

Radiografia de tórax

O exame radiológico típico do paciente com HAP apresenta sinais de aumento do átrio e ventrículo direitos, com elevação do ápice cardíaco, abaulamento do arco médio (entre o arco aórtico e o ventrículo) resultante da dilatação do tronco pulmonar, e vascularização pobre na periferia dos campos pulmonares. Por vezes, observa-se aumento dos ramos pulmonares, em especial o ramo direito (Figura 1). Na incidência em perfil, pode observar-se o preenchimento do espaço retroesternal pelo ventrículo direito dilatado.

Ecocardiografia transtorácica

É um exame importante durante a investigação de uma suspeita de HAP, pois auxilia tanto na busca etiológica quanto na avaliação do estado hemodinâmico do coração. O estudo da morfologia cardíaca visa a busca de doenças que cursem com o aumento da pressão pulmonar, como cardiopatias congênitas com *shunt* intracardíaco e doenças do coração esquerdo (atriais, valvares ou ventriculares). O exame morfofuncional do ventrículo direito é realizado por meio da análise de ín-

Figura 1. Radiografia de tórax em incidência póstero-anterior. Paciente de 54 anos com hipertensão arterial pulmonar associada a comunicação interatrial. Nota-se vasculatura pobre na periferia dos campos pulmonares, dilatação do átrio e ventrículo direitos, e dilatação do tronco e ramos pulmonares.

dices de avaliação global e de alterações como derrame pericárdico e deslocamento do septo interventricular:

- Índice de desempenho miocárdico do VD: estudos demonstram que este método tem alto valor preditivo na evolução de pacientes com HAP idiopática.[47] É calculado pelas curvas de fluxo na via de entrada e saída do ventrículo direito. Valores normais estão em torno de 0,28. Pacientes com HAP idiopática apresentam valores próximos a 0,84, tendo evolução mais desfavorável.[47]
- Índice de excentricidade: calcula o deslocamento do septo interventricular na sístole e diástole. Em pacientes com HAP, a elevação da pressão no interior da cavidade ventricular direita altera o gradiente transeptal, deslocando o septo para a esquerda, alterando a morfologia e a dinâmica ventricular esquerda.[48] Valores normais estão em torno de 1,0, enquanto em pacientes com HAP, 1,7 a 1,9.[49]
- Índice da área do átrio direito: obtida por meio de planimetria no final da sístole, com valores normais em torno de 9 cm^2/m, sendo de cerca de 20 cm^2/m em pacientes com HAP. Estudos demonstram que o aumento do índice da área do átrio direito, bem como a presença de derrame pericárdico, apresentam valor preditivo significante em relação à mortalidade.[49] O estudo da hemodinâmica cardíaca pelo ecocardiograma pode ser realizado por meio da análise de uma série de variáveis que estimam pressões, fluxo e resistência vascular pulmonar. Essas variáveis são especialmente úteis na demonstração de resposta a agentes e seguimento dos pacientes:
- Pressões: estima-se a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) por meio do jato da regurgitação tricúspide, e as pressões média (PMAP) e diastólica (PDAP) pelo jato da regurgitação pulmonar. A velocidade do jato de regurgitação tricúspide é um parâmetro importante no início da investigação. Valores acima de 3,4 m/s reforçam a suspeita da doença. Valores entre 2,8 e 3,4 m/s são duvidosos e requerem confirmação diagnóstica. Por fim, valores abaixo de 2,8 m/s são pouco sugestivos da presença de hipertensão pulmonar.
- Fluxos e débito cardíaco: a estimativa do fluxo pulmonar pela integral tempo/velocidade (VTI) é usada como parâmetro de eficácia ao tratamento instituído, tendo resultados significantes em avaliação de resposta a vasodilatador.[50] O débito cardíaco é estimado utilizando-se medidas de fluxo, área dos orifícios valvares e freqüência cardíaca.[51]

Teste ergoespirométrico

Permite a avaliação da troca gasosa durante o teste de esforço. Pacientes com HAP apresentam VO_2 de pico reduzido, redução no trabalho realizado, no limiar anaeróbico e no pico de pulsos de oxigênio, com aumento na curva VE-VCO_2, indicando insuficiência ventilatória.[52]

Teste de caminhada de seis minutos

Atualmente é o exame mais utilizado para avaliação da limitação funcional dos pacientes, pois tem correlação significante com a ergoespirometria;[53] é seguro, bem tolerado, inclusive pela faixa pediátrica, de baixo custo e de fácil realização. É um exame obrigatório para pacientes portadores de HAP, tanto na fase inicial de investigação como em seu seguimento e avaliação de resposta ao tratamento. Recomenda-se a realização segundo normas internacionais de segurança, respeitando suas limitações e contra-indicações.[54] Alguns limites de distância têm significado clínico bem estabelecido, sendo distâncias inferiores a 150 m percorridas por pacientes extremamente limitados (Tabela III). Para melhor objetividade dos sintomas, orienta-se que, além das medidas de

Tabela III. Classificação funcional do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) para portadores de hipertensão pulmonar

Distância percorrida no TC6M	Significado funcional
Inferior a 150 m	Limitação grave
Entre 150 e 380 m	Limitação importante
Entre 380 e 450 m	Limitação moderada
Superior a 450 m	Limitação discreta

freqüência cardíaca e saturação periférica de oxigênio, estime-se o grau de dispnéia pela escala de Borg.[55]

Estudo hemodinâmico

O cateterismo cardíaco tem como função estabelecer o diagnóstico definitivo de hipertensão pulmonar, avaliar o grau de comprometimento hemodinâmico e testar a vasorreatividade da circulação pulmonar. Além disso, auxilia o diagnóstico de cardiopatias congênitas e tromboembolismo pulmonar por meio da angiografia. Em princípio, realiza-se o cateterismo cardíaco direito para confirmação do diagnóstico, sendo considerada hipertensão pulmonar uma PMAP acima de 25 mmHg em repouso, pressão de capilar pulmonar (PCP) abaixo de 15 mmHg e RVP menor que três unidades Wood. A presença de uma PCP acima de 15 mmHg requer a realização do cateterismo esquerdo, devido a suspeita de doença cardíaca esquerda (atrial, valvar ou ventricular), obstrução de veias pulmonares ou venopatia pulmonar oclusiva. Estudos demonstram que alguns parâmetros hemodinâmicos estão relacionados ao prognóstico dos pacientes com a forma idiopática da HAP, tendo menor sobrevida os portadores de pressão média do átrio direito acima de 12 mmHg e PMAP acima de 65 mmHg.[56]

Um outro ponto importante do estudo hemodinâmico é o teste agudo de vasorreatividade pulmonar. Deve ser realizado com vasodilatadores de curta duração, sendo recomendado o uso intravenoso do epoprostenol (2 a 15 ng/kg/min, por três minutos) e da adenosina (50 a 200 µg/kg/min, por cinco a dez segundos), ou o óxido nítrico na forma inalatória (10 ppm, por dez a quinze minutos).[57] Considera-se uma resposta positiva a queda de 10 mmHg na PMAP, porém com valor final situando-se abaixo de 40 mmHg, sem redução no índice cardíaco.[57] Pacientes com resposta positiva (cerca de 10% a 15% apenas)[58] parecem apresentar boa evolução com o uso crônico de bloqueadores dos canais de cálcio.[59]

Mais raramente, realiza-se o cateterismo esquerdo no diagnóstico diferencial de dor torácica, quando, em pacientes com tronco pulmonar dilatado, há suspeita de compressão extrínseca do tronco da artéria coronária esquerda (Figura 2).[44]

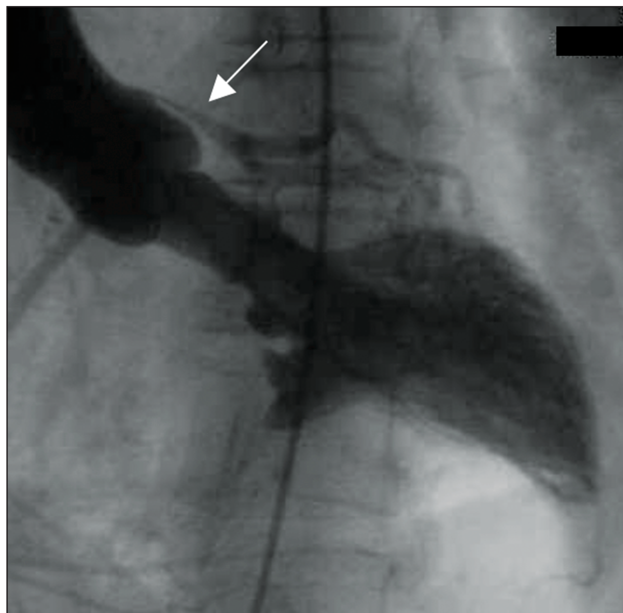


Figura 2. Cateterismo esquerdo em uma paciente de 54 anos com hipertensão arterial pulmonar associada a comunicação interatrial. A seta indica o local de compressão do tronco da artéria coronária esquerda por um tronco pulmonar dilatado.[44]

Angiotomografia e angiorressonância de tórax

Além de útil na suspeita de doença tromboembólica crônica, pode auxiliar no diagnóstico de doenças parenquimatosas, mediastinite fibrosante e compressão extrínseca dos vasos pulmonares, bem como linfadenopatias. O achado de opacificação “em vidro fosco” sugere a presença de venopatia pulmonar oclusiva.

Cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar

É um dos métodos mais confiáveis no diagnóstico diferencial de hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo pulmonar, em geral demonstrando a porção segmentar relativa à perfusão deficiente.

Prova de função pulmonar

Auxilia no diagnóstico ou exclusão de doenças subjacentes em vias aéreas ou parenquimatosas. Na HAP, há um componente restritivo leve e capacidade pulmonar reduzida para o monóxido de carbono (em geral, entre 40% a 80% do valor predito).[60]

Outros exames

Além dos testes supracitados, há uma série de exames a serem realizados que são essenciais para que se estabeleça um diagnóstico etiológico. A polissonografia pode excluir a apnéia do sono. Pesquisa do fator antinúcleo, anti-DNA e fator reumatóide para doenças do tecido conjuntivo. Sorologia para vírus HIV. Hemograma com plaquetas e eletroforese de hemoglobina, na suspeita de hemoglobinopatia. Dosagem de hormônios tireoideanos e pesquisa de trombofilia também são necessárias. A ultra-sonografia de abdome dá o primeiro passo na investigação de doenças hepáticas/hipertensão portal, bem como os testes de função hepática e as sorologias para hepatite B e C. Testes adicionais serão necessários para elucidação diagnóstica em alguns indivíduos.

A Figura 3 apresenta um algoritmo de investigação diagnóstica a ser utilizado na suspeita de hipertensão pulmonar.

Tratamento

O estabelecimento de um diagnóstico preciso é imprescindível antes do início de qualquer medida terapêutica. Embora o uso de vasodilatadores seja feito indiscriminadamente em várias formas de hipertensão pulmonar, os estudos clínicos com esses agentes estão voltados basicamente para a HAP.

O tratamento da HAP consiste em medidas gerais e no tratamento medicamentoso (Tabela IV).

Medidas gerais

Consistem em orientações ao paciente relacionadas a mudanças em seu estilo de vida. Orienta-se dieta balanceada, hipossódica, com controle do peso, atividade física aeróbica leve como caminhada e natação, evitando esforços físicos extenuantes que podem levar à síncope; exposição a altitudes elevadas também devem ser evitadas, pois pode provocar vasoconstrição pulmonar induzida por hipóxia; deve-se orientar uma dieta e ingesta hídrica voltadas para a insuficiência cardíaca. Devido ao risco de até 50% de óbito maternos, orienta-se às pacientes do sexo feminino o uso de método anticoncepcional.[61]

Tratamento convencional

Consiste no controle da sobrecarga ventricular direita com digitálicos e diuréticos, sendo orientado controle periódico de eletrólitos e da função renal. Embora haja poucos estudos com evidência de melhora na sobrevida, há consenso de que a anticoagulação oral deve ser instituída nos pacientes com HAP idiopática, mantendo-se a relação normalizada internacional (RNI) entre 2 e 2,5.[10] Bloqueadores de canais de cálcio são utilizados no pequeno número de pacientes com resposta positiva ao teste agudo de reatividade pulmonar, sugerindo-se o uso de nifedipina, diltiazem ou anlodipina (Tabela IV). Apenas 20% dos pacientes com HAP idiopática respondem ao uso de bloqueador de

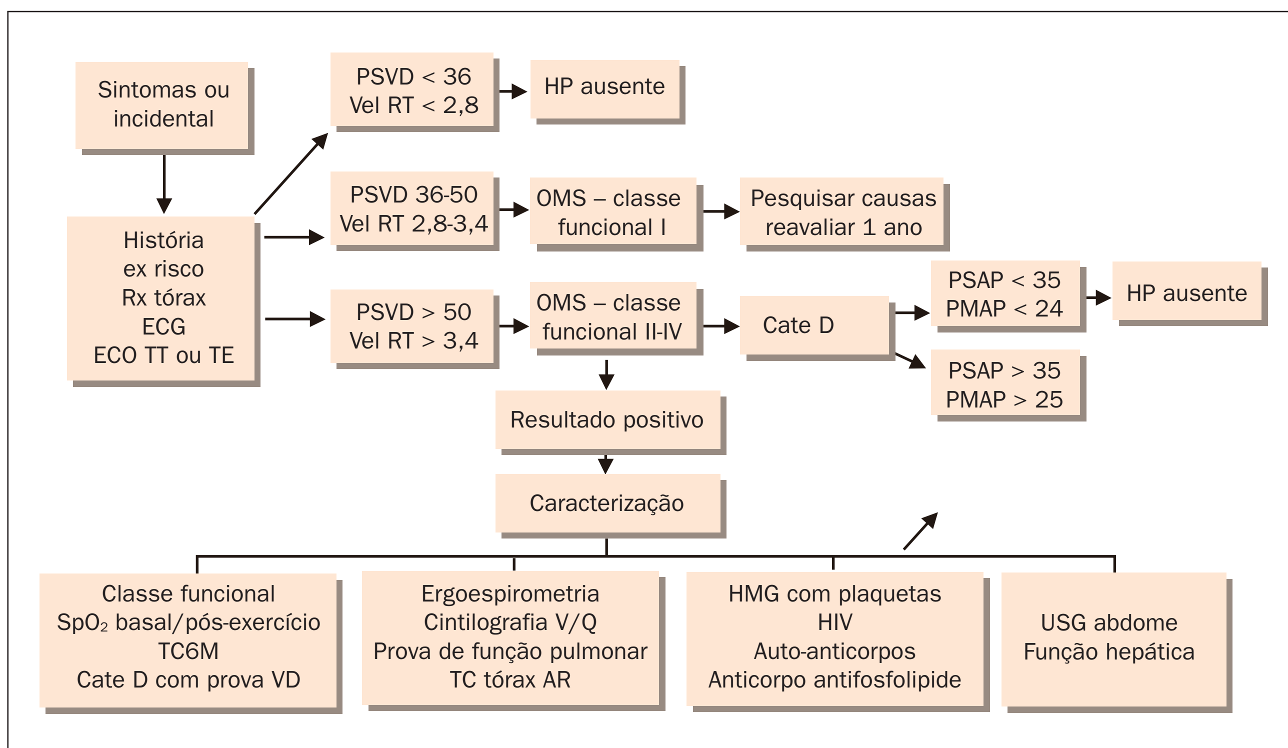


Figura 3. Algoritmo de investigação diagnóstica na hipertensão pulmonar. ECG: eletrocardiograma; ECO TT ou TE: ecocardiografia transtorácica ou transesofágica; PSVD: pressão sistólica do ventrículo direito; Vel RT: velocidade da regurgitação tricúspide; WHO: classe funcional para hipertensão pulmonar da Organização Mundial da Saúde; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; SpO_2: saturação periférica de oxigênio; VD: ventrículo direito; V/Q: ventilação/perfusão; HMG: hemograma; cate D: cateterismo direito; prova VD: prova com vasodilatadores.

Tabela IV. Tratamento específico da hipertensão arterial pulmonar*

Modalidade	Dose	Forma de uso	Administração	Nível de recomendação/ evidência
Nifedipina	180 a 240 mg/dia	2 a 3 tomadas	Oral	I/C HAPI IIb/C outros
Diltiazem	720 a 960 mg/dia	2 a 3 tomadas	Oral	I/C HAPI IIb/C outros
Epoprostenol	Iniciar com 2 ng/kg/min Aumentar de 2 em 2 ng/kg/min até dose máxima tolerada Ajustar dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Intravenosa	I/A HAPI e DTC IIa/C
Treprostinil	Iniciar com 1,25 ng/kg/min Aumentar paulatinamente até dose máxima tolerada Ajustar dose nos retornos ambulatoriais	Contínuo	Subcutânea	IIa/B
Iloprost	2,5 a 5,0 μg/dose	6 a 9 tomadas	Inalatória	IIa/B HAPI
	Iniciar com 0,5 ng/kg/min Aumento progressivo monitorizado	Contínuo	Intravenosa	IIa/C HAPI classe IV
Beraprost	Dose inicial de 80 μg/dia Aumentar em 80 μg/dia/semana Dose máxima de 480 μg/dia	4 tomadas	Oral	IIb/B HAPI
Bosentana	1º mês – 125 mg/dia A seguir – 250 mg/dia	2 tomadas	Oral	I/A HAPI e escleroderma classe III; IIa/B HAPI classe IV e escleroderma
Bosentana (uso pediátrico)	Entre 10 e 20 kg: 1º mês – 31,25 mg/dia A seguir – 62,5 mg/dia Entre 21 e 40 kg: 1º mês – 62,5 mg/dia A seguir – 125 mg/dia Acima de 40 kg: 1º mês – 125 mg/dia A seguir – 250 mg/dia	1 tomada 2 tomadas 1 tomada 2 tomadas 1 tomada 2 tomadas	Oral	
Sildenafila	60 mg/dia Aumentos graduais, se necessário, até 300 mg/dia	3 tomadas	Oral	I/A HAPI, *shunts* congênitos e DTC classe III
Sildenafila (uso pediátrico)	Dose máxima publicada: 3 mg/kg/dia Iniciar com 1/10 e verificar resposta	3 tomadas	Oral	
L-arginina	1,5 g/10 kg de peso/dia	3 tomadas	Oral	C
Sitaxentan	100 mg/dia	1 tomada	Oral	A
Atriosseptostomia por balão				IIa/C
Transplante pulmonar				I/C

* Diretriz de Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Arterial Pulmonar da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: http://publicações.cardiol.br/consenso/2005/039.asp.

canais de cálcio, com melhora dos sintomas e dos parâmetros hemodinâmicos,[62] porém, a necessidade do uso de doses elevadas e de seu efeito inotrópico negativo tornam o tratamento insustentável em alguns pacientes. Embora não haja dados consistentes de seu benefício, recomenda-se o uso de oxigênio inalatório domiciliar, na dose de 8 a 10 l/min, para manter-se uma saturação arterial de oxigênio acima de 90%.

Tratamento específico

Consiste na administração de agentes com ação vasodilatadora pulmonar, além de intervenções invasivas como a atriosseptostomia e o transplante pulmonar. Esses agentes pertencem a três classes farmacológicas distintas: os prostanóides, os inibidores de receptor de endotelina e os inibidores da enzima fosfodiesterase.

Prostanóides

O epoprostenol, administrado na forma intravenosa, é considerado o tratamento padrão de referência para pacientes com hipertensão pulmonar. Além de vasodilatador, também tem ação antiplaquetária.[63] Estudos evidenciam melhora na tolerância ao exercício, nos parâmetros hemodinâmicos e na sobrevida.[63] No país, ainda não está aprovado para o uso. Devido à dificuldade na administração da forma intravenosa contínua do epoprostenol, buscou-se o desenvolvimento de formas alternativas de administração: o treprostinil é administrado de forma subcutânea com infusão contínua. Há estudos que comprovam sua eficácia.[64] Eventos como desconforto e inflamação no local da administração, porém, dificultam a aderência ao tratamento. A forma inalatória iloprost também mostrou-se eficaz na melhora hemodinâmica e capacidade física dos pacientes.[65] Devido à curta meia-vida de vinte a trinta minutos, necessita de várias administrações diárias. O beraprost é o análogo oral da prostaciclina, com estudos relatando eficácia apenas nos primeiros seis meses de tratamento.[66] Apresenta uma série de eventos adversos dose-dependentes, como náusea e cefaléia, tendo uso aprovado apenas no Japão.

Inibidores de receptor de endotelina

A bosentana, antagonista de receptores ET_A e ET_B de endotelina, é o principal representante dessa classe farmacológica, com vários estudos evidenciando sua eficácia no tratamento da HAP, incluindo as formas idiopática, associada a doença do tecido conjuntivo[67] e a cardiopatias congênitas,[68] em pacientes em classe funcional II, III ou IV. A reação adversa mais importante é a elevação de enzimas hepáticas, aparentemente dose-dependente, o que requer controle rigoroso da função hepática. O sitaxentan e o ambrisentan são antagonistas seletivos de receptores ET_A de endotelina, que vêm demonstrando efeitos benéficos na capacidade funcional e hemodinâmica, encontram-se em fase de aprovação para uso comercial.

Inibidores da enzima fosfodiesterase

A sildenafila, inibidor da enzima fosfodiesterase-5, foi aprovada para uso em HAP idiopática e HAP associada a doenças do tecido conjuntivo e a cardiopatias congênitas,[69] com melhora na capacidade funcional e na hemodinâmica. Os principais eventos relacionados ao uso são cefaléia, rubor facial, epistaxe e dispepsia. Devido ao seu potencial efeito sobre a retina, a monitorização periódica com exame de fundo de olho faz-se necessária. Além do estudo SUPER-1, que demonstrou a eficácia da sildenafila em doze semanas de observação, já há experiência acumulada que mostra efeito benéfico sustentado por períodos acima de um ano, inclusive em nosso meio.[50]

As três classes de agentes específicos para HAP são apresentadas como vasodilatadores. Há evidências, porém, que sugerem efeito antiproliferativo na vasculatura pulmonar. São necessários estudos para confirmação dessa suspeita.

Atriosseptostomia por balão

A criação de uma comunicação interatrial com desvio do fluxo sangüíneo do lado direito para o esquerdo visa melhorar o débito cardíaco e reduzir os sintomas da insuficiência cardíaca direita, tendo como conseqüência a redução na saturação de oxigênio.[70] Por ser um procedimento de alto risco, é utilizado de forma paliativa em pacientes selecionados, no aguardo do transplante pulmonar e em pacientes com sintomatologia de baixo débito cardíaco como síncope e falência ventricular direita importante, por aumentar o fluxo nas câmaras esquerdas e permitir descompressão do átrio direito.

Transplante pulmonar

É reservado aos pacientes com resposta insuficiente ao tratamento farmacológico. Pacientes com HAP submetidos ao procedimento têm sobrevida de aproximadamente 66% a 75% em um ano.[71] O momento apropriado para sua indicação é controverso, sendo levados em consideração a evolução da doença e o tempo na lista de espera.

Hipertensão arterial pulmonar idiopática

A HAP idiopática é uma condição rara, de caráter progressivo, caracterizada por elevação nas pressões e resistência vascular das artérias pulmonares, na ausência de causas associadas. Constitui um subdiagnóstico dentro do grupo da HAP. Conhecida anteriormente como hipertensão pulmonar primária, sua freqüência na população geral é estimada em cerca de sete casos por milhão de habitantes, embora haja tendência de aumento desse número frente ao melhor conhecimento da doença nos últimos anos. É duas vezes mais freqüente em indivíduos do sexo feminino, com média de idade em torno de 36,4 anos.[10] Apresenta componentes genéticos bem estabelecidos, com herança autossômica dominante, penetrância de 10% a 20% e antecipação genética.[8] Essa característica torna imperativa a avaliação dos familiares de um portador da doença, principalmente se ocorrer em uma criança, pois pode tratar-se de um caso de antecipação genética em uma HAP familial sem membros até então acometidos. O estudo de famílias afetadas pela doença levou à descoberta de uma mutação no gene que codifica o BMPR2, localizado no cromossoma 2q33, estando presente em cerca de 50% dos indivíduos com a forma familial e em 26% nos casos es-

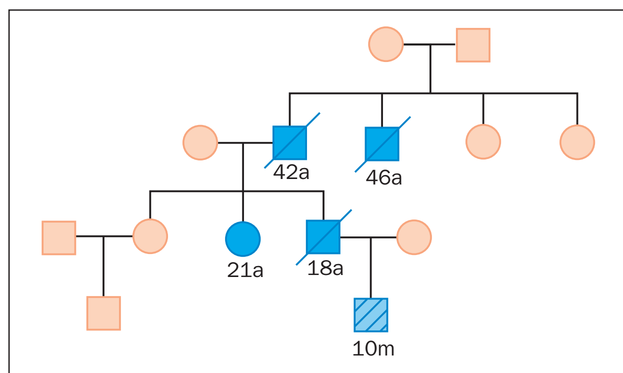


Figura 4. Heredograma de indivíduos portadores de HAP familial. Os pacientes representados pelos quadros cheios são portadores de HAP e mutação do BMPR2. O paciente identificado em listrado corresponde à mutação presente, ainda sem manifestação do fenótipo. Observa-se o caráter de antecipação genética nessa família.

porádicos.[12] Na Figura 4 encontra-se um heredograma representando indivíduos portadores de HAP familial, com presença da mutação no BMPR2.

A HAP idiopática é considerada uma doença grave, e tem caráter mais agressivo nos extremos da vida, sendo observado que indivíduos com idade inferior a catorze anos apresentam uma forma mais grave da doença.[10] Os sintomas mais comuns na forma idiopática da HAP são a dispnéia e o cansaço aos esforços, que tendem a progredir ao longo dos anos. Como são queixas inespecíficas, o diagnóstico por vezes é retardado, os pacientes são encaminhados, em geral, após anos do início dos sintomas, com a doença em fase avançada, tornando o tratamento menos eficaz. Outros sintomas comuns são palpitações, dor precordial relacionada ao esforço, astenia, perda de peso, dor epigátrica e cianose de extremidades ao esforço ou à exposição ao frio. Síncope ou pré-síncope, por vezes seguida de episódios convulsivos, são freqüentes, principalmente em crianças, nas quais este sintoma costuma ser comum e de surgimento precoce. Crianças também podem apresentar outros sinais de baixo débito cardíaco como náuseas e vômitos, e dor precordial, queixa em geral pouco valorizada. A piora clínica é rápida em crianças, com evolução para classe funcional IV dentro de meses e sobrevida média de dez meses.

O diagnóstico da HAP idiopática é de exclusão, sendo semelhante em crianças e adultos, inclusive quanto aos procedimentos invasivos. Algumas doenças, porém, podem ser descartadas na criança por serem infreqüentes, como a doença pulmonar obstrutiva crônica. Em relação ao estudo hemodinâmico, deve-se ressaltar que, embora constitua o padrão de referência para a confirmação da doença, em crianças menores com doença muito avançada, disfunção ventricular direita importante, com restrições ao enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, e que devido a idade necessitam de procedimento anestésico e ventilação invasiva, por vezes o procedimento torna-se de altíssimo risco, devendo ser ponderada sua realização.

No tratamento da HAP idiopática, a orientação geral é semelhante para adultos e crianças, porém é importante enfatizar que crianças menores parecem apresentar resposta mais acentuada à situações de "gatilho" na vasculatura pulmonar, o que predispõe a crises hipertensivas pulmonares com mais freqüência que em crianças maiores e adultos. Infecções respiratórias podem ser debilitantes, e em crianças menores predispõem a crises, sendo orientada vacinação anual de todos os pacientes. O uso de oxigênio inalatório domiciliar, embora não possua dados suficientes que comprovem sua eficácia, é uma ferramenta útil durante o tratamento, principalmente em situações de piora aguda da doença, em geral relacionada a presença de quadros infecciosos. A anticoagulação oral é recomendada a todos os casos de HAP idiopática, salvo nos pacientes em situações que não permitam seu uso ou o controle rigoroso do RNI. O uso de bloqueadores de canais de cálcio é recomendado tanto em adultos como em crianças. Um estudo recente em crianças com HAP idiopática com idade entre três e onze anos demonstrou melhora na sobrevida de pacientes em uso de bloqueadores de canais de cálcio, porém com redução da resposta em longo prazo.[72]

O epoprostenol tem sido usado há quase duas décadas em pacientes com HAP idiopática, com melhora na capacidade física, parâmetros hemodinâmicos e qualidade de vida. Além de seu alto custo, a administração intravenosa contínua é sujeita a complicações como mau funcionamento da bomba de infusão, podendo levar a crises súbitas e síncope, e infecção no sítio de infusão. Apesar de haver comprovação científica de sua eficácia em crianças, apenas centros de países desenvolvidos têm acesso ao agente. Além da prostaciclina, a bosentana também é aprovada para uso em crianças. Estudos clínicos realizados com outros agentes na faixa etária pediátrica estão atualmente em andamento.

A escolha do tratamento a ser instituído depende, além das indicações baseadas nos níveis de evidência e recomendação (Tabela IV), da disponibilidade de agentes em cada centro. Mais relevante que a escolha do tratamento é o controle rigoroso de sua eficácia, sendo imprescindível uma avaliação pré-tratamento da capacidade funcional e medidas hemodinâmicas não-invasivas. A resposta ao tratamento em geral é controlada após cerca de noventa dias. Em casos favoráveis, o controle deve ser periódico ao longo do tratamento. Em pacientes não-responsivos ou em caso de deterioração clínica, a combinação de agentes pode ser necessária.

Resumo

A hipertensão pulmonar caracteriza-se pelo aumento nas pressões e resistência vascular pulmonar, causada por mecanismos que envolvem vasoconstrição e remodelamento vascular pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é um segmento da hipertensão pulmonar. Sua forma idiopática está associada a alterações genotípicas, como a mutação no gene do receptor BMPR2. Na HAP, há desequilíbrio entre substâncias que promovem vasodilatação e apoptose, com elevação de vasoconstritores e mitógenos, como o tromboxane A2 e a endotelina-1. Também há redução de fatores antiproliferativos e vasodilatadores, como o óxido nítrico e a prostaciclina. Além disso, há perda de características antitrombóticas e anticoagulantes.

Os sintomas mais comuns são a dispnéia e o cansaço aos esforços, de caráter progressivo, e a síncope. Por serem sintomas inespecíficos, o diagnóstico tende a ser postergado. A realização de exames complementares visa confirmar o diagnóstico, definir a etiologia, avaliar a extensão da doença e determinar o grau de limitação funcional.

O tratamento consiste de medidas gerais e instituição de terapia medicamentosa com agentes convencionais, como anticongestivos e anticoagulantes, e específicas, como prostanóides, inibidores de receptor de endotelina e inibidores de fosfodiesterase.

Bibliografia

1. Dresdale DT, Shultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. Am J Med 1951; 11:686.
2. Romberg E. (Ueber Sklerose der Lungen arterie). Dtsch Archiv Klin Med 1891; 48:197-206.
3. Gurtner HP. Aminorex pulmonary hypertension. In: Fishman AP, editor. The pulmonary circulation: normal and abnormal. mechanisms, management and the national Registry. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press 1990; 397-411.
4. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. Clin Chest Med 2001; 22:433-49.
5. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Int Med 1987; 107:216-23.
6. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001; 104:2797-802.
7. Varsovia Kardiologia Polska. Warsaw, Poland: Termedia Wydawnictwo, 2006.
8. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:93-7.
9. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. N Engl J Med 2001; 345:319-24.
10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70:580-7.
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132:425-34.
12. International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet 2000; 26:81-4.
13. Hogan BLM. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. Genes Dev 1996; 10:1580-94.
14. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000; 67:737-44.
15. Song Y, Jones JE, Beppu H, et al. Increased susceptibility to pulmonary hypertension in heterozygous BMPR2-mutant mice. Circulation 2005; 112(4):553-62.
16. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001; 345:325-34.
17. Eddahibi S, Fabre V, Boni C, et al. Induction of serotonin transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle – relationship with the mitogenic action of serotonin. Circ Res 1999; 84:329-36.
18. Boulanger C, Lorenz RR, Hendrickson H, et al. Release of different relaxing factors by porcine endothelial cells in culture. FASEB 1998; 2:A314.
19. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Hyperplasia of pulmonary artery smooth muscle cells is causally related to overexpression of the serotonin transporter in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121:97S-8S.
20. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1925-32.
21. Gillespie MN, Rippetoe PE, Haven AC, et al. Polyamines and epidermal growth factor in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1463-6.
22. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333:214-21.
23. Weissberg PL, Witchel C, Davenport AD, et al. The endothelin peptides ET-1, ET-2, ET-3 and sarafatoxin S6c are comitogenic with platelet derived growth factor for vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 1990; 83:257-62.
24. Agui T, Xin X, Cai Y, et al. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. Blood 1994; 84:2531-8.
25. Peifley KA, Winkless JA. Angiotensin II and endothelin-1 increase fibroblast growth factor-2 mRNA expression in vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 1998; 242:202-8.
26. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, et al. Attenuated K+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351:726-7.
27. Cacoub P, Karmochkine M, Dorent R, et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. Am J Med 1996; 101:160-4.
28. Lopes AA, Maeda NY, Gonçalves RC, et al. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. Am Heart J 2000; 139:618-23.
29. Caramuru LH, Maeda NY, Bydlowski SD, et al. Age-dependent likelihood of in situ thrombosis in secondary pulmonary hypertension. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10:217-23.
30. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, et al. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. Human Pathol 1997; 28:434-42.

31. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:907-11.
32. Humbert M, Monti G, Breno TF, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1628-31.
33. Balabanian K, Foussat A, Dorfmüller P, et al. CX_3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1-8.
34. Hashimoto K, Nakamura K, Fugio H, et al. Epoprostenol therapy decreases elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with primary pulmonary hypertension. Circ J 2004; 68:227-31.
35. Dorfmüller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:534-9.
36. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, et al. Chemokine and cytokine-induced expression of endothelin-1 and endothelin converting enzyme-1 in endothelial cells. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:333-8.
37. Isern RA, Yaneva M, Weiner E, et al. Autoantibodies in patients with primary pulmonary hipertension: association with anti-Ku. Am J Med 1992; 93:307-12.
38. Barst RJ, Flaster ER, Menon A, et al. Evidence for the association of unexplained pulmonary hypertension in children with the major histocompatibility complex. Circulation 1992; 85:249-58.
39. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. Circulation 2002; 105:1672-8.
40. Gillespie MN, Rippetoe PE, Haven AC, et al. Polyamines and epidermal growth factor in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1463-6.
41. Launay JM, Hervé P, Peoc'h K, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. Nat Med 2002; 8:1129-35.
42. Assender JW, Irenius E, Fredholm BB. Endothelin-1 causes a prolonged protein kinase C activation and acts as a co-mitogen in vascular smooth muscle cells. Acta Physiol Scand 1996; 157:451-60.
43. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. Chest 1998; 114:213S-24S.
44. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. Am J Med 2004. 116(6):369-74.
45. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Evian, France: World Health Organization 1998.
46. Bossone E, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121:513-8.
47. Yeo TC, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1998; 81:1157-61.
48. Louie EK et al. Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1986; 8:1298-1306.
49. Raymond RJ, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1214-9.
50. Barreto AC, Franchi SM, Castro CRP, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occusive disease. Braz J Med Biol Res 2005; 38(2):185-95.
51. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. Textbook of clinical echocardiography, W.B. Saunders, 2000, pp 100-31.
52. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001; 104:429-35.
53. Miyamoto S, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension – comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:487-92.
54. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(1):111-7.
55. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. Chest 1996; 110:1255-63.
56. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40:780-8.
57. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25(24):2243-78.
58. Sitbon O, Humbert M, Ioos V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? Am J Resp Crit Care Med 2003;167.
59. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998; 12(2):265-70.
60. Barst JR, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43(12), suppl S:40S-7S.
61. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650-57.
62. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
63. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106:1477-82.
64. Barst RJ, Simonneau G, Rich S, et al. Efficacy and safety of chronic subcutaneous infusion of UT-15 (Uniprost) in pulmonary arterial hypertension (PAH). Circulation 2000; 102:100-1.
65. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med 2000; 342:1866-70.
66. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. for the Beraprost Study Group. Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2119-25.
67. Rubin LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346:896-903.
68. Galiè N, Beguetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. Circulation 2006; 114(1):48-54.
69. Langleben D, Brock T, Dixon R, et al. Effects of the selective ETA receptor antagonist sitaxentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previus pulmonary arterial hypertension trials. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 44:S80-S84.
70. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:2148-57.
71. Sandoval J, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 32:297-304.
72. Mendelloff EN, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. Ann Thorac Surg 2002; 73:209-17.
73. Yung D, Widlitz AC, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2004; 110:660-5.

Capítulo 10

Resultados Tardios do Tratamento Cirúrgico e Intervencionista das Cardiopatias Congênitas

Maria Virginia Tavares Santana
Maria Aparecida de Paula Silva

Pontos-chave

O sucesso dos resultados do tratamento cirúrgico das cardiopatias congênitas depende da duração do seguimento, do tempo de sobrevida, da qualidade de vida e da necessidade de reoperação.
A comunicação interventricular é um dos defeitos cardíacos congênitos mais freqüentes.
O resultado operatório tardio da comunicação interatrial depende da idade na correção, do tipo do defeito, do tamanho e dos graus de hipertensão arterial pulmonar e/ou disfunção do ventrículo direito.
O canal arterial persistente é uma das poucas cardiopatias em que a correção implica em cura total do defeito.
O reparo cirúrgico da estenose pulmonar valvar resulta em excelente alívio da obstrução; entretanto, a valvoplastia pulmonar com cateter-balão substituiu consideravelmente a operação para correção deste defeito, com resultados superponíveis.
A estenose aórtica exibe uma variedade de subtipos morfológicos nos quais a valva aórtica bivalvular é a mais prevalente.
Arritmias cardíacas são importantes complicações na evolução pós-operatória da estenose aórtica, ocorrendo em 22% dos casos, principalmente na forma de taquicardia ventricular não-sustentada.
Os resultados da correção da coarctação da aorta dependem basicamente da natureza, do local e da extensão da obstrução; da presença de defeitos associados; da idade na correção; da técnica empregada; e do estado funcional do coração.
A maioria das crianças submetidas à correção cirúrgica da conexão venosa pulmonar anômala não-obstrutiva apresenta excelente evolução em longo prazo.
Nos casos de anomalia de Ebstein com apresentação neonatal por cianose e/ou insuficiência, a mortalidade gira em torno de 50%. O prognóstico é melhor quando os pacientes atingem a adolescência e a idade adulta sem sintomas.
Na tetralogia de Fallot, a preocupação atual é em relação à sobrevida em longo prazo, à expectativa da qualidade de vida e ao impacto dos fatores de risco pré e pós-operatórios na evolução tardia.
A atresia pulmonar com septo interventricular íntegro é a forma geralmente associada com hipoplasia do coração direito, com considerável heterogenicidade morfológica e, com freqüência, pobre resultado tardio.
Entre os pacientes com atresia pulmonar com septo interventricular íntegro que se submetem ao reparo univentricular, os óbitos ocorrem precocemente por prováveis anomalias coronárias.

Introdução

A compreensão dos resultados tardios do tratamento cirúrgico e intervencionista das cardiopatias congênitas requer o conhecimento das lesões antes da correção, o tipo e os efeitos dos métodos empregados e as seqüelas e lesões residuais.

O sucesso dos resultados depende da duração do seguimento, do tempo de sobrevida, da qualidade de

vida e da necessidade de reoperação. Além disso, a época em que os procedimentos foram realizados deve ser considerada, uma vez que a curva de aprendizado e os avanços técnicos afetam sensivelmente os resultados. Somam-se ainda os efeitos deletérios de inadequada proteção miocárdica para os pacientes submetidos à correção cirúrgica há mais de três décadas e a incrível evolução pela qual passaram os materiais protéticos desde sua primeira utilização.

Comunicação interventricular (CIV)

A CIV é um dos defeitos cardíacos congênitos mais freqüentes. Os objetivos da correção visam a prevenção do desenvolvimento de doença vascular pulmonar irreversível e a preservação da função atrial e ventricular esquerda dos episódios de endocardite infecciosa. Os resultados tardios da correção da CIV são excelentes, porém dependem do tamanho e da localização do defeito, da época da correção, da presença de qualquer complicação e do grau da resistência vascular pulmonar no momento da operação.

Adultos no pós-operatório tardio sem hipertensão arterial pulmonar (HAP) têm expectativa de vida normal. Aqueles operados tardiamente podem ter graus variáveis de HAP que comprometem os resultados a longo prazo.[1,2] Para os pacientes submetidos à correção cirúrgica do defeito, somente 5,5% necessitam de uma segunda operação para fechamento de CIV residual ou recorrente.

As complicações tardias são decorrentes de: endocardite infecciosa; existência de CIV residual; regurgitação aórtica na ocorrência de qualquer lesão na valva aórtica; insuficiência tricúspide se é necessário desinserir o folheto septal para corrigir a CIV; arritmais e distúrbio da condução intraventricular, incluindo bloqueio atrioventricular total (BAVT); disfunção do VE em conseqüência do reparo tardio ou de regurgitação aórtica; HAP persistente nos reparos tardios e da presença de obstrução da via de saída do VE pelo *patch* para ocluir a CIV.

A estrutura da CIV perimembranosa é muito complexa porque está próxima das valvas tricúspide, mitral e aórtica. Além disso, o nó atrioventricular está localizado na porção póstero-superior do septo membranoso e os ramos direito e esquerdo na margem póstero-inferior. Isto aumenta o risco de arritmias no fechamento dessa CIV, seja cirurgicamente ou pelo cateterismo intervencionista.[3] A análise retrospectiva do fechamento transcateter da CIV perimembranosa em crianças com idade média de 8,2 anos, com a prótese de Amplatzer em oitenta delas, e em nove com uma prótese doméstica mostrou sucesso no implante em todos,[3] sendo que onze (12%) desenvolveram graus variáveis de bloqueio no sistema de condução que incluía BAV de primeiro grau (1), BAV de terceiro grau (1), bloqueio da divisão ântero-superior (5) e bloqueio incompleto (4) e completo de ramo direito do feixe de His (3). O tempo de seguimento foi em média de dezoito m. Os fatores independentes preditores de arritmias são: distância entre a valva aórtica e o defeito < 3 mm; diâmetro da CIV ≥ 8 mm; diâmetro da prótese ≥ 10 mm, pH do sangue $< 7,35$ e duração do procedimento $\geq$ sessenta minutos. Quando se compara ao tratamento cirúrgico, vale a análise de 176 pacientes consecutivos operados entre 1968 e 1980, publicada por Roos-Hesselink em 2004,[4] com duração de seguimento de 22 a 34 anos. A sobrevida tardia foi menor que a da população geral, ocorreram quatro óbitos tardios por HAP e 6% necessitaram de reoperação. Em 4%, houve desenvolvimento de doença do nó sinusal com implante de MP, 16%, de insuficiência aórtica e 4% apresentaram HAP. Deve-se considerar nesta comparação o longo tempo de seguimento do tratamento cirúrgico, a época da operação em que a proteção miocárdica ainda não era tão eficiente e a presença de HAP prévia responsável pelos óbitos tardios.

Desinserção do folheto septal do anel da valva tricúspide tem sido usada para visibilizar melhor a CIV, mas pode estar associada com aumento do tempo cirúrgico, bloqueio cardíaco e desenvolvimento de insuficiência tricúspide (IT). Graynor et al.[5] analisaram o resultado tardio de 172 pacientes dos quais em 36 (21%) este procedimento foi utilizado. Nenhum paciente desenvolveu BAVT e não ocorreu aumento do tempo cirúrgico. No seguimento tardio, não houve reoperações no grupo com desinserção da VT, enquanto que dentre aqueles com correção habitual foi necessário reoperar três crianças por CIV residual. Como era de se esperar, a IT aconteceu em seis crianças no grupo da desinserção sem necessidade de reoperação, enquanto que no grupo convencional não foi registrado IT. Portanto, quando necessário, a desinserção do VT é segura, permite melhor visibilização da CIV e nesta série não foi acompanhada de BAVT, aumento do tempo operatório ou IT que necessitasse de reoperação.

Os pacientes submetidos à correção de CIV precocemente que não apresentam defeitos residuais, ausência de HAP ou arritmias sustentadas não requerem seguimento cardiológico prolongado e podem receber alta.[6] Embora estas colocações sejam verdadeiras, a recomendação da equipe do IDPC é que seja realizada anualmente avaliação clínica e eletrocardiográfica para surpreender eventuais arritmias tardias. Pacientes reoperados tardiamente com defeitos médios e grandes necessitam seguimento semestral para a detecção de disfunção ventricular esquerda ou HAP. Além disso, como a incidência de insuficiência aórtica não é desprezível[4] (16%), principalmente naqueles com envolvimento prévio da valva aórtica, este grupo merece atenção especial em termos de seguimento tardio. Em se detectando IAo, deve-se avaliar de perto o grau de regurgitação, o aumento da intensidade do refluxo com o

passar do tempo e a função ventricular esquerda. Para esse controle, aconselha-se ecocardiogramas de estresse seriados.

Pequenos *shunts* residuais ou *leaks* pelas próteses utilizadas no fechamento intervencionista têm riscos de desenvolverem endocardite infecciosa mesmo que não tenham significância hemodinâmica. A incidência de EI nos pacientes operados fica em torno de 7,3 por 10.000 pacientes/ano. Em contraste, para os não-operados, a taxa é de 18,7 por 10.000 pacientes/ano.[7]

Para a CIV residual, os critérios de oclusão são os mesmos utilizados para o fechamento primário da CIV.

O risco aproximaddo de BAVT tardio é menor que 1%. Caso não haja *shunt* residual ou HAP a gravidez é liberada, permanecendo contra-indicada para pacientes com disfunção ventricular esquerda importante ou HAP.

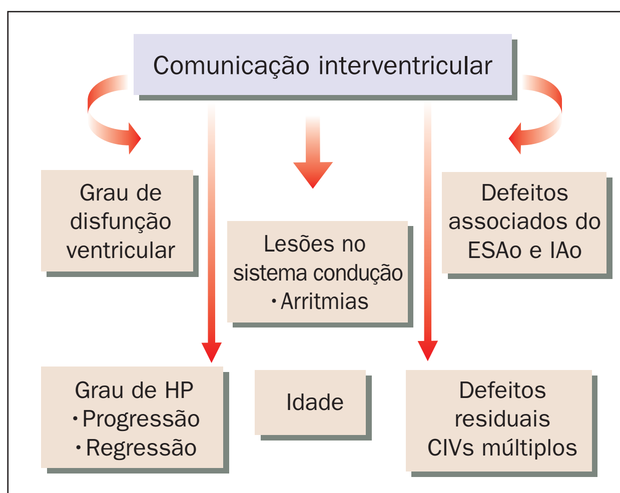


Figura 1. Principais complicações no pós-operatório tardio da comunicação interventricular (CIV). ESAo: estenose subaórtica; IAo: insuficiência aórtica; HP: hipertensão pulmonar.

Comunicação interatrial (CIA)

O resultado operatório tardio da comunicação interatrial depende da idade na correção, do tipo do defeito, do tamanho e dos graus de hipertensão arterial pulmonar e/ou disfunção do ventrículo direito. Em geral, pacientes operados durante a primeira ou a segunda década de vida, portadores de comunicação interarial tipo *ostium secundum* ou seio venoso, têm coração normal. São assintomáticos e apresentam eletrocardiograma, raio X de tórax e ecocardiograma normais. As dimensões do átrio e do ventrículo direitos com freqüência se normalizam. Ao contrário, a dilatação do tronco e das artérias pulmonares diminui, mas raramente desaparece por completo.[8] Quando a correção é feita na idade adulta, o átrio e o ventrículo direitos permanecem dilatados em 80% dos casos.[9] Nos adultos com falência do ventrículo direito e insuficiência tricúspide presentes nos pré-operatórios, a persistência destas alterações é a regra. Anormalidades na geometria ventricular esquerda e na fração de ejeção normalizam em aproximadamente seis meses.

É consenso que a comunicação interatrial isolada, mesmo ampla, operada até os vinte anos de idade, tem sobrevida a longo prazo semelhante a da população geral. Entre 25 e 41 anos, boa sobrevida, mas menor que a normal. Acima dos 41 anos, é associada com morbidade e mortalidade tardias maiores.[8] O tratamento cirúrgico ou intervencionista na idade mais avançada melhora a longevidade e reduz a limitação física devido à insuficiência cardíaca. Apesar disto, o risco de arritmias e de eventos tromboembólicos não diminui de forma satisfatória.

Uma minoria de pacientes operados na infância tem, tardiamente, taquicardia supraventricular, fibrilação ou *flutter* atriais. Isso ocorre por fibrose induzida pelo *shunt*, dilatação atrial e/ou doença do nó sinusal.[10]

Outro dado importante é o padrão de resistência vascular pulmonar na época da correção. Só 1% dos pacientes com idade inferior a vinte anos tem hipertensão arterial pulmonar significante. Após os quarenta anos essa complicação é mais freqüente. A evolução tardia vai depender do grau de alteração da vasculatura pulmonar e da sobrecarga mista do ventrículo direito (pressórica e volumétrica). Mesmo com parâmetros favoráveis à indicação, em alguns pacientes ocorre progressão da doença vascular pulmonar tardiamente após o reparo.

Às vezes, após correção cirúrgica ou percutânea são encontrados defeitos residuais que só requerem reintervenções se forem hemodinamicamente significantes.[11]

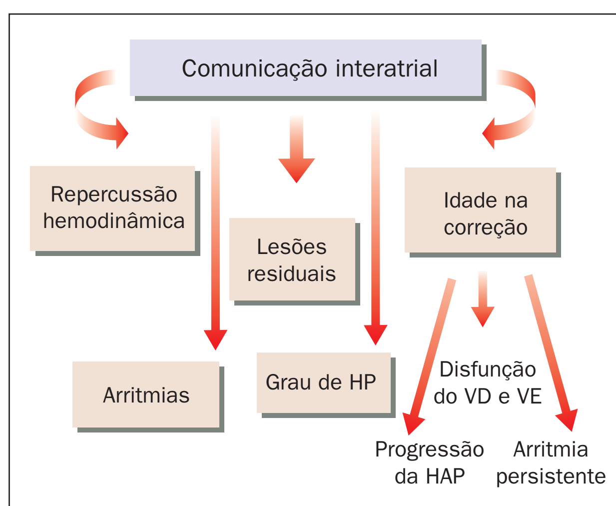


Figura 2. Principais complicações no pós-operatório tardio da comunicação interatrial (CIA). VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Uma complicação específica das comunicações tipo seio venoso, associada a retorno venoso pulmonar anômalo parcial, é a estenose na junção da veia cava superior com o átrio direito. Pode surgir, quando severa, importante rede de circulação colateral, com *shunt* direito-esquerdo.[12] Tem sido referida maior incidência de doença do nó sinusal e de ritmo atrial ectópico.

Não há consenso em relação ao seguimento tardio dos casos de tratamento percutâneo. O risco de complicações é desconhecido, mas presumivelmente raro. Comunicações residuais pequenas são comuns. As complicações descritas mais raramente são: arritmias atriais, disfunção da valva mitral, obstrução venosa sistêmica ou pulmonar e corrosão ou perfuração da parede atrial ou da aorta.[11]

Os defeitos do septo atrial tipo *ostium primum* têm evolução semelhante aos demais tipos se a valva mitral for competente. Má-formação coexistente da valva mitral permanece como importante variável, com incidência de lesões residuais que podem ser progressivas com o advento de hipertensão arterial, alterações na geometria do ventrículo esquerdo e doença isquêmica.

A profilaxia para endocardite é feita somente nos seis primeiros meses de pós-operatório nos casos sem lesões residuais ou associados. A liberação para prática esportiva também é feita após seis meses da correção, na dependência do estado funcional do coração e presença ou não de arritmias.

Persistência do canal arterial (PCA)

O canal arterial persistente é uma das poucas cardiopatias em que a correção implica em cura total do defeito. A expectativa de vida é normal quando os pacientes são submetidos a tratamento cirúrgico ou percutâneo, na infância ou na adolescência, sem sinais de hipertensão pulmonar.[13]

Defeitos muito amplos, operados tardiamente, com algum grau de aumento da resistência vascular pulmonar, podem se tornar sintomáticos com o passar do tempo, devido à progressão da doença vascular pulmonar.[14]

Patência residual do *ductus* é rara, mas possível após tratamento cirúrgico no qual foi feita apenas ligadura, e após tratamento percutâneo. Se for insignificante hemodinamicamente, requer apenas profilaxia para endocardite. Outras complicações incluem recanalização, lesão nos nervos laríngeo ou recorrente e lesão do *ductus* torácico.

Algumas complicações tardias têm sido descritas após oclusão percutânea, sobretudo a estenose da artéria pulmonar esquerda[15] e o desenvolvimento iatrogênico de coarctação da aorta.[16]

A depender do estado pré-operatório e da época da correção, pode haver persistência ou desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar, disfunção ventricular esquerda por sobrecarga volumétrica crônica desta câmara e arritmias cardíacas como fibrilação atrial.

A profilaxia para endocardite pode ser suspensa seis meses após a correção, com exceção para os casos de lesões associadas ou residuais. Na evolução tardia, pacientes assintomáticos com cavidades cardíacas normais e sem hipertensão pulmonar estão liberados para prática esportiva sem restrição. Se a pressão pulmonar média é igual ou superior a 25 mmHg, deve ser feita avaliação individual.[17]

Estenose pulmonar valvar (EPV)

O reparo cirúrgico da estenose pulmonar valvar resulta em excelente alívio da obstrução e produz relativamente pouca regurgitação pulmonar com significância fisiológica variável.[18] Entretanto, a valvoplastia pulmonar com cateter-balão substituiu de forma considerável a operação para correção deste defeito, com resultados superponíveis.

Desde a primeira descrição da valvoplastia pulmonar com balão, em 1982, pela Dra. Kan,[19] o procedimento tem sido extensivamente utilizado por diversos centros para o alívio da estenose pulmonar valvar. Recomenda-se[20] que este procedimento seja utilizado em pacientes com gradiente sistólico pico-a-pico maior que 50 mmHg, independente da idade, e que a relação balão/anel pulmonar esteja em torno de 1:2 a 1,25. Imediata redução do gradiente, aumento do jato pela valva e movimentação livre dos folhetos valvares com menor aspecto em *dome* têm sido observados seguindo a dilatação com balão. A melhora da função ventricular, da regurgitação tricúspide e do *shunt* direito-esquerda, se for o caso, também ocorre.[21]

O refinamento da técnica de valvuloplastia com cateter-balão permite o alívio de gradientes transvalvares comparáveis àqueles obtidos com o tratamento cirúrgico.[20,22] Peterson et al.[23] compararam os resultados a lon-

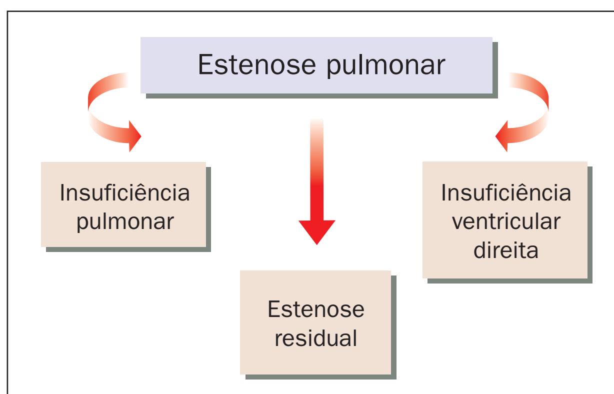


Figura 3. Principais complicações no pós-operatório tardio da estenose pulmonar.

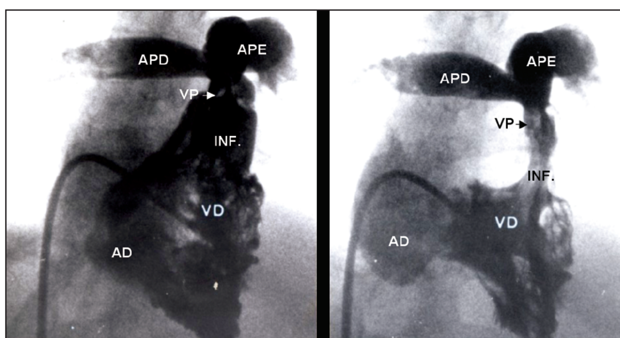


Figura 4. Valvar pulmonar displásica demonstrando anel valvar complacente e redundâncias das cúspides. AD: átrio direito; APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; INF: infundíbulo; VD: ventrículo direito; VP: valva pulmonar.

go prazo em pacientes com EP tratados por cirurgia *versus* valvoplastia com balão (VB) em lactentes e crianças maiores, levando em consideração a queda do gradiente sistólico transvalvar (GS), o grau de insuficiência pulmonar (IP) e tricúspide (IT) e o tempo livre de reintervenção por reestenose. No grupo cirúrgico, a queda do GS foi de 64,8 ± 30,8 mmHg para 12,8 ± 9,8 mmHg no seguimento de 9,8 anos, enquanto que nos pacientes submetidos a VP o decréscimo foi de 66,2 ± 21,4 mmHg para 21,5 ± 15,9 mmHg após 5,4 anos (p<0,001). Insuficiência valvar pulmonar ocorreu em 44% após a operação e em 11% após VP (p<0,001). Insuficiência valvar tricúspide foi observada em 21% após cirurgia e em 5% com a VP. A valvotomia cirúrgica levou a menos reintervenção que a VP (p<0,04). Nesta série, o alívio cirúrgico produziu menor GS residual e menor índice de reintervenção.

A VP com balão continua sendo a terapêutica de escolha para EPV isolada porque é menos invasiva, mais barata e requer tempo de hospitalização menor.[22]

A correção cirúrgica fica reservada a pacientes com defeitos intracardíacos concomitantes e para aqueles com valva pulmonar displásica em que a valvoplastia pulmonar com cateter-balão tem pouca ou nenhuma ação, porque a valva é espessa com cúspides imóveis, sem fusão comissural e freqüentemente acompanhada por hipoplasia do anel.

Estenose aórtica (EAo)

A estenose aórtica exibe uma variedade de subtipos morfológicos nos quais a valva aórtica bivalvular é a mais prevalente. Pressupondo que a obstrução seja causada por fusão comissural, o melhor resultado da valvoplastia ou da valvotomia pode ser adquirido por meio da criação de uma valva bivalvular funcionalmente normal, com ou sem mínimo refluxo. Apesar disto, essas valvas têm maior tendência a espessamento, calcificação, com risco de reestenose, insuficiência progressiva e endocardite infecciosa. No Second Natural History Study, a média de sobrevida em 25 anos para pacientes com estenoses aórticas foi de 85% *versus* 96% da população geral.[24] Nessa série, 53% dos pacientes apresentavam estado funcional excelente ou bom e 19% ruim.

Dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, 40% necessitaram reoperações em 25 anos e a regurgitação estava presente em 47% dos casos. Pacientes submetidos a valvoplastia aórtica percutânea apresentavam reestenose em 25% a 50%, necessitando repetidas reintervenções. A regurgitação aórtica é uma complicação freqüente, sendo moderada a grave em 20% a 30% dos casos.[25] Após o procedimento, em geral é progressiva, mas pode ser súbita na vigência de endocardite, requerendo troca valvar de urgência.

Todos os pacientes com estenose aórtica valvar, incluindo os operados, têm risco elevado de endocardite infecciosa, chegando a 27,1 por 10.000 pacientes/ano. Se a valva aórtica é bivalvular sem disfunção, o risco é 4,5 por 10.000 pacientes/ano, menor que a taxa anterior, mas dezoito vezes mais elevado que o risco da população geral.[24,26] A ocorrência desta complicação muda de forma considerável a evolução da doença, operada ou não.

Em um grande estudo realizado por Sandor et al., em 516 pacientes operados de estenose aórtica, ocorreram 54 mortes tardias (10,5%), em geral, relacionadas à doença valvar residual.[27] A maioria das mortes foi súbita (37%), 26% conseqüentes a reoperações, sendo 18% por endocardite infecciosa. Com o passar do tempo, há maior risco de reoperações, sendo 2% em cinco anos, 19% em 15 anos e 44% em 22 anos de evolução pós-operatória. A possibilidade de morte súbita foi estimada em 0,4% ao ano.

A freqüência de morte súbita varia muito nas diferentes publicações, estando em torno de 0,4% a 0,9% ao ano. Aumenta com o tempo, e os sintomas prévios incluem dispnéia aos esforços, angina e síncope. O padrão de sobrecarga ventricular esquerda estava presente em 70% dos casos descritos.[28,29]

Arritmias cardíacas são importantes complicações na evolução pós-operatória, ocorrendo em 22% dos casos, sendo principalmente a taquicardia ventricular não sustentada. São causas de síncope mais freqüentes em pacientes com resíduos pós-operatórios. As síncopes ocorrem mais ao esforço, induzidas por vasodilatação e inadequado aumento do débito cardíaco. As duas complicações, arritmias e síncope, são particularmente importantes nos casos com disfunção ventricular.[26]

Pacientes que se submeteram a troca valvar têm riscos de complicações relacionadas à prótese, como endocardite, fenômenos tromboembólicos e degeneração da prótese, em especial das biológicas. Em geral, as disfunções ventriculares regridem após o alívio do obstáculo, mas podem persistir ou progredir devido às lesões residuais (reestenose ou insuficiência aórtica).

Valvas aórticas bivalvulares cursam com necrose cística da média da aorta, o que pode determinar dilatação progressiva, com formação de aneurisma e dissecção aórtica, dramática complicação na evolução e especialmente danosa na gravidez, em decorrência do aumento do débito cardíaco e das alterações histoquímicas de hormônios específicos da gestação.

Um grupo especial de pacientes portadores de estenose aórtica crítica tem apresentação neonatal e é dependente do canal arterial. Evolui de forma grave com disfunção ventricular e baixo débito cardíaco. Devido à natureza não-invasiva, a dilatação com balão é, em geral, considerada como método de escolha na paliação inicial. A mortalidade referida varia de 9% a 30%. No seguimento de dois a oito anos, 83% dos sobreviventes estavam assintomáticos, 65% tinham gradiente sistólico ventricular esquerdo/aorta menor que 50 mmHg, e 14% eram portadores de insuficiência aórtica grave.[29]

Pedra et al., em revisão retrospectiva de 87 crianças submetidas à dilatação valvar aórtica com cateter-balão, com média de idade de 6,9 anos, constataram que as reintervenções foram necessárias em 32 crianças, sendo que em doze nos primeiros seis meses, com um óbito por complicação cardíaca e o outro não-cardíaco. Livres de reintervenções foram 86% em um ano, 67% em cinco anos e 46% em doze anos. O risco é maior com gradientes residuais maiores que 30 mmHg imediatamente após o procedimento.[30]

As estenoses subvalvares aórticas apresentam alta taxa de recorrência (27%), e a regurgitação aórtica chega a 20% (12% a 20%).[31] Reparos mais precoces previnem a progressão da insuficiência valvar. Três fatores são relacionados à maior risco de recorrência:

- Gradiente pós-operatório imediato > 30 mmHg.
- Lesões tipo túnel.
- Maiores gradientes pré-operatórios.[31]

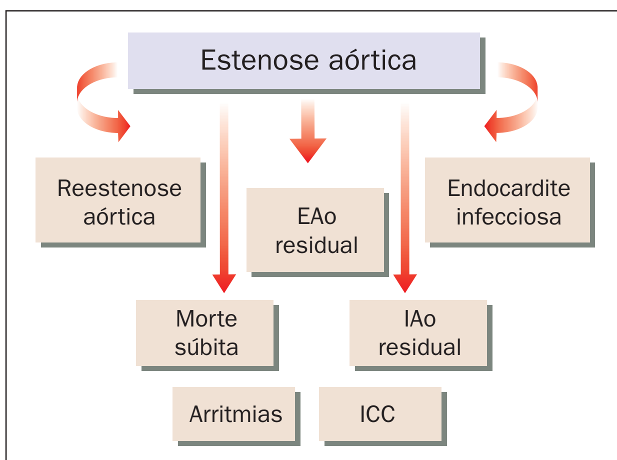


Figura 5. Principais complicações no pós-operatório tardio da estenose aórtica (EAo). IAo: insuficiência aórtica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Nas estenoses supravalvares, as reoperações têm sido necessárias em 17% a 40% dos casos, por progressivas disfunções aórticas. O seguimento a longo prazo pode ser afetado por três grandes problemas:

- Anormalidades nas artérias coronárias, devido ao aparecimento precoce de doença coronária obstrutiva.
- Lesão valvar aórtica.
- Síndrome de Williams, com estenoses de artérias pulmonares e anormalidades renais e renovasculares, responsáveis por hipertensão arterial sistêmica.

Coarctação da aorta (CoAo)

Os resultados da correção da coarctação da aorta dependem basicamente da natureza, do local e da extensão da obstrução, dos defeitos associados, da idade da correção, da técnica e do estado funcional do coração. O seguimento a longo prazo mostra que resíduos, seqüelas e complicações são freqüentes, requerendo seguimento indefinido. Os principais são: hipertensão arterial sistêmica, coarctação residual e recoarctação da aorta, dilatação e aneurisma da aorta ascendente e/ou descendente, lesões da valva aórtica (estenose e ou insuficiência, sobretudo quando a valva aórtica é bivalvular), doença arterial coronária prematura, endocardite ou endarterite infecciosa, ruptura aórtica ou de aneurisma cerebral, anormalidades do aparelho valvar mitral.[32]

Hipertensão arterial sistêmica é uma importante complicação na evolução, por estar envolvida em freqüentes causas de morte como a doença arterial coronária prematura e o infarto agudo do miocárdio. O

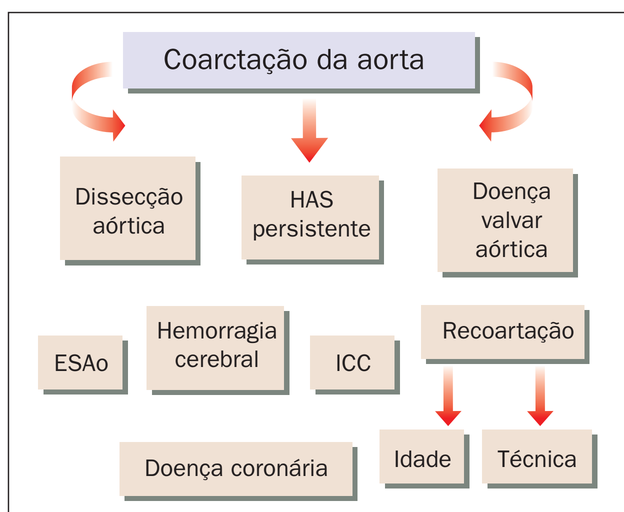


Figura 6. Principais complicações no pós-operatório tardio da coartação da aorta: HAS: hipertensão arterial sistêmica; ESAo: estenose subaórtica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

maior fator de risco é a duração da hipertensão pré-operatória e o tempo de seguimento. Relaciona-se com a presença de coarctação residual ou recorrente, mas outros fatores entram em jogo, como alterações estruturais na parede dos vasos centrais ou periféricos e anormalidades dos barorreceptores, com sensibilidade reduzida. Discute-se também a presença de alterações no sistema renina-angiotensina, aumentando a concentração de epinefrina e norepinefrina no plasma.

Nos pacientes com idade superior a cinco anos na operação, 90% são normotensos cinco anos mais tarde, 50% são normotensos após vinte anos e além de 25 anos de evolução pós-operatória, e apenas 25% mantêm pressão normal. Dos operados com mais de vinte anos, especialmente após os quarenta anos, 67% estarão vivos após 25 anos de acompanhamento, mas apenas 20% são normotensos.[10,33] A hipertensão não-controlada aumenta o risco de disfunção ventricular, e de dissecção e ruptura de aneurisma aórtico ou cerebral. Tais complicações ocorrem com mais freqüência após a terceira década.

Considera-se **recoarctação** ou coarctação residual quando a diferença de pressão entre os membros superiores e os inferiores é maior que 20 mmHg. É importante causa de morbidade porque induz ou agrava a hipertensão arterial, produz dilatação progressiva da aorta pré e pós-coarctação, levando à hipertrofia e dilatação ventricular esquerda, resultando em insuficiência cardíaca e doença coronária. Sua presença está relacionada à anatomia do defeito, sobretudo a hipoplasia do arco aórtico, a técnica empregada e a idade e peso na correção. Em operações realizadas no primeiro ano de vida, a incidência de recoarctação varia de 20% a 38%, chegando a 50% nos neonatos.[10,34] Nessa faixa etária a angioplastia também mostra alta prevalência de reestenose e riscos de traumas arteriais,[35] constituindo medida salvadora nos casos em que as condições clínicas indicam risco cirúrgico elevado. No adulto, a incidência de reestenose pós-angioplastia primária, referida em vários estudos, varia de 8% a 11%.

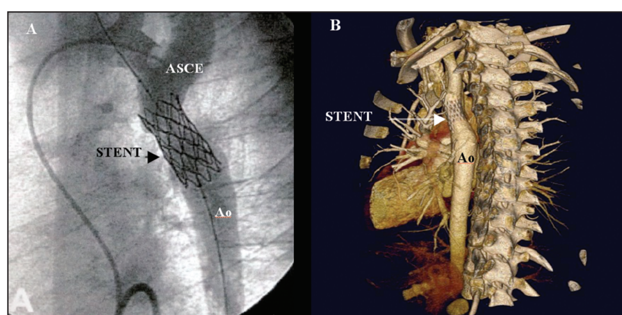


Figura 7. Paciente portadora de coartação da aorta. A: angiografia aórtica mostrando o implante de *stent* com bom resultado; B: ressonância magnética da mesma paciente evidenciando o *stent* e o resultado tardio excelente.

Recentes estudos mostram incidência de aneurisma da aorta no pós-operatório de coarctação, em torno de 5% a 9%. As causas não estão totalmente esclarecidas, mas podem estar relacionadas a alterações na parede aórtica por hipertensão arterial e, certamente, quando associada à valva aórtica bivalvular, a necrose cística da média da artéria. Dissecção e ruptura aórtica são importantes causas de mortes tardias.[32] O risco é mais elevado quanto maior o tempo de seguimento e pode também acontecer após angioplastia com balão.

A doença coronária prematura ocorre devido à proliferação da íntima e ao espessamento da média das artérias, secundárias a hipertensão arterial, e é considerada uma das principais causas de morte tardia.

A valva aórtica bivalvular é a lesão associada mais comum, chegando a 84%, e as disfunções da valva aumentam com a idade, sendo estenoses em 59% a 81% e insuficiência em 13% a 22%.[36]

Hemorragias cerebrais são complicações graves que ocorrem após a ruptura de aneurisma do polígono de Willis ou outros vasos. Essa complicação pode ser precedida por sintomas como cefaléia, fotofobia e tonturas.

A endocardite e/ou endarterite infecciosa são complicações possíveis no pré e pós-operatório, principalmente nos casos com coarctação residual ou defeitos associados, como valva aórtica bivalvular, lesões do aparelho valvar mitral e obstrução subaórtica.

Conexão venosa pulmonar anômala total (CVPAT)

A maioria das crianças submetidas à correção cirúrgica da conexão venosa pulmonar anômala, não obstrutiva, apresenta excelente evolução a longo prazo.[37] Fatores presentes antes da operação, como obstrução venosa pulmonar e disfunção do ventrículo direito, e após a correção, como obstrução no local da anastomose da confluência venosa com o átrio esquerdo ou estenose de veias pulmonares, podem ser importantes causas de sintomas tardios.

Anormalidades no tamanho e na função do ventrículo esquerdo desaparecem precocemente no pós-operatório. O mesmo acontece com o grande ventrículo direito, que retorna ao normal após a correção da sobrecarga volumétrica.[38]

O problema mais difícil surge quando a obstrução ocorre próxima ao local da anastomose da veia pulmonar com o átrio esquerdo. Esta complicação é mais comum nos tipos infradiafragmático ou misto. Tem sido também encontrado nas conexões anômalas para o seio coronário. Isso é atribuído à obliteração total ou parcial do óstio da veia pulmonar por fibrose[39] e resulta em congestão venosa pulmonar progressiva, infecções pulmonares de repetição e hipertensão venocapilar pulmonar. Falência ventricular direita é uma complicação tardia muito rara.

As arritmias cardíacas podem surgir em pequeno número de pacientes, sobretudo as atriais, como bradi-

cardia sinusal, taquicardia supraventricular, fibrilação e *flutter* atriais. Têm relação direta com reparos mais tardios.[40] Não há restrição para atividade física aos pacientes operados precocemente e sem complicações tardias. À exceção daqueles com hipertensão pulmonar residual e com arritmias induzidas pelo esforço, em que avaliações clínica e complementar se fazem necessárias.

Anomalia de Ebstein

A anomalia de Ebstein corresponde a um largo espectro de anormalidades anatômicas e funcionais. Excetuando-se os casos com apresentação neonatal por cianose e ou insuficiência cardíaca, com mortalidade de 50%, o prognóstico é melhor quando os pacientes atingem a adolescência e a idade adulta sem sintomas. Alguns fatores preditores de morte prematura são: insuficiência cardíaca progressiva, moderada a grave, cardiomegalia, cianose e arritmias.[41] A operação é indicada para diminuir a regurgitação tricúspide, melhorar a função ventricular, eliminar feixes anômalos e ocluir a comunicação interatrial, quando presente.

A evolução pós-operatória tardia depende do estado funcional do coração e da abordagem cirúrgica. Três tipos de procedimentos podem ser realizados: reconstrução por anuloplastia, troca valvar tricúspide e operação tipo cavopulmonar parcial ou total, em casos com ventrículo direito funcional muito pequeno.[42,43]

A reconstrução da valva tricúspide, quando é possível, resultando em pouca ou nenhuma regurgitação, melhora significantemente o grau funcional. O fechamento do septo interatrial elimina o *shunt* direito-esquerdo e diminui os fenômenos tromboembólicos, e a interrupção dos feixes anômalos diminui os riscos de arritmias. Infelizmente, anormalidades na valva tricúspide após sua reconstrução cirúrgica são uma realidade. A troca valvar, preferentemente por prótese biológica, leva a alta mortalidade tardia (10% a 15%).[44]

Danielson mostrou, em publicações, os resultados da Mayo Clinic, analisando 189 pacientes operados de 1972 a 1991.[45,46] A mortalidade operatória foi de 6,3%. A troca valvar tricúspide foi feita em 69 pacientes com quatro mortes precoces, e a anuloplastia, em 110 pacientes com oito óbitos. Esse grupo também analisou os resultados tardios da troca por valva biológica em 158 pacientes de 1972 a 1997. Cento e quarenta e nove pacientes foram observados durante 17,8 anos. Cerca de 92% deles encontravam-se em grau funcional I ou II e livres de reoperação, 97,5 ± 1,9% em cinco anos e 80,6 ± 7,6% em dez e quinze anos.[47]

Arritmias supraventriculares como taquicardia, fibrilação e *flutter* atriais estão relacionadas ao grau de dilatação atrial e a presença ou não de feixe anômalo. Estima-se que ocorram em 10% a 20% dos casos, com menor incidência quando a correção é mais precoce e naqueles submetidos à ressecção ou ablação de feixes anormais.

A profilaxia para endocardite é recomendada, e a liberação para a prática esportiva requer avaliação do grau funcional e da presença de arritmias induzidas ou não pelo esforço.[48]

Tetralogia de Fallot (T4F)

A primeira correção da tetralogia da Fallot foi feita em 1955 por Lillehei. Atualmente, mais de 95% sobrevivem ao reparo e, em alguns centros, a mortalidade operatória é próxima a zero. A preocupação atual é em relação à sobrevida a longo prazo, a expectativa da qualidade de vida e o impacto dos fatores de risco pré e pós-operatórios na evolução tardia.

A história natural mostra taxa de mortalidade de 20% no primeiro ano de vida, 40% antes dos três anos e 95% até os 40 anos.[49,50] Em trabalho clássico de Nollert et al., a curva de sobrevida vai de 97% em dez anos a 85% aos 36 anos. Atualmente, 90% estão vivos em 25 anos. A mortalidade aumenta de 0,24% para 0,94% ao ano, após os 25 anos de pós-operatória.[51]

A maioria dos pacientes considera sua qualidade de vida excelente ou boa. Ao se julgar, no entanto, os achados anatômicos e eletrofisiológicos considera-se que 60% têm alguma alteração do ventrículo direito (disfunção ou aumento de cavidade) e 75% apresentam arritmias supraventriculares ou ventriculares ao Holter de 24 horas. A morte súbita é uma realidade, ocorrendo em 0,3 a 0,4/1.000 pacientes/ano.[52,53]

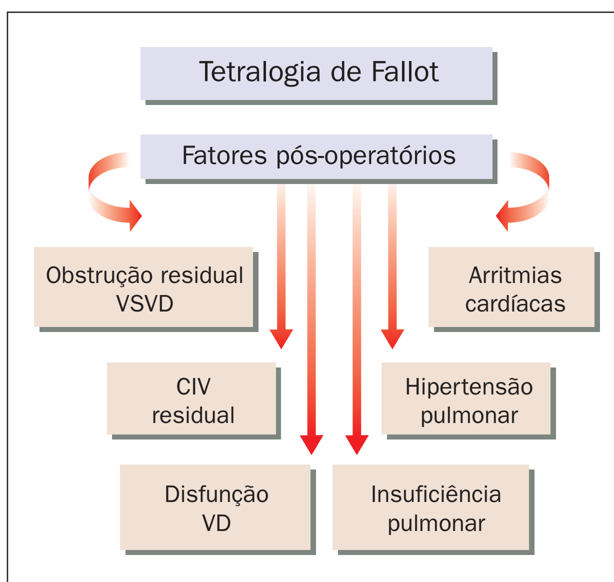


Figura 8. Principais complicações no pós-operatório tardio da tetralogia de Fallot. CIV: comunicação interventricular; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

Hoje se conhece a importância dos fatores pré-operatórios, sobretudo a idade na ocasião da correção, o fator de risco para arritmias e a insuficiência cardíaca tardias em decorrência das características adquiridas na evolução da doença, como agravamento das obstruções, desenvolvimento de circulação colateral sistêmico-pulmonar e hipertrofia progressiva do VD, resultando em áreas de fibrose e focos arritmogênicos. Os *shunts* prévios resultam em distorções da árvore pulmonar, sobrecarga volumétrica do ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar. A policitemia é responsável pelas alterações da coagulabilidade e complicações cerebrais.[54]

A anatomia do defeito e a experiência do grupo cirúrgico também são fatores que entram em jogo na evolução tardia. A presença de hipoplasia importante da circulação pulmonar, exclusão de uma das artérias pulmonares e estenoses distais ou imperícia na operação, resultando em lesões residuais isoladas e principalmente mistas, complicam o acompanhamento.

O amplo espectro de lesões residuais modifica o resultado da correção como obstruções residuais na via de saída do ventrículo direito, comunicação interventricular residual, disfunção ventricular direita, arritmias cardíacas, hipertensão pulmonar e insuficiência pulmonar.

A estenose pulmonar residual avaliada no ato operatório pela medida da razão entre a pressão do ventrículo direito e a do ventrículo esquerdo constitui, se acima de 0,75, maior probalidade de mortalidade a curto prazo e também manutenção da hiperpressão no ventrículo direito, significando gradiente residual acima de 50 mmHg, comprometendo os resultados tardios. Isto acontece por alívio incompleto da obstrução, hipoplasia das artérias pulmonares, exclusão de uma das artérias pulmonares e estenoses distais.

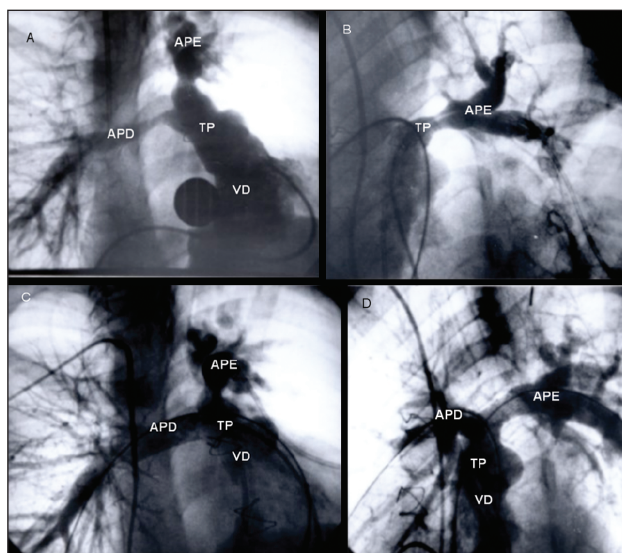


Figura 9. T4F com EP e *stent*. A e B: resultado tardio de paciente de seis anos operado de T4F com dois anos de idade, apresentando estenose na origem das artérias pulmonares; C e D: implante de *stent* com resultado excelente.

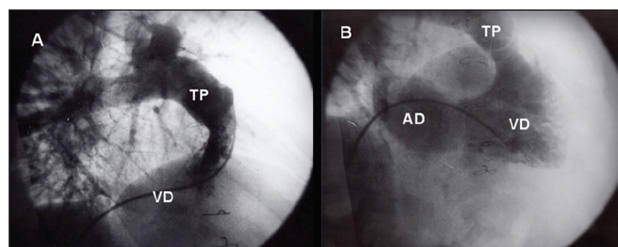


Figura 10. Pós-operatório tardio de tetralogia de Fallot, demonstrando em A: arteriografia pulmonar com opacificação do VD pela insuficiência pulmonar; B: ventriculografia pulmonar com opacificação do AD por regurgitação tricúspide.

A angioplastia isolada, o implante de *stent*, e a valvoplastia pulmonar têm se tornado a principal forma de tratamento das estenoses residuais. Vários centros têm mostrado experiências de sucesso. Em 1992, Benson et al., do Hospital for Sick Children, de Toronto, publicaram o resultado de 110 angioplastias em 72 pacientes, com 53% de sucesso e 5% de complicações. Subseqüentemente, outras publicações mostram o sucesso atual, que chega a 81%.[55]

Defeitos residuais no septo interventricular ou ao redor do *patch* são incomuns e geralmente pequenos. Reoperações são indicadas quando há significante *shunt* esquerdo-direito aumentando o risco de endocardite infecciosa.

A insuficiência pulmonar, estreitamente relacionada à presença de enxerto na via de saída do VD, é reconhecida, na atualidade, como um dos mais importantes fatores no seguimento tardio, e está diretamente relacionada à dilatação do ventrículo direito, com comprometimento da função sistólica ou à hipertrofia por fibrose progressiva, comprometendo a função diastólica.[56] É especialmente danosa quando se associa as estenoses periféricas, hipertensão pulmonar, agenesia de valva pulmonar e exclusão de uma das artérias pulmonares.

A insuficiência pulmonar reduz a fração de ejeção e promove cardiomegalia progressiva, com diminuição da atividade física e pior resposta ao esforço. Leva também à insuficiência tricúspide progressiva, secundária a disfunção do ventrículo direito. Segundo Carvalho et al., a capacidade frente ao esforço é inversamente relacionada ao tempo de pós-operatório e a presença de insuficiência pulmonar moderada a grave.[57,58]

As arritmias cardíacas têm como fator de risco a idade na correção, dezessete vezes mais freqüentes nos pacientes operados com mais de trinta anos de idade, a disfunção miocárdica com focos de fibrose e as lesões do

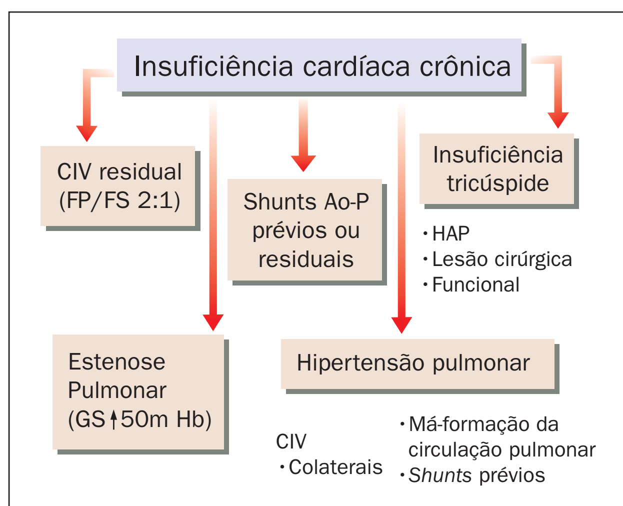


Figura 11. Consequências da insuficiência cardíaca crônica. FP: fluxo pulmonar; FS: fluxo sistêmico; HAP: hipertensão arterial pulmonar; CIV: comunicação interventricular; Ao; aorta; P: pulmonar.

sistema de condução, resultando em bloqueio do ramo direito, associado ou não a bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo e a bloqueio atrioventricular total.

No acompanhamento, são exames básicos pós-operatórios o eletrocardiograma e o Holter de 24 horas. São preditores de arritmias e morte súbita os seguintes dados:[59] duração do QRS acima de 180 ms; dispersão do QT acima de 80 ms; idade mais tardia no reparo; tempo maior de seguimento pós-operatório; *shunts* prévios preditivo para fibrilação e *flutter* atriais; sobrecarga pressórica ou volumétrica do ventrículo direito; moderada a importante cardiomegalia preditivo para fibrilação ou *flutter* atriais; insuficiência pulmonar e seu efeito lento e gradual.

A insuficiência cardíaca crônica é hoje uma complicação mais rara, pelas reintervenções mais freqüentes. Tem com etiologia múltiplos fatores, sobretudo, comunicação interventricular residual ampla, *shunts* prévios ou residuais, hipertensão pulmonar, lesão cirúrgica ou funcional, colaterais não-tratadas, má-formação da circulação pulmonar e microtromboses distais.

Após extensa revisão da literatura, podemos salientar que alguns fatores provocam mais impacto na sobrevida tardia: idade, enxerto na via de saída do ventrículo direito e policitemia prolongada. Provocam disfunção do ventrículo direito e complicações como insuficiência cardíaca e arritmias, estreitamente relacionadas aos casos de morte súbita.[51,53]

A principal pergunta atual é quando indicar a troca da valva pulmonar. Alguns dados nos ajudam na decisão: presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca; piora do grau funcional; disfunção progressiva do ventrículo direito; surgimento e piora da insuficiência tricúspide; aparecimento de alterações eletrocardiográficas e de arritmias como fibrilação ou *flutter* atriais, taquicardias ventriculares e supraventriculares. É importante definir o momento certo, já que nenhuma solução na reconstrução da via de saída do ventrículo direito é definitiva.

No manuseio pós-operatório da tetralogia de Fallot, as possibilidades terapêuticas são várias: uso de medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca e arritmias; reoperações para correção de lesões residuais; crioablação; prótese na via de saída do ventrículo direito; tratamento percutâneo por angioplastias com e sem *stents* e fechamento de comunicações com *coil* ou *amplatzer*.

Atresia pulmonar com septo interventricular aberto

A atresia pulmonar com septo interventricular aberto é uma rara e heterogênica má-formação congênita, caracterizada por ausência da continuidade entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar, defeito do septo interventricular e duas câmaras ventriculares. O fluxo pulmonar é mantido por colaterais sistêmico-pulmonares, canal arterial ou ambos.

O tratamento definitivo pode ser precedido por paliações, na dependência da circulação pulmonar. Aumento do fluxo, para diminuir a hipóxia, pela criação de *shunts* sistêmico-pulmonares, como a operação de Blalock-Taussig ou *shunt* central, ou diminuição do fluxo pulmonar, nos casos com insuficiência cardíaca devido a muitas colaterais, sem estenose.[60]

A história natural nos mostra que 90% dos pacientes são sintomáticos no primeiro ano de vida, por hipóxia (65%) ou insuficiência cardíaca (25%). Sem operação a mortalidade é alta. A sobrevida até a adolescência ocorre em aproximadamente 16% daqueles que estão vivos até os dez anos de idade.[10]

O reparo da circulação pulmonar, quando o fluxo depende do canal, não requer reconstrução da vasculatura pulmonar na grande maioria das vezes, o que não acontece nos casos com colaterais sistêmicos pulmonares, em que é necessário a unifocalização. Isto é importante para evitar o desenvolvimento de estenoses e/ou hipertensão pulmonar.

Outro estágio da correção é o estabelecimento da continuidade entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar. Isso é feito pela colocação de retalho na via de saída do ventrículo direito, por conduto de material homólogo ou heterólogo ou por perfuração por radiofreqüência. Segue-se o fechamento da comunicação interventricular, concomitante ou posteriormente, na dependência da anatomia da circulação pulmonar e da pressão no ventrículo direito. Estenoses distais ou colaterais não tratadas cirurgicamente podem ser abordadas pelo cateterismo (angioplastias, angioplastias com *stents* ou implante de *coils*).

As complicações na evolução incluem: falência do ventrículo direito, secundária à sobrecarga pressórica ou volumétrica desta câmara, podendo evoluir com insuficiência tricúspide progressiva; obstrução na via de saída do ventrículo direito, devido a calcificação ou degeneração valvar ou do conduto; insuficiência pulmonar valvar ou do conduto; insuficiência aórtica, presente em 77% dos casos e levando a insuficiência cardíaca em 38% deles;[61] hipertensão no ventrículo direito, em conseqüência de hipoplasia das artérias pulmonares, estenoses distais, hipertensão pulmonar, microtromboses distais; endocardite infeciosa; arritmias secundárias a lesões do sistema de condução, disfunção ventricular direita, e insuficiência cardíaca (fibrilação e *flutter* atriais, taquicardias ventriculares e supraventriculares).

A sobrevida a longo prazo dos casos tratados é de 92% em cinco anos, 86% em dez anos e 75% em vinte anos. As causas mais comuns de morte são insuficiência cardíaca e arritmias.[60,62]

Amark et al.,[63] em estudo realizado em 220 crianças portadoras de atresia pulmonar com septo ventricular aberto, atendidas no período de 1975 a 2004, mostraram que o resultado da correção, principalmente da completa, tem melhorado nos últimos anos. Um total de 185 pacientes foi submetido à operação, sendo 75% a reparo definitivo. Os fatores de risco para morte após a operação foram: reparo em idade mais jovem; prematuridade; menores seguimentos broncopulmonares supridos por artérias pulmonares nativas e *shunts* prévios. Reoperações após reparo completo ocorreram em 27% das crianças, com fatores de risco incluindo a idade mais avançada na paliação, grandes colaterais sistêmico-pulmonares e mais segmentos pulmonares supridos por colaterais.

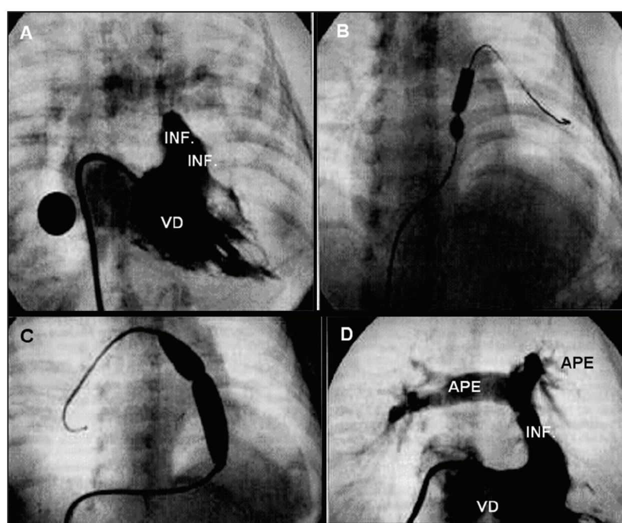


Figura 12. Recém-nascido com estenose pulmonar crítica, funcionalmente atresia pulmonar. A: ventriculograma direito demonstrando refluxo tricúspide com opacificação do átrio direito. Há mínima passagem de contraste pela valva pulmonar; B e C: após abertura com radiofreqüência, balões posicionados na valva pulmonar com formação de ampulheta; D: resultado final evidenciando boa abertura valvar e opacificação do tronco e das artérias pulmonares.

Atresia pulmonar com SIV íntegro

A atresia pulmonar com SIV íntegro é a forma de doença cardíaca congênita em geral associada com hipoplasia do coração direito, com considerável heterogenicidade morfológica e, com freqüência, pobre resultado tardio.

As possibilidades terapêuticas dependem da anatomia do ventrículo direito (VD), ou seja, se é unipartido, bipartido ou tripartido. Na primeira opção, somente a operação de *shunt* tipo Blalock-Taussig (BT) é recomendada. Se o VD é bipartido e o infundíbulo está presente, procede-se à abertura da valva pulmonar (VP) com *laser* ou radiofreqüência seguido de dilatação progressiva das cúspides valvares com cateter-balão associado ou não ao BT ou, como é opção de alguns, a abertura da VP se faz por cirurgia, seguido ou não do BT. Nos ventrículos tripartidos, a conduta é semelhante à anteriormente descrita. Nos casos com VD de bom tamanho, somente a valvoplastia com cateter-balão ou a cirurgia é suficiente para a manutenção do débito pulmonar e sistêmico.

A escolha do método a ser empregado leva em consideração não só a anatomia do VD e da valva tricúspide, como também a experiência de cada serviço. Não existem relatos com grandes casuísticas, porque é doença de baixa incidência. Vejamos alguns estudos e suas conclusões.

Daubeney et al.[64] relataram, em 2005, a experiência do Royal Brompton Hospital, London UK, com 183 pacientes. Destes, quinze não se submeteram a nenhum procedimento e morreram, 67 tiveram a abertura da valva pulmonar seja por cateterismo intervencionista ou por cirurgia, dezoito trataram a via de saída do VD associado a *shunt* tipo BT e em 81 casos realizou-se somente o *shunt* BT. A sobrevida com um e cinco anos foi de 70,8% e 63,8%, respectivamente. Os fatores independentes para risco de morte foram baixo peso ao nascimento ($p=0,024$), morfologia unipartida do VD ($p=0,001$) e presença de VD dilatado ($p<0,001$). A associação de fístula coronário-cavitário, com dependência do VD e o valor Z da valva tricúspide não mostraram nesta série serem fatores de risco para óbito. Após nove anos de seguimento, 29% submeteram-se a reparo biventricular, 3% a um ventrículo e 1/2 e 10,5% a tratamento univentricular com 16,5% ainda com circulação mista.

Os sobreviventes dos diversos tratamentos aplicados aos pacientes com AP + SIV íntegro estão agora atingindo a idade adulta. Os números são pequenos

por conta da raridade da doença (0,7% a 3,1%) e das altas taxas de mortalidade dos tratamentos iniciais. Por este motivo, há poucos dados com respeito à sobrevida e o estado funcional na vida adulta. A maior série publicada relata sobrevida em quatro anos de 64%,[65] e em outra com seguimento de sete anos, a taxa é de 98%.[66]

Vejamos, portanto, os resultados nas diferentes técnicas utilizadas.

Reparo biventricular

Na série de Odim et al.,[67] a sobrevida com cinco anos foi 91,5%. A raça não-caucasiana (p=0,011) e a ausência de alívio significativo da obstrução na via de saída do VD (p= 0,042) foram os fatores de risco para óbito precoce. Todos os pacientes com adequado seguimento requereram reoperação em média com 6,9 anos, a maioria (58,8%) para substituição valvar pulmonar. O maior fator de risco para este tipo de reoperação foi o uso de valva monocúspide de pericárdio.

Sano et al.[68] analisaram 23 sobreviventes, quinze dos quais foram tratados por cateter-balão, sendo que seis requereram cirurgia paliativa adicional que consistiu em valvotomia pulmonar, ajustamento da CIA e ressecção de musculatura infundibular hipertrofiada. Dos 23 pacientes, vinte submeteram-se a operação definitiva, sendo dezoito (90%) a reparo biventricular, um (5%) a Glenn bidirecional e o outro a operação de Fontan. A probabilidade de os pacientes se manterem no reparo biventricular com 36 meses de idade foi de 69%. Em dezoito pacientes, houve aumento significativo do volume final diastólico do VD, embora não tenha ocorrido aumento do diâmetro da valva tricúspide.

Estenose pulmonar residual discreta é bem tolerada, enquanto que estenose severa pode levar à arritmia por dilatação atrial. A estenose residual pode ser responsável por arritmias atriais, síncope e necessidade de reoperação. Os efeitos deletérios da insuficiência pulmonar já são bem conhecidos, e pode-se aqui extrapolar os dados já bem estudados na tetralogia de Fallot. Levam a arritmias atrial e ventricular, morte súbita e intolerância ao exercício.

Reparo univentricular

Nos pacientes com AP + SIV íntegro que se submetem ao reparo univentricular, os óbitos ocorrem de forma precoce, provavelmente por anomalias coronárias. Um estudo da Mayo Clinic[69] em quarenta pacientes revelou três óbitos operatórios e três tardios, estes por arritmias e dois por enteropatia perdedora de proteínas. Um estudo de Toronto[70] reportou em dez anos 80% de sobrevida seguindo-se ao reparo univentricular. Arritmia atrial ocorreu em três crianças, e MP permanente, em quatro. A incidência de fístula coronário-cavitária foi de 68% com dependência do VD para manter o fluxo coronário em 22%. A hipertensão do VD e as conexões coronário-cavitárias podem levar a progressão das anormalidades coronárias como estenose, ectasia e interrupções, capazes de provocar morte súbita. Nesta série de Toronto,[70] os pacientes com fístulas submeteram-se a tromboexclusão da valva tricúspide por fechamento com *patch*, sempre que não havia dependência coronária do fluxo do VD. O grupo enfatizou que o VD não deve ser descomprimido ou tromboexcluído se houver dependência coronária.

As complicações tardias do reparo univentricular já são bem conhecidas. As arritmias se devem a dilatação do átrio direito, que levam subseqüentemente a episódios de tromboembolismo, podendo ser necessário transformar o Fontan clássico ou o tubo intratrial para conduto extracardíaco, podendo ser combinado com cirurgia para tratamento de arritmias.

O aumento da pressão venosa sistêmica leva a quadros de enteropatia perdedora de proteínas ou à disfunção hepática. Se não houver uma causa óbvia do aumento da pressão venosa sistêmica é necessária a criação de uma fenestração no retalho, permitindo *shunt* direito-esquerdo.

Complicações tipo morte súbita, angina, arritmias ventriculares e disfunção ventricular esquerda podem ocorrer devido à estenose coronária, devendo ser tratadas com angioplastia ou *stent* coronário.

Outra complicação possível é a cianose persistente, que pode ocorrer devido a: fenestração do retalho com *shunt* D ⇒ E, colaterais sistêmico-pulmonares e falta de inclusão de supra-hepáticos no circuito Fontan.

Crescimento ventricular direito

Continua polêmico se o VD é capaz de crescer após o alívio da obstrução pulmonar. Isto deriva do amplo espectro de anormalidades anatômicas que envolvem a AP com SIV íntegro, das diversas técnicas disponíveis e do pequeno número de pacientes nas séries publicadas. Estes fatores explicam as discrepâncias dos achados publicados. Shaddy et al.[71] analisaram 22 pacientes submetidos à valvotomia pulmonar transventricular como procedimento inicial, sendo que em dezenove associou-se *shunt* aortopulmonar central. Todos sobreviveram à cirurgia e dezesseis deles foram cateterizados antes e após a operação. A pressão do VD caiu de 111,3 ± 31,7 para 65,6 ± 26,2 mmHg; o volume diastólico final aumentou de 59,1 ± 39,3% para 114,6 ± 63,2%; a circunferência do anel da VT aumentou de 73,2 ± 21,3% para 90,4 ± 22,8%. Os autores concluíram que a valvotomia cirúrgica efetiva alivia a hipertensão do VD, permite um excelente crescimento do VD e da valva tricúspide e otimiza potencialmente o reparo biventricular.

Ovaert et al.[72] analisaram doze neonatos submetidos a abertura da valva pulmonar por *laser* ou radiofreqüência, seguido de valvoplastia com balão, e con-

cluíram que, embora o valor absoluto das dimensões da VT aumente, o valor Z tende a diminuir ou se manter nos mesmos níveis.

Para finalizar esta análise, é importante lembrar que a liberação para gravidez depende da presença ou não de correção biventricular, se há ou não lesões residuais como EP ou regurgitação pulmonar e se a circulação é univentricular ou mista. No primeiro caso, sem importantes lesões residuais, a gravidez está liberada. Existindo lesões residuais, a gravidez pode precipitar a falência cardíaca direita, arritmias atriais ou regurgitação tricúspide. Para correções univentriculares, é elevado o risco de congestão venosa sistêmica, deteriorização da função ventricular, arritmias atriais, tromboembolismo e embolia paradoxal. Naqueles com circulação mista, o risco materno de complicações cardiovasculares, prematuridade e morte fetal é elevado, principalmente quando a saturação de O_2 em repouso é menor que 85%. Todos os pacientes requerem profilaxia para endocardite infecciosa.

Transposição das grandes artérias (TGA)

Müstard e Senning

Nos anos de 1960 a 1970, o tratamento cirúrgico da TGA simples era a atriosseptostomia com balão de Rashkind realizada no período neonatal, seguida pelo redirecionamento intra-atrial dos retornos venosos pulmonar e sistêmico (operação de Müstard, Senning ou *switch* atrial) na idade de três a seis meses. Isto resultava em reversão do fluxo sangüíneo normal para o coração e para os pulmões, que passava agora a circular em

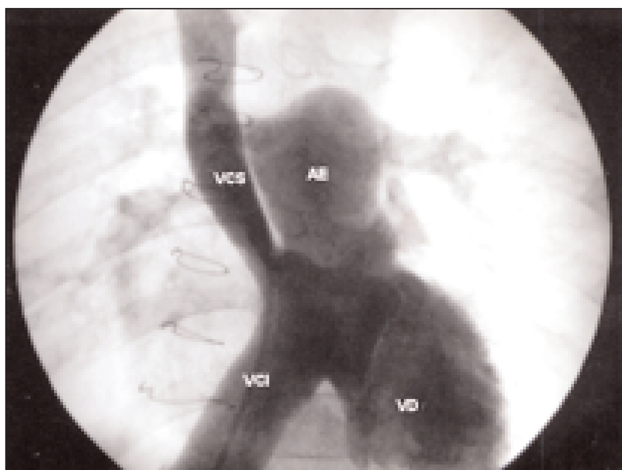


Figura 13. Operação de Senning mostrando o retorno venoso sistêmico para o átrio esquerdo e a opacificação do ventrículo direito evidenciando ausência de obstrução venosa.

série. O único problema era que o ventrículo direito continuava ligado à aorta e, portanto, permanecia como ventrículo sistêmico.

Como conseqüência, o VD não aumenta a fração de ejeção frente ao esforço físico e ocorre elevada coexistência de disfunção do VE. À medida que os pacientes crescem, aumenta a incidência de regurgitação aórtica e tricúspide por inadequado funcionamento do VD.

Uma série de importantes resíduos, seqüelas e complicações pode estar presente tardiamente, como obstruções da veia cava superior (VCS) e da inferior (VCI), *leaks* triviais nos retalhos, anormalidades eletrofisiológicas e doença vascular pulmonar progressiva.

A mortalidade cirúrgica após a realização de Müstard e Senning já era baixa, ao redor de 4,8%,[73] e diminuiu na década de 1980 para 0,9%.

As causas mais freqüentes de óbitos tardios são a morte súbita e a falência do VD sistêmico. Em uma grande série de pacientes submetidos à operação de Müstard,[74] a análise de trinta anos de seguimento em 478 sobreviventes imediatos revelou 77 óbitos tardios (16,1%), sendo 31 por morte súbita. A sobrevida estimada em cinco anos foi de 89% e aos vinte anos de 76%. Os fatores de risco foram idade operatória precoce, arritmias no período operatório e a associação com CIV. O risco de morte declina na primeira década e aumenta na segunda. Ritmo sinusal esteve presente em 77% nos primeiros cinco anos e apenas em 40% aos vinte anos de seguimento, e associou-se com septectomia prévia, bradicardia pós-operatória e *flutter* atrial tardio. Livre de *flutter* atrial foi de 92% aos cinco anos e 73% com vinte anos de idade, com fatores preditivos para esta ocorrência englobando bradiarritmias perioperatórias, reoperações e perda do ritmo sinusal no seguimento.

Outra publicação[75] importante e que merece análise mostra fatores de risco elevado para o *switch* atrial, presença concomitante de ventriculosseptoplastia durante a operação e quando a técnica utilizada é a de Müstard. Um total de 417 pacientes foram analisados, sendo 329 Senning e 88 Müstard. A média de seguimento foi 19,1 ± 6,5 anos. A sobrevida após a operação de Müstard foi de 75,9 ± 4,8% e, após a de Senning, 90,9 ± 2,3% ($p=0,002$). Os pacientes com Müstard morrem mais freqüentemente de arritmias que os de Senning ($p < 0,001$), e necessitam de mais reoperações por problemas nos retalhos ($p < 0,0001$). No seguimento tardio, 85,8% dos pacientes levam vida normal inclusive no que se refere ao trabalho, 11,8% trabalham somente meio período e apenas 2,4% têm limitação de suas atividades.

Outras séries[76,77] chegaram a conclusões semelhantes e ressaltam o melhor estado funcional, a maior participação em atividades esportivas e menores problemas com os retalhos quando a técnica cirúrgica adotada é a operação de Senning. O estado funcional é razoavelmente bom nesta população com 60% a 80% dos pacientes nas classes funcionais I e principalmente na II.[74,77] A ca-

pacidade ao exercício da população como um todo é relativamente reduzida quando comparada a da população normal, e a principal causa é a incompetência do cronotropismo. O volume sistólico ao exercício também está reduzido por falência do aumento do enchimento ventricular durante os períodos de taquicardia, presumivelmente devido às características anormais do retalho.

Os pacientes submetidos a Müstard ou Senning têm risco de desenvolverem bradiarritmias ou taquiarritmias. A principal taquiarritmia é a atrial por reentrada, e a bradicardia é a disfunção do nó sinusal ou ritmo de escape juncional lento.

A possibilidade de o paciente manter-se em ritmo sinusal é variável,[1-3,6] mas a média é em torno de 72% com um ano, 56% aos cinco anos, 50% aos dez anos e 43% aos treze anos. A perda do ritmo sinusal é ao redor de 2,4% ao ano.

As taquicardias por reentrada ocorrem em 50% e 48%, os pacientes têm ao menos um episódio de taquicardia supraventricular e na maioria se deve a *flutter* atrial. A morte súbita incide em 7% a 15% dos pacientes[74,75,78] devido às arritmias que refletem o pobre estado hemodinâmico.

Insuficiência tricúspide discreta a moderada é relativamente comum e reflete a alteração da geometria do septo interventricular pela queda da pressão do VE, resultando em anel tricúspide mais arredondado e deslocamento da inserção da cordoalha do folheto septal. Quando o refluxo é importante, reflete a dilatação e a disfunção do VD.

Os pacientes com importante estenose nos retalhos podem necessitar de correção pela cirurgia ou por cateterismo intervencionista, utilizando a dilatação por balão ou o implante de *stents*.

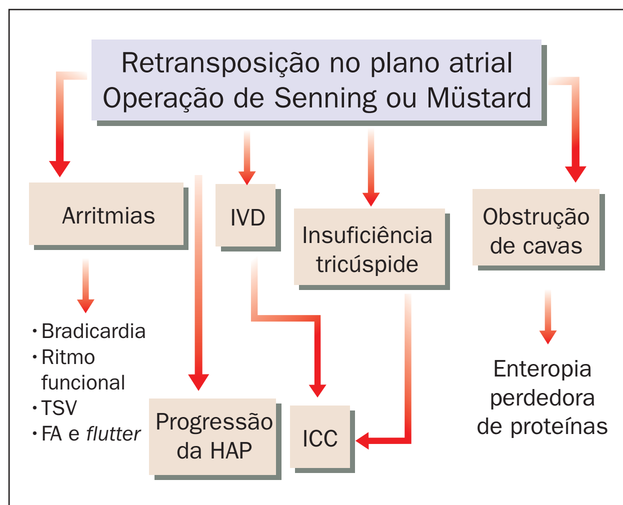


Figura 14. Principais complicações no pós-operatório tardio da D-TGA. IVD: insuficiência ventricular direita; HAP: hipertensão arterial pulmonar; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Aqueles com falência do VD sistêmico têm como opção o transplante cardíaco ou o desfazimento da operação do plano atrial e a conversão para *switch* arterial.

Um estudo multicêntrico[79] analisou 39 pacientes com falência do *switch* atrial e recondicionamento do VE morfológico por meio de bandagem pulmonar. Foi realizado o *switch* arterial e resseptação dos átrios. A idade foi de 10,8 anos (treze meses – 24 anos). A duração da bandagem foi de treze meses (0,5 a 5,4 anos). Cerca de dez pacientes (28%) não responderam ao recondicionamento com cinco óbitos, quatro foram para transplante cardíaco e um continua com a bandagem; 24 (83%) dos 29 pacientes sobreviveram. No seguimento médio de 8,2 anos, três pacientes foram a óbito. Os dezoito sobreviventes a longo prazo estão assintomáticos, com VD normal ou discretamente hipocontrátil em 89%. Portanto, o recondicionamento do VE morfológico deve ser integrado com o programa de transplante cardíaco, sendo uma ótima alternativa com bons resultados tardiamente.

As pacientes com função ventricular normal ou discretamente reduzida, sem arritmias, têm baixo risco na gravidez. As sintomáticas com arritmias prévias não devem engravidar. Quanto à profilaxia para endocardite infecciosa é obrigatória para todos os pacientes.

Para a realização de exercícios físicos, é desaconselhável o isométrico mesmo com VD sistêmico bom ou discretamente hipocontrátil. Para aqueles com disfunção severa do VD, evitar exercícios extenuantes.

Operação de Rastelli

Esta operação é a opção cirúrgica para pacientes portadores de TGA com CIV e obstrução pulmonar. A principal vantagem é que o VE torna-se sistêmico e a desvantagem é que a reoperação é uma certeza, necessitando às vezes de várias intervenções durante a vida.

As taxas de mortalidade cirúrgica vêm melhorando significantemente nos últimos anos, estando ao redor de 5% ou menores.[73,80]

A mortalidade tardia é significativa devido à obstrução do conduto utilizado para refazer a continuidade VD – TP. A série de 108 pacientes (relatada pelo Children's Hospital de Boston,[80] em 2000) demonstra sobrevida em um, cinco, dez, quinze e vinte anos de 93%, 82%, 80%, 68% e 52%, respectivamente. A causa de morte está relacionada com obstrução da via de saída do VD, insuficiência coronária, BAVT não-responsiva à estimulação de marca-passo e hipertensão pulmonar.

A idade precoce (menor de um ano) ou tardia (em torno de onze anos) e o peso não foram fatores para a mortalidade precoce. Para a tardia, as principais causas foram morte súbita e disfunção do VE. Livre de morte ou reinternação, seja por cateterismo intervencionista ou cirurgia, foi de 53%, 24% e 21% com cinco, dez e quinze anos de seguimento, respectivamente. Foram

necessárias 53 reoperações, doze submeteram-se a duas reoperações, cinco a três, duas a quatro e um paciente foi reoperado cinco vezes. Cateterismo intervencionista foi necessário 36 vezes em 28 pacientes.

Dois pacientes morreram na reoperação. Todos os pacientes tinham BRD e cinco apresentavam BAVT; taquicardia ventricular esteve presente em três e ocorreram cinco mortes súbitas. A análise destes resultados mostra que a sobrevida aos cinco, dez e quinze anos parece ser desapontadora.

No estudo de Graham[81] foi demonstrado um estresse anormal de parede do VE. A final diastólica ao estresse e a massa ventricular esquerda estavam elevadas com função contrátil anormal em oito dos onze pacientes. Esta informação indica que a função do VE é freqüentemente anormal, e a dilatação e hipertrofia residuais do VE continuam, apesar do "sucesso" da operação de Rastelli.

A melhor idade para a realização do Rastelli continua controversa, porque sendo precoce, significa muitas reintervenções futuras. Se tardia, a função dos ventrículos fica comprometida pela hipóxia crônica. A tendência hoje é de intervenção precoce visando à manutenção da função ventricular esquerda.

Operação de Jatene ou *switch* arterial

A primeira correção anatômica com sucesso foi reportada em 1975, por Jatene et al.[82] Este procedimento é, em geral, realizado nas primeiras duas semanas de vida e no máximo com quatro a seis semanas.

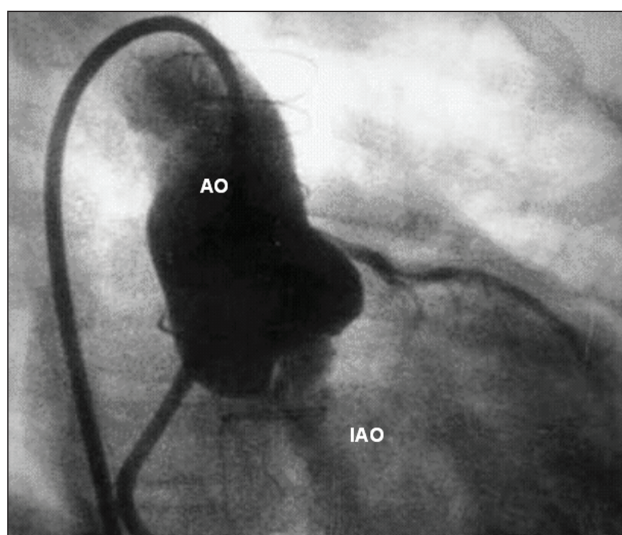


Figura 15. Pós-operatório de sete anos de Jatene com desenvolvimento de insuficiência aórtica de grau moderado.

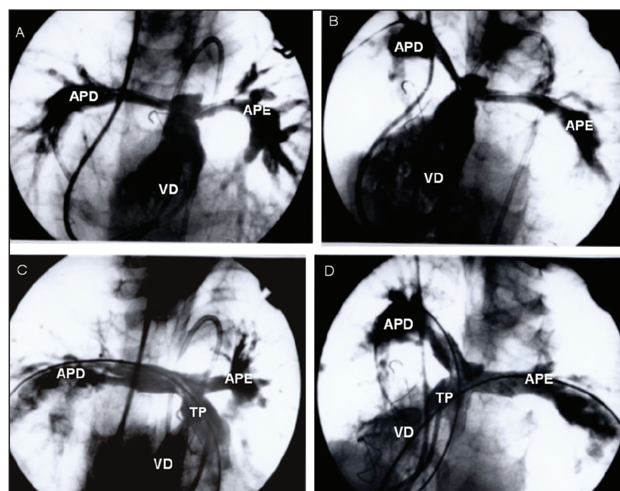


Figura 16. A e B: pós-operatório de seis anos de Jatene mostrando estenose na origem das artérias pulmonares direita e esquerda; C e D: implante de *stent* com excelente resultado.

O seguimento a médio/longo prazo tem permitido saber mais sobre as lesões residuais ou as complicações tardias dessa operação. Na série de Claude Planche do Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, France,[83] a análise de 1.095 sobreviventes revelou 32 óbitos tardios com taxa de sobrevida de 88% aos dez e quinze anos. A mortalidade tardia deveu-se a reintervenção realizada em 103 pacientes, principalmente naqueles com TGA complexa. Livre de reintervenção foi de 82% com dez e quinze anos. No último seguimento, estenose pulmonar esteve presente em 3,9%, e IAo grau II, em 3,2% com incidência acumulativa de 9% em quinze anos. Entre os 278 pacientes com arteriografia coronária, 8% apresentavam lesões coronárias. Ventrículo esquerdo normal e ritmo sinusal foram encontrados em 96,4% e 98,1%, respectivamente. A sobrevida após a operação de Jatene atualmente é muito boa, com mortalidade cirúrgica entre 2% a 5%.

A maioria dos pacientes (95% a 98%) se mantém em ritmo sinusal, com incidência baixa, menor que 2% de BAVT, associado aos pacientes que tinham CIV. A morte súbita está relacionada a infarto do miocárdio secundário a obstrução coronária.

Anormalidades das artérias coronárias foram detectadas em 18% dos pacientes em estudo retrospectivo de 165 pacientes[84] submetidos a *switch* arterial. Em doze casos (7%) ocorreu oclusão coronária, oito (5%) tinham estenose importante e seis (4%), estenose discreta.

Embora a série publicada pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia[85] não demonstre oclusão coronária, a realização de ultra-som intravascular coronária revelou espessamento proximal excêntrico em 89% dos

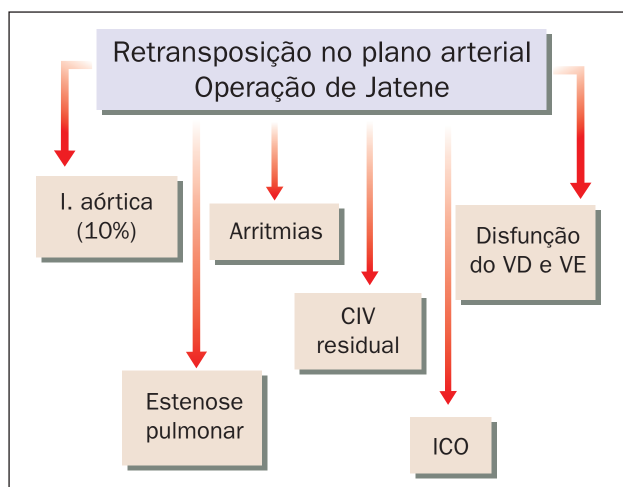


Figura 17. Principais complicações no pós-operatório tardio da operação de Jatene. I. aórtica: insuficiência aórtica; CIV: comunicação interventricular; ICo: insuficiência coronária; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

vasos estudados. Esta observação sugere que o desenvolvimento de aterosclerose precoce nas coronárias reimplantadas pode ser a gênese nos eventos coronários tardios. As lesões coronárias não são infreqüentes e são progressivas, motivo pelo qual a avaliação com coronariografias seqüenciais é necessária. Para os pacientes com estenose das artérias coronárias, o uso de angioplastia transluminal coronária parece ser um tratamento efetivo com excelente resultado a longo prazo.[86]

A incidência de insuficiência (IAo) e dilatação aórtica é estimada em 16% no seguimento médio de 4,9 anos, embora em somente 3,8% a regurgitação seja de grau II ou maior.

A presença de bandagem pulmonar prévia ($p < 0,001$) e de CIV ($p = 0,03$) são fatores predisponentes para dilatação da raiz da neoaorta.[87,88]

Outro aspecto relevante é a presença de estenose supravalvar e de artérias pulmonares, cuja incidência é de 5%. Livre de estenose das artérias pulmonares é da ordem de 95%, 90% e 86% com um, cinco e dez anos, respectivamente. O tratamento é feito por cateterismo terapêutico[89] ou por cirurgia.

Função ventricular normal está presente em 95% dos pacientes no seguimento a médio e longo prazo. Disfunção ventricular importante é ocasionalmente uma complicação pequena nestes pacientes, mas é responsável por 1% dos óbitos tardios.

Nos pacientes com função ventricular boa e sem arritmias, o risco materno para arritmias é baixo, devendo ser estimulado o parto vaginal. Se não há lesões residuais, a profilaxia antibiótica para endocardite infecciosa não é recomendada. Quanto à atividade física, ela deve ser encorajada para prevenir doença coronária.[90]

Operação tipo Fontan

As cardiopatias congênitas cianogênicas, funcionalmente univentriculares, caracterizam-se, via de regra, por prognóstico sombrio, qualidade de vida insatisfatória e impossibilidade de correção cirúrgica que restabeleça a anatomia cardíaca normal. A operação de Fontan foi concebida e realizada por Fontan e Bandet,[91] com o objetivo de corrigir a fisiologia nesses tipos de defeitos. Inicialmente aplicável para os pacientes portadores de atresia tricúspide, foi estendida para aqueles portadores de cardiopatias complexas nos quais a correção biventricular é impossível. Desde a técnica original, muitas alterações foram propostas, passando da clássica conexão atriopulmonar para a forma de túnel lateral até chegar ao que hoje se utiliza, ou seja, o procedimento de Fontan com tubo extracardíaco.

Para reduzir a motalidade imediata, alguns procedimentos podem ser realizados previamente, como fenestração atrial, estagiamento da operação fazendo inicialmente o Gleen bidirecional e embolização prévia de colaterais aortopulmonares e venovenosas.

A mortalidade hospitalar, após a operação de Fontan, tem declinado nos últimos anos, estando em torno de 4,5%.[92,93] A sobrevida com cinco, dez e quinze anos está em torno de 90 ± 2%, 86 ± 2% e 82 ± 3%, respectivamente.[92]

No pós-operatório tardio, os resultados dependem principalmente da função ventricular e da manutenção do ritmo sinusal. A melhor função do VE se consegue quando o ventrículo principal tem morfologia de VE, como acontece na atresia tricúspide e no coração univentricular do tipo esquerdo. Quando a operação é bem-sucedida, resulta na redução do tamanho ventricular, regressão da relação massa/volume a níveis normais e aumento da contratilidade.[94] Quando realizada em pacientes com coração univentricular tipo direito, a função ventricular não permanece satisfatória.

A maioria dos pacientes após a operação de Fontan sem fenestração atrial tem saturação de O_2 acima de 94%. Se os valores estão abaixo de 90%, é obrigatório definir as causas da hipoxemia que podem ser devidas a: fenestração atrial criada cirurgicamente; CIA residual; conexões venovenosas para átrio esquerdo (AE) ou veias pulmonares; fístulas arteriovenosas pulmonares; conexão de veias supra-hepáticas com o seio coronário ou com o AE; reabertura da veia cava superior esquerda que drenava no seio coronário deixado no AE; reabertura da veia levocardinal; *shunt* D-E via veias de *tebesius*; patologia pulmonar intrínseca e paralisia diafragmática.

Diversas complicações podem ocorrer tardiamente após a operação de Fontan e englobam: atriomegalia direita e disfunção hepática; estenoses ou *leaks* no circuito Fontan; disfunção e falência miocárdica; obstrução na via de saída ventricular; recanalização do tronco pulmonar; eventos tromboembólicos; fístulas arterio-

venosas pulmonares; obstrução de veias pulmonares; colaterais venosas sistêmicas; disfunção do nó sinusal; taquicardia atrial por reentrada e enteropatia perdedora de proteínas.

Algumas dessas complicações são dependentes da técnica cirúrgica empregada na operação de Fontan *sensu latu*. A dilatação do átrio direito ocorre quando se utiliza o Fontan clássico[91] ou a técnica de Björk,[95] porque a anastomose da aurícula direita com o infundíbulo do VD é avalvulada e a regurgitação sistólica para o átrio direito leva a marcada hepatomegalia.

Distúrbios do ritmo atrial são comuns após todos os tipos da operação de Fontan, e contribuem para importante morbidade e mortalidade.

Dilatação significativa dos átrios direito e esquerdo ocorre nos pacientes que desenvolvem arritmias. O aumento do AE é conseqüência da disfunção do ventrículo sistêmico ou da regurgitação da valva AV.

Os fatores de risco identificados por análise multivariada para qualquer técnica de Fontan foram regurgitação ou anormalidades da valva AV sistêmica e arritmias supraventriculares pré-operatórias,[96] analisadas em 499 pacientes, com incidência em torno de 15% precocemente. A freqüência tardia foi de 6% em um ano, 12% em três e 17% em cinco anos, e os fatores de risco foram a idade na operação (< 3 ou ≥ 10 anos) e a substituição da valva AV sistêmica.

Arritmias atriais sustentadas estão associadas com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e trombos no AD nos pacientes adultos. Os pacientes que desenvolvem essas arritmias devem ser anticoagulados e monitorados com ecocardiogramas transesofágicos seriados para surpreender a presença de trombos.

Os mecanismos potenciais para morte súbita são arritmias ventriculares; *flutter* atrial com condução AV 1:1; as proarritmias conseqüentes à terapia utilizada e assistolia. É interessante a comparação entre a utilização de cavopulmonar usando túnel lateral *versus* o uso de conduto extracardíaco.[7] A utilização de túnel lateral caracteriza-se por incidência elevada de disfunção do nó sinusal na ordem de 45% quando comparada com o conduto extracardíaco, que é de 15% (p < 0,007). A taquicardia supraventricular ocorre em 33% no primeiro e em apenas 8% no segundo (p < 0,0009), e a necessidade de marca-passo temporário da ordem de 32% *versus* 125 (p < 0,01), respectivamente.

As arritmias devem ser tratadas com amiodarona, marca-passo ou ablação por radiofreqüência e, se não controláveis, com conversão do Fontan clássico ou cavopulmonar com tubo intracardíaco para tubo extracardíaco com intervenção concomitante da arritmia.

O aparecimento insidioso de ascite, derrame pleural e pericárdico, edema periférico e diarréia crônica podem ser indícios de enteropatia perdedora de proteínas. É complicação séria com significativa morbidade e mortalidade, com incidência estimada de 4% a 13%.[97] Estes pacientes apresentam em geral pressão venosa central elevada no pós-operatório. O diagnóstico é confirmado pela baixa da albumina sérica, da concentração do cálcio sérico e pela elevação fecal da a_1 – antitripsina. O prognóstico é reservado com sobrevida em cinco anos estimada entre 46% e 59%.[98] O tratamento é variado e não existe uniformidade de conduta. Aconselha-se dieta hipogordurosa, hiperprotéica com triglicérides de cadeia média, visando a diminuição da produção linfática. Associam-se ainda, o uso de esteróides, heparinização e nos casos de franca ICC, agentes inotrópicos positivos, diuréticos e reposição de albumina sempre que for necessário.

É importante a realização de estudo hemodinâmico para medidas pressóricas no circuito Fontan e reconhecimento de possíveis obstruções que podem ser tratadas com dilatação por balão ou pelo emprego de *stents* ou, ainda, a criação de fenestração atrial. Se todas as medidas tomadas não solucionam o problema, opta-se pelo desfazimento da circulação Fontan para a operação de Glenn bidirecional ou até para *shunt* sistêmico-pulmonar. A última opção é o transplante cardíaco.[98]

Outra complicação são os eventos tromboembólicos. Na análise de 645 pacientes submetidos ao procedimento de Fontan, a incidência foi de 2,6%, ocorrendo entre um dia e 32 meses após a operação.[99] Em outra análise,[100] a incidência foi de 20% no seguimento de 5,2± 4,7 anos. O tempo entre a operação e a trombose foi de 6,1 ± 5 anos. O índice total de eventos tromboembólicos foi de 3,9 por 100 pacientes/ano. A localização mais freqüente dos trombos é a circulação venosa, com maior incidência no átrio direito e no túnel lateral, e um dos fatores predisponentes é o desenvolvimento de arritmias supraventriculares e o uso de material sintético na confecção do Fontan.

A detecção desta importante complicação é feita pela ecocardiografia transesofágica que se tem mostrado superior ao eco transtorácico.[10] A grande maioria dos pacientes é assintomática. A eficácia da terapia antitrombótica é desconhecida, mas o risco de tromboembolismo é suficientemente elevado, requerendo uso crônico de anticoagulantes na maioria dos pacientes.

Uma causa de hipoxemia progressiva pós-Fontan é o desenvolvimento ou a persistência de fístulas arteriovenosas pulmonares (FAVP), previamente existente. Trata-se de séria complicação que leva a deteriorização clínica e tardiamente a óbito. A etiologia é desconhecida e provavelmente multifatorial. A explicação mais lógica é que a exclusão do sangue venoso hepático para os pulmões, como primeira passagem, diminuiria em muito o aporte de substâncias protetoras produzidas no fígado, o assim chamado *fator hepático*, e que protegem os pulmões contra excessiva vasodilatação.[101] As FAVP seriam a conseqüência da dilatação de canalículos vasculares, que, ao se dilatarem, comunicariam o sistema arterial pulmonar ao venoso. Como o fluxo pulmonar não alcança os capilares, a hipoxemia é, portanto, dependente dos canalículos afetados. As fístulas

se estabelecem em qualquer lobo pulmonar, porém, é mais freqüente nos inferiores. A incidência é variável, sendo da ordem de 37%, na nossa experiência,[101] nos pacientes submetidos à operação de Glenn bidirecional, sendo rara após o procedimento de Fontan.[102]

Outra causa de hipoxemia são as conexões venovenosas que ocorrem quando existe aumento da pressão no sistema venoso, seja pela presença de obstruções no circuito Fontan ou pelo aumento da pressão pulmonar. A realização do estudo hemodinâmico torna-se obrigatória, não só para determinar a etiologia, como acesso para o tratamento seja pela realização de venoplastia com balão, oclusão de colaterais ou abertura de CIA, conforme a causa desencadeante.

Resumo

Os objetivos da correção nas cardiopatias de *shunt* são: a prevenção do desenvolvimento de doença vascular pulmonar irreversível, a preservação da função atrial e ventricular esquerda e a prevenção dos episódios de endocardite infecciosa. Pacientes operados durante a primeira ou segunda décadas de vida, portadores de comunicação interatrial tipo *astium secundum* ou seio venoso, têm geralmente coração normal e são assintomáticos. Dado importante é o padrão de resistência vascular pulmonar na época da correção dos defeitos de *shunt*. Uma das poucas cardiopatias em que a correção implica em cura total do defeito é o canal arterial persistente. O reparo cirúrgico da EPV produz excelente alívio da obstrução, quer a céu aberto ou valvoplastia por cateter-balão. No caso de estenose aórtica, o melhor resultado da valvoplastia ou da valvotomia pode ser adquirido por meio da criação de uma valva bivalvular funcionalmente normal, com ou sem mínimo refluxo. As duas complicações, arritmias e síncope, são particularmente importantes nos casos com disfunção ventricular, no pós-operatório de EAo. Na correção da CoAo os resultados dependem basicamente da natureza, local e extensão da obstrução, defeitos associados, idade da correção, técnica e estado funcional do coração. Na correção da CVPAT, fatores presentes antes da operação, como obstrução venosa pulmonar e disfunção do ventrículo direito, e após a correção, como obstrução no local da anastomose da confluência venosa com o átrio esquerdo ou estenose de veias pulmonares, podem ser importantes causas de sintomas tardios. Na anomalia de Ebstein, alguns fatores preditores de morte prematura são: insuficiência cardíaca progressiva, cardiomegalia moderada a grave, cianose e arritmias.

Na T4F a história natural mostra taxa de mortalidade de 20% no primeiro ano de vida, 40% antes dos três anos e 95% até os quarenta anos. A anatomia do defeito e a experiência do grupo cirúrgico, também são fatores que entram em jogo na evolução tardia do pós-operatório da T4F. Na atresia pulmonar com SIV aberto o tratamento definitivo pode ser precedido por paliações, na dependência da circulação pulmonar, e a sobrevida a longo prazo dos casos tratados é de 92% em cinco anos, 86% em dez anos e 75% em vinte anos. As causas mais comuns de morte são insuficiência cardíaca e arritmias. Na atresia pulmonar com SIV íntegro as possibilidades terapêuticas dependem da anatomia do ventrículo direito (VD), ou seja, se é unipartido, bipartido ou tripartido. Os sobreviventes dos diversos tratamentos aplicados aos pacientes com AP + SIV íntegro estão agora atingindo a idade adulta.

No reparo univentricular as complicações tardias já são bem conhecidas. As arritmias se devem a dilatação do átrio direito, que levam subseqüentemente a episódios de tromboembolismo, podendo ser necessário transformar o Fontan clássico ou o tubo intratrial para conduto extracardíaco, podendo ser combinado com cirurgia para tratamento de arritmias. Na TGA a atriosseptostomia com balão de Rashkind pode ser realizada no período neonatal, seguida pelo redirecionamento intra-atrial dos retornos venosos pulmonar e sistêmico (operação de Mustard, Senning ou *switch* atrial) na idade de três a seis meses, já operação de Rastelli é a opção cirúrgica para pacientes portadores de TGA com CIV e obstrução pulmonar. A principal vantagem é que o VE torna-se sistêmico e a desvantagem é que a reoperação é uma certeza, necessitando às vezes de várias intervenções durante a vida. A operação de Jatene (ou *switch* arterial) é geralmente realizada nas primeiras duas semanas de vida e no máximo entre quatro e seis semanas. A operação de Fontan foi concebida e realizada por Fontan e Bandet, com o objetivo de corrigir a fisiologia nesses tipos de defeitos. Inicialmente aplicável para os pacientes portadores de atresia tricúspide, foi estendida para os portadores de cardiopatias complexas, nos quais a correção biventricular é impossível. Desde a técnica original muitas alterações foram propostas, passando da clássica conexão atriopulmonar, para a forma de túnel lateral até chegar ao que hoje se utiliza, ou seja, o procedimento de Fontan com tubo extracardíaco.

Bibliografia

1. Stark JF, Gallivans S, Davis K, et al. Assessment of mortality rates for congenital heart defects and surgeons' perfomance. Ann Thorac Surg 2001; 72:169-74.
2. Nygren A, Sunnegardh J, Berggren H. Preoperative evaluation and surgery in isolated ventricular septal defects: a 21-year perspective. Heart 2000; 83:198-204.
3. Sun XJ, Gao W, Zhou AQ, Yu ZQ, Li F, Huang MR, Sun K. Risk factors for arrtythmia early after transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2005; 43(10):767-71.
4. Roos-Hasselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. Eur Heart J 2004; 25(12):1057-62.
5. Gaynor JW, O'Brien JE, Rychik J, Sanchez GR, De Campli WM, Spray TL. Outcome following tricuspid valve detachment for ventricular septal defects closure. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19(3):279-82.
6. Prasad S. Ventricular septal defect in diagnosis and management of adult congenital heart disease. In: Gatzoulis MA, Web GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. London: Churchill Livingstone, 2003; 174.
7. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis or ventricular septal defect. Circulation 1993; 87(Suppl I):I-121-6.
8. Murphy J, Gersh B, Mcgoon M, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. N Engl J Med 1990; 323:1645-50.
9. Liberthson RR, Boucher CA, Straus HW, Dinsmore RE, Mckusick RA, Pohost GM. Right ventricular function in adult atrial septal defect. Am J Cardiol 1981; 47:56-60.
10. Kaplan S, Perloff JK. Survival Patterns after Cardiac Surgery or Interventional Catheterization: A Broadening Base. In: Perloff JK, Child JS. Congenital heart disease in adults. Philadelphia: W.B Saunders, 1998. 54-87.
11. Rigby ML. Atrial septal defect. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnoses and management of adult congenital heart disease. London: Churchill Livingstone, 2003; 163-70.
12. Weber HS, Markowitz RI, Hellenbrand WE, et al. Pulmonary venous collaterals secondary to superior vena cava stenoses: a rare cause of right-to-left shunting following repair of a sinus venosus atrial septal defect. Pediatr Cardiol 1989; 10:49-51.
13. Mavroudis C, Backer CL, Gevits M. Forty-six years of patient ductus arteriosus division at Children's Memorial Hospital of Chicago: standards for comparison. Ann Surg 1994; 220:402-9.
14. Campbell M. Natural history of persistent ductus arteriosus. Br Heart J 1968; 30:4-13.
15. Carey LM, Vermilion RP, Shim D, Lloyd TT, Beekman RH, Ludomirsky A. Pulmonary artery size and flow disturbances after patent ductus arteriosus coil occlusion. Am J Cardiol 1996; 78:1307-10.
16. Moore JD, Shim D, Mendelson AM, Kimball TR. Coarctation of the aorta following coil occlusion of a patent ductus arteriosus. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 43:60-2.
17. Santana MVT, Silva MAP, Tebexreni AS, Joaquim MAG. Cardiopatias congênitas. In: Ghorayeb N, Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007; 301-23.
18. Kaplan S, Adolph RJ, Murphy DJ. Pulmonary valve stenosis. In: Roberts WC. Adult congenital heart disease. Philadelphia: Davis, 1987.
19. Kan JS, White RI Jr, Mitchell EE, Gardner TS. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary valve stenosis. N Eng J Med 1982; 307:540-2.
20. Rao PS. Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69:747-63.
21. Fawzy ME, Hassan W, Fadel BM, Sergani H, El Shaer F, El Widaa H, Al Sanei A. Long-term results (up to 17 years) of pulmonary balloon valvuloplasty in adults and its effects on concomitant severe infundibular stenosis and tricuspid regurgitation. Am Heart J 2007; 153:433-8.
22. Ross-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Long-term outcome after surgery for pulmonary stenosis (a longitudinal study of 22-33 years). Eur Heart J 2006; 27:482-8.
23. Peterson C, Schilthuis JJ, Dodge-Khatami A, Hitchcock JF, Meijboom EJ, Bennink GB. Comparative long-term results of surgery versus balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis in infants and children. Ann Thorac Surg 2003; 76:1078-82.
24. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with aortic valve stenoses. Circulation 1993; 87 (2 Suppl):II16-27.
25. Pihkala J, Nykanen D, Freedom RM, et al. Interventional cardiac catheterization. Pediatr Clin North Am 1999; 45:441-64.
26. Brickner ME. Valvar aortic stenoses. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. London: Churchill Livingstone, 2003; 213-21.
27. Sandor GGS, Olley PM, Trusler GA, Williams WG, et al. Long-term follow-up of patients after valvotomy for congenital valvular aortic stenosis in children. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80:171-6.
28. Sharland G. Aortic valve anormalities. In: Allan LD, Hornbetger LK, Sharland G. Textbook of fetal cardiology. London: Greenwich Medical Media, 2000; 212-32.
29. Justino H, Pedra C, Freedom RM, Benson LN. Congenital aortic valve stenosis or regurgitation. In: Freedom RM, Yoo S-J, Mikailian H, Williams WG. The natural and modified history of congenital heart disease. New York: Blackwell Publishing, 2004; 138-68.
30. Pedra CAC, Sidhn R, McCrindle W, Nykanen DG, et al. Outcomes after balloon dilation of congenital aortic stenoses in children and adolescents. Cardiol Young 2004; 14:315-21.
31. Brauner R, Laks H, Drinkwater DCJ, et al. Benefits of early surgical repair in fixed subaortic stenoses. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1835-42.
32. Kaemmerer H. Aortic coarctation and interrupted aortic arch. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. London: Churchill Livingstone, 2003; 253-64.
33. Prebistero P, Demane D, Villani M, et al. Long-term results (15 a 30 years) of surgical repair of aortic coarctation. Br Heart J 1987; 57:462-7.
34. Brower RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow up from 25 to 44 years. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:525-31.
35. Benson LN, McLaughlin PR. Coarctation of the aorta. In: Freedom RM, Yoo S-J, Mikailian H, Williams WG. The natural and modified history of congenital heart disease. New York: Blackwell Publishing, 2004; 251-75.
36. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature rewiew of 2715 additional cases. Mayo Clin Proc 1999; 74:14-26.
37. Kirshbom PM, Myung RJ, Gaynor JW, et al. Preoperative pulmonary venous obstruction affects long-term outcome for survivors of total anomalous pulmonary venous connection repair. Ann Thorac Surg 2002; 74:1616-20.
38. Mathew R, Thilenius OG, Replogle RL, Arcilla RA. Cardiac function in total anomalous pulmonary venous return before and after surgery. Circulation 1977; 55:361-70.
39. Turley K, Tucker WY, Ullyot DJ and Ebert PA. Total anomalous pulmonary venous connection in infancy: Influence of age and type of lesion. Am J Cardiol 1980; 45:92-7.

40. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. Ann Thorac Surg 1999; 68:75-8.
41. KirKlin JW. Ebstein's Malformation. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac surgery. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 889-909. v.2.
42. Silva MAP. Anomalia de Ebstein. In: Porto CC. Doenças do coração: prevenção e tratamento. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; 434-8.
43. Porter CJ. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. In: Garson A, Bricker JT, Macnamara DG. The science and pratice of pediatric cardiology. Pensilvania: Lea & Febiger, 1990; 1134-44. v.2.
44. Westaby S, Karp RB, Kirklin JW,Waldon AL, Blackstone EH. Surgical treatment in Ebstein's malformation. Ann Thorac Surg 1982; 34:388-95.
45. Danielson GK, Driscoll DJ, Mair DD, Warnes CA, Oliver WC. Operative treatment of Ebstein's anomaly. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:1195-202.
46. Stulak JM, Dearani JA, Danielson GK. Surgical management of Ebstein's anomaly. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2007;105-11.
47. Kiziltan HI, Theodoro DA, Warnes CA, et al. Late results of bioprosthetic tricuspid valve replacement in Ebstein's anomaly. Ann Thorac Surg 1998; 66:1539-45.
48. Graham JrTP, Bricker JT, James FW, Strong WB. Task Force I: Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24:867-73.
49. Betranou EG, Blackstone EH, Hazehig JB, et al. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 1978; 42:458-66.
50. Gatzoulis MA. Tetralogy of Fallot. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. New York: Churchill Livingstone, 2003; 315-26.
51. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al. Sobrevida a longo prazo em pacientes com reparação da tetralogia de Fallot: acompanhamento de 36 anos de 490 sobreviventes após o primeiro ano da correção cirúrgica. J Am Coll Cardiol (Ed Bras) 1998; 4:37-48.
52. Daliento L, Mapelli D, Russo G, et al. Health related quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. <http://heart bmjjournals.com/cgi/content/full/91/2/213-2006>.
53. Garson A Jr, Randall DC, Gilette PC, et al. Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1985; 6:221-7.
54. Atik E. Tetralogia de Fallot: a tendência atual de correção precoce. Revista do Incor, maio de 1998; 62-5.
55. McLaughlin P. Catheter interventions in tetralogy of Fallot. In: Gatzoulis MA, Murphy DJ. The adult with tetralogy of Fallot. New York: Futura, 2001; 25-31.
56. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CGH, Redington NA. Right ventricular diastolic funtion 15 to 35 years after repair of Tetralogy of Fallot: restrictive physiology predicts superior exercise performance. Circulation 1995; 91:1775-81.
57. Carvalho JS, Shinebourne EA, Burst C, Rigby ML, Redington NA. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. Br Heart J 1992; 67:470-3.
58. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease. Circulation 2005; 112:828-35.
59. Gatzoulis MA, Balajii S, Webber AS, Siu SC, et al. Risk stratification of arrhythmias and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot. In: Gatzoulis MA, Murphy DJ. The adult with tetralogy of Fallot. New York: Futura, 2001; 1-23. (The ISACCD Monograph Series)
60. Muhll IV, Sethia B. Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defects. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. New York: Churchill Livingstone, 2003; 327-34.
61. Marelli AJ, PerloffJK, Child JC, Laks H. Pulmonary atresia with ventricular defects in adults. Circulation 1994; 89:243-51.
62. Cho JM, Pugor FJ, Danielson GK, et al. Early and long-term results of the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, with or without major aortopulmonary collaterals. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:70-81.
63. Amark KM, Karamlou T, O'Carroll A, MacDonald C, Freedom RM, et al. Independent factors associated with mortality, reintervention, and achievement of complete repair in children with pulmonary atresia with ventricular septal defects. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1448-56.
64. Daubeney PE, Wang D, Delany DJ, Keeton BR, Anderson RH, Slavik Z, Flather M, Weeber SA; UK and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:1071.
65. Harley FL, Sade RM, Blackstone EM, Kirklin JW, Freedom RM, Nanda NC. Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 103:406-27.
66. Jahangiri M, Zurakowski D, Bichell D, Mayer JE, del Nido PJ, Jonas RA. Improved results with selective management in pulmonary atresia with intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:1046-55.
67. Odim J, Laks H, Tung T. Risk factors for early death and reoperation following biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29:659-65.
68. Sano S,Ishino K, Kawada M, Fujisawa E, Kamada M, Ohtsuki S. Staged biventricular repair of pulmonary atresia or stenosis with intact ventricular septum. Ann Thorac Surg 2000; 70:1501-6.
69. Mairr DD, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for pulmonary atresia with intact ventricular septum: operative and late results. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1359-64.
70. Najim HK, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: results of the Fontan procedure. Ann Thorac Surg 1997; 63:669-75.
71. Shaddy RE, Sturtevant JE, Judd VE, McGough EC. Right ventricular growth after transventricular pulmonary shunt for pulmonary atresia and intact ventricular septum. Circulation 1990; 82(5 Suppl):IV 157-63.
72. Ovaert C, Qureshi SA, Rosenthal E, Baker EJ, Tynan M. Growth of the right ventricle after successful transcatheter pulmonary valvotomy in neonates and infants with pulmonary atresia and intact ventricular septum. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:1055-62.
73. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Complete transposition of the great arteries. In Cardiac Surgery. 2 ed. New york: Churchill Livingstone, 1993;1383-467.
74. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after Mustard procedure: a 30 year single-center experience. J Am Coll Cardiol 1997; 29:194-201.
75. Lange R, Hörer J, Kostolny M, Cleuziou J, et al. Presence of a ventricular septal defect and the Mustard operation are risk factors for late mortality after the atrial switch operation: thirty years of follow-up in 417 patients at a single center. Circulation 2006; 114:1905-13.
76. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:486-7.
77. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, et al. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. Heart 2004; 90:307-13.
78. Puley G, Siu S, Connelly M, et al. Arrhythmia and survival in patients > 18 years of age after Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. Am J Cardiol 1999; 83:1080-4.
79. Poirier NC, Yu JH, Brizard CP, Mee RB. Long-term results of left ventricular reconditioning and anatomic correction for systemic right ventricular dysfunction after atrial switch procedures. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:975-81.

80. Kruitzer C, De vive J, Oppido G, et al. Twenty-five year experience with Rastelli repair for transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120:211-23.
81. Graham TP, Franklin RC, Wyse RK, Gooch V, Deanfield JE. Left ventricular wall stress and contractile function in transposition of the great arteries after the Rastelli operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:775-84.
82. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Anatomic correction of great arteries. J Thorac Cardiovas Surg 1976; 72:364-70.
83. Losay J, Touchot A, Serraf A, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. Circulation 2001; 104(12 Suppl 1):I121-6.
84. Bonhoeffer P, Bonnet D, Plechand JF, et al. Coronary artery obstruction after the arterial switch operation for transposition of the great arteries in newborns. J Am Coll Cardiol 1997; 29:202-6.
85. Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AAC, et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. J Am Coll Cardiol 2005; 45:2061-8.
86. Kampamann C, Kuroczynski W, Trübel H, Knuf M, Schneider M, Heinemann MK. Late results after PTCA for coronary stenosis after the arterial switch procedure for transposition of the great arteries. Ann Thorac Surg 2005; 80:1641-6.
87. McMahon CJ, Ravekes WJ, Smith EO, et al. Risk factors for neoaortic root enlargement and aortic regurgitation following arterial switch operation. Pediatr Cardiol 2004; 25:329-35.
88. Losay J, Touchot A, Capderou A, Piot JD, Belli E, Planché C, Serraf A. Aortic valve regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries: incidence, risk factors, and outcome. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2063-4.
89. Nakanishi T, Matsumoto Y, Segerchi M, Nakazawa M, Imaiy Momma K. Balloon Angioplasty for prostoperative pulmonary artery stenosis in transposition of the great arteries. J Am Coll Cardiol 1993; 22:859-66.
90. Massin MM, Höveis-Gürich HH, Gérard P, Seghaye MC. Physical activity pattems of children after neonatal arterial switch operation. Ann Thorac Surg 2006; 81:665-70.
91. Fontan F, Bandet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971; 26:240-8.
92. Hosein RB, Clarke AJ, McMuirk SP, et al. Factors influencing early and late outcome flollowing the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31:344-52.
93. Stamm C, Friehs I, Mayer JE, Zurakowski D, Triedman JK, Moran AM, Walsh EP, Lock JE, Jonas RA, Del nido PJ. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121:28-41.
94. Gewillig MH, Lundström UR, Deanfield JE, et al. Impact of the Fontan operation on left ventricular size and contractility in tricuspid atresia. Circulation 1990; 81:118-27.
95. Björk VO, Olin CL, Bjarke BB, Thorén CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. J Thorac Cardiovasc Surg 1979, 77:452-8.
96. Kritvikrom D, Co-burn J P, Frank C, et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. Circulation 1998; 98:1099-107.
97. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:1219-28.
98. Mustens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewilling M. Protein-lasing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:1063-73.
99. Monagle P, Cochrane A, Mc Crindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures: the role of prophylatic anticoagulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:493-8.
100. David N, Rosenthal MD, Alan H, et al. Thromboembolic complication after fontan operations. Circulation 1995; 92:287-93.
101. Santana MVT, Paulista PP, Pontes Júnior SC, Esteves CA, Fontes VF, Sousa JEMR. Contribuição para o diagnóstico e o tratamento das fístulas arteriovenosas pulmonares após a operação de Glenn bidirecional. Arq Bras Cardiol 2004; 83: 34-41.
102. Bernestein HS, Brook MM, Silverman NH, Bristow J. Development of pulmonary arterious fistulae in children after cavopulmonar shunt. Circulation 1995; 92: 309-14.

Relicário de ouro, cravejado de pedras preciosas de St. Foy (c. 980), um dos vários artefatos produzidos para a casa de relíquias de santos para veneração e apelo direto para cura de doenças. Cathedral Treasury, Conques. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 23

CARDIOPATIA NO IDOSO

Editores Setoriais
Mauricio Wajngarten
Alberto Liberman

Introdução

O nosso país, como tantos outros, passa por uma transição demográfica. Vivemos o envelhecimento de nossa população. Considera-se o envelhecimento como o maior fator de risco cardiovascular. Segundo as projeções, deveremos observar um aumento explosivo da morbidade e da mortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares. Assim, é fundamental conhecer melhor o comportamento dessas doenças nas faixas etárias maiores. A "geriatrização" da medicina e, particularmente, da cardiologia se impõe para aprimorar a atenção aos idosos.

Nesta seção, procuramos discutir as grandes peculiaridades cardiológicas que o envelhecimento pode promover.

A *epidemiologia* mostra o aumento da vulnerabilidade devido ao impacto de múltiplos fatores sobre as doenças cardiovasculares. Além disso, devido à atipia de manifestações e à concomitância de doenças, torna-se necessária a *avaliação diferenciada*.

Os capítulos seguintes focalizam problemas clínicos freqüentes na prática clínica. Neles, vemos que há uma carência de dados, pois os idosos são sistematicamente excluídos dos grandes ensaios. Desse modo, apesar das diretrizes serem a base das nossas condutas, observamos grandes limitações para aplicá-las e somos obrigados a individualizar. Na individualização, devemos considerar vários aspectos, entre eles: peculiaridade na apresentação clínica e no comportamento dos exames subsidiários, modificações na farmacologia e a interação entre medicamentos, mudança na relação risco/benefício dos procedimentos invasivos e, sobretudo, a expectativa do paciente e de seus familiares.

Para *prevenir* e *reduzir o risco cardiovascular,* continuam válidas as medidas não farmacológicas bem como o tratamento farmacológico. A prevenção primária deve considerar que a doença subclínica é muito freqüente.

A *doença coronária crônica* é um ótimo exemplo das dificuldades impostas por uma condição subclínica. Em mais de 40% dos casos, ela é silenciosa ou "camuflada", mas continua exercendo alto risco prognóstico.

Nas *síndromes coronárias agudas,* cabe a decisão rápida da escolha da estratégia, a fim de não perder oportunidades apesar dos riscos inerentes ao tratamento.

A *hipertensão arterial* no idoso, especialmente a sistólica isolada, é extremamente freqüente e de grande impacto. A variabilidade da pressão e a hipotensão ortostática merecem atenção. O tratamento farmacológico, geralmente necessário, deve ser cuidadosamente implementado e requer o uso de mais de um agente antihipertensivo.

A *insuficiência cardíaca* é a via final comum das cardiopatias e, por isso, é mais freqüente no idoso. As comorbidades e a "polifarmácia" dificultam o diagnóstico e o tratamento.

As *arritmias* também são mais freqüentes no idoso, mesmo em normais. Assim, o tratamento com os fármacos antiarrítmicos deve ser criterioso. O uso dos anticoagulantes em idosos com fibrilação atrial é imperativo, porém impõe cuidados.

Com relação às *valvopatias,* a grande questão é quando intervir. Nos idosos, os sintomas e a presença de comorbidades têm enorme importância nessa decisão.

Enfim, o envelhecimento exerce enorme influência sobre as doenças cardiovasculares. Contudo, a conduta nos pacientes idosos deve considerar múltiplos aspectos biopsicossociais e não deve ser norteada apenas pela idade.

Alberto Liberman
Mauricio Wajngarten
Editores Setoriais

Capítulo 1

Epidemiologia e Avaliação Diferenciada

Mauricio Wajngarten
Giselle Helena de Paula Rodrigues

Pontos-chave

- No Brasil, o envelhecimento populacional torna-se cada vez mais evidente.
- A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre os idosos.
- Nos idosos, os fatores de risco tradicionais continuam a ter impacto.
- A heterogeneidade é a principal característica do envelhecimento.
- A avaliação de um idoso deve ser abrangente, cuidadosa e multidimensional.

Introdução

Em meados do século XX, a transição epidemiológica ocorrida em nosso país traduziu-se por uma transição demográfica significativa. Ou seja, as doenças infecto-contagiosas deixaram de ser a principal causa de mortalidade, cedendo lugar às doenças cardiovasculares. Isto só foi possível por causa das melhorias na atenção de saúde, que promoveram a erradicação de muitas doenças e o aumento de expectativa de vida. Mesmo assim, a despeito de enormes avanços no diagnóstico, entendimento dos mecanismos e tratamento, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos acima de 50 anos de idade (Figuras 1 e 2).

Em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, o envelhecimento populacional apresenta-se como um grande desafio de saúde pública. Nos Estados Unidos, a proporção de indivíduos com mais de 65 anos era de 12,6% em 1990, e chegará a 17,7% em 2020.[1] No Brasil, esse envelhecimento populacional é mais evidente, sendo que, no início do século, os idosos constituíam apenas

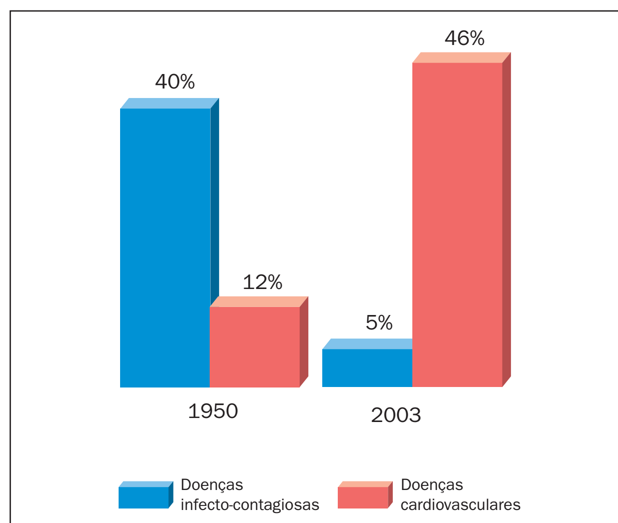


Figura 1. Transição epidemiológica no Brasil entre 1950 e 2003 (IBGE, 2004).

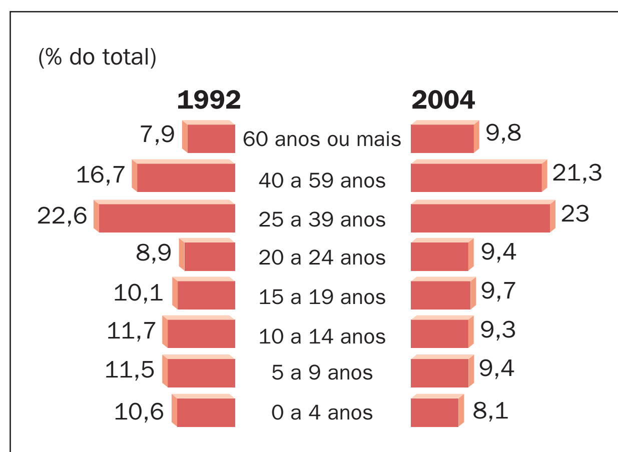


Figura 2. Transição demográfica no Brasil entre 1992 e 2004 (IBGE).

3,3% da população total, subindo para 5,1% em 1970 e 7,1% em 1991. Para 2025, projeta-se uma proporção de 15% de idosos no Brasil. Entre os anos de 2000 e 2020, espera-se um aumento de 100% na proporção de indivíduos com idade entre 60 e 79 anos, e um aumento de 300% de indivíduos com mais de 80 anos.[2]

Além das DCV, os idosos apresentam inúmeras comorbidades que têm fundamental importância em sua qualidade de vida e de saúde. Neste capítulo, será enfatizada a epidemiologia das DCV e das comorbidades mais prevalentes nesta faixa etária.

Doenças cardiovasculares

No Brasil, as DCV representam 26,6% dos óbitos em todas as faixas etárias, com grande variabilidade ao se considerar as diferentes regiões (variando de 16,8% na região Norte a 32% na região Sul).[2] Quando se considera o grupo de indivíduos acima de 50 anos, as DCV ocupam o primeiro lugar. Em termos de morbidade, as DCV ocupam o segundo lugar, estando atrás apenas das doenças osteoarticulares.

A incidência de DCV na população aumenta de forma dramática com o envelhecimento (Figura 3). Este aumento se processa temporalmente de maneira diferente em cada gênero. Nas mulheres, este aumento se torna mais acentuado em idade mais avançada que nos homens, de forma que a diferença de incidência entre os sexos diminui com o avanço da idade.[3-7] Assim, as mulheres apresentam as manifestações clínicas (angina, infarto do miocárdio) em média 10 a 15 anos mais tarde que os homens.[4-8] A menopausa precoce, em especial quando induzida cirurgicamente, teria esses efeitos mais pronunciados.[9] Especula-se se este fato decorre da proteção estrogênica presente em mulheres até a idade da menopausa ou se ela é devida a um efeito pró-aterogênico dos hormônios sexuais masculinos.

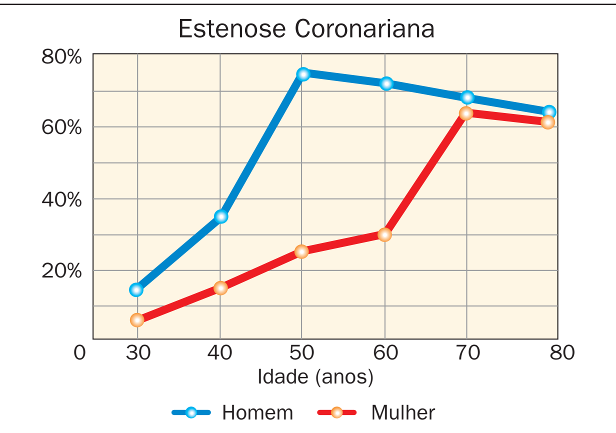


Figura 3. Evolução da doença cardiovascular (sexo x idade).

Estudos de necrópsia identificaram a presença de doença das artérias coronárias (DAC) em cerca de 90% dos octogenários;[6,10] destes, apenas 30% a 40% eram sintomáticos. Dessa forma, observa-se que, apesar da comprovação anatomopatológica[6] e epidemiológica do aumento da prevalência da DAC nos idosos,[4-8] há maior dificuldade de sua comprovação clínica nas faixas etárias maiores, particularmente em mulheres.

A insuficiência cardíaca costuma ser a via final comum de diversas cardiopatias, principalmente a aterosclerótica. Portanto, não surpreende que, nas faixas etárias maiores, ela tenha maior prevalência e se associe ao pior prognóstico.[3,5]

No Brasil, em Estudo Multicêntrico de Idosos (EMI), verificou-se a prevalência de diagnósticos cardiológicos em 2.469 idosos em consultórios e ambulatórios (Tabela I).[11] A prevalência de hipertensão arterial ocupou o primeiro lugar, seguida pela DAC.[11]

Nos países desenvolvidos, de forma geral, desde a década de 1980, tem-se observado um declínio nas taxas de mortalidade por DCV. Nos Estados Unidos, essa diminuição existe apenas na população masculina, mas não na feminina.[5] No Brasil, ela ocorre em ambos os sexos, devendo-se salientar que essa queda é mais sutil e iniciou-se mais tardiamente, por volta do ano de 1985.[11,12]

Fatores de risco

Nos idosos, os fatores de risco tradicionais continuam a ter impacto. Sua prevalência aumenta de forma progressiva com o envelhecimento, resultando nas altas taxas observadas em indivíduos com idade acima de 65 anos (Figura 4).[13]

O impacto dos diversos fatores de risco, em termos de risco relativo, diminui com o envelhecimento. Porém, com o aumento da idade, a prevalência das DCV aumenta o risco atribuível a determinado fator de risco, e o número de eventos decorrentes dele aumenta mais do que no jovem. Desse modo, pequenos aumentos de risco relativo na população idosa se traduzem em grande impacto do ponto de vista de saúde pública e prevenção.[14] Constata-se que a presença de fatores de risco aumenta o risco remanescente de um evento,[6] mesmo nos indivíduos que atingem idades muito avançadas.[13]

Tabela I. Estudo EMI: doenças cardiovasculares

Diagnóstico	Freqüência (%)
Hipertensão arterial	67
Insuficiência coronária	29
Insuficiência cardíaca	10
Arritmias + FA	23

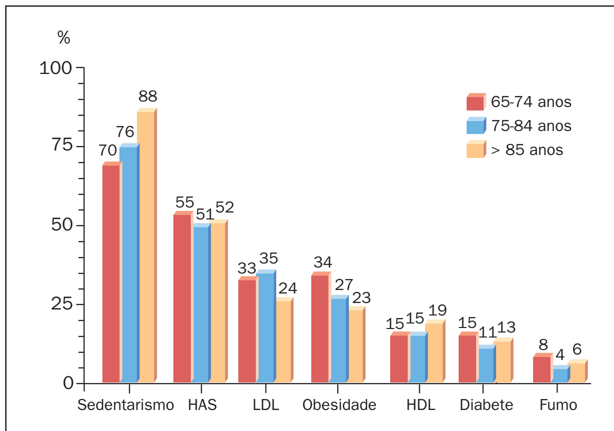


Figura 4. Prevalência dos fatores de risco entre idosos.

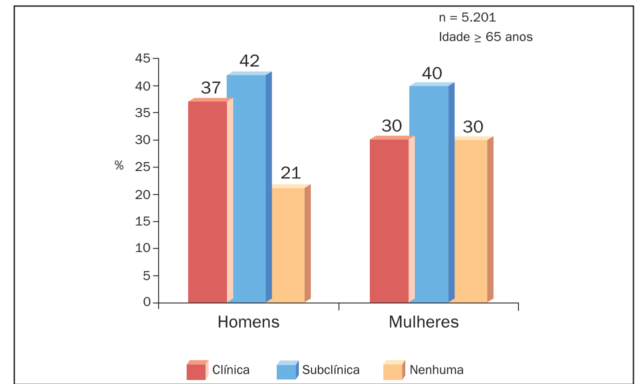


Figura 5. Prevalência de doença subclínica.
Fonte: Cardiovascular Health Study. Kuller L. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:283.[15]

Além dos "tradicionais", novos fatores de risco têm sido identificados e também devem ser considerados, pois, em geral, nas faixas etárias maiores, sua prevalência aumenta. Finalmente, a presença de doença subclínica é fator de risco peculiar aos idosos e merece valorização especial. A prevalência e o impacto da doença subclínica e dos demais fatores de risco nos idosos serão discutidos a seguir.

Doença aterosclerótica subclínica

A presença de doença aterosclerótica prévia manifesta ou subclínica implica em risco aumentado para eventos.

O Cardiovascular Health Study, um estudo observacional de mais de 6.000 indivíduos com mais de 65 anos em quatro comunidades americanas, demonstrou que a prevalência de doença aterosclerótica manifesta ou subclínica é alta nesta faixa etária.[15] A presença de doença arterial subclínica foi identificada de forma não invasiva pela medida da espessura da camada íntima média de carótida, relação da medida de pressão braço-tornozelo, anormalidade da motilidade de parede ventricular avaliada pelo ecocardiograma ou pelas alterações no eletrocardiograma.

Verifica-se então que, no início do estudo, 39% dos homens e 35,9% das mulheres apresentavam doença aterosclerótica subclínica. No seguimento do estudo, demonstrou-se que uma minoria dos indivíduos era isenta de doença cardíaca e que a doença subclínica era mais freqüente que a manifesta (Figura 5).[15] Os fatores de risco associados à presença de doença subclínica foram basicamente semelhantes àqueles associados à presença de doença clinicamente manifesta, ou seja, idade, hipertensão arterial, níveis de LDL-colesterol, tabagismo e história familiar de doença coronária.

Recentemente, vem sendo empregada a tomografia ultra-rápida de coração (*electron beam computed tomography*) para identificar a presença de cálcio coronário, que seria outro possível marcador da aterosclerose coronária subclínica.[16] Alguns estudos, como o de Rotterdam, demonstraram que a presença de grande quantidade de cálcio coronário está associada a um número aumentado de eventos cardiovasculares em longo prazo.[17]

Epidemiologia das comorbidades

A heterogeneidade é uma característica muito particular do envelhecimento. Assim como há idosos institucionalizados, com uma série de incapacidades e doenças, há ainda, num outro extremo, idosos ativos e absolutamente independentes. Esta diferença deve-se sobretudo à presença das comorbidades, que têm papel fundamental na qualidade de vida do idoso.

Entre as comorbidades mais prevalentes dos idosos, pode-se citar obesidade, disfunção tireoidiana, redução dos níveis de hormônios sexuais, depressão, déficit cognitivo e incontinência urinária.

Em 2003, Cabrera[18] demonstrou, com seus estudos, que o baixo peso é fator de risco para mortalidade total. Além disso, diferente do que se esperava, mais importante que o índice de massa corpórea (IMC), a obesidade central (relação cintura-quadril) é que aumenta o risco de morte em mulheres idosas.[18] A doença tireoidiana é muito freqüente na população idosa, principalmente entre as mulheres.[19] Verifica-se que 70% do total de acometidos por hipotireoidismo têm mais de 50 anos[20] e que 57% dos pacientes com hipertireoidismo são idosos.[21] A doença tireoidiana subclínica é menos conhecida. Estima-se que 17,5% das mulheres idosas apresentam hipotireoidismo subclínico,[22] e 1% a 5% dos idosos, o hipertireoidismo subclínico. Um estudo recente verificou que pacientes com insuficiência cardíaca e T3 baixo têm pior prognóstico.[23]

Pesquisas em andamento têm mostrado que os níveis de testosterona declinam com o passar dos anos;

porém, em homens com DAC, este declínio é ainda maior, assim como naqueles com ICC.

Estudos epidemiológicos recentes demonstram que a depressão não é tão comum, como havia de se esperar, entre os idosos. O que se verifica com o envelhecimento é o aumento da prevalência de sintomas depressivos que, por si só, não definem depressão.[23,24] Resultados preliminares do banco de dados do Grupo de Cardiogeriatria do Instituto do Coração de São Paulo mostram que 45% dos idosos analisados têm depressão maior e apenas 12%, depressão menor.

Os déficits cognitivos também aumentam com o envelhecimento. Eles devem ser analisados com atenção, pois o nível de independência dos idosos tem estreita correlação com o seu grau de cognição.[25] Demonstrou-se, recentemente, que o prognóstico de idosos com ICC está associado com pior desempenho cognitivo.[26]

A incontinência urinária mostra-se como um dos maiores problemas do envelhecimento. Afeta de 15% a 30% dos idosos ativos e independentes, um terço dos institucionalizados[27] e metade daqueles que precisam de um cuidador. Além de ser um problema clínico, tem extrema importância social, pois predispõe não somente a infecções do trato urinário, escaras, quedas e fraturas, mas também ao isolamento, à depressão e, muitas vezes, à institucionalização.[28,29]

Assim, frente a toda essa heterogeneidade, torna-se fundamental uma avaliação individualizada do paciente idoso, envolvendo todos os domínios da avaliação geriátrica (Tabela II).

Tabela II. Domínios da avaliação geriátrica

Saúde física	
Doenças	Função sensorial
Comorbidades	Medicamentos
Capacidade física	
Atividades de vida diária	Mobilidade
Atividades instrumentais de vida diária	Continência
Audição	Visão
Saúde mental	
Cognição	
Emoção	
Comportamento	
Função social	
Qualidade de vida	
Finanças	
Apoio social	
Valores e preferências	
Ambiente	
Lar	
Serviços de apoio	
Risco de quedas	

Necessidade de avaliação diferenciada

O processo de envelhecimento deve ser considerado um fenômeno normal. A velhice é uma fase no ciclo da vida, e não uma doença. Evidentemente, exerce forte influência biológica, psicológica, social e econômica sobre a saúde, que aumentam a vulnerabilidade às doenças, explicando os dados epidemiológicos de prevalência e impacto notadamente aumentados nas faixas etárias maiores.

O envelhecimento promove comportamentos heterogêneos e peculiares, relacionados à alta freqüência de pacientes com manifestações atípicas e com concomitância de afecções.

Assim, a avaliação de um idoso deve ser abrangente, cuidadosa e multidimensional. A Avaliação Geriátrica Global é definida como um processo diagnóstico multidimensional, freqüentemente interdisciplinar, que serve para determinar as deficiências ou habilidades do paciente idoso do ponto de vista médico, psicossocial e funcional, com o objetivo de formular um plano terapêutico e de acompanhamento em longo prazo. Ela se baseia em escalas e testes quantitativos e enfatiza a avaliação da capacidade funcional e dos aspectos psicossociais da vida, e auxilia a distinguir o normal do patológico e reconhecer as influências entre afecções concomitantes.

A análise dessa avaliação expandida acrescida das preferências do paciente e dos seus familiares deve orientar a conduta e não apenas a idade.

Resumo

As DCV representam importante causa de morbidade e pior qualidade de vida, além de maior mortalidade, em idosos. As comorbidades são comuns nos idosos e, por isso, o impacto de fatores de risco para DCV pode ser obscurecido. Por isso, medidas de fatores de risco, apenas em um momento na vida do idoso, podem ter seu impacto modificado ao longo dos anos, fazendo com que a interpretação correta de sua importância seja dificultosa.

Além disso, existe o falso conceito de que o idoso que atingiu idades avançadas está naturalmente protegido das DCV. Demonstrações do alto risco remanescente nesses indivíduos com fatores de risco se contrapõem a esse conceito.

Por isso, a realização de uma avaliação diferenciada e uma melhor compreensão do papel dos fatores de risco nesse contexto permitirá uma adequação de medidas que promovam saúde e alterem a evolução das DCV, comprimindo a morbidade para os últimos anos de vida do idoso.

Bibliografia

1. Berquó E. Algumas considerações demográficas sobre o envelhecimento da população no Brasil. In: I Seminário Internacional "Envelhecimento Populacional: uma Agenda para o Final do Século". Brasília: Ministério da Previdência e Assistência Social, 1996.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censos – 1992-2004. Disponível em: http://www.ibge.gov.br.
3. Giatti L, Barretto SM. Health, work and aging in Brazil. Cad Saúde Pública 2003; 19:759-71.
4. Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the elderly. Cor Art Disease 1997; 8:565-75.
5. American Heart Association. Heart and stroke statistical update, 2002. Disponível em: http://www.amheart.org.
6. White NK, Edwards JE, Dry TJ. The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age. Circulation 1950; 1:645-54.
7. Wenger NK. Preventive cardiology in the elderly. Curr Opinion Cardiol 1997; 12:195-201.
8. Kannel WB, D'Agostino RB. The importance of cardiovascular risk factors in the elderly. Am J Geriatric Cardiol 1995; 10-23.
9. Matthews KA, Meilahn EN, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989; 321:641-6.
10. Roberts WC. Morphological features of the elderly heart. In: Tresch DD, Aronow WS (eds.). Cardiovascular disease in the elderly patient. 2.ed. New York: Dekker, 1999. p.17-42.
11. Taddei CFG, Ramos LR, Moraes JC, et al. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. Arq Bras Cardiol 1997; 69:327-33.
12. Mansur AP, Souza MF, Timerman A, Ramires JA. Trends of the risk of death due to circulatory, cerebrovascular, and ischemic heart diseases in 11 Brazilian capitals from 1980 to 1998. Arq Bras Cardiol 2002; 79:269-84.
13. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet 1999; 353:89-92.
14. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations. The FINE Study. Eur Heart J 2001; 22:573-9.
15. Kuller L, Fischer L, McClelland R, et al. Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Health Survey. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1998; 18:283-93.
16. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, et al. Long term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. Circulation 2001; 104:412-7.
17. Vliegenthart R, Oodkerk M, Song B, et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and coronary heart disease. The Rotterdam Study. In Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. Circulation 2001: 20.
18. Cabrera MAS, Wajngarten M, Gebara OCE, Diament J. Relationship between body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio and mortality in elderly women: a 5-year follow-up study. Cad Saude Publica 2005; 21(3):767-75.
19. Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE. Geriatric medicine: an evidence-based approach. 4.ed. New York: Springer, 2003. p.509-43, 695-717.
20. Davis PJ, Davis FM. Hypothyroidism in the elderly. Compr Ther 1984; 10:17-23.
21. Ronnov-Jessen V, Kirkegaard C. Hyperthyroidism: a disease of old age? Br Med J 1973; 1:41-3.
22. Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. Med Clin N Am 1985; 69:1005-117.
23. Rays J, Wajngarten M, Gebara OC, et al. Long-term prognostic value of triiodothyronine concentration in elderly patients with heart failure. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12:293-7.
24. Srole L, Fischer AK. The Midtown Manhattan Longitudinal Study vs "The Mental Paradise Lost" doctrine. Arch Gen Psychiatry 1980; 37:209-21.
25. Zung WWK. Depression in the normal age. Psychosomatics 1967; 8:287-9.
26. Ochiai ME, Franco LL, Gebara OC, et al. Correlation between evolution of the cognitive function and mortality after hospital discharge in elderly patients with advanced heart failure. Arq Bras Cardiol 2004; 82:251-4.
27. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline: Update 1996. Fantil JA, Newman DK, Colling J. Urinary Incontinence in adults: acute management. Rockville, 1996.
28. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Bone Miner Res 1998; 13:1932-9.
29. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? J Am Geriatr Soc 2000; 48:721-5.

Capítulo 2

Envelhecimento e Risco Cardiovascular: Como Prevenir

Cláudia Felícia Gravina
Stela Maris Grespan
Neire N. F. Araújo

Pontos-chave

- O envelhecimento é inevitável. O que é evitável, no entanto, é o envelhecimento malsucedido.
- Intervenções no estilo de vida, mesmo se realizadas tardiamente, podem diminuir as alterações provocadas pelo envelhecimento e reduzir o tempo de incapacidade física.
- Dentre as intervenções no estilo de vida do idoso, destacam-se como eficazes os hábitos alimentares adequados, a prática de atividade física regular e o abandono do tabagismo.
- Abandono do tabagismo é eficaz na redução do risco de mortalidade cardiovascular entre ex-tabagistas idosos, inclusive aqueles com mais de 75 anos.
- Hábitos alimentares adequados atuam na hipertensão arterial, na dislipidemia, na obesidade, no diabete melito e na cognição, aumentando a chance de o idoso permanecer ativo e independente.
- Atividade física aumenta a densidade óssea e contribui para flexibilidade, força muscular, coordenação motora e equilíbrio, atuando de forma efetiva na redução de morbidade e na melhoria da qualidade de vida.

A longevidade é fenômeno multifatorial, mas há evidências de que está relacionada aos hábitos alimentares, à atividade física e ao abandono do tabagismo. Intervenções no estilo de vida, ainda que tardias, podem minimizar as alterações morfofuncionais do envelhecimento natural e reduzir o tempo de incapacidade ao agirem sobre os fatores de risco para doenças crônicas, especialmente as cardiovasculares.

Introdução

O envelhecimento é inevitável. O que é evitável, no entanto, é o chamado envelhecimento malsucedido. Em todas as diferentes faixas etárias observam-se indivíduos em graus variáveis de saúde. Essa diversidade, porém, é mais nítida entre aqueles com mais de 65 anos, que, por definição arbitrária, são denominados idosos e convencionalmente classificados segundo três faixas etárias. Assim, pessoas entre 65 e 74 anos constituem o grupo de idosos jovens; aqueles entre 75 e 79 anos, os idosos maduros; e os acima de 80 anos são denominados muito idosos. Este último grupo é o que apresenta a maior taxa de crescimento no mundo desenvolvido e, concomitantemente, a mais expressiva diversidade, pois abrange desde idosos ativos, lúcidos e independentes até idosos frágeis em virtude de seqüelas de acidente vascular cerebral, demência ou outras doenças incapacitantes que os tornam dependentes de cuidadores.

A vinculação negativa entre os conceitos de envelhecimento e doença é secular. O temor da dependência pelo declínio funcional progressivo, em particular o cognitivo, supera o da morte entre adultos e idosos. Poucas sociedades conhecem ou estão preparadas para o atendimento às demandas impostas pelo envelhecimento mal sucedido. O histórico familiar, expressão do conteúdo genético, vem sendo modificado progressivamente por aspectos socioambientais. A tendência mais observada é a do crescimento global da obesidade, do sedentarismo e, em decorrência, da resistência à insulina, do diabete, da dislipidemia e da síndrome metabólica.[1] O aumento universal da prevalência, em todas as faixas etárias, de depressão/estresse parece ser reflexo da adoção de novos valores e estilos de vida pelas populações do mundo industrializado pós-moderno.

Assim, ao mesmo tempo em que a expectativa de vida aumenta, o ideal do prolongamento da vida com qualidade se torna mais distante. A Organização Mundial da Saúde constatou que, para cada ano de vida extra,

9,6 meses (80%) são passados em incapacidade, estado definido como de perda ou restrição de habilidades.

As doenças crônicas se iniciam geralmente por volta dos 55 anos, causando duas décadas de morbidades e comprometimento da capacidade, antes da morte natural. Analisando essa realidade, Fries[2] sugeriu três possibilidades de evolução do cenário: aumento de cinco anos na expectativa de vida média, mantendo-se inalterada a idade de início das doenças crônicas (o resultado seria o prolongamento do tempo de incapacidade, ou "miséria física"); aumento da expectativa de vida associado a um adiamento equivalente na idade de aparecimento das moléstias O que resultaria em manutenção do tempo de incapacidade ou sofrimento); ou a idade de início das doenças crônicas seria postergada de forma mais rápida que o prolongamento da expectativa de vida (a conseqüência seria redução no tempo de vida com doenças, ou seja, ocorreria a *compressão de morbidades*). Para atingir tal ideal, seriam necessárias medidas preventivas de saúde.

Os estudos populacionais realizados com centenários[3,4] são de grande interesse para o estudo do envelhecimento bem-sucedido. Os centenários são minorias nas populações mundiais. Muitos idosos deste grupo permanecem funcionalmente independentes até mais de 90 anos com um curto período final de morbidades. As hipóteses científicas giram em torno da possibilidade de variações genéticas diminuírem a suscetibilidade para as doenças mais comuns no envelhecimento, além de traços de personalidade[5] que contribuem para a adoção de um estilo saudável de vida, redução do estresse e maior adequação aos desafios impostos aos muito idosos. Assim, sugerem fatores determinantes do envelhecimento, ao que parece resultantes de uma combinação complexa entre genética, ambiente, estilo de vida e sorte.

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de incapacidade e mortalidade entre os idosos brasileiros. A doença aterosclerótica, tanto coronária como encefálica ou periférica, tem em hipertensão arterial, dislipidemia, diabete melito, sedentarismo e tabagismo seus maiores fatores causais ou de risco modificáveis por meio de intervenção. Estes mesmos fatores também estão incriminados na gênese de outras morbidades degenerativas e/ou inflamatórias, como câncer, osteoartrite, diabete e insuficiência renal. O estado de incapacidade, ao reduzir a execução de atividades físicas, agrava as condições fisiológicas do envelhecimento expressas por sarcopenia, osteoporose, ganho de peso e diminuição do condicionamento cardiovascular e respiratório. Estas condições são, por sua vez, responsáveis pelo risco aumentado de desequílibrio, quedas e fraturas. Outras situações, como incontinência urinária e seqüelas de acidente vascular encefálico, afastam os idosos das relações sociais e podem desencadear estados depressivos e isolamento social, formando-se um círculo vicioso de doença e mal-estar social.

A sensibilização dos indivíduos pelo conhecimento pode predispô-los a aderir ao tripé de medidas intervencionistas no chamado *estilo de vida*, a saber:

- Abandono do hábito de fumar, eliminando o tabagismo.
- Utilização da atividade física no combate ao sedentarismo, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e diabete.
- Mudança de hábitos nutricionais, como combate à hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e diabete.

A aplicabilidade de tais medidas é dificultada pela relutância em abrir mão de hábitos adquiridos ao longo do tempo, em face ao desprazer inicial. A dependência física, a falta de recursos econômicos e a ausência de suporte do sistema de saúde também contribuem para afastar a população idosa dos benefícios da adesão. Compreender a finalidade da combinação de mudanças no estilo de vida inadequado e tratamento farmacológico, quando indicado, é o alicerce do envelhecimento com qualidade. Embora começar cedo seja recomendado, as evidências científicas apresentadas a seguir assinalam que jamais será tarde para (re)começar.

Abandono do tabagismo

A prevalência de tabagismo entre os pacientes idosos brasileiros com doença cardiovascular estabelecida, em acompanhamento em ambulatórios de cardiologia geriátrica ou geriatria, é de 6% nos idosos do sexo masculino e 3% entre os idosos do sexo feminino.[6] Foi o fator de risco que apresentou menor prevalência entre aqueles analisados na população mencionada. Segundo análise de 5.201 idosos com mais de 65 anos que participaram do Cardiovascular Health Study,[7] a prevalência de tabagismo foi de 10% e 13% em homens e mulheres, respectivamente. A importância de controle do tabagismo no idoso foi questionada por alguns estudos iniciais, que sugeriram que esse risco diminuía acentuadamente à medida que o indivíduo envelhecia.[8,9] Entretanto, estudos posteriores demonstraram que o efeito do tabagismo perdura no envelhecimento. O Chicago Stroke Study[10] analisou a mortalidade por doença cardiovascular em 2.674 pacientes de 65 a 74 anos, e verificou que sua incidência era 52% maior em tabagistas do que em não tabagistas ou ex-tabagistas. No Systolic Hypertension in the Elderly Program Study,[11] que observou pacientes com idade média de 72 anos, foi constatado aumento significativo de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em fumantes comparados com não-fumantes. No estudo Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly[12] observou-se, em 7.178 idosos de ambos os sexos (50% acima de 75 anos), que a taxa de mortalidade total e mortalidade cardiovascular era duas vezes maior em ta-

bagistas do que em idosos que nunca fumaram. Esse estudo demonstrou também os resultados benéficos da interrupção do hábito de fumar, mesmo no idoso tabagista de longa data: o risco de mortalidade cardiovascular entre os ex-tabagistas idosos equiparou-se ao risco de mortalidade dos idosos que não fumavam. Esse efeito ocorreu também entre os pacientes acima de 75 anos.

O "tabagismo passivo" vem despertando interesse no meio médico e é um importante problema de saúde pública. O tabagista passivo é representado por indivíduo não fumante exposto ao fumo em ambientes fechados. A exposição a longos períodos de tabagismo passivo aumenta o risco de desenvolver doença arterial coronária. Um importante trabalho nesta área é o de Kawachi et al.[13] Estes autores seguiram por dez anos cerca de 32 mil mulheres não tabagistas, com idade de 36 a 71 anos, e constataram que o risco relativo de desenvolver doença coronária aumentou para as mulheres expostas ao fumo. A exposição ocasional ao cigarro aumentou seu risco relativo para 1,58, enquanto que a exposição regular aumentou o risco relativo para 1,91.[14] O tabagismo passivo tem sido negligenciado entre idosos que, não esclarecidos pelo médico, deixam de evitá-lo.

O abandono espontâneo do tabagismo não é fácil nem habitual, dada a dependência física e psíquica. Com freqüência, o sucesso na interrupção é obtido após um evento coronário agudo, agravamento de doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença vascular periférica sintomática e limitante. O aconselhamento médico para a cessação do fumo deve ser firme, com ênfase nos benefícios em curto e médio prazos, apoiando mudanças no estilo sedentário para a redução da ansiedade de privação e encaminhando o paciente a grupos de ajuda. Em casos individuais, pode ser necessário tratamento farmacológico com agentes nicotínicos (adesivos transdérmicos ou goma de mascar) ou emprego de medicamento específico, como por exemplo a bupropiona.

Hábitos nutricionais/dieta

Os hábitos nutricionais interferem em diversos fatores de risco, como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabete. Assim, na prevenção de tais doenças, é importante a conscientização do paciente idoso da relevância do controle de sua dieta. Uma dieta saudável fornece nutrientes essenciais para manter as funções do corpo humano e, associada à atividade física regular, contribui para a manutenção de peso corpóreo adequado. Os idosos podem reduzir seu risco de doença e promover um bom estado de saúde geral pela escolha de alimentos adequados, o que aumenta suas chances de permanecerem ativos e independentes ao longo de suas vidas.[15]

É importante adequar a dieta levando em consideração os hábitos e as preferências alimentares do idoso, sempre que possível.

Influência da dieta na hipertensão arterial

A hipertensão arterial (HAS) constitui a doença cardiovascular mais prevalente (67%) na população brasileira idosa ambulatorial,[6] com predomínio no sexo feminino (73%) em relação ao sexo masculino (58%). As medidas de prevenção em relação à hipertensão arterial no idoso devem ser utilizadas não apenas na prevenção secundária, mas também na primária.

Ingestão de sódio na dieta

A ingestão de sal influencia a elevação da pressão arterial. Esta influência é ainda maior nos indivíduos sensíveis ao sal. A identificação de tais indivíduos, entretanto, é difícil, podendo ocorrer erros metodológicos na avaliação de sensibilidade ao sal em humanos.[16] A modulação do sal no organismo é um dos aspectos fisiológicos importantes para a gênese da hipertensão arterial. Assim, elevação dos níveis de pressão arterial provoca aumento da excreção renal de sódio. Na falha dessa reação, a diminuição da excreção urinária de sódio provoca sua retenção e conseqüente aumento do volume plasmático e do débito cardíaco, mecanismos que possibilitam o desencadeamento de hipertensão arterial.

A restrição dietética de sódio, avaliada no estudo Tone[17] (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly), evidenciou o importante papel da ingestão de sal na elevação da pressão arterial em idosos. Cerca de 1.130 hipertensos de 60 a 80 anos, além de 2.374 normotensos mais jovens, foram acompanhados por 2,5 anos. Os idosos hipertensos tiveram suas medicações anti-hipertensivas suspensas e foram divididos em quatro grupos: (1) redução do consumo de sal; (2) redução de peso corpóreo; (3) ambos os tratamentos; (4) grupo-controle. Após 30 meses, verificou-se que o grupo mantido em dieta hipossódica reduziu a 50% o retorno aos níveis de hipertensão quando comparado ao grupo-controle. Essa redução nos níveis de pressão arterial foi observada tanto em indivíduos normotensos quanto em hipertensos.

Os estudos INTERSALT[18] e DASH[19] (Dietary Approaches to Stop Hypertension), apesar de muito citados, não incluíram idosos: no primeiro foram incluídos indivíduos de 20 a 59 anos e, no segundo, pacientes com idade ≥ 22 anos, média de 45 anos, sem referência à idade máxima, sugerindo ausência de idosos.

Recomenda-se limitar a oferta de sal na dieta para 2,4 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio (igual a uma colher de chá).

Ingestão de álcool

Existe uma relação positiva, claramente estabelecida, entre consumo de álcool e hipertensão arterial. O

aumento dos níveis pressóricos está associado ao aumento da ingestão de álcool.[20] Entretanto, estudos mais recentes demonstram que ingestão de pequenas a moderadas quantidades de álcool apresenta efeito benéfico na redução do risco cardiovascular.[21] Além disso, promove melhoria da cognição, da demência e da rigidez arterial em idosos, conforme demonstrado pelos estudos a seguir.

O estudo epidemiológico randomizado New Mexico Elder Health Survey[22] avaliou nove medidas de função cognitiva em 883 idosos brancos hispânicos e não hispânicos com idade ≥ 65 anos. Os escores foram verificados por análise multivariada linear e modelo de regressão logística ajustados para sexo, raça, idade, nível de educação e evidência de depressão. Os consumidores de álcool apresentaram significativamente melhores escores em sete dos nove testes de função cognitiva, além de escores abaixo do ponto de corte com menor freqüência que os abstêmios.

No Italian Longitudinal Study of Aging,[23] foram avaliados 1.445 idosos de 65 a 84 anos com função cognitiva preservada no início do estudo, visando identificar os fatores de risco para déficit cognitivo discreto. Foram registrados dados demográficos, peso, altura, tabagismo e uso de fármacos de todos os participantes, também avaliados, clínica e laboratorialmente, para doença coronária, hipertensão, diabete, dislipidemia e acidente vascular cerebral. Os participantes também foram submetidos a questionários de avaliação da função cognitiva global (mini-mental), memória (Babcock Story Recall) e estado funcional (atividades da vida diária). A ingestão de cerveja ou vinho, baseada no consumo do ano anterior, foi classificada em três categorias: meio copo (0,125 l), dois copos (0,25 l) e quatro copos (0,50 l). Cerca de 75% dos participantes tomavam vinho, 2%, cerveja e 22,1%, outras bebidas. O consumo foi maior entre os homens. Após seguimento de 3,5 anos, 121 idosos desenvolveram déficit cognitivo e, dentre eles, 14 evoluíram para demência. A ingestão de vinho levou a menor taxa de progressão da demência. O consumo de pequena quantidade de álcool (menos de uma taça por dia) associou-se, em análise multivariada, a significante redução de demência quando comparado à abstenção alcoólica. Entre idosos com déficit cognitivo discreto, não foi estabelecida associação significante entre consumo mais elevado de bebida (uma ou mais taças por dia) e taxa de progressão para demência, com relação a abstêmios.

No Rotterdam Study,[24] pesquisou-se se o efeito protetor do consumo de pequenas a moderadas quantidades de álcool influenciava a rigidez e a distensibilidade arterial. Cerca de 3.180 indivíduos com idade ≥ 55 anos foram submetidos a medidas de rigidez arterial por avaliação da velocidade da onda de pulso carótida-femoral. O consumo de álcool foi dividido em quatro categorias: ≤ três taças de álcool por semana; de quatro a dez taças de álcool por semana; de 11 a 20 taças por semana e ≥ 21 taças por semana. Utilizou-se análise de regressão linear para investigar a associação entre consumo de álcool e medidas da rigidez arterial. Após análise multivariada ajustada, verificou-se que mulheres que tomavam de quatro a dez taças, de onze a vinte e mais de 21 taças apresentavam diferenças na velocidade média da onda de pulso de –0,07 m/s (0,22 a –0,38), –0,18 (0,12 a –0,49) e 0,12 (0,19 a –0,43), em comparação ao grupo controle (até três copos por semana). Em homens, houve tendência similar, embora as estimativas não fossem estatisticamente significantes. O estudo concluiu que o consumo moderado de álcool associou-se a menor rigidez arterial em mulheres, independentemente dos fatores de risco cardiovascular e aterosclerose.

Recomenda-se moderação no consumo de álcool: para homens, máximo de 30 ml de etanol, correspondendo a 720 ml de cerveja, 300 ml de vinho ou 60 ml de uísque; para mulheres, 15 ml de etanol.[10] Outros autores recomendam no máximo dois drinques por dia para o homem e um para a mulher.[11]

Influência da dieta na dislipidemia

Dieta alimentar, controle de peso e atividade física influenciam o perfil lipídico.[25] O papel da dieta no controle da dislipidemia foi inicialmente pouco reconhecido até que evidências mais recentes comprovassem sua eficácia. É necessário que o médico e o nutricionista orientem o idoso na escolha alimentar. Na prática clínica diária, nem sempre a reeducação nutricional resulta em sucesso, pois é dificultada por resistências às mudanças de hábitos arraigados, solidão e falta de condições financeiras ou físicas para o preparo dos alimentos recomendados. Estes fatores, acrescidos pela divulgação de inúmeras dietas alimentares[26] com finalidades distintas, sobretudo redução de peso, confundem na hora de sua escolha. Alguns exemplos:

- Dieta pobre em carboidrato (Atkins): 68% das calorias provêm de gordura, 27% de proteína e 5% de carboidrato.[27]
- Dieta do índice glicêmico (South Beach): o consumo de carboidrato é permitido para os pacientes que apresentem baixo índice glicêmico (IG), obtido pela medida plasmática da resposta glicêmica à ingestão de um determinado carboidrato.[28] Quanto maior o pico na glicemia pós-prandial, maior o valor do IG.
- Dieta pobre em gordura (Pritikin, Ornish): das calorias totais, menos de 15% devem ser provenientes de gorduras (saturada, monossaturada e poliinsaturada), 15%, das proteínas e 70%, dos carboidratos.
- Dieta DASH: esta dieta guarda semelhança com a dieta do Mediterrâneo, apresentada a seguir.
- Dieta do Mediterrâneo: baseada inicialmente nos padrões dietéticos das populações da ilha de Creta,

na Grécia, e do sul da Itália[29] foi, posteriormente, estendida aos padrões dos demais países banhados pelo mar Mediterrâneo.[30] Nesta dieta, a variabilidade é causada por diferenças culturais, étnicas e geográficas das populações dos 16 países banhados pelo Mar Mediterrâneo, porém obedece a um padrão dietético tradicional[31] caracterizado por:

a. *Consumo diário* de oito porções de cereais não refinados e derivados (incluindo pão integral, massa integral etc.), seis porções de vegetais, três frutas, azeite de oliva como fonte primária de gordura e duas porções de produtos derivados do leite, associados a atividade física e vinho com moderação.
b. *consumo semanal* de cinco a seis porções de peixe, três a quatro porções de aves domésticas, três a quatro porções de azeitonas e nozes, três de ovos e três de doces.
c. *consumo mensal* de quatro porções de carne vermelha.

O conteúdo de gordura é elevado (aproximadamente 40% do consumo total de energia), porém os ácidos graxos utilizados são os Ômega-3 poliinsaturados e monossaturados, considerados cardioprotetores.[32]

Entre as dietas mencionadas, a mais estudada no idoso foi a do Mediterrâneo. O HALE Project (Healthy Ageing: a longitudinal study in Europe)[33] avaliou, em idosos provenientes de 11 países europeus, o efeito isolado e combinado na mortalidade da dieta do Mediterrâneo, a atividade física, o uso moderado de álcool e a ausência de tabagismo. Foram analisados 2.339 idosos de 70 a 90 anos, aparentemente saudáveis, sendo 1.507 do sexo masculino e 832 do sexo feminino. Foram observadas mortalidade por todas as causas em dez anos, doença coronária, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer. Durante o seguimento, 935 participantes morreram: 371 de DCV, 233 de câncer, 145 de outras causas e 186 de causa desconhecida. A aderência à dieta do Mediterrâneo, ao uso moderado de álcool, à atividade física e à ausência de tabagismo associou-se a menor risco de mortalidade por todas as causas. Efeitos semelhantes foram identificados quanto à mortalidade por doença coronária, DCV e câncer. A combinação dos quatro fatores reduziu a taxa de mortalidade por todas as causas a 0,35 (intervalo de confiança 95%, 0,28-0,44). No total, a falta de aderência a esses padrões de baixo risco associou-se a risco atribuível populacional de 60% de todas as mortes, 64% de mortes por doença coronária, 61% de DCV e 60% de câncer. Em resumo, a aderência à dieta do Mediterrâneo e o estilo de vida saudável associaram-se à redução de mais de 50% de mortalidade por todas as causas e mortalidade específica.

A dieta do Mediterrâneo modificada, em que os ácidos graxos poliinsaturados são substituídos por ácidos graxos monossaturados, foi avaliada no **EPIC-elderly prospective cohort study**.[34] Este estudo objetivou analisar a presença de associações positivas entre aderência a essa dieta e maior expectativa de vida em idosos europeus. Foram analisados 74.607 homens e mulheres com idade ≥ 60 anos, provenientes de nove países europeus (Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Espanha, Suécia e Inglaterra). Esses idosos não apresentavam doença coronária, AVC ou câncer na admissão. Obteve-se informação completa sobre ingestão dietética e fatores de confusão à análise. Investigou-se a extensão da aderência à dieta usando uma escala com dez pontos e morte por qualquer causa. Os resultados demonstraram que aumento no escore da dieta associou-se a menor mortalidade, com dois pontos de aumento correspondendo à redução estatisticamente significante de 8% (intervalo de confiança 95% 3% a 12%). Não se observou heterogeneidade entre os países, embora a associação do escore com a mortalidade geral tenha sido maior na Grécia e na Espanha. Quando o consumo da dieta foi ajustado entre os países, a redução na mortalidade foi de 7% (1% a 12%). Assim, concluiu-se que a dieta do Mediterrâneo modificada associou-se a maior sobrevida entre idosos.

Um subgrupo de estudo multicêntrico randomizado, sobre prevenção primária de DCV,[35] analisou os efeitos de duas dietas do Mediterrâneo *versus* uma dieta com pouca gordura sobre os fatores de risco CV em 772 indivíduos assintomáticos, de 55 a 80 anos. Os participantes foram randomizados para três grupos: um com dieta pobre em gorduras (n = 257) e dois subgrupos sob dieta do Mediterrâneo de dois tipos. Os dois subgrupos randomizados para dieta do Mediterrâneo recebiam variações dietéticas distintas: um grupo (n = 257) para consumo de azeite de oliva 1l/semana e o outro grupo (n = 258) para consumo de 30 g de nozes/dia. Após três meses, os dois subgrupos com dieta do Mediterrâneo apresentaram redução da glicemia, da pressão arterial e da razão colesterol total/HDL colesterol, quando comparados ao grupo com dieta pobre em gordura.

O National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)[36] recomenda que apenas 25% a 35% das calorias sejam provenientes de gordura, com ingestão reduzida de ácidos graxos saturados (< 7% do total das calorias) e o restante proveniente de ácidos graxos poliinsaturados (até 10% do total de calorias) e monoinsaturados (até 20% do total de calorias). Os carboidratos devem representar 50% a 60% das calorias, as fibras, 20 a 30 g/dia, e as proteínas, 15% do total de calorias. O colesterol deve ser restrito a menos de 200 mg/dia.

Influência da dieta na obesidade

O idoso obeso ou com sobrepeso tem os mesmos benefícios da redução de peso que o jovem.[37] A pressão arterial se eleva paralelamente ao aumento do índice de massa corporal (IMC). No Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III), a prevalência de hipertensão arterial, em indivíduos com IMC de 27 a 29

kg/m^2, ajustada à idade, foi de 25% e 24% em homens e mulheres, respectivamente. Entre indivíduos com IMC maior que 30 kg/m^2, a respectiva prevalência aumentou para 38% e 32% em homens e mulheres.[38] Recomenda-se programa de redução de peso que inclua atividade física e restrição de calorias para idosos com 10% acima do ideal.

Villareal et al.[39] realizaram um estudo controlado e randomizado em 27 idosos obesos (idade ≥ 65 anos e índice de massa corpórea ≥ 30). O grupo tratamento, composto por 17 idosos, recebeu dieta e exercício. O grupo controle (dez idosos) não recebeu orientação terapêutica. Os resultados observados após seis meses podem ser vistos na Tabela I.

Tabela I. Resultados de estudo comparativo

Grupos (n)	Tratamento (17)	Controle (10)
Peso	8,2 kg (8,4%)*	não significativo
Circunferência abdominal	–10 cm	1 cm
Triglicerídeos	–45 mg/dl	0
PA sistólica	–10 mmHg	–2 mmHg
PA diastólica	–8 mmHg**	0
Síndrome metabólica	↓ 58%	não significativo
Ácidos graxos livres	↓ 99 µmol/l**	h 10 µmol/l

* $p < 0,001$.
** $p < 0,05$.
Tabela retirada de Villareal D, Miller B, Banks M, et al. Effect of lifestyle on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. Am J Clin Nutr 2006; 84(6):1317-23.

Influência da dieta no diabete melito

A dieta alimentar leva a melhoria da sensibilidade à insulina e previne a progressão de intolerância à glicose para diabete. Deve ser adequada às preferências alimentares e levar em consideração a diminuição do paladar, a maior freqüência de obstipação e a menor motivação nos idosos em seguir um regime restrito quando comparados aos pacientes jovens.

Alguns estudos demonstram a importância da dieta associada à atividade física no controle ou prevenção do diabete. Os idosos participantes pertencem ao grupo mais jovem, de 65 a 74 anos, com alguns poucos idosos de 75 a 79 anos. Os muito idosos praticamente não são incluídos nesses estudos. Uma dieta bastante restrita nos muito idosos, com curta expectativa de vida, pode reduzir a qualidade de vida sem apresentar um benefício terapêutico significante.

Finnish Lifesyle Intervention Study:[40] estudo desenhado para observar o impacto de mudanças no estilo de vida na prevenção do desenvolvimento do diabete em indivíduos com tolerância à glicose alterada. O número de pacientes envolvidos foi 522, sendo 350 do sexo feminino, idade média de 55 anos, IMC = 31 kg/m^2 e tempo de seguimento = 3,2 anos. Um grupo recebeu dieta hipocalórica, pobre em gorduras e rica em fibras, além de atividade física orientada, enquanto o outro foi orientado de forma usual. Ao término de quatro anos, a incidência de diabete foi de 11% no grupo de cuidados intensivos e de 23% no grupo-controle. O risco de diabete foi reduzido em 58% ($p < 0,001$) no grupo de intervenção.

Diabetes Prevention Program[41] (DPP): estudo clínico, randomizado e multicêntrico, desenhado para avaliar três estratégias intervencionistas de prevenção ou retardo do desenvolvimento do diabete em indivíduos com teste de tolerância à glicose alterado que apresentam alto risco para a doença. Foram incluídos 3.234 indivíduos, 68% do sexo feminino, com idade média de 51±10,7 anos, sendo 20% ≥ 60 anos, obesos (índice de massa corpórea médio de 34±6,7 kg/m^2), com glicemia em jejum de 96 a 125 mg/dl. Dentre essa população, 1.079 indivíduos foram submetidos a mudanças intensivas de estilo de vida, com dieta visando perda de 7% do peso corporal inicial e atividade física (150 minutos de atividade física moderada por semana); 1.073 receberam metformina 850 mg 2x/dia associada a informações sobre atividade física e dieta; 1.082 receberam placebo associado a informações sobre dieta e atividade física. Após seguimento de 2,8 anos, os autores concluíram que mudança intensiva no estilo de vida foi mais eficaz do que metformina para reduzir o risco de evolução para diabete em indivíduos ≥ 60 anos não diabéticos, porém de alto risco. A redução de risco para diabete foi de 58% no grupo modificação de estilo de vida e 31% no grupo metformina. Mudança no estilo de vida foi mais efetiva do que metformina na melhoria dos níveis de glicose de jejum e do teste de tolerância oral à glicose de duas horas.

Influência da dieta na cognição

Outro importante aspecto do envelhecimento saudável é a manutenção da cognição. O Zutphen Elderly Study observou, durante cinco anos, a influência de consumo de peixe, ingestão dos ácidos graxos n-3 eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) sobre o estado cognitivo de 210 participantes com idade entre 70 e 89 anos.[42] Realizou-se análise de regressão linear multivariada com múltiplos ajustes para verificar associações. Os idosos que consumiram peixe apresentaram menor declínio cognitivo do que os que não consumiram de modo significante ($p = 0,01$). Observou-se tendência linear para a relação entre ingestão de EPA + DHA e declínio cognitivo. Uma diferença média de 380 mg/dia no consumo de EPA + DHA associou-se à diferença de 1,1 ponto no declínio cognitivo ($p = 0,01$). Esses dados sugerem que o EPA + DHA podem retardar o declínio cognitivo em idosos.

Em conclusão, dietas adequadas e, preferencialmente, individualizadas são recomendáveis para o controle de hipertensão, dislipidemia, obesidade e diabete, com influência no estado cognitivo do idoso. As evidências indicam que aquelas ricas em frutas, vegetais e fibras, pobres em gorduras saturadas, colesterol e calorias provêm quantidades de proteínas, vitaminas e sais minerais necessárias para a manutenção da saúde e redução dos fatores de risco cardiovascular.

Atividade física

Durante o processo de envelhecimento, várias alterações corporais (perda de massa óssea e muscular, redução de força e flexibilidade, diminuição da capacidade aeróbica e da habilidade para tarefas complexas) podem ser observadas em graus variáveis de intensidade. Tais alterações são intensificadas pelo sedentarismo. A atividade física aumenta a densidade óssea, o que constitui benefício importante em idosos com osteoporose, além de contribuir para flexibilidade e força muscular. A melhoria da coordenação e do equilíbrio pode diminuir quedas e, por conseguinte, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida.

O sedentarismo constitui o fator de risco mais prevalente em idosos com doença cardiovascular estabelecida, de acordo com estudo EMI,[6] realizado em ambulatórios de geriatria e cardiologia geriátrica de 13 estados brasileiros. Verificou-se a prevalência de sedentarismo em 74% dos idosos entrevistados, com predomínio nos pacientes do sexo feminino (79%). No sexo masculino, esteve presente em 66%. Observou-se, ainda, que o sedentarismo também é influenciado pela idade, estando presente em 70% no grupo dos idosos com 65 a 74 anos, 76% no grupo com 75 a 84 anos, e 88% no grupo com idade igual ou superior a 85 anos.

A falta de estímulo para a prática de exercícios pelo idoso ocorre também em outros países. Nos Estados Unidos, cerca de 50% dos indivíduos com mais de 60 anos descrevem-se como sedentários.[43] A prevalência da inatividade entre adultos canadenses atinge 51% e é mais elevada do que qualquer outro fator de risco modificável.[44] O risco relativo de doença coronária atribuível ao sedentarismo varia entre 1,5 e 2,4, de acordo com as diversas populações examinadas, e constitui fator de risco comparável a hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo.[45]

Sob o aspecto conceitual, todo e qualquer movimento da musculatura esquelética que resulte em gasto de energia acima do que ocorre em repouso é considerado atividade física (AF). O exercício físico é um subsegmento que visa à aptidão física e, para isso, exige planejamento, estruturação e repetição de séries. Inúmeras revisões de literatura e metanálises de trabalhos têm demonstrado uma relação consistente entre atividade física e redução de doença cardiovascular. Um fator importante de limitação nesses estudos tem sido a falta de uma ferramenta válida, prática e padronizada de avaliação da intensidade da atividade física.[46] Poucos são os trabalhos publicados em que a intensidade dos exercícios foi aferida diretamente. A maioria foi obtida por meio de cálculos empíricos do gasto energético em atividades referidas como resposta a questionários distribuídos aos participantes. As maiores evidências dos benefícios da AF advêm de estudos longitudinais, dada a carência de estudos endereçados à população específica de idosos.

Um dos trabalhos pioneiros, publicado em 1986,[47] analisou as características de 16.936 alunos de Harvard, com idades entre 34 e 74 anos, por 15 anos. Foram observadas e quantificadas as atividades físicas em kcal/semana e relacionadas com a mortalidade por todas as causas. Os resultados mostraram que, independentemente da presença ou não de tabagismo, hipertensão arterial, variações no peso e histórico familiar para morte prematura, a menor taxa de mortalidade foi entre os alunos praticantes de exercícios. O risco relativo de morte, no entanto, foi maior entre fumantes, hipertensos e sedentários. Os indivíduos fisicamente ativos aos 80 anos tiveram ganho adicional de mais de dois anos, quando comparados aos seus pares sedentários (Tabela II).

O Honolulu Heart Program[48] foi um estudo prospectivo sobre doença cardiovascular em 8.006 nipo-americanos, nascidos entre 1900 e 1919, com o objetivo de estabelecer fenótipos de envelhecimento e acessar fatores ligados ao envelhecimento saudável no sexo

Tabela II. Ex-alunos de Harvard (1962 a 1978)*

Índice de atividade física em kcal/semana	% (homens/anos de observação)	Freqüência de doença arterial coronária (10.000 homens/anos de observação)	Risco relativo de doença arterial coronária
< 2.000	62	5,8	1,00
> 2.000	38	3,5	0,61

* Ajustado para idade, tabagismo e níveis de PA; $p < 0,01$.
n = 16.936 homens.
Tabela retirada de Paffenbarger et al. N Engl J Med 1986; 314:605-13.

masculino. Os participantes foram recrutados entre 1965 e 1968 e seguidos durante 40 anos até o término do estudo em 2005. A investigação focou seis doenças consideradas prevalentes em populações idosas: doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, diabete melito, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e mal de Parkinson. Foram estabelecidos quatro fenótipos do grupo referendados à idade de sobrevida fixada em 85 anos (sobrevida média de idosos muito idosos): não sobreviventes (mortos antes dos 85 anos); sobreviventes usuais com incapacidade física ou cognitiva; sobreviventes usuais com doença crônica, porém sem incapacidades; e sobreviventes excepcionais (sem doenças nem incapacidades).

As características que distinguiram os sobreviventes excepcionais (11%) dos demais participantes (58%, 18%, 13%, respectivamente) foram: maior força de apreensão tenar; maior atividade física na juventude e meia-idade; índice de massa corpórea (IMC) menor na juventude e meia-idade; perfil metabólico normal (níveis baixos de colesterol, triglicerídeos, ácido úrico e glicose); níveis de pressão arterial sistólica e diastólica normais; menor consumo de álcool e maior escolaridade.

O British Regional Heart Study,[49] estudo populacional, teve início em 1978 com 7.735 indivíduos com idades variáveis entre 40 e 59 anos e fatores de risco para doenças cardiovasculares ou doença manifesta. Os pacientes foram seguidos por 25 anos. Nesse período, a mortalidade por todas as causas foi de 2.718, a ocorrência de infarto agudo do miocárdio não fatal foi de 1.519 e de acidente vascular cerebral foi de 612. A análise dos dados obtidos entre a inclusão e o seu término demonstrou que a atividade física moderada (±30 minutos de caminhada/dia) reduziu significativamente os ataques cardíacos em homens tanto com quanto sem doenças preexistentes. Observou-se associação positiva entre risco aumentado para eventos e atividade física apenas em idosos com hipertensão mal controlada. Homens sedentários, ao ingressar no registro e que iniciaram atividade física, ainda que leve, mesmo após ajustamento para potenciais causas de erro, apresentaram redução significante da mortalidade por todas as causas, comparados aos que permaneceram sedentários (RR: 0,55 [0,36-0,84]) e, também, da mortalidade cardiovascular (RR: 0,66 [0,35-1,23]). Os benefícios da mudança do estado sedentário para o ativo ou dos níveis de exercício serviram de suporte para as recomendações, em saúde pública, para que idosos sedentários iniciassem atividades físicas ou as incrementassem, bem como de que os homens de meia-idade permanecessem ativos até a idade avançada.

Evidências mais recentes,[50] advindas do Harvard Alumny Study, indicam que o acúmulo de sessões curtas de atividade física resulta em benefícios cardiovasculares iguais aos de sessões mais longas. Durante o período de observação (1988 a 1993), os participantes da coorte original relataram o tipo de exercício realizado, sua freqüência e duração. Homens que acumularam o mesmo gasto energético total tiveram redução do risco cardiovascular, independentemente da duração das sessões de exercício.

O Nurses' Health Study,[51] estudo prospectivo envolvendo enfermeiras nos Estados Unidos, coletou informações detalhadas sobre a atividade física de 72.488 mulheres com idades entre 40 e 65 anos em 1986. No ingresso, estavam livres dos diagnósticos de câncer ou de doença cardiovascular. Após um período de oito anos de seguimento, os investigadores analisaram as associações entre atividade física total, caminhada e exercícios vigorosos e a incidência de eventos coronários. Os resultados demonstraram forte relação inversa entre a atividade física e o risco coronário: o grupo de mulheres nos quintis mais elevados de energia gasta tiveram risco relativo ajustado à idade de 0,77, 0,65, 0,54 e 0,46 para eventos coronários ($p < 0,001$) quando comparado ao grupo de mulheres em quintis mais baixos. Igual padrão foi obtido após análise multivariada. Mulheres que caminharam três horas por semana ou se exercitaram vigorosamente por 1,5 hora por semana tiveram 30% a 40% menos risco de doença arterial coronária do que as mulheres sedentárias. Mulheres que se mantiveram ativas na meia-idade ou até idades avançadas também apresentaram redução de risco para doença arterial coronária.

Há poucas evidências sobre o impacto da caminhada no curso da doença coronária em idosos. Este foi um dos aspectos analisados no Honolulu Heart Program[52] durante dois anos (1991-1993), envolvendo 2.678 idosos fisicamente capazes, com idades variáveis de 71 a 93 anos. A distância percorrida pelos participantes, medida em milhas ao dia, foi avaliada no exame de ingresso. A doença coronária incidiu, nesse período, em 109 homens. Homens que caminharam menos de 0,25 milhas/dia (400 metros) tiveram o dobro do risco para doença coronária em relação àqueles que caminharam > 1,5 mi/dia (5,1% *versus* 2,5%; $p < 0,01$). Estes homens, por sua vez, estavam em risco mais alto do que os participantes que caminharam maiores distâncias (4,5% *versus* 2,5%; $p < 0,05$). O ajuste por idade e outros fatores de risco não alteraram esses achados, que sugerem ser o risco para doença coronária inversamente proporcional à distância percorrida (Tabela III).

Os resultados dos benefícios de manter-se ativo por longos períodos advindos do estudo de Honolulu têm sido corroborados por outros estudos de base populacional.[53,54] No entanto, a concomitância de aumento de risco para eventos cardiovasculares nas populações desses registros e de outros[55] colocou incertezas sobre a segurança da prática de atividades físicas em populações de risco para doenças cardiovasculares, especialmente quando não supervisionadas. O Lifestyle Interventions and Independence for Elders pilot trial (LIFE-P)[56] foi um estudo randomizado, controlado e desenhado para

Tabela III. Resultados da distância percorrida sobre a doença coronária

Distância (m/dia)	Amostra	Eventos	Idade média	Incidência (%)
< 400	805	41	78,5 ± 5	5,0*
400 a 2.400	1.067	48	78 ± 4	4,4**
> 2.400	806	20	77 ± 4	2,6

* p < 0,05.
** p < 0,01.

comparar os resultados de intervenção por atividade física de intensidade moderada em adultos sedentários com idade de 70 a 89 anos *versus* um grupo de idosos sedentários. Os resultados desse estudo estão entre os primeiros a bem documentar os eventos adversos encontrados em uma população de alto risco sob atividade de mudança de estilo de vida. O protocolo exigia restrita vigilância sobre os possíveis eventos adversos nos dois grupos observados, pois os 424 participantes apresentavam alta prevalência de comorbidades. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, exceto por maior freqüência de arritmias no grupo ativo. Estudo com metodologia parecida realizado em pessoas mais jovens (Veteran's Walk for Health) obteve resultados semelhantes, sugerindo que exercícios físicos de moderada intensidade, como caminhada, podem ser realizados com segurança sem supervisão médica.

Um aspecto relevante na velhice é o aumento da prevalência de hipertensão arterial, notadamente sistólica isolada, diabete tipo 2 ou resistente à insulina, sedentarismo e obesidade. As dislipidemias, menos observadas nesse período da vida, seguem importantes na gênese da aterosclerose, como atestam os estudos de prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares. Muitas evidências sobre a ação do exercício físico sobre os diversos fatores de risco para doença arterial coronária resultaram de análise de subgrupos nos mesmos estudos longitudinais, que demonstraram de forma inquestionável o seu valor na preservação da vida e da longevidade com qualidade.

Os resultados de programas de atividade física sugerem efeitos benéficos, também, sobre os fatores de risco para a doença cardiovascular: atividade física aumenta os níveis de HDL, diminui os níveis de triglicérides e pressão arterial, reduz o peso corpóreo e redistribui a gordura, além de melhorar a tolerância à glicose.

O envelhecimento e a obesidade exercem influências negativas sobre a composição corporal, por sua vez responsável por alterações nas curvas de morbidade e mortalidade. A perda de força e massa muscular (sarcopenia), observável no envelhecimento, independe de qualquer processo mórbido, porém resulta em agravo da incapacidade física e fragilidade. A partir da terceira ou quarta décadas de vida é habitual o ganho de peso como resultado de mudanças de hábitos e responsabilidades com decréscimo do tempo de recreação. A sarcopenia, mais comumente observada acima dos 60 anos, é proporcional ao nível de sedentarismo e ao grau de obesidade das pessoas,[57] embora possa ser acelerada por diversos estados mórbidos.

A obesidade e a idade avançada, especialmente quando associadas ao consumo de álcool, também foram os mais fortes preditores de hipertensão arterial segundo os dados provenientes do Nurses' Health Study.

A crescente urbanização das populações parece ser um dos fatores responsáveis pela epidemia de obesidade observada. Análises realizadas pelo Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) e pelo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) revelam que os residentes em grandes cidades têm mais sobrepeso, menos AF e menos saúde do que as populações interioranas ou suburbanas. Dados do National Health Interview Survey (1997-1998) encontraram maior obesidade (39,4% de homens e 20,6% de mulheres) entre residentes nas cidades em relação ao subúrbio (35,5% e 19,1%, respectivamente) e maior inatividade entre as pessoas de baixa renda.[58,59]

As pessoas sedentárias, inclusive as idosas,[60] têm maior probabilidade de desenvolver hipertensão se comparadas às pessoas fisicamente ativas. Os benefícios da AF na prevenção primária da hipertensão arterial têm sido demonstrados, tanto em estudos clínicos quanto em longitudinais, sendo o Harvard Alumini Study o mais importante. Esse estudo incluiu 15 mil alunos do sexo masculino, normotensos em 1962 (PA ≤ 160/95 mmHg). Em 1977, avaliando o grupo sobrevivente, foi constatada hipertensão arterial (PA ≥ 160/95 mmHg) em muitos dos participantes. Os sedentários tiveram maior risco (35%) de apresentar hipertensão em relação aos fisicamente ativos (caminhada, bicicleta ou esporte), bem como os participantes com IMC superior a 36 ou com história familiar da doença.

Em outro estudo, demonstrou-se de que homens idosos tiveram seus níveis de pressão arterial sistólica e diastólica reduzidos até 12 a 15 horas após uma única sessão de exercício aeróbico submáximo. Idênticos benefícios foram encontrados em pacientes que caminharam vigorosamente por quinze minutos.[61]

O diabete tipo 2 é uma doença multifatorial, em que a articulação entre genética e fatores ambientais é fundamental para sua instalação. A idade está também associada ao diabete pelo declínio progressivo da tolerância à glicose e anormalidades no metabolismo dos carboidratos.[62]

Uma coorte de participantes do British Regional Heart Study[63] foi observada com o objetivo de determinar os fatores de risco para o desenvolvimento de diabete tipo 2 em seus 7.735 participantes originais, com idades entre 40 e 59 anos, durante um período de 12,8 anos. Ocorreram 194 novos casos de diabete tipo 2. O índice de massa corpórea (IMC) foi o fator predominante para o diabete, com risco relativo ajustado para a idade de 11,6 (intervalo de confiança 5,4 a 16,8). Em relação aos sedentários, os homens que praticavam atividade física de moderada intensidade tiveram redução do risco para diabete melito substancial, após ajuste para idade e IMC (0,4; 0,2 a 0,7). Essa associação persistiu após análise multivariada que incluiu preditores adicionais de diabete tipo 2: elevação das taxas de triglicerídeos, redução da fração HDL-colesterol, freqüência cardíaca, hiperuricemia e prevalência de doença arterial coronária. Os investigadores concluíram que os achados enfatizaram as inter-relações entre doença arterial coronária e diabete tipo 2 e o potencial valor de um programa preventivo dessas condições baseado na prevenção da obesidade e na promoção da atividade física.

Outro estudo[64] foi realizado para examinar as possíveis relações da atividade física total e a incidência de diabete tipo 2 em mulheres, assim como comparar os benefícios da caminhada *versus* atividade vigorosa, como preditores de diabete tipo 2 subseqüente. Para tanto, os investigadores analisaram um total de 70.102 mulheres participantes do Nurses' Health Study. As participantes, mulheres entre 40 e 65 anos, não eram portadoras de câncer, doença cardiovascular ou diabete à época do recrutamento. Durante oito anos de seguimento, foram documentados 1.419 casos de diabete tipo 2. Após ajuste para idade, fumo, hipertensão, dislipidemia, uso de álcool e outras co-variáveis, o risco relativo (RR) de desenvolver diabete tipo 2 entre os quintis de atividade física (menor para maior) foi de 1,0; 0,77; 0,75; 0,62 e 0,54 ($p < 0,001$). Após ajustes para idade e IMC, o RR foi de 1,0, 0,84, 0,87, 0,77 e 0,74 ($P = .002$). A redução relativa de risco foi diretamente proporcional à intensidade do exercício praticado, independente da modalidade.

O **Diabetes Prevention Program**, único estudo a realizar uma comparação entre estratégias terapêuticas, com o propósito de prevenir o diabete (mudança de estilo de vida *versus* metformina), atestou ser a primeira quase duas vezes mais efetiva do que a segunda (58 *versus* 31%, respectivamente) . A metformina não teve bom desempenho em indivíduos idosos ou mais magros, em comparação com pessoas jovens e obesas, sugerindo que sua aplicação só possa ser efetiva neste subgrupo de pacientes. É conveniente ressaltar que a idade média dos participantes era de 51 anos, com apenas 20% acima de 60 anos no início do programa.

Na atualidade, considerando todos os estudos publicados, o exercício físico é parte importante das recomendações do American College of Sports Medicine e da American Heart Association[65] para a prevenção primária e secundária de um grande número de comorbidades presentes em idosos. As recomendações podem ser assim sumarizadas:

- Todas as pessoas (incluindo crianças) devem realizar ao menos 30 minutos de atividade física aeróbica, preferencialmente todos os dias.
- Benefícios funcionais ou para a saúde são acumulados com aumento do tempo de atividades físicas moderadas.
- Pessoas com doença arterial coronária sintomática, diabete tipo 2 ou outros problemas crônicos de saúde devem ser avaliadas por um médico para receberam orientações adequadas às suas condições.
- Homens e mulheres sedentários com mais de 40 e 50 anos, respectivamente, devem ser avaliados clinicamente antes de iniciar um programa de atividade física vigorosa.
- Um programa de exercícios de resistência deve ser adicionado às atividades pelo menos duas vezes por semana.

A avaliação da pré-participação em atividades mais vigorosas deve ser iniciada pela história e pelo exame clínico focado nas peculiaridades dessa população que, freqüentemente, é portadora de doença aterosclerótica silenciosa ou manifesta por equivalentes isquêmicos em diferentes territórios. Toda a investigação complementar deve ser orientada pelos dados clínicos, evitando custos elevados, por vezes proibitivos e desestimulantes para a prática, nessa faixa etária. O eletrocardiograma (ECG) de repouso é o método inicial para determinar a presença de doença arterial coronária e/ou outras anormalidades. No idoso, entretanto, apresenta limitada aplicação como exame de pré-seleção para atividade física.[66]

O ecocardiograma Doppler está sempre indicado na suspeita de cardiopatia. Analisado com cautela pela possibilidade de confusão entre alterações próprias do envelhecimento e doenças estabelecidas,[67] é um exame com ótima relação custo/benefício, fornecendo os dados necessários para a avaliação das funções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo. A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é uma condição freqüente em idosos, em decorrência de adaptações ao envelhecimento cardiocirculatório, hipertensão arterial ou, ainda, de estenose aórtica subclínica. Segundo os estudos de Framingham, a HVE é forte preditora de arritmias e morte súbita, não podendo ser negligenciada.

O teste ergométrico (TE) é o mais importante entre os exames complementares por possibilitar a medida objetiva da capacidade funcional (expressa em MET) e a especificidade para isquemia miocárdica indu-

zida por esforço ou, ainda, arritmias de diversas etiologias e graus variados de complexidade. Várias metanálises constataram que a sensibilidade e a especificidade para identificar isquemia miocárdica nos idosos giram em torno de 68% e 77%, respectivamente.[68] Esses índices se equiparam aos dos métodos diagnósticos por imagem, assegurando boa relação custo/efetividade. Testes de imagem estão indicados para idosos portadores de contra-indicações eletrocardiográficas para a execução do TE simples.

O ECG dinâmico (Holter) é um método sem riscos e de simples execução. Tem aplicabilidade na estratificação de risco em idosos portadores assintomáticos ou não de arritmias detectadas ao ECG ou ao TE ou com história de síncope. Várias são as alterações autonômicas no envelhecimento, como bradicardia sinusal que, sendo sintomática, deve ser diferenciada de outras situações comuns nessa idade, como a doença do nó sinusal e a síndrome bradi-taqui. Outras alterações possíveis são os bloqueios atrioventriculares de 1º e 2º graus (decorrentes do predomínio vagal) e o bloqueio do ramo direito do feixe de Hiss. Entre os idosos, são comuns as arritmias extra-sistólicas supra e/ou ventriculares, em sua maioria inocentes quanto a prognóstico, particularmente quando cursam assintomáticas. Entre as arritmias, a fibrilação atrial é a mais prevalente e progride com o avançar da idade, podendo atingir 9% das pessoas acima dos 70 anos. Adquire relevância quando associada à cardiopatia subjacente.

A atividade física, mesmo em idosos aparentemente saudáveis,[69] deve ser sempre introduzida de forma gradativa: aos muito sedentários, recomenda-se iniciar com atividades que exigem pouco esforço, como andar vagarosamente (= 1 mph); pintar sentado, costurar (= 1 a 2 MET); dirigir automóvel, tocar um instrumento musical, trabalhos leves em madeira (= 2 a 3 MET); jogar boliche (= 3 a 4 MET); andar de bicicleta a 8 mph no plano, natação, dança lenta, jardinagem (= 4 a 5 MET). Aos idosos hígidos e com capacidade funcional preservada, podem ser recomendados esportes como a natação ou caminhadas na velocidade de 6 km/hora, que envolvem gasto energético aproximado de 5 a 6 MET.

Outros princípios da prescrição de atividade em idosos visam a segurança, baixo custo e facilidade de realização, de modo a garantir os benefícios, reduzir possíveis acidentes e melhorar a adesão. Caminhar no plano, com calçados adequados, em horários de menor calor e insolação são medidas úteis para evitar lesões, desidratação e hipotensão arterial. Atividades aeróbicas de alto impacto não devem ser estimuladas ainda que em populações de jovens idosos (60 a 70 anos), pelo risco aumentado de danos musculoesqueléticos diretos ou indiretos (quedas e fraturas).

Em conclusão, a prevenção de fatores de risco no paciente idoso deve ser iniciada no consultório médico, com orientação sobre a eficácia do abandono do tabagismo, a necessidade de atividade física adequada à idade, e a importância da alimentação saudável. Deve ser complementada, sempre que possível, por orientações de especialistas nas áreas de nutrição, medicina esportiva ou reabilitação cardiovascular e fisioterápica em pacientes com necessidades especiais.

Resumo

O envelhecimento é inevitável. O que é evitável, no entanto, é o chamado envelhecimento malsucedido, com aumento de morbidades e redução na expectativa de vida ativa.

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de incapacidade e mortalidade entre os idosos. A doença aterosclerótica, tanto coronária como encefálica ou periférica, tem na hipertensão arterial, dislipidemia, diabete melito, sedentarismo e tabagismo seus maiores fatores causais ou de risco modificáveis por meio de intervenção terapêutica ou comportamental. A sensibilização dos indivíduos pelo conhecimento pode predispô-los a aderir ao tripé de medidas intervencionistas no chamado *estilo de vida*, a saber:

- Abandono do tabagismo.
- Mudança de hábitos nutricionais.
- Prática de atividade física.

Estudos populacionais com número significativo de participantes têm estabelecido sólidas vinculações entre a longevidade com qualidade e a adoção dessas práticas, mesmo que tardiamente. O benefício dessas medidas sobre os fatores de risco cardiovascular tem sido documentado em alguns estudos randomizados e controlados. Toda dieta deve ser adequada às condições do paciente idoso, respeitando suas particularidades. Embora a atividade física não seja isenta de riscos, ela deve ser sempre estimulada e sua intensidade, prescrita segundo as necessidades e as possibilidades individuais.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Oumpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associatedwith myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.
2. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. N Engl J Med 1980; 303:130-5.
3. Willcox C, Willcox BJ, Hsueh W, Suzuki M. Springer Netherlands 2006; 28(4).
4. Perls TT, Bochen K, Freeman M, Alpert L, Silver MH. Validity of reported age and centenarium prevalence in New England. Age Aging 1999; 28:193-7.

5. Masui Y, Gondo Y, Inagaki H, Hirose N. SpringerLink – Journal article. Published online: 29 November 2006.
6. Gravina Taddei CF, Ramos LR, Moraes C, et al. Estudo multicêntrico em idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e Geriatria de instituições brasileiras. Arq Bras Cardiol 1997; 69 (5):327-33.
7. Enright P et al. Smoking, lung function and atherosclerosis in the 5000 elderly participants of the Cardiovascular Health Study. Am J Geriat Cardiol 1994; 3(4):35-8.
8. Seltzer CC. Smoking and coronary heart disease in the elderly. Am J Med Sci 1975; 269:309-15.
9. Miettinen OS, et al. Cigarette smoking and nonfatal myocardial infarction: rate ratio in relation to age, sex, and predisposing conditions. Am J Epidemiology 1976; 103:30-6.
10. Jajich CL, et al. Smoking and coronary heart disease mortality in the elderly. JAMA 1984; 252:2831-4.
11. Siegel D, et al. Predictors of cardiovascular events and mortality in the systolic hypertension in the elderly program pilot project. Am J Epidemiology 1987; 16:385-99.
12. LaCroix AZ, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. N Eng J Med 1991; 324:1619-25.
13. Kawasachi I, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. Circulation 1997; 95:2374-9.
14. Dwyer J. Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. Circulation 1997; 96:1367-9.
15. Bobroff LB. Nutrition and Diet. In: O'Neil K, Peterson R. Optimal Aging. China: Optimal Aging, LLC, Asia Pacific Offset 2004, p 627-641.
16. De la Sierra A, et al. Lack of correlation between two methods for the assessment of salt sensitivity in essential hypertension. J Human Hypertension 2002; 16:255-60.
17. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. For the TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA 1998; 279:839-46.
18. Elliot P, Stamler J, Nichols R, et al. INTERSALT revised: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. BMJ 1996; 312:1249-53.
19. Moore T, Vollmer W, Appel L, et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. Hypertension 1999; 34:472-7.
20. Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relationship to smoking, BP, blood lipids and acid uric. Arch Intern Med 1983; 143:1366-74.
21. Alcohol use and cardiovascular disease preventive services. J Cardiovascular Risk 2003; 10:221-5.
22. Lindeman R, Wayne S, Baumgartner R, et al. Cognitive function in drinkers compaired to abstainers in The New Mexico Elder Health Survey. The Journals of Gerontology 2005; 60:1065-70.
23. Solfrizzi V, Panza F. Moderate alcohol use may slow progression to dementia. Neurology 2007; 68:1790-9.
24. Mattace-Raso F, Cammen T, Elzen A, et al. Moderate alcohol comsumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. The Journals of Gerontology 2005; 60:1479-83.
25. Helmy T, Patel A, Alameddine F, Wenger N. Management Strategies of Dyslipidemia in the elderly: 2005. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/512746_print.
26. Parikh P, McDaniel M, Ashen D, et al. Diets and cardiovascular disease. JACC 2005; 45(9):1379-87.
27. St Jeor ST, Howard BV, Prewitt TE, et al. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the nutrition Committee of the Council in Nutrition, Physical Activity and Metabolism of the American Heart Association. Circulation 2001; 104:1869-74.
28. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, et al. Glicemic index overview of implications in health and disease. Am J Clin Nutr 2002; 76:266S-73S.
29. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality-olive oil and beyond. N Eng J Med 2003; 348:2595-6.
30. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step/dietary patterns on cardiovascular disease. Circulation 2001; 103:1823-5.
31. Bautista M, Engler M. The Mediterranean Diet: Is it cardioprotective? Prog Cardiovasc Nurs 2005; 20(2):70-6.
32. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. BMJ 2004; 328:30-5.
33. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004; 292(12):1433-9.
34. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ 2005; 330:991-8.
35. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. (for the PREDIMED Study Investigators). Effect of a Mediterranean Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. Ann Intern Med 2006; 145:1-11.
36. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
37. Stanton J, et al. The evidence for lifestyle modification in lowering blood pressure in the elderly. The American Journal of Geriatric Cardiology 2000; 9(1):27-33.
38. Miller E, et al. Lifestyle changes that reduce blood pressure: implementation in clinical practice. Journal of Clinical Hypertension 1999; 1(3):191-8.
39. Villareal D, Miller B, Banks M, et al. Effect of lifestyle on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. Am J Clin Nutr 2006; 84(6):1317-23.
40. Tuomiletho J, Lindstrom J, et al. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18):1343-50.
41. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Diabetes Care 2003; 25; 2165-71.
42. Van Gelder BM, Tijhuis M, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 2007; 85(4):1142-7.
43. Wenger N. Exercise training of the elderly cardiac patient. In: Tresch D, Aronow W. Cardiovascular disease in the elderly patient. New York: Marcel Dekker, 1999; 333-44.
44. Canadian Community Health Survey. Ottawa: Statistics Canada; 2002/03.
45. Wenger N. Physical inactivity and coronary heart disease in elderly patients. In: Aronow W, Tresch D. Clinics in Geriatric Medicine. Coronary artery disease in the elderly. WB Saunders Company, 1996; 12(6):79-85.
46. Melanson EL Jr., Freedson PS. Physical activity assessment: A review of methods. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 1996; 36:385-96.
47. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical Activity, all causes mortality and longevity of college alumni. N Engl J Med 1986; 10;314:605-13.
48. Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, et al. The Honolulu Heart Program. N Eng J Med 1998; 338:94-9.
49. Wannnamethee SG, et al. British Regional Heart Study. Lancet 1998; 351:1603-9.
50. Lee IM, Hsieh CC, Paffembarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. JAMA 1995; 273:1179-84.
51. Manson JE, et al. The Nurses Health StudY. N Eng J Med 1999; 341:650-8.
52. Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, et al. Effects of Walking on Coronary Heart Disease in Elderly Men. The Honolulu Heart Program. Circulation 1999;100: 9-13.

53. Wannnamethee SG, et al. British Regional Heart Study. Circulation 2000; 102:1358-63.
54. The Framinghan Disability Study. J Public Health 1990; 80: 1363-7.
55. Bijnen FC, Casperse CJ, Feskens EJM, et al. Physical Activity and 10-Year Mortality From Cardiovascular Diseases and All Causes. The Zutphen Elderly Study. Archives of Internal Medicine 1998; 158:1449-505.
56. The Life Study Investigators. Effect of a Physical Activity Intervention on Measures of Physical Performance: Results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) Study. J Geront A Biol Sci Med Sci 2006; 61:1157-65.
57. Villareal D, Banks M, Sienerc C, Sinacore D, Klein, S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. Obes Res 2004; 12:912-9.
58. Keberhadt M, Pamuk E. The importance of place of residence: Examining health in rural and nonrural areas. American Journal of Public Health 2004, 94(10):1682-6.
59. Schoenborn C, Adams P, Barnes P. Body weight status of adults: United States, 1997-98. In: Advance Data Hyattsville MD, National Center for Health Statistics; 2002.
60. Burke V, et al. Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. J Clin Epidemiol 1992; 45:1061.
61. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. Am J Hypertens 2000; 13(1 pt 1):44-51.
62. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. The effect of age on insulin resistance and secretion: a review. Semin Nephrol 1996; 16:289-98.
63. Ivan Perry, Wannamethee GS, Walker MK, Thomson AG, Shaper G. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. BMJ 1995; 310:560-4.
64. Hu FD, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vogorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women. JAMA 1999; 282:1433-9.
65. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, W P, James OD, Judge, King AC, Macera CA, Castañeda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Haert Association. Circulation published online Aug 1, 2007.
66. Bruyne MC, Hoes AW, Grobbee DE. Prevalence and prognosis of eletrocardiographic findings in the elderly. Clinical cardiology in the elderly. 2.ed. Chesler E. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1999; 5:131-49.
67. Fionarelli M, Piccoli M, Mileto GM, Risa MP, Sgreccia F, Azzolini AP, et al. Modifications in cardiovascular functional parameters with aging. Minerva Cardioangiol 2001; 49:54-8.
68. Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing-summary article: a report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline (Committee to update the 1997 Guideline Exercise Testing). Circulation 2002; 106:1883-92.
69. Wenger N. Physical activity and coronary heart disease in elderly patients. Clin Geriatr Med 1996; 12:79-88.

Capítulo 3

Doença Arterial Coronária Crônica: Dificuldades no Diagnóstico e Tratamento no Idoso

Alberto Liberman

Pontos-chave

- A prevalência da doença arterial coronária aumenta com a idade tanto em homens como em mulheres.
- A angina do peito está associada com um grande impacto social e econômico, porque a falta de controle dos sintomas, bem como os efeitos colaterais dos medicamentos, estão associados com pior qualidade de vida.
- O uso adequado dos métodos para diagnóstico de doença subclínica e terapêuticas efetivas pode reduzir a incidência e a mortalidade de DAC na população idosa.
- A presença de comorbidades dificulta a terapêutica e influencia na evolução dos pacientes com doença coronária crônica.
- As limitações para se obter informações na história clínica e na interpretação do exame físico conferem aos exames diagnósticos não invasivos maior importância nos idosos que nos mais jovens.
- Os benefícios da Aspirina®, de β-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão e estatinas são iguais ou superiores aos verificados nos jovens com doença coronária crônica e devem ser considerados para todos os pacientes com doença coronária crônica. Os antagonistas do canal de cálcio devem ser considerados nos pacientes sintomáticos e com contra-indicações aos β-bloqueadores.
- A morbidade e a mortalidade, associadas com a intervenção coronária percutânea e a revascularização cirúrgica do miocárdio, aumentam progressivamente com a idade.
- A decisão clínica sobre a melhor estratégia de revascularização do miocárdio no paciente idoso, principalmente no octogenário, constitui um dilema, e a conduta deve ser individualizada.

Introdução

Nas últimas décadas, importantes conhecimentos foram obtidos na compreensão da fisiopatologia da doença arterial coronária (DAC). Apesar das novas terapêuticas com conseqüente redução da mortalidade, a DAC continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade entre os idosos. A angina do peito é uma das principais manifestações clínicas da população idosa, e o número de pacientes aumenta substancialmente com o aumento progressivo da sobrevida da população. A taxa de mortalidade anual dos pacientes com angina estável é de aproximadamente 2%, mas é muito maior em alguns subgrupos de pacientes, sobretudo no idoso. A angina do peito está associada com um grande impacto social e econômico, porque a falta de controle dos sintomas, bem como os efeitos colaterais dos medicamentos, estão associados à pior qualidade de vida.[1]

Nos idosos, a DAC reveste-se de várias peculiaridades clínicas, diagnósticas e terapêuticas. O caráter multifatorial e o comprometimento multiarterial, freqüentemente associados a disfunções segmentares do ventrículo esquerdo,[2] com ou sem insuficiência cardíaca (IC), dificultam o diagnóstico clínico, e a IC pode ser a primeira manifestação da DAC no idoso. Estudos de autópsia mostram que 72% dos homens e 54% das mulheres que faleceram após 60 anos de idade tinham doença coronária sem diagnóstico clínico prévio.[3] O elevado número de casos não diagnosticados impõe a necessidade de aprimoramento nos métodos diagnósticos diante da prevalência dessa entidade nosológica. Os benefícios terapêuticos demonstrados pela medicina baseada em evidências são perfeitamente aplicáveis.

Contudo, a conduta deve ser individualizada, considerando que os idosos são portadores de várias comorbidades, têm alterações metabólicas, necessitam de vários medicamentos e estão sujeitos a maior incidência de efeitos colaterais. Infelizmente, as recomendações dos estudos clínicos não consideram as diferenças na fisiopatologia e na doença no idoso que podem alterar esses resultados.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da DAC incluem a isquemia silenciosa, a angina do peito e as síndromes coronárias agudas, com supra de ST e sem supra de ST.

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) na população aumenta de forma dramática com o envelhecimento, e esse aumento se processa temporalmente de maneira diferente nos sexos. Nas mulheres, o aumento torna-se mais acentuado em idades mais avançadas, de forma que a diferença na incidência entre os sexos diminui com o avanço da idade. Assim, as mulheres apresentam as manifestações clínicas da DAC em média 10 a 15 anos mais tardiamente que os homens. Este fato pode estar relacionado à proteção estrogênica presente em mulheres até a menopausa, ou a um efeito pró-aterogênico dos hormônios sexuais masculinos. Apesar disso, a maioria dos pacientes com DAC com idade igual ou maior que 75 anos são mulheres, porque elas apresentam maior expectativa de vida.

No Cardiovascular Health Study, a presença de doença arterial subclínica foi identificada, de forma não invasiva, por medida da espessura da camada íntima média de carótida, relação da medida de pressão braço-tornozelo, anormalidade da motilidade de parede ventricular, avaliada pelo ecocardiograma, ou alterações no eletrocardiograma (ECG). Verificou-se que, no início do estudo, 39% dos homens e 35,9% das mulheres apresentavam doença aterosclerótica subclínica. No seguimento do estudo, demonstrou-se que uma minoria dos indivíduos era isenta de doença cardíaca e que a doença subclínica era mais freqüente que a manifesta.[4]

A presença de doença aterosclerótica ou subclínica implicou risco aumentado para eventos cardiovasculares, após segmento médio de 2,4 anos. A doença subclínica aumentou o risco de DAC em duas vezes no homem e em 2,5 vezes na mulher. A mortalidade foi 2,8 vezes maior no homem e 1,7 vez na mulher em pacientes com doença subclínica quando comparados com aqueles sem doença.[4]

Estudo recentemente publicado demonstrou que o risco de DAC associado com doença subclínica persistiu em dez anos de seguimento sem evidências de atenuação. Esses resultados sugerem que o uso adequado dos métodos para o diagnóstico de doenças subclínicas e terapêuticas efetivas pode reduzir de maneira significativa a incidência e a mortalidade da DCV na população idosa.[5]

Vulnerabilidade do idoso com doença arterial coronária crônica

O aumento da vulnerabilidade do paciente idoso com doença arterial coronária crônica (DACC) é conseqüência de vários fatores: doença coronária mais extensa e mais grave, alterações anatômicas e funcionais do envelhecimento e conseqüente diminuição da reserva cardíaca, aumento da prevalência e associação dos fatores de risco cardiovascular, doença subclínica e comorbidades.

A idade é o maior fator de risco para DCV, porque as alterações anatômicas e funcionais do envelhecimento tornam-se "parceiras" dos mecanismos fisiopatológicos dessas afecções, como DAC, hipertensão arterial (HA), acidente vascular cerebral (AVC), IC e fibrilação atrial (FA), com aumento progressivo da morbidade e da mortalidade quanto maior a faixa etária.[6]

A doença coronária é mais grave e mais extensa quanto maior a idade. O número de placas ateroscleróticas aumenta com a idade conforme resultados de necrópsia e avaliações com a tomografia computadorizada ultra-rápida, resultado da extensão do processo aterosclerótico da placa no decorrer do tempo.

O Projeto Approach (Alberta Provincial Project For Outcomes Assessment In Coronary Heart Disease) monitorou a evolução de todos os pacientes que realizaram cinecoronariografia e revascularização do miocárdio (RM) na Província de Alberta no Canadá. Comparou 15.392 pacientes com idade inferior a 70 anos, 5.198 com idade entre 70 e 79 anos e 983 com idade maior ou igual a 80 anos. Como se observa na Tabela I, a doença coronária uniarterial e biarterial foi maior, quanto menor a faixa etária, e a doença multiarterial teve sua incidência aumentada quanto maior a idade, ocorrendo o mesmo com a doença de tronco de coronária. A prevalência da disfunção do ventrículo esquerdo também se eleva com o aumento da faixa etária.[7]

As alterações do envelhecimento cardiovascular assumem papel fisiológico importante no miocárdio isquêmico. O espessamento da íntima, a rigidez arterial e a disfunção endotelial em idosos aparentemente sadios, associados com a elevação da pressão arterial sistólica e a pressão de pulso, precedem a doença e são fatores de alto risco para o desenvolvimento de aterosclerose, HA e AVC. Essas alterações em indivíduos assintomáticos são manifestações de um envelhecimento mal sucedido.[8]

Comorbidades

Uma das razões da heterogeneidade da população idosa deve-se principalmente à presença das comorbidades que têm papel fundamental na qualidade de vida do idoso. Alguns problemas clínicos comuns na velhice, como várias doenças com evolução crônica, embora não impliquem risco de vida iminente, comprometem

Tabela I. Características da anatomia coronária visibilizada pela cinecoronariografia e fração de ejeção de acordo com a faixa etária[7]

	Idade < 70 anos (n = 15.392)	Idade 70-79 anos (n = 5.198)	Idade ≥ 80 anos (n = 983)	p
Fração de ejeção (%)				< 0,0001
< 30	4,5	6,4	6,9	
30-50	20,5	23,4	22,2	
> 50	58,1	51,4	45,3	
Anatomia coronária (%)				< 0,0001
Doença mínima	22,2	12,7	9,7	
Uni ou biarterial	25,8	19,5	15	
Biarterial mais descendente anterior proximal	15,9	14,9	14,2	
Triarterial	18,1	22,9	24,3	
Triarterial mais descendente anterior proximal	11,7	18,6	22,9	
Tronco de coronária esquerda	6,3	11,3	13,9	

a qualidade de vida e dificultam o manejo do paciente idoso. Essas situações clínicas receberam a denominação "gigantes da geriatria": insuficiência cerebral, incontinência urinária ou fecal, instabilidade postural e quedas, imobilidade e iatrogenia.

A presença de comorbidades dificulta a terapêutica e influencia a evolução dos idosos com DACC. Diabete, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença vascular periférica estão associadas com pior prognóstico em pacientes com DACC. Sachdev et al. verificaram que as comorbidades pioram o prognóstico dos pacientes com DACC, sendo equivalentes à gravidade da DAC e à função ventricular esquerda.[9]

No Projeto Approach,[7] verificou-se que a prevalência de IC, doença arterial periférica, doença pulmonar crônica, doença cerebrovascular, insuficiência renal, doença hepática e doenças malignas aumenta com a idade (Tabela II).

Diagnóstico clínico

A avaliação clínica do idoso com DACC é difícil. As dificuldades diagnósticas decorrem de vários fatores: sintomas atípicos, isquemia silenciosa, diminuição da função cognitiva, dificuldade de interpretação do exame físico resultante de alterações anatômicas e funcionais, ECG não diagnóstico (Tabela III) e presença de outras comorbidades, como hérnia de hiato, dores abdominais e sintomas neurológicos que mascaram a dor precordial clássica.[10]

Tabela II. Comorbidades de acordo com a faixa etária em pacientes que realizaram cinecoronariografia (Projeto Approach)[7]

	Idade < 70 anos (n = 15.392)	Idade 70-79 anos (n = 5.198)	Idade ≥ 80 anos (n = 983)	p
Insuficiência cardíaca (%)	10,5	20,3	30,5	< 0,0001
Doença arterial periférica (%)	5,7	9,8	11,7	< 0,0001
Doença pulmonar crônica (%)	7,3	12,4	13,5	< 0,0001
Doença cerebrovascular (%)	4,2	8,7	11,5	< 0,0001
Creatinina > 200 mmol/l (%)	2,0	3,1	4,4	< 0,0001
Diabete (%)	17,4	20,4	18,4	< 0,0001
Hipertensão arterial (%)	48,8	56,9	57,7	< 0,0001
Doença hepática (%)	2,9	4,1	4,1	< 0,0001
Doença maligna (%)	2,1	5,3	6,3	< 0,0001

Tabela III. Dificuldades diagnósticas na doença coronária crônica

Sintomas atípicos
• Dor torácica menos freqüente
• Dispnéia ou fadiga mais comum
• Sintomas gastrointestinais mais freqüentes
• Confusão, tontura, outros sintomas neurológicos
Eletrocardiograma não diagnóstico devido a alterações na condução intraventricular, hipertrofia ventricular esquerda, anormalidades eletrolíticas, ação de medicamentos etc.

Sintomas

Embora a angina de esforço seja característica de doença coronária em pacientes mais jovens, ela pode não ocorrer em idosos (por limitação de esforço físico associado ao envelhecimento), ou se apresentar como precordialgia atípica, como dor no ombro ou nas costas (confundindo-se com doença degenerativa), ou epigástrica (confundindo-se com úlcera péptica). Além disso, em vez de angina típica, a isquemia miocárdica em idosos apresenta-se freqüentemente sob a forma de dispnéia, levando à suspeita diagnóstica de IC. A IC, por sua vez, apresenta etiologia isquêmica coronária em cerca de 2/3 dos casos em pacientes idosos. As razões da diminuição da freqüência da dor torácica típica nos idosos não estão esclarecidas. Várias hipóteses foram formuladas:

- Diminuição da função cognitiva.
- Maior circulação colateral.
- Diminuição da sensibilidade à dor, por causa de comorbidades ou disfunção autonômica localizada.

A DACC no idoso pode se manifestar sob a forma arritmogênica, com sintomas de tonturas e síncope.

Quadros infecciosos com elevação da temperatura, anemia decorrente de hemorragias gastrointestinais não diagnosticadas, piora da DPOC, hipertireoidismo, taquiarritmia sustentada, níveis pressóricos muito elevados, além de doenças valvares como estenose aórtica e IC, podem agravar o quadro clínico.

Diferentes estudos demonstraram que 20% a 50% dos pacientes com 65 anos ou mais apresentam isquemia silenciosa, diagnosticada pelo teste de esforço ou pelo holter. A isquemia silenciosa é um marcador de futuros eventos coronários nesses pacientes. Infarto do miocárdio não fatal e morte são duas ou três vezes mais comuns em pacientes com isquemia silenciosa. Os eventos são mais freqüentes quando se associam a função ventricular esquerda anormal ou taquiarritmias ventriculares.[11] Estudo recente verificou que indivíduos assintomáticos com isquemia silenciosa, sem história de DAC, que usaram medicamentos protetores vasculares, como Aspirina®, β-bloqueadores, inibidores da ECA e estatinas, reduziram eventos cardíacos.[12]

Exame físico

Com freqüência, o exame físico do idoso portador de DAC é normal, mas, pode ser útil no diagnóstico diferencial da cardiopatia isquêmica. A presença de xantomas, níveis elevados de pressão arterial, obstruções arteriais periféricas e aneurisma de aorta aumentam a probabilidade de DAC no idoso.[13] Nessa faixa etária, a ausculta cardíaca e pulmonar pode estar prejudicada pelo aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, o que reduz a intensidade dos ruídos pulmonares e cardíacos. A cifose e a lordose da coluna toracolombar rebaixam o diafragma e, correspondentemente, o rebordo hepático, mimetizando hepatomegalias.[14] Válvulas cardíacas espessadas e calcificadas podem gerar sopros sem significado clínico, e, durante a isquemia, a redução da intensidade das bulhas com o aparecimento de terceira e quarta bulhas ou sopros cardíacos de regurgitação têm valor preditivo para DAC.[15]

Exames complementares

As limitações para se obter informações na história clínica e na interpretação do exame físico conferem aos exames diagnósticos não invasivos maior importância nos idosos que nos mais jovens.

Eletrocardiograma

O ECG em repouso, realizado na avaliação inicial do paciente idoso, pode ser útil em confirmar infarto do miocárdio (IAM) prévio e alterações do segmento ST e de onda T sugestivas de isquemia miocárdica. A interpretação do ECG do idoso com DACC pode ser dificultada pela presença de distúrbios na condução intraventricular, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), ritmo de marca-passo, distúrbios eletrolíticos e comorbidades.

O ECG é o exame mais utilizado para diagnosticar e confirmar doença cardíaca, por ser simples, rápido, barato e inócuo. Nos idosos, às vezes é de difícil interpretação pelas anormalidades preexistentes, como HVE, presença de arritmias, infartos não diagnosticados, distúrbios de condução, alterações metabólicas e uso de medicações. Os critérios de interpretação do ECG não se alteram com o envelhecimento, e não existem padrões de normalidade para essa faixa etária.

Apenas 25% dos idosos apresentam ECG normal, sendo a incidência de futuros eventos cardiovasculares baixa nesses indivíduos, reforçando o conceito de que a maioria das alterações eletrocardiográficas significa

doença subjacente. Algumas alterações que ocorrem no ECG do idoso aparentemente saudável, como aumento discreto do intervalo P-R e desvio do eixo elétrico do QRS para a esquerda, não apresentam valor prognóstico conhecido. Entretanto, aumento da voltagem do QRS, ondas Q, alterações do segmento ST e de onda T podem ocorrer em idosos sem DCV conhecida, mas estas alterações estão associadas ao aumento do risco cardiovascular.[16]

No estudo de Framingham, mais de 40% dos infartos eram desconhecidos, clinicamente silenciosos nos pacientes com 75 anos ou mais, sobretudo nas mulheres.[17] O estudo de Rotterdan verificou em 3.272 idosos um aumento da prevalência de infartos clinicamente silenciosos com a idade e um aumento de infartos relatados pelos pacientes e não confirmados.[18]

Teste de esforço

É o método não invasivo mais utilizado para confirmação do diagnóstico, determinação do prognóstico e definição da conduta terapêutica. A prevalência do teste de esforço anormal aumenta com a idade, reflexo da maior prevalência de DAC nessa população. Sua sensibilidade é maior nos idosos (84%), porém sua especificidade é menor (70%).[19] A prevalência de teste de esforço falso-positivo é elevada, por aumento das afecções que comprometem a complacência do ventrículo esquerdo, como HA, doença valvar e defeitos na condução intraventricular.

O teste de esforço tem suas limitações nesse grupo de pacientes em razão de diminuição da tolerância ao esforço, dificuldade para a deambulação, alterações do equilíbrio e incidência elevada de comorbidades. O uso de digital ou a presença de alterações do segmento ST em repouso dificultam a interpretação do exame (Tabela IV). O exame, apesar destas limitações, é útil e relativamente seguro para o idoso,[20] devendo-se dar preferência para protocolos de exercício com incrementos graduais de carga, evitando-se lesões musculares e osteoarticulares. O cicloergômetro pode ser uma opção à esteira, na vigência de problemas de equilíbrio ou de coordenação.

Tabela IV. Limitações do teste de esforço no idoso
Alta prevalência da doença coronária
Dificuldade para a realização do exercício
• Inatividade
• Obesidade
• Artrite
• Doença arterial periférica
Medicações que limitam a freqüência cardíaca
Alterações freqüentes no eletrocardiograma
• Alterações da onda T e do segmento ST
• Fibrilação atrial
• Hipertrofia ventricular esquerda
• Bloqueios de ramo

Muitos idosos dificilmente conseguem caminhar com velocidades acima de 3 a 4 km/h e, para esses, o protocolo ideal é o de Naughton, uma vez que nele a velocidade de 2 MPH ou 3,2 km/h é constante e o incremento das cargas é feito, exclusivamente, por aumento da inclinação. Esse fator foi calculado para que o aumento das necessidades energéticas em cada estágio seja da ordem de uma unidade metabólica (1 MET), que corresponde ao consumo basal médio de oxigênio, que é de 3,5 ml/kg/minuto.[21]

O protocolo de Bruce pode ser empregado em idosos com alguma atividade física, mas o de Ellestad só raramente pode ser utilizado, e fica reservado para aqueles indivíduos que relatam prática regular e intensa de exercícios. Deve-se ainda ter em mente que a escolha do protocolo deve contemplar a realização do exercício no intervalo de tempo entre oito e doze minutos.[21]

Um subgrupo de pacientes do estudo TIME (Trial of Invasive *versus* Medical Therapy in the Elderly), com idades iguais ou maiores que 75 anos, foi estudado por Jeger et al.[22] Testes ergométricos foram realizados em bicicleta em 148 pacientes, na vigência da medicação otimizada, e em outros 144 não foi possível realizar o exame em razão dos sintomas instáveis e das comorbidades associadas.

Os desfechos considerados em um ano foram morte por qualquer causa, IAM e ambos. Os desfechos tiveram maior incidência, estatisticamente significativa, entre os pacientes que não puderam realizar o teste de esforço e naqueles com o teste isquêmico, a despeito da medicação utilizada. Os resultados permitem supor que idosos com angina do peito, que têm testes ergométricos normais, na vigência da medicação, têm bom prognóstico, sendo neles defensável estratégias mais conservadoras.

Além da detecção da DAC, o teste de esforço oferece vantagens adicionais. Inicialmente, a padronização do teste de esforço como primeiro exame a ser solicitado pode melhorar a custo-efetividade da detecção da DAC nos idosos, em virtude da maior probabilidade pré-teste de DAC desses indivíduos.[20] Em segundo lugar, além da detecção da isquemia miocárdica, outras informações relevantes podem ser obtidas pelo método, como capacidade funcional e avaliação do comportamento cronotrópico e da resposta da pressão arterial, intra e pós-esforço. Essas informações são essenciais na determinação do prognóstico.[20,23] No entanto, até o presente momento a literatura é bastante escassa no que se refere ao uso do TE como ferramenta tanto diagnóstica como prognóstica em uma população muito idosa.

Ecocardiograma

A ecocardiografia Doppler, impulsionada pelo avanço tecnológico dos equipamentos de ultra-som, tem se tornado peça fundamental na investigação não invasiva de indivíduos com DCV suspeita ou estabelecida. Todavia, o examinador deve ficar atento a eventuais armadilhas e limitações inerentes a essa metodologia, sobretudo na população de idosos, decorrentes do processo natural do envelhecimento.

O ecocardiograma transtorácico é de grande utilidade para o diagnóstico e o prognóstico da DACC. Permite a identificação de disfunção ventricular global ou localizada, dilatação e hipertrofia cardíaca e doença valvar associada.

A análise da contração segmentar em repouso pela ecocardiografia, embora possa auxiliar o diagnóstico de DAC, tem baixíssima sensibilidade. Nos pacientes portadores de alterações que impossibilitam a análise das alterações do segmento ST (por exemplo, bloqueio completo do ramo esquerdo, marca-passo, síndrome de pré-excitação etc.), a ecocardiografia sob estresse está bem consolidada.

Ecocardiograma de estresse

O ecocardiograma com dobutamina e o estudo de perfusão miocárdica sob estresse físico ou farmacológico (dipiridamol ou adenosina) apresentam alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DAC, particularmente em idosos.

O ecocardiograma de estresse e o estudo de perfusão miocárdica farmacológico são alternativas importantes para os pacientes idosos incapazes de realizar o teste de esforço. Deve-se ter cuidado na utilização do dipiridamol e da adenosina em portadores de DPOC.

Várias limitações do ecocardiograma em repouso foram solucionadas com o ecocardiograma realizado sob estresse físico e/ou farmacológico. Arruda et al.[24] submeteram ao eco-estresse 2.632 indivíduos com idades acima de 65 anos. Concluíram que as alterações de contratilidade segmentar, a queda da fração de ejeção e as alterações no volume sistólico final do ventrículo esquerdo induzidas pelo esforço foram preditores independentes para a ocorrência de futuros eventos cardíacos. Na maioria dos exames realizados sob estresse farmacológico, utilizou-se a dobutamina.

Anthopoulos et al.[25] avaliaram a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo do ecocardiograma com estresse farmacológico (dobutamina) em 120 idosos que haviam sido submetidos a cineangiocoronariografia. A sensibilidade variou de acordo com o número de artérias comprometidas: 74% para os uniarteriais e 91% para os multiarteriais. A especificidade foi de 84%, e os valores preditivos positivo e negativo foram de 57% e 92%, respectivamente.

Vários estudos avaliaram a segurança da dobutamina em idosos. Poldermans et al.,[26] em 179 pacientes com idades acima de 70 anos, tiveram incidência de 2% de FA, 2% de taquicardias ventriculares não sustentadas, 4% de hipotensão e 21% de extra-sístoles ventriculares. Elhendy et al.[27] compararam a incidência de efeitos colaterais em dois grupos de 227 pacientes com idades acima e abaixo dos 70 anos. Os autores observaram maior prevalência de efeitos colaterais no grupo com idade acima de 70 anos: taquicardia paroxística supraventricular em 7% e 1%, taquicardia ventricular em 5% e 2%, FA em 3% e 0,4%, e extra-sístoles ventriculares em 74% e 32%, respectivamente. Os efeitos colaterais foram de grau leve e reverteram com a interrupção do exame, e a hipotensão arterial foi o motivo mais freqüente para a interrupção do exame.

Cintilografia de perfusão miocárdica

Nos idosos, a cintilografia de perfusão miocárdica é útil no diagnóstico, na estratificação de risco e no prognóstico da DAC. Está indicada em pacientes com ECG de repouso alterado e/ou teste ergométrico com resposta isquêmica.

A cintilografia de perfusão miocárdica acoplada ao teste de esforço ou estresse farmacológico acumulou experiências científicas na última década. A sensibilidade e a especificidade no diagnóstico da DAC nos idosos variam em torno de 92%. Na metanálise de seis estudos que utilizaram o tálio 201 em idosos submetidos ao teste de esforço, a sensibilidade e a especificidade médias para o diagnóstico de DAC foram de 92% e 84%, respectivamente.[28] Em estudos posteriores, utilizando o 99mTc-sestamibi, a sensibilidade e a especificidade médias para o diagnóstico de DAC nos idosos foram de 90% e 93%, respectivamente.[29]

As restrições físicas do idoso e as comorbidades, como doença arterial cerebral e periférica, IC grave, DPOC, HA moderada ou grave e impossibilidade de suspender a medicação em uso para a realização do esforço físico, são contra-indicações da cintilografia ao teste de esforço. Nessas circunstâncias, o teste de esforço deve ser substituído pelo estresse farmacológico. O estresse farmacológico inclui duas classes de fármacos: vasodilatadores (adenosina e dipiridamol) e inotrópicos positivos (dobutamina).

Os efeitos farmacológicos dos vasodilatadores utilizados no estresse farmacológico contra-indicam seu uso em idosos portadores de cardiomiopatia hipertrófica, arritmias complexas, doenças pulmonares obstrutivas crônicas xantina-dependentes, hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg), bradicardia (FC < 60 bpm) e bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus. As contra-indicações para uso de dobutamina incluem angina instável, infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, arritmias complexas,

HA não controlada, aneurisma de aorta e aneurismas arteriais.

Cineangiocoronariografia

É o exame considerado padrão-ouro na avaliação diagnóstica da DAC. É útil na determinação da extensão e da gravidade da doença, bem como da função do VE. A indicação da cinecoronariografia no paciente idoso deve ser avaliada no seu potencial de risco e de benefício. Apesar de o procedimento tornar-se usual e relativamente seguro, as lesões vasculares, hemorragias, IAM, AVC e mortalidade são maiores na população idosa. Não há contra-indicações absolutas para indicação do exame, e as contra-indicações relativas incluem idoso muito fragilizado, HA de difícil controle, alterações metabólicas graves, doenças infecciosas, AVC recente, intoxicação digitálica, insuficiência renal aguda e IC descompensada.

A cineangiocoronariografia é um método relativamente seguro, e os avanços na qualidade do contraste, cateteres modernos e a experiência do cardiologista intervencionista reduziram as complicações do procedimento. A decisão clínica de proceder a cineangiocoronariografia nos pacientes muitos idosos é influenciada por numerosos fatores. Um deles é a insuficiência renal, traduzida por níveis de creatinina > 1,5 mg/dl que está associada a maior morbidade e é preditor independente de eventos cardíacos adversos maiores. Os efeitos benéficos da administração prévia da N-acetilcisteína tornam-se cada vez mais evidentes. O conhecimento prévio da função renal é importante para o sucesso do procedimento, para que sejam tomadas medidas como utilização da menor quantidade de contraste possível, priorizando o uso de contrastes não iônicos ou de baixa osmolaridade, associados à adequada hidratação do paciente. É importante a vigilância da hidratação, da carga de contraste, do débito urinário, do sangramento e da integridade vascular durante e após o procedimento para minimizar os eventos adversos mais freqüentes nesta faixa etária.

Estratificação do risco

Além de a idade ser um marcador independente de risco, a mortalidade e a morbidade do idoso com DACC estão fortemente associadas com a função ventricular esquerda, a extensão da DAC e a presença de comorbidades. Os exames não invasivos e a gravidade da isquemia por eles induzida são importantes na estratificação do risco nos pacientes com isquemia do miocárdio.

A DACC é uma condição clínica grave no idoso e a escolha da estratégia diagnóstica e terapêutica adequada é complexa. Além de uma abordagem individualizada, a estratificação precoce do risco, com o paciente estável, é importante para evitar procedimentos de urgência que são acompanhados de pior prognóstico.

Gersch et al.[30] observaram, no Coronary Artery Surgery Study (CASS), que os benefícios da revascularização cirúrgica do miocárdio nos pacientes idosos foram significativos apenas naqueles pacientes considerados de alto risco: angina do peito grave, baixa tolerância ao exercício, isquemia importante, grande área do miocárdio em risco, disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, obstrução de artéria coronária esquerda ou equivalente e doença multiarterial.

Qualidade de vida

A qualidade de vida não é facilmente definida, porque é uma medida subjetiva baseada nas expectativas individuais. Pacientes com angina do peito apresentam diminuição na qualidade de vida por causa de dor no peito, limitações físicas, estresse psicológico e problemas financeiros. A imprevisibilidade da freqüência e do aparecimento da angina cria uma ansiedade muitas vezes extrema, e muitos pacientes alteram seu estilo de vida para evitar a dor. Chestnut et al. avaliaram cinqüenta homens com angina para verificar alterações no estilo de vida, mudança de comportamentos e despesas para evitar a angina. Na Tabela V, verifica-se que 82% modificaram seu estilo de vida, e daqueles que continuaram suas atividades regulares, 68% a realizaram de modo mais lento. Essas alterações não só diminuíram a qualidade de vida dos pacientes, mas provocaram impacto adicional em seus familiares e colaboradores. Esses efeitos negativos foram também relacionados com a freqüência dos efeitos colaterais da medicação.[31]

Tabela V. Alterações no estilo de vida de pacientes com angina no peito[31]

Modificação	Pacientes (n = 50)
Diminuir a atividade física	54%
Aumentar o tempo de repouso e sono	46%
Evitar estresse emocional	44%
Permanecer mais tempo em casa	40%
Evitar atividades de lazer com esforço físico	30%
Evitar o tempo frio ou quente	28%

Tratamento

A escolha do tratamento da DACC do paciente idoso é, por vezes, bastante difícil. Cabe ao médico a introdução de medicação adequada, a avaliação do estado geral (comorbidades), o estado psicológico, o risco cardíaco, bem como a constante atualização dos conheci-

mentos científicos, a fim de melhor expor ao paciente as opções de tratamento.

Como a maioria dos eventos cardiovasculares nos idosos não é precedida por sintomas de alarme, como a dor no peito que requer hospitalização, a principal implicação clínica é que medidas para prevenir esses eventos sejam utilizadas em todos os pacientes com o diagnóstico de angina no peito.

O tratamento da angina do peito tem dois objetivos principais: aliviar os sintomas de isquemia, melhorando a qualidade de vida, e aumentar a expectativa de vida, prevenindo os eventos cardiovasculares e a mortalidade. Principalmente no idoso é importante o diagnóstico e o tratamento das comorbidades que podem precipitar ou piorar a isquemia do miocárdio.

É útil classificar os fármacos utilizados no tratamento da DACC em duas categorias: medicamentos antianginosos ou antiisquêmicos e medicamentos protetores vasculares. Os medicamentos antianginosos melhoram a tolerância ao exercício, diminuem a gravidade e a freqüência dos episódios anginosos e melhoram parâmetros objetivos de isquemia, como o tempo para o início da depressão do segmento ST induzido pelo exercício. Por outro lado, as medicações protetoras vasculares podem reduzir a progressão da aterosclerose e estabilizar as placas coronárias, reduzindo eventos cardiovasculares futuros.

Medicamentos antiisquêmicos

As três classes de medicamentos antiisquêmicos utilizadas no tratamento da DACC são: β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos de curta e longa duração. Essas substâncias diminuem o trabalho cardíaco e podem aumentar o fluxo coronário, ou melhorar sua distribuição, e conseqüentemente modificar o equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Nos idosos, a conduta mais recomendada é que os medicamentos antianginosos sejam os de primeira escolha, reservando os procedimentos invasivos para aqueles pacientes que não mostrarem uma resposta adequada à terapêutica farmacológica. Apesar de a monoterapia ser efetiva em alguns, a maioria dos pacientes requer dois ou mais medicamentos antianginosos para o controle dos seus sintomas (Tabela VI). Entretanto, as limitações impostas pelas comorbidades nos idosos, como DPOC, doença arterial periférica, diabete e efeitos cumulativos na freqüência cardíaca e pressão arterial, podem impedir que muitos pacientes utilizem a associação de fármacos.[1]

A escolha da primeira estratégia no tratamento permanece controversa, porque nenhum medicamento isoladamente tem demonstrado superioridade. Nitratos de ação longa, β-bloquedores e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) que podem ser administrados como monoterapia ou em combinação demonstraram efetivamente a redução dos episódios anginosos. A nitroglicerina alivia os episódios de angina e é também efetiva na profilaxia de curto prazo. A efetividade dos nitratos por via oral ou transdérmica é limitada pelo desenvolvimento de tolerância. Na ausência de contra-indicações, os β-bloqueadores são os mais recomendados, mas se não forem efetivos ou provocarem efeitos colaterais, os ACC são recomendados. Uma metanálise de 90 estudos clínicos em pacientes com angina estável, que comparou os β-bloqueadores e os ACC, não verificou diferença significativa entre as duas classes de medicamentos na freqüência da angina, no uso de nitroglicerina sublingual ou tolerância ao exercício.[32]

Tabela VI. Efeitos colaterais dos medicamentos antiisquêmicos[1]

Efeitos colaterais	Antagonistas do cálcio	β-bloqueadores	Nitratos
Mais freqüentes	Constipação	Broncoespasmo	Tontura
	Tontura	Distúrbios de condução	Rubor facial
	Edema	Depressão	Cefaléia
	Rubor facial	Fadiga	Hipotensão postural
	Hipotensão	Vasoconstrição periférica	Taquicardia
	Cefaléia	Disfunção erétil	
	Palpitação	Distúrbios do sono	
	Fraqueza	Fraqueza	
Menos freqüentes	Isquemia do miocárdio decorrente de “síndrome do roubo”	Bradicardia	Desenvolvimento de tolerância ao medicamento
		Insuficiência cardíaca	Contra-indicado na estenose aórtica
		Piora da angina com a retirada rápida do medicamento	

β-bloqueadores

Na ausência de contra-indicações, os β-bloqueadores são recomendados como medicamento de primeira escolha, particularmente em pacientes com infarto do miocárdio prévio, pela importante redução da mortalidade. A extensão desse benefício para pacientes com angina estável, apesar da melhora dos sintomas, não está claramente demonstrada.

Em pacientes com diagnóstico de IC secundária à cardiomiopatia dilatada ou disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, o uso regular de β-bloqueadores específicos (carvedilol, metoprolol e bisoprolol) demonstrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Na presença de bradicardia ou disfunção do nó sinusal, mais freqüente nos idosos, os β-bloquedores podem ocasionar bradicardia sintomática e bloqueio atrioventricular. Além disso, os β-bloquedores são contra-indicados em pacientes com asma, DPOC e doença arterial periférica grave. O tratamento exige cautela e deve ser iniciado com baixas doses. Apesar de seus efeitos benéficos, sobretudo na prevenção secundária do IAM, vários estudos demonstram que ele é subutilizado principalmente em pacientes idosos.

Antagonistas dos canais de cálcio (ACC)

Quando o β-bloqueador está contra-indicado, recomenda-se o uso de ACC. Em idosos com boa função ventricular, utiliza-se o verapamil e o diltiazem. Os ACC do tipo dihidropiridínicos (amlodipina, nitrendipino etc.) apresentam menor efeito inotrópico negativo, e não inibem o nó sinusal ou a condução atrioventricular, podendo ser associados com β-bloqueadores (exceto em caso de IC tipo sistólica) para controle clínico da DACC e ou HA coexistente.

A inexistência de evidências comprovando a redução de mortalidade e de infarto do miocárdio em idosos sugere que os ACC não devem ser utilizados como medicamentos de primeira escolha no tratamento da DAC. Segundo a I Diretriz Brasileira de Cardiogeriatria,[33] os ACC devem ser indicados como terapia inicial nos casos em que houver contra-indicações absolutas no uso de β-bloqueadores. Ademais, podem ser associados aos β-bloqueadores quando estes forem ineficazes como monoterapia no tratamento da DAC (classe II A e nível de evidência B). Os dihidropiridínicos de curta duração estão contra-indicados tanto na monoterapia como em associação com os β-bloqueadores.

Nitratos

São utilizados para o tratamento das manifestações isquêmicas da DACC, sendo eficazes e seguros, tanto no alívio como na prevenção da dor, podendo ser prescritos em associação com β-bloqueadores e ACC.

Com o uso de nitratos, pode ocorrer desenvolvimento de tolerância ao medicamento, cefaléia e hipotensão. Para prevenir a tolerância, é recomendado um intervalo de 12 a 14 horas sem a sua utilização. A cefaléia ocorre em 50% dos idosos que fazem uso de nitrato, e costuma ser transitória, desaparecendo em sete a dez dias. Para evitar a hipotensão, muito comum nos idosos, recomenda-se a primeira dose em decúbito horizontal. A nitroglicerina transdérmica pode ser benéfica para pacientes que tomam inúmeras medicações. Os nitratos são contra-indicados naqueles pacientes que utilizam medicações para disfunção erétil.

Os nitratos não reduzem a mortalidade de causa cardíaca em pacientes idosos portadores de DACC. Entretanto, a redução da freqüência e da intensidade dos episódios dolorosos, com conseqüente melhora da qualidade de vida, justifica seu uso em pacientes idosos.[34]

A redução do retorno venoso induzida pelos nitratos é superior à vasodilatação arterial. Conseqüentemente, sua indicação terapêutica inclui pacientes idosos com DACC e disfunção ventricular. Ademais, a vasodilatação arterial induzida pelos nitratos justifica seu uso em idosos com DACC e HA.

Novos medicamentos

Trimetazidina

Os efeitos antianginosos e antiisquêmicos dos agentes de ação metabólica propiciaram o uso desses medicamentos em pacientes portadores de DACC, inclusive em idosos. A ação bloqueadora de oxidação celular, com conseqüente redução da acidose e manutenção da homeostase celular e da função contrátil, constitui a base celular para sua indicação terapêutica. Os efeitos metabólicos não induzem alterações hemodinâmicas, permitindo seu uso como monoterapia ou em associação com ACC ou β-bloqueadores, o que é particularmente vantajoso na população idosa.

Entre as substâncias de ação metabólica, a trimetazidina é a principal representante disponível no mercado. Seus efeitos benéficos foram comprovados em estudos clínicos que a incluíram como alternativa terapêutica em pacientes refratários ao tratamento clínico convencional.

Ivabradina

Este fármaco modula a freqüência cardíaca de forma seletiva, inibindo a corrente I (f), que é ativa fisiologicamente somente no só sinusal. A redução seletiva da freqüência cardíaca sem efeito inotrópico negativo pode melhorar a isquemia aumentando o tempo de perfusão diastólica do miocárdio. Ao reduzir a freqüência cardíaca, há diminuição dos episódios anginosos e melhora da qualidade de vida.

Medicamentos protetores vasculares

Existem evidências importantes de que as alterações no estilo de vida e a terapêutica farmacológica podem reduzir a progressão da aterosclerose, estabilizar a placa, ou ambos, na angina do peito estável. O controle dos fatores de risco deve ser um dos objetivos principais no tratamento dos pacientes com DACC. As modificações do estilo de vida que devem ser agressivas incluem abolição do fumo, exercício e perda de peso, adicionadas ao controle da glicemia em pacientes diabéticos e ao controle da HA. A Diretriz da American Hearth Association[35] recomenda que em pacientes com diabete e naqueles de alto risco ou de muito alto risco, como os com AVC, DAC e insuficiência renal, o alvo da pressão arterial deve ser menor que 130/80 mmHg. Utilizar vários medicamentos para reduzir a pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg pode tornar difícil essa tarefa, sobretudo se a meta é menos de 130 mmHg. Os pacientes idosos, com diabete e aqueles com DCV apresentam dificuldades adicionais, principalmente causadas por hipotensão postural.

Terapêutica farmacológica

Antiplaquetário

A Aspirina® na dose diária de 75 a 325 mg reduz a morbidade e a mortalidade em 33% em pacientes com DAC. A maioria das informações, entretanto, é resultado de estudos de pacientes com síndrome coronária aguda. Somente um estudo relatou o efeito benéfico da Aspirina® em pacientes com angina do peito estável. O clopidogrel tem sido citado como medicamento mais efetivo que a Aspirina® em reduzir os eventos cardiovasculares em pacientes com doença aterosclerótica; entretanto, recente estudo relatou que o clopidogrel associado com a Aspirina® não foi significativamente mais efetivo que a Aspirina® sozinha na redução de IAM, AVC ou morte por DCV.

Deve-se iniciar com uma dose de Aspirina® de 75 a 160 mg/dia se não houver contra-indicações. O clopidogrel deve ser a alternativa se a Aspirina® for contraindicada. Na ocorrência de efeitos adversos ou contraindicações ao uso de Aspirina® ou clopidogrel, recomenda-se a administração de warfarina, mantendo-se o RNI entre 2 e 3. A prescrição de warfarina associada à Aspirina® ou ao clopidogrel ocasiona aumento do risco de sangramento.[36]

Inibidores da ECA

Evidências baseadas em estudos clínicos mostram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são benéficos no tratamento de pacientes idosos com IAM e nos portadores de DACC. Na disfunção ventricular pós-IAM, atestada por manifestações clínicas e/ou fração de ejeção menor que 40%, os inibidores da ECA atenuam o remodelamento ventricular, reduzem a dilatação e diminuem a mortalidade cardíaca. Os efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, antiplaquetários e estabilizadores da placa aterosclerótica justificam seu uso em pacientes sem disfunção ventricular.[37] No estudo SAVE – Survival and Ventricular Enlargement[38] – os efeitos antiisquêmicos e antianginosos do enalapril reduziram de forma significativa a ocorrência de novos eventos em idosos portadores de DAC e antecedentes de IAM. No estudo HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation[39] –, após cinco anos de seguimento, o ramipril reduziu em 22% a incidência de novos eventos coronários e de AVC em pacientes de alto risco e com idade superior a 64 anos. No estudo EUROPA – European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease[40] – os benefícios do perindopril foram também estendidos para idosos de baixo risco e sem IC. Todos os pacientes idosos com DACC seriam candidatos ao uso de inibidores da ECA, por período indefinido. O Estudo PEACE não encontrou redução estatisticamente significante em eventos cardiovasculares com o uso de trandolapril, discrepância que pode ser ocasionada pela inclusão de pacientes de baixo risco.

Recentemente, foi publicado o primeiro estudo que verificou os efeitos dos inibidores da ECA em longo prazo nos idosos com DCV estável. No Estudo HOPE, foi estudado o efeito do ramipril nos idosos com idade igual ou superior a 70 anos. Foram selecionados 2.755 idosos com DCV ou diabete, sem IC ou fração de ejeção baixa. Após 4,5 anos de tratamento, o ramipril reduziu o risco de eventos cardiovasculares maiores, IAM, AVC, morte por DCV e mortalidade de todas as causas em 25%, 45%, 31%, 25% e 18%, respectivamente.[41]

Entretanto, os inibidores da ECA podem causar efeitos colaterais, como hipotensão arterial sintomática, tontura, redução do apetite e hipercalemia. A tosse irritativa e seca é o efeito adverso mais freqüente, cedendo apenas após a interrupção do medicamento. A elevada prevalência de disfunção renal em idosos é responsável por aumentos discretos da creatinina sérica. Não é fator de contra-indicação e normaliza-se após algumas semanas de tratamento com inibidores da ECA. Nos casos de hipercalemia (K > 5,5 mEq/l), aumentos séricos de creatinina (> 3 mg/dl) e suspeita de estenose bilateral das artérias renais, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido.

Os bloqueadores dos receptores AT1 constituem alternativas terapêuticas para pacientes que não podem ser tratados com inibidores da ECA. No estudo VALIANT – Valsartan, Captopril or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both –, os efeitos do valsartan foram semelhantes aos do captopril. No estudo VALUE,[42]

os benefícios do valsartan foram significativos, reduziram a mortalidade e a incidência de diabete em pacientes idosos de alto risco.

Estatinas

Existe uma pletora de evidências demonstrando que as estatinas diminuem a taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade entre 25% e 30% em pacientes com DAC. As diretrizes atuais recomendam que os valores do LDL-colesterol devem estar abaixo de 100 mg/dl em pacientes com angina do peito. A mais recente diretriz do National Cholesterol Education Program directive (NCEP-ATP III) recomenda valores abaixo de 70 mg/dl em pacientes de alto risco (com diabete, doença multi-arterial ou múltiplos fatores de risco).

No estudo de Framingham, o colesterol total foi um forte preditor de mortalidade nos pacientes com idade igual ou maior que 65 anos, com IAM prévio.[43] A redução dos níveis de colesterol com os inibidores HMG-CoA reductase (estatinas) diminui a mortalidade e a morbidade coronária em pacientes com DAC. O Heart Protection Study demonstrou redução de 18% do risco relativo e 2,8% do risco absoluto com 40 mg de sinvastatina, quando comparada com o placebo, com igual benefício nos pacientes com idade acima e abaixo de 70 anos. Esses resultados foram similares do Prospective Study of Pravastatin in the Elderly (PROSPER), com redução relativa do risco de 19% de morte ou IAM não fatal, em pacientes de alto risco com idade superior a 70 anos, tratados com 40 mg de pravastatina.[44]

Recente estudo com 3.809 pacientes com idade igual ou maior que 65 anos com DAC e LDL colesterol menor que 130 mg/dl demonstrou que pacientes tratados com doses altas de atorvastatina, 80 mg, tiveram benefícios adicionais quando comparados com aqueles que receberam 10 mg da estatina. Ocorreu redução do risco absoluto de 2,3% e do risco relativo de 19% dos eventos cardiovasculares maiores.[45]

Em metanálise que incluiu nove estudos clínicos, com 19.569 pacientes com idade entre 65 a 82 anos, verificou-se após cinco anos uma redução da mortalidade total de 22%, mortalidade por DAC de 30%, IAM não fatal de 26%, necessidade de revascularização de 30% e AVC de 25%. Este estudo sugere que os benefícios das estatinas são substancialmente maiores do que anteriormente estimado.[46]

Dois problemas, entretanto, continuam a dificultar a efetividade da terapêutica com estatina no mundo real. A aderência a longo prazo continua baixa, em média 62% em dois anos. O segundo problema é continuar alto o número de pacientes com indicação e que não recebem tratamento com estatina, especialmente entre os idosos. Foi verificado que somente 57% dos pacientes de alto risco atingiram LDL colesterol abaixo de 100 mg/dl e 18%, abaixo de 70 mg/dl.[47]

Reabilitação no idoso

A maioria dos estudos publicados sobre a reabilitação cardíaca nos idosos foi observacional e com poucos pacientes. Apesar dessas limitações, esses estudos, em geral mostraram melhor tolerância ao exercício, melhor controle dos fatores de risco e melhora na qualidade de vida. Os benefícios parecem ser similares aos dos pacientes mais jovens, apesar do pequeno número de pacientes idosos que participam dos programas de reabilitação, principalmente por falta de um encaminhamento mais agressivo.

A generalização das recomendações da reabilitação cardíaca nos idosos ainda é controversa, porque apenas dois dos 22 estudos incluídos em metanálise tinham pacientes com idade superior a 65 anos e não havia nenhum estudo com pacientes com idade superior a 70 anos.[48]

Dada sua baixa capacidade funcional, alta prevalência de depressão e isolamento social, os idosos podem ser os maiores beneficiários desses programas. Por outro lado, comorbidades como artrite, doença arterial periférica, DPOC e incapacidade por DCV podem limitar os benefícios da reabilitação cardíaca nos idosos.

As recomendações para os idosos são semelhantes às do público em geral, mas se deve sempre avaliar a capacidade aeróbica e promover atividades para manter ou aumentar a flexibilidade e melhorar o equilíbrio.

Revascularização do miocárdio

A decisão clínica na indicação da RM nos pacientes com idade superior a 75 anos sofre inúmeras influências. Fatores não cardíacos devem ser avaliados, como função cognitiva, estado nutricional e comorbidades, como doença renal, cerebral, pulmonar e vascular.[49]

Na maioria dos casos, o cardiologista pode optar pela cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) ou pela intervenção coronária percutânea (ICP) nos idosos, apesar de manifestações clínicas, anatomia coronária e presença de comorbidades influenciarem na escolha do melhor método de revascularização. O objetivo da RM nessa faixa etária é reduzir a prevalência das síndromes coronárias agudas e diminuir o risco do procedimento.

A RM em pacientes com DAC multiarterial pode ser realizada por ICP ou CRM. A revascularização de todas as artérias comprometidas, RM completa, tem um benefício potencial em longo prazo, mas é mais complexa e pode aumentar os eventos cardiovasculares intra-hospitalares. A revascularização pode ser incompleta quando a decisão clínica é revascularizar seletivamente somente grandes áreas do miocárdio em risco. Neste caso, a intervenção está direcionada para a lesão-alvo.[50] A necessidade de novos procedimentos é o preço da redução do risco imediato. Apesar de a revascularização incom-

pleta influenciar os resultados tardios, ela pode ser a mais indicada em pacientes selecionados em função do menor risco imediato. O estado clínico, a função ventricular e a presença de comorbidades devem orientar a decisão clínica. Em idosos, sobretudo naqueles de alto risco, a revascularização completa é deliberadamente evitada por causa do aumento do tempo de intervenção e do aumento das complicações do procedimento.

Cirurgia de revascularização do miocárdio

A CRM, especialmente em pacientes com idade superior a 75 anos, requer uma seleção cuidadosa dos pacientes, do tipo do procedimento e dos cuidados pós-operatórios. Recentes avanços na CRM, em especial a cirurgia minimamente invasiva e a cirurgia sem circulação extracorpórea (CEC), diminuíram os riscos do procedimento nos idosos. Serviços auxiliares, como nutrição, enfermagem e fisioterapia são componentes importantes nos cuidados pós-operatórios. Em geral, a idade não é contra-indicação para a CRM, mas uma cuidadosa avaliação pré-operatória e um suporte pós-operatório eficiente para o paciente são necessários.

Em estudo patrocinado pela American Heart Association,[51] foram analisados oito bancos de dados para avaliar a CRM em 180.709 pacientes com idade igual ou maior que 75 anos, entre 1990 e 1999. A mortalidade variou de 4,9% a 8,4% entre os vários registros, com média aproximada de 5,9%. A mortalidade declinou de 5,9%, em 1991, para 4,98%, em 1998. As complicações da CRM estiveram abaixo de 5% para acidente vascular cerebral, insuficiência renal, reoperação e IAM.

O risco de mortalidade intra-hospitalar aumenta aproximadamente 2% por década de vida. Entre as idades de 75 e 85 anos, o aumento é gradual e o procedimento é uma opção terapêutica viável. Esse risco aumenta de maneira exponencial acima dos 85 anos. A estabilidade clínica e o estado funcional do paciente são mais importantes que a idade, devendo-se individualizar e estimar o risco para cada paciente.

A CRM sem CEC tem sido utilizada como técnica menos invasiva de revascularização do miocárdio. Essa técnica evita os efeitos inflamatórios da CEC e previne o AVC decorrente dos fenômenos embólicos e da hipoperfusão durante o procedimento. A incidência de grave comprometimento neurológico pode ocorrer em 6% dos pacientes, e alterações cognitivas leves, em 57% dos pacientes.

Com o objetivo de analisar os resultados imediatos da CRM sem CEC em pacientes com idade superior a 75 anos, Milani et al.[52] estudaram 193 pacientes com idade variando de 75 a 94 anos, correspondendo a 100% das operações coronárias realizadas em pacientes acima de 75 anos no período de 2001 a 2003. Cento e cinqüenta e seis pacientes (80,95%) apresentavam lesões obstrutivas críticas em três ou mais vasos, enquanto 30 (15%) apresentavam obstrução do tronco da coronária esquerda. Ocorreram sete óbitos (3,62%).

Intervenção coronária percutânea

A decisão clínica de proceder a ICP nos pacientes muitos idosos é influenciada por numerosos fatores. Além da insuficiência renal, o idoso tem aumento do risco de mortalidade conseqüente à oclusão aguda do vaso, e ocorre também aumento da taxa de complicações vasculares.

A indicação da ICP no idoso aumentou nos últimos anos com os progressos da tecnologia, que permitiu o tratamento de afecções freqüentemente presentes no idoso, como lesões calcificadas, DAC difusa, IAM prévio e baixa fração de ejeção, além das comorbidades como o diabete.

A segurança e a eficácia da ICP com a utilização de *stent* foram estudadas em 6.186 pacientes, sendo 301 (4,9%) com idade igual ou superior a oitenta anos. Comparando esse grupo com os mais jovens, verificou-se nos octogenários alta prevalência de doença multiarterial, angina instável, calcificação da lesão e menor diâmetro do vaso. O sucesso do procedimento foi similar entre os octogenários e os mais jovens (97,4% *vs.* 98,8%, p = 0,14). Mortalidade hospitalar (1,33% *vs.* 0,10%, p = 0,001), complicações hemorrágicas (4,98% *vs.* 1,00%, p < 0,001) e mortalidade em um ano (5,65% *vs.* 1,41%, p < 0,001) foram significativamente maiores nos pacientes mais idosos. A reestenose avaliada clinicamente foi similar nos dois grupos[53] (Tabela VII).

Com o *stent* com eluição, ocorreu redução efetiva do risco de reestenose em ampla variedade de lesões. Os principais determinantes da reestenose em pacientes com *stent* são diabete, diâmetro do vaso e lesões longas, situações bastante freqüentes no idoso com coronariopatia.

A ICP, quando possível, é um procedimento adequado para a RM em idosos com doença uni ou multiarterial, excetuando pacientes com lesão de tronco e disfunção ventricular, nos quais a cirurgia tem sua indicação muito bem definida.

Estratégia invasiva ou conservadora

O projeto APPROACH (Alberta Provincial Project For Outcomes Assesment In Coronary Heart Disease)[7] comparou os resultados de CRM, ICP e tratamento clínico em 6.000 pacientes idosos com DAC e pacientes mais jovens. Nos 15.392 pacientes com menos de 70 anos, a sobrevida em quatro anos com CRM, ICP e tratamento clínico foi de 95%, 93,8% e 90,5%, respectivamente. Nos 5.198 pacientes com idade entre 70 e 79 anos, a sobrevida em quatro anos foi de 87,3%, 83,9% e 79,1%, respectivamente. Em 983 pacientes com idade

Tabela VII. Eficácia e segurança dos *stents* em octogenários[53]

	Octogenários (n = 301, 4,9%)	Não-octogenários (n = 5.885, 95,1%)	p
Doença multiarterial	16,5%	9,6%	0,001
Calcificação severa	30,4%	15,3%	0,001
Angina instável	50,8%	42,1%	0,003
Diâmetro do vaso	2,90 mm	2,98 mm	0,004
Sucesso do procedimento	97,4%	98,5%	0,14
Mortalidade hospitalar	1,33%	0,10%	0,001
Mortalidade em um ano	5,65%	1,41%	0,001
Complicações hemorrágicas	4,98%	1,00%	< 0,001
Reestenose	11,19%	11,93%	0,78

≥ 80 anos, a sobrevida no mesmo período foi de 77,4% para a CRM, 71,6% para a ICP e 60,3% para o tratamento clínico. A diminuição do risco absoluto comparada ao tratamento clínico foi de 17% na CRM e 11,3% na ICP, sendo maior nos pacientes octogenários.

O estudo TIME (Trial of Invasive Versus Medical Theraphy in Elderly Patients) foi o primeiro estudo prospectivo randomizado a comparar tratamento medicamentoso otimizado com a estratégia invasiva em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos. Esse estudo analisou 301 idosos, de 75 a 91 anos, com média de idade de 82 anos, e DACC (síndrome coronária aguda).

Após um ano, verificou-se que os sintomas, a qualidade de vida, a morte e o IAM não fatais foram semelhantes nos dois tratamentos. O tratamento invasivo, representado pela ICP em 79 pacientes e pela CRM em 30 pacientes, apresentou maior risco de eventos precoces, enquanto que o tratamento clínico ocasionou maior risco de hospitalizações e revascularizações de urgência. A equivalência entre os tratamentos talvez tenha ocorrido porque 43% dos pacientes selecionados para o tratamento clínico foram submetidos a revascularização tardia por angina refratária, e 28% dos idosos selecionados para o tratamento invasivo foram mantidos em tratamento clínico. Ocorreu, então, melhoria nesses parâmetros em pacientes do grupo clínico que foram para revascularização tardia, enquanto não houve nenhuma mudança adicional nos pacientes da terapia invasiva durante o seguimento tardio.[54]

Após quatro anos de seguimento apenas em relação à mortalidade, não ocorreram diferenças em relação aos dois tratamentos. Em relação a todos os demais critérios (hospitalização, eventos cardíacos não fatais e eventos maiores), o tratamento invasivo foi significativamente melhor que o clínico (Tabela VIII).[55]

Os preditores de morte identificados pela análise de três e quatro anos de seguimento (com exclusão e inclusão do primeiro ano) foram idade > 80 anos, presença de duas ou mais comorbidades, IC prévia, fração de ejeção ≤ 0,45 e ausência de revascularização no primeiro ano. Isso significa que pacientes mais jovens, com função ventricular preservada, sem IC, com apenas uma comorbidade e, principalmente, aqueles que foram revascularizados no primeiro ano, tiveram melhor evolução que os demais (Figura 1).

Tabela VIII. Tratamento invasivo *versus* clínico da randomização até o final (4,1 anos)[55]

	Invasivo (%)	Clínico (%)	p
Mortalidade	29,4	27	0,70
Hospitalização	12	45	< 0,0001
Eventos cardíacos não fatais	37	68	< 0,0001
Eventos maiores*	39	20	< 0,0001

*Morte, infarto não-fatal ou hospitalização

No estudo TIME, a mortalidade e o reinfarto foram semelhantes, em longo prazo, para as duas estratégias de revascularização, mas a necessidade de novas inter-

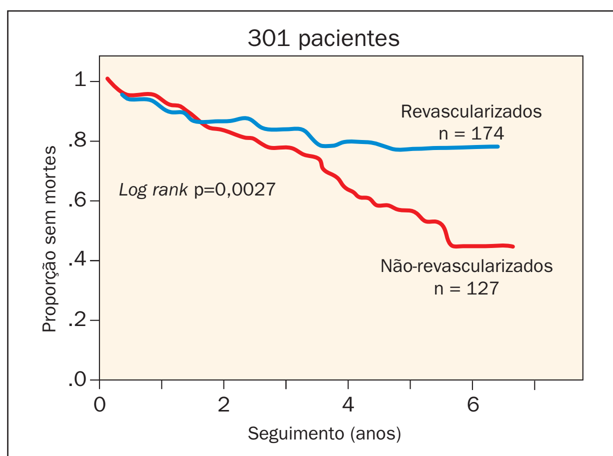


Figura 1. Estudo TIME: efeito da revascularização no primeiro ano na sobrevida.[55]

venções e menor alívio da angina ocorreu nos pacientes submetidos à ICP.

Em geral, o tratamento invasivo é melhor na síndrome coronária aguda, e no tratamento médico, os medicamentos de proteção vascular são melhores na doença coronária estável.

O estudo COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) demonstrou que a ICP não melhorou os resultados quando comparada a terapêutica médica otimizada em pacientes com doença estável. Esses resultados, entretanto, são incertos no idoso por causa de sua pouca representação nos estudos clínicos que as diretrizes atuais têm como referência.[56]

ICP ou cirurgia em pacientes de alto risco

A comparação das estratégias de RM entre os estudos clínicos e os estudos de registro é dificultada pelos procedimentos de seleção do paciente, pela duração do seguimento e pelo tipo de eventos estudados. O seguimento menor que cinco anos favorece a CRM, porque precede o desenvolvimento de doença grave nos enxertos e captura o maior número de eventos dos pacientes submetidos à ICP. Nos estudos de registro, a escolha do tipo de revascularização é orientada pela apresentação clínica e pela estratificação do risco.

Brener et al.[57] estudaram 6.033 pacientes com doença multiarterial e estratificados como alto risco. A ICP foi realizada em 872 pacientes e 5.161 foram submetidos a CRM. A mortalidade em um e cinco anos foi de 5% e 16% nos pacientes encaminhados para ICP e de 4% e 14% para os pacientes submetidos a CRM. Foi verificado que a CRM esteve associada com melhor sobrevida que a ICP após ajuste do risco do paciente. A média de idade dos pacientes neste estudo foi maior que nos estudos clínicos randomizados.

Estudo observacional que utilizou dois bancos de dados do estado de Nova York comparou os resultados de pacientes com doença multiarterial, submetidos a CRM ou ICP com implantação de *stent*. Foram identificados 37.212 pacientes submetidos a CRM e 22.102 pacientes a ICP. Neste estudo, 38,1% dos pacientes tinham idade igual ou superior a 70 anos. A maioria dos pacientes com doença de dois vasos foi encaminhada para a implantação de *stent*, enquanto a maioria dos pacientes com o comprometimento de três vasos foi submetida à CRM. A maioria dos pacientes do grupo CRM era significativamente mais idosa, apesar de a maioria dos pacientes com idade superior a 80 anos ter recebido *stent*.[58] Isto demonstra que nos pacientes octogenários a ICP foi a estratégia mais indicada.

O tempo médio de seguimento foi de aproximadamente dois anos, sendo que a mortalidade hospitalar foi significativamente maior nos pacientes do grupo CRM (1,75% *vs.* 0,68%). Neste estudo, a redução de risco com a CRM foi de 24% para pacientes com doença de dois vasos e envolvimento da artéria descendente anterior e 36% para pacientes com doença triarterial. A necessidade de nova revascularização foi significativamente maior nos pacientes com implante de *stent* (7,8% *vs.* 0,3%).

A CRM é a opção preferida para pacientes de alto risco com doença da artéria coronária esquerda, doença triarterial grave ou extensa, disfunção ventricular esquerda grave e diabete. Tanto a ICP como a CRM melhoram a qualidade de vida com alívio dos sintomas. A necessidade de novos procedimentos foi mais freqüente após a ICP.

A decisão clínica sobre a melhor estratégia de RM no paciente idoso com DAC constitui um dilema e a conduta deve ser individualizada. A ICP é menos invasiva que a CRM e muitos pacientes podem preferir o procedimento de menor risco imediato. Os diferentes trabalhos evidenciaram que a mortalidade hospitalar é menor com a ICP. Dependendo da expectativa de vida, comorbidades e da preferência do paciente sobre os riscos a médio e a longo prazo, a ICP pode ser a estratégia escolhida mesmo para pacientes com características anatômicas, nos quais a sobrevida com a CRM é significativamente maior.

Resumo

Os pacientes idosos, com idade igual ou maior que 75 anos, representam um grupo heterogêneo, com grandes diferenças na gravidade da doença, estado funcional, função cognitiva, necessidades psicossociais e utilização da assistência médica.

O diagnóstico do idoso cardiopata é dificultado por manifestações clínicas atípicas, problemas em obter a história clínica e na interpretação do exame físico, exigindo criatividade, investigação e persistência. A importância dos exames complementares aumenta no paciente idoso e seu prognóstico depende do acesso aos meios diagnósticos e das intervenções terapêuticas.

Como a maioria dos eventos cardiovasculares nos idosos não é precedida por sintomas de alarme, como dor no peito, a correção agressiva dos fatores de risco e a terapêutica farmacológica otimizada devem ser utilizadas em todos os pacientes idosos com doença coronária crônica.

Os benefícios terapêuticos demonstrados pela medicina baseada em evidências são perfeitamente aplicáveis no idoso. Contudo, a conduta deve ser individualizada, considerando que os idosos são portadores de várias comorbidades, têm alterações metabólicas, necessitam de vários medicamentos e

estão sujeitos a maior incidência de efeitos colaterais. Infelizmente, as recomendações dos estudos clínicos não consideram as diferenças na fisiopatologia e na doença no idoso que podem alterar esses resultados. Nos idosos, as terapêuticas farmacológica e não-farmacológica são recomendadas nos pacientes com doença coronária estável, reservando-se os procedimentos invasivos para aqueles que não apresentam resposta adequada à terapêutica farmacológica.

A decisão clínica sobre a melhor estratégia de RM no paciente idoso com DAC constitui um dilema, e a conduta deve ser individualizada. A ICP é menos invasiva que a CRM e apresenta mortalidade hospitalar menor. Dependendo da expectativa de vida, das comorbidades e da preferência do paciente sobre os riscos a médio e a longo prazo, a ICP pode ser a estratégia escolhida mesmo para pacientes com características anatômicas nas quais a sobrevida com a CRM é significativamente maior.

Bibliografia

1. Parker JO. Chronic angina pectoris: Inadequacies of current therapy. Am J Geriatr Cardiol 2004; 13:261-6.
2. Gersh BJ, Kronmal RA, Frye RL. Coronary arteriography and coronary artery bypass surgery; morbidity and mortality in patients aged 65 years or older: a report from the Coronary Artery Surgery Study. Circulation 1983; 67:483-91.
3. Elveback LE, Lie JT. Continued high incidence of coronary artery disease at autopsy in Olmsted County. Circulation 1984; 70:345-9.
4. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1995; 92:720-6.
5. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2006; 166:71-8.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation 2003; 107:139-46.
7. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML. Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization in the elderly. Circulation 2002; 105:2378-84.
8. Sousa ACS, Filho Barreto JAS. Indicações e Limitações dos Exames Subsidiários. Eco 2D. In: Liberman A, Freitas EV, Neto Savioli F, Taddei CFG. Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica. Barueri: Manole, 2005; 163-9.
9. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004; 43:576-82.
10. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. Am J Geriatr Cardiol 2001; 10:345-7.
11. Aronow WS, Epstein S. Usefulness of silent myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiographic monitoring in predicting new coronary events in elderly patients. Am J Cardiol 1988; 62:1295-6.
12. Erne P, Schoenenberger AW, Zuber M.Effects of anti-ischaemic drug therapy in silent myocardial ischaemia type I: the Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia type I (SWISSI I): a randomized, controlled pilot study. Eur Heart J 2007; 28:2110-7.
13. Nogueira PR, Nogueira CMO, Villafanha DF, Takeushi LF. Stable Angina: Clinical Manifestation. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2003; 2:260-7.
14. Santos SCM, Pierri H. Cardiology in the Elderly: Follow-up Aspects. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2001; 1:128-35.
15. Levine HJ. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. Am Heart J 1980; 100:108-18.
16. Tervahauta M, Pekkanen J, Punsar S, Nissinen A. Resting electrocardiographic abnormalities as predictors of coronary events and total mortality among elderly men. Am J Med 1996; 100:641-5.
17. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N Engl J Med 1984; 311:1144-7.
18. de Bruyne MC, Mosterd A, Hoes AW, Kors JA, Kruijssen DA, van Bemmel JH, et al. Prevalence, determinants, and misclassification of myocardial infarction in the elderly. Epidemiology 1997; 8:495-500.
19. Wajngarten M. Chronic coronary disease. In: Wajngarten M (ed.). The elderly coronary patient. London: Science Press Ltd, 2002; 15-23.
20. Vacanti LJ, Sespedes LB, Sarpi Mde O. O teste de esforço é útil, seguro e eficaz mesmo em pacientes com 75 anos ou mais. Arq Bras Cardiol 2004; 82:151-4.
21. Meneghelo RS, Fuchs ARCN. Teste ergométrico em idosos. In: Liberman A, Freitas EV, Neto Savioli F, Taddei CFG. Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica. Barueri: Manole, 2005; 150-62.
22. Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C, Grize L. Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina – TIME Investigators. Chest 2004; 125:1124-31.
23. Andrade J. II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. Arq Bras Cardiol 2002; 78 (II). Disponível em: www.cardiol.com.br
24. Arruda AM, Das MK, Roger VL, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 2.632 patients older than 65 years. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1036-41.
25. Anthopoulos LP, Bonou MS, Kardaras FG, et al. Stress echocardiography in elderly patients with coronary artery disease: applicability, safety and prognostic value of dobutamine and adenosine echocardiography in elderly patients. J Am Coll Cardiol 1996; 28:52-9.
26. Poldermans D, Fioretti P, Boersma E, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography in the elderly patients unable to perform an exercise test. Arch Intern Med 1994; 154:2681-6.
27. Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Safety, hemodynamic profile and feasibility of dobutamine stress technecium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly. Chest 2000, 117;3:649-56.
28. Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, Cocanougher MK, Roberts R, Verani MS. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhaced diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1990; 15:318-29.
29. Beller GA. Clinical nuclear cardiology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995; 82-136.
30. Gersh BJ, Kronmal RA, Schaff HV, Frye RL, Ryan TJ, Mock MB, Myers WO, Athearn MW, Gosselin AJ, Kaiser GC, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. N Engl J Med 1985; 313:217-24.
31. Chestnut LG, Keller LR, Lambert WE, et al. Measuring heart patients' willingness to pay for changes in angina symptoms. Med Decis Making. 1996; 16:65-77.

32. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing β-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281:1927-36.
33. I Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatria da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2002; 79(supll I).
34. Strandberg TE, Pitkala KH, Tilvis RS. Benefits of optimising drug treatment in home-dwelling elderly patients with coronary artery disease (Review Article). Drugs and Aging 2003; 20(8):585-95.
35. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007; 115:2761-88.
36. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 2007; 50:2264-74.
37. Faggiotto A, Paoletti R. Statins and blockers of the renin-angiotensin system. Hypertension 1999; 34:987-96.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE investigators. N Engl J Med 1992; 327(10):669-77.
39. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 2003; 107(9):1284-90.
40. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362(9386):782-8.
41. Gianni M, Bosch J, Pogue J. Lonn E.Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Eur Heart J 2007; 28:1382-8.
42. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
43. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Ann Intern Med 1991; 115:687-93.
44. Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, Jukema JW, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane P, Norrie J, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RG, Twomey C, Stott DJ. The PROSPER Study Group. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2002; 3:8.
45. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. Ann Intern Med 2007; 147:1-9.
46. Afilalo J, Duque G, Steele R. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. JACC 2008; 51:37-45.
47. George A, Diamond GA, Kaul S. Prevention and Treatment. A Tale of Two Strategies. JACC 2008; 51:46-8.
48. Pasquali SK, Alexander KP, Peterson ED. Cardiac rehabilitation in the elderly. Am Heart J 2001; 142:748-55.
49. Klein LW, Block P, Brindis RG, McKay CR, McCallister BD, Wolk M, Weintraub W. ACC-NCDR Registry. Percutaneous coronary interventions in octogenarians in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry: development of a nomogram predictive of in-hospital mortality. J Am Coll Cardiol 2002; 40:394-402.
50. Zimarino M, Calafiore AM, De Caterina R. Complete myocardial revascularization: between myth and reality. Eur Heart J 2005; 26:1824-30.
51. Peterson ED, Alexander KP, Malenka DJ, Hannan EL, O'Conner GT, McCallister BD, Weintraub WS, Grover FL. American Heart Association Chronic CAD Working Group. Multicenter experience in revascularization of very elderly patients. Am Heart J 2004; 148:486-92.
52. Milani R, Brofman P, Varela A, Souza JA, Guimaraes M, Pantarolli R, Barbosa A, Barbosa L, Sandri T, Emed LG, Ceccon F, Maia F. Revascularização do miocárdio sem circulação extra-corpórea em pacientes acima de 75 anos. Arq Bras Cardiol 2005; 84:34-7.
53. Chauhan MS, Kuntz RE, Ho KL, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP Jr, Baim DS, Cutlip DE. Coronary artery stenting in the aged. J Am Coll Cardiol 2001; 37:856-62.
54. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Erne P. Estlinbaum W, Kuster G, Moccetti T, Naegeli B, Rickenbacher P; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. JAMA 2003; 289:1117-23.
55. Pfisterer M. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). Circulation 2004;110:1213-8.
56. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356:1503-16.
57. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation 2004; 109:2290-5.
58. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. N Engl J Med 2005; 352:2174-83.

Capítulo 4

Síndromes Coronárias Agudas: Qual a Estratégia?

João Batista Serro-Azul
Amit Nussbacher

Pontos-chave

- A maioria das condutas terapêuticas baseia-se na extrapolação dos resultados obtidos nos mais jovens e deve ser individualizada sem limitar o emprego de qualquer recurso com base apenas na idade.
- As síndromes coronárias agudas nos idosos são mais freqüentes, mais graves e menos tratadas.
- Do ponto de vista prático, diante de um idoso com mal-estar ou alguma manifestação clínica recente, principalmente insuficiência cardíaca, é fundamental considerar síndrome coronária aguda como possível etiologia.
- O início precoce do tratamento é fundamental. Entretanto, sabe-se que, nos idosos, este é retardado e com freqüência insuficiente, contribuindo para a mortalidade excessiva.
- Para a redução desses riscos, utiliza-se ajustes das doses de enoxaparina de acordo com a idade e a função renal.
- Não há razão para evitar a terapêutica trombolítica em idosos, pelo menos em pacientes com idade inferior a 85 anos.
- Nos idosos, principalmente do sexo feminino, parece ser vantajoso o uso da reperfusão percutânea em relação ao do trombolítico.

Introdução

As síndromes coronárias agudas compreendem dois grandes grupos. O primeiro é constituído pela angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMsST) ou infarto sem onda Q.[1] O segundo é constituído pelo infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMcST).[2] Os idosos com essas condições tendem a apresentar dificuldades diagnósticas em virtude de manifestações atípicas e presença de comorbidades. Ademais, apresentam aumento no número de complicações, maior morbidade e mortalidade, e dificuldade na escolha do tratamento. O benefício de algumas terapêuticas parece ser reduzido nos idosos e há carência de estudos adequados nessa faixa de população. Os pacientes com mais de 65 anos que sofrem de infarto compõem um grupo heterogêneo, com mais problemas clínicos.

Com relação à terapêutica, somente a Aspirina® teve comprovação de eficácia e efetividade nos idosos.[3,4] A maioria das condutas terapêuticas baseia-se na extrapolação dos resultados obtidos nos mais jovens e deve ser individualizada sem limitar o emprego de qualquer recurso com base apenas na idade. A escolha da terapêutica depende do tipo de síndrome coronária aguda. A opinião do paciente e da família, assim como a capacitação da equipe médica para o procedimento escolhido, também influem na avaliação global do paciente. Enfim, no idoso, as síndromes coronárias agudas são mais freqüentes, mais graves e menos tratadas (Tabelas I e II). A pior evolução não parece estar relacionada propriamente à idade, mas às características clínicas e à insuficiência do tratamento.

Diagnóstico

O diagnóstico das síndromes coronárias agudas baseia-se na sintomatologia, no ECG e nos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica. Nos idosos, a sintomatologia clássica de angina do peito é muitas vezes de difícil obtenção por sobreposição de sintomas relacionados às comorbidades, como por exemplo: a dor localizada nas costas, ombros ou cotovelos que pode ser confundida com a da osteartrose; a dor sediada na região mandibular que pode ser interpretada com pro-

Tabela I. Diferenças dos idosos que sofrem infarto do miocárdio em relação aos mais jovens (adaptada de Mehta et al.)[7]

Menos	Mais
Diabete	Mulheres
Tabagismo	Insuficiência cardíaca
Doença pulmonar obstrutiva	Acidente vascular cerebral
Revascularização prévia	Anemia, hipoalbuminemia
Dor no peito	Dispnéia
Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
Diagnóstico precoce (menos de 6 horas)	

Tabela II. Tratamento e evolução dos idosos que sofrem infarto do miocárdio em relação aos mais jovens (adaptada de Mehta et al.)[7]

Menos tratamento	Mais complicações
Atendimento usual	Hipotensão
Hospital com menos recursos	Choque
Não cardiologista	Fibrilação atrial
Uso infreqüente de Aspirina®	Insuficiência cardíaca
Bloqueador β-adrenérgico	Acidente vascular cerebral
Procedimentos invasivos	Complicações não cardíacas
Reperfusão	Pneumonia
	Insuficiência renal

blema dentário ou artrite temporomandibular; e a dor epigástrica ou retroesternal que pode ser diagnosticada de forma errônea como devida à úlcera péptica ou à hérnia hiatal com refluxo esofágico. Muitas vezes, a dispnéia ou até o quadro de edema agudo dos pulmões são os principais achados clínicos do infarto agudo do miocárdio, estando presentes em cerca de 50% dos pacientes idosos.[5,6]

Outra dificuldade diagnóstica costuma ser o comportamento eletrocardiográfico. Os idosos com infarto agudo do miocárdio apresentam mais infra do que supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST), mais bloqueio completo de ramo esquerdo e mais uso de medicamentos que dificultam a identificação.[7] Apesar dessas limitações, o ECG constitui método diagnóstico obrigatório e extremamente útil frente à possibilidade de síndrome coronária aguda (Tabela I).

Desse modo, o comportamento dos marcadores bioquímicos assume grande importância. A fração miocárdica da creatinofosfoquinase (CK-MB) é o marcador mais utilizado, apesar das suas limitações. As troponinas cardíacas são mais sensíveis que os outros marcadores bioquímicos porque identificam pacientes com pequenas lesões miocárdicas. Estima-se que a dosagem das troponinas cardíacas permite identificar a síndrome coronária aguda em 30% dos pacientes que não revelam supradesnível do segmento ST e não desenvolvem elevação dos níveis de CK-MB. A dosagem da mioglobina (outro marcador) não deve ser realizada de modo isolado, uma vez que é pouco específica. Entretanto, por sua grande sensibilidade para a lesão muscular, tem muito valor quando ausente, pois afasta essa possibilidade.

Do ponto de vista prático, diante de um idoso com mal-estar ou alguma manifestação clínica recente, principalmente insuficiência cardíaca, é fundamental considerar síndrome coronária aguda como possível etiologia.

O reconhecimento das complicações é essencial para tentar melhorar a evolução. É imprescindível o seguimento clínico cuidadoso, com a verificação de modificações clínicas, como o aparecimento de sopros e alterações hemodinâmicas. O eco Doppler cardiograma tem muita utilidade e a monitorização hemodinâmica à beira do leito deve ser empregada em situações de instabilidade hemodinâmica. Os idosos são vulneráveis às arritmias, em especial à fibrilação atrial e aos atrasos de condução, incluindo os bloqueios de ramo e os atrioventriculares de grau avançado.

A insuficiência cardíaca surge em cerca de 50% dos casos. Entre seus principais desencadeantes, destacam-se isquemia, comprometimento miocárdico, arritmias, comprometimento valvar, hipertensão arterial e uso de medicamentos como antagonistas dos canais de cálcio e antiarrítmicos, que deprimem a função miocárdica.

A hipotensão pode ser desencadeada pela própria lesão miocárdica, pelas disfunções valvares, pelas arritmias e pelo infarto do ventrículo direito. Na experiência do nosso serviço, a hipovolemia é uma causa comum.[8] A ruptura miocárdica é mais comum nas mulheres idosas. O desconforto torácico vago e persistente pode indicar ruptura iminente. O choque cardiogênico também é mais freqüente entre os idosos e suas causas são semelhantes às da insuficiência cardíaca.

O infarto do ventrículo direito tem a mesma prevalência que a verificada entre os pacientes mais jovens. Entretanto, sua presença em pacientes com infarto inferior associa-se ao aumento de cinco vezes na mortalidade dos idosos. Por essa razão, tem importância fundamental o reconhecimento das evidências desse diagnóstico, caracterizadas por hipotensão arterial, elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas e achados eco Doppler cardiográficos.

Estratificação de risco

A estratificação de risco do paciente com dor ou desconforto torácico ou com outra sintomatologia su-

gestiva de síndrome coronária aguda objetiva verificar o risco imediato de óbito ou de infarto do miocárdio. Utiliza-se a idade, os achados do exame físico (freqüência cardíaca e pressão arterial), os dados eletrocardiográficos (infradesnível de ST) e a dosagem de enzimas cardíacas.[9,10] Considerando a necessidade de individualizar condutas, a verificação do risco auxilia na escolha da melhor estratégia terapêutica em cada caso.

Tratamento

O início precoce do tratamento é fundamental. Entretanto, sabe-se que, nos idosos, este é retardado e com freqüência insuficiente, contribuindo para a mortalidade excessiva. O alívio do desconforto inclui o controle da dor e das alterações hemodinâmicas.

A diferença fundamental na estratégia terapêutica das duas síndromes coronárias agudas[1,2] é que no IMcST objetiva-se a reperfusão precoce percutânea ou por trombólise caso não haja contra-indicações. No IMsST não se deve utilizar trombolíticos e o tratamento tem como base a estratificação de risco inicial. As peculiaridades da utilização dos vários recursos terapêuticos são discutidas a seguir.

Antiplaquetários e anticoagulantes

A Aspirina®, na dose inicial de 81 a 325 mg, deve ser utilizada com a maior rapidez possível, de preferência mastigada. Recentemente, estudos têm mostrado que a eficácia da Aspirina® não aumenta com a utilização de doses acima de 75 a 150 mg/dia (Tabela II). Entretanto, doses maiores estão relacionadas a aumento nos efeitos adversos gastrointestinais e sangramentos.[11] A ticlopidina e o clopidogrel (mais bem tolerado) são alternativas para a impossibilidade da utilização da Aspirina®. Grandes estudos têm demonstrado benefícios com o uso precoce do clopidogrel associado à Aspirina® em pacientes com idade média de 64 anos em angina instável e IMsST.[12]

Os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa são antiagregantes potentes. O abciximab está indicado para pacientes com IMsST em quem se planeja intervenção percutânea nas próximas 24h. Eptifibatide e tirofiban também são indicados para pacientes com isquemia resistente ou de alto risco definido por: idade superior a 75 anos; angina recente e prolongada; insuficiência cardíaca; infradesnível acentuado do segmento ST ou bloqueio de ramo desenvolvidos de forma aguda; taquicardia ventricular sustentada; elevação acentuada dos indicadores cardíacos.[13]

A heparina não fracionada tem indicação nos casos de IMcST nas primeiras 48h após o uso de rtPA. Recomenda-se a utilização mais prolongada para os pacientes com risco elevado de tromboembolia sistêmica ou venosa (fibrilação atrial, trombo visível e infarto extenso). Nos casos com angina instável ou IMsST, dá-se preferência para a heparina de baixo peso molecular. As mais utilizadas são a dalteparina e a enoxaparina (em *bolus* de 30 mg por via endovenosa e 1 mg por via subcutânea a cada 12h). Entretanto, a sua utilização aumenta o risco de sangramento em idosos. Para a redução desses riscos, utiliza-se ajustes das doses de enoxaparina de acordo com a idade e a função renal (Tabela III).[14]

Tabela III. Ajustes da dose de enoxaparina de acordo com a idade e a função renal[14]

Idade < 75 anos	1 mg/kg a cada 12h
Idade > 75 anos	0,75 mg/kg a cada 12h
Depuração de creatinina < 30 ml/min	1 mg/kg a cada 24h

A varfarina está indicada na fase crônica para pacientes que não toleram Aspirina® ou que apresentam alto risco de tromboembolia. A combinação de varfarina com Aspirina® é controversa, podendo ser benéfica, de acordo com o estudo WARIS-II.[15] Entretanto, a associação pode aumentar o risco de sangramento, principalmente em pacientes idosos. Assim, a combinação varfarina/Aspirina® é pouco utilizada na prática clínica.

β-bloqueadores

Em idosos com quadro clínico hiperdinâmico de taquicardia e hipertensão, submetidos ou não à terapêutica trombolítica, o uso endovenoso precoce do metropolol (infusão lenta em *bolus* de 2 a 5 mg a intervalos de 5 minutos até a dose de 15 mg) ou atenolol é benéfico e reduz a mortalidade de modo mais acentuado que em pacientes mais jovens.[16-19] Portanto, o receio de sua utilização somente em função da idade não tem fundamento. Da mesma forma, a utilização crônica por via oral de propranolol, timolol e metoprolol demonstrou ser eficiente em idosos para a prevenção secundária após o infarto, desde que respeitadas as contra-indicações clássicas.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Embora o uso precoce desses fármacos esteja indicado em pacientes com infarto do miocárdio anterior extenso, insuficiência cardíaca ou fração de ejeção inferior a 40%, não há confirmação de benefícios dessa indicação nos indivíduos de idade muito avançada.[20] Na fase crônica, por outro lado, os benefícios da utilização

desses fármacos em idosos são confirmados com as mesmas indicações que para os pacientes mais jovens.[21,22] Recomenda-se, portanto, o início do tratamento após o evento agudo, considerando a maior suscetibilidade dos idosos à hipotensão e alterações dos níveis de creatinina e de potássio.

Nitratos

Esses fármacos são indicados para o controle da dor isquêmica e da insuficiência cardíaca. Além disso, o uso da nitroglicerina na fase aguda (0,4 mg sublingual, 0,5 a 2 mg transdérmico ou 10 a 200 mg/min por via endovenosa) parece conferir aos idosos benefícios prognósticos quanto ao desenvolvimento de disfunção ventricular.[20] Deve-se evitar redução excessiva da pressão arterial.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Esses fármacos não podem ser recomendados para uso rotineiro na fase aguda, principalmente os diidropiridínicos, como a nifedipina. O diltiazem pode ser útil em pacientes com IMsST. A utilização crônica de verapamil e diltiazem pode ser uma alternativa ao uso de β-bloqueadores para pacientes com boa função ventricular e sem alterações da condução.

Antiarrítmicos

Nas taquiarritmias mais graves ou acompanhadas por instabilidade hemodinâmica, indica-se a cardioversão elétrica. Na fase aguda, as melhores opções para o controle medicamentoso dessas arritmias são lidocaína, procainamida e amiodarona. Os idosos são mais suscetíveis à intoxicação pela lidocaína. Desse modo, esses medicamentos não devem ser indicados para a profilaxia de arritmias, bem como para o tratamento de extra-sistolia ventricular isolada, em pares ou taquicardia ventricular não sustentada.

Na fase crônica, os pacientes com risco elevado de morte por arritmia devem ser identificados e o implante de cardioversor/desfibrilador parece ser a melhor opção terapêutica. Esse grupo de pacientes é composto por pacientes que desenvolveram episódios prévios de fibrilação/taquicardia ventricular ou por aqueles em quem se observou arritmia ventricular freqüente e complexa e redução da fração de ejeção. Nos últimos, deve-se realizar estudo eletrofisiológico para avaliar se a arritmia pode ser induzida e se é suprimida por medicamentos antiarrítmicos, que poderão ser utilizados caso essa resposta seja positiva. Nas bradiarritmias sintomáticas, provocadas por bradicardia sinusal ou bloqueios atrioventriculares de segundo grau Mobitz tipo I ou de terceiro grau com QRS estreito, pode-se usar a atropina endovenosa. Na ausência de resposta, em bloqueios mais avançados ou em bloqueios de ramo desenvolvidos durante a evolução, indica-se o implante de marca-passo temporário.

Trombolíticos

Em idosos, a terapêutica fibrinolítica já foi considerada benéfica por alguns pesquisadores e, em contrapartida, sem benefícios ou perigosa por outros. No estudo sueco RIKS-HIA, que investigou os efeitos na mortalidade em um ano e as complicações hemorrágicas graves da terapêutica fibrinolítica em pacientes não selecionados com IMcST e idade igual ou superior a 75 anos, observou-se redução relativa de 13% na mortalidade e nas complicações hemorrágicas.[23] O efeito pareceu ser homogêneo entre todos os subgrupos com base em idade, gênero, fatores de risco coronário e manifestações prévias de doença. Assim, de acordo com esse estudo, não há razão para evitar a terapêutica trombolítica em idosos, pelo menos em pacientes com idade inferior a 85 anos.

Reperfusão percutânea

Segundo o estudo PAMI (Primary Angioplasty in Acute Myocardial lnfarction), nos idosos, principalmente do sexo feminino, parece ser vantajoso o uso da reperfusão percutânea em relação ao do trombolítico (rtPA).[24] O GUSTO IIb, que comparou a angioplastia primária ao tratamento trombolítico, mostrou redução significante de eventos (9,6% *versus* 13,7%) nos pacientes com IMcST submetidos à angioplastia primária, inclusive nos idosos acima de 70 anos.[25] Os dois tratamentos podem ser combinados quando há ausência de resposta aos trombolíticos. Os resultados da reperfusão percutânea dependem da rapidez da sua realização e da capacitação da sua equipe, uma vez que os idosos são mais suscetíveis a complicações. O uso de *stent* parece oferecer benefícios adicionais. A reperfusão percutânea (bem como a cirúrgica) proposta para o tratamento do choque cardiogênico não é vantajosa para os pacientes com idade superior a 75 anos.

Uma estratégia agressiva, ou seja, a indicação de estudo cinecoronariográfico precoce, é justificada quando se espera benefícios da reperfusão miocárdica. Nos idosos com angina instável ou IMsST, a estratégia agressiva é justificada, pois estudos sugerem haver benefícios na evolução em curto e médio prazos com a reperfusão percutânea precoce. Nos casos com IMcST, o estudo cinecoronariográfico está indicado na fase aguda diante da existência de isquemia recorrente, instabilidade hemodinâmica ou complicações mecânicas com possibilidade de correção cirúrgica.

Recentemente, o estudo TACTICS-TIMI 18 comparou a estratégia invasiva precoce com a conservadora e demonstrou benefícios a favor da invasiva para pacientes idosos. Houve, inclusive, maior redução dos riscos para os mais idosos quando comparados aos mais jovens (redução do risco absoluto de 4,1% nos mais idosos *versus* 1% nos mais jovens).[13]

Controle de condições associadas

É comum a associação de enfermidades que devem ser controladas na fase aguda. A hipertensão arterial, se necessário, deve ser controlada com vasodilatadores por via endovenosa. A pressão arterial deve ser monitorizada e mantida em torno de 140/90 mmHg. É necessário o controle adequado da glicemia em diabéticos com insulina. Os hipoglicemiantes orais devem ser suspensos, pois as sulfoniluréias podem provocar a retenção de líquido e acarretar vasoconstrição, enquanto as biguanidas podem desencadear acidose lática, particularmente com o uso de contrastes iodados.

A retenção urinária é mais comum no idoso e pode ser exacerbada por derivados da morfina e por bloqueadores dos canais de cálcio. A agitação psicomotora pode ter várias causas, que devem ser lembradas para a conduta adequada (Tabela IV). Para as situações de agitação e delírio, o haloperidol é eficaz (1 a 10 mg repetidos em intervalos de 10 a 30 min). Entretanto, devido aos recentes relatos de aumento do intervalo QT e de *torsade de pointes*, deve-se evitar o uso de altas doses de haloperidol bem como seu emprego na vigência de hipotireoidismo e distúrbios eletrolíticos, e na associação com outro medicamento que aumente o intervalo QT.

Para a sedação, os benzodiazepínicos podem ser escolhidos conforme a duração do efeito desejado: midazolam para a ação de curta duração, clorazepam para a ação de média duração e diazepam para a ação de longa duração, sempre com atenção para a eventual depressão respiratória. Os barbitúricos e o propofol devem ser evitados em virtude da possibilidade de depressão miocárdica. Pode haver anemia na admissão ou durante a internação em decorrência de procedimentos. Recentemente, a transfusão sangüínea nesses pacientes tem sido relacionada a aumento no óbito e no índice de reinfarto. Portanto, os riscos e os benefícios da transfusão nas síndromes coronárias agudas têm que ser avaliados de maneira cuidadosa.[26]

Tabela IV. Causas comuns de agitação
Ansiedade, medo, pânico, psicose
Internação prolongada
Dor (retenção urinária, fecaloma etc.)
Infecção
Abstinência (diazepínicos, álcool etc.)
Lidocaína
Intoxicação digitálica
Hipoxemia
Distúrbio eletrolítico
Uremia
Tireotoxicose, hipoglicemia, Hiperosmolaridade
Doença cerebral
Demência

Considerações finais

Devido à gravidade das síndromes coronárias agudas nos idosos, a despeito do tratamento, a abordagem preventiva torna-se uma prioridade. O *Cardiovascular Health Study* verificou os preditores do primeiro infarto do miocárdio em idosos.[27] Em quase cinco anos de acompanhamento de 5.888 idosos, 12,8% sofreram o primeiro infarto do miocárdio. Idade, sexo masculino, pressão arterial sistólica e glicemia foram fatores que se associaram ao risco de infarto. Sugere-se, portanto, melhor controle da pressão sistólica e da glicemia. Associado ao tratamento medicamentoso, deve-se encorajar a prática de exercícios regulares e a manutenção de dieta saudável.

Resumo

As síndromes coronárias agudas nos idosos são mais freqüentes, mais graves e menos tratadas. O diagnóstico é dificultado pela freqüente ausência de sintomatologia clássica, sendo importante o ECG e a dosagem enzimática. O eco Doppler cardiograma é fundamental no infarto inferior para reconhecimento de comprometimento de ventrículo direito, cuja presença aumenta em cinco vezes a mortalidade.

O tratamento precoce é fundamental, entretanto, este é retardado nos idosos. A idade avançada não deve ser uma contra-indicação para o emprego de qualquer tratamento. A Aspirina® tem comprovada eficácia nos idosos e a enoxaparina deve ter sua dosagem ajustada para a idade e para a função renal, diminuindo, assim, as complicações hemorrágicas. Os β-bloqueadores são benéficos e reduzem a mortalidade inicial e tardia. No IMcST, objetiva-se a reperfusão precoce ou por angioplastia ou por trombólise, devendo-se respeitar as contra-indicações. No IMsST deve-se estratificar o risco para se definir a abordagem terapêutica.

Bibliografia

1. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi Jr A. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol 2007; 89(4):e89-e131.
2. Acute Coronary Care in the Elderly, Part II. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Werf FV, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Circulation 2007; 115: 2570-89.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002;324:71-86.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106.
5. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G; GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest 2004;126: 461-69.
6. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. N Engl J Med 1984; 311:1144-7.
7. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. J Am Coll Cardiol 2001;38:736-41.
8. Pierri H, Ramires JAF, Wajngarten M, Giannini SD, Grinberg M, Bellotti G, Serro-Azul LG, Pileggi F. Estudo hemodinâmico à beira do leito em portadores de infarto agudo do miocárdio com mais de 60 anos de idade. Arq Bras Cardiol 1989; 53:267-70.
9. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000 Oct 24;102(17):2031-7.
10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000 Aug 16;284(7):835-42.
11. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-7.
12. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-7.
13. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy). Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
14. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477-88.
15. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Scand Cardiovasc J 2000; 34(2):168-71.
16. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998;280:623-9.
17. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985;6:199-226.
18. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986;11:57-66.
19. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 1981; 11:823-7.
20. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardioco. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after myocardial infarction: the GISSI-3 Trial. J Am Coll Cardiol 1996;27: 337-44.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al; the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
22. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342: 821-8.
23. Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segmentelevation myocardial infarction: one-year follow-up for large prospective cohort. Arch Intern Med 2003;163:965-71.
24. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. J Am Coll Cardiol 1995;25:370-7.
25. Metz BK, White HD, Granger CB, Simes RJ, Armstrong PW, Hirsh J, Fuster V, MacAulay CM, Califf RM, Topol EJ; Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Investigators. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-IIb trial. J Am Coll Cardiol 1998;31:1493-8.
26. Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2007 Apr 15; 99(8):1119-21.
27. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, O'Leary DH, Bryan RN, Anderson M, Lumley T. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Arch Intern Med 2001 May 14;161(9):1183-92.

Capítulo 5

Hipertensão Arterial no Idoso: o que é Diferente?

Roberto Dischinger Miranda
José Antonio Gordillo de Souza
José Campos Filho

Pontos-chave

- A hipertensão arterial é o principal fator de risco cardiovascular em idosos. Sua prevalência aumenta de forma dramática com a idade.
- As alterações da anatomia e da fisiologia vascular, assim como os hábitos de vida, são fatores determinantes importantes.
- A elevação isolada da pressão sistólica e da pressão de pulso é muito comum em idosos, sendo ambos os fatores de risco cardiovascular independentes.
- O tratamento da hipertensão arterial em idosos comprovadamente reduz a morbidade e a mortalidade cardiovascular.
- Ao se aferir a pressão arterial de um indivíduo idoso, deve-se aplicar a técnica correta e atentar para algumas peculiaridades que possuem maior freqüência nessa população, como pseudo-hipertensão, hipertensão do avental branco, hiato auscultatório e hipotensão ortostática.
- As lesões de órgãos-alvo, doenças cardiovasculares e comorbidades são mais freqüentes em idosos e devem nortear a escolha do anti-hipertensivo.
- Ainda existe falta de informações científicas sólidas em várias situações especiais em idosos, como para os idosos frágeis, demenciados ou portadores de múltiplas comorbidades, sendo fundamental a individualização.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera idosos, nos países em desenvolvimento, os indivíduos com 60 anos ou mais. Nesses países, um aumento na expectativa de vida somado a um aumento exponencial do número de idosos vem ocorrendo (Figura 1). No Brasil, essa tendência também está bem demonstrada.[1,2] Hoje, temos pouco mais de dezesseis milhões de idosos, correspondendo a 9% da população.

Os idosos têm maior incidência e prevalência de várias doenças crônicas, particularmente as doenças cardiovasculares. A principal doença crônica dos idosos é a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Um estudo epidemiológico com idosos residentes na cidade de São Paulo encontrou prevalência de HAS de 62%, sendo que mais de 60% destes eram portadores de hipertensão sistólica isolada (HSI).[3] Apenas 16% destes idosos hipertensos estavam com a pressão controlada.

A HAS é também o principal fator de risco cardiovascular em idosos, estando associada a condições bastante freqüentes, como doença arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular (DC eV), síndromes demenciais, insuficiência cardíaca (IC), doença renal terminal, doença arterial periférica, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção diastólica. Todas as faixas etárias apresentam aumento de risco cardiovascular associado à hipertensão, inclusive nos octogenários, conforme exemplificado na Figura 2.[4]

O tratamento da hipertensão arterial reduz o risco destas complicações catastróficas. Mesmo assim, em 10% dos idosos, o diagnóstico da HAS somente é feito após um evento clínico decorrente da pressão elevada por vários anos, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM).

A prevalência da HAS aumenta de modo progressivo com a idade (Figura 3). Em um estudo derivado do Framingham Heart Study, demonstrou-se que indivíduos que eram normotensos com idade entre 55 e 65 anos tiveram 90% de risco de se tornarem hipertensos (Figura 4). Apesar disso, os idosos apresentam menores índices de conhecimento, tratamento e controle da HAS.[5,6]

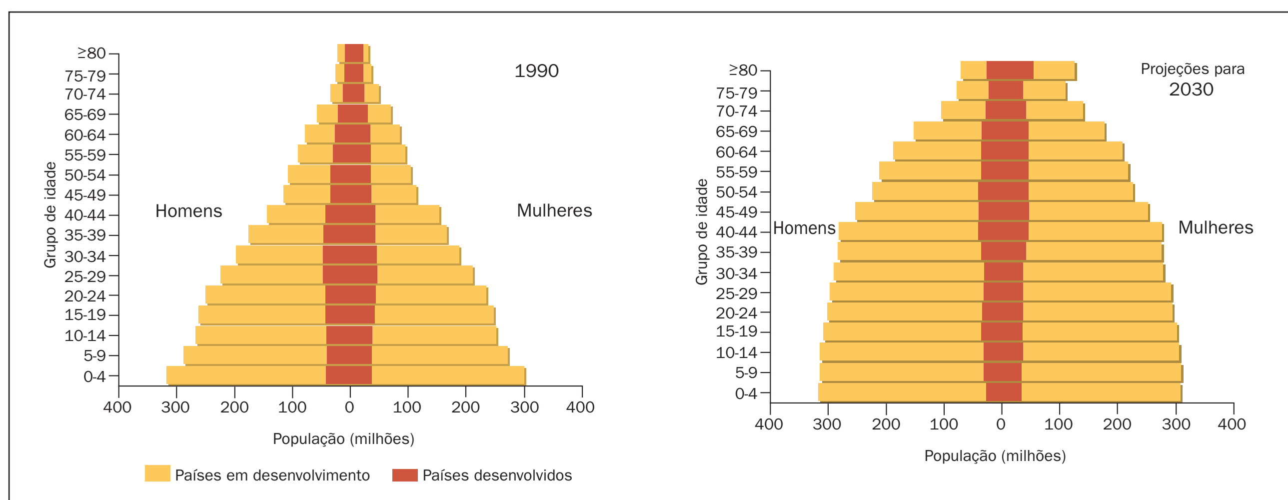


Figura 1. Distribuição da população mundial (1990 e 2030) para países desenvolvidos e em desenvolvimento, conforme grupo etário e sexo.
Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, Public Health and Aging. MMWR 2003;52(6):101-6.

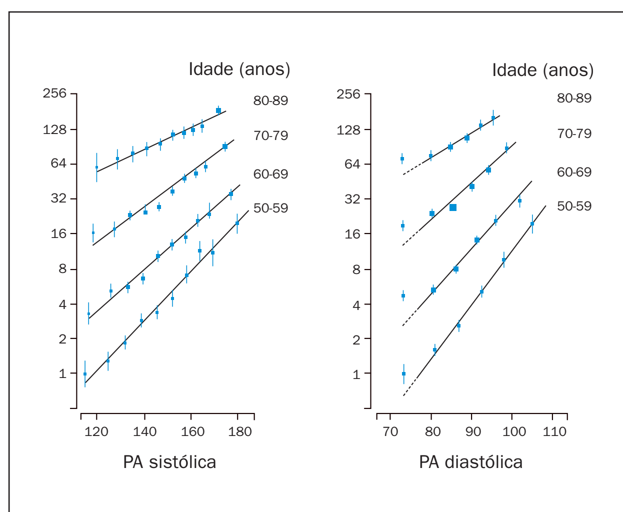


Figura 2. Mortalidade por acidente vascular cerebral em cada década de vida.
Adaptada de Lewington S, et al. Lancet 2002; 360:1903-13.[4]

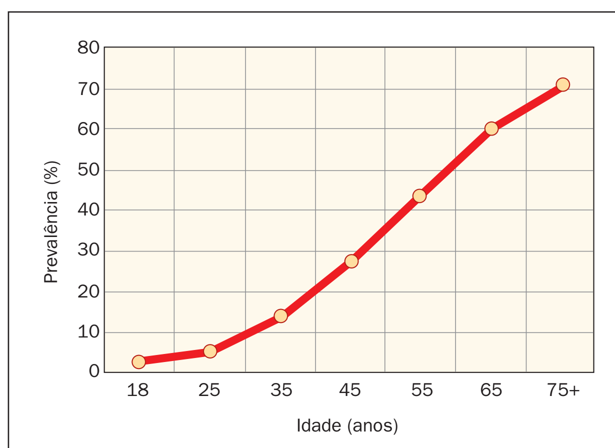


Figura 3. Prevalência da hipertensão arterial conforme a idade.
Adaptada de Wolz M, et al. Am J Hypertens. 2000 Jan;13:103-4.

Fisiopatologia do envelhecimento arterial

A aorta se expande durante a sístole ventricular, armazenando energia para se recolher durante a diástole e impulsionando o sangue para a periferia. A relação entre a variação de volume e a variação de pressão é o que define a complacência.

As alterações das propriedades vasculares da aorta, que ocorrem com o envelhecimento, têm importante papel na gênese e na progressão da HAS.[7] O fluxo de sangue na aorta, vindo do ventrículo esquerdo, é pulsátil e intermitente; porém, a liberação de sangue para a circulação periférica é contínua.

A distensão aórtica na sístole provoca uma onda que se propaga pela aorta e seus ramos, que é chamada de onda de pulso. O pulso gerado nos vasos periféricos é resultado desta onda de pulso, e não um reflexo direto do fluxo sangüíneo. Ao chegar na periferia e bifurcações, a onda bate e volta, formando a chamada onda reflexa, que retorna a circulação central, interferindo na fisiologia aórtica.

Com o envelhecimento, ocorre enrijecimento dos grandes vasos e conseqüente redução da complacência.[8] Desta forma, para um mesmo volume ejetado pelo ventrículo esquerdo, ocorre variação maior da pressão arterial sistólica.

O enrijecimento arterial leva também a um aumento da velocidade da onda de pulso (VOP), que pode

Figura 4. Risco a longo prazo de desenvolvimento de hipertensão em indivíduos normotensos de 55 a 65 anos.
Adaptada de Vasan RS, et al. JAMA. 2002; 287:1003-10.

mais que dobrar ao longo da vida.[9] Enquanto nos indivíduos jovens a onda reflexa atinge a aorta ascendente no início da diástole, nos idosos, a onda reflexa retorna à aorta ascendente durante a sístole, contribuindo para uma elevação adicional da pressão sistólica,[10] chegando a ser responsável por 20% da PAS central.[11,12] A perda da onda reflexa na protodiástole faz com que a pressão diastólica permaneça igual ou diminua.

A pressão de pulso, que é a diferença entre a pressão arterial sistólica e a diastólica, desta forma, tende a aumentar com a idade. O aumento da pressão de pulso já foi identificado como sendo um importante fator de risco cardiovascular independente em idosos.[13,14]

Até mesmo em indivíduos altamente selecionados, sem doença cardiovascular, a pressão sistólica tende a subir durante toda a vida, ao passo que a pressão diastólica aumenta até os 55-60 anos e, então, seus níveis declinam de forma lenta (Figura 5). Assim, o aumento da prevalência de HAS no idoso ocorre principalmente devido ao aumento da freqüência de hipertensão sistólica isolada (HSI).

Diagnóstico

As V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial[16] recomendam que a medida da pressão arterial deve ser realizada em toda avaliação de saúde, independentemente da especialidade médica e também por profissionais não médicos, todos devidamente treinados. Esta recomendação é ainda mais enfática para idosos devido à alta prevalência de HAS.

Na primeira avaliação, a PA deve ser medida em ambos os membros superiores, utilizando sempre a medida de maior valor. O indivíduo deve ser investigado para a presença de doença arterial caso apresente diferenças de pressão entre os membros superiores maiores que 20 mmHg para pressão sistólica e 10 mmHg para pressão diastólica. Este fato deve ser observado com cuidado na população idosa, já que estes apresentam alta prevalência de doença arterial subclínica.

Deve-se realizar no mínimo três medidas com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas considerada a pressão arterial do indivíduo.[16] Todo idoso deve ter sua pressão arterial mensurada em pelo menos duas posições (supina, sentada e ortostática).

Os critérios diagnósticos e a classificação da PA no indivíduo idoso são os mesmos adotados para o adulto. Devemos destacar nos idosos o diagnóstico de HSI, muito prevalente nesta população. A Tabela I mostra a classificação da pressão arterial.[16,17]

Ao se medir a pressão arterial de um indivíduo idoso, deve-se atentar para algumas peculiaridades que possuem maior freqüência entre os idosos, conforme descrito na Tabela II.[18]

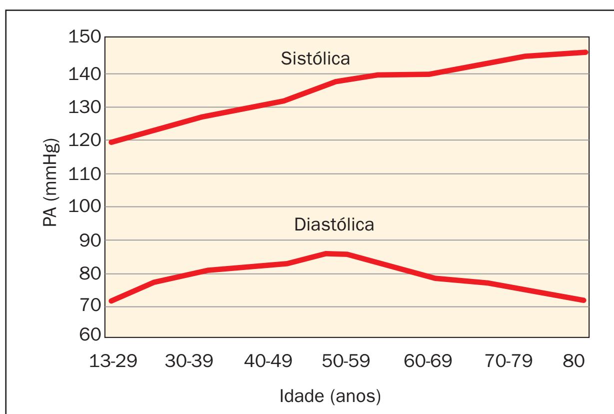


Figura 5. Pressão arterial em populacional americano, conforme a idade.
Adaptada de Burt VL, et al.[15]

Tabela I. Classificação da pressão arterial para adultos e idosos

Classificação (mmHg)	PAS (mmHg)		PAD
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120-129	ou	80-84
Limítrofe	130-139	ou	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	ou	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	ou	100-109
Hipertensão estágio 3	> 180	ou	> 110
Hipertensão sistólica isolada	> 140	e	< 90

Quando PAS e PAD situam-se em categorias diferentes, o paciente deve ser classificado pela mais alta. (Adaptado de: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – 2006; I Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatria - 2002).

Tabela II. Peculiaridades na medida da PA e diagnóstico da HAS no idoso

Peculiaridade	Característica	Como evitar erro
Pseudo-hipertensão	Medida falsamente elevada devido à rigidez arterial	Manobra de Osler Medida intrarterial da PA
Hipertensão do avental branco	Medida elevada basicamente em serviços de saúde	Medidas repetidas no consultório Medida domiciliar MAPA, MRPA
Hiato auscultatório	Período silencioso entre primeira e terceira fases de Korotkoff	Inflar manguito 20-30 mmHg acima da PAS, palpando pulso radial para garantir que está ouvindo o primeiro som de Korotkoff
Hipotensão ortostática (HO)	Redução $\geq$ 20 mmHg na PAS	Medir sempre a PA em 2 posições

MAPA: monitorização ambulatorial da PA; MRPA: monitorização residencial da PA; Manobra de Osler: é positiva se a artéria radial permanece palpável mesmo após não estar mais pulsátil, porque o manguito está insuflado com pressão superior a PAS.
Adaptado de Miranda RD, et al.[18]

Entre os métodos complementares para a avaliação da pressão arterial, destacam-se a MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) e a MRPA (monitorização residencial da pressão arterial), que permitem o diagnóstico de hipertensão do avental branco, hipertensão mascarada, avaliação da eficácia terapêutica, avaliação da hipertensão arterial resistente e da suspeita de episódios sintomáticos de hipotensão arterial. Vale ressaltar que os idosos apresentam, com a utilização destes métodos, aceitação e aderência semelhante aos adultos.

Investigação clinicolaboratorial

Os objetivos principais da avaliação clinicolaboratorial do paciente hipertenso são:

- Confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial: o correto diagnóstico e a classificação são fundamentais para o planejamento terapêutico.
- Identificar outros fatores de risco cardiovasculares: no idoso é freqüente a associação de fatores de risco, que em conjunto levam a um risco elevado. A própria idade é o principal fator de risco.
- Avaliar lesões em órgãos-alvo e presença de doenças cardiovasculares: sua prevalência é maior em idosos.
- Diagnosticar doenças associadas e causas de hipertensão secundária: várias comorbidades têm implicações na abordagem e tratamento da HAS. A avaliação do indivíduo como um todo é importante para se avaliar as reais prioridades clínicas.
- Estratificar o risco cardiovascular global do paciente: baseado neste é que será realizado o planejamento terapêutico.

A avaliação inicial deve ser realizada por meio de história clínica detalhada e exame físico minucioso enfatizando a procura por fatores de risco cardiovasculares e lesões de órgão-alvo.

Os idosos, seja pelo tempo mais longo de HAS ou pela soma de fatores de risco, possuem maior prevalência de lesões de órgãos-alvo, como alterações no fundo do olho, insuficiência renal, doença cardiovascular, HVE e aterosclerose periférica. A pesquisa das lesões em órgãos-alvo é fundamental nos hipertensos idosos.

A avaliação laboratorial inicial do idoso deve incluir urina tipo I, sódio, potássio, creatinina, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides, ácido úrico, hemograma, TSH, raio X de tórax, eletrocardiograma e fundoscopia.

Outras avaliações devem ser realizadas como rotina ou na dependência dos fatores de risco individuais e resultados dos exames iniciais.[17,19] Entre as que utilizamos na prática, podemos citar:

- **Microalbuminúria:** em urina de 24 horas ou amostra isolada (relação albumina/creatinina). Realizar principalmente em hipertensos diabéticos ou com síndrome metabólica ou, ainda, naqueles com três ou mais fatores de risco.
- **Teste de tolerância oral a glicose:** em pacientes com glicemia de jejum alterada (entre 100 e 125 mg/dl).
- **Depuração de creatinina:** a creatinina sérica em idosos comumente não reflete de maneira confiável a função renal. É recomendado o cálculo da depuração de creatinina plasmática, estimado pela fórmula de Cockcroft e Gault,[20] como segue abaixo:

$$\text{Homens} = [(140\text{-idade}) \times \text{Peso}] / (\text{Creatinina sérica} \times 72)$$

$$\text{Mulheres} = [(140\text{-idade}) \times P \times 0{,}85] / (CrS \times 72)$$

- **Ecocardiograma:** para pesquisa de HVE, avaliação da função sistólica e diastólica global e segmentar em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca ou com alteração no eletrocardiograma.

- **Avaliação de comorbidades e síndromes geriátricas**: em uma consulta de rotina, muitas vezes não temos a real dimensão da gravidade das comorbidades e seu impacto sobre o *status* funcional do paciente idoso, que pode ter implicação direta sobre a conduta terapêutica. Porém, podem ser reveladas com a aplicação de algumas escalas validadas.[21] Entre as comorbidades e os respectivos testes, destacam-se:
  - depressão (GDS – Geriatric Depression Scale);
  - déficit cognitivo (Mini-Exame do Estado Mental, Teste do Relógio, Teste de Nomeação);
  - avaliação funcional (Atividades de Vida Diária – básicas e instrumentais).

Com adequado treinamento, estes testes são de aplicação relativamente rápida e simples.

- **Teste ergométrico**: útil na investigação de doença coronária em hipertensos com mais de um fator de risco,[22] oferecendo, além do traçado eletrocardiográfico no exercício, uma avaliação funcional da resposta pressórica e do condicionamento físico do paciente.

Tratamento

Ao longo das últimas duas décadas, as evidências favoráveis ao tratamento de idosos se acumularam.

Tratamento não-farmacológico

As mudanças no estilo de vida devem ser estimuladas também entre os idosos. Apesar do conceito difundido de que é muito difícil mudar hábitos de vida muito antigos, quando a abordagem é feita com bom senso, criando alternativas saudáveis e com esclarecimentos dos objetivos, é possível obter bons resultados. O trabalho em equipe multidisciplinar, quando possível, tem importante papel no sucesso das intervenções não-farmacológicas, assim como na adesão ao tratamento.

No estudo TONE (Trial of Non-pharmacologic Interventions in the Elderly),[23] idosos randomizados para restrição de sódio e/ou redução de peso em obesos tiveram maior probabilidade de suspensão da monoterapia em uso.

Dentre os hábitos de vida, a dieta ocupa um papel de destaque no tratamento e prevenção da HAS. Várias modificações dietéticas demonstraram benefícios sobre a pressão arterial (PA). Entre elas, podemos citar redução da ingestão de sal e álcool, redução de peso, maior consumo de potássio e, possivelmente, aumento no consumo de alguns micronutrientes como cálcio, assim como dieta vegetariana e suplementos de óleo de peixe.[24]

Entre as dietas padrão, podemos destacar a dieta denominada DASH com vários ensaios clínicos[25-27] mostrando reduções significativas da pressão arterial, comparáveis aos resultados tipicamente observados com fármacos anti-hipertensivos. A dieta DASH não requer grandes modificações nos hábitos individuais e revelou ser um tratamento simples, barato e eficaz para prevenção e tratamento da HAS.[28] A dieta DASH fornece um conjunto de alimentos saudáveis, com equilíbrio de macro e micronutrientes, com aumento do consumo de frutas, vegetais e laticínios magros; inclui grãos integrais, oleaginosas, aves, peixes e contém quantidades menores de carne vermelha, doces e refrigerantes que a dieta habitual. Esta dieta leva a um menor consumo de gordura saturada e colesterol e ao aumento do aporte de proteínas, potássio, cálcio, magnésio e fibras.[29]

As pessoas sedentárias apresentam maior probabilidade de desenvolver hipertensão quando comparadas com as pessoas ativas fisicamente, o que é comprovado também em idosos.[29]

A atividade física deve ser individualizada, procurando observar alguns princípios: (1) fácil realização; (2) iniciar com exercícios de curta duração e baixa intensidade; (3) procurar desenvolver resistência, flexibilidade articular e força muscular sem provocar lesões; (4) pode-se fracionar a atividade ao longo do dia; (5) aumentar gradativamente o tempo e a intensidade do exercício[30].

Outros fatores incluem o controle do estresse e o abandono do tabagismo, que deve ser incentivado e abordado de forma agressiva se necessário, muitas vezes necessitando de intervenção farmacológica.

Adesão à terapêutica

A adesão ao tratamento anti-hipertensivo constitui um problema freqüente também nesta faixa etária, sendo um dos maiores desafios para o controle adequado, em larga escala, da hipertensão. A HAS é uma doença crônica, com longo curso assintomático, sem conseqüência imediata da suspensão do tratamento, que exige mudanças no estilo de vida e uso diário de medicamentos. Soma-se a isso a alta freqüência de comorbidades, a conseqüente polifarmácia e o maior risco de interações medicamentosas e de efeitos adversos na população geriátrica.

Desta forma, os pacientes devem ser educados em relação à doença durante as consultas médicas e, quando possível, em grupos com assistência multiprofissional. No início do tratamento e nos ajustes de dose pode-se conseguir melhor controle e adesão com a realização de retornos ambulatoriais freqüentes a cada três a quatro semanas.[31]

Por outro lado, os médicos demonstram maior condescendência com níveis ainda elevados de pressão, especialmente nos muito idosos.[32]

A escolha do anti-hipertensivo deve ser cuidadosa,

atentando-se para o número de tomadas diárias, interações medicamentosas e especialmente para os outros problemas de saúde do idoso, como cardiopatias, incontinência urinária e hipotensão ortostática.

A maioria dos idosos necessita de combinação de fármacos para o controle da pressão, especialmente da PAS. A terapia combinada com doses baixas de dois ou mais medicamentos, em geral, é mais eficaz e apresenta menos eventos adversos que a monoterapia em doses altas. Sugere-se a utilização, sempre que possível, de combinação fixa de anti-hipertensivos de tomada única diária, visando melhor adesão terapêutica.

Tratamento medicamentoso

Os benefícios do tratamento da HAS no idoso, por meio de grandes ensaios clínicos controlados, foram amplamente demonstrados, seja em casos de hipertensão sistodiastólica ou hipertensão sistólica isolada (Tabela III). Além da redução de eventos cardiovasculares maiores, evidências sugerem que o tratamento da hipertensão no idoso reduz também a incidência de déficit cognitivo e demência.[33,34]

Também entre os idosos, o tratamento deve ter como meta a redução da pressão arterial (PA) para níveis inferiores a 140 x 90 mmHg. Porém, em pacientes com níveis muito elevados de PA, valores de PA sistólica até 160 mmHg podem ser tolerados inicialmente.[16]

Não está bem estabelecido o nível mínimo tolerável da pressão diastólica, mas estudos sugerem que redução abaixo de 65 mmHg identifica o grupo de pior prognóstico,[35] devendo, sempre que possível, ser evitado.

Ao contrário dos jovens, os idosos possuem em média três a cinco doenças crônicas e somente 6% consideram-se livres de doenças.[3] As comorbidades são muito freqüentes em idosos e devem nortear a escolha do anti-hipertensivo, dando-se preferência para a escolha de anti-hipertensivos que beneficiem outras condições clínicas associadas (Tabela IV).

As interações medicamentosas devem ser ponderadas, frente à alta prevalência de polifarmácia nesta faixa etária e maior risco de eventos adversos.

Tabela III. Principais estudos clínicos de tratamento de HAS no idoso

Estudo	Pacientes	Intervenção	Resultados
MRC-Elderly[36]	4.396 pacientes, 65-74 anos, com PAS 160-209 e PAD < 115 mmHg Seguimento 5,8 anos	Placebo ou hidroclorotiazida/ amilorida ou atenolol, com alvo de PAS 150-160 mmHg	Redução no risco de AVC (25%) nos grupos de tratamento ativo. Redução no risco de AVC (31%), eventos cardiovasculares globais (35%) e coronários (44%) no grupo tratado com diuréticos
STOP-Hypertension[37]	1.627 pacientes, 70-84 anos, com PA $\geq$ 180x90 ou PAD > 105 mmHg Seguimento 2,1 anos	Placebo ou hidroclorotiazida/amilorida ou atenolol ou metoprolol ou pindolol, com alvo de PA < 160x95 mmHg	Redução no risco de AVC (47%), de eventos cardiovasculares globais (40%) e de mortalidade global (43%) nos grupos de tratamento ativo
STOP-Hypertension 2[38]	6.614 pacientes, 70-84 anos, com PA $\geq$ 180x105 mmHg Seguimento 2,2 anos	Tratamento convencional (diuréticos e β-bloqueadores) ou IECA (enalapril ou lisinopril) ou antagonistas de cálcio (felodipina ou isradipina), com alvo de PA < 160x95 mmHg	Não houve diferença na morbidade e na mortalidade cardiovascular entre os 3 grupos. Redução no risco de ICC (22%) e IAM (23%) no grupo tratado com IECA *vs.* bloqueador de cálcio
SHEP[39]	4.736 pacientes, $\geq$ 60 anos, com PAS 160-219 e PAD < 90 mmHg Seguimento 4,5 anos	Placebo ou clortalidona, associando-se atenolol ou reserpina s/n, com alvo de PAS < 160 mmHg ou diminuição de 20 mmHg se PAS inicial 160-179 mmHg	Redução no risco de AVC (36%), de eventos cardiovasculares globais (32%), de IAM (33%) e de ICC (49%), e redução da massa de VE (-13% *vs.* 6%)
Syst-Eur[40]	4.695 pacientes, $\geq$ 60 anos, com PAS 160-219 e PAD < 95 mmHg Seguimento 2 anos	Placebo ou nitrendipina, associando-se enalapril e/ou hidroclorotiazida s/n, com alvo de PAS < 150 mmHg, com redução de pelo menos 20 mmHg	Redução no risco de AVC (42%) e de eventos cardiovasculares globais (31%)
Syst-China[41]	2.394 pacientes, $\geq$ 60 anos, com PAS 160-219 e PAD < 95 mmHg Seguimento 2 anos	Placebo ou nitrendipina, associando-se captopril e/ou hidroclorotiazida s/n, para manter PAS < 150 mmHg, com redução de pelo menos 20 mmHg	Redução no risco de AVC (38%), de eventos cardiovasculares globais (37%) e de mortalidade total (39%) e cardiovascular (39%)

MRC-Elderly: Medical Research Council Trial in the Elderly; STOP- Hypertension: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; STOP- Hypertension 2: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2. SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe Trial; Syst-China: Systolic Hypertension in China Trial.
Adaptado de Miranda RD, et al.[17]

Tabela IV. Perfil de efeito dos anti-hipertensivos em outras doenças comuns no idoso

Classe de agente	Preferir em	Evitar em
Diuréticos tiazídicos	ICC, osteoporose	Incontinência urinária, prostatismo, gota
β-bloqueadores	ICC, insuficiência coronária (principalmente pós-IAM), taquiarritmias, migrânea, tremor essencial, hipertireoidismo	Bradiarritmias, broncoespasmo, insuficiência arterial periférica grave
Antagonistas dos canais de cálcio	Insuficiência arterial periférica, insuficiência coronária sintomática, HSI	ICC (exceto anlodipino e felodipino)
IECA e antagonistas da Ag.II	ICC, IAM ou AVC prévios, DM, IRC, microalbuminúria	IRC severa, estenose de artéria renal bilateral
β-bloqueadores	Prostatismo	Pouco utilizados. Cuidado adicional em hipotensão ortostática

A introdução do anti-hipertensivo deve ser feita com doses baixas e aumento gradual, porém sem perder de vista o alvo de PA desejado. No início do tratamento e nos ajustes de dose pode-se conseguir melhor controle e adesão com a realização de retornos ambulatoriais freqüentes a cada duas a quatro semanas.[42]

A análise crítica de recentes ensaios clínicos como ALLHAT,[43] ANBP-2,[44] LIFE,[45] VALUE[46] e ASCOT-BPLA[47] coloca em discussão a comparação entre "novos" e "antigos" agentes anti-hipertensivos. Baseado nas informações destes estudos, é sugerido que: (1) na ausência de indicação formal, os β-bloqueadores não representam opção anti-hipertensiva inicial para idosos; (2) este grupo etário, em geral, necessita de dois ou mais fármacos para controle pressórico adequado, e (3) controle pressórico precoce apresenta importante papel na prevenção cardiovascular.

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos em baixas doses são fármacos de primeira escolha como monoterapia nos idosos sem comorbidades.[39] Possuem baixo custo e benefícios cardiovasculares comprovados.[48] A indapamida, um derivado das sulfonamidas, apresenta a vantagem de não interferir no perfil glicêmico e lipídico.

Nos pacientes com insuficiência renal e *clearance* menor que 25 a 30 ml/min, deve-se optar pelos diuréticos de alça.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os antagonistas do cálcio diidropiridínicos e não-diidropiridínicos são fármacos seguros e já tiveram seus benefícios documentados;[40, 41, 49, 50] porém, alguns efeitos colaterais podem piorar sintomas relativamente freqüentes em idosos, como obstipação intestinal, edema de membros inferiores e aumento do volume urinário. A combinação com um IECA ou BRA, além do maior efeito anti-hipertensivo, é bastante eficaz em reduzir o risco de edema periférico.[51, 52]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) diminuem eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes de alto risco,[53-56] e mantêm sua eficácia nos idosos, apesar da diminuição fisiológica da reninemia com o envelhecimento. Idosos portadores de insuficiência cardíaca também toleram as doses altas recomendadas dos IECA. Atenção deve ser dada ao risco de hiperpotassemia, especialmente se associado a um diurético poupador de potássio ou em pacientes com IRC. Tosse e alteração do paladar são eventos adversos que podem limitar seu uso em idosos.

β-bloqueadores

Os β-bloqueadores devem ser usados em todos os idosos portadores de insuficiência coronária (principalmente após infarto) ou insuficiência cardíaca, exceto nos casos com real contra-indicação (como no broncoespasmo, insuficiência arterial periférica grave ou IC descompensada). Não são indicados como monoterapia inicial em idosos sem comorbidades, visto que, de forma isolada, falharam em mostrar benefícios cardioprotetores nesta população.[57,58] Os β-bloqueadores menos lipossolúveis, como metoprolol e bisoprolol, devem ser preferidos pelo menor risco de efeito colateral no sistema nervoso central (depressão, sonolência, confusão e distúrbio do sono).

Bloqueadores do receptor de angiotensina II

Os antagonistas da angiotensina II são os que apresentam menor risco de efeitos colaterais. Estudos clínicos, que incluíram grande número de idosos, demonstraram a segurança e os benefícios desta classe em hipertensos.[59-63] As indicações e as precauções são semelhantes às dos inibidores da ECA.

Outras classes

Outros fármacos têm seu uso restrito em idosos pelo alto risco de efeitos colaterais. Os simpatolíticos de ação central podem causar sonolência, déficit de memória, depressão e alucinações, enquanto os de ação periférica apresentam alto risco de hipotensão ortostática. Além disso, em uma análise interina de um grande estudo, o α-bloqueador doxazosin apresentou maior risco de insuficiência cardíaca que a hidroclorotiazida.[65] Portanto, devem ser usados em casos em que há contra-indicação aos outros fármacos ou em hipertensos severos, nos quais a associação das outras classes não foi suficiente. Os medicamentos desta classe devem ser utilizados com cuidado, iniciando com doses baixas e ajuste lento até a menor dose eficaz ou maior dose tolerada. Nos casos de HA refratária associada à IC e com contra-indicação aos IECA ou BRA, a hidralazina pode ser utilizada em associação com nitratos.

Situações especiais em idosos

Ainda existem dúvidas em relação ao tratamento farmacológico de pacientes especiais pouco representados nos ensaios clínicos, como aqueles com mais de 80 anos, portadores de múltiplas comorbidades e os idosos frágeis.[66]

Muito idosos

Evidências anteriores sugeriam que o tratamento de indivíduos com mais de 80 anos reduz eventos cardiovasculares, principalmente AVC, porém sem impacto sobre a mortalidade.[67-69] O estudo Hypertension in the Very Elderly trial (HYVET)[70] foi interrompido porque o tratamento com perindopril e indapamida demonstrou redução tanto de AVC como da mortalidade global. Os autores reconheceram, porém, que os idosos incluídos no estudo eram mais saudáveis que os que vemos em nossos consultórios e ambulatórios. Nos muito idosos, em nossa opinião, ainda prevalece a individualização do tratamento.

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que idosos com PA mais baixa apresentam menor sobrevida.[70,71] Níveis pressóricos mais baixos podem não estar diretamente relacionados a tais achados, mas sim serem um marcador de um estado patológico subclínico.

Não há motivo para suspender tratamento bem-sucedido em curso simplesmente porque o paciente passou de certa idade. Deve-se sempre reavaliar doses e a presença de hipotensão.

A terapia anti-hipertensiva nos muito idosos deve considerar de maneira cuidadosa a presença de lesões de órgãos-alvo, comorbidades não cardiovasculares, condição geral do paciente, possibilidade de pseudo-hipertensão e de hipertensão do avental branco, risco de hipotensão postural e severidade da HAS, além de ser discutida individualmente, respeitando-se a autonomia do paciente. Desta forma, seguramente haverá bons resultados na relação risco-benefício.

Distúrbio cognitivo e HAS

A HAS é um importante fator de risco para doenças cerebrovasculares, apresentando correlação positiva com declínios cognitivos e demência.[72,73]

Estudos sugerem que a hipertensão arterial, quando mal controlada na meia-idade, pode resultar em problemas de função cognitiva ou demência em idosos,[74,75] mostrando que a relação entre pressão arterial e demência pode ser dependente de longo prazo.

No estudo Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE),[76] a hipertensão leve a moderada e o prejuízo da função cognitiva (Mini-Exame do Estado Mental com escore 24 a 28) associaram-se a risco elevado de demência e eventos cardiovasculares, sendo que houve menor declínio da função cognitiva no grupo tratado com candesartan em comparação ao controle, tratado com outras classes de anti-hipertensivos.

O estudo Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)[33] avaliou pacientes com idade de 60 anos ou mais com hipertensão sistólica isolada, e demonstrou que o tratamento com nitrendipina, em associação ou não com enalapril e hidroclorotiazida, *versus* placebo, reduziu de forma significante a incidência não somente de AVC e complicações cardiovasculares, como também de demência vascular e de DA. Por outro lado, o Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS),[34] utilizando perindopril e indapamida em indivíduos com evento cerebral prévio, obteve redução de demência secundária a acidentes vasculares cerebrais recorrentes.

Os resultados dos estudos até agora publicados parecem indicar benefício do tratamento anti-hipertensivo em relação ao aparecimento e à progressão de distúrbios cognitivos, principalmente por demência vascular, mas também por doença de Alzheimer; porém, ainda existem vários aspectos desta associação a serem estudados.

Pressão arterial diastólica na HSI

Para o controle adequado da HSI, a PAD com freqüência fica abaixo dos níveis recomendados de 80 a 85 mmHg. Estudos demonstraram que a redução abaixo de 65 mmHg no mínimo identifica o grupo de pior prognóstico, devendo, sempre que possível, ser evitado.[35,77]

Hipotensão ortostática e pós-prandial

Devido à menor resposta dos barorreceptores à hipotensão, os idosos estão mais propensos à hipotensão ortostática (HO) e pós-prandial. Em torno de 20% dos idosos apresentam HO, e aproximadamente 30% dos idosos institucionalizados têm hipotensão após as refeições.[78]

A própria HAS não-controlada, assim como a maioria dos anti-hipertensivos, pode provocar ou piorar a HO. Medidas não-farmacológicas devem ser orientadas, destacando-se a importância de hidratação adequada, levantar-se lentamente, elevação da cabeceira e uso de meias elásticas. Nos casos de hipotensão pós-prandial, evitar refeições copiosas, grande consumo de álcool e carboidratos e exercícios após as refeições. Muitas vezes, o controle adequado da pressão arterial reverte a HO.[79] Deve-se ainda ter cuidado com o uso de certos medicamentos, como diuréticos (pelo risco de depleção de volume), simpatolíticos, nitratos e antidepressivos tricíclicos.[80]

Resumo

Assim como na população mais jovem, a hipertensão arterial (HAS) em idosos está associada a um importante aumento nos eventos cardiovasculares e conseqüente diminuição da sobrevida. Inúmeros estudos demonstraram os benefícios do tratamento da HAS neste grupo etário, com redução significativa dos desfechos desfavoráveis e melhora na qualidade de vida. Tanto o tratamento medicamentoso como o não-farmacológico devem ser empregados, sempre considerando o indivíduo, suas comorbidades e expectativas. As modificações de estilo de vida podem ter ótimos resultados, desde que bem orientadas, especialmente por meio de equipe multidisciplinar. O uso de fármacos em combinação fixa é uma necessidade para os idosos, melhorando a aderência e a eficácia anti-hipertensiva e reduzindo os efeitos colaterais. Existem ainda subgrupos não contemplados nos grandes ensaios como, por exemplo, os idosos frágeis e os muito idosos, nos quais o tratamento deve ser feito com bom-senso e de forma individualizada.

Bibliografia

1. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/imagem/idb2004.jpg. Acessado 11/10/2006.
2. Beltrão KI, Camarano AA, Kanso S. Dinâmica populacional brasileira na virada do século XX. Rio de Janeiro: Ipea, 2004 (Texto para discussão nº 1.034).
3. Ramos LR, Toniolo Neto J, Cendoroglo MS, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. Rev Saúde Pública 1998; 32(5):397-407.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349):1903-13.
5. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med 345(7):479-86.
6. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. Hypertension 2007; 49:69-75.
7. Wei JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med 1992; 327:1735-40.
8. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older americans. Hypertension 2000; 35:1021-4.
9. Avolio AP, Chen S, Wang R, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation 1983; 68:50.
10. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation 1993; 88: 1456.
11. Miyashita H, Ikeda U, Irokawa M, et al. Importance of aortic wave reflection in age-associated central blood pressure changer in nonhypertensive humans. J Am Geriatr Soc 1995; 43:1069-70.
12. Kohara K, Igase M, Takata Y, et al. Contribution of reflection of pressure wave on central systolic blood pressure in older hypertensive patients. J Am Geriatr Soc 1999; 47:499.
13. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. JAMA 1999; 281:634-9.
14. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, O'Leary DH, Bryan RN, Anderson M, Lumley T. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. Arch Intern Med 2001; 161(9):1183-92.
15. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25:305-13.
16. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial. Rev Bras Hipertens 2006; 13(4): 256-312.
17. I Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatria da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Hipertensão arterial sistêmica. Arq Bras Cardiol 2002; 79 Suppl I:24-33.
18. Miranda RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Toniolo-Neto J. Hipertensão arterial no idoso: Peculiaridades na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hipertens 2002; 9(3):293-300.
19. Miranda RD, Gagliardi AMZ. Avaliação cardiológica do idoso assintomático. In: Liberman A, et al. (ed.). Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica. 1ª. ed. Barueri: Manole, 2005. p.75-84.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16(1):31-41.
21. Costa EFA. Avaliação Geriátrica Ampla (AGA). In: Liberman A, et. al (ed.). Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica. 1.ed. Barueri: Manole, 2005. p.59-74.
22. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. Arq Bras Cardiol 2002; 78 (Suppl II).
23. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al, for the TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). JAMA 1998; 279:839-46.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of

High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19):2560-72.
25. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med 1997; 336(16):1117-24.
26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344(1):3-10.
27. McGuire HL, Svetkey LP, Harsha DW, Elmer PJ, Appel LJ, Ard JD. Comprehensive lifestyle modification and blood pressure control: a review of the PREMIER trial. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004; 6(7):383-90.
28. Miranda RD. Dieta DASH. In: Brandão AA, et al. (Eds) Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2006.
29. Burke V, et al. Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. J Clin Epidemiol 1992; 45:1061.
30. Gravina CF, Grespan SM, Borges JL. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão no idoso. Rev Bras Hipertens 2007; 14(1): 33-6.
31. Miranda RD, Moreira KECS, Gagliardi AMZ, Guarnieri AP, Ramos LR. Is it possible to improve treatment of severe hypertension? An experience of group assistance. Gerontology 2001; 47 (suppl 1):397.
32. Hajjar I, Miller K, HirthV. Age-related bias in the management of hypertension: A national survey of physicians' opinions on hypertension in elderly adults. Journal of Gerontology 2002; 57A(8): M487–M491.
33. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162(18):2046-52.
34. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerbrovascular disease. Arch Intern Med 2003; 163:1069-75.
35. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Int Med 1999; 159:2004-9.
36. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304:405-12.
37. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester Po. Morbity and mortality in the Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338:1281-5.
38. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Older Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354(9192): 1751-6.
39. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.
40. Staessen JA, Fagard, R. Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patiente with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757-64.
41. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1998; 16:1823-9.
42. Miranda RD, Moreira KECS, Gagliardi AMZ, Guarnieri AP, Ramos LR. Is it possible to improve treatment of severe hypertension? An experience of group assistance. Gerontology 2001; 47 (S1): 397.
43. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensine-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2000; 288:2981-97.
44. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583-92.
45. Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
46. Julius S, Kieldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2022-31.
47. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895-906.
48. ALLHAT Collaborative Research Group Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosina vs chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283:1967-75.
49. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356(9227):359-65.
50. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356(9227):366-72.
51. Miranda RD, Mion-Jr D, Rocha JC, Kohlmann-Jr O, Luna-Filho B, Gomes MAM, Saraiva JFK, Amodeo C. Efficacy and tolerability of ramipril/amlodipine combination versus amlodipine monotherapy. The ATAR (Assessment of combined Therapy of Amlodipine/Ramipril) double blind study. 17th European Meeting on Hypertension, Poster 1448, Milan 2007.
52. Kohlmann Jr O, Kohlmann NEB, Batiats MC, Mion Jr D, Ortega K, Rocha JC, Rocha AT, Abib E, Oigman W. Estudo multicêntrico brasileiro da eficácia e tolerabilidade da associação de anlodipino e enalapril em formulação galênica única no tratamento da hipertensão leve a moderada. J Bras Nefrol 2002; 22(sup 4): 1-16.
53. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356(9246):1955-64.
54. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611-6.
55. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. Lancet 2006; 368:581-8.

56. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358:1033-41.
57. Calberg B, Samyuelson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-9.
58. Lindholm LH, Calberg B, Samyuelson O. Should b-blocker remain a first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545-53.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Eng J Med 2001; 345:851-60.
60. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keanne WF, Mitch WE, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345(12):861-9.
61. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
62. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – A review. Blood Pressure 2006; 15: 71-9.
63. Kjeldsen SJSE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, Mclnnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363:2022-31.
64. Mochizuki S, Dohlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Toniguchi I, Otha M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, for the JIKEI Heart Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet 2007; 369:1431-9.
65. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283(15):1967-75.
66. Lima LG, Ferriolli E, Moriguti JC, Lima NKC. Aspectos controversos no tratamento da hipertensão no idoso: fragilidade, distúrbios cognitivos e octogenários. Rev Bras Hipertens 2007; 14(1): 42-5.
67. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekbom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999; 353(9155):793-6.
68. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the hypertension in the very elderly trial (HYVET–PILOT). J Hypertens 2003; 21:2409-17.
69. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. Hypertension 2005; 45:907-13.
70. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358.
71. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. J Am Geriatr Soc 2007; 55:383-8.
72. Hanon O, Seux ML, Lenoir H, et al. Hypertension and dementia. Curr Cardiol Rep 2003; 5(6):435-40.
73. Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Rigaud AS, Forette F. Prevention of dementia and cerebroprotection with antihypertensive drugs. Curr Hypertens Rep 2004; 6(3):201-7.
74. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005; 4(8):487-99.
75. Birkenhager WH, Forette F, Staessen JA. Dementia and antihypertensive treatment. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13(2):225-30.
76. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am J Hypertens 2005; 18(8):1052-9.
77. Freitas EV, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Qual a pressão arterial diastólica aceitável no tratamento de hipertensão sistólica isolada? Rev Bras Hipertens 2007; 14(1): 25-8.
78. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, La Baw F, Tell GS. CHS Collaborative Research Group. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. Hypertension 1992; 19(6 Pt 1):508-19.
79. Miranda RD, Perrotti TC, Moraes GVO, Guarnieri AP, Povinelli BMS, Cendoroglo MS, Toniolo J, Ramos LR. Evolução da hipotensão ortostática em idosos hipertensos, após o controle pressórico. Arq Bras Cardiol 2001; 77(2):325.
80. Wanjgarten M, Serro-Azul JB, Maciel LG. Abordagem das hipotensões ortostática e pós-prandial. Rev Bras Hipertens 2007; 14(1).

Capítulo 6

Insuficiência Cardíaca no Idoso: Qual a Diferença?

Felicio Savioli Neto
Jairo Lins Borges
Neire N. F. Araújo

Pontos-chave

- A insuficiência cardíaca, síndrome clínica pouco freqüente na população geral, afeta predominantemente os idosos.
- O envelhecimento está associado a importantes alterações cardiovasculares, que comprometem a reserva cardíaca e predispõem os idosos a desenvolverem insuficiência cardíaca.
- Tais alterações influenciam a fisiopatologia da insuficiência cardíaca e modificam as propriedades farmacológicas da maioria dos agentes terapêuticos, dificultando o diagnóstico e complicando o tratamento.
- As principais diferenças que distinguem a insuficiência cardíaca na população geriátrica incluem: maior proporção de mulheres, hipertensão arterial como etiologia mais comum, manifestações clínicas atípicas, comorbidades freqüentes, modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos e maior proporção de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.
- A mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores nos idosos com insuficiência cardíaca, em comparação com os mais jovens.

Introdução

A insuficiência cardíaca é síndrome grave, de natureza progressiva e geralmente irreversível, pouco freqüente na população geral, mas comum entre os idosos; é associada a baixos índices de qualidade de vida, freqüente necessidade de hospitalização e elevada taxa de mortalidade.[1] Importantes peculiaridades distinguem a insuficiência cardíaca na população geriátrica, tais como maior proporção de mulheres, hipertensão arterial como a etiologia mais comum, manifestações clínicas atípicas, comorbidades freqüentes, modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos e maior proporção de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.[2]

O modelo atual da fisiopatologia da insuficiência cardíaca e os recentes avanços terapêuticos derivaram dos resultados de importantes ensaios terapêuticos publicados nas duas últimas décadas, caracterizados pela sistemática exclusão de idosos. Todavia, o envelhecimento se associa a importantes modificações estruturais e funcionais, observadas nos diferentes sistemas do organismo, alterando a fisiopatologia da insuficiência cardíaca, modificando as propriedades farmacológicas dos agentes terapêuticos e complicando o tratamento.[3]

Epidemiologia

A insuficiência cardíaca afeta mais de 22 milhões de pessoas em todo o mundo, 80% (17,6 milhões) das quais com idade ≥ 65 anos.[4] Pouco freqüente entre os mais jovens, esta síndrome tem prevalência e incidência aumentadas de forma exponencial a partir da quinta década de vida, afetando preferencialmente os idosos. Na população geral, a prevalência é de 1% a 2%; nas idades entre 60 e 69 anos atinge 5%; entre 70 e 79 anos, cerca de 10%; e nas superiores a 85 anos aproxima-se de 15%.[5] O número de novos casos diagnosticados anualmente com insuficiência cardíaca tem aumentado de modo progressivo nos últimos anos. Na população geral, a incidência anual varia entre 0,1% e 0,2%; a partir da quarta década de vida, essas taxas dobram a cada 10 anos, com valores superiores a 4% a partir de 80 anos.[5] Entre os pacientes idosos com diagnóstico de insuficiência cardíaca estabelecido, aproximadamente

50% apresentam-se com função sistólica preservada ou discretamente reduzida.[6]

A insuficiência cardíaca é a principal causa de hospitalização em indivíduos com idade ≥ 65 anos, 1,5 vez mais freqüente que a segunda causa, o infarto do miocárdio.[7] Entre os pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, os idosos correspondem a 80%.[8] Não obstante os avanços terapêuticos, a mortalidade por insuficiência cardíaca continua elevada, com taxa de 60% em cinco anos de evolução.[9] De acordo com os resultados do estudo Framingham, a mortalidade por insuficiência cardíaca aumenta de forma significativa com o avanço da idade, com os idosos representando 90% do total desses óbitos. Nos idosos com insuficiência cardíaca, as taxas de morbidade por disfunção ventricular sistólica e diastólica são semelhantes, e as de mortalidade anual, 19,6% e 8,9%, respectivamente.[10] Portanto, a mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores em pacientes idosos com insuficiência cardíaca, em comparação com os mais jovens (Tabela I).

Insuficiência cardíaca no Brasil

Há, no Brasil, segundo os dados do SUS/Ministério da Saúde, aproximadamente dois milhões de pacientes com insuficiência cardíaca, com 240 mil novos casos diagnosticados anualmente.[15] A insuficiência cardíaca representa a causa mais freqüente de hospitalizações por doenças do aparelho circulatório, responsável por 26% (324.653) do total, contabilizando cerca de dois milhões de dias de permanência, com custo aproximado de 243 milhões de reais. Quando analisada apenas a população com idade ≥ 60 anos, a insuficiência cardíaca foi responsável por 33% (226.285) dessas internações, cerca de 1,3 milhões de dias de permanência e custo de 165 milhões de reais. Considerando os pacientes internados por insuficiência cardíaca, 69,7% (226.283) tinham idade igual ou superior a 60 anos. Durante o período de hospitalização, foram registrados 25.651 óbitos, 77% (19.769) dos quais ocorreram em indivíduos com idade ≥ 60 anos (Tabela II).

Tabela II. Insuficiência cardíaca no Brasil: período 10/2005 a 10/2006

	Total	> 60 anos	%
Hospitalizações	324.653	226.283	69,7
Permanência (dia)	2 milhões	1,3 milhões	65
Custo (R$)	243 milhões	165 milhões	67,9
Óbitos	25.651	19.769	77

Fonte: SUS/Min. Saúde

No atendimento ambulatorial de idosos cardiopatas, de acordo com os resultados do Estudo Multicêntrico em Idosos (EMI), a insuficiência cardíaca foi o principal diagnóstico cardiovascular em 10% dos pacientes.[16] No ambulatório de Cardiogeriatria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, a prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos aumentou de 9,9% para 15,4% no período entre 1993 e 2006, constituindo-se no terceiro diagnóstico mais comum.[17]

Envelhecimento e fisiopatologia da insuficiência cardíaca

O envelhecimento está associado a importantes alterações na estrutura e na função cardiovascular que comprometem a reserva cardíaca e predispõem os idosos a desenvolverem insuficiência cardíaca.[18,19] A partir da quarta década de vida, observa-se: (1) progressiva perda de cardiomiócitos e subseqüente hipertrofia dos remanescentes; (2) diminuição da resposta β_1-adrenérgica que, em associação com as alterações degenerativas do nó sinusal, limitam as respostas cronotrópica e inotrópica durante o estresse e reduzem o consumo máximo de oxigênio; (3) enrijecimento vascular e menor resposta vasodilatadora mediada pelos receptores β2-adrenérgicos, com conseqüente elevação da pós-carga; (4) comprometimento do relaxamento miocárdico e menor complacência do ventrículo esquerdo, o que dificulta seu enchimento e reduz a pré-carga; (5) descon-

Tabela I. Prognóstico da insuficiência cardíaca e tipo de disfunção ventricular

	Ano	Evolução	Mortalidade DSVE	Hospitalizações DDVE	DSVE	DDVE
Philbin[11]	2000	6 m	18%	15%	24%	22%
Ahmed[12]	2001	6 m	35%	27%	54%	52%
Smith[13]	2003	12 m	21%	13%	22%	16%
EHFS-1[14]	2001	3 m	12%	10%	21%	22%

DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; DDVE: disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

dicionamento da musculatura esquelética, induzindo a menor resposta vasodilatadora durante o esforço físico; (6) declínio da capacidade produtiva de ATP pelas mitocôndrias, associada à menor resposta dos receptores β1 à estimulação adrenérgica, diminuindo a reserva contrátil do coração; (7) redução da capacidade natriurética com aumento nas concentrações plasmáticas de sódio. Portanto, a freqüência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e o estado contrátil, principais determinantes da função cardíaca, são afetados pelo processo natural de envelhecimento. Além disso, o envelhecimento interfere em outros sistemas orgânicos e compromete vários mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca: redução da função renal, diminuição da capacidade ventilatória, aumento da resistência vascular pulmonar, menor capacidade auto-regulatória do sistema nervoso central e diminuição da musculatura esquelética. Na ausência de doenças cardiovasculares, tais alterações não afetam a função cardíaca, mesmo nas idades mais avançadas. Entretanto, situações de estresse fisiológico (atividade física) ou patológico (isquemia, hipertensão arterial sistêmica, taquicardia, processos infecciosos), condições comumente bem toleradas por indivíduos jovens, podem precipitar insuficiência cardíaca nos pacientes idosos.

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca sistólica

O modelo fisiopatológico atual da insuficiência cardíaca é complexo, envolve mecanismos compensatórios capazes de restaurar o débito cardíaco nas fases iniciais do processo, mas, em longo prazo, tornam-se ineficazes, nocivos e responsáveis pela progressão da disfunção miocárdica.[20,21] Destacam-se: (1) mecanismo de Frank-Starling (aumento da pré-carga com manutenção do débito cardíaco); (2) hipertrofia miocárdica (aumento do tecido contrátil) e (3) ativação de sistemas neuro-humorais (aumento da contratilidade miocárdica, manutenção da pressão arterial e da perfusão de órgãos vitais).

Esse novo modelo fisiopatológico da insuficiência cardíaca foi estabelecido com base nos resultados de importantes ensaios terapêuticos realizados nas últimas décadas, caracterizados pela sistemática exclusão de idosos. Entretanto, as alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento, as freqüentes comorbidades e o estilo de vida sedentário são importantes razões que sugerem ser a fisiopatologia da insuficiência cardíaca substancialmente diferente nos pacientes idosos. Contudo, estudos desenvolvidos com a intenção de avaliar o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca comparando pacientes idosos com os mais jovens ainda são insuficientes e inconsistentes. Entre as raras exceções, Cody et al.,[22] ao analisarem o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca sistólica dos idosos comparado com o de adultos jovens, observaram resistência vascular sistêmica, níveis plasmáticos de noradrenalina e níveis séricos de uréia e de creatinina significativamente maiores nos pacientes idosos, enquanto a resposta cronotrópica e a taxa de filtração glomerular foram maiores nos mais jovens. Os autores concluíram que pacientes idosos com insuficiência cardíaca sistólica apresentam-se com vasoconstrição relativamente mais intensa, menores elevações na freqüência cardíaca e níveis plasmáticos de noradrenalina mais elevados. Mais recentemente, Baruch et al.[23] avaliaram o perfil neurormonal de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica comparando idosos com não idosos, e concluíram que as concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B, da noradrenalina e da endotelina foram significativamente maiores nos idosos, enquanto os níveis de renina plasmática foram mais elevados nos não idosos. Na Tabela III estão relacionadas as principais características que constituem o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca nos pacientes idosos.

Tabela III. Perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca sistólica em idosos
Aumento da resistência vascular sistêmica
Aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina
Aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina
Redução da taxa de filtração glomerular
Aumento das concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B
Aumento dos níveis plasmáticos de endotelina
Redução dos níveis plasmáticos de renina
Níveis plasmáticos de aldosterona inalterados

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca diastólica

As alterações nas propriedades lusitrópicas, associadas ao processo de envelhecimento, modificam a relação pressão-volume do ventrículo esquerdo, de modo que discretos aumentos no volume associam-se a substanciais elevações na pressão de enchimento diastólico do VE e subseqüente aumento no tamanho do átrio esquerdo e das veias pulmonares, bem como elevação da pressão capilar pulmonar. Nos pacientes idosos, a insuficiência cardíaca diastólica e a hipertrofia ventricular esquerda representam respostas adaptativas diante do progressivo aumento da pós-carga observado com o avanço da idade. Padrão anormal do relaxamento diastólico é mais freqüente com o avanço da idade em razão de anormalidades no fluxo intracelular de cálcio e por processos isquêmicos. Por essas razões, cerca de 50% dos pacientes com idade superior a 70 anos apresentam ICD, enquanto essa proporção é de apenas 8% com idade < 65 anos. O modelo fisiopatológico da in-

suficiência cardíaca diastólica ainda não está totalmente estabelecido. Acredita-se que estejam envolvidos mecanismos miocárdicos, extramiocárdicos, celulares, extracelulares e ativação neurormonal, ativados por processos isquêmicos e hipertrofia miocárdica.[24] A hipertensão arterial tem importante papel na patogênese da ICD, presente em 90% dos casos, com a hipertensão sistólica com freqüência associada a descompensação aguda. A ativação neurormonal, assim como na disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, tem importante participação na fisiopatologia da insuficiência cardíaca diastólica. Clarkson et al.[25] observaram concentrações plasmáticas dos peptídeos natriuréticos A e B em pacientes com ICD (Figura 1).

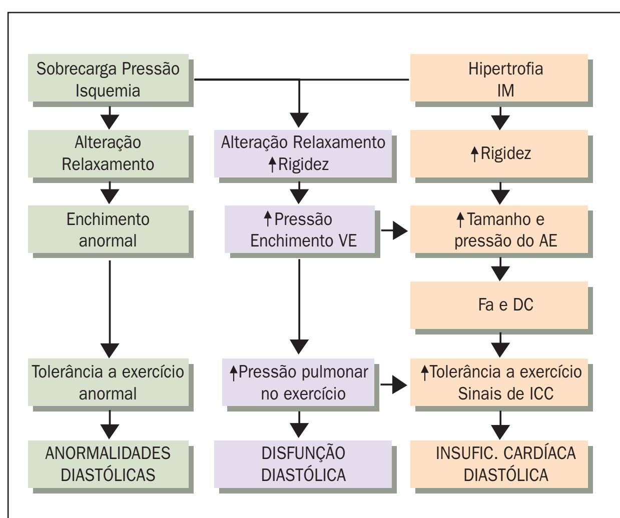


Figura 1. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca diastólica. AE: átrio esquerdo; DC: débito cardíaco; FA: fibrilação atrial; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo.

Diagnóstico clínico

Na insuficiência cardíaca, como em qualquer síndrome, a investigação diagnóstica começa a partir da suspeita clínica, fundamentada em critérios obtidos pela história clínica e pelo exame físico. Tais critérios são iguais para todas as idades, constituídos por sintomas inespecíficos e sinais clínicos que, embora razoavelmente específicos, são pouco sensíveis.[26] Nos idosos, a sobreposição das alterações cardiovasculares decorrentes do envelhecimento com processos patológicos pode dificultar a correta interpretação dos sintomas e sinais clínicos da insuficiência cardíaca. Somados a isso, os baixos níveis de atividade física e o rebaixamento da capacidade funcional podem implicar a não percepção dessas manifestações. Assim, fadiga, dispnéia e baixa tolerância aos esforços são manifestações freqüentes, mas não indicadores específicos para o diagnóstico da insuficiência cardíaca. Por outro lado, dispnéia paroxística noturna e ortopnéia, apesar de específicos, são sintomas pouco freqüentes. A ausculta de estertores nas bases pulmonares e a constatação de edema nos membros inferiores – apesar de indicadores de sobrecarga volumétrica – são sinais clínicos com baixa precisão no diagnóstico da insuficiência cardíaca. Além disso, a auto-limitação física e a elevada prevalência de comorbidades reduzem ainda mais a sensibilidade e a especificidade desses critérios, aumentando a dificuldade e diminuindo a confiabilidade do diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca nos idosos. Como agravante, tem-se o fato de que apresentações atípicas, como fadiga, confusão mental, náuseas, dores abdominais, perda do apetite, insônia e delírio, são mais freqüentes nessa faixa etária. As atuais recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia para o diagnóstico da insuficiência cardíaca incluem presença de sintomas, evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular e resposta terapêutica (nos casos dúbios).[27]

Exames complementares

Radiografia do tórax: apesar da baixa sensibilidade, é o método diagnóstico mais utilizado na prática clínica. Índices cardiotorácicos maiores do que 50%, na projeção póstero-anterior, são indicadores de cardiomegalia, com valor preditivo positivo de 74% no diagnóstico da insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.[28] Além disso, pode sugerir outras possíveis causas de dispnéia, como doenças pulmonares crônicas ou neoplasias pulmonares. No entanto, a adequada interpretação dos achados radiológicos pode ser comprometida pela concomitância de doenças pulmonares crônicas e deformidades torácicas, condições freqüentes entre os idosos.

Eletrocardiograma: exame inespecífico no diagnóstico da insuficiência cardíaca sistólica, raramente se apresenta dentro dos limites da normalidade e tem valor preditivo negativo superior a 90%.[29] Assim, a presença de traçado eletrocardiográfico normal deve sugerir revisão no diagnóstico. Entretanto, pode ser útil na detecção de fatores desencadeantes da insuficiência cardíaca (fibrilação atrial ou outras taquiarritmias), sugerir a etiologia isquêmica (ondas Q patológicas) e identificar pacientes com piores prognósticos (taquicardias ventriculares ou bloqueio completo do ramo esquerdo).

Ecocardiograma: a característica não-invasiva e a ótima relação custo/efetividade, tornam este o método ideal para a confirmação do diagnóstico, a identificação do tipo de disfunção cardíaca e o estabelecimento da melhor terapêutica. O diagnóstico da disfunção sistólica do VE é estabelecido pela fração de ejeção, com valores inferiores a 45%. Na disfunção diastólica, os critérios

incluem evidências ecocardiográficas de anormalidades do relaxamento ventricular e fração de ejeção ≥ 45%. Nos pacientes idosos, a aquisição de imagens ecocardiográficas pode ser dificultada por deformidades da caixa torácica ou por doenças pulmonares crônicas, e a análise da função sistólica pode ser comprometida pela concomitância de fibrilação atrial.[30]

Ventriculografia radioisotópica: é o método diagnóstico mais preciso para avaliar a função ventricular esquerda. No entanto, o tempo necessário para sua execução, a exposição à radiação e, principalmente, o elevado custo são fatores desfavoráveis à sua utilização rotineira. Na prática clínica, a ventriculografia radioisotópica é indicada quando as dificuldades técnicas impossibilitam a aquisição de imagens ecocardiográficas satisfatórias.

Peptídeo natriurético B (PNB): análises quantitativas das concentrações plasmáticas do PNB (teste do PNB) têm sido sugeridas para confirmar o diagnóstico, avaliar a gravidade, estimar o prognóstico e orientar a terapêutica dos pacientes com insuficiência cardíaca. Wright et al.,[31] ao avaliarem a influência do teste do PNB no diagnóstico da insuficiência cardíaca em idosos sintomáticos, notaram precisão diagnóstica em 21% maior, principalmente pelo maior número de casos corretamente excluídos.

Exames laboratoriais: recomendados na complementação da investigação diagnóstica: hemograma completo, dosagens plasmáticas de creatinina, uréia, sódio, potássio, glicose, enzimas hepáticas, hormônio tireotrófico e ácido úrico. Tais exames podem identificar possíveis causas de insuficiência cardíaca, reforçar a suspeita clínica, e mesmo orientar a melhor opção terapêutica.

Tratamento

Os objetivos do tratamento da insuficiência cardíaca são comuns a todas as faixas etárias: aliviar os sintomas, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, atenuar o remodelamento ventricular, prevenir o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca, e reduzir a mortalidade. A melhor opção terapêutica deve ser orientada de acordo com o grau de importância de cada um desses objetivos que, por sua vez, são mediados por diferentes mecanismos de ação. A terapêutica farmacológica da insuficiência cardíaca no idoso é similar à dos pacientes mais jovens, com algumas peculiaridades inerentes à faixa etária. Os idosos costumam tolerar menos as doses-padrão, sobretudo as doses máximas recomendadas pelos grandes ensaios clínicos.[3] Além disso, as alterações farmacológicas associadas ao envelhecimento, interagindo com processos patológicos e seus respectivos tratamentos, aumentam a probabilidade de interações medicamentosas e predispõem os idosos aos efeitos adversos dos fármacos.[3]

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) promovem ações vasodilatadoras e diuréticas suficientes para reduzir a pré e a pós-carga e, assim, melhorar a função cardíaca. Além disso, controlam as atividades do sistema nervoso simpático e parassimpático, atenuam o processo de remodelamento cardíaco e previnem a hipertrofia ventricular.[32] São eficazes na remissão dos sintomas, melhoram os índices de qualidade de vida, aumentam a tolerância ao esforço físico, reduzem as necessidades de hospitalizações e aumentam a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. Na metanálise realizada por Garg et al.,[33] foram avaliados 32 ensaios randomizados, controlados com placebo, que avaliaram os efeitos de diferentes tipos de IECA na morbidade e na mortalidade de pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Os resultados evidenciaram a redução de 17% na mortalidade e 37% na taxa de hospitalizações nos pacientes que receberam o tratamento ativo, sem distinção entre os diferentes IECA. Entretanto, nenhum desses ensaios foi especificamente idealizado com a intenção de avaliar os efeitos dos IECA no tratamento da insuficiência cardíaca, comparando idosos com não idosos. Dulin et al.,[34] ao analisarem os registros dos estudos SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) – tratamento e prevenção –, observaram importante influência da idade na mortalidade dos pacientes, com taxa de eventos 1,48 maior nos pacientes a partir de 65 anos em comparação com < 65 anos ($p = 0,0001$). Entretanto, os benefícios do enalapril na sobrevida desses pacientes, comparando idosos e não idosos, não são conhecidos. Apesar da inexistência de estudos primariamente desenvolvidos para avaliar os efeitos da inibição crônica da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca, comparando idosos a não idosos, análises de subgrupos de ensaios individuais sugerem que tais benefícios sejam estendidos para a população geriátrica.

De acordo com os princípios da medicina baseada em evidências, as doses de IECA recomendadas no tratamento da insuficiência cardíaca são aquelas utilizadas nos grandes ensaios terapêuticos. Ademais, os resultados do estudo ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) demonstraram maior benefício com os regimes de doses elevadas de IECA, com risco combinado de morte e de morbidade significativamente menor em comparação com baixas doses.[35] Quando estratificados por idade, pacientes idosos (≥ 70 anos) e não idosos (< 70 anos) derivaram iguais benefícios na incidência de morte ou hospitalizações por todas as causas. No entanto, apesar da dose ideal dos IECA no tratamento de idosos com insuficiência cardíaca não estar estabelecida, as recomendações atuais sugerem o emprego de doses plenas ou a máxima tolerada.

Entre as principais reações adversas atribuídas aos inibidores da ECA, são incluídas a tosse não produtiva,

a hipotensão arterial associada a sintomas de baixo débito cerebral e a disfunção renal. A tosse seca é o efeito adverso mais comum, ocorrendo em cerca de 10% dos casos; em geral, é bem tolerada.[36] É efeito classe-específico, independe da idade do paciente, da dose ou do tempo de uso. Em muitos casos, no entanto, a tosse pode ser decorrente da piora da congestão pulmonar, e não dos inibidores da ECA. A hipotensão arterial sintomática é o efeito adverso mais importante dos inibidores da ECA, e decorre da supressão do suporte hemodinâmico da angiotensina II e do tônus simpático. Esse efeito, freqüentemente associado à primeira dose, é mais comum em idosos, em esquemas terapêuticos com altas doses de diuréticos e, em especial, em pacientes com níveis sistólicos de pressão arterial inferiores a 100 mmHg. Discreta elevação nos níveis séricos de creatinina pode ser observada no início da terapêutica com inibidor da ECA, especialmente nos pacientes com algum grau de disfunção renal. Na maioria dos casos, tais níveis permanecem estáveis ou são reduzidos a valores inferiores aos observados antes do tratamento. Entretanto, o risco de exacerbação da insuficiência renal deve ser ponderado nas condições em que a insuficiência cardíaca grave estiver associada a hipotensão arterial e a níveis séricos de creatinina > 2,5 mg/dl. Os riscos de hipotensão grave e de disfunção renal associados à terapêutica com inibidores da ECA são maiores nos pacientes idosos, com o emprego de doses elevadas, na insuficiência cardíaca grave, e quando combinado com altas doses de diuréticos.

Tabela IV. Recomendações práticas para aumentar a tolerância aos inibidores da ECA

Correção prévia da volemia
Iniciar com doses baixas e aumentar de modo gradativo até atingir a posologia desejada
Primeira dose administrada à noite, antes de dormir
Iniciar com IECA com curta duração de ação (captopril), até alcançar a dose de manutenção
Na manutenção, optar por inibidores com ação prolongada, que permitam prescrição de dose única diária
Monitorar regularmente pressão arterial, função renal e tosse

Na prática clínica, a adoção de estratégias simples pode reduzir a incidência de efeitos adversos, aumentar a tolerabilidade aos inibidores da ECA e influir positivamente na adesão terapêutica (Tabela IV).

Bloqueadores β-adrenérgicos

A hiperativação do sistema simpático é importante causa de deterioração progressiva da função miocárdica e de prognóstico desfavorável em pacientes com insuficiência cardíaca. Os bloqueadores β-adrenérgicos reduzem a modulação simpática, melhoram o equilíbrio autonômico e diminuem a tensão na parede ventricular.[37] Os benefícios dos bloqueadores β-adrenérgicos no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica foram demonstrados por diversos ensaios terapêuticos envolvendo mais de 12.000 pacientes, 79% de homens, com idade média de 60,3 anos. Análises de subgrupos dos estudos COPERNICUS, US-Carvedilol, MERIT-HF e CIBIS II, avaliando os efeitos de diferentes tipos de β-bloqueadores na mortalidade por insuficiência cardíaca, comparando idosos com não idosos, evidenciaram risco de morte substancialmente menor com β-bloqueadores em relação ao placebo, independentemente da idade: RR = 0,76, p = 0,002 nos idosos e RR = 0,66, p = 0,001 nos não-idosos (Tabela V).[38] Entretanto, os benefícios do bloqueio β-adrenérgico no tratamento da insuficiência cardíaca em idosos com idade superior a 80 anos ainda não são conhecidos.

No estudo CIBIS III, ensaio multicêntrico desenvolvido para comparar diferentes estratégias terapêuticas adotadas na fase inicial do tratamento da insuficiência cardíaca, foram incluídos 1.010 pacientes, idade média de 70 anos, randomizados para iniciar o tratamento com bisoprolol ou enalapril durante seis meses (monoterapia) e, ao término desse período, recebiam a associação β-bloqueador/inibidor da ECA. Os resultados evidenciaram eficácia e segurança semelhantes entre as duas estratégias, com redução da mortalidade em 28% na fase de monoterapia (0,42-1,24, IC 95%, p=0,24) e 12% ao final de 18 meses (0,63-1,22, IC 95%, p=0,44).[39]

As principais contra-indicações aos β-bloqueadores incluem bradicardia acentuada (FC < 50 bpm), in-

Tabela V. Análises de subgrupos, avaliando os efeitos dos β-bloqueadores na mortalidade por insuficiência cardíaca, comparando idosos com não idosos

Ensaio	Agente	Idade	RR	IC - 95%	Idade (anos)	RR	IC - 95%
US Carvedilol	Carvedilol	≥ 59 a	0,45	0,24-0,86	< 59	0,35	0,14-0,88
CIBIS II	Bisoprolol	≥ 71 a	0,70	0,49-0,99	< 71	0,66	0,53-0,82
COPERNICUS	Carvedilol	≥ 65 a	0,75	0,58-0,98	< 65	0,57	0,41-0,80
MERIT-HF	Metoprolol		0,70	0,52-0,95		0,61	0,47-0,80

tervalo PR > 0,24 segundos, BAV de 2º ou 3º grau, níveis sistólicos da pressão arterial < 100 mmHg, doença broncoespástica e insuficiência cardíaca descompensada. Nos pacientes idosos, a elevada prevalência de comorbidades, a maior predisposição para desenvolvimento de fadiga e a baixa tolerância ao esforço físico são freqüentes causas que limitam o emprego dos β-bloqueadores na população geriátrica.

Com relação à tolerância, pacientes idosos apresentam maior incidência de reações adversas relacionadas ao uso de β-bloqueadores em comparação com os mais jovens. De acordo com os resultados do estudo COLA II – The second Carvedilol Open-Label Assessment –, ensaio observacional envolvendo 1.030 idosos com insuficiência cardíaca, a terapêutica com carvedilol foi bem tolerada por 80% dos pacientes; entretanto, essa tolerabilidade diminui progressivamente com o avançar da idade – 84,3% entre 70 e 75 anos e 76,8% em > 75 anos.[40] Na Tabela VI, estão relacionadas as principais recomendações que visam ao aumento da tolerabilidade dos β-bloqueadores nos pacientes idosos.

Tabela VI. Recomendações para aumentar a tolerância aos β-bloqueadores

Prévia otimização das doses de inibidores da ECA e diuréticos.		
Iniciar com doses baixas e aumentar de modo gradativo, a cada duas semanas, de acordo com a tolerância e as reações adversas.		
	Doses iniciais	**Doses de manutenção**
Carvedilol	3,125 mg 2x/dia	12,5-25 mg 2x/dia
Metoprolol	12,5 mg 2x/dia	50-100 mg 2x/dia
Bisoprolol	1,25 mg/dia	5-10 mg/dia
Atenção às reações adversas mais comuns: bradicardia, hipotensão, tonturas, diarréia e broncoespasmo.		

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os principais mecanismos de ação dos bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA) são: (1) bloqueio seletivo dos receptores AT1 da angiotensina II (atenuam os efeitos nocivos da estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA)); (2) estimulam os receptores AT2 (efeitos cardioprotetores); (3) não interferem no metabolismo das cininas – menor ocorrência de reações adversas. São propriedades farmacológicas atraentes, que poderiam sugerir vantagens dos BRA sobre os inibidores da ECA, como melhor tolerância e maior eficácia.

O ELITE I (Evaluation of Losartana in the Elderly) foi o primeiro grande estudo a comparar os efeitos dos BRA (losartan) com os dos inibidores da ECA (captopril) na função renal de pacientes idosos com insuficiência cardíaca sistólica.[41] Foram incluídos pacientes com idade superior a 65 anos (média 73 anos), com um terço de mulheres. A ocorrência de disfunção renal – desfecho principal do estudo – foi semelhante nos dois grupos. De maneira surpreendente, a mortalidade global foi significativamente menor no grupo losartana do que no grupo captopril (4,8% *versus* 8,7% p = 0,035). Além do mais, a interrupção do tratamento por reações adversas foi mais freqüente no grupo captopril. No entanto, tais resultados não foram reproduzidos no estudo ELITE II.[42]

Os benefícios dos BRA no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica foram estabelecidos com a publicação dos resultados do estudo CHARM – the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity[43] – e do Val-HeFT – The Valsartan Heart Failure Trial.[44] No estudo CHARM-Added, foram avaliados os efeitos da adição de candesartan à terapêutica com IECA na morbidade e mortalidade de 2.548 pacientes com insuficiência cardíaca, com idade média de 64 anos.[45] Entre os pacientes randomizados para receber o tratamento com candesartan, 16,6% tinham idades ≥ 75 anos. Os resultados mostraram incidência de desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca) em 37,9% dos pacientes que receberam candesartan associado a IECA e 42,3% dos que receberam inibidor da ECA isoladamente. Ademais, a mortalidade cardiovascular foi 23,7% no grupo que recebeu candesartan e 27,3% no placebo. O estudo Val-HeFT foi um ensaio terapêutico desenvolvido de forma específica para avaliar os efeitos da adição de valsartan ao tratamento convencional da insuficiência cardíaca sistólica na morbidade e na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, comparando idosos com não idosos.[19] No total, foram incluídos 5.010 pacientes, 2.350 com idade ≥ 65 anos e 2.660 com < 65 anos. Os resultados evidenciaram os efeitos do valsartan na redução da morbidade, 11,8% nos idosos e 14,6% nos não idosos. Entretanto, não foram observados benefícios na mortalidade em ambos os grupos. Assim, de acordo com os resultados descritos, os inibidores da ECA permanecem como agentes de primeira escolha no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica, e os BRA como alternativa nos casos de intolerância e/ou contra-indicações aos inibidores da ECA.

Diuréticos

Diuréticos são indispensáveis para o rápido alívio dos sintomas de congestão. Com exceção da espironolactona, os diuréticos não reduzem a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca e, em muitos casos, podem acelerar a ativação do sistema RAA.[46] Eletrólitos plasmáticos e função renal devem ser analisados previamente à terapêutica com diuréticos e monitorados com regularidade. As doses dos diuréticos

devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica e pela redução do peso corpóreo. Na insuficiência cardíaca leve ou de moderada intensidade, o emprego de tiazídicos ou baixas doses de furosemide é suficiente. Nos pacientes idosos, a concomitância com disfunção renal é comum, o que torna os diuréticos de alça a melhor opção. Reações adversas provocadas por diuréticos são mais comuns e mais graves nos pacientes idosos, incluindo incontinência urinária, desidratação, hipotensão postural, distúrbios eletrolíticos e disfunção renal.

Antagonistas da aldosterona

A espironolactona, um antagonista específico da aldosterona, foi utilizada durante muito tempo como poupador de potássio. Com a publicação dos resultados do estudo RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study[47] –, foi demonstrado que o bloqueio dos receptores da aldosterona com baixas doses de espironolactona (25 mg/dia), associado à terapia convencional (digoxina, diurético e inibidor da ECA), reduziu em 30% o risco relativo de morte. Análises de subgrupos evidenciaram persistência de tais benefícios mesmo nas idades mais avançadas: RR = 0,68 em pacientes ≥ 67 anos e 0,74 em < 67 anos. Portanto, a adição de espironolactona à terapêutica da insuficiência cardíaca avançada, assim como nos mais jovens, deve ser considerada nos pacientes idosos. De modo geral, a espironolactona é bem tolerada, exceto pela ocorrência de ginecomastia ou dor mamária em cerca de 10% dos casos.[3]

Digitálicos

Os digitálicos são indicados para o controle da resposta ventricular, em pacientes com insuficiência cardíaca associada à fibrilação atrial. Contudo, naqueles em ritmo sinusal, seu emprego ainda permanece controverso. O estudo DIG – Digital-Investigators Group – avaliou os efeitos da digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica em pacientes com ritmo sinusal que permaneciam sintomáticos apesar da terapêutica adequada com inibidores da ECA e diuréticos.[48] Os resultados mostraram que a adição da digoxina não modificou as mortalidades cardiovascular e global, mas foi eficaz na redução das hospitalizações e na melhora dos sintomas. Análises de subgrupos demonstraram que tais efeitos foram observados tanto nos jovens quanto nos idosos, inclusive naqueles com 80 anos ou mais.[49]

O emprego dos digitálicos na população geriátrica é potencialmente mais difícil do que nos mais jovens, e requer mais cuidado. Nos idosos, a perda da massa muscular e o declínio da função renal reduzem o volume de distribuição e a excreção da digoxina. Conseqüentemente, níveis séricos menores de digoxina são suficientes para alcançar a faixa terapêutica, ou seja, entre 0,5 e 1,5 mg/ml após os setenta anos. Por tais razões, a dose de digoxina deve ser reduzida nos idosos, com posologia diária de 0,125 mg, apropriada para a maioria dos pacientes. O risco de intoxicação digitálica nos idosos, se observados os cuidados descritos, não difere daquele observado nos mais jovens.

Tratamento da insuficiência cardíaca diastólica

A partir da última década, a IC por disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, ou com função sistólica preservada, tem sido considerada como entidade distinta. Corresponde a cerca de um terço dos casos de insuficiência cardíaca, atinge preferencialmente os idosos, com taxa de mortalidade significativamente menor que nos casos por disfunção sistólica, mas quatro vezes maior que a observada em indivíduos sem insuficiência cardíaca.

Apesar de diversos estudos demonstrarem os benefícios de diferentes agentes farmacológicos sobre os índices de função diastólica, o significado prático desses achados ainda é desconhecido. Assim, o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca diastólica continua empírico, e seus objetivos incluem aliviar sintomas de congestão pulmonar, normalizar a pressão arterial, prevenir isquemia miocárdica, promover regressão da hipertrofia ventricular esquerda, prevenir taquiarritmias, manter a contração atrial, assim como identificar e tratar os fatores causais (Tabela VII).

Tabela VII. Recomendações atuais para o tratamento da insuficiência cardíaca diastólica
Controle eficaz da hipertensão arterial com níveis sistólicos < 130 mmHg e diastólicos < 80 mmHg
Otimização da terapêutica antiisquêmica, evitando os efeitos nocivos da isquemia miocárdica sobre o relaxamento ventricular
Reduzir a resposta ventricular durante os episódios de taquicardia, adequando o tempo de enchimento ventricular e de perfusão coronária
Restaurar, quando possível, o ritmo sinusal nos pacientes com fibrilação atrial

Entre os agentes farmacológicos com freqüência empregados no tratamento da insuficiência cardíaca diastólica destacam-se:

Diuréticos: recomendados para aliviar os sintomas decorrentes da congestão pulmonar e edema periférico. No entanto, devido a baixa tolerância às modificações do volume intravascular e o conseqüente aumento do risco de hipotensão grave, o uso excessivo de diuréticos deve ser evitado nos pacientes idosos.

Bloqueadores β-adrenérgicos: reduzem a freqüência cardíaca e a pressão arterial, aumentam o tempo de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, diminuem o consumo de oxigênio, promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e previnem isquemia miocárdica. O estudo SENIORS – Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization – avaliou os efeitos da terapêutica com β-bloqueador na morbidade e mortalidade de pacientes idosos com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção.[50] Foram avaliados 3.702 pacientes com idade ≥ 70 anos, média de 76 anos, randomizados para tratamento com placebo ou nebivolol, um β-bloqueador específico com propriedades vasodilatadoras. Após seguimento médio de 21 meses, o risco de morte por todas as causas ou hospitalizações por piora da IC foi de 31,1% no grupo nebivolol e de 35,3% no placebo (RR 0,86, IC 95%: 0,74-0,99; p = 0,039), com redução do risco absoluto de 4,2% (NNT 24). Tais benefícios foram observados independentemente da fração de ejeção; foram mais expressivos nas idades < 75 anos (RR 0,79, IC 95%: 0,63-0,98) do que acima dos 75 anos (RR 0,92, IC 95%: 0,75-1,12), e foram observados após seis meses de tratamento. Segundo os autores, nos idosos com idade mais avançada, é provável que o risco aumentado de morte por causas naturais possa competir com os potenciais benefícios do tratamento.

Inibidores da ECA: induzem a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, melhoram a função diastólica e reduzem a pressão arterial. Os principais efeitos da inibição crônica da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca diastólica incluem a melhora substancial das propriedades lusiotrópicas, o aumento da fração de ejeção e a maior tolerância ao esforço físico. O estudo PEP-CHF – Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure Study – ensaio clínico randomizado, placebo controlado, avaliou os efeitos do perindopril na morbidade e mortalidade de pacientes idosos com insuficiência cardíaca diastólica.[51] Durante a evolução, média em 26,2 meses, a ocorrência de morte por qualquer causa ou hospitalização por IC foi semelhante entre os grupos placebo e perindopril (RR 0,92: IC 95% 0,7-1,21; p = 0,545). Entretanto, a melhora da classe funcional e as distâncias percorridas no teste da caminhada de seis minutos foram significativamente maiores nos pacientes que receberam o perindopril.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II: dois grandes ensaios terapêuticos foram desenhados com a intenção de avaliar os efeitos dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II no tratamento da insuficiência cardíaca diastólica. O estudo CHARM-preserved, cujos resultados foram publicados em 2003, comparou os efeitos da candesartan aos do placebo.[52] Após seguimento médio de 36,6 meses, a mortalidade cardiovascular foi semelhante entre os dois grupos, com menor risco de hospitalizações por piora da insuficiência cardíaca no grupo candesartan. O estudo I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function), em desenvolvimento, avalia os efeitos da irbesartan (BRA) em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica.[53]

Bloqueadores dos canais do cálcio: o diltiazem ou o verapamil, apesar de inotrópicos negativos, reduzem a pressão arterial, diminuem a demanda miocárdica de oxigênio, melhoram a função diastólica e dilatam as artérias coronárias.

Digitálicos: durante muito tempo contra-indicados nessa condição, possuem propriedades que melhoram o relaxamento diastólico inicial.[54] Na descrição inicial do estudo DIG, foram incluídos pacientes idosos com função sistólica preservada, com resultados semelhantes, independentemente da fração de ejeção: redução na morbidade e mortalidade por insuficiência cardíaca (18%), melhora dos sintomas, mas não modificação da mortalidade global.[55] Ademais, o emprego dos digitálicos é recomendado no controle da resposta ventricular, em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica associada a fibrilação atrial.

Polifarmácia e comorbidades

Na população geriátrica, a elevada presença de condições patológicas associadas à insuficiência cardíaca representa grande relevância clínica, não somente porque pode dificultar o tratamento como, principalmente, piorar o prognóstico.[56] Do ponto de vista prático, tais condições são classificadas como comorbidades não cardíacas (CNC), condições clínicas decorrentes da cardiopatia de base (p. ex; arritmias) e condições prévias que contribuem para o seu desenvolvimento (p. ex., hipertensão, diabete, dislipidemias etc.).

De acordo com registros norte-americanos, cerca de 40% dos idosos com insuficiência cardíaca apresentam cinco ou mais doenças caracterizadas como CNC, representando nada menos que 81% dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca.[57] Assim, a polifarmácia torna-se prática inevitável no manuseio do paciente idoso com insuficiência cardíaca, implicando esquemas posológicos de alta complexidade, maior predisposição a interações medicamentosas e menores taxas de adesão terapêutica. Ademais, o tratamento adequado dessas comorbidades pode requerer medicamentos não recomendáveis aos pacientes com insuficiência cardíaca.

O amplo espectro de CNC no idoso com insuficiência cardíaca inclui doenças respiratórias, insuficiência renal crônica (IRC), anemia, doenças reumáticas como artrite, alterações cognitivas e depressão (Tabela VIII).[55] Não obstante, comorbidades dessa natureza costumam excluir seus portadores dos grandes estudos clínicos, o que impede o melhor conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca nos idosos, dificultando o seu tratamento no mundo real.

Tabela VIII. Comorbidades não cardíacas mais comuns em idosos com insuficiência cardíaca

Condição clínica	Proporção
DPOC/bronquiectasia	26%
Osteoartrite	16%
Doenças da tireóide	14%
Alzheimer/demências	9%
Depressão	8%
IRC	7%
Asma	5%
Osteoporose	5%
Ansiedade	3%

Resumo

A insuficiência cardíaca é síndrome grave, de natureza progressiva e, em geral, irreversível, pouco freqüente na população geral, mas comum entre os idosos. É associada a baixos índices de qualidade de vida, freqüente necessidade de hospitalização e elevada taxa de mortalidade. O processo natural de envelhecimento está associado a importantes modificações cardiovasculares que, quando combinadas com processos patológicos, particularmente doença coronária e hipertensão arterial, propiciam maior suscetibilidade do idoso em desenvolver insuficiência cardíaca. Além disso, tais alterações influenciam a fisiopatologia da insuficiência cardíaca e modificam as propriedades farmacológicas da maioria dos agentes terapêuticos, dificultando o diagnóstico clínico e complicando o tratamento.

Importantes peculiaridades distinguem a insuficiência cardíaca na população geriátrica, tais como maior proporção de mulheres, hipertensão arterial como a etiologia mais comum, manifestações clínicas atípicas, comorbidades freqüentes, modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos e maior proporção de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Além disso, a mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores nos idosos com insuficiência cardíaca, em comparação com os mais jovens. Estudos desenvolvidos de maneira específica para analisar o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca, comparando idosos com não idosos, ainda são raros. Da mesma forma, poucos são os ensaios terapêuticos idealizados para avaliar os efeitos do tratamento na morbidade e na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca comparando idosos com não idosos. Ademais, o tratamento da insuficiência cardíaca diastólica, apesar das recentes publicações, ainda permanece empírico, objetivando a intervenção sobre fatores causais.

Bibliografia

1. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000; 83:596-602.
2. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. J Am Geriatr Soc 1997; 45:968-74.
3. Batlouni M, Savioli Neto F, Magalhães HM. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade. Terapêutica cardiovascular no idoso. In: Batlouni M, Ramires JAF, ed. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. São Paulo: Atheneu, 1999. p.27-46.
4. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. Circulation 2003; 108:1044-8.
5. KanneL WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991; 121:951-7.
6. O'Mahony MS, Victor Sim MF, Ho SF, Steward JS, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. Age and Ageing 2003; 32:519-24.
7. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. J Intern Med 1995; 237:135-41.
8. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992; 20(2):301-6.
9. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. J Am Coll Cardiol 1993;22 Suppl A:6A-13A.
10. Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW. Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. Am Heart J 2003; 146(2):286-90.
11. Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med 2000; 109:605-13.
12. Ahmed A. 1 year mortality after first hospital admission for heart failure was similar in patients with preserved or reduced ejection fraction. Evid Based Med 2006; 11:185.
13. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, et al. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1510-8.
14. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19:990-1003.
15. Datasus. http://tabnet.datasus.gov.br
16. Taddei CFG, Ramos LR, Moraes JC, Wajngarten M, Libberman A, Santos SC, Savioli F, Dioguardi G, Franken R. Estudo multicêntrico de idosos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. Arq Bras Cardiol 1997; 69:327-33.
17. Savioli Neto F, Grespan SM, Silva N, Borges J, Gravina CF, Luiz CC, Piegas LS. Observância dos resultados dos grandes ensaios clínicos na conduta terapêutica em cardiogeriatria. In: XXVIII Congresso da SOCESP, São Paulo, 2007.
18. Lakata EG. Cardiovascular system. In: Masoro EJ (ed.). Handbook of Physiology. Section 11: Aging. New York: Oxford University Press, 1995. p.413-74.
19. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardio-vascular disease enterprises, part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation 2003; 107:346-54.

20. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. Lancet 1992; 340:92-5.
21. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20:248-54.
22. Cody RJ. Characteristics of the elderly patient with congestive heart failure. Am J Geriatr Cardiol 1992; 30-41.
23. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I, Krum H, Hester A, Cohn JN. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2004; 148:951-7.
24. O'Mahony MS, Victor Sim MF, Ho SF, Steward JS, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. Age and Ageing 2003; 32:519-24.
25. Clarkson PBM, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. Circulation 1996; 93:2037-42.
26. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of heart failure: Clinical features and complications. Br Med J 2000; 320:236-9.
27. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26:1115-40.
28. Hammermeister KE, Chikos PM, Fisher L, Dodge HT. Relationship of cardiothoracic ratio and plain film heart volume to late survival. Circulation 1979; 59: 89-95.
29. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, Sutherland GR, McMurray JJV. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Br Med J 1996; 312:222-7.
30. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1995; 16:741-51.
31. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N. Plas-ma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1793-800.
32. López-Sendón J, Sweldberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25:1454-70.
33. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995; 273:1450-6.
34. Dulin BR, Krum H. Drug therapy of chronic heart failure in the elderly: the current state of clinical-trial evidence. Curr Opin Cardiol 2006; 21:393-9.
35. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryddn L, Thygesen I, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999; 100:2312-8.
36. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998; 97:1411-20.
37. Sabbah HN.The cellular and physiologic effects of betablockers in heart failure. Clin Cardiol 1999; 22(suppl5):V16-20.
38. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from betablockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of > 12,000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol 2005; 95:896-8.
39. Willenheimer R, Erdmann E, Follath F, et al.; CIBIS-III investigators. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III. Eur J Heart Fail 2004; 4:493-500.
40. Krum H, Hill J, Fruhwald F, Sharpe C, Abraham G, Zhu J-R, Poy C, Kragten C. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. Eur J Heart Fail 2006; 8:302-7.
41. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure: evaluation of losartan in the elderly study, ELITE. Lancet 1997; 349(9054):747-52.
42. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the losartan heart failure survival study (ELITE II). Lancet 2000; 355(9215):1582-7.
43. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure:the CHARM- Overall programme. Lancet 2003; 362:759-66.
44. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1667-75.
45. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362:767-71.
46. Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. Eur Heart J 2005; 26:644-9.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709-17.
48. The Digitalis Investigation Group.The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525-33.
49. Rich MW, McSherry F, Williford WO, et al. Effect of age on mortality,life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. J Am Coll Cardiol 2001; 38:806-13.
50. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal 2005; 26:215-25.
51. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. PEP-CHF. European Heart Journal 2006 27(19):2338-45.
52. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362:777-81.
53. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G, for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. J CardFail 2005; 11(8):576-85.
54. Massie BM, Abdalla I. Heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function:do digitalis glycosides have a role? Prog Cardiovasc Dis 1998; 4:357-69.
55. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27:178-86.
56. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. chf 2003; 9(3):142-7.
57. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1226-33.

Capítulo 7

Arritmias Cardíacas no Idoso

Roberto Alexandre Franken
Ronaldo Fernandes Rosa

Pontos-chave

- O envelhecimento cardiovascular traz alterações estruturais e funcionais no coração do idoso.
- A história clínica é fundamental na caracterização das arritmias e da síncope.
- A síncope no idoso geralmente é multifatorial.
- O tratamento das arritmias tem apresentado bons resultados, apesar da idade, bastando individualizar o paciente.
- A fibrilação atrial no idoso necessita de atenção na fase aguda e, principalmente, no acompanhamento ambulatorial tanto de antiarrítmicos quanto de anticoagulante.

Introdução

Com o envelhecimento, o número de miócitos diminui, ocorrendo aumento no tamanho dos remanescentes e deposição de células adiposas no interstício.[1-5] Um estudo de 67 corações de pacientes entre 17 e 90 anos de idade e que morreram de causas não cardíacas mostrou perda progressiva no número de miócitos e aumento no volume celular, sem, no entanto, conseguir manter a massa cardíaca dentro da normalidade.[3-5] Observa-se, ainda, com o envelhecimento acúmulo de gordura no epicárdio, em especial sobre o ventrículo direito e faixas de pericárdio espessadas. O significado funcional destas modificações ainda é especulativo.[6]

No sistema de geração e condução do estímulo ocorre perda celular e substituição por tecido adiposo e fibroso. A diminuição no número de células no nó sinusal, nas idades avançadas, chega a cerca de 10% do número de células de um indivíduo saudável de 20 anos de idade. Além disso, ocorre deposição de tecido adiposo em torno do nó sinusal, podendo levar ao seu isolamento completo. Estas modificações podem levar a disfunção do nó sinusal. O sistema de condução não é exceção, sofrendo também deposição de tecido adiposo, perda de células, fibrose e depósito amilóide, predispondo à disfunção e ao aparecimento de bloqueios. Além disso, a calcificação do esqueleto cardíaco esquerdo é evidente, podendo, também, levar a danos no sistema de condução.[1,3,7,8]

A transmissão do impulso elétrico não se faz de forma homogênea em todas as direções do miocárdio, sendo maior no sentido longitudinal das fibras miocárdicas. Além do arranjo tridimensional, a presença de junções comunicantes, que promovem continuidade física entre os miócitos, produz locais de menor resistividade à transmissão do impulso elétrico. Estas junções, localizadas nos discos intercalados, têm distribuição heterogênea e contribuem para a transmissão mais eficiente do impulso elétrico ao longo do eixo longitudinal das fibras. Estudos experimentais e de observação de corações humanos demonstraram redução no número de junções intercaladas, podendo este ser um mecanismo arritmogênico.[8]

Em repouso, o débito cardíaco mantém-se dentro de variação normal. Com freqüência cardíaca mais baixa, o aumento no volume sistólico é responsável pelo débito cardíaco mantido. Com o exercício, a inabilidade de atingir a freqüência cardíaca máxima impede que o idoso atinja o consumo máximo de O_2 quando comparado a indivíduos jovens.[9,10]

Manifestações clínicas das arritmias cardíacas

As manifestações clínicas das arritmias cardíacas são variáveis, ou seja, palpitação, síncope, pré-síncope, dor precordial ou mesmo morte súbita. Destas, a mais comum é a palpitação, sendo a história clínica minu-

ciosa o instrumento mais importante na caracterização deste sintoma, que pode ocorrer na vigência ou não de arritmia cardíaca. Desse modo, a palpitação deve ser questionada quanto aos seus aspectos, tais como características (não sustentadas, sustentadas, rápidas ou não, regulares ou não e local onde se percebe a palpitação), modo de início e de término, freqüência, sintomas associados e fatores desencadeantes. É importante notar que palpitações podem ocorrer na ausência de arritmias cardíacas, muitas vezes geradas por mudanças bruscas do estado autonômico como, por exemplo, nos estados ansiosos. Por outro lado, pode ser observada arritmia clinicamente relevante em pacientes assintomáticos, o que pode ocorrer até em pacientes portadores de taquicardia ventricular.

A ocorrência de baixo fluxo cerebral determinando síncope ou pré-síncope depende da freqüência cardíaca e da função ventricular e, em última análise, do débito cardíaco. Em corações normais, somente freqüências cardíacas muito elevadas determinarão hipotensão significativa. Em cardiopatias com depressão da função ventricular, mesmo freqüências cardíacas pouco elevadas podem determinar a perda de consciência. O exame físico durante a taquicardia traz informação sobre a freqüência cardíaca, regularidade do ritmo, assim como sobre as relações entre contração atrial e ventricular. Um ritmo irregular (p. ex., fibrilação atrial) gera bulhas cardíacas irregulares e de intensidade variável. A presença de dissociação atrioventricular (p. ex., na taquicardia ventricular) produzirá bulhas “em canhão”, podendo ser observado também o pulso venoso jugular com esta característica. Quando o paciente é examinado fora da crise, as informações colhidas dizem respeito a achados que possam indicar ou não a presença de cardiopatia. É importante notar que exame físico normal não exclui possibilidade de arritmia. O eletrocardiograma de doze derivações durante a arritmia é de grande importância, possibilitando o diagnóstico diferencial das taquicardias com grande precisão.[11]

Síncope

A idade diminui a sensibilidade do coração aos agonistas β-adrenérgicos, assim como a reatividade dos quimio e barorreceptores e menor habilidade no manejo do sódio.[9,12]

São múltiplas as causas de síncope. Pacientes idosos são particularmente suscetíveis ao efeito hipotensor dos fármacos devido à sensibilidade diminuída dos barorreceptores, do fluxo cerebral diminuído, da perda renal aumentada de sódio e da sede diminuída. Os idosos também são mais suscetíveis à estimulação do seio carotídeo (síndrome do seio carotídeo hipersensível). Deve-se observar que a hipersensibilidade dos seios carotídeos pode ser observada em pacientes assintomáticos, devendo este dado ser avaliado cuidadosamente. Entre as taquicardias, a taquicardia ventricular é a taquiarritmia que mais comumente causa síncope. Nos idosos, taquicardia supraventricular pode ser causa de síncope pela dificuldade na adaptação da resistência periférica com as bruscas mudanças de freqüência cardíaca, tanto no início como no término do paroxismo. Distúrbios neurológicos são causas menos comuns de síncope, significando menos de 10% de todas as causas.[13]

A síncope é um evento freqüente em idosos, apresentando incidência de 6% ao ano em população institucionalizada com idade média de 87 anos. A prevalência em 10 anos foi de 23%, e a taxa de recorrência, de 30%. Nestes pacientes, a causa foi esclarecida em 69%. Em 21% dos casos foi encontrada origem cardíaca para a síncope, e em 48% dos casos, a origem foi não cardíaca. Nos 31% restantes, a síncope permaneceu inexplicada. Aqueles que apresentaram síncope mostraram-se funcionalmente mais frágeis e lábeis. No entanto, a curva de mortalidade não demonstrou diferenças significativas. Nesta população, a síncope foi mais uma manifestação de comorbidades do que um fator preditor de mortalidade.[14]

Quando foram analisados, baseado na população do estudo de Framingham, fatores de risco para síncope mostraram-se preditores de síncope: história pregressa de acidente vascular cerebral ou acidente vascular isquêmico transitório, uso de medicação de ação cardiovascular e hipertensão arterial. Hipotensão mediada pelo sistema nervoso central, descontrole autonômico ou efeito colateral de medicações podem ser os mecanismos implicados no acidente vascular cerebral. Hipotensão e bradicardia podem ser conseqüentes a medicações de ação cardiovascular, especialmente nos idosos, que têm seus mecanismos de auto-regulação de pressão arterial e freqüência cardíaca deprimidos. Hipertensão arterial foi encontrada em mais de 60% dos pacientes; esta relação foi ainda mais clara nas faixas etárias mais avançadas. Curiosamente, nenhum marcador eletrocardiográfico mostrou valor preditivo significativo. Os autores levantam a possibilidade de que estejam subestimados pelo baixo número de indivíduos portadores destes marcadores na população estudada.[15]

Distúrbios da geração e condução do impulso

As mudanças já descritas no nó sinusal, acrescido de sensibilidade diminuída à estimulação adrenérgica, geram maior prevalência de disfunção sinusal. Freqüências cardíacas menores que 43 bpm e pausas sinusais maiores que 2 s não foram encontradas em idosos normais com mais de 80 anos.[16]

Além disso, a freqüência de bloqueio atrioventricular e o bloqueio de ramo aumentam com a idade. A presença de bloqueio AV de primeiro grau e de segundo grau tipo I habitualmente é benigna, fato que não ocorre com os bloqueios AV de segundo grau tipo II e

de terceiro grau, que, em geral, significam doença avançada do sistema de condução.[17,18]

O SÂQRS desvia-se para a esquerda com a idade, chegando a –30º em aproximadamente 20% dos indivíduos aos 90 anos. Bloqueio de ramo direito foi encontrado em 3% de indivíduos normais com mais de 85 anos, e em 8% a 10% naqueles com cardiopatia.[17,18] Bloqueio de ramo esquerdo (BRE) mostra correlação com a idade, tendo sido encontrado em 1% de indivíduos com 50 anos e em 17% dos indivíduos com 80 anos. Nenhuma relação entre BRE, cardiopatia isquêmica ou mortalidade foi encontrada, tratando-se provavelmente de um marcador de doença degenerativa lentamente progressiva que afeta o miocárdio. Distúrbio de condução intraventricular inespecífico com duração de QRS maior que 120 ms foi observado em 2% dos indivíduos com mais de 70 anos no estudo de Framingham, o que foi relacionado à presença de doença orgânica sistêmica.[19,20]

Arritmias atriais e ventriculares

A incidência de arritmias cardíacas aumenta com a idade.[10,21,22] Dependendo da origem, freqüência, complexidade e presença de cardiopatia o significado destes eventos pode ser muito variável.

Em análise de eletrocardiogramas de 674 pacientes com 85 anos ou mais,[17] Rajala et al. encontraram algum tipo de extra-sístole em 29% dos pacientes sem cardiopatia, em 33% dos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica e em 39% dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Naqueles sem cardiopatia, predominaram as extra-sístoles supraventriculares (ESV). A presença de extra-sístoles ventriculares e fibrilação atrial ocorreu em 3% dos pacientes sem cardiopatia e em 24% dos pacientes com insuficiência cardíaca e correlacionou-se significativamente com cardiomegalia.

A análise da monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 h (Holter 24 h) de pacientes com 80 anos ou mais sem cardiopatia[16] mostrou freqüência cardíaca média durante caminhada de 78±3 e durante o sono 64±1 bpm, variando de 43 a 180 bpm. Nenhum dos pacientes apresentou pausas superiores a 2 segundos. Extra-sístoles supraventriculares foram observadas em todos os pacientes, sendo que 65% deles apresentavam mais que 20 ESV/h. Episódio de taquicardia atrial ectópica foi observado em um paciente, e taquicardia supraventricular, em dois pacientes. A fibrilação atrial foi encontrada em um paciente, e um curto episódio de *flutter* atrial em outro paciente. Também foi muito freqüente o achado de extra-sístoles ventriculares (EV), sendo que 96% do pacientes apresentavam pelo menos uma EV durante o exame. Metade destes, apresentaram 10 EV/h ou menos. Um terço destes pacientes apresentaram de 10 a 50 EV/h. Apenas dois pacientes apresentaram 100 ou mais EV/h. A maioria dos pacientes (81%) apresentou EV monomórficas, e apenas 8% apresentaram pareamentos. Um paciente apresentou um episódio de taquicardia ventricular não-sustentada, com seis batimentos. A dissociação atrioventricular foi observada em apenas uma paciente, sendo que esta apresentou também pareamentos ventriculares polimórficos e dois curtos episódios de fibrilação atrial. Resultados semelhantes foram encontrados pelo Cardiovascular Health Study.[23]

Fleg et al.[24] estudaram o prognóstico a longo prazo (seguimento médio de 10 anos) das arritmias em população isenta de cardiopatia com 60 anos ou mais (Baltimore Longitudinal Study of Aging). Foram estudados 98 pacientes, sendo 69 homens. A distribuição das arritmias cardíacas é apresentada na Tabela I. Foram observadas alterações transitórias do segmento ST em 16 pacientes. Em cinco deles, o infradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm apresentava aspecto descendente, e em 11 pacientes, o infradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm tinha aspecto ascendente.

Tabela I. Prevalência de arritmias

Arritmia	Prevalência (%)
Supraventricular	
≥ 30 ESV/h	22
≥ 100 ESV/h	26
TPSV	13
Ventricular	
≥ 10 EV/h	29
≥ 30 EV/h	12
≥ 100 EV/h	17
Pareamentos ou TVNS	15

ESV: extra-sístole supraventricular; EV: extra-sístole ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não-sustentada.

No seguimento médio de 10 anos, 14 pacientes desenvolveram eventos coronários: angina de peito em sete pacientes, infarto do miocárdio não fatal em três e morte súbita em quatro pacientes. As freqüências cardíacas máximas, médias e mínimas não variaram significativamente entre os grupos que apresentaram eventos coronários e aqueles que permaneceram livres de eventos. Este comportamento também se repetiu em relação aos grupos com ou sem arritmias. Em relação às alterações do segmento ST, as curvas de sobrevivência mostraram significativa redução na sobrevida no grupo com alterações no segmento ST, seja de caráter ascendente ou descendente, sendo este mais indicativo como preditor de eventos. Com a exceção da fibrilação atrial e do *flutter* atrial, as taquicardias supraventriculares não se associam a pior prognóstico nos idosos.[25,26]

A presença de vias anômalas, como mecanismo de taquicardia supraventricular, predomina nas faixas etárias mais jovens. Com o passar dos anos, a dupla via nodal torna-se mais prevalente, sendo o principal mecanismo em torno dos 50 anos de idade e a taquicardia juncional ectópica após os 60 anos.

Fibrilação atrial no idoso

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia crônica mais prevalente nos idosos (5,9% da população), sendo mais comum no sexo masculino. É caracterizada pela perda da homogeneidade elétrica dos átrios devido a defeitos estruturais, autonômicos, inflamatórios ou isquêmicos, isolados ou associados. Existem várias classificações para a FA, porém, de acordo com diretrizes da American Heart Association, American College of Cardiology e European Society of Cardiology (AHA/ACC/ESC) e a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia,[27] pode ser dividida em:

- Primeiro episódio: detectado, sintomático ou não, auto-limitado ou não, reconhecendo-se que pode não haver certeza da duração da arritmia, assim como se é ou não o primeiro episódio.
- Recorrente: se o paciente tem o segundo ou mais episódios ela é dita recorrente.
- Paroxística: se reverte de forma espontânea e é definida como paroxística, geralmente de duração inferior a sete dias.
- Persistente: se for persistente sustentada geralmente de duração superior a sete dias.

A principal etiologia da FA era a doença valvar reumática; porém, com o envelhecimento da população e a redução da prevalência da febre reumática, as causas não-valvares (infarto agudo do miocárdio, pericardites, embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doença coronária crônica, doença do nó sinusal, hipertrofia ventricular) passaram a ser mais prevalentes. Nos idosos, deve-se lembrar do hipertireoidismo, da desidratação ou outros distúrbios eletrolíticos, como alcoolismo agudo, hipóxia, diabete, pós-operatório de cirurgia não-cardíaca ou cardíaca e estresse. A fibrilação atrial idiopática é incomum no idoso de acordo com o Cardiovascular Health Study.[28] Estudos experimentais sugerem alterações elétricas em diferentes pontos dos átrios com o envelhecimento, mesmo sem alterações morfológicas.[29] O início da FA ocorre com episódios agudos auto-limitados, que aumentam em freqüência e tempo de duração e, com evolução, a arritmia passa a ser permanente levando ao remodelamento atrial e também, evoluir com cardiomiopatia ventricular secundária a taquicardia (taquicardiomiopatia).

Em pacientes com FA, a mortalidade é maior que em pacientes com ritmo sinusal: 34% e 24%, respectivamente,[30] bem como a taxa de acidente vascular cerebral é cinco vezes maior.[31] Existe associação entre FA, distúrbios cognitivos e demência vascular, sendo o risco duas vezes maior em idosos com FA.[32] São considerados fatores de risco para fenômenos embólicos: pressão arterial sistólica maior que 160 mmHg, idade superior a 75 anos, insuficiência cardíaca recente, evento tromboembólico prévio e, ao ecocardiograma, átrio esquerdo maior que 5,5 cm/m^2 e fração de encurtamento ventricular menor que 25%. Deve ser considerada, ainda, a presença de contraste espontâneo nos átrios ou trombo intra-atrial, constatado pelo ecocardiograma transesofágico.

O *flutter* atrial tem características morfológicas e elétricas diferentes da FA, sendo, na maioria das vezes, sintomático, podendo desencadear hipotensão arterial, insuficiência cardíaca e angina. Existe risco, embora menor que na FA, de eventos embólicos.

A abordagem da FA é ampla, complexa e depende das variáveis tempo de instalação, etiologia, presença de cardiopatia estrutural e doenças associadas. O idoso, em geral, tem várias doenças associadas, e faz uso de diversos medicamentos, fatores que são determinantes de cautela na abordagem. Para fins didáticos, pode-se dividir o tratamento em não invasivo e invasivo.

Tratamento das arritmias

A terapia farmacológica no idoso deve ser realizada tendo em mente que as informações existentes para esta população são limitadas, principalmente para as faixas etárias mais avançadas (80 anos ou mais). A absorção, o volume de distribuição e a meia-vida de eliminação são difíceis de serem avaliados. Além disso, com o avançar da idade, os sistemas de geração e condução do impulso são afetados de forma progressiva, tornando o uso de medicações que atuem negativamente nestas funções ainda mais complexo. Assim, sobretudo no idoso, a terapia antiarrítmica deve ser individualizada e vigiada de perto, e seu uso deve levar em conta o balanço risco-benefício.[33]

Aparentemente, em relação à ablação por cateter, a idade não é preditora de insucesso, recorrência, complicações ou risco aumentado de morte. Admite-se, de forma geral, que o procedimento é seguro mesmo em idades avançadas.

Não é clara a afirmação de que os implantes de marca-passos e desfibriladores apresentem mais complicações em pacientes idosos. Por outro lado, vários estudos de profilaxia secundária e primária da morte súbita incluíram idosos, e mostraram que a eficiência destes dispositivos não foi diferente em relação a pacientes mais jovens. Em relação à prevenção secundária, o estudo CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study), que comparou a eficácia da amiodarona *versus* desfibrilador automático implantável na prevenção secundária de arritmias ventriculares malignas, mostrou que a popula-

ção com maior probabilidade de beneficiar-se do desfibrilador automático foi aquela que apresentou ao menos dois dos seguintes critérios: idade igual ou superior a 75 anos, fração de ejeção igual ou menor a 35% e classe funcional (NYHA) III ou IV. Portanto, não há, no momento, evidência que contra-indique o implante de dispositivos tomando a idade como critério.[34-37]

O tratamento da fibrilação atrial deve ser analisado sob três aspectos: a reversão e a manutenção do ritmo sinusal, o controle da freqüência cardíaca (FC) e a anticoagulação oral:

- Reversão do episódio agudo: se houver instabilidade hemodinâmica (geralmente em pacientes com disfunção ventricular), deve-se indicar a cardioversão elétrica (no início, com 200 J); porém, se não houver instabilidade, se a causa da arritmia não for valvar e se a duração for inferior a 48 horas, o risco de embolias é baixo e a cardioversão pode ser realizada sem anticoagulação pregressa. Nos casos com indicação de anticoagulação, inicialmente pode-se realizar com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea e, posteriormente, com varfarina por via oral. Para a cardioversão química, propafenona (oral: 450 a 600 mg/dia) ou amiodarona (intravenosa: de 5 a 7 mg/kg em 30 minutos e, em seguida, iniciada a manutenção) são boas opções. A procainamida, a quinidina e o sotalol são medicamentos em desuso. Se a opção for pelo controle da FC, podem ser utilizados: deslanósido (0,4 a 0,8 mg), verapamil (5 a 10 mg), diltiazem (0,25 a 0,35 mg/kg) e propranolol (40 a 320 mg/dia).
- Reversão da FA crônica: deve ser avaliada pelo risco pró-arrítmico dos medicamentos, interações medicamentosas e complicações da reversão (química ou elétrica). A reversão reduz o risco de taquicardiomiopatia e pode melhorar o desempenho ventricular, sendo os pacientes com melhor potencial de reversão: tempo de FA recente, átrio esquerdo menor do que 50 mm, sem disfunção valvar, ventricular ou tireoidiana. Vários estudos[38,39] mostraram não haver diferença significativa entre controle da FC e anticoagulação ou reversão. A reversão deve ser precedida de anticoagulação efetiva por, pelo menos, três semanas, mantendo-se o INR entre 2,0 e 3,0 para prevenir fenômenos embólicos sistêmicos. O anticoagulante oral deve ser mantido por, no mínimo, mais quatro semanas após a cardioversão, embora a tendência seja a manutenção por período prolongado.[40] Quanto a modalidade de reversão (elétrica ou química), para os idosos, a elétrica é a preferencial, porque é a mais efetiva e sem os riscos de efeitos secundários dos medicamentos. A carga inicial utilizada é de 200 J, podendo chegar a 360 J. A administração prévia de amiodarona ou propafenona pode reduzir as taxas de recorrência precoce. O fluxograma publicado nas Diretrizes Brasileiras de FA da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) é bastante ilustrativo.[27] A reversão química é um método simples, prático e barato, podendo ser realizado ambulatorialmente. Os antiarrítmicos das classes IA, IC e III são mais eficazes, sendo os mais utilizados a amiodarona (100 a 400 mg/dia) e a propafenona (450 a 900 mg/dia).[41] Os efeitos colaterais podem ocorrer em até 35% dos pacientes: fotossensibilidade, toxicidade pulmonar, hepática, tireoidiana, bradicardia com a amiodarona e taquicardia ventricular, insuficiência cardíaca, facilitação da condução nodal com a propafenona, devendo o idoso ser individualizado antes da escolha farmacológica.

Para a manutenção do ritmo sinusal, os fatores desencadeantes devem ser corrigidos e, na sua impossibilidade, os medicamentos devem ser mantidos por um longo período, sendo a propafenona e a amiodarona mais efetivas, e a disopiramida, o sotalol e o diltiazem, menos eficazes (utilizados somente na intolerância aos primeiros). Para manutenção, destaca-se que o digital e a quinidina não são efetivos e devem ser abandonados. Dorian avaliou os novos antiarrítmicos da classe III (dronederone e azimilide) e outros com ação específica sobre o miócito atrial (RSD-1235, AVE-0118 e AZD7009), que vêm sendo estudados.[42] O dronederone tem estrutura química similar à amiodarona, porém sem o iodo, minimizando, desse modo, seus efeitos colaterais. Medicamentos não-antiarrítmicos, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina II, os bloqueadores do receptor de angiotensina, as estatinas, os inibidores da aldosterona e o óleo de peixe, podem contribuir para a manutenção do ritmo sinusal, porém necessitam de estudos mais consistentes, principalmente em idosos.[43]

O controle da FC para os pacientes cuja opção foi não realizar a cardioversão ou devido ao insucesso do procedimento é obrigatório, sendo o seu objetivo prevenir a taquicardiomiopatia. Os medicamentos utilizados são aqueles que exercem ações específicas sobre o nó AV: β-bloqueadores, digitálicos, amiodarona, verapamil ou diltiazem. Nos pacientes com síndrome Wolff-Parkinson-White com FA, devem ser utilizados medicamentos com ação específica sobre a via anômala (amiodarona, propafenona ou procainamida). A modificação do nó AV por cateter de radiofreqüência está indicada em pacientes com refratariedade do controle da FC.

O tratamento anticoagulante na FA reduz a possibilidade de acidente vascular cerebral (AVC) em 65% a 85%, embora aumente o risco de eventos hemorrágicos. Em pacientes com idade inferior a 75 anos, o ácido acetilsalicílico reduz o risco de fenômenos embólicos em 44%, sendo menos efetivo do que a varfarina, principalmente em pacientes que já tiveram AVC. A combinação de AAS com baixas doses de varfarina não mostrou resultado satisfatório. O INR deve ser mantido entre 2,0 e 3,0. Para pacientes acima de 75 anos, apesar do ris-

co de sangramento ser maior, a anticoagulação oral é mais efetiva em evitar fenômenos embólicos e deve ser a terapêutica de escolha.[44] Durante muito tempo, a ablação por cateteres de radiofreqüência teve como objetivo na FA a ablação do nó AV, em pacientes cuja resposta ventricular era rápida e refratária ao tratamento medicamentoso seguindo-se do implante de marca-passo. A FA pode ser desencadeada por focos ectópicos dentro das veias pulmonares, e a aplicação de radiofreqüência ao redor dos óstios dessas veias é uma possibilidade de tratamento. Em estudo recente com 323 pacientes, procurou-se avaliar os resultados do isolamento das veias pulmonares usando a ablação, bem como as complicações. Os pacientes foram divididos em três grupos: idade inferior a 50 anos, de 50 a 59 anos e com idade superior a 60 anos, sendo as taxas de recorrência da FA e estenose das veias pulmonares semelhantes nos três grupos. Todavia, o risco de acidente vascular cerebral foi maior nos pacientes com idade superior a 60 anos, sendo necessário, neste grupo, avaliar o risco e o benefício do procedimento.[45]

Com menos freqüência, a FA é secundária a outras arritmias, como Wolff-Parkinson-White, taquicardia por reentrada nodal ou *flutter* atrial, sendo nestes casos a ablação da via anômala o tratamento de escolha.

O tratamento cirúrgico da FA iniciou-se nos anos 1990 com Cox et al., e atualmente é denominada Cox-Maze III ou cirurgia do "labirinto": são realizadas várias incisões cirúrgicas em ambos os átrios, associadas à eliminação dos apêndices atriais e ao isolamento elétrico das veias pulmonares, criando o "labirinto" para o impulso elétrico. Pode ser indicada para pacientes que têm disfunção mitral associada com indicação da correção valvar.

O controle da FC e do ritmo cardíaco com a estimulação cardíaca artificial pode ser indicado em pacientes com FA com baixa resposta ventricular que utilizam medicamentos que deprimem o nó AV.[45] Pode, também, ser utilizada em pacientes com FA paroxística, diminuindo a recorrência de eventos arrítmicos.[42] Em geradores modernos, vários recursos importantes foram incorporados: (1) sensores para adaptação da freqüência de estimulação que corrigem a insuficiência cronotrópica; (2) mudança automática de modo que permita a identificação da FA; (c) mudança automática para modo VVI que impede oscilações bruscas da FC ocasionadas pelas arritmias atriais transitórias; (3) armazenamento do ECG intracavitário; (4) transmissão remota de eventos por telefonia celular. Desse modo, existem várias perspectivas na prevenção e no tratamento da FA.

Resumo

O envelhecimento cardiovascular gera alterações anatômicas e funcionais no sistema cardiovascular e também na farmacocinética e farmacodinâmica do idoso. Nesse contexto, as arritmias cardíacas são freqüentes, principalmente a fibrilação atrial, isolada ou associada à cardiopatia (mais comum no idoso). A abordagem das arritmias passa pela avaliação de risco e benefício, avaliando-se possíveis efeitos colaterais de medicamentos e complicações de procedimentos invasivos, bem como expectativa de vida. Novos medicamentos e dispositivos implantáveis têm grande potencial em melhorar as possibilidades terapêuticas para o idoso.

Bibliografia

1. Kitzman DW, Edwards WD. Mini-review: Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. Journal of Gerontology 1990;45(2):M33-39.
2. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 1987;62:119-23.
3. Wei JY. Mechanisms of disease: Age and the cardiovascular system. The New England Journal of Medicine 1992;327(24):1735-9.
4. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L, the EVA Group. Aging of the vascular wall: serum concentrations of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. Atherosclerosis 1997;131: 73-8.
5. Folkow B, Svanborg A. Physiology of aging. Physiological Reviews 1993;73 (4): 725-64.
6. Waller BF, Block T, Barker BG. The old-age heart: Aging changes of the normal elderly heart and cardiovascular disease in 12 necropsy patients aged 90-101 years. Cardiol Clin 1984;2:753-79.
7. Bharati S, Lev M. The pathologic changes in the conduction system beyond the age of ninety. American Heart Journal 1992;124(2):487-96.
8. Jones J, Srodulski ZM, Romisher S. The aging electrocardiogram. American Journal of Emergency Medicine 1990;8(3):240-5.
9. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanism in advanced age. Physiol Rev 1993;73:413-67.
10. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, Kuo PT. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. Circulation 1981; 63(6):1351-6.
11. Brugada P, Gursoy S, Brugada J, Andries E. Investigation of palpitations. Lancet 1993; 341(8855):1254-8.
12. Davies CH, Ferrara N, Harding SE. Beta-adrenoceptor function changes with age of subject in myocytes from non failing human ventricle. Cardiovasc Res 1996;31:152-6.
13. Kapoor WN. Syncope in older persons. J Am Geriatr Soc 1994; 42(4):426-36.
14. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. Q J Med 1985; 55(216):45-54.
15. Chen L, Chen MH, Larson MG, Evans J, Benjamin EJ, Levy D. Risk Factors for syncope in a community-based sample .The Framingham Study. Am J Cardiol 2000; 85:1189-93.
16. Kantelip JP, Sage E, Duchene-Marullaz P. Findings on ambulatory electrocardiographic monitoring in subjects older than 80 years. Am J Cardiol 1986; 57(6):398-401.
17. Rajala SA, Geiger UK, Haavisto MV, Kaltiala KS, Mattila KJ. Electrocardiogram, clinical findings and chest x-ray in persons aged 85 years or older. Am J Cardiol 1985; 55(9):1175-8.
18. Aronow WS. Correlation of arrhythmias and conduction defects to the resting electrocardiogramwith new cardiac events in 1.153 elderly patients. Am J Nonivas Cardiol 1991; 5:88.

19. Erikson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle branch block in a general male population. The study of men born in 1913. Circulation 1998;98:2494-500.
20. Kreger BE, Anderson KM, Kannel WB. Prevalence of atrioventricular block in the general population: The Framingham Study. Am Heart J 1989;117:903-10.
21. Raftery EB, Cashman PM. Long-term recording of the electrocardiogram in a normal population. Postgrad Med J 1976; 52 Suppl 7:32-8.
22. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, Taylor S, Venning GR. The rhythm of the normal human heart. Lancet 1976; 1(7984):508-12.
23. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1994; 23(4):916-25.
24. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. Am J Cardiol 1992; 70(7):748-51.
25. Tresch DD. Evaluation and management of cardiac arrhythmias in the elderly. Med Clin North Am 2001;85:527-50.
26. Frishman WH, Heiman M, Karpenos A, Ooi WL, Mitzner A, Goldkorn R, Greenberg S. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: Prevalence of various arrhythmias and prognostic implications (report from the Bronx longitudinal aging study). Am Heart J 1996; 132:297-302.
27. Diretriz de fibrilação atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2003; 81(suplVI): 1-24.
28. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects: The Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 1994; 74: 236-41.
29. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, et al. Effects of aging and ouabain on left atrial arrhythmogenicity. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 526-31.
30. The SOLVD Investigators. Studies of left ventricular disfunction effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostinho RA, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946-52.
32. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population based study; The Rotterdam Study. Stroke 1997; 28: 316-21.
33. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. Cardiol Clin 1999;17:17-34.
34. Bailey SM, Wilkoff BL. Complications of pacemakers and defibrillators in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2006; 15(2):102-7.
35. Goldenberg I, Moss AJ. Treatment of arrhythmias and use of implantable cardioverter-defibrillators to improve survival in elderly patients with cardiac disease. Clin Geriatr Med 2007;23(1):205-19.
36. Traub D, Ganz L. Implantable cardioverter-defibrillators for secondary prevention: is it worth it in the elderly? Am J Geriatr Cardiol 2006;15(2); 100-1.
37. Identification of Patients Most Likely to Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. The Canadian Implantable Defibrillator Study. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Circulation. 2000;101:1660-1664.The Atrial Fibrilation Follow-up Investigation Of Rhytm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhytm control in patients with atrial atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1285-333.
38. Carlsson J, Miketic S, Windeler, et al. Randomized trial of rate-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1690-6.
39. Kumana CR, Cheung BMY, Cheung GTY, et al. Rhythm vs rate control of atrial fibrillation meta-analysed by number to treat. Br J Clin Pharmacol 2005; 60: 347-54.
40. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. Am J Cardiol 1999; 84: 1029-32.
41. Padanilam BJ, Prystowsky EN. New antiarrhythmic agents for the prevention and treatment of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17 suppl 3: S62-S66.
42. Dorian P. The future of atrial fibrillation therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 11-6.
43. Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and the risk factors in atrial fibrillation study. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1231-6.
44. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, et al. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter: a retrospective analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:8-13.
45. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of electrophysiologic substrate. Jam Am Cardiol 2004; 43: 2044-53.

Capítulo 8

Valvopatias no Idoso: Quando Intervir

Humberto Pierri
Silvio Carlos de Moraes Santos

Pontos-chave

- Nos idosos, as valvopatias têm prevalência crescente, devido à maior expectativa de vida e menor morbidade e mortalidade das doenças.
- A estenose aórtica degenerativa e a insuficiência mitral isquêmica e degenerativa são as valvopatias mais comuns.
- O processo de indicação cirúrgica é tanto mais complexo quanto mais velho o paciente, pois devemos considerar a doença em si, as comorbidades, a condição de participação na vida e o consentimento do paciente e de seus familiares.
- Entre os exames complementares, o ecocardiograma color Doppler é o mais importante, pois fornece detalhes sobre a valva e parâmetros de função cardíaca.
- O cateterismo cardíaco é sempre indicado para o estudo da circulação coronariana. Na estenose aórtica do idoso, há concomitância da doença valvar e obstruções coronarianas importantes em 25% dos casos.
- A escolha do tipo de prótese depende da idade e da expectativa de vida do paciente, e deve-se levar em conta sua opinião.
- O controle pós-operatório do idoso com prótese artificial é semelhante em pacientes mais jovens, inclusive quanto à anticoagulação.

Introdução

As valvopatias, dentre as cardiopatias do idoso, constituem um grupo de doenças de prevalência significativa (10%), com etiologias diferentes da população mais jovem, predominando, neste grupo, as degenerativas e as isquêmicas, com peculiaridades quanto à evolução, achados do exame clínico e também da indicação cirúrgica, apesar de a idade, *per si*, não constituir contra-indicação a este tipo de terapêutica, que tem proporcionado melhor qualidade e expectativa de vida aos pacientes.[1]

O processo de indicação cirúrgica nos idosos é uma decisão clínica complexa que é mais difícil quanto mais velho for o paciente, devendo-se levar em conta, entre outros aspectos, a gravidade da lesão valvar e sua repercussão hemodinâmica, estabelecer se os sintomas são decorrentes da lesão valvar ou de alguma comorbidade, se doenças coexistentes não têm pior prognóstico do que a lesão valvar, limitando a qualidade e a expectativa de vida e também se há pleno consentimento do paciente e da família em relação ao tratamento cirúrgico, permitindo que conheçam muito bem os riscos e os benefícios advindos desta decisão, fazendo-os participar de forma ativa da indicação cirúrgica.

Estenose aórtica

Dentre as doenças valvares, será dada maior ênfase à estenose aórtica (EAo), pois é a valvopatia mais freqüente entre os idosos, chegando a ocorrer em cerca de 2% da população idosa. A etiopatogenia na população idosa é diferente da ocorrida nos mais jovens[2] (Figura 1).

Muitos pacientes com EAo grave desenvolvem sintomas e necessitam de cirurgia. Dentre os sintomas mais freqüentes, destacam-se dispnéia, angina e síncope; porém, Pierri et al.[3] relatam que em sua casuística não ocorreu síncope de forma isolada, mas sempre acompanhado de outros sintomas. Morte súbita é rara como acontecimento isolado de outros sintomas. Após o aparecimento dos sintomas, a média de sobrevida é inferior a dois a três anos;[4-7] portanto, há necessidade de rigorosa monitorização dos sintomas clínicos para adotarmos medidas necessárias para manutenção da vida e da qualidade de vida do idoso com EAo.

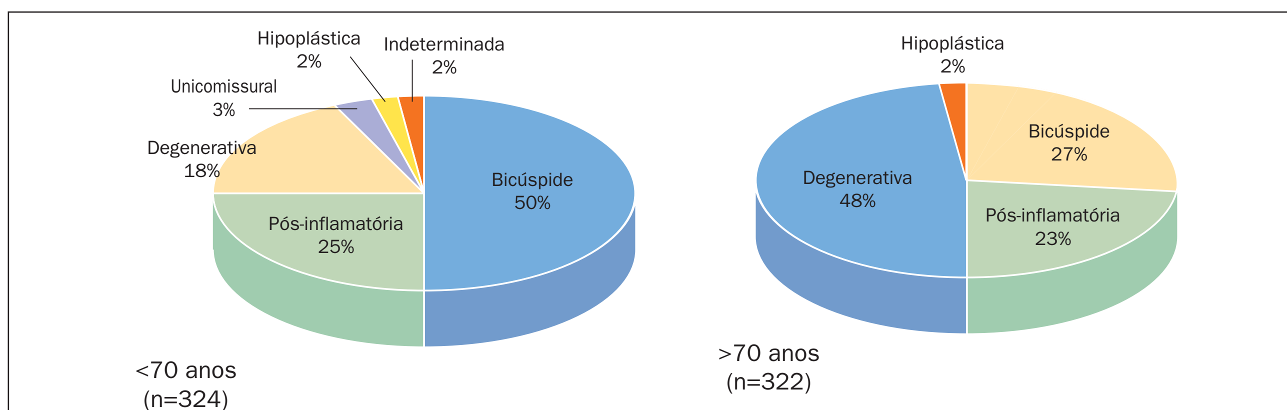


Figura 1. Etiopatogenia de 646 casos de estenose aórtica. Passik C. Mayo Clin Proc 1987; 62:119.

Avaliação inicial

O diagnóstico de EAo grave pode, em geral, ser realizado pela presença de sopro sistólico ejetivo, em posição aórtica, pulsos carotídeos *parvus et tardus, ictus cordis* do tipo impulsivo e segunda bulha hipofonética. Em idosos, o pulso *parvus et tardus* pode não estar presente, pois pode haver efeito da idade sobre a vasculatura, deixando-a mais rígida e, portanto, transmitindo a onda de pulso com maior velocidade. Os portadores de EAo devem realizar periodicamente exames laboratoriais, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma Doppler (Eco). O ECG pode ser de grande importância em idosos portadores de EAo, pois a ausência de ritmo sinusal pode ser preditor de mortalidade.[8] O Eco bidimensional é um exame importante, pois pode avaliar a anatomia e a função da válvula e determinar a resposta do ventrículo esquerdo (VE) à sobrecarga de pressão. Na maioria dos pacientes, a severidade da EAo pode ser determinada pela Dopplerecocardiografia, por meio das medidas da velocidade máxima do jato, do gradiente de pressão transvalvar médio e da área valvar pela equação de continuidade. Como o Eco tornou-se o exame mais importante na decisão clínica, deve-se ter em mente possíveis fatores interferentes no seu resultado. A avaliação da severidade da EAo requer atenção a detalhes técnicos, sendo um erro comum que induz a subestimar sua gravidade o fato de não se conseguir um feixe de ultra-som não paralelo ao jato pela valva estenosada. Outro fator que induz a erro de avaliação ecocardiográfica é a presença de hipertensão arterial, especialmente a sistólica concomitante em cerca de 30% a 40% dos casos de EAo. Um estudo recente[9] sugere que poderia haver interferências entre os níveis da pressão arterial e as medidas da severidade da EAo. Sobretudo no idoso, deve-se estudar a valva, sem esquecer das artérias. Entretanto, não houve dados do Eco que foram preditores de mortalidade em grandes idosos portadores de Eao.[8]

Em alguns pacientes, há necessidade de realização de cateterismo cardíaco e cinecoronariografia logo na avaliação inicial, como nos pacientes em que há discrepância entre os dados clínicos e o resultado do Eco, ou então, se o paciente é sintomático e se planeja a cirurgia de troca valvar. O teste de esforço tem sido muito pouco realizado em portadores de EAo, e quase nunca deverá ser realizado em pacientes sintomáticos. Quando realizado, deverá ser feito sob observação de pessoal especializado com monitorização de pressão arterial e do ECG em ambiente com recursos para atendimento cardiológico. Pode trazer informações a respeito da intensidade do exercício a ser realizado durante atividades físicas ou mesmo na indução de sintomas naqueles com história clínica negativa ou duvidosa.

Esse método, por meio de alterações do segmento ST e resposta hemodinâmica anormal como hipotensão arterial em pacientes com EAo grave, ajuda na indicação de intervenção cirúrgica. A freqüência com que o paciente deve retornar para nova entrevista com seu médico é de aproximadamente um ano, para aqueles com EAo discreta, e com prazo menor, para aqueles com moderada e grave, devendo ficar esclarecido que o paciente deverá se reportar ao médico caso haja início ou modificação do padrão dos sintomas. Esse retorno deverá ficar ancorado às necessidades relacionadas às possíveis comorbidades do idoso portador de EAo.

Exames seriados

O paciente deve ser orientado sobre a evolução sintomática da doença e comunicar ao médico assistente sobre o aparecimento ou alteração dos sintomas como tolerância ao exercício, desconforto torácico, dispnéia ou síncope.

O Eco é um exame de importância e deve ser incorporado à rotina de acompanhamento de idosos porta-

dores de EAo, pois além de possibilitar diagnóstico diferencial do sopro (EAo de aorto-esclerose), pode estadiar a evolução da doença, podendo sugerir prognóstico em pacientes assintomáticos de acordo com critérios estabelecidos por Otto et al.[10] O ecocardiograma pode trazer informações precisas sobre o grau de hipertrofia ventricular esquerda e da função miocárdica. Admite-se que seja prudente a realização de um Eco anual em pacientes com EAo grave; naqueles com doença moderada, a cada dois anos; e com doença discreta, a cada três a cinco anos. O ECG seriado, também é de valia, principalmente para medição do ritmo cardíaco, pois a presença de fibrilação atrial é marcador de mau prognóstico em idosos portadores dessa enfermidade.[8]

Em pacientes com janela ecocardiográfica ruim, comum nos idosos, com conseqüente má qualidade do estudo, a ressonância magnética tem sido utilizada para avaliar o volume do VE, a espessura da parede, a massa e a função sistólica, assim como a severidade da Eao.[11]

Tratamento medicamentoso

Profilaxia com antibióticos deve ser recomendada para prevenção de endocardite infecciosa. Pacientes com hipertensão arterial associada devem ser tratados de forma cautelosa com agentes anti-hipertensivos adequados. Tem sido contra-indicado o uso de vasodilatadores e/ou agentes com acentuado poder inotrópico negativo. Com essa exceção, não há outro tratamento clínico a ser realizado nos indivíduos assintomáticos e nos sintomáticos; somente o tratamento cirúrgico é indicado.

Atividade física e exercícios

As recomendações para atividade física devem ser baseadas nos achados do exame clínico e nas alterações hemodinâmicas impostas pela lesão estenótica. A gravidade é freqüentemente estadiada pelo Eco; entretanto, em determinados casos, há necessidade do cateterismo para definir-se o grau da lesão. Em pacientes com lesão discreta não há limitação para a prática de esportes, inclusive os competitivos; nos portadores de lesão moderada, proíbem-se as competições; e nas lesões graves, o nível de exercício deverá ser o menor possível.[12] Nos dois primeiros casos, o teste de esforço poderá trazer informações importantes.

Indicações para cateterismo cardíaco

São as mesmas que as observadas para outras doenças cardíacas, ou seja, para verificação de possível doença coronária associada e para confirmar ou esclarecer o diagnóstico clínico. O gradiente pressórico transvalvar e a área valvar dependem do fluxo através da válvula aórtica.[14-15] Assim, em portadores de disfunções ventriculares graves, a observação de quedas acentuadas dos valores desses parâmetros hemodinâmicos dificultando a quantificação da EAo é freqüente. Durante exercícios e outros estados hipercinéticos, entretanto, pode haver uma superestimação desses parâmetros em portadores de lesões aórticas mínimas. Por essas razões, há necessidade de sempre avaliarmos em portadores de EAo: (1) o fluxo transvalvar, (2) o gradientes transvalvar e (3) o calculo da área valvar. Deve-se dar especial atenção e acurácia na aferição das pressões naqueles pacientes que se apresentem com baixos valores do débito cardíaco e/ou do gradiente transvalvar aórtico.

Estenose aórtica com gradiente transvalvar aórtico discreto

Pacientes com EAo grave e baixo débito cardíaco na maioria das vezes apresentam-se com discretos gradientes transvalvar aórtico, em geral abaixo de 30 mmHg. Tais pacientes podem ser difíceis de ser diferenciados daqueles que se apresentem com EAo leve ou moderada. Nesses pacientes, a determinação da área e do gradiente transvalvar aórtico por meio de testes de estresse farmacológico (infusão de dobutamina) é de utilidade, e deve-se compará-lo ao resultado obtido em situações de repouso.[10,14-16] Assim, se a dobutamina promover um incremento do volume sistólico e aumento da área valvar, então aquele paciente não é portador de lesão valvar grave.

Indicações para troca da válvula aórtica

Na grande maioria dos pacientes, a troca da válvula aórtica é o único tratamento efetivo para EAo grave. Embora não haja acordo em relação ao momento ideal para se indicar a troca valvar, principalmente nos assintomáticos, deve-se levar em consideração a história natural da doença, os riscos cirúrgicos e a evolução no pós-operatório.

Pacientes sintomáticos

Pacientes idosos que desenvolvem dispnéia, angina ou síncope apresentam-se com pior prognóstico,[8] portanto, deveriam ser submetidos à cirurgia para troca valvar, o que irá recuperar a qualidade de vida para a grande maioria deles. Os bons resultados cirúrgicos são aqueles com função ventricular esquerda conservada ou moderadamente reduzida, e também naqueles que não tenham procedimentos cirúrgicos associados. Assim, as curvas de sobrevida para aqueles que são operados são muito semelhantes àqueles dos idosos de população geral que apresentam fração de ejeção normal ou

moderadamente reduzida. A fração de ejeção reduzida, em portadores de EAo, é causada, na maioria dos pacientes, por pós-carga excessivamente elevada,[17] e a função ventricular pode se normalizar ou melhorar após a troca valvar. Se a disfunção ventricular não for causada por pós-carga excessivamente elevada, o procedimento cirúrgico não será associado a grandes benefícios ao paciente.[18] Entretanto, ainda assim haverá aumento na sobrevida desses pacientes,[19] com possível exceção para aqueles cuja disfunção ventricular seja decorrente de doença coronariana. Outro fator de morbidade peri-operatória nos idosos é a presença de excessiva hipertrofia ventricular esquerda que, seguida no pós-operatório de adequados cuidados, deverá reduzir ainda mais a mortalidade cirúrgica em idosos.[20] Dessa forma, na ausência de comorbidades relevantes, todos os pacientes sintomáticos com EAo devem ser submetidos à cirurgia para troca valvar.

Pacientes assintomáticos

Não há, até o momento, qualquer evidência de que a troca valvar em pacientes assintomáticos seja benéfica, pois, apesar da baixa morbidade e mortalidade relacionada à cirurgia, fica claro que há aumento de morbidade e mortalidade ao longo dos anos em portadores de próteses valvares.[21-26]

Pacientes que realizarão troca valvar associada à cirurgia de revascularização miocárdica

Pacientes portadores de EAo grave, sintomáticos ou assintomáticos, que serão submetidos a revascularização miocárdica, deverão ser submetidos à troca valvar e, da mesma forma, se o paciente for submetido à cirurgia em outras válvulas ou intervenção na raiz da aorta. Aceita-se que pacientes com EAo moderada e que irão realizar cirurgia para revascularização miocárdica também sejam submetido à troca valvar aórtica; entretanto, não há muitos dados para dar suporte a essa indicação.

Valvuloplastia por cateter-balão

Tem seu uso limitado em pacientes idosos, pois é um procedimento acompanhado de alto grau de morbidade e mortalidade,[27-33] e há reestenose e piora clínica em aproximadamente doze meses.[3] Esse procedimento poderá eventualmente ser utilizado como ponte para a cirurgia de troca valvar naqueles pacientes críticos e que certamente não tolerariam a cirurgia; por exemplo, nos pacientes com choque cardiogênico ou edema agudo dos pulmões refratário a tratamento clínico. Após a valvuloplastia por cateter, o paciente reuniria melhores condições hemodinâmicas para ser submetido à troca valvar.

Terapia médica para pacientes inoperáveis

Comorbidades importantes, ou por decisão dos idosos de não se submeterem à cirurgia de troca valvar, podem exigir intervenções medicamentosas para controlar os sintomas clínicos dos portadores de estenose aórtica grave. Recentemente, alguns trabalhos têm surgido, e ao utilizar estatinas em pacientes com EAo calcificada, obtiveram reduções da progressão da área valvar.[34-36]

Insuficiência aórtica

A insuficiência aórtica pode ser aguda ou crônica.

As principais causas da insuficiência aórtica aguda são endocardite infecciosa com ruptura de folheto, prótese biológica com ruptura, eventualmente aneurismas e dissecção aórtica com desabamento de válvula aórtica.

O tratamento dessa emergência é a intervenção cirúrgica para a correção do problema que está causando a regurgitação. O nitroprussiato de sódio, associado a agentes inotrópicos como dobutamina ou dopamina, deve ser utilizado a fim de diminuir a pré e a pós-carga, melhorando a hemodinâmica do paciente até o momento da cirurgia. O balão intra-aórtico é contra-indicado. Embora os β-bloqueadores sejam indicados para o tratamento de dissecções, nesse caso devemos utilizá-los com cuidado, para que a taquicardia reflexa, primordial para a manutenção do débito cardíaco, não seja suprimida.

A insuficiência aórtica crônica tem múltiplas causas (Tabelas I e II); porém, a degeneração valvar e a dissecção aórtica são as etiologias mais importantes.

Tratamento médico

O uso de vasodilatadores tem a capacidade de reduzir o volume regurgitante e melhorar o volume sistólico. Esses efeitos traduzem-se em redução do volume diastólico final, do estresse de parede e da pós-carga que implica preservação da função ventricular esquerda e redução da massa do ventrículo esquerdo. Salientam-se aqui a hidralazina, a nifedipina e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina.[37-40] O uso de vasodilatadores só deverá ocorrer em três situações especiais: (1) em pacientes sintomáticos que por qualquer motivo não possam ser submetidos à troca valvar; (2) para melhorar o perfil hemodinâmico nos portadores de sintomas importantes de insuficiência cardíaca, para que possam ser submetidos à troca valvar; (3) para prolongar-se a fase compensada em pacientes assintomáticos que tenham volumes

Tabela I. Causas de regurgitação aórtica
Febre reumática
Endocardite infecciosa
Traumatismo
Congenitamente bicúspide (em geral, causa estenose predominante, mas pode ser causa de IAo)
Associada a comunicação interventricular
Proliferação mixomatosa da válvula aórtica
Disfunção da prótese biológica na posição aórtica
Valva aórtica congenitamente fenestrada
Associada a colagenoses e/ou doença do colágeno
Lúpus eritematoso disseminado
Artrite reumatóide
Espondilite anquilosante
Artropatia de Jaccoud
Doença de Takayasu
Doença de Whipple
Doença de Crohn

Fonte: Wajngarten M. Cardiogeriatria. São Paulo: Roca, 2004. p.114.

Tabela II. Doença predominante da aorta ascendente causando insuficiência aórtica
Degenerativa (idade dependente)
Medionecrose cística da aorta (isolada ou associada à síndrome de Marfan)
Dissecção aórtica
Osteogênese imperfeita
Aortite sifilítica
Espondilite anquilosante
Síndrome de Behçet
Artrite psoriática
Artrite associada à colite ulcerativa
Policondrite recorrente
Síndrome de Reiter
Artrite de células gigantes
Hipertensão sistêmica

Fonte: Wajngarten M. Cardiogeriatria. São Paulo: Roca, 2004. p.114.

ventriculares aumentados, porém, com função sistólica normal.

A meta dos vasodilatadores é reduzir a pressão sistólica, e a medicação a ser utilizada deverá ser aumentada até produzir a redução da pressão sistólica ou os efeitos colaterais.

A terapia com vasodilatadores não está indicada para pacientes com pressão arterial normal e/ou função ventricular normal. Além disso, também, não está indicada para os assintomáticos com lesão valvar moderada, com função ventricular normal e na ausência de hipertensão arterial. Existe embasamento em trabalhos prospectivos, na insuficiência aórtica crônica, com função do VE normal, apenas da nifedipina e da hidralazina.

Essa modalidade de tratamento não deve substituir a cirurgia para troca valvar, tanto para os pacientes sintomáticos quanto para aqueles assintomáticos com função ventricular rebaixada, a menos que haja algum fator cardíaco ou não-cardíaco que possa impedir a troca valvar.

Indicações para cateterismo cardíaco

No âmbito geriátrico, deverá ser sempre realizada antes da troca valvar, a fim de estudar-se a anatomia das artérias coronárias.

Indicações para cirurgia de troca valvar

Nos portadores de insuficiência aórtica pura, só deverá ser indicada quando esta for grave. Pacientes com insuficiência aórtica moderada não são candidatos a troca valvar, e se tais pacientes forem sintomáticos, é necessário procurar outra etiologia para explicar-lhes: doença coronária, hipertensão arterial ou cardiomiopatia. As situações que serão discutidas a seguir referem-se a pacientes com insuficiência aórtica pura e grave.

Pacientes sintomáticos com função ventricular normal

Cirurgia de troca valvar é indicada para pacientes com função ventricular normal (fração de ejeção $\geq 0,50$ em repouso), que estejam em classe funcional III ou IV da NYHA. Pacientes que tenham angina de peito classe II até IV da Canadian Heart Association também devem ser submetidos à troca valvar. Pacientes com insuficiência aórtica bem compensados e que apresentem dispnéia discreta ou fadiga de esforço devem ser submetidos a teste de esforço, pois poderão estar relacionados a falta de condicionamento físico ou à própria idade. Se a etiologia desses sintomas é incerta e os sintomas pouco interferem na qualidade de vida, deve-se aumentar o período de observação. Entretanto, quando do aparecimento de sintomas em pacientes com função ventricular rebaixada ou com valores nos limites inferiores da normalidade, a cirurgia para troca valvar está indicada.

Pacientes sintomáticos com disfunção ventricular esquerda

Pacientes com sintomas de classe funcional II, III e IV (NYHA) e com moderada ou grave disfunção ven-

tricular devem ser encaminhados para cirurgia de troca valvar. Pacientes com sintomas e classe funcional IV apresentam pior prognóstico pós-operatório e menor probabilidade de recuperar a função sistólica, quando comparados àqueles com sintomas e classe funcional II e III.[41-44] Mesmo nos pacientes com sintomas classe funcional IV, a troca valvar é melhor alternativa quando comparada aos resultados ao tratamento clínico em longo prazo.[45]

Pacientes assintomáticos

A troca valvar, em pacientes assintomáticos, permanece um tópico controverso; porém, há concordância que a cirurgia está indicada quando o paciente apresenta disfunção ventricular,[46-50] o limite para a fração de ejeção em repouso é de 0,50, e recomendam-se duas aferições consecutivas para indicação da cirurgia. A cirurgia também é recomendada para pacientes que apresentem diâmetro sistólico final > 55 mm, mesmo que a fração de ejeção seja normal. Pacientes que apresentem volume sistólico final entre 50 e 55 mm devem realizar ecocardiografia a cada quatro a seis meses. Dúvidas quanto à fração de ejeção e o diâmetro podem eventualmente ser resolvidas com o uso da ventriculografia radioisotópica.

Avaliação após a troca valvar

Há necessidade de se realizar avaliações precoces e tardias dos pacientes submetidos à troca valvar a fim de aferir-se a função e os diâmetros ventriculares. Ecocardiografia deve ser realizada logo após a cirurgia para servir de base para futuras comparações. A próxima avaliação deverá ser realizada após duas semanas da cirurgia; poderá ocorrer queda da fração de ejeção pela redução da pré-carga;[51] entretanto, a fração de ejeção poderá elevar-se nas próximas avaliações. Assim, função ventricular deprimida e sem melhora nas avaliações subseqüentes indica pior prognóstico para o paciente em pós-operatório. O melhor preditor de bom prognóstico é a redução do diâmetro ventricular esquerdo, que ocorre significantemente nos primeiros dez a quatorze dias após a cirurgia,[52-54] e a magnitude dessa redução correlaciona-se muito bem com a melhor fração de ejeção.[55]

Após as avaliações iniciais necessárias à troca valvar, novas avaliações deverão ser feitas em seis e doze meses, se nas primeiras avaliações tudo for normal; posteriormente, as avaliações serão anuais. Novos ecocardiogramas deverão ser realizados se houver novos sopros e questões relacionadas à integridade da prótese ou da função ventricular.

Pacientes que permaneçam com dimensões ventriculares aumentadas devem ser tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, nesse caso, deverão ser realizados ecocardiogramas a cada seis meses. Quando há disfunção grave do ventrículo esquerdo, pode ser considerado o uso de β-bloqueadores do tipo carvedilol.

Estenose mitral

Há aumento no número de idosos portadores de estenose mitral, e isto se deve provavelmente a modificação da história natural dessa valvopatia.[56-57] Idosos são mais propensos a apresentar calcificação e fibrose mais intensa, promovendo maior fusão do aparelho subvalvar. A própria longevidade aumentada permite que lesões, em princípio discretas, evoluam até estenose mitral significativa.

Terapia médica

Os pacientes com estenose mitral moderada ou maior devem ser aconselhados a não realizarem esforços excessivos. O aumento do fluxo atrioventricular e o encurtamento do período de enchimento ventricular pela taquicardia proporcionam maior pressão no átrio esquerdo com piora da pressão capilar pulmonar e da dispnéia. Agentes com propriedade cronotrópica negativa, como os β-bloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio, podem ser benéficos para os pacientes que estejam em ritmo sinusal que apresentem sintomas de esforço secundariamente à elevação da freqüência cardíaca.[58-59] Restrição hidrossalina e administração de diurético são úteis para aqueles que apresentem sintomas de congestão pulmonar. Digital não beneficia pacientes que estejam em ritmo sinusal, a menos que estes apresentem disfunção ventricular direita ou esquerda.[60] Pacientes idosos são mais propensos a apresentar fibrilação atrial[61] e estão associados a pior prognóstico, com sobrevida de 25% em dez anos, comparada a 46% dos pacientes que permanecem em ritmo sinusal.[62] O risco de embolia arterial ou cerebral está significativamente aumentado em pacientes com fibrilação atrial.[63-65]

O tratamento de episódio agudo de fibrilação atrial consiste em anticoagulação com heparina e controle de freqüência cardíaca. Se o paciente apresenta-se hemodinamicamente instável, a cardioversão elétrica deverá ser prontamente realizada com infusão de heparina antes, durante e após o procedimento, devendo ser mantida anticoagulação oral até que se tenha certeza da estabilidade do ritmo. Pacientes que tenham fibrilação atrial com duração maior que 24 a 48 horas e sem anticoagulação apresentam maior probabilidade de apresentar fenômenos embólicos. Antes de tentar cardioversão para esses pacientes, devemos anticoagulá-los por via oral por período de pelo menos três semanas antes do pro-

cedimento, e por pelo menos mais duas semanas depois do procedimento para prevenir embolia em decorrência da volta da atividade mecânica do átrio.

Recorrência de fibrilação deve ser tratada com antiarrítmicos dos grupos IC, IA associados com agentes com dromotropismo negativo ou amiodarona. Eventualmente, a fibrilação atrial torna-se resistente à prevenção e à cardioversão, tornando o controle da resposta ventricular importante. Digoxina reduz a resposta ventricular em pacientes com fibrilação atrial e estenose mitral.[20] Entretanto, os bloqueadores dos canais de cálcio e os β-bloqueadores são mais efetivos na prevenção de aumentos da freqüência cardíaca induzidos pelo exercício físico. Pacientes com fibrilação atrial crônica devem ser tratados com anticoagulantes orais (varfarina) para prevenir eventos tromboembólicos, e somente não o serão se tiverem contra-indicações muito importantes para essa terapêutica.[64-66]

Indicações para cateterismo cardíaco

O estudo anatômico das artérias coronárias, hemodinâmico pré-operatório, deverá ser sempre realizado no âmbito geriátrico para definição de possíveis lesões coronarianas. Eventualmente, as pressões das câmaras cardíacas e da artéria pulmonar antes da intervenção cirúrgica podem auxiliar na medição, bem como confirmar os achados da ecocardiografia Doppler.

Indicações para cirurgia e para valvulotomia percutânea (VPB)

Desde o aparecimento da cirurgia cardíaca, com ou sem circulação extracorpórea, a comissurotomia e a troca valvar têm sido o procedimento de eleição para o tratamento da estenose mitral. A valvulotomia percutânea por cateter-balão, aquisição relativamente recente, tem sido utilizada com bons resultados para tratar-se estenose mitral, desde que os pacientes sejam pré-selecionados, quanto à anatomia da sua valva (Tabela III). Os pacientes que apresentam melhores resultados com a valvulotomia percutânea são aqueles que não têm grandes calcificações, folhetos valvares pouco espessos e com o aparelho subvalvar não muito comprometido. Um escore de Block até 8 em geral está associado com excelentes resultados, imediatos e a longo prazo, enquanto escores > 8 estão associados com resultados menos bem-sucedidos.

As contra-indicações para esse tipo de procedimento são a presença de trombo no átrio esquerdo e a presença de insuficiência mitral grave ou outra valva que necessite tratamento. Se há detecção de trombo no átrio esquerdo, deve-se realizar a anticoagulação oral. Atualmente alguns autores sugerem que o novo ecocardiograma transesofágico deva ser realizado após alguns meses, e se nessa nova avaliação não houver mais a presença do trombo, a dilatação com o balão deve ser reconsiderada. Em razão das complicações inerentes às próteses valva-

Tabela III. Sistema de pontuação de alterações morfológicas para obtenção do escore de acometimento da estenose mitral (escore de Block)

Alteração	Caracterização	Pontos
Mobilidade das lacíneas	Restrição de mobilidade às bordas das lacíneas	1
	Existe mobilidade normal das porções médias e basais	2
	Mantido o movimento anterior da diástole	3
	Não existe movimento anterior das lacíneas na diástole	4
Espessamento	Espessura próxima da normal (4-5 mm)	1
	Acometendo as bordas (5-8 mm)	2
	Acometendo todo o folheto (5-9 mm)	3
	Acometendo de maneira importante todo o folheto (> 8 mm)	4
Calcificação	Área única focal	1
	Áreas não confluentes localizadas nas bordas	2
	Estendendo-se para a porção média	3
	Estendendo-se para todo o folheto	4
Acometimento sub-valvar	Mínimo das cordas, logo abaixo dos folhetos	1
	Atingindo até 1/3 do comprimento das cordas	2
	Estendendo-se até o terço distal das cordas	3
	Estendendo-se até os músculos papilares	4

Fonte: Wajngarten M. Cardiogeriatria. São Paulo: Roca, 2004. p.118.

res, deve-se considerar a cirurgia de troca valvar somente em pacientes que apresentem grandes calcificações valvares e com o aparelho subvalvar danificado.

Em pacientes que estejam com sintomas de classe funcional III por estenose mitral ou na presença de combinação de insuficiência e estenose mitral, a troca valvar deve ser indicada. A cirurgia não deve ser postergada até o paciente alcançar classe funcional IV. Entretanto, se os sintomas clínicos evoluírem até essa classe, a cirurgia para troca valvar deve ser indicada, pois o alivio dos sintomas nesse caso são muito importantes. Há dúvidas sobre a indicação de troca valvar em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos com estenose mitral grave (área valvar < 1 cm^2). Outra indicação controversa são os pacientes com hipertensão pulmonar grave assintomáticos (pressão sistólica > 60 a 80 mmHg), assintomáticos, para prevenir falência ventricular direita; porém, a tendência atual é por indicação de tratamento cirúrgico.

Avaliação após comissurotomia e valvulotomia percutânea

O controle deve ser feito da mesma forma que para os pacientes assintomáticos com estenose mitral. Ecocardiograma logo após os procedimentos deve ser realizado para que se possa compará-los com um novo exame após seis meses.

Insuficiência mitral

Dividem-se em insuficiência mitral aguda e crônica.

As principais causas de insuficiência mitral (IM) aguda incluem: ruptura estrutural das lacíneas por endocardite infecciosa (EI), ruptura das cordas tendíneas, degeneração mixomatosa da válvula – prolapso da válvula mitral (PVM), idiopática, ruptura de prótese biológica e isquemia e/ou ruptura de músculo papilar (Tabela IV).

A IM aguda significativa é uma entidade de curso grave e que necessita de medidas enérgicas. O tratamento inicial visa estabilizar o doente, enquanto se ultima o diagnóstico e a oportunidade do tratamento cirúrgico. Nesta fase, são empregados vasodilatadores como nitroprussiato, uso intensivo de diuréticos e inotrópico/dilatadores do tipo dopamina ou dobutamina. Com freqüência, é necessária a monitorização à beira do leito com cateter de Swan-Ganz.

Atualmente, o diagnóstico foi facilitado por avanços da ecocardiografia, em especial a via transesofágica, que, em geral, permite quantificar o grau de regurgitação e a função ventricular. Com freqüência, o estudo transesofágico permite o diagnóstico de IM por ruptura de músculo papilar.

A mortalidade cirúrgica imediata nestes casos é elevada se existe necessidade de intervenção emergencial (23,8%), podendo ser bem menor (7,7%) se existe possibilidade de operar-se eletivamente.

A insuficiência mitral crônica pode ter várias etiologias (Tabela V).

Tabela IV. Insuficiência mitral aguda

Etiologia	Alteração valvar
Endocardite infecciosa	Ruptura de cordas Perfuração de cúspides
Traumatismo	Ruptura de cordas Perfuração das cúspides
Isquemia miocárdica	Ruptura/disfunção
Músculo papilar	
Prolapso da valva mitral	Ruptura de cordas
Complicação cirúrgica	Ruptura de cordas
Cateter-balão	Perfuração de cúspides

Fonte: Wajngarten M. Cardiogeriatria. São Paulo: Roca, 2004. p.119

Tabela V. Insuficiência mitral crônica

Etiologia	Alteração valvar
Doença reumática	Retração das cúspides Encurtamento/ruptura de cordoalha
Doenças degenerativas	
Prolapso da valva mitral	Megacúspide
Síndrome de Marfan	Alongamento de cordoalhas
Osteogêneses impefecta	Dilatação do anel
Ruptura de cordoalhas	
Fissura das cúspides	
Congênita	Malformação de coxins endocárdicos
Cardiomiopatia hipertrófica	Deformidade ventrículo-septal
Insuficiência coronária	Isquemia/fibrose dos músculos papilares
Discinesia regional do VE	
Dilatação do VE	
Calcificação do anel	Perda da função esfíncter
(distrófico idiopático)	do anel
Cardiomiopatia dilatada	Alteração da geometria VE
Não-coaptação das cúspides	
Aumento do anel	

Fonte: Wajngarten M. Cardiogeriatria. São Paulo: Roca, 2004. p.120.

Tratamento clínico

Em pacientes assintomáticos, não há indicação para terapia medicamentosa. Nos pacientes que desenvolvem sintomas, mas apresentam função ventricular normal, a cirurgia é o procedimento de eleição.

Indicação para cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco é indicado quando há discrepâncias entre os dados clínicos e os resultados dos exames não invasivos. No ambiente geriátrico, será realizado quando houver indicação de cirurgia, pois, nesse caso, há necessidade de avaliação da anatomia coronária.

Indicações para cirurgia

Pacientes sintomáticos devem ser submetidos à cirurgia independentemente da função ventricular. Já os pacientes assintomáticos devem ser estudados de forma adequada, pois há parâmetros que predizem o prognóstico pós-operatório. O momento adequado para a intervenção cirúrgica é controverso, mas muitos autores concordam que alguns parâmetros ecocardiográficos, quando presentes, indicam o procedimento cirúrgico visando impedir o desenvolvimento de disfunção ventricular irreversível. Os que são utilizados com mais freqüência são fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 0,60$ e/ou diâmetro sistólico final ≥ 45 mm. Se a cirurgia for realizada nesse momento, é possível prevenir novas deteriorações da função ventricular esquerda e, assim, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.[67] Há indícios que pacientes assintomáticos com função ventricular normal deverão ser submetidos à cirurgia quando estiverem associadas fibrilação atrial de início recente ou crônica, pois ela é considerada fator independente de mortalidade após procedimento cirúrgico.[67]

Os idosos portadores de insuficiência mitral apresentam pior resultado cirúrgico quando comparados àqueles submetidos a cirurgia para correção de estenose aórtica. Em geral, a mortalidade cirúrgica aumenta e a sobrevida diminui quando a idade for ≥ 75 anos, especialmente quando houver procedimento associado com revascularização miocárdica.[68] Em tais pacientes, a meta da terapia é melhorar a qualidade de vida antes de prolongá-la. Para esses pacientes, os sintomas são importantes guias para indicação ou não de procedimento cirúrgico. Sob esse prisma, muitos idosos assintomáticos ou oligossintomáticos devem ser tratados clinicamente.

Avaliação após a troca ou reparo valvar

O seguimento clínico deve ser realizado para verificar se o procedimento cirúrgico proporcionou melhora na função ventricular. Na presença da disfunção ventricular, devem ser utilizados obrigatoriamente agentes inibidores da enzima de conversão para prevenir/atenuar a remodelação ventricular. Tem-se cogitado também do uso de β-bloqueadores, sobretudo o carvedilol, para o mesmo propósito.

Na presença de síncopes no pós-operatório, decorrentes da disfunção do VE, o tratamento da ICC deve ser implementado, ressaltando-se que a disfunção ventricular esquerda após correção de insuficiência mitral acarreta prognóstico reservado. Para os pacientes com bioprótese, deve-se avaliar antecipadamente a deterioração do dispositivo. Se forem utilizadas próteses mecânicas, visitas periódicas a cada um ou dois meses deverão ser realizadas para o controle da anticoagulação.

Resumo

As lesões valvares constituem um grupo de doenças relativamente comuns nos idosos (10% de prevalência), sendo a estenose aórtica de etiologia degenerativa e a insuficiência mitral de causa isquêmica e degenerativa as mais comuns, apresentando peculiaridades quanto à sintomatologia, quadro clínico e exames complementares. A terapêutica destas valvopatias, é eminentemente cirúrgica e a idade, *per si*, não é contra-indicação a este tratamento. As peculiaridades deste processo de indicação cirúrgica nos idosos são uma decisão clínica complexa tanto mais difícil quanto mais velho for o paciente, devendo-se considerar, entre outros aspectos, a gravidade da lesão valvar e sua repercussão hemodinâmica, estabelecer se os sintomas são decorrentes da lesão valvar ou de alguma comorbidade, se as doenças coexistentes não têm pior prognóstico do que a lesão valvar, limitando a qualidade e expectativa de vida e também se há pleno consentimento do paciente e da família em relação ao tratamento cirúrgico, permitindo que conheçam muito bem os riscos e benefícios advindos desta decisão, fazendo-os participar de forma ativa da indicação cirúrgica. Com a individualização deste tratamento, podemos obter alívio sintomático expressivo, com melhor qualidade e expectativa de vida para este grupo especial de pacientes.

Bibliografia

1. Wenger NK. The landscape of cardiovascular illness in the next millenium. In: NK Wenger (ed.). Cardiovascular disease in the octogenarian. London: Martin Dunitz Ltd, 1999. p.1-8.
2. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 1987 Feb; 62(2):119-23.
3. Pierri H, Bellotti G, Serrano CV Jr, Grinberg M, Lage S, Rati M et al. Seguimento clínico e ecodopplercardiográfico de idosos submetidos a valvulopatia aórtica por cateter-balão. Arq Bras Cardio 1991;56: 359-62.
4. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968;38:61-7.
5. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988;9(E):57-64.
6. Chizner MA, Pearle DL, de Leon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980;99:419-24.
7. Livanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. Am J Cardiol 1996;78:97-101.
8. Pierri H, Nussbacher A, Decourt LV, et al. Clinical predictors of prognosis in severe aortic stenosis in unoperated patients ≥ 75 years of age. Am J Cardiol 2000;86:801-4.
9. Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. Heart 2007;93:848-55.
10. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1992;20:1160-7.
11. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 practice guidelines for the management of patients with valvular heart didease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol.2006:48:5675-590.
12. Cheitlin MD, Douglas PS, Parmley MM. 26th Bethesda conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 2: acquired valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 1994;24:874-80.
13. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of stenotic mitral valve, other cardiac values and central circulatory shunts. Am Heart J 1951;41:1-29.
14. Bache RJ, Wang Y, Jorgensen CR. Hemodynamic effects of exercise in isolated valvular aortic stenosis. Circulation 1971;44:1003-13.
15. De Filippi CR, Willett DL, Brickner ME et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol 1995;75:191-4.
16. Bermejo J, Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1996;28:1206-13.
17. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis 1976;18:255-64.
18. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction: prognostic indicators. Circulation 1997;95:2395-400.
19. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. Circulation 1978;58:255-64.
20. Logeais Y, Langanay T, Roussin R et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients: a study of surgical risk and predictive factors. Circulation 1994;90:2891-8.
21. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. N Engl J Méd1996;335:407-16.
22. Akins CW. Mechanical cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg 1991;52:161-72.
23. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. N Engl J Med 1991;324:573-9.
24. Yacoub M, Rasmi NR, Sundt TM et al. Fourteen-year experience with homovital homografts for aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:186-93.
25. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA et al. Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up. Ann Thorac Surg 1995;60:S65-S70.
26. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis: Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. N Engl J Med 1993;328:1289-96.
27. Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur JP. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988;62:598-605.
28. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. Am J Cardiol 1988;62:760-3.
29. Sherman W, Hershman R, Lazzam C, Cohen M, Ambrose J, Gorlin R. Balloon valvuloplasty in adult aortic stenosis: determinants of clinical outcome. Ann Intern Med 1989;110:421-5.
30. Brady ST, Davis CA, Kussmaul WG, Laskey WK, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC. Percutaneous aortic balloon valvuloplasty in octogenarians: morbidity and mortality. Ann Intern Med 1989;110:761-6.
31. Hayes SN, Holmes R Jr, Nishimura RA, Reeder GS. Palliative percutaneous aortic balloon valvuloplasty before noncardiac operations and invasive diagnostic procedures. Mayo Clin Proc 1989;64:753-7.
32. Fields CD, Rosenfield K, Lasordo DW, Isner JM. Percutaneous balloon valvuloplasty: current status. Curr Opinion Cardiol 1989;4:229-42.
33. Ferguson JJ, Riuli EP, Massumi A et al. Balloon aortic valvuloplasty: the Texas heart Institute experience. Tex Heart Inst J 1990;17:23-30.
34. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk facrors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. Am J Cardiol 2001:88:693-695.
35. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL et al. Effect of hidroxymethylglutaryl coenzymeA reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. Circulation 2002;104:2205-9.
36. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzimeA reductase inhibitor treatment, an progression of aortic stenosis in the community. J Am Coll Cardiol 2002;40:1723-30.
37. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. J Am Coll Cardiol 1996;28:1083-91.
38. Bolen JL, Alderman EL. Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. Circulation 1976;53:879-83.
39. Miller RR, Vismara LA, DeMaria NA, Salel AF, Mason DT. Aferload reduction therapy with nitroprusside in severe aortic regurgitation: improved cardiac performance and reduced regurgitant volume. Am J Cardiol 1976;38:564-67.
40. Greenberg BH, Demots H, Murphy E, Rahimotoola S. Beneficial effects of hydralazine on rest and exercise hemodynamics in patients with chronic severe aortic insufficiency. Circulation 1980;62:49-55.
41. Cunha CL, Giuliani ER, Fuster V, Seward JB, Brandenburg RO, McGoon DC. Preoperative M-mode echocardiography as a predictor of surgical results in chronic aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:256-65.
42. Greves J, Rahimtoola SH, McAnulty JH et al. Preoperative criteria predictive of late survival following valve replacement for severe aortic regurgitation. Am Heart J 1981;101:300-8.

43. Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ, Criscitiello MG. Chronic aortic regurgitation: prognostic valvue of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio. J Am Coll Cardiol 1983;1:775-82.
44. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL et al. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983; impact of preoperative left ventricular function. Circulation 1985;72:1244-56.
45. Bonow RO, Nikas D, Elefteriades JÁ. Valve replacement for regurgitant lesions of the aortic or mitral valve in advanced left ventricular dysfunction. Cardiol Clin 1995;13:73-83.
46. Nishimura RA, McGoon MD, Schaff HV, Giuliani ER. Chronic aortic regurgitation: indications for operation-1998. Mayo Clin Proc 1988;63:270-80.
47. Bonow RO. Asymptomatic aortic regurgitation; indications for operation. J Card Surg 1994;9:170-3.
48. Rahimtoola SH. Valve replacement should not be performed in all asymptomatic patients with severe aortic incompetence. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:163-72.
49. Carabello BA. The changing unnatural history of valvular regurgitation. Ann Thorac Surg 1992;53:191-9.
50. Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. Chest 1997;111:1702-9.
51. Boucher CA, Bingham JB, Osbakken MD et al. Early changes in left ventricular size and function after correction of left ventricular volume overload. Am J Cardiol 1981;47:991-1004.
52. Carroll JD, Gaasch WH, Zile MR, Levine HJ. Serial changes in left ventricular function after correction of chronic aortic regurgitation: dependence on early changes in preload and subsequent regression of hypertrophy. Am J Cardiol 1983;51:476-82.
53. Cohn PF, Gorlin R, Cohn LH, Collins JJ Jr. Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease. Am J Cardiol 1974;34:136-41.
54. Schuler G, Peterson KL, Johnson AD et al. Serial noninvasive assessment of left ventricular hypertrophy and function after surgical correction of aortic regurgitation. Am J Cardiol 1979-44:585-94.
55. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. Circulation 1988;78:1108-20.
56. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy and the new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993;270:1731-6.
57. Tuzcu EM, Block PC, Griffin BP, Newell JB, Palacios IF. Immediate and long-term outcome of percutaneous mitral valvutomy in patients 65 years and older. Circulation 1992;85:963-71.
58. Nakhjavan FK, Katz MR, Maranhão V, Goldberg H. Analysis of influence of catecholamine and tachycardia during supine exercise in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. Br Heart J 1969;31:753-61.
59. Bhatia ML, Shrivastava S, Roy SB. Immediate haemodynamic effects of a beta adrenergic blocking agent-propranolol-in mitral stenosis at fixed heart rates. Br Heart J 1972;34:638-44.
60. Beiser GD, Epstein SE, Stampfer M, Robinson B, Braunwald E. Studies on digitalis, XVII: effects of ouabain on the hemodynamic response to exercise in patients with mitral stenosis in normal sinus rhythm. N Engl J Méd 1968;278:131-7.
61. Wook P. An appreciation of mitral stenosis: part I. BMJ 1954;1:1051-63.
62. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. Br Heart J 1962;24:349-57.
63. Coulshed N, Epstein EJ, Mckendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J 1970;32:26-34.
64. Abernathy WS, Willis PW III. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. Cardiovasc Clin 1973;5:131-75.
65. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. Am Heart J 1951;42:566.
66. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:378-83.
67. Enriquez Sarano M, Takik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation 1994;90:830-7.
68. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. Circulation1995;91:1022-8.

A observação da urina (uroscopia) ainda era um dos métodos básicos de diagnóstico, como Gérard Dou mostra neste quadro *The dropsical woman*. Louvre, Paris. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 24

CARDIOPATIAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Editores Setoriais

Michel Batlouni

Antonio Carlos C. Carvalho

Introdução

Esta Seção, que inclui 17 capítulos, trata, como o próprio título indica, das alterações do sistema cardiovascular em situações especiais e, conseqüentemente, das peculiaridades diagnósticas, terapêuticas e prognosticas inerentes às mesmas. Algumas condições pouco comuns ainda representam desafio ao clínico e mesmo ao cardiologista, conferindo singular importância ao seu conhecimento mais aprofundado.

Dois capítulos especiais são dedicados à cardiopatia na mulher, particularmente na pós-menopausa e na gravidez. Outros tratam de alterações do sistema cardiovascular associadas a determinadas comorbidades, como diabete melito, obesidade, disfunções tiroidianas, doenças psiquiátricas, especialmente depressão maior, síndrome de imunodeficiência adquirida, acidente vascular isquêmico, nefropatias e doenças hematológicas. Os demais representam verdadeiramente situações especiais: exercício físico, prática de esportes competitivos ou não, tanto em adultos como em crianças, morte súbita em atletas, e alterações relacionadas a altitudes elevadas, viagens aéreas, saunas, disfunção erétil, uso de inibidores da fosfodiesterase-5, e cuidados no tratamento odontológico do paciente cardiopata.

Todos os capítulos foram planejados adequadamente pelos respectivos autores, expondo as peculiaridades mais significativas de cada situação especial, permitindo ao leitor abordá-las com maior eficácia e segurança.

Michel Batlouni
Antonio Carlos C. Carvalho
Editores Setoriais

Capítulo 1

Aspectos Relevantes na Cardiopatia da Mulher

Otavio Celso Eluf Gebara
José Mendes Aldrighi
Lílian Soares da Costa

Pontos-chave

- As doenças cardiovasculares representam a maior causa de morbidade e mortalidade em mulheres após a menopausa.
- A estratificação do risco em mulheres representa um desafio especial, uma vez que a maioria dos eventos ocorre em indivíduos classificados como de risco baixo/intermediário.
- A apresentação clínica das doenças cardiovasculares e os exames diagnósticos em mulheres apresentam particularidades que merecem atenção.
- As abordagens preventivas/terapêuticas são essencialmente as mesmas empregadas na população masculina.
- A terapia hormonal após a menopausa não deve ser usada com fins preventivos para doenças cardiovasculares.

Introdução

A despeito de enormes avanços no diagnóstico e no entendimento dos mecanismos e tratamento, as doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em mulheres acima de cinqüenta anos de idade. As DCV contabilizam mais mortes do que as próximas sete causas de morte combinadas, sendo responsáveis por quase 60% da mortalidade total nos Estados Unidos.[1] Diversas DCV apresentam peculiaridades no sexo feminino, como doença arterial coronária (DAC), valvopatias, arritmias, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica (Tabela I). Neste capítulo abordaremos aspectos particulares da DAC nas mulheres; as demais cardiopatias serão abordadas em outros capítulos deste livro.

Doença arterial coronária

O risco de desenvolver DAC aos quarenta anos de idade é de 49% em homens e de 32% em mulheres, sendo a média de idade de ocorrência de um primeiro evento de 65,8 anos para homens e de 70,4 anos para mulheres.[1] Esse aumento se processa temporalmente de maneira diferente nos sexos (Figura 1). Nas mulheres, esse aumento se torna mais acentuado em idade mais avançada que nos homens, de forma que a diferença de incidência entre os sexos diminui com o avançar da idade.[1-3] É interessante notar que as mulheres apresentam as manifestações clínicas (angina, infarto do miocárdio) em média dez a quinze anos mais tardiamente que os homens.[1-3] Especula-se se esse fato se deve à proteção estrogênica, que está presente em mulheres até a idade da menopausa, ou se devido a um efeito pró-aterogênico dos hormônios sexuais masculinos.

Existe carência de informações epidemiológicas abrangentes a respeito do desenvolvimento e prevenção das DCV em mulheres e, provavelmente, o melhor entendimento do papel dos fatores de risco nesse contexto permitiria uma adequação de medidas que alterassem a evolução dessas doenças.

Menopausa e doença cardiovascular

A parada na produção estrogênica pelo ovário promove alterações no perfil lipídico, como a elevação de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides. A menopausa precoce, em especial a induzida cirurgicamente, teria esses efeitos mais pronunciados, causando um potencial aumento no risco de infarto do miocárdio.[4]

De fato, em mulheres da mesma faixa etária, a DAC ocorre duas a três vezes mais após a menopausa do que na pré-menopausa. Entre 45 e 64 anos, 1:9 mulheres tem alguma forma de DCV, enquanto essa relação passa a 1:3 após 65 anos de idade. A cada década de vida, a

Tabela I. Peculiaridades das diversas cardiopatias na mulher

Valvopatia mitral	Prevalência maior de estenose mitral em mulheres.
Valvopatia aórtica	Melhor adaptação do VE à sobrecarga de pressão na estenose aórtica. Melhora da função do VE mais evidente em mulheres após cirurgia de troca valvar aórtica.
Arritmias	Freqüência cardíaca basal mais elevada. Intervalo QT mais longo. Variação no limiar arritmogênico durante o ciclo menstrual. Fibrilação atrial menos freqüente, porém de reversão e manutenção de ritmo sinusal mais difícil.
Doença arterial periférica	Indicador de risco cardiovascular mais importante em mulheres.
Insuficiência cardíaca	As etiologias mais freqüentes são hipertensão, diabete e fibrilação atrial, enquanto nos homens é a doença arterial coronária. Prevalência de ICC com função sistólica normal maior em mulheres.

VE = ventrículo esquerdo; ICC = insuficiência cardíaca

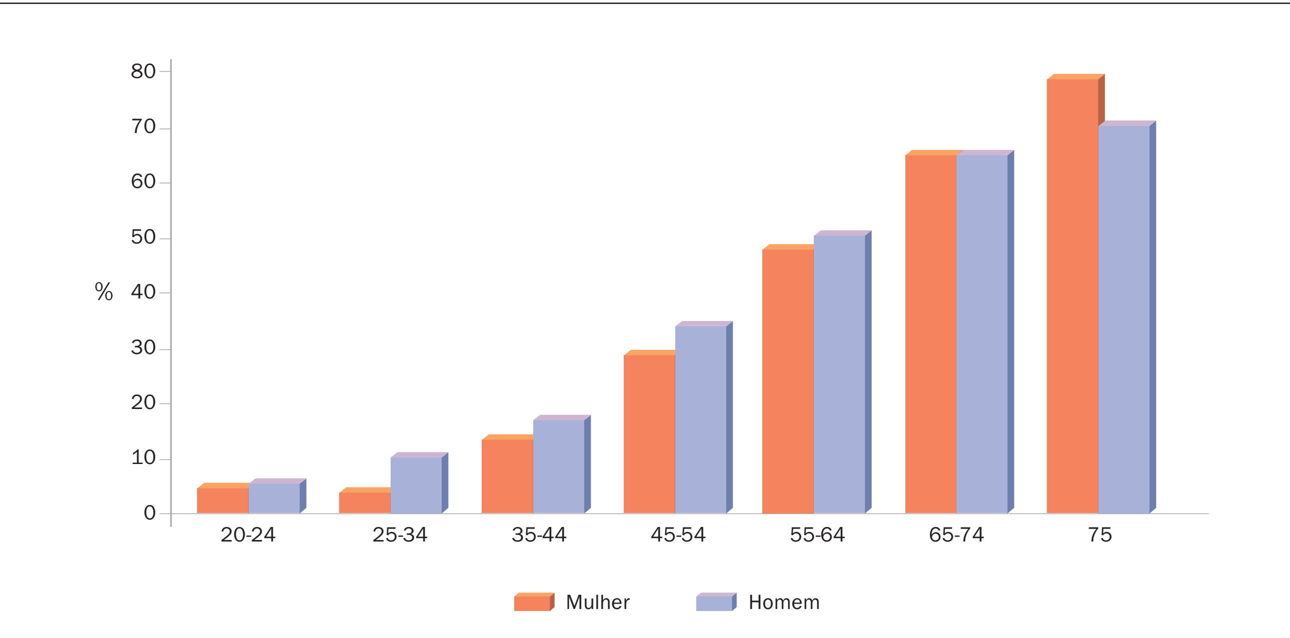


Figura 1. Prevalência de doenças cardiovasculares nos Estados Unidos segundo American Heart Association.

taxa de mortalidade no sexo feminino aumenta de três a cinco vezes.[4,5] Estudos das décadas de 1950 e 1960 descreveram que a menopausa precoce estava associada a aumento de DAC. O estudo de Framingham comparou a incidência de DCV em mulheres na pré e na pós-menopausa em quatro faixas etárias. Foi demonstrado que quanto mais jovem a mulher, maior o risco de DCV se a mulher estivesse no climatério.[6] Esse risco diminuía em faixas etárias mais avançadas, mostrando o maior impacto da menopausa na jovem. Mais recentemente, Schouw et al.[7] demonstraram que, quanto mais precocemente a mulher entrava no período pós-menopausa, maior o risco anual de eventos cardíacos (Figura 2).

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a taxa anual de mortalidade, após um primeiro evento coronário, para homens, é de 7:1.000, entre 35 e 44 anos, e 68:1.000, entre 85 e 94 anos. Para mulheres, a taxa é semelhante, somente ocorrendo cerca de dez anos mais tardiamente, como já descrito. Até os 75 anos de idade, mais eventos por DAC ocorrem em homens quando comparados às mulheres, enquanto maior proporção de eventos por insuficiência cardíaca ocorre em mulheres.[1] Nos países ocidentais, incluindo o Brasil, houve declínio das taxas de mortalidade por DCV (cardíaca e cerebrovascular) nas

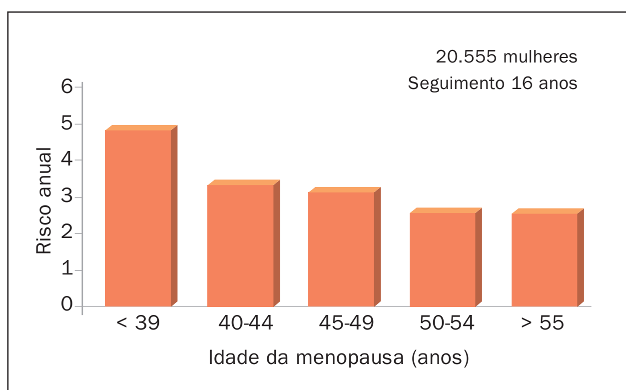


Figura 2. Influência da idade da menopausa sobre o risco de eventos cardíacos de longo prazo. Observa-se que quanto mais precocemente ocorre a menopausa, maior o risco anual do evento.
Baseado em Schouw YT van der et al. Lancet 1996.[7]

últimas décadas. Porém, esse declínio foi mais pronunciado na população masculina do que na feminina. No caso particular do Brasil, existem diferenças regionais importantes;[8] capitais como Brasília mostraram tendência de aumento, e Porto Alegre, Curitiba e Rio de Janeiro apresentaram tendência de queda nas taxas de mortalidade. No caso de São Paulo, houve tendência de queda em alguns grupos populacionais e de aumento em outros, como o grupo de mulheres com idade entre quarenta e 59 anos. De fato, Lotufo et al.[9] demonstraram em comparações internacionais que as taxas de mortalidade por doença isquêmica do coração em mulheres, em capitais brasileiras, eram as mais elevadas do mundo. Em recente observação, Mathias et al.,[10] avaliando mulheres com idades acima de sessenta anos, verificaram que houve um decréscimo nas taxas de mortalidade por DCV na década de 1990, mas houve uma tendência a estabilização na taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração.

No Brasil, entre as mulheres com mais de 30 anos, no ano de 2004, a taxa de mortalidade por acidente vascular cerebral foi de 105/100.000 e a por infarto do miocárdio, 87/100.000 habitantes (DATASUS).

Fatores de risco

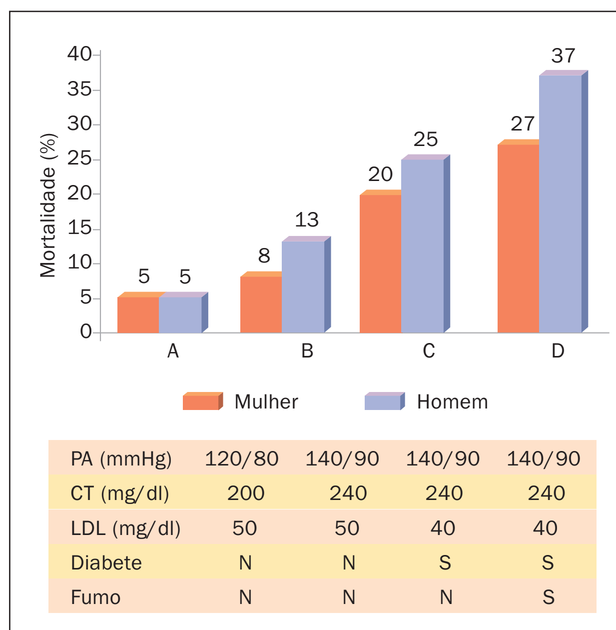
Vários fatores são relacionados a este elevado risco cardiovascular e quanto maior o número de fatores de risco presentes, maior a chance de apresentar um evento cardiovascular. Da mesma forma, quanto melhor o controle dos hábitos de vida com redução do número de fatores modificáveis associados, maior é a redução deste risco. O Nurses' Health Study, em avaliação de mais de 84.000 mulheres americanas saudáveis, por um período de 16 anos, demonstrou que modificações nos hábitos de vida podem prevenir mais de 80% dos eventos coronários.

Dados do AHA demonstram que cerca de 60% das mulheres não têm conhecimento suficiente acerca das DCV, embora mais de 90% delas reconheçam que atividade física regular, redução de peso, controle do estresse e hábitos alimentares mais saudáveis, com redução de sal e colesterol na dieta, são medidas importantes para a redução do risco cardiovascular.

Portanto, o melhor entendimento do papel desses fatores de risco permitirá uma interferência na história natural do aparecimento e progressão dessas doenças ateroscleróticas, desde que essas medidas de prevenção possam ser iniciadas o mais precocemente possível.

Constituem fatores de risco modificáveis para as DCV o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade abdominal, a hipertensão arterial, o diabete melito, os níveis elevados de LDL-colesterol e os níveis reduzidos de HDL-colesterol, entre outros. A agregação desses fatores tem um efeito multiplicativo no aumento de risco em ambos os sexos (Figura 3).

Recente estudo epidemiológico (InterHeart)[11] identificou os fatores de risco para o infarto do miocárdio em várias populações do mundo. Observou-se que os fatores de risco são os mesmos para homens e mulheres, porém o impacto da presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabete melito é maior em mulheres do que em homens. O impacto protetor do



PA (mmHg)	120/80	140/90	140/90	140/90
CT (mg/dl)	200	240	240	240
LDL (mg/dl)	50	50	40	40
Diabete	N	N	S	S
Fumo	N	N	N	S

Figura 3. Taxa de estimativa em dez anos de risco DCV (%) aos 55 anos segundo o nível de diferentes fatores de risco cardiovascular. PA = pressão arterial; CT = colesterol total; LDL = LDL colesterol.

exercício e da ingesta moderada de álcool é mais evidente em mulheres do que em homens. É interessante salientar que os fatores de risco modificáveis representaram 94% do risco de um infarto do miocárdio na população de mulheres do estudo.[11]

Descreveremos alguns aspectos importantes em relação a alguns dos principais fatores de riscos cardiovasculares na mulher.

Tabagismo

A prevalência de tabagismo nos Estados Unidos em 2001 para mulheres acima de dezoito anos era de 20,7%, especialmente acima dos 65 anos.[1] No Brasil, essa prevalência subiu de 20% para 51% em apenas quinze anos (1971-1986), com aumento significativo em faixas etárias mais jovens, com mais de doze milhões de mulheres tabagistas, sendo São Paulo responsável por mais de 10% desse total.[12]

O risco de morte por DCV aumenta em 31% entre as mulheres expostas ao tabaco no trabalho ou no lar, sendo este considerado o principal fator de risco modificável de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Cerca de 33,5% das mortes cardiovasculares ocorridas entre 1995 e 1999, nos Estados Unidos, foram relacionadas ao tabagismo.[1]

O hábito de fumar está presente em mais da metade dos infartos do miocárdio em mulheres na idade adulta. O Nurses' Health Study quantificou um risco 5,5 vezes maior de DAC fatal em mulheres que fumavam 25 cigarros/dia e duas vezes maior o risco de IAM não-fatal e morte cardiovascular para as fumantes de um a quatro cigarros/dia, em relação às não-fumantes.[13]

Ressaltamos, entretanto, que a redução do hábito de fumar tem ocorrido de forma significativa no mundo, mais de 40% desde 1965 e em torno de 12,5% entre 1980 e 2002 nos Estados Unidos, sendo essa redução mais predominante entre as mulheres (23,7%) quando comparadas aos homens (2,2%).[1]

Dislipidemia

Dados de diferentes estudos demonstram risco elevado de DCV em mulheres com idade inferior a 65 anos e colesterol total e fração LDL elevados. Entretanto, a partir dessa idade, o HDL-colesterol associa-se à mortalidade por doença arterial coronária, independentemente de outros fatores de risco. Mulheres acima de 45 anos apresentam um porcentual maior de colesterol total > 200 mg/dl em relação aos homens da mesma faixa etária.[1]

Níveis baixos de HDL-colesterol passam a ser fator de risco independente de DAC, para mulheres, quando inferiores a 47 mg/dl, e com níveis de triglicérides elevados, especialmente na faixa etária de 50 a 69 anos e em pacientes diabéticas.

Dados de estudos conduzidos entre 1960 e 1991 demonstram que a média dos níveis de LDL-colesterol e triglicérides aumentam significativamente, de 117 mg/dl e 113 mg/dl, respectivamente, entre 35 e 44 anos para 145 mg/dl e 168 mg/dl, entre 55 e 64 anos.[14] Análise de dezessete estudos prospectivos com aproximadamente onze mil mulheres demonstrou um aumento no risco cardiovascular, com elevação de triglicérides de 75% para o sexo feminino (em relação a 30% para o sexo masculino).[15]

Níveis de triglicérides $\geq$ 150 mg/dl e HDL $\leq$ 50 mg/dl são componentes da dislipidemia que caracteriza a síndrome metabólica, apresentando maior impacto na incidência de DCV em mulheres do que em homens, especialmente aquelas na fase de menopausa, segundo o National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. Segundo o Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 22,6% das mulheres nos Estados Unidos têm fatores de risco para síndrome metabólica, presente em 40% das mulheres com sessenta anos ou mais.

Os níveis séricos de colesterol total (CT) foram avaliados nas principais capitais do Brasil e em cidades de grande porte do Estado de São Paulo, em cerca de 82.000 indivíduos, dos quais 39.768 eram mulheres, no ano de 2002 por Martinez et al. A idade média dessas mulheres era de 45,9 ± 16,4 anos e a média do colesterol foi de 201 ± 35 mg/dl. A proporção de mulheres com colesterol total respectivamente acima de 200 e 240 mg/dl foi de 42% e 15%. Para todos os níveis de risco, o colesterol foi maior nas mulheres do que nos homens.[16]

Sedentarismo

A prevalência de sedentarismo nas mulheres nos Estados Unidos em 2001 era de 36,2% para a raça branca, e 55,2% para a raça negra, superior à prevalência no sexo masculino (32,5% e 44,1%, respectivamente).[1]

Estudo recente com mais de 72 mil enfermeiras americanas demonstrou que a atividade física moderada reduz significativamente o risco de acidente vascular cerebral.[17]

O risco de DAC relacionado ao sedentarismo é de 1,5 a 2,4, risco comparado a HAS, dislipidemia e tabagismo.[18]

Sobrepeso e obesidade

Aproximadamente 32% da população brasileira apresenta sobrepeso [índice de massa corporal (IMC) > 25)], sendo esta taxa de 38% para o sexo feminino e de 27% para o sexo masculino, de acordo com os dados do Ministério da Saúde de 1993. A obesidade (IMC > 30) foi encontrada em 8% da população brasileira.

Nos Estados Unidos, a prevalência de sobrepeso e obesidade para mulheres em 2001 era de 61,9%, e de sobrepeso isolado, de 30,5%, e, em negras, esse porcentual é superior a 80%. Mais da metade das mulheres

nos Estados Unidos acima de quarenta anos de idade são obesas e mais de 80% têm sobrepeso.[1]

O Nurses' Health Study, em oito anos de acompanhamento, demonstrou associação direta entre o aumento de massa corpórea (IMC ≥ 29 kg/m^2) e a incidência de 70% dos casos de infarto não-fatal, morte por DCV e angina, após ajuste para idade e tabagismo.[19]

No climatério, há aumento de peso, principalmente relacionado à redução do metabolismo basal, à redução da atividade física regular e ao aumento na ingestão de alimentos calóricos e a depressão. A obesidade, especialmente a abdominal, aumenta o risco cardiovascular na mulher e esse risco se eleva progressivamente com o incremento do peso. Entretanto, dados de literatura demonstram redução dos parâmetros de obesidade com o emprego da terapia de reposição hormonal (TRH).[20]

Diabete melito

A prevalência de diabete melito nos Estados Unidos atingiu níveis de 7,3% em 2002, tendo aumentado em 54% entre 1994 e 2002, em cerca de 61% desde 1990, e em aproximadamente 8,2% entre 2000 e 2001, tendo, ainda, apresentado um impacto muito maior para a DCV no sexo feminino.[1]

No Brasil, sua prevalência é em torno de 7,6% para a faixa etária 30 a 69 anos, com igual distribuição entre os sexos. Em São Paulo, estado de maior prevalência, a diabete melito atinge cifras de 9,66%, sendo a segunda causa relacionada descrita em atestados de óbito, perdendo somente para a causa cardiovascular.[21]

O diabete melito confere um risco três a sete vezes maior de DAC para mulheres, quando comparadas às não-diabéticas, diferentemente dos homens, em que o risco é somente duas a três vezes maior; e confere ainda um risco de 1,8 a seis vezes maior para acidente vascular encefálico e doença vascular periférica.[22] Não só o quadro estabelecido de diabete melito, mas a intolerância a glicose, resistência insulínica e hiperinsulinemia aumentam a ocorrência de DCV, sendo o nível sérico de insulina identificado como um fator de risco independente para DAC.[23]

Com a menopausa, a tolerância a glicose, medida por teste de sobrecarga, não se altera; entretanto, há uma redução na secreção pancreática de insulina, compensada por uma hiperinsulinemia. Assim, com o envelhecimento, há uma contínua queda da sensibilidade à insulina, relacionada à idade, atenuada quando a TRH é empregada, segundo estudos observacionais.[24]

Em mulheres com diabete tipo 2, possíveis benefícios secundários em diferentes estudos têm sido demonstrados com a TRH, mediante a redução de glicemia de jejum e hemoglobina glicada.[25]

A presença de DCV, ajustada para a idade, em mulheres com diabete, é duas vezes maior do que em mulheres sem diabete, e a taxa de hospitalização em mulheres com diabete é quatro vezes maior, e a taxa de morte cardíaca, três a sete vezes maior.[1]

Síndrome metabólica

A prevalência de síndrome metabólica em adultos nos Estados Unidos é de 23,7%, semelhante para homens (24,0%) e mulheres (23,4%). Sua presença aumenta o risco de diabete melito e DCV, bem como o de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.[26]

Dados brasileiros são reportados na I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica publicada no Capítulo 5, da Seção 6.

Hipertensão arterial sistêmica

A estimativa de hipertensão arterial na população brasileira adulta de acordo com o Ministério da Saúde (1991) e IBGE (Censo Populacional de 1991) foi de 15%. Entretanto, taxas mais elevadas foram encontradas em estudos transversais na cidade do Rio de Janeiro em 1990 e no Estado de São Paulo (25%).

A prevalência da HAS aumenta progressivamente com a idade, sendo superior a 50% entre os idosos. Até os 55 anos de idade, um maior porcentual de homens tem HAS, dos 55 a 74 anos o porcentual de mulheres é discretamente maior, e acima dos 75 anos, o predomínio no sexo feminino é significativamente superior.[1] Assim, cerca de 80% das mulheres, eventualmente, desenvolverão HAS na fase de menopausa e a incidência de HAS aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa. Staessen et al.[27] sugerem que a pós-menopausa seja acompanhada por elevação da pressão arterial sistólica, diastólica e pressão de pulso, independentemente da idade, resultando em mais alta prevalência de HAS em mulheres na pós-menopausa em comparação à pré-menopausa. O papel das alterações hormonais que acompanham a menopausa como explicação dessa elevação da PA é controverso.

A HAS contribui para cerca de 35% de todos os eventos cardiovasculares e cerca de 45% dos casos de infarto não diagnosticados, em mulheres, elevando o risco de DAC em quatro vezes quando comparada a mulheres normotensas.[5]

Vários mecanismos são responsáveis pela elevação dos níveis tensionais, independentemente do descontrole hormonal com déficit de estrogênio. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em especial seu aumento demonstrado pelos níveis séricos de angiotensina-II em mulheres na pós-menopausa, parece ser muito importante.[28]

Na literatura, a questão se a pressão arterial se eleva independentemente da idade na menopausa ainda não foi conclusivamente respondida. Alterações da pressão arterial associadas à menopausa são difíceis de se avaliar pelas várias correlações entre menopausa, idade e aumento do peso corporal, que são descritas em diversos estudos como importantes determinantes da HAS em mulheres na pós-menopausa. Alguns estudos longitudinais sugerem que a menopausa, por si só, não

é associada à elevação da pressão arterial, embora a demonstração de elevada incidência da HAS em outros estudos longitudinais ou cruzados reportem associação positiva.[29]

A presença da associação de fatores de risco à HAS, muitas vezes na síndrome metabólica, como a dislipidemia, resistência insulínica, intolerância a glicose e a obesidade abdominal, aumenta o potencial aterogênico e tem sido considerada como um dos mecanismos mais importantes da DCV em mulheres.

Outros fatores

Além dos fatores mais tradicionais, outros, mais recentemente identificados, demonstram influência marcante no sexo feminino, como a proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), a homocisteína e o fibrinogênio.

Especialmente em mulheres com sobrepeso e obesidade, valores mais elevados de PCR-us são observados, sugerindo um estado inflamatório que aumentaria o risco de DCV, especialmente após a menopausa, alcançando um risco de 6,21 vezes, enquanto para homens é de apenas 2,13 vezes, após ajuste para o uso de tabaco.[22]

Os níveis de homocisteína e fibrinogênio, além de aumentarem com o estado da menopausa, têm um risco mais significativo no sexo feminino, em que, para cada incremento de 5 mmol/l de homocisteína, o risco de DAC eleva 1,8 vezes, enquanto para o masculino essa elevação é de 1,6 vez.[22,30] Essa elevação, observada na menopausa, pode ser atenuada com o emprego da TRH. Entretanto, não é claro se o controle desses fatores reduz o risco cardiovascular.

Estratificação do risco cardiovascular em mulheres

Tem-se observado que nas mulheres, em particular, existem dificuldades para a estratificação de risco: 1) o risco das mulheres pode ser baixo em 10 anos (conforme o Escore de Risco de Framingham), mas geralmente é alto pelo período de vida inteiro (lifetime risk), no qual uma em cada duas mulheres vai ter um evento cardiovascular; 2) um percentual elevado de mulheres tem um evento cardíaco mesmo sendo classificada como risco baixo ou intermediário; 3) fatores de risco como história familiar e doença subclínica não são levados em conta. Seguindo essa linha de raciocínio, recentemente Ridker et al. propuseram a utilização dos níveis de PCR e a história familiar como fatores que melhorariam a estratificação de risco, e batizaram esse método de Escore de Reynolds.[31] Com a inclusão desses fatores, os autores reclassificaram aproximadamente 50% das mulheres que apresentavam risco baixo/intermediário. As Diretrizes Brasileiras para Prevenção de Aterosclerose avançaram nesse sentido criando o conceito de "agravantes de risco", como a síndrome metabólica, PCR elevada, entre outros, que quando presentes reclassificariam o indivíduo em uma categoria superior de risco.[32]

Apresentação clínica da doença arterial coronária

Estudos recentes têm demonstrado que existem diferenças na história natural da DAC, apresentação clínica e prognóstico após um evento coronário agudo, entre homens e mulheres.

Enquanto aproximadamente dois terços dos homens apresentam como primeira manifestação da DAC o infarto do miocárdio ou morte súbita, 50% das mulheres se apresentam com quadro de angina de peito (Figura 4).[33]

Existe maior porcentagem de mulheres com dor precordial típica e coronárias sem obstruções à cinecoronariografia do que homens. Porém, em mulheres mais idosas, a dor precordial típica foi tão preditiva de doença aterosclerótica epicárdica quanto em homens (Figura 5).[34]

De fato, quando comparadas com os homens, mulheres com infarto do miocárdio se apresentam mais freqüentemente com quadro clínico de dispnéia, dor nas costas, náusea/vômitos e dor na mandíbula. Além disso, as mulheres referem mais dor precordial ao estresse e atividades diárias e não aos esforços quando comparadas com homens da mesma idade (Tabela II).[35,36]

É interessante notar, no entanto, que no estudo de Framingham, a taxa de infarto do miocárdio silencioso foi maior em mulheres que em homens (Tabela III), reforçando a idéia de que o diagnóstico em mulheres pode ser mais difícil.[3]

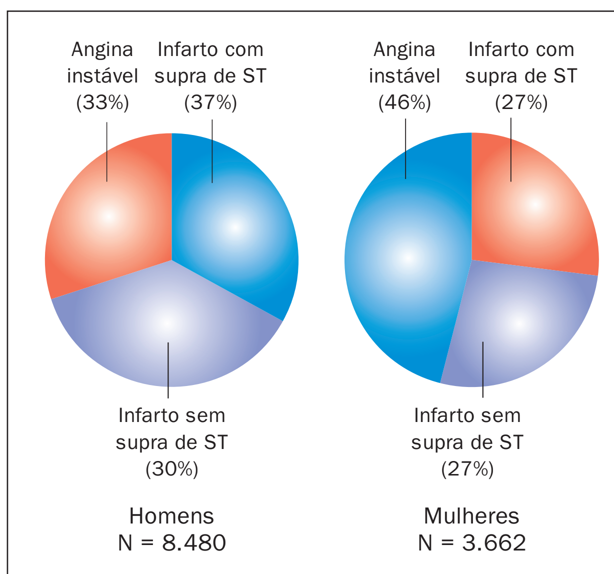


Figura 4. Apresentação clínica das síndromes coronárias agudas conforme os sexos.

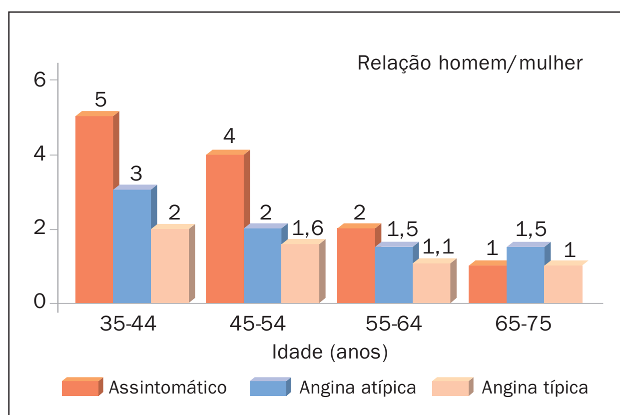


Figura 5. Probabilidade de presença de doença aterosclerótica conforme idade. Comparação entre sexos.

Tabela II. Apresentação clínica atípica em mulheres com síndrome coronária aguda

Dor no pescoço e na mandíbula

Dor nos dentes

Dor nas costas

Náusea

Desconforto epigástrico

Palpitação

Dispnéia, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna

Pré-síncope/síncope

Tabela III. Porcentagem de infarto do miocárdio silencioso conforme os sexos no seguimento de longo prazo do Framingham Heart Study

Idade (anos)	Homem (%)	Mulher (%)
30-44	29	–
45-54	18	41
55-64	25	31
65-74	25	35
75-84	42	36
85-95	33	46
Média	**28**	**35**

Recentemente, Reis et al.,[37] no estudo Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), demonstraram que em mulheres referidas para a realização de angiografia coronária, a disfunção endotelial era altamente prevalente, mesmo na ausência de obstrução coronária significativa, trazendo nova luz para o entendimento da síndrome X (isquemia sem obstrução visível à cinecoronariografia). Posteriormente, esse mesmo grupo demonstrou que essa disfunção endotelial era um preditor independente de mau prognóstico para eventos cardíacos a longo prazo.[38]

Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico da DAC em mulheres apresenta maiores dificuldades do que em homens. A apresentação clínica atípica como descrito e a menor especificidade dos testes não-invasivos tornam o diagnóstico menos preciso. Diversos estudos demonstram que alterações no segmento ST, defeitos de perfusão na cintilografia ou alterações da motilidade de ventrículo esquerdo no ecocardiograma com estresse têm valor mais limitado em mulheres do que em homens.[39]

As diversas modalidades de exames serão discutidas em mais detalhes em outros capítulos deste livro. Merece uma citação especial a identificação da calcificação coronária por meio da tomografia computadorizada, que permite, além da suspeita diagnóstica, a tomada de medidas preventivas mais efetivamente. Novas fronteiras de investigação incluem a avaliação da disfunção endotelial através da reatividade vascular em artéria braquial e a avaliação do metabolismo miocárdico através da espectroscopia por ressonância magnética.[40]

Prognóstico

De modo geral, a letalidade do infarto do miocárdio é maior em mulheres do que em homens, observação que se mantém válida tanto no momento intra-hospitalar quanto a longo prazo (Figura 6).[41]

Além disso, é importante salientar que existem diferenças de letalidade conforme a idade. Em pacientes com menos de cinqüenta anos de idade, a taxa de mortalidade a curto prazo é o dobro para mulheres, quando comparadas com homens da mesma idade (Figura 7).[42] Em idades superiores a 74 anos, a diferença entre os sexos desaparece; essa observação nos leva a crer que a idade não seria o único fator a explicar essa maior letalidade. De fato, Passos et al.[43] mostram que a letalidade intra-hospitalar em mulheres com IAM continuava maior em mulheres do que em homens, mesmo após ajuste estatístico para a idade e comorbidades.

Diversos fatores podem explicar essa maior letalidade entre as mulheres, tais como idade mais avançada em que ocorre o evento, apresentação clínica menos

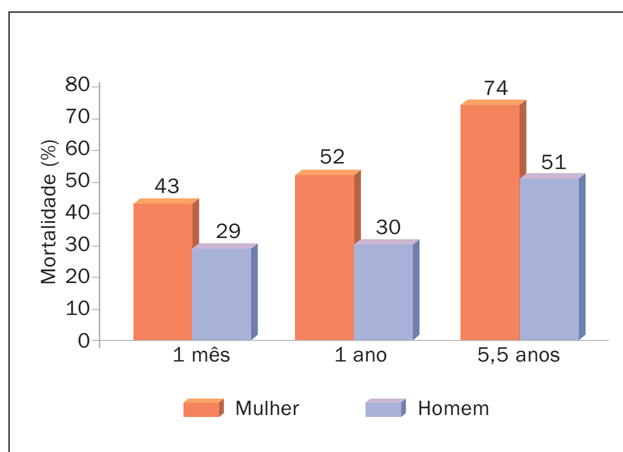


Figura 6. Prognóstico após reinfarto do miocárdio. Comparação entre os sexos.

"clássica" que retarda o início do tratamento, presença de comorbidades como diabete melito, maior insuficiência ventricular esquerda observada e, até mesmo, diferenças na abordagem terapêutica.

Tratamento da doença arterial coronária

Abordagem não-farmacológica deve ser enfatizada em todas as mulheres, especialmente seguindo recomendações agressivas para o controle dos fatores de risco como a interrupção do hábito de fumar, aumento da atividade física e manutenção do peso ideal.[5]

As modificações dos hábitos de vida preconizados pelo NCEP incluem redução de peso com dieta pobre em gorduras saturadas (< 7% calorias diárias), dieta pobre em colesterol (< 200 mg/dia) e atividade física regular (mínimo de 30 minutos de atividade aeróbica diária).

Dislipidemia

A abordagem inicial deve considerar qual a fração lipídica a ser modificada, qual porcentual de redução deve ser alcançado e a eficácia do fármaco escolhido.[5]

Grandes estudos clínicos controlados[44] mostraram os benefícios das medicações hipolipemiantes, principalmente as estatinas, na redução de eventos cardiovasculares em mulheres. Dentre esses, merecem citação o estudo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events Trial, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study (LIPID), e o Heart Pretection Study (HPS). Todos incluíram um número significativo de mulheres, tanto em prevenção primária quanto secundária, e demonstraram um significativo benefício das estatinas com redução média de 23% de eventos cardiovasculares. O estudo Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk (PROSPER) diferenciou-se dos demais por incluir uma população de faixa etária mais elevada (média de idade de 75 anos), predominantemente do sexo feminino (52%), além de investigar primariamente a função cognitiva, além de eventos cardiovasculares (Figura 8).[44]

Esse impacto do uso das estatinas na redução de IAM fatal e não-fatal demonstrado por grandes estudos resultou na recomendação das diretrizes do AHA/ACC para o uso desse fármaco como primeira escolha para a redução de LDL-colesterol em mulheres na menopausa.[5]

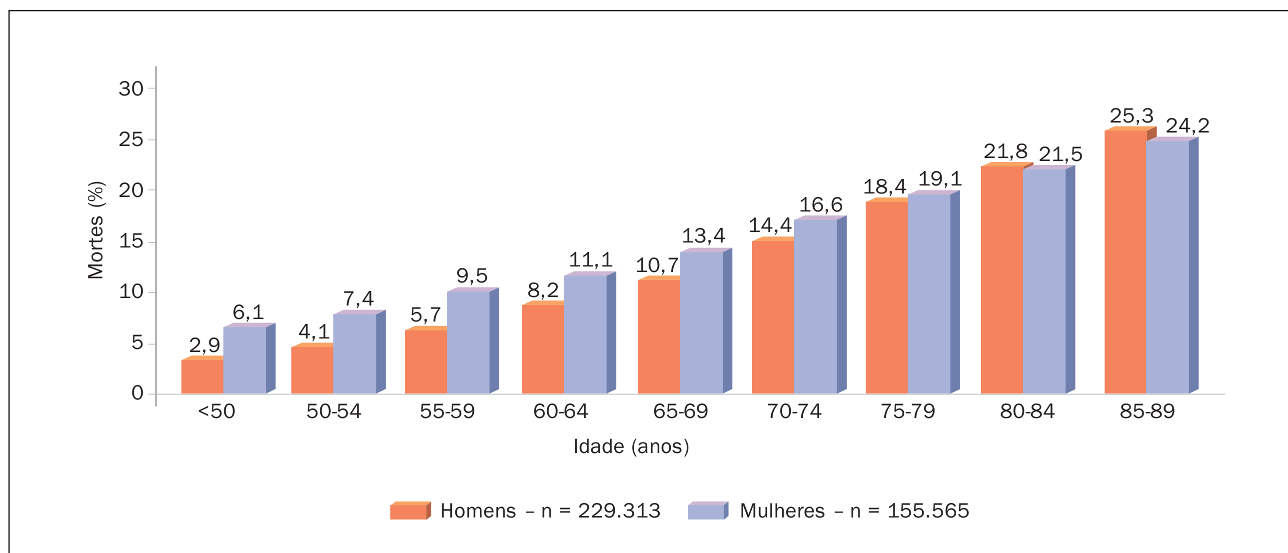


Figura 7. Mortalidade após infarto do miocárdio conforme idade e sexo.

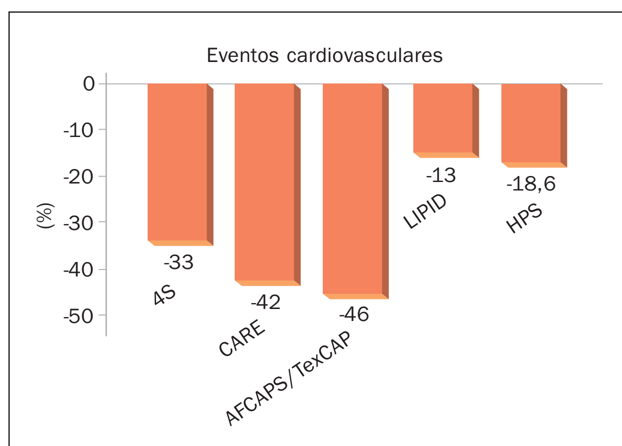


Figura 8. Efeito de estatinas sobre eventos cardiovasculares em mulheres em grandes estudos clínicos.

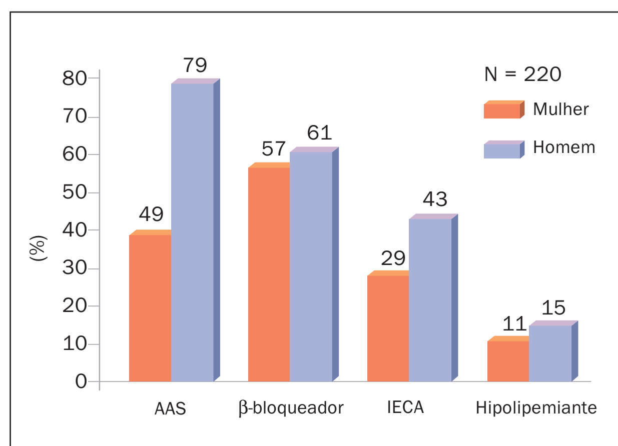


Figura 9. Utilização de medicações no infarto do miocárdio conforme o sexo. AAS = ácido acetilsalicílico; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Outras medicações

Baseado no estado atual do conhecimento científico, homens e mulheres com infarto do miocárdio devem ser tratados de forma semelhante, seguindo recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia[32] e de sociedades de cardiologia americanas e européias. Estudos clínicos randomizados têm demonstrado que aspirina®, β-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas previnem DCV em mulheres de alto risco cardiovascular da mesma forma que em homens. Porém, observa-se, em alguns estudos, que as mulheres recebem, em geral, tratamento mais tardiamente em relação ao início dos sintomas, e freqüentemente recebem menos as medicações consideradas fundamentais no tratamento do infarto do miocárdio (Figura 9).[45]

O tratamento trombolítico tem a mesma taxa de patência em 90 minutos e a mesma fração de ejeção do ventrículo esquerdo após tratamento em homens e mulheres, mas a mortalidade em trinta dias é pior em mulheres.[46]

Recente estudo demonstrou que essas diferenças na abordagem terapêutica do infarto do miocárdio/angina instável entre os sexos estavam diminuindo nos últimos anos, mas ainda são evidentes.

Angioplastia coronária

Mulheres que realizam angioplastia coronária na fase aguda do infarto do miocárdio, em geral, têm maior prevalência de características clínicas que estão associadas a maior número de complicações, tais como idade mais avançada, presença de diabete melito, HAS, do que os homens.

O sucesso da angioplastia é semelhante entre os sexos; porém, alguns estudos reportam uma taxa maior de infarto do miocárdio, sangramentos, complicações vasculares e necessidade de cirurgia de emergência em mulheres (Robertson et al., NACI Registry) (Figura 10).[47]

Terapêutica hormonal após a menopausa

Evidências epidemiológicas e experimentais indicam que o hormônio estrogênio exerce efeitos benéficos sobre os níveis plasmáticos de lípides e os vasos. Os estudos epidemiológicos são praticamente unânimes em demonstrar que mulheres que utilizaram a terapêu-

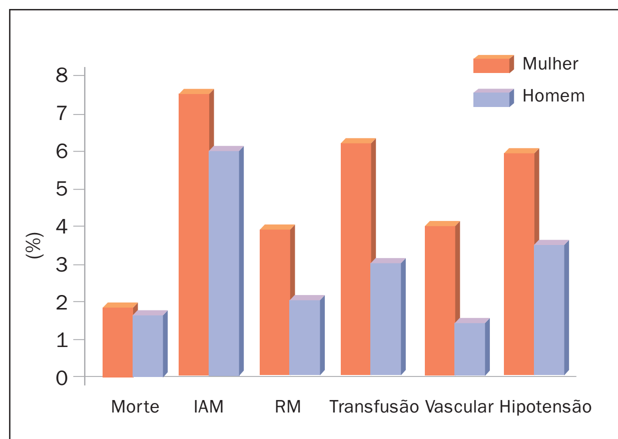


Figura 10. Complicações da angioplastia coronária conforme o sexo. IAM = infarto agudo do miocárdio; RM = revascularização do miocárdio em caráter de urgência.

tica de reposição hormonal apresentaram menor taxa de eventos cardiovasculares.[48]

Os estudos clínicos realizados até o momento falharam, porém, em demonstrar os efeitos cardioprotetores da TRH que haviam sido demonstrados nos estudos epidemiológicos. Até a presente data, foram publicados diversos estudos de prevenção primária e secundária, nos quais foram medidos desfechos anatômicos (aterosclerose de carótida ou coronária) ou clínicos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte cardiovascular etc.). A maioria deles não demonstrou diminuição de eventos cardiovasculares, e em alguns, houve aumento da taxa de infarto do miocárdio no primeiro ano de tratamento.[49]

Entre os estudos que avaliaram o efeito da TRH sobre aterosclerose, merecem destaque Estrogen Replacement for Atherosclerosis Trial (ERA),[50] Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis (PHOREA),[51] The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Trial (WAVE)[52] e o estudo Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT).[53] O estudo ERA[50] avaliou 309 pacientes com coronariografia quantitativa, durante um período de 3,2 anos, que receberam placebo, estrogênio isolado ou estrogênio associado a progestógeno por via oral. Ao final da avaliação, observou-se que TRH exerceu efeito sobre a progressão de placas de aterosclerose em coronária. O estudo PHOREA[51] avaliou a espessura da camada íntima-média de carótida de 321 mulheres saudáveis por um ano e não observou efeito da TRH. O estudo WAVE[52] avaliou 423 mulheres (média de idade = 65 anos) que apresentavam obstrução coronária entre 15% e 75%, comparando os efeitos de estrogênios conjugados eqüinos 0,625 mg (associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona nas mulheres sem histerectomia), ou placebo ou vitaminas E e C. Ao final de seguimento médio de 2,8 anos não se observou benefício no diâmetro coronário avaliado com angiografia quantitativa em nenhum grupo, em relação a placebo. Quando o grupo que apresentou algum evento cardíaco foi incluído na análise, houve uma tendência de piora da progressão de aterosclerose com a TRH. O estudo EPAT[53] realizou avaliação de progressão de aterosclerose em carótida, por ultra-som, em 222 mulheres com idade superior a 45 anos, com TRH por via transdérmica comparada com placebo. Ao final de dois anos de seguimento, houve menor progressão de aterosclerose no grupo com TRH. Esse benefício era mais evidente no grupo de mulheres que não utilizou estatinas durante o estudo. Cabe ressaltar que a faixa etária das mulheres avaliadas nesse estudo era menor do que os dois estudos anteriores.

Entre os estudos com desfecho clínico, temos o Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS),[54] Papworth HRT Atherosclerosis Study (PHASE),[55] Women's Health Initiative (WHI),[56,57] Oestrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT),[58] Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)[59] e Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause (WISDOM).[60]

O estudo Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[54] foi planejado como um estudo placebo-controlado de prevenção secundária, envolvendo 2.763 pacientes com doença aterosclerótica coronária. O resultado final foi um efeito inexistente da TRH, com um efeito de piora de eventos no primeiro ano, com significância estatística marginal (RR = 1,52, intervalo de confiança de 1,01-2,29) e um efeito benéfico de longo prazo sem significância estatística (RR = 0,75, intervalo de confiança = 0,50-1,13) em mulheres recebendo TRH. Uma possível explicação para esse achado seria o aumento do potencial protrombótico que acontece no início do tratamento. Uma subanálise do estudo identificou um subgrupo de alto risco, naquelas pacientes com Lp(a) elevada que se beneficiariam da terapêutica. Algumas limitações do estudo HERS são a idade avançada das pacientes estudadas (média de idade de 66 anos), o uso desbalanceado de estatinas, com as pacientes no grupo placebo utilizando mais freqüentemente do que as pacientes do grupo TRH (22% *versus* 18% durante o estudo, p = 0,004) e falta de potência estatística. Recentemente, foi publicado o seguimento de longo prazo (6,8 anos) do estudo HERS; surpreendentemente, aquele benefício da TRH que começava a se delinear no quarto e quinto anos de seguimento não foi mais observado. Ou seja, o tratamento por longo prazo com a TRH com estrogênios associados a progestógenos não trouxe benefícios na prevenção de eventos cardíacos, e aumenta o risco de fenômenos trombo-embólicos venosos. O único grupo de pacientes que melhorou a qualidade de vida com a TRH foi o das que apresentavam sintomas da menopausa (calores etc.).

O estudo PHASE[55] foi um estudo de prevenção secundária (doença isquêmica comprovada por cinecoronariografia) envolvendo 255 mulheres (idade média 67 anos) alocadas para receber placebo ou estrogênio ou estrogênio associado a progestógeno transdérmico, por um período de quatro anos. Apesar de não atingir significância estatística, houve tendência de aumento de risco de eventos com a TRH durante o estudo (RR = 1,49, com intervalo de confiança = 0,93 a 2,36, p = 0,11).

Em relação ao estudo WHI,[56] os resultados realmente causam impacto na prática clínica. Esse estudo foi desenhado para avaliar os riscos e benefícios de estratégias que potencialmente reduziriam a incidência de doenças cardiovasculares (prevenção primária), câncer de mama e colorretal e fraturas osteoporóticas. Essas estratégias incluíam TRH, vitaminas e dieta em 16.608 mulheres com idades entre cinqüenta e 79 anos. Parte do estudo que comparou a utilização de TRH (estrogênio associado a progestógeno) com placebo foi interrompida em 2002, pois o comitê de segurança do estudo encontrou um excesso de risco de câncer de mama invasivo, após uma média de 5,2 anos de seguimento. O estudo encontrou, ainda, que, para cada dez mil pacientes tratadas por

ano, existia um excesso de sete eventos cardíacos, oito acidentes vasculares cerebrais, oito embolias pulmonares, oito cânceres de mama invasivos, e uma redução de seis cânceres de colos e cinco fraturas de quadril. Os investigadores concluíram que o risco global da TRH combinada superava os benefícios (Figura 11).

O grupo de mulheres histerectomizadas que estavam recebendo apenas estrogênio isolado, no estudo WHI, apresentou aumento no risco de AVC, porém uma redução significativa na incidência de infarto do miocárdio.[57]

Recentemente, foi publicado o estudo ESPRIT,[58] de prevenção secundária, que avaliou 1.017 mulheres com idade de cinqüenta a 69 anos que sobreviveram a um primeiro infarto do miocárdio. Elas foram alocadas para receber, diariamente, valerato de estradiol ou placebo por via oral, por um período médio de dois anos. Ao término do seguimento, não se observou diferença entre os grupos em relação a incidência de reinfarto, morte cardiovascular. Houve tendência de redução de mortes por todas as causas somadas ao final do seguimento, mas esta não atingiu significância estatística.

O estudo WEST[59] avaliou 664 mulheres que apresentaram um acidente vascular cerebral isquêmico prévio, por um período de 2,8 anos. Os grupos de tratamento eram 17β-estradiol por via oral ou placebo. Ao final do estudo não se observou benefício em termos de redução, de eventos cerebrais ou coronários. Nos primeiros seis meses do estudo, houve tendência a um maior número de eventos no grupo que recebeu estradiol.

O estudo WISDOM foi interrompido precocemente com um seguimento de 12 meses e seus resultados recentemente publicados.[60] A faixa etária da população estudada e os agentes avaliados são os mesmos dos estudos HERS e WHI. Os resultados são essencialmente superponíveis (Tabela IV).

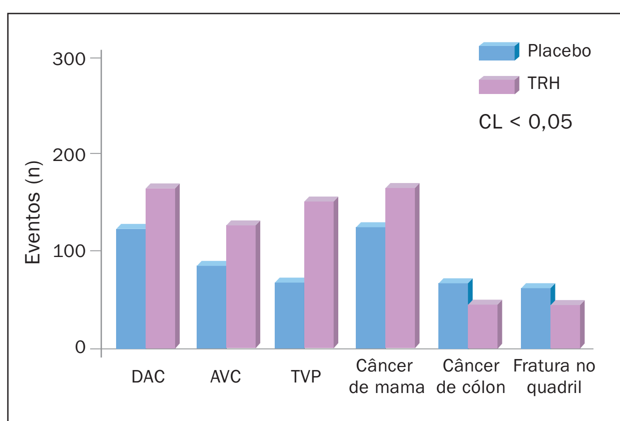


Figura 11. Eventos cardiovasculares maiores no estudo Women's Health Initiative. DAC = doença arterial coronária; AVC = acidente vascular cerebral; TVP = trombose venosa profunda.

Dessa forma, baseados nesses resultados, a American Heart Association[61] e a United States Preventive Services Task Force[62] emitiram pareceres desaconselhando a utilização da TRH com o objetivo isolado de prevenção de eventos cardiovasculares e desaconselharam sua utilização em mulheres que apresentam DCV (Tabela V). Deve-se ressaltar, no entanto, que esses achados não devem ser extrapolados para outras formulações, doses ou vias de administração. Recentes evidências dos estudos clínicos controlados mostram que mulheres em faixas etárias mais jovens (entre 50 e 59 anos) apresentaram benefícios da TRH, com redução de eventos cardíacos e diminuição[57] da calcificação coronária.[63]

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio

Inicialmente desenvolvidos como compostos antiestrogênicos para antagonizar os efeitos dos estrogênios nos tecidos reprodutivos, os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (*selective estrogen receptor modulator* – SERM), hoje, são objeto de grande interesse científico. O mais antigo SERM é o tamoxifeno, inicialmente utilizado como tratamento antitumoral em pacientes com neoplasia mamária dependente do estímulo de estrogênio. O que se observou é que o tamoxifeno apresentava um efeito antiestrogênico na mama, porém apresentava um efeito estrogênico no tecido ósseo, levando à diminuição da osteoporose, e efeito estrogênico no sistema cardiovascular, melhorando o perfil lipídico e diminuindo o risco de infarto do miocárdio. Observou-se, porém, que o tamoxifeno aumentava o risco de câncer de útero. Clarke et al.[64] conduziram estudo utilizando tamoxifeno em homens com aterosclerose, avaliando a vasodilatação dependente do endotélio, e observaram significativo aumento no diâmetro da artéria braquial no grupo tratado.

Mais recentemente, uma outra droga do grupo dos SERM, o raloxifeno, foi estudada e aprovada para o uso em tratamento de osteoporose. Em seu mecanismo de ação, observou-se que se ligava a uma região específica do receptor de estrogênio, produzindo um efeito antiestrogênico em mama e útero e efeito estrogênico em osso e metabolismo de colesterol. Em estudo com 601 mulheres após a menopausa, utilizando várias doses de raloxifeno, observou-se, ao término de tratamento de 24 meses, aumento da massa óssea nos grupos que receberam raloxifeno, bem como redução nos níveis de LDL colesterol, mas nenhuma alteração nos níveis de HDL colesterol ou triglicérides.[65] Nesse estudo, os efeitos colaterais foram semelhantes aos observados no grupo que recebeu placebo.

Na dose de 60 mg/dia de hidrocloreto de raloxifeno (a dose atualmente aprovada para o uso em osteoporose), observou-se redução de 12% nos níveis de LDL, aumento de 16% no HDL_2 e nenhum efeito nos níveis de

Tabela IV. Estudos clínicos prospectivos placebo-controlados publicados, avaliando regressão de aterosclerose ou eventos clínicos

Estudo	População recrutada	Número/tempo de seguimento	Tratamento (anos)	Resultados	Comentário
Efeito sobre aterosclerose					
ERA	Presença de DCV	309/3,2 anos	0,625 mg de ECE ou 0,625 mg de ECE + 2,5 mg de AMP	Sem efeito em aterosclerose coronária.	Avaliado. Eventos clínicos sem efeito significativo.
PHOREA	Saudáveis	321/1 ano	17β-estradiol associado a gestodene	Sem efeito.	Aterosclerose de carótida.
WAVE	Presença de DCV	423/2,8 anos	0,625 mg de ECE + 2,5 mg de AMP Vitaminas C e E.	Sem efeito em aterosclerose coronária.	Tendência de malefício inicial.
EPAT estatina	Saudáveis	222/2 anos	17β-estradiol transdérmico	Redução de progressão de aterosclerose carótida.	Grupo que recebeu não apresentou benefício adicional da TRH. Mulheres mais jovens.
Desfecho clínico					
HERS I e II	Presença de DCV	2.763/6,8 anos	0,625 mg de ECE + 2,5 mg de AMP	Sem efeito. Aumento de eventos no início do tratamento.	Benefício observado em 3-4 anos de tratamento desapareceu no seguimento tardio.
PHASE	Presença de DCV	255/4 anos	17β-estradiol transdérmico	Sem efeito.	Tendência de aumento de eventos no início do tratamento.
WHI	Saudáveis	16.608/5,2 anos 8880 somente ECE	0,625 mg de ECE + 2,5 mg de AMP ou 0,625 mg ECE	Aumento de eventos cardiovasculares e câncer de mama Redução de fraturas e câncer colorretal.	Interrompido precocemente. Análise de subgrupo mostrou redução de IAM em mulheres entre 50 e 59 anos.
WHI 2	Saudáveis	10.739/6,8 anos	0,625 mg ECE	Aumento de AVC e tendência de redução de infarto do miocárdio e câncer de mama.	Análise de subgrupo mostrou redução de risco em mulheres entre 50 e 59 anos.
ESPRIT	Presença de DCV, sobreviventes de IAM	1.017/2 anos	2 mg de valerato de estradiol	Sem efeito.	Tendência de redução de mortes global, mas não significativo.
WEST	AVC prévio	664/2,8 anos	1 mg de 17β-estradiol	Sem efeito sobre AVC ou DAC.	Tendência de aumento de eventos nos primeiros seis meses.
WISDOM	Saudáveis	5.692/1 ano	0,625 mg de ECE + 2,5 mg de AMP	Aumento de AVC e tromboembolismo	Interrompido por dificuldade de recrutamento. Análise de qualidade de vida pendente.

ERA = Estrogen Replacement for Atherosclerosis Trial; PHOREA = Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis; WAVE = The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Trial; EPAT = Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial; HERS = Heart Estrogen/Progestin Replacement Study, PHASE = Papworth HRT Atherosclerosis Study; WHI = Women's Health Initiative; ESPRIT = Oestrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT); WEST = Women's Estrogen for Stroke Trial; WISDOM = Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause. ECE = estrogênios conjugados eqüinos; AMP = acetato de medroxiprogesterona; DCV = doença cardiovascular; AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronária.

Tabela V. Sumário das recomendações da American Heart Association e United States Preventive Task Force a respeito do uso da terapêutica de reposição hormonal (TRH) em prevenção de doenças cardiovasculares (DCV)

Prevenção secundária:

A TRH não deve ser iniciada com a intenção de prevenção de DCV (classe III de recomendação, nível de evidência A).

A decisão de continuar o uso de TRH deve ser baseada em riscos e benefícios não-cardiovasculares. Dados recentes sugerem que a TRH utilizando estrogênios conjugados eqüinos associados a acetato de medroxiprogesterona deva ser interrompida em todas as mulheres com DCV.

A TRH deve ser interrompida depois de um evento agudo e provavelmente não reiniciada.

Prevenção primária:

A TRH, utilizando estrogênios conjugados eqüinos associados a acetato de medroxiprogesterona, em doses usuais, deve ser evitada (classe III, nível A).

A utilização de outros esquemas terapêuticos (doses menores, via transdérmica etc.) deve ter sua indicação baseada em riscos e benefícios não-cardiovasculares.

triglicérides. Além disso, o tratamento com raloxifeno levou à redução de 12% nos níveis de fibrinogênio. Diferentemente do TRH com estrogênio e progestágeno, o raloxifeno não elevou os níveis de PCR, mas manteve seu efeito redutor de homocisteína, outro marcador de risco cardiovascular[66] (Figura 12). Seu efeito colateral mais expressivo foi o aumento nas ondas de calor referidas pelas pacientes.

Demonstrou-se também um efeito do raloxifeno sobre os níveis de pressão arterial e índices de rigidez arterial em mulheres idosas com hipertensão arterial controlada.[67]

Recentemente, foi publicado o estudo Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE),[68] que avaliou 7.705 mulheres na pós-menopausa (média de idade 67 anos), com osteoporose, que foram tratadas com raloxifeno 60 ou 120 mg *versus* placebo, por um período médio de quatro anos. Foi observado que os grupos que receberam raloxifeno não apresentaram aumento de eventos cardiovasculares, e que um subgrupo de alto risco apresentou redução do risco relativo de eventos em relação a placebo (risco relativo de 0,60 com intervalo de confiança de 0,38 a 0,95).

Recentemente o estudo Raloxifene Use for the Heart (RUTH),[69] que avaliou 10.101 pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, média de idade de 67 anos, por um período de 5,6 anos, com o objetivo de verificar o efeito do tratamento com raloxifeno na incidência de eventos cardíacos. A análise final demonstrou que não houve impacto em desfechos cardiovasculares, houve redução de fraturas osteoporóticas e câncer de mama, e aumento de fenômenos tromboembólicos venosos.

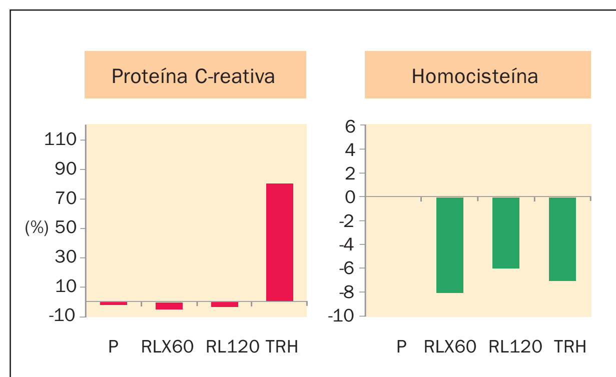


Figura 12. Efeito da terapêutica de reposição hormonal (TRH) ou raloxifeno (RLX 60 ou 120 mg) sobre os níveis séricos de proteína C-reativa ou homocisteína.

Resumo

As DCV representam importante causa de morbidade e mortalidade em mulheres, principalmente após a menopausa. O diagnóstico das DCV é menos preciso em mulheres e por isso novas tecnologias podem representar valioso auxílio. O controle e o tratamento dos fatores de risco representam importante abordagem preventiva, com destaque para o combate ao sedentarismo e a utilização de estatinas em grupos de médio/alto risco.[70] A TRH não representa abordagem preventiva/terapêutica nas DCV, pelo menos nas doses e vias estudadas até a atualidade. Sua utilização segue indicações de ordem ginecológica e tem potencial, a ser confirmado em estudos futuros, de redução de eventos cardiovasculares em mulheres recém-menopausadas.

Bibliografia

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Texas. American Heart Association; 2003. http://www.americanheart.org. Acessado em 08/08/2007.
2. Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the elderly. Cor Art Disease 1997; 8:565-75.
3. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111:383-390.
4. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316:1105-10.

5. Welty FK. Menopause 2004; 11:484-94.
6. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Int Med 1978; 89:157-61.
7. Schouw YT van der, Graaf Y van der, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. Lancet 1996; 347:714-18.
8. Mansur AP, Souza MFM, Timermann A, et al.Tendência de mortalidade por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração em 11 capitais brasileiras de 1980 a 1998. Arq Bras Cardiol 2002; 79: 277-84.
9. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol 1998; 70:321-25.
10. Mathias TAF, Jorge MHPM, Laurenti R. Doenças cardiovasculares na população idosa. Comportamento da mortalidade em município da região sul do Brasil no período de 1979 a 1998. Arq Bras Cardiol 2000; 482:533-41.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. On behalf of the Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.
12. Ministério da Saúde – http://www.saude.gov.br. Acessado em 08/08/07.
13. Willet WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Eng J Med 1987; 317:1303-9.
14. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys. JAMA 1993; 269:3002-08.
15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein: a meta-analysis of population based prospective syudies. J Cardiovasc Risk 1996; 3:213-19.
16. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, et al. Campanha nacional de alerta sobre o colesterol elevado: determinação do nível de colesterol de 81.262 brasileiros. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2003; 80: 631-634.
17. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Physical Activity and Risk of Stroke in Women. JAMA 2000; 283(22):2961-67.
18. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273(05):402-07.
19. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1990; 322:882-89.
20. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation on body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. Maturitas 2001; 39:125-32.
21. Departamento de Informação e Informática do SUS – DATASUS. http://www.datasus.gov.br. Acessado em 08/08/07.
22. Fonseca FAH, Relvas WGM, Izar COM. Perspectivas futuras. In Aldrighi JM, Faludi AA, Mansur AP. Doença cardiovascular no climatério. São Paulo: Atheneu, 2004.
23. Moller D, Flier J. Insuline resistence – mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938-48.
24. Gebara OCE, Wajngarten M, Pereira-Barretto AC, Bellotti G. Menopausa, terapêutica de reposição hormonal e doença arterial coronária. Arq Bras Cardiol 1995; 64:355-58.
25. Ferrera A, Karter AJ, Ackerson LM, et al. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. Diabetes Care 2001; 24:1144-50.
26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356-59.
27. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, et al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997; 11:507-14.
28. Giache J, Vaugnat A, Hunt SC, et al. Aldosterone stimulation by angiotensin II: Influence of gender, plama rennin, and familial resemble. Hypertension 2000; 35:710-16.
29. Kaplan NM. Primary hypertension: Natural history, special populations, and evaluation. In Clinical Hypertension. 7th ed. Williams & Wilkins, 1998; 118-19.
30. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. Atherosclerosis 2000; 149(1):163-68.
31. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007; 297: 611-9.
32. Sposito A, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2007; 88.
33. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes IIb investigators. N Engl J Med 1999; 341:226-32.
34. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. J Am Coll Cardiol 1983; 1:574-75.
35. Goldberg RJ, O'Donnell, Yarzebski J, et al. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Am Heart J 1998; 136:189-95.
36. Hu FB, Stampfer MJ, Mason JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med 2000; 343:530-37.
37. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. Am Heart J 2001; 141:735-41.
38. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women. Results from the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004; 109:722-25.
39. Merz NB, Johnson BD, Kelsey PSF, et al. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. Am J Manag Care 2001; 7:959-65.
40. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, et al. Women´s Ischemic Syndrome evaluation. Current status and future research directions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. Circulation 2004; 109:44-46.
41. Kornowski R, Goldbourt U, Boyko V, et al. Clinical predictors of reinfarction among men and women after a first myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Israeli Nifedipine Trial. Cardiology 1995; 86:163-68.
42. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med 1999; 341:217-25.
43. Passos LCS, Lopes AA, Barbosa AA, et al. Por que a letalidade do infarto agudo do miocárdio é maior em mulheres? Arq Bras Cardiol 1998; 70:327-30.
44. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmcalol 2004; 57:640-51.
45. Cao L, Song W. Coronary artery disease in men and women. N Engl J Med 1999; 341:1933 (letter).
46. Woodfield SL, Lundergoin CF, Reiner JS, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? J Am Coll Cardiol 1997; 29:35-42.

47. Robertson T, Kennard ED, Menta S, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approches to Coronary Intervention (NACI) Registry. Am J Cardiol 1997; 80:26k-39k.
48. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20:47-63.
49. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med 2003; 348:645-50.
50. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000; 343:522-29.
51. Angerer P, Stork S, Kothny W, et al. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:262-68.
52. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 2432-40.
53. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. For the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. Ann Intern Med 2001; 135:939-53.
54. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280:605-13.
55. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109:1056-62.
56. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women - Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288:321-33.
57. Russouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297:1.465-77.
58. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002; 360:2001-08.
59. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345:1243-49.
60. Vickers MR, MacLeannan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007; 335: (published online).
61. Mosca LM, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 104:499-503.
62. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 137:834-39.
63. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007;356: 2591-602.
64. Clarke SC, Schofield PM, Grace AA, et al. Tamoxifen effects on endothelial function and cardiovascular risk factors in men with advanced atherosclerosis. Circulation 2001; 103:1497-502.
65. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. JAMA 1998; 279:1445-51.
66. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metabolism 2000; 85:214-18.
67. Costa LS, Oliveira MA, Rubim VSM, et al. Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood-pressure and arterial stiffness in treated postmenopausal women. Am J Cardiol 2004; 94(11):1453-56.
68. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. For the MORE Investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002; 28(7):847-57.
69. Barret-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-37.
70. Mosca L, Bankc CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115:1481-501.

Capítulo 2

Cardiopatia e Diabete

Sérgio Ferreira de Oliveira

Pontos-chave

- A disfunção endotelial no diabete é conseqüente à interação de mecanismos como a resistência à insulina, inflamação subclínica e estresse oxidativo, contribuindo para a aterogênese.
- A doença arterial coronária no diabete é peculiar e se caracteriza pela presença de alterações fisiopatológicas, como redução da reserva de fluxo coronário, isquemia silenciosa, maior carga aterosclerótica, dislipidemia aterogênica, remodelamento arterial e miocárdico, disautonomia, hipercoagulabilidade e comorbidades.
- A glicotoxicidade e a lipotoxicidade aceleram os processos inflamatório e oxidativo na parede vascular e no miocárdio.
- A miocardiopatia diabética é secundária à associação de alterações no metabolismo de hidratos de carbono e de lípides, no manuseio do cálcio intracelular, nas proteínas contráteis, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, disautonomia e sistema renina angiotensina.
- A insuficiência cardíaca é mais freqüente em pacientes diabéticos do tipo 2 e se correlaciona com os níveis de HbA1c e depósitos de ácidos graxos no miocárdio.
- A hiperglicemia agrava o prognóstico no infarto agudo do miocárdio. Aumenta o fenômeno de ausência de reperfusão após a angioplastia primária.

Introdução

O diabete melito é uma doença metabólica e vascular. É considerado fator de risco cardiovascular independente, porém sua influência na aterogênese é sinérgica com outros fatores de risco cardiovascular, como idade, hipertensão, obesidade e dislipidemia. Cerca de 80% dos pacientes com diabete do tipo 2 (DM2) apresentam a síndrome metabólica e, portanto, há maior risco de surgimento de doença arterial coronária (DAC). O DM2 é associado à disfunção endotelial acentuada. A aterosclerose representa a principal causa da morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos.[1] A perturbação crônica da vasculatura leva ao aumento de incidência, tamanho e complexidade das placas ateroscleróticas. Alterações moleculares associadas à instabilidade da lesão estão presentes no diabete aumentando a incidência e a gravidade dos eventos clínicos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.[2-6] Mecanismos como a hiperglicemia mediada pela resistência à insulina, associados à presença de inflamação subclínica e estresse oxidativo, contribuem para acelerar o processo aterosclerótico.

Mecanismos fisiopatológicos da DAC em diabéticos do tipo 2

Os mecanismos aterogênicos peculiares ao diabete são os seguintes:

- Disfunção endotelial secundária à hiperglicemia, resistência à insulina, inflamação subclínica e estresse oxidativo.
- Dislipidemia aterogênica.
- Carga aterosclerótica.
- Remodelamento arterial e ventricular.
- Fluxo coronário e isquemia silenciosa.
- Disfunção autonômica.
- Hipercoagulabilidade.
- Presença de comorbidades.

Resistência à insulina

A insulina age através de receptores nas células vasculares pertencentes à família tirosina cinase. A ativa-

ção desses receptores é realizada por duas vias dependentes de autofosforilação. A via da ativação normal da tirosina cinase estimula o fosfatidil inositol 3 cinase e em sequência a Akt (proteína cinase), liberando óxido nítrico (NO). Por essa via a insulina exerce papel antiaterogênico. Entretanto, se houver resistência à insulina e defeito na autofosforilação da tirosina, observa-se fosforilação da treonina e da serina, seguida de ativação da via da proteína ativada-rasmitogênio (ras-MAP cinase) que estimula a aterogênese.[7]

A resistência à insulina é considerada fator de risco cardiovascular independente. Segundo metanálise elaborada por Ruige et al.,[8] baseada em dezessete estudos populacionais e caso-controle, a relação de resistência à insulina e eventos cardiovasculares foi mais evidente em pacientes de meia-idade e do sexo masculino. Nos idosos, pelo viés de sobrevida, não se observou essa influência.

Hiperglicemia

A hiperglicemia compromete a microcirculação levando a complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia em diabete dos tipos 1 e 2. O papel da hiperglicemia como fator de risco cardiovascular tem suscitado controvérsias segundo diversos estudos transversais e prospectivos realizados.[9-11] Alguns destes revelaram associação positiva entre níveis de glicemia e aterosclerose.

O estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostrou que o controle intensivo da glicemia reduziu em 41% essas complicações microvasculares e houve tendência de redução de complicações macrovasculares.[12] O estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) observou redução de eventos cardiovasculares em 12% dos pacientes sob controle glicêmico intensivo, resultado estatisticamente não-significativo. Como a média inicial da hemoglobina glicada (HbA1c) foi de 7,9 mg/dl e a final foi de 7 mg/dl, não atingiu o controle glicêmico ideal.[13] Nessa faixa de HbA1c de 7 mg/dl, cerca de 40% dos pacientes ainda apresentam glicemia pós-prandial acima de 140 mg/dl que aumenta o risco cardiovascular.

O diabete pode modificar a função endotelial pela diminuição da síntese ou aumento da degradação do NO, inibição endógena da NO sintase e pelo aumento de prostanóides vasoconstritores. O aumento da degradação de NO está ligado aos seguintes mecanismos:

- Ativação da via poliol.
- Ativação da proteína cinase C-diacil glicerol (DAG-PKC).
- Formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs).
- Aumento do estresse oxidativo.
- Desacoplamento da eNOS.

Ativação da via poliol

A conversão de glicose em sorbitol é mediada pela aldose redutase. O sorbitol é convertido em frutose pela deidrogenase. Esse aumento de fluxo provoca aumento da pressão coloidosmótica, diminui as concentrações de mioinositol e altera o balanço redox intracelular. Apesar de haver aumento da concentração tecidual de sorbitol, nas células endoteliais essa concentração é baixa, sugerindo pouca influência do sorbitol sobre a disfunção endotelial.[14]

Ativação da proteína cinase C-diacil glicerol (DAG-PKC)

A hiperglicemia promove a elevação do DAG nos tecidos e nas células endoteliais. Ele funciona como cofator ativando a PKC, que por sua vez retarda o relaxamento vascular induzido pela acetilcolina, aumenta precocemente a permeabilidade vascular à albumina, estimula a produção do fator de crescimento do endotélio (VEGF) responsável pela neovascularização na retinopatia diabética, induz a proliferação mesangial e aumenta a síntese de colágeno dos tipos IV e VI, fibrinonectina e laminina, diminui proteoglicans no mesângio renal e no endotélio vascular. A PKC se associa a menor produção de NO, ativação da fosfolipase A2 sensível ao cálcio (cPLA2) e inibição da Na/K-ATPase relacionada a crescimento, permeabilidade, contração e diferenciação de células do endotélio vascular. A PKC aumenta o estresse oxidativo.[15]

Recentemente demonstrou-se que a fosforilação da PKC-β2 induzida pela glicose influi no mecanismo regulatório seletivo de aumento da expressão do fator NFKB, estimulando a produção de moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1, mostrando que a PKC-β2 poderia ser o elo da ligação molecular entre a hiperglicemia e a disfunção endotelial. Os achados sugerem que os inibidores seletivos da PKC-β2 sejam drogas promissoras no tratamento da disfunção endotelial durante a hiperglicemia aguda e possivelmente no diabete.[16]

Produtos finais da glicação avançada

As reações de oxirredução que ocorrem na formação dos AGEs podem interagir com fosfolípides, iniciando a oxidação de ácidos graxos (AG). Os AG insaturados podem ter uma ou mais ligações duplas no seu carbono central suscetíveis a degradação peroxidativa, que se inicia na cadeia lateral pela ação de um oxidante. Nos AG poliinsaturados ocorre conjugação diene. O fracionamento desses AG produz aldeídos insaturados de cadeia curta, que reagem em regiões nucleofílicas protéicas formando as bases de Schiff, que podem sofrer rearranjo e formar os produtos de Amadori que se transformam em produtos finais da glicação avançada. Os AGEs deposi-

tam-se na camada subendotelial e ocasionam disfunção endotelial, fluxo coronário e da hemostasia celular.[17]

Foi constatada a existência de receptores de superfície celular para os AGEs (RAGE).[18] A maior expressão dos RAGE é acompanhada de reação inflamatória e expressão da cicloxigenase-2 (COX-2) e prostaglandina E (PGE sintase-1) em macrófagos obtidos em placas de ateroma de pacientes diabéticos.[19] Essas alterações são acompanhadas pela maior expressão de metaloproteinases e conjuntamente podem instabilizar a placa de ateroma. A presença de RAGE em lesões ateroscleróticas em diabéticos e a sua forte correlação com controle glicêmico representado pelos níveis de HbA1c sugerem que o controle glicêmico intensivo e o uso de antagonistas específicos anti-RAGE poderiam contribuir na prevenção da instabilidade da lesão ateromatosa e conseqüentemente de síndromes isquêmicas agudas.

Estresse oxidativo

A oxidação da glicose e a peroxidação lipídica promovem o mecanismo de estresse oxidativo. Os radicais superóxido reagem com o NO e formam um composto altamente instável e tóxico que é o peroxinitrito. A menor biodisponibilidade de NO facilita a liberação de peptídeos vasoativos como a angiotensina e a endotelina, libera citocinas inflamatórias e estimula o estado procoagulante (Figura 1).

A liberação de espécies reativas de oxigênio pelos macrófagos na camada íntima e nas células musculares lisas da parede vascular determina redução da biodisponibilidade de NO acelerando a sua degradação, estimula a produção de prostanóides vasoconstritores e induz a modificação oxidativa de proteínas e lípides.[20] Foi demonstrado que variações de glicemia acima de 50 mg/dL e alta concentração de glicose estimulam a geração de radical superóxido e aumenta a peroxidação de LDL medida por células endoteliais.[21] A incubação de células endoteliais em alta concentração de glicose ativa o fator de transcrição NFkB sensível às variações do mecanismo redox, que por sua vez ativa a expressão de genes do endotélio.[22]

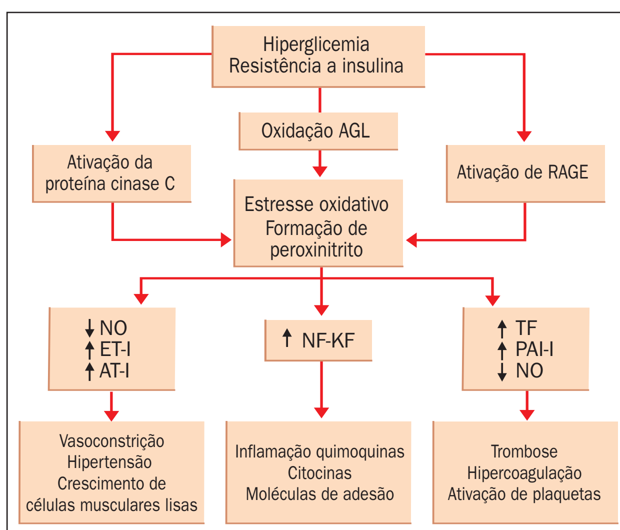


Figura 1. Estresse oxidativo e diabete melito. TF = fator tecidual; PAI-I = inibidor do ativador do plasminogênio-I; RAGE = produtos finais de glicação avançada; AGL = ácidos graxos livres; NO = óxido nítrico; ET-I = endotelina-I; AT-I = receptores de angiotensina-I.

As lipoproteínas no diabete sofrem modificações pelo processo de glicoxidação. O conteúdo de fosfolípides das LDL é alterado conjuntamente com os aminoácidos das cadeias laterais da apo-B, dificultando o seu reconhecimento e retirada do plasma através dos fibroblastos ou dos receptores limpadores de macrófagos, iniciando o processo de oxidação e de formação de células espumosas. As oxi-LDL glicadas podem se tornar antigênicas e promover a formação de complexos anticorpo-lipoproteínas que estimulam ainda mais a formação de células espumosas e conseqüente aumento da agregação plaquetária.[23] Foi demonstrado que a LDL minimamente modificada pelo processo oxidativo libera o fator estimulante de colônia de macrófago e outras citocinas que atuam no endotélio.[24]

Prostanóides vasoconstritores

Muitos estudos têm demonstrado a presença de prostanóides vasoconstritores derivados do endotélio em pacientes diabéticos, que são o tromboxane A2 (TXA2) e a prostaglandina H2 (PGH2).[25] Na hiperglicemia, a PGH2 tem maior ação vasoconstritora, pois os inibidores da sintase do TXA2 não agem adequadamente nessa condição. As contrações vasculares induzidas pela PGH2 podem ser bloqueadas pela superóxido dismutase (SOD) e não pelo inibidor da sintase do TXA2.[26]

Inflamação subclínica

A inter-relação de obesidade visceral, inflamação e resistência à insulina foi verificada inicialmente por Yudkin, que observou em pacientes com síndrome metabólica (SMet) a presença de disfunção endotelial associada a índices elevados de proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (Il-6) e fator de necrose tumoral α (TNF-α).[27]

O estudo populacional multicêntrico Insulin Resistance and Atherosclerotic Study (IRAS)[28] observou em pacientes com SMet forte associação dos níveis de PCR com o aumento do número de componentes da SMet e com os parâmetros clínico-laboratoriais como índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, insulinemia e pró-insulinemia de jejum e sensibilidade à insulina.[28]

O estudo Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) utilizando marcadores inflamatórios como contagem de leucócitos, fibrinogênio, albumina sérica baixa, fator VIII e fator de von Willebrand encontrou relação com aumento de risco de surgimento de diabete tipo 2 (DM2).[29]

Confirmando a influência do mecanismo inflamatório, o Woman's Health Study encontrou, após quatro anos de seguimento, aumento de quatro vezes em relação ao risco de se tornar diabético em pacientes com PCR elevada.[30] Estudos farmacológicos para prevenção de DAC, utilizando inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA),[31,32] antagonistas dos receptores da angiotensina (BRA),[33] e estatinas,[34] encontraram surpreendente redução da incidência de DM2, sugerindo que sua ação reduz a resistência à insulina, melhora a função endotelial e a captação da glicose.

Dislipidemia aterogênica

A dislipidemia aterogênica é característica do estado de hiper-resistência à insulina. Apresenta níveis de triglicérides elevados, HDL baixo e alterações na composição do LDL. Muitos mecanismos contribuem para a hipertrigliceridemia no DM2. Uma das funções da insulina no indivíduo normal é manter o equilíbrio entre as lipoproteínas ricas em triglicérides (TG) provenientes do intestino e do fígado. No paciente com DM2 isso não ocorre por deficiência na inibição da lipólise e menor atividade da lipase lipoprotéica (LPL), ocasionando hiperlipemia pós-prandial. Os remanescentes de superfície, fosfolípides e apolipoproteínas redundantes da lipólise de lipoproteínas ricas em TG, são transferidos para HDL.

O maior afluxo de AG livres ao fígado aumenta o processo de esterificação dos AG livres e diminui a degradação hepática de apo-B, estimulando o aumento da síntese e da secreção hepática de VLDL e promovendo a transferência de TG ligados à VLDL para o HDL ester colesteril. Essa intermediação é feita pela proteína de transferência ester colesteril (CETP). Isto gera HDL rica em TG que sofre ação de depuração da lipase hepática e da LPL, reduzindo o nível plasmático de HDL. Quando o TG ligado ao HDL sofre hidrólise, a partícula se torna menor e afeta a ligação com a apo-A1. A apo-A1 livre é filtrada nos glomérulos e degradada nos túbulos renais após reabsorção. Os pacientes diabéticos podem perder o efeito protetor da apo-A1 pela queda de sua concentração sérica, que altera a relação apo-A1/A2, comprometendo o transporte reverso do colesterol.[35-37]

O excesso de TG no plasma também torna a LDL rica em TG, que sob a ação da enzima CETP torna-se LDL pequena e densa. Os processos de glicação não-enzimática e de peroxidação lipídica contribuem para sua formação. Segundo o Quebec Cardiovascular Study,[38] a LDL pequena e densa possui grande poder aterogênico, independente dos níveis séricos de lípides, provavelmente pela sua maior capacidade de penetrar e de se oxidar nas células do endotélio vascular. A apo-B ao sofrer o processo de glicação pode alterar o reconhecimento da LDL pelo seu receptor específico. A LDL glicada tem seu tempo de meia-vida prolongado, ficando mais exposta à oxidação.

Foi constatado que o período entre o diagnóstico de DM2 e a ocorrência de evento cardiovascular é menor entre portadores de polimorfismo PvuII homozigoto do gene da LPL.[39] A anormalidade mais comum da hiperlipemia pós-prandial é o aumento de TG contidos nos quilomícrons e VLDL. As concentrações de TG em jejum e a sua curva pós-prandial mostraram forte correlação, isto é, nível sérico de TG em jejum mais elevado, curva pós-prandial mais alta. Essas alterações dependem da competição de quilomícrons e seus remanescentes com partículas de VLDL endógeno nas vias de remoção da LPL. Os quilomícrons têm maiores molécula e afinidade pela LPL e o acúmulo de VLDL satura a capacidade lipolítica da LPL.

Outro mecanismo possível para explicar o metabolismo pós-prandial dos TG é o da deficiência da atividade da LPL, presente em pacientes com obesidade visceral.[40,41]

Em suma, a hiperlipemia pós-prandial depende do excesso de produção de VLDL e da depuração pós-prandial alterada de TG. Partículas contendo apo-B100 (VLDL e seus remanescentes) e apo-B48 (quilomícrons e seus remanescentes) competem entre si para a depuração. A ação da LPL, que limita a depuração, depende de variação genética, de regulação hormonal e de outros mediadores, de transporte da enzima até o seu lugar no endotélio, da liberação de substrato no local da enzima e da composição do substrato.

Carga aterosclerótica

Achados anatomopatológicos[42] e cinecoronariográficos[43,44] demonstraram maior extensão de lesões coronárias nesses pacientes. Não houve diferença quanto à severidade das lesões indicadoras de revascularização miocárdica entre diabéticos e não-diabéticos. Foi observado índice de oclusão de artérias coronárias mais elevado em pacientes com pior controle glicêmico, sugerindo aumento do estado pró-trombótico.[45] A utilização de angiotomografia de artérias coronárias permitiu quantificar o escore de cálcio que é mais intenso e surge em idade precoce em diabéticos com antecipação de dez anos em relação ao não-diabético.[46] A quantificação do grau de lesão da artéria é dificultada em presença de cálcio e a visualização de artérias com lúmen inferior a 2 mm é limitada devido à resolução de imagem.

Fluxo coronário

A mortalidade em pacientes diabéticos com síndrome coronária aguda é o dobro em relação a pacien-

tes não-diabéticos. As alterações micro e macrovasculares, metabólicas e do sistema nervoso autônomo interferem na regulação do fluxo sangüíneo coronário reduzindo a chamada reserva coronária, tornando o miocárdio vulnerável a isquemia e a complicações subseqüentes. Vários estudos experimentais e clínicos observaram a regulação do fluxo sangüíneo coronário. Em presença de hiperglicemia aguda ou crônica foi observada resposta de relaxamento vascular anormal à administração de acetilcolina e ADP.[47]

A vasodilatação coronária metabólica, composta pela auto-regulação de fluxo coronário e pela hiperemia reativa, apresenta resposta atenuada. A resistência coronária diminui 14% nos diabéticos e 24% nos não-diabéticos quando submetidos a estimulação com marca-passo atrial.[48] A redução do fluxo de reserva coronário foi verificada utilizando-se infusão intracoronária de papaverina ou adenosina comparando-se diabéticos e não-diabéticos.[49] A vasodilatação endotélio-dependente está comprometida. Há diminuição do relaxamento das artérias de condução em resposta à administração de acetilcolina.[50]

Nittemberg estudou pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) com isquemia miocárdica diagnosticada pela cintilografia miocárdica com Tl-201 e artérias coronárias consideradas normais à cinecoronariografia. Verificou redução da reserva vascular coronária, resposta esta que pode ser normalizada após a administração de deferoxamina, substância anti-oxidante que bloqueia a reação do ferro com o NO, sugerindo a presença do estresse oxidativo interferindo na perfusão miocárdica.[51]

As sulfoniluréias são antagonistas dos canais de K sensíveis ao ATP e podem modular a regulação do fluxo sangüíneo coronário. Porém estudos comparativos com outros hipoglicemiantes orais não confirmaram diferenças de fluxo coronário entre os grupos.[52]

Estudo realizado em pacientes diabéticos com síndrome coronária aguda e que foram submetidos à angioplastia primária mostrou maior ocorrência de fenômeno de ausência de reperfusão miocárdica (*no reflow*) e maior área infartada no grupo com hiperglicemia, sugerindo presença do estresse oxidativo influenciando o resultado terapêutico.[53]

Estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET) utilizando 11C-hidroxiefedrina evidenciou menor fluxo coronário nos pacientes diabéticos com comprometimento autonômico do miocárdio.[55]

Estudo com PET 13N-amônia mostrou que a redução da reserva de fluxo coronário deveu-se à presença de maior fluxo coronário basal. Admite-se que este mecanismo associado ao estresse oxidativo, à presença de neuropatia autonômica e às alterações de microcirculação leve à redução do fluxo de reserva coronária.[55]

A disfunção autonômica cardíaca é uma complicação freqüente no diabete, mas pouco diagnosticada na sua fase precoce. Pode diminuir a sensibilidade à dor, permitindo que o paciente sofra episódios isquêmicos repetitivos assintomáticos e desenvolva disfunção miocárdica.

Isquemia silenciosa

As observações clínicas em pacientes com doença arterial coronária (DAC) diabéticos têm sido controversas em relação à presença de isquemia silenciosa. Existem dúvidas se a isquemia silenciosa estaria ligada à idade e não ao diabete.

O estudo de Framingham mostrou que 25% dos infartos do miocárdio eram silenciosos e diagnosticados pelo eletrocardiograma de rotina. Esses infartos foram mais freqüentes em pacientes hipertensos e diabéticos. Dos infartos silenciosos, 39% ocorreram em homens e 17% em mulheres.[56]

Estudos clínicos, utilizando ECG de esforço, monitorização ambulatorial Holter e cintilografia miocárdica com Tl-201 em pacientes com DAC demonstraram que a isquemia silenciosa era mais freqüente no grupo de pacientes diabéticos quando comparados a não-diabéticos.[58]

Em diabéticos com neuropatia periférica a incidência de doença autonômica cardíaca concomitante foi de 34,2%. O infarto silencioso ocorreu em 20% dos pacientes com comprometimento autonômico e em 4% daqueles sem essa alteração.[59]

Estudo utilizou a manobra de Valsalva como índice de disfunção autonômica e demonstrou que a depressão do segmento ST foi mais precoce em diabéticos e o limiar de percepção de dor atrasou 86 segundos. Verificou-se que a condução sensorial periférica estava prejudicada, provavelmente em conjunto com a inervação sensorial cardíaca responsável pela presença de isquemia silenciosa.[60]

Marchant et al. observaram a variabilidade da freqüência cardíaca através do Holter em pacientes com isquemia miocárdica durante o teste de esforço. Destes, 42% eram diabéticos. No grupo com isquemia silenciosa verificou-se presença de disfunção autonômica e menor variação de freqüência cardíaca apenas em diabéticos.[61]

Ahluwalia et al. encontraram presença de isquemia silenciosa durante o teste de esforço em 50% dos pacientes diabéticos sem disfunção autonômica e em 10% dos não-diabéticos, sugerindo que a presença de isquemia silenciosa é mais freqüente em diabéticos independentemente da disfunção autonômica.[62]

Remodelamento arterial coronário e ventricular

Em razão do acúmulo de gordura na placa, a artéria coronária remodela para manter a luz do vaso próximo ao normal, cresce para fora ficando mais espessa, retardando a oclusão arterial. Em diabéticos de longa

duração, dependentes de insulina, o remodelamento arterial pode ser negativo, há estreitamento do lume vascular, favorecendo a sua oclusão.[63]

O ventrículo no diabete possui tendência maior ao remodelamento, sendo vulnerável ao infarto do miocárdio, ao surgimento de insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. As alterações da região não-infartada – presença de hipertrofia miocárdica decorrente da presença de hipertensão arterial, disfunção autonômica, infarto silencioso ou isquemia miocárdica, anormalidades microvasculares e maior extensão da DAC – não permitem a adaptação cardíaca adequada.

Hipercoagulabilidade

A resistência à insulina está associada ao aumento de concentração plasmática do inibidor do ativador do plasminogênio PAI-1, comprometendo o mecanismo da fibrinólise.[64]

A agregação plaquetária está aumentada em razão da maior presença de receptores GPIIb / IIIa.[65] A atividade inflamatória aumentada estimula a produção hepática de fibrinogênio que se liga aos receptores GP IIb / IIIa, formando o trombo.[66] O nível sérico do fator VII está elevado e similarmente ao fibrinogênio se correlaciona a maiores índices de morte súbita e infarto do miocárdio. A presença de trombo intracoronário é maior em diabéticos em relação a não-diabéticos 94% *versus* 55%,[67] e de placa ulcerada também é maior 94% *versus* 61%.[68]

Comorbidades

Além dos fatores de risco que aumentam a ocorrência de infarto do miocárdio, os pacientes diabéticos apresentam idade avançada, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência renal, doença vascular cerebral e periférica, infarto do miocárdio prévio, revascularização miocárdica pregressa, cirúrgica ou percutânea.[69]

Miocardiopatia diabética

A proposta original de Lündback[70] sobre a maior presença de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos foi feita em 1954, sugerindo uma doença miocárdica específica do diabete, a qual denominou "miocardiopatia diabética". Houve objeções devido à coexistência freqüente de doença arterial coronária e hipertensão arterial como causa de disfunção miocárdica. Posteriormente, em 1972, Rubler et al.[71] descreveram a existência de miocardiopatia em pacientes com insuficiência renal e ausência de doença arterial coronária e hipertensão arterial. Em 1974, o estudo epidemiológico de Framingham[72] observou a maior incidência de insuficiência cardíaca (ICC) em pacientes diabéticos.

A análise retrospectiva dos estudos farmacológicos com emprego dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina no tratamento da ICC mostra a seguinte incidência de diabete:

- CONSENSUS[73] 23%
- SOLVD[74] 25%
- V-HeFT II[75] 20%
- ATLAS[76] 20%
- NETWORK[77] 10%
- RESOLVD[78] 27%
- Novo critério DM[79] 35%
- Estudo Italiano em idosos[80] 30%

O diabete é considerado fator de risco independente para insuficiência cardíaca e o risco aumenta com a gravidade da doença.[81] Foi demonstrado que o aumento de 1% no nível basal de HbA1c aumenta o risco de desenvolver ICC em 15% em pacientes com e sem diabete conhecido. Os dados sugerem que o mau controle metabólico pode influir no desenvolvimento da disfunção miocárdica.

Quanto ao prognóstico dos estudos SOLVD e RESOLVD, o diabete foi um preditor de mortalidade e morbidade em ICC sintomática e assintomática, independentemente da presença de doença arterial coronária subjacente e outras variáveis.

Em diabéticos do tipo 1 e 2 com alterações da função sistólica e presença de hipertrofia ventricular esquerda, o uso de Doppler ou de técnicas com Doppler tecidual estima a prevalência de 40-60% sem doença arterial coronária manifesta.

A mortalidade relativa ao infarto agudo do miocárdio (IAM) em diabéticos no período pré-trombólise era duas vezes superior ao dos não-diabéticos.[82] Com a redução da mortalidade pós-trombólise nos dois grupos, a proporção não mudou, continuou duas vezes maior.[83]

A hiperglicemia inicial tem mostrado importância prognóstica no IAM maior em não-diabéticos do que em diabéticos. A hiperglicemia aguda, mas não o diabete, é preditora de mortalidade hospitalar após IAM na fase pós-angioplastia. O fenômeno de não reperfusão, *no reflow*, é mais freqüente em pacientes com hiperglicemia submetidos a angioplastia, e sugere a presença de disfunção microvascular comprometendo a perfusão miocárdica desses pacientes.[84] A hiperglicemia no IAM é comum, em torno de 50%, e pouco tratada. É associada ao aumento da mortalidade em pacientes idosos, principalmente naqueles sem diagnóstico prévio de diabete. Valores de glicemia acima de 170 mg/dL são deletérios e aumentam significativamente a mortalidade em pacientes não-diabéticos.[85] Observou-se que pacientes diabéticos internados na UTI são submetidos à insulinoterapia mais freqüentemente, enquanto os não-diabéticos começam a receber insulina na maioria das vezes a partir de níveis glicêmicos acima de 200 mg/dL. A importância da hiperglicemia no paciente não-diabético é subestimada.

Estudo com 808 pacientes diabéticos consecutivos com IAM[86] demonstrou que a glicemia de admissão foi o mais significante independentemente do preditor de mortalidade hospitalar. A hemoglobina glicada basal se correlacionou fortemente com a glicemia admissional, mas não foi preditor independente de mortalidade. Dividindo em quartis, quanto ao nível glicêmico de entrada observou-se:

	Glicemia de admissão (mg/dL)	Razão de risco
Quartil 1	< 161	1
Quartil 2	161-217	1,14
Quartil 3	218-300	2,84
Quartil 4	> 301	5,03

Estudo multicêntrico demonstrou importância do controle da glicemia de jejum até dia seguinte à admissão (24 horas), que ao atingir níveis de 120 mg/dL determina melhor evolução dos pacientes infartados em relação àqueles que permaneceram com níveis glicêmicos elevados.[87]

O estudo DIGAMI I demonstrou que pacientes com IAM submetidos ao controle glicêmico intensivo durante 12 meses tiveram redução da mortalidade em 30% em relação ao grupo sob tratamento convencional.[88] Após 3,4 anos havia redução de mortalidade absoluta em 11%. O estudo não consegue demonstrar se o benefício era relacionado à infusão glicose-insulina ou ao controle metabólico proporcionado pela insulina contínua ou ambos.

Elaborou-se um segundo protocolo, o DIGAMI II,[89] com 3.000 pacientes divididos em 3 grupos: 1) terapia intensiva com insulina EV 24 h, seguida de insulina SC durante os períodos hospitalar e ambulatorial; 2) terapia intensiva com insulina EV 24 h durante o período hospitalar seguida de tratamento convencional hospitalar e no seguimento ambulatorial; 3) terapia convencional durante os períodos hospitalar e ambulatorial. Entretanto, só se conseguiu arregimentar 1.500 pacientes e o estudo perdeu a força estatística em 50%. Conclui-se que embora não houvesse diferença entre os 3 tipos de tratamento quanto a mortalidade total, mortalidade cardiovascular, reinfarto com níveis de glicemia semelhantes, confirmou-se o papel da glicemia como um dos preditores mais fortes de prognóstico. Variações da HbA1c e da glicemia com aumento de 2% e de 3 mmol/dL (54 mg/dL), respectivamente, aumentam o risco cardiovascular em 20%. A glicemia de admissão, idade, presença de insuficiência cardíaca e creatinina plasmática elevada foram preditores independentes de mortalidade.

Em relação às diferenças entre os pacientes do DIGAMI I e os do DIGAMI II, observou-se glicemia inicial média de 280 mg/dL *vs* 230 mg/dL, variação de glicemia de 99 mg/dL *vs* 61 mg/dL, redução de HbA1c de 1,4% *vs* 0,5%, respectivamente.

Quanto à angioplastia primária, o sucesso foi semelhante nos grupos de diabéticos e não-diabéticos e foi mais efetiva que a trombólise em diabéticos com IAM.[90]

Apesar de pacientes com e sem diabete apresentarem taxas semelhantes de fluxo TIMI grau 3 após a angioplastia primária, os diabéticos tem maior probabilidade de ter perfusão miocárdica anormal. Os pacientes diabéticos com bom controle glicêmico apresentaram melhor padrão de perfusão miocárdica pós-angioplastia.[91]

Efeitos deletérios da hiperglicemia

Seria a hiperglicemia causa ou conseqüência da gravidade do estado clínico ocasionado pela maior extensão da área de infarto do miocárdio?

A presença e o grau da hiperglicemia podem não se correlacionar com o tamanho da área de infarto. A hiperglicemia pode ser marcador de ativação adrenérgica deletéria e de liberação de catecolaminas pós-IAM. Há aumento de glicocorticóides que estimulam diretamente a glicogenólise, glicogênese, lipólise e inibição da secreção de insulina. O efeito nocivo da hiperglicemia é devido à supressão da vasodilatação dependente do endotélio conseqüente ao aumento da produção de radicais livres, ao aumento de ativação do fator nuclear NFκB e de fatores de transcrição pró-inflamatórios, que aumentam a expressão de metaloproteinases, fator tecidual e PAI-1. A hiperglicemia é secundária à insulinopenia relativa que permite o excesso de produção de ácidos graxos livres (AGL), conseqüente à lipólise induzida pela catecolamina. Excesso de exposição de AGL ao miocárdio lesado aumenta o consumo de O_2, reduz a contratilidade miocárdica e aumenta o risco de arritmias. A hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo e a apoptose do miócito. O uso de insulina endovenosa corrige os desvios do metabolismo, reduz a resposta inflamatória e a mortalidade.

Tratamento da hiperglicemia

A solução de glicose-insulina e potássio (GIK) foi utilizada sem resultado em relação à mortalidade. Porém, durante esse tratamento, houve aumento da glicemia nas primeiras 6 horas, o que elevou a mortalidade.[92]

Atualmente recomenda-se controle glicêmico intensivo abaixo ou igual a 120 mg/dL na unidade coronária e glicemia pós-prandial abaixo de 180 mg/dL na enfermaria para reduzir a mortalidade hospitalar e a de 1 ano.[93]

Fisiopatologia

Além do distúrbio de redução de fluxo de reserva coronário associado à menor percepção de dor angino-

sa que propiciam episódios de isquemia miocárdica mais freqüentes, intensos e assintomáticos, outros mecanismos contribuem para o desenvolvimento da disfunção contrátil do miocárdio no DM2:

Morfologia

O coração diabético pode apresentar além da hipertrofia miocárdica, fibrose perivascular e intersticial, aumento de material PAS positivo e microangiopatia intramiocárdica (Figuras 2 e 3). A microangiopatia caracteriza-se por espessamento da túnica íntima e da membrana basal capilar, principalmente por aumento da matriz extracelular.[93]

Factor et al. descreveram microaneurismas e outras lesões similares de arteríolas ou capilares em três entre seis corações diabéticos.[94]

Sobel et al., utilizando o método de imunoperoxidase, pesquisaram a presença de PAI-1 em amostras de aterectomia de pacientes diabéticos e não-diabéticos. A quantidade de PAI-1 foi maior nos tecidos dos diabéticos.[95]

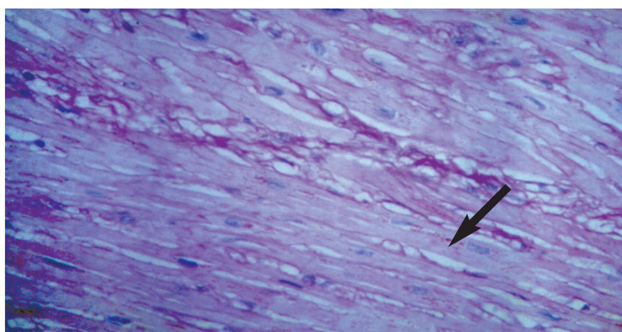


Figura 2. Coloração pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS): deposição de material PAS-positivo no interstício miocárdico em paciente diabético.
Contribuição do Laboratório de Anatomia Patológica – InCor.

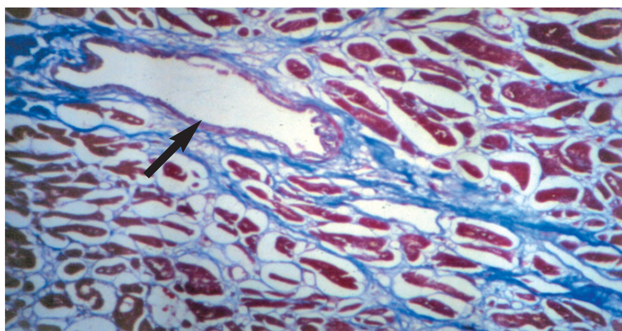


Figura 3. Coloração pelo método tricrômico de Masson: fibrose perivascular em periferia de artéria coronária estendendo-se ao interstício miocárdico em paciente diabético.
Contribuição do Laboratório de Anatomia Patológica – InCor.

Dydahl et al. identificaram a presença de material PAS positivo em artérias coronárias de diabéticos. Relacionaram a presença de material PAS positivo, principalmente na matriz celular, à laminina e à fibronectina. Outros componentes, como colágeno IV, ácido hialurônico e cálcio, também foram identificados.[96]

Van Hoeven e Factor demonstraram a presença de miocitólise e fibrose intersticial mais intensa em pacientes diabéticos hipertensos, sugerindo que essa associação DM2 e HAS determina disfunção cardíaca de maior gravidade.[97]

Homeostase do cálcio

O transporte de cálcio no coração dos diabéticos, tipos 1 e 2, está alterado. A atividade trocadora Na-Ca^{++} está severamente reduzida em ambos os tipos de diabete. Há diminuição significante da atividade da bomba de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático no diabético tipo 1 e redução mínima de sua atividade no diabético tipo 2. No DM2 o Ca^{++} intracelular miocárdico está elevado pela diminuição do trocador Na-Ca^{++} e da atividade da Na/K-ATPase. No DM1 há comprometimento severo das atividades de troca de Na-Ca^{++}, Na/K-ATPase e bomba Ca^{++} retículo sarcoplasmático (RS) que lentifica a remoção do cálcio citoplasmático.[98] Entretanto, não há alteração do canal de Ca^{++} tipo L dependente de voltagem que dispara a liberação do Ca^{++} proveniente do RS. A depressão da função de RS é associada com a diminuição da RS Ca^{++} ATPase e proteínas do receptor rianodino e aumento total e proteínas não fosforiladas. Também foi constatada diminuição da expressão cardíca do SERCA2a ou trocas Na-Ca^{++} em diabéticos dos tipos 1 e 2.

Essas diferenças na homeostase do cálcio entre os tipos de diabete sugerem que no DM1 predomina o defeito de relaxamento e no DM2 o de complacência.[99] Essas alterações do transporte de cálcio e o acúmulo de glicoproteínas no interstício representam os mecanismos principais responsáveis pela disfunção cardíaca diastólica. Enquanto isso, a disfunção sistólica estaria relacionada à resposta anormal Ca^{++}-miofilamento secundária aos distúrbios da homeostase do cálcio.[100]

Alterações genéticas

Outras alterações miocárdicas no diabete são conseqüentes ao defeito do sinal de transdução do β-receptor e indução de modelo de gene fetal. Esse modelo de gene fetal leva à maior regulação do gene da cadeia pesada de β-miosina e menor regulação do gene α-miosina, que possui maior atividade da ATPase que a β-miosina.[101] Também há menor regulação do gene SERCA, comprometendo o manuseio de Ca^{++}. As alterações de expressão genética estão associadas à disfunção diastólica.[102]

Ativação do sistema renina-angiotensina (SRA)

A densidade de receptor angiotensina II e a expressão do mRNA estão elevados no coração diabético. A ativação do SRA em diabéticos é associada ao aumento de estresse oxidativo que lesa o cardiomiócito e acelera a apoptose de células endoteliais e necrose miocárdica, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose intersticial.[103] O bloqueio do SRA tem efeito cardioprotetor, reduz a sobrecarga de Ca^{++} do RS e a produção de espécies reativas de oxigênio em ratos diabéticos.[104]

Aumento do estresse oxidativo

O desbalanço entre a liberação de radicais superóxido e sua inativação produz cumulativamente dano ou disfunção celular. A geração fisiológica de superóxido geralmente é oriunda da mitocôndria. A exposição à hiperglicemia promove aumento da produção de superóxido em vários tecidos como as células endoteliais.[105] Aumento de produção de radicais livres leva ao aumento da apoptose, ativa vias de sinalização de mal adaptação, aumenta dano do DNA e perda de mecanismos reparadores da atividade do DNA. Amplifica a ativação da proteína cinase-C induzida pela hiperglicemia, incrementa a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e aumenta o fluxo de glicose através das vias aldose redutase.[105] O aumento de radicais livres pode contribuir para o desacoplamento mitocondrial e comprometer o balanço energético do miocárdio.

Estratégias que aumentam sistemas limpadores de radicais livres namitocôndria têm demonstrado eficácia na redução da disfunção miocárdica em diabete induzido. O aumento da expressão de metalotioneína,[106] catalase,[107] manganês superóxido dismutase[108] no coração reverte a miocardiopatia diabética em modelo de animais com diabete tipos 1 e 2.

Metabolismo de carboidratos e lípides

As alterações metabólicas associadas a hiperglicemia, a dislipidemia e a resistência à insulina podem contribuir para a disfunção contrátil.

Em condições normais, o coração utiliza carboidratos (CH) e ácidos graxos (AG) combinados, como o substrato energético, e a oxidação de AG fornece 60-70% das necessidades energéticas. O diabete melito é caracterizado pela redução do metabolismo de glicose e lactato e pelo aumento do metabolismo de AG. Apesar da maior utilização de AG pelo miocárdio diabético, é provável que a captação de AG exceda a sua oxidação no coração, resultando em depósito de lípides no miocárdio que são lipotóxicos.[109] Produtos lipídicos intermediários como o ceramide podem promover apoptose de cardiomiócitos, o que contribui para a disfunção miocárdica.[110]

Múltipos mecanismos interferem para a troca de substrato. Os níveis elevados de AG livres, a diminuição da sinalização de insulina e a ativação de vias de transcrição como receptores ativados do proliferador peroxissomal (PPAR-α)/ PGC 1 regulam o uso de substrato miocárdico.[111] AG livres bloqueiam a glicólise e a oxidação da glicose. Observam-se elevados níveis intramiocárdicos de triacilglicerol e CoA.[112] No citoplasma, os AG são esterificados para CoA (acil CoA de cadeia longa) são transferidos para a matriz mitocondrial por ação de enzimas dependentes de carnitina, como a carnitina palmitiltransferase (CPT1) e a malonil CoA. Parece que o nível de malonil CoA determina a oxidação de AG no coração. É produzida pela acetil CoA carboxilase (ACC). A ativação da proteína cinase ativada 5'AMP (AMPK) pode inibir a ACC. A atividade da AMPK está aumentada em ratos com hiper-resistência à insulina e diminui a atividade da ACC. A insulina inibe a AMPK, estimula a ACC e inibe a oxidação de AG (Figura 4).[113]

A glicólise e a oxidação da glicose estão diminuídas no diabete. A diminuição da captacão da glicose pode estar relacionada à redução da proteína GLUT 4 e níveis de RNAm. A atividade da piruvato dehidrogenase está reduzida pela ativação do PPAR-α, pela falta de insulina e pelos níveis elevados de AGL que oxidam e produzem citrato, que por sua vez inibe a fosfofruto-cinase. Isto leva à diminuição da glicólise e aumento da síntese de glicogênio. O comprometimento da oxidação da glicose leva ao acúmulo de ácido lático que promove a degradação de AGL. A ativação do PPAR-α aumenta a expressão da piruvato dehidrogenase cinase 4 que inativa a piruvato dehidrogenase e aumenta a expressão de genes como CD36 que regula a captação celular de AG.[114]

Demonstrou-se, experimentalmente, que os níveis de carnitina estão diminuídos em corações de ratos diabéticos. Após a administração de l-carnitina, houve melhora da função cardíaca, devido à redução da oxidação de AG e ao aumento da oxidação da glicose.[115]

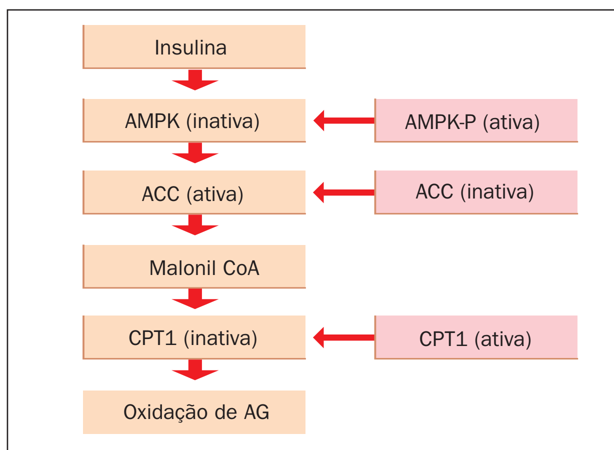


Figura 4. Miocardiopatia diabética – influência da insulina na oxidação de AG.

Essa deficiência é relacionada ao surgimento de miocardiopatia diabética.

Estudos[116,117] com diferentes tipos de substrato, cetonas e lactato adicionados à glicose e AG mostraram que o coração diabético capta menos glicose e lactato, e o uso de AG pode ser elevado em baixas concentrações de AG e pode não ser elevado em altas concentrações de AG. O uso elevado de AG é observado em condição de pseudo-jejum (infusão de glicose), mas não em jejum. O coração diabético perde a flexibilidade metabólica quando se administram diferentes concentrações de substratos. Essas variações de substrato podem comprometer a função cardíaca em diabéticos do tipo 1.[118] A terapia com insulina melhora o aproveitamento da glicose e reverte a disfunção miocárdica. Em modelos com diabete tipo 2 essa melhora é variável.[119]

Agonistas PPAR-γ aumentam a captação miocárdica de glicose, melhoram a função cardíaca, reduzem a lipotoxicidade e aumentam a captação da glicose.[120] Ainda não se sabe qual é o grau de influência desses mecanismos no metabolismo cardíaco. Estudo com aumento da expressão da apo-B[121] e estudo com aumento da concentração da leptina observaram recuperação da função cardíaca.[122]

Outra contribuição importante observada, em modelos animais, é o aumento concomitante da utilização de AG e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A eficiência cardíaca (EC) que é dada pela razão entre trabalho cardíaco e o consumo de O_2 pelo miocárdio (MVo2) é reduzida.[123] Não se sabe se a queda da EC contribui para o desenvolvimento da miocardiopatia diabética, mas o torna vulnerável ao estresse hemodinâmico ocasionado durante isquemia/reperfusão, quando o acoplamento entre o MVo2 e produção de ATP é muito importante. A oferta de glicose e insulina em altas concentrações em perfusatos pode reduzir essa disfunção.[124] A presença de thioesterases citosólicas ou mitocondriais pode diminuir a EC por aumentar o ciclo fútil de AG.[125] A ativação ou aumento da expressão de proteínas desacopladas também reduzem a EC.

Estudo recente, em pacientes com DM1, através de PET (tomografia emissora de pósitrons) demonstrou aumento do uso de AG pelo miocárdio e redução da oxidação da glicose. Essas alterações metabólicas foram associadas a aumento do MVo2 e aumento das concentrações séricas de AG livres.[126] Também foram encontrados esses resultados em obesos e em estados de resistência à insulina.

Estudo de McGavock et al.,[127] através da espectroscopia-ressonância magnética com próton e ressonância magnética cardíaca, quantificou o conteúdo de triglicérides no miocárdio e a função cardíaca em 134 pacientes divididos em 4 grupos: (1) magro normoglicêmico; (2) sobrepeso e obeso normoglicêmico; (3) intolerância à glicose, e (4) DM2. Notou-se esteatose miocárdica em intolerantes à glicose e em DM2, função sistólica normal nos 4 grupos e função diástolica normal apenas no grupo dos magros. Não houve correlação entre esteatoses hepática e cardíaca.

A relevância clínica desse estudo implica na detecção precoce da esteatose miocárdica subclínica e na introdução de terapia específica para corrigir o metabolismo miocárdico alterado em diabéticos e prevenir o surgimento de miocardiopatia não isquêmica e de eventos cardiovasculares a longo prazo.

Disfunção mitocondrial

O DM pode ocasionar as seguintes alterações funcionais e estruturais na mitocôndria:

1. Diminuição da respiração mitocondrial e redução da expressão da proteína dos componentes da fosforilação oxidativa com conseqüente redução da produção de ATP.[128]
2. Redução da atividade de fosfato creatina e da ATP sintase em modelos experimentais de DM1.[129]
3. Diminuição da captação de Ca^{++} mitocondrial.[130]
4. Aumento da expressão de proteínas da β-oxidação que aumenta a liberação de equivalentes redutores à cadeia de transporte de elétrons.[131]
5. Limitação da fosforilação oxidativa que leva ao aumento da produção de radicais superóxido que induz o desacoplamento da mitocôndria e menor geração de ATP.[132]
6. Aumento da nitração de proteínas mitocondriais.[133]
7. Aumento da produção de peróxido de hidrogênio e redução dos níveis de glutation em corações diabéticos.[134]

A maior expressão de proteínas anti-oxidantes como metalotioneína,[106] catalase[107] e manganês superóxido dismutase[108] reverte as disfunções mitocondrial e miocárdica. Estudos em humanos confirmam o papel da disfunção mitocondrial na miocardiopatia diabética. A diminuição da razão fosfocreatina/ATP foi observada em pacientes com DM1 e DM2 sem doença arterial coronária manifesta e se correlacionou com índices de disfunção diastólica e níveis séricos de AG livres.[135,136] Estudos estão sendo desenvolvidos para se observar o impacto de diferentes estratégias de tratamento na energética miocárdica e a sua influência na evolução cardiovascular a longo prazo.

Alterações de proteínas contráteis

As anormalidades metabólicas que limitam energia para a contração são observadas no diabete experimental. Há depleção de ATP e da atividade da creatina cinase. A diminuição da taxa ATP:ADP inibe o poder de contração e lentifica o ciclo cardíaco.[137]

No diabete há alteração da expressão de miosina quando a isoforma V1 é substituída pela isoforma V3 que contribui para velocidade de encurtamento mais lenta.

A troponina T possui três isoformas que no diabete sofrem desvio de T1→T3. T2 continua sendo a isoforma dominante. As troponinas I e C não sofrem alterações.

A diminuição da sensibilidade ao Ca^{++} relacionada ao diabete é maior no menor comprimento de sarcômero 1,9 µm do que a 2,4 µm indicando alteração significativa do mecanismo de Frank-Starling.[138]

O estudo GUSTO 1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries)[139] verificou que após a trombólise não havia diferença na medida da fração de ejeção global entre os grupos de diabéticos e não-diabéticos. Porém não se observava a resposta compensatória hipercinética na área não-infartada em pacientes diabéticos. Esses achados sugerem a presença de alteração do mecanismo de Frank-Starling, isto é, com a dilatação ventricular pós-infarto a resposta contrátil compensatória é menor pelo maior comprimento do sarcômero. Durante o seguimento, a presença de ICC foi duas vezes maior nos diabéticos.

Disfunção autonômica

Scognamiglio et al.[140] estudaram a disfunção miocárdica subclínica em pacientes diabéticos insulino-dependentes, que podem apresentar resposta ventricular esquerda anormal ao exercício apesar de possuírem reserva inotrópica normal. A função ventricular foi avaliada pela potencialização pós-extra-sistólica e infusão de dobutamina e relacionada à função adrenérgica cardíaca pela avaliação da inervação adrenérgica miocárdica utilizando a cintilografia com metaiodobenzilguanidina marcada com I-123 (MIBG). Analisaram também a resposta da função ventricular esquerda ao exercício isométrico com *handgrip* medida através do ecocardiograma. Houve boa correlação entre os resultados obtidos pela prova do *handgrip* associado ao ecocardiograma e com MIBG. O estudo concluiu que pacientes diabéticos tipo 1 apesar de apresentarem contratilidade miocárdica normal (medida pela potencialização pós-extra-sistólica) exibem resposta inotrópica ventricular anormal ao exercício.

Os resultados do MIBG e da infusão de dobutamina revelaram que o prejuízo funcional das fibras nervosas simpáticas cardíacas é responsável pela resposta contrátil anormal durante o exercício, e que as anormalidades no sistema β-adrenérgico cardíaco no diabete pode contribuir para a disfunção ventricular esquerda antes do surgimento de alterações irreversíveis da contratilidade miocárdica e de quadro clínico de insuficiência cardíaca.

Importância clínica

O tratamento consiste em otimizar os controles glicêmico, pressórico, lipêmico e antitrombótico, atingindo as metas recomendadas pelas diretrizes das sociedades de cardiologia e de diabete (ACC, AHA, ADA) (Tabela I). Medidas de ajuste do estilo de vida são necessárias, incentivando-se a redução de peso através da melhoria da dieta com restrição de carboidratos e gorduras saturadas e da realização de exercício físico.

Tabela I. Objetivos do tratamento clínico do paciente cardiopata diabético

Glicemia < 110 mg/dl
HbA1c < 6,5 mg/dl
Pressão arterial < 130 × 85 mmHg
Colesterol < 200 mg/dl
HDL > 40 mg/dl no sexo masculino, > 50 mg/dl no sexo feminino
LDL < 100 mg/dl
Triglicérides < 150 mg/dl
Cintura abdominal < 102 cm no sexo masculino, < 88 cm no sexo feminino

Em relação ao tratamento medicamentoso é preferível o emprego de hipoglicemiantes orais que reduzam a resistência à insulina como a metformina e as glitazonas. Deve-se tomar cuidado com emprego de glitazonas em pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV, pois estas drogas podem aumentar a retenção hídrica e ocasionar descompensação cardíaca.[142] e atualmente existem controvérsias quanto ao seu emprego após a publicação de metanálise sugerindo aumento moderado do risco cardiovascular.[143]

Os inibidores da DPP-4 constituem uma nova classe de droga que evita a inativação do GLP-1 e reduzem os níveis de glucagon. A sua capacidade de reduzir a glicemia é comparável à das glitazonas.

Em relação ao controle pressórico, os medicamentos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina (AT-1) são preferíveis pois reduzem a proteinúria e a resistência à insulina, exercendo proteção renal e endotelial. Os β-bloqueadores e os antagonistas dos canais de Ca^{++} também podem ser empregados, geralmente associados aos IECA ou AT-1. A presença de DAC e de alterações de relaxamento miocárdico reforçam a indicação dos antagonistas dos canais de Ca^{++} ou dos β-bloqueadores (Tabela II).

As drogas hipolipemiantes mais utilizadas são as estatinas e os fibratos. Além da ação redutora dos níveis de colesterol, as estatinas reduzem a atividade inflamatória na parede arterial. Os fibratos, agonistas do PPAR-α, podem ser utilizados em casos de hipertrigliceridemia isolada ou associados às estatinas quando a

Tabela II. Tratamento clínico do paciente cardiopata diabético

1. Medidas gerais Dieta e exercício físico
2. Hipoglicemiantes orais Aumento da secreção de insulina: sulfoniluréias Anti-hiperglicêmicos: acarbose Inibidores da DPP-4 Sitagliptina, vildagliptina Sensibilizadores da insulina Metformina, rosiglitazona*, pioglitazona*
3. Anti-hipertensivos Inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, β-bloqueadores, diuréticos
4. Hipolipemiantes Estatinas, fibratos e proglitasona*
5. Antiplaquetários Ácido acetilsalicílico, clopidogrel e ticlopidina

*Medicações sob observação: aguardam-se novos estudos para recomendá-las.

dislipidemia for mista (aumento de colesterol e triglicérides). Entretanto, deve-se evitar a associação estatina e gemfibrozil que aumenta o risco de rabdomiólise.

O uso de antiplaquetários como ácido acetilsalicílico,[144] clopidogrel ou ticlopidina é muito importante para o controle do estado pró-trombótico do diabete, no qual o aumento da adesão e da agregação plaquetárias somados às alterações de fibrinogênio, fator de Von Willebrand, fatores VII e VIII e elevação de PAI-1 aumentam o risco trombótico.[145]

Os pacientes diabéticos assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, em programa de condicionamento físico, costumam ser submetidos ao eletrocardiograma de esforço para detecção de presença de isquemia miocárdica. Entretanto, não se costuma avaliar sua resposta contrátil durante o exercício, que pode revelar a presença de disfunção ventricular dependente do comprometimento autonômico. O ecocardiograma de esforço associado à prova do *handgrip* pode diagnosticar, precocemente, a disfunção autonômica cardíaca e modificar a programação de exercícios para esses pacientes evitando que excedam seu limite de esforço aumentando o grau de disfunção miocárdica.

A coexistência de alterações metabólicas (Ca^{++}, AGL, HC), morfológicas (infiltração de glicoproteínas, fibrose intersticial), de proteínas contráteis, de fluxo coronário e de disfunção autonômica facilitam o surgimento de isquemia miocárdica e de insuficiência cardíaca, agravando prognóstico dos pacientes diabéticos com doença arterial (Figura 5).

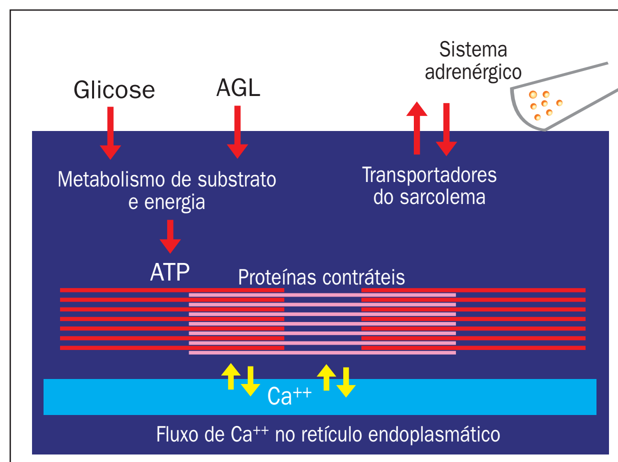


Figura 5. Cardiomiopatia diabética. Alterações moleculares e metabólicas.

Resumo

O diabete é considerado um fator de risco cardiovascular independente, e apresenta efeito aterogênico sinérgico com outros fatores de risco, como idade, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Cerca de 80% dos pacientes com diabete do tipo 2 são portadores de síndrome metabólica, aumentando a probabilidade de desenvolver doença arterial coronária.

A aterosclerose é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos. Além disso, alterações moleculares associadas à instabilidade da lesão aterosclerótica aumentam a incidência e a gravidade de eventos clínicos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

O diabete também aumenta o risco de insuficiência cardíaca. Existem evidências da existência de uma cardiomiopatia diabética relacionada à glicotoxicidade e à lipotoxicidade, à homeostase do cálcio, ao sistema nervoso autônomo, à disfunção mitocondrial e ao sistema renina-angiotensina, independente da lesão isquêmica.

Bibliografia

1. King H, Aubert R, Herman W, et al. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-31.
2. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, et al. Five-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects. Circulation 1990; 82:27-36.

3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151:1141-47.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 1979; 241:2035-38.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352:837-53.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetics subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229-34.
7. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. Am J Cardiol 1999; 84: 21J-24J.
8. Ruige JB, Assendelft MD, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analyses. Circulation 1998; 977:996-1001.
9. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. Diabetes 1994; 43:960-67.
10. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary disease events in middle-aged patients with NIDDM. Diabetes 1997; 46:1354-59.
11. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diab Rev 1997; 294-315.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-86.
13. Turner RC. The UK Prospective Diabetes Study Group. A review. Diabetes Care 1998; 21:C35-C38.
14. Greene D, Lattimer AS, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med 1987; 316:599-606.
15. Inoguchi T, Battan R, Handler E, et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform and diacyl glycerol levels in the aorta and heart of diabetics hearts. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:1059-63.
16. Kouroedov A, Eto M, Joch H, et al. Selective inhibition of protein Kinase Cβ2 prevents acute effects of high glucose on vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. Circulation 2004; 110:91-96.
17. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1998; 318:1315-18.
18. Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE: A novel cellular receptor for advanced glycation end products. Diabetes 1996; 459:S77-S80.
19. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques. Role of glycemic control. Circulation 2003; 108:1070-77.
20. Kashiwagi A. Asahina T, Nishio Y, et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity. Glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. Diabetes 1996; 45:S84-S86.
21. Kunsch C, Medford R. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res 1999; 10:753-66.
22. Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription of factor NFkB is present in atherosclerotic lesion. J Clin Invest 1996; 97:1715-22.
23. Baynes JW, Thorpe SR. The role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999; 48:1-9.
24. Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE. A novel cellular receptor for advanced glycation end products. Diabetes 1996; 459 (suppl 3): S77-S80.
25. Tesfamarian B, Brown ML, Deykin D. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. J Clin Invest 1990, 85:929-32.
26. Tesfamarian B, Cohen RA. Role of superoxide anion and endothelium in vasoconstrictor action of prostaglandin endoperoxide. Am J Physiol 1992; 262:H1915-H1919.
27. Yudkin JS, Stehower CD, Emeis JJ, et al. C-reative protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines oriinating from adipose tissue? Atheroscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:972-9.
28. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of insulin resistance syndrome.The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Circulation 2000; 102:42-7.
29. Schmidt MI, Duncan BB, Sharret AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. Lancet 1999; 353:1649-52.
30. Pradhan L, Manson JE, Rifai N, et al. C-reative protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:327-34.
31. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Captopril Prevention Program randomized trial (CAPPP). Lancet 1999; 353:611-16.
32. Yusuf S, Sleight F, Pogue J, et al. Effects of angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-53.
33. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens 2002; 20:1879-86.
34. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence of protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001; 103:357-62.
35. Howard V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res 1987; 28:613-28.
36. Abbate SL, Brunael JD. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16:51-57.
37. Steiner G, Lewis GF. Hyperinsulinemia and trygliceride-rich lipoprotein. Diabetes 1996; 45:S24-S26.
38. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. Circulation 1997; 95:69-75.
39. Chen YD, Swami S, Skowronski R, et al. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:172-7.
40. Lewis GD, O'Meara NM, Soltys PA, et al. Fasting hypertriglyceridemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:934-44.
41. Georgopoulos A. Post-prandial triglyceride metabolism in diabetes mellitus. Clin Cardiol 1999; 22:II28-II33.
42. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. J Am Coll Cardiol 2002; 40:946-53.
43. Päjunen P, Nieminen M, Taskinen M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus compared with matched control subjects. Am J Cardiol 1997; 80:550-56.
44. Kipp KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1996; 94:1298-304

45. Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from angiographic study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1543-50.
46. Wong ND, Sciarammarella MG, Polk D, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1547-53.
47. Nittenberg A, Valensi P, Sache R, et al. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42:1017-25.
48. Nahser Jr PJ, Brown RE, Oskarsson H. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. Circulation 1995, 91:635-40.
49. Youkoyama I, Momomura SI, Ohtake T, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1472-77.
50. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation 1993; 88:2510-16.
51. Nittenberg A, Ledoux S, Valensi P. L'inhibition des réactions oxydantes catalysées par le fer rétablit l'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde chez les diabétiques de type 2. Arch Mal Coeur 2001; 94:775-78.
52. Cleveland Jr JC, Meldrum MD, Cain BS, et al. Oral sulfonylurea hypoglicemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. Circulation 1997; 96:29-32.
53. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1-7.
54. Schwaigger M. Myocardial perfusion imaging with PET. J Nucl Med 1994; 35:693-98.
55. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. Circulation 1999; 100:813-19.
56. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham study. Clin Cardiol 1986; 4:5583-91.
57. Chiarello M, Indolfi C, Cotecchia M, et al. Asymptom atic transient ST-changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. Am Heart J 1985; 110:529-34.
58. Nesto RW, Philips KT, Ket KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients: assesment by exercise thallium scintigraphy. Ann Intern Med 1988; 108:170-75.
59. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Arch Intern Med 1986; 46:2229-30.
60. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1433-37.
61. Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK, et al. Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. Int J Cardiol 1995; 48:147-53.
62. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Paradoxic decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. Am J Cardiol 1998; 81:1298-304.
63. Grundy SM, Howard B, Smith Jr S, et al. Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 2002; 105:2231-39.
64. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type 2 diabetic subjects. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2001; 21:1378-82.
65. Knobler H, Savion N, Shenkman B, et al. Shear-induced platelet adesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. Thromb Res 1998; 90:181-90.
66. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycemia and therapeutics prospects. Diabetologia 1993; 36:1119-25.
67. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. Circulation 1995: 92:1731-36.
68. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. For the EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb / IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. Circulation 1998; 97:1912-20.
69. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1866-73.
70. Lundbäck K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. Lancet 1954; 2:377-79.
71. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30:595-602.
72. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure. Am J Cardiol 1974; 34:29-34.
73. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316:1429-35.
74. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
75. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hidralazine – isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:303-10.
76. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. On behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low doses and high-doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Submitted 1998.
77. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. Eur Heart J 1998; 19:481-89.
78. Suskin N, McKelvie RS, Roteaus J, et al. Increased insulin and glucose levels in heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 3:249.
79. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 29:1183-97.
80. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. On behalf of the osservatorio geriatrico regione campania group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in the elderly. Diabetes Metab 1997; 23:213-18.
81. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adults patients with diabetes. Circulation 2001; 103:2668-73.
82. Jeseloff NE, Feinglos M, Granger CB, et al. Outcomes of diabetic patients following acute myocardial infarction: a review of the major thrombolytics trials. Coron Art Dis 1996; 67:223-9.
83. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of the acute myocardial infarction. Gusto-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30:171-9.
84. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. Am Heart J 2005; 150: 814-20.
85. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. Implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation 2005; 111:3078-86.
86. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2005; 96:183-6.
87. Goyal A, Mahaffey KW, Durham NC, et al. for the Cardinal Investigators – Drop in glucose level following acute myocardial infarction predicts improved survival in nondiabetis patients, regardless of baseline glucose level. Circulation 2005; 112:3628.

88. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Ramdomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995; 26:57-65.
89. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26,650-61.
90. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb angioplasty substudy. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1502-12.
91. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005; 45(4):508-14.
92. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA Ramdomized Controlled Trial. JAMA 2005; 354: 437-44.
93. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 1996; 17: 1337-44.
94. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in human diabetic heart. N Engl J Med 1980; 302:384-88.
95. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, et al. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and is persistence. Circulation 1998; 97:2213-21.
96. Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. Quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 diabetic patients. Diabetologia 1987; 30:882-86.
97. Van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive-diabetic heart disease. Circulation 1990; 82:848-55.
98. Levy J, Gavin JR III, Sowers JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? Am J Med 1994; 96:260-73.
99. Schaffer SW, Mozzaffari M. Abnormal mechanical function in diabetes: relation to myocardial calcium handling. Cor Art Dis 1996; 7:109-15.
100. Maher KA, Litwin SE, Perreault CL, et al. Abnormalities in excitation-contraction coupling in diabetic cardiomyopathic rats. Circulation 1991; 849:II-446.
101. Depre M, Young ME, Ying J, et al. Streptozocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. J Mol Cell Cardiol 2000; 32:985-96.
102. Golfman L, Dixon IM, Takeda N, et al. Differential changes in cardiac myofibrillar and sarcoplasmic reticular gene expression in alloxan-induced diabetes. Moll Cell Biochem 1999; 2100:15-25.
103. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti, et al. Myocardial death in human diabetes. Circ Res 2000; 87:1123-32.
104. Rosen R, Rump AF, Rosen P. The ACE-inhibitor captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. Diabetologia 1995; 38: 509-17.
105. Brownlee M. Advanced protein glycosilation in diabetes and aging. Annu Ver Med 1995; 46: 223-34.
106. Cai L, Wang, Zhou G, Chen T, et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mithocondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1688-97.
107. Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, et al. Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53: 1336-43.
108. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, et al. Protection of cardiac mithocondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. Diabetes 2006; 55:798-805.
109. Randle PJ, Hales CN, Garland PB, et al. The glucose fatty acid-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; i:785-89.
110. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. Pros Natl Acad Sci USA 2000; 97:1784-9.
111. Duncan JG, Fong H, Medeiros DM, et al. Insulin-resistant heart exhibis a mitochondrial biogenic response driven by the peroxisome proliferator-activated receptor-{alpha}/PGC-1{alpha} Gene Regulatory Pathway. Circulation 2007; 115(7): 909-17.
112. Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Cardiovasc Res 1992; 26: 913-22.
113. Rodrigues, Cam MC, Mc Neill JH. Myocardial substrate metabolism implications for diabetic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 169-79.
114. Coort SL, Haselbaink DM, Koonen DP, et al. Enhanced sarcolemmal FAT/CD36 content and triacylglycerol storage in cardiac myocytes from obese Zucker rats. Diabetes 2004; 53:1655-63.
115. Broderick TL, Quinnery HÁ, Barker CC, Lopaschuk GD. The beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by estimulation of glucose oxidation. Circulation 1994; 87:972-81.
116. Wang P, Lloyd SG, Zeng H, et al. Impact of altered substrate utilization on cardiac function in isolated rats from Zucker diabetic fatty rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288:H2102-H2110.
117. Chatham JC, Gao ZP, Forder JR. Impact of 1 wk of diabetes on the regulation of myocardioal carbohydrate and fatty acid oxidation. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999; 277: E342-E351.
118. Oakes ND, Thalen P, Aasum E, et al. Cardiac metabolism in mice: tracer method development and in vivo application revealing profound metabolic inflexibility in diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290:E870-E881.
119. Lopaschuk GD, Lakey, Barr R, et al. Islet transplantation improves glucose oxidation and mechanical function in diabetics rat hearts. Can J Physiol Pharmacol 1993;71:896-903.
120. Golfman LS, Wilson CR, Sharma S, et al, Activation of PPARgamma enhaced myocardial glucose oxidation and improves contractile function in isolated working hearts of ZDF rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289:E328-E336.
121. Yokoyama M, Yagiu H, Hu Y, et al. Apolipoprotein B production reduces lipotoxic cardiomyopathy: studies in heart-specific lipoprotein lipasetransgenis mouse. J Biol Chem 2004; 279:4204-11.
122. Lee Y, Naseem RH, Duplomb I, et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in Acyl CoA synthase transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:13624-9.
123. Buchanan J, Mazunder PK, Hu P, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. Endocrinology 2005;146:5341-9.
124. Dragoy Hafstad A, Khalid AM, How AJ, et al. Glucose and insulin improve cardiac efficiency and post-ischemic functional recovery in perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E1288-1294.
125. Durgan DJ, Smith JK, Hotze MA, et al. Distinct transcriptional regulation of long-chain acyl-CoA synthetase isiforms and cytosolic thioesterase 1 in the rodent heartby fatty acids and insulin. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290:H2480-H2497.
126. Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006;47:598-604.
127. McGavock JM, Ingvay I, Zib I, et al. Cardiac steatosis. A 1H-magnetic resonance spectroscopy study. Circulation 2007; 116: 1170-5.

128. Kuo TH, Moore KH, Giacomelli F, et al. Defective oxidative metabolism of heart mitochondria from genetically diabetic mice. Diabetes 1983; 32: 781-7.
129. Boudina S, Sena S, O'Neil BT, et al. Reduced mithocondrial oxidative capacity and increased mithocondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. Circulation 2005; 113:2686-95.
130. Tanaka Y, Konno N, Kako KJ. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes. Cardiovasc Res 1992; 26:409-14.
131. Savabi F. Mithocondrial creatine phosphokinase deficiency in diabetic rat heart. Biochem Biophys Res Commun 1988; 154:469-75.
132. Boudina S, Abel ED. Mitochondial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. Physiology 2006; 21:250-8.
133. Turko IV, Li L, Aulak KS, et al. Protein tyrosine nitrationin the mithocondria from diabetic mouse heart: implications to dysfunctional mithocondria in diabetes. J Biol Chem 2003; 278:33972-7.
134. Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mithocondrial GSH depletion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H768-H776.
135. Metzler B, Schocke MP, Steinboeck P, et al. Decreased high-energy phosphate ratios in the myocardium of men with diabetes mellitus type 1. J Cardiovasc Magn Reson 2002; 4:493-502.
136. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners, et al. Abnormal cardiac function and skeletal muscle enrgy metabolism in patients with type 2 diabetes. Circulation 2003; 107:3040-6.
137. Penpargkul S, Schaible T, Yinptisol T, et al. The effect of diabetes on performance and metabolism of rat hearts. Cic Res 1980; 47:911-22.
138. Akella AB, Sonnenblick EH, Gulati J. Alterations in myocardial contractile proteins in diabetes mellitus. Cor Art Dis 1996;7:124-1.
139. Woodfield SL, Lundergran CF, Reiner JS, et al. Angiographics findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-1 experience. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1661-9.
140. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1998; 31:404-12.
141. Grundy SM, Benjamin IJ, Brake G, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcareprofessionals from de American Heart Association. Circulation 1999; 100:1134-46.
142. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus frm American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003; 108:2941-8.
143. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-71.
144. Antiplatelet "Trialists" Collaboration overview of ramdomized trials of platelet therapy. BMJ 1994; 308: 235-246.
145. Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, et al. Mechanism on disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. Diabetes 1996; 45 (suppl 3):S109-S110.

Capítulo 3

Cardiopatia e Obesidade

Sérgio Ferreira de Oliveira

Pontos-chave

- A prevalência da obesidade em crianças e adultos é alarmante.
- A obesidade apresenta alterações hemodinâmicas caracterizadas pelo aumento da freqüência cardíaca e do volume sistólico, que induzem a remodelamento ventricular.
- A cardiomiopatia lipotóxica que se observa na obesidade contribui para o surgimento de disfunção miocárdica diastólica e sistólica e hipertrofia ventricular esquerda.
- A esteatose cardíaca pode ser diagnosticada precocemente por métodos não-invasivos.
- Intervenções que reduzam a ingestão calórica ou que aumentam a oxidação de ácidos graxos livres podem prevenir o surgimento da cardiomiopatia lipotóxica.

Introdução

A obesidade é o fator de risco cardiovascular mais comum em países industrializados. A maioria dos médicos não recebe treinamento específico para avaliação e tratamento da obesidade. Muitos aspectos da fisiopatologia ainda estão sendo esclarecidos. Porém, ainda há muitas dificuldades no seu tratamento. As medidas mais seguras e efetivas como modificação do comportamento e do estilo de vida ainda são pouco utilizadas.

Prevalência

A obesidade tem sido considerada uma das grandes epidemias do século XXI. Nas últimas quatro décadas, a proporção da população americana considerada com sobrepeso (IMC > 25) e obesa (IMC > 30) aumentou drasticamente. Dados do National Health Examination Survey (NHES) de 1960 a 1962 estimavam que 30% da população apresentava IMC > 25, sendo que desse grupo 13% eram obesos. Porém, dados mais recentes, de 1999-2000, estimavam que 64% apresentava IMC > 25, com 30% desse grupo considerados obesos.[1]

Os índices de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes também têm subido em paralelo com os dos adultos. Estima-se que 15% dos indivíduos entre seis e dezenove anos e 10% dos indivíduos entre dois e cinco anos têm sobrepeso/obesidade,[2] o que é preocupante, pois a obesidade é um forte fator preditivo de risco cardiovascular.

Dados brasileiros mostram que a prevalência de obesidade no período entre 1975 e 1989 aumentou 93% em homens e 62% em mulheres. Já entre 1989 e 2003, apesar de a prevalência continuar aumentando em homens, essa taxa permaneceu estável na população feminina. Chama a atenção o fato de que a taxa de aumento é maior na população economicamente menos favorecida.[3] Nos adolescentes, entre dez e dezenove anos, a prevalência de sobrepeso/obesidade chega a 17%.[4]

A obesidade, assim como o diabete tipo 2 e a síndrome metabólica, é uma doença multifatorial e heterogênea. Geralmente vem associada a outros fatores de risco CV, como hipertensão arterial, dislipidemia, intolerância à glicose e distúrbios da hemostasia.[5] Mesmo após o controle desses fatores, a obesidade continua sendo fator de risco independente. Estudo populacional mostrou que o risco CV aumenta quando o índice de massa corpórea (IMC) ultrapassa 30 kg/m^2 e acentua demasiadamente quando o IMC ultrapassa 40 kg/m^2.[6] A distribuição de massa de gordura é importante no desenvolvimento de doença arterial coronária, principalmente aquela com localização abdominal, a chamada gordura visceral. Utilizando a medida do diâmetro da cintura podemos facilmente identificar os

obesos em risco: homens que ultrapassam 102 cm e mulheres acima de 88 cm dessa medida.[7]

A cardiomiopatia lipotóxica foi descrita em 2000, em animais de laboratório, ratos obesos diabéticos de Zucker (ZDF).[8] A degeneração gordurosa observada no coração desses animais foi semelhante à observada em humanos obesos por outros pesquisadores.[9-11] Desde então, a doença lipotóxica do coração tem sido considerada como entidade clínica pelos especialistas, e por meio de metodologia não-invasiva a presença de obesidade tem sido associada à disfunção miocárdica.[12]

Fisiopatologia

Inflamação

O tecido adiposo secreta substâncias bioativas, as adipocitocinas, que diretamente contribuem para o surgimento de doenças ligadas à obesidade. As adipocitocinas incluem a leptina, fator de necrose tumoral α (TNF-α), adiponectina, resistina, adiposina, angiotensinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). O processo inflamatório crônico contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina e da aterosclerose. A concentração sérica de adiponectina, proteína específica do adipócito, está reduzida em pacientes obesos. A adiponectina inibe a expressão do TNF-α sobre as moléculas de adesão endoteliais, a transformação de macrófagos em células espumosas e a proliferação de células musculares lisas.[13]

Resistência à insulina

Os efeitos da obesidade, da hipertensão e do diabete tipo 2 na resposta vascular à insulina têm sido estudados. A dose mediana de insulina necessária 160 μU/ml para provocar aumento de fluxo sangüíneo na musculatura esquelética é cerca de quatro vezes maior em relação a do paciente magro 45 μU/ml.[14] A rigidez arterial no obeso somente é reduzida após os níveis de insulina atingirem 160 μU/ml, enquanto no magro apenas 70 μU/ml são necessários.[15]

A vasodilatação endotélio-dependente está comprometida, pois no estado de hiper-resistência à insulina a liberação de óxido nítrico (NO) está prejudicada. O aumento de fluxo sangüíneo na musculatura esquelética da perna, em resposta à infusão de cloridrato de metacolina, é de três vezes no magro e de duas vezes no obeso e no diabético. A vasodilatação independente do endotélio é semelhante no magro e no obeso.[16]

Alterações metabólicas como a elevação dos níveis séricos de ácidos graxos livres em obesos podem comprometer a dilatação induzida pela insulina e estarem associadas à menor atividade da fosfatidilinositol-3 cinase (PI3K).[17]

Sistema nervoso autônomo

A hiperinsulinemia crônica do obeso é associada ao aumento do débito cardíaco, à menor resistência vascular periférica, à redução da regulação barorreflexa persistente e episódios pós-prandiais de dominância simpática, que aumentam o consumo de oxigênio e o gasto energético.

A obesidade em sua fase inicial pode ser decorrente do estado hipoadrenérgico, que é parcialmente compensado com o aumento da atividade simpática que surge após o ganho de peso. A queda noturna fisiológica da excreção de norepinefrina urinária está reduzida no obeso. A variação da freqüência cardíaca (FC) diurna é menor do que à noite pela adaptação do barorreflexo à taquicardia reflexa do despertar. O balanço simpatovagal está alterado no período diurno refletindo a dominância simpática. A vasodilatação crônica no obeso pode explicar a menor resposta barorreflexa.[18]

Insuficiência cardíaca

A obesidade, o diabete melito tipo 2 e a resistência à insulina são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca, por sua vez, pode ocasionar resistência à insulina e diabete tipo 2 secundários à presença de hiperatividade simpática e do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, à perda de massa muscular esquelética e ao mesmo tempo de citocinas circulatórias como o TNF-α. Isso forma um círculo vicioso em que cada um, insuficiência cardíaca e resistência à insulina, piora o outro.

O aumento da freqüência cardíaca e o aumento do volume sistólico são variáveis hemodinâmicas típicas da obesidade. O aumento do débito cardíaco no obeso pode estar relacionado à hipervolemia, e levar à sobrecarga volumétrica de câmaras cardíacas e à hipertrofia ventricular excêntrica como adaptação compensatória ao aumento da massa de tecido adiposo, que pode progredir para cardiomiopatia dilatada não-isquêmica.[19] Estudo de Alpert demonstrou a relação entre duração da obesidade e severidade da doença miocárdica.[20] Na última década, foi identificada infiltração gordurosa no miocárdio em pacientes com insuficiência cardíaca e transtorno metabólico severo.[21]

O aumento da massa miocárdica pode comprometer a perfusão coronária.[22]

Estudo com emprego de ecocardiograma Doppler demonstrou aumento da relação E/A revelando a presença de disfunção diastólica.[23] A redução de peso promove melhora do relaxamento ventricular.[24] Observação com ecocardiograma com caracterização tecidual mostrou aumento da refletividade miocárdica mais acentuado na presença de comorbidades.[25]

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) não apresenta boa sensibilidade para detectar alterações da função

cardíaca na obesidade, provavelmente pela presença de débito cardíaco elevado.[26] Outro estudo sugere que o Nt-proBNP seja mais sensível para avaliar a disfunção miocárdica em obesos.[27]

Apnéia do sono

A síndrome de apnéia obstrutiva do sono tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Pacientes obesos com apnéia obstrutiva durante o sono de grau moderado a grave apresentam disfunção endotelial que é reversível com uso de CPAP (pressão expiratória positiva contínua).[28] Pode haver aumento da pressão de artéria pulmonar nesses pacientes.

A obesidade visceral, associada ao estado de resistência à insulina prejudicam a mobilidade do diafragma, comprometendo a respiração.[29] O surgimento de apnéia obstrutiva estimula o aumento do estresse oxidativo, a liberação de leptina, de catecolaminas e de interleucina 6, quando associadas à presença de outras citocinas inflamatórias produzidas pelos adipócitos, agrava a disfunção endotelial e, conseqüentemente, aumenta a pressão arterial.[30]

Morfologia

A infiltração miocárdica por tecido gorduroso pode estar presente.[31] Estudo anatomopatológico constatou aumento do peso do coração por excesso de gordura epicárdica e intramiocárdica.[32] A infiltração gordurosa pode atingir o septo interatrial, o tecido de condução e o miocárdio, facilitando o surgimento de arritmias e de insuficiência cardíaca.[33] A presença de hipertrofia ventricular direita e esquerda é comum e independe da presença de hipertensão arterial, podendo ser concêntrica ou excêntrica.[34] O remodelamento ventricular sofre influência da presença de hipertensão arterial, do grau e do tempo de duração da obesidade.[35] Há, entretanto, controvérsias quanto à possibilidade de o aumento da massa ventricular esquerda estar relacionado à hiperinsulinemia e ao fator-1 de crescimento ligado à insulina (IGF-1).[36,37]

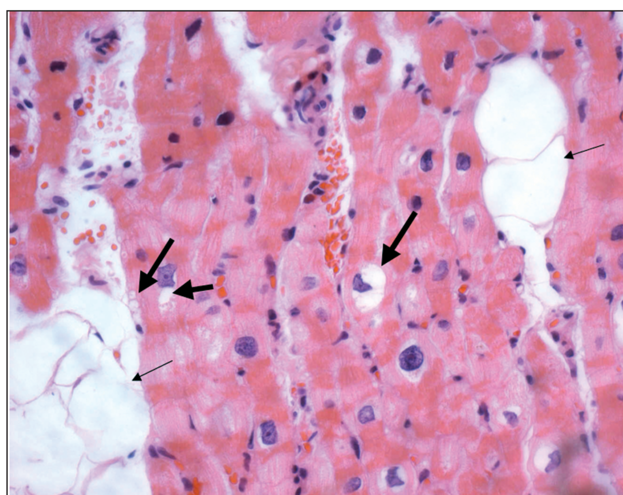


Figura 1. Miocárdio com infiltração adiposa (seta fina), gordura intracelular (seta grossa) e inflamação crônica intersticial, de paciente obeso com cardiomiopatia dilatada. Colaboração do Laboratório de Anatomia Patológica do InCor.

A dilatação de cavidades esquerdas é significativa nessa população. A redução de peso através de dieta ou exercício físico em obesos moderados, e após cirurgia bariátrica em obesos mórbidos, reverte essa dilatação e reduz a massa miocárdica.[38]

Mecanismos de esteatose, lipotoxicidade e lipoapoptose

Quando os adipócitos expandem ao grau máximo, aumenta o nível sérico de AG livres no plasma e, conseqüentemente, ocorre acúmulo ectópico de lipídeos em tecidos não-adiposos, como o miocárdio.

As conseqüências dessa maior captação de lipídeos pelos miócitos são o aumento intracelular de AG e a diminuição da oxidação de AG, ou ambos. A diminuição da oxidação de AG ainda não foi demonstrada no coração, mas o aumento da oxidação de AG e a diminuição na eficiência cardíaca em mulheres obesas já foram demonstrados.[39]

Esteatose cardíaca experimental

Quatro modelos experimentais foram estudados:

a. Em ratos ZDF, a mutação que ocasiona perda da função do receptor de leptina (Lepr)[40] nos centros hipotalâmicos, que regulam o comportamento alimentar, aumenta concomitantemente a ingestão de alimentos e a lipogênese em tecidos periféricos. Essa combinação acelera a esteatose em cardiomiócitos e outros órgãos, sugerindo que o papel da hiperleptinemia é prevenir o acúmulo ectópico de lipídeos. A esteatose miocárdica é associada com hipertrofia e disfunção ventricular esquerda e progride para cardiomiopatia lipotóxica. A esteatose e a cardiomiopatia lipotóxica podem ser prevenidas com o uso precoce de tiazolidinedionas.[41]
b. Outro modelo de deposição ectópica de lipídeos pode ser obtido através da expressão específica para o miocárdio de transgene lipogênico (acil coenzima A sintetase de cadeia longa – ACS), em ratos saudáveis não-obesos, que aumenta a captação de AG.[42] O acúmulo de triglicérides nos cardiomiócitos leva a cardiomiopatia lipotóxica, hipertrofia e

disfunção ventricular esquerda, lipoapoptose e morte precoce. A intervenção precoce com leptina, que aumenta a oxidação de AG e reduz o conteúdo de TG no miocárdio, previne essas alterações.[43]

c. A esteatose cardíaca pode ser desenvolvida pelo aumento da expressão do transgene da lipase lipoprotéica no miocárdio.[44] O acúmulo ectópico de lipídeos é atribuído ao influxo de AG livres hidrolisados de TG circulantes.

d. A infiltração de lipídeos no miocárdio pode ser observada em modelo *knocking out* do receptor PPAR-α, que regula várias enzimas oxidantes de AG mitocondriais (carnitina palmitil transferase; acil CoA oxidase peroxissomal; e UCP1, 2 e 3), devido à redução da oxidação de AG, mesmo sem aumento da captação de AG.[45]

Lipotoxicidade e lipoapoptose

A hidrólise de depósitos excessivos de TG aumenta a quantidade de AG livres e fornece substrato para vias de AG livres lesivas como a da ceramida.[46]

A ceramida tem múltiplas ações, como ativação de proteína-cinases ligadas ao estresse, Jun cinase e fosfatases protéicas (PP2A, que inativa a Akt; e o fator anti-apoptótico Bc12).[47] Há diminuição da regulação da via anti-apoptótica Akt/proteína-cinase B.[48] Há aumento da regulação da óxido nítrico-sintetase, que aumenta a formação de óxido nítrico e, posteriormente, de peroxinitrito.[49] Altos níveis de AG de cadeia longa e ceramida aumentam a resistência à insulina e a apoptose, sugerindo que a insulina interfere não apenas na regulação da glicose mas também evita a apoptose.[50]

Essas observações salientam a importância clínica da terapia profilática redutora de lipídeos, que reduz a resistência à insulina e previne a lesão do órgão.

Medidas de triglicérides no miocárdio por meio da espectroscopia por ressonância magnética (MRS)

A ressonância magnética distingue depósitos de TG em adipócitos e gotas de TG estocadas no citosol de células parenquimatosas.[51] As imagens podem ser obtidas no final da sístole cardíaca, coincidindo com o final da expiração, quando os movimentos cardíaco e pulmonar são mínimos. Nesse momento, dispara (*trigger*) a captação de imagem pela ressonância. Os resultados são reproduzíveis.[52] A concentração de TG miocárdico aumenta progressivamente com o índice de massa corpórea (IMC).[53]

Após a ingestão de dieta com 50 g de gordura, não há aumento da concentração de TG miocárdico apesar do aumento de TG sérico.[52] Por outro lado, após jejum de 48 horas há aumento acentuado do TG miocárdico. Porém, esse aumento é transitório e normaliza após a ingestão alimentar.[52] Esse aumento de TG miocárdico transitório em indivíduos magros é distinto da infiltração lipídica cardíaca que ocorre em obesos, que apresentam níveis de AG livres elevados cronicamente, devido à resistência à insulina.

Outra causa de disfunção miocárdica em obesos é a falta de flexibilidade metabólica na utilização de substrato para produção de energia,[54] isto é, a falta de habilidade em trocar AG livres por glicose, em situações de hiperglicemia e hipoxemia. A maior parte da energia produzida pelo coração gorduroso é proveniente da oxidação de AG livres com maior gasto de oxigênio.[55] Em pacientes obesos de diferentes graus, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é menor e o grau de hipertrofia miocárdica é maior nos pacientes com maior teor de TG no miocárdio.[56]

Esteatose cardíaca em pacientes com sobrepeso e sem intolerância à glicose e diabete tipo 2

Estudo realizado por McGavock et al.,[57] em 134 pacientes, mostrou que a esteatose cardíaca precede a intolerância à glicose e o início do diabete tipo 2. Também foi demonstrado que a esteatose cardíaca é associada à alteração do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo e a outros componentes da síndrome metabólica, como esteatose hepática em pacientes com intolerância à glicose e diabete tipo 2. Houve correlação entre TG miocárdico e níveis plasmáticos de AG livres. A área sob a curva de AG livres durante o teste oral de tolerância à glicose foi preditiva de níveis de TG miocárdico. A correlação entre AG livres no plasma e TG miocárdico foi moderada em jejum e forte no período pós-prandial de duas horas.

O estudo sugere que a detecção de TG miocárdico é um marcador precoce de disfunção miocárdica futura induzida por lipídeos. Estima-se que 30% dos obesos considerados saudáveis tenham coração gorduroso não-diagnosticado.

Tratamento

O estilo de vida prejudicial à saúde reflete modelos adquiridos na infância. Deve-se evitar a ingestão de grandes quantidades de carboidratos na infância, quando se desenvolvem as preferências alimentares.

A perda de peso é fundamental. O tratamento clínico multiprofissional e medicamentoso é recomendável e eficaz. A avaliação nutricional deve ser individualizada e orientada por nutricionista. Deve-se restabelecer a hiperatividade na infância, evitando o uso de aparelhos eletrônicos. O incentivo à prática de atividade física é importante antes que haja limitações osteoarticulares concomitantes no adulto. O suporte psicológico é imprescindível para controlar a compul-

Tabela I. Medidas que reduzem depósito lipídico no miocárdio

Intervenção	↓ ingestão calórica	↑ oxidação de AG
Dieta	+	-
Exercício	-	+
Cirurgia bariátrica	+	-
Leptina	+-	+
Tiazolidinediona	-	+
Adiponectina	?	+
Ácido α lipóico	+	+
Metformina	+	+
Rimonabant	+	+
Exendina-4	+	?
Agonista PPARα	?	+

sividade para comer. A farmacoterapia pode ajudar no controle do apetite e na absorção de gordura. Na obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m^2), a cirurgia bariátrica é recomendável.

O uso de tiazolidinedionas na prevenção da esteatose cardíaca ainda não pode ser recomendado, pois ainda existem dúvidas sobre o aumento do risco cardiovascular com o seu emprego.[58]

Resumo

A obesidade é o fator de risco cardiovascular mais comum em países industrializados. Dessa forma, o clínico e o cardiologista devem estar preparados para o atendimento do obeso, aconselhando medidas seguras e eficazes, como a modificação do comportamento e do estilo de vida. A cardiomiopatia lipotóxica é subdiagnosticada e pode ser detectada por meio de técnicas não-invasivas.

Recomenda-se o tratamento clínico multiprofissional, incluindo o auxílio de um nutricionista, suporte psicológico e incentivo à prática de atividade física. Medicações que promovem a oxidação de AG livres e a redução da ingestão calórica previnem o aparecimento da esteatose cardíaca.

Bibliografia

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002; 288:1728-32.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288:1728-32.
3. Monteiro CA, D'aBenico MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. Eur J Clin Nutr 2000; 54(4):342-6.
4. da Veiga GV, da Cunha AS, Sichieri R. Trend in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil. Am J Public 2004; 94(9):1544-8.
5. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, et al. Obesity impact on cardiovascular disease. Circulation 1998; 98:1472-6.
6. Calle EE, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort in US adults. N Engl J Med 1999; 341:1097-105.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
8. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:1784-9.
9. Corvisart JN. An essay on the organic diseases and lesions of the heart and great vessels. Philadelphia: Finley, 1812.
10. Laennec RTH. A treatise on diseases of the chest. London: Underwood, 1821, 284-5.
11. Virchow R. Die Zellularpathologic und ihre Begrundung auf physiologishe und pathologishe ewebelehre. Berlin: Verlag von Hirschwald, 1858.
12. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:305-13.
13. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. Curr Opin Lipidol 2003; 14:561-6.
14. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. J Clin Invest 1995; 96:786-92.
15. Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, et al. Marked resistance of ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. J Clin Invest 1998; 101:1156-62.
16. Steinberg HO, Baron AD, Chaker H, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. J Clin Invest 1997; 100:1230-9.
17. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. J Clin Invest 1999; 103:253-9.
18. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity. Effects of weight loss. Circulation 1981; 103:513-9.
19. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336:1350-5.
20. Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. Am J Cardiol 1995; 76:1194-7.
21. Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failling human heart resembles the lipotoxic rat heart. Faseb J 2004; 18:1692-700.
22. Kondo I, Mizushige K, Hirao K, et al. Ultrasonographic assessment of coronary flow reserve and abdominal fat in obesity. Ultrasound Med Biol 2001; 27:199-205.
23. Ku CS, Lin SL, Wang DJ, et al. Left ventricular filling in normotensive obese adults. Am J Cardiol 1994;73:613-5.
24. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, et al. Effect of weight loss on left ventricular diastolic filling in morbid obesity. Am J Cardiol 1995;76:1198-201.
25. Wong CY, Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. Circulation 2004; 110:3081-7.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation 2004; 109:594-600.

27. Fernandes F, Ramires FJA, Buck P, et al. Nt-pro BNP is increased in patients with severe obesity. J Cardiac Failure 2004; 10:S130.
28. Ip MSM, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:348-53.
29. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. Sleep Medicine Reviews 2003; 7:35-51.
30. Vgontzas NA, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Int Med 2003; 254:32-44.
31. Balsalver AM, Morales AR, Whitehouse FW. Fat infiltration of myocardium as a course of a cardiac conduction defect. Am J Cardiol 1967; 19:261-6.
32. Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinic-pathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. Am J Cardiol 1992; 70:921-4.
33. Basa S, Folloguet T, Anselmo M, et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. Cardiovasc Surg 1994; 2:229.
34. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. Am J Hyperten 2000; 13:1308-14.
35. Nakajima T, Fujioka S, Tokunaga K, et al. Noninvasive study of left ventricular performance in obese patients. Influences of duration of obesity. Circulation 1985; 71:481-6.
36. Galvan AQ, Galetta F, Natali A, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. No independent relation to left ventricular mass in humans. Circulation 2000; 102:2233-8.
37. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. Circulation 1999; 100:1802-7.
38. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidity obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. Am J Cardiol 1994; 73:918-21.
39. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. Circulation 2004; 109:2191-6.
40. Iida M, Murakami T, Ishida K, et al. Substitution at codon 269 (glutamine-> proline) of the leptin receptor (OB-R) cDNA is the only mutation found in the Zucker fatty (fa/fa) rat. Biochem Biophys Res Commun 1996; 224:597-604.
41. Higa M, Zhou YT, Ravazzola M, et al. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. Proc Natl Acad Sci US 1999; 96:11513-8.
42. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. J Clin Invest 2001; 107:813-22.
43. Lee Y, Naseem RH, Duplomb L, et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:13624-9.
44. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, et al. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. J Clin Invest 2003; 111:419-26.
45. Kelly LJ, Vicario PP, Thompson GM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma and alpha mediate in vivo regulation of uncoupling protein (UCP-1, UCP-2, UCP-3) gene expression. Endocrinology 1998; 139:4920-7.
46. Listenberger LL, Ory DS, Schaffer JE, et al. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. J Biol Chem 2001; 276:14890-5.
47. Ruvolo PP, Clark W, Mumby M, et al. A functional role for the B56 alpha-subunit of protein phosphatase 2A in ceramide-mediated regulation of Bc12 phosphorylation status and function. J Biol Chem 2002; 277:22847-52.
48. Downward J. Mechanisms and consequences of activation of protein kinase B/Akt. Curr Opin Cell Biol 1998; 10:262-7.
49. Fogli S, Nieri P, Breschi MC. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. Faseb J 2004; 18:664-75.
50. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, et al. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. Circulation 2000; 102:2873-9.
51. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Stein DT, et al.Bulk magnetic susceptibility effects on the assessment of intra and extramyocellular lipids in vivo. Mag Res Med 2002; 47:607-10.
52. Reingold JS, McGavock JM, Kaka S, et al. Determination of triglycerides in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289:E935-9.
53. Mc Gavock JM, Victor RG, Unger RH, et al. Adiposity of the heart, revisited. Ann Intern Med 2006; 144:517-24.
54. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: potential mechanisms. Circulation 2002; 105:1861-70.
55. Barger PM, Kelly DP. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms. Am J Med Sci 1999; 318:36-42.
56. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo eveluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. Magn Reson Med 2003; 49:417-23.
57. McGavock JM, Lindvay I, Zib I, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1 H-magnetic resonance spectroscopy study. Circulation 2007; 116:1170-5.
58. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-71.

Capítulo 4

Cardiopatia e Disfunções Tireoideanas

Jairo Rays

Pontos-chave

- As alterações tireoideanas têm papel fundamental no quadro clínico de arritmias, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, dislipidemia e insuficiência coronária.
- Os efeitos do hipotireoidismo no sistema cardiovascular resultam em bradicardia, derrame pericárdico, edema, aumento de resistência vascular e, conseqüentemente, hipertensão arterial sistêmica, especialmente a pressão diastólica.
- O paciente com hipertireoidismo classicamente se apresenta com taquicardia, bócio e exoftalmia, podendo ser diferente no idoso com sintomas de ICC e angina.
- O hipotireoidismo e o hipertireoidismo subclínicos são definidos como valores de TSH elevados e diminuídos, respectivamente, mas com níveis de T4 livre dentro dos limites da normalidade.
- A amiodarona inibe a conversão do T4 em T3 e resulta em níveis séricos de T3 20% a 25% menores por ser rico em iodo, inibindo também a síntese e a secreção dos hormônios da tireóide.

As alterações dos hormônios da tireóide são extremamente comuns e se associam com freqüência no paciente cardiológico. Além disso, têm papel fundamental no quadro clínico das principais cardiopatias que fazem parte do dia-a-dia do cardiologista, como arritmias, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, dislipidemias e insuficiência coronária. Portanto, é fundamental que o médico cardiologista saiba reconhecer e tratar corretamente as alterações dos hormônios da tireóide.

Introdução

Doenças da tireóide são muito prevalentes na população, e a interpretação correta dos exames laboratoriais pelo cardiologista deve ser cuidadosa em razão das dificuldades para diferenciar as alterações fisiológicas das alterações secundárias a outras doenças ou medicações.[1,2] Como no cardiopata é característica a concomitância de várias afecções e a interação entre diversos medicamentos, torna-se particularmente importante estudar as relações entre alterações tireoideanas e outras doenças comuns. Para facilitar a compreensão dessas relações, serão revistos, a seguir, alguns aspectos básicos da fisiologia tireoideana.

Fisiologia

Os dois hormônios da tireóide que regulam o metabolismo são a tetraiodotironina (T4), também denominada tiroxina, e a triiodotironina (T3). O T4 é secretado em quantidade muito maior que o T3 pela tireóide e no sangue esses hormônios se ligam a determinadas proteínas, como a globulina ligadora de tiroxina (TBG – do inglês *thyroxine-binding globuline)* ou se apresentam na forma livre (0,02% do T3 e 0,3% do T4). No processo conhecido como deiodinação, que consiste na transformação de T4 em T3, a enzima 5'-deiodinase tem papel importante. Esse processo ocorre predominantemente no fígado e nos rins e é importante porque o T3 tem potência de três a quatro vezes maior que o T4. Se, porém, a deiodinação for efetuada pela ação da enzima 5-deiodinase e não pela 5'-deiodinase, forma-se o T3 reverso (T3R), hormônio sem ação metabólica. Além disso, a 5'-deiodinase é a enzima responsável pela degradação do T3R em 3,3'-diiodotironina (Figura 1).

Os hormônios produzidos pela tireóide têm reconhecida ação hemodinâmica.[3] O T3, em especial, pode diminuir a resistência vascular periférica pela sua ação

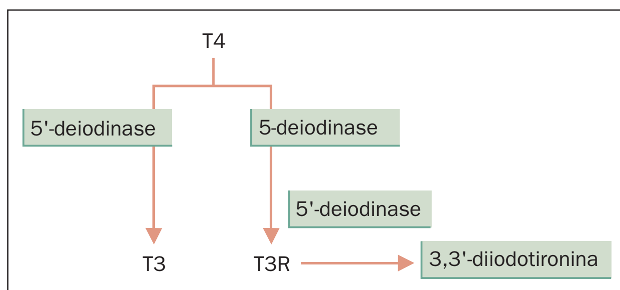


Figura 1. Via enzimática das deiodinases.

em canais de sódio e potássio das células musculares lisas,[4,5] assim como a administração de T3 parece aumentar a expressão de receptores β-adrenérgicos e, conseqüentemente, a sensibilidade β-adrenérgica.[6,7]

Há evidências de que a membrana celular do miócito cardíaco contenha receptores celulares específicos para o T3.[8] Após entrar no núcleo do miócito, o T3 se liga a receptores específicos, o que aciona o processo de transcrição de diversas proteínas estruturais e regulatórias do coração, como as miosinas de cadeia pesada (α e β), Ca^{++}-ATPase do retículo sarcoplasmático e fosfolamban.[9,10]

Epidemiologia

A prevalência de hipertireoidismo é estimada em 0,2% a 2%,[11] enquanto a prevalência do hipotireoidismo e do hipotireoidismo subclínico aumenta com a idade, e é de 2% a 5% e de 5% a 10%, respectivamente, após os 65 anos de idade.[12,13] A prevalência de nódulos da tireóide também aumenta com a idade. Aproximadamente 10% dos indivíduos com mais de setenta anos têm um ou mais nódulos de tireóide pela palpação, 45% pela ultra-sonografia, e 80% ao exame anatomopatológico.[11]

Doenças da tireóide e alterações cardiovasculares

Quadro clínico

Como é bem conhecido, os efeitos do hipotireoidismo no sistema cardiovascular resultam em bradicardia, derrame pericárdico, edema, aumento da resistência vascular e, conseqüentemente, hipertensão arterial sistêmica, especialmente a pressão diastólica. Estima-se que de 20% a 40% dos indivíduos com hipotireoidismo tenham hipertensão arterial sistêmica.[14]

Também há diminuição do débito cardíaco por alteração na contratilidade miocárdica e alterações na função diastólica, em razão de mudanças na expressão genética de proteínas regulatórias do cálcio no miócito,[14] no paciente com hipotireoidismo. Outra alteração freqüentemente encontrada é um aumento nos níveis de LDL-colesterol, em razão da diminuição do número de receptores hepáticos para LDL e da diminuição do *clearance* hepático e biliar de LDL-colesterol.[15-17] Ocorre ainda ativação de fatores inflamatórios como a proteína C-reativa e hiperhomocisteinemia,[18] que tem participação no processo aterosclerótico.

Apesar da presença e da exacerbação dos fatores de risco cardiovasculares descritos, o paciente hipotireóideo tem menos sintomas anginosos que o esperado, em razão da diminuição na demanda periférica de energia.

Em longo prazo, pacientes com hipotireoidismo têm mais arritmias e maior incidência de doença arterial coronária e cerebrovascular, mas não apresentam maior mortalidade, de acordo com estudo populacional realizado com 15.889 indivíduos tratados e 524.152 pessoas sem alterações tireoideanas.[19] Além disso, pacientes com hipotireoidismo subclínico e níveis séricos de TSH acima de 7,0 mlU/L têm risco aumentado de desenvolverem IC (HR = 2,49, IC95%: 1,19-5,60).[20]

As alterações eletrocardiográficas encontradas em indivíduos com hipotireoidismo incluem bradicardia sinusal, extra-sístoles ventriculares e alargamento do intervalo QT, mas que raramente resulta em *torsade de pointes*.[21]

O paciente com hipertireoidismo classicamente se apresenta com taquicardia, bócio e exolftalmia. No idoso, a apresentação pode ser diferente[22,23] e sintomas como angina e insuficiência cardíaca (IC) podem dominar o quadro clínico nessa faixa etária,[22] além de aumentar significativamente o risco de fibrilação atrial (FA) (Tabela I).

Tabela I. Risco de fibrilação atrial de acordo com a idade em pacientes com hipertireoidismo

Sinais e sintomas	Incidência (%)	
	Idosos	Jovens
Taquicardia	71	96
Fibrilação atrial	35	2

A fibrilação atrial é a complicação mais freqüente no paciente com hipertireoidismo.[23] Estima-se que de 5% a 15% dos indivíduos com hipertireoidismo desenvolvem essa arritmia. Além disso, 13% dos pacientes com fibrilação atrial sem causa aparente têm hipertireoidismo.[22,23] No indivíduo com hipertireoidismo subclínico, quanto menor for o hormônio tireoestimulante (TSH), maior será o risco de fibrilação atrial (Tabela II), e esse risco triplica em indivíduos com TSH abaixo de 0,1 mU/l.[22,23]

Tabela II. Risco de fibrilação atrial em idosos com hipertireoidismo subclínico em dez anos

TSH (mU/l)	Risco de fibrilação atrial
Normal	8%
0,2 - 0,4	12%
< 0,1	21%

Síndrome do T3 baixo

Sabe-se que disfunções da tireóide podem ser secundárias a doenças graves, entre elas a insuficiência cardíaca avançada, ou ao uso de algumas medicações comuns na prática clínica.[2] Assim, foi descrita uma diminuição dos níveis séricos de T3 em até 70% de pacientes hospitalizados.[29,30] Tal condição foi denominada síndrome do T3 baixo ou síndrome da doença eutireoideana, resultante da inibição da 5'-deiodinase (Figura 2) que, além da diminuição dos níveis séricos de T3, leva a um aumento dos níveis de T3R, com valores do hormônio tireoestimulante (TSH) e da tiroxina livre (T4 livre) dentro dos limites normais.

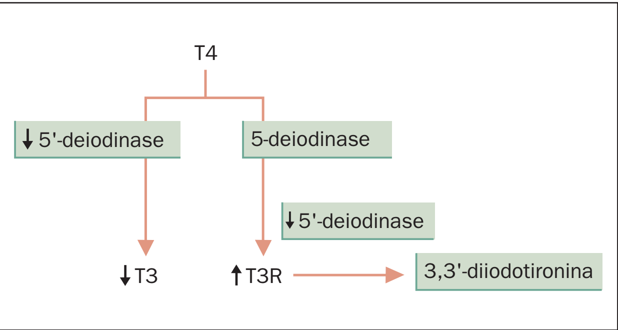


Figura 2. Ação da insuficiência cardíaca na via enzimática das deiodinases.

Em doentes extremamente graves, além da redução dos níveis de T3, pode também ocorrer diminuição dos níveis séricos de T4, em razão da menor produção hepática de TBG, ou da ligação dos hormônios da tireóide à molécula de TBG.[31]

Entre as doenças cardíacas, a insuficiência cardíaca é uma das mais prevalentes. Estima-se que 10% dos idosos acima de 75 anos de idade tenham insuficiência cardíaca,[32] e com o aumento progressivo da sobrevida da nossa população essa doença tende a ser cada vez mais comum. A relação entre a IC e a síndrome do T3 baixo é sugerida por vários achados. Entre eles destacam-se a constatação da relação direta entre diminuição dos níveis de T3 com gravidade e prognóstico da IC avançada,[33,34] bem como constatação do aumento dos níveis séricos de T3 concomitante à melhora clínica da IC após transplante cardíaco.[34]

Nesse mesmo sentido, nosso grupo investigou a prevalência e o valor prognóstico de longo prazo dos níveis séricos de triiodotironina em 69 idosos, em seguimento ambulatorial, com IC estável classe funcional II e III.[35] Esses pacientes foram comparados com um grupo de 44 indivíduos com idade semelhante e sem IC. Nenhum dos participantes do estudo tinha qualquer doença tireoideana ou fazia uso de medicações que pudessem alterar os níveis dos hormônios da tireóide. Os níveis de T3 eram mais baixos nos pacientes com IC que nos pacientes do grupo de controle. Entre os pacientes com IC, os níveis de T3 abaixo de 80 ng/dl foram preditores independentes de pior prognóstico cardiovascular (Figura 3).

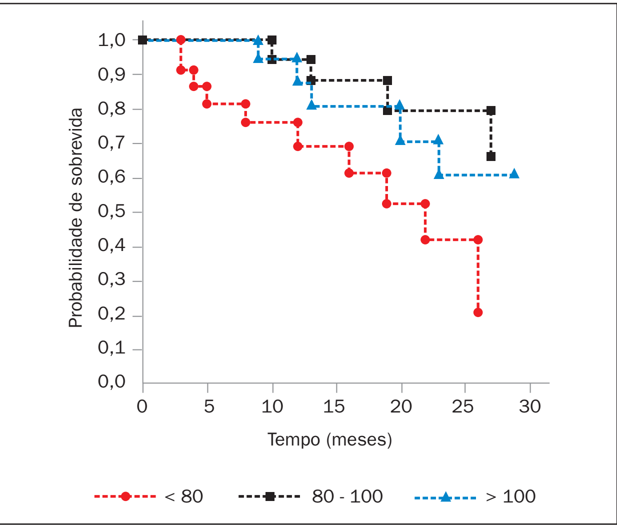


Figura 3. Gráfico mostrando curva de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca em função dos níveis de T3 divididos em tercis (ng/dl).

Especula-se se a diminuição dos níveis séricos de T3 em pacientes com IC é apenas um marcador da gravidade, se representa um mecanismo adaptativo na tentativa de reduzir o gasto energético do miocárdio ou, ainda, se tem um papel fisiopatológico. Esta última hipótese é reforçada pelo efeito benéfico da reposição hormonal com T3 ou de análogos em portadores de IC avançada,[36-38] ou em adultos ou crianças submetidos a cirurgias cardíacas.[39-42]

O efeito hemodinâmico benéfico da administração de T3 também se confirmou em doadores de órgãos em morte cerebral e perda da função hipofisária, com menor produção de vários hormônios, entre os quais o TSH.[43]

Apesar de todo racional e de alguns estudos apontarem para um potencial terapêutico no uso da triiodotironina ou de análogos em pacientes com IC, estudos com populações maiores e seguimentos de mais longo prazo são necessários antes de recomendar essa indicação como rotina clínica.

Diagnóstico clínico

A dosagem dos hormônios da tireóide permite diferenciar o indivíduo eutireóideo do paciente com hipotireoidismo e hipertireoidismo clínicos e subclínicos, ou do indivíduo com síndrome do T3 baixo.

O hipotireoidismo e o hipertireoidismo subclínicos são definidos por valores de TSH elevados e diminuídos, respectivamente, mas com níveis de T4 livre dentro de limites normais. No hipertireoidismo subclínico os níveis séricos de T3 livre também devem estar dentro dos valores normais. No hipotireoidismo, além da elevação dos níveis de TSH, os de T4 livre estão baixos. O oposto ocorre em pacientes com hipertireoidismo, em que os valores de T4 livre estão aumentados e os de TSH, diminuídos (Figura 4).

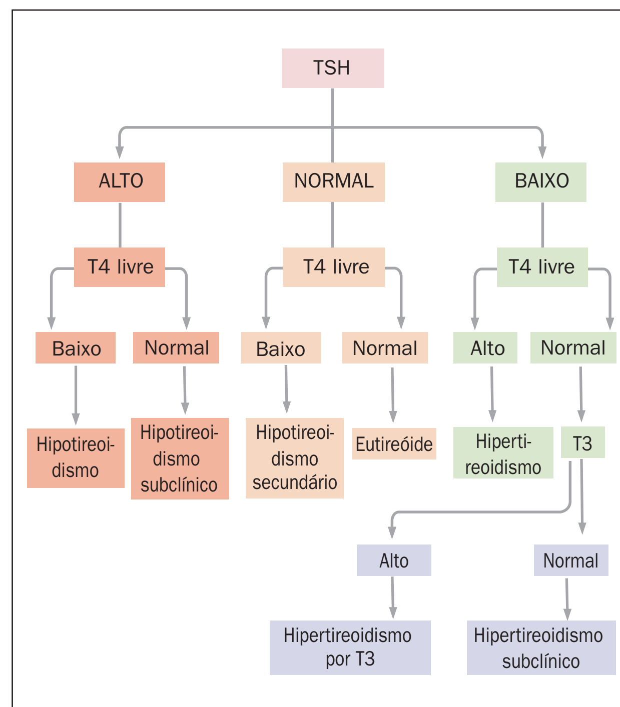


Figura 4. Fluxograma diagnóstico das doenças da tireóide.

Tratamento

O tratamento para o hipotireoidismo é a reposição com T4, a levotiroxina sódica, com o cuidado de introduzir doses menores que o habitual para o idoso e de aumentá-las mais lentamente em razão dos riscos de ocasionar angina, IC ou arritmias.[11,25] O paciente com hipertireoidismo preferencialmente é tratado com iodo radioativo, cirurgia em caso de nódulos isolados ou com agentes antitireoidianos (propiltiouracil ou metimazole).

O paciente com FA e hipertireoidismo submetido a cardioversão raramente mantém o ritmo sinusal. No entanto, após a correção do hipertireoidismo, dois terços desses pacientes têm reversão espontânea do ritmo em oito a dez semanas.[44] Em relação ao paciente com hipotireoidismo subclínico, o tratamento depende dos sintomas ou se os níveis de TSH estiverem acima de 10 mU/L, principalmente na presença de anticorpos antitireoideanos.[45]

A decisão de tratar o paciente com hipertireoidismo subclínico é menos estabelecida; o uso de β-bloqueadores pode diminuir o risco de fibrilação atrial nesses pacientes.[1,23,26]

Amiodarona

A amiodarona, molécula rica em iodo, inibe a conversão do T4 em T3, e resulta em níveis séricos de T3 20% a 25% menores. Ela também inibe a síntese e a secreção dos hormônios da tireóide.[46,47] Estima-se que 5% a 25% dos pacientes que fazem uso contínuo de amiodarona desenvolvem hipotireoidismo, e 2% a 10%, hipertireoidismo.[48] São duas as formas de hipertireoidismo causadas pela amiodarona (Tabela III): tipo I, por excesso de iodo, e tipo II, por um processo inflamatório.

Tabela III. Formas de hipertireoidismo causadas pela amiodarona

Tipo	Causa	Cintilografia da tireóide	Tratamento
I	Excesso de iodo	Normal ou aumentada	Agentes antitireóide ou iodo radioativo
II	Processo inflamatório	Diminuída	Corticóides

Resumo

Alterações dos hormônios da tireóide são muito prevalentes na prática clínica e podem ocasionar diversas doenças cardiovasculares. Em faixas etárias mais elevadas, mesmo as formas subclínicas, podem ter importante repercussão. Também as doenças cardíacas e agentes comuns na cardiologia podem interferir no metabolismo dos hormônios da tireóide, o que pode, em pacientes com IC, ter importância prognóstica. Portanto, é essencial que o cardiologista esteja familiarizado com as manifestações e complicações provenientes das alterações dos hormônios tireoideanos.

Bibliografia

1. Gooch BR, Isley WL, Utiger RJ. Abnormalities in thyroid function tests in patients admitted to a medical service. Arch Intern Med 1982; 142:1801-5.
2. Surks M, Sievert R. Drugs and thyroid function. N Engl J Med 1995; 333:1688-94.
3. Gomberg-Maitland M, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. Am Heart J 1998; 135:187-96.
4. Haber RS, Loeb JN. Effect of 3,5,3' triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. Endocrinology 1983; 3:1217-23.
5. Ismail-Beigi F, Haber RS, Loeb JN. Stimulation of active Na and K transport by thyroid hormone in a rat liver cell line: role of enhanced Na entry. Endocrinology 1986; 119:2527-36.
6. Polihar R, Burger AG, Shermer U, et al. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87:1435-41.
7. Schrier RW, Abraham W. Hormones and haemodynamics in heart failure. New Engl J Med 1999; 341:577-85.
8. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, et al. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. Endocrinology 1996; 137:4235-42.
9. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med 1994; 331:847-54.
10. Ojamaa K, Klemperer JD, Macgilvray SS, et al. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. Endocrinology 1996; 137:802-8.
11. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. Med Clin North Am 1991; 75:151-67.
12. Miller MJ, Pan C, Barzel US. The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels. NY State J Med 1990; 90:541-4.
13. Fatourechi V. Subclinical thyroid disease. Mayo Clin Proc 2001; 76:413-6.
14. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular system. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Heart disease: textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. WB Saunders: Philadelphia, 2005.
15. Barzel US. Hypothyroidism. Diagnosis and management. Clin Geriatr Med 1995; 11:239-49.
16. Mazzaferri EL, Surks MI. Recognizing the faces of hypothyroidism. Hosp Pract 1999; 34:93-6, 101-5.
17. Martinez M, Derksen D, Kapsner P. Making sense of hypothyroidism. An approach to testing and treatment. Postgrad Med 1993; 93:135-45.
18. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflamation, increased trygliceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. Clin Endocrinol 2004; 61:232.
19. Flynn RWV, MacDonald TM, Jung RT, et al. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2159.
20. Rodondi N, Newman AB,Vittinhoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risks oh heart failure, other cardiovascular events and death. Arch Intern Med 2005; 156:2460-6.
21. Fredlund B, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. Acta Med Scand 1983; 213:231.
22. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44:50-3.
23. Kahaly GJ, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. Thyroid 1998; 8:1165-9.
24. Polikar R, Feld GK, Dittrich HC, et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1989; 14:999-1002.
25. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. Med Clin North Am 1991; 75:151-67.
26. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. Thyroid 2002; 12:501-3.
27. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thirotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. New Engl J Med 1994; 331:1249-52.
28. Klein I, Ojamaa K. Thyroid (neuro)myopathy. Lancet 2000; 356:614.
29. Chopra IJ. Clinical Review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:329-34.
30. Felicetta JV. Effects of illness on thyroid function tests. Postgrad Med 1989; 85:213-20.
31. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Hipothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. JAMA 1981; 245:43-5.
32. Mcfate Smith W. Epidemiology of congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 55:3-8.
33. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, et al. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1990; 16:91-5.
34. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick Euthyroid syndrome in patients with moderate to severe chronic heart failure. Eur Heart J 1996; 17:1860-6.
35. Rays J, Wajngarten M, Gebara OC, et al. Long-term prognostic value of triiodothyronine concentration in elderly patients with heart failure. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12:293-7.
36. Hamilton MA, Stevenson L, Fonarow G, et al. Safety and hemodinamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. Am J Cardiol 1998; 81:443-7.
37. Spooner PH, Morkin E, Goldman S. Thyroid hormone and thyroid analogues in the treatment of heart failure. Coron Artery Dis 1999; 10:395-9.
38. Morkin E, Pennock G, Spooner PH, et al. Pilot studies on the use of 3,5-diiodothyropropionic acid, a thyroid hormone analogue, in the treatment of congestive heart failure. Cardiology 2002; 97:218-25.
39. Holland F, Brown P, Bruce D, et al. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: an euthyroid sick syndrome. Ann Thorac Surg 1991; 52:46-50.
40. Klemperer J, Klein I, Mauren-Gomez RN, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery-bypass surgery. N Engl J Med 1995; 333:1522-7.
41. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulish H, et al. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Lancet 2000; 356:529-34.
42. Chowdhury YD, Parnell V, Ojamaa K, et al. Usefulness of triiodothyronine (T3) treatment after surgery for complex congen-

ital heart disease in infants and children. Am J Cardiol 1999; 84:1107-9.
43. Novitsky D, Cooper DKC, Reichert B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. Transplantation 1987; 43:852-4.
44. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. Gerontology 2003; 49:316-23.
45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291:228-38.
46. Gheri RG, Pucci P, Falsetti C, et al. Clinical, biochemical and therapeutical aspects of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) in geriatric patients with cardiac arrhythmias. Arch Gerontol Geriatr 2004; 38:27-36.
47. Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. Clin Pharm 1993; 12:774-9.
48. Hyatt RH, Sinha B, Vallon A, et al. Noncardiac side-effects of long-term oral amiodarone in the elderly. Age Aging 1988; 17:116-22.

Capítulo 5

Cardiopatia e Doenças Psiquiátricas

Anna Maria Andrei
Renério Fráguas Jr.

Pontos-chave

- A depressão maior apresenta alta prevalência em pacientes cardiopatas e pode afetar a taxa de mortalidade, predizer eventos cardíacos e contribuir para as altas taxas de internação hospitalar.
- A insuficiência coronária e a depressão maior apresentam mecanismos fisiopatológicos comuns: alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiper-reatividade plaquetária, alterações do sistema nervoso autônomo, redução da variabilidade da freqüência cardíaca e alterações neuroimunológicas.
- Níveis elevados de raiva, hostilidade, irritabilidade e ansiedade foram associados a maior risco de ocorrência de coronariopatia.
- Existe um aumento da prevalência de disfunção cognitiva em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a severa e em pacientes com hipertensão arterial de longa data mal controlada.
- A ocorrência de *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca é uma complicação comum, sendo essencial seu pronto reconhecimento, considerando-se seus elevados índices de morbidade e mortalidade.

Introdução

O episódio depressivo maior tende a ocorrer em torno de 18%[1] dos pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), prevalência consideravelmente maior que a observada na população geral, que se situa ao redor de 4%.[2,3] Embora o impacto psicológico de um IAM contribua significativamente para a ocorrência de um estado depressivo, vários estudos indicam que a relação entre depressão e doença arterial coronária (DAC) é mais complexa. Por exemplo, depressão clínica ocorre em 18% dos pacientes com doença arterial coronária, mesmo antes da ocorrência de um infarto agudo do miocárdio.[4,5] Em pacientes com cardiopatias mais graves, como naqueles com insuficiência cardíaca, a prevalência de depressão maior gira em torno de 30%.[6,7] De fato, a elevada associação entre depressão e doença cardíaca se deve também à possibilidade de a depressão contribuir para a ocorrência da doença arterial coronária e também para o aumento de sua morbidade e de sua mortalidade. Além da depressão, certos padrões de comportamento, ansiedade, hostilidade, raiva e irritabilidade também têm sido associados à maior ocorrência de DAC.

A associação entre disfunção cognitiva e doenças cardiovasculares tem sido extensamente estudada. Neste capítulo, daremos ênfase às associações com insuficiência cardíaca e com hipertensão arterial, assim como à associação com outro transtorno psiquiátrico relevante: o *delirium* – antigamente denominado estado confusional agudo –, que ocorre em torno de 10% a 30%[8,9] dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Seu pronto reconhecimento e terapêutica imediata são essenciais, considerando-se seus elevados índices de morbidade e mortalidade.

Sintomatologia depressiva e diagnóstico da depressão

Depressão é um termo genérico utilizado para designar transtornos depressivos específicos (como depressão maior), bem como para caracterizar a presença de sintomatologia depressiva. Nos últimos anos, a maioria das publicações científicas tem utilizado os critérios para diagnóstico do Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM) da Associação Psiquiátrica Americana, que atualmente se encontra em sua quarta edição (DSM-IV) (Tabela I).

A depressão maior, também denominada depressão unipolar ou depressão clínica, difere dos sentimen-

Tabela I. Classificação dos transtornos depressivos (DSM-IV)

	Sintomatologia	Critério temporal	Subtipos	Evolução
Depressão maior	Humor depressivo ou anedonia + 4 sintomas depressivos	≥ 2 semanas de duração	Melancólico Atípico Com sintomas psicóticos Catatônico Com início no puerpério	Crônica Recorrente Sazonal Episódio único
Distimia	Humor depressivo ou anedonia + 2 sintomas depressivos	≥ 2 semanas de duração	Atípico	
Transtorno depressivo decorrente de doença clínica ou induzido por drogas	Humor depressivo + sintomas depressivos sem um limite mínimo necessário	Correlação temporal com a condição clínica ou com o uso de drogas		
Depressão menor	Humor depressivo + 2 sintomas depressivos	≥ 2 semanas de duração		

tos normais de tristeza, perda ou alterações passageiras do humor. É um quadro persistente e que interfere significativamente no pensamento, no comportamento, no humor, nas atividades diárias e na saúde física. Aproximadamente três quartos dos indivíduos que apresentam um primeiro episódio de depressão terão outros durante a vida. Se não tratados, esses episódios freqüentemente duram de seis meses a um ano.

Para seu diagnóstico, pelo menos cinco dos critérios descritos na Tabela II devem estar presentes no mesmo período, e um dos sintomas deve incluir obrigatoriamente humor depressivo ou anedonia (perda de interesse). Os sintomas devem ocorrer diariamente, na maior parte do dia, ou quase todos os dias, por no mínimo duas semanas, e não devem estar relacionados aos efeitos diretos de uma substância.

Para efeito de pesquisa, o diagnóstico de depressão maior deve ser efetuado por meio de entrevista clínica individual e cuidadosa. Atualmente, o Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)[10] é considerado o padrão de referência para seu diagnóstico. Contudo, é um questionário longo que deve ser realizado somente por médico psiquiatra treinado.

Tabela II. Diagnóstico de depressão maior (DSM-IV)

- Humor depressivo na maior parte do dia, principalmente de manhã
- Falta de interesse ou de prazer na maioria das atividades diárias (anedonia), incapacidade de sentir prazer
- Insônia ou hipersonia
- Aumento ou diminuição do apetite
- Agitação ou retardo psicomotor
- Sentimento de culpa ou de menos valia
- Fadiga ou perda de energia
- Diminuição da concentração, indecisão
- Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio

Várias outras escalas, como o Beck Depression Inventory (BDI),[11] o Zung Self-Rating Depression Scale,[12,13] o Center for Epidemiologic Study Depressive Symptomatology Questionnaire(CES-D)[14] e o Geriatric Diagnosis Scale (GDS),[15] vêm sendo utilizadas para realizar o diagnóstico de depressão e apresentam níveis satisfatórios de validação. Essas escalas são medidas de avaliação de depressão desenhadas para indicar um escore de gravidade e, como a maioria dos instrumentos de triagem, não têm alta especificidade na identificação da depressão. Dessa forma, uma confirmação diagnóstica exige entrevista clínica estruturada.

O Diagnostic Interview Schedule (DIS)[16] é um questionário desenhado para ser utilizado por pessoal leigo treinado, visando a avaliar grandes amostras populacionais. No entanto, a grande dificuldade diagnóstica em pacientes cardiopatas é a sintomatologia somática, representada por fadiga, diminuição de energia, distúrbios do sono e alterações de peso, que podem estar relacionados tanto à depressão quanto à insuficiência cardíaca (IC). Assim, a escolha de questionários que consideram ou não os sintomas somáticos para o diagnóstico de depressão pode influir na prevalência observada. Os valores de corte sugeridos para melhor discriminar os pacientes com ou sem depressão maior são o escore 22 para o BDI e o escore 16 para o GDS.[17]

Peculiaridades da depressão em cardiologia

O diagnóstico de depressão na presença de cardiopatia é dificultado pela semelhança sintomatológica entre ambas as condições. Queixas de cansaço, falta de

energia, dificuldade de concentração, falta de apetite e insônia podem estar relacionadas tanto à cardiopatia como à depressão, dificultando o diagnóstico. É importante, portanto, analisar a psicopatologia presente nos pacientes cardiopatas. Avaliando pacientes com IAM, Lesperance et al. verificaram que a tristeza foi o sintoma mais específico em pacientes deprimidos ainda hospitalizados, não sendo uma queixa comum nos cardiopatas não-deprimidos. Os pacientes deprimidos que têm doença cardíaca tendem a se queixar menos de falta de interesse que tristeza. De particular importância para o cardiologista é a queixa de cansaço, significativamente mais freqüente nos deprimidos (71%) que nos não-deprimidos (23%). Conseqüentemente, o cardiologista não deve atribuir a queixa de cansaço exclusivamente à DAC antes de uma rigorosa avaliação para descartar a presença de depressão. Queixas de alterações do sono e de apetite são freqüentes tanto nos deprimidos como nos não-deprimidos, o que restringe a utilização desses sintomas como marcadores de depressão. Entretanto, na dúvida, deve-se considerar que tanto a falta de apetite como as alterações do sono podem estar sendo causadas por ambas, depressão e DAC. A ideação suicida é pouco freqüente nessa população.[18]

Irritabilidade é outro sintoma significativamente mais comum em pacientes com DAC e depressão que nos não-deprimidos.[19] Atenção especial deve ser dada a um paciente com humor irritável, uma vez que a percepção da irritabilidade por parte do próprio faz com que ele possa se julgar “estressado” e não “deprimido”, dificultando o diagnóstico clínico. Na presença de humor irritável, é essencial que o cardiologista investigue ativamente outros sintomas depressivos.[19]

Com o intuito de reduzir as dificuldades diagnósticas resultantes dos sintomas comuns entre depressão e doenças clínicas, foram propostas algumas adaptações nos critérios diagnósticos. Endicott[20] sugeriu substituir os sintomas vegetativos clássicos da depressão (diminuição do apetite, lentificação psicomotora) por choro freqüente ou aparência depressiva, isolamento social, autopiedade ou pessimismo e perda de reatividade ao ambiente. Cavanaugh[21] sugeriu critérios adicionais que seriam mais úteis nesse grupo de pacientes, como desesperança, perda de interesse particularmente pelas pessoas, pensamentos de morte recorrentes relacionados a sintomas depressivos, má aderência ao tratamento e melhora da condição clínica inferior ao que se esperava.

Exaustão vital, um conceito próximo ao da depressão, tem sido associada a doenças cardiovasculares. Trata-se de um estado caracterizado por sensação de extremo cansaço e perda de energia, irritabilidade e sentimentos de desmoralização. O termo exaustão vital foi escolhido pois muitos pacientes com doença coronária apresentam falta de energia e cansaço como queixas principais, sendo a fadiga a causa de sua depressão. Expressões freqüentemente utilizadas são “eu quero, mas não consigo”, “eu tenho vontade, mas não tenho forças”. A exaustão vital tem sido reconhecida como fator de risco para infarto agudo do miocárdio em homens aparentemente saudáveis e como fator de risco para eventos cardíacos em pacientes que realizaram angioplastia coronária.[22] Embora os autores que desenvolveram este conceito enfatizem não se tratar de depressão, recomenda-se, pela semelhança psicopatológica, descartar a presença de depressão para que se possa falar em exaustão vital.

A diferença entre os elementos que constituem a depressão em pacientes com DAC e a depressão em pacientes psiquiátricos parece ser a ausência de uma auto-imagem depreciada e sentimentos de culpa nos deprimidos portadores de doença arterial coronária. Pacientes psiquiátricos freqüentemente apresentam auto-imagem negativa, sentimentos intensos de desesperança e falta de interesse pela vida. Essas cognições distorcidas são mais raras nos pacientes cardiopatas.

Depressão iatrogênica

Para diagnosticar uma depressão iatrogênica, deve-se obter uma história clínica detalhada, a fim de estabelecer uma relação temporal entre os sintomas e a introdução ou a mudança de dosagem de um agente, realizar exames clínicos e laboratoriais completos (incluindo, se possível, a dosagem sérica dos medicamentos) e exame psiquiátrico para avaliar a presença ou a ausência de sintomas específicos de depressão ou de outro transtorno psiquiátrico não-afetivo.

É essencial pesquisar a medicação utilizada, pois alguns medicamentos podem provocar depressão como efeito colateral. Dentre eles, podemos citar reserpina, metildopa, β-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, corticosteróides, L-dopa, benzodiazepínicos, anticoncepcionais orais, bloqueadores do receptor H_2, neurolépticos, digitálicos, antiinflamatórios não-hormonais, diuréticos tiazídicos, esteróides anabolizantes, interferon-α, psicoestimulantes, agentes anticancerígenos e alguns anticonvulsivantes.

Dentre os medicamentos cardiológicos, os β-bloqueadores são os mais citados, mas essa associação ainda é motivo de controvérsia. Os β-bloqueadores não são contra-indicados em pacientes com história familiar ou passado de transtorno de humor. Foi sugerido, nesses casos, o uso de β-bloqueadores hidrofílicos (atenolol, nadolol), pois os lipofílicos (propranolol) atravessam a barreira hematoencefálica.[23]

Em relação aos bloqueadores de canais de cálcio, parece haver uma associação entre o uso de flunarizina ou cinarizina com depressão. Essas substâncias reduzem a liberação de dopamina do núcleo caudado, sendo a neurotransmissão dopaminérgica um mecanismo etiológico potencial. No entanto, não há evidências de que o uso de nifedipina, diltiazem e verapamil possa induzir à depressão.

A literatura tem confirmado uma associação entre digoxina e depressão. Sintomas como humor depressivo, fadiga, agitação, insônia e pesadelos têm sido descritos. O *delirium* é a complicação psiquiátrica mais importante da toxicidade da digoxina. Os diuréticos tiazídicos também podem provocar *delirium*, em decorrência de distúrbios eletrolíticos.

A associação do uso de corticosteróides com sintomas depressivos tem sido bem fundamentada. Transtornos psiquiátricos com alterações do humor, pensamento e comportamento estão freqüentemente associados a um metabolismo anormal do cortisol. Os fatores de risco associados ao uso de corticosteróides são: sexo feminino, altas doses e presença de lúpus eritematoso sistêmico. Deve-se evitar o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos, pois existem relatos de piora de quadros psicóticos em pacientes em uso de corticosteróides.[23]

Doença arterial coronária e depressão

Depressão como fator de risco para doença arterial coronária

Tabagismo, diabete melito e hipertensão arterial sistêmica têm sido considerados os principais fatores de risco para DAC.[24] Em 1987, uma metanálise de estudos publicados entre 1945 e 1985 sobre preditores psicossociais da DAC concluiu que a depressão é o principal fator de risco psicossocial para a doença cardiovascular.[25]

Desde então, vários estudos têm confirmado que a depressão aumenta a incidência, a morbidade e a mortalidade associadas à DAC.[26-30] Esses estudos foram realizados com indivíduos inicialmente hígidos, sem nenhuma evidência de DAC, agrupados de acordo com a presença/ausência de depressão, e seguidos a longo prazo para registro de eventos cardíacos, como angina, IAM e mortalidade cardiovascular. Conforme dados desses estudos, o risco relativo de surgimento de DAC em pacientes deprimidos, quando comparados aos pacientes sem depressão, varia entre 1,5 a 4,5. Dada sua relevância, descreveremos alguns deles.

Anda et al.[28] avaliaram 2.832 indivíduos com idade superior a 45 anos, sem evidências de DAC e os acompanharam por doze anos. Os resultados mostraram que, mesmo controlando para fatores de risco tradicionais de doença cardiovascular, indivíduos saudáveis que apresentaram grau elevado de depressão de acordo com o General Well-Being Schedule tinham risco 1,5 (IC = 1,0-2,3) vezes maior de desenvolver DAC e risco 1,6 (IC = 1,1-2,4) para morte de causa cardiovascular. Aromaa et al.[29] relataram o seguimento de 5.355 indivíduos com idades de 40 a 64 anos, por cerca de seis anos e meio. O risco de desenvolver DAC naqueles com depressão foi de 3,5 (IC = 1,8-6,7) vezes maior nos homens e 2,6 (IC = 1,1-6) vezes maior nas mulheres, considerando idade, nível educacional e fatores de risco tradicionais. Em outro estudo prospectivo com seguimento de 27 anos, Barefoot e Schroll[26] avaliaram 730 indivíduos nascidos na Dinamarca. Depois de controlar para outros fatores de risco, os investigadores encontraram um risco 65% maior de desenvolvimento de doença isquêmica cardíaca em indivíduos deprimidos de acordo com o *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*.

No *Epidemiologic Catchment Area Study*, Pratt et al.[30] acompanharam por treze anos 1.551 indivíduos inicialmente sem doenças clínicas. Nesse estudo, o diagnóstico inicial de depressão maior aumentou o risco de IAM em mais de quatro vezes, após controle para fatores de risco clínicos e outros diagnósticos psiquiátricos. Ford et al.[31] acompanharam 1.198 estudantes de medicina do sexo masculino por 35 anos. Aqueles que inicialmente se auto-avaliaram como deprimidos, apresentaram risco 2,1 (IC = 1,2-3,3) vezes maior para a ocorrência de IAM que aqueles que se auto-avaliaram sem depressão. Em 2001, Penninx et al.[32] publicaram um estudo realizado na Holanda, onde acompanharam 2.847 indivíduos com idade entre 55 e 85 anos por um período de 4 anos. Indivíduos com presença inicial de depressão maior, caracterizada a partir do uso da Center for Epidemiological Studies-Depression Scale, apresentaram risco 3,9 (IC = 1,4-10,9) vezes maior para apresentar morte cardiovascular que aqueles sem depressão. Da mesma forma, Everson et al.,[33] no estudo Kuoppio Ischemic Heart Disease, acompanharam 2.428 homens finlandeses por um período de seis anos. Homens sem nenhuma história prévia de angina ou IAM, que tivessem índices elevados de desesperança, apresentaram maior risco de IAM, controlando-se para outros fatores de risco biológicos, comportamentais e sociais.

Apenas uma minoria dos estudos[34,35] não encontrou aumento do risco para DAC em indivíduos com depressão.

As primeiras metanálises dos estudos publicados indicam um aumento de aproximadamente 60% no risco de ocorrência de DAC em indivíduos com depressão.[36,37] Embora esse impacto não seja tão grande como o do tabagismo, que aumenta o risco em aproximadamente três vezes, os autores concluem que a depressão é um fator preditivo para a ocorrência de DAC.

Um estudo de metanálise mais recente, com onze estudos observacionais prospectivos, concluiu que a depressão se associou a um risco relativo de 1,81 (95% CI 1,53-2,15) para incidência de doença coronária.[38] Os autores criticam a falta de padronização em relação ao controle para outros fatores de risco e ressaltam que estudos que não ajustaram seus resultados para outros fatores de risco apresentaram um menor risco cardiovascular associado à depressão.

No entanto, em 2004, Yusuf et al.[39] publicaram um extenso estudo caso-controle que incluiu 29 mil indivíduos de 262 centros em 52 países. Houve uma importante e clara associação entre fatores psicossociais, como estresse e depressão, e risco de infarto agudo do miocárdio, com risco relativo de 2,51 (99% CI 2,15-2,93).

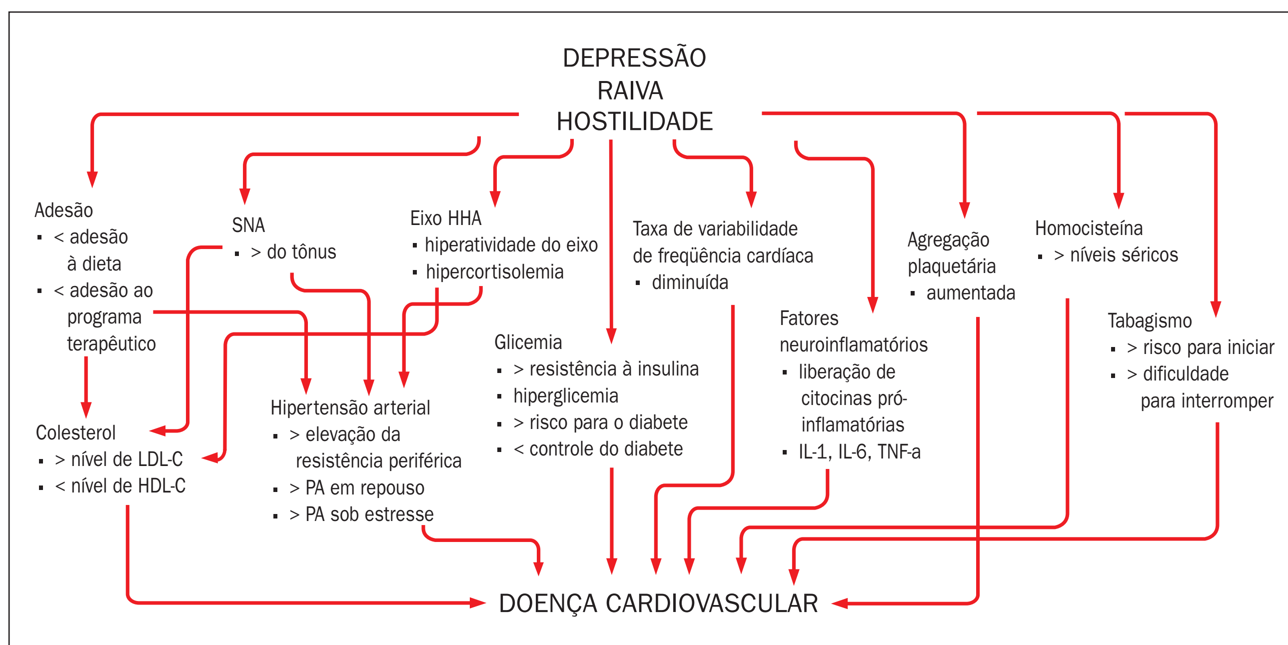


Figura 1. Fisiopatologia da associação entre depressão, raiva, hostilidade e doença cardiovascular.

A análise de um subgrupo desse estudo,[40] que incluiu 11.119 pacientes com um primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio e 13.648 indivíduos controle, mostrou que essa associação está presente independentemente da raça étnica, sexo ou das diferentes regiões geográficas analisadas, confirmando de forma consistente sua existência.

Depressão após manifestação de doença arterial coronária

Assim como a depressão aumenta o risco de ocorrência de DAC em indivíduos sem evidências clínicas de doença, a depressão piora o prognóstico cardiovascular em indivíduos com diagnóstico preestabelecido de DAC. Carney et al.,[41] em seu clássico trabalho de 1988, estudaram 52 pacientes que apresentavam DAC confirmada por angiografia. Pacientes com depressão maior tiveram chance duas vezes e meia superiores de desenvolver complicações cardíacas sérias nos doze meses seguintes, e a depressão maior foi o fator com maior valor preditivo. De acordo com o *Cardiac Arrhythmia Pilot Study*,[42] a depressão foi associada a uma sobrevida significativamente menor em um período de um ano em pacientes com arritmia ventricular pós-IAM.

Vários estudos demonstraram que a presença de depressão em pacientes na fase aguda de infarto do miocárdio durante ou logo após a internação aumenta duas a três vezes o risco de morte ou de eventos cardíacos não-fatais.[43-45] Dentre esses estudos, os desenvolvidos pelo grupo de Frasure-Smith[43,45] foram provavelmente os mais importantes. Foram realizadas avaliações psiquiátricas estruturadas em 222 pacientes, cinco a quinze dias após o IAM. Os pacientes foram contatados novamente após seis, doze e dezoito meses. Cerca de 16% dos pacientes apresentavam depressão maior enquanto hospitalizados na fase aguda do infarto. Em seis meses, a taxa de mortalidade nos pacientes deprimidos foi de aproximadamente 17%, em comparação com apenas 3% nos não-deprimidos. Controlando-se para outros fatores de risco, os pacientes deprimidos apresentavam taxa de mortalidade 4 vezes superior a dos não-deprimidos. O impacto negativo se prolongou pelo menos até os dezoito meses iniciais de seguimento desses pacientes.

Nicholson et al.,[38] em 2006, em trabalho de metanálise com 34 estudos prospectivos, relataram um risco relativo de 1,80 (1,50-2,15) para complicações cardíacas em indivíduos com coronariopatia já estabelecida.[38]

Fisiopatologia

Vários mecanismos fisiopatológicos explicam a associação entre depressão e DAC (Figura 1). Doenças cardiovasculares, assim como outras doenças clínicas crônicas, podem causar sintomas depressivos ou até mesmo depressão maior em razão do impacto psicológico da doença. Além disso, a depressão pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de DAC, afetando a regulação de funções cardiovasculares, promovendo comportamentos de risco para doença coronária (como tabagismo

e sedentarismo) e diminuindo a aderência ao tratamento. Por fim, a associação entre DAC e depressão pode estar relacionada a causas comuns às duas doenças ou a um fator genético comum.

Vários fatores já foram identificados como possíveis mecanismos para explicar essa associação: hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento do tônus simpático e diminuição do tônus vagal, hiper-reatividade plaquetária, redução da variabilidade da freqüência cardíaca, diminuição do limiar para fibrilação ventricular, alterações imunológicas e fatores genéticos.

Depressão e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Vários estudos documentam a existência de uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com depressão maior. Descreve-se um aumento da concentração de hormônio liberador de corticotropina (CRH) no líquor, achatamento da resposta do ACTH ao estímulo com CRH, ausência de supressão da secreção de cortisol após administração de dexametasona, hipercortisolemia, aumento da hipófise e das glândulas supra-renais, bem como evidências de número aumentado de neurônios hipotalâmicos produtores de CRH em tecidos necropsiados de pacientes deprimidos.[46]

Parece haver um defeito no mecanismo de *feedback* negativo do cortisol sobre a secreção de hormônio liberador de corticotropina (CRH), facilitando a manutenção dos níveis elevados de cortisol e a hiperatividade do eixo (Figura 2). A hipersecreção de CRH aumenta a liberação e o *turnover* de noradrenalina e dopamina em várias regiões do cérebro, e eleva também as concentrações extracelulares de serotonina no hipotálamo induzindo, dessa forma, a alterações comportamentais associadas à depressão e à ansiedade.

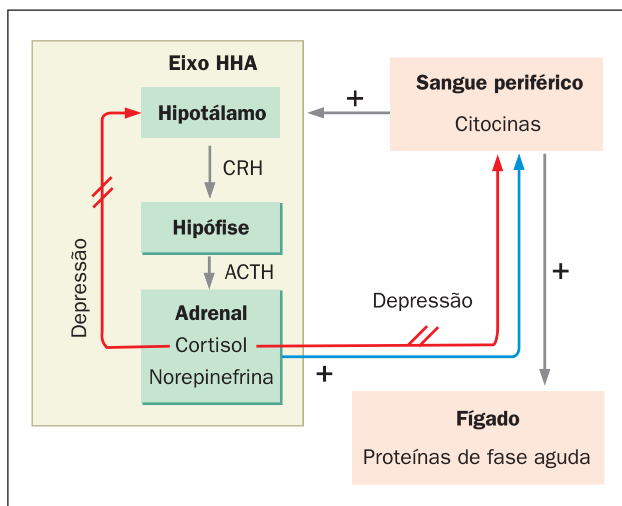


Figura 2. Depressão e atividade neuroumoral.
HHA = hipotálamo-hipófise-adrenal.

A hiperatividade do eixo, por sua vez, está relacionada a vários fatores de risco como obesidade central, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento da pressão arterial e da freqüência cardíaca. De fato, a presença de altas concentrações de cortisol no período da manhã foi correlacionada com aterosclerose coronária em homens jovens e de meia-idade.[46]

Além do cortisol, a desregulação do sistema simpático-adrenal pode levar ao aumento da liberação de catecolaminas pelas adrenais. Hipersecreção de noradrenalina em pacientes deprimidos tem sido demonstrada pelo aumento plasmático de noradrenalina e de seus metabólitos e pela concentração elevada de noradrenalina urinária. A hiperatividade simpática pode contribuir para o desenvolvimento de DAC mediante os efeitos das catecolaminas sobre o coração, vasos sangüíneos e plaquetas. Em indivíduos com doença isquêmica cardíaca, a depressão pode aumentar o risco de morte súbita por arritmias ventriculares, em decorrência de hiperativação simpática.[46]

Depressão e variabilidade da freqüência cardíaca

A variabilidade da freqüência cardíaca é a medida do desvio-padrão de sucessivos intervalos entre duas ondas R consecutivas no eletrocardiograma em ritmo sinusal. A variabilidade da freqüência cardíaca reflete a inter-relação e o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático sobre o marca-passo cardíaco. Um alto grau de variabilidade da freqüência cardíaca é observado em corações normais. Há evidências de que pacientes deprimidos apresentam redução da variabilidade da freqüência cardíaca[46] como conseqüência da perda de regulação do sistema nervoso autônomo. Pacientes tratados com sertralina para depressão pós-síndrome coronária aguda apresentaram maior taxa de variabilidade de freqüência cardíaca do que aqueles tratados com placebo.[47]

Depressão e ativação plaquetária

Os efeitos adversos da depressão nas doenças cardiovasculares também podem ser mediados por mecanismos plaquetários. As plaquetas têm um papel central na hemostasia e no desenvolvimento de aterosclerose, de trombose e de síndromes coronárias agudas por meio de sua interação com componentes subendoteliais dos vasos lesados e com os fatores de coagulação plasmáticos. Alguns estudos demonstraram que indivíduos deprimidos podem ter ativação e resposta plaquetária aumentadas. A maior suscetibilidade à ativação plaquetária pode ser, pelo menos em parte, um dos fatores a aumentar a vulnerabilidade de pacientes deprimidos à DAC.[46]

Depressão e alterações neuroimunológicas

Evidências recentes sugerem que alterações inflamatórias podem contribuir no desenvolvimento da DAC. Da mesma forma, várias alterações imunes, como redução da atividade fagocítica dos neutrófilos, aumento dos marcadores de resposta humoral, aumento de proteínas de fase aguda e de várias citocinas, principalmente da interleucina-6 (IL-6), foram descritas em indivíduos deprimidos. Miller et al.[48] demonstraram que pacientes com depressão apresentavam níveis mais elevados de interleucina-6 e proteína C-reativa, fatores inflamatórios associados a uma maior morbidade cardiovascular.

Tratamento

O tratamento de pacientes deprimidos com DAC pode ser efetuado mediante o uso de medicações antidepressivas, terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia interpessoal ou eletroconvulsoterapia. Preconiza-se o uso de antidepressivos isoladamente como tratamento inicial em pacientes com depressão maior. Psicoterapia ou uso de antidepressivos são indicados nos casos de depressão leve a moderada e, nesses pacientes, não parece haver preditores de qual o melhor tratamento para cada caso individualmente. É importante assegurar que o paciente tenha um acompanhamento regular que inclui a adesão e o controle da resposta ao tratamento.

No entanto, poucos estudos analisaram a eficácia de medicamentos antidepressivos em pacientes cardiopatas. Pelo contrário, pacientes com cardiopatia são geralmente excluídos de estudos que investigam a eficácia de antidepressivos. Nos últimos anos, o tema vem recebendo atenção de vários centros de pesquisa e alguns estudos com metodologia adequada foram publicados.

Dois grandes estudos, o Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trail (SADHART) e o Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD), investigaram o tratamento da depressão em cardiopatas. O estudo SADHART[49] comparou os efeitos da sertralina e placebo por 24 meses em pacientes com depressão maior e angina instável ou infarto agudo do miocárdio recente e mostrou uma redução na tendência de eventos adversos graves (morte, re-hospitalização por infarto, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou angina) nos pacientes tratados com sertralina. Além disso, esse estudo demonstrou segurança no uso da sertralina em pacientes com síndrome coronária aguda, pois não houve aumento da ocorrência de arritmias ou de alterações da função ventricular nos pacientes tratados. O estudo ENRICHD[50] foi o primeiro estudo clínico que avaliou pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com depressão clínica ou com baixo suporte social submetidos a terapia cognitivo-comportamental e mostrou redução significativa do quadro depressivo quando comparado ao tratamento convencional. No entanto, a terapia cognitivo-comportamental não reduziu de forma estatisticamente significativa as taxas de mortalidade ou de recorrência de eventos cardíacos no grupo tratado.

Antidepressivos

Várias classes de agentes antidepressivos mostraram-se eficazes no tratamento da depressão. O objetivo principal na escolha do tratamento ideal da depressão em pacientes cardiopatas é a avaliação dos perfis de efeitos colaterais de cada agente que assume particular interesse nesta população específica (Tabelas III e IV).

Os antidepressivos tricíclicos freqüentemente causam hipotensão arterial e a gravidade da hipotensão ortostática pode estar exacerbada pelas medicações utilizadas no tratamento da cardiopatia. Além disso, os tricíclicos apresentam similaridades com os antiarrítmicos do grupo IA e podem induzir ao aparecimento de arritmias graves, prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de morte súbita quando utilizados em altas doses (acima de 100 mg de amitriptilina ou equivalente).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e excitalopram) trouxeram grande contribuição para o tratamento da depressão em pacientes com DAC, pois possuem menos efeitos colaterais e menor risco de superdosagem. Sua ação consiste no bloqueio da ação da bomba de recaptação pré-sináptica da serotonina, au-

Tabela III. Dosagem dos antidepressivos

Agente (mg/dia)	Dose inicial (mg/dia)	Dose usual
Amitriptilina	25-50	100-300
Bupropiona	75-150	300-450
Bupropiona SR	100	300-400
Citalopram	10-20	20-60
Clomipramina	25	100-250
Duloxetina	30	60-120
Escitalopram	10	10-20
Fluoxetina	10-20	20-60
Imipramina	25-50	100-300
Mirtazapina	15	15-45
Nortriptilina	25	50-200
Paroxetina	10-20	20-60
Sertralina	50	50-200
Tranilcipromina	10	30-60
Trazodona	50	75-300
Venlafaxina	37,5	75-300
Venlafaxina SR	37,5	75-300

Tabela IV. Efeitos colaterais dos antidepressivos

Droga	Anticolinérgico	Tontura	Insônia/ agitação	Hipotensão ortostática	Arritmia	Alterações GI	Ganho de peso
Amitriptilina	4+	4+	0	4+	3+	0	4+
Bupropiona	0	0	2+	0	1+	1+	0
Bupropiona SR	0	0	1+	0	1+	1+	0
Citalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Clomipramina	3+	3+	4+	2+	2+	3+	3+
Duloxetina	0	0	2+	0	0	3+	0
Escitalopram	0	0	1+	0	0	3+	0
Fluoxetina	0	0	2+	0	0	3+	0
Imipramina	3+	3+	1+	4+	3+	1+	3+
Mirtazapina	1+	4+	0	0	0	0	4+
Nortriptilina	1+	1+	0	2+	2+	0	1+
Paroxetina	1+	1+	1+	0	0	3+	0
Sertralina	0	0	2+	0	0	3+	0
Trazodona	0	4+	0	1+	1+	1+	1+
Venlafaxina	0	0	2+	0	0	3+	0
Venlafaxina SR	0	0	2+	0	0	1+	0

mentando assim a quantidade de serotonina disponível na sinapse e a ocupação dos receptores pós-sinápticos de serotonina. Dessa forma, o início da ação antidepressiva só ocorre três a seis semanas após o início do tratamento. Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, não possuem efeito semelhante à quinidina e tendem a não causar hipotensão postural. A paroxetina foi associada a um aumento da taxa de variabilidade de freqüência cardíaca, o que *a priori* deve melhorar o prognóstico cardiovascular.[51]

No entanto, deve-se ter em mente que a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina podem inibir a atividade do citocromo p450, podendo, assim, ter maior potencial na interação com outros agentes. Outros efeitos colaterais dos ISRS incluem agitação, insônia, cefaléia, sintomas gastrointestinais e disfunção sexual. Os ISRS não devem ser utilizados em associação com os inibidores da monoaminoxidase pela possibilidade de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, caracterizada por agitação, hipertermia, sudorese profusa, taquicardia e distúrbios neuromusculares, podendo ser fatal.

Três antidepressivos possuem ação noradrenérgica e serotonérgica sem os efeitos cardiovasculares dos antidepressivos tricíclicos: a venlafaxina, a mirtazapina e a duloxetina. A venlafaxina também possui ação sobre a dopamina em doses mais elevadas. Seus principais efeitos colaterais são náuseas, tontura, insônia, sedação e obstipação intestinal. Pode eventualmente aumentar a pressão arterial e recomenda-se atenção especial em relação ao uso em pacientes com hipertireoidismo, insuficiência cardíaca e IAM recente. O efeito na pressão arterial passa a ser significativo principalmente com doses acima de 200 mg/dia. A mirtazapina pode apresentar efeito bloqueador α-1-adrenérgico periférico, causando hipotensão postural. Pode causar sedação excessiva e aumento do apetite. A duloxetina, conforme indica a maioria dos estudos, não apresenta efeito significativo sobre a pressão arterial ou a freqüência cardíaca. Como mais estudos ainda são necessários, recomenda-se controle rigoroso da pressão arterial e freqüência cardíaca em cardiopatas. É contra-indicada para pacientes hepatopatas.

A bupropiona apresenta raros efeitos colaterais, não está associada a ganho de peso e parece ser particularmente eficaz em pacientes letárgicos.

A trazodona é um derivado triazoleperideno não relacionado aos tricíclicos, tetracíclicos, inibidores da monoaminoxidase ou aos inibidores de recaptação da serotonina. Apresenta mínimos efeitos cardiovasculares, não possui efeito quinidina-símile, anticolinérgico ou potencializador de catecolaminas. Possui efeito bloqueador α-adrenérgico. Pode bloquear a resposta pressora à norepinefrina e diminuir a pressão arterial sistêmica. Hipotensão postural tende a ocorrer em 5% dos pacientes, podendo acarretar quedas e síncopes. Como a trazodona pode potencializar a hipotensão postural causada por agentes anti-hipertensivos, recomenda-se monitoramento e reavaliação da dose necessária do anti-hipertensivo. Não apresenta significativo efeito pró-arrítmico, embora casos de arritmia tenham sido descritos com o uso em cardiopatas. Pode produzir mínimo prolongamento do intervalo QT e redução da freqüência cardíaca.

Os inibidores da monoaminoxidase (MAO) podem causar hipotensão ortostática e acarretar crises hipertensivas se associados a agentes simpaticomiméticos ou alimentos ricos em tiramina (queijos, vinhos e outros). Deste grupo farmacológico, o inibidor reversível da MAO, a moclobemida, não apresenta efeitos cardiovasculares significativos e o risco de crise hipertensiva é relativamente baixo.

Insuficiência cardíaca e depressão

A associação com insuficiência cardíaca (IC) foi menos pesquisada, mas vários estudos publicados na última década mostram aumento da prevalência de depressão nesses pacientes.[52,53] Essa prevalência varia de acordo com a população estudada, com os métodos utilizados no diagnóstico da depressão e com a classe funcional da IC. Os primeiros estudos foram realizados em cardiopatas com indicação de transplante cardíaco. Nesse grupo de pacientes, foram observadas taxas elevadas de ansiedade e depressão provavelmente relacionadas à gravidade da IC, à insegurança e ao rigor nos critérios de escolha.[54] Pesquisas recentes mostraram que as taxas de depressão variam de acordo com a gravidade da cardiopatia[47] e com o momento da avaliação (paciente ambulatorial ou hospitalizado) e está associada a níveis elevados de morbidade e incapacidade funcional.

A maioria dos estudos foi realizada em pacientes hospitalizados por infarto agudo do miocárdio, angina instável ou para realização de cineangiocoronariografia, e mostram taxas de 16% a 23% de depressão maior.[46] No entanto, os pacientes com IC apresentam taxas mais elevadas, que variam de 13% a 42%[55-57] nos pacientes ambulatoriais, e de 14% a 78% em pacientes hospitalizados.[58,59] Assim como na população geral, a depressão em pacientes com IC parece ser mais freqüente em mulheres do que em homens, respectivamente 47% e 36%, embora a proporção não seja próxima a duas mulheres para um homem como o encontrado na população geral.[60]

Depressão e prognóstico da insuficiência cardíaca

Idosos ambulatoriais com sintomas de IC e com depressão clínica de acordo com o *Mental Health Index Scale*, em um período de seis anos de evolução, apresentaram mortalidade três vezes maior do que aqueles que não apresentavam depressão.[61] Pacientes com IC e depressão têm uma chance duas vezes e meia maior de reinternação hospitalar durante um ano e têm maior taxa de mortalidade no ano que se segue à internação.[62]

Fisiopatologia

Pouco se sabe sobre a fisiopatologia da depressão associada à insuficiência cardíaca. Em nosso grupo, Alves et al.[63] encontraram uma associação entre a presença de sintomas depressivos e a diminuição do fluxo sangüíneo cerebral em idosos com IC nas regiões anteriores do hipocampo e do giro para-hipocampal esquerdo e nas regiões posteriores do giro para-hipocampal e no hipocampo direito (Figura 3).[63] Almeida et al.,[64] avaliando imagens de ressonância magnética em T2, encontraram uma correlação direta entre a hiperintensidade de sinal na substância branca na região frontal periventricular e a pontuação na escala de Hamilton (Figura 4). Esses achados sugerem que a depressão associada à IC pode ter origem vascular, o que no entanto requer estudos confirmatórios.

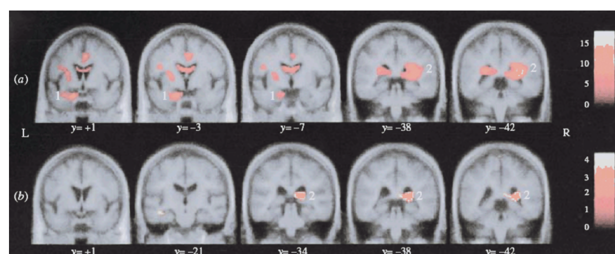


Figura 3. A: mapeamento estatístico paramétrico mostrando diferenças de fluxo sangüíneo cerebral regional (ANOVA) entre pacientes com transtorno depressivo maior e insuficiência cardíaca, pacientes com insuficiência cardíaca sem transtorno depressivo maior e controles normais, com um $Z > 2{,}55$ como ponto de corte (correspondendo a $p < 0{,}005$, não corrigido para comparações múltiplas). Achados significativos são apresentados superpostos a cortes coronais de uma imagem de ressonância magnética nuclear. Os valores de Y associados com cada corte representam coordenadas no eixo Y. Dois *clusters* de voxel são mostrados nas regiões temporais mediais onde as diferenças da captação do marcador foram postuladas *a priori*, envolvendo, respectivamente, o giro para-hipocampal anterior esquerdo e o hipocampo (marcado com número 1 em branco) e o hipocampo posterior direito e o giro para-hipocampal direito (marcado com número 2). As diferenças nos dois *clusters* permaneceram significativas após a correção para múltiplas comparações ($p < 0{,}05$). Testes t *post-hoc* não-pareados mostraram que os valores de captação do marcador naqueles *clusters* foram significativamente reduzidos no grupo com insuficiência cardíaca e transtorno depressivo maior comparado tanto com o grupo com insuficiência cardíaca sem transtorno depressivo maior como com os controles normais. B: local de correlação linear negativa entre a escala de Hamilton para depressão e o fluxo sangüíneo regional cerebral no grupo incluindo todos os pacientes com insuficiência cardíaca com o corte de $Z > 2{,}55$. Um *cluster* com significado estatístico ($p < 0{,}05$, corrigido para comparações múltiplas) é visto na região temporal direita onde as reduções do fluxo sangüíneo regional cerebral foram detectadas nos pacientes com insuficiência cardíaca e transtorno depressivo maior comparados com os dois outros grupos. L: esquerda; R: direita.

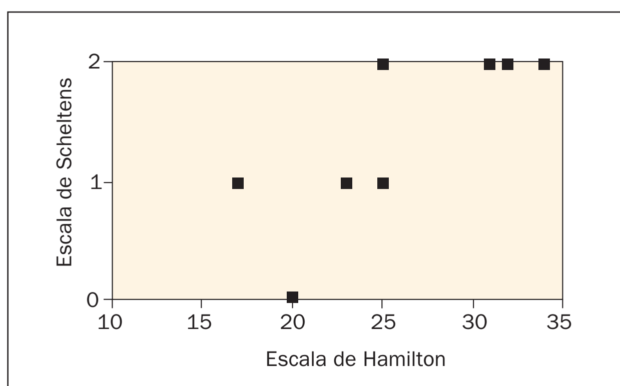


Figura 4. Distribuição dos escores nas escalas de Hamilton e de Scheltens em pacientes com insuficiência cardíaca e depressão maior para a região frontal periventricular. A correlação entre a gravidade dos sintomas depressivos e a gravidade dos escores na escala de Scheltens foi estatisticamente significativa nessa região (coeficiente de correlação = 0,79; p = 0,016, incluindo a idade com covariável confundidora). Os escores para ambos os hemisférios cerebrais nas escalas de Scheltens foram iguais.

Recentemente, alguns centros passaram a investigar fatores que pudessem explicar a associação entre depressão e IC e, possivelmente, o pior prognóstico nos casos com essa associação.

Andrei et al. investigaram a associação entre fatores inflamatórios e depressão em idosos com IC. Nesse estudo, idosos com IC e depressão (DSM-IV) apresentaram níveis significativamente mais elevados de proteína C-reativa (PCR) do que idosos sem IC e depressão. Não se encontrou diferença entre os níveis de PCR entre idosos com IC sem depressão e idosos sem depressão e sem IC. Portanto, um estado inflamatório mais intenso poderia ser um dos meios pelos quais a depressão acarreta pior prognóstico aos idosos com IC.[53] Um estudo recente relatou uma associação entre a presença de depressão clínica, avaliada pela escala HAM-D-21 e a diminuição da taxa de variabilidade de freqüência cardíaca,[59] alteração que tem sido associada a maior mortalidade em pacientes com IC.

Pacientes com IC e depressão clínica avaliada pelas escalas de Zung e de Beck para depressão também apresentaram pior desempenho no teste de seis minutos e níveis mais elevados de fator natriurético cerebral (BNP) quando comparados com pacientes com IC sem depressão.[58] Pontuação elevada na escala de depressão de Zung e níveis elevados de BNP apresentaram significativo valor preditivo para a ocorrência de eventos cardíacos adversos em um período de seis meses de evolução.[58]

Tratamento

Recentemente, alguns autores passaram a dar atenção ao tratamento da depressão em pacientes com IC.[65] Em nosso grupo, Alves et al. realizaram tratamento antidepressivo em dezoito idosos com transtorno depressivo maior e IC. O tratamento não se associou com complicações clínicas, mas, sim, com significativa melhora do desempenho cognitivo.[66] Sabe-se que o uso de inibidores de recaptação de serotonina não alteram a função ventricular. Os antidepressivos tricíclicos, no entanto, são responsáveis por importantes sintomas de hipotensão postural e podem desencadear arritmias, que podem agravar o quadro clínico. Alguns trabalhos procuram analisar o resultado do tratamento medicamentoso antidepressivo em cardiopatas; entretanto, eles não são específicos para pacientes com IC, sendo desconhecida a influência da terapêutica antidepressiva, bem como a resposta ao tratamento nesses pacientes. Trata-se de uma área promissora, na qual grandes benefícios poderão ser oferecidos aos pacientes.

Raiva, hostilidade, irritabilidade e doença arterial coronária

Relacionar emoções com funções cardíacas constitui um procedimento que remonta há mais de cem anos. Sir William Osler descreveu, em 1892, pacientes portadores de doença coronária como pessoas que trabalhavam em sua capacidade máxima, buscando incessantemente sucesso na vida comercial, profissional ou política.[67] Talvez o maior progresso na direção de uma integração de fatores psicológicos como contribuintes para o desenvolvimento de DAC tenha vindo do trabalho de dois cardiologistas, Meyer Friedman e Ray Rosenman. Baseados na observação clínica de centenas de pacientes com padrões recorrentes de discurso e comportamento, estes autores definiram o padrão de comportamento de tipo A, que se relacionaria à presença de doença coronária.

Friedman conceituou o padrão de comportamento de tipo A como "um complexo característico ação-emoção que é exibido por aqueles indivíduos que estão engajados em uma luta crônica para obter um número ilimitado de coisas pouco definíveis no seu ambiente no menor período de tempo e, se possível, contra os esforços opostos de outras coisas ou pessoas no mesmo ambiente".[68]

O padrão de comportamento de tipo A é caracterizado por elevada competitividade, agressividade, impaciência, inquietação, hiperalerta, tensão da musculatura facial, discurso explosivo e uma sensação crônica de urgência de tempo que leva à aceleração do pensamento e das ações. Pessoas que manifestam esse tipo de comportamento são chamadas de indivíduos do tipo A, e aqueles que apresentam o estilo oposto de

comportamento, que são relaxados, não-apressados, tolerantes e facilmente satisfeitos, são designados indivíduos de tipo B. O diagnóstico de padrão de comportamento de tipo A pode ser feito com questionários auto-aplicáveis e/ou com entrevista estruturada, na qual o conteúdo e a maneira como são dadas as respostas são importantes.

A associação entre o padrão de comportamento de tipo A e DAC tem sido investigada por mais de três décadas. O primeiro estudo epidemiológico prospectivo, realizado em 1960, foi o Western Collaborative Group Study,[69] que avaliou 3.154 homens, com média de seguimento de oito anos e meio. Os resultados finais demonstraram que homens com padrão de comportamento de tipo A apresentavam 2,37 vezes mais chance de desenvolver DAC que os homens com padrão de comportamento de tipo B. Nesse estudo, confirmou-se também a existência de uma relação entre padrão de comportamento de tipo A e maior prevalência de fatores de risco clássicos para DAC (hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia e tabagismo). No entanto, a análise estatística mostrou que o padrão de comportamento de tipo A era um fator de risco independente dos fatores clássicos para DAC.[70]

Outro importante estudo prospectivo, o *Framingham Heart Study*, avaliou 1.674 indivíduos sem evidências de DAC. Após um seguimento de oito anos, mostrou que mulheres com padrão de comportamento de tipo A desenvolveram duas vezes mais DAC e três vezes mais angina que as mulheres com padrão de comportamento de tipo B. Os homens que exibiam padrão de comportamento de tipo A apresentaram duas vezes mais DAC que aqueles com padrão de tipo B.[67] Embora ainda existam estudos recentes indicando que o padrão A de comportamento aumenta o risco para a ocorrência de DAC,[71] a partir da década de 1980, vários estudos não reproduziram os achados iniciais.

Um estudo realizado com 862 pacientes pós-infarto agudo do miocárdio demonstrou que o padrão de comportamento de tipo A pode ser alterado em uma considerável parcela desses pacientes, mediante aconselhamento comportamental. Essa modificação promoveu uma redução de 50% na taxa de recorrência de eventos cardíacos.[68] No entanto, vários pesquisadores não conseguiram reproduzir esses achados e outros demonstraram que, uma vez presente a DAC, o padrão de comportamento de tipo A não aumenta o risco de eventos cardíacos.[25,72-74]

As controvérsias são algumas vezes atribuídas a problemas metodológicos e conceituais, principalmente na definição do constructo de padrão de comportamento de tipo A. Alguns pesquisadores apontam para a possível relação que certos aspectos particulares do padrão de comportamento de tipo A podem ter com a DAC. A hostilidade parece ser um dos subcomponentes do padrão de comportamento de tipo A que mais fortemente se correlaciona com DAC.

Raiva, hostilidade, irritabilidade e incidência da doença arterial coronária

Na década de 1980, níveis elevados de hostilidade, até então considerados apenas como um aspecto do padrão A de comportamento, foram associados a um maior risco de ocorrência de DAC, independente do padrão A de comportamento.[75,76] O risco relativo para indivíduos com elevada hostilidade gira em torno de 1,5 para IAM ou morte por DAC.[77] Além da associação com elevados níveis de hostilidade expressa, a DAC também foi associada a elevados níveis de hostilidade sentida ou experimentada (*experiential*).[78] Se, por um lado, o excesso de hostilidade foi associado a um maior risco de DAC, por outro, a excessiva inibição da hostilidade também foi. Haynes et al.[67] acompanharam de modo prospectivo, por oito anos, 1.674 indivíduos do *Framingham Heart Study*. Os indivíduos que inicialmente tinham inibição para expressar a hostilidade (*suppressed hostility*) apresentaram risco significativamente maior de desenvolver DAC. Em outro estudo realizado na Inglaterra, com 2.890 indivíduos, a presença de excessiva inibição da raiva (*supressed anger*) foi associada a um risco 1,7 vez maior de ocorrência de DAC.[79] Se, por um lado, a hostilidade tem sido associada a um maior risco cardiovascular, por outro, a presença de bom humor foi associada a um menor risco cardiovascular.[80]

Além da hostilidade, raiva também foi associada à DAC. Kawachi et al.[81] acompanharam 1.305 indivíduos por sete anos e observaram que os pacientes que inicialmente tinham elevados níveis de raiva apresentaram risco 3,17 vezes maior de ocorrência de IAM ou morte por DAC. Um período em torno de uma hora após um ataque ou crise de raiva foi associado a um risco nove vezes maior de ocorrência de IAM.[82]

Embora, na década de 1980, alguns autores defendessem a hipótese de que a hostilidade fosse conseqüência da DAC,[83] a maioria dos estudos tem indicado o contrário. Até o momento, cerca de quarenta estudos investigaram a associação entre hostilidade e DAC. Estudos de metanálise têm confirmado esta associação,[84] embora um deles tenha concluído que o impacto da hostilidade não seria suficientemente importante para ser valorizado clinicamente.[85] Entretanto, essa conclusão nos parece equivocada. Ao calcular o risco relativo, os pesquisadores ajustaram para a ocorrência de outros fatores de risco como hipertensão, colesterol, tabagismo, para que se obtenha o risco cardiovascular associado à excessiva raiva ou à hostilidade, independente dos outros fatores de risco. No entanto, na vida real, os fatores não são tão facilmente manipuláveis e evidências demonstram que a raiva e a hostilidade aumentam o risco cardiovascular, não apenas de modo independente, como também por meio de outros fatores de risco (ver item Fisiopatologia). Por exemplo, elevados níveis de raiva foram associados a um risco quatro vezes

maior de apresentar níveis baixos de HDL-colesterol e um risco quase cinco vezes maior de apresentar níveis elevados de LDL-colesterol.[86]

Recentemente, a ansiedade também foi associada à insuficiência coronária. Frasure-Smith[87] e Lesperance acompanharam por dois anos 804 pacientes com insuficiência coronária estável por dois anos. Na avaliação inicial, houve maior prevalência de depressão maior e de ansiedade quando o grupo foi comparado com a população geral (7,1% com depressão maior e 5,3% de distúrbio de ansiedade generalizado). Em ambas as condições, houve aumento do risco de aproximadamente duas vezes de ocorrência de eventos cardíacos maiores (IAM, morte e revascularização miocárdica). Shen et al.[88] estudaram 735 homens, com idade média de sessenta anos, sem antecedentes de doença coronária ou diabete melito e mostraram que os indivíduos com características ansiosas tinham maior risco de apresentar IAM em doze meses, mesmo após ajuste para pressão arterial sistólica, índice de massa corpórea, HDL-colesterol, glicemia de jejum, idade, estado civil e outros fatores psicossociais.

Raiva, hostilidade, irritabilidade e prognóstico da doença arterial coronária

Além de aumentar o risco de ocorrência de DAC, níveis elevados de hostilidade também foram associados a uma maior gravidade da aterosclerose coronária.[89,90] Em um estudo prospectivo de três anos, realizado com 3.750 indivíduos, na Finlândia, aqueles com hipertensão arterial que apresentavam elevados níveis de hostilidade tiveram um risco doze vezes maior de ocorrência de IAM, quando comparados com hipertensos sem níveis elevados de hostilidade.[91] Níveis elevados de hostilidade foram associados a um risco em torno de duas vezes maior de ocorrência de IAM em portadores de doença arterial coronária.[92] Após a ocorrência de um evento cardíaco, indivíduos com elevada hostilidade apresentaram uma taxa de mortalidade cinco vezes maior que aqueles sem níveis elevados de hostilidade.[93] Níveis elevados de raiva interiorizada (*anger-in*) também foram associados a maior gravidade de ateromatose coronária.[90]

Fisiopatologia

A hostilidade pode aumentar a incidência de DAC por meio da associação com fatores de risco para doença cardiovascular (Figura 1). Níveis elevados de hostilidade foram associados à hipertensão arterial[94,95] e ao aumento da freqüência cardíaca.[96] Deve-se notar que a inibição da expressão da hostilidade também foi associada a níveis mais elevados de pressão arterial.[97]

Siegler et al.[98] acompanharam de forma prospectiva adolescentes por um período de 21 a 23 anos e observaram que níveis elevados de hostilidade na adolescência estavam associados a um maior risco de ocorrência de tabagismo, hipercolesterolemia e aumento do índice de massa corpórea. Outros estudos também mostraram que indivíduos com elevada hostilidade apresentavam maiores níveis glicêmicos, hipertrigliceridemia,[92,99] hipercolesterolemia[100] e maior dificuldade em manter o peso dentro de limites saudáveis.[101]

Recentemente, níveis elevados de raiva e hostilidade também foram associados a níveis séricos elevados de homocisteína,[102] considerada um marcador de morbidade cardiovascular. Da mesma forma, níveis elevados de hostilidade[92,103] e raiva[88] foram associados a baixos níveis de HDL-colesterol. Indivíduos com elevados níveis de hostilidade também tendem a responder ao estresse com níveis mais altos de pressão arterial.[104] No entanto, se o excesso de raiva e agressividade foi associado a elevados níveis pressóricos, a presença de raiva construtiva foi associada a menores níveis de pressão diastólica em repouso.[105]

A hostilidade foi também associada à disfunção endotelial: indivíduos com elevada hostilidade submetidos a estresse apresentaram redução significativa da vasodilatação arterial quando comparados com aqueles sem hostilidade elevada.[106]

Associação entre depressão e raiva/hostilidade

Além da consistente associação de depressão e raiva/hostilidade com a incidência de morbidade e mortalidade cardiovasculares, Fava et al.[107] relataram que cerca de 40% dos pacientes com transtorno depressivo maior apresentam ataques de raiva. A depressão com raiva/hostilidade possui características próprias quando comparada com a depressão sem raiva/hostilidade, como alterações distintas no metabolismo cerebral,[108] maior disfunção serotonérgica,[109-111] níveis de interleucina 6 mais elevados,[112] maiores taxas de tentativas de suicídio,[113] maior prevalência de bipolaridade[114] e de distúrbios de atenção em descendentes.[115] De acordo com um estudo com gêmeos,[116] depressão, raiva e hostilidade possuem um determinante genético comum.

Fisiopatologia

Ao avaliar os efeitos cardiovasculares de depressão, raiva e hostilidade em conjunto, conclui-se que esse complexo psicopatológico pode comprometer o sistema cardiovascular por meio de alterações neuroimunológicas, como aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α),[108] hiper-reatividade plaquetária, aumento do tônus simpático com vasoconstrição e aumento dos níveis pressóricos, que podem induzir à instabilização de placas ateroscleróticas.

Tratamento

O tratamento da depressão acompanhada por ataques de raiva com antidepressivos tem-se mostrado eficaz tanto para a depressão como para a diminuição dos ataques de raiva.[118] Um estudo aberto com fluoxetina[119] mostrou uma redução da prevalência de ataques de raiva de 48% para 16%.

Disfunção cognitiva em pacientes cardiopatas

Função cognitiva refere-se aos níveis superiores de funcionamento intelectual e pode ser avaliada através de testes neuropsicológicos. O *Mini Mental State Examination* (MMSE)[120] é o teste mais freqüentemente utilizado, que permite avaliar a orientação têmporo-espacial, a memória de fixação, cálculo, atenção, linguagem, praxia e habilidades construtivas, totalizando um escore de 30. A grande limitação do MMSE é a escolaridade, que pode alterar o ponto de corte para demência de 26 pontos (alta escolaridade) para treze pontos (analfabetos).

Disfunção cognitiva e insuficiência cardíaca

A prevalência de distúrbios cognitivos em pacientes com IC varia de 25% a 80%, dependendo da idade e das características da população estudada. Vinte e cinco porcento dos pacientes com IC têm disfunção cognitiva moderada a severa.[121]

Um estudo avaliou 57 idosos com IC com classe funcional II e III (NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 44,3% ± 2,3%. Houve uma correlação positiva entre as frações de ejeção desses pacientes e a pontuação pelo MMSE (r = 0,42; p < 0,001) (Figura 5).[122]

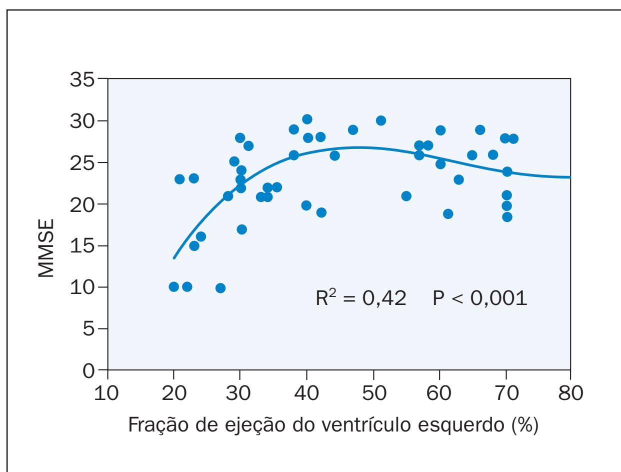


Figura 5. Associação entre função cognitiva e função ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.

A presença de déficits cognitivos também pode ser um marcador de prognóstico cardiovascular em pacientes idosos com IC. Essa hipótese foi avaliada em 1.113 pessoas com idade média de 78 ± 9 anos, internadas por IC, sendo os desfechos primários a mortalidade intra-hospitalar e em um ano. Todos foram submetidos a questionário de avaliação cognitiva através do Hodkinson Abbreviated Mental Test. Os pacientes com disfunção cognitiva tiveram um número significativamente maior de eventos cardiovasculares durante a internação e durante os doze meses de acompanhamento. Em uma análise multivariada, as alterações cognitivas estiveram associadas com aumento no risco de mortalidade intra-hospitalar (RR = 4,9; IC95%: 2,9-8,3).[123] Além disso, o risco cardiovascular aumentou proporcionalmente aos resultados dos escores cognitivos. Diversas causas possíveis têm sido implicadas nessa associação, entre as quais se destacam alterações da perfusão cerebral.

A avaliação da perfusão cerebral, por meio de SPECT, evidenciou diminuição da perfusão cerebral nos pacientes com IC em comparação com o grupo controle no lobo temporal direito, lobo parietal direito, lobo occipital direito, cúneus, precúneus e em uma pequena área do córtex pré-frontal medial.[124] Essas alterações lembram o padrão de hipoperfusão encontrado em pacientes com demência de Alzheimer.

A IC também é um fator de risco para acidentes vasculares cerebrais silenciosos e infartos lacunares. A avaliação por ressonância nuclear magnética em pacientes com IC detecta, com certa freqüência, infartos silenciosos nos núcleos da base e no lobo occipital, locais que podem contribuir para o desenvolvimento de declínios cognitivos.[125,126]

Além disso, é conhecida a associação entre IC, hiperagregabilidade plaquetária, aumento dos níveis de trombina e aumento do risco trombótico, que pode contribuir para o maior número de eventos cerebrovasculares observado nessa população.[125]

Disfunção cognitiva e hipertensão arterial

Vários estudos epidemiológicos sugerem que a presença de hipertensão arterial em adultos de meia-idade está relacionada ao desenvolvimento de disfunção cognitiva ou demência em idosos.

No Framingham Study, a pressão arterial foi acompanhada por doze a 22 anos antes da realização de testes de avaliação cognitiva.[127] Nesse estudo, tanto a pressão arterial sistólica como a diastólica elevadas mostraram correlação com a piora da função cognitiva, principalmente em pacientes que não faziam uso de medicação anti-hipertensiva.

O Epidemiology of Vascular Ageing (EVA study)[128] foi um estudo longitudinal que acompanhou 1.389 indivíduos entre sessenta e 69 anos de idade com pressão

arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 95 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva por quatro anos. O declínio cognitivo era diagnosticado através da queda superior a três pontos no escore do MMSE. Houve um risco maior de declínio cognitivo nos indivíduos hipertensos (RR = 2,8; IC95%;1,6-5,0). Essa associação estava presente em ambos os sexos e o tempo de evolução da hipertensão estava relacionado com aumento do risco de disfunção cognitiva. Da mesma forma, o grupo de pacientes hipertensos não-medicados tinha um risco maior que o grupo tratado com anti-hipertensivos (RR = 4,3; IC95%; 2,1-8,8).

O Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC Study)[129] mostrou que indivíduos com hipertensão arterial não-controlada têm maior risco de desenvolver hiperintensidade da substância branca do que os indivíduos com hipertensão tratada e controlada.

Da mesma forma, o EVA MRI Study[130] mostrou que, em uma população de idosos, a presença de hipertensão arterial estava fortemente relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de alterações importantes da substância branca em um seguimento de quatro anos e que esse risco estava associado ao tempo de evolução e à gravidade da hipertensão arterial, sugerindo que o controle adequado dos níveis pressóricos pode contribuir para a redução do risco de desenvolvimento de hiperintensidades da substância branca.

Delirium no pós-operatório de cirurgia cardíaca

A ocorrência de *delirium* após cirurgia com circulação extracorpórea tem sido associada à ocorrência de microembolismo.[131] Se, por um lado, o aprimoramento da técnica e a utilização de diferentes procedimentos cirúrgicos contribuíram para a diminuição da incidência de *delirium*,[8,132] por outro, a realização da cirurgia em uma população cada vez mais idosa e com maior número de comorbidades contribui para que a incidência de *delirium* após cirurgia cardíaca continue elevada.

Delirium tem sido descrito em torno de 10% a 30%[8,9,133-136] dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A prevalência varia significativamente em razão da presença ou da ausência de inúmeros fatores de risco, bem como em razão do método e do critério estabelecidos para seu diagnóstico.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca podem ser didaticamente classificados como pré-cirúrgicos, cirúrgicos e pós-cirúrgicos. Dentre os pré-cirúrgicos, descrevem-se idade avançada,[8,9] cirurgia de urgência,[8] presença de diabete melito,[8] doença cerebrovascular,[8] alterações cognitivas, antecedentes de acidente vascular cerebral,[136,137] baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo[8] e choque cardiogênico.[8] Dentre os cirúrgicos, citam-se tempo prolongado de circulação extracorpórea[137] ou de cirurgia,[8] maior volume de transfusão[8,9] e maiores doses de anestésicos.[138] Dentre os fatores pós-cirúrgicos, descrevem-se infecções respiratórias[9] e aumento dos níveis séricos de uréia.[9]

Haloperidol intramuscular tem sido a medicação mais tradicionalmente citada para o tratamento do *delirium*. No entanto, alguns casos de *torsade de pointes*, embora raros, foram descritos com a utilização de haloperidol intravenoso.[139] Assim, o uso intravenoso de haloperidol deve ser cauteloso nesse grupo de pacientes.

Resumo

A associação entre cardiopatias e doenças psiquiátricas tem sido pesquisada intensamente nas últimas décadas. Inicialmente, descreveu-se uma ligação entre doença arterial coronária e um padrão de comportamento denominado tipo A. Observou-se, mais recentemente, que níveis elevados de hostilidade e raiva eram os responsáveis por essa associação.

A depressão maior, por sua alta prevalência em pacientes cardiopatas, foi a mais extensamente pesquisada. Nesse grupo de pacientes, a depressão maior pode afetar a taxa de mortalidade, predizer eventos cardíacos e contribuir para as altas taxas de internação hospitalar. Estudos recentes mostram que a relação entre as duas doenças vai além do impacto psicológico da cardiopatia: ambas as doenças apresentam mecanismos fisiopatológicos comuns: alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiper-reatividade plaquetária, alterações do sistema nervoso autônomo, redução da variabilidade da freqüência cardíaca e alterações neuroimunológicas.

Vários estudos comprovaram o aumento da prevalência de disfunção cognitiva em pacientes com IC moderada a severa e em pacientes com hipertensão arterial de longa data mal controlada.

A ocorrência de *delirium* no pós-operatório de cirurgia cardíaca é uma complicação comum (10% a 30%). Seu pronto reconhecimento e terapêutica imediata são essenciais, considerando-se seus elevados índices de morbidade e mortalidade.

Bibliografia

1. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. Arch Intern Med 1989; 149:1785-9.
2. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. Am J Psychiatry 1994; 151: 979-86.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003; 289:3095-105.
4. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. JAMA 2003; 290:215-21.
5. Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 60:1273-5.
6. Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJ. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. Eur J Heart Fail 2002; 4:541-51.
7. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1811-7.
8. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:57-64.
9. Santos FS, Velasco IT, Fraguas Jr R. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. Int Psychogeriatr 2004; 16:175-93.
10. First MB SR, Gibbson M, Williams JBW. Structured clinical interview for axis I DSM-IV disorders: patient edition (version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
11. Beck A. An inventory to measure depression. Arch Gen Psych 1961; 4:53-61.
12. Zung WW. A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 1965; 12:63-70.
13. Zung WW, Richards CB, Short MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic: further validation of the SDS. Arch Gen Psychiatry 1965; 13:508-15.
14. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1:385-401.
15. Yesavage JA. Geriatric depression scale. Psychopharmacol Bull 1988; 24:709-11.
16. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic interview schedule: its history, characteristics, and validity. Arch Gen Psychiatry 1981; 38:381-9.
17. Kogan ES, Kabacoff RI, Hersen M, Van Hasselt VB. Clinical cutoffs for the beck depression inventory and the geriatric depression scale with older adult psychiatric outpatients J Psychopat Behav Assess 1994; 16:233-42.
18. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. Psychosom Med 1996; 58:99-110.
19. Fraguas Jr R, Ramadan ZB, Wajngarten M, et al. Depression with irritability in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the cardiologist's role. Gen Hosp Psychiatry 2000; 22:365-74.
20. Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. Cancer 1984; 53:2243-9.
21. Cavanaugh SV. Diagnosing depression in the hospitalized patient with chronic medical illness. J Clin Psychiatry 1984; 45:13-7.
22. Appels A. Depression and coronary heart disease: observations and questions. J Psychosom Res 1997; 43:443-52.
23. Keshavan MS. Iatrogenic depression. In: Roertson MM, Katona CLE (Eds). Depression and physical illness. Chichester: John Wiley & Sons, 1997.
24. Sheps DS, Frasure-Smith N, Freedland KE, et al. The INTERHEART Study: intersection between behavioral and general medicine. Psychosomatic Medicine 2004; 66:797-8.
25. Booth-Kewley S, Friedman HS. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review. Psychol Bull 1987; 101:343-62.
26. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996; 93:1976-80.
27. Hallstrom T, Lapidus L, Bengtsson C, et al. Psychosocial factors and risk of ischaemic heart disease and death in women: a twelve-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. J Psychosom Res 1986; 30:451-9.
28. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. Epidemiology 1993; 4:285-94.
29. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular diseases. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994; 377:77-82.
30. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. Circulation 1996; 94:3123-9.
31. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med 1998; 158:1422-6.
32. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:221-7.
33. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. Psychosom Med 1996; 58:113-21.
34. Vogt T, Pope C, Mullooly J, et al. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. Am J Public Health 1994; 84:227-31.
35. Coryell W, Turvey C, Leon A, et al. Persistence of depressive symptoms and cardiovascular death among patients with affective disorder. Psychosom Med 1999; 61:755-61.
36. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2003; 65:201-10.
37. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. Am J Prev Med 2002; 23:51-61.
38. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006.
39. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.
40. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:953-62.
41. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 1988; 50:627-33.
42. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). Am J Cardiol 1990; 66:59-62.
43. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA 1993; 270:1819-25.
44. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. Am Heart J 1999; 138:549-54.

45. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995; 91:999-1005.
46. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:580-92.
47. Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M, Van Zyl LT. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. Arch Gen Psych 2007; 64:1025-31.
48. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. Am J Cardiol 2002; 90:1279-83.
49. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHART) platelet substudy. Circulation 2003; 108:939-44.
50. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD) randomized trial. JAMA 2003; 289:3106-16.
51. Yeragani VK, Pesce V, Jayaraman A, Roose S. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. Biol Psychiatry 2002; 52:418-29.
52. Andrei AM. Comportamento dos níveis plasmáticos de proteína C-reativa, interleucina 6 e fator de necrose tumoral-alfa em idosos com insuficiência cardíaca compensada associada à depressão maior. São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.
53. Andrei AM, Fraguas Jr R, Telles RM, et al. Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure. Psychosomatics 2007; 48:319-24.
54. Maricle RA, Hosenpud JD, Norman DJ, et al. Depression in patients being evaluated for heart transplantation. Gen Hosp Psychiatry 1989; 11:418-24.
55. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. Am J Cardiol 1999; 84:348-50.
56. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. J Card Fail 1994; 6:300-5.
57. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20:29-43.
58. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Clinical and prognostic implications of self-rating depression scales and plasma B-type natriuretic peptide in hospitalized patients with chronic heart failure. Heart 2007.
59. Guinjoan SM, Castro MN, Vigo DE, et al. Depressive symptoms are related to decreased low-frequency heart rate variability in older adults with decompensated heart failure. Neuropsychobiology 2007; 55:219-24.
60. Lesman-Leegte I, Jaarsma T, Sanderman R, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Determinants of depressive symptoms in hospitalised men and women with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs 2007.
61. Johansson P, Dahlstrom U, Alehagen U. Depressive symptoms and six-year cardiovascular mortality in elderly patients with and without heart failure. Scand Cardiovasc J 2007; 1-9.
62. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2001; 161:1849-56.
63. Alves TC, Rays J, Fraguas Jr R, et al. Association between major depressive symptoms in heart failure and impaired regional cerebral blood flow in the medial temporal region: a study using 99m Tc-HMPAO single photon emission computerized tomography (SPECT). Psychol Med 2006; 36:597-608.
64. Almeida JR, Alves TC, Wajngarten M, et al. Late-life depression, heart failure and frontal white matter hyperintensity: a structural magnetic resonance imaging study. Bras J Med Biol Res 2005; 38:431-6.
65. Norra C, Skobel EC, Arndt M, Schauerte P. High impact of depression in heart failure: early diagnosis and treatment options. Int J Cardiol 2007.
66. Alves TC, Rays J, Telles RM, et al. Effects of antidepressant treatment on cognitive performance in elderly subjects with heart failure and comorbid major depression: an exploratory study. Psychosomatics 2007; 48:22-30.
67. Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study III. Eight-year incidence of coronary heart disease. Am J Epidemiol 1980; 111:37-58.
68. Friedman M, Thoresen CE, Gill JJ, et al. Alteration of type A behavior and reduction in cardiac recurrences in postmyocardial infarction patients. Am Heart J 1984; 108:237-48.
69. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8 1/2 years. JAMA 1975; 233:872-7.
70. Rosenman RH, Chesney MA. The relationship of type A behavior pattern to coronary heart disease. Act Nerv Super (Praha) 1980; 22:1-45.
71. Kawachi I, Sparrow D, Kubzansky LD, Spiro III A, Vokonas PS, Weiss ST. Prospective study of a self-report type A scale and risk of coronary heart disease: test of the MMPI-2 type A scale. Circulation 1998; 98:405-12.
72. Shapiro PA. Psychiatric aspects of cardiovascular disease. Psychiatr Clin North Am 1996; 19:613-29.
73. Reunanen A. Type A behaviour pattern and ischaemic heart disease. Ann Clin Res 1988; 20:137-42.
74. Ragland DR, Brand RJ. Coronary heart disease mortality in the Western Collaborative Group Study. Follow-up experience of 22 years. Am J Epidemiol 1988; 127:462-75.
75. Barefoot JC, Dahlstrom WG, Williams Jr RB. Hostility, CHD incidence, and total mortality: a 25-year follow-up study of 255 physicians. Psychosom Med 1983; 45:59-63.
76. Williams Jr. RB, Haney TL, Lee KL, et al. Type A behavior, hostility, and coronary atherosclerosis. Psychosom Med 1980; 42:539-49.
77. Dembroski TM, MacDougall JM, Costa Jr PT, et al. Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Psychosom Med 1989; 51:514-22.
78. Meesters CM, Muris P, Backus IP. Dimensions of hostility and myocardial infarction in adult males. J Psychosom Res 1996; 40:21-8.
79. Gallacher JE, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Stansfeld SA. Anger and incident heart disease in the caerphilly study. Psychosomatic Medicine 1999; 61:446-53.
80. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. Int J Cardiol 2001; 80:87-8.
81. Kawachi I, Sparrow D, Spiro A, et al. A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation 1996; 94:2090-5.
82. Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, et al. Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Psychosom Med 1999; 61:842-9.
83. Tennant CC, Langeluddecke PM. Psychological correlates of coronary heart disease. Psychol Med 1985; 15:581-8.
84. Miller TQ, Smith TW, Turner CW, et al. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. Psychol Bull 1996; 119:322-48.

85. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. Int J Cardiol 2001; 79:245-51.
86. Rutledge T, Reis SE, Olson M, et al. Psychosocial variables are associated with atherosclerosis risk factors among women with chest pain: the WISE study (version 2.0). Psychosom Med 2001; 63:282-8.
87. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(1):62-71.
88. Shen BJ, Avivi YE, Todaro JF, Spiro A 3rd, Laurenceau JP, Ward KD, Niaura R. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men the unique contribution of anxiety among psychologic factors. J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 15;51(2):113-9.
89. Dembroski TM, MacDougall JM, Williams RB, et al. Components of type A, hostility, and anger-in relationship to angiographic findings. Psychosom Med 1985; 47:219-33.
90. MacDougall JM, Dembroski TM, Dimsdale JE, et al. Components of type A, hostility, and anger in further relationships to angiographic findings. Health Psychol 1985; 4:137-52.
91. Koskenvuo M, Kaprio J, Rose RJ, et al. Hostility as a risk factor for mortality and ischemic heart disease in men. Psychosom Med 1988; 50:330-40.
92. Chaput LA, Adams SH, Simon JA, et al. Hostility predicts recurrent events among postmenopausal women with coronary heart disease. Am J Epidemiol 2002; 156:1092-9.
93. Matthews KA, Gump BB, Harris KF, et al. Hostile behaviors predict cardiovascular mortality among men enrolled in the multiple risk factor intervention trial. Circulation 2004; 109:66-70.
94. Yan LL, Liu K, Matthews KA, et al. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. JAMA 2003; 290:2138-48.
95. Raikkonen K, Matthews KA, Flory JD, et al. Effects of hostility on ambulatory blood pressure and mood during daily living in healthy adults. Health Psychol 1999; 18:44-53.
96. Linden W, Chambers L, Maurice J, et al. Sex differences in social support, self-deception, hostility, and ambulatory cardiovascular activity. Health Psychol 1993; 12:376-80.
97. Anderson SF, Lawler KA. The anger recall interview and cardiovascular reactivity in women: an examination of context and experience. J Psychosom Res 1995; 39:335-43.
98. Siegler IC, Peterson BL, Barefoot JC, et al. Hostility during late adolescence predicts coronary risk factors at mid-life. Am J Epidemiol 1992; 136:146-54.
99. Niaura R, Banks SM, Ward KD, et al. Hostility and the metabolic syndrome in older males: the normative aging study. Psychosom Med 2000; 62:7-16.
100. Richards JC, Hof A, Alvarenga M. Serum lipids and their relationships with hostility and angry affect and behaviors in men. Health Psychol 2000; 19:393-8.
101. Carmody TP, Brunner RL, St Jeor ST. Hostility, dieting, and nutrition attitudes in overweight and weight-cycling men and women. Int J Eat Disord 1999; 26:37-42.
102. Stoney CM, Engebretson TO. Plasma homocysteine concentrations are positively associated with hostility and anger. Life Sci 2000; 66:2267-75.
103. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, et al. Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity. Psychiatry Res 2000; 93:93-102.
104. Davis MC, Matthews KA, McGrath CE. Hostile attitudes predict elevated vascular resistance during interpersonal stress in men and women. Psychosom Med 2000; 62:17-25.
105. Davidson K, MacGregor MW, Stuhr J, et al. Constructive anger verbal behavior predicts blood pressure in a population-based sample. Health Psychol 2000; 19:55-64.
106. Gottdiener JS, Kop WJ, Hausner E, et al. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. Am J Cardiol 2003; 92:687-91.
107. Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, et al. Anger attacks in unipolar depression, Part 1: Clinical correlates and response to fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 1993; 150:1158-63.
108. Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, et al. Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. Arch Gen Psychiatry 2004; 61:795-804.
109. Fava M, Vuolo RD, Wright EC, et al. Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. Psychiatry Res 2000; 94:9-18.
110. Rosenbaum JF, Fava M, Pava JA, et al. Anger attacks in unipolar depression, Part 2: Neuroendocrine correlates and changes following fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 1993; 150:1164-8.
111. Prochazka H, Agren MH. Self-rated aggression and cerebral monoaminergic turnover: sex differences in patients with persistent depressive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003; 253:185-92.
112. Suarez EC. Joint effect of hostility and severity of depressive symptoms on plasma interleukin-6 concentration. Psychosom Med 2003; 65:523-7.
113. Esposito C, Spirito A, Boergers J, et al. Affective, behavioral, and cognitive functioning in adolescents with multiple suicide attempts. Suicide Life Threat Behav 2003; 33:389-99.
114. Perlis RH, Smoller JW, Fava M, et al. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. J Affect Disord 2004; 79:291-5.
115. Alpert JE, Petersen T, Roffi PA, et al. Behavioral and emotional disturbances in the offspring of depressed parents with anger attacks. Psychother Psychosom 2003; 72:102-6.
116. Raynor DA, Pogue-Geile MF, Kamarck TW, et al. Covariation of psychosocial characteristics associated with cardiovascular disease: genetic and environmental influences. Psychosom Med 2002; 64:191-203; discussion 204-5.
117. Gidron Y, Gilutz H, Berger R, et al. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. Cardiovasc Res 2002; 56:15-21.
118. Fava M. Depression with anger attacks. J Clin Psychiatry 1998; 59:18-22.
119. Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, et al. Anger attacks in depressed outpatients and their response to fluoxetine. Psychopharmacol Bull 1991; 27:275-9.
120. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The mini-mental state examination. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:812.
121. Bennet SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure : a review of the literature. J Cardiovasc Nurs 2003; 18(3):219-42.
122. Zuccala G, Cattel C, Manes-Gravina, et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. J Neur Neurosurg Psychiatry 1997; 63(4):509-12.
123. Zuccala G, Pedone C, Cesari M, et al. The effect of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. Am J Med 2003; 115:97-103.
124. Alves TC, Rays J, Fraguas R, et al. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99Tc-HMPAO SPECT. J Neuroimaging 2005; 15(2):150-6.
125. Pullicino PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure: embolism versus hypoperfusion. Neurology 2001; 57(11):1945-6.
126. Riegel B, Bennet JA, Davis A, et al. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurements and etiology. Am J Crit Care 2003; 11(6):520-8.
127. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. J Clin Epidemiol 1990; 43:475-80.

128. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. Epidemiology of Vascular Aging Study Group (EVA). Neurology 1999; 53:1948-52.
129. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke 1996; 27:2262-70.
130. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, et al. Longitudinal study of blood pressure and White matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. Neurology 2001; 56:921-6.
131. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. Curr Opin Cardiol 2001; 16:271-6.
132. Alamanni F, Parolari A, Zanobini M, et al. Centrifugal pump and reduction of neurological risk in adult cardiac surgery. J Extra Corpor Technol 2001; 33:4-9.
133. Tamai S, Soares JC, Fraguas Jr R. Delirium after open-heart surgery. Prevalence, risk factors and therapeutic approach. Arq Bras Cardiol 1994; 63:167-71.
134. Van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, et al. Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery. J Psychosom Res 1999; 46:479-83.
135. Mutarelli EG, Goncalves MM, Bonetti E, et al. Neurologic evaluation of 118 patients in the first postoperative period of cardiovascular surgery. Arq Neuropsiquiatr 1993; 51:179-82.
136. Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, et al. Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. Can J Cardiol 1999; 15:771-6.
137. McKhann GM, Grega MA, Borowicz Jr. LM, et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. Arch Neurol 2002; 59:1422-8.
138. Gunaydin B, Babacan A. Cerebral hypoperfusion after cardiac surgery and anesthetic strategies: a comparative study with high dose fentanyl and barbiturate anesthesia. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1998; 4:12-7.
139. Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Belisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. Can J Anaesth 2000; 47:251-4.

Capítulo 6

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) e Acometimento Cardiovascular

Tânia Mara Varejão Strabelli
Rogério Zeigler

Pontos-chave

- Na evolução natural da infecção pelo HIV, podem ocorrer alterações cardíacas. Entre as mais freqüentes estão cardiomiopatia dilatada, endocardite, miocardite, pericardite, insuficiência ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar, alterações do sistema de condução e infiltração neoplásica por linfoma ou sarcoma de Kaposi.
- O uso da terapêutica anti-retroviral altamente efetiva (HAART) está associado a uma série de alterações metabólicas, que, por sua vez, estão associadas a risco aumentado de doença coronária, principalmente quando o esquema anti-retroviral contém agentes pertencentes à classe dos inibidores de protease.
- A cirurgia cardíaca não altera a evolução da infecção pelo HIV, mas, em casos eletivos, o tratamento deve ser otimizado no período pré-operatório para diminuir a carga viral e elevar a contagem de linfócitos CD4.

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) ocorre nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que evoluem com infecções oportunistas, com neoplasias que se instalam também em decorrência da imunodepressão ou secundárias à ação do próprio vírus no organismo.

A introdução da terapêutica anti-retroviral altamente efetiva (HAART), a partir de 1996, teve grande impacto na evolução da infecção pelo HIV, com redução na incidência de infecções oportunistas e de neoplasias em razão da manutenção da imunidade celular dos pacientes decorrente do bloqueio da replicação viral. Entretanto, esse bloqueio se mantém à custa do uso contínuo de medicamentos anti-retrovirais, e essas medicações estão associadas ao aparecimento de efeitos adversos (Tabela I). Assim, além dos efeitos da ação viral e da imunodepressão, na evolução da AIDS temos que considerar as manifestações decorrentes dos efeitos adversos causados pelos medicamentos utilizados. Após o início da HAART, começaram os relatos de casos de infarto agudo do miocárdio em pacientes jovens infectados pelo HIV. Esses eventos estão associados a fatores de risco para doença coronária como tabagismo, diabete melito e dislipidemia, e ao uso de medicações anti-retrovirais.

Neste capítulo, inicialmente abordaremos o acometimento cardiovascular na AIDS na era que precedeu a terapêutica anti-retroviral combinada e na era pós-terapêutica anti-retroviral altamente efetiva (HAART). Estudos recentes têm revelado envolvimento cardíaco em 45% a 66% das pessoas infectadas com o HIV.[1,2] Em 1996, esse envolvimento era estimado entre 6% e 7%[3] e, a partir da HAART, essas manifestações têm se alterado profundamente. Na era pré-HAART, as mais comuns incluíam cardiomiopatia dilatada, endocardite, miocardite, pericardite, insuficiência ventricular direita secundária a hipertensão pulmonar, alterações do sistema de condução e infiltração neoplásica por linfoma ou sarcoma de Kaposi.[4,5,6] Atualmente, a principal manifestação cardíaca observada nesses pacientes é a doença coronária precoce. Por esse motivo, o estudo da relação entre infecção por HIV, terapêutica anti-retroviral e doença coronária é de grande interesse.

Era pré-terapêutica anti-retroviral altamente efetiva (HAART)

As manifestações cardíacas mais comumente observadas nos pacientes infectados pelo HIV eram car-

Tabela I. Ações/interações cardiovasculares dos agentes usados para terapêutica anti-retroviral (adaptado de Lipshultz et al.[75])

Classe do medicamento	Interações com medicamentos cardiológicos	Efeitos colaterais cardiovasculares
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	Zidovudina (AZT) e dipiridamol	Raro: acidose lática devido à toxicidade mitocondrial (potencialmente fatal) Abacavir: hipotensão Zidovudina: miopatia esquelética, miocardite, cardiomiopatia dilatada
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Bloqueadores dos canais de cálcio, varfarina, β-bloqueadores, nifedipina, teofilina Delavirdina: pode causar efeitos tóxicos em associação com antiarrítmicos ou inibidores dos canais de cálcio	Delavirdina e vasoconstritores podem causar isquemia
Inibidores da protease (IP)	São metabolizados pela citocromo oxidase p-450 e interagem com macrolídeos, quinolonas, anti-histamínicos, agentes psicotrópicos, antiarrítmicos, cisaprida, estatinas Interações potencialmente graves que requerem monitoração ou ajuste de dose entre IP e amiodarona, disopiramida e quinidina Co-administração de IP e cisaprida é contra-indicada pelo risco de arritmias Ritonavir é o mais potente inibidor da atividade CYP3/A Indinavir, amprenavir e nelfinavir são moderados. Saquinavir tem menor probabilidade Diminuem concentração da teofilina	Implicados em aterosclerose prematura, angina, infarto do miocárdio, disfunção endotelial, hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, diabete melito

diomiopatia dilatada, endocardite, miocardite, pericardite, insuficiência ventricular direita secundária a hipertensão pulmonar, alterações do sistema de condução e infiltração neoplásica por linfoma ou sarcoma de Kaposi.[4-6]

Cardiomiopatia dilatada

O HIV figura como importante causa de cardiomiopatia dilatada, sendo responsável por 5% a 23% dos casos em estudos publicados na literatura especializada.[7-9] Em estudo clínico envolvendo 952 pacientes infectados pelo HIV, observou-se o comprometimento ventricular esquerdo em 8% dos pacientes, com diagnóstico histológico de miocardite em 83%, a maioria destes com a presença do HIV demonstrada por hibridização, o que leva à hipótese da existência de efeito direto do vírus no miocárdio, podendo haver correlação entre miocardite e cardiomiopatia dilatada. O grau de imunodepressão parece influenciar na incidência de cardiomiopatia.[10] O início abrupto de sintomas de insuficiência cardíaca congestiva está associado a um pior prognóstico em pacientes infectados com o HIV, com metade dos pacientes falecendo por insuficiência cardíaca em seis a doze meses após o início dos sintomas.[10,11]

Miocardite

Miocardite é documentada em necrópsia em mais de 50% dos pacientes com AIDS que tiveram morte relacionada a causas cardíacas, e em 31% a 83% dos pacientes com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.[4,10,12] O comprometimento miocárdico nos pacientes infectados pelo HIV apresenta etiologia diversa, podendo haver envolvimento de agentes oportunistas que causam doença disseminada, como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii*.[13] Além disso, há evidências de etiologia viral, com presença de vírus Coxsackie B3, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, além da presença do próprio HIV.[14-16] Outra alteração descrita é a maior incidência de auto-anticorpos específicos para tecido cardíaco observada em pacientes infectados pelo HIV, sendo ainda mais elevada nos pacientes com disfunção ventricular, sugerindo que a auto-imunidade possa ter algum papel na patogênese da doença cardíaca associada a infecção pelo HIV.[17]

As diferenças na prevalência de miocardite encontradas nos diversos estudos podem estar relacionadas a uma variedade de fatores clínicos.[18] Os estudos iniciais foram originados de populações de pacientes homossexuais com AIDS que morreram de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, *Mycoabacterium avium-intracel-*

lulare ou sarcoma de Kaposi, mas que não apresentavam comorbidades. Além disso, diferentes comportamentos de risco para infecção pelo HIV, como uso de drogas injetáveis, podem levar a alterações patológicas encontradas no coração, na necrópsia, e contribuírem para o desenvolvimento de miocardite ou outra cardiomiopatia em pacientes com AIDS.

Endocardite

Dentre os pacientes infectados pelo HIV, há maior incidência de endocardite no grupo com história de uso de drogas ilícitas injetáveis, sendo mais freqüente o comprometimento das valvas direitas, tendo como agentes etiológicos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.[19] Dentre as etiologias fúngicas, destacam-se *Cryptococcus neoformans* em pacientes com AIDS e *Candida albicans* nos usuários de drogas ilícitas injetáveis.

Pericardite

Derrame pericárdico foi observado em 38% a 46% dos pacientes com diagnóstico de AIDS que apresentam acometimento cardíaco.[20,21] Na maioria dos casos, o derrame é idiopático, mas pode estar relacionado a infecções, neoplasia, miocardite e pericardite.[22,23] Pericardite foi encontrada em 30% das necrópsias de pacientes com diagnóstico de AIDS, podendo ser serosa, fibrinosa, serofibrinosa, purulenta ou hemorrágica.[21,24,25] Pode ser causada por múltiplos agentes, sempre como conseqüência de uma infecção disseminada. Dentre os agentes envolvidos destacam-se as micobactérias (*M. tuberculosis* e *M. avium*), herpes simples, *Nocardia asteroids*, *C. neoformans* e bactérias como *S. aureus* e *Salmonella typhimurium*.[26-29] A complicação mais grave é o tamponamento cardíaco e a ecocardiografia é o método diagnóstico mais eficaz para a avaliação de derrame pericárdico e para o diagnóstico de tamponamento.

Hipertrofia e dilatação ventricular direita

Hipertrofia e dilatação ventricular direitas podem ser observadas em pessoas infectadas pelo HIV. Esses achados estão relacionados à presença de hipertensão pulmonar, que pode ser causada por infecções, dano alveolar difuso ou embolia pulmonar recorrente. A incidência de hipertensão pulmonar associada ao HIV é estimada em 0,5%, muito maior do que a observada na população em geral que é de 0,0005%. Hipertensão pulmonar primária tem sido observada nos pacientes sem história de doença tromboembólica, uso de droga injetável ou infecções pulmonares. Necrópsias e biópsias realizadas revelaram hipertrofia arteriolar, fibroelastose e fibrose excêntrica da íntima, sem infecção viral direta das células arteriais pulmonares, o que sugere a ocorrência de lesão mediada por citocinas estimuladas por outras células infectadas.[30,31] O grau de hipertensão pulmonar irá determinar os sintomas e a evolução clínica dos pacientes com disfunção ventricular direita, variando de casos assintomáticos a casos graves de *cor pulmonale*, levando ao óbito.[32]

Envolvimento do sistema de condução

O tecido de condução pode ser comprometido por miocardite linfática, infecções oportunistas e drogas cardiotóxicas, resultando em alterações eletrocardiográficas, principalmente bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio divisional ântero-superior e bloqueio completo do ramo esquerdo.[4] O envolvimento do tônus cardiovascular autonômico em infecções avançadas pelo HIV tem sido demonstrado. Análise espectral da variação da freqüência cardíaca revelou disfunção autonômica global grave que não era relacionada à insuficiência cardíaca.[33]

Infiltração neoplásica

A associação entre linfoma não-Hodgkin e AIDS tem sido bem documentada. O acometimento cardíaco geralmente se manifesta pelo aparecimento de insuficiência cardíaca, derrame pericárdico ou arritmia, apresentando um prognóstico reservado.[34-37]

Em análise de necrópsias, o acometimento cardíaco por sarcoma de Kaposi ocorreu em 5% a 8% dos pacientes com doença cutânea ou visceral, e a região mais afetada foi o epicárdio e, menos freqüentemente, o miocárdio.[4,38,39]

Era pós-HAART

Antes da introdução da HAART, não havia relatos de doença coronária em pacientes infectados pelo HIV, principalmente porque estes pacientes tinham uma expectativa de vida reduzida, fato que mudou completamente após a introdução desses medicamentos. Assim, o aumento na incidência de doença coronária pode estar associado apenas à maior sobrevida desses pacientes, havendo tempo para o desenvolvimento dessa doença.[40] Por sua vez, o uso de inibidores de protease está associado ao aparecimento de alterações metabólicas que podem aumentar o risco da ocorrência de doença coronária prematura.[41] Dentre essas anormalidades, destacam-se o aumento da resistência a insulina, alterações no metabolismo de lípides, lipodistrofia, disfunção endotelial e estado de hipercoagulabilidade. Esses fatores estão associados a uma elevação no risco de doença coronária, porém, mudanças comportamentais que controlem outros fatores de risco para doença coronária podem anular essa elevação.

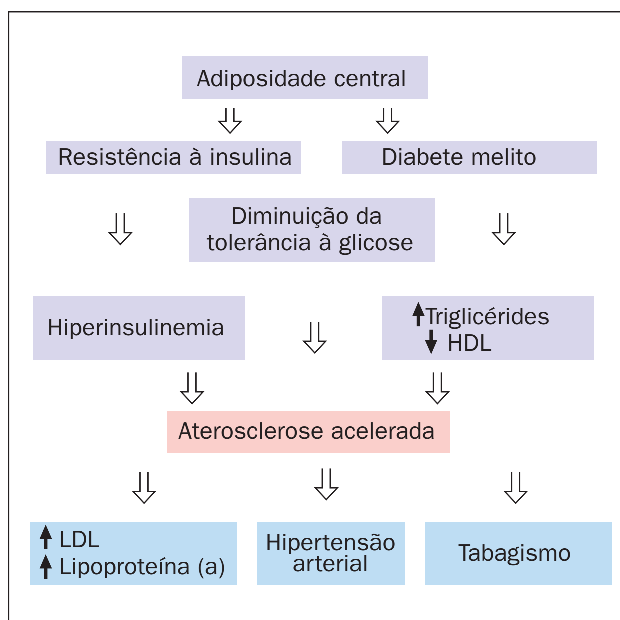


Figura 1. Fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes infectados pelo vírus HIV.

Resistência aumentada à insulina

Em 1997, foram descritos 83 casos de início de diabete ou piora de doença preexistente entre pacientes infectados pelo HIV em uso de inibidor de protease, o que despertou o interesse dos pesquisadores.[42] O aumento da resistência à insulina parece ocorrer em 25% a 62% dos pacientes infectados pelo HIV que estejam em uso de inibidor de protease.[43-45]

Em recente revisão da literatura realizada por Behrens et al.,[46] constatou-se resistência a insulina, diminuição da tolerância à glicose, diabete melito e hipersecreção precoce da pró-insulina durante teste de tolerância oral a glicose em pacientes em uso de inibidores de protease. Esses dados são importantes, já que se sabe que a própria infecção pelo HIV leva ao aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos. Uma única dose de indinavir (1.200 mg) foi suficiente para induzir a um estado agudo de resistência à insulina em voluntários saudáveis.

Desse modo, pacientes infectados pelo HIV e com alterações no metabolismo da glicose, induzidas diretamente pela medicação anti-retroviral ou por fatores secundários, parecem ter risco aumentado clinicamente relevante para a doença coronária.

Metabolismo de lípides

A infecção pelo HIV está associada ao aparecimento de hipertrigliceridemia. Adicionalmente, o uso de inibidor de protease associa-se a aumento nos níveis séricos de colesterol total e triglicérides.[47-51] Estudos revelam um aumento médio nos níveis de colesterol total e triglicérides de 28% e 96%, respectivamente, em comparação a níveis pré-tratamento ou a pacientes infectados por HIV que nunca receberam inibidores de protease.[43,45,52] Investigadores têm reportado alterações em apolipoproteína B e E. Em um recente estudo, níveis plasmáticos de lipoproteína (a) em pacientes infectados por HIV em uso de inibidores de protease estavam aumentados em 48%, o que tem sido associado a um risco de aterosclerose prematura, independente dos níveis de colesterol.[44,53,54] Segundo Carr et al.,[54] uma homologia entre a região catalítica da protease do HIV e duas proteínas reguladoras do metabolismo de lípides seria responsável pelas alterações observadas no metabolismo de lípides nos pacientes em uso de inibidores de protease.

Altos níveis de colesterol total e LDL-colesterol em combinação com diminuição do HDL-colesterol representam o perfil mais preocupante.[46]

A duração da liperlipidemia pode ser relevante para o risco individual de doença cardiovascular. Além dos distúrbios metabólicos associados ao HAART, foi relatada hipertensão arterial em pacientes tratados com indinavir.[55] Dados recentes também apontam que mulheres infectadas pelo HIV com dislipidemia têm maior risco de doenças cardiovasculares que os homens.[56]

Síndrome lipodistrófica

Mudanças corporais com redistribuição da gordura corporal em pacientes infectados pelo HIV em uso de terapêutica anti-retroviral têm sido descritas.[43] As alterações mais freqüentes são a diminuição da gordura subcutânea na face e nos membros associada ao aumento da gordura abdominal; essas alterações ocorrem de modo independente. O depósito anormal de gordura na região cervical dorsal (corcova) é menos freqüente. As mulheres relatam aumento do volume das mamas com o uso de inibidores de protease. A prevalência dessas alterações pode variar entre 18% e 85% em pacientes em uso de inibidores de protease.[57] Embora estudos iniciais tenham associado lipodistrofia a inibidores de protease, relatos recentes apontam uma participação importante também dos análogos de nucleosídeos no desenvolvimento dessa síndrome.[58]

A patogênese dessa síndrome ainda permanece obscura. Uma das hipóteses baseia-se na toxicidade mitocondrial, que é causada principalmente por inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.[59] Outra hipótese sugere que inibidores de protease ou, em menor extensão, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa podem agir diretamente na modulação da diferenciação de adipócitos e/ou na redução da degradação intracelular de proteínas.[60] Parece haver uma forte correlação entre síndrome lipodistrófica e intolerância à

glicose, hipertrigliceridemia, redução nos níveis de HDL-colesterol e hipertensão diastólica, que são fatores de risco conhecidos para doença coronária.[61]

Disfunção endotelial

Disfunção endotelial tem sido identificada como uma etapa-chave na aterogênese, que contribui para o início e a manifestação clínica da aterosclerose.[62,63] Disfunção endotelial tem sido associada com dislipidemia e diabete melito tipo II. Pequenos estudos pilotos têm mostrado que pacientes infectados pelo HIV em uso de inibidor de protease apresentam alteração da vasodilatação mediada por fluxo, o que representa um marcador precoce de disfunção endotelial.[64] Estudos prospectivos multicêntricos em andamento devem trazer maiores informações a respeito do papel da terapêutica anti-retroviral na disfunção endotelial.

Doença coronária

Os estudos epidemiológicos que analisaram a associação entre terapêutica anti-retroviral e risco de doença coronária, embora conflitantes, tendem a confirmar um aumento desse risco, principalmente quando são utilizados agentes pertencentes à classe dos inibidores de protease no esquema de HAART.

Num estudo prospectivo multicêntrico[65] foram acompanhados 23.486 pacientes infectados pelo HIV em onze centros, de dezembro de 1999 a fevereiro de 2002, com o objetivo de avaliar os eventos adversos dos medicamentos anti-retrovirais. Entre 36.199 pessoas/ano, 126 pacientes tiveram IAM. A incidência foi maior nos pacientes com maior tempo de exposição à terapêutica anti-retroviral e o uso destes medicamentos teve associação independente com um aumento de 26% na ocorrência de IAM por ano de exposição, durante os primeiros quatro a seis anos de medicação.

Resultados semelhantes foram obtidos à análise do banco de dados do French Hospital, em que os autores observaram maior incidência de IAM nos pacientes tratados com inibidores de protease há mais de dezoito meses.

Por outro lado, Bozzette et al.[66] realizaram um estudo retrospectivo do risco de doença cárdio e cerebrovascular dentre 36.766 pacientes infectados pelo HIV, entre janeiro de 1993 e junho de 2001. Ocorreu 1,7 internação por doença cardiovascular por cem pacientes/ano. Não houve relação entre o uso de análogos de nucleosídeos, inibidores de protease ou inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e a ocorrência de eventos cardiovasculares nesse grupo.

Estudo realizado pela Universidade de Copenhagen demonstrou risco aumentado de doença coronária na vigência de terapêutica anti-retroviral contendo agentes pertencentes à classe dos inibidores de protease.[67]

Cirurgia cardíaca em pacientes infectados pelo HIV

A infecção crônica pelo vírus HIV e alguns aspectos específicos da doença e de seu tratamento já descritos estão levando ao aumento das indicações de cirurgia cardíaca. Além de endocardite infecciosa, que foi a causa mais freqüente de indicação cirúrgica nos primeiros anos da "epidemia de AIDS", um grande número de pacientes está sendo submetido a revascularização do miocárdio, por exemplo.

Num primeiro momento, houve o temor da contaminação pelo vírus por sangue do paciente durante a operação. Objetivando coletar dados sobre risco profissional, um grupo do Instituto do Coração do HCFMUSP[68] estudou o soro de 1.200 pacientes adultos submetidos a tratamento cirúrgico cardiovascular num período de doze meses e identificou sete (0,58%) pacientes soropositivos, que não tiveram sua condição de risco identificada pela rotina pré-operatória. O reconhecimento laboratorial da infecção não modificou a indicação cirúrgica e não influenciou a evolução pós-operatória imediata desses pacientes. Pela grande exposição a sangue dos profissionais de saúde envolvidos nesses procedimentos, o reconhecimento da infecção pode permitir a adoção de medidas adicionais às precauções padrão, como uso de duas luvas e designação de equipe mais experiente, para diminuir o risco de acidentes pérfuro-cortantes.[69]

O levantamento epidemiológico publicado em 2003 envolvendo profissionais de saúde dos Estados Unidos[70] relatou 57 deles infectados pelo HIV após exposição ocupacional documentada até dezembro de 2001, sendo 51 por ferimento percutâneo (41% após procedimento). Oito (14%) receberam profilaxia com agentes anti-retrovirais após exposição e mesmo assim soroconverteram. Esses dados confirmam que a melhor estratégia continua sendo a prevenção da exposição a sangue.

Os estudos publicados até o momento não mostraram progressão da doença pelo HIV como conseqüência da cirurgia cardíaca e/ou da circulação extracorpórea, especialmente após a era HAART. Não ocorreram novas infecções oportunistas ou deterioração do CD4.[71] Recomenda-se que, antes de cirurgia eletiva, haja redução máxima da carga viral do paciente e que a contagem de linfócitos CD4 esteja acima de 250/mm^3, diminuindo assim o risco de complicações para o paciente e de contaminação para os profissionais de saúde envolvidos.

Transplante cardíaco em pacientes infectados pelo HIV

As primeiras experiências com transplante de órgãos sólidos em soropositivos envolveram rins e fígado, sendo restritas a pacientes imunocompetentes (CD4 > 250 células/mm^3 sem infecção oportunista). Os resultados preliminares sugeriram que a infecção viral não alterou a evolução do transplante.[72,73]

No transplante cardíaco, o esquema de agentes imunodepressores é muito potente, podendo prejudicar a evolução da infecção pelo HIV, existindo ainda o risco de interações medicamentosas complexas alterando a farmacocinética, especialmente quando se usam os inibidores da protease no tratamento do HIV.

A descrição do caso do paciente RZ[74] é bastante ilustrativa. Ele foi submetido a transplante cardíaco após uma evolução de nove anos de AIDS (incluindo sarcoma de Kaposi visceral tratado com quimioterapia, infecção disseminada por micobactéria e úlcera perirretal por citomegalovírus), com recuperação imunológica após início da terapêutica com inibidor de protease cinco anos antes. O transplante foi bem-sucedido e houve boa recuperação sem seqüelas, com seguimento de 24 meses. Os autores (incluindo o próprio paciente) reafirmam a importância de se considerar a possibilidade de transplante cardíaco em pacientes com AIDS, porém com doença controlada.

No momento, tem sido aceita a indicação de transplante cardíaco em centros médicos com protocolo bem definido para pacientes infectados pelo HIV com carga viral indetectável e linfócitos CD4 > $350/mm^3$ há pelo menos três meses.

Medidas preventivas

Prevenir doença cardiovascular é preferível a tratá-la, e essa prevenção é particularmente importante nos pacientes HIV positivos, pois a doença cardiovascular pode coexistir com AIDS, piorando o prognóstico.

Não há medidas específicas para esse grupo de pacientes, que devem seguir as recomendações baseadas em evidências desenvolvidas para a população em geral. Entretanto, os efeitos colaterais e as interações podem alterar a tolerância aos medicamentos, havendo necessidade de individualizar a terapêutica.

Como para todo paciente, devem-se identificar os fatores de risco (tabagismo, história familiar de doença cardíaca, maus hábitos alimentares, ingestão de bebidas alcoólicas, uso de cocaína e heroína, uso de esteróides anabolizantes, menopausa) e tentar modificá-los. O paciente deve ser orientado a mudar seu estilo de vida: parar de fumar, praticar exercícios físicos regulares e diminuir a ingestão de açúcares e gorduras.

Deve fazer parte do seguimento clínico-laboratorial nos pacientes sob terapêutica anti-retroviral o controle da pressão arterial e do peso, além de dosagens periódicas da glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides. Alguns autores recomendam a realização periódica de ecocardiograma em pacientes sem evidências de doença cardíaca.[75]

As estatinas e, preferencialmente, os fibratos são os agentes mais utilizados no controle dos distúrbios metabólicos, porém aumentam o número de medicamentos que o paciente utiliza, podendo prejudicar sua adesão ao tratamento, um aspecto fundamental no sucesso da terapêutica anti-retroviral. Por esse motivo, dá-se preferência às mudanças de estilo de vida. Apenas em casos isolados tenta-se identificar qual dos medicamentos está associado à hiperlipidemia para trocá-lo. O aumento dos lipídeos tem sido associado mais freqüentemente aos inibidores de protease e à estavudina.[76,77]

Resumo

Após a introdução da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (HAART) para os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), observou-se um aumento inesperado dos eventos cardiovasculares e de alterações metabólicas como dislipidemia, resistência à insulina e diabete melito. Essas alterações podem estar relacionadas à infecção crônica pelo HIV após o aumento significativo na sobrevida dos pacientes e/ou ao uso dos agentes anti-retrovirais. No seguimento dos pacientes, deve-se incluir a monitoração dos níveis séricos de lípides, triglicérides e glicemia, porém a mudança do estilo de vida (dieta equilibrada, parar de fumar e fazer exercícios físicos regularmente) é o fator mais importante.

Em relação à cirurgia cardíaca, seguem-se as indicações habituais, desde que o paciente esteja em condições imunológicas adequadas e com carga viral indetectável. O transplante cardíaco tem sido indicado em pacientes nas mesmas condições citadas anteriormente, dentro de protocolos bem estabelecidos em centros de pesquisa.

A comunidade cardiológica deve estar atenta à incidência de doenças cardiovasculares na população de indivíduos infectados pelo vírus HIV e faz-se necessária uma interação contínua entre cardiologistas e infectologistas para o tratamento destes pacientes.

Bibliografia

1. Castro S de, Migliau G, Silvestri A, et al. Heart involvement in AIDS: a prospective study during various stages of the disease. Eur Heart J 1992; 13:1452-59.
2. Milei J, Grana D, Fernandez Alonso G, et al. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome – a review to push action. Clin Cardiol 1998; 21:465-72.
3. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: The EuroSIDA study. Lancet 2000; 356:291-96.
4. Barbaro G, Lorenzo G di, Grisorio B, et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14:1071-77.

5. Yunis NA, Stone VE, Cardiac manifestations of HIV/AIDS: a review of disease spectrum and clinical management. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 18:145-54.
6. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, et al. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2000; 160:602-08.
7. Levy WS, Simon GL, Rios JC, et al. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. Am J Cardiol 1989; 63:86-89.
8. Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, et al. Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Cardiol 1993; 71:955-58.
9. Castro S de, D'Amati G, Gallo P, et al. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1018-24.
10. Barbaro G, Lorenzo G di, Grisorio B, et al. Incident of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV positive patients. N Engl J Med 1998; 339:1093-99.
11. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Left ventricular struture and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV multicenter study. Circulation 1998; 97:1246-56.
12. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Cardiol 1998; 11:792-99.
13. D'Amati G, Gioia di CR, Gallo P. Pathological findings of HIV-associated cardiovascular disease. Ann N Y Acad Sci 2001; 946:23-45.
14. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1025-32.
15. Barbaro G, Lorenzo G di, Soldini M, et al. Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus-associated cardiomyopathy. Circulation 1999; 100:933-39.
16. Kasten-Sportes C, Weinstein C. Molecular mechanisms of HIV cardiovascular disease. In Lipshultz SE (Ed.). Cardiology in AIDS. New York: Chapman & Hall; 1998; 265-82.
17. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. Heart 1998; 79:599-604.
18. Lewis W. Cardiomiopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. Progress in Cardiovascular Diseases 2000; 43:151-70.
19. Francis C. Cardiac involvement in AIDS: current in cardiology. St. Louis: Mosby, 1990.
20. Guarda LA, Luna MA, Smith Jr JL, et al. Acquired immune deficiency syndrome: Postmortem findings. Am J Clin Pathol 1984; 81:549-57.
21. Cammarosano C, Lewis W. Cardiac lesions in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). J Am Coll Cardiol 1985; 5703-06.
22. Fink L, Reichek N, Sutton MG. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. Am J Cardiol 1984; 54:1161-63.
23. Kinney EI, Brafman D, Wright RJ. Echocardiographic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex (ARC). Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 16182-85.
24. Chen Y, Drennessel D, Walters J, et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. Am Heart J 1999; 137:516-21.
25. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. Chest 1999; 115:418-22.
26. Woods GL, Goldsmith JC. Fatal pericarditis due to mycobacterium avium-intracellulare in acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1989; 95:355-57.
27. Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, et al. Herpes simplex pericarditis in AIDS. NY State J Med 1987; 87:304-06.
28. Holtz HA, Lavery DP, Kapila R. Actinomycetales infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 102:203-05.
29. Zuger A, Louie E, Holzman RS, et al. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. Ann Intern Med 1986; 104:234-40.
30. Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C, et al. Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension-case reports. Angiology 1998; 49:1005-11.
31. Pellicelli AM, Barbaro G, Palmieri F, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. Angiology 2001; 52:31-41.
32. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Cardiol 1989; 64:1396-99.
33. Neild PJ, Amadi A, Ponikowski P, et al. Cardiac autonomic dysfunction in AIDS is not secondary to heart failute. J Cardiol 2000; 74:133-37.
34. Levine AM. Lymphoma complicating immunodeficiency disorders. Ann Oncol 1994; 5:29-35.
35. Balasubramanyam A, Waxman M, Kazal KL, et al. Malignant lymphoma of the heart in acquired immune deficiency syndrome. Chest 1986; 90:243-46.
36. Holladay AO, Siegel RJ, Schwartz DA. Cardiac malignant lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. Cancer 1992; 70:2203-07.
37. McDonnell PJ, Mann RB, Bulkley BH. Involvement of the heart by malignant lymphoma: A clinicopathologic study. Cancer 1982; 49:944-51.
38. Steigman CK, Anderson DW, Macher AM, et al. Fatal cardiac tamponade in acquired immunodeficiency syndrome with epicardial Kaposis's sarcoma. Am Heart J 1988; 116:1105-07.
39. Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1989; 95:1359-61.
40. Palella Jr. FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338:853-60.
41. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2000; 31:787-97.
42. Lumpkin M. FDA public health advisory: reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Washington, DC: US Government Printing Office, 1997.
43. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-F58.
44. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13:G63-F70.
45. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. AIDS 1998; 12:F167-F173.
46. Behrens GMN, Meyer-Olson D, Stoll M, et al. Clinical impact of HIV-related lipodistrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. AIDS 2003; 17(Supl 1):S149-S154.
47. Segerer S, Bogner JR, Walli R, et al. Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. Infection 1999; 27:77-81.
48. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. AIDS 1997; 11:938-39.
49. Churchill DR, Pym AS, Babiker AG, et al. Hyperlipidaemia following treatment with protease inhibitors in patients with HIV-1 infection. Br J Clin Pharmacol 1998; 46:518-19.
50. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79:8-15.
51. Caramelli B. Braz J Inf Dis 2001; 5:332-38.
52. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. Circulation 1999; 100:700-05.

53. Assmann G, Schulte H, Eckardstein A von. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol 1996; 77:1179-84.
54. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. Lancet 1998; 351:1881-83.
55. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balsso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. AIDS 2001; 15:805-07.
56. Pernerstorfen-Schoen H, Jilma B, Perschler A, et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidemia. AIDS 2001; 15:725-34.
57. Wanke CA. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection the fat redistribution syndrome. AIDS 1999; 13:1287-93.
58. Mallal SA, John M, Moore CB, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000; 14:1309-16.
59. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354:1112-15.
60. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, et al. The HIV-protease inhibitor indinavir impairs adipocyte differentiation and induces insulin resistance by probably altering ADD1/SREBP-1 maturation. Antiviral Ther 2000.
61. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. Clin Infect Dis 2001; 32:130-39.
62. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994; 24:1468-74.
63. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101:948-54.
64. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. Circulation 2001; 104:257-62.
65. DAD Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349:1993-2003.
66. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N E J Med 2003; 348:702-10.
67. Friis-Müller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007; 356(17):1723-35.
68. Grinberg M, Uip DE, Strabelli TMV, et al. Infecção pré-operatória pelo vírus HIV em cirurgia cardiovascular. Arq Bras Cardiol 1990; 55:27-29.
69. Agaskar M, Ghorpade N, Athan E, et al. AIDS and heart disease: is cardiac surgery justified? Heart, Lung and Circulation 2003; 12:193-95.
70. Do NA, Ciesielski CA, Metler RP, et al. Occupationally acquired human immunodeficiency virus(HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:86-97.
71. Trachiotis GD, Alexander P, Beantor D, et al. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. Ann Thorac Surg 2003; 76:1114-18.
72. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, et al. Liver transplantation in a hemophilia patient with human immunodeficiency virus infection. Clin Rheum Dis 2001; 32:492-97.
73. Kao PC. Reconsideration of HIV as a contraindication to transplantation. Transplantation 2001; 71:177-78.
74. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV 1-infected patient with advanced disease. N Eng J Med 2003; 348:2323-28.
75. Lipshultz SE, Fisher SD, Lai WW, et al. Cardiovascular risk factors, monitoring, and therapy for HIV-infected patients. AIDS 2003; 17:S96-S122.
76. Pere D, Labarga P, Palacios R, et al. Improvement of dyslipedemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. AIDS 2004; 18:1475-78.
77. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV negative men. AIDS 2004; 18:641-49.

Capítulo 7

AVC Isquêmico e Doenças Cardíacas: Necessidade de Prevenção e Tratamento Global

Ayrton Roberto Massaro

Pontos-chave

- Entre as várias causas cardíacas relacionadas com o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico de origem embólica, a fibrilação atrial é, sem dúvida, a mais importante, por ser uma arritmia freqüente na prática clínica.
- A prevalência da fibrilação atrial aumenta de 1% nos indivíduos com menos de 60 anos para quase 10% naqueles com mais de 80 anos de idade.
- Pelo risco de hemorragia e dificuldade de monitorização da coagulação, alguns esquemas de critérios de estratificação de risco podem ser úteis para selecionar pacientes com fibrilação atrial que se beneficiarão da anticoagulação oral para a prevenção do AVC isquêmico.
- A faixa etária média dos pacientes com AVC isquêmico associado a doença de Chagas no Brasil é de cerca de 50 anos de idade, superior àquela relacionada ao risco de morte cardíaca.
- Entre os pacientes com forâmen oval patente, o risco de recorrência de AVC é estimado em apenas 1% a 2% ao ano. Entretanto, pacientes com associação de forâmen oval patente e aneurisma atrial podem ter risco maior de recorrência.
- Nos pacientes com AVC isquêmico agudo que recebem rtPA, a característica do êmbolo pode influenciar o grau de recanalização arterial obtido.

O acidente vascular cerebral (AVC) é a terceira maior causa de morte no mundo – aproximadamente 5,7 milhões a cada ano (Figura 1) –, e ocorre com maior freqüência nos países mais pobres.[1] Sua ocorrência em pacientes com idade média entre trinta e 69 anos pode ser cinco a dez vezes mais freqüente em países populosos, como Rússia, Índia, China, Paquistão e Brasil, quando comparado aos EUA e ao Reino Unido.[1] As

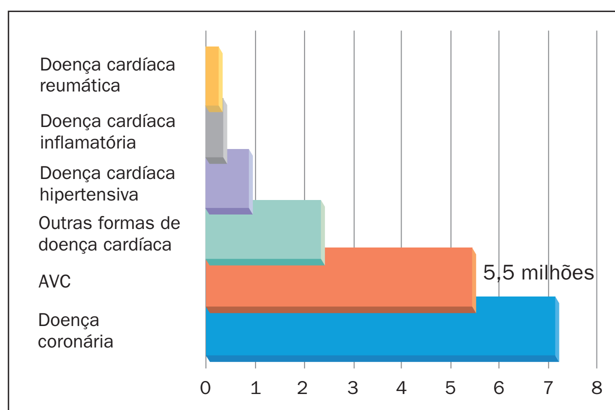


Figura 1. Mortalidade das doenças cardiovasculares - OMS (2002).

projeções indicam que, sem intervenções adequadas, o número de mortes poderá chegar a 7,3 milhões em 2030.[1,2] Apesar dessas evidências, os fundos de pesquisa direcionados a essa área são ainda relativamente escassos, quando comparados às doenças cardíacas.[3]

Na América Latina, destacam-se algumas particularidades, como as proporções diferentes de população rural e urbana e o acesso restrito à assistência médica, que influenciam a avaliação da prevalência dos poucos estudos epidemiológicos de AVC da região e interferem na interpretação da real dimensão do problema.[4-6] O acidente vascular cerebral encontra-se entre as causas mais freqüentes de óbito na população multiétnica brasileira e está relacionado à alta prevalência dos fatores de risco vascular não-controlados, em especial a hipertensão arterial. A inter-relação entre os fatores de risco vasculares modificáveis e não-modificáveis tem influência na freqüência da doença aterosclerótica, tanto encefálica quanto cardíaca.[7] O AVC no Brasil pode ser ainda classificado em dois grandes grupos: um com fatores de risco relacionados aos hábitos de vida semelhantes aos dos países desenvolvidos, com acesso a assistência médi-

ca adequada, e outro, menos favorecido, castigado pelas condições sociais, que tem a doença de Chagas como um dos seus exemplos mais representativos.[8]

Fibrilação atrial: uma oportunidade de prevenção primária do AVC isquêmico

Um dos objetivos básicos e mais eficazes da medicina é a prevenção das doenças. Assim, para reduzir a incidência de AVC isquêmico na população é preciso identificar indivíduos de alto risco vascular e assintomáticos, que irão se beneficiar de medidas preventivas e terapêuticas.[9] Entre as várias causas cardíacas relacionadas com o risco de AVC isquêmico de origem embólica, a fibrilação atrial é, sem dúvida, a mais importante, por ser uma arritmia freqüente na prática clínica. A prevalência da fibrilação atrial aumenta de 1% nos indivíduos jovens com menos de sessenta anos para quase 10% nos indivíduos com mais de oitenta anos de idade.[10] Além disso, considerando-se a freqüência elevada da fibrilação atrial em indivíduos mais idosos e o aumento da sobrevida (Figura 2), podemos estimar que aproximadamente 14% de todos os casos de AVC isquêmico dos Estados Unidos estejam relacionados à fibrilação atrial, um importante problema de saúde pública.[11,12] O risco de AVC isquêmico em pacientes com fibrilação atrial paroxística é comparável ao risco de pacientes com fibrilação atrial permanente, e a ausência de sintomas clínicos, como palpitação, não implica menor risco de tromboembolia.[13]

O mecanismo predominante associado ao AVC isquêmico nos pacientes com fibrilação atrial é a formação de trombo no átrio esquerdo com estase e embolia subseqüente. A redução do fluxo intra-atrial esquerdo com estase torna-se evidente com a presença de contraste espontâneo no ecocardiograma.[14] Entre os fatores de risco associados ao AVC nos pacientes com fibrilação atrial, destacam-se a idade elevada e a hipertensão arterial, que agravam a redução da contratilidade atrial.[15] Anormalidades na cascata da coagulação com estados pró-trombóticos associados à disfunção endotelial podem também estar presentes.[16]

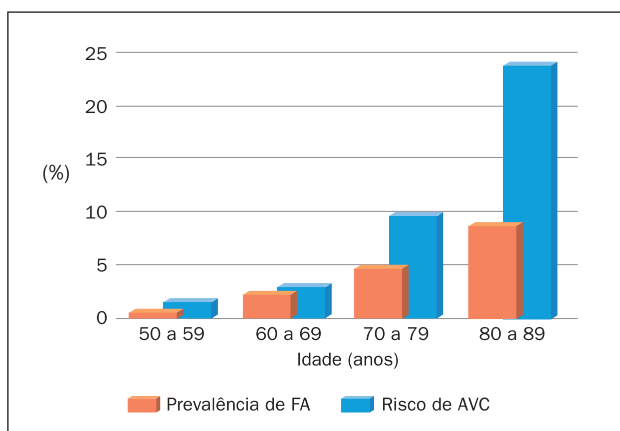


Figura 2. Prevalência de fibrilação atrial e risco de acidente vascular cerebral (AVC).[10] Relação com a faixa etária.

Vários estudos randomizados confirmaram a eficácia do uso de anticoagulação oral para a prevenção de AVC isquêmico em pacientes com fibrilação atrial.[17-23] Com a exceção do estudo EAFT,[23] todos os estudos foram direcionados para a prevenção primária do AVC. De acordo com recentes metanálises com ajuste de dose de varfarina, foi observada uma redução do risco relativo de AVC ou embolia sistêmica em aproximadamente 60% dos pacientes com fibrilação atrial que receberam varfarina em comparação com o grupo placebo.[22,24] Esse benefício poderia ter sido muito maior, pois alguns dos eventos isquêmicos cerebrais que ocorreram nos pacientes em uso de varfarina foram observados com doses subterapêuticas. Estudos demonstraram eficácia e segurança com o uso de varfarina e RNI entre 2 e 3. Entretanto, não foi demonstrado benefício com níveis de anticoagulação menores (RNI entre 1,2 a 1,5).[25-28]

Em uma metanálise recente, foi observado que o uso de antiagregante plaquetário reduziu o risco de AVC em 22%, quando comparado com placebo.[22] Muito desse benefício foi derivado do estudo SPAF-I.[29] Além disso, os pacientes com fibrilação atrial apresentam freqüentemente doença vascular associada, e o efeito do ácido acetilsalicílico observado na redução de AVC nos pacientes com fibrilação atrial poderia estar relacionado, na realidade, a uma redução direta dos riscos isquêmicos aterotrombóticos associados. O benefício da anticoagulação oral persistiu superior mesmo quando foi avaliada a combinação de antiagregantes plaquetários (AAS + clopidogrel).[30] Nos pacientes com fibrilação atrial já anticoagulados e com doença aterosclerótica coronária aguda ou necessidade de uso de *stent*, há a possibilidade de associação de baixas doses de AAS.[31,32]

Outras estratégias para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial estão sendo avaliadas. Embora o inibidor direto da trombina, ximelagatran, tenha obtido resultados satisfatórios iniciais, quando comparado à varfarina em dois ensaios clínicos, seu uso clínico foi suspenso devido à presença de toxicidade hepática.[33,34] O estudo AMADEUS, que comparou o uso de varfarina com o inibidor do fator Xa (idraparinux) por via subcutânea, encontrou maiores riscos de sangramento com o uso de idraparinux, especialmente em pacientes idosos e com comprometimento da função renal.[35] Novos ensaios clínicos com a participação do Brasil estão avaliando novas possibilidades, como o uso de rivaroxaban, um inibidor do fator Xa de uso oral, no estudo ROCKET-

AF.[35] O tratamento preventivo não-farmacológico para os pacientes com fibrilação atrial tem avaliado ainda o uso de próteses intra-atriais para a prevenção de eventos tromboembólicos.[36]

Pelo risco elevado de hemorragia e dificuldade de monitorização da coagulação, alguns esquemas que utilizam estratificação de risco são úteis para selecionar os pacientes que melhor se beneficiarão da anticoagulação oral com varfarina. Entre os fatores de alto risco destacam-se: AVC isquêmico ou AIT prévio, embolia sistêmica prévia, hipertensão arterial, alteração da função ventricular, idade > 75 anos, ou doença reumática. Os pacientes com risco moderado são aqueles que apresentam idade entre 65 e 75 anos, diabéticos ou com doença coronária. Pacientes com menos de 65 anos e que não apresentem risco vascular nem alterações ecocardiográficas são considerados de baixo risco e podem receber AAS. Essas recomendações se aplicam aos pacientes com fibrilação atrial intermitente ou sustentada. Entre os critérios utilizados para a estratificação de risco nos pacientes com fibrilação atrial destaca-se o critério CHADS2,[37] no qual é atribuído um ponto para cada variável clínica: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, idade ≥ 75 anos e diabete; e dois pontos para a presença de AVC ou AIT prévio. Além disso, achados no ecocardiograma, como a presença de trombo ou "contraste espontâneo" intra-atrial são preditivos de AVC.

O risco de hemorragia é uma das principais razões para os médicos evitarem anticoagulação por tempo prolongado, negligenciando inadvertidamente a importância do AVC.[38] Esse risco deve ser sempre avaliado, e depende da faixa etária, intensidade da anticoagulação, doença cerebrovascular e hipertensão arterial. A presença de leucoaraiose e angiopatia amilóide é outro potencial fator de risco para hemorragia.[39] Métodos mais precisos de seleção, como testes genéticos, poderão, no futuro, avaliar melhor o risco de hemorragia. Um controle adequado realizado em clínicas de anticoagulação, com informação dos riscos e orientação rigorosa pode colaborar muito para reduzir os riscos desses pacientes.[40]

Embolia de origem cardíaca: um subtipo de AVC isquêmico

Entre os principais subtipos de AVC isquêmico encontram-se os infartos secundários a aterotrombose ou aterosclerose de grandes artérias, embolia de origem cardíaca, infartos lacunares ou doença de pequenas artérias, outras etiologias menos freqüentes e causas desconhecidas ou indeterminadas. Essas categorias foram baseadas em estudos iniciais do Harvard Stroke Registry[41] e posteriormente do Stroke Data Bank[42] revisadas no estudo TOAST[43] e atualizadas mais recentemente.[44] A classificação do paciente em subtipos de AVC isquêmico colabora para individualizar a melhor terapêutica, bem como para avaliar a evolução e o prognóstico (Tabela I). A embolia de origem cardíaca é responsável por cerca de um quinto dos AVC isquêmicos.[42] No entanto, essa freqüência pode variar dependendo da faixa etária e da população estudada. Freqüentemente, as lesões por embolia cardíaca ocasionam obstrução de artéria cujo território em geral é extenso, como a artéria cerebral média, ou territórios múltiplos[45] e localizações estratégicas, como o topo da artéria basilar e artéria cerebral posterior.[46,47] Algumas síndromes clínicas são freqüentemente associadas à embolia de origem cardíaca, como afasias isoladas de Broca ou Wernicke, ou mesmo afasia global sem hemiparesia.[48-50] Os déficits neurológicos corticais como hemianopsia, negligência e afasia estão freqüentemente relacionados à embolia, enquanto déficits motores ou sensitivos puros geralmente estão associados a outros mecanismos de AVC isquêmico, como infarto lacunar.[51]

Tabela I. Utilidade da classificação do AVC isquêmico
Triagem de sintomas não-neurológicos
Avaliar tamanho da lesão isquêmica
Identificar envolvimento de áreas críticas
Avaliar o prognóstico precoce
Identificar o território vascular relacionado com a etiologia
Decisão terapêutica: tPA

Entre as características clínicas iniciais, destaca-se a alteração freqüente do nível de consciência, geralmente associada a infartos extensos.[45] Após um déficit súbito inicial relacionado à oclusão arterial,[52] o quadro clínico pode apresentar melhora rápida durante a fase aguda, relacionada à migração do êmbolo e conseqüente reperfusão.[53] Nas primeiras horas do AVC isquêmico, mesmo com o uso de rtPA, podemos observar ainda flutuação do déficit neurológico inicial relacionada à recanalização parcial. Os métodos de imagem têm fundamental importância para o tratamento da fase aguda do AVC isquêmico, podendo auxiliar na avaliação da possível etiologia e prognóstico desses pacientes.

A ressonância magnética do encéfalo pode ser útil, por ser mais sensível do que a tomografia de crânio, para isquemias pequenas e corticais, e também da circulação posterior. Além disso, permite diferenciar os subtipos de AVC isquêmico identificando lesões na fase aguda através da técnica de difusão.[54] Aproximadamente, entre 20% e 40% dos pacientes com AVC apresentam transformação hemorrágica na primeira semana do AVC isquêmico,[55] e no infarto secundário à embolia cardíaca essas freqüências são maiores e relacionadas à

lesão de reperfusão.[56] No AVC isquêmico agudo de origem cardíaca os fatores preditivos para a transformação hemorrágica são: rebaixamento do nível de consciência, infarto total da circulação anterior, déficit neurológico grave (pontos na escala de AVC do NIH > 14), oclusão proximal, hipodensidade em mais de um terço do território da ACM na tomografia de crânio e recanalização tardia.[57-58]

A suspeita de provável etiologia embólica é maior quando os exames não-invasivos que avaliam as artérias intracranianas (angiografia cerebral, angiorressonância, angiotomografia e Doppler transcraniano) não evidenciarem anormalidades e demonstrarem presença de fluxo normal, ou se demonstrarem recanalização arterial relacionada à topografia de uma oclusão prévia. O Doppler transcraniano é um método utilizado para avaliar o fluxo sangüíneo das artérias intracranianas que tem a possibilidade de identificar material embólico na circulação intracraniana, através de programas específicos. Esses sinais de microêmbolos (SME) são definidos como sinais de alta intensidade e curta duração, visíveis e audíveis com um som característico. Dessa forma, a embolia cerebral pode ser diagnosticada através do Doppler transcraniano por evidências indiretas. A presença de SME nas artérias intracranianas em pacientes com AVC isquêmico sugere alto risco de origem embólica.[59] Entre os pacientes com potencial fonte cardíaca de êmbolos, SME são mais freqüentes naqueles com endocardite infecciosa.[59] SME também têm sido detectados em pacientes com cardiopatias cianóticas congênitas, comunicação venosa arterial, ateromas do arco aórtico e infarto do miocárdio. A detecção de SME durante a monitorização contínua do fluxo sangüíneo cerebral pelo Doppler transcraniano também é útil em pacientes com dispositivos de assistência da função ventricular esquerda. Pacientes com fibrilação atrial apresentam menor freqüência de SME do que aqueles com próteses valvares.[60] Apesar dessas evidências, ainda são necessárias investigações para esclarecer a utilidade clínica na detecção de SME em pacientes com AVC isquêmico de origem cardíaca, e ainda não há dados que comprovem o benefício da monitorização para avaliação da resposta terapêutica antitrombótica.[61]

Em muitos pacientes, como naqueles com fibrilação atrial, doença valvar reumática, a história e o exame clínico e o eletrocardiograma são suficientes para o diagnóstico da condição cardiológica. A monitorização cardíaca contínua pode detectar a presença de fibrilação atrial paroxística nas primeiras 48 horas após o AVC isquêmico, principalmente em pacientes idosos com evento embólico de origem não conhecida.[62] O ecocardiograma transtorácico pode diagnosticar rapidamente a presença de doença valvar ou de trombo intracavitário, além de avaliar a função miocárdica em pacientes com cardiomiopatia. O ecocardiograma transesofágico é especialmente útil para avaliar a presença de trombo intra-atrial e de ateroma no arco aórtico, além de ser método de escolha para avaliar as embolias paradoxais, detectando através de métodos contrastados a presença de comunicação venosa-arterial. Mais recentemente, observa-se a utilização da ressonância magnética cardíaca para a identificação de fontes embólicas, como a presença de trombos intracardíacos, ateromas do arco aórtico, além do forame oval patente.

Fontes cardíacas de embolia cerebral

Diferentes protocolos de classificação diagnóstica, como o do estudo TOAST, facilitam o esclarecimento da etiologia do AVC isquêmico (Tabela II). Há várias causas para o AVC isquêmico de origem cardíaca. Além disso, não há uma uniformidade na avaliação diagnóstica desses pacientes. Apesar dos novos métodos de diagnóstico, pode haver dúvida na etiologia do AVC isquêmico, principalmente naqueles pacientes nos quais se encontra doença aterosclerótica cerebrovascular associada à fonte de embolia cardíaca. O conhecimento das várias fontes de embolia cardíaca é útil na avaliação do risco de recorrência no paciente com AVC isquêmico e permite a escolha do melhor do tratamento.

Na doença cardíaca reumática, o tromboembolismo é uma das complicações freqüentes da estenose da valva mitral. A presença de fibrilação atrial, trombo atrial esquerdo, aumento do átrio esquerdo ou insuficiência cardíaca aumenta o risco de embolia sistêmica nos pacientes com estenose valvar mitral. A calcificação valvar cardíaca raramente é reconhecida como uma fonte de embolia cerebral. A identificação de êmbolo cálcico através da angiografia por tomografia cerebral facilita a orientação terapêutica.[63] A complicação trom-

Tabela II. Classificação das embolias cardíacas – Critério TOAST[35]

Fontes de alto risco	Fontes de médio risco
Valva metálica	Prolapso mitral
Estenose mitral com FA	Calcificação mitral
Fibrilação atrial	Contraste espontâneo
Trombo ventricular	Aneurisma do septo atrial
Síndrome do nó sinusal	Forame oval patente
IAM < 4 semanas	*Flutter* atrial
Cardiomiopatia dilatada	Prótese valvar biológica
Parede acinética VE	Endocardite não-bacteriana
Mixoma atrial	Insuficiência cardíaca
Endocardite bacteriana	Hipocinesia VE
	IAM > 4 semanas a 6 meses

boembólica associada com doença cardíaca valvar mecânica é também elevada, mesmo em pacientes anticoagulados. Embora próteses valvares biológicas sejam menos trombogênicas do que as mecânicas, a freqüência de eventos tromboembólicos não é desprezível.

Complicações não-cardíacas graves associadas ao infarto do miocárdio, como o AVC isquêmico, podem ser encontradas em quase 7% dos pacientes e são acompanhadas de elevada mortalidade hospitalar.[64] O infarto agudo do miocárdio está associado a um risco elevado de AVC isquêmico durante as primeiras duas a quatro semanas. Entre os fatores relacionados ao alto risco de embolia cerebral nos pacientes com infarto do miocárdio estão a presença de trombo no ventrículo esquerdo, particularmente se móvel; infarto da parede anterior e transmural; aneurisma do ventrículo esquerdo; anormalidades da motilidade ventricular; insuficiência cardíaca congestiva; idade avançada; história de AVC e fibrilação atrial.

AVC relacionado à endocardite infecciosa ocorre precocemente, causado pela ruptura de aneurismas micóticos e embolia séptica. Vários fatores de risco são descritos para a embolia associada à endocardite infecciosa, contudo a embolia ou hemorragia intracerebral tardia é rara em vigência de infecção controlada por antibioticoterapia adequada.[65] O AVC isquêmico pode ser focal ou múltiplo e apresentar uma boa evolução se não houver outras complicações associadas, como meningite etc.[66] Entre as complicações hemorrágicas, o hematoma lobar é o mais freqüente, mas a hemorragia subaracnóide pode também estar presente.

Mesmo após as medidas sanitárias efetivas tomadas recentemente para o combate à transmissão vetorial e sangüínea da doença de Chagas, há ainda um número significativo de indivíduos portadores da doença de Chagas na América Latina, e, dessa forma, essa doença continuará a liderar as causas de insuficiência cardíaca em diversos serviços públicos durante os próximos anos.

Geralmente, os estudos brasileiros que avaliaram os pacientes com AVC associado à doença de Chagas demonstram uma faixa etária mais elevada de apresentação quando comparados aos pacientes com queixas cardíacas. Em média, a faixa etária dos pacientes com AVC isquêmico associado à doença de Chagas no Brasil encontra-se em torno de cinqüenta anos de idade, uma faixa superior àquela relacionada ao risco de morte cardíaca.[67-69] Assim, a doença de Chagas é um fator de risco para AVC nas áreas endêmicas do país independente da gravidade da insuficiência cardíaca.[69] Apesar de os pacientes com doença de Chagas apresentarem fatores de risco vascular clássicos associados ao nível socioeconômico dessa população, a freqüência desses fatores, como hipertensão arterial, é bem inferior do que aquela encontrada no AVC de outras etiologias.

O infarto cerebral é relatado entre 5% e 15% nas séries de autópsia de indivíduos chagásicos nas áreas endêmicas brasileiras. A cardiomiopatia associada à doença de Chagas aumenta o risco de embolia cerebral, e o seu tratamento, bem como o uso de anticoagulante oral em pacientes selecionados de alto risco de embolia, são importantes estratégias de prevenção primária e secundária de AVC isquêmico.[70]

A síndrome neurológica vascular mais freqüente nesses pacientes é o infarto cerebral parcial no território da artéria cerebral média.[68] Quase 70% dos pacientes com doença de Chagas e AVC apresentam alguma alteração no eletrocardiograma. Freqüentemente, os infartos cerebrais podem ser detectados pela tomografia de crânio ou pela ressonância magnética. Apesar da maior sensibilidade, a ressonância magnética nem sempre pode ser realizada em pacientes chagásicos, devido ao uso de marca-passo cardíaco.

Alterações do fluxo sangüíneo cerebral também podem ser detectadas e quantificadas nos pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca refratária pelo uso do Doppler transcraniano.[71]

Nas áreas endêmicas, devido aos fatores socioeconômicos e a associação de múltiplos fatores de risco vascular para o AVC, podemos encontrar concomitância de infecção por *Trypanosoma cruzi* e outros subtipos de AVC isquêmico no mesmo paciente. Isso pôde ser verificado em uma série brasileira, na qual foram encontrados 13% de oclusões carotídeas ou pelo menos estenoses arteriais ateroscleróticas significativas (> 50%) em pacientes com AVC isquêmico e doença de Chagas.[67]

A presença de ateroma na aorta ascendente e arco aórtico (> 4-5 mm) é fator de risco para embolia, cerebral ou periférica. Foi observado em vários estudos, incluindo estudo anatomopatológico, que a freqüência de ateroma na aorta ascendente e arco aórtico é maior nos pacientes com AVC isquêmico criptogênico. Placas do arco aórtico complexas são mais comuns nos pacientes idosos com AVC isquêmico e estão freqüentemente associadas a hiper-homocisteinemia, tabagismo e doença arterial periférica.[72,73] Através do ecocardiograma é possível, não apenas o exame e a visualização de ateroma na aorta, mas também avaliar as características estruturais desse ateroma, como espessura, presença de componentes móveis ou, ainda, de ulceração (Figura 3). Estudos com Doppler transcraniano também favorecem o mecanismo tromboembólico nos pacientes com AVC isquêmico associado a placas de ateroma no arco aórtico.[74] O melhor tratamento para os pacientes com AVC isquêmico relacionado com a presença de ateroma na aorta ainda não está definido. Antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, estatinas e cirurgia têm sido discutidos como tratamento nos pacientes com AVC isquêmico relacionado a ateroma do arco aórtico. Apesar do sucesso terapêutico com a anticoagulação em alguns estudos,[75] há também a possibilidade de microembolização de cristais de colesterol por causa da remoção de trombina dos ateromas ulcerados.[76] O estudo ARCH (The Aortic Arch Related Cerebral Hazard Study), em andamento, deve esclarecer a melhor conduta entre o

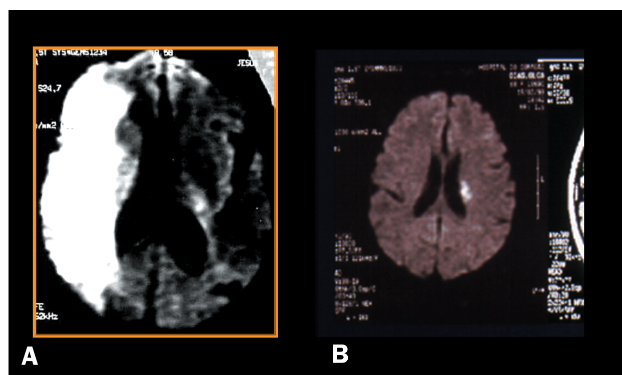


Figura 3. Ressonância magnética do encéfalo (difusão): (A) infarto em território cerebral médio por embolia cardíaca; (B) infarto lacunar.

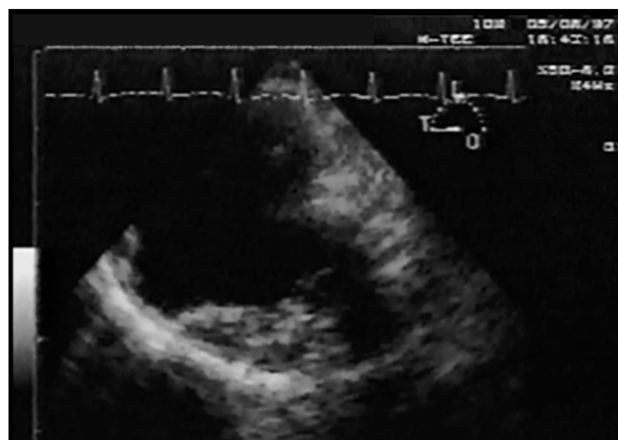


Figura 4. Ateroma do arco aórtico.

uso dos anticoagulantes ou a associação de AAS e clopidogrel para a prevenção secundária do AVC isquêmico e outros eventos vasculares, nos pacientes com embolia cerebral relacionada à placa de ateroma do arco aórtico. Uma opção, até o resultado dos estudos em andamento, é o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas nos pacientes sintomáticos com ateroma do arco aórtico > 4 mm, reservando o uso de anticoagulante aos pacientes com trombos móveis.[77] É importante reconhecer que o processo aterosclerótico da placa no arco aórtico é dinâmico e a progressão pode acontecer e estar associada ao risco recorrente de AIT e AVC isquêmico.[78]

A embolia paradoxal ocorre quando há a migração de um êmbolo proveniente do sistema venoso para a circulação arterial. Embora a definição de embolia paradoxal inclua critérios rígidos, como documentação do fluxo cardíaco da direita para a esquerda, elevação da pressão nas câmaras cardíacas direitas e presença de trombose venosa profunda, os recentes conhecimentos clínicos, baseados em estudos com pacientes jovens e AVC isquêmico criptogênico, devem levar a uma revisão desses critérios.[79]

O forame oval patente é um achado freqüente na população normal. Atualmente, várias técnicas permitem a avaliação desses casos de embolia paradoxal, o ecocardiograma transtorácico, o ecocardiograma transesofágico, o Doppler transcraniano com injeção de solução salina agitada e, mais recentemente, a ressonância magnética cardíaca (Figura 4).[80] A freqüência de forame oval patente na população normal avaliada por ecocardiograma transesofágico é similar aos achados de necrópsia.[81] Entre os pacientes com AVC isquêmico e idade ≤ 55 anos, foi observada uma freqüência de 40% de forame oval patente, comparada a 10% no grupo controle.[82] Assim, foi inicialmente sugerida a presença do forame oval patente como mais um fator de risco para o AVC isquêmico, especialmente naqueles pacientes jovens, sem etiologia definida. A fonte do trombo nos pacientes com forame oval patente e embolia paradoxal é ainda incerta. Trombose venosa profunda não é um achado freqüente em todos os casos,[83] mesmo com a avaliação da região pélvica por ressonância magnética.[84]

Outras possibilidades de origem do trombo seriam a associação de aneurisma septal ou o próprio canal do forame oval patente.[85] Devemos, ainda, levar em consideração outros mecanismos menos comuns, como a vulnerabilidade atrial associada aos defeitos do septo atrial presente em pacientes com AVC isquêmico criptogênico.[86]

Pacientes com associação de forame oval patente e aneurisma do septo atrial podem ter um risco maior de recorrência.[87] A coexistência de forame oval patente e trombofilias pode favorecer a embolização de origem venosa.[88] Entretanto, entre os pacientes com forame oval patente, o risco de recorrência de AVC é estimado em apenas 1% a 2% ao ano.[89] A terapêutica ideal para a prevenção secundária de AVC em pacientes com forame oval patente é ainda incerta. Entre as opções, destacam-se os antiagregantes plaquetários, anticoagulação ou fechamento do forame através de cirurgia ou por cateter. No estudo PICSS, não houve diferença significativa entre o tratamento com antiagregante plaquetário ou varfarina nos pacientes com forame oval patente.[90] Há ainda a necessidade de ser identificado o grupo de pacientes com alto risco de recorrência que irá se beneficiar de tratamentos mais invasivos, como o fechamento do forame oval patente por técnicas percutâneas.[91] Até que os estudos em andamento com esses procedimentos esclareçam a relação risco-benefício do fechamento do forame oval patente, indica-se o uso de antiagregantes plaquetários para a maioria dos pacientes.[92]

Strands são filamentos móveis e finos aderidos principalmente à superfície das valvas mitrais distróficas, detectados através do ecocardiograma transesofágico.[93] Embora associadas a AVC isquêmico criptogênico, essas lesões não parecem aumentar o risco de recorrência. O potencial emboligênico dessa condição ainda é desconhecido.[94]

O prolapso da valva mitral foi relacionado como uma potencial etiologia de AVC isquêmico embólico; no entanto, diversos estudos não confirmaram essa associação. [95-97] Apesar de não haver recomendação específica em relação ao tratamento antitrombótico para a maioria dos autores, existe uma recomendação de diretriz recente que indica o uso de AAS na dose de 50 a 162 mg/dia em pacientes com prolapso de valva mitral e evento isquêmico sem causa aparente.[98]

Tratamento da fase aguda do AVC isquêmico relacionado a embolia cardíaca

O tratamento do AVC isquêmico na fase aguda tem por objetivo a recuperação neurológica e funcional do paciente, atuando na possível reperfusão e proteção da área isquêmica. Esse tratamento visa limitar a progressão da oclusão tromboembólica com reperfusão, tratar as possíveis complicações clínicas e neurológicas e evitar a recorrência do AVC isquêmico. Estabelecer o diagnóstico etiológico do AVC isquêmico na fase inicial é difícil. Por vezes, não é possível determinar a etiologia durante o tratamento inicial, o que exige uma conduta unificada *a priori*. O uso de rtPA foi efetivo, em pacientes criteriosamente selecionados, com menos de 3 horas de início do AVC isquêmico (nível de evidência I).[99] Infelizmente, tanto o tratamento do AVC isquêmico agudo como o da síndrome coronária são afetados pela demora da chegada dos pacientes em serviços médicos especializados.[100] Tentativas de otimização do serviço de resgate no Brasil, bem como a educação da população com menos acesso ao sistema de saúde, poderão melhorar o tratamento desses pacientes e reduzir o impacto das altas taxas de mortalidade presentes no país.[101]

A relação cérebro-coração na fase aguda do AVC isquêmico é muito mais importante do que apenas um fator de origem do êmbolo. Pacientes com insuficiência cardíaca refratária podem apresentar piora da perfusão cerebral na fase aguda, e o mesmo pode acontecer na presença de arritmias graves ou de infarto agudo do miocárdio nas primeiras horas após a trombólise, condições que os grupos de neurologia vascular têm enfrentado cada vez mais nos pacientes com doença cardiovascular grave.[102] A situação inversa acontece, em cardiologia, no tratamento das síndromes coronárias isquêmicas agudas na presença de AVC prévio, que pode ser acompanhado de maior risco nos procedimentos e no prognóstico desses pacientes. [103]

Muitos dos materiais emboligênicos que formam o êmbolo apresentam respostas diferentes ao rtPA.[104] A característica do êmbolo pode influenciar a recanalização obtida com o uso do rtPA, mesmo por via intra-arterial.[105] Além disso, raramente pode ocorrer embolia cálcica (Figura 5),[63] originada das valvas cardíacas calcificadas. Nesse caso, a recanalização deverá ser realizada por técnicas mecânicas intravasculares. Pacientes com doença de Chagas e embolia cardíaca também podem se beneficiar dessa terapêutica.[106]

Em relação aos critérios de seleção, deve-se conhecer o tempo exato do início do quadro clínico e ter condições estruturais para monitorização e tratamento desses pacientes, considerando-se especialmente o controle da pressão arterial e de possíveis complicações clínicas, principalmente a hemorragia intracraniana.[107,108] Muitas vezes, podem ocorrer uma recanalização parcial espontânea do êmbolo com uma discreta melhora do déficit neurológico e, a seguir, uma reoclusão com rápida piora neurológica.[109] É importante salientar que o prognóstico está relacionado ao tipo de transformação hemorrágica, sendo imprescindível classificar o sangramento em infarto hemorrágico I e II, ou hematoma parenquimatoso I e II, de acordo com os critérios do estudo ECASS.[110] O risco de piora neurológica está freqüentemente associado ao hematoma parenquimatoso tipo II dessa classificação, enquanto a transformação hemorrágica é um achado freqüente nos pacientes com recanalização precoce e embolia associada com melhora neurológica.[111] O Doppler transcraniano é um método útil e prático para avaliar possível recanalização à beira do leito na fase aguda do AVC isquêmico durante a trombólise com o rtPA. O uso do ultra-som na fase aguda pode ainda ter um efeito sinérgico para a recanalização arterial quando associado ao trombolítico.[112]

O uso intra-arterial de trombolítico parece ser uma boa opção terapêutica em casos selecionados; entretanto, a sua utilização ainda não está claramente definida pela maioria das sociedades neurológicas, incluindo a brasileira, e, portanto, deve ser restrita a centros altamente qualificados e com protocolos específicos. Os recentes resultados do estudo MERCI[113] indicam que a trombólise mecânica pode ser eficaz, além de aumentar a janela terapêutica e, provavelmente, permitir o uso rotineiro de técnicas para a remodelação vascular e retirada de material embólico.

Os estudos IST (International Stroke Trial) e CAST (Chinese Aspirin Stroke Trial) demonstraram em mais de quarenta mil pacientes randomizados que o AAS (IST-300 mg/dia; CAST-160 mg/dia) nas primeiras 48

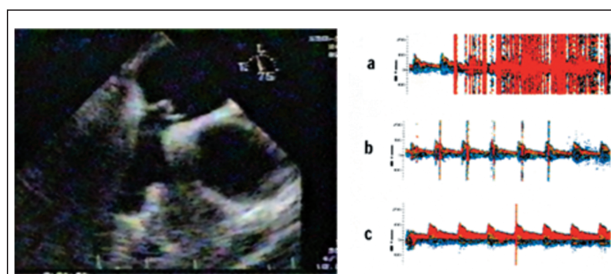


Figura 5. Diagnóstico de forame oval patente: (A) ecocardiograma transesofágico; (B) Doppler transcraniano e sinais de microêmbolos.

horas após o início do AVC pode reduzir o risco absoluto de morte ou dependência em treze entre mil pacientes tratados.[114-116] Contudo, o AAS deve ser utilizado somente nos casos sem indicação de trombolítico. Novos estudos avaliam o uso combinado de AAS e clopidogrel na fase aguda do AVC isquêmico.[117]

Apesar do seu uso indiscriminado, não há dados suficientes para a recomendação de rotina da heparina ou heparina de baixo peso molecular na fase aguda do AVC isquêmico.[118] Embora tenham sido descritos dados positivos quanto ao prognóstico e à redução de recorrência de AVC em alguns estudos, os eventos hemorrágicos foram superiores, anulando os benefícios prévios. Persiste, entretanto, a necessidade de avaliação dos riscos e benefícios dessa terapêutica limitada a grupos de alto risco vascular. Desse modo, o uso de heparina deve ser considerado em casos selecionados, principalmente os eventos embólicos cardíacos, de alto risco de recorrência, como o AVC decorrente de embolia cardíaca com alto risco de nova embolização (presença de trombo intracavitário ou infarto do miocárdio recente), dissecção arterial sintomática cervical, estenoses sintomáticas extra e intracranianas.[119]

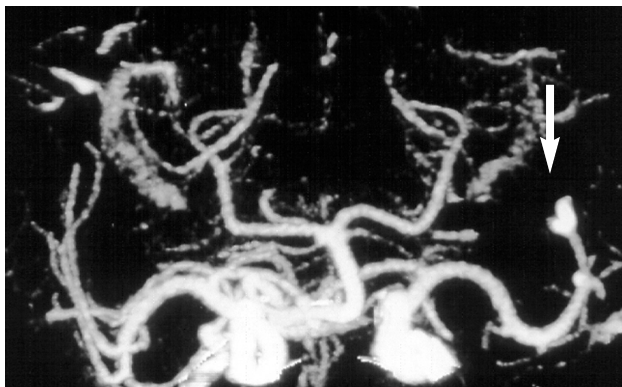


Figura 6. Angiografia por tomografia demonstrando êmbolo cálcico ocluindo ramos distais da artéria cerebral média.

Resumo

Com o aumento da faixa etária da população, a relação entre cérebro e coração se tornará cada vez mais importante e complexa, e, dessa forma, a Neurologia Vascular e a Cardiologia deverão atuar em conjunto para tentar reduzir a morbidade e a mortalidade desse grupo, que é uma das mais relevantes observadas nos relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Este capítulo procura contribuir revisando os conceitos epidemiológicos, a avaliação clínica e diagnóstica, o tratamento na fase aguda do AVC isquêmico e a prevenção com uma visão predominantemente cardiológica. Além disso, procuramos alertar os cardiologistas para a importância do cérebro durante o tratamento das condições cardiológicas.

Bibliografia

1. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. Lancet Neurol 2007; 61:182-7.
2. Bonita R, Beaglehole R. Stroke prevention in poor countries: time for action. Stroke 2007;38:2871-2.
3. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. Lancet 2001; 357:1612-6.
4. Saposnik G, Del Brutto OH, for the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. Stroke 2003; 34:2103-8.
5. Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1 year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. Stroke 2007; 38:2906-11.
6. Andre C, Curioni CC, Braga da Cunha C, Veras R. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. Stroke 2006; 37:2784-9.
7. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherotombotic events-study design. Am Heart J 2006; 151:786.e1-10.
8. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas' disease control in Latin America: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97:603-12.
9. Bronner L, Kanter D, Manson J. Primary prevention of stroke. N Engl J Med 1995; 333:1392-400.
10. Go SD, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285:2370-5.
11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987; 147:1561-4.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
13. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. A symptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. Am Heart J 2005; 149:657-63.
14. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: reduced flow velocity in the left atrial appendage. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12:1080-7.
15. Zabalgoitia M, Pearce LA, Halperin JL, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1622-6.

16. Lip GY. The prothrombotic state in atrial fibrillation: the atrium, the endothelium… and tissue factor? Thromb Res 2003; 111:133-5.
17. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989; 1:175-8.
18. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose of warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990; 323:1505-11.
19. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. Circulation 1991; 84:527-39.
20. Connolly S, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991; 18:349-55.
21. Ezekowitz M, Bridgers S, James K, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1992; 327:1406-12.
22. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146:857-67.
23. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Lancet 1993; 342:1255-62.
24. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systemtic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118:321-33.
25. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Randomized Clinical Trial. Lancet 1996; 348:633-8.
26. Gullov A, Keofoed B, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. Arch Intern Med 1998; 158:1513-21.
27. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed mini-dose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82:433-7.
28. Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose: a meta-analysis. Thromb Haemost 2004; 91:394-402.
29. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators: a differential effect of aspirin in prevention of stroke on atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis 1993; 3:181-8.
30. ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:1903-12.
31. Fang MC, Singer DE. Anticoagulation for atrial fibrillation. Cardiol Clin 2004; 22:47-62.
32. Lip GY, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. Chest 2006; 130:1823-7.
33. Donnan GA, Dewey HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? Lancet Neurol 2004; 3:305-8.
34. Boos CJ, Lip GY. Ximelagatran: a eulogy. Trhomb Res 2006; 118:301-4.
35. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol 2007; 6:981-93.
36. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2007; 49:1490-5.
37. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.
38. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. BMJ 2001; 323:1-7.
39. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. Neurology 2002; 59:193-7.
40. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. Am J Med 2002; 113:42-51.
41. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 1978; 28:754-62.
42. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, et al. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. Stroke 1988; 19:547-54.
43. Adams Jr H, Bendixen BH, Kapelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. Stroke 1993; 24:35-41.
44. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol 2005; 58:688-97.
45. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. Neurology 1993; 43:728-33.
46. Caplan LR. "Top of the basilar" syndrome. Neurology 1980; 30:72-9.
47. Hafeez F, Levine RL, Dulli DA, et al. Differing mechanisms between posterior and middle cerebral artery infarctions. J Strok Cerebrovasc Dis 1998; 7:250-4.
48. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. Neurology 1991; 41:855-9.
49. Hanlon RE, Lux WE, Dromerick AW. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:365-9.
50. Levine RL, Dulli DA, Dixit S, et al. Isolated Broca's area aphasia and ischemic stroke mechanism. J Stroke Cerebrovasc Dis 2003; 12:127-31.
51. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, et al. Infarcts with cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. Neurology 1992; 42:299-302.
52. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria ? Arch Neurol 1987; 44:87-9.
53. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. Spectacular shrinking deficit: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. Neurology 1992; 42:157-62.
54. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. Stroke 1999; 30:2644-50.
55. Moulin T, Crepin-Leblond T, Chopard JL, et al. Hemorrhagic infarcts. Eur Neurol 1993; 34:64-77.
56. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J Neuropathol Exp Neurol 1951; 10:92-3.
57. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1997; 28:1198-202.
58. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with

proximal middle cerebral artery occlusion. Stroke 2002; 33:1551-6.

59. Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf FA, Hanrath P, Noth J. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. Stroke 1995; 26:2067-70.
60. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants. A prospective study. Stroke 1998; 29:1810-5.
61. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler AH, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 62: 1468-81.
62. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. Stroke 1985; 16:950-6.
63. Oliveira Filho J, Massaro AR, Yamamoto FI, et al. Stroke as the first manifestation of calcific aortic stenosis. Cerebrovasc Dis 2000; 10:413-6.
64. Litchman JH, Spertus JA, Reid KJ, et al. Acute noncardiac conditions and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2007; 116:1925-30.
65. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J 2007; 154:1086-94.
66. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. Stroke 2006; 37:2094-9.
67. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, et al. American trypanosomiasis (Chagas'disease): an unrecognized cause of stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:516-8.
68. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, et al. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. Stroke 2005; 36:965-70.
69. Oliveira Filho J, Viana LC, Vieira de Melo RM, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characterisitcs of a Chagas disease cohort. Stroke 2005; 36:2015-7.
70. Braga JC, Labrunie A, Villaça F, et al. Tromboembolism in chronic Chagas' heart disease. São Paulo Med J 1995; 113:862-6.
71. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. Neurology 2006; 66:124-6.
72. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, et al. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recongnised factor in the aetiology of stroke. Lancet Neurol 2004; 3:408-14.
73. Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, et al. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. Stroke 2002; 33:930-5.
74. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, et al. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. Stroke 1999; 30:2683-6.
75. Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. Am Coll Cardiol 1998; 31:134-8.
76. Hilton TC, Menke D, Blackshear JL. Variable effect of anticoagulation in the treatment of severe protunding atherosclerotic aortic debris. Am Heart J 1994; 127:1645-7.
77. Ferrari E, Vidal R, Chevalier T, et al. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1317-22.
78. Sen S, Hinderliter A, Sen PK, et al. Aortic arch atheroma progression and recurrent vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. Circulation 2007; 116:928-35.
79. Massaro AR, Hoffmann M, Sacco RL, et al. Detection of paradoxical cerebral embolism using transcranial doppler in an patient with infarct of undetermined cause. Cerebrovasc Dis 1993; 3:116-9.
80. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, et al. Diagnosis of Patent Foramen Ovale Using Contrast-Enhanced Dynamic MRI: A Pilot Study. Am J Roentgenol 2005; 184:234-40.
81. Konstadt SN, Louie EK, Black S, et al. Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. Anesthesiology 1991; 74:212-6.
82. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988; 318:1148-52.
83. Stollberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. Ann Intern Med 1993; 119:461-5.
84. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (pelvis) study. Stroke 2004; 35;46-50.
85. Mirode A, Tribouilloy C, Adam MC, et al. Echocardiographic diagnosis of a thrombus trapped in a patent foramen ovale: Apropos of a case. Arch Mal Coeur Vaiss 1993; 86:1065-8.
86. Berthek K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. Stroke 2000; 31:398-403.
87. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or TIA. French Study on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Am Heart J 1995; 130:1083-8.
88. Cerrato P, Imperiale D, Bazzan M, et al. Inherited thrombophilic conditions, patent foramen ovale and juvenile ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2001; 11:140-1.
89. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Neurology 1996; 46:1301-5.
90. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Circulation 2002; 105:2625-31.
91. Wechsler LR. PFO and stroke: what are the data? Cardiol Rev 2008; 16:53-7.
92. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke, co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:577-617.
93. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. Stroke 1991; 22:734-9.
94. Cohen A, Tzourio C, Chauvel C, et al. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. Stroke 1997; 28:1574-8.
95. Gilon D, Buonanno FS, Joffre MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. N Engl J Med 1999; 341:8-13.
96. Orencia AJ, Petty GW, Khandheria BK, et al. Mitral valve prolapse and the risk of stroke after initial cerebral ischemia. Neurology 1995; 45:1083-6.
97. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999; 341:1-7.
98. Salem DN. Antithrombotic therapy in valvular heart disease–native and prosthetic: the Seventh ACCP. Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest 2004; 126:457-82.
99. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study. Tissue plasminogen activator for acute is-

chemic stroke. N Engl J Med 1995; 333:1581-7.
100. Moser DK, Kimble RP, Alberts MJ, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. Circulation 2006; 114:168-82.
101. Pontes Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. Stroke 2008; 39:292-6.
102. Mehdiratta M, Murphy C, Al-Harthi A, et al. Myocardial infarction following t-PA for acute stroke. Can J Neurol Sci 2007; 34:417-20.
103. Sloan MA. The continuing importance of prior stroke in STEMI patients. Am Heart J 2004; 148:931.
104. Niessen F, Hilger T, Hoehn M, et al. Differences in clot preparation determine outcome of recombinant tissue plasminogen activator treatment in experimental thromboembolic stroke. Stroke 2003; 34:2019-24.
105. Urbach H, Hartmann A, Pohl C, et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? Neuroradiology 2002; 44:695-9.
106. Trabuco CC, Pereira de Jesus PA, Bacellar AS, et al. Successful thrombolysis in cardioembolic stroke from Chagas disease. Neurology 2005; 64:170-1.
107. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. Circulation 2002; 105:1679-85.
108. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intevenous t-PA therapy for ischemic stroke. Stroke 1997; 28:2109-18.
109. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Stroke 2001; 32:661-8.
110. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. Stroke 1999; 30:2280-4.
111. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. Stroke 2001; 32:1079-84.
112. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2004; 351:2170-8.
113. Starkman S on behalf of the MERCI Investigators. Results of the combined MERCI I-II (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) trials. Stroke 2004; 35:240.
114. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349:1569-81.
115. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial or early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349:1641-9.
116. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. on behalf of the CAST and IST Collaborative Groups: Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. Stroke 2000; 31:1240-9.
117. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. Lancet Neurol 2007; 6:961-9.
118. Adams Jr HP. Emergent use of anticoagulation for treatment of patient with ischemic stroke. Stroke 2002; 33:856-61.
119. Sherman DG. Antithrombotic and hypofibrinogenetic therapy in acute ischemic stroke: What is the next step? Cerebrovasc Dis 2004; 17:138-43.

Capítulo 8

Cardiopatias e Doença Renal

José Jayme Galvão de Lima

Pontos-chave

- O maior número de eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com taxa de filtração glomerular menor que 60 ml/min/m², sendo que aproximadamente 50% dos óbitos em doentes dialíticos são em decorrência de doença cardiovascular.
- A redução da taxa de filtração glomerular, assim como a micro e a macroalbuminúria, é considerada fator de risco independente de doença cardiovascular.
- A prevalência de doença arterial coronária é alta nessa população, a sintomatologia muitas vezes é atípica e os testes não-invasivos usados para diagnóstico de DAC apresentam sensibilidade e especificidade menores que na população geral; portanto, a cinecoronariografia parece ser a melhor opção diagnóstica nesse subgrupo.
- A cardiomiopatia da insuficiência renal crônica acomete 20% dessa população, caracteriza-se por hipertrofia de septo e parede ventricular e dilatação das câmaras cardíacas, com disfunção diastólica quase na totalidade dos casos. O uso de BNP é interessante nessa população para diferenciar casos de hipervolemia de insuficiência cardíaca.
- A dislipidemia é quase universal nessa população com perfil caracterizado por redução dos níveis de HDL, níveis praticamente normais de LDL e elevação de triglicérides, VLDL e IDL.

Introdução

Rim e coração atuam de forma complementar e sinérgica na manutenção de vários parâmetros da homeostase. Os rins recebem de 20% a 25% do débito cardíaco e todas as suas complexas funções dependem, em grande parte, da manutenção do desempenho miocárdico adequado. O sistema cardiovascular, por sua vez, é influenciado pela regulação renal da pressão arterial e do volume extracelular e por vários hormônios produzidos pelos rins. Conseqüentemente, alterações em qualquer um dos órgãos levam a ajustes fisiopatológicos no outro, com profundas implicações para o funcionamento do organismo como um todo.

A alta prevalência de condições que afetam o sistema cardiovascular e os rins – como hipertensão arterial, diabete, dislipidemia e obesidade, somadas ao rápido envelhecimento das populações – tem contribuído para tornar as síndromes cardiorrenais um importante problema de saúde pública. Neste capítulo, serão revisados os aspectos mais relevantes das conseqüências da doença renal sobre o coração e os efeitos da disfunção miocárdica sobre o desempenho dos rins.

Conceitos gerais

Doença renal é usualmente definida pela redução da filtração glomerular (FG) e pela presença de microalbuminúria. A FG pode ser medida por meio da depuração renal de diversas substâncias, em geral a creatinina endógena.

A equação de Cockcroft-Gault[1] permite o cálculo da filtração glomerular sem recorrer à coleta de urina:

(140 – idade × peso em kg/72)/creatinina sérica (mg/100 ml)

No sexo feminino, o valor obtido deve ser multiplicado por 0,85.

Uma outra alternatva seria utilizar a fórmula proposta pela Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD):[2]

270 × (creatinina sérica – 1,007) × (idade – 0,18) (× 0,775 no sexo feminino).

Tabela I. Classificação da doença renal crônica de acordo com o National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)

Estágio I	Fatores de risco de doença renal crônica Doença renal crônica com função renal preservada Filtração glomerular: 130 a 90 ml/min/1,73 m^2
Estágio II	Redução leve da função renal Filtração glomerular: < 90 a 60 ml/min/1,73 m^2
Estágio III*	Redução moderada da função renal Filtração glomerular: < 60 a 30 ml/min/1,73 m^2
Estágio IV*	Redução acentuada da função renal Filtração glomerular: < 30 a 15 ml/min/1,73 m^2
Estágio V*	Insuficiência renal em estágio final Filtração glomerular < 15 ml/min/1,73 m^2

* Aumento do risco de doença cardiovascular, nefropatia de meio de contraste, diálise e morte.

Em termos práticos, FG > 90 ml/min/1,73 m2 é considerada normal para ambos os sexos. A FG calculada por qualquer dos dois métodos é a melhor maneira de estimar a função renal de acordo com as diretivas do National Kidney Disease Education Program.[3] Os níveis séricos da creatinina não refletem com precisão o grau de comprometimento renal, especialmente nas suas fases iniciais. Mesmo em fases mais avançadas, mulheres, idosos e indivíduos desnutridos, em razão da menor massa muscular, podem ter níveis de creatinina desproporcionalmente reduzidos em comparação com a FG. No entanto, a elevação da creatinina acima do valor normal de 1,4 mg/100 ml geralmente corresponde à redução > 30% da filtração glomerular, podendo, assim, ser útil na identificação de pacientes com dano renal significativo. Microalbuminúria, definida como a relação albumina/creatinina > 30 mg/g, em amostra de urina isolada, é evidência de doença renal independentemente do nível de filtração glomerular. Albuminúria > 300 mg/g de creatinina define macroproteinúria. A determinação da FG torna-se obrigatória em pacientes com microalbuminúria. Tanto redução da FG como micro e macroalbuminúria são fatores de risco independente de doença cardiovascular.[4] Recentemente a determinação dos níveis séricos da cistatina C foi proposta como um meio adequado de avaliar a função renal. A cistatina C é uma proteinase cujos níveis séricos é regulado pela filtração glomerular, não são influenciados pela idade, sexo ou massa muscular e se correlacionam com eventos cardiovasculares futuros. A utilização da cistatina como substituto da determinação da FG pelos métodos discutidos acima ainda está sendo avaliada.

Qualquer que seja o método escolhido é importante frisar que a determinação da filtração glomerular e da microalbuminúria são obrigatórias em pacientes com disfunção ventricular ou com eventos cardíacos agudos, como infarto do miocárdio.

A Tabela I mostra a classificação da doença renal crônica segundo as diretivas da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.[1] De acordo com a maioria dos estudos, a prevalência de eventos cardiovasculares associados à insuficiência renal passa a ser clinicamente relevante quando a FG cai para < 60 ml/min/1,73 m^2, que corresponde aproximadamente a um nível de creatinina sérica > 1,4 mg/100 ml. Pacientes com essas características são classificados como estágios II/III. Todos os pacientes estágios III a V devem ser considerados de altíssimo risco cardiovascular e tratados como tal.

Adaptação funcional renal à insuficiência cardíaca

O fluxo sangüíneo tissular tende a ser reduzido para tecidos e órgãos na insuficiência cardíaca. A queda do fluxo sangüíneo renal desencadeia uma série de eventos, dentre os quais, expansão extracelular e vasoconstrição sistêmica e renal, com efeitos negativos sobre a função do miocárdio (Figura 1A). Na insuficiência cardíaca a filtração glomerular é mantida à custa de vasoconstrição predominante eferente. A vasoconstrição eferente eleva a pressão intraglomerular e a fração de filtração, permitindo que a filtração glomerular se mantenha em níveis próximos ao normal, apesar da redução do fluxo sangüíneo renal. Essa resposta hemodinâmica deve-se à formação intraglomerular da angiotensina II que atua localmente sobre os vasos pós-glomerulares. A manutenção da filtração glomerular favorece a preservação da capacidade renal de eliminar sódio, mas é contrabalançada por outros fatores que aumentam a retenção salina, tais como elevação dos níveis das catecolaminas, aldosterona, endotelina e vasopressina e estimulação do sistema simpático.

Em estágios avançados da insuficiência cardíaca os mecanismos compensadores não são mais suficientes para manter a filtração glomerular. Hipotensão, associada à crescente vasoconstrição aferente e sistêmica, conspira para reduzir a filtração glomerular a menos da metade do normal. Embora acentuada, essa redução pode não resultar em um aumento significativo dos níveis de uréia e creatinina por causa da desnutrição e da perda de massa muscular características de graus avançados de insuficiência cardíaca e, assim, passar despercebida pelo cardiologista. Essa observação enfatiza a necessidade de se utilizar, nesses pacientes, o cálculo da FG, em vez da determinação da creatinina ou uréia séricas, como meio de avaliar a função renal. A queda da filtração glomerular limita profundamente a capacidade renal de excretar sódio e água, acentua a congestão circulatória e a hiponatremia e reduz a eliminação de drogas potencialmente tóxicas, como digital.

Por outro lado, a doença renal crônica por elevar a pressão arterial e a volemia, aumenta simultanea-

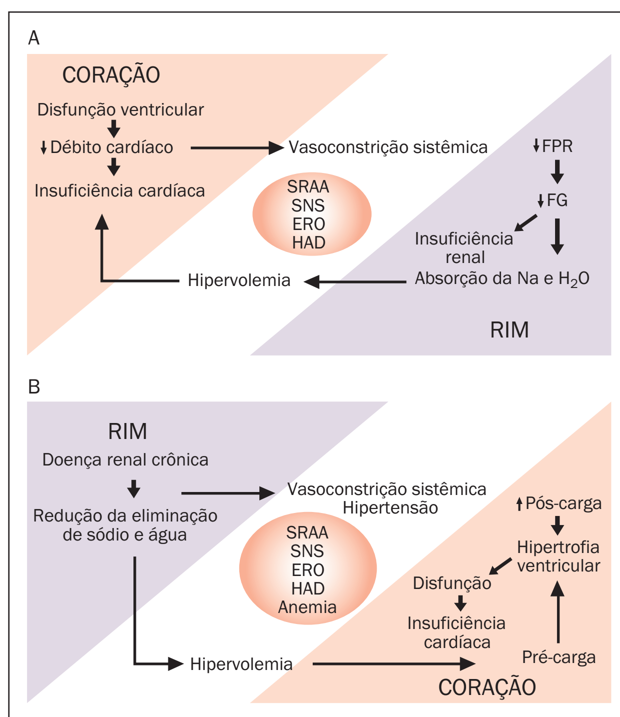


Figura 1. Interações fisiopatológicas entre rim e coração. 1A: doença cardíaca como fator inicial - disfunção ventricular reduz a filtração glomerular causando retenção de sódio e água que acentua a congestão circulatória e agrava a disfunção miocárdica. 1B: doença renal como fator inicial - a doença renal crônica causa aumento da pré carga e pós carga levando a hipertrofia cardíaca e disfunção sistólica e diastólica. Os dois modelos são influenciados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS), geração de espécies reativas de oxigênio (ERRO) e hormônio antidiurético (HAD). Anemia é um fator importante na disfunção ventricular que acompanha a doença renal crônica.

mente a pré e pós-carga induzindo a hipertrofia e a disfunção ventricular (Figura 1B). Anemia, aumento de radicais livres e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático colaboram tanto para acelerar o dano renal como cardíaco. Dislipidemia e disfunção endotelial, ambas parte integrante da síndrome urêmica, favorecem a aterogênese e contribuem para a alta prevalência de doença coronária e vascular periférica associadas à uremia crônica.

Um aspecto de grande importância prática e intimamente ligado à doença cardiovascular e à disfunção renal é a ocorrência da nefropatia induzida por meio de contraste (NC). Essa complicação se associa a elevadas taxas de morbidade e de mortalidade.[5] Pacientes cardíacos são freqüentemente expostos aos riscos de exames contrastados, tal como acontece na cinecoronariografia e durante a realização da angioplastia coronária.

Tabela II. Estratificação de risco e medidas preventivas para reduzir a incidência de nefropatia por meio de contraste

1. Pacientes em maior risco: FG < 60 ml/min/1,73 m² e diabéticos.
2. Hidratação com soro fisiológico, 150 ml/h, três horas antes e seis horas após o procedimento.
3. Manter o fluxo urinário acima de 150 ml/h após o procedimento.
4. Utilizar, de preferência, contraste isosmolar (Iodixanol).
5. Limitar o volume de contraste a 100 ml.
6. N-aceticisteína, 300 mg três vezes ao dia, por via oral, 24 horas antes e 24 horas depois do procedimento.
7. Evitar hipotensão e uso de agentes nefrotóxicos.

Ocorre que o principal fator predisponente da NC é disfunção renal antecedendo a realização do procedimento.[6] Outro importante fator de risco é o diabete, uma condição freqüentemente associada à insuficiência renal crônica e a coronariopatia. Em pacientes com FG de 30 ml/min/1,73 m² ou menos, a incidência de NC (definida como elevação da creatinina sérica em pelo menos 25% em relação ao valor basal) é de cerca de 30%, com 5% dos casos necessitando de diálise.[7] A Tabela II mostra as principais medidas a serem adotadas para prevenir NC e cuja eficácia foi comprovada em estudos clínicos.[5]

Recentemente, uma nova entidade foi descrita em pacientes renais associada ao uso de gadolíneo (contraste utilizado na ressonância magnética). Trata-se da fibrose sistêmica nefrogênica, condição caracterizada por endurecimento e fibrose da pele e de órgãos e tecidos internos. Embora rara, a doença é freqüentemente letal, e não existe ainda tratamento eficaz. Por esse motivo, exames com o material não devem ser realizados em pacientes com filtração glomerular ≤ 30 ml/min. Para maiores detalhes, acessar o site da *Food and Drug Administration* (www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm).

Epidemiologia

A exata prevalência da concomitância de disfunção renal e cardíaca não é conhecida. Em pacientes hospitalizados devido a descompensação cardíaca, cerca de 30% apresentam ou desenvolvem durante a internação elevação de 0,3 mg/100 ml ou mais nos níveis de creatinina. Incremento dos níveis de creatinina desta magnitude se associa com piora do prognóstico sendo, portanto, clinicamente relevante.

A prevalência de doença renal crônica, definida como taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73

m², em indivíduos com 20 anos de idade ou mais varia de 12% no Brasil e em outros países em desenvolvimento até 17% em regiões industrializadas[2] (cifras aproximadas). Algum tipo de comprometimento cardíaco é observado em um número significativo destes pacientes, mesmo nas fases iniciais da doença renal e esta tendência se acentua à medida que a disfunção renal se agrava. Tem sido estimado que apenas 1 em cada 20 pacientes com nefropatia crônica atinge as fases avançadas da doença, muitos morrem antes de atingir estes estágios, na maior parte das vezes, devido a causa cardiovascular[3]. A situação não é muito diferente entre aqueles pacientes que já se encontram em tratamento por diálise. Entre 831 candidatos a transplante renal avaliados em nosso serviço, 33% apresentaram algum tipo de doença cardiovascular, 87% eram hipertensos, 20% tinham arteriopatia periférica, 9%, acidente vascular cerebral prévio, 9%, disfunção ventricular esquerda, 10%, IAM prévio e, 32%, eram diabéticos. A mediana do tempo de seguimento foi 20 meses. Durante este período, 18% dos pacientes desenvolveram pelo menos um evento cardiovascular importante e 10% faleceram de causa cardiovascular (dados não publicados).

Insuficiência renal crônica e doença cardiovascular

Não existe nenhuma condição, nem mesmo diabete, que se associe com um risco cardiovascular tão elevado quanto aquele conferido pela insuficiência renal crônica (DCR). DCR aumenta o risco tanto de doença como de eventos cardiovasculares. Estudos recentes, realizados em uma população compreendendo mais de cem mil indivíduos, comprovaram que existe uma relação gradual e inversa entre a função renal inicial e o risco subseqüente de morte e de complicações de doença cardiovascular em pacientes ainda em fase pré-dialítica.[7] Pacientes tratados por diálise crônica apresentam um risco cardiovascular ainda mais elevado, e a mortalidade cardíaca chega a ser de vinte a cem vezes maior do que a da população geral, na dependência da faixa etária. Nesses pacientes, a doença cardiovascular é responsável por 50% dos óbitos. Embora o transplante renal seja acompanhado de redução da taxa de mortalidade cardiovascular, ela continua sendo, em média, dez vezes mais elevada do que na população geral.

Vários fatores de risco são comuns às doenças renais e cardíacas, a maioria com potencial aterogênico, incluindo hipertensão, diabete, dislipidemia, obesidade, microinflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, hipertrofia ventricular esquerda, redução da distensibilidade das grandes artérias e sedentarismo (Figura 2). Isso explica, em parte, a elevada proporção de doença aterosclerótica e de suas complicações em renais crônicos. Outros fatores, capazes de causar dano vascular e cardíaco, são associados primariamente à uremia

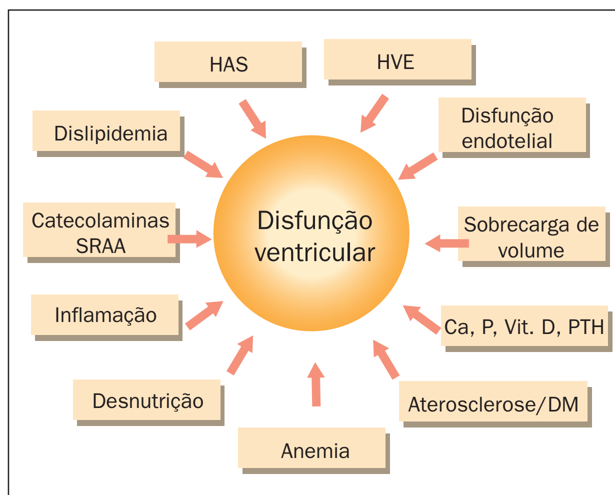


Figura 2. Fatores associados à doença renal crônica que favorecem a disfunção ventricular.

crônica e compreendem hipervolemia, anemia, fístula arteriovenosa para acesso vascular para hemodiálise, *status* pró-trombótico, desnutrição, alterações do metabolismo cálcio/fósforo e hiperparatireoidismo. Tabagismo, alcoolismo e idade avançada parecem exercer um efeito nocivo sobre o prognóstico mais acentuado do que na população geral.[8,9] Finalmente, encaminhamento tardio de renais crônicos ao nefrologista[9] e subutilização de agentes de efeito cardioprotetor comprovado na população geral, tais como aspirina, estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina e β-bloqueadores,[10] são apontados como outras influências negativas.

Dada a complexidade dos fatores envolvidos, vários trabalhos foram realizados com a finalidade de determinar os que mais influenciam o prognóstico cardiovascular sombrio dos renais crônicos. Na sua maioria, os estudos apontam idade, diabete, insuficiência cardíaca e doença cardiovascular clinicamente evidente (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica) como sendo os mais importantes.[11-13] Em pacientes tratados por diálise, a qualidade do tratamento parece também exercer um papel decisivo sobre a taxa de mortalidade cardiovascular.[14]

Hipertrofia ventricular e cardiomiopatia

As alterações cardíacas mais freqüentes na doença renal crônica, em qualquer uma de suas fases, são a hipertrofia do septo e parede ventricular e dilatação das câmaras cardíacas. Geralmente o grau da hipertrofia é superior ao da dilatação, configurando uma hipertrofia ventricular concêntrica. A prevalência da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) varia entre 40% e 90% na dependência da idade, duração da uremia e de outras condições associadas, sobretudo hipertensão arterial e

anemia.[15] Tal como acontece na população geral, HVE é um fator de risco independente em renais crônicos embora tenda a regredir após transplante renal. A função sistólica é em geral preservada, mas a insuficiência cardíaca, quando ocorre, exerce um efeito extremamente negativo sobre o prognóstico.[16] A prevalência da insuficiência cardíaca aumenta substancialmente em pacientes com DRC avançada, idosos e diabéticos, sendo observada em cerca de 20% desses pacientes. Em termos práticos, o diagnóstico diferencial entre falência miocárdica e hipervolemia é por vezes difícil. Em pacientes com FG < 60 ml/min/1,73 m^2 níveis do fator natriurético tipo B > 200 pg/ml é diagnóstico de insuficiência cardíaca[17] e permite diferenciar as duas condições. A disfunção diastólica, por sua vez, é quase universal e tende a persistir mesmo após transplante renal bem-sucedido.[18] O tratamento e prevenção da cardiomiopatia associada a uremia crônica consiste no controle rígido da hipertensão, hipervolemia e anemia, sendo o hematócrito mantido acima de 32%, especialmente quando houver evidência de isquemia miocárdica.

Calcificação significativa do coração, coronárias, valvas cardíacas e aorta em pacientes renais é muito freqüente e é também um preditor de eventos nessa população.[19] Estima-se que em pacientes em tratamento dialítico a prevalência de calcificação cardiovascular atinja mais de 70% dos casos, enquanto os níveis de escore de cálcio determinado pelo método de Agatston é anormal em quase 80% dos indivíduos.[20,21] Em indivíduos com função renal normal, a calcificação coronária é, em geral, considerada como evidência de placa aterosclerótica calcificada.[22] Em renais crônicos, a situação parece ser mais complexa. Investigamos a presença de calcificação coronária e escore de cálcio em cerca de cinqüenta pacientes não-diabéticos, com idade média de 42 anos em tratamento por diálise crônica, e observamos que, apesar de 70% apresentarem calcificação coronária e escore de cálcio ajustado para idade em níveis anormais, a cintilografia miocárdica não mostrou isquemia em nenhum caso.[23] É possível que, nesses pacientes, a calcificação esteja restrita à camada média das artérias.[24] No seu conjunto, esses resultados sugerem que, embora placas ateroscleróticas em renais crônicos sejam, em geral, calcificadas, a presença de calcificação coronária não implica necessariamente existência de doença aterosclerótica coronária (DAC), como parece ocorrer na população geral.

Hipertensão arterial

Hipertensão é observada em praticamente todos os pacientes renais crônicos, pelo menos em algum momento da evolução. A pressão arterial aumenta com a progressão da insuficiência renal, acelera o curso da doença e favorece arritmias graves e aterogênese. Existem evidências de que controle estrito da pressão arterial em níveis de 120/80 mmHg retarda a progressão da IRC[25] e, possivelmente, preserva também a função miocárdica. Por esses motivos, o fundamento do tratamento de pacientes com insuficiência renal e cardíaca é o controle da pressão arterial dentro dos níveis já referidos. Apesar das fortes evidências apontando para necessidade de controle estrito da hipertensão em renais crônicos, várias observações sugerem que esse objetivo não é atingido em boa parte dos pacientes.[26] As razões desse fenômeno são várias e incluem a não-observância da restrição dietética de sódio, resistência à ação de diuréticos e piora da FG causada pela queda excessiva da pressão arterial pelo uso intempestivo de hipotensores. Os inibidores do sistema renina-angiotensina, além de reduzirem a FG, podem também causar hipercalemia. As possíveis complicações com o uso dos inibidores do sistema renina-angiotensina, embora sejam motivo para acompanhamento judicioso, não devem se constituir em empecilho para a utilização desses agentes, uma vez que exercem efeito benéfico, comprovado tanto sobre a evolução da insuficiência renal como sobre a cardíaca.[27,28] Finalmente, é importante considerar o diagnóstico de doença renovascular como causa de disfunção renal em pacientes cardiopatas hipertensos, especialmente nos idosos.

Doença aterosclerótica coronária

A prevalência da DAC varia em renais crônicos entre 20% e 60%, na dependência de idade, diabete e presença de doença aterosclerótica em outros territórios. A DAC exerce um impacto muito importante no prognóstico de pacientes renais, uma vez que as síndromes coronárias são responsáveis por quase 50% dos eventos cardiovasculares graves nessa população.[29] O diagnóstico de DAC em renais crônicos é um problema complexo por vários motivos. Dor torácica, embora presente em até 30% dos casos, é igualmente freqüente em pacientes com e sem lesões coronárias críticas.[11] Isquemia silenciosa é muito comum e se associa a arritmias e a outros eventos cardiovasculares.[30] Por causa de suas limitações físicas, muitos pacientes renais crônicos não conseguem realizar o teste ergométrico. Outros testes não-invasivos usados para detecção de DAC, tais como cintilografia miocárdica e ecocardiograma com dobutamina-atropina, apresentam baixa sensibilidade e especificidade, aquém das observadas na população geral. Além disso, os resultados desses testes não se correlacionam com a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros.[11] Pelo menos em pacientes em hemodiálise, a cinecoronariografia parece ser o melhor método diagnóstico de DAC e de predição de eventos cardiovasculares.[11] A cinecoronariografia, no entanto, não pode ser utilizada livremente em indivíduos com algum grau de função renal em razão do elevado risco de deterioração, por vezes irreversível, da FG.

Na ausência de diretivas baseadas em evidência que orientem a investigação de DAC em renais crônicos, cada serviço ou instituição segue as suas próprias condutas. Em nossa instituição, realizamos cinecoronariografia em todos os pacientes em tratamento por diálise com evidência clínica de doença aterosclerótica em qualquer território, diabéticos, portadores de insuficiência cardíaca e com idade superior a 49 anos. Pacientes em diálise sem essas características e aqueles pacientes ainda em fase pré-dialítica são submetidos a testes não-invasivos periódicos. Outros serviços indicam cinecoronariografia para pacientes com evidência de DAC e reservam os testes não-invasivos para aqueles de alto risco.

O diagnóstico de infarto do miocárdio (IM) é também complicado por sintomatologia atípica. O marcador biológico mais útil nessa circunstância é a troponina I. A troponina T, transaminases, creatina cinase e mioglobina podem estar elevadas em renais crônicos na ausência de isquemia miocárdica aguda pela presença de miopatia urêmica. Estudos retrospectivos indicam que disfunção renal é o fator prognóstico mais importante de mortalidade em pacientes que sofrem infarto.[32,33] Esse fato explica o prognóstico desfavorável de pacientes em diálise infartados.[33]

Não existem estudos prospectivos destinados a definir o melhor tipo de tratamento de síndromes coronárias agudas ou crônicas em pacientes renais, em parte porque disfunção renal é critério de exclusão na maioria dos estudos. Em vista disso, as diretivas para pacientes não-urêmicos devem ser aplicadas. No caso das síndromes agudas, ajustes das doses de heparina de baixo peso molecular e antagonistas da glicoproteína IIIb/IIIa relativas ao nível de FG são necessários. Não existem estudos comparativos entre os resultados do tratamento clínico ou por revascularização miocárdica (cirúrgica ou por angioplastia) em renais crônicos. Em um estudo retrospectivo, compreendendo cerca de dezessete mil indivíduos tratados por diálise crônica, Herzog et al.[33] observaram que a revascularização cirúrgica se associou com menor mortalidade a longo prazo, em comparação com angioplastia (com ou sem *stent*), e os resultados obtidos com o uso de *stent* foram piores nos diabéticos. Esse trabalho não incluiu pacientes tratados clinicamente. Em nossa experiência com um grupo de candidatos a transplante renal de alto risco, submetidos a cinecoronariografias protocolares independentemente de sintomas, a sobrevida livre de eventos cardiovasculares foi de 85% com tratamento clínico (aspirina, estatina, β-bloqueador e inibidores do sistema renina-angiotensina), 82% com angioplastia com *stent*, e 80% com cirurgia (NS) (dados não publicados).

Diabete

Diabete é uma causa importante tanto de doença cardíaca como renal. Trinta a quarenta por cento dos pacientes admitidos nos programas de diálise são diabéticos, e a diabete é uma das principais condições que favorecem a ocorrência de eventos cardiovasculares tanto em pacientes renais como em cardíacos.[8] Não existem dados definitivos quanto à prevalência de DAC em diabéticos com insuficiência renal crônica leve ou moderada. Em pacientes tratados por hemodiálise, a prevalência de coronariopatia significativa (obstrução ≥ 70%) pode chegar a 70%.[34] Em um grupo de 335 pacientes de alto risco, em tratamento por hemodiálise, enviados ao nosso serviço para avaliação cardiológica pré-transplante renal, submetidos a cinecoronariografias protocolares independentemente da presença de sintomas, 37% eram diabéticos. Dentre esses, 50% apresentaram DAC (obstrução ≥ 70%) contra 30% nos não-diabéticos ($p < 0,05$).[35] Uma especulação razoável é que pacientes diabéticos com DRC têm maior incidência de eventos cardiovasculares por causa de maior prevalência de DAC. Observamos, no entanto, que a sobrevida livre de eventos dos pacientes diabéticos foi próxima a 50% em seis anos, e foi similar à dos indivíduos com DAC com e sem diabete.[35] Ao contrário, a sobrevida livre de eventos dos pacientes sem nenhuma das duas doenças foi 85% no mesmo período ($p < 0,01$). Resultados semelhantes foram descritos pelo estudo OASIS em indivíduos sem doença renal.[36] No seu conjunto, esses dados sugerem que o diabete confere risco cardiovascular similar àquele associado à DAC e implica a necessidade de investigar doença coronária em todos os pacientes diabéticos com doença renal, independentemente da presença de sintomas.

Dislipidemia

Dislipidemia é quase universal em pacientes com doença renal, mas o tipo e a gravidade variam com o grau da insuficiência renal e com a ocorrência de doenças associadas, sobretudo aterosclerose e diabete. O metabolismo das lipoproteínas na uremia é caracterizado por elevação da VLDL, IDL, níveis variáveis de LDL e redução da HDL.[36,37] Lp(a) é também freqüentemente aumentada.[38] Várias alterações associadas à uremia conspiram para estimular o potencial aterogênico das lipoproteínas. A uremia crônica é considerada um estado inflamatório, com ativação da resposta de fase aguda. Concentrações séricas elevadas de interleucina-6 e de proteína C reativa são preditores de mortalidade cardiovascular em pacientes renais.[36] Disfunção endotelial é a primeira etapa do processo fisiopatológico que conduz a aterosclerose e coexiste com ativação do estresse oxidativo desde as fases iniciais da insuficiência renal.

Apesar de todas essas evidências, o papel exato da dislipidemia sobre o risco cardíaco de pacientes renais ainda não foi esclarecido, em razão da existência de múltiplos fatores de risco sobrepostos e da falta de estudos prospectivos com grande número de indivíduos. Tam-

bém não existem evidências definitivas sobre os efeitos do controle da dislipidemia sobre a incidência de complicações cardiovasculares nessa população. Mesmo assim, as atuais recomendações são considerar os pacientes renais crônicos como alto risco cardiovascular, utilizando os mesmos critérios empregados em pacientes com doença aterosclerótica mas sem doença renal.[1] Isso significa manter o colesterol total < 200 mg/100 ml e LDL < 130 mg/100 ml, usando agentes, se necessário. Controle ainda mais estrito é requerido para indivíduos com doença aterosclerótica associada, como ocorre na população geral.

O uso de estatinas na prevenção primária em renais crônicos é umas das áreas mais controvertidas em nefrologia na atualidade. O estudo 4 D[40] , realizado em diabéticos tratados por hemodiálise, não detectou redução na incidência de eventos cardiovasculares combinados nesta população apesar da redução acentuada dos níveis de colesterol total e de LDL. Por outro lado, as estatinas foram eficazes na prevenção primária de eventos em transplantados renais de acordo com o estudo ALERT[41] e reduziu a progressão da doença renal em pacientes com doença renal crônica leve e moderada[42] . Recente mata-análise sugere, por outro lado, que as estatinas reduzem eventos em pacientes pré-dialíticos, dialíticos e transplantados em até 20%[43] . É preciso enfatizar que não existem controvérsias quanto ao uso de estatinas na prevenção secundária de eventos em renais crônicos. Nestes casos, recomenda-se seguir as diretivas aplicáveis à população geral.

Resumo

Rim e coração atuam de forma complementar e sinérgica na manutenção de vários parâmetros da homeostase. Alterações em qualquer um dos órgãos leva a ajustes fisiopatológicos do outro, com profundas implicações para o funcionamento do organismo como um todo. Doença renal é usualmente definida pela redução da filtração glomerular (FG) e pela presença de microalbuminúria. O cálculo da filtração glomerular deve fazer parte da avaliação laboratorial de rotina, que é obrigatória em pacientes com doença cardiovascular, juntamente com a determinação da microalbuminúria. Não existe nenhuma condição, nem mesmo diabete, que se associe com um risco cardiovascular tão elevado quanto aquele conferido pela insuficiência renal crônica (IRC). Indivíduos com filtração glomerular < 60 ml/min devem ser considerados como de altíssimo risco e tratados como tal.

O tratamento inclui controle de peso, do tabagismo, da glicemia, da dislipidemia, do sedentarismo e da pressão arterial e o uso de medicamentos de comprovado efeito cardioprotetor na população geral.

Bibliografia

1. National Kidney Foundation: clinical practice guidelines for chronic kidney disease – Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:1-266.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130:461-70.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139:137-47.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560-72.
5. McCullough PA, Manley HJ. Prediction and prevention of contrast nephropathy. J Interv Cardiol 2001; 5:547-58.
6. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 103:368-75.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296-305.
8. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:58-68.
9. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? J Am Coll Cardiol 2003; 41:725-28.
10. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42:201-08.
11. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. Hypertension 2003; 42:263-68.
12. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. J Nephrol 2003; 16:476-86.
13. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. Semin Dial 2003; 16:111-17.
14. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347:2010-19.
15. Lima JJ de, Abensur H, Bernardes-Silva H, et al. Role of arterial hypertension in left ventricle hypertrophy in hemodialysis patients: an echocardiographic study. Cardiology 1992; 80:161-67.
16. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int 1995; 47: 884-90.
17. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003; 41:571-651.
18. Lima JJ de, Abensur H, da Fonseca JA, et al. Comparison of echocardiographic changes associated with hemodialysis and renal transplantation. Artif Organs 1995; 19:245-50.
19. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:1731-40.
20. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27:394-401.

21. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2002; 39: 695-701.
22. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson, A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. J Am Coll Cardiol 1998; 31:126.
23. Lima JJ de, Jorgetti V, Meneghelo R, et al. Coronary calcification is not associated with myocardial ischemia in end-stage hypertensive renal failure patients with severe hyperparathyroidism. Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension, 15. San Antonio, Texas, 2003. Abstract Book, p.11.
24. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? Circulation 2002; 105:886-92.
25. Brenner BM. AMGEN International Prize: the history and future of renoprotection. Kidney Int 2003; 64:1163-68.
26. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med 2003; 115:291-97.
27. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987; 316:1429-35.
28. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). Am J Cardiol 1992; 70:479-87.
29. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003; 108:2154-69.
30. George SK, Singh AK. Current markers of myocardial ischemia and their validity in end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999; 8:719-22.
31. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. J Am Coll Cardiol 2000; 36:679-84.
32. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. Am J Kidney Dis 2001; 37:1191-200.
33. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. Circulation 2002; 106: 2207-11.
34. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia. Kidney Int 2003; 60:2059-78.
35. De Lima JJ, Gowdak LHW, Vieira MLC, et al. Diabetes increases cardiovascular morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease even in the absence of significant coronary artery disease (Abstract). Circulation 2003; 108:719.
36. Quaschning T, Krane V, Metzger T, et al. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. Am J Kidney Dis 2001; 38:S14-19.
37. Lima JJ de, Diament J, Gianini SD, et al. Plasma lipid profile and coronary artery disease in Brazilian hemodialysis patients. Int J Cardiol 1995; 48:163-66.
38. Lima JJ de, Maranhão RC, Latrilha M da C, et al. Early elevation of lipoprotein(a) levels in chronic renal insufficiency. Ren Fail 1997; 19:145-54.
39. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55:648-58.
40. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238-48.
41. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine A et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of fluvastatin in renal transplant recipients: The ALERT trial follow-up. The XLII ERA/EDTA Congress; June 4-7, 2005; Istambul, Turkey. Abstract S001.
42. Sandu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: A meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2006-16.
43. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. Br Med J 2008 Feb 25; [Epud ahead of print].

Capítulo 9

Repercussões Cardiovasculares das Doenças Hematológicas

Dalton Chamone

Pontos-chave

- Pelos conhecimentos fisiológicos clássicos sabe-se que a potência cardíaca é proporcional ao consumo de oxigênio e à diferença da oxigenação arteriovenosa.
- Numa anemia intensa, pode haver disfunção ventricular esquerda e congestão circulatória.
- Nos talassêmicos, as alterações cardíacas mais comuns são arritmias, pericardite e insuficiência cardíaca congestiva. O prognóstico de pacientes com talassemia grave é determinado pela cardiopatia.
- O melanoma é um dos que mais freqüentemente envolve o coração.
- A terapêutica radioterápica pode afetar várias estruturas cardíacas, como pericárdio, miocárdio e artérias coronárias. O mecanismo tóxico da radiação é através do dano do DNA, com todas as suas implicações.
- A plaquetopenia induzida pela heparina pode surgir após alguns dias de seu uso de forma relativamente leve com plaquetas oscilando entre 70 mil e 80 mil por mm^3.

Introdução

Várias doenças hematológicas, bem como a estratégia terapêutica utilizada para tratá-las, podem afetar o coração. De modo similar, muitos agentes utilizados no tratamento de cardiopatias podem alterar o sistema hematológico. Assim, a integração entre o cardiologista e o hematologista é importante na condução de várias doenças.

Neste capítulo será dada ênfase especial aos seguintes tópicos:

- Distúrbios dos eritrócitos e doenças cardiovasculares.
- Metabolismo aumentado do ferro e o coração.
- Distúrbios hematológicos que aumentam a viscosidade sangüínea.
- Neoplasias e afecção cardíaca.
- Efeitos de quimioterápicos e da radioterapia sobre o coração.
- Afecções hematológicas causadas por agentes usados nas doenças cardíacas.

Distúrbios dos eritrócitos e doenças cardiovasculares

Dentre os distúrbios dos eritrócitos será dado enfoque especial para a hemoglobina. Nesse sentido podemos ter uma diminuição da concentração dessa molécula, que é a definição de anemia,[1] ou, pelo contrário, um aumento de sua concentração e concomitante aumento do número de eritrócitos, que conduz à eritremia. Ambos afetam o desempenho cardiovascular. A diminuição da hemoglobina de modo geral (há exceções, como a talassemia) se acompanha da diminuição dos eritrócitos. Pelos conhecimentos fisiológicos clássicos sabe-se que a potência cardíaca é proporcional ao consumo de oxigênio e à diferença da oxigenação arteriovenosa.[2] No entanto, hoje existem evidências de que na ausência de doença cardíaca primária, a anemia *per si* não produz insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, em uma anemia intensa, pode haver disfunção ventricular esquerda e congestão circulatória. Esse efeito pode ser mais evidente nos casos em que já exista lesão cardíaca.

Quando se investiga uma anemia, deve-se ter em mente que ela depende de alguma deficiência na produção dos eritrócitos, na perda sangüínea, na destruição celular ou na invasão da medula óssea por células anormais. A causa mais freqüente da anemia em cardiologia é a deficiência de ferro, o que significa, na prática, e em

princípio, perda de sangue. A conduta mais correta é, além de corrigir a deficiência desse elemento, investigar a causa dessa perda.

Em alguns casos de anemia, especialmente nos que há concomitante insuficiência renal, o uso da eritropoetina pode ser muito útil no alívio de sintomas de dispnéia e adinamia.[4] A relação entre aumento de eritrócitos, hemoglobina e doenças cardíacas será analisada mais adiante.

Uma causa importante de anemia é a hemólise, isto é, a destruição dos glóbulos vermelhos dentro dos vasos. A hemólise pode ocorrer em várias circunstâncias: pelo uso de medicamentos, como a quinidina, ou, mecanicamente, por um defeito valvar, ou mesmo em razão de uma prótese cardíaca (especialmente as metálicas).[5] Dependendo do grau de destruição dos eritrócitos, a anemia pode ser intensa.

Anemia de células falciformes

A anemia de células falciformes é uma doença hereditária causada por uma mutação molecular da hemoglobina.[6] Essa hemoglobina mutante denomina-se S e confere aos glóbulos vermelhos a forma de foice, uma vez desoxigenados. Trata-se de uma doença complexa que se caracteriza pela anemia crônica e por episódios de dor recorrentes. Nessa doença ocorrem crises vaso-oclusivas, de aplasia medular, seqüestro esplênico, hemólise, anormalidades no crescimento, distúrbios ósseos e geniturinários, alterações hepáticas, obstrução de vasos da retina, afecção do sistema nervoso central, úlceras nas pernas, infecções e afecção do sistema pulmonar.[7,8]

No coração é onde mais se reflete esse tipo de doença. Durante as crises falciformes ocorre taquicardia em decorrência da combinação entre febre e anemia. Há um aumento das câmaras direita e esquerda do coração. Os infartos pulmonares são comuns e levam a dispnéia e dor torácica. A síndrome pulmonar aguda se caracteriza por uma combinação entre febre, dor torácica, aumento do número de glóbulos brancos e infiltrado pulmonar. Esses sintomas são mais leves nas crianças e se tornam mais intensos nos adultos.[9] Pode haver infartos ósseos no tórax, infecção e embolia pulmonar. A mortalidade é aumentada nesse grupo de pacientes. A combinação entre oclusões vasculares no pulmão pode aumentar a pressão pulmonar e eventualmente o *cor pulmonale.*

Anemia ferropriva

Com relação à anemia resultante da deficiência de ferro, deve-se ter em conta que ela impede a síntese de importantes enzimas, como os citocromos. Os miócitos cardíacos também são dependentes dessas enzimas. Portanto, o metabolismo cardíaco é afetado nas anemias intensas por deficiência de ferro. A anemia ferropriva é a afecção hematológica mais freqüente no Brasil.[10]

Metabolismo aumentado do ferro e o coração

Hemocromatose e hemossiderose

Doenças conseqüentes ao transporte e estoque do ferro e sistema cardiovascular

A hemocromatose é uma sobrecarga de ferro no organismo com conseqüente absorção e depósito nos diversos tecidos. Essa condição clínica é, de modo geral, hereditária, decorrente da mutação no gene localizado no braço curto do cromossoma 6.[11] Em geral, as manifestações clínicas surgem após os vinte anos. O ferro acumula-se no decorrer das décadas como ferritina e hemossiderina na maioria das células do corpo. Os principais órgãos atingidos, além do coração, são: fígado, tireóide, hipotálamo, pâncreas, gônadas e articulações. As arritmias cardíacas são comuns, inclusive nos indivíduos jovens. Edema, dispnéia e as várias manifestações de disfunção cardíaca podem ser o resultado de uma cardiomiopatia restritiva.

A lesão cardíaca nesses casos inicia-se pela deposição do ferro nos miócitos cardíacos. Por causa desse ferro depositado, várias funções biológicas celulares ficam afetadas, o que resulta em um menor poder da contração dessas células cardíacas. O uso do conhecido quelante de ferro, a desferreoxamina, pode restaurar a atividade celular normal.[12]

Além da cardiomiopatia restritiva, que é o mais comum defeito cardíaco relacionado a essa sobrecarga de ferro, ocorre também a pericardite e a angina sem doença coronária. Outra possibilidade de hemocromatose, não-congênita no que se refere ao metabolismo do ferro, são as doenças hematológicas e as anemias que requerem múltiplas transfusões. Dentre estas, destaca-se a talassemia.

Talassemias

As talassemias são anemias hereditárias que ocorrem em razão de mutações que afetam a síntese da hemoglobina. Nas α-talassemias a anormalidade encontra-se na globina α e nas β-talassemias, na globina β.

Com isso, formam-se glóbulos vermelhos hipocrômicos e microcíticos. A prevalência, bem como a incidência desse defeito, são muito variáveis. Parece que essa anomalia eritrocitária protege em parte seu portador da malária. Existem formas diferentes dessa falha, o que pode conferir desde quadros clínicos graves como a β-talassemia grave (anemia de Cooley) até formas mais leves. Nos casos graves ocorre hepato-esplenomegalia com anemia intensa que requer múltiplas transfusões.[13]

Com a multiplicidade de transfusões haverá sempre uma oferta excessiva de ferro. Os seres humanos têm

uma capacidade muito limitada de excretar o ferro. A absorção de ferro em excesso conduz à hemocromatose. A maioria das células acaba produzindo a ferritina e seu produto de degradação parcial, a hemossiderina.[14] Nos talassêmicos, as alterações cardíacas mais comuns são arritmias, pericardite e insuficiência cardíaca congestiva. Na realidade, o prognóstico de pacientes com talassemia grave é determinado pela cardiopatia.

Distúrbios hematológicos que aumentam a viscosidade sangüínea

A hiperviscosidade pode dificultar a eficiente oxigenação dos tecidos em virtude da diminuição do fluxo sangüíneo. Várias doenças hematológicas levam a essa condição.[15] Destacamos o mieloma múltiplo e a macroglobulinemia de Waldenström (doenças relacionadas com a neoplasia plasmocitária), policitemia vera, trombocitemia essencial e leucemia mielóide crônica.

O mieloma múltiplo é uma proliferação neoplásica de um único clone de plasmócitos envolvidos na produção de imunoglobulina. Nesse caso, é monoclonal. Há, então, proliferação desses plasmócitos anormais que invadem o osso causando extensa destruição, levando a dores ósseas e fraturas. A infiltração desses plasmócitos na medula causa anemia. No rim, insuficiência renal.

A macroglobulinemia de Waldenström é o resultado da proliferação descontrolada de linfócitos e plasmócitos com produção de uma grande proteína M (IgM). Nesse caso, há também anemia, muitas vezes, grave. Nessas doenças há uma síndrome de hiperviscosidade caracterizada pela circulação de complexos imunes. As proteínas monoclonais podem ser depositadas em vários tecidos, inclusive no coração, produzindo a chamada amiloidose secundária. A amiloidose cardíaca pode levar a uma cardiomiopatia.[16]

Outras causas de hiperviscosidade são as doenças mieloproliferativas. Elas compreendem a policitemia vera, a trombocitemia essencial, a leucemia mielóide crônica e a mielofibrose.

Policitemia vera

Nessa condição clínica, a massa de eritrócitos encontra-se acima do normal. Pode haver aumento concomitante dos glóbulos brancos e das plaquetas; é comum a esplenomegalia. O aumento do volume das hemácias é causado por malignidade clonal da célula-tronco medular. Essa doença pode ser associada a alterações cromossômicas, sobretudo as deleções no cromossomo 20q. Ela é freqüentemente associada a fenômenos trombóticos e eventualmente a hemorragias. Anormalidades nas valvas cardíacas, em especial na mitral, são comuns nessa doença.

A policitemia pode também ser secundária, isto é, não se deve à transformação maligna das células-tronco precursoras dos eritrócitos. Assim, podemos encontrar policitemia em decorrência de aumento da eritropoetina compensatória quando um indivíduo vive em grandes altitudes, na doença pulmonar com hipoventilação alveolar, na cardiopatia congênita com cianose, no tabagismo intenso e em raros casos na policitemia familiar, que é devida a um aumento da afinidade da hemoglobina. Pode haver também a policitemia em conseqüência de tumores, como renal, fibromioma uterino, carcinoma hepatocelular e no hemangioblastoma cerebelar.[17]

Trombocitemia essencial

Nessa doença há um aumento sustentado na contagem de plaquetas em decorrência da proliferação de megacariócitos. A doença associa-se a fenômenos trombóticos. Embora menos comum que na policitemia vera, pode haver infarto do miocárdio na trombocitemia essencial, trombose venosa profunda. A embolia pulmonar com repercussão cardíaca é uma de suas complicações. O tratamento específico hoje em dia é feito através do anagrelide. A hidroxiuréia ainda é indicada por muitos médicos. A trombocitemia essencial pode transformar-se em mielofibrose, mielodisplasia ou leucemia mielóide crônica.[17]

Mielofibrose

Nessa doença, a característica é a fibrose generalizada; surgem focos de hematopoese no baço e no fígado (metaplasia mielóide). Isso leva a uma enorme hepatoesplenomegalia. A fibrose medular e a organomegalia levam a uma importante anemia, de difícil controle.

Leucemia mielóide crônica

A leucemia mielóide crônica pode ocasionar uma série de problemas, especialmente vinculados à leucostase. Pode haver infarto do miocárdio ou trombose cerebral. Curiosamente, as leucemias linfocíticas, mesmo com número muito elevado de linfócitos, não causam fenômenos trombóticos ou de leucostase.[18]

Neoplasias e afecção cardíaca

Os tumores primários do coração, embora possam ocorrer, não são tão freqüentes como aqueles originados em outros órgãos e que envolvem a estrutura cardíaca.

O melanoma é um dos que mais freqüentemente envolve o coração. Além desse tumor, são freqüentes os envolvimentos de miocárdio, pericárdio e valvas, por tumores de pulmão, mama e leucemias mielóides agudas. O

envolvimento cardíaco secundário a esses tumores varia de 1% a 60%, dependendo do tipo de câncer. Os sintomas do envolvimento cardíaco nos tumores se dão sobretudo quando o pericárdio é atingido. Nesse caso, pode haver o temido tamponamento cardíaco. Nos raros casos em que ocorre invasão miocárdica, os sintomas cardíacos podem ser os de insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio atrioventricular e arritmias. Embora o ecocardiograma, a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e o mapeamento radioisotópico com o gálio sejam utilizados para o diagnóstico dessa afecção, o melhor método é a tomografia por emissão de pósitrons com estudo do metabolismo de deoxiglicose.

Tamponamento cardíaco

Trata-se uma complicação muito séria que envolve, com raras exceções, a intervenção cirúrgica. Caracteristicamente, observa-se movimento paradoxal da veia jugular, pulso irregular, dispnéia, tosse e dor torácica. Com a suspeita de tamponamento pericárdico deve-se providenciar rapidamente o ecocardiograma. Esse exame pode demonstrar não somente o tamponamento, mas também o acometimento cardíaco nessa situação. De modo geral, o tratamento dessa condição ocorre por meio de drenagem cirúrgica, por toracotomia ou pericardiotomia.[19,20]

Arritmias

A invasão tumoral pode acarretar diversos tipos de arritmia. Isso também pode ocorrer com o uso de quimioterápicos. A anemia intensa, associada a invasão tumoral do pulmão, leva a uma hipóxia, o que também acarreta arritmias.[21]

Doença arterial coronária, inflamações, tromboses e câncer

Há uma clara correlação entre a hipercoagulabilidade e o câncer, especialmente os adenocarcinomas. Em decorrência de estados trombóticos ou da própria invasão tumoral, pode ocorrer obstrução das artérias coronárias, causando infarto do miocárdio. Igualmente, a compressão tumoral ou trombótica da veia cava superior ocasiona uma síndrome representada por edema facial, cefaléia e inchaço do braço ou dos pés. Os tumores podem afetar as valvas cardíacas causando as diversas afecções valvares.[22]

Efeitos de quimioterápicos e da radioterapia sobre o coração

O tratamento das doenças neoplásicas geralmente é feito a base de quimioterápicos, e especialmente aquelas que envolvem a hematologia, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Estes podem exercer acentuada cardiotoxicidade. Dentre os mais tóxicos ao coração citamos as antraciclinas e o mitoxantrone.

As antraciclinas são antibióticos e seus derivados estão entre os agentes antitumorais mais importantes. Eles são produzidos por uma variedade de fungos. As antraciclinas utilizadas são: doxorrubicina, daunorrubicina, idorrubicina e epirrubicina. A idorrubicina é um derivado sintético. O mecanismo de ação tanto das antraciclinas como da antracenediona representada pela mitroxantona atua afetando as sínteses do DNA e do RNA. Por essa razão, embora utilizados no tratamento de neoplasias, esses agentes são cancerígenos e mutagênicos. Durante sua ação há geração de peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas que são altamente destruidores de células. Devemos destacar que a produção de radicais livres é muito estimulada pela interação entre a doxirrubicina e o ferro. As antraciclinas e a mitoxantrona interagem com a membrana celular e suas funções. Isso desempenha um papel importante na ação antitumoral, mas também ação miocardiotóxica.[23]

A cardiomiopatia associada ao antibiótico antraciclina pode ser de dois tipos. O primeiro é uma forma aguda que se caracteriza por anormalidades no eletrocardiograma, incluindo-se alteração da onda ST e arritmias. Estudos realizados através da cineangiocoronariografia têm revelado redução na fração de ejeção em um dia após uma única dose de derivados da antraciclina. Às vezes ocorre uma manifestação cardíaca grave representada pela síndrome de pericardite associada à miocardite, cuja conseqüência é um importante distúrbio na condução e insuficiência cardíaca congestiva.[24]

Outra forma pela qual se manipula a lesão cardíaca pelos derivados da antraciclina é a crônica, resultante do acúmulo do agente e conseqüente toxicidade, levando a uma insuficiência cardíaca congestiva que não responde ao digital. A mortalidade nessa situação situa-se acima de 50%.[25]

Por meio de exames mais sofisticados, como a microscopia eletrônica, observam-se mudanças mitocondriais, diminuição do número de fibras miocárdicas e até mesmo degeneração celular. Essas alterações cardíacas ocorrem não somente nos adultos, mas também em crianças. Tudo indica que a base de toda essa toxicidade é a inibição da função da topoisomerase II, que é uma enzima crítica na dinâmica do DNA.

Existe uma substância que pode diminuir os efeitos tóxicos dos derivados da antraciclina. Trata-se da dexrazoxane, que interfere na ação do ferro. Outros agentes foram testados sem o mesmo efeito, como vitamina E, amifostine, mesna e glutationa. O possível mecanismo de proteção é a redução dos radicais livres.

Com a introdução das antraciclinas encapsuladas com lipossomo, existe a possibilidade de aumentar a dose da medicação sem os efeitos maiores cardiotóxicos. A dúvida que permanece é a de que a formulação de antraciclina possua a mesma capacidade antitumo-

ral. As doses miocardiotóxicas situam-se acima de 550 mg/m^2, como dose total nesses pacientes. Para a mitoxantrona, doses acima de 100 mg/m^2 já são tóxicas.

Ciclofosfamida e fármacos correlatos

A ciclofosfamida e a medicação a ela relacionada, a ifosfamida, são agentes alquilantes. O fígado os transforma em substâncias ativas antitumorais. Pacientes que recebem elevadas doses desses medicamentos desenvolvem importante cardiomiopatia. As doses que produzem cardiotoxicidade estão acima de 100 mg/kg por dois dias ou mais. Isso ocorre na prática em pacientes que realizam transplante de medula óssea, quando são utilizadas altas doses de ciclofosfamida para provocar o período de aplasia medular pré-transplante.

O mecanismo da ação miocardiotóxica da ciclofosfamida se dá sobretudo pela necrose aguda das células miocárdicas. Com isso, ocorre edema cardíaco e conseqüente aumento do coração. Além disso, há grave lesão endotelial e mesmo miopericardite hemorrágica. Se houver prévia lesão cardíaca a mortalidade será elevada.

Interferon-α

Essa substância é usada com freqüência não somente em neoplasias hematológicas como a leucemia de células pilosas (*hairy cell leukemia*), a leucemia mielóide crônica e o sarcoma de Kaposi, mas também na hepatite C. O interferon pode causar importante cardiomiopatia, levando à disfunção do músculo cardíaco e ocasionando a insuficiência cardíaca congestiva. A interrupção da medicação geralmente torna o quadro reversível.

Outros agentes, como bleomicina, cisplatina e alcalóides da vinca, levam a lesões endoteliais e potencialmente podem induzir infarto do miocárdio. Os derivados do taxane, usados nos tumores de mama, podem levar a arritmias, principalmente bradicardia.

5-Fluorouracil (5-FU)

Essa substância interfere no metabolismo do DNA e do RNA por meio da inibição da enzima timidilase sintase. O 5-FU pode causar sintomas de isquemia miocárdica, por sua ação vasoconstritora, arritmias e disfunções contráteis. Os sintomas de lesão cardíaca podem regredir quando da suspensão do agente. Outros medicamentos, como a interleucina-2 e o trastuzumab (Herceptina®), também podem causar lesões endoteliais, incluindo-se nas coronárias.

Radioterapia

A radioterapia é utilizada em vários tipos de tumores, como de mama, pulmão, próstata, esôfago e linfomas mediastinais, e no preparo para transplante de medula óssea. A terapêutica radioterápica pode afetar várias estruturas cardíacas, como pericárdio, miocárdio e artérias coronárias. O mecanismo tóxico da radiação é através do dano do DNA, com todas as suas implicações.

Há uma combinação de destruição microvascular, apoptose e proliferação de fibroblastos. Por isso, pode haver lesão das artérias coronárias e conseqüente facilitação do infarto do miocárdio, lesão valvar, afecção miocárdica e pericárdica. As lesões podem ser progres-

Tabela I. Afecções cardíacas induzidas por quimioterapia[45]

Fármacos	Tipo de afecção
Antraciclinas (doxarrubicina, daunorrubicina) e antracenediona (mitoxantrona)	Insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, diminuição da fração de ejeção
Citosina arabinosídeo	Insuficiência cardíaca congestiva
5-Fluorouracil (5-FU)	Infarto do miocárdio
Etoposide	Infarto do miocárdio
Ciclofosfamida	Insuficiência cardíaca congestiva, pericardite, hemorragia miocárdica
Metotrexate	Alterações no eletrocardiograma
Alcalóides da vinca (vincristina, vimblastina)	Infarto do miocárdio
Amsacrine	Arritmia, cardiomiopatia
Busulfan	Fibrose cardíaca
Mitomicina-C	Lesão miocárdica
Interferon	Disfunção miocárdica
Interleucina-2	Lesão miocárdica, arritmias, hipertensão
Glivec® (mesilato de imatinib)	Insuficiência cardíaca, taquicardia, pericardite
Trióxido de arsênico	Lesão miocárdica e hipertensão
Bortezomib (Velcade®)	Arritmias
Cisplatina	Isquemia miocárdica
Taxol®	Bradicardia

sivas, levando-se até mais de dez anos para se observar seus efeitos maléficos.

Afecções hematológicas causadas por fármacos usados nas doenças cardíacas

O sistema hematológico é muito sensível a agentes. Um grande número de medicamentos utilizados para tratamento de afecções cardíacas acaba por afetar uma ou mais das linhagens sangüíneas.[35] Essas alterações podem ocorrer na série vermelha ocasionando desde uma simples anemia até aplasia de série vermelha pura ou mesmo falência medular total.[35]

De fato, os medicamentos cardiológicos afetam bem menos a série vermelha em comparação com as plaquetas e os leucócitos. A anemia, muitas vezes, resulta de um somatório de medicamentos utilizados na cardiopatia, desde estimulantes cardíacos combinados com diuréticos ou, eventualmente, antiarrítmicos ou antitrombóticos. São clássicos, embora raros, os relatos de anemia hemolítica associada a metildopa, quinidina e fenitoína. A anemia megaloblástica pode surgir quando se associam diuréticos ao triantereno por longo período.

Os seguintes medicamentos podem causar desde anemia até aplasia medular:

- Interferon
- Captopril
- Ticlopidina
- Furosemida
- Alopurinol
- Pentoxifilina
- α-Metildopa (Aldomet®)
- Procainamida
- Tocainamida

Os glóbulos brancos são sensíveis a uma grande variedade de agentes cardiovasculares.[35]

Dentre as medicações causadoras de leucopenia, destacamos a procainamida. Também conhecidos são os efeitos granulocitopênicos de propranolol, dipiridamol, digoxina e nifedipina. Um dos mais eficazes inibidores da função plaquetária, a ticlopidina, pode causar leucopenia grave. Quando da prescrição desse medicamento deve-se verificar com freqüência a contagem de glóbulos brancos. Há relato de aplasia medular relacionada com a ticlopidina.

Estes são alguns agentes associados com a granulocitopenia: captopril, disopiramida, hidralazina, metildopa, quinidina, tocainida, acetazolamida, clortalidona, clorotiazida, ácido etacrínico, hidroclorotiazida e alopurinol.

Trombocitopenia

As plaquetas, cuja vida média situa-se entre quatro e sete dias, são muito sensíveis a uma série de medicamentos utilizados pelos cardiologistas. Daremos ênfase especial aos novos medicamentos com efeito antitrombótico e à heparina. Dentre os diversos agentes causadores de plaquetopenia, citamos: quinina, ciclosporina (utilizada no transplante cardíaco), quinidina, acetaminofen (Tylenol®), digoxina, ácido acetilsalicílico (AAS), oxprenolol, amiodarona, cimetidina, ranitidina, clortiazida, interferon, amrinone (Inocor®), alprenolol, nitroglicerina, procainamida, hidroclorotiazida e captopril.

Heparina

A heparina é um glicosaminoglicano encontrado nos grânulos secretórios dos mastócitos e descoberto por McLean e Howell, em 1922.[36,37] Seu efeito anticoagulante foi descrito em 1939. Foi em seguida sintetizada a partir do intestino de suínos e do pulmão de bovinos. Existe a heparina clássica e a heparina de baixo peso molecular isolada através de cromatografia da heparina clássica. A heparina clássica atua como antitrombina, e a de baixo peso molecular, como inibidora do fator Xa.[38]

Embora o principal efeito colateral da heparina seja o sangramento, ela também pode induzir plaquetopenia e trombose. A trombose associada à heparina ocorre em conjunto com o desenvolvimento da plaquetopenia.[39]

A trombose pode ser venosa ou arterial, não sendo incomum a ocorrência de trombose coronária e conseqüente infarto do miocárdio. Pode haver trombose arterial nos membros inferiores ou cerebral. Parece que a heparina obtida de suínos induz menos plaquetopenia e tromboses que a bovina.

A plaquetopenia induzida pela heparina pode surgir após alguns dias de seu uso de forma relativamente leve com plaquetas oscilando entre 70 mil e 80 mil por mm^3. Outra forma resulta em plaquetopenia mais intensa, geralmente abaixo de 50 mil por mm^3. Nesse caso, há grande ativação da função plaquetária e a trombose é um fato importante.

Tienopiridinas

Alguns agentes conhecidos como antiplaquetários e utilizados com freqüência para impedir tromboses após colocação de *stents* podem causar transtornos hematológicos. As substâncias mais utilizadas nessas intervenções são a ticlopidina e o clopidogrel. Além da conhecida ação granulocitopênica da ticlopidina, foram descritos com esse agente a temida púrpura trombocitopênica trombótica, com seu quadro típico de plaquetopenia, anemia hemolítica, distúrbios no sistema nervoso central e eventualmente alterações renais.[40] Embora bem menos freqüente, descreveu-se a mesma síndrome com o clopidogrel.

Uma vez estabelecido o quadro de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), deve-se imediatamen-

te proceder à terapêutica à base de plasmaferese.[41] A PTT é potencialmente mortal e deve-se sempre ficar atento às alterações do hemograma quando do uso da ticlopidina e do clopidogrel. As alterações iniciais incluem o aparecimento de esquizócitos e a diminuição do número de plaquetas e sinais de hemólise inicial evidenciada por aumento da desidrogenase lática. Embora seja menor a experiência, parece que o clopidogrel ocasiona menos esse tipo de síndrome.[41] Não se conhece o mecanismo pelo qual essas substâncias provocam esse efeito colateral.

Recentemente, foram desenvolvidas substâncias que atuam sobre as glicoproteínas das plaquetas, especialmente as IIb/IIIa. Entre esses agentes citamos o abciximab, o tirofibran e o eptifibatide, um oligopeptídeo cíclico. Apesar de inibirem as GP IIb/IIIa, eles podem causar plaquetopenia. Portanto, sempre que se prescrever esses antagonistas das glicoproteínas plaquetárias, a contagem de plaquetas vai predizer a continuidade ou não de seu uso. À menor queda no número de plaquetas, considerando-se o valor basal, deve-se suspender o uso desses medicamentos.[42-44]

Resumo

Neste capítulo foram analisados os diversos fatores hematológicos capazes de provocar doença cardíaca. Dentre esses fatores são enfocados a anemia de modo geral, as doenças associadas a defeitos genéticos que, além de provocar anemia, exigem transfusões sangüíneas freqüentes, em que o efeito do ferro sobre o coração é analisado, o aumento da viscosidade sangüínea e as condições pró-trombóticas.

Igualmente, foram enfocados os efeitos dos quimioterápicos sobre o coração, a ação de tumores sobre o sistema cardiovascular e os efeitos das medicações utilizadas pelos cardiologistas sobre o sangue.

Bibliografia

1. Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds.). Dacie & Lewis Practical Haematology. 9.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001.
2. Bahl VK, Malhotra OP, Kumar D, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two dimensional, and Doppler echocardiographic study. Am Heart J 1992; 124:1516-23.
3. Hayashi R, Ogawa S, Watanabe Z, et al. Cardiovascular function before and after iron therapy by echocardiography in patients with iron deficiency anemia. Pediatr Int 1999; 41:13-7.
4. Cazzola M. How and when to use erithropoietin. Curr Opin Haematol 1998; 5:103-8.
5. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Clin Pharmacol Ther 1991; 49:330-41.
6. Taliaferro WH, Hick JG. The inheritance of sickle cell anemia in man. Genetics 1923; 8:594.
7. Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH (eds.). Sickle Cell Disease. New York: Raven Press, 1994.
8. Hillery CA. Potential therapeutic approaches for the treatment of vaso-occlusion in sickle-cell disease. Curr Opin Hematol 1998; 15:131-3.
9. San M, Demirtascedil M, Burgut R, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in patients with sickle cell anemia. Int J Angiol 1998; 7:185-7.
10. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992; 80:1639-42.
11. Brandagen DJ, Fairbanks VF, Batts KP, et al. Update on hereditary homochromatosis and the HFE gene. Mayo Clinic Proc 1999; 74:917-21.
12. Link G, Konijn AM, Hershko C. Cardioprotective effect of alpha-tocopherol, ascorbate, deferoxamine and deferiprone: Mitochondrial function in cultured, iron-loaded heart cells. J Lab Clin Med 1999; 133:179-88.
13. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassemia syndromes. 3rd ed. Oxford Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.
14. Aldouri MA, Wolke B, Hoffbrand AV, et al. High incidence of cardiomiopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. Acta Haematol 1990; 84:113-7.
15. Gilmore JD, et al. Amyloidosis: a review of recent diagnostic and therapeutic developments. Br J Haematol 1997; 99:243-6.
16. Swan L, Hills WS. Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. Heart 1999; 81:451.
17. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, et al. Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Intern Med 1998; 244:49-53.
18. Raymond RM. When does the heart fail during shock? Circ Shock 1990; 30:27-41.
19. Tsang TS, Oh JK, Seward JB. Diagnosis and management of cardiac tamponade in the era of echocardiography. Clin Cardiol 1999; 22:446-52.
20. Miers, RB, Spodiack DH. Constrictive pericarditis: clinical and pathophisiologic characteristics. Am Heart J 1999; 138:219-32.
21. Pellikka PA, Tajik AJ, Khanderhia BK, et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation 1993; 87:1188-96.
22. Ackermann DM, Hyma BA, Edwards WD. Malignant neoplastic emboli to the coronary arteries: report of two cases and review of the literature. Num Pathol 1987; 18:955-9.
23. Shan K, Lincoff, AM, Young JB. Anthracycline induced cardiotoxicity. Ann Intern Med 1996; 125:47-58.
24. Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. Cancer Treatment Symposia 1984; 3:71-6.
25. Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. Cancer 1992; 70:2637-41.
26. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation 1997; 96: 2641-8.
27. Speyer J, Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. Semin Oncol 1998; 25:525-37.
28. Aalberts DS, Garcia DJ. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. Drugs 1997; 54:30-5.
29. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analisys of dosing as risk factor. Blood 1986; 68:1114-8.
30. Schechter D, Nagler A, Ackerstein A, et al. Recombinant interleukin-2 and interferon alpha immunotherapy following autolo-

gous bone marrow transplantation: a case report of cardiovascular toxicity with serial echocardiographic evaluation. Cardiology 1992; 80:168-71.
31. Sporano JA. Doxorubicin-taxane combinations: cardiac toxicity and pharmacokinetics. Semin Oncol 1999; 26:14-9.
32. Becker K, Erckenbrecht JF, Hanssinger D, et al. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs 1999; 57:475-84.
33. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving transtuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? Semin Oncol 1999; 26: 96-101.
34. Virmani R, Farb A, Carter AJ, et al. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. Semin Intervent Cardiol 1998; 3:163-72.
35. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Clin Pharmacol Ther 1991; 49:330-41.
36. Howell WH. Heparin, and anticoagulant: preliminary communication. Am J Physiol 1922; 63: 434-5.
37. Jacques LB. Addendum: the discovery of heparin. Semin Thromb Hemost 1978; 4: 350-3.
38. Mammen EF. Low molecular weight heparins and heparin induced thrombocytopenia. Clin Appl Thromb Hemost 1999; S72-S75.
39. Bell WR. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. J Lab Clin Med 1988; 111: 500-605.
40. Bennet CL, Davidson CJ, Raisch DW, et al. Thrombotic thrombocytopenia purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. Arch Intern Med 1999; 159:2524-8.
41. Bennet CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000; 342:1773-7.
42. Vorchheimer DA, Badimon JJ, Fuster V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. JAMA 1999; 281:1407-14.
43. Giugliano RP. Drug-induced thrombocytopenia: is it a serious concern for glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors? J Thromb Thrombolysis 1998; 5:191-202.
44. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, et al. Long-term treatment with a platelet glycoprotein – receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2000; 342:1316-24.
45. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility and pregnancy. Sem Hemat 2003; 40: 21-5.

Capítulo 10

Sistema Cardiovascular em Situações Especiais: Prática de Esportes, Altitudes Elevadas, Viagens Aéreas, Sauna e Uso de Inibidores da Fosfodiesterase-5

Michel Batlouni

Pontos-chave

- Os exercícios dinâmicos envolvem grandes massas musculares e movimentos articulares, com contrações rítmicas que desenvolvem forças intramusculares pequenas, induzem primariamente sobrecarga de volume, sendo predominantemente aeróbicos. Por outro lado, os exercícios estáticos desenvolvem forças intramusculares reativamente grandes, com alteração pequena no tamanho da musculatura e movimentos articulares, induzem primariamente sobrecarga de pressão e são predominantemente anaeróbicos.
- Para o controle da intensidade relativa do exercício e do tipo de atividade esportiva que pode ser tolerada pelo cardiopata, é possível utilizar a freqüência cardíaca atingida no teste ergométrico ou o consumo máximo de oxigênio obtido no teste ergoespirométrico.
- O risco relativo de infarto agudo do miocárdio e morte subita relacionado ao exercício é maior entre os indivíduos menos ativos fisicamente e que estejam realizando esforços vigorosos não habituais.
- Um aspecto relevante das viagens de cardiopatas e a exposição a altitudes elevadas, onde ha redução da pressão atmosférica e menor pressão parcial de oxigênio, que gera a hipoxia hipóxica e pode desencadear alterações orgânicas de intensidade variável, conforme as reservas cardíaca e respiratória.
- Três fatores principais relacionam-se à fisiopatologia da altitude e às particularidades dos vôos comerciais: hipoxia hipóxica, aerodilatação (pela expansão dos gases abdominais), e imobilidade prolongada (fator de risco para trombose venosa profunda).
- Sildenafil tadalafil e vardenafil, inibidores da fosfodiesterase-5, não devem ser utilizados por pacientes com síndromes coronarianas agudas recentes, arritmias ventriculares complexas, insuficiência cardíaca grave, hipotensão arterial, hipertensão arterial não controlada, síndrome do QT longo, ou que utilizem nitratos orgânicos ou doadores de óxido nítrico.
- Banhos de sauna são contra-indicados a pacientes com síndromes coronárias agudas recentes, insuficiência cardíaca descompensada, estenose aórtica importante, arritmias cardíacas e hipertensão arterial não controlada.

Prática de esportes

Os benefícios da atividade física regular adequadamente planejada para cardiopatas estão bem estabelecidos e são discutidos no Capítulo 2 da Seção 6. De outra parte, a prática de esportes, sobretudo vigorosos e competitivos, que impõem sobrecarga excessiva ao aparelho cardiovascular, pode envolver riscos potencialmente graves, desencadeando infarto agudo do miocárdio, arritmias, descompensação cardíaca e, inclusive, complicações fatais.

Os exercícios executados na prática esportiva são habitualmente classificados em dois grandes grupos, quanto ao tipo predominante de contração muscular envolvido: dinâmicos e estáticos.[1,2] Os exercícios dinâmicos envolvem grandes massas musculares e movimentos articulares, com contrações rítmicas que desenvolvem forças intramusculares pequenas; exemplos: caminhadas, corridas leves, ciclismo, natação. São predominantemente aeróbicos. Causam aumento substancial do consumo de oxigênio, do débito cardíaco, da

freqüência cardíaca, do volume sistólico e da pressão arterial sistólica, aumento moderado da pressão arterial média e redução da pressão arterial diastólica e da resistência vascular periférica total. Exercícios dinâmicos induzem primariamente sobrecarga de volume.

Os exercícios estáticos desenvolvem forças intramusculares relativamente grandes, com alteração pequena no tamanho da musculatura e movimentos articulares. O trabalho é realizado contra uma resistência fixa, com a musculatura já encurtada. Eles causam moderado aumento do consumo de oxigênio, débito cardíaco e freqüência cardíaca, sem alterar o volume sistólico. Além disso, há aumento acentuado da pressão arterial sistólica, diastólica e média, e aumento da resistência vascular periférica total. Exercícios estáticos induzem primariamente sobrecarga de pressão no sistema cardiovascular e são predominantemente anaeróbicos.

Os termos exercício dinâmico e estático caracterizam a atividade física com base na ação mecânica envolvida, enquanto os termos exercício aeróbico e anaeróbico caracterizam a atividade física com base no tipo de metabolismo. Entretanto, essa divisão é relativa e tem caráter didático, pois a maioria dos esportes apresenta componentes dinâmicos e estáticos, aeróbicos e anaeróbicos, com predomínio de uns ou de outros. Em outras palavras, esses dois tipos de exercício devem ser vistos como dois extremos de um *continuum*, com a maior parte da atividade física tendo ambos os componentes.[3]

A Tabela I apresenta uma classificação dos esportes baseada nos dois tipos gerais de exercícios – dinâmico e estático – e no nível de intensidade – baixo, médio ou alto – requerido durante sua prática, sobretudo competitiva.[3]

Alguns conceitos básicos devem ser recordados para a classificação da intensidade do exercício.[4,5] *Consumo de oxigênio* representa a quantidade de oxigênio consumido em nível alveolar pelo indivíduo, sendo expresso em termos absolutos – l.min – ou relativos ao peso corpóreo – $ml.kg.min^{-1}$. O consumo de oxigênio aumenta rapidamente quando se inicia ou se incrementa o exercício dinâmico. Durante teste de exercício progressivo, o consumo de oxigênio mantém-se relativamente estável após dois a três minutos de cada intensidade de exercício abaixo do limiar anaeróbico ou primeiro limiar ventilatório.

Consumo máximo de oxigênio (VO_2máx) ou *potência aeróbica máxima* é o maior valor de oxigênio consumido em nível alveolar, em um dado minuto, durante teste ergoespirométrico de natureza progressiva e máxima. É expresso em termos relativos – $ml.kg.min^{-1}$ – e considerado a melhor medida de aptidão cardiovascular e capacidade de exercício. VO_2máx representa a quantidade de oxigênio transportado e usado no meta-

Tabela I. Classificação dos esportes[3]

	A. Dinâmico leve	**B. Dinâmico moderado**	**C. Dinâmico intenso**
I. Estático leve	Bilhar Boliche Golfe Tiro ao alvo	Beisebol Tênis de mesa Tênis (duplas) Voleibol	Caminhadas fortes Corridas de longa distância Esqui de campo (técnica clássica) Hóquei de campo Peteca Tênis (simples) *Squash*
II. Estático moderado	Arco e flecha Automobilismo Equitação Mergulho Motociclismo	Corridas de velocidade Esgrima Saltos Nado sincronizado Rúgbi *Skate* Surfe	Basquetebol Corridas de média distância Esqui de campo (*skate*) Futebol Hóquei no gelo Handebol Natação
III. Estático intenso	Alpinismo Halterofilismo Arremesso de peso Eventos de campo Ginástica Judô Caratê Vela Windsurfe	Esqui de montanha Exercícios corporais Lutas	Boxe Canoagem Ciclismo Decatlo Remo

bolismo celular. O consumo de oxigênio pode ser expresso em equivalentes metabólicos (MET). Uma unidade metabólica representa o consumo de oxigênio ou gasto energético na condição de repouso em razão do peso corpóreo e corresponde a aproximadamente 3,5 $ml.kg.min^{-1}$. Por exemplo, o consumo de oxigênio de 35 $ml.kg.min^{-1}$ corresponde a aproximadamente 10 MET.

Limiar anaeróbico identifica o porcentual do consumo máximo de oxigênio acima do qual a produção metabólica de lactato excede sua remoção e/ou utilização, resultando acúmulo desse metabólito.

Na Tabela II estão expostos os valores estimados do consumo de oxigênio em equivalentes metabólicos para as atividades esportivas mais freqüentemente praticadas.

Riscos e indicações

A atividade física habitual reduz a incidência de eventos coronários, porém a atividade física vigorosa pode aumentar aguda e transitoriamente o risco de infarto agudo do miocárdio e/ou morte súbita cardíaca em indivíduos suscetíveis. Os riscos que podem resultar da atividade física intensa e da prática esportiva competitiva devem ser considerados quando recomendados tanto à população geral como, especialmente, a indivíduos com doença cardiovascular.

Em indivíduos jovens, definidos aleatoriamente como < 30 ou < 40 anos de idade, os achados patológicos mais freqüentes associados à morte súbita, durante atividade física vigorosa, são anormalidades cardiovasculares hereditárias ou congênitas,[7-9] incluindo cardiomiopatia hipertrófica e outras cardiomiopatias; anomalias das artérias coronárias; estenose aórtica; dissecção aórtica e ruptura, provavelmente associadas a defeitos do tecido conjuntivo, como na síndrome de Marfan; prolapso valvar mitral com degeneração mixomatosa; cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; síndrome de Brugada; arritmias, inclusive as resultantes de vias atrioventriculares acessórias e as doenças de canais, como a síndrome do QT longo; e miocardites adquiridas. Arritmias ventriculares são a causa imediata da morte nessas condições, exceto para a síndrome de Marfan, na qual a ruptura aórtica é a causa primária.

Em adultos, a causa mais freqüente de eventos cardíacos, inclusive morte súbita, relacionados aos esportes é a doença aterosclerótica coronária.[9,10] A incidência de infarto do miocárdio, parada cardíaca e morte súbita cardíaca aumenta transitoriamente durante atividade física vigorosa, tanto em indivíduos com cardiopatia diagnosticada como oculta.[9-12] Em alguns estudos, proporção significativa de adultos vitimados por morte súbita relacionada ao exercício apresentava doença arterial coronária diagnosticada.

Os achados patológicos mais freqüentes em adultos que tiveram infarto do miocárdio e/ou morte súbita durante atividade física são a ruptura ou a erosão de placa em artéria coronária, com oclusão trombótica aguda.[13] O mecanismo pelo qual o exercício vigoroso provoca tais eventos não está suficientemente elucidado, porém, são considerados mecanismos precipitantes: aumento do estresse de cisalhamento resultante da elevação da freqüência cardíaca e da pressão arterial, acentuação das flexões e torções das artérias coronárias epicárdicas, espasmo coronário induzido pelo exercício e ativação plaquetária induzida por catecolaminas. O aumento do consumo de oxigênio miocárdico pelo exercício e a redução da perfusão coronária pelo encurtamento da diástole, além da redução do retorno venoso secundário à cessação abrupta da atividade, induzem

Tabela II. Consumo energético estimado (MET) durante atividade física ou prática de esportes

Atividade física	Consumo energético (MET)	Esportes	Consumo energético (MET)
Caminhada (até 5 km/h) Dança lenta	3,5	Natação não competitiva Ciclismo (até 15 km/h)	4,0
Caminhada (até 7 km/h) Dança rápida	4,5	Tênis (duplas)	6,0
Subir escada (18 degraus) Ato sexual "convencional" Levantar peso (até 20 kg)	5,0	Futebol, basquetebol, voleibol	8,0
Caminhada (9 km/h) *Jogging*	7,0	Natação (120 m/3 min)	9,0
Corrida (10 km/h)	8,0	Artes marciais	10,0
		Futebol de campo ou salão, basquetebol, voleibol, *squash* (competitivos)	12,0

isquemia miocárdica. A isquemia altera a despolarização, a repolarização, a velocidade de condução e o equilíbrio sódio-potássio. Tais alterações, associadas à elevação das concentrações de catecolaminas e ácidos graxos livres circulantes, desencadeadas pelo exercício, podem aumentar os riscos de arritmias ventriculares complexas, inclusive fibrilação ventricular.

O risco relativo de infarto do miocárdio e morte súbita relacionado ao exercício é maior entre os indivíduos menos ativos fisicamente e que estejam realizando esforços vigorosos não-habituais.[9-12] A atividade física programada e a reabilitação cardíaca reduzem o risco de complicação em pacientes com DAC diagnosticada. Em relação às cardiopatias associadas à morte súbita em indivíduos jovens, a atividade física vigorosa não melhora a evolução clínica nem o prognóstico, e é sempre deletéria.

Não existem estudos que tenham relacionado a presença e a gravidade da doença arterial coronária com o risco da participação em atividade esportiva. Entretanto, o prognóstico agrava-se com a magnitude das lesões e a presença de disfunção ventricular esquerda, isquemia induzida e instabilidade elétrica. É provável também que o risco aumente com a intensidade do esporte competitivo e a intensidade do esforço praticado. A estratégia para minimizar o risco é avaliá-lo adequadamente. A indicação deve basear-se na avaliação clínica minuciosa, em exames complementares não-invasivos – teste ergométrico e preferencialmente ergoespirométrico, ecocardiograma Doppler, radiografia do tórax e testes laboratoriais – e invasivos – cinecoronarioventriculografia. Esses exames permitem avaliar o risco adequadamente, classificar os pacientes em categorias de risco e estabelecer a segurança da prática de exercícios e de atividades esportivas, em cada grupo específico.[4,5,13,14]

Classe A – Indivíduos aparentemente sadios, sem riscos para exercícios. Incluem-se aqui:

1. Crianças, adolescentes, homens < 45 anos e mulheres < 55 anos, assintomáticos, sem evidência de cardiopatia ou dois ou mais fatores de risco coronário graves.
2. Homens ou mulheres de qualquer idade, assintomáticos, com teste ergométrico negativo ou normal, sem cardiopatia e com dois ou mais fatores de risco coronário.

Classe B – Pacientes com cardiopatia estável, com *baixo risco* para exercícios de média intensidade, com as seguintes características clínicas:

1. Classe funcional I ou II da New York Heart Association (NYHA).
2. Ausência de isquemia ou angina em repouso.
3. Ausência de insuficiência cardíaca ou arritmia ventricular tipos II, III ou IV de Lown, em repouso e durante o esforço.
4. Capacidade aeróbica ≥ 21 ml.
5. Teste ergométrico sem alterações do segmento ST e sem angina, e com comportamento normal da pressão arterial, até o nível de exercício acima, ou ≥ 6 MET.
6. Fração de ejeção ≥ 0,50.
7. Cinecoronariografia com lesões uni ou biarteriais, porém com as condições acima descritas.
8. Ausência de antecedentes pessoais de parada cardiorrespiratória primária.
9. Capacidade satisfatória de automonitoração, de obediência à intensidade de exercício prescrita e de conhecimento dos princípios básicos da atividade física.

Incluem-se aqui pacientes com as características clínicas citadas, com diagnóstico de doença arterial coronária *estável*, com ou sem infarto do miocárdio prévio e submetidos ou não a intervenção coronária percutânea e/ou cirurgia de revascularização miocárdica; valvopatia, excluídas estenose ou regurgitação importante; cardiopatia congênita; e cardiomiopatia dilatada com FE ≥ 0,50, porém, não cardiomiopatia hipertrófica.

Classe C – Compreende pacientes de *moderado* a *alto risco* para atividades físicas de média intensidade, com as seguintes características clínicas:

1. Classe funcional III da NYHA.
2. Ausência de angina ou isquemia em repouso.
3. Ausência de insuficiência cardíaca e/ou arritmia ventricular classes II, III e IV de Lown.
4. Capacidade aeróbica ≤ 21 $ml.kg.min^{-1}$ ou 6 MET.
5. Angina ou isquemia de esforço em exercício < 21 $ml.kg.min^{-1}$.
6. Queda persistente da pressão arterial ao esforço.
7. Angina vasoespástica documentada, sob controle.
8. Fração de ejeção entre 0,30 e 0,50.
9. Cinecoronariografia com lesões triarteriais.
10. Antecedentes pessoais de parada cardiorrespiratória primária, ou de mais de um infarto do miocárdio.
11. Capacidade insatisfatória de automonitoração e de observância à intensidade da atividade física prescrita, além dos princípios básicos do treinamento.

Incluem-se aqui pacientes com doença arterial coronária, valvopatia, excluídas estenose ou regurgitação grave, cardiopatias congênitas e cardiomiopatia dilatada com FE entre 0,30 e 0,50, que apresentem as características clínicas já citadas.

Classe D – Pacientes com risco habitualmente proibitivo ao exercício. Inclui pacientes com cardiopatia de evolução instável e restrição de atividade física, com as seguintes características:

1. Angina instável.
2. Lesão de tronco de coronária esquerda ou equivalente, não-tratada.
3. Insuficiência cardíaca não-compensada.

4. Arritmias não-controladas.
5. Estenose ou regurgitação valvar grave e sintomática.
6. Outras condições clínicas com risco de morte ou seqüela grave.

Tipo e intensidade do exercício

Para o controle da intensidade relativa do exercício e do tipo de atividade esportiva que pode ser tolerada pelo cardiopata, podem ser utilizados a freqüência cardíaca (FC) atingida no teste ergométrico ou o consumo máximo de oxigênio obtido no teste ergoespirométrico. A intensidade absoluta reflete a quantidade de energia despendida durante o exercício. Geralmente, é expressa em MET e varia com a idade (Tabela III). Para cardiopatas, os exercícios recomendados são os do tipo predominantemente dinâmicos, que mobilizam grandes massas musculares e que privilegiam o componente aeróbico, como caminhadas, corridas leves, natação, ciclismo, voleibol e tênis em dupla. Como regra, a FC durante a atividade esportiva deve permanecer abaixo do limiar de angina e/ou das alterações isquêmicas observadas no teste ergométrico.

Esportes de leve ou de baixa intensidade elevam a FC até 70% da máxima. Esportes moderados ou de média intensidade elevam a FC entre 70% e 80% da máxima. Nos esportes vigorosos ou de alta intensidade, a FC se eleva e se mantém por períodos mais ou menos longos em 85% da máxima. Na faixa de 75% a 85% da FC máxima situa-se habitualmente o limiar anaeróbico, variável conforme o condicionamento individual. Acima desse limite, a produção de ácido lático, decorrente da utilização anaeróbica de hidratos de carbono, supera a capacidade do organismo de removê-lo, havendo em conseqüência acúmulo de ácido lático.

- Pacientes classificados como de baixo risco podem participar de esportes dinâmicos leves (IA) e esportes estáticos leves a moderados (IA, IIA), e devem evitar atividades competitivas intensas.[13]
- A pacientes selecionados, com doença arterial coronária estável e cujo perfil clínico indique risco muito baixo a exercícios, pode ser permitida a participação em esportes de nível ligeiramente maior de atividade (IB).
- Pacientes com categoria de médio a alto risco devem ser restritos a esportes de baixa intensidade apenas (IA). Nesse grupo, mesmo as atividades competitivas de baixa intensidade devem ser proibidas se o paciente apresentar disfunção ventricular esquerda grave (FE < 0,40), intolerância ao exercício ou arritmia ventricular induzida pelo esforço físico.
- Em pacientes da classe D, o exercício é proibido.
- Em qualquer grupo, os pacientes devem ser reavaliados quanto à estratificação do risco, ao menos a cada seis meses.
- Os pacientes devem ser informados de sintomas prodrômicos ou de precaução, que podem ocorrer no período da prática esportiva, como fadiga crônica, tontura, lipotímia, dispnéia, dor precordial, taquicardia persistente após seis minutos de repouso, sensação de arritmia. Nessas circunstâncias, a prática esportiva deve ser interrompida e o paciente reexaminado.

Deve ser assinalado que qualquer que seja a classificação de risco, a ocorrência de eventos cardíacos durante atividade esportiva é maior em pacientes com cardiopatia isquêmica que na população geral. Embora controversa, a conduta na Seção de Reabilitação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia é de que pacientes com doença arterial coronária, mesmo estratificados como de baixo risco, não devam participar de esportes competitivos, pelo envolvimento emocional e hiperatividade simpática inerentes à competição. Entretanto, a incidência de parada cardiorrespiratória e morte súbita declinou acentuadamente nos últimos anos. A redução foi atribuída à melhor seleção dos pacientes, procedimentos mais adequados e tratamentos medicamentosos e invasivos mais eficazes.[5]

Hipertensão arterial

Hipertensão arterial é fator de risco cardiovascular e cerebrovascular. É possível que o efeito pressor mediato de atividade estática estenuante seja prejudicial. Entretanto, a atividade física predominantemente dinâmica e mesmo a estática leve, regulares, resultam em efeito anti-hipertensivo em longo prazo.[15-18] Atividade física regular

Tabela III. Classificação da intensidade da atividade física[4]

	Intensidade relativa		Intensidade absoluta (MET)			
Exercícios	% FC máxima	% VO_2 pico	20-39 anos	40-64 anos	65-79 anos	> 80 anos
Leves	35–54	20–39	2,4–4,7	2,0–3,9	1,6–3,1	1,1–1,9
Moderados	55–69	40–59	4,8–7,1	4,0–5,9	3,2–4,7	2,0–2,9
Intensos	70–89	60–84	7,2–10,1	6,0–8,4	4,8–6,7	3,0–4,25

é uma medida não-medicamentosa de grande importância no tratamento anti-hipertensivo. O exercício físico pode, inclusive, normalizar a pressão arterial em alguns pacientes com níveis limítrofes ou levemente aumentados.[19] Além de reduzir a pressão arterial, o exercício físico programado pode diminuir significativamente o risco de doença arterial coronária, evento cerebrovascular e mortalidade geral. Devem ser privilegiadas as atividades dinâmicas aeróbicas, como caminhadas rápidas, corridas leves, natação e ciclismo. Exercícios de resistência muscular localizada podem ser realizados com sobrecarga que não ultrapasse 50% da contração voluntária máxima.[18]

A pressão arterial deve ser avaliada com precisão em todos os indivíduos que desejem participar de atividades esportivas, sobretudo competitivas. Os que apresentarem hipertensão persistente devem ser submetidos a história clínica e exame físico minuciosos e a alguns testes laboratoriais de hipertensão. A realização de teste ergométrico, ecocardiograma Doppler e radiografia de tórax é mandatória antes de iniciar práticas esportivas. O nível de atividade física deve ser aumentado gradativamente, evitando-se passar do sedentarismo a picos de exercício estenuantes. Para o controle da intensidade do exercício podem ser utilizados a FC (60% a 80% da FC máxima atingida) ou o consumo de oxigênio (50% a 70% do consumo máximo).[18]

As seguintes recomendações devem ser observadas:

1. Hipertensão leve a moderada (estágios 1 e 2), na ausência de lesão de órgãos-alvo e de comorbidade, não limita a participação em atividades esportivas, quando adequadamente tratada (inclusive terapêutica farmacológica se a pressão arterial diastólica basal for $\geq$ 105 mmHg). O nível de pressão arterial sistólica deve ser mantido preferencialmente $\leq$ 200 mmHg, e o nível do duplo produto $\leq$ 28.000, durante a atividade física. Além disso, o paciente deve permanecer assintomático durante os exercícios.
2. Hipertensão grave (estágio 3) e sobretudo a presença de lesão de órgãos-alvo impõem restrição a atividades esportivas, que devem ser limitadas a esportes leves e moderados, desde que as cifras pressóricas estejam adequadamente controladas.
3. Quando a hipertensão está associada a comorbidades, a decisão para a participação em atividades esportivas depende, também, do tipo e da gravidade das condições associadas.

Arritmias

As arritmias cardíacas representam uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade em cardiopatas durante atividades esportivas.[20] É freqüentemente difícil estabelecer a importância de um distúrbio do ritmo cardíaco ao avaliar a permissão para a prática de esportes. O risco depende da doença de base (cardiopatia subjacente) e do tipo de arritmia. Entretanto, algumas arritmias causam sintomas e são de alto risco por si próprias, independentemente da condição clínica na qual ocorrem.[20] Tais arritmias, geralmente, são caracterizadas por FC muito altas ou muito baixas, que comprometem significativamente o débito cardíaco, o fluxo sangüíneo coronário e cerebral e a manutenção da pressão arterial. Incluem-se aqui o *flutter* ou a fibrilação atrial com freqüência ventricular elevada, comumente associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White, a taquicardia supraventricular rápida, e a doença do nó sinusal ou o bloqueio atrioventricular com freqüência ventricular muito baixas.

Pacientes com doença arterial coronária, cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito, estenose aórtica e outras formas de cardiopatia congênita apresentam maior risco de parada cardíaca e morte súbita, durante e logo após exercício físico, ainda que a arritmia não tenha sido reconhecida previamente.[21,22]

A presença de extra-sistolia ventricular monomórfica, pouco freqüente, isolada, que desaparece ou não se acentua durante o esforço, não impede a prática de esportes leves (IA). Arritmia extra-sistólica ventricular que se acentua durante o esforço, com ou sem tratamento antiarrítmico, e episódios de taquicardia ventricular, sustentada ou não, constituem contra-indicação à prática esportiva.

Em geral, todos os pacientes com arritmias cardíacas devem realizar ECG convencional, monitoração ambulatorial contínua (Holter) de 24 horas, se possível durante a prática do esporte específico em consideração, teste ergométrico e ecocardiograma Doppler. O mesmo cuidado se aplica a pacientes com sintomas provavelmente relacionados a arritmias, como palpitações, lipotímia e, sobretudo, síncope. A avaliação da função ventricular é fundamental, porque a disfunção ventricular esquerda ou direita é um importante preditor adicional de morte arrítmica.[23]

Recomendações

A observância de recomendações básicas para a prática de esportes é extremamente importante para prevenir complicações em cardiopatas.[4,24]

1. A prática esportiva deve ser sempre acompanhada de atividade física regular, tipo condicionamento, iniciada em baixa intensidade e aumentada gradativamente de acordo com a tolerância.
2. Exercitar-se apenas quando se sentir fisicamente bem.
3. Observar as condições ambientais relacionadas a temperatura, vento, umidade do ar e poluição. Precauções especiais são necessárias em dias quentes.
4. Vestimentas e calçados devem ser apropriados e confortáveis.

5. Não se exercitar após as refeições. A alimentação prévia deve ser frugal. Atenção especial à hidratação e reposição eletrolítica, principalmente nos dias quentes.
6. Iniciar e terminar gradualmente a atividade física.
7. Executar exercícios de alongamento antes e após atividades aeróbicas, priorizando articulações e grupos musculares envolvidos.
8. Não exceder os limites fisiológicos, estabelecidos pelo cálculo da freqüência cardíaca e/ou do consumo de oxigênio.
9. Pacientes com doença arterial coronária estável, sem disfunção ventricular esquerda, não devem ultrapassar 70% a 80% da freqüência cardíaca máxima.
10. A avaliação subjetiva do nível de esforço realizado, ou do cansaço, pela escala de Borg[24a] (Tabela IV), complementa a avaliação da intensidade do exercício pela freqüência cardíaca. É importante na prática para mantê-la em nível moderado (valores de 11 a 13), adequado para pacientes com DAC estável.
11. Interromper a atividade física se ocorrerem sintomas e sinais cardiorrespiratórios, sobretudo dor, desconforto precordial ou retroesternal, dificuldade respiratória, lipotímia, astenia, distúrbios do sono, náuseas, fadiga crônica.
12. O horário ideal para a prática esportiva não foi estabelecido.[25] Dados epidemiológicos mostraram que o infarto do miocárdio, a morte súbita cardíaca, os eventos cardiovasculares trombóticos e a isquemia miocárdica silenciosa apresentam maior incidência no período matinal, entre as 6 e as 12 horas. Esse fenômeno coincide com as elevações circadianas da pressão arterial, freqüência cardíaca, viscosidade sangüínea, ativação plaquetária, adrenalina e cortisol plasmáticos, e com as reduções circadianas do fluxo coronário e da atividade do plasminogênio tecidual.[26] O uso de β-bloqueadores e Aspirina® reduz o pico matutino de infarto do miocárdio, sugerindo que o tratamento medicamentoso pode neutralizar essa tendência em relação à doença arterial coronária.[27] Ademais, em programas de reabilitação supervisionada não se observaram diferenças significativas de eventos cardíacos em sessões exclusivas no período da manhã ou da tarde.[28]

Tabela IV. Classificação de percepções subjetivas do nível de esforço realizado (Borg[24a])

6.
7. Extremamente fácil
8.
9. Muito fácil
10.
11. Fácil
12.
13. Ligeiramente cansativo
14.
15. Cansativo
16.
17. Muito cansativo
18.
19. Extremamente cansativo
20. Exaustivo

Altitudes elevadas

Além da eventualidade de atividade física desproporcional à capacidade funcional, o aspecto mais relevante das viagens de cardiopatas é a exposição a altitudes elevadas. Essa condição pode desencadear alterações orgânicas de intensidade variável, conforme as reservas cardíaca e respiratória.[29-32]

O ar da atmosfera é formado por uma mistura de gases, essencialmente nitrogênio (78,8%) e oxigênio (20,95%), além de argônio (0,93%), anidrido carbônico (0,03%), neônio (0,02%) e hélio (0,005%). O vapor de água é também constituinte da atmosfera terrestre em proporção muito variável (0,1% a 2,8% vol).

No nível do mar, a pressão atmosférica equivale a 760 mmHg ou 1 atmosfera. À medida que se ascende, a pressão de gases diminui, o que torna o ar rarefeito e reduz a pressão parcial de seus componentes. A lei de Dalton estabelece que "a pressão total de uma mistura de gases é igual à soma das pressões parciais de cada gás na mistura". Com o aumento da altitude, há redução da pressão atmosférica e menor pressão parcial de oxigênio, que gera a chamada hipóxia hipóxica.

A aclimatação a altitudes elevadas é um processo complexo, agudo e crônico, pelo qual o organismo se adapta à hipóxia, otimizando o fornecimento de oxigênio tecidual.[29] A primeira e mais importante adaptação à hipóxia é a hiperventilação, desencadeada pela estimula-

Tabela V. Variações de PaO_2, SaO_2 e $PaCO_2$ conforme a altitude

Altitude (m)	PaO_2 (%)	SaO_2 (%)	$PaCO_2$ (%)
Nível do mar (0)	90-95	96	40
1.524 (cabine)	75-81	95	32-33
2.286	69-74	92-93	31-33
4.572	48-53	86	25
6.096	37-45	76	20
7.620	32-39	68	13
8.848	26-33	58	9,5 -13,0

ção do corpo carotídeo em resposta à hipoxemia. A hiperventilação aumenta a pressão de oxigênio alveolar e provoca alcalose hipocapnéica, que limita elevações posteriores da ventilação até que a excreção renal aumentada de bicarbonato diminua o pH para próximo do normal. A regulação ventilatória hipóxica adequada é crucial para a adaptação aguda à altitude. Apnéia periódica noturna, despertares freqüentes e distúrbios da qualidade do sono são habituais em indivíduos recém-chegados a locais com altitude de ≥ 2.000 a 2.500 metros. A dessaturação acentuada do oxigênio, causada pela apnéia periódica e pelo sono, melhora com a aclimatação.[30]

Aumento da freqüência cardíaca em repouso (≥ 20%) ou taquicardia é a resposta circulatória inicial à hipoxemia. O débito cardíaco também aumenta inicialmente. Ambas as alterações diminuem gradativamente com a aclimatação, desaparecendo após sete a dez dias, em média. A resposta da pressão arterial não está ainda claramente compreendida, porém a tendência é para elevação discreta. A hipóxia induz ainda vasoconstrição, aumento da resistência vascular e hipertensão pulmonar, com grande variação interindividual. Frio e exercício exacerbam esse fenômeno.[30]

As alterações na circulação cerebral em altitudes elevadas são complexas. A hipóxia causa vasodilatação e aumento do fluxo sangüíneo cerebral, enquanto a hipoxemia induz a efeitos opostos. Indivíduos que não apresentam resposta hiperventilatória rápida à elevação significante da altitude podem manifestar maior vasodilatação e edema vasogênico. De outra parte, vasodilatação insuficiente pode resultar em isquemia cerebral.

Hematócrito e hemoglobina aumentam pela hipóxia. Inicialmente, por causa da contração do volume plasmático pela diurese acentuada. Posteriormente, aumenta a eritrocitose induzida pela eritropoietina, o que melhora a capacidade de transporte de oxigênio.[31]

Mal agudo das montanhas[29,32,33]

O mal agudo das montanhas (MAM) pode ocorrer em 30% ou mais dos indivíduos em altitudes acima de 3.000 metros, mas também em altitudes intermediárias (2.000 a 2.500 metros). O MAM leve caracteriza-se por cefaléia, anorexia, insônia, náuseas e mal-estar geral. Nas formas moderadas, podem ocorrer vômitos, cefaléia acentuada e persistente e redução do débito urinário. No MAM grave (raro) podem manifestar-se alterações da consciência, cianose, estertores pulmonares e ataxia, que representam edema cerebral precoce em altitudes elevadas. Edema pulmonar agudo pode também ocorrer. As formas leves e moderadas do MAM tendem a ceder em um a dois dias, na mesma altitude. O tratamento sintomático inclui analgésicos, antieméticos, acetazolamida e hidratação. O MAM grave exige descida imediata, oxigênio, acetazolamida, corticoesteróides e nifedipina, em presença de edema pulmonar.

A acetazolamida, por inibir a anidrase carbônica nos rins e pulmões, promove a excreção de bicarbonato, que resulta em discreta acidose metabólica. O medicamento aumenta a ventilação/minuto e a saturação de oxigênio e diminui a respiração periódica noturna. Acelera a aclimatação e diminui a suscetibilidade ao MAM. A dose média é 250 mg, duas vezes ao dia. A dexametasona também é eficaz para profilaxia do MAM, na dose de 4 mg, três vezes ao dia. Doses baixas de Aspirina® são úteis para a profilaxia de fenômenos tromboembólicos am altitude acima de 3.000 m. Vasodilatadores pulmonares podem ser úteis na melhora das taxas gasosas e dos sintomas de edema pulmonar agudo. A maior experiência é com nifedipina, 10 mg de ação rápida inicialmente, seguida de 20 mg de ação prolongada, a cada 8 horas.[34]

Doenças cardiovasculares

Os riscos de morbidade e mortalidade dos cardiopatas, particularmente com doença arterial coronária, em altitudes elevadas, podem ser minimizados com avaliação prévia adequada, ajuste da medicação, subida lenta, gradativa, com repouso inicial e limitação a altitudes moderadas (2.000 a 2.500 m). Não foi esclarecido se pacientes com cardiopatia isquêmica estão sujeitos a maior risco de apresentar eventos coronários nessa condição, comparada com o nível do mar.

História clínica, exame físico, ecocardiograma e teste ergométrico são essenciais. Pacientes com sintomas apenas aos grandes esforços e que no teste ergométrico com o protocolo de Bruce conseguem exercitar-se por nove minutos ou mais, em geral toleram bem altitudes elevadas. Pacientes com angina a médios e pequenos esforços e baixa capacidade no teste ergométrico devem ser desaconselhados a viajar para locais muito altos.

Apesar de controvérsias sobre o tema, hipertensos podem apresentar elevação da pressão arterial em altitudes elevadas. A observância de medidas não-medicamentosas e o ajuste do esquema medicamentoso são suficientes para prevenir complicações.

O consumo máximo de oxigênio e a capacidade de exercício diminuem com a altitude, independentemente da presença de cardiopatia. Em conseqüência, as freqüências cardíacas alvo para exercício devem ser consideradas como 75% da freqüência cardíaca calculada no local em que o paciente vive. Pacientes com insuficiência cardíaca podem descompensar em altitudes moderadas (2.000 a 3.000 m). O MAM e, sobretudo, a retenção hídrica contribuem para a descompensação.

Viagens aéreas

A cada ano, mais de um bilhão de pessoas realizam viagens aéreas domésticas ou internacionais, em núme-

ro crescente. No Brasil, a aviação civil transportou cerca de 36 milhões de passageiros durante o ano de 2004. A incidência de eventos cardiovasculares durante viagens aéreas não difere da observada em outras situações. As viagens em aviões com cabine pressurizada, equivalente a 1.500 m acima do nível do mar, não representam risco adicional ao cardiopata compensado. Além disso, em caso de despressurização, máscaras de oxigênio estarão disponíveis imediatamente.

A probabilidade de um passageiro morrer durante viagem em aeronave comercial é muito baixa. Em um estudo, foram analisados 577 óbitos ocorridos em vôos comerciais de 120 linhas aéreas, no período de 1977 a 1984.[35] Esse número correspondeu a 0,31 óbito por um milhão de passageiros, ou cinco óbitos por um milhão de partidas. Cerca de 35% dos óbitos foram aparentemente causados por cardiopatias, como infarto agudo do miocárdio ou morte súbita cardíaca. Os autores sugeriram que as paradas cardiorrespiratórias ocorridas provavelmente representavam fibrilação ventricular na maioria dos casos, com chance de cardioversão utilizando apenas desfibrilação precoce. Muitas dessas mortes poderiam ter sido evitadas se o equipamento de ressuscitação cardiopulmonar estivesse disponível e a tripulação adequadamente treinada, uma vez que nem sempre há médico a bordo. Atualmente, observa-se disponibilidade crescente de desfibriladores externos automatizados, bem como número cada vez maior de tripulações treinadas na prática de suporte básico de vida durante o vôo.

Aspecto importante que deve ser lembrado refere-se às distâncias, freqüentemente longas, que o passageiro necessita percorrer no aeroporto, tanto na partida como na chegada, em geral com alguma bagagem de mão. Por isso, o cardiopata com limitações para tal atividade deve portar atestado médico solicitando a disponibilidade de veículo de transporte ou de cadeira de rodas, bem como auxílio para retirada da bagagem das esteiras rolantes e seu transporte até o veículo a ser utilizado fora do aeroporto. É recomendável a companhia de familiar ou afim durante toda a viagem. As viagens de barcos ou navios, ao contrário, não impõem esse tipo de sobrecarga ao cardiopata, pela maior disponibilidade de pessoal de terra e de tripulantes, no embarque e desembarque.

Com o aumento do tráfego aéreo, bem como da população geriátrica, grupo muito estimulado a viagens de turismo, aumentou também o número de passageiros idosos com doenças cardiovasculares e comorbidades diversas, e as emergências médicas a bordo de aeronaves.

Pacientes cardiopatas de qualquer idade devem seguir algumas precauções e recomendações, como:[32,36]

- Submeter-se a avaliação médica pré-vôo.
- Ter em mãos relatório sucinto de sua condição e eventualmente alguns exames essenciais, além de informações de contato do médico assistente e do seguro de saúde.
- Disponibilizar, na bagagem de mão, a medicação diária, em quantidade suficiente para todo o período de viagem, evitando falhas na terapêutica no caso de extravio de bagagem.
- Atentar para a disponibilidade de oxigênio suplementar durante o vôo.
- Observar medidas relacionadas ao uso de marca-passo cardíaco ou de outros aparelhos implantados.
- Informar-se sobre as condições de saúde pública no local de destino, adotando medidas preventivas, quando indicadas, como vacinações específicas.
- Contatar os serviços médicos das empresas aéreas em caso de dúvidas.

Três fatores principais relacionam-se à fisiologia da altitude e às particularidades dos vôos comerciais: hipóxia, aerodilatação e imobilidade prolongada. A hipóxia é um fator de descompensação em casos limítrofes; aerodilatação, pela expansão dos gases abdominais, pode induzir restrição da mobilidade diafragmática, contribuindo com a hipóxia; e a imobilidade prolongada é um fator de risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda.[32]

Apesar da hipóxia relativa durante os vôos, o transporte aéreo pode ser utilizado por pacientes com as seguintes condições:

- Angina estável.
- Infarto do miocárdio há mais de quatorze dias, estável (ou seja, na ausência de arritmias, isquemia residual e disfunção ventricular esquerda), critério que se aplica também a infartos antigos.
- Insuficiência cardíaca estável, sobretudo quando $PaO_2 \geq 70$ mmHg.
- Pós-cirurgia de revascularização miocárdica, não-complicada (dez a quatorze dias).
- Hipertensão arterial adequadamente controlada.

Constituem contra-indicação cardiovascular às viagens aéreas comerciais:[32]

- Infarto agudo do miocárdio em prazo menor do que duas semanas, mesmo com evolução favorável.
- Infarto do miocárdio complicado, em prazo menor que seis semanas. Permissão somente após estabilização do quadro clínico.
- Angina instável, em todas as suas modalidades.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Hipertensão grave, não controlada.
- Cirurgia cardíaca, antes de dez a quatorze dias.
- Taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares, não controladas.
- Doença orovalvar sintomática.
- Acidente vascular encefálico, antes de duas semanas do evento.

A prática de manter recursos médicos a bordo das aeronaves foi implementada nos últimos anos, visando a atender aos protocolos de suporte básico de vida ou

permitir cuidados intermediários em cardiologia. Os aviões comerciais dispõem de cilindros de oxigênio medicinal específicos para uso aeronáutico e desfibriladores externos automáticos. Além disso, os comissários de bordo, único recurso humano sempre presente nos vôos, têm recebido treinamento adequado.

Trombose venosa profunda (TVP) pode ocorrer durante ou dias após vôos muito longos, em passageiros de todas as classes, bem como de outros meios de transporte.[36a] A freqüência dos eventos tromboembólicos sintomáticos aumenta com a duração do vôo, porém é relativamente baixa. Trombose subclínica pode ser mais freqüente, porém se resolve espontaneamente quando a movimentação é reiniciada. Os principais fatores de risco são história pessoal ou familiar de TVP, doença cardiovascular ou venosa, trauma recente de membros inferiores, cirurgia recente de grande porte, doença maligna subjacente, distúrbios da coagulação sangüínea e terapia de reposição hormonal, incluindo anticoncepcionais orais.

Fatores precipitantes são a estase venosa dos membros inferiores pela falta de movimentação ou de exercícios de flexão e extensão dos pés, e desidratação devida à ingestão excessiva de bebidas alcoólicas e baixa de líquidos. Os passageiros devem estar conscientes desses fatores e executar caminhadas durante o vôo, assim como movimentos de flexão, extensão e rotação dos pés, para massagear eficientemente as panturrilhas, e observar hidratação apropriada. Aspirina® em doses baixas é recomendada.

Inibidores da fosfodiesterase-5

Mecanismo de ação na disfunção erétil

A ereção peniana é um processo neurovascular complexo, que envolve centros nervosos, vias e conexões neurais, e receptores periféricos e locais. A cascata de eventos inicia-se com estímulos erógenos – psicogênicos, visuais, táteis e olfativos – que atuam na área límbica pré-óptica medial e núcleo hipotalâmico paraventricular e promovem a liberação de estímulos neurais. Eles, pelas vias medulares descendentes e ramos nervosos lombossacros, atingem os nervos penianos e induzem à liberação de óxido nítrico (NO) pelas terminações nervosas e endotélio do corpo cavernoso do pênis. O NO é o mais importante neurotransmissor para ereção peniana.

Ao penetrar na célula muscular lisa vascular, o NO altera a conformação e ativa a enzima guanilato ciclase, que transforma o trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O GMPc ativa a proteína cinase G, que atua nos canais iônicos de potássio e cálcio, promovendo diminuição da concentração intracelular de cálcio e dilatação da musculatura lisa vascular. Com a dilatação, o influxo sangüíneo peniano aumenta, levando à ereção. Por sua vez, a fosfodiesterase PDE5 – enzima predominantemente responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso – leva à detumescência do tecido erétil peniano[37] (Figura 1).

Os inibidores seletivos da PDE5 – sildenafil, vardenafil e tadalafil – causam bloqueio reversível dessa enzima no corpo cavernoso e inibem a hidrólise do GMPc. O aumento das concentrações de GMPc acentua o relaxamento da musculatura lisa, melhorando a magnitude e a duração da ereção. Deve-se assinalar que esses agentes não causam diretamente a ereção. Entretanto, após estimulação sexual apropriada e liberação de NO, aumentam a concentração intracelular de GMPc, favorecendo e melhorando as ereções (Figura 2).

Efeitos hemodinâmicos

Os efeitos hemodinâmicos dos inibidores da PDE5 foram avaliados particularmente com o sildenafil, o protótipo desses fármacos.[38] Originalmente avaliado como medicamento antianginoso, verificou-se que sildenafil exerce efeitos hemodinâmicos similares aos de um nitrato fraco.[39] Os estudos pilotos com esse agente foram direcionados para seus efeitos na pressão arterial.

Os efeitos do sildenafil na pressão arterial e na freqüência cardíaca foram avaliados em voluntários sadios com idade de dezoito a oitenta anos, em doses escalonadas, tanto por via intravenosa (20, 40 e 80 mg) como oral (50 a 200 mg).[39] Não houve evidência de relação dose-resposta nesses estudos. A média da redução máxima da pressão arterial em posição supina foi 8/6 mmHg, 1 a 2 horas após dose oral, sem diferença com placebo após 8 horas. A resposta máxima da pressão arterial após dose oral foi observada com a dose de 50 mg, com pequeno efeito adicional em doses maiores. Não ocorreu alteração significante da freqüência cardíaca.

Essa redução pequena e transitória da pressão arterial foi confirmada em outros estudos, sem observar-se relação dose-resposta dentro dos limites posológicos utilizados.[40,41] Os estudos não registraram efeitos ortostáticos consistentes, nem diferenças significativas na resposta da pressão arterial entre jovens e idosos. Após administração intravenosa de sildenafil (80 mg) durante 40 minutos em voluntários sadios (19 a 30 anos), que resulta em concentrações plasmáticas similares às obtidas com 200 mg via oral (o dobro da dose máxima recomendada para uso clínico), houve redução significativa da média da pressão arterial sistólica (± 10 mmHg) e diastólica (7 mmHg), em posição supina, comparada com placebo.[38] O retorno aos valores basais ocorreu em seis horas, na maioria dos indivíduos. Reduções discretas da resistência vascular sistêmica (máximo 16%) foram também observadas. A freqüência cardíaca não se alterou significativamente.[38]

A resposta da pressão arterial ao sildenafil parece atingir um platô após dose oral de 50 mg; ou seja, os efeitos hemodinâmicos não apresentam relação dose-respos-

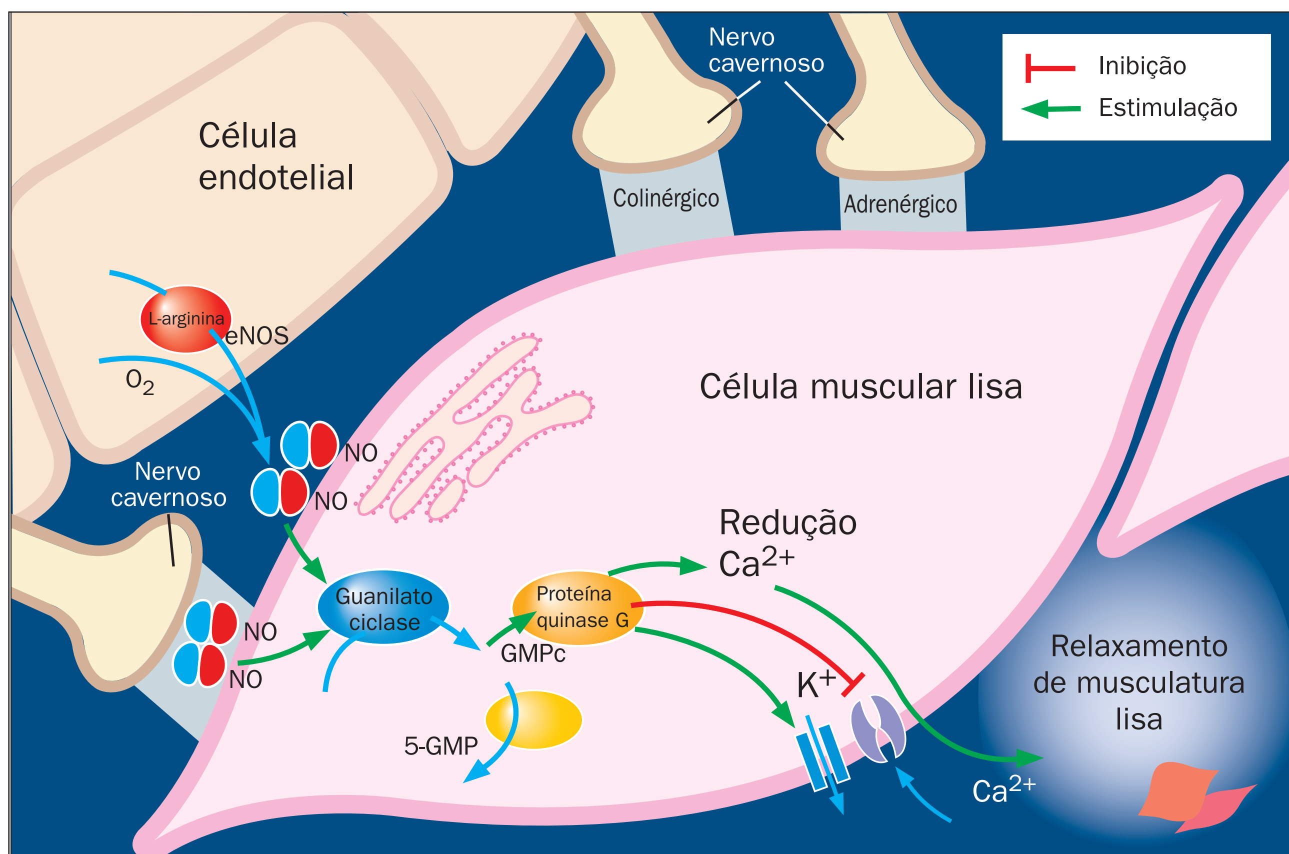


Figura 1. Representação esquemática do papel do óxido nítrico (NO) no mecanismo de ação erétil (eNOS = óxido nítrico sintase endotelial; GTP = trifosfato de guanosina; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico).

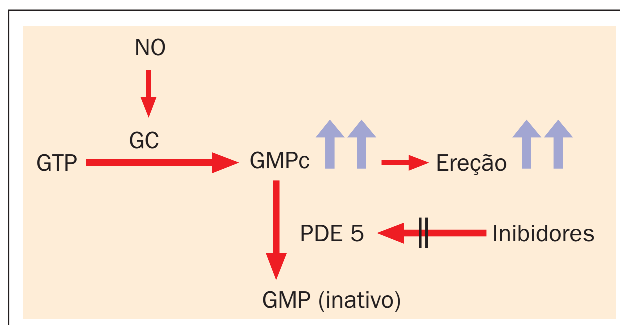


Figura 2. Representação esquemática do mecanismo de ação dos inibidores da fosfodiesterase-5. PDE5 na ereção peniana: inibição potente e reversível da PDE5 no corpo cavernoso (NO = óxido nítrico; GTP = trifosfato de guanosina; GMPc = monofosfato de guanosina cíclico; GC = guanilato ciclase).

ta. Uma das explicações para esse fenômeno é que a inibição da enzima é sigmóide em relação à concentração do inibidor. Uma dose de 50 mg de sildenafil já inibe de maneira importante a PDE5 e aumentos da dose exercem efeitos hemodinâmicos adicionais apenas discretos.

Dados sobre os efeitos do sildenafil em pacientes hipertensos tratados são escassos. Em um estudo controlado e cruzado, pacientes de 57 a 76 anos em uso de terapia anti-hipertensiva receberam sildenafil 50 mg.[42] Após uma hora, os resultados do grupo tratado em comparação com placebo foram: pressão arterial sistólica 135 ± 18 mmHg *versus* 144 ± 14 mmHg ($p < 0,05$) e pressão arterial diastólica, 81 ± 7,8 *versus* 88 ± 6 mmHg, não significativo (NS). As maiores reduções ocorreram nos casos de pressão arterial basal mais elevada.

Os resultados dos estudos hemodinâmicos indicam que sildenafil é um vasodilatador moderado, com efeitos tanto na vasculatura arterial como venosa, induzindo balanço hemodinâmico entre a resistência arterial diminuída e a complacência venosa aumentada.[39]

Um estudo com vardenafil que avaliou a resposta erétil à estimulação sexual visual em 21 pacientes com disfunção erétil mostrou redução pequena da média da pressão arterial sistólica e diastólica induzida pelo tratamento.

Disfunção endotelial

Disfunção endotelial está associada a muitos dos fatores de risco (por exemplo, dislipidemia, hiperten-

são, diabete melito, tabagismo, insuficiência cardíaca), tanto para doenças cardiovasculares como para disfunção erétil. Alguns estudos sugeriram efeito benéfico do sildenafil na reversão da disfunção endotelial. Dois estudos demonstraram que sildenafil melhora o componente vasomotor da disfunção endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca[43] e com diabete tipo 2.[41]

Sildenafil atenuou a resposta vasoconstritora epicárdica à acetilcolina em segmentos coronários que apresentavam disfunção endotelial basal, porém não alterou a vasodilatação em segmentos sem disfunção endotelial. A resposta da resistência vascular coronária à acetilcolina e ao verapamil não se modificou com sildenafil. Esses achados sugerem que sildenafil dilata as artérias coronárias epicárdicas e melhora a disfunção endotelial na circulação coronária em pacientes com aterosclerose.[44]

Circulação coronária

Os efeitos do sildenafil na circulação coronária, via intravenosa em dose correspondente a 200 mg via oral, foram avaliados em oito pacientes com doença arterial coronária crônica, estável.[38] Todos os medicamentos antianginosos, vasodilatadores e diuréticos foram suspensos 48 horas antes do estudo. Em repouso, observou-se discreta redução da pressão capilar pulmonar (1,6 mmHg), da pressão arterial pulmonar (4,6 mmHg) e da pressão arterial sistólica e diastólica (7,0/6,9 e 9,2/6,7 mmHg), com sildenafil, em doses de 40 e 80 mg via intravenosa, respectivamente, em comparação com o basal. Essas alterações foram transitórias e não relacionadas às doses. A resistência vascular sistêmica reduziu-se em 16%. Débito cardíaco e freqüência cardíaca não se alteraram. Durante exercício houve reduções maiores da pressão capilar pulmonar, da pressão arterial pulmonar e da pressão arterial sistêmica (12/5 mmHg) associadas ao uso de sildenafil. Esses efeitos hemodinâmicos sugerem diminuição moderada das pressões de enchimento centrais com redução da pressão arterial periférica, sob uso de sildenafil. São similares aos dos nitratos, porém de menor magnitude.

Sildenafil aumenta seletivamente as concentrações de GMPc nas células musculares lisas vasculares das artérias coronárias isoladas do cão, em concentrações de 10 a 100 nM (efeito dose-resposta).[41] Estudos em modelos animais mostraram que sildenafil aumenta o fluxo sangüíneo em artérias coronárias normais, tanto em repouso como durante exercício. Isso sugere atividade vasodilatadora discreta nos vasos de resistência. Hipoperfusão miocárdica, induzida pelo exercício em presença de estenose da artéria coronária descendente anterior, melhorou em razão do aumento significante do fluxo coronário em presença de sildenafil. Concluiu-se desse modelo em cão que sildenafil promove dilatação dos vasos de resistência coronários (microvasculatura), resultando em aumento do fluxo sangüíneo ao miocárdio isquêmico durante exercício.

Em humanos, um estudo[45] mostrou que o fluxo sangüíneo coronário não se modificou; entretanto, a reserva de fluxo coronário aumentou significativamente (dilatação dos vasos de resistência), tanto nas artérias estenosadas como normais, 45 min após dose oral de 100 mg de sildenafil, em comparação com os valores basais. É importante salientar que sildenafil não provoca o "fenômeno do roubo coronário".

Hipertensão pulmonar

Os efeitos do sildenafil 50 mg foram avaliados em pacientes com hipertensão pulmonar por doença vascular primária, ou secundária a insuficiência cardíaca congestiva.[46] O tratamento com sildenafil isoladamente reduziu a pressão arterial pulmonar média e a resistência vascular pulmonar. O tratamento com sildenafil associado a óxido nítrico inalatório reduziu a resistência vascular primária e aumentou o índice cardíaco em maior magnitude que cada agente isoladamente. Ademais, sildenafil prolongou os efeitos vasodilatadores do NO isolado. Não se observaram efeitos na pressão arterial média, nem na função ventricular sistólica e diastólica. Outros estudos confirmaram os resultados favoráveis dos inibidores da PDE5 em pacientes com hipertensão pulmonar, admitindo-se atualmente que os benefícios não sejam apenas sintomáticos, porém possam influir na evolução (mortalidade) desses pacientes.

Efeitos colaterais e reações adversas

Os inibidores da PDE5 compartilham espectro similar de efeitos colaterais e reações adversas. Na ausência de estudos comparativos diretos é difícil avaliar separadamente as taxas de efeitos colaterais, já que os diversos estudos envolveram diferentes populações de pacientes, com diferentes critérios de inclusão e exclusão e de definição de tais efeitos. Admite-se que para o mesmo nível de efeito terapêutico no corpo cavernoso ocorram efeitos adversos similares, independentemente do inibidor da PDE5 e de sua potência. Contudo, a meia-vida do composto pode influenciar a duração desses efeitos. Em geral, os inibidores da PDE5 são bem tolerados. Os efeitos colaterais dos agentes em uso clínico resultam de sua própria ação farmacológica, são dose-dependentes, comumente leves e transitórios e impõem o abandono do tratamento em baixo porcentual (1% a 5%).[47-49]

Entre os efeitos indesejáveis dos inibidores da PDE5, os mais comuns são: cefaléia (> 10%), rubor facial (> 10%), dispepsia e náuseas (1% a 10%), congestão nasal e/ou coriza (rinite) (1% a 10%), vertigem (1% a 10%) e distúrbios visuais (1% a 5%), estes menos freqüentes com vardenafil e tadalafil. Dor lombar (6%) e mialgia (5%) foram relatadas com tadalafil.[49] A porcentagem de pacientes que relataram efeitos colaterais diminuiu com a continuação do tratamento.

Em 28 estudos duplo-cegos com sildenafil, a análise de eventos cardiovasculares adversos, calculada como a taxa de incidência por cem pacientes-ano de tratamento, foi similar no grupo tratado (3,9 eventos) e placebo (4,9 eventos). O tratamento em curto ou longo prazo nesses estudos não aumentou os índices de infarto do miocárdio ou outros eventos cardiovasculares graves, e eventos adversos graves de nenhum tipo foram considerados relacionados ao tratamento.[50]

Interações medicamentosas

Os inibidores da PDE5 são metabolizados no fígado, predominantemente pela isoenzima CYP 3A4 do citocromo P450, porém diversas outras isoenzimas contribuem em menor grau (CYP 2CP, CYP 2C, CYP 3A5). É de se esperar que inibidores potentes dessas isoenzimas do citocromo P450, e particularmente da CYP 3A4, administrados concomitantemente com inibidores da PDE5, resultem em concentrações plasmáticas mais altas e em *clearance* mais prolongado dos últimos, o que realmente tem sido demonstrado.[3] Entre esses inibidores potentes da CYP 3A4, incluem-se: antifúngicos azoles (cetoconazol, itraconazol) antibióticos macrolídeos (principalmente eritromicina), inibidores de proteases virais (retronavir, saquinavir, indinavir) e cimetidina. Embora não tenham sido observadas alterações significativas relacionadas a essas interações medicamentosas na incidência de efeitos adversos ou tolerabilidade, a administração de dose baixa inicial do inibidor da PDE5, bem como maior intervalo entre as doses (dois a três dias) devem ser considerados.[51,52] O uso concomitante de inibidor da PDE5 e bloqueadores dos receptores α-adrenérgicos, comumente utilizados em pacientes com doenças prostáticas, pode resultar em hipotensão significativa e deve ser evitado.

Os inibidores da PDE5 não apresentam interações farmacocinéticas e são bem tolerados quando administrados concomitantemente a uma série de medicamentos de uso comum, quais sejam: diuréticos, digoxina, β-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina II, antagonistas adrenérgicos de ação central, hipolipemiantes, antiplaquetários, anticoagulantes orais, antidiabéticos orais, antidepressivos e antiácidos.[53] Não há evidências de interação significativa entre inibidores da PDE5 e doses moderadas de bebidas alcoólicas. A interação dos inibidores da PDE5 com nitratos ou doadores de óxido nítrico será discutida adiante.

Precauções

Os inibidores da PDE5 devem ser administrados com cautela nas seguintes condições:

1. Insuficiência hepática ou renal moderada.
2. Uso concomitante com inibidores potentes da CYP 3A4, como retronavir, indinavir, itraconazol, cetoconazol, eritromicina e suco de pomelo ou toranja (*grapefruit*), sobretudo em idosos.
3. Uso de bloqueadores α-adrenérgicos. Pode levar à hipotensão sintomática em alguns pacientes.
4. Distúrbios da crase sangüínea e úlcera péptica ativa. Tais pacientes devem ser avaliados previamente em relação ao risco-benefício.
5. Disfunção anatômica do pênis, como: angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie.
6. Predisposição ao priaprismo: anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia.
7. Esquema anti-hipertensivo múltiplo (polifarmácia).

Em todas essas situações, ao se utilizar algum inibidor da PDE5, a dose inicial deve ser a mais baixa recomendada. Com base na tolerabilidade e eficácia, pode eventualmente ser utilizada dose maior. A dose terapêutica máxima de sildenafil (100 mg) não causou alteração clinicamente significante da pressão intraocular, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto.

Contra-indicações

Os inibidores da PDE5, bem como quaisquer outros medicamentos para tratamento da disfunção erétil, não devem ser utilizados por pacientes com doença cardiovascular nos quais a atividade sexual seja desaconselhável, ou em presença de determinadas condições subjacentes, como:

- Infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente.
- Angina instável.
- Arritmias ventriculares complexas.
- Insuficiência cardíaca grave (CF III/IV).
- Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg).
- Hipertensão não controlada (≥ 170/110 mmHg).
- Síndrome do QT longo.
- Indivíduos com idade < 18 anos.
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência renal em estágio terminal.
- Doenças degenerativas hereditárias da retina, como retinite pigmentosa.

Além disso, os inibidores da PDE5 são *formalmente contra-indicados em pacientes que utilizem nitratos orgânicos ou doadores de óxido nítrico* de forma regular ou intermitente.[54] Os medicamentos de ambos os grupos atuam pela via sinalizadora comum do GMPc. Nitratos liberam NO, que aumenta a síntese de GMPc por estimular a guanilato ciclase solúvel, enquanto os inibidores da PDE5 aumentam a concentração do GMPc nas células musculares lisas por inibirem seletivamente sua hidrólise. Essa ação farmacológica sinérgica resulta em

aumento acentuado da concentração de GMPc na musculatura vascular, e prolongamento de seus efeitos, que causam queda da resistência vascular sistêmica e podem provocar hipotensão excessiva (Figura 3). A utilização concomitante de nitroglicerina e sildenafil reduziu a pressão arterial sistólica > 25 mmHg, em relação à nitroglicerina isoladamente[54] (Figura 4).

Observadas as precauções e contra-indicações, bem estabelecidas, os inibidores da PDE5 podem ser utilizados com segurança.

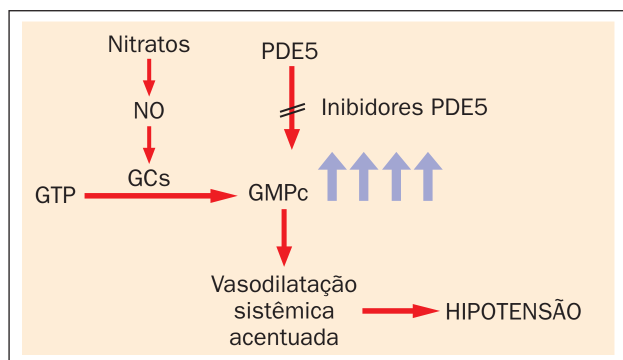


Figura 3. Representação esquemática dos efeitos sinérgicos dos inibidores da PDE5 com nitratos. Aumento acentuado da concentração intracelular de GMPc nas células musculares lisas vasculares, provocando vasodilatação e queda da pressão arterial.

Posologia

Os inibidores da PDE5 são disponíveis em comprimidos para uso oral, nas seguintes doses: sildenafil, 50 e 100 mg; vardenafil, 10 e 20 mg; e tadalafil, 20 mg. Os comprimidos devem ser administrados quando necessário, aproximadamente uma hora antes da atividade sexual prevista. Entretanto, seu potencial de ação pode prolongar-se por várias horas, de acordo com o perfil farmacológico de cada agente. A freqüência máxima recomendada é uma vez ao dia. O estímulo sexual é necessário para que se obtenha a resposta natural ao tratamento.

Em geral, o tratamento deve ser iniciado com as menores doses disponíveis, que poderão ser aumentadas ou diminuídas conforme a eficácia e a tolerabilidade. Em presença das condições que exigem precauções, assinaladas anteriormente, as doses iniciais devem ser ainda mais baixas (1/2 comp da menor dose disponível), podendo-se aumentá-las gradativamente de acordo com a eficácia e, sobretudo, a tolerabilidade.

Sauna

A sauna é um dos mais antigos hábitos da humanidade, tendo sido utilizada há séculos como atividade recreacional ou com finalidades terapêuticas. Seu uso ampliou-se continuamente, inclusive por pacientes car-

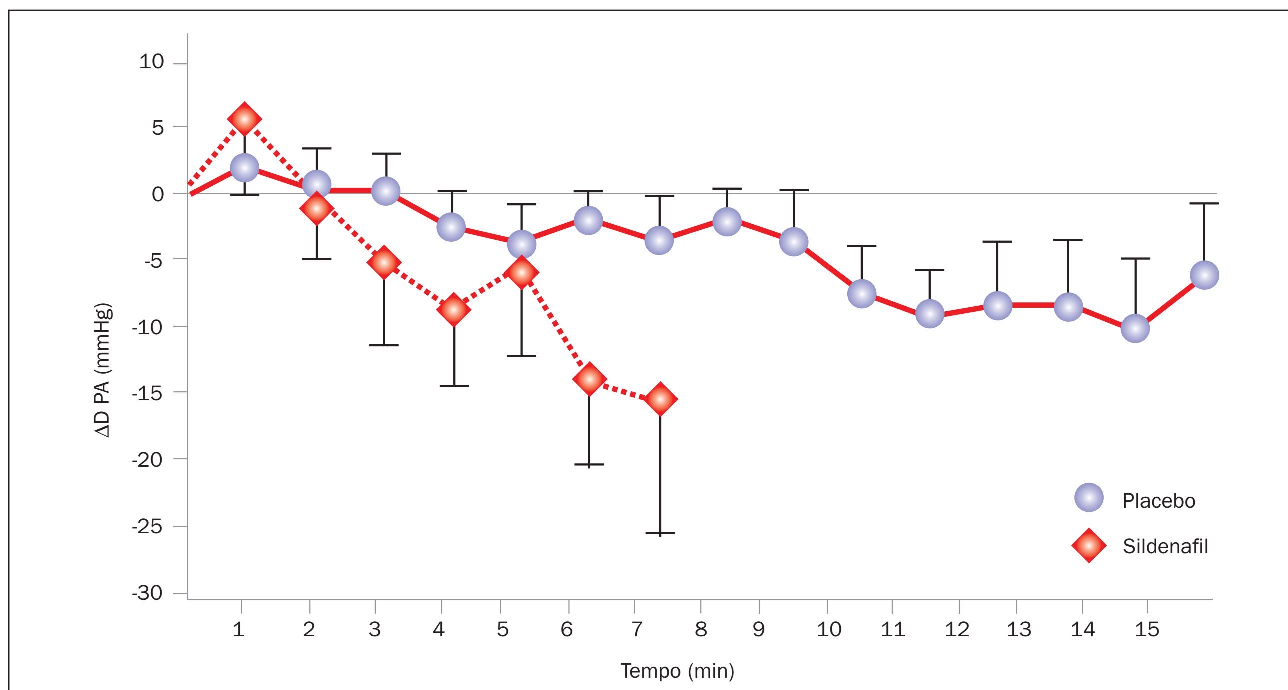


Figura 4. Alterações médias em relação à pressão arterial basal em indivíduos saudáveis, que receberam nitroglicerina (0,5 mg) via sublingual com placebo ou após sildenafil (25 mg, três vezes ao dia por quatro dias e 25 mg no quinto dia).[40]

diopatas que freqüentam instituições relacionadas a atividades físicas e esportes, como clubes, clínicas especializadas e outros. Os efeitos fisiológicos, benefícios e riscos, fatos e ficções sobre sauna foram discutidos em extensas revisões.[55-58]

Caracterizado pela alta temperatura (> 60ºC) e pelo ar seco (umidade relativa 10% a 20%), o banho de sauna representa uma carga calórica de 300 a 600 w/m^2 de superfície corpórea, que eleva rapidamente a temperatura da pele para cerca de 40ºC, disparando mecanismos termorreguladores. A circulação periférica (pele) aumenta substancialmente, para prevenir o organismo do calor excessivo.

O fluxo sangüíneo dirigido à pele pode aumentar em um valor correspondente a 5% a 10% do débito cardíaco para até 50%. Esse desvio do sangue do coração para a pele, embora necessário para manter homeostasia térmica, pode causar distúrbios em outros órgãos. A transferência de calor por sudorese e evaporação é a única via efetiva de perda de calor pelo organismo na sauna seca. O volume sistólico não é alterado, no entanto o débito cardíaco tende a ser elevado devido ao aumento da freqüência cardíaca, e a pressão arterial tende a diminuir.

O controle autonômico do fluxo sangüíneo dirigido à pele depende do sistema adrenérgico, vasoconstritor, e do sistema relacionado à acetilcolina, vasodilatador, mediado pelo óxido nítrico e por prostaglandinas. O sistema vasodilatador ativo desempenha papel crucial na resposta termorreguladora e nas variáveis hemodinâmicas sistêmicas.

Disfunção endotelial

A vasodilatação dependente do endotélio encontra-se comprometida em virtualmente todas as doenças cardiovasculares, inclusive aterosclerose e insuficiência cardíaca, e na presença de determinados fatores de risco, como tabagismo, dislipidemia, diabete e sedentarismo.

Na insuficiência cardíaca, um dos mecanismos propostos para a alteração da vasodilatação dependente do endotélio é o declínio da perfusão periférica e do estresse de cisalhamento, importante estimulador da expressão da eNOS e da produção de óxido nítrico. O calor aumenta o débito cardíaco e melhora a perfusão periférica nos pacientes com insuficiência cardíaca, aumenta o estresse de cisalhamento e, como conseqüência, a expressão da eNOS e a produção de óxido nítrico. Estudos mostraram que a terapia termal a 60ºC ou mais provoca vasodilatação arterial e venosa, e sistêmica e pulmonar; reduz a pré-carga e a pós-carga; e melhora o débito cardíaco, a perfusão periférica, a sintomatologia e a qualidade de vida.[59,60]

Já os efeitos dos banhos de sauna na hipertensão arterial são controversos, porém a maioria dos estudos aponta para benefícios da sauna regularmente praticada em hipertensos, com redução significativa tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica.

Alguns estudos mostraram que banhos de sauna são bem tolerados em pacientes com doença arterial coronária estável. Além disso, a exposição repetida a banhos de sauna melhora a função endotelial em pacientes com fatores de risco para doença arterial coronária.[61] Entretanto, outros relataram a ocorrência de extra-sistolia ventricular e alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica durante os banhos, provavelmente devido ao aumento da freqüência cardíaca e ao desvio do fluxo sangüíneo para a pele. Assim, a recomendação para seu uso em pacientes com doença arterial coronária é controversa.[62,63]

Precauções e contra-indicações

Banhos de sauna em hipertensos tratados com β-bloqueadores ou em coronariopatias que fazem uso de adesivos de nitroglicerina podem causar reação hipotensora. Bebidas alcoólicas também aumentam o risco de hipotensão, mesmo em indivíduos saudáveis.

Constituem contra-indicação à sauna doenças infecciosas, angina instável, infarto agudo do miocárdio (até seis semanas), insuficiência cardíaca descompensada, estenose aórtica importante, arritmias cardíacas e hipertensão não-controlada.

Resumo

Enquanto os benefícios da atividade física regular planejada em cardiopatas estão bem estabelecidos, a prática de esportes, sobretudo vigorosos e competitivos, por esses indivíduos pode envolver riscos potencialmente graves. A avaliação pré-participação esportiva, incluindo história clínica, antecedentes familiares, exame físico, teste ergométrico, ecocardiograma Doppler e, eventualmente, gravação Holter, é indispensável para classificar o risco cardiovascular do paciente e estabelecer os limites que devem ser observados na prática dos diferentes esportes, conforme a magnitude de seu consumo energético. A observância das recomendações descritas neste capítulo é fundamental para prevenir as complicações cardiovasculares durante a prática esportiva.

Além da eventualidade de atividade física desproporcional à capacidade funcional, outro aspecto relevante para cardiopatas envolve viagens em que há exposição a altitudes elevadas. Essa condição pode desencadear alterações orgânicas de intensidade variável, conforme a altitude e as reservas cardíaca e respiratória do paciente. O chamado mal agudo das montanhas pode ocorrer em 30%

ou mais dos indivíduos, com ou sem cardiopatia, em altitudes acima de 3.000 metros, ou ainda em altitudes intermediárias (2.000 a 2.500 metros). É necessário um processo de adaptação fisiológica às altitudes elevadas e a suas manifestações clínicas. No capítulo, descrevem-se os cuidados para evitar tais manifestações.

A incidência de eventos cardiovasculares durante viagens aéreas convencionais, em aviões com cabine pressurizada (equivalente a 1.500 metros acima do nível do mar) não implica risco adicional ao cardiopata crônico compensado, inclusive em relação a isquemia, arritmia e disfunção ventricular esquerda. A disponibilidade de oxigênio medicinal e de desfibriladores automáticos a bordo das aeronaves representou significativo avanço para o manejo das raras complicações mais graves que podem ocorrer durante o vôo. É importante considerar ainda o esforço que o paciente habitualmente necessita realizar no aeroporto, em caminhadas e transporte de bagagem de mão, o que pode ser contornado com providências antecipadas.

No item referente aos inibidores da fosfodiesterase-5, são discutidos os mecanismos de ação desses fármacos e as respostas hemodinâmicas, bem como sua indicação no tratamento da disfunção erétil. Em seguida, são abordados os efeitos colaterais a reações adversas, sobretudo em cardiopatas, além das principais interações medicamentosas e contra-indicações. Como regra, os inibidores da fosfodiesterase-5 não devem ser utilizados por pacientes com doença cardiovascular nos quais a atividade sexual seja desaconselhável pela própria condição de base, e são formalmente contra-indicados quando em uso de nitratos.

Em relação à sauna, são sintetizados os efeitos fisiológicos; benefícios e riscos; e fatos e ficções que envolvem sua utilização. Discutem-se os efeitos cardiovasculares na disfunção endotelial, na insuficiência cardíaca, na hipertensão e na doença arterial coronária.

Bibliografia

1. Mitchell JH, Wildenthal K. Static (isometric) exercise and the heart: physiological and clinical considerations. Ann Rev Med 1974; 25:369-81.
2. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. Circ Res 1981; 48:3-10.
3. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of Sports. J Am Coll Cardiol 1994; 24:864-6.
4. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals. From the American Heart Association. Circulation 2001; 104:1694-740.
5. Godoy M, Bellini AJ, Passaro LC, Mastrocolla LE, et al. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular (Fase Crônica). Arq Bras Cardiol 1997; 69:267-91.
6. Ghorayeb N, Barros T. O exercício. São Paulo: Atheneu, 1999.
7. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, et al. Nontraumatic sport deaths in high school and college athletes. Med Sci Sports Exerc 1995; 27:641-7.
8. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic and pathological profiles. JAMA 1966; 276:199-204.
9. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. N Engl J Med 1984; 311:874-7.
10. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossil, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. Am J Med 1990; 89:588-96.
11. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exercise. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. N Engl J Med 1993; 329:1677-83.
12. Gin S, Thompson PD, Kierman FJ, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. JAMA 1999; 282:1731-6.
13. Thompson PD, Klocke F, Levine BD, Van Camp SP. Task Force 5: coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24:888-92.
14. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, et al. American Heart Association Scientific Statement. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2003; 107:3109-16.
15. Kaplan NM, Deveraux RB, Miller HS. Task Force 4: systemic hypertension. In 26th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 1994; 24:885-8.
16. Arrol B, Beaglehole R. Does physical activity lower blood pressure? A critical review of the clinical trials. J Clin Epidemiol 1992; 45:439-47.
17. American College of Sports Medicine. Position stand: physical activity, physical fitness, and hypertension. Med Sci Sports Exercise 1993; 25:1-10.
18. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Hipertensão 2002; 5:123-64.
19. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. Lancet 1991; 337:1363-8.
20. Zipes DP, Garson A. Task Force 6: Arrhythmias. In 26th. Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 1994; 24:892-9.
21. Topaz O, Edwards JE. Pathologic features of sudden death in children, adolescent, and young adults. Chest 1985, 87:476-82.
22. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. J Am Cardiol 1986; 7:204-14.
23. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Sayon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993; 88: 2953-61.
24. Ghorayeb N, Carvalho T, Lazzoli JK. Atividade física não competitiva para a população. In: Ghorayeb N, Barros T. O exercício. São Paulo: Atheneu, 1999; 249-59.

24a. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14:377-81.

25. Oliveira Filho JA, Salvetti XM. Programas não supervisionados em reabilitação cardiovascular. Abordagem da prescrição de exercícios. Ver Soc Cardiol Est SP 1996; 6:31-9.
26. Muller JE, Geoffrey H, Toffer MB. Circadian variation and triggers of onset acute cardiovascular disease. Circulation 1989; 79:733-41.
27. Ridker PM, Manson JN, Buring JE, Muller JE, Henneckens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low dose aspirin in a randomized trial of physicians. Circulation 1990; 82:897-900.

28. Murray PM, Herrington DM, Pettus CW, Miller HS, Cantwell JD, Little WC. Should patients with heart disease exercise in the morning or afternoon? Arch Intern Med 1993; 153:833-6.
29. Bezruchka S. Medicina de alta altitude. Clin Med Amer Norte 1992; 6:1535-53.
30. Ward MP, Milledge JS, West JB. High altitude medicine and physiology. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1989.
31. Hackett PH, Roach RC, Schoene BB, et al. Abnormal control of ventilation in high altitude pulmonary edema. J Appl Pysiol 1988; 64:1268-74.
32. Guimarães JI, Timerman S, Alves PM, et al. Diretriz de doença cardiovascular e viagem aérea. Sociedade Brasileira de Cardiologia: publicação avulsa.
33. Montgomery AB, Mills J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. JAMA 1989; 261:732-7.
34. Barsch P, Maggiori M, Ritter M, et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. N Engl J Med 1991; 325:1284-9.
35. Cummins RO, Chapman PJC, Chamberlain DA, et al. In flight deaths during comercial air travel: how big is the problem? JAMA 1988; 259:1983-9.
36. Bia F, Barry M. Considerações médicas especiais para viajantes. Clin Med Amer Norte 1992; 6:1325-45.
36a. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention os symtomless thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. Lancet 2001; 357:1485-9.
37. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: and orally active type 5 cyclic GMPc-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res 1996; 8:47-52.
38. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen M. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. Am J Cardiol 1999; 83:13C-20C.
39. Jackson G. Phosphodiesterase-5 inhibition: effects on coronary vasculature. Int J Clin Pract 2001; 55:183-8.
40. Brindis RG, Kloner RA. Sildenafil in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2003; 92:26M-36M.
41. Gillies HC, Roblin D, Jackson G. Coronary and systemic hemodynamic effect of sildenafil citrate: from basic science to clinical studies in patients with cardiovascular disease. Int J Cardiol 2002; 86:131-41.
42. Mahmud A, Hennessey M, Feely J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. J Hum Hypertens 2001; 15:707-13.
43. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wong J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibitor with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36:845-51.
44. Halcox JPJ, Nour KA, Sharma A, Zalos G, Quyyumi AA. Sildenafil and human coronary vascular function. Circulation 200; 102(suppl II):254.
45. Herrman HC, Chang G, Klugherz AD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342:1662-6.
46. Lepore J, Pereira N, Marco A, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator which augments and prolongs vasodilation by inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. Circulation 1999; 100:1240.
47. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Orsterloh LH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of ED. Int J Impot Res 1998; 10:69-74.
48. Hellstrom WJG, Gittelman M, Karlin G, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Androl 2002; 23:763-71.
49. Brock G, McMahon C, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: Results of integrated analyses. J Urol 2002; 168:1332-6.
50. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Three year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. Int J Clin Pract 2001; 55:115-28.
51. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Clin Pract 2002; 56:453-9.
52. Zuzman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. Am J Cardiol 1999; 83:35-44.
53. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil. A review of its use in erectile dysfunction. Drugs 2003; 63:2673-703.
54. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. Am J Cardiol 1999; 83:21C-28C.
55. Talebipour B, Rodrigues LOC, Moreira MCV. Effects of sauna and lifestyle-related diseases. Rev Bras Med Esporte 2006; 12:216-20.
56. Hannuksela M, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. Am J Med 2001; 110:118-26.
57. Kauppinen K. Facts and fables about the sauna. Ann N Y Acad Sci 1997; 813:654-62.
58. Nguyen Y, Naseer N, Frishman WH. Sauna as a therapeutic option for cardiovascular disease. Cardiol Rev 2004; 12:321-4.
59. Harris MB, Blackstone MA, Ju H, Virginia J, Venema VJ, Venema RC. Heat-induced increases in endotelial NO synthase expression and activity and endothelial NO release. Am J Physiol Heart Circ 2003; 285:H333-H340.
60. Michalsen A, Lüdtke R, Bühring M, Spahn G, Langhorst J, Dobos G. Thermal hydrotherapy improves quality of life and hemodynamic function in patients with chronic heart failure. Am Heart J 2003; 146:728-33.
61. Imamura M, Biro S, Kihara T, et al. Repeated thermal therapy improves impaired vascular endothelial function in patients with coronary risk factors. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1083-8.
62. Giannetti N, Juneau M, Arsenault A, et al. Sauna-induced myocardiol ischemia in patients with coronary artery disease. Am J Med 1999; 107:228-33.
63. Luurila OJ. The sauna and the heart. J intern Med 1992; 231:319-20.
64. Luurila OJ, Kohvakka A, Sundeberg S. Comparison of blood pressure response to heat stress in sauna in young hypertensive patients treated with atenolol and diltiazem. Am J Cardiol 1989; 64:97-9.

Capítulo 11

Cardiopatia e Gravidez

Walkiria Samuel Avila
Januário de Andrade
Daniel Born

Pontos-chave

- A cardiopatia ainda é considerada a principal causa não obstétrica de morte no ciclo gravídico-puerperal.
- O débito cardíaco em repouso aumenta em média 40% acima dos valores pré-gestacionais, o maior incremento ocorrendo até a 28ª semana de gestação, tendendo a reduzir no termo.
- A mudança de decúbito dorsal para lateral esquerda produz um aumento do débito cardíaco de cerca de 22%, redução da freqüência cardíaca de cerca de 6% e aumento do volume sistólico de 27%.
- Na gestação, a hipertensão pulmonar é a condição clínica que se associa a uma das maiores taxas de mortalidade materna (em torno de 50%) no ciclo gravídico-puerperal e fetal (superior a 40%).
- Cerca de 50% das rupturas de aneurisma da aorta em mulheres abaixo de 40 anos ocorre com mais freqüência durante a gestação e 63% das pacientes com síndrome de Marfan apresentam insuficiência mitral ou aórtica.
- A terapêutica farmacológica durante o ciclo gravídico-puerperal deve considerar que a grande maioria dos fármacos de ação cardiovascular ultrapassa a barreira placentária, pode influenciar na dinâmica uterina e fluxo placentário e tem sua farmacocinética alterada pelas alterações fisiológicas da gravidez.
- A ICC é a principal causa de morte materna por cardiopatia na gravidez.

Introdução

As taxas de mortalidade materna por cardiopatia vêm decrescendo nas últimas décadas em decorrência do melhor conhecimento sobre a interação do binômio cardiopatia e gravidez, bem como dos aspectos da prevenção e do tratamento das complicações cardíacas maternas. Contudo, a cardiopatia ainda é considerada a principal causa não-obstétrica de morte no ciclo gravídico-puerperal.

Neste capítulo, serão descritas as modificações fisiológicas hemodinâmicas da gravidez, a evolução clínica das principais cardiopatias na gestação e os cuidados no tratamento das principais complicações.

Modificações hemodinâmicas da gravidez

Durante a gestação, o débito cardíaco em repouso aumenta em média 40% em relação aos valores pré-gestacionais, sendo que o maior incremento ocorre até a 28ª semana de gestação, tendendo a reduzir no termo (Figura 1).[1] A magnitude desse aumento varia individualmente, atingindo 53% na gravidez múltipla. O volume sistólico é o maior responsável pelo aumento do débito cardíaco na primeira metade da gestação. A partir de então, a freqüência cardíaca desempenha papel importante nesse aumento até o termo da gestação, ocasião em que o volume sistólico pode atingir os valores pré-gestacionais, se a paciente se encontrar na posição supina.

Podem ser observadas variações do débito cardíaco de repouso secundárias a mudanças na posição adotada pela gestante. A mudança de decúbito dorsal para lateral esquerda produz aumento de cerca de 22% no débito cardíaco, redução da freqüência cardíaca de cerca de 6% e aumento do volume sistólico de 27%.[2]

A compressão da veia cava inferior pelo útero aumentado, na posição supina e no decúbito dorsal, re-

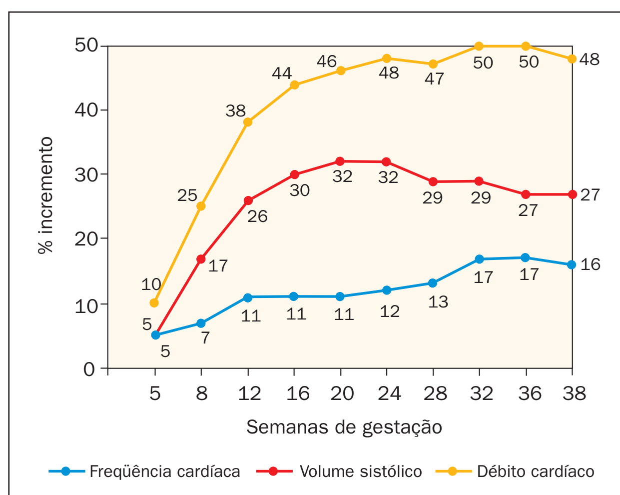


Figura 1. Variações do débito cardíaco na gravidez.
Robson et al. J Physiol 1989; 256: H1060-H1065.

sulta em queda do débito cardíaco devido à diminuição do retorno venoso, fenômeno bem evidenciado no termo da gestação.

No trabalho de parto, o débito cardíaco aumenta em torno de 24% durante as contrações uterinas, fenômeno atribuído à compressão intermitente dos vasos uterinos, da aorta distal e da veia cava inferior. A magnitude dessas oscilações se relaciona diretamente com a intensidade da contração, estimando-se que 250 a 300 ml de sangue sejam lançados na circulação materna a cada contração, com aumento subseqüente de 33% do volume sistólico.[3]

Imediatamente após a expulsão fetal, o débito cardíaco se situa 60% a 80% acima dos níveis pré-gestacionais.[3] A brusca mudança do débito cardíaco é transitória. Os valores permanecem elevados no puerpério imediato, não sendo acompanhados por variações da pressão arterial. A elevação do débito cardíaco no pós-parto imediato deve-se ao esvaziamento do útero e a conseqüente descompressão do fluxo da veia cava inferior e redução da capacidade do sistema venoso. Além disso, a resistência vascular periférica está aumentada pela contração sustentada do útero, ocluindo os vasos que abrem na superfície materna da placenta.

Os mecanismos responsáveis pelas variações do débito cardíaco na gestação incluem ação de hormônios esteróides sobre a capacidade vascular, compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico e o próprio metabolismo fetal. Além disso, há evidências de que a renina e a prolactina desempenham papel muito importante na regulação do fluxo sangüíneo uterino.[4]

O aumento médio global da freqüência cardíaca materna durante a gestação é de 16 bpm. Alguns estudos têm demonstrado que a elevação da freqüência cardíaca ocorre a partir da quarta semana de gestação, isto é, mais precoce do que se supunha, aumentando progressivamente até o termo da gestação.[5] As modificações iniciais da freqüência cardíaca estão relacionadas com a produção de gonadotrofina coriônica, e as mais tardias, com alterações cardiocirculatórias que acompanham o desenvolvimento placentário e fetal.

A avaliação da sensibilidade dos barorreflexos para o controle da freqüência cardíaca em corações de coelhas grávidas evidenciou um aumento da atividade simpática basal durante a gestação e, por outro lado, uma ação reduzida do sistema nervoso parassimpático sobre o coração.[6]

À luz dos conhecimentos atuais, as variações da resistência vascular periférica (RVP) na gestação não são causadas apenas pelas alterações do plexo uterino, mas também por hormônios como estrógeno, prolactina e prostaglandinas circulantes, responsáveis pela redução da resposta vascular à angiotensina.[7]

Sabe-se, ainda, que decréscimo na síntese de prostaglandinas ou aumento de seu metabolismo podem resultar em incremento da reatividade vascular à angiotensina II, característica observada, por exemplo, nas síndromes hipertensivas da gravidez.

Outra situação clínica que tem despertado interesse é o estudo da reatividade vascular em repouso e sob estresse na identificação de marcadores de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Avila et al.,[8] em estudo controlado do fluxo sangüíneo do antebraço utilizando o pletismógrafo e da reatividade muscular pela eletromiografia sob estresse mental, em gestantes com estenose mitral, verificaram variações da atividade simpática tanto em repouso como sob estresse mental, quando as pacientes foram comparadas a gestantes saudáveis, e ainda observaram a redução da RVP nos dois grupos, embora com maior intensidade no grupo controle.

A redução da resistência vascular no início da gestação não é limitada ao plexo uterino e tem maior magnitude do que a concomitante elevação do débito cardíaco. Já na segunda metade da gestação, a resistência atinge os menores valores, momento em que o débito cardíaco atinge o seu valor máximo.

A dilatação arteriolar da gravidez tem sido atribuída aos componentes estrogênicos, à prolactina e ao aumento do níveis de prostaglandinas circulantes, substância responsável pela redução da resposta vascular à angiotensina exógena. Um decréscimo na síntese de prostaglandinas ou um aumento no seu metabolismo podem resultar em incremento da resposta vascular à angiotensina II, uma característica observada em grávidas que desenvolvem hipertensão. A progesterona e seus metabólitos também parecem participar da modulação da resposta vascular à angiotensina II durante a gravidez.[9]

As alterações no tônus vascular durante a gravidez podem ser atribuídas, em parte, a mudanças na síntese de substâncias vasoativas derivadas do endotélio, desta-

cando-se a endotelina e o óxido nítrico, ambos relacionados à vasodilatação durante a gestação.

Observa-se redução da pressão arterial sistêmica desde o início até a metade da gestação, particularmente à custa da pressão diastólica, para, posteriormente, elevar-se e atingir os valores pré-gestacionais quando se aproxima o termo da gestação. A pressão arterial sistólica eleva-se durante as contrações uterinas, principalmente no segundo estágio do trabalho de parto. Ocasionalmente, pode ocorrer um quadro de hipotensão ortostática secundário à redução do retorno venoso quando a gestante está na posição supina, com conseqüente queda do débito cardíaco.[2]

Uma vez que o débito pulmonar é igual ao aórtico no adulto normal e que nenhum aumento na pressão de artéria pulmonar ocorre durante a gestação normal, as modificações da resistência vascular pulmonar são concomitantes às da resistência vascular sistêmica.

Princípios gerais da assistência pré-natal

Avaliação clínica

Os sintomas e sinais da gravidez normal estão expostos no Quadro 1. A diferenciação de sintomas como edema, dispnéia, palpitação e tonturas, entre gestantes normais e portadoras de cardiopatias, é muitas vezes uma tarefa difícil, devendo-se valorizar os sintomas de tosse seca noturna, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, hemoptise e síncope. A gravidez favorece também o aparecimento de sopros funcionais, aumento na intensidade e desdobramento da primeira e da segunda bulhas, e aparecimento de terceira bulha, embora o sopro diastólico esteja habitualmente associado à lesão cardíaca estrutural.[3]

Avaliação laboratorial

A realização de exames complementares na gravidez deve obedecer a critérios fundamentados no benefício da avaliação e aos potenciais riscos obstétricos e fetais.[10] Admite-se que gestantes saudáveis podem apresentar alterações nos exames subsidiários sem significar cardiopatia resultante da ação mecânica do útero gravídico e das modificações hemodinâmicas fisiológicas da gestação (Quadro 2). Assim, é comum o achado de ondas q em D3, desvio do eixo SÂQRS para a esquerda e alteração difusa da repolarização ventricular ou de parede inferior no eletrocardiograma.

No ecocardiograma Doppler, verificam-se aumentos nos gradientes transvalvares, diâmetros de cavidades cardíacas e aparecimento de graus discretos de insuficiência tricúspide.

A radiografia de tórax não deve ser realizada de rotina, contudo, em situações clínicas de emergência, pode ser feita com dupla proteção abdominal (dorsal e ventral), com relativa segurança, já que a dose de radiação é inferior a 0,5 rad, muito aquém dos 5 rad admitidos como nocivos ao concepto.

O ecocardiograma transesofágico e o eletrocardiograma dinâmico (Holter) não apresentam contra-indicação, e o teste ergométrico deve ser evitado por risco obstétrico do esforço máximo.

A cintilografia é desaconselhável pelo risco de exposição fetal à radiação ionizante, contudo, se for indispensável, recomenda-se o mapeamento cardíaco com tecnécio-99 ou tálio-201 (< 1 rad para o feto), e o pulmonar pelo estudo da relação ventilação/perfusão. Os exames que utilizam gálio-97 são contra-indicados durante a gravidez.

A ressonância magnética pode ser realizada (< 1 rad para o feto), e deve ser preferida à tomografia computadorizada.

Quadro 1. Quadro clínico da gravidez normal

Sintomas	Sinais
↓ capacidade física ao exercício	Hiperventilação
Dispnéia	Edema de membros inferiores
Cansaço	Distensão das veias do pescoço
Palpitação	Estertores de bases pulmonares
Tonturas	*Ictus cordis* desviado para a esquerda Sopros no precórdio
Ortopnéia	Impulso do ventrículo direito palpável
Inchaço nas pernas	

Quadro 2. Exames não-invasivos e gravidez normal

Radiologia
⇑ trama vascular, ⇑ artéria pulmonar
⇑ Contorno cardíaco esquerdo
Eletrocardiografia
⇑ freqüência cardíaca
Desvio AQRS para a esquerda
Ondas Q e T invertidas na derivação D3
Ecocardiografia
⇑ diâmetro diastólico VE
⇑ volumes ventriculares

O estudo hemodinâmico é indicado somente quando essencial à sobrevida materna e deve ser realizado com dupla proteção abdominal.

Recomendações de rotina

A assistência pré-natal deve obedecer à rotina habitual de acordo com as Diretrizes de Cardiopatia e Gravidez da Sociedade Brasileira de Cardiologia,[10] cuidando-se para afastar os fatores agravantes, como anemia, infecção, hipertireoidismo e arritmias. Da mesma forma, devem ser desaconselhados os fatores estimulantes, como café, fumo, chá, descongestionantes, chocolate etc. As consultas simultâneas com obstetra e cardiologista devem ser quinzenais a partir da trigésima semana ou mais próximas de acordo com as exigências do quadro clínico, incluindo, se necessário, hospitalização. Devem-se recomendar, como medidas gerais, a restrição moderada de sal, a restrição de atividade física, o controle do ganho ponderal (não acima de 10 kg) e a suplementação de ferro, após vinte semanas de gestação. A prevenção do surto reumático deve ser mantida com penicilina benzatina na dose de 1.200.000 UI a cada 21 dias ou estearato de eritromicina – 500 mg de 12/12 horas, se houver alergia à penicilina. A sulfadiazina é contra-indicada na gravidez. Recomenda-se a ultra-sonografia seriada que deve ser realizada nos três trimestres consecutivos da gravidez, repetindo-se quando necessário. O ecocardiograma fetal é indicado a partir da vigésima semana, especialmente para mães com cardiopatias congênitas ou hereditárias.

A prevenção da endocardite infecciosa para o parto é controversa,[11] contudo tem sido recomendada[10] para pacientes portadoras de cardiopatias de alto e intermediário riscos, fundamentada na bacteremia que ocorre durante o parto[12] e nas eventuais intercorrências não previsíveis, e que elevam o risco de infecção puerperal, aplicando-se a ampicilina 2 g intravenosa associada a gentamicina 1,5 mg/kg (dose máxima de 120 mg) uma hora antes, e ampicilina 1 g seis horas após o parto.

Recomendações para assistência ao parto

O tipo do parto é geralmente de indicação obstétrica, preferindo-se o parto vaginal com fórceps para abreviar o período expulsivo monitorizado pelo eletrocardiograma contínuo, oximetria e pressão arterial média.[10] Deve-se ainda ressaltar que o decúbito lateral esquerdo elevado durante o trabalho de parto melhora o retorno venoso e minimiza as oscilações hemodinâmicas resultantes das contrações uterinas. A rotina obstétrica tem preconizado a ocitocina no puerpério imediato para a mulher saudável, contudo, na cardiopata, não deve ser aplicada em *bolus*, mas em infusão intravenosa contínua; por sua vez, o uso de derivados da ergotamina é prejudicial pelo seu efeito vasopressor e por aumentar a pressão venosa central. O aleitamento natural não é contra-indicado, e a deambulação precoce e os exercícios passivos no leito devem ter início desde o primeiro dia pós-parto.

Principais tipos de cardiopatias e prognóstico na gravidez

A Figura 2 ilustra a distribuição da freqüência de complicações cardíacas e a mortalidade de acordo com o tipo de cardiopatia em mil casos de gestação em mulheres portadoras de doença cardiovascular.[13]

Doença valvar

No Brasil, a doença reumática é a causa mais freqüente de cardiopatia na gravidez e sua incidência é estimada em 50% entre outras cardiopatias.[13] De modo geral, lesões valvares obstrutivas, como estenoses mitral e aórtica, apresentam pior evolução clínica, associadas a maiores índices de complicações quando comparadas às lesões regurgitantes.[12] O prognóstico das lesões estenóticas relaciona-se com o grau anatômico da lesão valvar, enquanto o das regurgitantes com a preservação da função ventricular. As classes funcionais I e II não se associam obrigatoriamente ao bom prognóstico, especialmente nas valvopatias estenóticas; contudo, classes funcionais III e IV sempre se relacionam à má evolução, o que exige reflexão sobre medidas terapêuticas intervencionistas durante a gravidez. Os parâmetros que

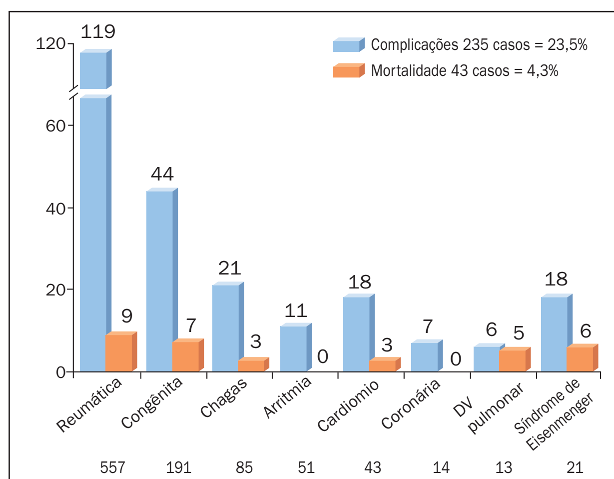


Figura 2. Complicações e mortalidade materna de acordo com tipos de cardiopatia materna.
Avila WS, et al. Clinical Cardiol 2003; 26: 135-42.

se correlacionam ao mau prognóstico materno na gravidez em portadoras de valvopatias são insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, fibrilação atrial e antecedentes de tromboembolismo e/ou endocardite infecciosa.[15]

De modo geral, pacientes com prolapso da valva mitral com degeneração mixomatosa diagnosticada pelo ecocardiograma têm boa evolução clínica, embora os que apresentam insuficiência valvar tenham evolução relacionada ao grau de regurgitação e aqueles com arritmia cardíaca à sua repercussão clínica.

A evolução clínica das gestantes com próteses valvares está associada à durabilidade da biológica e à anticoagulação na mecânica.[16] A prótese biológica tem atributos favoráveis à evolução da gravidez, apresentando morbidade e mortalidade materno-fetal não significativas em relação a outras cardiopatias. Contudo, apresenta riscos de endocardite infecciosa e de degeneração do tecido biológico. A propósito, recentemente se reconheceu que o estado gravídico não acelera a degeneração natural da bioprótese,[17] caso em especialmente a ocorrência de calcificação demanda indicação de reoperação. Em contrapartida, a prótese mecânica provoca riscos de trombose à mãe, pelo seu estado de hipercoagulabilidade e pela dificuldade de anticoagulação em longo prazo, e de má-formação e hemorragia ao feto.

Cardiopatia congênita

Nos países desenvolvidos, a freqüência de cardiopatias congênitas na gravidez é expressivamente maior em relação à de cardiopatias adquiridas por causa da erradicação da doença reumática.[15] A evolução da gravidez em pacientes com cardiopatia congênita correlaciona-se com o tipo de lesão cardíaca, correção cirúrgica prévia, hipertensão arterial pulmonar, cianose e função ventricular.

As cardiopatias congênitas mais freqüentes na gravidez são as de comunicação intercavitária, como comunicação interatrial, comunicação interventricular, seguindo a persistência do canal arterial, estenose pulmonar e estenose aórtica. Por sua vez, as cardiopatias cianóticas, como a tetralogia de Fallot, representam menos que 10% do total delas.[13]

Habitualmente, as pacientes com cardiopatias de comunicação evoluem apresentando poucos sintomas e toleram bem as alterações hemodinâmicas da gestação. Deve-se ressaltar que o aumento da volemia pode elevar o fluxo pulmonar e agravar a hipertensão pulmonar preexistente. Além disso, complicações como insuficiência cardíaca, arritmias e eventual inversão do fluxo sangüíneo através da comunicação podem ocorrer particularmente em pacientes que apresentam hipertensão arterial pulmonar em razão da queda da resistência vascular periférica. Destaca-se também o risco da endocardite infecciosa considerado alto nas cardiopatias de comunicação entre cavidades cardíacas ou vasos.

A estenose pulmonar apresenta evolução favorável na gestação, com incidência muito baixa de complicações, e a ocorrência de insuficiência cardíaca direita tem indicação de valvoplastia pulmonar por cateter-balão que apresenta admitida segurança na gravidez. Gestantes com estenose aórtica com área valvar inferior a 1,0 cm^2 e que apresentam sintomas de angina, síncope ou insuficiência cardíaca têm indicação de tratamento cirúrgico da lesão valvar devido aos melhores resultados imediatos e tardios. Vale salientar que tem sido descrita uma alta incidência de defeitos congênitos nos filhos de pacientes com lesões cardíacas congênitas, especialmente as de via de saída de cavidades esquerdas.[18]

Pacientes com coarctação da aorta sem repercussão hemodinâmica suportam bem a gestação, e o prognóstico fetal está relacionado com o grau de obstrução e o de redução do fluxo útero-placentário. O risco de óbito materno em pacientes com coarctação grave associada a outra lesão cardíaca ou à aneurisma de aorta é de cerca de 15%. A incidência de ruptura e/ou dissecção aórtica aumenta mormente quando associada a moléstia hipertensiva específica da gravidez.[15]

A gravidez em mulheres com cardiopatias congênitas cianóticas tem prognóstico relacionado ao grau de cianose e uma correlação linear estabelecida por Neilson et al.,[19] que mostraram que hematócrito acima de 60% associou-se a quase 100% de perdas fetais. A tetralogia de Fallot é a cardiopatia congênita mais freqüente, correspondendo a cerca de 5% das mulheres que alcançam a idade reprodutiva sem correção cirúrgica. O prognóstico materno em tetralogia de Fallot é grave quando há síncope, hematócrito superior a 60% e pressão sistólica de ventrículo direito maior que 100 mmHg.[20] A distribuição do fluxo sangüíneo, que depende da relação entre a resistência vascular sistêmica e a resistência na via de saída do ventrículo direito, pode aumentar o fluxo direita-esquerda por causa da queda da pressão vascular sistêmica, decorrente da gravidez, e sofrer uma redução da saturação arterial de O_2, e elevação dos níveis de hematócrito pelo estímulo à eritropoiese, o que explica o aumento da cianose durante a gestação.

O trabalho de parto, o período expulsivo e o puerpério imediato são momentos de especial risco, uma vez que a redução na pressão arterial e na resistência vascular sistêmica pode aumentar a direção do fluxo sangüíneo direita-esquerda e agravar o quadro de hipoxemia, por vezes fatal. As pacientes submetidas à cirurgia corretiva da tetralogia de Fallot, antes da gestação, que não apresentam lesões residuais, têm bom prognóstico na gravidez, à semelhança da população normal.

O índice de 50% de óbito materno confere à síndrome de Eisenmenger uma das maiores taxas de mortalidade materno-fetal por cardiopatia durante a gravidez.[25] A diminuição da resistência vascular sistêmica na gestação, associada à alta resistência vascular pulmonar, aumenta o *shunt* direita-esquerda com diminuição do fluxo pulmonar e piora da hipóxia. O trabalho de par-

to, o parto e o puerpério são os períodos de maior mortalidade, por estarem associados a hemorragia, tromboembolismo e insuficiência cardíaca. A gestação é contra-indicada, devendo ser interrompida no primeiro trimestre. Contudo, quando não for possível essa interrupção, recomenda-se internação a partir da 24ª semana de gestação, repouso, oxigenioterapia, heparina subcutânea em dose profilática, e deve-se indicar parto assim que a viabilidade fetal for assegurada sob profilaxia para endocardite infecciosa.[21]

Doença de Chagas

A prevalência da infecção pelo *Tripanossoma cruzi* entre gestantes varia de 2% a 11% nos centros urbanos e de 4% a 16,4% em áreas endêmicas, o que depende da região geográfica considerada. A taxa de infecção congênita em recém-nascidos vivos de mães chagásicas varia de 1,6% a 10,5%, certamente maior se forem considerados os abortos e os natimortos.[22] Excluindo a fase aguda que, usualmente, ocorre nos primeiros anos de vida, cerca de dois terços das pacientes infectadas entre 11 e 40 anos apresentam a forma indeterminada da doença coincidindo com o período reprodutivo, e 30% delas desenvolvem a doença crônica. Portanto, a manifestação da doença na gravidez varia desde soropositivo a alterações de eletrocardiograma, cardiomegalia, insuficiência cardíaca direita e/ou esquerda, arritmia, tromboembolismo e morte súbita. O prognóstico da gravidez depende fundamentalmente da forma clínica da doença e do grau de acometimento do sistema de condução e/ou do miocárdio.

A doença de Chagas congênita é transmitida por via hematogênica transplacentária, dependendo da patogenicidade do *Tripanossoma cruzi* e da capacidade fagocítica da placenta. A reação inflamatória da placenta pode ser focal ou difusa; nos casos de lesão difusa, o acometimento fetal é mais intenso podendo levar a hidropsia e óbito intra-uterino. O diagnóstico é realizado pelo exame direto do sangue periférico através do prévio enriquecimento (técnica de Strout) ou pela técnica de micro-hematócrito (creme leucocitário). As reações sorológicas aqui são de pouco valor, uma vez que os anticorpos maternos podem estar presentes até o sexto mês de vida pós-natal. Pode-se utilizar pesquisa de IgM anti-*Tripanossoma cruzi* para imunofluorescência indireta, lembrando que podem ocorrer tanto resultados falso-positivos como falso-negativos.

As manifestações clínicas se expressam por crescimento intra-uterino retardado, insuficiência cardíaca congestiva com hidropsia fetal, parto prematuro e óbito fetal. Nos sobreviventes, o prognóstico é grave, ocorrendo habitualmente alterações do sistema nervoso central (meningo-encefalite e paralisia cerebral).

O tratamento da insuficiência cardíaca com oligoidrâmnio e com taquicardia respondem ao uso de digitálico e diurético por administração oral materna, intramuscular ou, em casos especiais, via cordão umbilical. A bradicardia fetal com bloqueio atrioventricular total congênito tem bom prognóstico; sem bloqueio atrioventricular total, o prognóstico é reservado. Na presença de sinais de insuficiência cardíaca, o tratamento do feto deve ser feito com diurético por via oral ou intramuscular administrado à mãe.

Arritmia cardíaca

As arritmias sem lesão cardíaca estrutural são eventos comuns na gravidez, geralmente benignas e que, de modo geral, respondem às normas convencionais de tratamento. Contudo, exige-se uma seleção apropriada dos antiarrítmicos para reduzir os riscos obstétricos e ao concepto.[23]

As arritmias supraventriculares mais freqüentes são bradicardia e taquicardia sinusais, ectópica atrial e a taquicardia supraventricular sustentada, geralmente do tipo reentrante. A fibrilação e o *flutter* atriais associam-se geralmente a lesões cardíacas estruturais e elevam o risco de tromboembolismo e da morbidade materna e fetal. As arritmias ventriculares ectópicas são freqüentes, podem ocorrer desde o primeiro trimestre da gravidez, e geralmente são bem toleradas, não necessitando de tratamento com fármacos antiarrítmicos.

Cardiomiopatias

A cardiomiopatia periparto é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que acomete mulheres em idade reprodutiva, e sua incidência está relacionada ao ciclo gravídico-puerperal. Os critérios diagnósticos da cardiomiopatia periparto incluem a insuficiência cardíaca congestiva no último mês de gestação ou nos cinco meses imediatamente após parto, na ausência de causa determinante ou de doença cardíaca preexistente, e disfunção sistólica ventricular demonstrada pelo ecocardiograma. Embora não possamos afirmar com certeza de que se trata de uma síndrome específica e diretamente relacionada à gravidez, ou que a própria gravidez propicie o aparecimento dos sintomas, tem sido reconhecida e conceituada como cardiomiopatia periparto por uma maior incidência no primeiro mês do puerpério.[25]

A etiopatogenia ainda não foi esclarecida, mas está relacionada a fatores humorais, nutricionais, imunológicos e virais. É mais freqüente em mulheres com mais de trinta anos de idade, de raça negra e gestação gemelar. O diagnóstico é realizado pela história, pela manifestação súbita de insuficiência cardíaca e pelo ecocardiograma, o qual apresenta aumento das câmaras cardíacas e redução acentuada da fração de ejeção (< 50%). A cardiomegalia e a presença de trombos murais estão presentes em mais de 60% dos casos. A indicação de biópsia miocár-

dica é controversa, sendo utilizada para confirmação diagnóstica e estimativa da evolução e da alta clínica e laboratorial. A má evolução dessa enfermidade, muitas vezes maligna, tem sido significativamente modificada com o diagnóstico e tratamento precoces convencionais. As manifestações embólicas sistêmicas e pulmonares ocorrem em 25% a 40% dos casos. As pacientes que apresentam melhora clínica e normalização da função miocárdica têm prognóstico favorável.[26] Considera-se grupo favorável a uma nova gestação as pacientes com idade inferior a 35 anos, que nos seis meses após o parto estiverem em classe funcional I/II (NYHA), ritmo sinusal ao eletrocardiograma e apresentarem normalização da área cardíaca à radiografia do tórax e da função ventricular ao ecocardiograma.[27]

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença miocárdica primária, com transmissão autossômica dominante, caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo com expressão fenotípica variável e manifestação clínica heterogênea. A gestação geralmente é bem tolerada,[28] contudo, o prognóstico depende do grau de comprometimento do miocárdio e da manifestação clínica da doença; além disso, o risco potencial de morte súbita em pacientes assintomáticas constitui um fator que dificulta o prognóstico antes da concepção, ou seja, no planejamento familiar. Dispnéia é o sintoma mais comum e freqüentemente acompanha dor torácica atípica, angina, tontura, pré-síncope, síncope e palpitações. Sintomas típicos de insuficiência cardíaca podem ocorrer por obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e/ou diastólica grave e fibrilação atrial. O ecocardiograma é usado para diagnóstico e identificação de obstrução importante ao fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo que se associa habitualmente à pior evolução materno-fetal.

O mau prognóstico na gestação tem sido associado aos seguintes fatores: dispnéia cujo início ocorre no primeiro trimestre, arritmia cardíaca, angina recorrente, episódios de síncope ou pré-síncope, história familiar de morte súbita precoce, evidência de arritmia complexa em monitorização com Holter, obstrução importante na via de saída do ventrículo esquerdo, evidência de isquemia miocárdica e antecedentes de insuficiência cardíaca.[29]

A cardiomiopatia restritiva é uma doença rara caracterizada pela presença de processos infiltrativos, como amiloidose e hemocromatose, que causam restrição à expansão ventricular por causa da rigidez do miocárdio. Como resultado, o aumento da volemia fisiológica da gravidez eleva as pressões intracavitárias e prejudicam o adequado enchimento ventricular. O prognóstico depende da causa e da história natural da doença, mas a congestão pulmonar é um risco constante durante a gestação, o parto e o puerpério. Portanto, nesses casos, a gravidez é desaconselhável. Se porventura ela ocorrer, deve-se respeitar repouso relativo durante a gestação e proceder à investigação da etiologia, inclusive com biópsia endomiocárdica.[10]

Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar é a conseqüência hemodinâmica de progressivas alterações vasculares, notadamente arteriais, de etiologia variada, e que podem genericamente ser chamadas de doença vaso-oclusiva pulmonar. A condição patológica de hipertensão arterial pulmonar é indicada pelo registro de pressão média acima de 25 mmHg em repouso e 30 mmHg ao exercício.

Na gravidez, as categorias, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais freqüentes encontradas são as associadas aos defeitos cardíacos congênitos com comunicação (*shunt*), hipertensão porto-cava-pulmonar por esquistossomose mansônica, doença vascular por colagenoses ou hipertensão pulmonar primária (esporádica ou familiar).

A manifestação clínica inclui dispnéia progressiva e acentuada, limitação física importante, fraqueza, dor torácica e síncope ao esforço devido à redução do débito ventricular esquerdo. Na gestação, a hipertensão pulmonar é a condição clínica que se associa a uma das maiores taxas de mortalidade materna (em torno de 50%) no ciclo gravídico-puerperal e fetal (superior a 40%).[30]

Doença arterial coronária

Na gravidez, a cardiopatia isquêmica é rara, no entanto, o estilo de vida da sociedade moderna tem favorecido a gravidez mais tardia e um maior tempo de exposição aos fatores de risco, como contraceptivos hormonais e tabagismo no período da pré-concepção predispondo a doença arterial coronária no período reprodutivo.

Um estudo com 35 gestantes portadoras de doença arterial coronária comprovada pela cineangiocoronariografia mostrou que 26 delas (89,6%) apresentavam história de infarto agudo do miocárdio e onze (31,4%) haviam sido submetidas a intervenção coronária: duas, revascularização miocárdica, e nove, angioplastia percutânea.[31] Destaca-se que 80% delas eram fumantes, fato que confirma os relatos sobre a nítida correlação do tabagismo com infarto do miocárdio, e 40% delas usavam contraceptivo oral, o que também contribuiu para o evento agudo. Fatores de risco adicionais, como hipercolesterolemia identificada em 34,2% das pacientes, hipertensão arterial em 25%, e diabete em 17% delas, corroboram a hipótese de serem os principais fatores de risco para doença arterial coronária em mulheres jovens.

Compreende-se que a gravidez favorece um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio, uma vez que a sobrecarga hemodinâmica fisiológica da gestação eleva o trabalho cardíaco e a demanda de oxigênio e, diante da doença arterial coronária, potencializa fenômenos isquêmicos.

De fato, entre as 35 gestantes estudadas por Avila et al.,[31] onze (31,4%) apresentaram eventos cardíacos, incluindo angina estável em quatro (11,4%), duas apre-

sentavam insuficiência cardíaca (5,7%), três apresentavam angina instável (8,6%) e duas apresentavam infarto agudo do miocárdio (5,7%), sendo que cinco delas foram submetidas a procedimento intervencionista (quatro angioplastias coronárias percutâneas e uma revascularização cirúrgica do miocárdio).

Na gravidez, o infarto agudo do miocárdio é um evento raro na idade reprodutiva com incidência estimada em 1:10.000 mulheres durante a gestação e 1:30.000 partos. Os principais fatores de risco da doença arterial coronária identificados na gravidez são hipertensão arterial crônica, doença hipertensiva específica da gravidez, tabagismo, diabete melito, uso de anticoncepcionais, dislipidemia, história familiar, hiper-homocisteinemia, anticoagulante lúpico e fibrinogênio elevado. A revisão de 125 gestações[32] com IAM constatou maior incidência em multíparas (84%), em mulheres acima de 33 anos e no terceiro trimestre. A localização mais freqüente do infarto foi em parede anterior do ventrículo esquerdo (73%). A mortalidade materna por IAM na gestação varia entre 21% e 35% e a fetal é estimada em 19%. A avaliação da anatomia das coronárias por coronariografia ou por necrópsia em 54% das pacientes mostrou que a doença aterosclerótica foi somente encontrada em menos da metade das pacientes investigadas. O estudo das coronárias em 68 casos de IAM na gestação mostrou aterosclerose coronária com ou sem trombo em 43%, trombose sem aterosclerose coronária em 21%, dissecção de coronária em 16%, aneurisma em 4% e coronárias normais em 29%. As possíveis explicações para os eventos coronários são espasmo arterial, ação trombogênica de contraceptivo oral, indução por agentes como β-agonistas (terbutalina, salbutamol, ritodrina) que são usados para inibir o trabalho de parto prematuro; derivados do ergot na indução do parto ou prevenção da hemorragia pós-parto e a bromocriptina, indicada para inibir a lactação.

A dissecção de coronária é explicada por prováveis alterações histológicas e bioquímicas na parede arterial, mediadas por ação hormonal. Outras etiologias consideradas são: colagenoses com comprometimento vascular, doença de Kawasaki, uso de cocaína, estenose valvar aórtica, trombose de prótese valvar aórtica, feocromocitoma, síndrome antifosfolipídios, estenose mitral, endocardite bacteriana e anomalia congênita de coronária.[33]

Síndrome de Marfan

Doença hereditária do tecido conjuntivo, causada pela mutação de um gene no cromossomo 15q, o qual codifica a fibrilina 1, que é um dos principais componentes da miofibrila extracelular. O risco de mortalidade materna na gestação decorre do comprometimento da parede da raiz da aorta, que pode resultar em formação de aneurisma, ruptura ou dissecção. Cerca de 50% das rupturas de aneurisma da aorta em mulheres abaixo de quarenta anos ocorrem com mais freqüência durante a gestação, e 63% das pacientes com síndrome de Marfan apresentam insuficiência mitral ou aórtica.[34]

Admite-se que a gestação deva ser contra-indicada em qualquer mulher com a síndrome de Marfan, contudo parece que o prognóstico está relacionado com o diâmetro da raiz aórtica e da dilatação pós-valvar aórtica. De qualquer maneira, a gravidez é contra-indicada quando há insuficiência cardíaca prévia e dilatação da aorta com diâmetro maior que 40 mm pela ecocardiografia, por aumentar o risco de dissecção.[10]

As mulheres portadoras de valva aórtica anormal ou dilatação aórtica podem apresentar até 50% de mortalidade associada à gestação; as mulheres que não apresentam essas alterações e que tenham um diâmetro da raiz aórtica menor que 40 mm têm uma mortalidade inferior a 5%. Entretanto, mesmo em pacientes que preencham esses critérios ecocardiográficos, deve ser dada atenção especial aos sinais e sintomas de dissecção aórtica.

Arterite de Takayasu

As manifestações clínicas são decorrentes do processo inflamatório obstrutivo do arco aórtico e de seus ramos principais, e podem ser síncope, convulsões, hemiplegia transitória, afasia, distúrbios visuais e claudicação principalmente dos membros inferiores. O prognóstico materno-fetal depende do tempo de evolução da doença, do grau de obstrução arterial e da intensidade dos sintomas. A hipertensão arterial é identificada em 50% das pacientes, assim como ausência de pulso e presença de frêmitos e sopros carotídeos. A gravidez não modifica a evolução natural da doença, mas impõe um risco materno decorrente da hipertensão arterial que está presente em quase 50% dos casos, sendo maior no terceiro trimestre e no pós-parto imediato. Os riscos fetais incluem retardo de crescimento intra-uterino em 18% e óbito intra-uterino em 2% a 5%.[40] Os fatores associados a pior prognóstico são insuficiência aórtica, retinopatia, aneurisma arterial e antecedentes de fenômenos cerebrovasculares.[35]

Terapêutica farmacológica

A terapêutica medicamentosa durante o ciclo gravídico-puerperal deve considerar que a grande maioria dos fármacos de ação cardiovascular que ultrapassa a barreira placentária pode influenciar na dinâmica uterina e fluxo placentário e tem sua farmacocinética alterada pelas alterações fisiológicas da gravidez. A Tabela I apresenta os principais fármacos utilizados e a classificação pelo FDA. Adiante, serão descritos a interação gravidez e fármacos de ação cardiovascular mais utilizados na prática médica e os devidos cuidados em sua prescrição na gestação.

Tabela I. Riscos dos fármacos à gravidez

Sem evidências de risco	Risco dependente da idade gestacional, da dose e do tempo de uso	Risco obstétrico e fetal comprovado
Digitálicos	Diuréticos	Anticoagulantes orais
Heparina	Antiarrítmicos	
Hidralazina	Bloqueadores dos β-receptores	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II
α-metildopa	Antagonistas dos canais de cálcio	Hidantoinatos
Penicilina benzatina		Hipolipemiantes
Amoxacilina		
		Bloqueadores dos receptores da angiotensina 1

Digitálicos

São administrados por via oral ou parenteral em doses habituais, não produzem efeitos no concepto, contudo, em doses elevadas, podem aumentar a contratilidade uterina. Os digitálicos são amplamente usados em qualquer idade gestacional, são encontrados no plasma em baixas concentrações e não têm efeitos nos recém-nascidos durante a lactação.[36]

Diuréticos

São indicados na insuficiência cardíaca, na congestão pulmonar e na insuficiência renal, e não devem ser usados no tratamento de edema da gravidez, na pré-eclâmpsia e nos casos de retardo de crescimento intra-uterino.[37] Vale ressaltar que a manutenção dos diuréticos em mulheres com hipertensão crônica que já utilizavam antes da concepção parece não influenciar na evolução da gestação. Os diuréticos osmóticos, mercuriais, inibidores da anidrase carbônica e antagonistas da aldosterona não devem ser usados em gestantes. Os tiazídicos podem ser empregados durante o primeiro e o segundo trimestres, devendo ser evitado o seu uso no terceiro trimestre da gestação e na lactação. Os diuréticos de alça, como o furosemide, são seguros e podem ser empregados durante todo o ciclo grávido-puerperal. Os efeitos adversos dos diuréticos para a mãe e o feto são hiponatremia, hipocalemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipercalcemia e trombocitopenia, além de aumentar a renina plasmática, reduzir o volume plasmático e a perfusão placentária. Os diuréticos podem reduzir a produção láctea no puerpério e são excretados no leite materno em pequena quantidade, podendo exercer ação discreta no recém-nascido.

Antiarrítmicos

Apresentam efeitos obstétricos e fetais relacionados à dose e ao tempo de uso, e podem acarretar abortamento, más-formações, retardo do crescimento intra-uterino e prematuridade. O aleitamento natural deve ser mantido, pois a concentração dos antiarrítmicos no leite materno e seu efeito potencial no recém-nascido são insignificantes perante os benefícios do aleitamento natural. A seguir, destacamos as propriedades dos antiarrítmicos mais utilizados na prática e as caracteristicas de seu uso durante a gravidez.

Quinidina

Estimula a contratilidade uterina, especialmente após o início das contrações uterinas espontâneas, em doses terapêuticas entre 600 e 800 mg/dia. Raramente desencadeia trabalho de parto prematuro, mas deve ser evitada em mulheres com história de aborto habitual.[38]

Lidocaína

Em altas doses, a lidocaína pode causar toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central do feto, devido ao aumento da concentração plasmática causado pela queda do pH.[39]

Difenilhitantoína

A difenilhitantoína é contra-indicada durante a gestação, pois causa más-formações em cerca de 6% dos casos, caracterizadas pela síndrome da hidantoína fetal.[40] Pode estar associada também a hemorragias graves por diminuição dos fatores de coagulação relacionados à vitamina K.

Propafenona

Não há referência de efeitos adversos ao feto e ao neonato com o uso de propafenona, porém as informações são insuficientes sobre o uso durante gestação e a segurança de sua administração.

Amiodarona

A amiodarona não deve ser utilizada como fármaco de primeira escolha na gravidez, pois sua segurança não foi estabelecida, tendo sido reservada a situações especiais e em doses menores que 200 mg/dia. Esse medicamento contém grande quantidade de iodo em sua composição, e apresenta afinidade com a tireóide fetal, podendo causar hipertireoidismo ou, mais comumente, hipotireoidismo (em cerca de 9% dos recém-nascidos).[41]

Adenosina

A adenosina tem sido indicada no tratamento das taquicardias supraventriculares na gravidez, com a vantagem de ter uma meia-vida curta e isenta de efeitos teratogênicos.[42]

β-bloqueadores

Os β-bloqueadores são empregados como agentes antiarrítmicos e anti-hipertensivos, e apresentam segurança dose-dependente. A preferência pelo β-bloqueador com seletividade adrenérgica-β1, com atividade simpaticomimética intrínseca ou com atividade de bloqueio α-adrenérgico se deve à menor interferência no relaxamento uterino característica dessas substâncias.

Propanolol

O propranolol é o β-bloqueador mais antigo e o mais empregado na gravidez. Efeitos como bradicardia, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hipotermia fetal e hiporreatividade e depressão respiratória neonatal são dose-dependentes.[43] Esses efeitos não têm sido descritos com dose diárias inferiores a 80 mg e a excreção no leite em baixas concentrações é insuficiente para causar efeitos no neonato.

Atenolol

Atenolol na dose de 50 a 75 mg/dia foi associado a retardo de crescimento intra-uterino e redução do peso ao nascer quando utilizado no tratamento de pré-eclâmpsia.[44]

Pindolol

Pindolol não é cardio-seletivo, apresenta atividade simpaticomimética intrínseca e reduz a pressão arterial por diminuir a resistência vascular periférica, com menor efeito sobre o débito cardíaco. É empregado preferencialmente no tratamento da pré-eclâmpsia, na dose de 10 a 30 mg/dia, e parece não influenciar a impedância vascular uterina e placentária.[44]

Sotalol

O sotalol não tem segurança estabelecida na gestação e tem sido utilizado no controle das arritmias cardíacas em doses entre 80 a 160 mg/dia como alternativa à amiodarona.

Carvedilol

Carvedilol foi associado a perdas fetais em estudo com animais, mas não há dados disponíveis sobre se ultrapassa a barreira placentária. Talvez os efeitos colaterais sejam dose-dependentes e semelhantes aos dos demais β-bloqueadores.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio não têm sido associados a efeitos teratogênicos; contudo, podem reduzir o fluxo útero-placentário.[45]

Nifedipina

A nifedipina tem sido utilizada na dose de 10 mg por via sublingual seguida de 10 mg por via oral em vinte a trinta minutos e por doses de manutenção de 120 mg/dia no tratamento da pré-eclâmpsia. Contudo, hipotensão materna e sofrimento fetal podem ocorrer em casos de hipovolemia materna, devendo-se evitá-la no primeiro trimestre de gestação pelos potenciais efeitos teratogênicos.

Verapamil

Verapamil parece ser seguro e não foi relacionado a más-formações fetais ou complicações obstétricas. É utilizado nas doses de 120 a 240 mg/dia no tratamento de taquicardia paroxística supraventricular na pré-eclâmpsia, e pode causar bradicardia fetal, bloqueio atrioventricular e depressão da contratilidade miocárdica; nos casos de hipotensão arterial materna pode também reduzir o fluxo sangüíneo útero-placentário e comprometer o prognóstico fetal.

Vasodilatadores

Os vasodilatadores são usados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca congestiva. Devem ser usados com muita cautela, pois a gravidez é um estado temporário de redução da resistência vascular periférica.

O feto depende da manutenção do fluxo placentário, portanto, deve-se evitar variações importantes da pressão arterial.

Hidralazina

Hidralazina é habitualmente usada por via oral ou parenteral (endovenosa), com efeitos por aproximadamente seis horas. A dose oral pode variar de 50 a 150 mg/dia e a dose intravenosa é de 5 mg em *bolus* e, depois, 5 a 10 mg a cada vinte ou trinta minutos. Entre seus efeitos adversos estão taquicardia, cefaléia, tremores e vômitos.[46]

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio tem uso muito limitado na gestação, pois seu metabolismo leva ao acúmulo de tiocianato, que ultrapassa a barreira placentária e pode levar a intoxicação do feto e óbito intra-uterino.[47]

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) associam-se a importante taxa de morbidade neonatal e muitos casos de morte fetal, tanto em animais como em humanos.

Os efeitos adversos obstétricos e no feto dos derivados da ECA incluem oligoidrâmnio, falência renal fetal, hipotensão neonatal, persistência do canal arterial, complicações respiratórias e efeitos teratogênicos, além de morte fetal e neonatal.[48] Portanto, os inibidores da ECA estão formalmente contra-indicados, e seu uso deve ser interrompido imediatamente após a confirmação da concepção, não devendo sequer ser empregados em mulheres que planejam gravidez.

Antiagregantes plaquetários

Ácido acetilsalicílico

Quando administrado durante a gravidez, o ácido acetilsalicílico na dose de até 100 mg não tem efeitos adversos. Não foi comprovado seu efeito na prevenção da pré-eclâmpsia, de acordo com o estudo CLASP;[49] contudo, tem sido recomendado na doença arterial coronária.

Clopidogrel

O clopidogrel não foi associado a efeitos teratogênicos em animais e a segurança do seu uso não está claramente estabelecida.

Anticoagulantes

Heparina

A heparina não atravessa a barreira placentária, por isso é a escolha segura durante a gravidez. No entanto, o uso prolongado dessa substância (superior a seis meses) pode provocar efeitos adversos maternos como osteoporose, alopécia, hemorragia materna e hematomas, além de dificuldades da aplicação e de seu controle.[50]

Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais (varfarina sódica e femprocumona) atravessam a barreira placentária, e devem ser evitados especialmente no período de organogênese, por levar a más-formações caracterizadas pela síndrome da varfarina fetal,[50] que inclui atresia ou aplasia nasal, retardo no aparecimento dos núcleos de ossificação dos ossos longos, atrofia do nervo óptico com conseqüente cegueira e cardiopatias congênitas.

Esses medicamentos também se associam ao sangramento materno do parto e a hemorragia meníngea do feto. Apesar de o tema ser controverso e de ainda não existir consenso sobre a melhor conduta de anticoagulação na gestação, tem sido recomendada a substituição de anticoagulante oral por heparina no primeiro trimestre, e a partir de 36 semanas de gestação, para se minimizar os efeitos teratogênicos e hemorrágicos da anticoagulação na gravidez.

Estreptocinase

A estreptocinase não atravessa a barreira placentária, porém apresenta risco potencial de hemorragia placentária e parto prematuro.[51] O sangramento é, em parte, devido à lise do trombo hemostático preexistente, à depleção do fibrinogênio e de outros fatores de coagulação, e à formação de produtos de degradação da fibrina, com propriedades anticoagulantes.

As complicações mais freqüentes em 166 casos estudados foram abortamento espontâneo, sangramento vaginal, hematomas, hemorragia uterina e hemorragia pós-parto. Não tem sido preconizado o uso de trombolíticos antes da 14ª semana de gestação, para se evitar a interferência na implantação placentária pela fibrinólise da camada de fibrina entre os vilos coriônicos e o miométrio.

Tratamento e prevenção das complicações

O tratamento, na gravidez, deve sempre priorizar a vida materna. Contudo, os riscos obstétricos e fetais devem ser esclarecidos e informados às pacientes e aos seus familiares.

Tratamento farmacológico, que varia com o tipo de lesão cardíaca, deve considerar que a quase totalidade dos medicamentos em uso na cardiologia atravessa a barreira placentária, produzindo ação obstétrica ou no concepto, dependendo diretamente da concentração

plasmática, da duração do uso do fármaco e da idade gestacional materna.

Insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva é a principal causa de morte materna por cardiopatia na gravidez. A conduta terapêutica da insuficiência cardíaca congestiva instituída na mulher grávida não é muito diferente da convencional. Faz-se necessário o respeito a princípios como a obrigatoriedade da hospitalização, uma vez que o incremento do débito cardíaco e sua oscilação pela ação da contração uterina são um processo dinâmico e progressivo até o fim do puerpério; restrições das atividades físicas e da ingestão de sal; controle do ganho ponderal (não acima de 10 kg); e suplementação de ferro; além de cuidados para afastar fatores como anemia, infecção, hipertireoidismo e arritmias cardíacas.

No tratamento da congestão pulmonar causada pela estenose mitral recomenda-se a administração de:

- β-bloqueador sem atividade simpaticomimética intrínseca, como o propranolol, em dose inicial inferior a 80 mg/dia por via oral (VO), e dose de manutenção, após estabilização do quadro clínico, de 60 mg/dia por via oral; ou o atenolol, na dose de 50 a 75 mg/dia por via oral;
- diuréticos de alça como furosemida, na dose média e fracionada de 40 a 60 mg/dia por via oral;
- digitálico, como a digoxina, de 0,25 a 0,50 mg/dia por via oral, quando houver disfunção do ventrículo direito e fibrilação atrial.

Perante a refratariedade ao tratamento clínico, a valvoplastia por cateter-balão é o procedimento intervencionista de escolha durante a gravidez, e os parâmetros de indicação obedecem aos critérios clássicos do escore ecocardiográfico.[52] Durante esse procedimento, deve-se manter proteção abdominal dupla (ventral e dorsal) com avental de chumbo; evitar angiografia rotineira; e considerar que a modificação do eixo cardíaco pela elevação do diafragma pode levar a dificuldades técnicas quando da punção transeptal. Os cuidados obstétricos incluem a inibição da atividade uterina profilática pela administração de fármacos com ação uterolítica e o prolongamento da hospitalização, que deve ser mantida por três dias, no mínimo, devido ao risco de trabalho de parto.

Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo inclui digitálico (digoxina, 0,25 a 0,50 mg/dia por via oral), diurético (furosemida, 40 a 60 mg/dia por via oral), vasodilatador (hidralazina em dose média de 75 mg/dia por via oral associada a nitratos, 30 mg/dia por via oral) e reposição de potássio (doses habituais de cloreto de potássio).

Na fase de manutenção do tratamento, o uso do diurético deve ser criterioso e na dose mínima necessária para a estabilização do quadro clínico. Em casos mais graves e refratários ao tratamento anterior, deve ser seguida a conduta clássica administrando-se simpaticomiméticos (dobutamina e/ou dopamina) associados a nitroprussiato de sódio na dose mínima efetiva e por período não superior a seis horas contínuas de infusão intravenosa.

Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva por disfunção diastólica ventricular

Assim como no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva por disfunção diastólica ventricular recomenda-se o uso de β-bloqueador, como propranolol, em dose não superior a 120 mg/dia por via oral, ou metoprolol (100 mg/dia por via oral) em associação ou não com antagonistas dos canais de cálcio como verapamil (dose não superior a 240 mg/dia por via oral) para controle dos sintomas.

Em uma minoria de casos, a congestão pulmonar pode ser secundária à função sistólica diminuída do ventrículo esquerdo (VE), quando então é necessário o emprego de digitálico, diurético e vasodilatador. Em casos de refratariedade ao controle clínico, o marca-passo de dupla câmara tem mostrado benefício na redução da obstrução ventricular esquerda. A miomectomia cirúrgica, assim como a ablação alcoólica do primeiro ramo septal da artéria descendente anterior, têm resultados tardios discutíveis. São, portanto, medidas que devem ser consideradas antes da concepção e somente para as pacientes que permanecem muito sintomáticas, apesar da terapêutica farmacológica e/ou intervencionista com marca-passo artificial.

Tratamento do edema agudo dos pulmões

No tratamento do edema agudo dos pulmões, a posição semi-sentada favorece melhor expansão torácica e reduz o retorno venoso devido à obstrução da veia cava inferior pelo útero gravídico.

A oxigenioterapia deve ser iniciada imediatamente, com o emprego de máscara facial com pressão positiva contínua, não-invasiva, conhecida como CPAP (*continuos positive airway pressure ventilation*).

A utilização de nitrato sublingual (SL) a cada cinco ou dez minutos, até quatro vezes, se necessário, pode ser benéfica; porém, se a pressão arterial sistólica for menor que 95 a 100 mmHg, pode-se administrar nitroglicerina por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,5 mg/kg/min.

Nos casos associados ao aumento da pressão arte-

rial, a opção segura é o nitroprussiato de sódio (dose inicial de 0,1-0,4 mg/kg/min por via intravenosa). A meperidina em dose inicial de 50 mg por via intravenosa é alternativa ao sulfato de morfina (3 a 5 mg por via intravenosa), por sua eficácia. Se não houver hipotensão, doses adicionais de 50 a 100 mg, em intervalos de quinze minutos, podem ser repetidas duas a três vezes durante as próximas duas horas, se necessário. Nos casos de insucesso deve-se proceder à intubação orotraqueal para iniciar a ventilação mecânica.

Diuréticos como a furosemida devem ser imediatamente empregados, de 20 a 80 mg por via intravenosa, dose que pode ser repetida após uma hora.

Nos casos associados a freqüência cardíaca elevada, o uso de digitálico intravenoso (lanotosídio C de 0,2 a 0,6 mg) pode ser benéfico e é seguro na gestação. A dopamina é inotrópica positiva e benéfica nos casos de hipotensão arterial, sendo seus efeitos hemodinâmicos dose-dependentes. Infusões com concentração maior (20 mg/kg/min) promovem acentuada vasoconstrição e são contra-indicadas na gravidez.

Tratamento da arritmia cardíaca

As arritmias cardíacas são eventos comuns na gravidez. Comumente benignas, elas obedecem aos tratamentos convencionais. Contudo, exige-se uma seleção apropriada dos antiarrítmicos visando a reduzir os riscos para a mãe e para o concepto, com acurado ajuste de doses. Portanto, alguns aspectos do tratamento são alterados quando a paciente está grávida.

Arritmias supraventriculares

Arritmias supraventriculares (arritmia sinusal, taquicardia sinusal e extra-sístoles atriais) em pacientes assintomáticas não devem ser tratadas. Quando mal-toleradas, entretanto, administra-se propranolol na dose de 40 a 60 mg/dia por via oral, ou verapamil na dose de 160 mg/dia também por via oral.

Já para pacientes com taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) na fase aguda da doença recomenda-se inicialmente a realização de manobra vagal e, no caso de insucesso, a administração de adenosina na dose inicial de 6 mg por via intravenosa em *bolus*; caso não haja resposta, deve-se repetir duas doses de 6 mg cada do medicamento, administradas no intervalo de quinze minutos. Outra alternativa é o emprego do verapamil na dose de 5 mg por via intravenosa administrada lentamente, podendo-se repetir a dose quinze minutos depois.

Cardioversão elétrica sincronizada é recomendada nos casos refratários ao tratamento medicamentoso e/ou em instabilidade hemodinâmica. Para a prevenção da recorrência da taquicardia paroxística supraventricular, deve-se selecionar propranolol (20 a 80 mg/dia por via oral), metoprolol (100 a 150 mg/dia por via oral) ou amiodarona (100 a 200 mg/dia por via oral). As crises esporádicas não requerem tratamento profilático.

A fibrilação atrial crônica deve ter a resposta ventricular controlada com digitálico, verapamil ou β-bloqueador, sempre associados a anticoagulante, de preferência varfarina, em dose suficiente para manter o *international normalized relation* (INR) próximo de 2,0.

Nos casos de fibrilação atrial aguda, recomenda-se a cardioversão elétrica sincronizada com carga de 50 a 100 J, principalmente em casos de baixo débito cardíaco e/ou congestão pulmonar. A cardioversão química apresenta riscos de intoxicação do concepto e efeitos obstétricos. Em casos de fibrilação atrial com até 48 horas, a cardioversão pode ser feita sem prévia anticoagulação, mas sempre com suporte do ecocardiograma transesofágico.

As recomendaçoes para cardioversão elétrica durante a gravidez incluem anticoagulação prévia e efetiva três semanas depois do procedimento, jejum de seis horas nos casos eletivos, suspensão do digitálico (quando em uso) por 24 horas, dosagem bioquímica prévia, assistência do anestesiologista (sugerindo-se usar o anestésico propofol na dose habitual) e realização de choque sincronizado (exceto para o *flutter* e a fibrilação ventricular).

Arritmias ventriculares

Arritmias ventriculares (extra-sístoles ventriculares assintomáticas e sem cardiopatia associada) não devem ser tratadas. Caso elas sejam mal-toleradas, pode-se usar propranolol na dose de 40 a 60 mg/dia por via oral ou verapamil na dose de 160 mg/dia por via oral. Se a arritmia for associada a disfunção ventricular esquerda, deve-se administrar amiodarona na dose de 100 a 400 mg/dia por via oral.

Para a taquicardia ventricular, deve-se administrar amiodarona na dose de 5 mg/kg de peso por via intravenosa. Caso essa medida não seja efetiva, deve-se realizar a cardioversão elétrica. Nos raros casos de arritmias refratárias à farmacoterapia, estudo eletrofisiológico e tratamento intervencionista devem ser considerados.

A fibrilação ventricular exige intervenção imediata com desfibrilação elétrica com carga inicial de 200 J.

Prevenção do tromboembolismo

A prevenção do tromboembolismo na gravidez deve estar de acordo com o risco de trombose da situação clínica da paciente. O esquema de anticoagulação é prescrito de acordo com a gravidade do caso e fundamenta-se nas diretrizes convencionais[10] (Quadro 3).

Em situações de maior risco para tromboembolismo, há três opções de prevenção:

- Opção 1: recomenda-se, na primeira semana de atraso menstrual e com β-hCG positivo, substituir varfarina por heparina de baixo peso mole-

Quadro 3. Indicações de anticoagulantes na gravidez

I. Alto risco
Prótese valvar mecânica
Posição da prótese
Tipo de prótese
Disfunção ventricular
Valvopatia mitral e fibrilação atrial permanente
II. Risco menor
Fibrilação/*flutter* atrial permanente
ICC e cardiomiopatia dilatada
Cardiopatias congênitas complexas
Síndrome de Eisenmenger
Hipertensão arterial pulmonar primária
Antecedentes de AVC

Diretrizes da SBC. **Arq Bras Cardiol** 1999; 72.

cular (enoxaparina, 1 mg/kg/dose subcutânea a cada doze horas) até a 13ª semana. Em seguida, deve-se reintroduzir a varfarina por via oral e mantê-la até a 36ª semana de gestação, quando a paciente deve ser hospitalizada. Nessa fase, a varfarina deve ser substituída por heparina não-fracionada na dose de 10 a 12 UI/kg/h por via intravenosa até quatro horas antes do parto. Seis horas após o parto, reintroduz-se a heparina por via intravenosa nos mesmos moldes da administração pré-parto e, 48 horas depois, a varfarina.

- Opção 2: quando a paciente inicia o pré-natal após a sexta semana de gestação ou após duas semanas de atraso menstrual, não se deve interromper a varfarina até a 36ª semana, seguindo a primeira opção apresentada.
- Opção 3: quando a paciente inicia o pré-natal sem anticoagulante, repete-se a opção 1. Os ajustes de dose devem ser realizados de acordo com o coagulograma. Assim, a dose de varfarina baseia-se no INR entre 2,5 e 3,5; e deve haver controle semanal e, posteriormente, quinzenal. A enoxaparina será administrada mantendo-se o fator anti-Xa entre 0,6 e 0,8 UI/ml, colhido quatro horas após a aplicação. É necessário controle semanal quando o valor atingir o nível terapêutico. A dose da heparina não-fracionada será regulada pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) mantido entre 1,5 e 2,5 vezes o valor normal, com controle duas vezes ao dia até atingir o nível terapêutico e, posteriormente, uma vez ao dia. Deve-se acompanhar a contagem de plaquetas periodicamente, devido ao risco de plaquetopenia. A indicação do tipo de parto é obstétrica, porém, para as pacientes em uso de varfarina sódica, a opção é pelo parto cesárea devido ao menor risco de hemorragia cerebral neonatal. Em casos de cesárea de urgência com INR alto em uso de varfarina sódica, ajusta-se o INR com administração intravenosa de plasma fresco 10 ml/kg (duas a três bolsas) e vitamina K (Kanakion MM 2,5 mg por via intramuscular); ou, em substituição a esta última, complexo protrombínico, na dose de 10 UI/kg diluídos em 50 ml de solução fisiológica, para infusão intravenosa. O INR ideal para a realização do parto cesárea com segurança deve ser igual ou abaixo de 1,5. Se o INR estiver entre 2,0 e 5,0, corrige-se com plasma fresco ou complexo protrombínico; e se estiver acima de 5,0, administra-se plasma fresco ou complexo protrombínico associados a vitamina K. O uso da varfarina no puerpério não contra-indica a amamentação.

Já nas situações de menor risco para tromboembolismo, as três opções de prevenção recomendadas são:

- Opção 1: administração de enoxaparina na dose de 40 mg/dia até a 13ª semana de gestação; e, posteriormente, substituir por varfarina (mantendo o INR entre 2,0 e 3,0) até a 36ª semana. Deve-se retornar à enoxaparina em nível profilático até 24 horas antes do parto. Manter sem medicação anticoagulante e, seis horas após a punção ou a retirada do cateter, reintroduzir a enoxaparina (que deve ser mantida até ajuste adequado do INR). Reiniciar a administração de varfarina 48 horas depois.
- Opção 2: administrar enoxaparina na dose de 40 mg/dia durante toda a gestação.
- Opção 3: administrar heparina não-fracionada na dose de 10.000 U por via subcutânea a cada 12 horas, até a 13ª semana; e, após a 36ª semana, na dose de 10.000 U por via subcutânea a cada 8 horas.

Planejamento familiar e anticoncepção

A iniciativa da anticoncepção é exclusiva do casal; contudo, devido à existência de maior risco para a portadora de doença cardíaca, essa decisão passa a ser um atributo do médico.[53]

A escolha do método de contracepção deve considerar a decisão da mulher e o risco que a cardiopatia oferece à futura gravidez. Nesse aspecto, as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia dividiram as cardiopatias em categorias de risco materno de acordo com o percentual de morbidade e mortalidade materna durante a gravidez (Tabela II).

O método de contracepção definitivo recomendado para pacientes de alto risco, e o mais utilizado, é a laqueadura tubárea. A legislação brasileira estabelece condições para a esterilização voluntária, regula-

Tabela II. Risco das cardiopatias à gravidez

Risco aceitável	Risco intermediário	Risco alto
Arritmias cardíacas sem lesão cardíaca	Cardiomiopatias	Aneurisma de aorta
Doença valvar não complicada	Cardiopatia congênita acianótica não operada	Coarctação de aorta
Doença congênita ou adquirida operadas, sem defeitos residuais	Defeitos residuais importantes após cirurgia	Cardiopatia congênita cianótica não operada
Cardiopatias congênitas sem repercussão	Doença de Takayasu	Cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica importante
Prolapso valva mitral com insuficiência	Doença valvar grave	Hipertensão pulmonar
	Terapêutica com anticoagulante	Síndrome de Marfan com dilatação de aorta
		Síndrome de Eisenmenger

mentando-a pela Lei n. 9263/96, que limita sua realização durante a cesárea e as cesáreas iterativas, proibindo sua realização durante o parto. A lei limita, ainda, a esterilização a pessoas com capacidade civil plena, maiores de 25 anos ou, pelo menos, com dois filhos vivos, após no mínimo sessenta dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico. Na vigência de sociedade civil, é essencial a anuência de ambos os cônjuges. As restrições dessa lei não se aplicam, no todo, às cardiopatas, embora deixem ressalva no que se refere a mulheres com risco à vida ou à saúde de futuros. No grupo de mulheres com alto risco durante gravidez, há indicação de laqueadura tubárea mesmo naquelas que não se incluem na condição genericamente prevista na lei, como pacientes jovens (idade menor que 25 anos) e com menos de dois filhos vivos.[54]

Os atuais métodos reversíveis[55] de contracepção têm se associado a menor influência na coagulação, na aterogênese e na função hepática, e podem ser recomendados para pacientes que apresentam cardiopatias com riscos baixo e intermediário, ou seja, que não apresentam contra-indicação à concepção (Tabela II).

Os métodos hormonais bloqueiam a fertilidade pelas formas oral ou injetável, sob implante transdérmico ou vaginal, adesivo e em dispositivos intra-uterinos.

Usualmente, a forma oral tem sido considerada vantajosa, por diminuir as cólicas menstruais e o sangramento menstrual, favorecer a regularização dos ciclos e proteger contra o câncer ovariano.

A redução da concentração de estrógenos sintéticos de 150 para 15 mg, bem como modificações estruturais na composição dos progestágenos, resultaram nas pílulas de quarta geração, com risco cardiovascular similar ao da não-usuária de anticoncepção. Assim, os anticoncepcionais orais (CO) com 20 a 30 mg de etinil estradiol associado a 75 mg de gestodene ou 150 mg de desogestrel apresentam baixo índice de falha (0,3 a 0,4 por cem mulheres/ano), com percentual de aceitação cerca de 2,5 vezes superior (80,5% *versus* 32,7%) ao dos contraceptivos hormonais prévios, sendo, portanto, método admissível para certo percentual de portadoras de cardiopatias, exceto para aquelas que apresentam alto risco de tromboembolismo.[56]

O método injetável trimestral ou acetato de medroxiprogesterona (150 mg) na forma *depot*, aplicado a cada noventa dias, apresenta efeito inibitório na proliferação do endométrio, tornando-o atrófico. De modo geral, os progestágenos injetáveis têm alta eficácia (índice médio de falha de 0,3 a 0,4 por cem mulheres/ano) e não apresentam efeitos cardiovasculares, na coagulação e no metabolismo lipídico.[57]

Já o método injetável mensal é composto por estrógeno natural e progestágeno, tem boa tolerabilidade e alta eficácia (99,98%) e o estrógeno natural apresenta características distintas das do sintético, consideradas vantajosas para as portadoras de cardiopatias.

O dispositivo intra-uterino (DIU) é um método de contracepção permanente, reversível, de baixo custo relativo e eficaz (índice de falha de 0,5 a 3,0 por cem usuárias/ano). É essencial reconhecer que as modificações estruturais do DIU e das técnicas de inserção e assepsia contribuíram para minimizar a incidência de complicações.[58] De modo geral, a contra-indicação ao DIU é nas cardiopatias que apresentam riscos de sangramento ou endocardite infecciosa.

Em conclusão, há poucas décadas, contra-indicar a gravidez em mulher cardiopata constituía a medida mais apropriada na redução da mortalidade materna por cardiopatia no ciclo gravídico-puerperal. O último século mostrou um cenário de conquistas resultante de uma série de pesquisas científicas revendo posições que pareciam definidas e que puderam ser mais bem estudadas no âmbito da saúde da mulher. Os recentes avanços com surgimento de novos compostos na área da anticoncepção facilitaram o acesso e a anticoncepção segura para as portadoras de cardiopatias à semelhança do que se tem proporcionado às mulheres saudáveis.

Resumo

A mortalidade no ciclo gravídico-puerperal pode ser por causa direta ou indireta. As causas diretas ou obstétricas são as mais comuns e poderiam ser evitadas pela melhor qualidade da assistência médica durante o ciclo, uma vez que são decorrentes de inadequação do atendimento, má prática médica e negligência da paciente. Entre as causas indiretas, ou seja, a morte materna decorrente de doença orgânica subjacente, destacam-se, por importância, as cardiopatias, admitindo-se que podem ser evitadas por meio de assistência pré-natal especializada e adequado planejamento familiar.

Bibliografia

1. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop WSO. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. Am J Physiol 1989; 256:H1060-5.
2. Ueland K, Metcalfe J. Circulatory changes in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1975; 18:41-50.
3. Kjedsen J. Hemodynamic investigations during labor and delivery. Acta Obstet Gynaecol Scand 1979; 89:(supp)1.
4. Bryant EE, Douglas BH, Ashburn AD. Circulatory changes following prolactin administration. Am J Obstet Gynecol 1973; 115:53-8.
5. Clapp JF. Maternal heart rate in pregnancy. Am J Obstet Gynaecol 1985; 152:659.
6. Brooks AL. Altered heart rate barorreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems. Am J Physiol 1997; 273(3):960-6.
7. Gant NF, Daley GL, Chand S, et al. A study of angiotensina II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 1973; 52:2682-9.
8. Avila WS, Calil OA, Trombetta IC, et al. Estudo da reatividade vascular induzida pelo estresse mental na gravidez de mulheres portadoras de estenose mitral. Arq Bras Cardiol 2006; 87(2):128-36.
9. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation. Am J Physiol 1999; 276:H821-5.
10. Diretrizes sobre Cardiopatia e Gravidez da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 1999; 72:6.
11. Dajani S, Bisno L, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis. JAMA 1997; 277:1794-180.
12. Tiassi CLD, Rodrigues AFF, Santos ARL, et al. Bacteremia induzida pelo trabalho de parto. Cabe a profilaxia da endocardite infecciosa? Arq Bras Cardiol 1994; 62:91-4.
13. Avila WS, Rossi EG, Ramires JF, et al. Pregnancy and heart disease. Experience with 1000 cases. Clin Cardiol 2003; 26:135-42.
14. Ávila WS, Grinberg M, Decourt LV, et al. Evolução clínica de portadoras de estenose mitral no ciclo gravídico-puerperal. Arq Bras Cardiol 1992; 58:359-64.
15. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy related complications in women with heart disease. Circulation 1997; 96:2789-94.
16. Born D, Martinez EE, Almeida PAM, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus and neonate. Am Heart J 1992; 124:413-7.
17. Ávila WS, Rossi EG, Grinberg M, Ramires JAF. Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: a prospective five-year study. J Heart Valve Dis 2002; 11(6):864-9.
18. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. Am Coll Cardiol 2007; 49(24):2303-11.
19. Neilson G, Galea EG, Blunt A. Congenital heart disease and pregnancy. Med J Aust 1970; 1:1806-88.
20. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli. Pregnancy in cianotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. Circulation 1994; 89:2673-6.
21. Ávila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. Eur Heart J 1995; 16:4460-4.
22. Bittencourt AL, Barbosa HS, Santos I, Ramos MEA. Incidência de transmissão congênita da doença de Chagas em partos a termo. Rev Inst Med Trop 1994; 16:197-9.
23. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Prog Cardiovasc Dis 1993; 36(2):137-8.
24. Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, et al. Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. J Electrocardiol 2004; 37:47.
25. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy. JAMA 2000; 283:1183-8.
26. Ávila WS, Carvalho MEC, Tschaen CK. Gravidez em portadoras de cardiomiopatia periparto. Estudo prospectivo e comparativo. Arq Bras Cardio 2002; 79:484-8.
27. Albanesi Filho FM, Silva TT. O comportamento das gestações subseqüentes na cardiomiopatia periparto. Arq Bras Cardiol 1999; 73:47-52.
28. Autore C, Conte MR, Piccinino M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1864-9.
29. Ávila WS, Amaral FCM, Ramires JAF, et al. Influência da gestação na evolução clínica materno-fetal de portadoras de cardiomiopatia hipertrófica. Arq Bras Cardiol 2007; 88(4):4850-6.
30. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management and perspectives. Eur Heart J 2000; 21:104-5.
31. Avila WS, Carvalho ME, Rossi EG, et al. Pregnancy and coronary artery disease: an appraisal of the last decades. Eur Heart J 2006; abstract suppl:361.
32. Hankins GD, Wendel GD, Severo KJ, Stoneham J. Myocardial infarction during pregnancy a review. Obstet Gynaecol 1985; 65:139-46.
33. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. Obstet Gynecol 2005; 105(3):480-4.
34. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. Eur Heart J 2005; 26(9):914-20.
35. Railton A, Allen DG. Takayasu's arteritis in pregnancy: a report of 4 cases. S Afr Med J 1988;73:123-5.
36. Padeletti L, Porciani MC, Scimode G. Placental transfer of digoxin (Beta-methyl-digoxin) in man. Int J Clin Pharmacol Biopharm 1979; 17:82-3.
37. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. Br Med J 1985; 290:17-23.
38. Hill IM, Malkasian GD. The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. Obstet and Gynec 1974; 45:366.
39. Biehl D, Shnider SM, Levinson S, Callender K. Placental transfer of lidocaine. Anesthesiology 1978; 48:409.
40. Hanson JW, Buehler BA. Fetal hydantoin syndrome:current status. J Pediatr 1982; 101:816-8.
41. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(4 Pt 1):1307-11.
42. Hagley MT, Cole PL. Adenosine use in pregnant women with supraventricular tachycardia. Ann Pharmacother 1994; 28:1241-2.
43. Pruyn SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1979; 135(4):485-9.

44. Magee LA, Elran E, Bull SB. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprodu Biol 2000; 88:15-26.
45. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:823-8.
46. Gudmundsson S, Gennser G, Maral K. Effetcts of hydralazine on placental and renal circulation in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74:415-8.
47. Lewis PE, Cefalo RC, Naulty JS, N'Dhay FL. Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitroprusside. Gynecol Invest 1977; 8:46.
48. Nightingale SL. Warnings on the use of ACE inhibitors in second and third trimester of pregnancy. JAMA 1992; 267:2445.
49. Colaborative low-dose aspirin study in pregnancy (CLASP): a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994; 343:619-29.
50. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:627S.
51. Pfeiffer G. Distribution and placental transfer of streptokinase. Aust Ann Med 1970; suppl 17.
52. Andrade J, Maldonado M, Pontes Jr S, Elmec RA, Sousa JE. The role of mitral valve balloon valvuloplasty in the treatment of rheumatic. Rev Esp Cardiol 2001; 54(5):573-9.
53. Lopes CMG, Andrade J, Champi MGR. Planejamento familiar na cardiopatia. Soc Cardiol Est SP 1998; 6:1164-72.
54. Faundes A, Duarte GA, Osis MJD, et al. Normas e procedimentos iurídicos legais utilizados para a obtenção do aborto legal nos serviços de saúde no Brasil. RBGO 1997; 19:171-6.
55. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3863.
56. Avila WS, Grinberg M, Melo NR, et al. Uso de contraceptivos em portadoras de cardiopatias. Arq Bras Cardiol 1996; 66:205-11.
57. Frederiksen MC. Depot medroxyprogesterone acetate Contraception in women with medical problems. J Reprod Med 1996; 41:414-8.
58. Abdalla MY, Mostafa E. Contraception after heart surgery. Contraception 1992; 45:73-80.

Capítulo 12

Avaliação Pré-participação e Elegibilidade de Crianças para Atividades Esportivas

Silvana Vertematti
Daniel Jogaib Daher
Nabil Ghorayeb

Pontos-chave

- A prática de atividade esportiva competitiva aumenta em 2,5 vezes o risco de morte súbita em adolescentes e adultos jovens.
- Em crianças saudáveis e cardiopatas a atividade física e desportiva tem grande importância no seu desenvolvimento físico, social e psicológico e deve sempre ser estimulada, levando-se em conta as peculiaridades infantis frente ao crescimento e desenvolvimento.
- A avaliação pré-participação esportiva nesta população tem o intuito de afastar possíveis doenças que aumentem o risco de morte súbita durante a atividade física bem como orientar a prescrição dos exercícios evitando assim sobrecarga dos sistemas cardíaco e osteomuscular que podem ser deletérias no desenvolvimento.
- Atletas jovens com cardiopatias limitantes merecem atenção especial, devem ser estimulados e orientados a praticar o esporte compatível com suas restrições sendo acompanhados periodicamente.
- A alta porcentagem de gordura nas crianças obesas faz com que elas apresentem uma capacidade aeróbica menor que as crianças eutróficas, não atingindo o consumo de oxigênio considerado máximo para a idade, além de pressão arterial média e resistência periférica maiores.

Introdução

As crianças têm necessidade de permanecer ativas e seu meio de expressão é a atividade física, que inclui corridas, saltos e escaladas, portanto o exercício intermitente é característico nesta faixa etária. A rápida recuperação após exercícios intensos é o que possibilita isso.[1]

Como estão em processo de crescimento e desenvolvimento, crianças e adolescentes apresentam algumas particularidades e, conseqüentemente, diferenças nas respostas cardiovasculares durante o exercício físico.[1,2]

- VO_2 máximo: ocorre aumento fisiológico e proporcional do consumo máximo de oxigênio e da capacidade de trabalho devido ao aumento da massa muscular. Nas crianças atletas pré-púberes, o VO_2 máximo varia de 60 a 65 ml/kg/min.[2,3]
- Débito cardíaco: aumenta com o início do exercício três a quatro vezes o valor do repouso, sendo que a maior parte desse incremento, 75% a 80%, ocorre em virtude do aumento da freqüência cardíaca, e não do aumento do volume sistólico.[3-5]
- PA e resistência periférica: nas crianças, são observadas diferenças quantitativas na pressão arterial dependendo de sua idade e de seu tamanho. Nos adultos, a pressão arterial sistólica é maior no repouso e durante os exercícios máximo e submáximo, todavia, não há diferença com relação à diastólica. Sobre a resistência periférica, ainda não há um consenso em relação a sua resposta.[5,6]
- Idade: relaciona-se às freqüências cardíacas submáxima e máxima que declinam com o aumento da idade.[1]
- Sexo: relaciona-se a diferenças na freqüência cardíaca (maior nas meninas) e sua diminuição após o exercício (retorna mais rápido aos níveis basais nos meninos), bem como ao VO_2 máximo (meninas apresentam valores mais baixos que os meninos, e estes apresentam incrementos maiores após o treinamento).[1,6]
- Composição corporal: a alta porcentagem de gordura nas crianças obesas faz com que apresentem capacidade aeróbica menor que as crianças eutróficas, não atingindo o consumo de oxigênio conside-

rado máximo para a idade. Além disso, apresentam pressão arterial média e resistência periférica maiores.[1,7]

- Temperatura: a temperatura corporal aumenta mais rapidamente em ambientes quentes devido a uma razão maior entre a área de superfície e as massas corporais. Além disso, crianças produzem mais calor tanto em repouso quanto durante o exercício físico. Também apresentam número menor de glândulas sudoríparas em relação ao adulto, portanto perdem menos calor com o suor.[7]

Risco de morte súbita

A prática de atividade esportiva competitiva aumenta em 2,5 vezes o risco de morte súbita em adolescentes e adultos jovens. Corrado et al., apresentaram em 1998 um estudo realizado após seguimento de 33.735 atletas com menos de 35 anos de idade, de 1979 a 1996, encontrou 38,3% de arritmias e distúrbios de condução, 27% de casos com hipertensão, 21,4% de doenças valvares e 3,6% de casos que englobavam cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, doenças congênitas e pericardite. Este mesmo estudo colaborou para que em 2005 fosse elaborado o Protocolo Europeu de Avaliação Pré-participação Esportiva em jovens atletas, considerando que cardiopatias congênitas e doenças hereditárias são as causas mais comuns de eventos fatais; como cardiomiopatia hipertrófica, anomalia congênita da artéria coronária, cardiomiopatia ou displasia arritmogênica do ventrículo direito, distúrbios de condução e alterações cardiológicas da síndrome de Marfan.[8]

Crianças cardiopatas

Nos últimos cinqüenta anos ocorreram grandes mudanças na qualidade de vida das crianças nascidas com cardiopatias congênitas. Avanços na ecocardiografia, anestesia, cuidado intensivos e técnicas cirúrgicas têm facilitado a sobrevida destes pacientes quando submetidos a tratamento. Com isso, desenvolveu-se uma população de crianças, jovens e adultos com cardiopatia congênita. Nestes indivíduos, a atividade esportiva melhora a percepção de saúde, a emoção e o comportamento, elevando a auto-estima, às vezes, até mais que em crianças sadias.[1]

Dessa forma, a elegibilidade destes pacientes para atividades físicas e esportivas deve ser determinada pela anatomia (pós-cirúrgica, quando for o caso) e pelo estado hemodinâmico, para adequar o estado físico ao esporte. Com base em componentes estáticos e dinâmicos dos exercícios, é possível usar a classificação combinada à identificação das anormalidades fisiológicas e anatômicas do paciente para decidir se determinado esporte deve ser praticado.[9]

Avaliação pré-participação em jovens atletas

No Brasil, contrariamente aos Estados Unidos e Europa, ainda não está definido um protocolo de avaliação pré-participação esportiva em jovens atletas. Este fato tem tornado o assunto muito controverso, incentivando o trabalho das sociedades médicas envolvidas a desenvolverem de diretrizes adequadas a nossa realidade social.

Na Seção Médica de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese, que atende jovens pacientes cardiopatas referidos para acompanhamento, bem como jovens atletas assintomáticos em avaliação solicitada por instituições esportivas, é adotado um protocolo de conduta. Estes pacientes são atendidos em consulta, em que são realizados história clínica e exame físico. Como exames complementares, são solicitados de rotina eletrocardiograma de repouso e raio X de tórax PA e perfil. O teste ergométrico é requerido a todos os atletas competitivos acima de 12 anos, ou menores, conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que são as seguintes:

- acompanhamento de pós-operatório de cardiopatias congênitas;
- avaliação da capacidade funcional em crianças em início de atividade física competitiva;
- avaliação de arritmias;
- avaliação de sintomas relacionados ao exercício físico.[10-12]

O ecocardiograma é solicitado de rotina para todas as crianças encaminhadas com queixas cardiológicas ou alterações no exame físico, independentemente da idade. Naquelas assintomáticas em avaliação pré-participação, o exame não é solicitado rotineiramente em menores de 12 anos.

Nos casos de cardiopatias congênitas, são adotados critérios para avaliação, prescrição e orientação das recomendações para cada uma delas, divididas em duas classificações: acianogênicas e cianogênicas.

Carciopatias congênitas acianogênicas

Comunicação interatrial (CIA)

É caracterizada pela comunicação entre os átrios por descontinuidade do septo interatrial e classificada como uma cardiopatia congênita com hiperfluxo pulmonar. A maioria dos pacientes é assintomática, com indicação de tratamento cirúrgico ou por cateterismo intervencionista nos primeiros anos de vida, com baixas morbidade e mortalidade operatórias e excelente recuperação anatomofuncional.[1]

Uma boa avaliação clínica, complementada por exames como ECG, raio X de tórax, ecocardiograma Doppler, teste ergoespirométrico e Holter de 24 horas,

quando necessários, permitem classificar o paciente de acordo com critérios clínicos-funcionais bem definidos, ratificando a participação em atividades esportivas.[1,11,13]

Devem-se considerar os pacientes em dois grupos: os tratados ou não tratados por cirurgia ou cateterismo intervencionista. Segundo o último documento de Bethesda, para os não tratados, a presença de pequeno orifício septal sem evidência de hipertensão pulmonar não é impedimento para participação em todos os esportes competitivos. Evidências de hipertensão pulmonar ou *shunt* direita–esquerda implicam na realização de atividades classificadas como IA (componentes estático e dinâmico leves). Portadores de arritmia supraventricular ou ventricular sintomática também realizam atividades classe IA. Já os ocluídos, seis meses após avaliação clínica laboratorial sem evidências de hipertensão pulmonar, arritmias sintomáticas ou disfunção miocárdica, estão liberados para participação em esportes competitivos.[1,14]

Comunicação interventricular (CIV)

Entre todas as cardiopatias congênitas, a CIV é a mais comum. Em 60% a 70% dos casos pode ocorrer fechamento espontâneo até os dois anos de idade, sendo mais freqüente nos defeitos localizados na porção muscular do septo interventricular. Deve-se levar em conta o tamanho do defeito, sua repercussão hemodinâmica e a localização em relação às válvulas.[1]

Quanto à realização de atividade física, portadores de CIV pequena com pressão arterial pulmonar normal não apresentam restrições; portadores de CIV moderada ou grande, sem resistência vascular elevada são candidatos a cirurgia. Atualmente a mortalidade do tratamento cirúrgico é menor que 2%, ocorrendo completa recuperação anatomofuncional se o problema for totalmente corrigido e houver normalização da pressão pulmonar, com expectativa e qualidade de vida comparáveis a dos indivíduos normais, podendo haver liberação total para prática de atividades físicas e esporte após seis meses.[1,14]

Se ocorrerem seqüelas, como persistência ou progressão para hipertensão pulmonar, comunicações residuais significativas, presença ou progressão para insuficiência aórtica, lesões no sistema de condução, disfunção ventricular direita ou esquerda e arritmias supraventriculares ou ventriculares, a liberação para prática esportiva exigirá cuidadosa avaliação como ECG, raio X de tórax, ecocardiograma Doppler, holter de 24 horas, teste ergométrico e/ou cardiopulmonar.[1,14]

São considerados em ótimas condições pacientes assintomáticos e em classe funcional I (NYHA) sem lesões residuais, tamanhos e função ventricular normais, sem arritmias com teste de esforço mostrando capacidade funcional (CF) superior a 80% dos indivíduos normais com VO_2 máximo igual ou superior a 30 ml/kg/min, estando liberados para qualquer tipo de esporte.[1,15]

Em boas condições estão os indivíduos assintomáticos, porém em classe funcional I-II (NYHA), os quais apresentam discretas lesões residuais, discreto aumento de cavidades CIV residual pequena, boa tolerância ao esforço (CF entre 70% e 80%), VO_2 máximo entre 25 e 30 ml/kg/min e arritmias benignas. Para estes é permitida a prática de esportes como tênis, equitação e ginástica rítmica.

Em condição moderada se encontram os sintomáticos em classe funcional II (NYHA) com lesões residuais de discreta a moderada repercussão hemodinâmica (hipertensão pulmonar leve, insuficiência amorteça moderada, CIV moderada, função e dimensão ventricular alteradas em grau moderado), arritmias (extra-sístoles ventriculares repetidas ou TPSV), menor tolerância ao esforço (CF de 60% a 70%), VO_2 máximo entre 20 e 25 ml/kg/min. Para estes indivíduos, recomenda-se atividade física restrita tipo IA.

Pacientes em condição grave, com risco elevado, classe funcional III-IV (NYHA) com lesões residuais graves e disfunção ventricular importante, CF inferior a 60%, VO_2 máximo menor que 20 ml/kg/min e arritmias graves mais freqüentes (fibrilação atrial crônica, extra-sístoles ventriculares freqüentes e episódios de taquicardia supraventricular paroxística) são considerados inaptos à atividade física e esportiva.[1,14,15]

Persistência do canal arterial (PCA)

Corresponde entre 7% e 10% das cardiopatias congênitas. A depender de seu diâmetro, pode ocorrer fechamento espontâneo em duas a três semanas após o nascimento ou então permanecer funcionante com repercussão hemodinâmica variável, o que implica sua oclusão por cirurgia ou cateterismo intervencionista.

Em termos de recomendação para participação em atividades físicas e esportes, portadores de PCA pequeno sem repercussão hemodinâmica (cavidades cardíacas esquerdas normais) são liberados sem restrições.[1,15]

Indivíduos com canais moderados ou grandes, sem hipertensão pulmonar irreversível, devem submeter-se ao fechamento do canal antes da liberação irrestrita de atividades esportivas. Na presença de hipertensão pulmonar irreversível e cianose, não devem ser liberados para esportes em virtude do elevado risco de morte súbita.

Três meses após o fechamento do canal, pacientes assintomáticos com cavidade ventricular esquerda normal e ausência de hipertensão pulmonar estão liberados para a prática esportiva, porém, se há sinais de hipertensão, é necessário quantificá-los antes com ecocardiografia Doppler ou cateterismo cardíaco, com base na medida da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP):

- se PSAP < 30 mmHg: liberar pra todos os esportes;
- se PSAP > 30 mmHg: avaliar individualmente para prescrição de exercícios considerando outros fatores que envolvem a cardiopatia de base.[1,11,13-15]

Estenose pulmonar (EP)

Podemos encontrar três formas: valvar, subvalvar e supravalvar.

A mais comum é a valvar, de fácil correção pelo cateterismo.

Conforme o gradiente, são classificadas como leve, quando a diferença de pressão entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar é menor que 50 mmHg, moderada, entre 50 e 70 mmHg, e grave, acima de 70 mmHg.

Os casos leves são acompanhados clinicamente, sem correção, e a liberação para todos os esportes competitivos poderá ser feita, mas com reavaliações periódicas e monitorização dos sintomas, sobretudo da função ventricular ao ecocardiograma.

Atletas com gradiente acima de 50 mmHg podem participar de esportes de baixa intensidade (classe IA).

Nos pacientes que sofreram correção, o resultado adequado implica em ausência de sintomas, diminuição significativa do gradiente pressórico, regressão do padrão de sobrecarga direita ao ECG e hipertrofia ventricular ao ecocardiograma. Liberar um mês após a valvoplastia e três a seis meses após a correção cirúrgica.[1,15]

Alguns pacientes podem evoluir com insuficiência pulmonar, que resulta em dispnéia, cansaço e palpitações. Estenoses residuais também podem ocorrer, levando a hipertrofia ou dilatação do ventrículo. Arritmias também complicam a evolução tardia.

Desta forma, os pacientes podem ser classificados em ótimas condições, quando o gradiente residual é menor que 20 mmHg, com ou sem insuficiência pulmonar leve, função ventricular boa e assintomáticos, estando aptos para prática de atividade esportiva competitiva.

Em boas condições se encontram aqueles com insuficiência pulmonar leve a moderada, estenose pulmonar com gradiente menor que 40 mmHg, dilatação e/ou hipertrofia de ventrículo discreta e função ventricular normal. Estes podem fazer atividades esportivas lúdico-recreativas (tipo A). Quando o gradiente é superior a 60 mmHg, com insuficiência pulmonar moderada a grave, não deve haver liberação para a prática esportiva. Pacientes graves, sintomáticos, devem ser afastados da atividade física.[1,11,13-15]

Estenose aórtica

Para liberação esportiva, são consideradas lesões leves quando o gradiente de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta é menor que 20 mmHg, moderadas, entre 21 e 50 mmHg, e graves, acima de 50 mmHg.

- Atletas portadores de estenose aórtica leve podem participar de esportes competitivos se forem assintomáticos com ECG e teste de esforço normais. Se a estenose for moderada, a prática de exercícios competitivos (classe IA, IB e IIA) pode ser possível para indivíduos assintomáticos com ECG e TE normais, sem ou com discreta hipertrofia de VE ao ecocardiograma. Quando a lesão é grave, não há como praticar esportes competitivos.
- Pacientes em ótimas condições com gradiente menor que 20 mmHg, sem insuficiência ou dilatação da raiz da aorta e função ventricular esquerda normal são considerados aptos para a prática de atividades esportivas, inclusive as de maior potência.
- Pacientes em boas condições, com insuficiência ou estenose discreta com gradiente menor que 30 mmHg podem realizar atividades tipo IA.
- Insuficiência ou estenose significativa com gradientes entre 30 e 50 mmHg: indivíduos sem condições de fazer atividade física, pois esta condição geralmente é acompanhada por hipertrofia de VE e baixa fração de ejeção. Acima de 50 mmHg de gradiente, estão proibidos de exercer qualquer atividade física ou laborativa.[13-15]

Coarctação de aorta

- Pacientes portadores de coarctação discreta apresentando gradientes menores que 20 mmHg sem grandes problemas colaterais e com dilatação da aorta e teste ergométrico normais podem participar de todos os esportes competitivos.
- Gradiente maior que 20 mmHg e hipertensão em repouso ou ultrapassando 203 mmHg ao esforço estão aptos apenas para esportes da classe A, até a correção do defeito.
- No pós-operatório são considerados em ótimas condições aqueles com lesões discretas e os operados com sucesso, com gradientes residuais menores que 20 mmHg.
- A liberação pode ser feita seis meses após a intervenção, mediante pressão arterial de comportamento normal no repouso e esforço. Se a hipertensão persistir, devem ser evitados exercícios estáticos de alta intensidade (IIIA, IIIB e IIIC) e esportes com possibilidade de colisão. Para aqueles com dilatação da aorta, hipertrofia ventricular e hipertensão arterial, são recomendados esportes da classe IA.
- O paciente classe III e IV da NYHA está proibido de atuar em qualquer atividade esportiva ou laborativa.[1,13-15]

Origem anômala de artéria coronária

Esta patologia tem sido associada com morte súbita durante a atividade física, pois em virtude de suas características anatomofuncionais, costuma evoluir com insuficiência cardíaca grave e precoce por disfunção do VE.

Por se tratar de uma cardiopatia de pouca ou nenhuma expressão clínica, sem alterações detectáveis ao ECG de repouso ou esforço, sendo suspeitada por meio de síncopes e arritmias, deve-se lançar mão de exames complementares mais sofisticados, como ecocardiograma, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Feito o diagnóstico, a correção é cirúrgica.

A recomendação para prática esportiva é a seguinte:

- Diagnóstico de lesão implica em suspensão da participação em esportes competitivos.
- Após seis meses de cirurgia, participação estará condicionada a realização de teste de esforço máximo sem sinais de isquemia ou arritmias.

Cardiopatias congênitas cianogênicas

Tetralogia de Fallot

O exercício físico pode desencadear crise de hipóxia, uma complicação séria que pode culminar em morte. O ideal é que seja feita correção cirúrgica prévia para depois liberar o paciente.[1,13-16]

Pacientes com excelente resultado operatório e em ótimas condições clínicas estarão liberados para esportes IA quando houver:

- pressão ventricular direita normal;
- discreta dilatação do ventrículo direito;
- ausência de *shunts* residuais;
- insuficiência pulmonar discreta;
- ausência de arritmias no ECG, Holter e teste de esforço.

É importante lembrar que a deterioração do ventrículo direito é secundária a insuficiência pulmonar, e progressiva, por isso deve-se considerar:

- acompanhamento clínico para detectar sinais precoces de insuficiência cardíaca;
- ECG rotineiro para dar sinais de alargamento do QRS e arritmias paroxísticas, causas de morte súbita;
- Holter;
- teste de esforço para detectar piora da capacidade funcional e diminuição do VO_2 máximo;
- ecocardiograma para detectar disfunção de ventrículo direito.[1,16]

Transposição das grandes artérias

Considerar a técnica operatória.

Técnica Mustard e Senning

Indicada para aqueles que possuem função ventricular direita anormal, devendo se avaliar antes da liberação com ecocardiograma, teste de esforço e, se necessário, cateterismo.

Recomendações:

1. Esportes IA, para tanto:
   - área cardíaca normal ao Eco, raio X, ressonância magnética;
   - ausência de arritmias;
   - ausência de síncopes ou outros sintomas;
   - teste de esforço normal;
2. Para pacientes que não se incluem na categoria anterior, personalizar os exercícios físicos.[1,13-15]

Técnica de Jatene

- Pacientes com função ventricular e teste de esforço normal, sem arritmias, podem participar de todos os esportes.
- Pacientes com alterações hemodinâmicas discretas ou disfunção ventricular podem participar de exercícios estáticos de baixa e moderada intensidade e esportes competitivos dinâmicos (IA, IB, IV e IIA), desde que tenham teste de esforço normal.[1]

Coração de fisiologia univentricular

Antes da prescrição de exercícios físicos, é necessário fazer uma avaliação individual. Recomendam-se esportes competitivos de baixa intensidade (IA). Indivíduos com função ventricular e saturação de O_2 normais podem ser liberados para esportes da classe IB.[1,15]

Anomalia de Ebstein

- Pacientes com pequeno deslocamento da valva tricúspide, em grau funcional I, acianóticos sem arritmias e com teste de esforço mostrando CF maior que 80% e VO_2 máximo maior ou igual a 30 ml/kg/min, podem ser liberados para atividade física recreativa IB.
- Pacientes com insuficiência tricúspide moderada, grau funcional I-II, sem cianose ou insaturação discreta aos esforços e sem arritmia podem praticar esportes de baixa intensidade.
- Pacientes sintomáticos com grau funcional III-IV, cianose, disfunção do ventrículo direito e arritmias não devem exercer atividades físicas.[1,18]

Hipertensão arterial pulmonar

Os pacientes devem ser avaliados pelo cateterismo cardíaco com provas de reatividade pulmonar.

- Exercícios IA para pacientes com pressão pulmonar média inferior a 40 mmHg com resposta positiva,

apresentando queda de 10% no valor médio da pressão pulmonar.

- Se não-responsivos, a prática de esportes é contraindicada.
- Em casos leves com portadores de pressão menor que 30 mmHg a participação é permitida em todos os esportes.

Procedimentos e dispositivos percutâneos

Os avanços nos procedimentos hemodinâmicos também foram notáveis nos últimos anos, e ajudaram a melhorar ainda mais a qualidade de vida dos pacientes com cardiopatias congênitas.

Após procedimentos corretivos ou colocação de dispositivos percutâneos, considerando-se atletas competitivos, o tempo de reinício sugerido dependerá de cada esporte em particular, a depender das comorbidades após o procedimento.

CIA, CIV e PCA

Pacientes devem permanecer afastados de três a seis meses, podendo ser liberados se assintomáticos com pressão pulmonar normal e sem arritmias com função ventricular normal.

Estenose pulmonar

Podem ser liberados um mês após a valvoplastia com balão, desde que assintomático, com função ventricular normal e sem gradiente ao ecocardiograma Doppler.

Estenose aórtica

Indivíduos liberados de três a seis meses após o procedimento se o resultado for ótimo (gradiente pico menor de 40 mmHg) com tolerância ao exercício conservada, sem história de dor, síncope ou TV desencadeada pelo esforço.

Coarctação de aorta

Atletas devem permanecer afastados dos esportes por três meses. Para esportes tipo IIIA, IIIB e IIIC o período de afastamento é de um ano. Estarão liberados se a diferença de pressão arterial for menor que 20 mmHg braço/perna, com comportamento da PA normal durante o TE.

Resumo

Em crianças saudáveis e cardiopatas, a atividade física e desportiva tem grande importância no desenvolvimento físico, social e psicológico e deve ser sempre estimulada, mas devemos também levar em conta as peculiaridades infantis frente ao crescimento e ao desenvolvimento.

A avaliação pré-participação esportiva nesta população tem o intuito de afastar possíveis doenças que aumentem o risco de morte súbita durante a atividade física, além de orientar a prescrição dos exercícios, a fim de evitar sobrecargas dos sistemas cardíaco e osteomuscular que podem ser deletérias para o desenvolvimento.

Atletas jovens com cardiopatias limitantes merecem atenção especial, sendo estimulados e orientados a praticar esporte compatível com suas restrições, com acompanhamento periódico.

Bibliografia

1. Ghorayeb N, Dioguardi GS, Pinto ALS, Kawakami CS. Adaptações cardiovasculares do esporte na criança. In: Ghotayeb N, Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. São Paulo: Atheneu, 2007; 1: 87-92.
2. Ghorayeb N, Bozza A, Loos L, Ângela RCN. Aspectos cardiovasculares da criança atleta In: Ghotayeb N, Barros T. O exercício. Preparação fisiológica. Avaliação médica. Aspectos especiais e preventivos. São Paulo: Atheneu,1999; 33: 364-74.
3. Rowland T, Kline G, Goff D, Martel L, Ferrone L. One Mile reun performance and cardiovascular fitness in children. Med Sci Sports Exerc 1998; 30 (Suppl): S304.
4. Nottin SA, Vinet A, Stecken F, et al. Central and peripheral cardiovascular adaptations to exercise in endurance-trainde children. Acta Physiol Scand 2002; 175:85-92.
5. Rowland TWB, Ferrone L. Cardiac responses to maximal upright cycle exercice in health boys and men. Med Sci Sports Exerc 1997; 29:1146-51.
6. Bat-Or O, Rowland T. Exercise phisiology of the healthy child. In: Pediatric exercise medicine. 1.ed. Champaign: Human Kinetics, 2004a. p.3-59.
7. Coris EE, Ramirez AM, Durme DJV. Heat illness in athletes - the dangerous combination in heat, humidity and exercise. Sports Med 2004; 69-1001.
8. Corrado D, Pellicia A, Bjornastad HH, et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Eur H Journal 2005; 2:1-9.
9. Moons P, et al. Changes in perceived health of children with congenital heart diseaseafter attending a special sports camp. Pediatr Cardiol 2005; 26:1-7.
10. Silva OB, Saraiva LCR. Exercise test indications in children and adolescents. Revista Brasileira de Medicina do Esporte 2004; 10(5). ISSN 1517-8692.
11. Bozza A, Loos L. O teste de esforço em crianças e adolescentes. Experiência com brasileiros normais. Rev SOCERJ 1995; 7:19-25.

12. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy FC, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 1997; 30:260-315.
13. Santana MVT, Fucks ARCN, Ghorayeb N. Avaliação funcional da criança normal e com cardiopatia congenita. Ver Soc Cardiol Estado São Paulo 1996; 6(1):87-96.
14. Graham Jr TP, Bricker JT, James FW, Strong WB. Task force 1: congenital heart disease. J AM Coll Cardiol 1994; 24:867-73.
15. Skanlansky MS, Bricker JT. Guidelines for exercices and sports participation in children and adolescents with congenita heart disease. Prog Pediatr Cardiol 1993; 2:55-66.
16. Tatara K, Matsuoka S, Kubo M, Ushiroguchi Y, Kuroda Y. Time course of oxygen uptake and heart rate during Bruce treadmill test in patients following surgery for tetralogy of Fallot. Heart Vessels 1994; 9:210-7.
17. Kaplan S, Perloff JK. Exercise and athletics before and after surgery or intervencional catheterism. In: Perloff JK, Child JS (eds.). Congenital heart disease in adults. Philadelphia: WD Saunder, 1991. p. 166-77.
18. Silva MAP. Anomalia de Ebestein. In: Porto CC (ed.). Doenças do coração, prevenção e tratamento. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 434-8.
19. Vertematti S, Ghorayeb N, Diogardi GS, Sierra AP, Romeiro M, Fonseca GPEF, Francisco RC, Daher D, Emed LG, Kawakami CS, Piegas LS. Alterações de importância clínica encontradas em jovens atletas submetidos a avaliação pré-participação esportiva. Tema Livre. São Paulo, 2007. Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
20. Francisco RC, Ghorayeb N, Diogardi GS, Fonseca GPEF, Sadao C, Vertematti S, Romanello M, Sierra AP, Daher D, Barros. Relevância dos exames médico e eletrocardiográfico no afastamento de atividades em jovens esportistas. Tema Livre. São Paulo, 2007. Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.

Capítulo 13

Avaliação Cardiológica Pré-participação do Atleta

Nabil Ghorayeb
Giuseppe S. Dioguardi
Daniel Jogaib Daher

Pontos-chave

- Epidemiologicamente, entre as principais causas de eventos fatais nas atividades esportivas, não-traumáticas, destaca-se a etiologia cardiovascular.
- O histórico esportivo deve incluir o início das atividades físicas regulares, a duração e a intensidade dos treinamentos, e a qualidade do trabalho físico, isto é, posição do atleta na equipe e do tipo de modalidade esportiva praticada.
- Um princípio importante na avaliação cardiovascular é que as funções miocárdicas e a circulação coronária podem ser adequadas no repouso, mas não durante o exercício e, portanto, deve-se dar maior atenção à influência da atividade física como desencadeante dos sintomas referidos pelo atleta.
- Diferenciar se os achados caracterizam hipertrofia cardíaca fisiológica ou cardiomiopatia hipertrófica, responsável por mais da metade das mortes súbitas nos esportes de jovens com menos de 35 anos pode, em muitas situações, ser bastante difícil.
- A morte súbita de causa cardíaca na atividade esportiva varia com a idade, com a população estudada e com a intensidade e o tipo de esporte praticado.

Introdução

O exame cardiológico pré-participação do atleta tem por objetivo detectar possíveis anormalidades cardíacas, muitas delas silenciosas, que podem levar ao afastamento temporário ou definitivo do esporte e, em alguns casos, até à morte súbita, de impacto negativo e polêmico no esporte. A avaliação cardiológica pré-participação de atletas competitivos identifica se as alterações são estruturais ou adaptações funcionais extremas, como os distúrbios do ritmo cardíaco e as hipertrofias cardíacas. Cardiopatias como displasia arritmogênica do ventrículo direito, cardiomiopatia hipertrófica, síndromes arritmogênicas e outras aumentam o risco de morbidade e mortalidade durante a prática físico-esportiva.[1-5] Epidemiologicamente, entre as principais causas de eventos fatais nas atividades esportivas, não-traumáticas, destaca-se a etiologia cardiovascular.

A partir dos anos de 1970, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, a avaliação de atletas profissionais seguiu o protocolo: anamnese e exame clínico, eletrocardiograma em repouso (ECG), teste ergométrico até exaustão ou freqüência máxima (TE), ecocardiograma (ECO), radiografia do tórax e análises laboratoriais (hemograma, perfis glicídico e lipídico, função renal e reações sorológicas para doença de Chagas). Para crianças e adolescentes, os exames seguem roteiro mais restrito e individualizado pelos antecedentes informados na história: ECG, glicemia e hemograma, raio X de tórax e ecocardiograma.[5]

A avaliação cardiológica pré-participação deve ser periódica, no mínimo anual.[1-5] No caso de recomendação médica de afastamento do atleta, faz-se necessária a formação de uma junta médica para essa grave decisão.

Na Itália, desde 1971 existe uma legislação específica que obriga a realização da avaliação médica prévia em todos os atletas competitivos. Nesse programa, financiado pelo governo italiano, todos os indivíduos entre 12 e 35 anos que desejam praticar atividades desportivas organizadas devem se submeter a um exame médico anual realizado por um médico autorizado, que emite o atestado médico liberatório para a prática físico-desportiva. Em 1982, essas recomendações foram aperfeiçoadas: história, exame clínico, eletrocardiograma, teste ergométrico máximo e teste de função pulmonar, sendo que a partir de 1994, foi acrescentado à

avaliação o ecocardiograma para atletas de futebol, boxe e ciclismo.[6,7] De acordo com as Diretrizes da Associação Americana do Coração (AHA, 1996)[8] e as da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC),[9] a avaliação cardiovascular pré-participação é justificável do ponto de vista ético, médico e legal. O protocolo recomendado por aquelas instituições inclui ECG de 12 derivações e exame clínico precedidos de anamnese, preferencialmente realizados por especialista em cardiologia ou medicina do esporte.

A Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte, no seu posicionamento oficial "Atividade Física e Saúde",[10] afirma que a avaliação pré-participação depende da população examinada e dos recursos humanos e materiais disponíveis. Pode variar desde a aplicação de questionários próprios (nas competições esportivas populares), em que o mais utilizado é o PAR-Q (Physical Activity Readiness Questionnaire ou Questionário de Prontidão para Atividade Física), até exames mais sofisticados.

Os objetivos básicos da avaliação cardiológica pré-participação[4,5] são:

1. Detectar precocemente cardiopatias incipientes, que causem risco durante o exercício físico esportivo ou de lazer.
2. Analisar o impacto dos treinamentos intensivos e contínuos no aparelho cardiovascular.
3. Confirmar a regressão das alterações cardíacas com o abandono dos treinamentos, constatada em geral após três a seis meses de afastamento.
4. Avaliar os riscos e os benefícios cardiovasculares do exercício, principalmente após a quarta década de vida, quando aumenta a incidência de doenças degenerativas, como a aterosclerose coronária.
5. Determinar a capacidade cardiopulmonar funcional do atleta.

O exercício físico vigoroso foi gatilho de complicações cardiovasculares, inclusive o da morte súbita, ocorrida durante os treinos e competições; assim, os exames pré-participação devem ser realizados indistintamente em todos os atletas, coordenados por médico. A detecção precoce de anormalidades cardiovasculares permite, com sua resolução satisfatória, em muitos casos, a continuidade da atividade esportiva.[2,6]

A avaliação do atleta segue a semiologia tradicional, porém, com maior ênfase cardiovascular. Em geral, os atletas são indivíduos assintomáticos e em excelente estado geral. Realizamos a avaliação, preferencialmente, em ambiente calmo, com instalações e equipamentos adequados aos procedimentos necessários, e os clubes, idealmente, deverão possuir um serviço médico próprio para os atletas com profissional médico especializado.

Anamnese e exame físico

A *anamnese* permanece como a fonte mais rica de informação, devendo ser completa e detalhada, com ênfase para antecedentes cardiovasculares familiares e pessoais, sintomas relacionados com esforços físicos e sugestivos de doença cardiológica e detalhada história cronológica da vida esportiva. Os antecedentes familiares de cardiopatias, morte prematura de parentes diretos, hipertensão arterial, diabete, dislipidemias e insuficiência coronária. Antecedentes pessoais de precordialgia, dispnéia, síncope, tonturas e palpitações desencadeados pelo exercício obrigam investigação mais detalhada.[11]

O histórico esportivo deve incluir o início das atividades físicas regulares, a duração e a intensidade dos treinamentos, e a qualidade do trabalho físico, isto é, posição do atleta na equipe e tipo de modalidade esportiva praticada. Nos atletas que possuem características genéticas que favorecem a hipertrofia cardíaca fisiológica, o trabalho físico regular e intenso pode ser o estímulo que irá determinar esse fenótipo, semelhante ao da cardiomiopatia hipertrófica,[5,12,8-11] da qual deve ser diferenciado. Um princípio importante na avaliação cardiovascular é que as funções miocárdicas e a circulação coronária podem ser adequadas no repouso, mas não durante o exercício; portanto, deve-se dar maior atenção à influência da atividade física como desencadeante dos sintomas referidos pelo atleta,[3,4] devendo ser valorizada e investigada. Entretanto, mesmo atletas com cardiopatias podem apresentar alta capacidade funcional, atingindo 15 a 16 MET no teste ergométrico.[14]

Exame físico

O exame físico do atleta deve ser completo, com medidas antropométricas e exame toracoabdominal.

Tórax

- Inspeção: observar estado geral e mucosas, postura e comportamento do atleta (estado de estresse do atleta), e possíveis deformidades. Deve-se avaliar se o desenvolvimento corporal e o crescimento estão de acordo com a idade cronológica do atleta. Nos longilíneos excessivamente altos para a sua idade e com braços mais longos e dedos longos e finos, conferindo-lhes uma envergadura exagerada, devem ser afastadas formas leves heterozigóticas da síndrome de Marfan.[13-16] A inspeção pode, ainda, revelar precórdio hiperdinâmico ou assimetria, o que pode fazer suspeitar de dilatação ou hipertrofia de ventrículo esquerdo secundária a cardiomiopatia, estenose aórtica ou *shunt* de esquerda para a direita.

- Palpação: exame dos pulsos femurais auxilia a identificação de coarctação da aorta, e o pulso carotídeo bífido é compatível com cardiomiopatia hipertrófica.
- Ausculta cardíaca e medida da pressão arterial (PA): pode-se encontrar bradicardia, achado habitual em atletas, hiperfonia de bulhas, sopros "inocentes" ou funcionais, que não significam presença de cardiopatias, podendo ocorrer em desportistas jovens. Em geral, são sistólicos leves (1 a 2+/6+) de tonalidades média ou baixa, de curta duração, e proto ou mesossistólicos. Os atletas que correm longas distâncias, também, podem apresentar sopros de fluxo secundários a um aumento do volume sistólico, devendo ser correlacionados com outros achados. Deve-se atentar para o fato de que a 3ª bulha é normal em crianças e adolescentes, ao contrário da 4ª bulha, que quase sempre é anormal em pessoas jovens. Deve ser dada atenção especial na aferição da PA, o manguito deve cobrir pelo menos 2/3 do braço do paciente e ser suficientemente largo para cobrir pelo menos 1/3 da circunferência do braço. Deve-se evitar o consumo de cafeína uma hora antes da aferição da PA. Outros achados como fibrilação atrial, taquicardia e sopros típicos de valvopatias ou cardiopatias congênitas são característicos dessas doenças e não da síndrome do coração de atleta.

Abdome

Segue a semiologia habitual, porém sempre deve-se pesquisar possíveis hérnias.

Órgãos genitais

A pesquisa de história de doença sexualmente transmissível é importante. Muitas das cardiopatias que podem levar à morte súbita de atletas podem não ser identificadas apenas pela minuciosa avaliação clínica. Da série de 130 mortes súbitas em atletas americanos de 1985 a 1995, apenas oito (6%) tiveram diagnóstico de cardiopatia pela avaliação clínica ainda em vida.[3] Algumas doenças, como a estenose aórtica, foram facilmente detectadas pela ausculta cardíaca. Entretanto, origem anômala da coronária esquerda e cardiomiopatia hipertrófica só apresentaram sintomas em 31% e 21% dos casos, respectivamente.

Exames complementares

Radiografia de tórax

Em posição póstero-anterior e perfil esquerdo, a radiografia de tórax é exame de rotina. Seu baixo custo e as valiosas informações que fornece sobre a estrutura do coração e dos vasos sangüíneos torácicos permitem identificar cardiopatias silenciosas, incluindo calcificações pericárdicas e vasculares importantes, assim como doenças congênitas com início na vida adulta. Nos atletas, permite avaliar a área cardíaca, que poderá estar globalmente aumentada, com circulação pulmonar reforçada em decorrência das características hiperdinâmicas funcionais do coração de atleta, além de detectar alterações osteoarticulares e pleuropulmonares, sintomáticas ou não.[5]

Eletrocardiograma em repouso

O ECG clássico é importante método diagnóstico cardiovascular. Alterações na freqüência cardíaca, no ritmo, na condução elétrica e na repolarização ventricular são consideradas na maioria dos casos como variações da normalidade, próprias do coração de atleta.[5,12,17-23] Reflete os extremos da normalidade mais que qualquer outro método de avaliação cardíaca do atleta.

Distúrbios do ritmo e da condução

Bradicardia sinusal

Na seção de Cardiologia do Esporte (Cardioesporte) do IDPC,[5] temos a incidência de bradicardia abaixo de 60 bpm em até 75% dos atletas e freqüência cardíaca abaixo de 40 bpm durante o sono.

Arritmia sinusal fásica é freqüente, embora desapareça com o esforço.

Arritmias supraventriculares e ventriculares sem complexidade têm incidência que varia de 41% a 100%.

Distúrbios de condução atrioventriculares

São os bloqueios atrioventriculares (BAV) de primeiro grau de incidência de 33% na nossa casuística, de segundo grau (10%) e grau avançado (0,017%). Outros estudos mostraram incidência de BAV de primeiro grau (37%) e segundo grau (23%),[22] sendo reversíveis com a parada do treinamento físico em 95% dos indivíduos.

Distúrbios de condução intraventricular de níveis variados

São mais freqüentes os do ramo direito do feixe de His (19,1% Cardioesporte do IDPC) .

Alterações da repolarização ventricular

O diagnóstico é positivo quando presentes em pelo menos três derivações do eletrocardiograma. São mais encontradas nas precordiais esquerdas, com os seguintes padrões:

a. repolarização ventricular precoce (na Cardioesporte 30%), que corresponde à causa mais comum de elevação do segmento ST em coração normal e que pode ser detectada nas derivações inferiores, precordiais esquerdas e, mais raramente, nas precordiais direitas;
b. padrão juvenil (23,8%): onda T negativa e segmento ST convexo de V1 a V3. As ondas T precordiais direitas em geral tornam-se positivas após os 16 anos de idade, mas ocasionalmente podem persistir negativas no adulto jovem;
c. pseudo-isquemia (15%), ondas T negativas ou difásicas.

Sobrecargas ventriculares

O padrão de sobrecarga ventricular esquerda é comum no atleta,[12,22] cuja incidência varia de 35% a 76%; a incidência do padrão de sobrecarga de ventrículo direito varia de 18% a 69% , embora o diagnóstico de hipertrofia pelo eletrocardiograma não tenha boa correlação com os achados dos exames de imagem, como ecocardiografia e radiografia de tórax. As limitações de sensibilidade dos critérios eletrocardiográficos na hipertrofia de ventrículo esquerdo são reconhecidas, variando de 25% a 50% (critérios de Sokolow-Lyon e escore de pontos de Romhilt-Estes, respectivamente), e a especificidade é de cerca de 95% em ambos[11,12,15] (8, 9, 12). Ao estudarmos a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) do atleta,[12] a correlação entre o ECG com o ECO foi baixíssima, todos os casos eram hipertróficos pelo ECO e apenas 27% pelos critérios eletrocardiográficos clássicos de Simonson tinham HVE.

Arritmias

A incidência das extra-sístoles ventriculares detectadas nos atletas adultos até 35 anos, na seção de Cardioesporte, foram de 15,3%. Síndromes arritmogênicas graves, como a de pré-excitação Wolff-Parkinson-White, a síndrome do QT curto ou longo e a síndrome de Brugada, são diagnosticadas inicialmente pelo ECG. Alguns estudos demonstraram maior freqüência de síndrome de Wolff-Parkinson-White em atletas que na população geral, porém com baixa incidência de taquiarritmias, estimada em cerca de 0,15%.[22]

Teste ergométrico e cardiopulmonar

Apesar da polêmica de qual teste seria o mais adequado para um atleta, ambos nos dão boas informações. Na maioria dos países em desenvolvimento, o teste ergométrico é usado prioritariamente. Em decorrência dos custos e da insuficiente quantidade de especialistas no teste cardiopulmonar ou ergoespirométrico (TCP), poucos exames são efetuados. Pelos dados fisiológicos que podemos adquirir na preparação de um atleta, o TCP feito por cardiologista habilitado é a opção para uma preparação minuciosa da maioria das modalidades esportivas.

Na avaliação ergométrica, analisamos a função cardiovascular e a capacidade funcional do atleta nos esforços físicos, seus limites fisiológicos e sua evolução com a preparação física, além da possibilidade de diagnosticar cardiopatias silenciosas.

A condição de coração alterado fisiologicamente será confirmada quando as alterações prévias forem reversíveis no teste ergométrico. Na fase de recuperação, a maior parte das alterações retorna aos padrões iniciais no tempo entre 6 e 8 minutos de recuperação pós-teste. As alterações do segmento ST-T que não normalizarem ou que surgirem durante ou após o esforço devem ser minuciosamente investigadas. Os distúrbios do ritmo e da condução, quando de caráter funcional, retornam à normalidade ou regularizam o grau de distúrbio[5,15,18] já nas manobras pré-esforço ou no pico do exercício. Por sua vez, o desencadeamento de arritmias pelo esforço deve ser cuidadosamente investigado.

No serviço de ergometria e reabilitação do Instituto Dante Pazzanese, são utilizados para os atletas os protocolos de Ellestad e de rampa (de cargas crescentes contínuas). O ergômetro mais usualmente utilizado é a esteira, mas, de acordo com a aptidão do atleta, a bicicleta também pode ser usada. Para esportes específicos como o remo e mesmo o ciclismo, procura-se adaptar o equipamento a um ergômetro, facilitando o estudo do desempenho do atleta no equipamento que ele utiliza.

Em uma revisão levada a efeito na seção de Cardioesporte do IDPC, encontramos alterações induzidas pelo esforço como as arritmias em 26% dos atletas jovens, sendo 7% arritmias complexas e associadas a cardiopatias, como síndrome de Wolff-Parkinson-White, doença de Chagas, miocardite, falsa corda de ventrículo esquerdo, dupla via nodal e displasia arritmogênica de ventrículo direito, que levaram 3,1% desses atletas a serem desqualificados para competições e encaminhados para tratamento específico.[12,15,21,24]

Em documento da American Heart Association (Exercise Standards – A Statement for Health Professionals from the A.H.A.) de dezembro de 1999, no item em que é abordada a utilização do TE em indivíduos aparentemente saudáveis, os especialistas recomendam esse exame para aqueles com idade acima de 40 anos, sedentários, que pretendem iniciar um programa de exercícios. Na diretriz sobre TE da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2002, para essa mesma categoria de pacientes é recomendado o TE da seguinte forma:

- Grau B1

Avaliação para programas de exercício (homem > 40 anos e mulher > 50 anos) - nível 3.

Avaliação de candidatos a programas de exercício com mais de uma resposta positiva no PAR-Q (Tabela I) - nível 3.

Tabela I. Questionário de prontidão para atividade física (PAR-Q)

1. Alguma vez seu médico lhe disse que você possui algum problema de coração e que somente deve realizar atividade física recomendada por um médico?
2. Você sente dores no peito quando pratica atividade física?
3. No último mês, você sentiu dores no peito quando praticou atividade física?
4. Você perde o equilíbrio devido a tonteiras ou perde a consciência?
5. Você possui algum problema ósseo ou articular que poderia piorar com a atividade física?
6. Você toma atualmente algum medicamento para pressão arterial ou problemas de coração?
7. Você sabe de alguma outra razão pela qual não deva realizar atividade física?

Grau de recomendação B – o método é recomendável.

A realização do exame é aceitável e segura, clinicamente útil, mas ainda não há indicação absoluta para sua realização.

B1 – Evidência muito boa.

Considerado exame de escolha.

Nível 3 de evidência – Quando a base primária para recomendação relacionou-se às informações provenientes de um consenso de especialistas.

Exames laboratoriais[5,13]

Hemograma

A anemia, principalmente a ferropriva, é em geral conseqüente a erros alimentares e até desnutrição de vários graus. Mesmo em níveis leves, pode causar prejuízo no rendimento do atleta. Anemias mais intensas podem ser sintomáticas e causar alteração no eletrocardiograma e sopros. Leucopenia absoluta e relativa é comumente observada em atletas de alto rendimento, indicando diminuição de imunidade e maior suscetibilidade a infecções virais.

Ferro e ferritina: com outros exames (ver capítulo correspondente), servem para detectar a síndrome do excesso de treinamento (*overtraining*).

Sódio, potássio e cloro

Permitem a detecção de distúrbios eletrolíticos que podem causar diminuição da força muscular, cãibras e alterações eletrocardiográficas, representadas por distúrbios do ritmo e da repolarização ventricular, que podem se confundir com adaptações fisiológicas do eletrocardiograma do atleta. A hiponatremia crônica é motivo de preocupação nas provas longas e sob calor intenso.

Perfil lipídico e glicemia

A associação de aterosclerose com dislipidemia e diabete é freqüente. A coronariopatia é prevalente no grupo etário acima dos 35 anos e é considerada a principal causa de morte súbita em atletas acima dessa faixa etária.

Sorologia para doença de Chagas e Lues

A pesquisa da doença de Chagas em suas várias formas clínicas faz-se necessária como rotina em nosso meio, na avaliação de atletas, por ser ainda endêmica em algumas regiões do Brasil e da América do Sul e subdiagnosticada nos esportistas brasileiros, que muitas vezes provêm de regiões de nível socioeconômico mais baixo.

A sorologia para Lues deve ser solicitada nas suspeitas clínicas específicas[5,21] por ser doença sexualmente transmitida e com evolução maligna quando não tratada.

Ecocardiografia[12,17,25]

A utilização da ecocardiografia no exame de pré-participação (triagem) de atletas também tem opiniões controversas, principalmente em relação ao custo/efetividade, em decorrência da baixa freqüência de cardiopatias na população de atletas. No entanto, diagnosticar a síndrome do coração de atleta, diferenciando-a da hipertrofia patológica, é um dos métodos mais sensíveis e específicos.

O ecocardiograma está indicado como rotina em vários serviços de avaliação de atletas. Essa rotina iniciou-se nos anos 1970 para todos os atletas que nos procuravam para avaliação pré-participação.[5]

Atletas com suspeita de cardiopatia e jovens iniciantes têm nas avaliações periódicas uma garantia diagnóstica no acompanhamento morfológico das adaptações fisiológicas do coração sob treinamento físico regular. Algumas cardiopatias, no seu início, podem ser clinicamente irreconhecíveis em jovens atletas assintomáticos.[8,9,14,22,11,12,17,25] Todos os parâmetros rotineiros devem ser indexados para massa corpórea.

A ecocardiografia é um método essencial no diagnóstico de várias cardiopatias que podem predispor atletas à morte súbita, e diferencia as adaptações fisiológicas do coração de atleta da cardiomiopatia hipertrófica.[12]

Na Tabela II estão apresentados alguns dados ecocardiográficos que contribuem para a discriminação da hipertrofia fisiológica do atleta na cardiomiopatia hipertrófica.

Outros exames

O arsenal da cardiologia é extenso e de alta sensibilidade. Nos casos em que houver dúvidas diagnósticas

Tabela II. Comparação de dados ecocardiográficos do coração de atleta e da cardiomiopatia hipertrófica

Ecocardiograma	Coração de atleta	Cardiomiopatia hipertrófica
Relação septo/parede posterior do VE	< 1,3	> 1,3
Relação septo/diâmetro diastólico VE	< 0,43	> 0,43
Índice de massa de VE	Normal ou alto	Alto
Função diastólica	Normal	Diminuída
Movimento sistólico anterior da válvula mitral	Não	Sim

de cardiomiopatias de qualquer etiologia, devemos recorrer a exames como a ressonância magnética. As avaliações de uma arritmia podem incluir Holter, Tilt teste e estudo eletrofisiológico.

Resumo

A avaliação cardiológica é importante em qualquer indivíduo que pretenda praticar esportes como competição ou lazer. Diferenciar se os achados caracterizam hipertrofia cardíaca fisiológica ou cardiomiopatia hipertrófica, responsável por mais da metade das mortes súbitas de jovens com menos de 35 anos durante a prática de esportes pode, em muitas situações, ser bastante difícil. É preciso observar se as cardiopatias incipientes, consideradas sem risco e de controle cardiológico mínimo, poderão ter seu curso natural piorado com os efeitos da estimulação determinada pela atividade esportiva. Enfim, atletas aparentemente sadios poderão ter os riscos de complicações elevados com a continuidade das atividades físicas regulares e intensas.

A morte súbita de causa cardíaca na atividade esportiva varia com a idade, com a população estudada e com a intensidade e o tipo de esporte praticado. Embora seja um evento raro, a repercussão é dramática e deve ser vigorosamente prevenida, com avaliações cardiológicas periódicas e completa orientação médica e ética.

Bibliografia

1. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Publish-ahead-of-print published. Eur Heart J 2005; 26:516-24.
2. Pelliccia A, Maron BJ. Screening athletes for cardiovascular disease. In: Thompson PD. Exercise and Sports Cardiology. New York: McGraw Hill, 2001. p. 235-48.
3. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349:1064-75.
4. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. J Am Coll Cardiol 2005; 45(8).
5. Ghorayeb N, Dioguardi GS, Oliveira MAB, et al. Avaliação cardiológica pré-participação do atleta. In: Ghorayeb N, Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.
6. Pelliccia A, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspectives from the 30-year Italian experience. Am J Cardiol 1995; 75:827.
7. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. N Engl J Med 1998; 339:364-9.
8. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. Circulation 1996; 94:850-6.
9. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology - European Heart Journal 2005; 26:516-24.
10. Carvalho T, Nóbrega ACL, Lazzoli JK, Magni JRT, Rezende L, Drummond FA, Oliveira MAB, De Rose EH, Araújo CGS,Teixeira JAC. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde" – Revista brasileira de Medicina Do Esporte – Vol. II – nº 4 – Outubro/Dezembro – 1996.
11. Ghorayeb N, Batlouni M. Hipertrofia ventricular: mecanismos envolvidos na indução e possibilidades de regressão. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998; 8:298-300.
12. Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto IM, Dioguardi GS. Hipertrofia ventricular esquerda do atleta: resposta adaptativa fisiológica do coração. Arq Bras de Cardiol, tese doutorado, 2005; 85:3,191-7.
13. Ghorayeb N, Batlouni M, Dioguardi GS, Baptista CA, Cruz CS. Problemas cardiovasculares em atletas. In: Sousa AGMR, Mansur AJ. SOCESP Cardiologia. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 1142-7.
14. Chiga A, Ghorayeb N, Dioguardi G, et al. Avaliação cardiovascular de maratonistas acima de 60 anos. Arq Bras Cardiol 1999; 73 Supl IV.
15. Daher D, Dioguardi G, Ghorayeb N, Baptista C, Smith P, Batlouni M. Atletas assintomáticos com distúrbios de condução ao ECG: freqüência e significado clínico. Arq Bras Cardiol 2000; 74:35.
16. Ghorayeb N. Estratificação de risco para morte súbita em atletas. In: Cruz Filho FES, Maia IG. Morte súbita no novo milênio. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. p. 107-18.

17. Batlouni M. Coração de atleta. In: Ghorayeb N, Barros T. O Exercício, preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 147-72.
18. Fletcher GF. The athlete's electrocardiogram. In: The athlete and heart disease: diagnosis, evaluation and management. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999. p. 173-81.
19. Ector H, Bougois J, Verlinden M, et al. Bradicardia, ventricular pauses, syncope and sports. Lancet 1984; 2:591-4.
20. Balady GJ, Cadigan JB, Ryan TJ. Electrocardiogram of the athlete: analysis of 289 professional football players. Am J Cardiol 1994; 53:1339-43.
21. Pilcher GF, Cook AJ, Johnston BL, et al. Twenty four hours continous electrocardiography during exercise and free activity in 80 apparently healthy runners. Am J Cardiol 1983; 52:859-61.
22. Viitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. Br Heart J 1982; 47:213-20.
23. Kala R, Viitasalo MT. Atrioventricular block, including Mobitz type II pattern, during ambulatory ECG recording in young athletes aged 14 to 16 years. Ann Clin Res 1982; 14:53-6.
24. Chiga A, Ghorayeb N, Dioguardi GS, et al. Arritmias induzidas pelo esforço em atletas jovens. Anais do III Congresso Paulista de Medicina Esportiva. Sociedade Paulista de Medicina Desportiva, 1998.
25. Asher CR, Lever HM. Echocardiographic profiles of diseases associated with sudden cardiac death in young athletes. In: Williams RA, editor. The athletes and heart disease. Diagnosis, evaluation and management. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 155-60.
26. Ghorayeb N , Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. Rio de Janeiro: Atheneu, 2006.

Capítulo 14

Fisiologia do Exercício

Luís Fernando F. Leite de Barros
Gustavo Paz E. F. Fonseca
Giuseppe S. Dioguardi
Nabil Ghorayeb

Pontos-chave

- O trifosfato de adenosina (ATP) é uma molécula de alto valor energético capaz de estocar e liberar energia para todos os processos celulares que ocorrem em nosso organismo, entre eles a contração muscular, que se utiliza da alta concentração de energia livre proveniente da hidrólise da ligação terminal do fosfato para realizar o complexo processo de contração.
- O sistema ATP-CP realiza a ressíntese do ATP através da energia gerada pela quebra da ligação fosfato-energética da creatina fosfato. Os exercícios em que esse sistema é predominante são os caracterizados por alta intensidade e curta duração.
- No metabolismo anaeróbico, ocorrem várias reações químicas a partir da molécula de glicose proveniente do carboidrato, resultando na produção de energia suficiente para ressintetizar duas moléculas de ATP, com a formação de duas moléculas de ácido pirúvico, que são convertidas em ácido láctico, já que não há utilização de oxigênio. Os exercícios que utilizam predominantemente essa via como forma de ressíntese de ATP são os de alta intensidade e duração moderada.
- No metabolismo aeróbico, a presença de oxigênio permite a conversão do ácido pirúvico em ácido acético, ou acetil CoA, que é oxidado no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória, liberando energia suficiente para ressintetizar 36 ATP por mol de glicose, tendo como produtos finais CO_2 e H_2O. Esse mecanismo é predominante nas atividades de longa duração e intensidade moderada.
- Para suprir as necessidades energéticas durante os exercícios dinâmicos ocorre a redistribuição do fluxo sangüíneo para as áreas de maior carência metabólica, principalmente em relação à elevação da demanda de oxigênio para os músculos esqueléticos.
- O aumento das superfícies de troca durante o exercício aumenta a velocidade de difusão e melhora a relação ventilação/perfusão, que é aumentada até que a captação máxima de oxigênio seja alcançada.
- O consumo de oxigênio na intensidade de exercício imediatamente abaixo da hiperventilação, em resposta ao excesso de CO_2 produzido pelo tamponamento do ácido láctico, é chamado de limiar anaeróbico.

Sistemas de obtenção de energia

O trifosfato de adenosina (ATP) é uma molécula de alto valor energético capaz de estocar e liberar energia para todos os processos celulares que ocorrem em nosso organismo, entre eles a contração muscular, que se utiliza da alta concentração de energia livre proveniente da hidrólise da ligação terminal do fosfato para realizar o complexo processo de contração.[1-3]

Para que a contração muscular possa ocorrer, o fornecimento de energia deve ser mantido, e o ATP necessita ser ressintetizado continuamente, processo que ocorre pelos três mecanismos resumidos na Figura 1.

O sistema ATP-CP realiza a ressíntese do ATP por meio da energia gerada pela quebra da ligação fosfato-energética da creatina fosfato. Porém, os estoques intramusculares de ATP em repouso são de aproximadamente 6 mM/kg de músculo úmido, suficientes para manter a atividade contrátil por poucos segundos. Du-

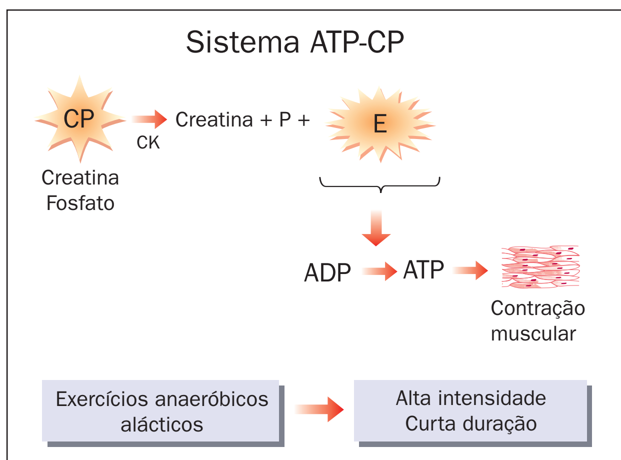


Figura 1. Sistema ATP-CP.

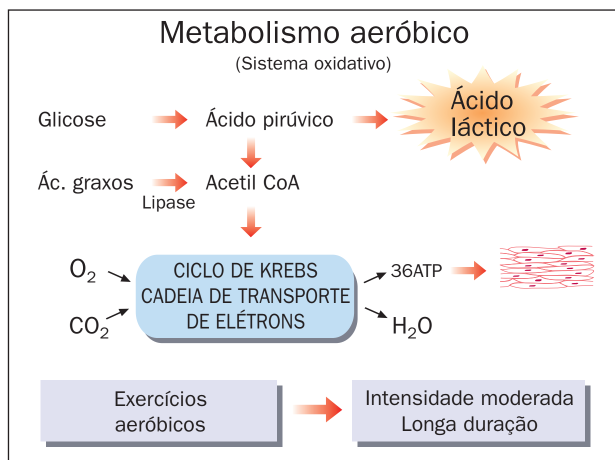


Figura 3. Sistema aeróbico.

rante esse período, o fornecimento de energia pela molécula de creatina-fosfato impede que a concentração de ATP tenha seus níveis diminuídos.[4] Portanto, os exercícios em que esse sistema é predominante são os caracterizados por alta intensidade e curta duração.

No metabolismo anaeróbico (Figura 2), ocorrem várias reações químicas a partir da molécula de glicose proveniente do carboidrato, processo chamado de glicólise, resultando na produção de energia suficiente para ressintetizar duas moléculas de ATP. Ocorre a formação de duas moléculas de ácido pirúvico, que são convertidas em ácido láctico, já que não há utilização de oxigênio. Assim, esse processo pode ser denominado anaeróbico láctico.[5] Os exercícios que utilizam predominantemente essa via como forma de ressíntese de ATP são os de alta intensidade e duração moderada.

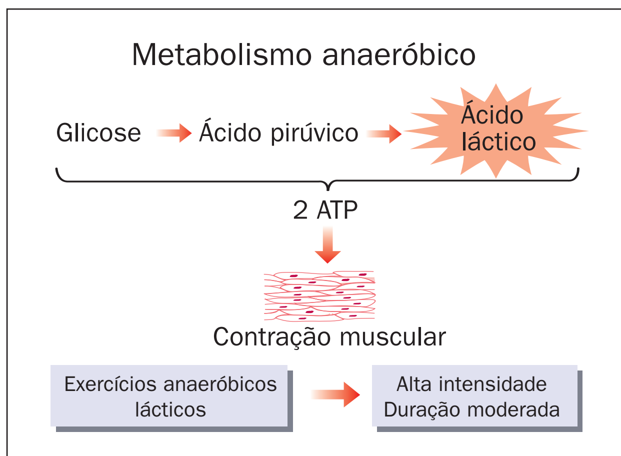


Figura 2. Sistema anaeróbico láctico.

No metabolismo aeróbico (Figura 3), a presença de oxigênio permite a conversão do ácido pirúvico em ácido acético, ou acetil CoA, que é oxidado no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória. Esse processo libera energia suficiente para ressintetizar 36 ATP por mol de glicose, tendo como produtos finais CO_2 e H_2O. Por ocorrer somente com a presença do oxigênio, esse processo é denominado metabolismo oxidativo ou aeróbico. É o mecanismo predominante nas atividades de longa duração e intensidade moderada.

Os sistemas que não dependem do oxigênio predominam no início de uma atividade esportiva, fase em que ocorre déficit de oxigênio. Inclusive nas atividades de baixa intensidade deve haver aumento gradual do consumo de oxigênio, até que uma fase estável seja atingida.[1] Posteriormente, a predominância de cada sistema metabólico durante determinada atividade física dependerá principalmente de sua duração e intensidade. Na realidade, em qualquer atividade, todos os sistemas metabólicos funcionam de forma concomitante, cada um com um grau de participação, sendo maior a influência aeróbica à medida que o exercício se prolonga e uma intensidade moderada é mantida.[6]

Substratos energéticos

Na produção de energia pela via aeróbica não só os carboidratos são utilizados. As gorduras representam o maior estoque energético do organismo, sendo o principal combustível durante o repouso e os exercícios de longa duração. A hidrólise dos triglicérides na lipólise libera glicerol e ácidos graxos, sendo os últimos transformados em acetil-CoA na β-oxidação. O acetil-CoA entra no ciclo de Krebs e combina-se com o ácido oxalacético, que depende do ácido pirúvico para se formar. Assim, parece necessário um nível prévio e contínuo de

catabolismo de glicose para que a desintegração dos ácidos graxos seja eficiente e não seja desviada para a formação de corpos cetônicos.[7]

As proteínas só são efetivamente recrutadas como combustíveis quando os estoques de carboidratos foram depletados, como em exercícios físicos de longa duração ou em casos de jejum prolongado. Até mesmo o ácido láctico pode servir de substrato energético, desde que haja oxigênio suficiente para que ele seja convertido em ácido pirúvico e oxidado.

A utilização dos substratos energéticos advém de processos contínuos e de completa interação durante o esforço, sendo o aumento da contribuição relativa a cada processo dependente principalmente da intensidade e da duração do exercício. No início de qualquer atividade física ou nos exercícios de alta intensidade, os carboidratos são o substrato energético predominante, no segundo caso pela inibição da lipólise pelo ácido láctico. Podendo o exercício ser prolongado pela manutenção de uma intensidade baixa ou moderada, o metabolismo passa a ser desviado para o aeróbico, e a lipólise, estimulada.

Sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular tem papel fundamental na manutenção da homeostase de todos os sistemas corporais no repouso e durante o exercício. Para isso, é dotado de características próprias e recursos eficientes capazes de responder de forma rápida às várias alterações que o organismo sofre em diferentes situações.

Durante uma determinada atividade física, a demanda estabelecida ao sistema cardiovascular pode chegar a vinte vezes os valores obtidos durante o repouso,[1,3] o que se deve principalmente à necessidade de oxigênio exigida pelos músculos e por outras estruturas. Para entender como essas adaptações funcionam durante a atividade física, alguns conceitos devem ser lembrados:

Débito cardíaco

O débito cardíaco (DC) é a relação ou produto da freqüência cardíaca pelo volume de ejeção sistólico (DC = FC x VE). A sua elevação durante a atividade física corresponde ao aumento da freqüência cardíaca e do volume de ejeção de forma proporcional à atividade realizada.

Os valores de débito cardíaco obtidos mostram-se semelhantes em indivíduos não treinados e atletas em estado de repouso, cerca de 5 l/min. Mas se submetidos a exercícios máximos, os valores em homens sedentários chegam a aproximadamente 22,0 l/min, enquanto em homens treinados atingem 34,2 l/min. Em mulheres, esses valores chegam a 18,0 e 23,9 l/min, respectivamente.[3] O fato de não haver diferença dos valores de débito cardíaco em repouso mostra que o indivíduo não treinado possui maior freqüência cardíaca de repouso e menor volume de ejeção, e durante o exercício máximo o indivíduo treinado aumenta ainda mais a diferença do seu volume de ejeção, apesar da freqüência cardíaca ser em geral semelhante. Os maiores valores de consumo de oxigênio são encontrados em indivíduos com valores mais altos de débito cardíaco, considerado, assim, um fator limitante da captação máxima de oxigênio.[8]

Freqüência cardíaca

A resposta da freqüência cardíaca ao exercício é proporcional ao consumo de oxigênio, tendo aumento linear até a obtenção de seus valores máximos, independentemente do nível de aptidão aeróbica do indivíduo.[8] A ação da freqüência cardíaca é determinada sobretudo pela influência do sistema nervoso parassimpático e do simpático.[9] Os valores de freqüência cardíaca máxima se mostram semelhantes entre indivíduos de condições físicas distintas; já a freqüência cardíaca de repouso se altera com o treinamento, sendo mais baixa em indivíduos de maior capacidade aeróbica.[10] Isso se deve principalmente à predominância vagal, à redução da atividade simpática e ao aumento da atividade parassimpática.[7]

A elevação abrupta da freqüência cardíaca no início da atividade física mostra um mecanismo de duas etapas distintas, a primeira mais rápida, em razão da redução da atividade vagal, e a segunda mais longa, com cerca de 4 minutos, causada pela maior influência simpática.[11] Todavia, o controle e a regulação do sistema nervoso autônomo sobre a função cardiovascular em atletas ainda carecem de estudos mais amplos.

Volume de ejeção sistólico

O volume de ejeção sistólico, durante o exercício, aumenta progressivamente em relação ao repouso, até atingir, segundo a maioria dos pesquisadores, 40% a 60% do consumo máximo de oxigênio, apesar de outros cientistas afirmarem que o volume sistólico aumenta de modo progressivo até atingir o débito cardíaco máximo.[1] Esse aumento está diretamente relacionado à elevação das descargas simpáticas, ao aumento do retorno venoso, à distensibilidade e contratilidade ventricular e à diminuição da pressão arterial média (pós-carga) promovida pelo exercício.[2,3] Pode-se perceber, ao comparar indivíduos de diferentes níveis de treinamento aeróbico, que o volume de ejeção sistólico de pessoas treinadas é maior durante o repouso e a atividade física do que os valores de indivíduos sedentários.[7] Com o treinamento máximo e submáximo ocorre elevação dos valores do volume de ejeção, o que

acaba sendo fator determinante na captação máxima de oxigênio.[1,2]

Diferença arteriovenosa de oxigênio

A diferença arteriovenosa de oxigênio é uma representação da quantidade ou volume de oxigênio absorvido pelos tecidos para cada 100 ml de sangue que passam pelo sistema circulatório. Essa diferença aumenta durante o exercício pelo aumento da extração máxima de oxigênio do sangue arterial, o que torna a diferença arteriovenosa de oxigênio proporcional à intensidade do exercício e ao nível de aptidão física.[1,2] Quanto maior for a diferença arteriovenosa de oxigênio, maior será o consumo máximo de oxigênio.[3] Esta relação é representada pela equação de Fick:

$$VO_2 = Q \times (A - VO_2) \rightarrow DC$$

A atividade muscular durante o esforço aumenta o consumo de oxigênio e reduz a pressão parcial de oxigênio tecidual. Essa alteração de pressão, aliada a fatores como a queda do pH causada pelo ácido láctico, o aumento da produção de CO_2 e o aumento da temperatura corpórea durante o exercício, acarreta um enfraquecimento da afinidade da hemoglobina pelo O_2, facilitando sua extração nos músculos e proporcionando um aumento da diferença arteriovenosa. O resultado do treinamento é caracterizado por uma melhora da extração periférica, e pode representar uma diferença de 3 ml de oxigênio para cada 100 ml de sangue, aumentando sua extração de 15 para 18 ml de O_2 para cada 100 ml de sangue.[2]

Redistribuição do fluxo sangüíneo

Para suprir as necessidades energéticas durante os exercícios dinâmicos, ocorre a redistribuição do fluxo sangüíneo para as áreas de maior carência metabólica, sobretudo em relação à elevação da demanda de oxigênio para os músculos esqueléticos. Com o aumento do débito cardíaco durante a atividade física, uma grande porcentagem (80% a 85%) de seu valor total é direcionada aos músculos esqueléticos em contração.[12] Esse aumento de fluxo ocorre em função da ação simpática colinérgica e principalmente pelas ações metabólicas locais, como a redução da pressão parcial de oxigênio, o aumento da osmolaridade e da temperatura, a diminuição do PH e o aumento nas concentrações de potássio, adenosina e óxido nítrico.[13] Nas outras áreas vasculares, o fluxo sangüíneo praticamente não se altera, mesmo com o aumento do débito cardíaco e da pressão de perfusão, já que a resistência vascular local se eleva pela descarga simpática adrenérgica difusa. Durante exercícios intensos, pode-se perceber reduções do fluxo sangüíneo de determinados órgãos, como os situados na região abdominal, em detrimento da maior necessidade energética de músculos mais utilizados durante essas atividades.[2]

Em exercícios isométricos, observa-se o aumento da pressão intramuscular, causado pela contração muscular contínua, resultando em oclusão e interrupção do fluxo sangüíneo local, sendo a atividade muscular mantida pelas fontes anaeróbicas de ATP.[1]

Pressão arterial

A pressão arterial resulta do produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica. A pressão arterial sistólica durante o esforço aumenta de forma proporcional à carga de trabalho e à elevação do débito cardíaco, normalmente não ultrapassando valores de 220 mmHg em pessoas sadias e estabilizando-se durante o estado estável de um exercício submáximo de *endurance*. Já a pressão arterial diastólica deve apresentar manutenção ou queda de seus valores durante o exercício, refletindo a eficiência do mecanismo vasodilatador local dos músculos em atividade, sendo mais eficiente quanto maior a densidade capilar dos músculos esqueléticos.[7,14]

A PA pode apresentar aumento significativo durante o treinamento de força de alta intensidade e ultrapassar 480/350 mmHg.[15] Esse aumento deve-se sobretudo ao aumento da resistência vascular periférica, às descargas aferentes provenientes das terminações nervosas nos músculos e ao aumento da pressão intratorácica causada pela manobra de Valsalva, que comumente acompanha os exercícios isométricos.[1]

Ventilação pulmonar

Conceitos

Os volumes e as capacidades pulmonares, que podem ser determinados pela espirometria (Figura 4), são definidos por:

- Volume corrente: é o volume de gás inspirado ou expirado durante um ciclo respiratório não forçado.
- Volume de reserva inspiratório: é o volume adicional máximo de ar que pode ser inspirado ao final de uma inspiração corrente.
- Volume de reserva expiratório: é o volume adicional máximo de ar que pode ser expirado ao final de uma expiração corrente.
- Capacidade vital: é o volume máximo expirado após uma inspiração máxima; corresponde à soma dos volumes corrente, de reserva inspiratório e de reserva expiratório.
- Capacidade pulmonar total: é o volume total de gás nos pulmões após uma inspiração máxima; corresponde à capacidade vital somada ao volume residual.

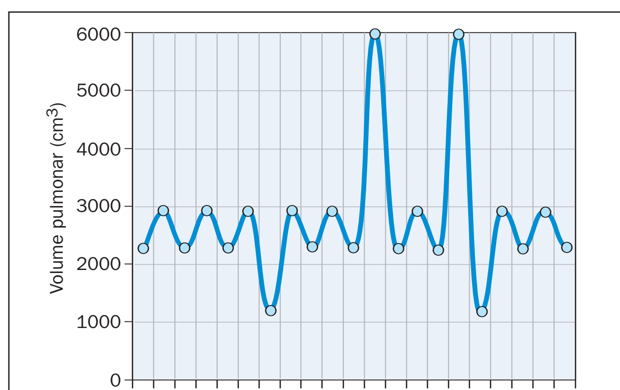


Figura 4. Espirograma: volumes e capacidades pulmonares no repouso.

Durante o esforço, a ventilação pulmonar, que está em torno de 6 a 7 l/min no repouso, pode aumentar até 30 vezes em atletas. O volume corrente também aumenta, passando de 0,5 l para 3 l por incursão respiratória, por causa da utilização dos volumes de reserva inspiratórios e expiratórios, já que a capacidade e a capacidade pulmonar total são mantidas. A freqüência respiratória, que é de cerca de 12 a 15 incursões/minuto no repouso, pode alcançar 40 a 50 em adultos jovens e até 70 em atletas de elite durante exercício máximo.[2,3,7]

Ventilação alveolar

Cerca de 30% do ar correspondente à ventilação pulmonar total não chega a ventilar os alvéolos, pois permanece no nariz, na boca, na traquéia e em outras estruturas do sistema respiratório, não participando das trocas gasosas; é o chamado espaço morto anatômico. A ventilação pulmonar não é distribuída de forma homogênea. Em repouso, os alvéolos dos ápices pulmonares não são totalmente perfundidos, e os capilares basais não são totalmente ventilados, caracterizando o espaço morto fisiológico. Essa deficiência é em parte diminuída durante o esforço. Em indivíduos saudáveis, os espaços mortos anatômico e fisiológico são equivalentes. Já em doentes pulmonares, o fisiológico tende a ser maior.[16]

Difusão dos gases

Para que a troca gasosa ocorra, deve haver necessariamente um gradiente de pressão parcial entre os gases dos dois lados da membrana alvéolo-capilar ou tecidual capilar, respeitando a lei de difusão de Fick. Além disso, o aumento das superfícies de troca durante o exercício aumenta a velocidade de difusão e melhora a relação ventilação-perfusão. Essa capacidade de difusão é aumentada até que a captação máxima de oxigênio seja alcançada.[2]

A quantidade total de oxigênio que passa para o sangue pode aumentar de 250 ml/min no repouso para valores próximos de 6.000 ml/min em indivíduos condicionados durante uma atividade física máxima.[14]

A maioria dos autores não considera a ventilação pulmonar um fator limitante da captação máxima de oxigênio,[17] já que a ventilação máxima atingida no esforço é sempre inferior à ventilação voluntária máxima, aumentando com o treinamento à custa de um maior aproveitamento da reserva ventilatória.[10] Porém, em até 50% dos atletas de *endurance* de elite pode haver diminuição da PO_2 arterial durante o exercício intenso,[18] acarretando em deficiência no transporte de oxigênio ao músculo em atividade. Essa queda na PO_2 provavelmente é causada por limitações da difusão decorrentes do reduzido tempo de permanência das hemácias nos capilares pulmonares por causa dos índices excepcionalmente altos de débito cardíaco nessa população específica.[19]

Já em doentes pulmonares, a ventilação no esforço pode ser fator limitante quando seus valores se aproximam da ventilação voluntária máxima.[2]

Limiar anaeróbico

No início de um teste de cargas crescentes, o consumo de oxigênio aumenta proporcionalmente mais que a ventilação pulmonar em conseqüência da melhora da relação ventilação-perfusão, diminuindo o equivalente ventilatório para o oxigênio, que corresponde à relação entre a ventilação pulmonar e o consumo de oxigênio. Posteriormente, a ventilação pulmonar e o consumo de oxigênio aumentam de forma proporcional, até um nível moderado de exercício. Quando o exercício passa a ser intenso, a ventilação pulmonar apresenta um aumento exponencial em resposta ao excesso de CO_2 produzido pelo tamponamento do ácido láctico, que se forma em razão da aceleração do metabolismo anaeróbico, sendo tamponado pelo bicarbonato de sódio:[1]

Ácido láctico + bicarbonato de sódio → lactato de sódio + água → "CO_2 não-metabólico"

O consumo de oxigênio na intensidade de exercício imediatamente abaixo dessa hiperventilação é chamado de limiar anaeróbico, já que em amostras de sangue coletadas nessa fase observa-se um aumento concomitante na concentração plasmática de lactato. O equivalente ventilatório de oxigênio se eleva por causa do aumento desproporcional da ventilação pulmonar em relação ao consumo de oxigênio, mas o equivalente ventilatório para o CO_2 permanece estável enquanto as reservas de bicarbonato de sódio impedem a queda do pH de forma acentuada. A pressão parcial de CO_2 se mantém, mas a de O_2 alveolar aumenta. Permanecendo o aumento de cargas do exercício, o acúmulo de ácido láctico torna-se superior à capacidade de tampona-

mento, ocorrendo elevação desproporcional da ventilação em relação à produção de CO_2, com conseqüente aumento do equivalente ventilatório para o CO_2. A pressão parcial de CO_2 aumenta e a de O_2 aumenta ainda mais. Essa intensidade de exercício é chamada de ponto de compensação respiratória ou segundo limiar anaeróbico, correspondendo a uma tentativa ventilatória de compensar a acidose metabólica estabelecida.[1]

Bibliografia

1. Ghorayeb N, Dioguardi GS. Tratado de cardiologia do exercício e do esporte. São Paulo: Atheneu, 2007.
2. Ghorayeb N, Barros TL. O exercício: preparação fisiológica, avaliação médica, aspectos especiais e preventivos. São Paulo: Atheneu, 1999.
3. Powers SK, Howley ET. Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 3.ed. São Paulo: Manole, 2000.
4. Meyer RA, Foley JM. Cellular processes integrating the metabolic response to exercise. In: Rowell LB, Shepherd JT (eds.). Handbook of physiology, Section 12, Exercise: Regulation and integration of multiple systems. New York: Oxford University Press, 1996. p.842-69.
5. Wilson DF. Factors affecting the rate and energetics of mitochondrial oxidative phosphorylation. Med Sci Sports Exerc 1994; 26:37-43.
6. Hole J. Human Anatomy and Physiology. Dubuque, IA: Wm. C. Brown., 1993.
7. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercice Physiology. Energy, nutrition and human performance. 3.ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1991.
8. Clausen JP. Effects of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. Physiol Rew 1997; 57(4):779-815.
9. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. Sports Med 2003; 33 (12): 889-919.
10. César MC. Características fisiológicas de corredoras de longas distâncias [tese de mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1997, 111p.
11. Maciel BC, Gallo Jr L, Marin-Neto JA, et al. Autonomic nervous control of the heart during dynamic exercise in normal man. Clin Sci 1986; 71:457-60.
12. Sjogaard G, Sauard G, Juel C. Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue. European Journal of Applied Physiology 1998; 57:327-35.
13. Whipp BJ. The bioenergetic and gas exchange basis of exercise testing. Clinics in Chest Medicine 1994; 15:173-91.
14. Freitas RH. Ergometria: bases fisiológicas e metodologia para prescrição do exercício. Rio de Janeiro: Rubio, 2004.
15. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. Journal of Applied Physiology 1985; 58:785-90.
16. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992, 864 p.
17. Herd J. Cardiovascular response to stress. Physiological Reviews 1991; 71:305-30.
18. Powers S, et al. Incidence of exercise-induced hypoxemia in the elite endurance athlete at sea level. European Journal of Applied Physiology 1988; 58:298-302.
19. Dempsey J, Powers S, Gledhill. Cardiovascular and pulmonary adaptation to physical activity. In: Bouchard et al. Exercise, fitness, and health: A consensus of current knowledge. Champaign, IL: Human Kinetics, 1990; 205-16.

Capítulo 15

Morte Súbita Cardíaca em Atletas

Ricardo Contesini Francisco
Nabil Ghorayeb
Giuseppe S. Dioguardi
Michel Batlouni

Pontos-chave

- Morte súbita cardíaca é usualmente definida como evento natural inesperado, não-traumático, de evolução rápida, com parada cardiorrespiratória e morte, desde instantânea até seis horas após o início dos sintomas e. Quando relacionada ao esporte, é a que ocorre durante a atividade física ou até 24 horas após seu término.
- Em atletas acima de 35 anos, a freqüência de morte súbita cardíaca relacionada ao exercício é significativamente maior (1:15.000 a 1:50.000/ano), principalmente decorrente de doença arterial coronária.
- A cardiomiopatia hipertrófica é a causa mais comum de morte súbita cardíaca em atletas, correspondendo a aproximadamente um terço dos casos.
- O aumento da espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo pode ocorrer fisiologicamente em atletas, em conseqüência do treinamento físico intensivo e prolongado, porém em geral não ultrapassa 12 a 13 mm, enquanto na cardiomiopatia hipertrófica é comumente > 15 mm.
- Em atletas com cardiomiopatia hipertrófica, com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, a participação em esportes competitivos deve ser proibida, especialmente se apresentarem fatores de risco para morte súbita.
- A síndrome do QT longo é caracterizada por prolongamento do segmento QT > 420/440 ms, devendo ser diagnosticada em eletrocardiogramas de atletas, que serão classificados como não elegíveis para atividade física, pois apresentam alto potencial arritmogênico e de letalidade.
- *Commotio cordis* ou concussão cardíaca é das mais freqüentes causas de morte súbita em atletas, resultando de um golpe ou trauma aparentemente inocente, não penetrante no tórax, que desencadeia fibrilação ventricular na ausência de cardiopatia subjacente, e de lesão estrutural da parede torácica e do próprio coração.

Introdução

A morte súbita de atletas durante competição esportiva é evento raro, porém dramático e trágico, e impacta a família, o meio esportivo e a comunidade. Repercute de modo intenso na mídia médica e leiga, pois presumivelmente atletas têm saúde privilegiada e condicionamento físico excelente. A morte de um atleta jovem seria um fato novo a ser investigado que poderia ter sido evitado?

Morte súbita cardíaca é, em geral, definida como evento natural inesperado, não traumático, de evolução rápida, com parada cardiorrespiratória, perda de consciência e morte, desde instantânea até seis horas do início dos sintomas.[1] Relacionada ao esporte, ocorre durante a atividade física ou até 24 horas após seu término. Na grande maioria dos casos (85%), as causas são cardíacas e seu mecanismo básico é a fibrilação ventricular.[1-4]

Os benefícios da atividade física regular e moderada na manutenção da saúde e melhora da qualidade de vida, na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, bem como na redução da mortalidade cardíaca, estão bem estabelecidos. Indivíduos sedentários têm maior risco de morte súbita em comparação aos que praticam atividade física regularmente. O benefício é crescente em relação à freqüência semanal dos exercícios. Por outro lado, entretanto, formas vigorosas

de atividade física associam-se com risco sete vezes maior de morte súbita na população geral.[3]

A preocupação em compreender as causas da morte súbita em atletas despertou grande interesse em diferenciar as alterações fisiológicas do "coração de atleta" das doenças cardiovasculares, estruturais ou não, responsáveis pelo evento, bem como em desenvolver estratégias de avaliação pré-participação e formular critérios para desqualificação.[4]

A estratégia para diminuir o risco da morte súbita cardíaca na atividade esportiva é o exame médico pré-participação, com ênfase para o aparelho cardiovascular, para atletas de qualquer idade. As avaliações têm um viés, que é o interesse primordial em conhecer apenas o estado atlético e os limites fisiológicos, pouco valorizando o aparelho cardiovascular.

Epidemiologia

A incidência da morte súbita cardíaca em atletas jovens não é conhecida com precisão. As estimativas propostas variam amplamente com a idade do atleta, a amostra populacional, o esporte considerado e, ainda, com a definição de morte súbita cardíaca utilizada.[1] Pesquisa sobre morte súbita não traumática durante atividade esportiva, em atletas jovens, colegiais e universitários, mostrou incidência anual de 0,75:100.000 no sexo masculino e 0,13:100.000 no sexo feminino.[1] Maron et al.[5] relataram incidência anual de morte súbita devida à doença cardiovascular não diagnosticada previamente em cerca de 1:200.000 atletas colegiais participantes de esportes competitivos organizados. Em atletas acima de 35 anos, a freqüência de morte súbita cardíaca relacionada ao exercício é significantemente maior (1:15.000 a 1:50.000/ano), principalmente em decorrência de doença arterial coronária. Em maratonistas com idade média de 37 anos, a morte súbita cardíaca foi estimada em 1:50.000/ano.[6]

Na região de Veneto, na Itália, observou-se, após seguimento de 21 anos, mortalidade súbita anual de 1:100.000 na população geral (12 a 35 anos), de 2,3:100.000 em atletas e de 0,9:100.000 em não atletas.[7] O risco dos atletas diminui com a freqüência da atividade física, sendo quatro vezes menor em atletas que realizam atividade cinco vezes por semana. No entanto, o risco aumenta em atividades físicas vigorosas, o que não ocorre em atividades moderadas.

A morte súbita cardíaca é mais comum em atletas do sexo masculino, na proporção de 9:1, provavelmente por causa da baixa participação de mulheres em determinados esportes.[1] A morte súbita por doenças cardiovasculares ocorre em uma grande variedade de esportes, mas tem sido relatada mais comumente entre jogadores de bola-ao-cesto e de futebol.[3,8]

Na seção médica de cardiologia do esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), foi realizada uma pesquisa com 700 crianças de 7 a 14 anos de idade, iniciantes de esportes em clubes paulistas, e que constou de anamnese e exame físico apresentando anormalidades cardiológicas em 147 crianças (21%), assim distribuídas: sopro sistólico de caráter funcional (67%), arritmias diversas (45,5%), prolapso mitral sem sopro (27%), estenose aórtica congênita (3,4%), comunicação interatrial (1,3%), estenose pulmonar valvar e hipertensão arterial sistêmica (0,7% em cada).[10]

Fisiopatologia

Segundo Bayes de Luna,[9] "quando ocorrer uma morte súbita temos que supor que existe algum problema, pois é muito difícil o desencadeamento de fibrilação ventricular em coração são".

A taquicardia ventricular é responsável por 80% dos casos de morte súbita cardíaca, sendo bradicardia ou assistolia responsável pelo restante. As arritmias são desencadeadas pela presença de substratos morfológicos, dos quais se destacam fibrose e necrose miocárdica, hipertrofia e alteração estrutural das fibras. A ativação desses mecanismos necessita de fatores funcionais que irão atuar como "gatilhos", entre eles: distúrbios eletrolíticos, hemodinâmicos, descargas catecolaminérgicas etc.

Dessa forma, a morte súbita pode ocorrer tanto em corações estruturalmente normais quanto em comprometidos. A importante redução do débito cardíaco é o desfecho de qualquer mecanismo gerador do evento, evoluindo com diminuição do fluxo sangüíneo cerebral e perda de consciência, podendo ser secundários a isquemia do miocárdio ou arritmias.

No período pós-exercício imediato enquanto a vasodilatação arterial ainda persiste, a cessação súbita do exercício favorece a ocorrência de síncopes, arritmias e parada cardíaca imediatamente após seu término.

Os fatores fisiopatológicos propostos que podem conduzir à ativação de eventos ou a miocárdio suscetível, durante o exercício físico, são: elevada demanda miocárdica de oxigênio e redução simultânea da diástole e do tempo de perfusão coronária; alteração do tônus simpático e parassimpático; liberação de tromboxano A2 e outros vasos constritores coronários; hipercoagulabilidade sangüínea; acidose láctica e alterações eletrolíticas intra e extracelulares; concentrações elevadas de ácidos graxos livres; excessiva elevação da temperatura corpórea.[10]

Fatores de risco

São os fatores que interagem com o coração e que podem induzir miocárdio eletricamente instável gerando taquiarritmia maligna, quase sempre fatal. Entre esses fatores, incluem-se:

- Substrato estrutural miocárdico: cardiomiopatias genético-familiares e infecciosas, doença arterial coronária e valvopatias;
- Fatores agudos ou transitórios (gatilhos): neuroendócrinos, drogas e outras substâncias tóxicas, distúrbios eletrolíticos, isquemia/perfusão e alterações hemodinâmicas;
- Mecanismos das arritmias: reentrada, hiperautomatismo, bloqueio/desacoplamento celular, atividade deflagrada;
- Arritmias finais: taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, dissociação eletromecânica e assistolia.[10,11]

Etiologia

Embora morte súbita durante atividade física possa ser de origem não cardíaca, a grande maioria dos atletas que morrem subitamente apresenta cardiopatia à necrópsia. As cardiopatias constituem a principal causa de morte súbita em atletas e habitualmente são diagnosticáveis em avaliação pré-participação adequada. Didaticamente, as causas podem ser classificadas em primárias, com ou sem cardiopatia estrutural, e secundárias (Tabela I).

Além dessas causas, a ruptura de aneurisma de artéria cerebral, a lesão estrutural miocárdica traumática, a rabdomiólise e as crises de células falciformes devem ser lembradas.

Em uma grande pesquisa sobre necrópsia envolvendo 387 atletas jovens dos Estados Unidos que tiveram morte súbita, a cardiomiopatia hipertrófica foi a causa mais comum, seguida da *commotio cordis* e das anomalias congênitas das artérias coronárias (Tabela II).[9]

Tabela I. Causas de morte súbita cardíaca em atletas[10]

Causas primárias
Com cardiopatia estrutural
• Cardiomiopatia hipertrófica
• Hipertrofia ventricular esquerda idiopática
• Cardiomiopatia dilatada (doença de Chagas)
• Miocardites
• Anomalias congênitas das artérias coronárias (jovens)
• Doença aterosclerótica coronária (> 35 anos)
• Estenose aórtica
• Prolapso valvular mitral com degeneração mixomatosa
• Síndrome de Marfan (ruptura da aorta)
• Cardiomiopatia (displasia) arritmogênica do ventrículo direito
Sem cardiopatia estrutural
• Síndrome de pré-excitação (Wolff-Parkinson-White)
• Taquicardia ventricular idiopática monomórfica
• Doenças dos canais iônicos
- Síndrome do QT longo (canais de Na^+ e K^+)
- Síndrome do QT longo muito curto (canais de K^+)
- Síndrome de Brugada (canais de Na^+)
• Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (canais rianódicos, RyR_2).
Causas secundárias
Commotio cordis (concussão cardíaca)
Insolação – hipertermia
Distúrbios hidroeletrolíticos
Exacerbação de asma brônquica
Cocaína (espasmo coronário)
Cardiotoxicidade
• Anabolizantes – catecolaminas
• Hormônio do crescimento
• Outras drogas ilícitas

Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica é a causa mais comum de morte súbita cardíaca em atletas, correspondendo a aproximadamente um terço dos casos.[13] É definida como hipertrofia ventricular de caráter assimétrico ou não, na ausência de uma causa cardíaca ou sistêmica. Afeta cerca de 0,2% (1:500 indivíduos) da população geral, é herdada de forma autossômica dominante, com acentuada heterogeneidade genética, clínica e morfológica. Foram observadas desordens em pelo menos quatro proteínas contráteis: β-miosina de cadeia pesada, troponina cardíaca, α-tropomiosina e miosina C.

A evolução da cardiomiopatia hipertrófica é variável. Alguns indivíduos podem permanecer assintomáticos durante quase toda a vida, enquanto outros apresentam angina, arritmias, dispnéia, insuficiência cardíaca, síncope e morte prematura. Morte súbita com ou sem sintomas prévios é mais comum entre os 10 e 30 anos e ocorre freqüentemente durante períodos de exercício vigoroso.

O achado eletrocardiográfico clássico é a hipertrofia ventricular esquerda com alterações da repolarização ventricular, ou padrão de pseudo-infarto do miocárdio. O ecocardiograma mostra hipertrofia ventricular esquerda assimétrica, com tamanho normal da cavidade do ventrículo esquerdo e aumento do átrio esquerdo. A cardiomiopatia hipertrófica pode apresentar-se em forma obstrutiva ou não, esta última muito mais comum. Algumas características, como sopro de ejeção sistólico, movimento anterior sistólico da valva mitral ou fechamento prematuro da valva aórtica, estão associadas à obstrução dinâmica.

O aumento da espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo pode ocorrer fisiologicamente em atletas, em conseqüência do treinamento fí-

Tabela II. Causas de morte súbita em 387 atletas[13]

Causa	Número de atletas	Porcentagem
Cardiomiopatia hipertrófica	102	26,4
Commotio cordis	77	19,9
Anomalias congênitas das coronárias	53	13,7
HVE de causa indeterminada	29	7,5
Miocardite	20	5,2
Ruptura do aneurisma da aorta (síndrome de Marfan)	12	3,1
Displasia arritmogênica do ventrículo direito	11	2,8
Ponte miocárdica	11	2,8
Estenose aórtica valvar	10	2,6
Doença aterosclerótica coronariana	10	2,6
Cardiomiopatia dilatada	9	2,3
Degeneração mixomatosa da valva mitral	9	2,3
Asma exacerbada	8	2,1
Insolação	6	1,6
Drogas ilícitas	4	1,0
Outras causas cardiovasculares	4	1,0
Síndrome do QT longo	3	0,8
Sarcoidose cardíaca	3	0,8
Lesão cardíaca estrutural traumática	3	0,8
Ruptura de aneurisma cerebral	3	0,8

sico intensivo e prolongado, mas em geral não ultrapassa 12 a 13 mm, enquanto na cardiomiopatia hipertrófica é comumente > 15 mm (Figura 1).

A espessura parietal do ventrículo esquerdo de 13 a 15 mm representa a zona cinzenta, por vezes associada a incerteza diagnóstica, em especial na ausência de obstrução. As características expostas na Tabela III contribuem para distinguir a hipertrofia ventricular esquerda fisiológica do atleta daquela da cardiomiopatia hipertrófica. Excepcionalmente, persistindo dúvida, pode-se recorrer à ressonância magnética, que permite visibilizar a natureza da movimentação e da contração das fibras miocárdicas, bem como sua arquitetura e suas características histológicas.

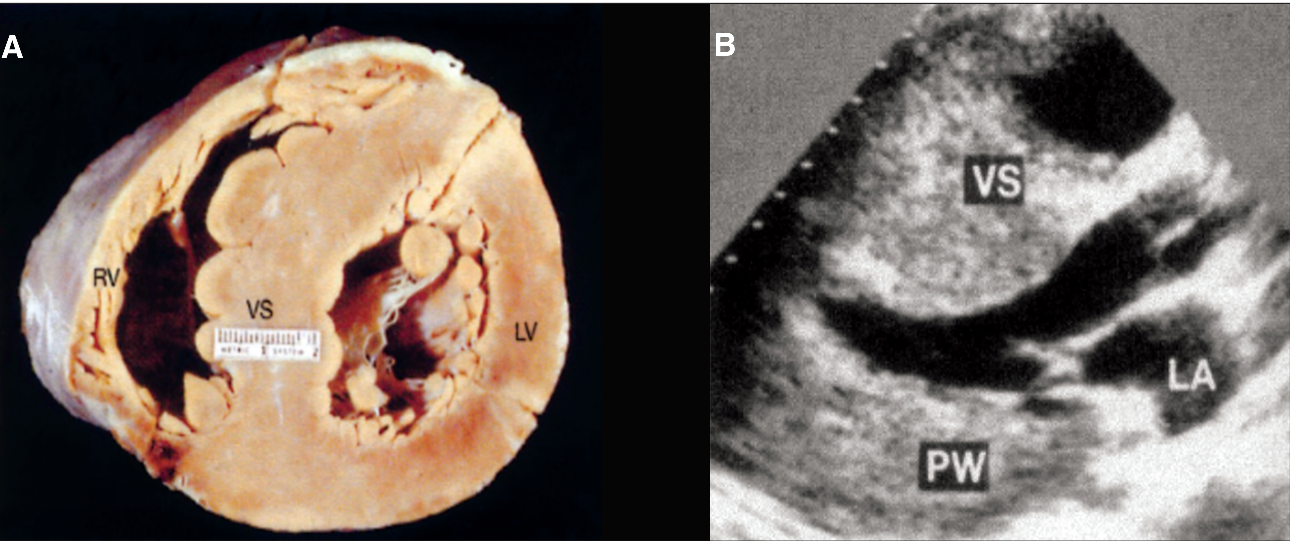


Figura 1. Ilustração anatomopatológica (A) e ecocardiográfica (B) de cardiomiopatia hipertrófica.[10]

Tabela III. Características da hipertrofia ventricular esquerda na cardiomiopatia hipertrófica e em atletas[10]

Variável	Cardiomiopatia hipertrófica	HVE atleta
História familiar	+	–
Dimensão VE (mm)	< 45	> 55
SIV e PPVE (mm)	> 15	13
Relação SIV/PPVE	> 1,5	< 1,5
Movimento sistólico anterior VM	+	–
Função diastólica VE	Alterada	Normal
Teste ergométrico	Resposta isquêmica	Normal
RM (movimento/contração)	Alterada	Normal
Redução da HVE com descondicionamento	Não	Sim

HVE: hipertrofia ventricular esquerda; PP: parede posterior; SIV: septo interventricular; VE: ventrículo esquerdo; VM: válvula mitral.

A morte súbita cardíaca em atletas com cardiomiopatia hipertrófica é provavelmente devida a taquicardia ventricular reentrante sustentada, conseqüente a substrato miocárdico alterado, com arquitetura desorganizada e fibrose reparadora, resultante de anormalidades microvasculares e isquemia miocárdica.[11] Em geral, esse evento ocorre durante atividade física intensa.

Em atletas com cardiomiopatia hipertrófica, com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, a participação em esportes competitivos deve ser proibida, especialmente se eles apresentarem os fatores de risco assinalados na Tabela IV.

Tabela IV. Fatores de risco para morte súbita cardíaca em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica[14]

- Histórico familiar de MSC devida a MCH, sobretudo em idade ≤ 40 anos
- Taquicardia ventricular, sustentada ou não
- Síncope ou outros episódios relevantes de comprometimento da consciência
- Átrio esquerdo > 50 mm
- Fibrilação atrial paroxística
- Evidência de perfusão miocárdica anormal
- Gradiente dinâmico da via de saída do VE > 50 mmHg
- Fibrilação atrial paroxística

MCH: cardiomiopatia hipertrófica; MSC: morte súbita cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

A hipertrofia ventricular esquerda idiopática é responsável por cerca de 10% das mortes súbitas cardíacas em atletas. Não se sabe ainda se se trata de entidade distinta ou de subgrupo de cardiomiopatia hipertrófica. A cardiomiopatia dilatada é causa de morte súbita cardíaca em atletas em cerca de 3% dos casos.

Cardiomiopatia chagásica

Os dados relacionados à morte súbita em atletas e à doença de Chagas são relativamente escassos. A mortalidade por essa doença ainda é muito alta em nosso país e relaciona-se a presença de cardiomiopatias. No Brasil, reações sorológicas para diagnóstico da doença devem ser realizadas rotineiramente, sobretudo em indivíduos de áreas endêmicas, ou que apresentem distúrbio de condução intraventricular. A presença de anormalidades clínicas, radiográficas e eletrocardiográficas é condição para desqualificação do atleta para a prática esportiva competitiva. Na forma crônica denominada indeterminada, isto é, sem alterações clínicas ou de exames complementares, não são obrigatórias restrições acentuadas da atividade física. Entretanto, com os conhecimentos atuais, não é possível estratificar riscos e estabelecer limites seguros de intensidade da prática esportiva para proteção e segurança do atleta com essa forma da doença.[15,16] Dessa forma, tem-se procurado identificar fatores de risco para morte súbita nessa patologia. Alterações como pré-síncope e síncope, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares complexas, não sustentadas e sustentadas, bradiarritmias severas e parada cardíaca prévia foram identificadas como preditores de risco de morte súbita.

Miocardites

A real incidência das miocardites como causa de morte súbita em atletas não é conhecida, admitindo-se que se situe em torno de 5%. Em geral, causada por agentes virais (sobretudo coxsackie B8) e mediada imunologicamente, provoca lesão inflamatória no miocárdio. O diagnóstico deve ser suspeitado em atletas que apresentem fadiga, dispnéia de esforço, palpitações, síncope ou sinais de disfunção ventricular esquerda. Na presença ou ausência de sintomas, alterações eletrocar-

diográficas, como bloqueios cardíacos e arritmias ventriculares, deve-se sugerir a pesquisa diagnóstica, inclusive com biópsia endomiocárdica quando necessário.[21] Atletas com miocardite diagnosticada ou suspeitada devem ser afastados de todos os esportes competitivos por seis meses ao menos. Somente após a normalização da função ventricular esquerda e das dimensões cardíacas e o desaparecimento das arritmias e alterações da repolarização ventricular pode ser permitido o retorno às atividades esportivas.

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia ou cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é uma doença miocárdica caracterizada por anormalidades estruturais do ventrículo direito, devido à progressiva substituição, difusa ou segmentar, do miocárdio por fibrose e/ou tecido adiposo, manifestando-se por meio de arritmias e morte súbita, principalmente em jovens e atletas (Figura 2).[10]

É causa relativamente incomum de morte súbita cardíaca em atletas, muitas vezes sendo a primeira manifestação da doença.[10]

A DAVD é freqüentemente assintomática, porém pode apresentar-se com palpitações, arritmias e síncope. No eletrocardiograma, observam-se ondas epsilon ou alargadas (> 110 ms) do complexo QRS em precordiais direitas e ondas T invertidas nessas derivações, na ausência de bloqueio do ramo direito (Figura 3).

O VE pode ser acometido em 76% dos casos, o que acarreta piora da cardiomiopatia, arritmias, infiltrado inflamatório e insuficiência cardíaca congestiva.

Em atletas, principalmente de elite, ocorre maior distensão das fibras miocárdicas com aumento da tensão interna do VD. Dessa forma, pode ocorrer lesão dos miócitos e, em razão de predisposição genética, substituição por tecido gorduroso ou fibrogorduroso agravando a progressão da DAVD.

Pacientes com DAVD, durante a atividade física, apresentam descarga adrenérgica com aumento de pressão arterial sistêmica e freqüência cardíaca, podendo induzir o aparecimento de arritmias. Indivíduos com DAVD não devem participar de esportes de alta ou média intensidade.[10,14]

Origem anômala das artérias coronárias

A origem anômala das artérias coronárias no seio aórtico constitui a terceira causa de morte súbita cardíaca em atletas.[13] A mais comum dessas condições é a origem anômala da artéria coronária esquerda do seio de Valsalva direito[5,10,12] e uma artéria coronária direita aberrante que se origina do seio de Valsalva esquerdo (Figura 4). Essas anomalias podem não desencadear sintomas ou alterações eletrocardiográficas, tanto em repouso como durante exercício, porque a isquemia miocárdica é episódica, e podem passar despercebidas.[10]

A probabilidade de coronária anômala deve ser considerada em atleta jovem que apresente fadiga, dor precordial ou síncope, especialmente quando desencadeadas pelo exercício.[27] O teste ergométrico pode sugerir a presença, e a ecocardiografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem identificar a existência dessa anomalia.[23,28] A cinecoronariografia estabelece a configuração anatômica precisa. A correção cirúrgica – reimplante ou enxerto coronário – restaura o fluxo coronário.[10]

Os mecanismos de isquemia mais prováveis incluem a dobra em ângulo agudo na origem da artéria coronária, ou a compressão da artéria anômala entre a aorta e o tronco da artéria pulmonar, durante o exercício. A prática de esportes competitivos deve ser proibida nessa anomalia.

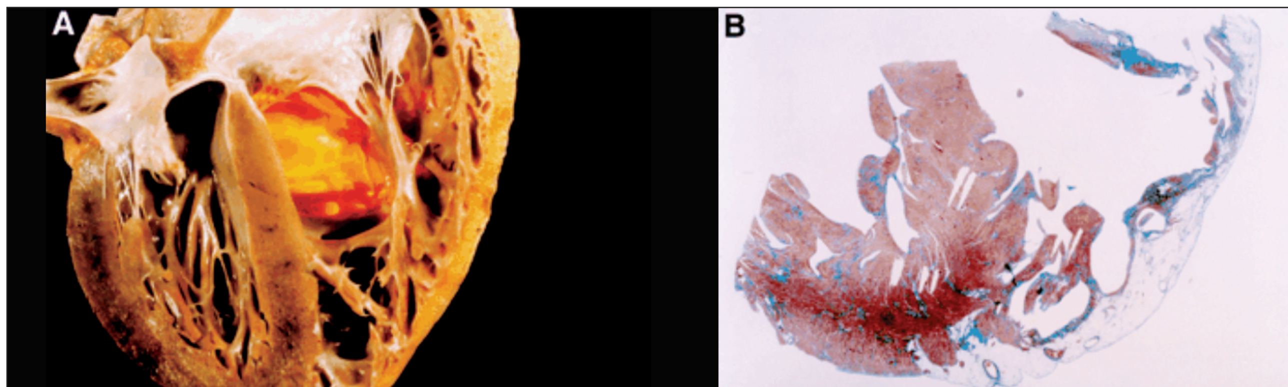


Figura 2. A: displasia (cardiomiopatia) arritmogênica do ventrículo direito; B: fibrose e acúmulo de tecido adiposo no ventrículo direito. Figura retirada de Nava A, Rossi L, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia. Amsterdam: Elsevier, 1997.

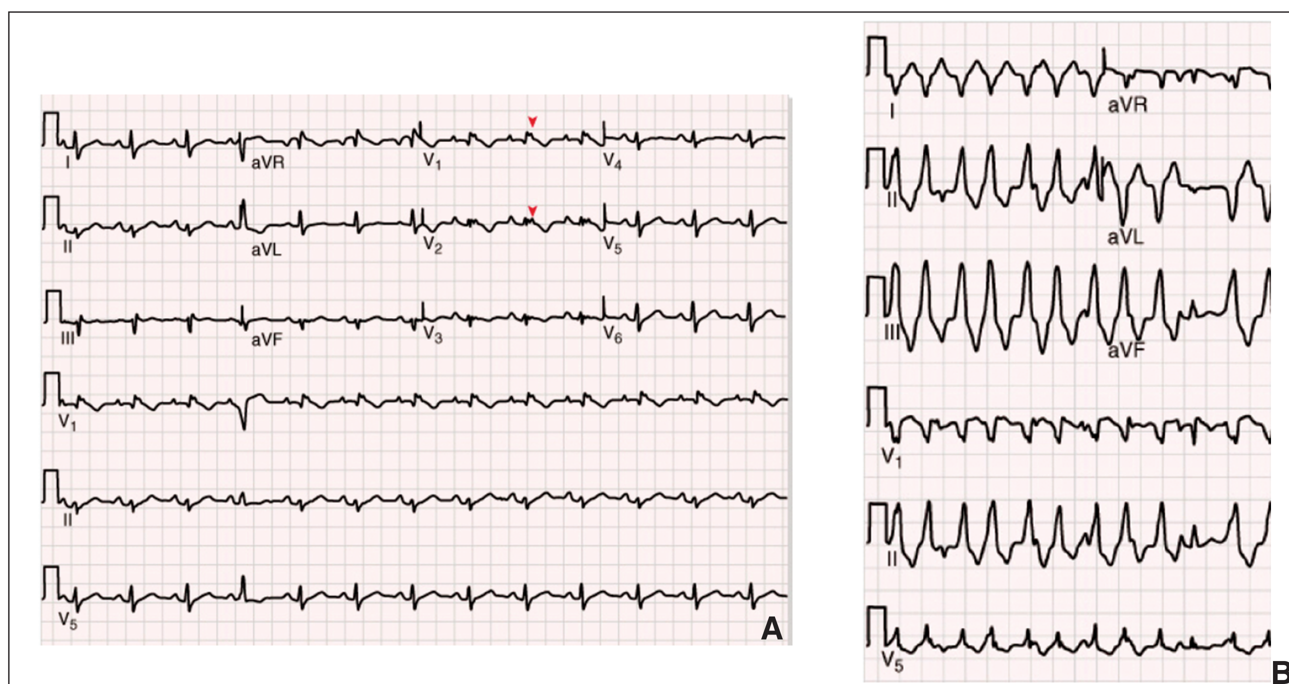


Figura 3. A: ECG de indivíduo com displasia arritmogênica do ventrículo direito. Ritmo sinusal e ondas epsilon (seta) em precordiais direitas; B: taquicardia ventricular no mesmo paciente.

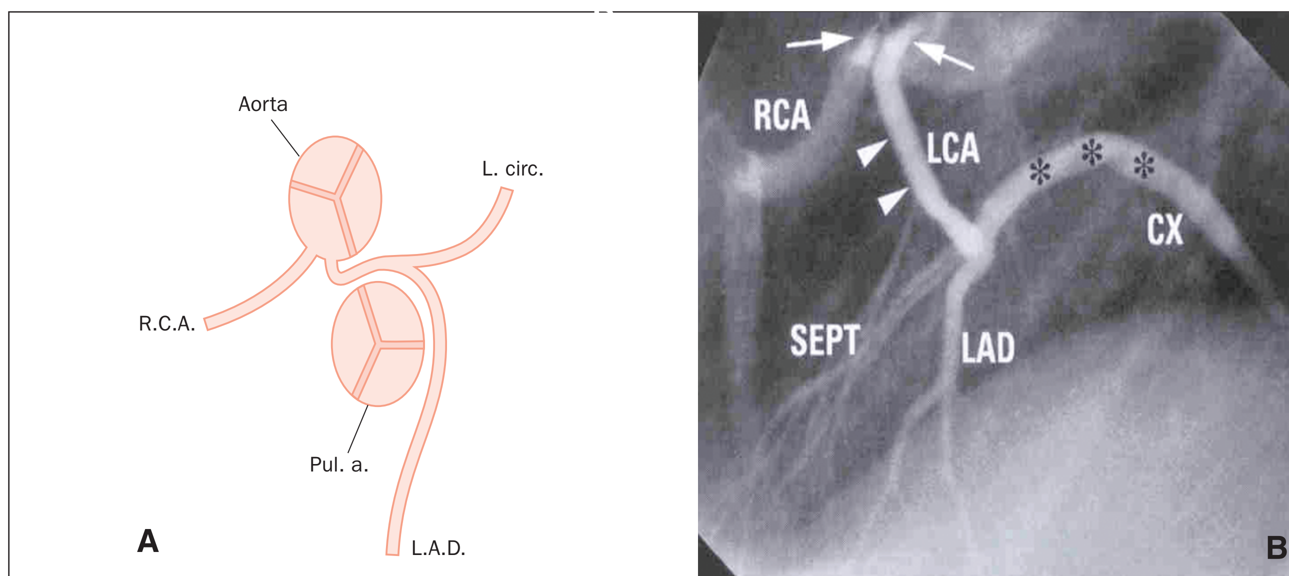


Figura 4. Ilustração (A) e angiografia (B) demonstrando origem da coronária esquerda do seio de Valsalva.

Ponte miocárdica

A ponte miocárdica, representada por segmentos curtos da artéria descendente anterior com trajeto intramiocárdico, é ocasionalmente a única anormalidade encontrada à necrópsia em atletas jovens que tiveram morte súbita.[10,17] O significado clínico e prognóstico da ponte miocárdica não está ainda esclarecido, e seu papel no desencadeamento da morte súbita em atletas é discutível. Especula-se que a ponte miocárdica possa provocar estenose coronária crítica durante a sístole e compressão diastólica residual durante o esforço inten-

sivo e a taquicardia acentuada, resultando em isquemia miocárdica e aumento do risco de parada cardíaca. Entretanto, estudos de necrópsia também documentaram ponte miocárdica em indivíduos que não faleceram subitamente.

Doença arterial coronária

A doença arterial coronária (DAC) aterosclerótica é a principal causa de morte súbita durante exercício em atletas com idade acima de 35 anos, porém rara em indivíduos mais jovens.[10,12] Fatores de risco, como LDL-colesterol alto, HDL-colesterol baixo, tabagismo, hipertensão, diabete e, sobretudo, história familiar de DAC prematura, são fatores de risco para eventos isquêmicos em atletas, especialmente após os 35 anos de idade.

O teste ergométrico é essencial para a elegibilidade de atletas de alto e moderado risco por causa da alta incidência de arritmias precedendo o evento de morte súbita.[10] Vários mecanismos podem contribuir como gatilho para infarto agudo do miocárdio e morte durante a atividade física; entre eles: ruptura da placa e trombose coronária, contração de placa não complacente induzindo ruptura, alterações no contorno epicárdico das placas coronárias; aumento das forças de cisalhamento, aumento da agregação plaquetária induzida por catecolamina e espasmo coronário.

O mecanismo presumível da morte súbita por DAC é o desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas, geralmente fibrilação ventricular, precipitada pela isquemia decorrente de oclusão coronária aguda.

Indivíduos com atividade física irregular que são submetidos a exercícios físicos vigorosos apresentam risco elevado de evento fatal (cinco a sete vezes). É importante ressaltar que os exercícios de moderada intensidade realizados freqüentemente reduzem o risco de eventos coronários.[10]

Esportes competitivos de alta intensidade devem ser proibidos em atletas com cardiopatia isquêmica, independentemente da presença de sintomas e história de infarto miocárdico prévio, ou que tenham sido submetidos a procedimento intervencionista ou de revascularização miocárdica.[3,10,14,16]

Estenose aórtica

A estenose aórtica valvar é causa incomum de morte súbita cardíaca em atletas jovens, responsável por 2,6% dos casos em uma série.[13] Há três causas etiológicas mais freqüentes: reumática, congênita, por calcificação ou degenerativa. Na atualidade, as recomendações para elegibilidade resumem-se em:[10]

- Leve: gradiente VE/Ao < 20 mmHg, assintomáticos com ECG normal. São elegíveis para esportes competitivos.[14]
- Moderado: gradiente VE/Ao 21 a 49 mmHg, assintomáticos sem hipertrofia ventricular esquerda no ECG e no ecocardiograma, teste ergométrico sem evidenciar arritmias ou isquemia. São elegíveis para atividade leve ou moderada.
- Grave: gradiente VE/Ao acima de 50 mmHg ou sintomáticos com qualquer gradiente. Não são elegíveis para qualquer atividade física.
- Após correção cirúrgica ou valvuloplastia por balão: com estenose leve, moderada ou severa residual, devem seguir os critérios definidos anteriormente.[10]

Prolapso valvular mitral

A prevalência de PVM na população geral gira em torno de 5% a 10%. As manifestações mais freqüentemente presentes são palpitações, tonturas, hipotensão postural, síncopes, dores precordiais atípicas e arritmias supraventriculares. Entretanto, em atletas, o evento de morte súbita cardíaca é raro.

Caracteriza-se clinicamente por estalido mesossistólico, com ou sem sopro telessistólico, no foco mitral. No ecocardiograma, caracteriza-se por protusão sistólica dos folhetos da valva mitral no átrio esquerdo. Atletas com prolapso valvular mitral assintomáticos e sem características de alto risco podem participar de todos os esportes competitivos, enquanto os que apresentam tais características devem ser limitados a exercícios leves apenas (Tabela V).[10,14]

Tabela V. Características de alto risco associadas com prolapso valvular mitral
História familiar de morte súbita cardíaca em associação com PVM
Repolarização mitral moderada a grave (degeneração mixomatosa)
Taquiarritmias, supraventriculares ou ventriculares, sustentadas ou não, acentuadas pelo exercício
Síncope arritmogênica
Evento embólico prévio

Síndrome de Marfan[10,18]

A síndrome de Marfan é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada por *arachnodactilia*, estatura alta, peito escavado, sifoescoliose e descolação lenticular. As manifestações cardiovasculares são: prolapso de válvula mitral e dilatação aórtica, sendo esta responsável pela maioria dos casos de ruptura ou dissecção aórtica em atletas jovens, resultando em morte súbita nessa população.

Os objetivos primários do manejo da síndrome de Marfan são: detectar precocemente as alterações cardiovasculares, reduzir o estresse repetido na base da aorta dilatada e reduzir a chance de eventos traumáticos.

Os critérios de elegibilidade de atletas com síndrome de Marfan foram estabelecidos, sendo:

- Atletas sem história familiar de morte súbita e sem evidência de dilatação ou ruptura da válvula mitral ou aórtica são elegíveis para atividades estáticas de baixa a moderada e/ou dinâmica de baixa intensidade. O acompanhamento deve ser semestral com ecocardiograma.
- Atletas com dilatação da válvula aórtica podem participar de esportes competitivos de baixa intensidade.
- Atletas com síndrome de Marfan não devem participar de esportes de contato com risco de colisão corporal.

Arritmias e distúrbios de condução

As arritmias fazem parte do diagnóstico diferencial de morte súbita em atletas. O evento final dessas arritmias são as taquiarritmias ventriculares, podendo ocorrer mesmo em corações sem cardiopatia estrutural, entre elas síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), taquicardia ventricular idiopática monomórfica, síndrome do QT longo congênito, síndrome do QT muito curto, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

A síndrome de WPW desencadeia arritmias supraventriculares que podem eventualmente degenerar em fibrilação ventricular e parada cardiorrespiratória. A incidência aproximada é de 0,3% em atletas[10,14] e resulta de via acessória entre o átrio e o ventrículo.[49]

Em presença de condução anterógrada pela via acessória, o eletrocardiograma mostra intervalo PR curto com onda delta e condução de arritmias em velocidade suprafisiológica (> 300 ciclos/min) (Figura 5).

A avaliação eletrofisiológica tem sido proposta como meio de estratificação do risco em atletas sob treinamento. Os critérios de baixo risco são: presença de uma única via acessória, período refratário anterógrado da via > 350 ms e, em caso de indução de fibrilação atrial, intervalo RR com morfologia de pré-excitação máxima > 350 ms. Por outro lado, são considerados de alto risco para complicações arritmogênicas indivíduos sintomáticos, com taquicardia paroxística supraventricular ou fibrilação atrial previamente documentada, história de síncope, presença de mais de uma via acessória ao mapeamento eletrofisiológico, período refratário anterógrado da via < 350 ms e intervalo RR com máxima pré-excitação < 250 ms.[37]

As recomendações para elegibilidade são:

- Atletas sem doença estrutural cardíaca e sem história de palpitação são elegíveis para atividades esportivas competitivas.
- Atletas sintomáticos ou com arritmia documentada são inelegíveis para atividade física, devendo ser encaminhados ao estudo eletrofisiológico para provável ablação.

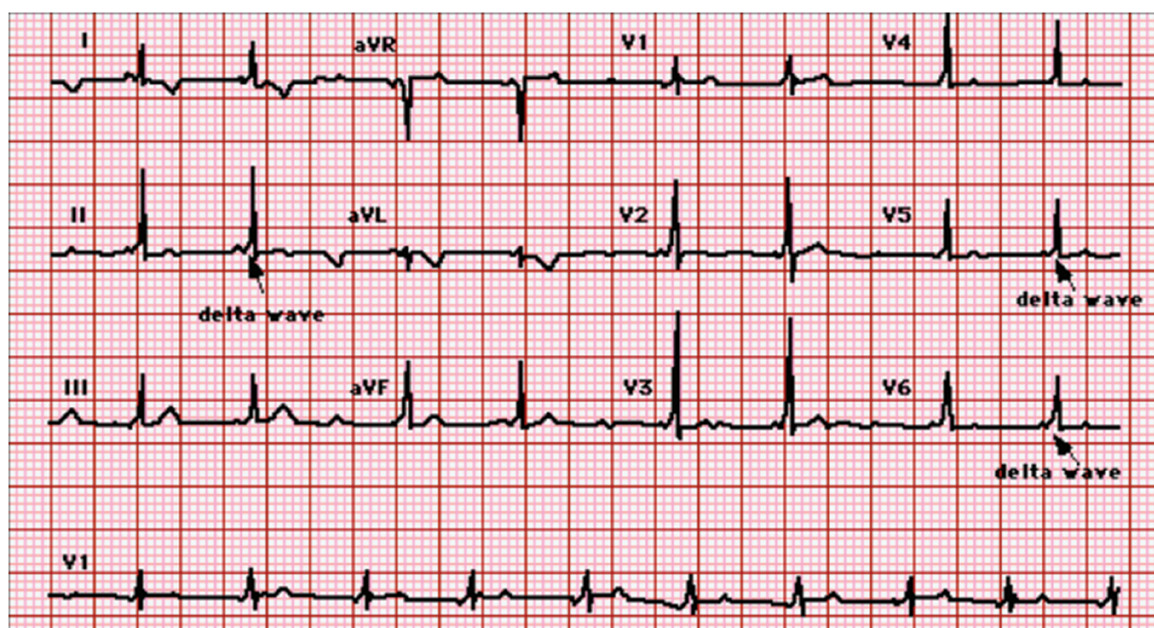


Figura 5. ECG de repouso de atleta com síndrome de Wolff-Parkinson-White.

- Após ablação por radiofreqüência, tornam-se elegíveis após seis meses, devendo permanecer assintomáticos e sem novos episódios arrítmicos documentados.

A síndrome do QT longo é caracterizada por prolongamento do segmento QT > 420/440 ms, devendo ser diagnosticada em eletrocardiogramas de pré-elegibilidade em atletas, pois apresenta alto potencial arritmogênico e de letalidade.

O exame físico detalhado associado a genotipagem é essencial para diagnóstico, acompanhamento e elegibilidade desses atletas, apesar de ser uma condição rara. Fatores exógenos podem ser uma das etiologias do prolongamento do intervalo QT, assim como uso de antiarrítmicos, hipotensores, distúrbios eletrolíticos e metabólicos e presença de outros distúrbios de condução, como bloqueios atrioventriculares.

Atletas com síndrome do QT longo não são elegíveis para atividade física.

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica é forma rara de taquicardia ventricular, que está relacionada com a prática de atividade física. Os atletas são vulneráveis a taquicardia ou fibrilação ventricular durante a prática esportiva. Indivíduos sintomáticos têm prognóstico ruim, a menos que tratados com implante de conversor-desfibrilador automático, e não devem praticar esportes.[10,14]

A síndrome de Brugada[20] é uma síndrome genética rara que acomete preferencialmente homens. Caracteriza-se eletrocardiograficamente por apresentar bloqueio de ramo direito e elevação do segmento ST em V1 a V3, com ondas T com freqüência negativa (Figura 6), sem evidência de cardiopatia.[10]

A presença da síndrome é o marcador de arritmias malignas (fibrilação ventricular). A morte pode ocorrer durante a atividade física, mesmo leve, ou durante o sono. O único tratamento eficaz é o implante de cardioversor-desfibrilador automático.

Commotio cordis

Commotio cordis ou concussão cardíaca é uma das mais freqüentes causas de morte súbita em atletas.[10] Resulta de um golpe ou trauma aparentemente inocente, não penetrante no tórax, que desencadeia fibrilação ventricular na ausência de cardiopatia subjacente, e de lesão estrutural da parede torácica e do próprio coração. O golpe no tórax pode ser desferido com ampla va-

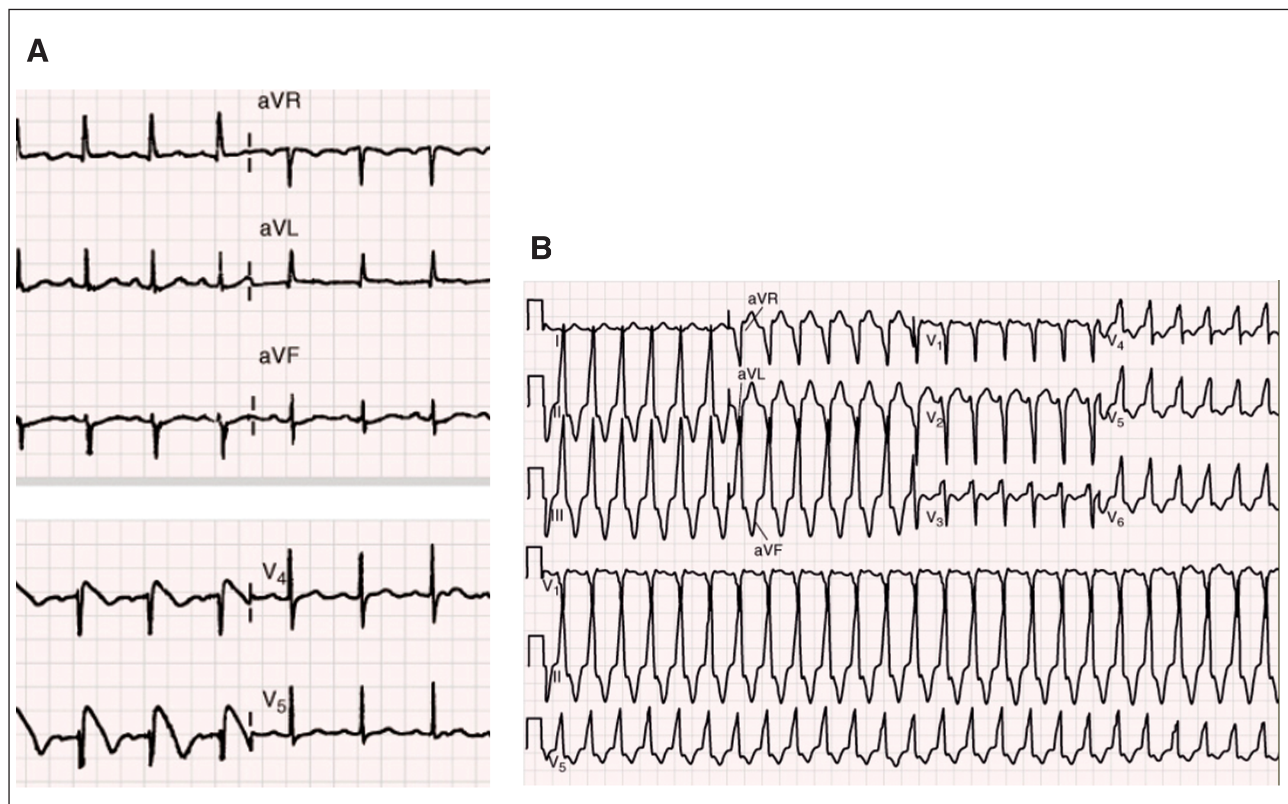


Figura 6. A: ECG típico de Síndrome de Brugada; B: TV sustentada na Síndrome de Brugada.

riação de velocidade, porém usualmente não é percebido como incomum para o esporte em prática, nem de suficiente magnitude para resultar em morte.

Commotio cordis é mais comum em crianças e adolescentes, que apresentam maior flexibilidade da parede torácica, o que provavelmente facilita a transmissão da energia do trauma do tórax ao miocárdio.[10,21] Acomete mais jovens do sexo masculino, o que não é inteiramente explicado pela preponderância de participantes homens nesses esportes, sendo a arritmia com freqüência documentada.

Resumo

A morte súbita de atleta durante competição esportiva é evento raro, porém dramático e trágico, que impacta a família, o meio esportivo, a mídia e a comunidade.

Os benefícios da atividade física regular e moderada na manutenção da saúde e na melhora da qualidade de vida, na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares, e na redução da mortalidade cardíaca estão bem estabelecidos. Indivíduos sedentários têm maior risco para morte súbita em comparação com os que praticam atividade física regularmente. O benefício é crescente em relação à freqüência semanal dos exercícios. De outra parte, entretanto, formas vigorosas de atividade física associam-se com risco sete vezes maior de morte súbita na população geral.

Embora morte súbita durante atividade física possa ser de origem não-cardíaca, a maioria dos atletas que morrem subitamente apresenta cardiopatia à necrópsia. As cardiopatias constituem a principal causa de morte súbita em atletas e habitualmente são diagnosticáveis em avaliação pré-participação adequada.

Bibliografia

1. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Oslon HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. Med Sci Sports Exerc 1995; 27:641-7.
2. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. Circulation 1998; 98:2334-51.
3. Thompson PD. The cardiovascular complications of vigorous physical activity. Arch Intern Med 1996; 156:2297-302.
4. Maron BJ. Sudden death in young athletes. N Engl J Med 2003; 349:1064-75.
5. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1881.
6. Maron BJ, Poliac LC, Roberte WQ. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. J Am Coll Cardiol 1996; 28:428-21.
7. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. For the Working Group of Cardiac Rehabilition and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for common European protocol. EUR Heart J 2005; 26:516-24.
8. Sudden cardiac death in athletes. The Lausanne Recommendations European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2006; 13(6).
9. Cruz FESF. Epidemiologia da morte cardíaca súbita. Impacto médico-social do problema. In: Cruz FESF, Maia IG. Morte súbita no novo milênio. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003; 3-38.
10. Ghorayeb N, Dioguardi G. S. Tratado de cardiologia do esporte e exercício. São Paulo: Atheneu, 2006.
11. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, et al. Hypertrofic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. Prog Cardiovasc Dis 1985; 28:1-83.
12. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1-6.
13. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic and pathological profiles. JAMA 1996; 276:199-204.
14. Vasamreddy CR, Ahmed D, Gluckman TJ, Blumenthal RS. Cardiovascular disease in athletes. Clin Sports Med 2004; 23:455-71.
15. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chaga's disease. Arq Bras Cardiol 2001; 76:86-96.
16. Ghorayeb N, Mady C, Amato Neto V. A doença de Chagas no contexto da prática esportiva. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33:233.
17. Thompson PD, Klocke FJ, Levine BD, Van Camp SP. 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 5: coronary artery disease. Med Sci Sports Exerc 1994; 26 (Suppl 10):S271-5.
18. Yetman AT, McCrindle BW, MacDonald C, Freedom RM, Gow R. Myocardiol bridging in children with hypertrophic cardiomyopathy – Risk factor for sudden death. N Engl J Med 1998; 339:1201-9.
19. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417-26.
20. Estes III NA, Link MS, Cannom D, et al. Report of the NASPE policy conference on arrhythmias and the athlete. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:1208-19.
21. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-Term follow–up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and St-segment elevation in precordial leads V_1 to V_3. Circulation 2002; 105:73-8.
22. Link MS, Maron BJ, Wang PJ, VanderBrink BA, Zhu W, Estes III NA.. Upper and lower energy limits of vunerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact (commotio cordis). J Am Coll Cardiol 2003; 41:99-104.

Capítulo 16

Disfunção Erétil no Cardiopata

Otávio Rizzi Coelho
Otávio Rizzi Coelho Filho
Ana Cristina Magalhães Andrade

Pontos-chave

- A disfunção erétil afeta aproximadamente 30% dos homens entre quarenta e setenta anos.
- Existe forte associação entre os fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares e a disfunção erétil.
- O aparecimento de disfunção erétil em pacientes previamente assintomáticos pode ser um marcador de doença coronária oculta.
- Normalmente, a disfunção erétil aparece, em média, três anos antes dos eventos cardiovasculares.
- A presença de disfunção moderada a grave aumenta em 65% e 43%, respectivamente, o risco relativo de doença arterial coronária e acidente vascular cerebral em dez anos.
- O tratamento é seguro e apresenta bons resultados. A incidência de infarto não-fatal e mortalidade cardiovascular não aumenta em pacientes cardiológicos, na ausência de uso concomitante de nitrato.
- Em pacientes com doença arterial coronária, é recomendada a realização de teste ergométrico para avaliar a presença de isquemia induzida por esforço em indivíduos candidatos ao uso de sildenafil.

Introdução

A atividade sexual é um componente importante que interfere na qualidade de vida dos pacientes e no bem-estar do ser humano de uma forma geral. Dados epidemiológicos recentes revelam que os problemas sexuais afetam o humor, o bem-estar e a relação interpessoal.[1] Os problemas sexuais comuns incluem distúrbios que afetam a libido, o início da ereção, a ereção completa, o orgasmo e a ejaculação. A disfunção erétil (DE) é talvez a disfunção sexual mais comumente reconhecida e tratada. Ela afeta mais de 30% dos homens entre 40 e 70 anos de idade.[2,3] A prevalência de DE em pacientes cardiopatas é maior que na população geral.[4] Além disso, o aparecimento de DE em pacientes previamente assintomáticos pode ser um marcador de doença arterial coronária (DAC) oculta.

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade em alcançar ou manter a ereção por tempo suficiente para satisfatório desempenho sexual e constitui importante questão de saúde pública em todo o mundo.[5]

Fisiologia da ereção

A ereção peniana é um evento neurovascular regulado por fatores psicológicos e hormonais. Durante o intercurso sexual, a estimulação nervosa causa a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas cavernosas, e fatores vasodilatadores do endotélio do pênis levam ao relaxamento do músculo liso de artérias e arteríolas que suprem o tecido erétil e aumentam de forma significativa o fluxo sangüíneo ao pênis. Ao mesmo tempo, o relaxamento dos músculos lisos trabeculares aumenta a complacência dos sinusóides, facilitando o rápido enchimento e a expansão do sistema sinusoidal (Figura 1). O plexo venular existente abaixo da túnica é comprimido entre a trabécula e a túnica albugínea, o que resulta em quase oclusão total do retorno venoso. Tais eventos mantêm o sangue no corpo cavernoso e elevam o pênis de uma posição dependente para uma posição ereta, com uma pressão intracavernosa de aproximadamente 100 mmHg (na ereção completa).[5]

O pênis é inervado por nervos autonômicos e somáticos. Na pelve, os sistemas simpático e parassimpático

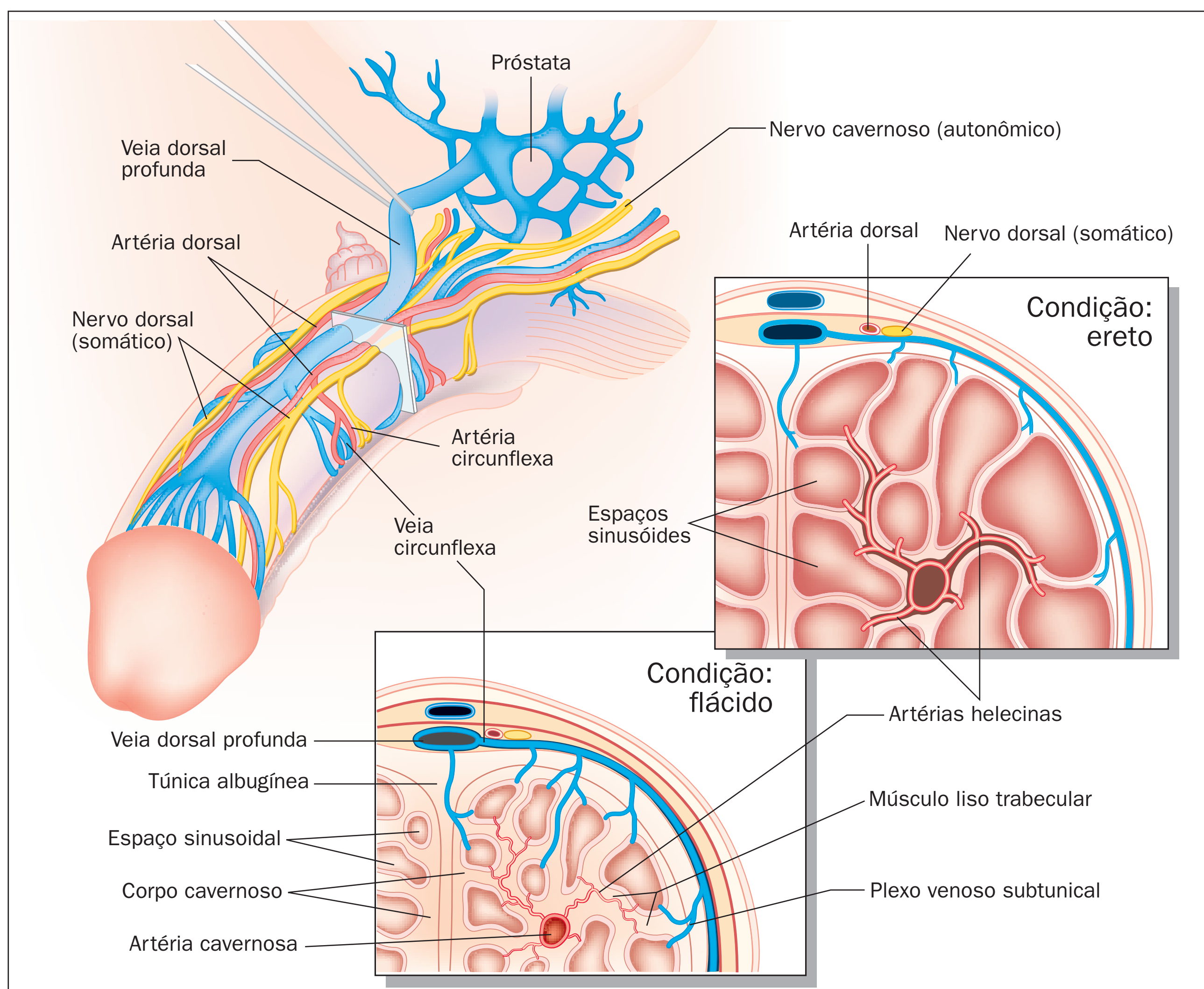


Figura 1. Anatomia e mecanismo de ereção peniana. Os nervos cavernosos (autonômicos) que saem posteriormente à próstata entram no corpo cavernoso e no corpo esponjoso para regular o fluxo sangüíneo peniano durante a ereção e a detumescência. Os nervos dorsais (somáticos), ramos dos nervos pudendos, são responsáveis pela sensação peniana. Os mecanismos da ereção e da flacidez foram mostrados anteriormente. Durante a ereção, o relaxamento dos músculos lisos trabeculares e a vasodilatação das arteríolas aumentam o fluxo sangüíneo, o que expande os espaços sinusóides a fim de aumentar o tamanho do pênis. A expansão dos sinusóides comprime o plexo venular da subtúnica contra a túnica albugínea. O estiramento da túnica comprime as veias emissárias, diminuindo o volume de sangue ao mínimo. No estado flácido, o influxo por artérias constritas e tortuosas é mínimo, havendo fluxo livre via plexo venular subtúnica (reprodução autorizada pelo New England Journal of Medicine).

emergem para formar os nervos cavernosos, que penetram no corpo cavernoso, no corpo esponjoso e na glande peniana para regular o fluxo sangüíneo durante a ereção e a detumescência. O componente somático, o nervo pudendo, é responsável pela sensação do pênis, pela contração e pelo relaxamento dos músculos estriados extracorpóreos (bulbo cavernoso e isquiocavernoso).

A manutenção do músculo liso cavernoso do pênis em estado semicontraído é resultado de três fatores: atividade miogênica intrínseca, neurotransmissores adrenérgicos e fatores derivados do endotélio que contraem a musculatura, como prostaglandina F_2 e endotelinas (Figura 2).

O óxido nítrico liberado durante a neurotransmissão não adrenérgica, não colinérgica e oriunda do endotélio é provavelmente o principal neurotransmissor responsável pela ereção do pênis. No músculo, o óxido nítrico ativa a guanilil ciclase solúvel, que aumenta a concentração intracelular de monofosfato guanosina cíclica (GMP). O GMP cíclico (GMPc) ativa uma proteína quinase específica, que fosforila proteínas e canais de íons, resultando em abertura de canais de potássio e

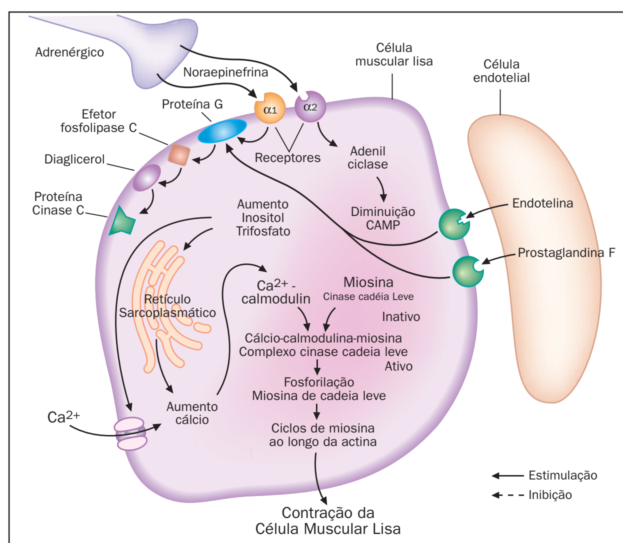


Figura 2. Mecanismo molecular da contração do músculo liso do pênis. A norepinefrina das terminações simpáticas e a endotelina e a prostaglandina $F_{2\alpha}$ do endotélio ativam os receptores nas células musculares lisas para iniciar a cascata de reações que resultam na elevação do cálcio intracelular e na contração do músculo liso. A proteína cinase C é um componente regulador independente de cálcio (reprodução autorizada pelo New England Journal of Medicine).

hiperpolarização da membrana muscular, seqüestro de cálcio intracelular pelo retículo endoplasmático e bloqueio de entrada de cálcio pela inibição de seus canais de entrada. A conseqüência é uma queda nas concentrações de cálcio citosólico e relaxamento do músculo liso. Durante o retorno ao estado de flacidez do pênis, o GMPc é hidrolisado a GMP pela fosfodiesterase tipo 5. Outras fosfodiesterases também são encontradas no corpo cavernoso, porém elas não têm um papel tão importante na ereção. A comunicação entre as células musculares lisas pelas junções gap nas membranas das células adjacentes permite a passagem de íons e segundos mensageiros para a atividade muscular sincronizada.[5] A DE é classificada como psicogênica, orgânica (neurogênica, hormonal, vascular, cavernosa ou induzida por drogas) ou mista (psicogênica e orgânica). Este último tipo é o mais comum.

Dados epidemiológicos

Estudos de prevalência têm estimado a DE entre 13% e 71%, na dependência de métodos utilizados, amostras avaliadas, idade considerada e definição empregada.[6] Esses aspectos dificultam a aplicação dessas taxas de prevalência à população em geral e justificam tão ampla margem de variação. Fato que igualmente limita o conhecimento das reais prevalências da DE está afeito à relativamente baixa freqüência de queixa espontânea pelo paciente, o qual julga tratar-se de assunto delicado e constrangedor, uma vez que fere seu brio, associada à pouca investigação pelo médico que não está preparado de modo adequado para abordar o problema.

Moreira et al.[7] avaliaram no Brasil uma população de 1.170 homens, tendo encontrado em 46,2% algum grau de DE (mínima 31,5%, moderada 12,1% e completa 2,6%) (Figura 3). Nesse mesmo estudo a prevalência de DE completa aumentou de 1% para 11% quando comparados indivíduos com menos de 40 anos e aqueles com mais de 70 anos, tendo-se observado, também, aumento para as demais categorias de DE de acordo com idades mais avançadas. Igualmente, observou-se correlação positiva entre DE e baixo nível educacional, raça negra, opção sexual bi/homossexual, diabete melito, hipertensão e estados depressivos. Nessa população avaliada, depressão esteve presente em 16,3%, hipertensão, em 15,8%, dislipidemia, em 12,6%, diabete melito, em 6,1%, e doença cardíaca, em 3,1% (Figura 4). Os autores concluíram que a DE tem alta prevalência, também, na população de homens brasileiros, constituindo-se em importante problema de saúde, merecendo por isso atenção especial.

Em outro estudo conduzido por Martin-Morales et al.,[8] foram obtidas as prevalências de fatores de risco para DE na Espanha, em 2.476 indivíduos avaliados, entre 25 e 76 anos de idade. As taxas de prevalência de DE observadas variaram de acordo com o instrumento de avaliação utilizado. Porém, na população como um todo, estiveram entre 12,1% a 18,9%, aumentando de maneira significativa com a idade. Em ordem decrescente, as razões de risco para cada uma das condições presentes foram: diabete melito – 4, doença pulmonar – 3,1, doença prostática – 2,9, doença vascular periférica – 2,6, tabagismo – 2,5, doenças reumáticas – 2,3, proble-

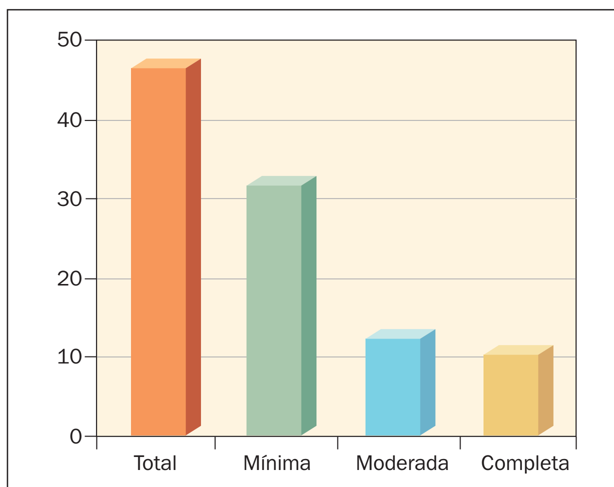


Figura 3. Prevalência de disfunção erétil no estudo brasileiro.[7]

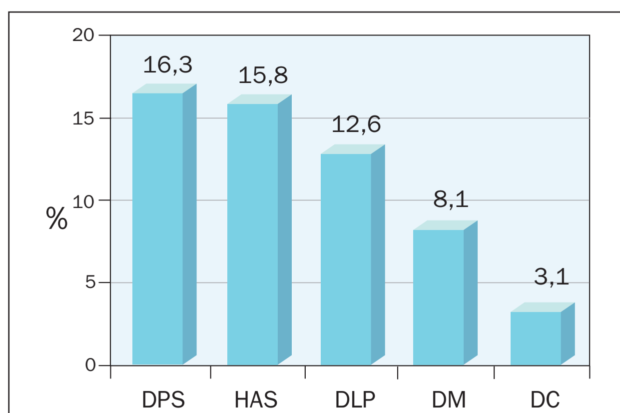


Figura 4. Prevalência de alguns dos principais fatores de risco associados à disfunção erétil no estudo brasileiro.[7] DC: doença cardíaca; DLP: dislipidemia; DM: diabete melito; DPS: depressão; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

mas cardíacos – 1,8, aumento do colesterol – 1,6, hipertensão arterial 1,6 e consumo de álcool – 1,5 (Figura 5).

Nesse estudo, outros aspectos não considerados como clássicos fatores de risco cardiovasculares foram também pesquisados, como doenças da próstata, reumáticas e pulmonares. Entretanto, a sua grande mensagem foi corroborar as evidências da forte associação entre os fatores de risco cardiovasculares clássicos e a DE.

Hoje sabemos que a DE divide diversos fatores fisiopatológicos em comum com a DAC, de tal forma que a sua identificação vem sendo proposta como um sinalizador para a identificação da disfunção endotelial e da DAC precoce. Dados de recentes estudos clínicos,

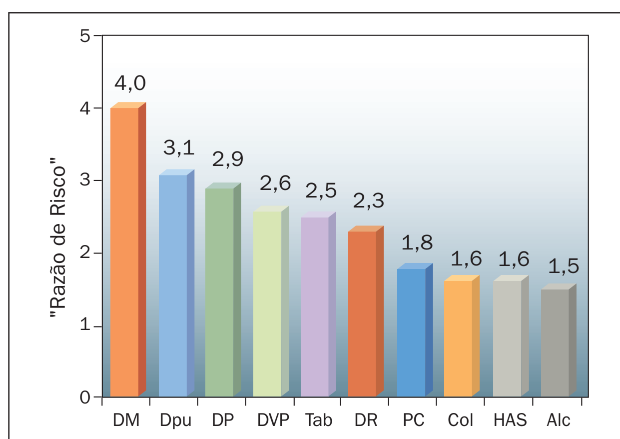


Figura 5. Razões de risco de disfunção erétil de conformidade com doenças ou condições presentes.[8] Alc: alcoolismo; Col: nível de colesterol; DM: diabete melito; DP: doença prostática; Dpu: doenças pulmonares; DR: doenças reumáticas; DVP: doença vascular periférica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PC: problemas cardíacos; Tab: tabagismo.

que acompanharam populações de homens com fatores de risco para DAC, sugerem que a DE aparece em média cerca de três anos antes dos eventos cardiovasculares.[9,10] Dessa forma, a DE será estudada com cada fator de risco cardiovascular separadamente e posteriormente com a DAC.

Disfunção erétil e fatores de risco cardiovasculares

Disfunção erétil e hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa, *per se*, um fator predisponente de DE. Estima-se que mais ou menos 10% dos hipertensos cursem com DE, independentemente do uso de medicamentos anti-hipertensivos.[11] A prevalência de DE e hipertensão arterial variou em alguns estudos, porém sempre se mostrou importante e consistente. No estudo brasileiro, ocorreu em 15,8%, enquanto que a razão de risco de 1,6 para essa associação mostrou-se igualmente consistente no estudo espanhol.[8]

Em um estudo com 440 homens com disfunção erétil, no qual foram avaliadas as prevalências de fatores que podem alterar a estrutura e a função arterial, como diabete melito, tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial,[12] observou-se que a presença de três ou quatro deles correspondeu a um aumento de 49% para 100% de algum grau de disfunção de ereção. Nesse grupo, a hipertensão arterial teve também importante correlação com DE.

Um fato incontestável relacionado à importância da hipertensão arterial e sua correlação com a DE é a alta prevalência da primeira, estimada na população adulta brasileira em torno de 20%. Se reconhecermos que 64% da população brasileira, de 169.799.170 pessoas, está acima dos 18 anos de idade, de acordo com o senso do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2000, isso representa algo em torno de 108,6 milhões de indivíduos, dos quais cerca de 21,7 milhões têm a pressão arterial acima dos valores referenciais de normalidade. A população adulta do sexo masculino é representada por 52,5 milhões de pessoas, levando à conclusão que deve existir em torno de 10,5 milhões de homens adultos com hipertensão. Pode-se estimar que nessa população, pelo simples fato de ser hipertensa, haverá um número estimado de indivíduos com DE próximo de 1 milhão.

Pode-se então aquilatar a importância da DE e da HAS pelos números que representam as suas respectivas prevalências na população adulta masculina brasileira. Segundo as avaliações do estudo brasileiro de disfunção erétil, 46,2% dos homens apresentavam algum grau de disfunção sexual. Assim, a prevalência de DE em números absolutos nos adultos brasileiros seria algo em torno de 24,1 milhões, enquanto que para a hipertensão, seria de 10,4 milhões.

Deve-se considerar, ainda, na população de hipertensos, a possibilidade de DE em decorrência da terapêutica medicamentosa anti-hipertensiva instituída. Assim, por exemplo, no estudo Medical Research Council (MRC), impotência foi reportada por 22,6% dos pacientes que fizeram uso de hidroclorotiazida comparados com 10,1% nos que usaram placebo e 13,2% nos que tiveram o propranolol como medicação anti-hipertensiva utilizada. Por outro lado, no estudo TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), o uso de clortalidona correlacionou-se com 17,1% de incidência de DE em 24 meses de seguimento, enquanto com o uso de placebo esse percentual foi de 8,1.

Disfunção erétil e diabete melito

A presença de diabete melito (DM) aumenta de forma alarmante a prevalência de DE. A incidência de DE em homens com DM é estimada em torno de 50%, enquanto que é levemente alterada nas mulheres. Nessa população, a associação com HAS é também extremamente freqüente, sendo referida na literatura como algo em torno de 40% a 60%. Por outro lado, outros fatores de risco são igualmente freqüentes nessa população com DM, como obesidade e dislipidemia.[13]

É possível que mecanismos comuns a todas essas doenças e fatores de risco presentes e associados concorram simultaneamente para desestabilizar aspectos importantes como, por exemplo, a função celular endotelial. Assim, com relação à presença de DM, pode-se concluir que concorre de maneira importante para o aparecimento de DE. Dentro do mesmo raciocínio, a presença de DE suscita a possibilidade de DM.

No estudo brasileiro de DE,[7] a presença de DM foi o fator que mais fortemente correlacionou-se com algum grau de DE, apresentando razão de risco multivariada de 2,0, comparada com 1,9 para HAS, 1,7 para depressão e 0,6 para doença cardíaca. Por outro lado, em estudo realizado na Espanha,[8] a maior razão de risco entre todos os fatores de risco testados em associação com DE foi também DM.

A população de pacientes com DM tem, além de outras freqüentes complicações, como doença arterial coronária, hipertensão arterial e doença renal, significativamente maior probabilidade de DE. Mais uma vez, pela alta associação probabilística, a presença de DM deve suscitar obrigatoriamente a pesquisa de DE.

Do ponto de vista de tratamento da DE nos diabéticos, deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas, porque nesses indivíduos é freqüente o uso de múltiplos princípios terapêuticos no tratamento de condições clínicas concomitantes. Pela alta incidência de DE em diabéticos, esses pacientes necessitam de intervenções para o tratamento da disfunção sexual que os acometem com alta freqüência.

Os resultados de eficácia, por exemplo, com uso de sildenafil na população masculina com DE e DM, são pouco inferiores àqueles observados em indivíduos não diabéticos, ficando em torno de 50% a 60% contra cerca de 80% para os homens que não apresentam alterações de metabolismo glicídico.[14]

Os dados disponíveis não apontam nenhuma interação medicamentosa desfavorável entre o sildenafil e os diferentes grupos de agentes utilizados na rotina terapêutica antidiabética, quer por intermédio de hipoglicemiantes orais ou análogos da insulina.[14] O mesmo se dá com relação aos anti-hipertensivos comumente utilizados nos diabéticos também hipertensos.

Disfunção erétil e obesidade

A obesidade está presente em diversas porcentagens nas mais diferentes populações. Estima-se que 17% da população brasileira apresente índice de massa corpórea maior de 30 kg/m^2. Para a população norte-americana, por exemplo, esse número, nas mesmas condições, é de aproximadamente 30%.[15] Há forte e consistente correlação entre obesidade e maior probabilidade de hipertensão, alterações metabólicas lipídicas, intolerância à glicose e diabete melito.

Igualmente, obesidade está presente como coadjuvante para a ocorrência de DE, sendo considerada um importante co-fator, embora alguns autores não a considerem no elenco de causas diretas de DE.[16] O mecanismo da obesidade como fator de risco para DE é comum ao que ocorre, por exemplo, na dislipidemia e no DM, e está relacionado à disfunção celular endotelial presente nessa circunstância particular.[13]

Nas recomendações do Princeton Consensus Panel para o manuseio da disfunção sexual em pacientes com doenças cardiovasculares[17] não há referências de contra-indicações ou limitações do uso de medicamentos como, por exemplo, o sildenafil para pacientes com DE e obesidade concomitantes, desde que resguardadas as condições gerais para seu uso.

Disfunção erétil e tabagismo

Há fortes e paralelas relações de risco entre tabagismo, doença arterial coronária, aterosclerose e disfunção erétil. Evidências indiretas sugerem que a DE presente em tabagistas pode ter como base fisiopatológica as alterações funcionais do endotélio mediadas pelo uso do tabaco, levando a piora do relaxamento muscular dependente do endotélio nos vasos. O risco de DE pode ser multiplicado por dois em pacientes tabagistas.[18] Há evidências de que o risco de DE em ex-fumantes reduz-se aos níveis semelhantes daqueles que nunca fumaram, consistindo essas observações em forte argumento a favor da estreita relação entre DE e vício de fumar e da necessidade de intervenções vigorosas para abolir o tabagismo.

Disfunção erétil e idade

Há clara relação entre maior incidência de DE e idade, como também existe com a ocorrência de doenças cardiovasculares. Assim, idade mais avançada está fortemente associada a maior chance de ocorrência de DE. No estudo brasileiro de prevalência de DE,[7] idade mais avançada correlacionou-se com maior probabilidade de DE moderada ou completa.

Na população de idosos, em particular, é importante ser ressaltada a freqüente associação de doenças diversas e fatores de risco múltiplos. Esse aspecto tem características práticas muito importantes, visto que concorrem para maior probabilidade de DE não só por essas condições, mas também pelas várias medicações freqüente e concomitantemente utilizadas.

Considerando-se a forte e real tendência observada nos últimos anos no crescimento da população idosa, incluindo a brasileira, a DE, bem como outras doenças nesse grupo específico de pessoas, passa a ter importância destacada.

A utilização de nitratos por via oral, particularmente os de longa duração de ação, é comum nesses indivíduos pela alta prevalência de doença isquêmica do coração. Como o uso de nitratos em concomitância com sildenafil constitui-se em contra-indicação formal, esse é um cuidado a ser tomado e uma precaução que deve ser recomendada aos idosos.

Um outro aspecto sempre questionado refere-se à possível ocorrência de hipotensão ortostática na população de idosos que fazem uso de sildenafil. Nesse sentido, nos estudos realizados, não se constatou diferenças significativas no comportamento da pressão arterial entre o grupo que utilizou placebo e aquele que usou sildenafil. As variações foram equiparáveis com as medidas de pressão tanto na posição deitada como na ereta. As reduções de pressão observadas com sildenafil foram semelhantes às registradas em indivíduos não hipertensos.[14]

Disfunção erétil e doença arterial coronária

Diversos estudos demonstraram a ligação entre a DE e a DAC. Montorsi et al.,[19] em 2003, estudando uma série de 300 pacientes coronários determinados por cineangiocoronariografia, demonstraram que a prevalência de DE foi de 49% e que seus sintomas precederam sintomas como angina em 34 meses. A idade média dos pacientes foi de 62,5 anos. Em 67% dos pacientes, os sintomas de DE apresentaram-se antes dos sintomas de DAC. O tempo médio de intervalo entre o início de DE e o aparecimento de DAC foi de 38,8 meses. No estudo COBRA,[20] o mesmo grupo de pesquisadores estudou mais detalhadamente a relação entre a prevalência e a gravidade da DE de acordo com a apresentação clínica de DAC (isquemia aguda ou crônica) e a extensão do envolvimento dos vasos (doença uniarterial ou multiarterial). Desta vez, 285 pacientes foram divididos em três grupos:

- Síndrome coronária aguda (SCA) e uma coronária doente.
- SCA e duas ou três coronárias doentes.
- Doença coronária crônica. Nos pacientes com SCA e apenas uma coronária acometida, a incidência de DE foi menor (cerca de 22%) do que nos pacientes com doença arterial crônica ou pelo menos duas coronárias doentes (cerca de 65%).

Em média, a DE apareceu três anos antes dos sintomas cardiovasculares, sendo que a gravidade da DE, e não a prevalência, foi maior quanto maior o número de coronárias acometidas. O grupo controle teve início de DE em tempo similar ao grupo uniarterial (24%). Ponholzer et al. relataram que a DE moderada a grave aumenta em 65% e 43%, respectivamente, o risco relativo de DAC e acidente vascular cerebral (AVC) em dez anos.[21] Em pacientes diabéticos, a DAC pode apresentar-se de forma silenciosa. Gazzaruso et al.[22] encontraram prevalência de DE de 33,8% em diabéticos com isquemia silenciosa. Entre os fatores associados com isquemia silenciosa no diabete, a DE pode ser um preditor de eventos, sugerindo que a associação diabete e DE leve a investigação de isquemia com testes provocativos. No estudo norte-americano The Prostate Cancer Prevention Trial, multicêntrico, que randomizou cerca de 9.500 homens com idade acima de 55 anos para placebo com seguimento de 1994 a 2003, e os acompanhou a cada três meses, a DE foi preditor independente de eventos cardiovasculares com significância estatística.[23] Estudos preliminares mostraram que a disfunção endotelial antecede o desenvolvimento de aterosclerose, o que possivelmente é chamado de hipótese do "tamanho da artéria" (Figura 6). Essa teoria propõe que a aterogênese ocorre mais precocemente com sintomas clínicos em artérias de menor calibre (por exemplo, as artérias do pênis) do que nas artérias maiores (como as da circulação coronária). Essa hipótese pode estender-se a manifestações de disfunção endotelial em diferentes leitos arteriais.

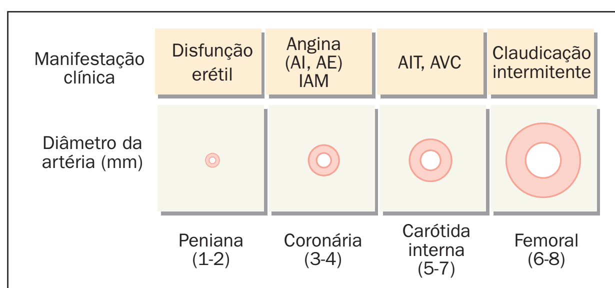


Figura 6. Hipótese "tamanho das artérias". AE: angina estável; AI: angina instável; AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral.

Tratamento

A presença de fatores de risco ou doenças associadas à DE determina um perfil de risco proporcional à condição peculiar de cada paciente.

Com o intuito de orientar o manejo da disfunção sexual em pacientes com DCV, um sistema de classificação para estratificação de pacientes em categorias de risco cardíaco alto, baixo e intermediário foi desenvolvido.[17] Aqueles classificados como de baixo risco poderiam seguramente ser encorajados a iniciar ou reassumir atividade sexual ou a receber tratamento para a DE. Os de risco intermediário deveriam receber avaliação cardiológica para reestratificação em categorias de baixo ou alto risco. Já os pacientes de alto risco deveriam ser estabilizados antes de reiniciar atividade sexual ou ser tratados de DE. Na Tabela I estão descritas as categorias de risco.

Igualmente, um algoritmo para intervenções medicamentosas na população de pacientes com risco cardiovascular adjacente à DE está expresso na Figura 7. Com base nesses conhecimentos e adotando-os como rotina na prática clínica, torna-se segura a administração de sildenafil, por exemplo, aos indivíduos com DCV concomitante à DE.

O tratamento da disfunção erétil pode ser complexo por causa da patologia de base, sendo fundamental uma história clínica detalhada, com ênfase nos antecedentes sexuais e psicossociais. As taxas de sucesso terapêutico variam de acordo com a população estudada.[24] Especificamente em cardiopatas, um recente trabalho[25] sobre a efetividade do tratamento progressivo da DE em 453 pacientes mostrou cerca de 98% de resposta positiva ao tratamento adequado, que incluiu medicação oral, uso de agente intracavernoso e de próteses penianas. Embora a efetividade da terapêutica utilizada varie, é nítida a preferência dos pacientes com disfunção sexual pelo tratamento oral.[26] Nesse sentido, o desenvolvimento dos inibidores da fosfodiesterase 5 (PD5) representou um avanço na terapia da DE.

Tabela I. Categorias de risco cardíaco para o manejo da disfunção sexual[17]

Categoria
Baixo risco
- hipertensão controlada
- angina estável leve
- revascularização miocárdica bem-sucedida
- história de infarto do miocárdio não complicado
- doença valvular leve
- presença de menos de três fatores de risco coronários em assintomáticos
Risco intermediário
- angina moderada
- infarto do miocárdio a menos de seis semanas
- disfunção de ventrículo esquerdo e/ou ICC classe II
- arritmias não sustentadas de baixo risco
- presença de três ou mais fatores de risco para coronariopatia
Alto risco
- angina instável ou refratária
- hipertensão não controlada
- ICC classe III/IV
- infarto agudo do miocárdio a menos de duas semanas
- arritmias de alto risco
- cardiomiopatia obstrutiva
- doença valvular moderada a severa

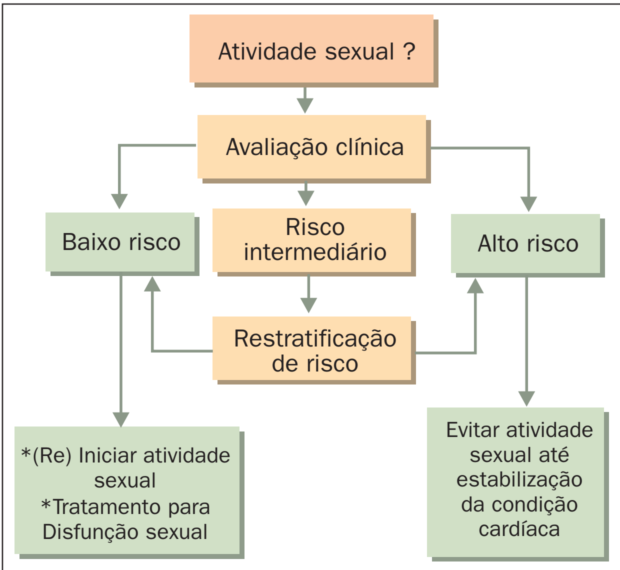


Figura 7. Atividade sexual e risco cardíaco.[17]

Terapia oral

Os inibidores PD5 são uma classe de medicamentos administrados por via oral amplamente utilizados no tratamento da DE. Atuam de forma seletiva na isoenzima tipo 5 metabolizadora de monofosfato de guanosina cíclico (GMP-c), predominante no corpo cavernoso. Como conseqüência, há aumento da concentração de GMPc, substância que promove o relaxamento da célula muscular lisa das artérias, arteríolas e sinusóides do corpo cavernoso, permitindo que esse tecido erétil se encha de sangue e resulte em ereção, como citado no início deste capítulo. A isoforma tipo 5 também está presente na musculatura lisa visceral, nas plaquetas e na musculatura esquelética.[27] Dessa forma, o mecanismo pelo qual esses agentes atuam poderia levar a alterações de agregabilidade plaquetária, vulnerabilidade da placa aterosclerótica, trombogenicidade, arritmogenicidade, contratilidade miocárdica, diminuição da pressão de perfusão, aumento no consumo de oxigênio miocárdico e efeitos no tono simpático, resultando em aumento de

eventos cardiovasculares. Por esse motivo, desde que foram introduzidos no mercado, muitos estudos[28] foram realizados para avaliar a segurança desses agentes em cardiopatas. De uma forma geral, os medicamentos têm se mostrado seguros. Uma recente metanálise de estudos sobre o uso do sildenafil, o primeiro agente aprovado para uso clínico, mostrou que a incidência de infarto do miocárdio não fatal e mortalidade cardiovascular e de todas as causas não aumentou em pacientes cardiológicos, na ausência de uso concomitante de nitratos.[29]

A importância da interação medicamentosa entre inibidores da PD5 e nitratos baseia-se na potencialização do efeito depressor desses agentes,[30] via aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O NO sintetizado normalmente pela NO-sintase estimula a enzima guanilato-ciclase a produzir GMPc, um segundo mensageiro que, a partir de outras ações, leva à redução dos níveis de cálcio intracelular com conseqüente relaxamento do músculo liso vascular. Como os nitratos são agentes doadores de NO e os inibidores seletivos da PD5 atuam via diminuição da degradação de GMPc, há uma potencialização do efeito hipotensor. Uma diminuição significativa da resistência vascular periférica e da pressão arterial (PA) pode ocorrer, levando a reduções sintomáticas de PA.[30] Baseado no perfil farmacocinético, assume-se que a co-administração com nitratos nas primeiras 24 horas promoveria uma hipotensão exagerada, e que após 24 horas, a administração de nitrato poderia ser considerada, sob monitorização cuidadosa da resposta inicial. Entretanto, a recomendação atual é que o uso concomitante dos inibidores da PD5 seja contra-indicado em pacientes usuários de nitratos ou de substâncias doadoras de óxido nítrico de qualquer forma.[31]

Sildenafil

O citrato de sildenafil foi o primeiro agente oral internacionalmente aprovado, sendo largamente utilizado para o tratamento da DE. Sua introdução foi revolucionária, desde que apresentou sucesso em casos de diferentes etiologias, incluindo diabete, prostatectomia radical e causas neurológicas.[24,32] Conseqüentemente, a maior experiência da literatura mundial em inibidores de PD5 concentra-se no uso do sildenafil, que está bem estabelecido como seguro e efetivo em cardiopatas na ausência de co-administração com nitratos.[29]

Os efeitos hemodinâmicos do citrato de sildenafil foram objeto de vários estudos.[33-35] Jackson et al.,[33] estudando doses terapêuticas e supraterapêuticas por vias endovenosa (EV), intra-arterial e oral (VO), encontraram que em homens saudáveis há diminuição de PA supina sistólica e diastólica com o uso EV menores que 10 mmHg, quando comparados aos valores basais para ambas, de caráter transitório e sem relação dose-resposta, enquanto que a freqüência cardíaca não se alterou. Quando comparados com placebo, houve pequenas reduções na resistência vascular sistêmica, embora não tenham sido observadas alterações no índice cardíaco. Uma discreta vasodilatação foi encontrada em artérias de resistência com o uso EV. Em pacientes isquêmicos foi observada uma diminuição da pressão de artéria pulmonar e do débito cardíaco tanto no repouso quanto no esforço após dose EV. Manfroi et al.,[35] estudando pacientes com angina estável submetidos a cateterismo cardíaco, também mostraram que as variáveis hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares após o uso de 50 mg de citrato de sildenafil não apresentaram alterações significativas. Em um estudo hemodinâmico semelhante em isquêmicos com graus de estenose coronária acima de 70% de obstrução, Herrmann et al.[36] encontraram que 100 mg de sildenafil oral produz pequena diminuição na PA sistêmica e pulmonar (< 10%). Um aumento de fluxo de reserva coronário foi observado tanto em artérias estenosadas quanto em artérias de referência, sugerindo que é improvável o sildenafil causar o fenômeno de roubo coronário. Em relação aos efeitos sobre a resistência vascular pulmonar, inúmeros trabalhos estão sendo conduzidos com resultados promissores em pacientes com várias formas de hipertensão pulmonar.[34,37]

Um efeito positivo na disfunção endotelial com o uso do sildenafil tem sido encontrado em pacientes portadores de aterosclerose,[38] insuficiência cardíaca (ICC)[39] e diabete.[40] Halcox et al.[38] estudaram os efeitos do sildenafil na função endotelial em coronárias com e sem aterosclerose, utilizando infusões de acetilcolina e verapamil intracoronária antes e após a administração de 100 mg por via oral. Os autores encontraram que os segmentos que apresentavam uma resposta vasoconstritora à acetilcolina melhoravam após o tratamento com o sildenafil, sugerindo que esse agente dilata artérias coronárias epicárdicas e melhora a disfunção endotelial na circulação coronária de pacientes com aterosclerose.

Em razão da importância da relação entre DE e doenças cardiovasculares, o American College of Cardiology e a American Heart Association realizaram um consenso sobre o uso do sildenafil em pacientes com DCV.[31] Nesse documento, foram discutidos vários aspectos da farmacologia do agente, orientação de uso, bem como a conduta em situações de emergência. Na Tabela II, estão relacionadas situações nas quais o uso de sildenafil acarreta maior risco de efeitos deletérios.

Doença aterosclerótica coronária

A prevalência da disfunção erétil em portadores de angina estável pode chegar a 75%,[26,41] sendo que no pós-infarto até 40% dos pacientes podem ser acometidos.[42] A resposta positiva ao sildenafil em pacientes com DAC também é alta, podendo chegar a 70%,[43,44] embora o grau de responsividade encontrado nos estudos dependa da idade da população estudada, da variedade das medicações cardiovasculares utilizadas, dos

Tabela II. Recomendações clínicas sobre o uso de sildenafil em cardiopatas[31]

A – O uso do sildenafil é claramente contra-indicado:

1. Uso concomitante com nitratos

B – Os efeitos cardiovasculares do sildenafil podem ser potencialmente deletérios (uso dependente da avaliação clínica individual):

1. Pacientes com isquemia coronária ativa que não estejam em uso de nitratos
2. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, baixa pressão arterial ou baixo estado volêmico
3. Pacientes em tratamento anti-hipertensivo complexo, com esquema de multidrogas
4. Pacientes que estejam tomando medicações que podem prolongar a meia-vida do sildenafil

procedimentos intervencionistas aos quais os pacientes foram submetidos e da severidade da disfunção erétil.

Apesar do risco absoluto de infarto do miocárdio pela atividade sexual ser extremamente baixo, mesmo em pacientes com DAC conhecida,[45] o intercurso sexual tem um custo energético que ocasionalmente poderia precipitar eventos agudos em cardiopatas. São observados aumento da freqüência cardíaca, podendo alcançar 110 a 185 bpm, e do consumo oxigênio miocárdico, entre 2,0 e 6,0 MET.[46]

As alterações isquêmicas em coronariopatas durante a atividade sexual obtidas por monitorização eletrocardiográfica foram comparadas aos achados de teste ergométrico submáximo em pacientes sem uso de medicação anti-anginosa.[47] Foram encontrados critérios eletrocardiográficos de isquemia durante o coito em um terço dos pacientes, sendo que a maioria dos episódios foi de isquemia silenciosa e, desses, todos apresentavam alterações ao teste de esforço. Sendo assim, o ACC/AHA Expert Consensus Document[31] orienta a utilização do teste ergométrico para avaliar a presença de isquemia estresse-induzida em pacientes candidatos à utilização do sildenafil. Esse documento preconiza que se um paciente consegue realizar mais de 5 a 6 MET no teste de esforço sem isquemia, ele apresenta risco baixo de complicações em uma relação sexual com a parceira habitual, em ambiente habitual e sem estresses adicionais causados por refeição copiosa e/ou ingestão de álcool. Porém, ressalta-se risco aumentado de eventos naqueles que não estão em boas condições físicas e que permaneceram por longo período sem relações sexuais.[31]

A partir da recomendação de estratificação de risco com testes de estresse em candidatos à terapia com sildenafil, Kamalesh et al.[48] avaliaram o valor prognóstico negativo da ecocardiografia com estresse em pacientes com alta probabilidade de DAC, com e sem DE. Em seguimento de 25 meses, observaram que a sobrevida livre de eventos foi similar, e que portadores de disfunção erétil com eco estresse negativo apresentaram baixo risco de morte cardíaca. A técnica utilizada foi estresse farmacológico, pois muitos pacientes foram incapazes de realizar exercício com as pernas. Por causa da associação de várias desordens, o teste de esforço pode ser limitado nesses indivíduos, e o eco com dobutamina torna-se uma alternativa adequada, desde que o valor prognóstico negativo de ambos tenha se mostrado similar.[49]

Em relação à segurança do sildenafil em pacientes com DAC, seu uso não parece causar efeitos adversos cardiovasculares, tendo inclusive sido descrito um efeito positivo sobre a reserva de fluxo coronário em portadores de DAC severa.[50] Conti et al.[43] publicaram uma subanálise de dados de estudos duplo-cegos, placebo-controlados de eficácia (nove estudos) e segurança (onze estudos) do sildenafil em pacientes com DE e doença isquêmica cardíaca na ausência da utilização de nitratos. Dos mais de 3.600 pacientes que foram randomizados para receber tratamento (5 a 200 mg de sildenafil ou placebo), cerca de 10% relataram história de isquemia miocárdica e não estavam em uso de nitratos. A melhora das ereções foi observada em até 70% dos tratados (*versus* 20% placebo), e os efeitos adversos mais observados foram cefaléia, rubor e dispepsia em freqüência similar entre isquêmicos e não isquêmicos. A incidência de infarto e angina instável foi comparável nos dois grupos de tratamento. Os resultados desse estudo indicam, portanto, que o sildenafil oral melhora de forma significativa a disfunção erétil, e é bem tolerado em pacientes coronariopatas.

Hipertensão arterial

O grau de resposta do sildenafil em pacientes portadores de HAS é alto, tendo sido descritas taxas de sucesso superiores a 60%.[25,44]

A magnitude do potencial efeito hipotensor aditivo do sildenafil com agentes anti-hipertensivos tem sido objeto de vários estudos. Reduções de PA de até 24 mmHg para sistólica e 8 mmHg para diastólica (*versus* placebo) têm sido encontradas com doses de 50 mg de sildenafil, sendo que as maiores reduções são encontradas nos pacientes nos níveis mais elevados de pressão arterial.[51] Em um estudo realizado por Webb et al.[30] com o objetivo de avaliar os efeitos do sildenafil em hipertensos em uso de amlodipina (5 ou 10 mg/d), mostrou-se que o sildenafil não altera significativamente a farmacocinética nem apresenta ação sinérgica com esse bloqueador de canal de cálcio. A diferença entre a variação de PA na posição supina a partir da medida de base entre os esquemas sildenafil + amlodipina e placebo + amlodipina foi de -8 mmHg para sistólica e -7 mmHg para diastólica. Essa diferença foi comparável à diminuição da PA em pacientes saudáveis tomando apenas sildenafil.[33]

Estudos sobre a tolerabilidade de uso concomitante de anti-hipertensivos e sildenafil têm mostrado bons resultados. Para pacientes tratados com sildenafil e co-administrados com qualquer das cinco maiores classes

de anti-hipertensivos (β-bloqueadores, α-bloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina e antagonistas de cálcio) isolados ou em combinação, não houve aumento da incidência de efeitos adversos,[52] sendo similares aos encontrados em pacientes que não utilizavam o sildenafil. Também não foram observados angina, infarto, piora da cardiopatia de base ou acidentes isquêmicos cerebrais.[53] Em pacientes transplantados cardíacos hipertensos, Schofield et al.[54] observaram boa tolerabilidade e segurança no uso de 50 mg de sildenafil, com efeitos hemodinâmicos favoráveis e promissores nessa população específica de cardiopatas hipertensos.

Como discutido, o uso concomitante de medicações anti-hipertensivas em pacientes tomando sildenafil não resultou em aumento de relatos de reações adversas ou de episódios significativos de hipotensão, comparados com pacientes tratados apenas com sildenafil. Entretanto, na maioria dos estudos, apenas um agente anti-hipertensivo foi administrado, sendo que há pouca experiência quando três ou mais anti-hipertensivos são utilizados. Portanto, o sildenafil deve ser prescrito com cautela nesse subgrupo de pacientes até que estudos adequados sejam realizados.[31]

Kloner et al.[41] discutem que o tratamento da disfunção sexual em hipertensos poderia ter uma importância especial, pois é sabido que a DE é um dos principais motivos relacionados com a não-aderência ao tratamento anti-hipertensivo. Portanto, o tratamento da DE poderia melhorar, em última instância, a incidência de acidentes isquêmicos cerebrais, infartos, hipertrofia de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e estágios finais de insuficiência renal e de depressão.

Insuficiência cardíaca

A participação da disfunção endotelial na fisiopatologia da ICC já está bem estabelecida, sendo que a tolerância ao exercício e a classe funcional se correlacionam com a severidade da disfunção endotelial.[55] Assim, é possível especular que a melhora da função endotelial poderia ter efeito benéfico sobre a tolerância ao exercício nesses indivíduos.

Bocchi et al.[56] estudaram o efeito do sildenafil em portadores de ICC predominantemente em classe funcional II com DE submetendo-os ao teste de 6 minutos e ao teste de esforço máximo 1 hora após terem recebido 50 mg de sildenafil ou placebo. O uso do inibidor da PD5 resultou em aumento da capacidade de exercício, e 80% dos pacientes mostraram-se satisfeitos com o tratamento da DE. Os resultados desse estudo sugerem que o sildenafil é seguro e efetivo nesse grupo de pacientes. Apesar de a diminuição da degradação do NO pelos inibidores de PD5 ter se mostrado agudamente benéfica em portadores de ICC, dados na literatura sobre o uso crônico do sildenafil nesses pacientes são escassos.[57]

Efeitos adversos cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares adversos relevantes associados ao uso do sildenafil incluem cefaléia, rubor facial, tontura, taquicardia, angina, infarto e morte. Sua freqüência varia de acordo com a população estudada.[16,25,28,52,58] Entretanto, quando comparado a placebo, o seu uso não aumenta a incidência desses eventos em pacientes com disfunção erétil.[59]

Em um estudo multicêntrico de análise de segurança e tolerabilidade realizado na América Latina em portadores de DE, Coelho[60] analisou 546 pacientes e evidenciou que os eventos adversos associados ao uso de sildenafil foram cefaléia (19%), rubor (14%), dispepsia (6%) e congestão nasal (4%), refletindo os efeitos da inibição da PD5 em diferentes tecidos. Sintomas visuais foram observados em 5,5% dos pacientes. Todos os efeitos adversos encontrados foram de natureza leve e transitória e raramente resultaram em descontinuação do uso do agente. Nesse mesmo estudo, pacientes com doença cardiovascular não apresentaram aumento de eventos adversos em comparação ao placebo, corroborando dados de outros autores.[25,52] Esses estudos em conjunto evidenciam que os efeitos do sildenafil são limitados aos tecidos em que a PD5 é encontrada. Wallis et al.,[29] estudando a distribuição tissular de famílias de fosfodiesterases, não identificaram PD5 no músculo cardíaco humano, suportando resultados já descritos.

Em relação ao aumento da mortalidade, há alguns casos descritos na literatura,[28,53,58] sendo que na sua maioria se limitam a relatos espontâneos de eventos.[59] Em uma breve discussão sobre as vantagens e desvantagens dessa forma de registro, Kloner[59] publicou que apesar de ser custo-efetivo e permitir registros em larga escala, tem como grandes fatores limitantes ser voluntário e permitir que qualquer pessoa, seja ela profissional de saúde ou não, faça o relato. Assim, o reconhecimento de um efeito adverso pode ser impreciso e não necessariamente causado pelo agente em questão. Esse autor conclui que essa forma de coleta de dados não demonstra aumento do número de mortes acima do esperado para homens com DE, corroborando dados publicados por Zusman et al.[52] As explicações para uma possível associação entre o sildenafil e a mortalidade poderiam ser:

- A metodologia dos registros.
- A liberação de catecolaminas na fase de excitação em pacientes cardiopatas, promovendo substrato para arritmias.
- O aumento da demanda miocárdica durante o ato sexual em pacientes até então sexualmente inativos.
- A queda da pressão arterial secundária ao uso da medicação;[5] o uso concomitante de nitratos orgânicos.
- O fenômeno de roubo coronário.
- Um efeito *milrinone-like* induzindo arritmias cardíacas.[59]

O uso do sildenafil não apresenta efeitos sobre o tempo de sangramento e o tempo de protrombina,

mesmo em pacientes com uso concomitante de Aspirina® ou warfarina. Também não têm sido relatados efeitos adversos de sangramento em usuários de sildenafil. Entretanto, o agente não foi estudado em pacientes com distúrbios de coagulação nem em pacientes tomando agentes antiplaquetários à Aspirina®, de modo que se deve ter cautela quando o sildenafil é utilizado nesse contexto.[31]

Os efeitos adversos não cardiovasculares associados ao uso de sildenafil encontrados com mais freqüência são dispepsia (7%), alterações visuais (3%) e mialgias, principalmente após uso de múltiplas doses diárias.[31] Em geral, são de natureza leve a moderada e consistentes com as conhecidas propriedades farmacológicas do sildenafil e/ou a localização tecido-específica da PD5.[52]

É importante lembrar que todas as informações são obtidas de ensaios clínicos que em sua maioria apresentam como critério de exclusão evento cardiovascular maior, como AVC, IAM ou arritmia maligna nos seis meses precedentes ao estudo, bem como pacientes hipertensos descontrolados, hipotensos (PA < 90/50), com ICC, angina instável e retinite pigmentosa.[52] Também se deve ressaltar que algumas situações estão associadas ao aumento do nível plasmático de sildenafil, aumentando a probabilidade de toxicidade, como, por exemplo, em pacientes acima de 65 anos, portadores de insuficiência renal com *clearance* de creatinina menor que 30 ml/min, insuficiência hepática e uso concomitante de potentes inibidores do citocromo P450 3A4, como antibióticos macrolídeos, cimetidina e alguns agentes antifúngicos. Para essa população, está recomendada a introdução de doses menores que as usuais.[52]

Tadalafil

O tadalafil é um potente inibidor seletivo e reversível da PD5 utilizado para o tratamento oral da DE, que comprovadamente melhora a função erétil em vários graus de severidade.[61,62] A resposta clínica ao tadalafil é evidente em cerca de 16 minutos após administração oral e persiste por um período maior ou igual a 24 horas.[63]

O uso do tadalafil em indivíduos saudáveis leva a pequenas, mas embora significativas, alterações da pressão diastólica quando comparado com placebo, embora não tenham sido observadas alterações pressóricas após uso prolongado. Em coronariopatas, o tadalafil pode induzir reduções da PA sistólica e diastólica maiores que 20 mmHg.[64] A recomendação de evitar o uso concomitante com nitratos é similar ao sildenafil pelo risco de potencializar o efeito hipotensor desses agentes.

A associação do tadalafil com medicamentos anti-hipertensivos pode resultar em redução da PA, que em geral é leve e sem significado clínico. Análise de estudos placebo-controlados demonstrou que não há diferença nos efeitos adversos entre pacientes tomando tadalafil com e sem medicações anti-hipertensivas.[65]

O tadalafil tem sido bem tolerado, sendo que os efeitos adversos são dose-relacionados e, em geral, leves a moderados. A cefaléia e a dispepsia são os mais freqüentes,[66] sendo que a freqüência de infarto do miocárdio não é maior que aquela observada com placebo.[67]

Vardenafil

O vardenafil é outro representante dos inibidores da PD5, que mostrou ser cerca de dez vezes mais potente que o sildenafil em estudos *in vitro*.[68] O início de ação, à semelhança do tadalafil, ocorre em cerca de 16 minutos, e a eficácia pode chegar a 92% de melhora das ereções.[69]

Para avaliar se o vardenafil poderia melhorar a função erétil independentemente de etiologia, severidade da doença de base ou idade dos pacientes, Porst et al.[70] realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com dosagens de vardenafil de 5 mg, 10 mg e 20 mg em 12 semanas de tratamento. Esses autores encontraram que a melhora de DE foi superior ao placebo em todas as dosagens, independentemente do subgrupo analisado. Os efeitos adversos mais comumente encontrados foram cefaléia (11,5%), rubor (10%) e dispepsia (5%), em geral de leve a moderados e de natureza transitória. Em um estudo semelhante, Hellstrom et al.,[71] em seguimento de seis meses, também encontraram que o vardenafil é superior ao placebo em todas as doses utilizadas e que os feitos adversos foram transitórios, leves a moderados.

Os efeitos do uso do vardenafil em pacientes com DAC foram estudados por Thadani et al.,[72] utilizando 41 portadores de angina estável em teste ergométrico. Após receberem 10 mg de vardenafil ou placebo, foi observado que o uso do agente não alterou o tempo de esforço ou o tempo de percepção da angina, mas prolongou o tempo para o limiar de isquemia. Não foram observadas alterações na PA e na freqüência cardíaca no pico do esforço em relação ao placebo. Os efeitos adversos foram de intensidade leve a moderada (principalmente rubor e cefaléia). Esses dados sugerem que o vardenafil não altera a habilidade de pacientes com DAC estável em exercício a níveis equivalentes ou maiores que aqueles necessários para o ato sexual.

Tratamentos alternativos

Se a DE for determinada por estado hipogonadal, em geral após uso sem sucesso de inibidores da PD5, o tratamento com testosterona exógena será indicado. Atualmente, acredita-se que a diidrotestosterona, o metabólito da testosterona, aumenta a produção de óxido nítrico, produzindo efeito clínico.[73]

Existem opções mais invasivas para pacientes que não respondem ao uso de inibidores da PD5 ou quando estes são contra-indicados, como é o caso de cardio-

patas que utilizam nitratos. Apesar de não ser uma terapêutica de primeira linha, a administração de alprostadil intracavernosa e transuretral é considerada eficiente. A prostaglandina E1 (alprostadil) é uma das prostaglandinas que se encontram nos lipídios ácidos com vários efeitos farmacológicos, como vasodilatação, inibição de agregação plaquetária e estimulação do músculo liso uterino e intestinal. Ela age por meio do relaxamento do músculo liso trabecular do corpo cavernoso e do aumento do diâmetro das artérias cavernosas com vasodilatação via aumento intracelular do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), o que gera a ereção. A prostaglandina E1 pode ser administrada por via transuretral, onde é absorvida e transportada por corpos eréteis. A eficácia da terapia transuretral é variável. Padma-Nathan et al.[74] descreveram uma resposta de 65,9%. O efeito colateral mais comum é a dor local causada pela sensibilização das fibras nervosas.[75]

Em estudo multicêntrico randomizado,[76] a administração intracavernosa de alprostadil em doses de 2,5 mcg, 5 mcg, 10 mcg e 20 mcg mostraram 20%, 30%, 35% e 50%, respectivamente, de ereção completa na população estudada. A média de duração de cada ereção foi de 37 minutos, sempre relacionada à dose. Cerca de 23% dos homens apresentaram dor local. Após seis meses de auto-administração, os pacientes foram capazes de manter intercurso sexual em 94% das vezes após as injeções.

Outros agentes vasoativos também podem ser injetados por via intracavernosa. Apesar de mostrar-se um tratamento efetivo, encontra-se alta taxa de abandono do tratamento por causa da dor associada e da apreensão. A fentolamina é um agente α-bloqueador utilizado em estudos iniciais. Sua eficácia é baixa, mas pode ser utilizado em associação a outros agentes. A papaverina é um inibidor não específico da PDE, e foi a primeira terapia efetiva intracavernosa para DE. Atualmente, a administração de alprostadil intracavernosa é preferida, tanto por ser mais eficaz como por produzir menor número de efeitos colaterais. Ao comparar o uso de alprostadil, uma combinação de papaverina e fentolamina, e papaverina sozinha, um estudo mostrou taxas de sucesso ao atingir e manter a ereção de 72%, 61% e 31%, respectivamente.[77] Nenhum dos pacientes do grupo do alprostadil teve priapismo, como houve com os grupos da papaverina sozinha (4%) e papaverina e fentolamina (2%). Por outro lado, os pacientes que utilizaram alprostadil queixaram-se de dor local. Para os pacientes que não responderem ou não tolerarem alprostadil como monoterapia, uma mistura de papaverina, fentolamina e alprostadil pode ser prescrita. Tal combinação tem se mostrado eficaz em razão da menor dose de alprostadil, o que gera menos dor.[78] As complicações da injeção intracavernosa incluem dor, priapismo e mudanças fibróticas no local das injeções. O risco de hipotensão relatado como efeito colateral poderá ocorrer se for aplicada uma dose elevada. Se a medicação for direto para a circulação venosa, no caso quando o paciente é bem instruído por especialista, raramente ocorre.

Outras opções oferecidas são os dispositivos de ereção a vácuo que aumentam o fluxo sangüíneo local e um anel constritor que é utilizado para reter esse sangue no pênis. A satisfação é variável (27% a 74%), e essa técnica pode causar desconforto e prurido no pênis.[79]

A opção cirúrgica considerada é a revascularização da artéria peniana, apropriada somente em grupo seleto de pacientes, o que não inclui os cardiopatas. Os implantes penianos estão disponíveis para os indivíduos que não respondem ao tratamento mais conservador. Tal procedimento é invasivo e apresenta risco de infecção, erosão e falha mecânica.[79] Há, porém, relato de alta taxa de satisfação dos pacientes e suas parceiras. Nas Tabelas III, IV e V há um resumo do tratamento.[80]

Tabela III. Comparação dos inibidores da PD5[80]

	Sildenafil (Viagra®)	Vardenafil (Levitra®)	Tadalafil (Cialis®)
Dose usual	50 mg, 1 h antes do intercurso; pode aumentar para 100 mg ou diminuir para 25 mg; máx 1 x/dia	10 mg, 1 h antes do intercurso; pode aumentar para 20 mg ou diminuir para 5 mg; máx 1 x/ dia	10 mg, antes do intercurso; pode aumentar para 20 mg ou diminuir para 5 mg; máx 1 x/dia
Meia-vida (h)	3-4	4-5	17,5
Pico de ação (h)	1	2	1
Início de ação (min)	14-30	20-30	16-45
Duração (h)	4	4	36
Interação com alimentação	Sim, com alimentos gordurosos	Mínima, com alimentos gordurosos	Nenhuma
Interação com álcool	Não	Não	Não
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Excreção urinária (%)	13	5	36
Excreção hepática (%)	80	92	61
Idosos (> 65 anos)	25 mg	5 mg	Nenhum ajuste de dose

Tabela IV. Interações medicamentosas com os inibidores da PD5[80]

	Sildenafil (Viagra®)	Vardenafil (Levitra®)	Tadalafil (Cialis®)
Nitratos	Contra-indicação	Contra-indicação	Contra-indicação
Bloqueadores α	Não contra-indicado; porém não utilizar doses maiores que 25 mg após 4 h do uso do bloqueador α	Contra-indicação	Contra-indicação exceto tansulosina (secotex) na dose de 0,4 mg
Antiarrítmicos classes IA e III	Sem precauções	Evitar uso de vardenafil aumenta intervalo QT	Sem precauções
Inibidores CYP3A4 (eritromicina, cetoconazol, itraconazol)	Recomenda-se 25 mg	5 mg a cada 24 h; reduzir para 2,5 mg se 400 mg de cetoconazol ou itraconazol	10 mg a cada 72 horas
Inibidores da protease	Ritonavir: 25 mg a cada 48 h; Saquinavir: 25 mg	Ritonavir: 2,5 mg a cada 72 h; Indinavir: 2,5 mg a cada 24 h	Ritonavir: 10 mg a cada 72 h, como para todos os inibidores de protease

Tabela V. Dosagem de Alprostadil[80]

	Alprostadil intracavernoso (Caverject®)	Alprostadil intracavernoso (Edex™)	Alprostadil transuretral (Muse®)
Dosagem habitual	2,5 a 60 mcg, dose média foi de 17,8 mcg. Recomenda-se 3 x/semana com intervalos de 24 h entre as doses.	1 a 40 mcg, dose média foi de 21,9 mcg. Recomenda-se 3 x/semana com intervalos de 24 h entre as doses.	125 a 1.000 mcg, a maioria dos homens necessitou de 500 ou 1.000 mcg. Recomenda-se 2 x/semana com intervalos de 24 h entre as doses.

A atividade sexual é um componente importante que interfere na qualidade de vida dos pacientes e deve ser objeto de interesse no consultório do cardiologista que visa ao bem-estar do seu paciente como ser humano, dentro de uma visão holística. Dados epidemiológicos revelaram que os problemas sexuais afetam o humor, o bem-estar e a relação interpessoal dos indivíduos. Dentre os problemas sexuais mais comuns encontra-se a disfunção erétil, a qual é cada vez mais reconhecida e tratada adequadamente. Ela afeta mais de 30% dos homens entre 40 e 70 anos de idade. A prevalência de disfunção erétil em pacientes cardiopatas é maior que na população geral. Além disso, o aparecimento de disfunção erétil em pacientes previamente assintomáticos pode ser um marcador de doença arterial coronária oculta. Todos esses dados confirmam a importância do conhecimento por parte da cardiologia desse tema tão contemporâneo.

Resumo

A disfunção erétil, definida como a incapacidade de alcançar e manter uma ereção peniana satisfatória para o ato sexual, é atualmente um problema de saúde prevalente, afetando aproximadamente 320 milhões de homens no mundo todo. Dados nacionais evidenciam que a disfunção erétil é um importante problema de saúde, merecendo, por isso, atenção especial. O recente desenvolvimento dos inibidores da fosfodiesterase-5 possibilitou maior entendimento dos mecanismos responsáveis pela disfunção erétil e sua estreita relação com a lesão vascular e com a disfunção endotelial. Atualmente, sabe-se que a disfunção erétil divide diversos fatores fisiopatológicos em comum com a disfunção endotelial e diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo a doença arterial coronária. Recentes estudos clínicos sugerem que a disfunção erétil aparece em média cerca de três anos antes dos eventos cardiovasculares. Evidências atuais e cada vez mais consistentes reforçam a importância clínica e epidemiológica do impacto da DE tanto na estratificação de risco como na melhora da qualidade de vida, do diagnóstico precoce e do tratamento adequado. O tratamento da disfunção erétil pode ser complexo por causa da patologia de base, sendo fundamental uma história clínica detalhada, com ênfase nos antecedentes sexuais e psicossociais. Os inibidores fosfodiesterase-5 são uma classe de medicamentos administrados por via oral no tratamento da disfunção erétil com sucesso, sem alterar a incidência de infarto do miocárdio não fatal, de mortalidade cardiovascular e de todas as causas na ausência de uso concomitante de nitratos, até mesmo em pacientes cardiopatas.

Bibliografia

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281:537-44.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151:54-61.
3. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence: NIH Consensus Conference. JAMA 1993; 270:83-90.
4. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1999; 33:273-82.
5. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000; 42:1802-13.
6. Kloner RA. Sex and the patient with cardiovascular risk factors: focus on sildenafil. Am J Med 2000; 18:13S-21S.
7. Moreira Jr ED, Abdo CHN, Torres EB, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian Study of Sexual Behavior. Urology 2001; 58:583-8.
8. Martins-Morales A, Sanches-Cruz JJ, Tejada IS, Rodriguez-Vela L, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the epidemiologia de la disfunction erectil masculina study. The Journal of Urology 2001; 166:569-75.
9. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Eur Urol 2003; 44:352-4.
10. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The Second Princeton Consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. J Sex Med 2006; 3:28-36.
11. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reveserd by placebo. European Heart Journal 2003; 24:1928-32.
12. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. Lancet 1985; 26:181-4.
13. Guay AT. Sexual dysfunction in the diabetic patient. Int J Impot Res 2001; 13(Suppl 5):S47-S50.
14. Fórum Nacional sobre Segurança Cadiovascular de Sildenafil – Viagra®, debate realizado em São Paulo, Janeiro de 2002. Monografia publicada pelos laboratórios Pfizer.
15. dos Santos JE. Weight loss (although apparently modest) and physical exercise: two powerful weapons for the reduction of risk factors for coronary artery disease. Arq Bras Cardiol 2006; 87:1-2.
16. Kloner R and Jarow JP. Erectile dysfunction and sildenafil citrate and cardiologists. Am J Cardiol 1999; 83:576-82.
17. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000; 86:175-81.
18. McVary KT, Carrier S, Wessells H, et al. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. J Urol 2001; 166:1624-32.
19. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acutechest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44:360-5.
20. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical; presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. Eur Heart J 2006; 27:2632-9.
21. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, et al. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? Eur Urol 2005; 48:512-8.
22. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. Circulation 2004; 110:22-6.
23. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA 2005; 294:2996-300.
24. Consenso Latino Americano de Disfunção Erétil 2002: 1; Costa do Sauípe, Bahia.
25. Israilov S, Baniel J, Shmueli J, et al. Treatment program for erectile dysfunction in patients with cardiovascular diseases. Am J Cardiol 2004; 93:689-93.
26. Braun M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. Int J Impot Res 2000; 12:305-11.
27. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, et al. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. Am J Cardiol 1999; 83:3C-12C.
28. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J, et al. Incidence of myocardial infarction and death in 53 clinical trials of Viagra® (sildenafil citrate). J Am Coll Cardiol 2000; 35(supplA):302A.
29. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. Curr Urol Rep 2003; 4(6):488-96.
30. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, et al. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. Am J Cardiol 1999; 83:21C-28C.
31. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Circulation 1999; 99:168-77.
32. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med 1998; 338:1397-404.
33. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, et al. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. Am J Cardiol 1999; 83:13C-20C.
34. Gillies HC, Roblin D, Jackson G. Coronary and systemic hemodynamic effects of sildenafil citrate: from basic science to clinical studies in patients with cardiovascular disease. Int J Cardiol 2002; 86:131-41.
35. Manfroi WC, Caramori PRA, Zago AJ et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with stable ischemic heart disease. Int J Cardiol 2003; 90:153-7.
36. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. New Engl J Med 2000; 342:1622-6.
37. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003; 108: 2066-9.
38. Halcox JPJ, Nour KA, Sharma A, et al. Sildenafil and human coronary vascular function. Circulation 2000; 102 (suppl II):254.
39. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5-phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36:845-51.
40. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, et al. Acute and chronic effects of low dose sildenafil on endothelial function in type 2 diabetes. Diabetes 2001; 50(suppl 2):A110.
41. Kloner RA, Mullin SH, Shook T et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? J Urol 2003; 170:S46-50.
42. Dryory Y, Kravets S, Florian V, et al. Sexual activity after first acute myocardial infarction in middle-aged men: demographic, psychological, and medical predictors. Cardiology 1998; 90:207-11.
43. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 1999; 83(suppl):29C-34C.
44. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: an update. Urology 2002; 60:12-27.
45. Cheitlin MD. Sexual activity and cardiovascular disease. Am J Cardiol 2003; 92(suppl):3M-8M.
46. Bohlen JG, Held JP, Sanderson O, et al. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. Arch Intern Med 1984; 144:1745-8.

47. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, et al. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 75:835-7.
48. Kamalesh M, Ariana A, Matorin R, et al. Negative stress echocardiographic study predicts excellent long-term prognosis in patients with erectile dysfunction. Int J Cardiol 2003; 90:291-5.
49. Bigi R, Galati A, Curti G, et al. Prognostic value of residual ischemia assessed by exercise electrocardiography and dobutamine stress echocardiography in low risk patients following acute myocardial infarction. Eur Heart J 1997; 18:1873-81.
50. Jackson G. Phosphodiesterase 5 inhibition: effects on the coronary vasculature. Int J Clin Pract 2001; 55(3):183-8.
51. Mahmud A, Hennessey M, Feely J. Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. J Hum Hypertens 2001; 15:707-13.
52. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, et al. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. Am J Cardiol 1999; 83:35C-44C.
53. Kloner RA, Brown M, Sildenafil Study Group. Safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction taking multiple antihypertensive agents (abstract). Am J Hypertens 1999; 12:37A.
54. Schofield RS, Edwards DG, Schuler BT, et al. Vascular effects of sildenafil in hypertensive cardiac transplant recipients. Am J Hypertens 2003; 16:874-7.
55. Katz SD. Mechanisms and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure. Curr Opin Cardiol 1997; 12:259-64.
56. Bocchi E, Guimarães G, Belloti G, et al. Beneficial effects of a phosphodiesterase type 5 inhibitor (sildenafil) on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in patients with congestive heart failure – a double-blind placebo-controlled cross-over randomised study. J Am Coll Cardiol 2001; 37(suppl A):163A.
57. Katz SD. Potential role of type 5 phosphodiesterase inhibition in the treatment of congestive heart failure. Cong Heart Fail 2003; 9:9-15.
58. Chew KK, Stuckey BGA, Thompson PL. Erectile dysfunction, sildenafil and cardiovascular risk. Med J Australia 2000; 172:279-83.
59. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. Am J Cardiol 2000; 86(suppl):57F-61F.
60. Coelho OR. Tolerability and safety profile of sildenafil citrate (Viagra®) in Latin American patient populations. Int J Impot Res 2002; 14(Suppl 2):S54-S59.
61. Gadau M, Fernandez A, Cuevas P, et al. Tadalafil (IC351) enhances NO-mediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle (abstract). Int J Impot Res 2001; 13(suppl 4):S14.
62. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, et al. On-demand IC351 (Cialis™) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2001; 13:2-9.
63. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano G, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. Urology 2003; 62:121-5.
64. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. Am J Cardiol 2003; 92(suppl):37M-46M
65. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. Am J Cardiol 2003; 92(suppl):47M-57M.
66. Padma-Nathan H. Efficacy and tolerability of tadalafil, a novel phosphodiesterase 5 inhibitor, in treatment of erectile dysfunction. Am J Cardiol 2003; 92(suppl):19M-25M.
67. Emmick JT, Stuewe SR, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. Eur Heart J 2002; 4(suppl H):H32-H37.
68. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and in vitro potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. Int J Impot Res 2001; 13:282-90.
69. Hellstrom WJG. Vardenafil: a new approach to the treatment of erectile dysfunction. Curr Urol Rep 2003; 4(6):479-87.
70. Porst H, Young JM, Schimidt AC, et al. International Vardenafil Study Group. Efficacy and tolerability of vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups. Urology 2003; 62:519-24.
71. Hellstrom WJG, Gittelman M, Karlin G, et al. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26 week placebo-controlled pivotal trial. Urology 2003; 61(suppl 4A):8-14.
72. Thadani U, Smith W, Nash S, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002; 40:2006-12i.
73. Kalinchenko SY, Kozlow GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male 2003; 6:94-9.
74. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Utrethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med 1997; 336:1-7.
75. Leungwattanakij S, Flynn V, Hellstrom WJG, et al. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2001; 28:343-54.
76. Linet OI, Ogrine FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. New Engl J Med 1996; 334:873-7.
77. Porst H. Prostaglandin E1 in erectile dysfunction. Urologe *A* 1989; 28:94-8.
78. Bennett AH, Carpenter AJ, Barnada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacologic erection program. J Urol 1991; 146:1564-5.
79. Hatzichristou DG, Pescatori ES. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. Br J Urol 2001; 88(Suppl 3):11-7.
80. Campbell HE. Clinical Monograph for Drug Formulary Review: Erectile Dysfunction Agents. J Manag Care Pharm 2005; 11:151-71.

Capítulo 17

Cuidados do Atendimento Odontológico no Paciente Cardiopata

Teresa Márcia Nascimento de Morais
Antonio da Silva
Elias Knobel

Pontos-chave

- O tratamento odontológico no portador de cardiopatia é um grande aliado na promoção de saúde, devendo ser encorajado por todos e realizado por profissionais capacitados.
- A manutenção da boa higiene bucal e o acesso a cuidados odontológicos de rotina são medidas importantes na redução do risco de endocardite infecciosa por toda a vida.
- Na prática odontológica, o controle da dor é garantido e a resposta exacerbada do estresse evitada quando a técnica adequada de anestesia local é realizada e a solução anestésica contenha vasoconstritores nas concentrações recomendadas.
- O controle da ansiedade pode ser obtido pela sedação consciente, um complemento terapêutico importante no tratamento odontológico do paciente cardiopata.
- No paciente anticoagulado o risco de complicações hemorrágicas durante o procedimento odontológico pode ser controlado, e a redução ou eliminação da terapia anticoagulante pode colocar o paciente em risco de eventos trombóticos.
- Durante a gestação, tanto a cardiopatia como a condição bucal sofrem modificações importantes, indicando a necessidade de cuidados médicos e odontológicos diferenciados.
- A condição bucal do paciente de UTI pode influenciar no estabelecimento e no curso das infecções respiratórias, destacando-se as pneumonias.

Introdução

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados nas diferentes áreas da saúde, e cada vez mais se conhece o corpo humano e as doenças que o acometem. Começa a se destacar a possibilidade de as bactérias bucais e as respostas teciduais inflamatórias no sistema estomatognático decorrentes do acúmulo bacteriano e/ou suas toxinas possam influenciar o início e/ou a progressão de vários processos patológicos.[1-4]

Na realidade, este conceito não é novo. As primeiras citações de que enfermidades bucais poderiam comprometer outros tecidos, órgãos e sistemas são encontradas desde 2100 a.C.[2,5,6] Em 1900, o médico britânico William Hunter introduziu o conceito de "infecção focal", que levou a extração indiscriminada de dentes como forma de se evitar focos de infecção.[7] Entretanto, na década de 1950, pesquisadores e clínicos observaram que não havia evidências concretas para se atribuir à presença de dentes comprometidos a ocorrência de todas as doenças. Assim, a era da "infecção focal" chega ao fim, levando a uma mudança na filosofia do tratamento odontológico que passa a ser predominantemente restaurador, centrado na doença cárie, extrações e na reposição dental.[2,5-7]

No final da década de 1980, com o aprimoramento dos desenhos experimentais, dos métodos estatísticos, epidemiológicos e laboratoriais e com um melhor entendimento da etiopatogenia das infecções periodontais, o interesse pelos efeitos sistêmicos das infecções bucais renasce, agora denominado Medicina Periodontal e com maior embasamento científico.[2,5,7,8] Desde então, muitos estudos têm conferido às doenças bucais, especificamente as doenças periodontais, uma inter-relação com outras patologias sistêmicas, em especial eventos cardiovasculares, nascimento de prematuros, doenças pulmonares, dificuldades de controle do diabete melito, entre outras, além de considerar as periodontopatias com potencial para agravar uma condição sistêmica preexistente ou colaborar para que o indivíduo tenha maior risco de desenvolver outras doenças[1,2,9-11] (Tabela I).

A evolução da odontologia enquanto ciência da saúde é uma realidade incontestável, e hoje é possível

Tabela I. Estudos que relacionam doença periodontal como possível fator de risco para doenças sistêmicas

Doenças sistêmicas	Estudos	Resultados
Doenças cardiovasculares	Mackenzie RS, Millard HD, 1963	62% dos pacientes com aterosclerose mostram mais perda óssea nos maxilares que o grupo controle
	Mattila et al., 1989	TDI (índice dental total) mais alto nos pacientes com IAM (infarto agudo do miocárdio)
	De Stefano et al.,1993	Indivíduos com periodontite tiveram 25% de risco aumentado de DAC (doença arterial coronária)
	Beck et al., 1996	Correlação entre a severidade da doença periodontal e ocorrência de doenças cardíacas (risco 3,6x)
	Emingil et al., 2000	Doença periodontal pode estar associada ao IAM
	Moraes RGB et al., 2002	A doença periodontal mostrou significante prevalência nos portadores de insuficiência coronária
	Dias LZS, 2003	Evidenciou a ocorrência de alta prevalência de patógenos periodontais em doentes cardiovasculares
	Geerts et al., 2004	Demonstraram uma forte associação entre periodontite crônica e doenças cardiovasculares
	Lee et al., 2006	Concluíram haver associação entre a presença de doença periodontal e doenças cardiovasculares
Doenças valvares	Bayless R et al., 1984	As bacteremias espontâneas são responsáveis pela maioria das endocardites de origem bucal. Estando a intensidade e a freqüência da bacteremia relacionadas com a magnitude da lesão bucal, densidade da microbiota e existência de infecção
	Overholser CD et al., 1987	Maior incidência de “surtos de bacteremia” no grupo com doença periodontal
	Mansur AJ et al., 1990	De 4% a 20% das endocardites infecciosas são de origem bucal
	Pallsch TJ, Slots J, 1996	Patógenos encontrados na cavidade bucal são responsáveis por significativas ocorrências de endocardite infecciosa
Prematuridade e baixo peso dos bebês	Offenbacher S et al., 1996	A doença periodontal pode contribuir de forma independente com a prematuridade, com efeito tão grande quanto o fumo e o álcool
	Madianos PN et al., 2001	A doença periodontal materna acentuou significativamente o risco de restrição ao crescimento fetal
	Black MA et al., 2000	Melhora na saúde bucal das gestantes pode reduzir a incidência de resultados adversos da gravidez
	Brunetti et al., 2002	Encontraram associação entre doença periodontal e nascer prematuro
	Campos, 2003	Observou que gestantes com sangramento à sondagem em mais de 80% dos sítios periodontais presentes apresentavam risco elevado de parto prematuro e/ou nascimento de bebês com baixo peso
	Gazolla et al., 2007	Consideraram sugestivo que o tratamento periodontal seja incluído nos programas de cuidados pré-natais
Diabete melito	Todescan JH, 2001	O diabete não apenas é um fator de risco para o estabelecimento da doença periodontal, mas também é um fator modificador da doença periodontal
	Soskolne WA, Klinger A, 2001	Pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de doença periodontal, e a prevalência do diabete em pacientes periodontais é 2x maior que em pacientes não diabéticos
	Wehba C et al., 2004	Além da influência do diabete sobre a doença periodontal, a presença de infecção/inflamação periodontal tem influência sobre o controle glicêmico do paciente diabético
	Mealey et al., 2006	Há fortes evidências de que o diabete é um fator de risco para as doenças periodontais e que o nível do controle glicêmico é determinante nesta inter-relação

(continua)

Tabela I. Estudos que relacionam doença periodontal como possível fator de risco para doenças sistêmicas *(cont.)*

Doenças sistêmicas	Estudos	Resultados
Acidente vascular	Grau AJ et al., 1997	Relacionaram saúde bucal ruim com isquemia cerebral
cerebral (AVC)	Beck J et al., 1996	Grande perda óssea alveolar previu AVC subseqüentemente com risco relativo de 2,8
	Wu T et al., 1999	Relacionaram periodontite com AVC não-hemorrágico com risco relativo de 2,11
	Dörfer et al., 2004	Observaram que indivíduos com PI (perda de inserção) > 6 mm e perda óssea radiográfica têm maior risco de desenvolver AVC-i
Doenças respiratórias	Scannapieco FA et al., 1992	Bactérias que causam pneumonias nosocomiais colonizam o biofilme dental e mucosa bucal
	DeRiso et al., 1996	Observaram que a higiene bucal com clorexidina nos pacientes que foram submetidos a cirurgia cardíaca diminuiu as taxas de pneumonia nosocomial e de terapia antibiótica
	Fourrier F et al., 1998	Os mesmos patógenos respiratórios encontrados em pacientes de UTI com pneumonia hospitalar estavam presentes no biofilme dental e nas secreções da traquéia
	Preston AJ et al., 1999	Observaram que 43% dos pacientes idosos hospitalizados apresentavam bactérias Gram-negativas na orofaringe
	Russell et al., 1999	Pacientes internados têm maior probabilidade de ter a boca colonizada por patógenos respiratórios do que indivíduos que vivem integrados na comunidade
	Fernandes et al., 2000	A colonização do biofilme bucal por patógenos pode ser uma fonte específica de infecção nosocomial em pacientes de UTI
	Yoneyama et al., 2002	Observaram menor incidência de pneumonia e menor taxa de mortalidade relacionada à pneumonia no grupo que recebeu cuidados bucais
	Scannapieco, Rossa, 2004	43% dos pacientes idosos hospitalizados apresentam bactérias Gram-negativas (causadoras de pneumonias) na orofaringe
	Morais TMN et al., 2006	A adoção de um protocolo integrado entre a Medicina e a Odontologia para prevenção e tratamento de infecções respiratórias em pacientes de UTI é essencial, em especial nos portadores de periodontopatias
Artrite reumatóide	Greenwald RA, Kirkwood K, 1996	Relação de reciprocidade com efeito na ocorrência, evolução e terapêutica das duas doenças
	Mercado F et al., 2001	Em indivíduos portadores de artrite reumatóide, além de estarem mais predispostos às doenças periodontais, a artrite reumatóide se manifestava de forma mais agressiva
Osteoporose	Von Wowern F et al., 1994	Indivíduos com osteoporose tinham menos conteúdo mineral e mais perda de inserção periodontal em comparação com o normal
	Grodstein F et al., 1996	Mostraram que o risco da perda dentária era significativamente mais baixo entre mulheres pós-menopausa usuárias de hormônio
	Paganini – Hill A, 1999	Mostrou uma diminuição de perda dentária de 36% nas mulheres usuárias de estrógenos comparadas com as não usuárias

Adaptado de: Morais TNM, Silva A, Avi ALRO. Tratamento periodontal no paciente internado em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). In: Dib LL, Saddy MS. Atualização clínica em odontologia.

contar com o cirurgião-dentista atuando de forma ampliada, em uma prática multiprofissional, colaborando e recebendo colaboração de forma significativa de várias especialidades da área médica, como cardiologia, endocrinologia, pneumologia, infectologia e outras.[2,6,8-11]

A partir de agora, será explorado o relacionamento da odontologia especificamente com a cardiologia, com o objetivo de avaliar e discutir algumas evidências científicas que devem colaborar com o direcionamento das condutas clínicas de médicos e cirurgiões-dentistas. Ressalta-se a importância da interação entre profissionais da área da saúde para o tratamento das populações que hoje vivem mais tempo, portam doenças crônicas e algumas vezes tomam uma variedade de medicamentos que podem apresentar interações e efeitos colaterais adversos.[12]

Atuação odontológica no paciente cardiopata

É preciso salientar que a premissa básica para a atuação de qualquer profissional da área da saúde é a de tratar o doente, e não a doença. Dados de fisiopatologia mostram uma possível relação entre a condição bucal e as cardiopatias, indicando que o cirurgião-dentista deve participar da equipe multiprofissional em benefício ao paciente cardiopata.

Também é necessário considerar que o número de pacientes portadores de cardiopatias que procuram por tratamento odontológico de rotina tem aumentado vertiginosamente.[13,14] Isso é um reflexo direto dos avanços nos recursos tecnológicos e terapêuticos que permitem ao cardiopata estar cada vez mais integrado à sociedade,[15] da maior preocupação com a saúde e do apelo por estética, afinal, um sorriso bonito é um importante aspecto nas relações empregatícias, sociais e culturais, além de ajudar na auto-estima de cada um.[16]

A odontologia também tem passado por um processo evolutivo fascinante. A melhora na compreensão da etiopatogenia das doenças bucais e os avanços terapêuticos e tecnológicos permitem ao cirurgião-dentista, atualmente, ir muito além da arte de embelezar sorrisos, mas sobretudo estes avanços lhes dão a oportunidade de meios de prevenção mais efetivos, métodos para diagnósticos mais precisos, medicamentos mais eficazes, associados a materiais, técnicas e equipamentos que propiciam atendimentos odontológicos cada vez mais seguros com melhores resultados, colaborando de forma decisiva na melhora da qualidade de vida de diversos grupos de pacientes.

Tabela II. Aspectos associados ao atendimento odontológico

1. Apesar dos avanços tecnológicos, a maioria dos procedimentos odontológicos ainda é estressante.
2. Os anestésicos locais sem vasoconstritor produzem uma anestesia pulpar de curta duração, que impossibilita o controle profundo e adequado da dor na grande maioria dos procedimentos realizados em odontologia.
3. A incorporação dos vasoconstritores às soluções anestésicas locais tem por objetivo diminuir a toxicidade do sal anestésico, aumentar o tempo de duração da anestesia e proporcionar um grau de hemostasia adequado, diminuindo o tempo de trabalho.
4. O ato anestésico inclui a aspiração prévia e a injeção lenta da solução, para se evitar a injeção intravascular acidental e a superdosagem relativa.
5. Em casos de contra-indicação absoluta do uso da epinefrina e agentes similares, o cirurgião-dentista tem a opção de empregar pequenos volumes de uma solução com felipressina, que difere dos demais vasoconstritores por não possuir uma ação clinicamente significativa sobre o sistema cardiovascular.

Fonte: Andrade ED, Volpato MC, Ranali J. Pacientes que requerem cuidados especiais. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ª ed. São Paulo, cap.11. p.117-58.

No paciente portador de cardiopatia, o tratamento odontológico, qualquer que seja – restaurador, periodontal, cirúrgico, colocação de implantes, entre outros – é um grande aliado na promoção de saúde, devendo ser amplamente encorajado por todos e realizado por profissionais capacitados.[17,18]

Entretanto, é oportuno relacionar algumas importantes considerações citadas por Andrade et al.[19] com relação ao tratamento odontológico, apresentadas na Tabela II.

A abordagem e a atuação do cirurgião-dentista no paciente cardiopata deve ser baseada em evidências científicas e sempre discutida e planejada individualmente com o cardiologista responsável por cada um dos pacientes que irão se submeter ao tratamento odontológico. Esta atuação conjunta e integrada do médico e do cirurgião-dentista minimiza o risco de infecções, de eventos coronários, de arritmias e de eventos hemodinâmicos,[20] além de permitir que cada profissional compreenda e trabalhe o paciente como um todo, assegurando um atendimento mais eficiente com melhores resultados.

Risco infeccioso

A cavidade bucal apresenta uma vasta microbiota, sendo as principais enfermidades bucais a cárie e as periodontopatias, doenças infecciosas crônicas mais prevalentes no homem.[21,22] O risco de infecção que causa maior preocupação com relação às doenças periodontais e cardiovasculares é a ocorrência de endocardite infecciosa (EI).[20] Desde 1955, existem recomendações padronizadas pela American Heart Association (AHA) para prevenir endocardite em pacientes cardiopatas quando submetidos a determinados procedimentos odontológicos.[7,20,23]

Atualmente, muitos autores concordam que a maioria dos casos de endocardite infecciosa de origem bucal não se inicia a partir de um procedimento odontológico, mas se originam nas bacteremias espontâneas provenientes da escovação dental e da mastigação.[24-28] A intensidade e a magnitude de tais bacteremias estão relacionadas com a magnitude da lesão focal, com a densidade da flora microbiana e com a existência de infecção bucal.[24]

Esta afirmação é sustentada por trabalhos como o de Gunthrioth (1984),[29] que avaliou a exposição acumulativa de bacteremia mensal proveniente da mastigação, escovação dental e bochechos, cujo valor médio foi de 5.376 minutos, enquanto as bacteremias provenientes de exodontias apresentaram valor médio de 6 minutos. Conclui-se que a bacteremia espontânea representa risco maior para a endocardite infecciosa do que os tratamentos odontológicos ocasionais.

Outros estudos que corroboram com esta afirmação são os de Overholser et al. (1987),[30] que ao analisar a diferença na incidência de bacteremia após procedimento

odontológico, exodontia, em ratos com e sem doença periodontal, observaram maior incidência de bacteremia no grupo com doença periodontal (95% contra 75%). O trabalho de Daly et al. (1997)[31] demonstrou três ocorrências de bacteremias positivas antes da sondagem periodontal e 14 após a sondagem. Levison (1997)[32] considera o traumatismo do sulco gengival comum durante a escovação e/ou a mastigação, como possível responsável pelos 75% dos pacientes com endocardite por *Streptococcus viridans* que não se recordam de eventos que pudessem levar a um episódio de bacteremia transitória anterior ao início da endocardite infecciosa (Figura 1).

Figura 1. Note a condição bucal do paciente internado com endocardite infecciosa, que não se recorda de um evento de bacteremia anterior ao início da EI. Presença de um processo inflamatório crônico e intenso na gengiva, no qual podem ser observados acúmulos de biofilme, cálculo e morfologia irregular da margem gengival, que apresenta-se edemaciada e eritematosa.

Tabela III. Condições cardíacas associadas com alto risco de complicações advindas de endocardite para as quais a profilaxia em procedimentos odontológicos é recomendada

- Válvulas cardíacas protéticas
- Endocardite prévia
- Doença cardíaca congênita*
- Doença cardíaca congênita cianótica não-corrigida, incluindo *shunts* e condutos paliativos
- Defeito cardíaco completamente reparado com material protético ou com qualquer tipo de aparato, que tenha sido colocado por cirurgia ou cateter durante 6 meses após o procedimento+
- Doença cardíaca congênita reparada, contudo com defeito remanescente no local da inserção de um reparo ou aparelho protético onde esteja ocorrendo inibição da endotelização
- Pacientes receptores de transplantes cardíacos que desenvolveram valvulopatias

*Exceto nestas circunstâncias listadas, a profilaxia antimicrobiana não é mais recomendada para outras doenças congênitas cardíacas.
+A profilaxia é recomendada porque a endotelização do material protético ocorre no período de 6 meses após o procedimento.
Fonte: AHA Guidelines. Disponível em http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1736, acessado em 22 de dezembro de 2007.

Tabela IV. Regimes antimicrobianos profiláticos para procedimentos odontológicos

		Regime: Dose única de 30 a 60 minutos antes do procedimento	
Situação	**Agente**	**Adultos**	**Crianças**
- Via oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
- Incapaz de tomar medicamento via oral	Ampicilina	2 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
	ou		
	Cefazolina ou ceftrioxona	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
- Alérgico a penicilina ou ampicilina – via oral	Cefalexina* +	2 g	50 mg/kg
	ou		
	Clindamicina	600 mg	20 mg/kg
	ou		
	Azitromicina ou claritromicina	500 mg	15 mg/kg
- Alérgico a penicilina ou ampicilina – Incapaz de tomar medicamento via oral	Cefazolina ou ceftrioxona +	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
	ou		
	Clindamicina	600 mg IM ou IV	20 mg/kg IM ou IV

IM = intramuscular; IV = intravenosa.
* A primeira e a segunda geração de cefalosporina são equivalentes na dosagem para adultos ou pediátrica.
+ As cefalosporinas não devem ser administradas em indivíduos com história de anafilaxia, angioedema ou urticária a penicilina ou ampicilina
Fonte: AHA Guidelines. Disponível em http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1736, acessado em 22 de dezembro de 2007.

Os dados encontrados na literatura científica levaram a AHA, no ano de 2007, a publicar um novo *guideline* de prevenção de EI. Esta publicação conclui que a manutenção de boa higiene bucal e o acesso a cuidados odontológicos de rotina provavelmente são mais importantes na redução do risco de endocardite por toda a vida do que a administração de profilaxia antibiótica para procedimentos odontológicos.[27]

Deve ser ressaltado que nos pacientes de risco (Tabela III) o regime antibiótico profilático recomendado pela AHA (Tabela IV) deve ser prescrito quando tais pacientes forem submetidos a todos os procedimentos odontológicos que envolvam manipulação de tecido gengival ou da região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa bucal.[27]

Em vista dos dados científicos, parece ser inconveniente negligenciar a condição bucal dos pacientes de risco a EI. Isso porque os estudos apontam maior exposição a bacteremia nos pacientes que apresentam a condição bucal deficiente, determinando assim a necessidade de acompanhamento odontológico em todos os pacientes que apresentarem algum risco para o desenvolvimento da EI.

A estratégia para o tratamento odontológico da maioria dos pacientes portadores de comprometimentos cardíacos deve incluir como princípio básico e fundamental, além das medidas de prevenção do risco infeccioso, o controle da ansiedade e da dor. Uma brilhante consideração de Bennet, em 1989,[33] deve nortear a conduta dos profissionais envolvidos com o atendimento do paciente cardiopata, "quanto maior for o risco clínico de um paciente, mais importante se torna o controle eficaz da ansiedade e da dor". Tendo esta afirmação como referência, a anestesia local para realização dos procedimentos odontológicos em pacientes com comprometimento cardiovascular deve ser eficiente o bastante para proporcionar um efetivo controle da dor durante e logo após o procedimento, uma vez que durante o estresse provocado pela dor ocorre a liberação de catecolaminas em quantidade 40 vezes maior do que em situações de repouso.[34] Esta condição normalmente não é alcançada quando as soluções anestésicas locais não apresentam vasoconstritores em sua composição[19,20,33,34] (Tabela V).

Tabela V. Níveis sangüíneos de catecolaminas conforme condição

Condição	Adrenalina (mg/min)	Noradrenalina (mg/min)
Secreção da medula supra-renal em repouso	7	1,5
Estresse	280	56
Anestesia local (adrenalina 1:50.000 em 1,8 ml)	< 1	–

Fonte: Stanley F. Malamed. Manual de anestesia local. 4ª ed. 1997; 20: 270.

Controle da dor

Na prática odontológica, o controle da dor é praticamente garantido e a resposta exacerbada do estresse evitada quando a técnica adequada de anestesia local é realizada e a solução anestésica contém vasoconstritores nas concentrações recomendadas, que são mínimas.[19]

Porém, o emprego de anestésicos locais que contenham vasoconstritores em pacientes cardiopatas ainda é um assunto que causa controvérsia entre os profissionais médicos e cirurgiões-dentistas, apesar de muitas evidências científicas atestarem segurança no seu uso, desde que cuidados na sua administração sejam tomados e a utilização seja de forma minimizada.[19,20,35-38] A injeção da solução anestésica local deve ter início somente após a aspiração negativa e injetada de forma lenta, respeitando o tempo de aproximadamente 2 minutos para a administração de um tubete anestésico contendo 1,8 ml de solução.[19,33,34] A dose de segurança recomendada é a de dois tubetes por atendimento.[19,20,35-38]

Muitos autores indicam para o tratamento odontológico do cardiopata o uso de 2 a 3 tubetes de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 por atendimento em pacientes tratados ambulatorialmente,[38-40] salientando que o monitoramento dos sinais vitais não deve ser negligenciado.[39]

A epinefrina, vasoconstritor de escolha para pacientes saudáveis, deve ter seu uso minimizado nos pacientes com DCV, particularmente nos portadores de doenças cardíacas isquêmicas, como angina de peito ou história de infarto agudo do miocárdio.[41]

Seu uso com restrições no cardiopata deve-se à constrição dos vasos da rede venosa e arteriolar da área injetada, que ocorre por meio da estimulação dos receptores α_1. A epinefrina, ao ser absorvida e na dependência do volume injetado, também interage com receptores β_1 no coração, aumentando a freqüência cardíaca, a força de contração e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Por outro lado, produz dilatação das artérias coronárias, levando a um aumento do fluxo sangüíneo coronário. Além disso, liga-se aos receptores β_2, promovendo a dilatação dos vasos sangüíneos da musculatura esquelética.[41]

Um estudo para avaliar os efeitos cardiovasculares sob anestesia local com ou sem adrenalina 1:100.000 durante exodontias não demonstrou ocorrência de isquemia miocárdica (depressão do segmento ST $\geq$ 1,0 mm) nem de outras variáveis sinalizadoras de isquemia miocárdica, como precordialgia, arritmias e insuficiência mitral em ambos os grupos estudados.[42]

Ao comparar as medidas da pressão arterial sistólica e diastólica de pacientes com DAC durante procedimento odontológico com o anestésico local lidocaína a 2% com e sem adrenalina 1:100.000, não foram observadas diferenças entre os grupos com vasoconstritor e sem vasoconstritor. Também não houve influência quanto ao uso de medicação β-bloqueadora.[39]

Fernández, em 2006,[43] demonstrou não haver efeitos cardiovasculares adversos no número e na complexidade

das extra-sístoles ventriculares, na pressão arterial e no comportamento da freqüência cardíaca, quando usado o anestésico local prilocaína com felipressina durante o tratamento odontológico de rotina. Concluindo que o uso de anestésico local com vasoconstritor não-adrenérgico pode ser utilizado com segurança em pacientes com arritmia ventricular complexa, mesmo na presença de cardiopatia chagásica e coronária.

A felipressina, análogo sintético do hormônio antidiurético vasopressina, no Brasil está disponível comercialmente na concentração 0,03 UI/ml em associação com a prilocaína. Sua ação vasoconstritora é menor que a dos outros vasoconstritores, pois atua sobre os receptores V_1 da vasopressina presentes no músculo liso da parede dos vasos sangüíneos, sendo esta ação muito mais acentuada na microcirculação venosa que na arteriolar; por este motivo, seu valor no controle da hemostasia durante as cirurgias é mínimo.[37] Por não fazer parte do grupo das aminas simpatomiméticas, não age sobre os receptores α e β-adrenérgicos; entretanto, não se pode deduzir que a felipressina não produza efeitos no sistema cardiovascular.[41]

Embora a avaliação das alterações hemodinâmicas promovidas por várias doses de felipressina em pacientes hipertensos indique que a dose segura de felipressina, nestes pacientes, é de aproximadamente 3,5 tubetes por sessão, e não sendo observadas alterações isquêmicas nas coronárias, cuidados adicionais para prevenir isquemia do miocárdio em pacientes com hipertensão severa são recomendados.[44]

A dor pode funcionar como desencadeador de alterações hemodinâmicas. A resposta pressórica e da freqüência cardíaca é definitivamente mais acentuada em pacientes cujo procedimento odontológico é acompanhado de dor.[42] Portanto, a analgesia adequada, que normalmente é conseguida com a associação de vasoconstritores aos sais anestésicos, é de suma importância na abordagem odontológica do cardiopata.

Contudo, em algumas situações, os benefícios trazidos pelos vasoconstritores não são compensados pelas complicações cardiovasculares potenciais, e o cirurgião-dentista tem a obrigação de prevenir a exposição de pacientes com DCV severas ou descompensadas a fatores de risco adicionais.[36] Assim, dependendo do risco potencial e da morbidade das complicações médicas, o uso de vasoconstritores pode apresentar contra-indicação absoluta (Tabela VI).

Tabela VI. Contra-indicação do uso de vasoconstritor para os pacientes cardiopatas

- Angina instável (angina do peito mesmo em repouso)
- Até 6 meses de IAM
- Até 6 meses de cirurgia de artéria coronária
- Arritmias refratárias
- Hipertensão severa não-tratada ou não-controlada
- Insuficiência cardíaca congestiva não-tratada ou não-controlada

Fonte: Borsatti MA, Takaoka F. Analgesia. Anestesia em portadores de cardiopatias: Aplicabilidade dos recursos de sedação. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: Uma visão integrada. São Paulo: Editora Santos, 2007;12:191-207.

Controle da ansiedade

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos, o tratamento odontológico não é agradável nem prazeroso, levando muitos pacientes a apresentar diferentes graus de ansiedade.[45] Também é preciso considerar a importância psicológica da cavidade bucal, que sofre influência de vários fatores, como idade e sexo do paciente, presença de traumas anteriores, história de familiares e de amigos e comportamento inadequado de profissionais.[46]

A ansiedade provocada pelo estresse psicossocial pode acarretar hiperatividade no sistema nervoso simpático, resultando em vasoconstrição e taquicardia, com conseqüente aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, levando ao aumento da pressão arterial.[35]

O controle da ansiedade pode ser obtido pela sedação consciente, um complemento terapêutico importante no tratamento odontológico do paciente cardiopata. Para isto, pode-se optar por métodos não farmacológicos, como a psicossedação, ou por métodos farmacológicos, como a sedação oral, e também pela combinação de ambos.[45,46]

Os benzodiazepínicos são os fármacos de primeira escolha para o controle da ansiedade na clínica odontológica. Pois, além de diminuir a ansiedade e tornar o paciente mais cooperativo,[45,46] apresentam boa margem de segurança clínica e algumas vantagens interessantes para a atuação do cirurgião-dentista, sendo elas: [45]

1. Reduzir o fluxo salivar e o reflexo do vômito.
2. Provocar o relaxamento da musculatura esquelética.
3. Em hipertensos e diabéticos, ajudar a manter a pressão arterial e a glicemia, respectivamente, em níveis aceitáveis.
4. Poder induzir amnésia anterógrada, que pode ser útil quando o fármaco é usado previamente a intervenções cirúrgicas de maior complexidade.

Os benzodiazepínicos também apresentam baixa incidência de efeitos adversos, particularmente em tratamentos de curta duração, como são usados em odontologia. A sonolência é o principal efeito colateral dos benzodiazepínicos, podendo levar até o paciente a dormir na cadeira do cirurgião-dentista.[45] Sua ação restringe-se praticamente ao sistema nervoso central, embora sejam observados mínimos efeitos cardiovasculares, discreta diminuição da pressão arterial e do esforço

cardíaco. Podem também diminuir o volume de ar corrente e a freqüência respiratória; portanto, deve-se ter precaução com seu uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[45] Uma pequena porcentagem (< 1%) dos pacientes pode apresentar efeitos paradoxais (ou contraditórios); ao invés da sedação esperada, o paciente pode apresentar excitação, o que ocorre particularmente em crianças e idosos.[45]

A escolha do benzodiazepínico para sedação consciente por via oral em odontologia envolve alguns critérios, como idade do paciente, tipo de benzodiazepínico utilizado e possibilidade de interação com outros medicamentos. É indicada a prescrição de uma única dose antes do início do atendimento odontológico, respeitando o período em função do agente escolhido[45] (Tabela VII).

Nos pacientes muito ansiosos, pode-se prescrever também a mesma dose na noite anterior à consulta odontológica, sempre considerando que a relação custo/benefício da administração de qualquer medicamento deve ser discutida com o cardiologista responsável pelo paciente.

Paciente anticoagulado

Pacientes que recebem tratamento com agentes anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários podem apresentar maior risco de sangramento na cavidade bucal, principalmente após procedimentos cirúrgicos ou traumas mucosos.[46,47] Isto faz com que médicos e cirurgiões-dentistas tenham receio de submeter tais pacientes a procedimentos odontológicos. Contudo, em decorrência do maior acesso desses pacientes ao atendimento odontológico especializado e com o desenvolvimento de técnicas que propiciam melhor hemostasia local, a literatura tem demonstrado que o tratamento odontológico dos pacientes anticoagulados pode ser, muitas vezes, realizado ambulatorialmente de maneira segura.[19,46-49]

Para isto, a interação entre o cirurgião-dentista e o médico responsável pelo paciente é essencial, uma vez que nestes pacientes o risco de complicações hemorrágicas durante o procedimento odontológico pode ser controlado, e a redução ou eliminação da terapia anticoagulante pode colocar o paciente em risco de eventos de tromboembolismo, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico.[46,49,52] Nos pacientes de médio e alto risco trombótico que são submetidos aos procedimentos odontológicos com a suspensão do anticoagulante, tem sido observada incidência relativamente alta de eventos trombóticos.[50,51]

Até o momento não existe um consenso sobre o tratamento odontológico em pacientes submetidos a anticoagulação. Enquanto alguns estudos recomendam a manutenção da terapia, outros indicam sua suspensão, e outros ainda preconizam hospitalização e substituição do tratamento por heparina.[51]

Contudo, a literatura tem demonstrado que o risco de sangramento após procedimentos odontológicos em pacientes anticoagulados, que se encontram com tempo de protrombina (TP) com razão de normatização internacional (INR ou RNI) dentro da faixa preconizada, é mínimo, podendo ser controlado por meio de medidas locais adequadas para a hemostasia.[23,51-57]

Provavelmente, pacientes anticoagulados que comparecem ao consultório odontológico estão sob anticoagulação oral, sendo a varfarina sódica, um derivado cumarínico, e a fenprocoumona os anticoagulantes orais disponíveis no Brasil. A varfarina sódica é o anticoagulante oral mais usado e estudado no mundo.[48]

A intensidade da ação anticoagulante de tais medicamentos sofre grande influência de fatores genéticos e ambientais. Com a dieta, interações medicamentosas (Tabela VIII), peso e idade são considerados os fatores ambientais mais importantes. Isto confere aos anticoagulantes orais uma relativa imprevisibilidade de ação anticoagulante relativa, determinando que a dose terapêutica adequada para atingir anticoagulação eficaz e segura seja individualizada, podendo, ainda, variar em diferentes momentos da vida de um mesmo paciente.[48]

Investigações científicas indicam que é possível alcançar simultaneamente o mínimo de risco hemorrágico e trombótico quando o INR encontra-se no intervalo

Tabela VII. Benzodiazepínicos mais comumente empregados em odontologia

Nome genérico	Dosagem em adultos	Dosagem em idosos	Dosagem em crianças	Posologia**
Diazepam	5 a 10 mg	5 mg	0,2 a 0,5 mg/kg	1 hora antes
Lorazepan	1 a 2 mg	1 mg	Não é recomendado	2 horas antes
Alprazolam	0,25 a 0,75 mg	0,25 mg	Não é recomendado	1 hora antes
Midazolam	7,5 a 15 mg	7,5 mg	0,3 a 0,5 mg/kg	30 a 45 minutos antes
Triazolam*	0,125 a 0,25 mg	0,06 a 0,125 mg	Não é recomendado	–

* Atualmente não é comercializado no Brasil
** Administrar uma única dose previamente ao atendimento odontológico
Adaptado de: Andrade ED, Mattos TRF, Ranali J. Sedação consciente. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ªed. São Paulo, 5:25-33.

Tabela VIII. Medicamentos que interagem com a varfarina

Medicamentos que potencializam a ação
Acetaminofen, metronidazol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatórios não-hormonais, antibióticos em geral (especialmente eritromicina, ciprofloxacina, amoxacilina, cefalosporinas e tetraciclina), amiodarona, esteróides anabolizantes, cimetidine, clofibrato, fluoconazol, isoniazida, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxican, propronolol, quinidine, tamoxifem, indometacina, rofecoxib, antiinflamatórios inibidores de COX-2 e álcool (se doença hepática concomitante)
Medicamentos que inibem a ação
Barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, rifampicina, ciclosporina, ginseng americano e nutrientes ricos em vitamina K

Fonte: Oliveira MCM, Rached RA. Tratamento odontológico no paciente anticoagulado. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: Uma visão integrada. São Paulo: Editora Santos, 2007; 13: 209-30.

de 2,0 a 3,0.[48,57-60] As recomendações para o tratamento odontológico e o grau de anticoagulação podem ser vistos na Tabela IX.

Outros cuidados que se deve tomar durante o procedimento odontológico na vigência de anticoagulação oral são:

1. Avaliação da condição bucal - Uma condição bucal precária, por exemplo, com presença de doença periodontal, intensifica o risco de sangramento.[48,50]
2. Paciente sob terapia antibiótica pode apresentar aumento na ocorrência de complicações hemorrágicas leves, com a possibilidade de tais complicações serem resolvidas por meio de medidas hemostáticas locais.[48,51] Entretanto, parece improvável que a profilaxia antibiótica para a prevenção de endocardite infecciosa afete a condição de anticoagulação do paciente.[52,61]
3. Utilização de técnica cirúrgica adequada, com mínimo traumatismo ao osso e tecidos moles.[48,52]
4. A dor e a inflamação devem ser controladas com derivados da dipirona e do paracetamol. A indicação de uso de antiinflamatórios é restrita em função das suas atividades antiagregantes.[47]
5. A utilização de agentes hemostáticos locais tem demonstrado ser uma medida eficaz na redução do sangramento pós-cirurgias bucais em pacientes anticoagulados.[46-48,52] O agente antifibrinolítico, em particular o ácido tranexâmico, pode ser usado na forma de bochecho, assim como embebido em gaze ou na forma de pasta (um comprimido misturado com soro fisiológico ou anestésico local de uso odontológico) e colocado sob pressão no sítio cirúrgico.[46-48,51] Os selantes de fibrina, também conhecidos como cola de fibrina, cuja principal função é a de agente cirúrgico hemostático derivado do plasma sangüíneo, promovem melhora da cicatrização local, selamento tecidual e suporte para sutura.[46,47] Uma variedade de agentes tópicos para hemostasia estão disponíveis comercialmente, estando a escolha do agente hemostático na dependência do tipo de anormalidade apresentada pelo paciente.[52]
6. Conscientização do paciente sobre os cuidados pós-operatórios e motivação para que cumpra corretamente as orientações fornecidas pelo profissional.[48]

Gestante cardiopata

Nas cardiopatas, a gestação é de alto risco e exige atuação multidisciplinar visando à eliminação dos fatores agravantes do pré-natal ao parto.[62]

Tanto a cardiopatia como a condição bucal sofrem modificações importantes durante a gravidez, e necessitam de cuidados médicos e odontológicos diferenciados.[62] A presença de infecção durante o ciclo gravídeo-purperal representa um dos principais fatores de risco a serem evitados, incluindo os focos infecciosos bucais. Durante a gestação, ocorre aumento da vascularização do tecido gengival e da resposta exacerbada do perio-

Tabela IX. Tratamento odontológico em relação ao valor do INR

Valor do INR	Recomendações de acordo com o tratamento invasivo*
4,0 ou mais	Não realizar cirurgias até que o INR seja reduzido
3,5 a 4,0	Procedimento cirúrgico menor emergencialmente, extrações simples, incisão e drenagem. Evitar anestesia com bloqueio; usar medidas hemostáticas locais.
2,5 a 2,9	Extrações múltiplas, impacção óssea simples, cirurgia periodontal com retalho ou raspagem e alisamento radicular, evitar anestesia com bloqueio, se possível, usar medidas locais para hemostasia.
1,5 a 2,4	Exodontia de todos os dentes, impacções ósseas múltiplas, gengivectomia, cirurgia periodontal a retalho em múltiplos quadrantes, evitar anestesia por bloqueio, se possível, usar medidas locais para hemostasia.

*Fatores locais como periodontite/inflamação gengival ou medicamento que o paciente possa estar tomando podem aumentar a gravidade do sangramento. A verificação do risco deve incluir todos os fatores aplicáveis.
Fonte: Redding SW, Haveman CW. Doenças do sangue. In: Rose LE, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. Medicina periodontal. São Paulo, 2002; 14:227-41.

donto aos fatores irritantes locais, com alta incidência de doença periodontal, que tem sido citada na literatura como risco potencial para a ocorrência de parto prematuro.[62] Portanto, o tratamento odontológico durante a gestação deve fazer parte do protocolo de atendimento à gestante cardiopata (Figura 2).

Figura 2. Paciente cardiopata na 32ª semana de gestação, com quadro de hipertensão arterial. Apresentou nódulo pediculado na região de linha mediana da arcada superior com 1,5 cm de diâmetro, vermelho, não doloroso, com sangramento ao leve toque que causava na paciente intenso desconforto. Foi decidido pela remoção cirúrgica do nódulo cujo diagnóstico clínico de granuloma piogênico foi confirmado pelo exame anatomopatológico.

No período gestacional, a utilização de anestésicos locais com agentes vasoconstritores na sua composição deve ser o procedimento de escolha, por proporcionar melhor anestesia e retardar a absorção do sal anestésico para a corrente sangüínea, aumentando o tempo de duração da anestesia e reduzindo o risco de toxicidade à mãe e ao feto.[19]

Na gestante cardiopata, o uso de lidocaína a 2% com adrenalina na concentração 1:100.000, respeitando-se o limite de dois tubetes por sessão e a técnica anestésica adequada, é interessante por propiciar bom efeito anestésico e apresentar alto grau de ligações às proteínas plasmáticas, o que a torna segura.[19,62-65] A lidocaína sem vasoconstritor não deve ser usada em gestantes, pois sua absorção no local da anestesia é rápida, tornando necessárias altas doses de anestésico para promover analgesia. Assim, sua concentração sangüínea será alta tanto para a mãe quanto para o feto.[62]

O uso da prilocaína na gestante deve ser evitado, uma vez que atravessa rapidamente a placenta e pela possibilidade de causar metemoglobinemia no feto se injetada em dose excessiva. Outro ponto desfavorável ao uso da prilocaína em gestante é que no Brasil está associado ao vasoconstritor felipressina, que por apresentar semelhança estrutural a ocitocina pode levar a contrações uterinas, embora, para que isto aconteça, sejam necessárias doses superiores às utilizadas na prática odontológica.[19,62]

A ansiedade, frente ao tratamento odontológico na gestante cardiopata, deve ser controlada pela "tranqüilização verbal" ou outros métodos de condicionamento psicológicos. Contudo, se ainda houver necessidade de sedação consciente por meio farmacológico, a relação risco/benefício deve ser discutida com o médico. Podendo ser usado um benzodiazepínico 1 hora antes do atendimento odontológico.[19]

Apesar de resultados contraditórios, alguns estudos mostram associação entre o uso de diazepam e risco aumentado de lábio leporino e/ou fenda palatina no grupo de gestantes que fizeram uso de diazepam no 1º e 2º trimestre de gestação.[45] Da mesma maneira, estudos retrospectivos amplos não mostraram relação entre o diazepam e a incidência de fendas palatinas. Aconselha-se que seu uso seja feito com cautela, evitando o 1º trimestre e o final da gestação.[45]

Ocorrência de eventos bucais associados ao tratamento cardiológico clínico

Várias classes de medicamentos são utilizadas para o tratamento de distúrbios cardiovasculares, e muitos destes medicamentos podem apresentar efeitos indesejáveis na cavidade bucal,[66] e com isto interferir na aderência do paciente ao tratamento proposto pelo cardiologista, dificultando a estabilização do quadro do paciente.

Entre as manifestações bucais induzidas por medicamentos utilizados em cardiologia, destacam-se:

1. **Crescimento gengival:** nem todos os pacientes apresentam hiperplasia gengival induzida por medicamentos, mas naqueles que desenvolvem o aumento volumétrico da gengiva marginal e papilar observa-se um comprometimento importante na qualidade de vida.

Geralmente, as alterações hiperplásicas na gengiva predispõem ao acúmulo de biofilme e dificultam a higienização bucal, levando a um maior risco de cárie e a um processo inflamatório que resulta em dor, sangramento, dificuldades na mastigação e comprometimento estético[35,66] (Figuras 3 e 4).

Alguns medicamentos utilizados na cardiologia induzem ao crescimento gengival, entre eles os bloqueadores dos canais de cálcio[35,66] (a nifedipina com risco significativamente maior do que com anlodipina ou diltiazem)[67] e os inibidores de calcineurina, especialmente a ciclosporina, amplamente utilizados em pacientes submetidos a transplantes cardíacos, cuja prevalência de hiperplasia gengival varia entre 12,5% e 84,6%. Os valores mais altos de prevalência de hiperplasia gengival estão associados ao

Figura 3. Paciente transplantada sob terapia com ciclosporina; observe o comprometimento da estética do sorriso (caso gentilmente cedido pelo Dr. Roberto F. M. Lotufo).

uso concomitante dos inibidores de calcineurina e bloqueadores de canais de cálcio bastante utilizados nos transplantados cardíacos.[18,66]

O mecanismo exato da associação entre a hiperplasia gengival e o uso de medicamentos em geral ainda não está muito claro. Entretanto, a presença na gengiva de fatores inflamatórios, como o biofilme e o cálculo, são essenciais para o estabelecimento do crescimento gengival.[35] Deste modo, a participação do cirurgião-dentista na equipe envolvida com o atendimento do paciente cardiopata é fundamental para controlar as hiperplasias gengivais induzidas por medicamentos e, assim, propiciar qualidade de vida ao cardiopata.

2. **Hipossialia:** alguns agentes, como anti-histamínico, anfetaminas, tranqüilizantes, diuréticos, antidepressivos, sedativos, anti-hipertensivos, entre outros, podem levar a alterações importantes nos padrões salivares (qualidade e quantidade).[68]

Figura 4. Paciente transplantado em uso de ciclosporina. Presença de gengiva com processo inflamatório intenso, que compromete a higienização bucal e a alimentação (caso gentilmente cedido pelo Dr. Roberto F. M. Lotufo).

Os pacientes medicados com inibidores adrenérgicos de ação central, β-bloqueadores, diuréticos e inibidores da ECA, medicamentos que compõem o arsenal terapêutico em cardiologia, habitualmente apresentam inibição da taxa de fluxo salivar.[35,66] Conseqüentemente, a lavagem fisiológica da cavidade bucal fica comprometida, pois ocorre diminuição na quantidade de lisozimas e aglutininas, enzimas responsáveis pela ação bactericida e bacteriostática da saliva e, em decorrência disso, ocorre considerável queda na defesa local.[68] Predispondo estes pacientes a doença periodontal, a cárie dentária, em especial a cárie radicular, causa sensibilidade e desconforto bucal, aumento na prevalência de candidose, quelite angular e até mesmo surgimento de ulcerações na cavidade bucal, condições que com freqüência determinam desconforto, ardor e dor, acarretando dificuldades de mastigação, deglutição e fala.[35] Outros comprometimentos comumente observados na presença de hipossialia são a halitose, condição anormal do hálito que se altera de forma desagradável, afetando a qualidade de vida do seu portador, e alteração no paladar decorrente da diminuição da gustina, uma metaloproteína salivar que promove a maturação dos corpúsculos gustativos e transporta a substância sápia (que determina o sabor dos alimentos) até os corpúsculos gustativos.[68] Isso pode propiciar aumento da ingestão de açúcar e sal, que sabidamente interferem de maneira negativa tanto na condição bucal como na condição sistêmica. Também é preciso salientar que a diminuição do fluxo salivar favorece a fixação de matéria orgânica, aumentando de forma significativa os depósitos de biofilme ao redor dos dentes, nas bolsas periodontais, no dorso da língua (saburra lingual) e por toda a boca.[68]

3. **Manifestações bucais menos freqüentes:** em uma freqüência bem menor, alguns pacientes tratados com medicamentos como tiazídicos, metildopa, propranolol, inibidores da ECA, furosemida, espirolactona e labetalol podem desenvolver lesões reticulares nas bordas laterais da língua, no palato e no rebordo alveolar, denominadas reações liquenóides, semelhantes ao líquen plano. Contudo, as reações liquenóides regridem com a interrupção do uso do medicamento, o que não ocorre com o líquen plano. Diante da impossibilidade de substituir ou suspender o medicamento a reação liquenóide pode ser tratada.[35]

Alguns medicamentos como inibidores da ECA, propafenona e amiodarona podem causar alterações no paladar que incluem disgeusia, hipogeusia, perda total do paladar ou, ainda, sensação de gosto metálico na boca.[35]

De forma mais rara, os inibidores da ECA podem levar ao aparecimento de angioedema nos lábios, na

face e na língua, estando o captopril associado ao surgimento de glossite e úlceras na cavidade bucal.[35]

Como pode ser constatado, a participação do cirurgião-dentista durante o tratamento clínico das cardiopatias é importante, pois este profissional tem condições de diagnosticar e tratar as manifestações bucais induzidas por muitos dos medicamentos utilizados na clínica cardiológica, e contribuir para maior adesão do paciente ao tratamento médico proposto.

Participação do cirurgião-dentista no tratamento cardiológico cirúrgico

O tratamento cirúrgico na cardiologia tem evoluído permanentemente e cada vez mais priorizado uma maior sobrevida com qualidade.[14]

Neste contexto, a odontologia tem um papel importante tanto nos cuidados pré-operatórios como nos cuidados pós-operatórios, a fim de assegurar a estes pacientes mais conforto e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

Cuidados bucais pré-operatórios

Apesar da condição complexa apresentada pelo paciente com indicação de cirurgia cardíaca, o tratamento odontológico não pode ser desprezado. O fator tempo deve ser considerado no plano de tratamento odontológico, e o diagnóstico e eliminação das causas das doenças bucais precisam ser realizados de maneira mais eficiente possível, a fim de prevenir e minimizar possíveis complicações bucais e sistêmicas no período perioperatório.[18,69]

Basicamente, os procedimentos odontológicos que visam o preparo do paciente para ser submetido a cirurgias cardíacas são:

1. Eliminação dos focos de infecção – e assim prevenção de possíveis infecções sistêmicas originadas de um foco bucal.
2. Restrição (ou precaução) ao estabelecimento de um novo foco de infecção – baseado no efetivo controle do biofilme, instituindo um programa de higiene bucal de acordo com as características e necessidades individuais do paciente.
3. Alívio da dor, quando presente.
4. Avaliação das condições das restaurações e reabilitações protéticas. Com objetivo de identificar situações que possam reter e dificultar a remoção do biofilme, levar à sobrecarga oclusal, além de traumatismos e lesões (Figura 5).
5. **Prevenção** de acidentes – Eliminação de elementos dentais com mobilidade que possam ser deglutidos ou aspirados no perioperatório cardíaco. Eliminar arestas dentais que podem traumatizar língua, mucosa, lábios, entre outros, e atuar como porta de entrada de microrganismos (Figuras 6 e 7).

Figura 5. A condição bucal precária e a presença de dentes fraturados levou a ulceração da mucosa labial inferior, propiciando mais uma porta de entrada da vasta microbiota bucal para a corrente sangüínea.

Cuidados bucais pós-operatórios

O acompanhamento odontológico do paciente submetido à cirurgia cardíaca deve ser mantido para que a saúde bucal adquirida no preparo operatório possa ser

Figura 6. Paciente com foco de infecção bucal e coroa do dente molar com grande mobilidade, podendo se desprender da gengiva e ser aspirada ou deglutida.

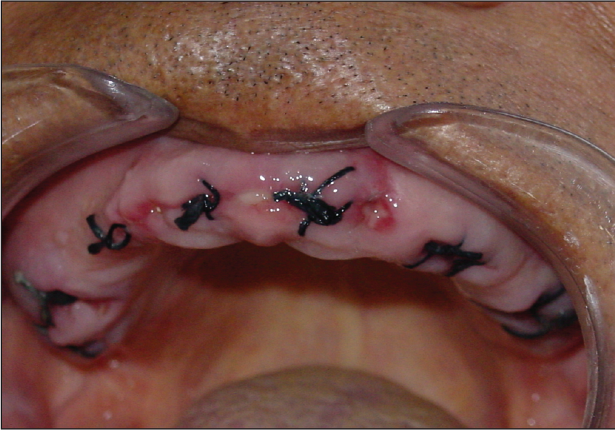


Figura 7. Paciente da Figura 5 após intervenção do cirurgião-dentista. Eliminação da fonte de infecção bucal e remoção da coroa, prevenindo possíveis complicações.

preservada, e assim evitar novas complicações bucais e sistêmicas.[18,69] Além disso, o cirurgião-dentista deve continuar controlando os efeitos bucais das medicações comumente utilizadas após as cirurgias cardíacas.

Nos pacientes submetidos a transplantes cardíacos, este acompanhamento deve ser ainda mais incentivado. Tais pacientes apresentam maior suscetibilidade a infecções, e a qualquer momento pode surgir uma infecção bucal, que é fonte de bacteremia e pode levar até a uma septicemia.[18,69] Além disto, as manifestações bucais induzidas por medicamentos, como por exemplo a hiperplasia gengival induzida pela ciclosporina, podem interferir de forma decisiva na adesão ao tratamento e na qualidade de vida do paciente transplantado e precisam ser minimizadas.[18,69]

Unidade de terapia intensiva em cardiologia

A condição complexa dos pacientes internados em UTI determina a necessidade de um atendimento multidisciplinar com o monitoramento constante de outros órgãos e sistemas, além do cardiovascular e o sistema estomatognático, e como todos os outros deve receber a devida atenção.[5]

As evidências científicas de que as doenças bucais, particularmente as periodontopatias podem influenciar no estabelecimento e no curso das infecções respiratórias, destacando-se as pneumonias,[70] estão se acumulando, levando muitos autores a relacionar a condição bucal do paciente em UTI com a ocorrência de pneumonias nosocomiais,[1,5,70-74] que sem dúvida pode contribuir para um prognóstico desfavorável do caso, uma vez que atua como um fator secundário complicador, prorrogando em média 9 dias a hospitalização e sendo responsável por altas taxas de mortalidade. Em pacientes intubados, a estada hospitalar pode ser prorrogada em média 13 dias, com as taxas de mortalidade podendo chegar até 80%.[1,5,70-74]

É preciso ressaltar que a higiene bucal deficiente é um achado característico em pacientes de UTI[70] e, como observado na literatura, a quantidade de biofilme bucal aumenta com o tempo de internação, assim como ocorre um aumento na probabilidade deste biofilme ser colonizado por patógenos respiratórios. Assim, considera-se o biofilme bucal uma fonte específica de infecção nosocomial em pacientes de UTI[70,72] (Figura 8).

O valor dos cuidados bucais na prevenção de pneumonia foi demonstrado em uma investigação científica longitudinal com dois grupos, um experimental e o outro controle. Após dois anos de acompanhamento, observou-se menor incidência de pneumonia e menor taxa de mortalidade relacionada à pneumonia no grupo experimental.[73]

A condição bucal deficiente do paciente de UTI, especialmente nos portadores de doença periodontal, constitui-se em mais um fator colaborador para o desenvolvimento de pneumonia nosocomial. Esta condição resulta em uma alta concentração de patógenos na saliva, que podem ser aspirados em abundância. Lembrando que os pacientes em estado de alteração do nível de consciência, condição comum de pacientes de UTI, aspiram maior quantidade de secreção da boca com maior freqüência, levando todo o conteúdo presente na orofaringe para os pulmões e, assim, podendo causar quadros infecciosos pulmonares.[1,5]

Ao longo dos anos, muitas medidas para prevenir as pneumonias nosocomiais vêm sendo instituídas, entretanto, pouco adiantam se uma provável fonte de infecção tão importante como a boca for subestimada. Há mais de

Figura 8. Paciente internado há 5 dias na UTI após parada cardiorrespiratória. Presença de doença periodontal, cárie e grande quantidade de biofilme por todos os nichos da cavidade bucal.

150 anos a higienização das mãos é a mais importante medida para controlar as infecções hospitalares, e até o momento, a higiene bucal tem recebido pouca ou nenhuma atenção no ambiente hospitalar, mesmo a boca abrigando uma vasta microbiota e sendo considerada um meio propício para o crescimento microbiano. Talvez a negligência com a higiene bucal vivenciada nos hospitais ajude a explicar as altas taxas de pneumonias encontradas nas instituições que visam promover saúde.[5]

Diante dos dados científicos apresentados, a inclusão do cirurgião-dentista na equipe multiprofissional em benefício do paciente cardiopata crítico não pode mais ser postergada. Sua atuação pode reduzir a colonização da boca por microrganismos patogênicos e assim atenuar os significativos custos financeiros, sociais e altas taxas de morbidade e mortalidade associadas às infecções respiratórias dos pacientes internados em UTI.

Considerações finais

De maneira geral, apesar dos avanços científicos que têm propiciado ao cirurgião-dentista oferecer ao paciente cardiopata tratamento odontológico especializado cada vez mais seguro, com melhores resultados, isto ainda não está bem incorporado ao conhecimento e prática dos cardiologistas, que geralmente só se atentam aos problemas bucais como fonte de origem para endocardite infecciosa ou em situações em que o comprometimento bucal é evidente, como no caso de dor, sangramento, entre outros. Por outro lado, de maneira geral, tem-se a sensação de que os colegas cirurgiões-dentistas têm uma deficiência de conhecimento dos aspectos médicos inter-relacionados com sua atuação.

A possibilidade de um indivíduo que apresente fatores de risco para DCV e que desconheça sua condição procurar por tratamento odontológico de rotina é uma realidade. Dados obtidos a partir do US National Health and Nutrition Examination Survey indicam que cerca de 20% dos indivíduos entre 40 e 85 anos de idade que apresentavam e não informaram fatores de risco específico para doença coronária não tinham ido ao médico nos últimos 12 meses, mas foram atendidos por um cirurgião-dentista neste período.[75]

Os cuidados do atendimento odontológico no paciente cardiopata são um tema extremamente amplo, o que dificulta a obtenção de uma discussão plena de todos os pontos que devem ser contemplados no tratamento destes pacientes, além de existir algumas controvérsias que permeiam este atendimento.

Assim, cardiologistas e cirurgiões-dentistas precisam interagir mais, elaborar e implementar protocolos de cobertura odontológica e conduzir estudos direcionados que certamente trarão melhor compreensão e benefícios tanto para a cardiologia quanto para a odontologia.

Resumo

Existe uma série de procedimentos efetuados pelo cirurgião-dentista no paciente cardiopata que ainda não foram incorporados à prática da cardiologia.

Uma maior interação entre a cardiologia e a odontologia pode melhorar a assistência ao paciente cardiopata com problemas bucais.

Bibliografia

1. Morais TMN, Silva A, Avi ALRO, Knobel E, Lia RCC. Pacientes em unidade de terapia intensiva: atuação conjunta dos médicos e dos dentistas. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 15:249-70.
2. Brunetti MC, Moraes RBG, Morais TMN. Periodontia médica: Uma mudança de paradigma na odontologia. In: Brunetti MC, Fernandes MI, Moraes RGB. Fundamentos da periodontia – teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas, 2007; 22:323-34.
3. Gibbons RV. Germs, Dr. Billings, and the theory of focal infection. Clin Infrct Dis 1998; 27(3):627-33.
4. Newman HN. Focal infection. J Dent Res 1996; 75(12):N1912-9.
5. Morais TNM, Silva A, Avi ALRO. Tratamento periodontal no paciente internado em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). In: DIB LL, Saddy MS. Atualização clínica em odontologia. São Paulo: Artes Médicas, 2006; 33:687-700.
6. Reilly PG, Glaffey NM. História da sepsia bucal como causa de doenças. In: Williams RC, Offenbacher S. Periodontologia 2000. São Paulo: Santos, 2005. p.13-8.
7. Feres M, Figueiredo LC. Da infecção focal à medicina periodontal. Rev Periodontia 2007; 17(02):14-20.
8. Rösing CK, Haas NA, Fiorini T. A prevenção no contexto da medicina periodontal. Rev Periodontia 2007; 17(02):60-6.
9. Brunetti MC. Periodontia médica: Uma abordagem integrada. São Paulo: Senac, 2004. 633p.
10. Offenbacher S. Potencial pathogenic mechanisms of periodontistis-associated pregnancy complications. Annals of Periodontology July, 1998.
11. Conpendium Medicina Periodontal: Estado Atual e Prática Clínica. Rev Periodontia 2007; 17(02):66p.
12. Migliorati CA, Migliorati EKJ. Perspectivas futuras do relacionamento da cardiologia com a odontologia. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e Odontologia: Uma visão Integrada. São Paulo: Santos, 2007; 21:335-46.
13. Hadda AS, Varellis MLZ. Mudança do paradigma de promoção de saúde bucal para pacientes com necessidades especiais. In: DIB LL, Saddy MS. Atualização clínica em odontologia. São Paulo: Artes Médicas, 2006; 13:309-26.
14. Jatene IB, Soares LAVJr, Morais TMN. Cardiopatias congênitas na clínica médica e odontológica: Conduta multidisciplinar. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2004; 4:49-61.
15. Luna BF, Cezar LAM. Fatores de risco para doença aterosclerótica. In: Nobre F, Serrano CV Jr. Tratado de cardiologia – SOCESP. São Barueri: Manole, 2005; 4:311-2.
16. Carvalho C. Redescobrindo o sorriso. RBO 2001; 58(6):396-99.
17. Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007. 395p.

18. Lotufo RFM, Bacal F, Sekiguchi RT, Romito GA, Mangini S. Transplante cardíaco: Integrando o conceito da promoção de saúde bucal na conduta médica. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 10:151-60.
19. Andrade ED, Volpato MC, Ranali J. Pacientes que requerem cuidados especiais. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ªed. São Paulo, 2006; 11:117-58.
20. Conrado VCLS, Uchida A, Timerman L. Avaliação do risco cardiovascular para procedimentos odontológicos. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 17:283-93.
21. Kumar OS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. J Clin Microbiol 2005; 43:3944-55.
22. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. Periodontol 2000 1994; 5:7-25.
23. Franken RA, Franken M. Avaliação de risco cardiovascular para procedimentos odontológicos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2000; 10(3).
24. Kalil R Filho, Borges FA. Considerações cardiológicas sobre o paciente com doença periodontal. In: Brunetti MC. Periodontia médica. São Paulo: SENAC, 2004. p. 197-216.
25. Tomas I, et al. Antibiotic prophylaxix. British Dental J 2005; 198:,60-1.
26. Roberts GJ, Lucas VS. Cause for concern. British Dental J 197(10):593-4.
27. AHA Guidelines. Disponível em: http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/15/1736 acesso em 22 de dezembro de 2007.
28. Furtado MAH, Moraes RGBM. Endocardite Infecciosa. Parte II – Aspectos preventivos relacionados à abordagem clínica. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 3:35-47.
29. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? Am J Cardiol 1984; 54:797-801.
30. Overholser CD, Moreillon P, Glauser MP. Experimental bacterial endocarditis after dental extrations in rats with periodontitis. J infect Dis 1987; 155:107-12.
31. Daly C, et al. Bacteremia caused by periodontal probing. Aust Dent J 1997; 42(2):77-80.
32. Levison ME. Endocardite infecciosa. In: Bennet JC, Cecil PC. Tratado de medicina interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 20 ed. v.2. p.1763-73.
33. Bennett CR. Monheim – anestesia local e controle da dor na prática dentária. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.
34. Malamed SF. Manual de anestesia local. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.270-1.
35. Bortolotto LA, Montano TC. Hipertensão arterial sistêmica: a importância do controle para a clínica e o atendimento ambulatorial. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 8:107-21.
36. Darrieux FCC, Fernández MTC. Arritmias cardíacas: Abordagem na prática médica e odontológica. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 5:63-9.
37. Borsatti MA, Takaoka F. Analgesia e anestesia em portadores de cardiopatias: Aplicabilidade dos recursos de sedação. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e Odontologia: Uma visão Integrada. São Paulo: Editora Santos, 2007; 12:191-207.
38. Bander JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patientes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93:647-53.
39. Neves RS. Estudo de parâmentros eletrocardiográficos e de pressão arterial durante procedimento odontológico restaurador sob anestesia local com e sem vasoconstritor em portadores de doença arterial coronária [tese]. São Paulo: Instituto do Coração, 2006.
40. Blinder D, Manor Y, Shemesh J, Taicher S. Eletrocardiographic changes in cardiac patients having dental extrations under a local anesthetic containing a vasopressor. J Oral Maxillofac Surg 1998; 56:1399-402.
41. Volpato MC, Ranali J, Andrade ED. Anestesia local. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ªed. São Paulo: Artes Médicas 2006; 6:35-45.
42. Conrado VCLS. Efeitos cardiovasculares da anestesia local com vasoconstritor durante exodontia convencional em coronariopatas. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) São Paulo, 2005. 99p.
43. Fernández Cáceres MT. Estudo comparativo do uso de anestésico com e sem vasoconstritor em pacientes com arritmias cardíacas durante tratamento odontológico de rotina [tese]. São Paulo, 2006.
44. Sunada K, Nakamura K, Yamashiro M, Sunitomo M, Furuya H. Clinically safe dosage of felypressin for patients with essential hypertension Anesth Prog 1996;43(4):108-15.
45. Andrade ED, Mattos TRFilho, Ranali J. Sedação consciente. In: Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ªed. São Paulo: Artes Médicas 2006; 5:25-33.
46. Correa MEP, Shcaira VRL. Tratamento odontológico para pacientes portadores de necessidades especiais. In: Kignel et al. Estomatologia – Bases do diagnóstico para o clínico geral. São Paulo: Santos 2007; 20:437-50.
47. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes com Coagulopatias Hereditárias. Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2005.
48. Oliveira MCM, Rached RA. Tratamento odontológico no paciente anticoagulado. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 13:209-30.
49. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Distúrbios Hemorrágicos. In: Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Princípios e prática de medicina oral. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1995; 26:208-24.
50. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94:57-64.
51. Wahl MJ. Dental Surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998; 158:1610-6.
52. Redding SW, Haveman CW. Doenças do sangue. In: Rose LE, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW. Medicina periodontal. São Paulo: Santos, 2002; 14:227-41.
53. Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and intaoperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. Surg Gynecol Obstet 1983; 156:439.
54. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical produres? JADA 2000; 131:331.
55. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patientes. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63:1262-5.
56. Devani P, Lavery KM, Howell CJT. Dental extraction in patients on warfarin: is a alteration of anticoagulant regimen necessary? Br J Oral Maxillofac Surg 1998;36:107-11.
57. Revista nova Antonio 2006.
58. Newall F, Barnes C, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. Pediatrics 2003; 112:e386-e388.
59. Pengo V. Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patientes with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A multicenter inception chort study. Thromb Haemost 2001; 85:418-22.
60. Newall F, Savoia H, Campbell J, Monagle P. Anticoagulation clinics for children achive improved warfarin management. Thrombosis Research 2004; 114:5-9.

61. Herman W, Konzelman J Jr, Sutley S. Curent perspectives on dental patients receiving coumadin anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc 1997; 128:327-35.
62. Andrade ACP, Andrade J, Angelis GAMC, Carvalho MCB. Gestação e cardiopatias: Aspectos de interesse ao exercício médico e odontológico. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: Uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 9:123-49.
63. Haas DA. Drugs in dentistry. In: Compendium of pharmaceuticals and specialthes (CPS). 37th ed. Canadian Pharmaceutical Association 2002; L26-L29.
64. De Castro FC, Meneses MTV, Pordeus IA, Paiva SM. Tratamento odontológico no período da gravidez: enfoque para o uso de anestésicos locais. JBC, Curitiba, 2002; 6(31):62-7.
65. Paiva LCA, Cavalcanti AL. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa, 2005; 11 (2):35-42.
66. Lagudis S, Garcia R. Medicamentos em Cardiologia: Indicações e efeitos bucais. In: Serrano CV Jr., Oliveira MCM, Lotufo RFM, Moraes RGB, Morais TMNM. Cardiologia e odontologia: Uma visão integrada. São Paulo: Santos, 2007; 14:231-48.
67. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-basead study. J Periodontol 1999; 70(1):63-7.
68. Vieira C, Falcão D. Halitose – Diretrizes para o diagnóstico e plano de tratamento. In: Brunetti MC, Fernandes MI, Moraes RGB. Fundamentos da periodontia – Teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas, 2007; 20:293-310.
69. Gnoatto N, Lotuffo RFM. Cuidados periodontais no paciente transplantado. In: Brunetti MC. Periodontia médica. São Paulo: Senac, 2004. p. 541-61.
70. Scannapieco FA. Relação entre doença periodontal e doenças respiratórias. In: Rose LE, Genco RJ, Mealy BL, Cohen DW. Medicina periodontal. São Paulo: Santos, 2002. p. 83-97.
71. Morais TNM, Silva A, Avi ALRO, Souza PHR, Knobel E, Camargo LFA. A importância da atuação odontológica em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva. RBTI 2006; 18(4): 412-7.
72. Fernandes AT, Zamorano PO, Torezan Filho MA. Pneumonia hospitalar. In: Fernandes AT, Fernandes MOV, Ribeiro Filho N. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 516-55.
73. Yoneyama T, Yoshida M, Ohrui T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2002 Mar; 50(3):584-5.
74. DeRiso AJ, Dillon TA, Peterson AC. Chlohexidine gluconate 0,12% oral rise reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patientes undergoing heart surgery. Chest 1996 june; (109):1556-61.
75. Glick M, Greenberg BL. The potential role of dentists in identifying patients' risk of experiencing coronary heart disease events. JADA 2005; 136:1541-6.

The Gross clinic (1875), de Thomas Eakins, representa o proeminente cirurgião norte-americano Samuel Gross, que era pouco crédulo nos princípios de Lister. Seus assistentes não vestiam jaleco e um membro da família do paciente sentava-se por perto. Jefferson Medical College, Filadélfia. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 25

TEMAS ESPECIAIS EM CIRURGIA CARDIOVASCULAR

Editores Setoriais

Fabio Biscegli Jatene

João Nelson R. Branco

Introdução

O cardiologista clínico só pode considerar sua formação adequada ou completa se tiver também noções básicas de cirurgia cardiovascular.

Esta Seção, composta de capítulos bem selecionados e denominada "Temas Especiais em Cirurgia Cardiovascular", procura complementar nossos conhecimentos em assuntos que são especiais mas também essenciais, a nosso ver mesmo para o médico generalista, procurando dar um enfoque atual e prático a assuntos de muito interesse.

No capítulo "Traumatismo Torácico", são apresentadas as contusões (traumatismos fechados) e os ferimentos (traumatismos abertos), discutindo-se os métodos diagnósticos e as condutas. São abordados: fraturas de costelas e esterno, pneumotórax, hemotórax, síndrome do desconforto respiratório, ruptura de aorta, hérnia diafragmática traumática, ferimentos do esôfago e cardíacos. O médico, independentemente da especialidade, deve ter condições de realizar o diagnóstico na urgência e de agir ao menos em procedimentos básicos como punção pleural, drenagem pleural e cricotireoidostomia.

Em "Ruptura Traumática da Aorta", por sua importância, o tema é abordado isoladamente e com mais detalhes. Trata-se de um quadro gravíssimo, geralmente associado a pacientes politraumatizados (lembrar sempre dessa ocorrência em trauma grave). A tomografia do tórax com contraste e a intervenção devem ser realizadas o mais rápido possível. O tratamento clássico é cirúrgico (toracotomia), e atualmente dispomos de uma abordagem menos invasiva – as endopróteses ou *stents* –, amplamente discutida neste capítulo.

Em "Cirurgia Cardíaca Minimamente Invasiva", os autores conceituam o tema, que é uma tendência da cirurgia moderna: "agredir o menos possível". Essa abordagem envolve uma conscientização dos vários membros da equipe médica e não-médica. O principal objetivo é reduzir o trauma operatório, buscando uma recuperação pós-operatória mais rápida e com menos dor. Para atingir esses objetivos em cirurgia cardíaca, procura-se recorrer a menores incisões, não usar a circulação extracorpórea e manipular a aorta o mínimo possível. Os autores comentam aqui as diferentes cirurgias realizadas atualmente e também alguns dispositivos que podem ser utilizados nos procedimentos.

No capítulo "Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea", é discutida especificamente uma das principais estratégias do tratamento cirúrgico menos invasivo da insuficiência coronariana. A aplicabilidade da técnica situa-se em mais de 30% dos casos, dependendo da experiência da equipe e da possibilidade operatória, estando aí inclusos pacientes mais graves, idosos, com aortas calcificadas, acidentes vasculares cerebrais prévios e insuficiência renal, entre outras.

"Aneurismectomia e Reconstrução Ventricular" é outro tema abordado nesta Seção, o qual representa uma importante complicação do infarto do miocárdio. São

comentados sua fisiopatologia e seus aspectos clínicos. A localização mais freqüente é na porção ântero-septal, e a indicação cirúrgica é feita levando-se em consideração vários fatores (grau de disfunção ventricular, presença de insuficiência cardíaca e/ou coronária, além de disfunções mecânicas, como a insuficiência mitral secundária). Quanto aos aspectos operatórios, foram enfatizados a reconstrução da geometria ventricular e o tratamento da região septal acometida.

Finalmente, em "Traumatismos Torácicos com Comprometimento do Coração e do Pericárdio", em função da importância do tema, são destacados o ferimento cardíaco e suas conseqüências, como choque, tamponamento cardíaco, contusão cardíaca e presença de arritmia. Trata-se, sem dúvida, de assunto importante para o médico da unidade de urgência e para o intensivista.

Acreditamos que esta Seção de temas especiais mereça especial atenção dos colegas leitores, já que aborda assuntos de relevância, apresentados de maneira simples e didática.

FABIO BISCEGLI JATENE
JOÃO NELSON R. BRANCO
Editores Setoriais

Capítulo 1

Traumatismo Torácico

João Aléssio Juliano Perfeito

Pontos-chave

- Os traumatismos torácicos podem ser classificados em contusões (traumatismos fechados) e ferimentos (traumatismos abertos).
- A contusão torácica pode resultar em fratura simples de costela, fraturas múltiplas de costelas, fratura do esterno, hemotórax, pneumotórax, síndrome do desconforto respiratório, ruptura traqueobrônquica cervical ou torácica, ruptura traumática de aorta, lesão diafragmática e tamponamento cardíaco.
- Apesar de, na maioria dos doentes, a presença do hemotórax não significar uma lesão extremamente grave, todo doente traumatizado com derrame pleural supostamente hemorrágico deve ser submetido a uma drenagem pleural e acompanhado como um doente potencialmente de risco até o total esclarecimento de sua lesão.
- Na condição de emergência e de suspeita de pneumotórax, deve ser realizada uma punção pleural descompressiva com a introdução de agulha ou cateter de Teflon no segundo espaço intercostal na linha hemiclavicular.
- A ruptura traumática da aorta ocorre em acidentes envolvendo altas velocidades ou quedas de grandes alturas, em que há o mecanismo de desaceleração súbita.
- O diagnóstico de tamponamento cardíaco é basicamente clínico e os exames subsidiários apenas comprovam a presença de derrame pericárdico.
- Procedimentos como punção pleural, drenagem pleural e cricotireoidostomia devem fazer parte do arsenal de recursos técnicos de emergência de todo médico.

Introdução

Há atualmente uma tendência à padronização do atendimento aos pacientes politraumatizados, liderada pelo American College of Surgeons, que deu origem a um curso para médicos com penetração mundial chamado de advanced trauma life support (ATLS). Recomenda-se, nessa padronização internacional, que na avaliação inicial do politraumatizado seja realizada uma seqüência chamada de "ABCDE" do trauma:

A: **A**irway (manutenção da vias aéreas pérvias com imobilização cervical).

B: **B**reathing (avaliação e manutenção da respiração e mecânica ventilatória).

C: **C**irculation (manutenção da circulação para controle da hemorragia).

D: **D**isability (avaliação do estado neurológico).

E: **E**xposure (despir o paciente com exame periférico completo).

Compartilhamos da opinião da maior parte dos autores que acredita que se, nessa seqüência, a avaliação e a ação do socorrista forem feitas passo-a-passo, independentemente do tipo de trauma no politraumatizado, a morbidade e a mortalidade irão diminuir.

Como podemos ver, o trauma torácico pode levar a repercussões na fase extremamente inicial, dentro da avaliação do politraumatizado, tanto no "A" como no "B" e no "C". Concluímos, assim, que o conhecimento do diagnóstico e das medidas envolvidas com o trauma torácico é de extrema importância para o médico e principalmente para os que lidam com urgências, como os cardiologistas.

Os traumatismos torácicos podem ser classificados em contusões (traumatismos fechados) e ferimentos (traumatismos abertos). A obtenção de uma anamnese, mesmo rápida, com os familiares ou com o próprio paciente pode fornecer informações valiosas sobre o mecanismo de trauma. Esses dados, acrescidos ao exame físico e, se houver tempo, a exames subsidiários, autori-

zam o início da seqüência para o diagnóstico e a terapêutica.

As estatísticas mostram que a grande maioria dos pacientes com traumatismos torácicos não tem acesso ao médico especialista, e um grande número deles morre rapidamente sem que se faça um diagnóstico ou se institua uma terapêutica correta. A necessidade de toracotomia exploradora e de procedimentos mais complexos varia de 15% a 30%, e é o médico socorrista quem dá o primeiro atendimento e deve saber executar as medidas e procedimentos iniciais, como drenagem pleural, intubação orotraqueal, cricotireoidostomia e traqueostomia, que podem evitar seqüelas graves ou mesmo a morte.

Descreveremos a seguir as principais situações de emergência, o diagnóstico e a conduta.

Traumatismos fechados (contusão torácica)

Os principais agentes causadores de contusão torácica são os acidentes automobilísticos além de ocorrências domésticas como a síndrome do tanque solto. Além desses fatores, o contato interpessoal com obstáculos pode levar a traumatismos torácicos fechados.

A contusão torácica pode resultar em: fratura simples de costela, fraturas múltiplas de costelas, fratura do esterno, hemotórax, pneumotórax, síndrome do desconforto respiratório, ruptura traqueobrônquica cervical ou torácica, ruptura traumática de aorta e tamponamento cardíaco.

Fratura simples de costela

É a mais comum das lesões ósseas da parede torácica, podendo ocorrer isoladamente ou associada a pneumotórax ou hemotórax. Lembramos que as fraturas dos últimos arcos costais podem se associar com lesão de fígado ou baço; e a lesão dos primeiros arcos, a traumas graves com possíveis lesões vasculares. Uma particularidade do trauma pediátrico é que as crianças apresentam muito menos fraturas costais em razão da maior elasticidade dos ossos, fazendo que lesões internas por compressão possam ocorrer sem o aparecimento de fraturas.

Diagnóstico

Dor e possível crepitação à palpação de ponto localizado (fraturado).

Radiografia de tórax mostrando solução de continuidade na costela.

Observação: Nem sempre, na radiografia simples, conseguimos ver a fratura. Ela deve ser avaliada com bastante atenção, procurando bem a fratura. Nos casos de dúvida, repetir a radiografia em outras incidências. Lembramos que a porção anterior e cartilaginosa pode apresentar lesão não-visível na radiografia.

Conduta

Na fratura simples, não complicada, indicamos a sedação eficaz da dor com analgésicos. Se insuficiente, faz-se anestesia local no foco de fratura ou nos espaços intercostais adjacentes na porção mais posterior do tórax.

Medidas como enfaixamento torácico devem ser evitadas, por serem pouco eficientes e por restringirem a mobilização torácica, dificultando a fisioterapia e predispondo a infecções pulmonares.

Fraturas múltiplas de costelas

Também denominadas afundamento torácico, estão associadas aos traumatismos mais graves do tórax e, freqüentemente, de outros órgãos.

Define-se como fraturas múltiplas as fraturas de dois ou mais arcos costais em mais de um local diferente, o que determina perda da rigidez de parte ou de todo o envoltório ósseo torácico, fazendo que essa parte do tórax possa se movimentar de uma maneira diferente do restante (movimento paradoxal do tórax).

Durante muitos anos, julgou-se que o movimento paradoxal fosse a causa da insuficiência respiratória desses doentes. Atualmente, já foi provado que o grande problema não é o movimento paradoxal, e, sim, a contusão pulmonar conseqüente ao trauma torácico grave.

Diagnóstico

Na inspeção, constata-se a presença de movimento paradoxal do tórax, isto é, depressão da região fraturada à inspiração e abaulamento à expiração.

Na palpação, nota-se crepitação nos arcos costais à respiração, com intensa dor.

A radiografia de tórax mostra os arcos fraturados (múltiplas soluções de continuidade), o que permite constatar a sua mudança de posição, da área flácida, conforme a radiografia for inspirada ou expirada.

A tomografia do tórax, apesar de não ser imprescindível para o diagnóstico, pode ser realizada quando o paciente apresentar condições. Esse procedimento revela com detalhes a presença de intercorrências pleurais, laceração pulmonar e pneumomediastino. É útil na avaliação da extensão do dano parenquimatoso pulmonar, fornecendo dados prognósticos quanto ao aparecimento de insuficiência respiratória.

Conduta

Deve-se realizar sedação eficiente da dor com analgésicos comuns. Caso haja necessidade, podemos realizar a anestesia peridural torácica, que é muito útil nes-

sa situação (a analgesia é a prioridade no tratamento desses doentes, não devendo nunca ser desprezada ou esquecida).

Se o movimento paradoxal for bem evidente, pode-se colocar peso de aproximadamente um quilo sobre a região afetada e fixá-lo com tiras de esparadrapo, sendo um método apenas paliativo.

Tratar as complicações pleurais, quando presentes (pneumotórax ou hemotórax), da maneira descrita na seqüência deste capítulo.

Intubação traqueal e ventilação mecânica, já na admissão ou na evolução do doente, devem ser realizadas quando houver sinais clínicos ou laboratoriais de insuficiência respiratória. É importante ressaltar que a falência respiratória não é somente resultado da alteração mecânica do gradeado costal, mas, principalmente, decorrente de contusão pulmonar associada com possível síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA). Habitualmente, o quadro de insuficiência respiratória é mais tardio, após 12 a 24 horas do trauma, quando se manifestarão as conseqüências do edema intersticial pulmonar, devendo o socorrista manter o doente em observação rigorosa mesmo quando apresentar quadro satisfatório na fase inicial.

A fixação cirúrgica da parede torácica nos casos de tórax flácido ainda é polêmica, mas, para a maior parte dos autores, opinião que corroboramos, não há necessidade de ser realizada para a grande maioria dos doentes, já que o problema principal é a contusão pulmonar e não o movimento paradoxal. A fixação estará indicada nos doentes que necessitarem ser submetidos à toracotomia, por outra causa, ou nas grandes instabilidades torácicas principalmente bilaterais.

Fratura do esterno

Decorrente da compressão ântero-posterior do tórax, pode estar associada à contusão cardíaca. O principal mecanismo é a batida do tórax sobre o volante do automóvel, nos acidentes automobilísticos (o uso do cinto de segurança faz diminuir intensamente o risco dessa fratura).

Diagnóstico

Dor intensa na parede anterior do tórax.

Deformidade transversal do esterno na inspeção sinal do degrau (nem sempre presente).

Crepitação grosseira na palpação da região esternal acompanhada de dor.

Radiografia de tórax em perfil ou incidência própria para esterno.

Conduta

Sedação da dor.

Investigação de contusão cardíaca associada (ausculta, ECG, enzimas cardíacas e até ecocardiograma, nos casos de suspeita clínica).

Fixação cirúrgica da fratura quando houver grande deformidade transversal ou dor intensa. Lembramos que não constitui uma emergência, podendo aguardar a investigação de outras lesões mais graves, mas de preferência deve ser realizada na primeira semana após o trauma.

Hemotórax

É a presença de sangue na cavidade pleural resultante de lesões do parênquima pulmonar, de vasos da parede torácica ou de grandes vasos, como aorta, artéria subclávia, artéria pulmonar ou mesmo do coração. Apesar de, na maioria dos doentes, a presença do hemotórax não significar uma lesão extremamente grave, todo doente traumatizado com derrame pleural, supostamente hemorrágico, deve ser encarado e acompanhado como um doente potencialmente de risco, até o total esclarecimento da sua lesão e do volume de sangue retido na cavidade pleural.

Diagnóstico

Choque hipovolêmico na dependência do volume retido ou da intensidade da lesão.

Dispnéia decorrente da compressão do pulmão pela massa líquida nos casos volumosos.

Propedêutica de derrame pleural.

Radiografia de tórax revelando linha de derrame ou apenas velamento difuso do hemitórax quando a radiografia é realizada com o doente deitado (o que normalmente acontece no trauma).

A toracocentese realizada nos espaços intercostais inferiores e posteriores confirma o diagnóstico.

Conduta

Drenagem pleural no 6º ou no 7º espaços intercostais na linha axilar média com drenos tubulares de 3/8 de polegada ou 34/36 French (Fr). Em aproximadamente 80% dos casos, resolve-se o hemotórax apenas com a drenagem pleural sob selo d'água. Julgamos que, nos casos de trauma com hemotórax, a drenagem deva ser indicada em todos os doentes, independentemente do volume.

A toracotomia está indicada quando houver saída imediata na drenagem pleural de mais de 1.500 ml de sangue (ou de mais de 20 ml/kg de peso nas crianças) ou se, na evolução, o sangramento for > 300 ml por hora no período de duas horas consecutivas. A outra indicação é nos casos em que, apesar da drenagem, mantém-se imagem radiológica de velamento com possíveis coágulos no tórax.

Pneumotórax

É a presença de ar na cavidade pleural, podendo levar à compressão do parênquima pulmonar e à insuficiência respiratória. Nas contusões, dois mecanismos podem ser responsáveis pela lesão pulmonar com extravasamento de ar para a pleura, uma laceração do pulmão pela compressão aguda do tórax, ou uma espícula óssea, de uma costela fraturada, perfurando o pulmão. Se houver fístula de parênquima pulmonar com mecanismo valvulado, o pneumotórax pode se tornar hipertensivo, com desvio do mediastino para o lado contralateral, torção das veias cavas e choque; se não for rapidamente tratado, pode levar à morte.

Diagnóstico

Dispnéia (relacionada ao grau de compressão do parênquima pulmonar).

Abaulamento do hemitórax afetado (mais nítido em crianças).

Hipertimpanismo à percussão.

Ausência ou diminuição do murmúrio vesicular.

Nos casos de pneumotórax hipertensivo, aparecem sinais de choque com pressão venosa alta (estase jugular).

A radiografia de tórax revela a linha de pleura visceral afastada do gradeado costal. Julgamos importante lembrar que, quando o paciente estiver com condição clínica desfavorável (sobretudo com sinais de pneumotórax hipertensivo), deve-se instituir a terapêutica sem os exames radiográficos, apenas com os dados do exame físico.

Na dúvida, pode se realizar a punção pleural com seringa contendo líquido, o que confirma o diagnóstico.

Conduta

Na condição de emergência, deve ser realizada uma punção pleural descompressiva, puncionando-se o tórax, com a introdução de agulha ou cateter de Teflon no segundo espaço intercostal da linha hemiclavicular (Figura 1). Com uma punção positiva, após a resolução da emergência, deve ser realizada a drenagem pleural sob selo d'água.

Figura 1. Punção pleural realizada com o diagnóstico de pneumotórax hipertensivo.

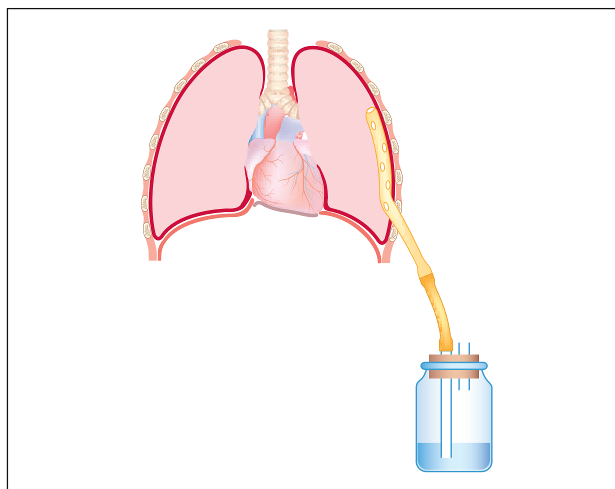


Figura 2. Sistema básico de selo d'água para drenagem fechada, conectado ao dreno pleural.

Realiza-se drenagem pleural sob selo d'água no 6º ou no 7º espaços intercostais na linha axilar média, com dreno tubular multiperfurado. Nos casos de pneumotórax traumático, recomendamos sempre a drenagem em espaços baixos e laterais (Figura 2). Esse procedimento não deve ser realizado nos primeiros espaços e anteriores, pois, no trauma, o pneumotórax associa-se com grande freqüência ao hemotórax.

Após a drenagem pleural sob selo d'água, notaremos um borbulhamento pelo dreno, o qual poderá continuar nos casos de persistência de extravasamento de ar pelo parênquima pulmonar (fístula de parênquima). Habitualmente, esse borbulhamento pára espontaneamente. Para ajudar no fechamento dessa fístula e melhorar a expansão pulmonar, utiliza-se a aspiração contínua com pressão de 10 a 20 cm de água. Se o borbulhamento persistir por um período prolongado (acima de dez dias), indicamos a cirurgia para a sutura do pulmão, a qual poderá ser realizada por toracotomia ou por cirurgia videoassistida.

A ocorrência de fístula broncopleural com borbulhamento intenso na respiração, acompanhada de enfisema subcutâneo e insuficiência respiratória, levanta a suspeita de ruptura traqueobrônquica e obriga a investigação com fibrobroncoscopia. Caso haja a confirmação, a toracotomia deve ser imediata.

Síndrome do desconforto respiratório

A contusão pulmonar tem como manifestação mais temida a síndrome do desconforto respiratório e, muitas vezes, está associada a contusão torácica grave do tipo afundamento torácico. As alterações são dependentes principalmente do edema intersticial inflamatório pós-traumático, assim os sintomas clínicos podem não se manifestar inicialmente e ser mais tardios, às vezes após 12 a 24 horas.

Diagnóstico

História de trauma intenso de tórax.
Dispnéia progressiva com início mais tardio.
Gasometria revelando hipoxemia progressiva.
Radiografia de tórax revelando inicialmente infiltrado alveolar difuso e, mais tarde, confluente com zonas de condensação.
Observação: relembramos que as alterações, no início, são clínicas e gasométricas, e só mais tardiamente radiográficas, portanto, não devemos aguardar alterações radiográficas para iniciarmos a terapêutica.

Conduta

Restrição hídrica, após a estabilização do possível choque hipovolêmico por outra causa.
Diuréticos.
Antibióticos para as possíveis infecções secundárias.
Fisioterapia respiratória com sedação eficiente da dor.
Ventilação mecânica nos casos mais graves.

Ruptura traqueobrônquica

A ruptura traqueobrônquica pode ser dividida em lesões de traquéia cervical e de traquéia torácica ou dos brônquios principais.

Traquéia cervical

O mecanismo mais freqüente é o trauma direto com contusão traqueal e ruptura; nos impactos frontais, a hiperextensão do pescoço também pode lesar essa região.

Diagnóstico

Sinais externos de trauma cervical (escoriações e hematomas no pescoço).
Cornagem ou voz rouca.
Crepitação dos anéis traqueais na palpação cervical.
Enfisema subcutâneo cervical.
A broncoscopia confirma o diagnóstico (se houver condições respiratórias para ser realizada).

Conduta

Emergência: restabelecer a perviabilidade das vias aéreas com intubação traqueal ou traqueostomia, fazendo a cânula ultrapassar o local da ruptura.
Após a recuperação da ventilação: abordagem cirúrgica com sutura da lesão ou, dependendo do grau de destruição traqueal, ressecção segmentar e anastomose término-terminal.

Traquéia torácica ou brônquios principais

Pode resultar de compressão ântero-posterior violenta do tórax ou de desaceleração súbita, como nos impactos frontais ou nas quedas de grandes alturas. O local mais comum de lesão é na carina ou no brônquio principal direito.

Diagnóstico

História do trauma com possível desaceleração súbita.
Desconforto respiratório.
Escarro com sangue ou, mais raramente, hemoptise moderada.
Enfisema subcutâneo grande e logo disseminado.
Radiografia de tórax com presença de pneumomediastino, pneumotórax ou atelectasia total do pulmão (mesmo após a drenagem pleural).
Grande perda de ar pelo dreno após a drenagem pleural sob selo d'água (pode não ocorrer caso a lesão esteja bloqueada pela pleura).
A fibrobroncoscopia irá confirmar o diagnóstico e mostrar o local da lesão.

Conduta

Emergência: se houver insuficiência respiratória ou perda aérea intensa pelo dreno pleural, realizar intubação seletiva contralateral.
Após a recuperação da ventilação, realizar rapidamente toracotomia para sutura da lesão, broncoplastia ou traqueoplastia.

Ruptura traumática da aorta

Ocorre em acidentes envolvendo altas velocidades ou quedas de grandes alturas, em que há o mecanismo de desaceleração súbita. Aproximadamente 90% das vítimas de ruptura de aorta morrem no local do acidente, apenas 10% chegam vivas ao hospital, e, destas, 50%

falecem nas primeiras duas horas após a admissão, se a conduta correta não for adotada. A ruptura incide mais na região do istmo aórtico, ou seja, logo após a emergência da artéria subclávia esquerda, e ocasiona enorme hemotórax. Os sobreviventes se mantêm vivos por um período, pois há formação de grande hematoma periaórtico, tamponado temporariamente pela pleura mediastinal e pelo pulmão. O diagnóstico e a conduta cirúrgica devem ser feitos rapidamente.

Diagnóstico

História do trauma (desaceleração súbita).

Sinais de grande hemotórax esquerdo e choque nos casos de ruptura para a cavidade pleural, nos doentes em que a lesão está tamponada, o exame físico não mostra alterações significativas.

Radiografia de tórax de frente mostra alargamento mediastinal superior.

A tomografia computadorizada do tórax helicoidal indica hematoma periaórtico e extravasamento de contraste.

A aortografia define o diagnóstico e esclarece o local da lesão, devendo ser realizada imediatamente após a suspeita diagnóstica.

Conduta

Sempre intervencionista ou pela introdução de *stents* endovasculares ou por toracotomia.

Toracotomia póstero-lateral esquerda, nos casos de lesão no local mais freqüente, que é o istmo aórtico.

Controle operatório proximal e distal à lesão.

Identificação do local da ruptura e correção da lesão por sutura direta ou com interposição de prótese vascular.

Tamponamento cardíaco

Trata-se da presença de líquido na cavidade pericárdica, o qual comprime as câmaras cardíacas, promovendo restrição diastólica e colapso circulatório. Nas contusões, a sua origem pode ser a ruptura cardíaca ou a lesão de vasos sangüíneos cardíacos ou pericárdicos.

Diagnóstico

Trauma sobre a região torácica anterior.

Fácies pletórico.

Estase jugular e hipotensão arterial (choque com pressão venosa alta).

Bulhas cardíacas abafadas.

Pulso paradoxal de Kussmaul (diminuição da amplitude do pulso na inspiração profunda).

Eletrocardiograma com complexos de baixa voltagem.

Radiografia de tórax com aumento de área cardíaca (freqüentemente não é um grande aumento).

Ecocardiograma revelando derrame pericárdico e sinais indiretos de tamponamento, como *swimming heart*.

Observação: lembramos que o diagnóstico de tamponamento é basicamente clínico e os exames subsidiários apenas comprovam a presença de derrame pericárdico.

Conduta

Punção pericárdica pela via subxifóidea para confirmar o diagnóstico. Introduz-se a agulha no ângulo formado entre o apêndice xifóide e o rebordo costal esquerdo, com inclinação de 30º em relação ao plano frontal. De preferência, a punção é realizada com monitorização do ritmo cardíaco, e o aparecimento de extra-sístole ventricular denota o contato com o coração.

Após a confirmação diagnóstica, procede-se à drenagem pericárdica também por via subxifóidea sob anestesia local ou geral. A observação de sangramento contínuo pelo dreno e o estado clínico do doente indicarão a toracotomia de emergência nas contusões torácicas. Nos casos de ferimentos torácicos, a presença de tamponamento sempre é indicação de cirurgia (toracotomia de emergência).

Traumatismos abertos (ferimentos torácicos)

Os ferimentos torácicos têm a sua origem mais freqüente na agressividade da nossa espécie, e seus principais agentes são a arma branca e a de fogo. Mesmo em situações de vida civil, o armamento está se sofisticando com armas de maior calibre e maior velocidade, muitas vezes ocasionando lesões maiores, o que exige maior treinamento e agilidade por parte das equipes de socorro. A introdução de cateteres ou outras punções também pode levar a ferimentos torácicos iatrogênicos, que devem ser tratados pelo profissional de saúde da mesma maneira que os traumatismos torácicos intencionais.

Diversos órgãos intratorácicos podem ser atingidos nos ferimentos. Na maioria das vezes, resolvemos com uma drenagem pleural sob selo d'água, mas, em alguns casos, o diagnóstico topográfico e a abordagem da lesão são necessários, indicando uma toracotomia exploradora de urgência, ou mesmo em condições de emergência.

As feridas cardíacas, as da aorta ou do hilo pulmonar, são as mais graves pelo seu potencial hemorrágico agudo. Mas ferimentos aparentemente inofensivos, como os periféricos de pulmão quando acompanhados de pneumotórax hipertensivo, podem também ser fatais.

Na presença de ferimento torácico, três diagnósticos sindrômicos devem ser imediatamente aventados e confirmados ou descartados rapidamente: pneumotórax, hemotórax e tamponamento cardíaco. Nessas si-

tuações, o diagnóstico e a conduta são semelhantes aos descritos para traumatismos fechados.

Um fluxograma de conduta pode orientar o médico no socorro ao ferimento torácico (Figuras 3 e 4).

PACIENTE ESTÁVEL
PACIENTE INSTÁVEL
Radiografia do tórax
Ausência de alterações torácicas
Pneumotórax ou hemotórax
Drenagem pleural
Observação clínica
Saída de mais de 1.500 ml de sangue
Saída de menos de 1.500 ml de sangue
Drenagem de mais de 300 ml/h
Drenagem de menos de 300 ml/h
Toracotomia
Tratamento expectante conservador

Figura 3. Conduta no ferimento penetrante torácico unilateral.

Paciente clinicamente estável
Paciente clinicamente "morto"
Paciente clinicamente instável
Exames subsidiários
Drenagem pleural bilateral
Centro cirúrgico
Estabilização
Instabilidade persistente
Acompanhamento clínico
Toracotomia

Figura 4. Conduta no ferimento transfixante do mediastino (látero-lateral).

Situações especiais nos ferimentos

Ferida soprante (pneumotórax aberto)

Trata-se de uma situação em que há perda de substância na parede torácica, comunicando o meio externo e a cavidade pleural. Ocorre pneumotórax imediato, balanço do mediastino e ar pêndulo, o que pode levar à instabilidade súbita da mecânica respiratória. Caso a conduta não seja realizada imediatamente, a morte do paciente poderá ocorrer.

Diagnóstico

Apenas pela inspeção, observando a lesão na parede torácica e ouvindo o ruído do ar entrando e saindo pelo orifício torácico, conforme a inspiração e a expiração.

Conduta

Oclusão imediata do orifício na parede do tórax transformando o pneumotórax aberto em fechado. Caso haja material, poderemos realizar um curativo com a fixação de três lados, mantendo um outro aberto, o qual funcionará como uma válvula, de forma que o ar possa sair, mas não entrar. A seguir, procede-se à drenagem pleural por outra via que não o ferimento, o qual deverá ser desbridado e suturado.

Hérnia diafragmática traumática

Decorrente de traumatismos fechados com compressão torácica ou abdominal ou traumatismos abertos conseqüentes a ferimentos toracoabdominais. Na contusão, observa-se mais freqüentemente a hérnia diafragmática à esquerda com insinuação do fundo gástrico e alças intestinais pela ruptura. Quando ocorre à direita, associa-se a outros traumas mais graves, como ruptura hepática ou de átrio direito; raramente o paciente sobrevive.

A ruptura diafragmática pode passar despercebida na fase aguda, quando é tamponada pelo omento, manifestando-se mais tarde por estrangulamento de vísceras ocas através do orifício herniário, ou mesmo como achado radiográfico em radiografias realizadas, às vezes, anos após um trauma.

Diagnóstico

Pode haver presença de ruídos hidroaéreos no tórax (difíceis de serem auscultados).

A radiografia de tórax pode mostrar imagem gasosa na base do hemitórax esquerdo ou apenas velamento não-característico nessa região. Freqüentemente se confunde com pneumotórax, cúpula elevada ou derrame pleural. Em caso de dúvida, deve ser ministrado contraste baritado ou passada sonda nasogástrica, documentando radiograficamente a presença do estômago no tórax. Lembramos que outras vísceras abdominais também podem herniar, mas o mais freqüente é o estômago.

Conduta

É sempre necessária a sutura do diafragma, mesmo nos ferimentos pequenos. A via de acesso depende da

época do diagnóstico. Quando diagnosticada na fase aguda, optamos (como a maioria dos autores) pela laparotomia, pois isso permite inventário dos demais órgãos abdominais potencialmente lesados. Se diagnosticada mais tardiamente e na ausência de sinais de abdome agudo, preferimos a toracotomia pela melhor exposição da cúpula frênica e pelas possíveis aderências pleurais.

Ferimentos do esôfago torácico

O esôfago torácico pode ser traumatizado por dois mecanismos: em primeiro lugar de maneira interna, na maioria das vezes iatrogênica pela passagem de sondas enterais ou instrumentos para dilatação ou cauterização de varizes; e, em segundo, menos freqüente, mas não menos importante, nos ferimentos externos torácicos, principalmente por arma de fogo e transfixantes látero-laterais no tórax.

Na maior parte das vezes, ao contrário de outras lesões graves, a lesão do esôfago é "silenciosa" na sua fase inicial, demonstrando muito poucos sintomas, muitas vezes nenhum, quando a lesão é exclusiva do esôfago. Assim, não devemos aguardar os sintomas para o diagnóstico do ferimento do esôfago torácico, pois, quando os sintomas já tardios aparecem, manifestam-se por mediastinite, possivelmente acompanhada de empiema pleural. Trata-se de quadro infeccioso grave de difícil controle e solução.

Conforme a progressão da infecção, isto é, a fase evolutiva da doença, teremos que decidir sobre o tratamento definitivo: fechamento da fístula esofágica, desbridamento da região ou esofagectomia com reconstrução futura.

Diagnóstico

Ferimento transfixante látero-lateral do mediastino.

Dor após manipulação no lúmen do esôfago (por sondas, cateteres etc.).

Em todo ferimento transfixante do mediastino, é obrigatório descartar lesão de esôfago, mesmo sem sintomas, e realizar radiografia contrastada do esôfago, de preferência com contraste não-baritado, e esofagoscopia para o diagnóstico precoce da lesão esofágica.

Na fase tardia (após 12 a 24 horas), quando não diagnosticado precocemente, inicia-se a seqüência sintomática da lesão do esôfago, com mediastinite representada por dor e febre, progredindo o quadro para possível empiema pleural e septicemia.

Conduta

Na fase aguda, deve ser abordado o esôfago por toracotomia e a lesão ser suturada, mantendo o doente em jejum oral por, no mínimo, sete dias (mantendo a alimentação por sonda enteral).

Na fase tardia, com mediastinite, deve-se instituir a antibioticoterapia e realizar uma toracotomia para desbridamento amplo da região lesada e drenagem, para, em um segundo tempo, promover o tratamento definitivo.

Ferimentos cardíacos

São lesões muito graves que colocam agudamente em risco a vida do paciente por meio de dois mecanismos: choque hemorrágico ou tamponamento cardíaco. Lembramos que, no ferimento, pode não ocorrer a clássica tríade de Beck, pois pode não haver volume sangüíneo suficiente para a estase jugular ou o fácies pletórico, predominando os sinais de choque hipovolêmico profundo.

Diagnóstico

Ferimento em região torácica anterior ou na zona perigosa de Ziedler, que abrange desde a fúrcula esternal até o epigástrio, englobando todo o precórdio até a porção lateral direita do esterno.

Choque com sinais de tamponamento cardíaco.

Choque hemorrágico grave.

Ecocardiograma quando o paciente estiver estável.

Conduta

Na presença de dúvida quanto ao tamponamento, pode-se realizar a punção, apenas para o diagnóstico. Quando há choque hipovolêmico grave, com presença de ferimento em região suspeita, deve-se realizar a toracotomia de emergência: no 5º espaço intercostal ântero-lateral, de preferência à esquerda. Após a abertura do pericárdio paralelamente ao trajeto do nervo frênico, esvazia-se rapidamente o saco pericárdico, identifica-se a lesão, que é tamponada digitalmente, até que o doente estabilize. Após a compensação hemodinâmica, sutura-se com fio, de preferência, inabsorvível com agulha atraumática delicada.

Conclusão

É importante salientar que os procedimentos de emergência devem ser realizados sempre pelos profissionais mais treinados presentes no momento. Deve ser um objetivo constante do médico, qualquer que seja a sua especialidade, um treinamento tanto clínico para conseguir fazer o diagnóstico na urgência e definir a conduta, como técnico para, ante um diagnóstico, ter condição de agir. Procedimentos como punção pleural, drenagem pleural e cricotireoidostomia devem fazer parte do arsenal de recursos técnicos de emergência de todo médico.

Resumo

Há atualmente uma tendência à padronização do atendimento aos pacientes politraumatizados, chamada ABCDE do trauma, segundo a qual deve-se sempre encarar os pacientes vítimas de acidentes como possíveis politraumatizados.

Os traumatismos torácicos podem ser classificados em contusões (traumatismos fechados) e ferimentos (traumatismos abertos). Os acidentes podem levar tanto a pequenas contusões torácicas ou mesmo fraturas de costelas sem maiores repercussões como a lesões extremamente graves, com conseqüente hemorragia, e lesões cardíacas, de aorta ou do hilo pulmonar. Discutimos o diagnóstico e o tratamento de lesões da parede torácica como uma das principais manifestações clínicas no trauma de tórax (hemotórax e pneumotórax), que, na maior parte dos doentes, são resolvidas com procedimentos operatórios de menor porte, como a punção e a drenagem pleural. Situações de grande impacto com possível desaceleração súbita podem levar a ruptura da aorta, lesões traqueobrônquicas ou síndrome do desconforto respiratório por contusão pulmonar.

A conduta e a importância do diagnóstico imediato são descritos nos casos de lesões cardíacas com tamponamento cardíaco. Lembramos que deve ser um objetivo constante do médico, qualquer que seja a sua especialidade, um treinamento nas situações de urgência, tanto clínico, para conseguir fazer o diagnóstico e definir a conduta, como técnico, para ter condição de agir frente a um diagnóstico.

Bibliografia

1. American College of Surgeons. ATLS advanced trauma life support course for physicians. Chicago, 1993; 396.
2. Moore EE, Moore JB, Cleveland HC, McCroskey BL, Moore FA. Emergency department thoracotomy following injury: critical determinants for patient salvage. World J Surg 1988; 12:671-75.
3. Calhoon JH, Grover FL, Trinkle JK. Chest trauma approach and management. Clin Chest Med 1992; 13:55-67.
4. Gallucci C. Traumatismos torácicos. São Paulo: Panamed, 1982.
5. Hood RM. Operations for trauma. In Techniques in general thoracic surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
6. Webb WR, Besson A. International trends in general thoracic surgery. In Thoracic surgery: surgical management of chest injuries. St. Louis: Mosby Year Book, 1991.

Capítulo 2

Ruptura Traumática da Aorta

José Honório de Almeida Palma da Fonseca
Diego Gaia
Enio Buffolo

Pontos-chave

- A ruptura traumática da aorta e dos grandes vasos tem sido um grande desafio para médicos e intensivistas.
- Somente 2% a 5% dos acidentados chegam com vida ao hospital.
- O exame de eleição para confirmar o diagnóstico de ruptura da aorta e de grandes vasos do mediastino é a tomografia de tórax.
- O tratamento pode ser por abordagem direta da lesão com abertura do tórax ou intervenção endovascular.

Introdução

A ruptura traumática da aorta e dos grandes vasos tem sido, ao longo dos anos, um grande desafio para médicos e intensivistas ligados ao atendimento do paciente politraumatizado de uma forma geral.

A violência urbana, assim como o recrudescimento das guerras, tem, cada dia mais, proporcionado o aumento do número de casos. Em 20% de todos os acidentes automobilísticos fatais, verifica-se ruptura dos grandes vasos, e, dentre esses acidentados, somente 2% a 5% sobrevivem ao acidente. Sabe-se que a ruptura traumática é responsável por mais de 8 mil casos de morte por ano só nos Estados Unidos.

A súbita exsangüinação para uma das cavidades, geralmente o hemitórax direito, faz com que a morte se dê em questão de segundos por choque hipovolêmico, e somente 2% a 5% dos acidentados cheguem com vida ao hospital, vindo a falecer mais tardiamente de maneira inesperada – horas, dias ou mesmo semanas depois – quando se dá a ruptura do pseudo-aneurisma.

Dos grandes vasos, o mais freqüentemente atingido, sem dúvida, é a aorta, pela sua grande extensão dentro do tórax, onde ela, saindo do coração, cruza o mediastino e atinge a parede torácica posterior em direção ao abdome.

A desaceleração brusca sofrida no acidente é o fator desencadeante da ruptura, a qual se dá em um ponto fixo, localizado, na maioria das vezes, no ligamento arterioso, uma estrutura fibrótica e rígida que facilita o mecanismo aqui descrito, na medida em que, segurando a parede da aorta em um determinado ponto, faz oposição ao movimento póstero-anterior da coluna de sangue no momento do acidente.

As rupturas da aorta ascendente (10% dos casos), assim como dos vasos da base, mais raras, ocorrem em conseqüência de alguns mecanismos distintos, como a hiperextensão da cabeça ou mesmo de rotações laterais exageradas do segmento cefálico. Assim, sabemos que devido ao trauma a ruptura ocorre no istmo aórtico em 50% a 70% dos casos, na aorta ascendente e no arco aórtico em 18% e na aorta distal em 14%. Há, ainda, os ferimentos por arma de fogo e arma branca, e, nesses casos, o quadro é dramático: o ferido chega ao pronto-socorro em más condições clínicas, podendo ocorrer sobrevida pelo tamponamento do ferimento por coágulos ou por ruptura deste em outras estruturas cardiovasculares, possibilitando, então, formação de fístulas arteriovenosas ou aortocavitárias.

Os pacientes que chegam com vida ao hospital, na maioria das vezes, apresentam uma transecção parcial da aorta e a pressão arterial deve ser controlada antes do reparo definitivo. Porém, quando existe uma instabilidade importante, o diagnóstico de ruptura deve ser firmado com intervenção realizada prontamente. Não se deve esquecer de que esses pacientes são politraumatizados e que a hemorragia pode advir de outro local que não a aorta, como do baço ou do fígado.

Diagnóstico

O diagnóstico de ruptura traumática da aorta começa com um alto grau de suspeita baseado na intensidade do trauma, não sendo identificado, portanto, quando o acidente envolve pouca energia cinética.

O primeiro exame utilizado para triagem é o raio X de tórax, que tem uma baixa sensibilidade, porém com um valor preditivo de 98% se estiver normal. Deve ser feito na sala de emergência e em posição supina, para que se possa avaliar o alargamento do mediastino, um dos sinais radiológicos mais importantes (Figura 1), dado que apresenta 59% de especificidade, com 83% de valor negativo preditivo de ruptura traumática.

Sempre que, ao raio X de tórax, verifica-se fratura dos primeiros arcos costais, fica evidente que houve um trauma grave, pois estes são protegidos pela cintura escapular e pelo ombro e, nessa situação, deve-se insistentemente procurar lesão aórtica.

Outros sinais sem muita sensibilidade nesse exame estão relacionados à perda de sangue para cavidades (pericárdio, cavidade pleural) ou ao desvio de estruturas relacionadas à aorta (traquéia, brônquios ou esôfago).

Em relação ao ecocardiograma e à sua utilização em pacientes politraumatizados, na maioria das vezes só existe indicação de realização de eco transesofágico, tendo em vista a proximidade do esôfago com a aorta descendente, a qual contém, na maioria das vezes, o local da lesão. Sua utilização é de baixo risco, podendo ser realizada na sala de emergência ou na unidade de terapia intensiva, e o diagnóstico é operador-dependente. Deve-se ponderar o uso desse recurso nos pacientes que apresentem grandes traumatismos de face e da região cervical.

O exame de eleição para confirmar o diagnóstico não só de ruptura da aorta, mas também dos grandes vasos do mediastino, sem dúvida é a tomografia de tórax (Figura 2) que, com os novos aparelhos multidetectores, pode capturar imagens em poucos minutos. A sensibilidade do método chega a 100%, devendo ser realizado sempre com contraste endovenoso. A imagem da tomografia é mais completa quanto à informação, pois nela é possível observar de forma nítida não só o local de ruptura, como também outras estruturas que estão envolvidas pelo hematoma ao redor da aorta. Um estudo completo em pacientes politraumatizados pode verificar também danos em outros locais, como hematomas de retroperitônio ou lesões orgânicas no baço e no fígado.

A arteriografia, que durante anos foi o padrão de referência no diagnóstico das lesões da aorta, ao longo dos anos foi substituída pela tomografia. Recentemente, com a introdução do tratamento endovascular, esse método vem sendo novamente utilizado já no tratamento (Figura 3).

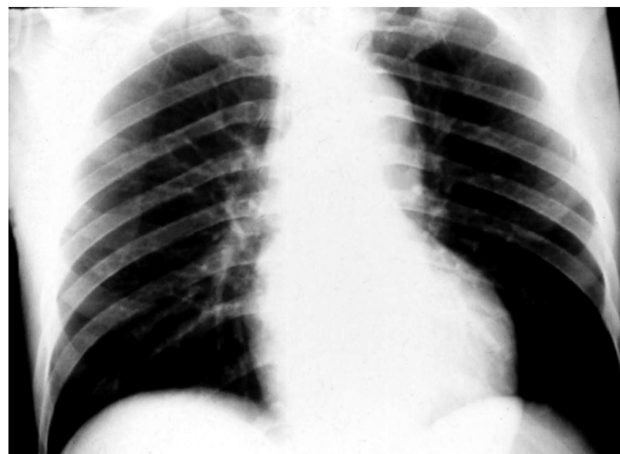


Figura 1. Raio X de tórax demonstrando um dos sinais mais importantes, o alargamento do mediastino.

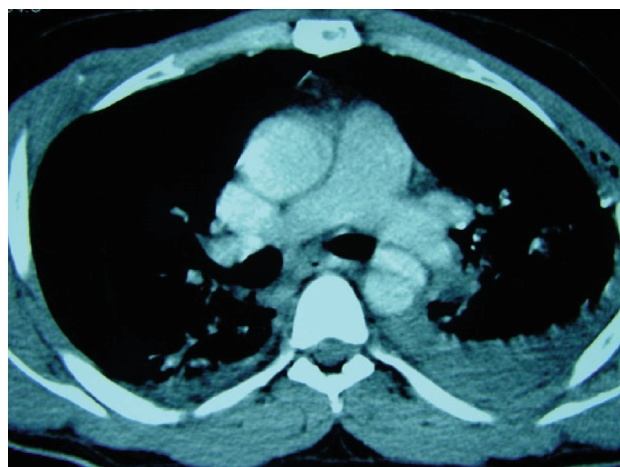


Figura 2. Tomografia de tórax com contraste demonstrando a ruptura da aorta no nível do ligamento arterioso associado a hemotórax.

Figura 3. Aortografia demonstrando o local da ruptura da aorta também no seu local habitual (seta).

Seqüência do diagnóstico

Quando se está diante de um trauma grave, associado a um raio X anormal, a suspeita de ruptura dos vasos da base se estabelece. O grupo de pacientes com essas características se divide em duas situações: na primeira, verifica-se uma instabilidade hemodinâmica, exigindo tratamento imediato a partir da confirmação diagnóstica por tomografia ou por autografia; na segunda, a lesão é observada nos doentes estáveis com hematomas contidos, para os quais se pode planejar o tratamento, priorizando por gravidade as múltiplas lesões concomitantes. O tratamento na fase crônica segue os mesmos princípios adotados nos casos de aneurismas torácicos.

Tratamento

Atualmente, pode-se contar com duas formas de tratamento para pacientes graves. A primeira, clássica, aborda a lesão de forma direta, com abertura do tórax na dependência do local da lesão, por toracotomia póstero-lateral, quando a ruptura está no seu local habitual na aorta descendente, ou por esternotomia, quando a porção acometida for a ascendente. A segunda, mais recentemente desenvolvida, vem a ser a intervenção endovascular, realizada sob visão radiológica, à distância, utilizando cateteres que contêm endopróteses na maioria auto-expansíveis.

O reparo da aorta geralmente envolve situações complexas em que, na maioria das vezes, o simples pinçamento lateral com a aplicação de sutura, sem a utilização de próteses vasculares, não resolve, tendo em vista a natureza da lesão, que se mostra de forma estrelar e não-linear. Tradicionalmente, o reparo da aorta exige estratégias de utilização da máquina de circulação extracorpórea, assim como de circuitos para perfusão, variando de acordo com a porção da aorta a ser reparada.[1-3] Esses desvios temporários permitem o pinçamento total da aorta sem os riscos de isquemia renal, mesentérica ou medular. Uma metanálise de 1.742 pacientes indicou que a paraplegia ocorre em 2,6% dos pacientes no período pré-operatório e em 9,9%, no pós-operatório imediato com a abordagem clássica.[4] Um dos grandes óbices para a utilização desses recursos em pacientes politraumatizados é a necessidade do uso da heparina em doses altas.

Várias derivações têm sido empregadas para correção da aorta descendente, sendo as mais freqüentes a derivação átrio esquerdo-femoral com roletes[1] e a derivação aorta-aorta com interposição de tubo de plástico.[1,2]

As lesões da aorta ascendente, assim como do arco, são corrigidas com desvios padronizados para a maioria das operações realizadas de forma habitual na especialidade. O recurso da hipotermia profunda com parada circulatória total fica reservado para situações de difícil controle, principalmente as localizadas na crossa.

A partir dos trabalhos para correção endovascular dos aneurismas da aorta abdominal, teve início a intervenção nas rupturas traumáticas,[5-7] uma forma de tratamento alternativo com resultados animadores, tendo em vista que a agressão ao paciente é muito menor e, principalmente, que a necessidade de heparinização pode ser de menor monta. A ocorrência de paraplegia, uma complicação temida toda vez que se intervém na aorta descendente, em razão desse novo recurso tem sido descrita em menor número ou ausente (Figura 4).

Figura 4. Ruptura de aorta (seta): aortografia pré e pós-operatória imediata após a correção com *stent*.

Ainda há uma discussão quanto à utilização desse recurso nesse grupo de pacientes, na maioria das vezes jovens, que estejam numa fase crônica da ruptura, pois não há resultados a longo prazo da evolução das endopróteses em relação à durabilidade. Entretanto, naqueles hemodinamicamente instáveis, com lesões associadas, esse tratamento tem determinado resultados considerados muito bons, pois além das vantagens descritas, o procedimento em si não apresenta grandes dificuldades, levando-se em consideração que a aorta e o sistema ilíaco femoral, nesses casos, apresentam-se de calibre normal, sem grandes tortuosidades ou estenoses que, por vezes, limitam a correção por cateteres nos aneurismas de origem arteriosclerótica.

Apesar da redução da mortalidade com esse novo método, a taxa se manteve entre 5% e 20%, possivelmente devido a lesões associadas em outros órgãos. A análise de estudos publicados demonstra ser possível a realização técnica em 99,1% dos casos.[8-10]

O controle de pós-operatório desses pacientes se faz de maneira habitual, reforçando-se a necessidade de avaliações periódicas, principalmente se a correção foi feita de forma endovascular. Tomografias de tórax (Figura 5) devem ser realizadas a cada seis meses; se houver alguma dúvida acerca de complicações, complementa-se com arteriografia.

Figura 5. Tomografia do tórax demonstrando em detalhes o *stent*, posicionado no início da aorta descendente (seta).

Resumo

A ruptura traumática da aorta permanece sendo um quadro gravíssimo pelo potencial de óbito. A possibilidade de lesão da aorta deve sempre ser lembrada quando da ocorrência de um trauma grave. O diagnóstico deve ser feito prontamente por meio da tomografia do tórax com contraste e a intervenção deve ser realizada o mais rapidamente possível, sempre priorizando as lesões do paciente politraumatizado. O tratamento clássico é realizado cirurgicamente, pois atualmente existe uma nova abordagem dessas graves lesões, a qual procura a reconstrução da aorta com a utilização de endopróteses.

Bibliografia

1. Cooley A, Bakey ME, Morris GC. Controlled extracorporeal circulation in surgical treatment of aortic aneurysm. Ann Surg 1957; 52:330.
2. Gott VL. Heparinized shunts for thoracic vascular operation. Ann Thorac Surg 1972; 14:219.
3. Pate JW, Butterich OD, Richardson RL. Traumatic rupture of thoracic aorta. J Trauma 1965; 5:665.
4. Neschis DG, Moaine S, Gutta R, et al. Twenty consecutive cases of endograft repair of traumatic aortic disruption: lessons learned. J Vasc Surg 2007; 45:487-92.
5. Kato N, Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Razave MK. Traumatic thoracic aortic aneurysm: treatment with endovascular grafts. Radiology 1998; 209:657.
6. Melnitchouk S, Pfammatter T, Kadner A, Dave H, Witzke H, Trentz O, Turina M, Lachat M. Emergency stent-graft placement for hemorrhage control in acute thoracic aortic rupture. Euro J Cardiothorac Surg 2004; 25:1032.
7. Palma JH, Souza JA, Rodrigues Alves CM, Carvalho AC, Buffolo E. Self-expandable aortic stent-grafts for treatment of descending aortic dissections. Ann Thorac Surg 2002; 73:1138.
8. Von O, Dunne TT, Groot MK. Traumatic aortic rupture: twenty-year meta-analysis of mortality and risk of paraplegia. Ann Thorac Surg 1994; 58:585-93.
9. Pratesi C, Dorigo W, Troisi N, et al. Acute traumatic rupture of descending thoracic aorta: endovascular treatment. Am J Surg 2006; 192(3):291-5.
10. Streingruber IE, Czermak BV, Chemelli A, et al. Placement of endovascular stent-grafts for emergency repair of acute traumatic aortic rupture: a single centre experience. Eur Radiol 2007; 17:1727-37.

Capítulo 3

Cirurgia Cardíaca Minimamente Invasiva

Fabio Biscegli Jatene
Fábio Antônio Gaiotto
Rosangela Monteiro

Pontos-chave

- Visa a trazer maior conforto ao paciente, com redução da dor e do período de internação hospitalar, proporcionando recuperação mais rápida, retorno precoce ao trabalho, além de minimizar custos, entre outros aspectos também importantes.
- Deve englobar, isolada ou associadamente, um desses três requisitos: menores incisões, não uso de circulação extracorpórea (CEC) e menor possível ou mesmo ausência de manipulação da aorta.
- Assim, deve-se ter como meta a menor agressão global, e não apenas a realização de pequenas incisões cirúrgicas.
- A cirurgia minimamente invasiva vem sendo empregada em vários campos da cirurgia cardíaca, como revascularização do miocárdio, tratamento de cardiopatias congênitas e valvares, além das arritmias.
- De maneira simplista, pode-se considerar como cirurgia de revascularização minimamente invasiva a que é realizada por meio de incisões reduzidas, sem o uso de CEC e de preferência sem ou com mínima manipulação da aorta.
- Assim, procedimentos de troca valvar ou reparo de defeitos valvares são realizados sob CEC e pequenas incisões, com bom resultado estético, pouca dor e alta hospitalar precoce. São empregados com mais freqüência para o tratamento cirúrgico das disfunções valvares aórtica e/ou mitrais.
- A comunicação interatrial e a persistência do canal arterial são defeitos que podem ser abordados com relativa facilidade por pequenas incisões.

Introdução

A cirurgia minimamente invasiva pode ser definida como aquela que busca realizar o tratamento cirúrgico proposto, conhecido como objetivo primário, com o menor trauma possível. Este objetivo de minimizar o trauma é conhecido como secundário, e vem sendo cada vez mais empregado em todas as áreas ou especialidades cirúrgicas. Visa a trazer maior conforto ao paciente, com redução da dor e do período de internação hospitalar, proporcionando recuperação mais rápida, retorno precoce ao trabalho, além de minimizar custos, entre outros aspectos também importantes.[1]

Embora em cirurgia cardíaca não haja uma definição precisa do que é um procedimento minimamente invasivo, é quase consenso que ele deve englobar, isolada ou associadamente, um desses três requisitos: menores incisões, não uso de circulação extracorpórea (CEC) e menor possível ou mesmo ausência de manipulação da aorta.[2] Estes são considerados os pontos principais, entretanto, há uma série de outros fatores que podem ser empregados em cirurgia cardíaca e que participam deste conceito de menor agressão, como menor índice de transfusões de sangue e hemoderivados e menor tempo anestésico.

Todos estes conceitos, embora plenamente lógicos, não são empregados com freqüência por vários motivos. Os procedimentos clássicos, por exemplo, apresentam bons resultados e a adoção de novas condutas e técnicas operatórias deve ser feita com cautela e respeitando a curva de aprendizado.

Outro ponto que merece destaque e que deve ser bem compreendido é que o conceito minimamente invasivo não deve ser empregado de forma exclusiva pela equipe cirúrgica, mas por todos os envolvidos neste processo que, além dos cirurgiões, compreende anestesistas, clínicos, enfermeiros, fisioterapeutas, entre ou-

tros profissionais. Assim, deve-se ter como meta a menor agressão global e não apenas a realização de pequenas incisões cirúrgicas. Estes conceitos englobam, por exemplo, aspectos que podem parecer inocentes diante de outros, mas que são igualmente importantes. Dessa maneira, uma melhor hemostasia cirúrgica poderá permitir uma recuperação mais rápida, com diminuição da infusão de hemoderivados, menor morbidade e menor custo. Um menor tempo anestésico, inclusive com extubação precoce na sala de operações, em certas situações, poderá levar a menor tempo do paciente na UTI, maior conforto e menor custo por não empregar ou reduzir o uso de ventiladores mecânicos, apenas para citar dois exemplos.

A cirurgia minimamente invasiva vem sendo empregada em vários campos da cirurgia cardíaca, como revascularização do miocárdio, tratamento de cardiopatias congênitas e valvares, além das arritmias. A seguir, serão detalhadas, para as principais operações, as variações técnicas empregadas com mais freqüência que buscam utilizar esses conceitos.

Revascularização do miocárdio

A cirurgia de revascularização do miocárdio é um método terapêutico bem estabelecido no tratamento da insuficiência coronária.[3,4] Inicialmente realizada com o uso de enxertos venosos e sob CEC, com a experiência acumulada e baseados nos resultados observados a médio e longo prazo, passou-se a empregar novas técnicas, como utilização de enxertos arteriais e métodos de proteção miocárdica mais eficientes, tornando as operações mais seguras e duradouras.

Apesar disto, as obstruções coronárias têm sido cada vez mais tratadas por métodos clínicos ou percutâneos, como a angioplastia luminal. Para essa última modalidade de tratamento, embora os resultados tenham apresentado progressiva melhora, ainda há limitações, entre elas a recidiva da lesão.[5] Entretanto, como sua agressão é pequena, os procedimentos percutâneos são muito bem aceitos pelos pacientes. No sentido de associar os maiores benefícios da operação tradicional de revascularização do miocárdio com os da pequena agressão dos métodos percutâneos, no início da década de 1990, alguns grupos passaram a realizar a operação de revascularização do miocárdio pela técnica minimamente invasiva.[6]

De maneira simplista, pode-se considerar como cirurgia de revascularização minimamente invasiva a que é realizada por meio de incisões reduzidas, sem o uso de CEC e de preferência sem ou com mínima manipulação da aorta. Outros aspectos que estariam inseridos nesse conceito seriam redução do tempo anestésico, menor tempo de intubação orotraqueal, menor índice de transfusões de sangue, menor tempo de drenagem torácica, entre outros, caracterizando menor agressão global ao paciente.

Com relação à incisão utilizada, técnicas distintas foram propostas, destacando-se sempre incisões menores que a habitualmente empregada, que é a esternotomia mediana ampla. Passaram a ser empregadas a toracotomia anterior esquerda ao nível do 4º espaço intercostal (Figura 1) e a esternotomia mediana com abertura reduzida da pele (Figura 2) e secção parcial ou total do esterno.

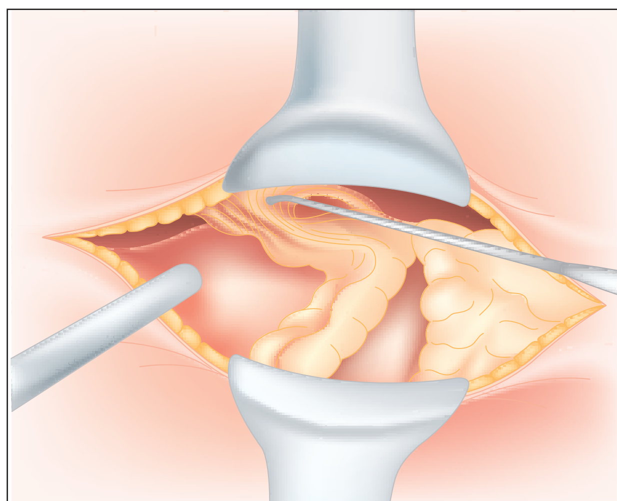


Figura 1. Ilustração mostrando dissecção videoassistida da artéria torácica interna esquerda através de minitoracotomia anterior esquerda.

Figura 2. Fotos mostrando pequena incisão para realização de esternotomia mediana. A: intra-operatório; B: pós-operatório.

As incisões pequenas oferecem excelente resultado estético, embora possam tornar a operação tecnicamente mais trabalhosa e elaborada, motivos que justificam a dificuldade para sua utilização mais ampla. Essas incisões, no geral, são menos dolorosas e sujeitas a menor incidência de complicações, como hematomas e infecção.

A videotoracoscopia e a robótica são elementos coadjuvantes na técnica operatória com pequenas incisões, tanto para o preparo da artéria torácica interna esquerda quanto para a confecção endoscópica da anastomose.

O preparo da artéria torácica interna esquerda sem a abertura pleural e sem pedículo é uma boa opção para a revascularização com intenção de procedimento minimamente invasivo. Isto permite um trajeto com mínimo descolamento pleuro-mediastinal e a preservação das veias satélites íntegras no leito, mantendo a adequada drenagem venosa do esterno, com redução do sangramento pós-operatório.

Outros enxertos podem ser preparados de maneira minimamente invasiva, sobretudo a veia safena e a artéria radial, em especial nos pacientes de maior risco, como os diabéticos e os portadores de insuficiência vascular periférica. A obtenção do enxerto é realizada por mínimas incisões na pele, escalonadas, empregando-se ou não o procedimento endoscópico, permitindo redução acentuada das complicações associadas à incisão e menor dor, tornando a recuperação pós-operatória mais rápida e a deambulação mais precoce (Figura 3).

Figura 3. Safenectomia por pequenas incisões.

Em relação à não utilização da CEC, há pontos interessantes a considerar: embora amplamente utilizada e aceita, a circulação extracorpórea é um método que, ao lado de grandes benefícios, apresenta alguns inconvenientes. Estudos têm comprovado a ação inflamatória do método, bem como alterações orgânicas, sobretudo neurológicas, imediatas e tardias.[7,8] Além disso, é opinião corrente entre os cirurgiões que é preferível, se possível em uma operação, eliminar a circulação extracorpórea do que realizar pequenas incisões.[9]

A primeira operação de revascularização do miocárdio sem CEC foi realizada por Kolessov,[10] na União Soviética, em 1967, não tendo grande repercussão nessa fase. Na década de 1980, Buffolo et al.[11] e Benetti[12] reavivaram esse conceito e passaram a empregá-lo, embora sem ampla aceitação.

O crescente interesse por técnicas menos invasivas somado ao desenvolvimento de equipamentos de tecnologia sofisticada que permitiram operar por pequenas incisões e mesmo realizar anastomoses delicadas com manutenção dos batimentos cardíacos resultou na difusão de práticas minimamente invasivas.[2] Segundo Glenn,[13] em 2003, os procedimentos de revascularização do miocárdio sem CEC representavam 15% das operações, mas estima-se que em 2008 esse número corresponda a 30% na literatura internacional (Figura 4).

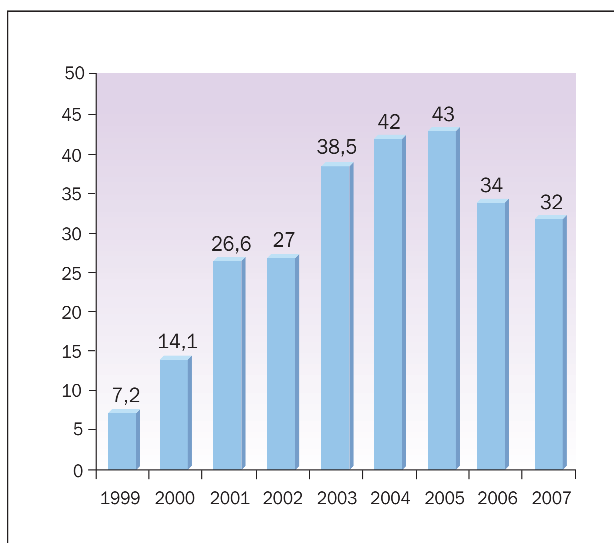


Figura 4. Porcentagem de operações para revascularização do miocárdio realizadas sem CEC no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), no período de 1999 a 2007.

Assim, várias técnicas passaram a ser utilizadas para melhorar os resultados, principalmente em relação à qualidade das anastomoses. Procurou-se reduzir a freqüência dos batimentos e a força contrátil do miocárdio, bem como agentes que induzissem paradas momentâneas do coração. Também o uso de estabilizadores epimiocárdicos para sutura, as táticas operatórias e os equipamentos capazes de posicionar o coração propiciaram melhora dos resultados,[14,15] pois tecnicamente passou a ser mais confortável e confiável realizar a anastomose com o coração parcialmente imobilizado, sobretudo no local da sutura.

Novos tipos e gerações de estabilizadores foram desenvolvidos, com conceitos diferentes, obtendo-se resultados progressivamente melhores (Figura 5).

Outra tática importante na revascularização do miocárdio minimamente invasiva é a menor manipula-

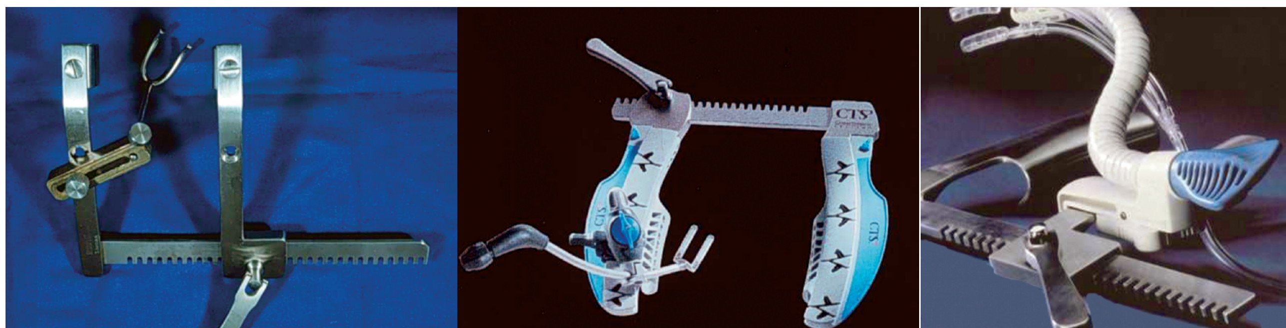


Figura 5. Estabilizadores epimiocárdicos para sutura. A: dispositivo usado no início desse tipo de operação (desenvolvido na Divisão de Bioengenharia do InCor-HCFMUSP); B: estabilizador por compressão descartável (CTS); C: estabilizador por sucção descartável acoplado ao afastador esternal reaproveitável (Medtronic).

ção da aorta. A aorta é sabidamente fonte de êmbolos que podem causar acidente vascular cerebral (AVC), e o seu manuseio deve ser evitado quando há evidência de calcificação ou presença de placas. As complicações neurológicas estão entre as mais graves no pós-operatório da revascularização do miocárdio e, considerando-se que as operações cardíacas vêm sendo realizadas de forma progressiva em pacientes mais idosos, a freqüência destes eventos, situada entre 0,8% e 6% dos pacientes, tende a aumentar.[16,17] Assim, a busca de manobras cirúrgicas que possam minimizar a incidência destas complicações neurológicas é um dos objetivos prioritários da pesquisa clínica em cirurgia cardíaca minimamente invasiva. São, portanto, bem aceitas técnicas que realizam enxertos compostos ou anastomoses seqüenciais a partir do emprego de uma ou das duas artérias torácicas internas, apenas com anastomoses distais com a coronária, sem anastomoses com a aorta. Além disso, tem se buscado o desenvolvimento de anastomoses ou conectores mecânicos que eliminam a necessidade das tradicionais anastomoses com fio de sutura.[18] Esses dispositivos podem ser empregados sem necessidade de pinçamento aórtico total ou parcial, reduzindo a manipulação a este vaso, especialmente em aortas comprometidas por placas de ateroma, diminuindo assim os riscos de embolização no pós-operatório. A sutura mecânica pode, ainda, reduzir o tempo de confecção da anastomose e torná-la possível para procedimentos com incisões menores. Entretanto, são dispositivos de alta tecnologia, ainda pouco eficientes, que elevam muito o custo das operações e não estão disponíveis para a prática diária.[18]

Enfim, a cirurgia de revascularização do miocárdio minimamente invasiva vem mostrando ser uma nova alternativa para os pacientes com insuficiência coronária. Torna possível a operação menos traumática e com melhor resultado estético, possibilitando recuperação mais rápida e com menor tempo de internação hospitalar.[19]

Cirurgia minimamente invasiva

Valvopatias

Como o emprego da circulação extracorpórea é indispensável nessas operações, as técnicas minimamente invasivas buscam facilitar a sua instalação e utilização, bem como a escolha do tipo de incisão empregada. Assim, procedimentos de troca valvar ou reparo de defeitos valvares são realizados sob CEC e pequenas incisões, com bom resultado estético, pouca dor e alta hospitalar precoce. São empregadas com mais freqüência para o tratamento cirúrgico das disfunções valvares aórtica e/ou mitrais. Dessa forma, várias opções de incisão foram e são utilizadas para essas operações. As técnicas mais aceitas compreendem esternotomias parciais altas para o tratamento da valvopatia aórtica e minitoracotomias direitas, no 4º espaço intercostal, para o tratamento das valvopatias mitrais.[6] Como são incisões muito pequenas, de poucos centímetros de extensão, torna-se praticamente obrigatório que os equipamentos relacionados à CEC, como tubos e cânulas, sejam colocados por contra-abertura ou via percutânea, assim como os dispositivos e instrumentos cirúrgicos, como pinças e afastadores. Com freqüência são utilizados equipamentos de videocirurgia, que além de permitir melhor iluminação da área a ser operada, possibilitam que a equipe cirúrgica acompanhe a operação diretamente pelo campo operatório ou pelo monitor de vídeo. Além disso, para a realização das suturas são indispensáveis equipamentos e instrumentos apropriados que facilitem a passagem dos pontos e a realização dos nós cirúrgicos.[20]

Técnicas recentemente introduzidas podem permitir o implante de próteses valvares aórticas sem o emprego de CEC, sobretudo para o tratamento de estenose aórtica em situações especiais. Seu uso é ainda experimental e podem ser realizadas por via percutâ-

nea, pelos vasos femorais ou como descrito por Dewey et al.,[21] em 2006, pelo ápice do ventrículo esquerdo. A via de acesso é o 4º espaço intercostal esquerdo. Uma pequena incisão permite o controle do ápice do coração e, empregando-se tecnologia similar à do implante percutâneo com introdução do cateter com a prótese pela ponta do ventrículo esquerdo em direção à aorta, ela é colocada na posição aórtica com o auxílio do ecocardiograma. Os resultados iniciais são promissores, principalmente para os pacientes que apresentam risco cirúrgico muito elevado.

Cardiopatias congênitas

A correção de algumas cardiopatias congênitas pode ser realizada por meio de procedimentos minimamente invasivos.[22] A comunicação interatrial e a persistência do canal arterial são defeitos que podem ser abordados com relativa facilidade com pequenas incisões.

A comunicação interatrial em crianças é corrigida com o auxílio da CEC e a sua instalação pode ser realizada pelo acesso femoral. A via subxifóidea com preservação total do esterno permite a correção do defeito. Nos adultos jovens com comunicação interatrial, a via perialeolar ou submamária com assistência videotoracoscópica fornece excelente resultado estético e permite alta hospitalar precoce.

A minitoracotomia posterior esquerda permite acesso adequado e seguro ao canal arterial, que pode ser clipado com ou sem o auxílio do videotoracoscópio, sendo esta técnica muito utilizada em prematuros e neonatos. A pleura pode permanecer íntegra. A ausência do dreno pleural diminui a dor no período de pós-operatório.

Arritmias

A fibrilação atrial tem origem na região de junção das veias pulmonares com o átrio esquerdo; o isolamento elétrico destas regiões pode ser realizado por meio de cirurgia minimamente invasiva.

Utilizando-se o videotoracoscópio, diversas modalidades de energia podem ser empregadas nas regiões desejadas, através de pequenas incisões na pele. Equipamentos uni ou bipolares, que fornecem radiofreqüência, microondas, criocauterização e ultra-som são utilizados com segurança, não tendo sido demonstrada diferença nos resultados entre as diversas formas de energia.

Wolf et al.,[23] em 2005, mostraram bons resultados com a ablação endoscópica das veias pulmonares, utilizando ondas de radiofreqüência. Além do isolamento das veias pulmonares, a ablação de feixes nervosos parassimpáticos e a remoção do apêndice atrial esquerdo com o auxílio de grampeadores melhora o resultado do procedimento.

Robótica em cirurgia cardiovascular

A utilização de robôs em cirurgia cardiovascular é relativamente recente e ocorre há aproximadamente 10 anos. O robô foi introduzido na cirurgia cardiovascular na expectativa de que pudesse realizar movimentos delicados em espaços reduzidos. Apesar de muitos centros apresentarem interesse e desenvolverem a utilização dos robôs, o seu emprego disseminado não aconteceu,[6] em virtude da complexidade crescente da doença cardíaca cirúrgica, do tempo operatório prolongado e da necessidade de circulação extracorpórea.

Embora a revascularização do miocárdio auxiliada por robô, por mínimas incisões, venha sendo realizada em alguns centros, é bem aceito o fato de que enquanto não houver um dispositivo mecânico eficiente para realizar anastomoses entre os enxertos e as artérias coronárias, este tipo de operação não deverá se disseminar. Isto porque as anastomoses convencionais realizadas por via robótica são tecnicamente difíceis de serem realizadas.

Defeitos do septo interatrial e a comunicação interatrial podem ser abordados com a assistência videotoracoscópica robotizada, entretanto, o seu emprego é dispensável na maioria das ocasiões.

Os procedimentos sob a valva mitral podem se beneficiar da assistência videotoracoscópica robotizada. Chitwood et al.,[24] em 2005, relataram em estudo multicêntrico bons resultados nos procedimentos complexos sob a valva mitral. Entretanto, os resultados foram reproduzidos sem o emprego do robô, questionando a real utilidade deste.

Resumo

Os procedimentos minimamente invasivos em cirurgia cardíaca são realizados de forma rotineira em praticamente todos os centros, com maior ou menor intensidade. Buscam realizar operações com menor agressão por meio de pequenas incisões, evitando ou reduzindo o uso da circulação extracorpórea e a manipulação da aorta.

Têm por finalidade reduzir o trauma operatório, buscando recuperação pós-operatória mais rápida, com menor dor, retorno mais precoce ao trabalho e menor custo. Além das medidas operatórias, englobam uma conscientização dos vários integrantes das equipes médica e não-médica, buscando esses objetivos.

Vários dispositivos recentemente desenvolvidos têm facilitado a realização da cirurgia cardíaca minimamente invasiva, que incorpora desde equi-

pamentos operatórios até robôs especificamente desenvolvidos para realizar operações por mínimas incisões.

A cirurgia cardíaca minimamente invasiva é, portanto, um princípio que deve ser buscado com constância, sempre que possível, em benefício do paciente.

Bibliografia

1. Mack MJ. Minimally invasive and robotic surgery. JAMA 2001;285(5):568-72.
2. Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Hueb AC, Oliveira PM, Hervoso CM, Dallan LAO, et al. Revascularização do miocárdio por técnica minimamente invasiva: o que aprendemos após 3 anos com seu emprego. Rev Bras Cir Cardiovasc 1999; 14(1):6-13.
3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986; 314(1):1-6.
4. Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt PL, Larsen PB, Weinstein D, et al. Twelve-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. Ann Thorac Surg 1985; 40(3):264-70.
5. Bainbridge D, Cheng D, Martin J, Novick R. Evidence-based perioperative clinical outcomes research (EPiCOR) group. Does off-pump or minimally invasive coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with percutaneous coronary intervention? A meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133(3):623-31.
6. Mack MJ. Minimally invasive cardiac surgery. Surg Endosc 2006; 20(Suppl 2):S488-92.
7. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2001; 344(6):395-402.
8. Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. J Card Surg 2007; 22(5):445-55.
9. Shennib H, Mack MJ, Lee AG. A survey on minimally invasive coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1997; 64(1):110-5.
10. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54(4):535-44.
11. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leão LE, Gallucci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. Thorac Cardiovasc Surg 1985; 33(1):26-9.
12. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. J Cardiovasc Surg 1985; 26(3):217-22.
13. Pennington DG. The impact of new technology on cardiothoracic surgical practice. Ann Thorac Surg 2006; 81(1):10-8.
14. Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Assad RS, Dallan LA, Hueb W, Arbulu HED, et al. Cirurgia de revascularização do miocárdio minimamente invasiva: resultados com o uso da videotoracoscopia e do estabilizador de sutura. Rev Bras Cir Cardiovasc 1997; 12(3):233-8.
15. Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Hueb AC, Oliveira PM, Dallan LA, Fontes R, et al. Angiographic evaluation of graft patency in minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 70(3):1066-9.
16. John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 69(1):30-6.
17. Gaudino M, Glieca F, Alessandrini F, Cellini C, Luciani N, Pragliola C, et al. Individualized surgical strategy for the reduction of stroke risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999; 67(5):1246-53.
18. Jatene FB, Dallan LAO, Hueb AC, Lisboa LA, Monteiro R, Takeda FR, et al. Resultados iniciais com a utilização da anastomose mecânica aorto-safena: uma avaliação clínica e angiográfica. Rev Bras Cir Cardiovasc 2003; 18(4):332-8.
19. Mack MJ. Advances in the treatment of coronary artery disease. Ann Thorac Surg 2003; 76(6):S2240-5.
20. Chitwood WR Jr. Current status of endoscopic and robotic mitral valve surgery. Ann Thorac Surg 2005; 79(6):S2248-53.
21. Dewey TM, Walther T, Doss M, Brown D, Ryan WH, Svensson L, et al. Transapical aortic valve implantation: an animal feasibility study. Ann Thorac Surg 2006; 82(1):110-6.
22. Welke KF, Komanapalli C, Shen I, Ungerleider RM. Advances in congenital heart surgery. Curr Opin Pediatr 2005; 17(5):574-8.
23. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB Jr, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130(3):797-802.
24. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS, Smith CR, Argenziano M, Starnes VA, Shah PM. Robotic mitral valve surgery: a United States multicenter trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129(6):1395-404.

Capítulo 4

Revascularização Miocárdica sem Circulação Extracorpórea

Enio Buffolo
João Nelson R. Branco

Pontos-chave

- A cirurgia de revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea começou a ser difundida a partir dos anos 1980.
- Esse tipo de intervenção é uma das principais estratégias no conceito moderno de cirurgia cardíaca minimamente invasiva.
- A aplicabilidade dessa técnica varia conforme a experiência da Equipe, podendo situar-se em mais de 30% dos casos de revascularização cirúrgica, sendo cada vez mais ampliada pelo uso atual de estabilizadores mecânicos e outras técnicas.
- Inúmeros trabalhos têm demonstrado vantagens e benefícios quando esta técnica pôde ser aplicada, diminuindo a necessidade de transfusões e minimizando a morbimortalidade mesmo em pacientes graves.

Introdução

A revascularização cirúrgica do miocárdio sem circulação extracorpórea não é recente, e os primeiros casos foram feitos na época de início da própria cirurgia cardíaca moderna.

Os pioneiros da cirurgia abordando a coronária foram Goetz[1] e Kolessov;[2] no início dos anos 1960, realizaram o procedimento em casos isolados e não deram continuidade à técnica.

As primeiras séries clínicas em pacientes consecutivos foram devidas a Trapp e Bisarya no Canadá[3] e Ankeney na Western Reserve – Cleveland.[4]

Com o desenvolvimento da cirurgia coronária direta por meio das pontes de safena sob a liderança de Favaloro na Cleveland Clinic[5] ou, ainda, com as anastomoses mamário-coronárias descritas por Green[6], associado ao conforto e à acomodação de poder realizar delicadas anastomoses coronárias com o coração parado (com circulação extracorpórea), contrapôs-se ao esforço de realizar pontes com o coração em movimento, técnica que ficou temporariamente abandonada.

Em 1981, após um breve período de experimentação animal, nossa equipe começou realizar desvios aortocoronários em pacientes com lesões obstrutivas na coronária descendente anterior, coronária direita e diagonais com resultados entusiasmantes.[7-11] Independentemente, Benetti, na Argentina, também iniciou um programa similar.[12]

Apesar do entusiasmo com os resultados iniciais, esta alternativa tática não ganhou maior aprovação da comunidade médica, ficando em hibernação por aproximadamente 15 anos.

Com novas propostas de anastomose mamária-descendente anterior por minitoracotomia esquerda, sem circulação extracorpórea, introduzida em meados dos anos 1990 por Benetti,[12,13] concluiu-se ser tecnicamente possível a realização das anastomoses mesmo em campo cirúrgico restrito com o coração batendo, com vantagens indiscutíveis para selecionado grupo de pacientes.[14,15] Esta extraordinária inovação no desenvolvimento da cirurgia coronária passou a ser conhecida sob a sigla MIDCAB (Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass) ou ainda como LAST (Left Anterior Small Thoracotomy).

Um progresso relevante na maior aplicabilidade deste princípio deveu-se a Lima,[16] que propôs uma seqüência de pontos no pericárdio posterior esquerdo para facilitar a exposição das artérias marginais da circunflexa.

A introdução de estabilizadores mecânicos, em meados dos anos 1990, foi fundamental para a maior aplicabilidade da cirurgia coronária com o coração batendo assim como o advento de posicionadores (*Starfish – Medtronic*) e a derivação intraluminar coronária (Rivetti).

Para as primeiras séries apresentadas, as vantagens de evitar a circulação extracorpórea em uma cirurgia epicárdica ficaram claras,[10-12,17-19] mas, apesar disto, esta alternativa de revascularização não é uniformemente aceita sem controvérsias até hoje.

Como pioneiro neste tipo de intervenção, nosso grupo sentiu-se na obrigação de apresentar a revisão de uma série ininterrupta de 3.988 pacientes operados, discutindo aplicabilidade, aspectos técnicos, mortalidade e morbidade, oferecendo opiniões pessoais a respeito da maior e mais antiga série de pacientes operados sem extracorpórea por uma mesma equipe. Estas operações foram realizadas no Hospital São Paulo (UNIFESP – Escola Paulista de Medicina) e Hospitais afiliados, sendo analisadas aqui as revascularizações realizadas de setembro de 1981 a dezembro de 2005, período em que foram feitas globalmente 12.837 revascularizações cirúrgicas do miocárdio, sendo que, deste total, 3.988 pacientes foram operados sem a circulação extracorpórea (CEC), perfazendo então 31% de aplicabilidade horizontal desta técnica.

As idades variaram de 12 a 93 anos com a mediana de 62±14, e o sexo masculino foi prevalente com 72,9% dos casos (2.906 a 3.988).

Insuficiência coronária crônica foi a causa mais comum da indicação da operação, sendo responsável por 69,9% das revascularizações e estando outras condições clínicas especiais distribuídas e visibilizadas na Tabela I.

A média de enxertos por pacientes foi de 1,93 e pelo menos um enxerto arterial foi utilizado em 87,6% dos casos. O número de enxertos por paciente e os tipos de enxertos utilizados podem ser observados nas Tabelas II e III.

No começo de nossa experiência, os casos operados envolviam apenas coronárias da face anterior do coração, como a descendente anterior, a diagonal e a coronária direita. Com o aumento da experiência, o "ponto" de Lima e estabilizadores, passamos a tratar também as coronárias da face posterior do coração.

Tabela I. Características clínicas pré-operatórias

Diagnóstico	Número	%
Insuficiência coronária crônica	2.789	69,9
Falência de angioplastia	439	11,0
Reoperações	312	7,8
Angina instável	221	5,5
Pós-trombólise	104	2,7
Infarto agudo em evolução	74	1,9
Choque cardiogênico	24	0,6
Insuficiência coronária e hemodiálise	14	0,3
Procedimento carotídeo simultâneo	8	0,2
Origem anômala coronária	2	0,0
Takayassu	1	0,0

Tabela II. Número de pacientes e número de enxertos

Número de enxertos	Pacientes	%
1	1.118	28,1
2	2.028	50,7
3	795	19,9
4	43	1,1
5	4	0,1
	3.988	**99,9**

Tabela III. Tipos de enxertos

Enxertos	Número	%
Artéria torácica interna esquerda	3.496	87,6
Veia safena	3.913	98,1
Artéria radial	155	3,8
Enxerto composto (radial ou epigástrico)	70	1,7
Artéria torácica interna direita	67	1,6
Gastro-omental	16	0,4
Artéria mamária bovina	2	–
Gore-tex	1	–
Baby graft	1	–

Técnica operatória

No pré-operatório, as cinecoronariografias são revistas e o número de pontes planejado. Embora um perfusionista esteja sempre presente no ambiente do centro cirúrgico (prontidão), o circuito cardiopulmonar não deve ser montado devido a implicações econômicas. Após acesso venoso central, punção da artéria radial, controle do ritmo cardíaco pelo monitor de eletrocardiograma e sondagem vesical, procede-se à toracotomia mediana longitudinal, incisando a pele em 12 a 14 cm e o esterno completamente. A artéria torácica interna esquerda (ATIE), comumente intitulada "mamária", deve ser dissecada pediculada ou esqueletizada, evitando-se abrir a cavidade pleura esquerda.

Outros enxertos, como veia safena, artéria radial, gastro-omental, epigástrica inferior ou torácica interna direita são preparadas de acordo com as necessidades e o planejamento pré-operatório, utilizando-se sempre, quando indicado, incisões escalonadas na pele.

Desta série de 3.988 pacientes, apenas 82 foram operados com minitoracotomia esquerda (MIDCAB) e apenas um com auxílio robótico.

A heparinização deve ser feita imediatamente antes da realização das anastomoses com 200 UI/kg peso.

A seguir, a artéria coronária a ser tratada deve ser garroteada proximalmente com ponto de fio polipropileno 5-0 e tubo de silicone fino e flexível, evitando-se

regiões de placa de ateroma e calcificação. O ponto, para a interrupção do fluxo proximal, deve ser profundo para formar um coxim muscular posterior que evite a lesão arterial como já demonstramos em estudo experimental prévio.[20]

Após uma pequena série inicial, pudemos observar que um ponto distal de garroteamento pode ser dispensado e, assim, evitar trauma no leito coronário.

Condições intraoperatórias favoráveis podem ser obtidas com a administração de um *bolus* de verapamil (5 mg) endovenoso, conseguindo-se assim: freqüência cardíaca mais baixa, redução dos níveis tensionais, diminuição do gasto cardíaco e melhor tolerância à isquemia.

Este procedimento funciona com um "estabilizador farmacológico" que nos ajudou muito na fase inicial até o aparecimento dos "estabilizadores mecânicos".

A interrupção do fluxo da coronária direita representa um desafio adicional até hoje. Quando a estenose deste vaso não é crítica e o fluxo sangüíneo coronário é interrompido com o garroteamento, podemos observar bradicardia, dilatação ventricular, alterações do segmento ST, hipotensão e bloqueio AV, sendo necessária uma derivação intraluminar, como a descrita por Rivetti.[21]

Embora alguns cirurgiões prefiram fazer inicialmente a anastomose do enxerto na aorta, pessoalmente iniciamos as anastomoses pelas coronárias com oclusão total, e para cada artéria coronária pode ser lançado mão de uma manobra especial de exposição.

Para a artéria descendente anterior (DA) o coração deve ser luxado e trazido medialmente por uma compressa colocada no saco pericárdico entre o bordo cardíaco lateral e o pulmão esquerdo. Alguns pontos de algodão dados no pericárdio podem sob tração também facilitar esta exposição. Nas reoperações, a dissecação das aderências deve ser feita somente até a visão da DA, e a tração das bordas pericárdicas pode apresentar muito bem a coronária, sendo que o coração fica naturalmente "estabilizado" pelas aderências da operação antiga.

Para a coronária direita (CD), coloca-se a mesa operatória em posição de Trendelemburg e em leve lateralização para a esquerda, aplicando-se então "tracionadores" (pinças de Duval) no bordo lateral do ventrículo direito. Para a exposição dos ramos marginais da artéria circunflexa, podem ser aplicados pontos (3 ou 4) posteriores à passagem do nervo frênico esquerdo, e as trações destes pontos determinam luxação do coração para frente e para a direita, promovendo uma *ectopia cordis*, como descrito por Lima.[16]

Em pacientes com hipertrofia ventricular, em corações horizontalizados e nos casos de cardiomegalia, pode ser aberta a cavidade pleural direita de forma ampla, evitando-se assim distúrbio hemodinâmico indesejável que ocorreria devido a compressão do átrio direito e a diminuição do retorno venoso, ou devido a uma insuficiência tricúspide aguda provocada.

Nos últimos anos, a utilização de estabilizadores de compressão (Guidant. CTS) ou de sucção (Octopus), entre muitos outros, facilitaram a realização das anastomoses, promovendo uma verdadeira parada cardíaca regional, permitindo a aplicabilidade da técnica mesmo por cirurgiões menos experientes.

Ainda, os posicionadores funcionando como ventosas aplicadas ao ápice do ventrículo esquerdo (*Starfish*) permitem a manipulação do coração para posições mais favoráveis com menos distúrbio hemodinâmico.

As suturas distais, na coronária, devem ser realizadas com suturas contínuas de fio de polipropileno 7-0 ou 8-0.

As anastomoses proximais, na aorta, devem ser feitas com pinçamento tangencial e sutura contínua com fio polipropileno 6-0. Em situações de ateromatose ou calcificação da aorta ascendente, as anastomoses proximais podem, de forma alternativa, serem realizadas nas artérias mamárias.

Ao final do procedimento, a heparina deve ser neutralizada com sulfato de protamina em uma relação de 1:1.

Em nossa casuística, nos últimos 2 anos os pacientes eram extubados ao final do fechamento torácico e removidos para a UTI, onde ficavam aproximadamente por 24 horas.

Análise de casos operados

A revisão de nossa experiência com os métodos será apresentada a seguir.

Na análise estatística, os dados estão apresentados com dois erros-padrão. Os testes do x^2 ou exato de Fischer foram usados para comparação de variáveis categóricas.

Análise multivariada foi feita por meio de múltipla regressão logística para identificar fatores independentes da mortalidade e valores de p iguais ou menores que 0,05 foram considerados significantes.

O número de enxertos por paciente variou de 1 a 5, com média de 1,93. A distribuição destes números pode ser observada na Tabela II.

As artérias coronárias tratadas foram a DA, 87,3% (3.438/3.988), a coronária direita distal, 54,5% (2.172/3.988), a diagonal, 23,7% (944/3.988), a ventricular posterior ou descendente posterior, 11% (439/3.988), e os ramos marginais da circunflexa, 17,8% (709/3.988). Em relação aos tipos de enxertos utilizados, a maioria expressiva dos pacientes recebeu a artéria torácica interna E para a DA e o enxerto de safena complementar para um ou outro ramos coronários.

A distribuição destes enxertos pode ser apreciada na Tabela III.

Procedimentos associados foram realizados em 54 pacientes (1,4%) a saber: endarterectomia de carótida (14), exclusão de fibrose transmural do VE por plicatura (11), implante de marca-passo definitivo (9), aplicação de *laser* transmiocárdico (2), implante de *stent* aór-

tico através do arco aórtico (2), implante tipo Vinerberg (1), ablação de fibrilação atrial por via epicárdica (1), exerese de tumor de gânglio de Vrisberg (1), ligadura de fístulas coronárias (1) e outros procedimentos não cardíacos, como ressecção simultânea de tumor pulmonar, timo e outras nos doze restantes.

Acesso e aplicabilidade

Em nossa experiência, a realização das anastomoses coronárias com o coração batendo iniciou-se em 1981 timidamente, apenas para pacientes com lesões na descendente anterior e/ou direita e diagonal, mesmo assim em condições operatórias ideais, explicando então os excelentes resultados obtidos com apenas um óbito após o primeiro mês (por septicemia) nos primeiros 100 pacientes. Nos primeiros 2 anos, a aplicabilidade do método foi de apenas 18%. Considere-se que nesta época o tratamento percutâneo estava apenas começando.

Com o entusiasmo crescente pelos resultados obtidos, a aplicabilidade foi realmente ampliando-se, apesar do aumento de indicação das angioplastias, do aumento das reoperações e da maior complexidade das coronariopatias consideradas para cirurgia nos últimos anos.

Sendo assim, nos últimos 5 anos a utilização da revascularização sem CEC atingiu um patamar estável de aplicação em nosso grupo, oscilando em torno de 49% (Tabela IV).

Considerando-se a aplicabilidade total no período de 24 anos de nossa experiência, nosso valor global foi de 31%.

Tabela IV. Aplicabilidade da técnica nos últimos cinco anos

Ano	%
2001	49,9
2002	51,1
2003	46,3
2004	49,0
2005	42,0

Mortalidade hospitalar e morbidade

A mortalidade hospitalar global foi de 2,0% (82/3.988) e as causas primárias desencadeantes dos óbitos podem ser observadas na Tabela V. Cumpre salientar que este percentual é estável, com mínimas flutuações, demonstrando confiabilidade nas propostas de risco operatório, mesmo considerando-se que os escores de risco se modificaram de forma considerável nas últimas duas décadas.

Tabela V. Causas primárias da mortalidade hospitalar

Causa primária	Número
Infarto perioperatório	17
Baixo débito cardíaco	14
Morte súbita	9
Arritmias refratárias	6
Insuficiência pulmonar	7
Embolia pulmonar	7
Septicemia	6
Sangramento	5
Acidente vascular cerebral	5
Dissecção aórtica	2
Ruptura de aneurisma da aorta abdominal	2
Trombose mesentérica	1
Úlcera gástrica perfurada	1
	82 (2,0%)

Como a particularidade chama a atenção, a taxa extraordinariamente baixa de acidente vascular cerebral foi obtida em nossa casuística (apenas cinco casos em 3.988).

Durante esses anos, em nossa experiência, realizamos desenhos prospectivos observacionais de subgrupos de pacientes, procurando representar a população inteira. Analisamos 709 pacientes prospectivos e não selecionados durante o período de um ano completo, verificando a incidência de eventos fatais em grupos com fatores de risco similares, com e sem circulação extracorpórea.

Entre as múltiplas variáveis analisadas, o uso da circulação extracorpórea foi preditor de maior risco operatório com um *Odds-Ratio* de 6,7 (Tabela VI).

A morbidade pós-operatória também foi comparada em termos de eventos maiores, sendo observadas arritmias significativas (12,6% com CEC x 5,5% sem CEC), complicações pulmonares (9,7% com CEC x 3,2% sem CEC) e complicações neurológicas (3,8% com CEC x 1,1% sem CEC). Outras complicações, como sangramento, infecção, problemas na incisão, insuficiência renal etc., não mostraram significância estatística (Tabela VII).

Foi necessária transfusão de sangue em 90,5% dos pacientes operados com CEC e em 54,3% dos operados sem CEC ($p < 0,05$), considerando-se valor de corte para transfusão de hemoglobina abaixo de 10 gr%.

Comentários

Nossa experiência clínica com a revascularização cirúrgica do miocárdio sem circulação extracorpórea começou em setembro de 1981, aproximadamente 10 anos após os primeiros casos operados com a técnica

Tabela VI. Fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar

	Análise multivariada			Limites OR	
Variável*	**Escore**	**Valor p**	**OR**	**Menor**	**Maior**
Idade > 70 anos	4.8554	0,0000	7,424	16,67	3,305
Emergência	4.1574	0,0000	4,206	8,280	2,137
Sexo feminino	1.9624	0,0497	2,214	4,889	1,001
Insuficiência renal dialítica	4.3083	0,0000	39,73	212,131	7,491
Hipertensão	2.4757	0,0133	3,132	7,731	1,268
Circulação extracorpórea	3.2751	0,0011	6,761	21,28	2,154

* Variáveis com significância estatística entre as dezoito estudadas.

Tabela VII. Morbidade em eventos maiores comparando grupos prospectivos não-selecionados operados com e sem circulação extracorpórea

	Com CEC (%) (509 casos)	Sem CEC (%) (200 casos)	% total (709 casos)
Broncoespasmo/intubação prolongada	32 (6,3%)	6 (3,0%)	38
Infarto perioperátorio	18 (3,5%)	2 (1,0%)	20
Síndrome vasoplégica	10 (1,9%)	2 (1,0%)	12
Arritmias graves	27 (5,3%)	5 (2,5%)	32
Sangramento excessivo	16 (3,1%)	3 (0,6%)	19
Insuficiência renal aguda	8 (1,6%)	0 (0%)	8
Broncopneumonia	8 (1,6%)	3 ( )	11
Acidente vascular cerebral	3 (0,6%)	0 (0%)	3
Hemorragia digestiva-abdome agudo	9 (1,8%)	0 (0%)	9
	131 (25,7%)	21 (10,5%)	152 (14,3%)

CEC: circulação extracorpórea.

convencional. Desde então, esta série foi ininterrupta, permitindo sedimentação de conceitos e avaliações periódicas dos resultados por meio de uma linha de pesquisa que visava responder aos vários questionamentos.

No início, apenas três territórios eram selecionados para a cirurgia a saber: descendente anterior, coronária direita distal e ramos diagonais. Nestes primórdios a angioplastia se iniciava com resultados questionáveis, e os benefícios da artéria torácica interna (mamária) não eram reconhecidos.

Neste ambiente, a realização das anastomoses safeno-coronárias com circuito cardiopulmonar e cardioplegia constituíam conforto inquestionável e, por este motivo, a variante proposta não teve aceitação por muitos anos.

Somente poucos grupos permaneceram com a utilização do procedimento sem interrupção e superaram as críticas por vezes infundadas.

Com a aplicação de manobras para expor as marginais,[16] a introdução dos estabilizadores[22-24] e a extraordinária atração promovida pelo conceito "MIDCAB",[13-15] o uso da revascularização sem bomba aumentou em nível internacional e em nosso grupo atingiu 49% de aplicabilidade nos últimos 5 anos.

Não temos aplicabilidade maior por acreditarmos em nossas limitações pessoais em alcançar a mesma qualidade da anastomose em condições adversas.

As principais limitações em fazer anastomoses coronárias com o coração batendo são, em nossa opinião, corações aumentados dos pacientes hipertensos, reoperações com intensa pericardite, coronárias intramiocárdicas ou que necessitem de inevitável endarterectomia e procedimentos associados de restauração da forma ventricular.

Na presença de instabilidade hemodinâmica ou isquemia inequívoca, preferimos realizar as anastomoses com o coração batendo em circulação extracorpórea (*empty beating heart*), o que representa uma terceira alternativa de revascularização especialmente útil na presença de graves disfunções ventriculares.

Usando estes critérios, nosso percentual de conversão de um procedimento para o uso de circulação extracorpórea é extremamente baixo (inferior a 1%). Temos a convicção de que a seleção do procedimento deve

ser feita no pré-operatório baseada na análise das cinecoronariografias e nas condições clínicas dos pacientes, pois a conversão de emergência por instabilidade intraoperatória aumenta a morbidade e a mortalidade.

Em relato anterior, em um seleto grupo de pacientes com baixo risco operatório com função ventricular conservada e sem morbidades importantes, não observamos diferenças significativas na morbidade e na mortalidade.[25] Há, no entanto, reais vantagens quando consideramos pacientes mais graves em escores de risco mais elevados, sendo que o maior contraste de resultados é observado neste grupo.[26-39]

Evitamos a circulação extracorpórea com determinação em pacientes idosos, aortas calcificadas, má função ventricular, insuficiência renal, acidentes vasculares cerebrais e outras condições clínicas diversas.

Em pacientes com baixa fração de ejeção, a indicação é ainda controversa.[31-34]

Sem dúvida, a parada cardíaca sob suposta "proteção" miocárdica é, na realidade, alguma forma de "agressão" miocárdica.

Os tópicos controversos sobre vantagens e benefícios da revascularização do miocárdio sem CEC ainda são discutidos na literatura, e estudos bem desenhados prospectivos e aleatórios são necessários mais do que metanálises imperfeitas. Os aspectos fundamentais a serem esclarecidos dizem respeito a qualidade das anastomoses, seleção e resultados tardios, e estão sendo investigados.[43-48] Aspectos fisiológicos básicos como eliminação ou atenuação da reação inflamatória[49] ou indução de apoptose[50] deverão ter estudos mais aprofundados no futuro.

A revascularização do miocárdio sem CEC é uma alternativa que todo cirurgião cardiovascular deve conhecer e estar treinado para aplicar.

A realização de anastomoses coronárias com CEC e o coração batendo ou parado não é competitiva, e sim, complementares, devendo ser realizadas conforme casos individuais e baseadas na experiência do cirurgião.

Concluindo: a realização da revascularização sem CEC representa importante progresso na tecnologia da cirurgia cardiovascular, e se consolidou ao longo dos anos como alternativa cirúrgica de igual segurança e melhores resultados em seleto grupo de pacientes.

Resumo

A revascularização cirúrgica do miocárdio sem circulação extracorpórea não é recente e os primeiros casos datam da própria cirurgia cardíaca moderna, sendo os pioneiros Goetz e Kosselov no início dos anos de 1960. Em 1981, após breve período de experimentação animal, nossa equipe começou a realizar desvios aortocoronários em artéria descendente anterior, direita e diagonalis. O uso de minitoracotomia para abordagem da descendente anterior sem circulação extracorpórea foi introduzido nos anos de 1990, por Benetti, sendo introduzidos também nessa época os estabilizadores mecânicos para a maior aplicabilidade da cirurgia cardíaca com o coração batendo, assim como o advento de posicionadores e da derivação intraluminar coronária.

O uso dessa técnica sem circulação extracorpórea possibilita operar pacientes graves, idosos, com aortas calcificadas, acidentes vasculares cerebrais, insuficiência renal etc. com baixa morbidade e mortalidade. Portanto, essa técnica representa um importante progresso na abordagem coronária com segurança e melhores resultados em seleto grupo de pacientes.

Bibliografia

1. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, et al. Internal mammary-coronary anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 41:378-86.
2. Kolessov VL. Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54:535-44.
3. Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump-oxygenator. Ann Thorac Surg 1975; 19: 1-9.
4. Ankeney JL. To use or not use the pump oxygenator in coronary bypass operations. Ann Thorac Surg 1975; 19: 108-9.
5. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 58: 178-85.
6. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary artery bypass graft. Ann Thoracic Surg 1968; 5: 443-50.
7. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JE, et al. Revascularização direta do miocárdio sem circulação extracorpórea. Descrição da técnica e resultados iniciais. Arq Bras Cardiol 1982; 38:365-73.
8. Buffolo E, Andrade JCS, Succi JE, et al. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. Thorac Cardiovasc Surg 1985; 33: 26-9.
9. Gerola LR, Moura LAR, Buffolo E, et al. Garroteamento da artéria coronária na revascularização do miocárdio. Relação entre o grau de aterosclerose e o grau de lesão vascular: estudo experimental. Rev Bras de Cir Cardiov 1987; 2:64-9.
10. Buffolo E, Andrade JCS, Branco JNR, et al. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Seven-years experience in 593 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1990; 4:504-7.
11. Buffolo E. Coronary surgery without extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5:223.
12. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. J Cardiovasc Surg 1985; 26: 217-22.
13. Benetti FJ. Video assisted coronary bypass surgery. J Cardiovasc Surg 1995; 10:620-5.
14. Calafiore AM, Gianmarco GD, Teodori G, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1658-65 .
15. Calafiore AM, Vitolla G, Mazzei V, et al. The Last operation: technique and results before and after stabilization era. Ann Thorac Surg 1998; 66: 998-1001.

16. Lima RC. Padronização técnica da revascularização do miocárdio da artéria circunflexa e seus ramos sem circulação extracorpórea. Tese de Doutorado. São Paulo – Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina.
17. Fanning WJ, Kakos GS, Willians TE Jr. Reoperative coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993; 55: 486-9.
18. Laborde F, Abdelmequid I, Piwnica A. Aortocoronary bypass without extracorporeal circulation: why and when? Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 152-5.
19. Pfister AJ, Zaki MS, Garcia JM, et al. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1992; 54: 1085-92.
20. Gerola LR, Moura LA, Leao LEV, Soares HC, Branco JNR, Buffolo E. Arterial wall damage caused by snaring of the coronary arteries during off-pump revascularization. Heart Surg Forum 2000; 3(2): 103-6.
21. Rivetti LA, Gandra SMA Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1742-7.
22. Borst C, Jansen EWL, Tulleken CAF, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus").
23. Shennib H, Lee AGL, Akin J. Safe and effective method of stabilization for cororany artery bypass grafting on beating heart. Ann Thorac Surg 1997; 63: 998-2.
24. Gründeman PF, Borst C, van Herwaarden JA, et al. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart by th Utrech Octopus method. Ann Thorac Surg 1997; 63: S88-S92.
25. Gerola LR, Buffolo E, Jasbik W, Botelho B, Bosco J, Brasil LA, Branco JNR. Off-pump versus on-pump Myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: Perioperative results in a multicenter randomized controlled trial. Ann Thorac Surg 2004; 77: 569-73.
26. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1546-50.
27. Buffolo E, Andrade JCS, Branco JNR, et al. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61: 63-6.
28. Ricci M, Karamanoukian HL, Abraham R, et al. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2000, 69: 1471-5.
29. Al-Ruzzeh S, Nakamura K, Athanasiou T, et al. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23(1):50-5.
30. Cleveland JC, Shroyer ALW, Chen AY, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting decrease risk-adjusted mortality and morbidity. Ann Thorac Surg 2001, 72: 1282-9.
31. Moshkovitz Y, Sternik L, Paz Y, et al. Primary coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass in impaired left ventricular function. Ann Thorac Surg 1997, 63: S44-7.
32. Shennib H, Endo M, Benhamed O, et al. Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on or off-pump? Ann Thorac Surg 2002; 74: S1344-7.
33. Guller M, Kirali K, Toker ME, et al. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Surg 2001; 71: 152-7.
34. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, et al. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in a beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomizes controlled trials. Lancet 2002; 359: 1194-9.
35. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. Circulation 2001; 104: 1761-6.
36. Kshettry VR, Flavin TF, Emery RW, et al. Does multivessel off-pump coronary artery bypass reduce postoperative morbidity. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1725-30.
37. Kilo J, Baumer H, Czerny M, et al. Target vessel revascularization without cardiopulmonary bypass in elderly high-risk patients. Ann Thorac Surg 2001, 71: 537-42.
38. Meharwal ZS, Trehan N. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. Heart Surg Forum 2002, 5(1):41-5.
39. Jasinski MJ, Wos S, Olszowka P, et al. Dysfunction of left ventricle as an indication for off-pump coronary artery bypass grafting. Heart Surg Forum 2003,6(6):E85-8.
40. Arom KV, Flavin TF, Emery RW, et al. Is low ejection fraction safe for off-pump coronary bypass operation? Ann Thorac Surg 2000, 70:1021-5.
41. Perrault LP, Menasché P, Peynet J, et al. On-pump, beating-heart coronary artery operations in high-risk patients: an acceptable trade-off? Ann Thorac Surg 1997; 64:1368-73.
42. Rastan AJ, Bitter HB, Gummert JF, et al. On-pump beating heart versus off pump coronary artery bypass surgery - evidence of pump - induced myocardial injury. European Journal of Cardiothoracic Surg 2005; 27: 1057-64.
43. Kim KB, Lim C, Lee C, et al. Off-pump coronary artery bypass may decrease the patency of saphenous vein grafts. Ann Thorac Surg 2001; 72:1033-7.
44. Puskas JD, Thourani VH, Marshall JJ, et al. Clinical outcomes, angiographic patency and resource utilization in 200 consecutive off-pump coronary bypass patients. Ann Thorac Surg 2001; 71:1477-84.
45. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analyses of short-term and mid term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003; 73:1510-5.
46. Lima RC, Soares MA, Lobo Fº JG, Diniz R, Saraiva A, Césio A, Gestura M, Vasconcelos F. Resultados cirúrgicos na revascularização do miocárdio sem circulação extra-corpórea: análise de 3410 pacientes. Rev Bras Cir Cardiovasc 2003; 18(3):261-7.
47. Onorate F, Olivito S, Mastroroberto P, Virgilio A, Espósito A, Perroti A, Renzulle A. Perioperative patency of coronary artery bypass grafting is not influenced by off-pump technique. Ann Thorac Surg 2005, 80:2132-40.
48. Parolari A, Alamanni F, Palvani G, Angrifogio M, Chen YB, Kassem S, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P. Meta-analyses of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass grafting patency. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2121-5.
49. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E, Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass Ann Thorac Surg 1998; 66:56-9.
50. Gaia D, Moreira RS, Arrais M, Vinhola NCT, Buffolo E. Apoptose no músculo cardíaco: Comparação na revascularização do miocárdio com e sem circulação extra-corpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 2003; 18(3): 221-6.

Capítulo 5

Aneurismectomia e Reconstrução Ventricular

Fabio Biscegli Jatene
Fábio Antonio Gaiotto
Rosangela Monteiro

Pontos-chave

- O aneurisma do ventrículo esquerdo é uma área bem delimitada do coração cujo miocárdio foi substituído por tecido cicatricial fibrótico sem função contrátil.
- O pré-requisito fundamental para a formação do aneurisma do ventrículo esquerdo é a existência de um infarto transmural. Acredita-se que os pacientes mais propensos ao seu desenvolvimento são aqueles com pobreza de circulação colateral.
- A localização mais freqüente dos aneurismas ventriculares é na porção ântero-septal (85%).
- Os portadores de aneurismas grandes, com acometimento da função ventricular, mostram-se com insuficiência cardíaca de diversos graus.
- A avaliação de todos os fatores (presença de acinesia ou discinesia, presença ou não de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, e presença ou não de insuficiência mitral secundária) determinará a indicação do tratamento cirúrgico. A presença isolada de trombos murais não é indicativa de tratamento cirúrgico.

Definição

O aneurisma do ventrículo esquerdo é uma área bem delimitada do coração cujo miocárdio foi substituído por tecido cicatricial fibrótico sem função contrátil. A região apresenta-se normalmente sem trabeculações e a espessura da parede é diminuída. Pode ou não haver um colo demarcado e a transição entre músculo viável e fibrose é visível.[1] Em grande parte das vezes, os aneurismas de ventrículo esquerdo apresentam etiologia aterosclerótica e são provenientes de eventos agudos,[2,3] embora possam ser encontrados aneurismas em decorrência de doença de Chagas, doença congênita ou trauma cardíaco.[1]

A área acometida é fibrótica e pode apresentar distensão de maior ou menor grau, podendo apresenta-se acinética ou discinética (Figura 1).[2,4] A ausência de movimentação (acinesia) ou a movimentação paradoxal (discinesia) favorecem a formação de trombos na região.[5,6] A existência de área de fibrose pode provocar arritmias ventriculares, principalmente quando ocorre acometimento septal.[7] Em decorrência de acinesia ou discinesia, a função ventricular esquerda pode tornar-se deprimida.[8,9]

Quando há ruptura do ventrículo e tamponamento pelo saco pericárdico, encontraremos um pseudoaneurisma do ventrículo esquerdo, de ocorrência muito mais rara, uma vez que na maioria das vezes a ruptura ventricular é fatal.

Histórico

A compreensão da associação do aneurisma do ventrículo esquerdo com doença aterosclerótica obstrutiva teve início em 1880, com os trabalhos de Hunter. Entretanto, até 1950 o aneurisma do ventrículo esquerdo era freqüentemente apenas um achado de necrópsia, sendo poucos os casos diagnosticados durante a vida. Em 1967, Gorlin et al.[10] mostraram acurácia em 75% dos pacientes com aneurisma de ventrículo esquerdo, baseando-se em quadro clínico, exame físico, eletrocardiografia e radiografia de tórax. Na época, a terapia de reperfusão miocárdica não estava disponível e os aneurismas eram freqüentes e as áreas acometidas, extensas, principalmente na região ântero-apical.

Com o advento dos trombolíticos, na década de 1980, e, em especial, da reperfusão coronária de resgate pela cardiologia intervencionista, na década de 1990, a

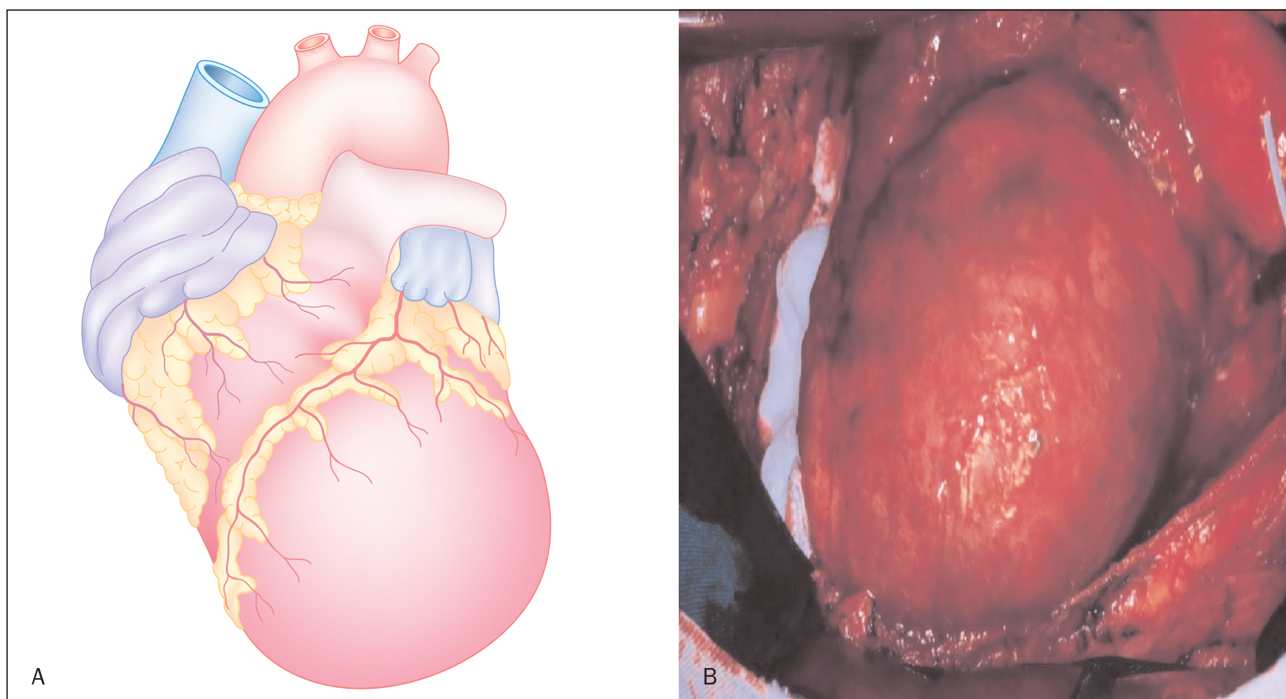


Figura 1. Aneurisma de grandes proporções da região ântero-apical do ventrículo esquerdo. A: aspecto esquemático; B: visão intra-operatória, antes da abertura ventricular.

ocorrência de aneurisma do ventrículo esquerdo diminuiu. Os métodos clínicos de proteção miocárdica também progrediram, diminuindo ainda mais a área infartada a ser substituída por fibrose.[2]

O estudo do tratamento cirúrgico do aneurisma do ventrículo esquerdo provavelmente iniciou-se com os trabalhos de Beck, em 1944. A fáscia lata foi utilizada para prevenir a ruptura ventricular e corrigir o movimento paradoxal de uma extensa área discinética. Em 1955, Likoff e Bailey[11] realizaram ventriculoplastia esquerda sem a utilização de circulação extracorpórea e, depois, Cooley et al.,[12] no final da década de 1950, relataram a primeira correção de aneurisma de ventrículo esquerdo com abertura ventricular e emprego de circulação extracorpórea. A partir de então, a correção cirúrgica passou a ser empregada em vários centros, buscando a ressecção da área acometida, fibrótica e freqüentemente discinética. Entretanto, não havia uma padronização técnica bem definida e os resultados eram conseqüentemente muito variáveis. Alguns centros relataram mortalidade pós-operatória entre 3% e 5%,[13,14] e outros, ao redor de 40%.[15,16] Em conseqüência disto, a correção cirúrgica do aneurisma do ventrículo esquerdo passou a ser considerada por muitos uma terapia que só deveria ser aplicada quando todas as demais medidas terapêuticas tivessem falhado.

Em 1985, Jatene[17] propôs a correção do aneurisma do ventrículo esquerdo, preconizando não só a extirpação da região fibrótica, mas também a preservação da geometria ventricular, e abordando o septo interventricular. A mortalidade apresentada foi de 4,3%, empregando ou não tecidos sintéticos no auxílio do reparo. Também trabalhando nesse conceito de reconstrução ventricular com o emprego de tecidos na correção, Dor et al.[18,19] e Braile et al.,[20] entre outros autores, apresentaram importantes contribuições ao assunto.

Fisiopatologia

O mecanismo de formação do aneurisma do ventrículo esquerdo não é completamente conhecido, mas sabe-se que o pré-requisito fundamental para a sua formação é a existência de um infarto transmural. Acredita-se que os pacientes mais propensos a seu desenvolvimento são aqueles com pobreza de circulação colateral. Quando a circulação colateral é exuberante, a morte celular será menor e haverá preservação de ilhas de miocárdio viável.[2]

Após o evento isquêmico, a área miocárdica injuriada será substituída por fibrose e, ao final do segundo ou terceiro mês, a região se encontrará bem definida anatomicamente. Terapias de reperfusão, tanto mecânica, quanto química, podem reduzir a morte miocárdica e, conseqüentemente, diminuir a extensão do aneurisma ventricular.[2]

A localização mais freqüente dos aneurismas ventriculares é na porção ântero-septal (85%).[1] São raros os aneurismas da parede lateral do ventrículo esquerdo e a ocorrência de aneurismas da parede inferior está entre 5% e 10%, sendo estes associados a maior taxa de ruptura ventricular, formação de pseudo-aneurismas e disfunção mitral por acometimento papilar.[21,22]

O tecido fibrótico é visível macroscopicamente no ato operatório, apresentando-se com cor esbranquiçada nas superfícies epicárdica e endocárdica. A região acinética ou discinética compromete a função ventricular e há hipertrofia compensatória das paredes remanescentes, que, na evolução tardia, pode se dilatar, agravando ainda mais a insuficiência cardíaca. Na superfície endocárdica, a trabeculação miocárdica deixa de existir, tornando-se uma superfície lisa, com a parede adelgaçada. Freqüentemente, há trombos murais e, nos casos com longo período de evolução, pode haver calcificação da parede.[5,6] Externamente, o pericárdio adjacente está aderido ao aneurisma e também pode estar calcificado. O ventrículo esquerdo adapta-se ao aneurisma. Há aumento da espessura das paredes remanescentes, provocando aumento da massa ventricular. Os volumes sistólico e diastólico também aumentam, como demonstrado por Klein et al.[23]

Metade dos pacientes que desenvolvem aneurisma do ventrículo esquerdo apresenta lesão única no ramo interventricular anterior.[24,25] Nos demais, a doença multiarterial está presente e há desestabilização da demanda e do consumo de oxigênio, uma vez que as paredes viáveis estão sobrecarregadas.

Quadro clínico e avaliação diagnóstica

Os pacientes portadores de aneurismas pequenos ou moderados podem permanecer assintomáticos. Recebem indicação para o tratamento cirúrgico quando apresentam lesões em outros vasos responsáveis pela nutrição das paredes viáveis. Os portadores de aneurismas grandes, com acometimento da função ventricular, mostram-se com insuficiência cardíaca de diversos graus. A taquicardia, por vezes intratável clinicamente, está presente entre 15% e 30% dos pacientes. A despeito de 50% dos aneurismas apresentarem trombos no seu interior, o quadro embólico é pouco freqüente.[23,26]

O exame físico pode sugerir a presença do aneurisma. A palpação do tórax revela aumento da área cardíaca com ausculta de terceira e, eventualmente, quarta bulhas. A presença de sopro mitral deve ser valorizada, indicando insuficiência mitral associada, freqüente nos casos de aneurismas muito grandes ou, então, de aneurismas da parede inferior.[1]

Os métodos diagnósticos são vários e cada um apresenta seus pontos positivos e negativos. O eletrocardiograma mostra as áreas inativas e decorrentes da fibrose miocárdica. A radiografia de tórax ilustra a área cardíaca e o abaulamento do contorno do coração pode sugerir a presença de aneurisma. Os ecocardiogramas transtorácico e transesofágico fornecem medidas intracavitárias e indicam a presença de trombos, a movimentação da parede ventricular acometida e a condição da valva mitral.

A ressonância nuclear magnética, assim como os exames radioisotópicos, mostra a presença ou não de músculo viável. Os detalhes anatômicos fornecidos pela avaliação da ressonância nuclear magnética são de grande valia para a indicação e o planejamento da operação.

A cineangiocoronariografia é indispensável e a ventriculografia também é importante para a elucidação diagnóstica e a programação operatória. As áreas discinéticas e acinéticas são muito bem avaliadas e a competência da valva mitral pode ser visualizada pelo cirurgião.

Indicação cirúrgica

Os portadores de áreas ventriculares acinéticas apresentam sobrevida estimada de 69% ao final do quinto ano de seguimento. A presença de discinesia reduz a expectativa de vida para 54% ao final do quinto ano. Os pacientes de maior risco são os portadores de disfunção ventricular acentuada, com sobrevida de apenas 36% em cinco anos.[27-29]

O tamanho do aneurisma relaciona-se diretamente com a mortalidade, devendo ser indicado o procedimento reparador independentemente do quadro clínico: quando há descompensação clínica, as paredes remanescentes desadaptam-se rapidamente e ocorre dilatação ventricular, perdendo-se a oportunidade ideal da operação. Os aneurismas pequenos freqüentemente são operados quando os pacientes também são portadores de doença coronária multiarterial passível de revascularização cirúrgica do miocárdio.[2]

A avaliação de todos os fatores (presença de acinesia ou discinesia, presença ou não de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca e presença ou não de insuficiência mitral secundária) determinará a indicação do tratamento cirúrgico. A presença isolada de trombos murais não é indicativa de tratamento cirúrgico.[2]

Cabe, ainda, ressaltar que os melhores resultados operatórios são obtidos quando a correção é realizada sobre um aneurisma já estabelecido, com o processo de transformação fibrótica concluído. As condições operatórias são mais favoráveis do que quando os aneurismas estão em formação, situação em que o tecido necrótico está presente e as dificuldades técnicas são maiores. Como regra prática, considera-se concluído o processo de transformação fibrótica a partir de sessenta dias após o infarto agudo do miocárdio, sendo entre trinta e sessenta dias um período intermediário e razoável para a abordagem, e menos de trinta dias, um

período precoce e mais desfavorável.[17] Alguns grupos, no entanto, apresentam resultados similares quando a correção é realizada precocemente, no período de trinta dias após o evento.[30]

Aspectos operatórios

O paciente deve ser admitido na sala operatória nas melhores condições clínicas possíveis, mesmo que isso implique na necessidade do uso de balão intra-aórtico previamente ao procedimento. A monitorização hemodinâmica invasiva é mandatória, por meio do cateter de Swan-Ganz.

O procedimento reparatório é feito sob circulação extracorpórea, podendo-se optar pela utilização ou não da solução cardioplégica para parada cardíaca. A correção com manutenção dos batimentos cardíacos (sem cardioplegia), no nosso entendimento, permite melhor avaliação da transição da área fibrótica com o músculo viável, mais precisa identificação das áreas a serem excluídas e correção bastante apropriada[17] (Figura 2).

Entretanto, qualquer que seja a técnica empregada, entre as várias utilizadas, a geometria do coração deve ser rigorosamente respeitada e a região septal, quando acometida, deve ser obrigatoriamente abordada, como demonstrado por Jatene,[17] em 1985. A utilização da parede fibrótica do aneurisma para a reconstrução ou o emprego de tecidos sintéticos (pericárdio bovino, Dacron ou goretex), conhecida por endoaneurismorrafia, baseiam-se na experiência de cada serviço, objetivando reconstruir a cavidade ventricular considerando-se a geometria e o volume residual (Figura 3).

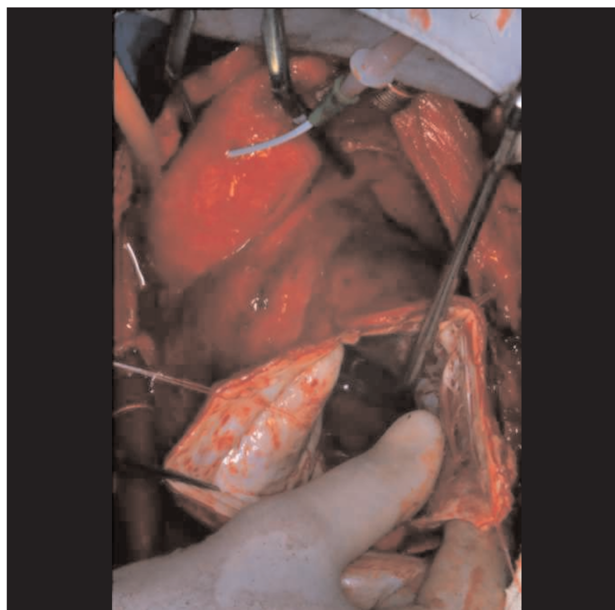


Figura 2. Detalhe do ato operatório durante a correção do aneurisma. O ventrículo esquerdo está aberto e está sendo realizada a identificação da transição do músculo normal/fibrose por palpação.

Atenção especial deve ser dada à presença de trombos murais endocavitários. A dissecção inicial do aneurisma e a sua liberação do pericárdio devem ser feitas sob circulação extracorpórea e com o coração vazio, evitando-se o desprendimento de trombos em decorrência do manuseio cardíaco. Geralmente, ao final do

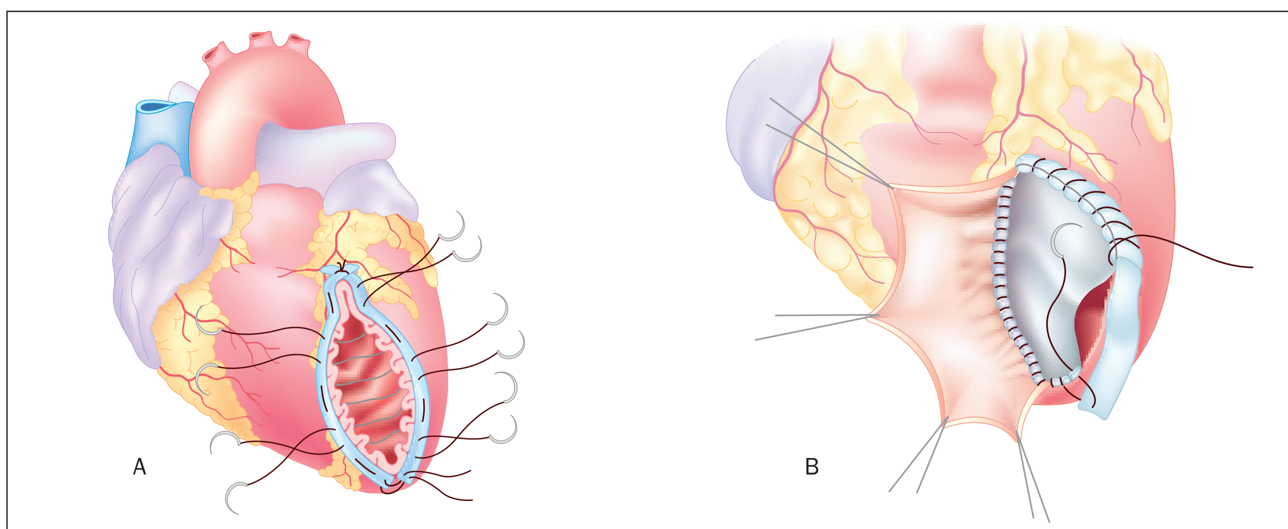


Figura 3. Esquema de técnicas de correção geométrica do aneurisma do ventrículo esquerdo. A: realizada plicatura septal e de parte do tecido fibrótico do aneurisma para reconstrução; B: utilização de tecido sintético (pericárdio bovino) para correção, com exclusão da região septal fibrosada.

procedimento, a porção fibrótica redundante da parede ventricular costuma ser fechada sobre o local do reparo, garantindo maior segurança ao procedimento.

Quando a insuficiência mitral está presente, o seu tratamento deve ser considerado. Ocasionalmente, o realinhamento dos músculos papilares pode corrigir a insuficiência mitral funcional e, na presença de dilatação anular, a plastia mitral pode ser considerada, sendo a substituição valvar muito rara.

Em teoria, se a reconstrução for apropriada, o coração deve mostrar sinais de melhora logo após a operação.[17] A ecocardiografia transoperatória, em associação com a avaliação hemodinâmica invasiva, fornece dados instantâneos acerca da efetividade da correção.

Resultados do tratamento cirúrgico

A mortalidade hospitalar chegou a ser muito irregular e alta entre 1958 e 1978, atingindo níveis acima de 20%. Com a melhora dos métodos de proteção miocárdica e a compreensão da geometria ventricular, a mortalidade atual é inferior a 5%.[13-17]

A mortalidade tardia, considerando-se trinta dias, e um, três e cinco anos de seguimento é, respectivamente, de 90%, 85%, 75% e 65%.[12,26] Deve-se notar que os casos submetidos ao tratamento cirúrgico são os que apresentam fatores de pior prognóstico (doença multiarterial, aneurismas de grande volume, taquicardia recorrente e insuficiência mitral secundária), com sobrevida de 36% em cinco anos.[29]

A causa mais freqüente de morte no período de pós-operatório recente é a insuficiência cardíaca aguda. No seguimento tardio, a insuficiência cardíaca crônica e novos eventos coronários pela progressão da doença aterosclerótica são as causas mais freqüentes de descompensação e óbito.[1,4,31] As taquiarritmias chegaram a ser responsáveis por 15% dos óbitos tardios, porém este número apresentou redução após os conceitos de abordagem geométrica e tratamento das cicatrizes no septo interventricular.[7,17]

Após a correção, observa-se melhora acentuada na classe funcional.[3] No período pré-operatório, 72% dos pacientes encontram-se em classes funcionais III ou IV, conforme a New York Heart Association; ao passo que após o procedimento e durante o seguimento tardio, apenas 12% permanecem nessas classes.[32-34] A base para a obtenção desses resultados é a busca da preservação da geometria ventricular com manutenção adequada da contração das outras paredes.[17,25]

Conclusão

O aneurisma de ventrículo esquerdo é seqüela grave de doença arterial obstrutiva coronária. Quando apresenta critérios de indicação cirúrgica, o tratamento deve ser prontamente realizado, pois é de baixa mortalidade e mostra-se efetivo no seguimento em longo prazo.

A técnica operatória adequada é imperativa para o bom resultado imediato e tardio; a recuperação da geometria ventricular deve ser realizada e o tratamento da região septal acometida é obrigatório.

A monitorização clínica adequada é fundamental para o bom resultado tardio, retardando a progressão da insuficiência cardíaca e diminuindo a incidência de novos episódios coronários.

Resumo

O infarto agudo do miocárdio pode trazer como seqüela o aneurisma de ventrículo esquerdo. Com a morte celular, há substituição do miocárdio por tecido cicatricial fibrótico, principalmente nos pacientes com pobreza de circulação colateral. Em 85% dos casos, o acometimento é ântero-septal e o vaso responsável é o ramo interventricular anterior.

A indicação cirúrgica deve contemplar quadro clínico (insuficiência cardíada, taquiarritmias), extensão da fibrose, tamanho do aneurisma, presença de obstrução em outros vasos e presença de insuficiência mitral secundária. Aneurismas de tamanho pequeno ou moderado ou a presença de trombo não são, isoladamente, indicativos de operação.

A técnica cirúrgica empregada deve privilegiar a correção geométrica com ou sem o emprego de tecidos sintéticos e a região septal, quando acometida, deve ser abordada. Quando presente, a insuficiência mitral deve ser tratada, bem como as outras lesões coronárias.

O procedimento reparador apresenta resultados satisfatórios, com baixa mortalidade imediata, boa expectativa de vida e melhora dos sintomas.

Bibliografia

1. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Cardiac surgery. 2.ed. New York: Churchill Livingstone; 1993.
2. Jatene FB, Jatene MB, Jatene AD. Aneurisma do ventrículo esquerdo e sua correção cirúrgica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1991; 1(2):13-6.
3. Mukaddirov M, Frapier JM, Demaria RG, Albat B. Surgical treatment of postinfarction anterior left ventricular aneurysms: linear vs. patch plasty repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7(2):256-61.
4. Antunes PE, Silva R, Oliveira JF, Antunes MJ. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(2):210-5.
5. Dubnow MH, Burchell HB, Titus JL. Postinfarction ventriclar aneurysm: a clinicomorphologic and electrocardiographic study of 80 cases. Am Heart J 1965; 70(6):753-60.

6. Phares WS, Edwards JE, Burchell HB. Cardiac aneurysms: clinicopathologic studies. Proc Staff Meet Mayo Clin 1953; 28(9):264-71.
7. Sosa E, Jatene A, Kaeriyama JV, et al. Recurrent ventricular tachycardia associated with postinfarction aneurysm. Results of left ventricular reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103(5):855-60.
8. Nicolosi AC, Spotnitz HM. Quantitative analysis of regional systolic function with left ventricular aneurysm. Circulation 1988; 78(4):856-62.
9. Kitamura S, Kay JH, Krohn BG, Magidson O, Dunne EF. Geometric and functional abnormalities of the left ventricle with a chronic localized noncontractile area. Am J Cardiol 1973; 31(6):701-7.
10. Gorlin R, Klein MD, Sullivan JM. Prospective correlative study of ventricular aneurysm: mechanistic concept and clinical recognition. Am J Med 1967; 42(4):512-31.
11. Likoff W, Bailey CP. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurysm, report a successful case. J Am Med Assoc 1955; 158(11):915-20.
12. Cooley DA, Henly WS, Amad KH, Chapman DW. Ventricular aneurysm following myocardial infarction: results of surgical treatment. Ann Surg 1959; 150:595-612.
13. Fontan F. Transplantation of knowledge. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99(3):387-95.
14. Jones EL, Craver JM, Hurst JW, et al. Influence of left ventricular aneurysm on survival following the coronary bypass operation. Ann Surg 1981; 193(6):733-42.
15. Cooley DA, Hallman GL. Surgical treatment of left ventricular aneurysm: experience with excision of postinfarction lesions in 80 patients. Prog Cardiovasc Dis 1968; 11(3):222-8.
16. Rao G, Zikria EA, Miller WH, Samadani SR, Ford WB. Experience with sixty consecutive ventricular aneurysm resections. Circulation 1974; 50(2 Suppl):II149-53.
17. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89(3):321-31.
18. Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 37(1):11-9.
19. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Civaia F, DiDonato M. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. A single center with 20 years experience. Advantages of magnetic resonance imaging assessment. Heart Fail Rev 2004; 9(4):269-86.
20. Braile DM, Leal JCF, Godoy MF, Lemos MA, Zaiantchick M. Reconstrução da geometria do ventrículo esquerdo com prótese semi-rígida de pericárdio bovino: experiência de 11 anos. Rev Bras Cir Cardiovasc 1999; 14(2):71-4.
21. Buehler DL, Stinson EB, Oyer PE, Shumway NE. Surgical treatment of aneurysms of the inferior left ventricular wall. J Thorac Cardiovasc Surg 1979; 78(1):74-8.
22. Van Tassel RA, Edwards JE. Rupture of heart complicating myocardial infarction: analysis of 40 cases including nine examples of left ventricular false aneurysm. Chest 1972; 61(2):104-16.
23. Klein MD, Herman MV, Gorlin R. A hemodynamic study of left ventricular aneurysm. Circulation 1967; 35(4):614-30.
24. Loop FD, Effler DB, Navia JA, Sheldon WC, Groves LK. Aneurysms of the left ventricle: survival and results of a ten-year surgical experience. Ann Surg 1973; 178(4):399-405.
25. Parolari A, Naliato M, Loardi C, et al. Surgery of left ventricular aneurysm: a meta-analysis of early outcomes following different reconstruction techniques. Ann Thorac Surg 2007; 83(6):2009-16.
26. Barratt-Boyes BG, White HD, Agnew TM, Pemberton JR, Wild CJ. The results of surgical treatment of left ventricular aneurysms. An assessment of the risk factors affecting early and late mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87(1):87-98.
27. Novick RJ, Stefaniszyn HJ, Morin JE, Symes JF, Sniderman AD, Dobell AR. Surgery for postinfarction left ventricular aneurysm: prognosis and long-term follow-up. Can J Surg 1984; 27(2):161-7.
28. Rittenhouse EA, Sauvage LR, Mansfield PB, et al. Results of combined left ventricular aneurysmectomy and coronary artery bypass: 1974 to 1980. Am J Surg 1982; 143(5):575-8.
29. Faxon DP, Myers WO, McCabe CH, et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study. Circulation 1986; 74(1):110-8.
30. Battaloglu B, Erdil N, Nisanoglu V. Left ventricular aneurysmal repair within 30 days after acute myocardial infarction: early and mid-term outcomes. Tex Heart Inst J 2007; 34(2):154-9.
31. Sartipy U, Albåge A, Lindblom D. The Dor procedure for left ventricular reconstruction. Ten-year clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(6):1005-10.
32. Crosby IK, Wellons Jr HA, Martin RP, Schuch D, Muller Jr WH. Employability: a new indication for aneurysmectomy and coronary revascularization. Circulation 1980; 62(2 Pt 2):I79-83.
33. Fontan F. The prognostic value of pre-operative left ventricular performance in left ventricular resection. Thorac Cardiovasc Surg 1979; 27(5):281-8.
34. Keenan DJ, Monro JL, Ross JK, Manners JM, Conway N, Johnson AM. Left ventricular aneurysm. The Wessex experience. Br Heart J 1985; 54(3):269-72.

Capítulo 6

Traumatismos Torácicos com Comprometimento do Coração e do Pericárdio

Carlos Alberto Teles

Pontos-chave

- O traumatismo cardiovascular freqüentemente está associado a trauma torácico de grande amplitude ou comprometimento de múltiplos órgãos.
- A lesão cardíaca deve ser suspeitada em todos os pacientes com lesões precordiais e em todas as penetrações torácicas e abdominais altas, especialmente na presença de choque.
- Em decorrência da pouca distensibilidade do pericárdio, o acúmulo rápido de 150 a 200 ml de sangue é suficiente para produzir tamponamento cardíaco.
- Como método diagnóstico ou medida terapêutica, a pericardiocentese é muito limitada.
- A lesão cardíaca com tamponamento e exsangüinação é fatal em minutos. Quando há suspeita, de imediato deve ser providenciada exploração inicial.
- A ruptura traumática do pericárdio deve ser suspeitada em todos os casos de traumatismo grave de tórax.
- O infarto causado por contusão cardíaca pode evoluir com insuficiência cardíaca, aneurisma de ventrículo, calcificações do miocárdio, ruptura tardia da área lesada e pericardite.

Introdução

Até o início do século XX, o traumatismo do coração era considerado fatal, com raros relatos de tratamento bem-sucedido na literatura médica; limitando-se a casos anedóticos. Com o crescimento populacional e o progresso tecnológico dos últimos anos, tem havido um aumento progressivo no número de acidentes de alto impacto, bem como de ferimentos cardíacos causados por arma branca ou projétil de arma de fogo.

Paralelamente ao desenvolvimento de sistemas de atendimento pré-hospitalar mais eficientes, um número maior de pacientes chega com vida ao hospital, necessitando de cuidados especializados e exigindo melhor preparo e coordenação das equipes de atendimento de emergência.

O traumatismo cardiovascular freqüentemente está associado a trauma torácico de grande amplitude ou comprometimento de múltiplos órgãos, sendo assim parte fundamental de um conjunto de lesões graves e complexas. A lesão cardíaca ocorre em cerca de 3% de todos os pacientes com traumatismo toracoabdominal.[1] Lesões associadas são comuns em ferimentos causados por projéteis de arma de fogo; 40% dos pacientes da casuística de Evans et al.[2] tiveram lesão intra-abdominal e 28 (61%) sofreram outras lesões torácicas.

As vítimas mais freqüentemente envolvidas nos traumatismos cardiovasculares violentos tendem a ser do sexo masculino, jovens e, em sua maioria, sadios até o evento traumático; portanto, com boas perspectivas de recuperação do dano agudo e da função ventricular, caso sobreviva ao período inicial.[3]

Os traumatismos cardiovasculares podem ser divididos em:

a. Penetrantes.
b. Não-penetrantes.

Traumatismo cardíaco penetrante

Os traumatismos cardíacos penetrantes representam importante desafio pela imprevisibilidade de seu curso clínico e pela necessidade de cuidados operatórios imediatos, que freqüentemente incluem toracotomia de ressuscitação na sala de emergência. Embora sejam lesões altamente letais, o atendimento especializado,

com recursos e esforços adequados, permite que alguns pacientes sobrevivam.

Como grande parte das vítimas de ferimentos cardíacos morre no local da ocorrência, as estatísticas hospitalares refletem apenas em parte o problema, e a comparação entre índices de sobreviventes de diferentes serviços traduzem não somente a qualidade do atendimento hospitalar, mas, também, a eficiência do atendimento pré-hospitalar.[4]

Além disso, o agente e o mecanismo de lesão também são determinantes da sobrevivência desses pacientes. Nas lesões causadas nos tecidos por projéteis e objetos penetrantes, são determinantes a massa e a forma do objeto, assim como as características do impacto. A velocidade do projétil ao encontrar-se com o corpo é importante na determinação do dano tecidual. A cavitação temporária promovida pela sua passagem é proporcional à velocidade, e se expande e colapsa alternadamente por vários ciclos, causando lesões teciduais distantes do real trajeto do projétil.[3,5]

A avaliação de prováveis lesões implica cuidados adicionais e não pode se basear apenas na localização do orifício de entrada do projétil. É importante considerar que o trajeto do projétil, após o impacto inicial, pode ser desviado por ossos ou planos teciduais, quando sua velocidade é baixa, resultando em trajetos imprevisíveis. Não raramente, projéteis que entram pelo abdome, bem como tiros no ombro ou na região cervical, podem produzir lesão cardíaca. Os traumatismos cardíacos penetrantes freqüentemente acompanham outras lesões que envolvem o espaço pleural, vasos internos no tórax e, não raramente, lesões de vísceras abdominais e fígado.[6]

Fisiopatologia

Mais de 50% dos pacientes com trauma cardíaco não chegam com vida ao hospital. A sobrevivência depende em grande parte da gravidade das lesões e de sua localização. Lesões provocadas por projéteis de arma de fogo implicam menor probabilidade de sobrevivência.[4,7]

É importante salientar que a lesão cardíaca deve ser suspeitada em todos os pacientes com lesões precordiais, e em todas as penetrações torácicas e abdominais altas, especialmente na presença de choque.[7] Siemens et al.[8] relatam associação de ferimentos mediastinais com lesões cardíacas em 57% dos casos.

Aproximadamente 70% das lesões cardíacas ocorrem nos ventrículos (Figura 1). Trinkle et al.[9] relatam acometimento do ventrículo direito (VD) em 38% das vezes e, do ventrículo esquerdo (VE), em 28%. Em 15% dos casos, houve lesão em átrio. Na casuística de Evans et al.,[2] o ventrículo direito foi atingido em 50% dos casos e o ventrículo esquerdo, em 43%. A penetração ocorreu através do mediastino em 85% dos pacientes.

O número de câmaras cardíacas acometidas no paciente é preditivo de sobrevivência. Na revisão de Rhee et al.,[4] o índice de sobrevivência para portadores de lesão de câmara única foi de 61%, e, para os de múltiplas câmaras, de 39%.

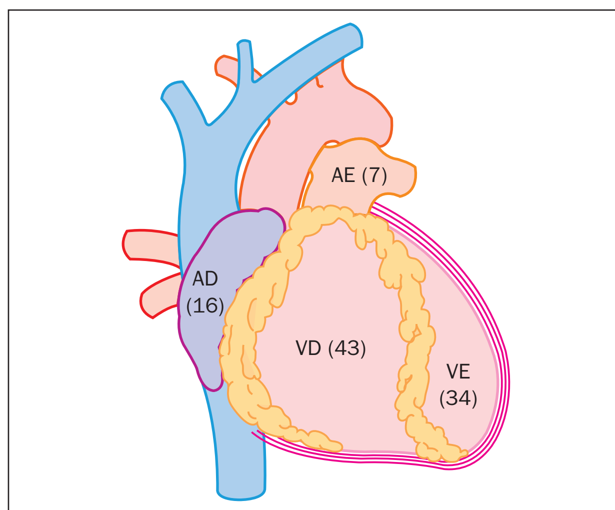


Figura 1. Distribuição dos traumatismos cardíacos penetrantes (%), coletânea de séries.
(Adaptado de Brown.[10])

A lesão de VE implica maior necessidade de intervenção, já na sala de emergência, e alto índice de mortalidade.[11] Na casuística de Sugg et al.,[20] apenas 8% dos pacientes com lesão isolada de VE chegaram com vida ao hospital.

É importante lembrar, entretanto, que, em um terço dos casos, as lesões envolvem múltiplas estruturas cardíacas; raramente acometem estruturas intracardíacas, como músculos papilares, tecidos de folhetos valvares, ou o septo ventricular. Em 5% dos casos, ocorrem laceração de artérias coronárias, mas raramente trata-se de lesão proximal de um vaso coronário maior e, freqüentemente, pode ser ligado sem a necessidade de circulação extracorpórea (CEC).[26] Menos de 3% dessas lesões requerem o uso de CEC.[12,13]

Nos casos de ferimento cardíaco por arma branca, o orifício de entrada no tórax localiza-se predominantemente na região paraesternal esquerda, o que correspondeu a 64% dos casos em uma casuística de Demetriades[11] com 45 pacientes, que atribui isso ao fato de a maioria dos agressores ser destra.

A morte por traumatismo cardiovascular pode resultar de:

1. Hemorragia e choque;
2. Tamponamento cardíaco (hemopericárdio);
3. Contusão miocárdica com insuficiência cardíaca;
4. Arritmia.

Os ferimentos cardíacos penetrantes são, em geral, associados a tamponamento cardíaco, que pode não ocorrer nos casos em que há perfuração ou ruptura do pericárdio com amplo orifício comunicando com o ex-

terior, permitindo a exsangüinação ou espaço pleural, levando ao hemotórax. Nessa situação, o quadro hipovolêmico é predominante, e a clássica tríade de Beck, caracterizada por hipotensão arterial (choque), pressão venosa central elevada e hipofonese de bulhas, encontrada freqüentemente nos pacientes com tamponamento cardíaco, não se configura, em razão do sangramento para fora do pericárdio.

Em decorrência da pouca distensibilidade do pericárdio, o acúmulo rápido de 150 a 200 ml de sangue é suficiente para produzir tamponamento com limitação da expansão diastólica do ventrículo e diminuição do enchimento cardíaco.

Em algumas situações, apesar de limitar acentuadamente a função cardíaca, o tamponamento pode retardar a morte ou permitir que o paciente sobreviva o suficiente para chegar ao hospital, limitando a exsangüinação.

Se o acúmulo de sangue ocorrer lentamente e não houver perda externa significativa, a restrição do enchimento ventricular pela elevação da pressão pericárdica promoverá vasoconstrição reflexa de arteríolas e veias periféricas. A elevação do tônus venoso e da pressão venosa poderá manter o enchimento de ambos os ventrículos e o volume sistólico.[3]

Como resultado, o fluxo coronário cai, causando, de início, hemorragia subendocárdica e, posteriormente, arritmias e parada cardíaca.[11]

É evidente a importância do diagnóstico precoce e da resolução imediata do tamponamento.

Diagnóstico

Mais de 80% dos pacientes com ferimentos por arma branca se apresentam em estado de tamponamento cardíaco, com ou sem choque. Logo após o ferimento, à medida que o pericárdio veda a saída de sangue para o limitado espaço pericárdico com coágulos ou tecido gorduroso mediastinal, cria-se uma cascata fisiopatológica, conforme se descreve na Figura 2.

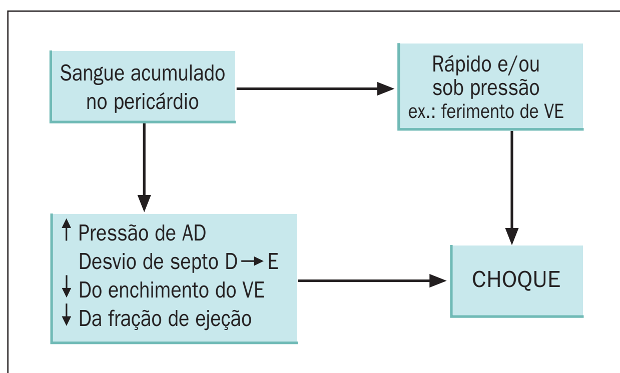


Figura 2. Resumo da fisiopatologia do tamponamento cardíaco. *(Adaptado de Brown.[10])*

Na maioria dos pacientes com ferimento por projétil de arma de fogo, as condições hemodinâmicas estão mais comprometidas por ocasião da chegada ao serviço de emergência, incluindo morte.[7]

Os ferimentos por projétil de arma de fogo são caracterizados por alta energia, que promove ruptura maior do coração.

Embora 20% dos casos decorrentes de lesões de vasos de pequeno calibre possam apresentar tamponamento parcialmente compensado quando chegam ao hospital, a maioria dos pacientes com ferimentos cardíacos apresenta choque profundo, com tamponamento acentuado ou perda dos sinais vitais e parada cardíaca secundária a hemorragia grave.[10]

Essas lesões cardíacas requerem diagnóstico e tratamento rápidos para prevenir deterioração súbita. Entretanto, o diagnóstico preciso dessas lesões nem sempre é evidente. O fator mais importante para o diagnóstico correto consiste no alto índice de suspeita por parte do médico. Simultaneamente à avaliação clínica inicial, se possível, deve-se obter uma história sucinta do evento traumático, por meio de informações do próprio paciente ou de acompanhantes.

Dados sobre as características do evento traumático oferecem subsídios para a identificação de 90% das lesões sofridas pela vítima. Informações detalhadas sobre ingestão prévia de bebida alcoólica ou uso de drogas, ocorrência de convulsões, dor torácica ou perda de consciência antes do impacto são muito importantes.[14] Os dados obtidos devem permitir caracterizar:

- O tipo de evento traumático (acidente automobilístico, atropelamento, queda ou ferimentos penetrantes).
- A quantidade de transferência de energia que ocorreu (velocidade do veículo no momento do impacto, altura da queda, calibre e tamanho da arma).
- O tipo de colisão ou impacto do paciente com o objeto (automóvel, árvore, faca, estilete, projétil).

Inicialmente, devem ser avaliados os locais de lesões evidentes e controlado o sangramento externo. A observação inicial deve incluir exame completo dos ferimentos de entrada e saída e de outros fatores que contribuam para as condições do paciente. Nos pacientes com comprometimento hemodinâmico grave, o centro cirúrgico deve ser avisado imediatamente após a chegada ao setor de emergência e devem ser colhidas amostras de sangue para tipagem e prova cruzada, embora o sangue tipo O possa ser doado na emergência aguda.[14]

Lesão penetrante no tórax com orifício de entrada mediastinal, tamponamento cardíaco ou hipotensão grave e ausência de pronta resposta à reposição volêmica devem alertar para a possibilidade de ferimento cardíaco. A lesão cardíaca através da penetração mediastinal foi verificada em 85% dos casos relatados por Evans, e, em 57%, na casuística de Siemens et al.[8]

Pode ocorrer lesão cardíaca também quando a entrada é posterior ao coração ou no abdome superior (subcostal ou subxifóide).[15]

Algumas situações clínicas podem gerar dúvidas. Pacientes podem ter orifício de entrada esternal após ferimento penetrante, mas não estar em choque ou demonstrar sinais clínicos de tamponamento cardíaco. Alguns pacientes com todos os sinais clínicos de tamponamento, contudo, não têm diagnóstico clínico de ferimento cardíaco confirmado à exploração, em parte pela dificuldade de interpretação dos sinais de tamponamento na seqüência de eventos que ocorrem na sala de emergência.[16]

Tamponamento com a tríade de Beck foi relatado em 65% dos casos, na experiência de Evans et al.,[2] ao passo que foi confirmado em 87% dos casos, 59% com extravasamento significativo para a cavidade pleural. Em algumas casuísticas, a tríade de Beck foi identificada em menos de 10% dos pacientes.[17]

Ao exame físico inicial, freqüentemente realizado em ambientes ruidosos, é difícil caracterizar o abafamento de bulhas.

Alteração na capacidade mental não é rara em vítimas de ferimento cardíaco e hipotensão grave. Na casuística de Evans et al.,[2] 65% apresentavam-se mentalmente alterados; 14, francamente comatosos com dilatação fixa da pupila; 12, agitados; e 4, intoxicados. Nessa casuística, 14% dos pacientes foram admitidos com pupilas fixas e sobreviveram com função cerebral normal.

As alterações da capacidade mental e agitação foram atribuídas à gravidade do baixo débito cardíaco, embora haja forte associação entre ingestão de bebidas alcoólicas e essas lesões.

O valor diagnóstico da radiografia do tórax e do eletrocardiograma permanece indeterminado nesses casos. Certamente, na lesão cardíaca evidente, eles são dispensáveis.[9] O ecocardiograma realizado por pessoal treinado em serviços de emergência tem uma sensibilidade de aproximadamente 90% para detecção de líquido no pericárdio; isso significa que, se estiver disponível na emergência, ele pode ser utilizado como método auxiliar, se houver tempo hábil.[10,18]

A pericardiocentese tem sido usada por vários anos como ferramenta diagnóstica para avaliar lesão cardíaca. Ela pode ser decisiva na manutenção da vida de alguns pacientes, aliviando o tamponamento cardíaco antes da operação definitiva, mas não afasta a possibilidade de lesão cardíaca, se o resultado for negativo.[16,19]

Como método diagnóstico ou medida terapêutica, a pericardiocentese é muito limitada. O tamponamento nesses pacientes está associado com quantidade relativamente grande de coágulos, mais do que de sangue líquido, o que torna a pericardiocentese habitualmente ineficaz.[7] Classicamente, a aspiração pericárdica não coagula. Entretanto, coágulos sangüíneos foram notados na exploração de todos os pacientes da casuística de Evans et al.[2] Trinkle et al.[9] também fez essa mesma observação. Por isso, é recomendável exploração, apesar do resultado aparentemente satisfatório da pericardiocentese.

Na casuística de Sugg et al.,[20] houve incidência de 23% de falso-negativos na pericardiocentese. Trinkle et al.[9] relatam 24% de resultados equivocados, tendo sido aconselhada janela pericárdica subxifóidea para diagnóstico.

Constituem as principais complicações da pericardiocentese:[14]

- aspiração de sangue do ventrículo;
- laceração da parede ventricular;
- laceração de coronárias;
- hemopericárdio;
- arritmias (taquicardias / fibrilação ventricular);
- punção de peritônio com aspiração falso-positiva.

O sangramento recorrente ou retardado, que causa tamponamento repetido, é freqüente, o que torna a pericardiotomia necessária para exame direto do coração, em todos os pacientes.[3]

Dessa maneira, a janela pericárdica subxifóidea pode ser feita com finalidade diagnóstica e terapêutica inicial, aliviando efetivamente o tamponamento e permitindo indução anestésica mais segura.[16]

O ecocardiograma realizado prontamente pode ser um método não-invasivo importante na avaliação do pericárdio. Em doentes que referem traumatismos contusos e apresentam anormalidades hemodinâmicas, o exame ecocardiográfico do saco pericárdico à procura de líquido pode ser incluído no exame de ultra-som de abdome orientado para o trauma (FAST – focused abdominal sonography in trauma). Esse exame dever ser realizado no serviço de emergência e só é indicado quando não implica atrasos na reanimação do paciente.[14]

A evacuação imediata do sangue coletado no saco pericárdico é indicada em doentes que não respondem às manobras habituais de ressuscitação usadas no choque hemorrágico e que potencialmente são portadores de tamponamento cardíaco. A forma mais simples de remoção do sangue do pericárdio é a pericardiocentese por via subxifóidea. Quando um cirurgião habilitado está presente, deve ser feita janela pericárdica ou pericardiotomia após toracotomia de emergência, realizada preferencialmente na sala cirúrgica se as condições do paciente permitirem.

Tratamento

Os princípios estabelecidos para o tratamento de pacientes com lesões cardíacas preconizam diagnóstico rápido, operações precoces para alívio do tamponamento, controle de hemorragia, reparo do ferimento cardíaco e reposição volêmica.[9,20]

A lesão cardíaca com tamponamento ou exsangüinação é fatal em minutos. Quando há suspeita, de imediato deve ser providenciada exploração inicial.

A maioria dos cirurgiões concorda que pacientes que chegam à sala de emergência com ferimento penetrante nas proximidades do coração e sem sinais vitais deve ser submetida a toracotomia de emergência para ter alguma chance de sobrevivência. A mortalidade desses pacientes depende do mecanismo de lesão (penetrante ou contuso) e do tempo decorrido desde o desaparecimento dos sinais vitais e a toracotomia de ressuscitação.[16]

Certos diagnósticos ou procedimentos têm pouco ou nenhum valor nesses pacientes, dada a gravidade da situação. A decisão de realizar toracotomia deve ser tomada rapidamente e, se viável, deve ser realizada de imediato. A janela subxifóidea não tem indicação nesses pacientes.

A apresentação mais comum, à exceção dos casos extremos, é a do paciente com ferimento penetrante de tórax que está inicialmente hipotenso, e no qual as condições hemodinâmicas se estabilizam após reposição de volume. Conseguida a estabilidade, um trabalho mais sistemático deve ser iniciado com a obtenção de uma história detalhada e a realização de exame físico completo. São feitas radiografia de tórax e eletrocardiograma e procede-se à drenagem torácica, se necessária. Em pacientes estáveis, ecocardiografia transtorácica e ecocardiografia transesofágica têm sido usadas com alta sensibilidade para coleção fluida pericárdica.[6]

O paciente deve ser encaminhado para a sala de operação e a janela subxifóidea, sob anestesia local e sedação, deve ser realizada (Tabela I).

A indução anestésica e a intubação traqueal podem ser perigosas em pacientes com tamponamento cardíaco por causa da depressão cardíaca mecânica e neurogênica.[16]

A hemorragia incontrolável não é ocorrência comum e, na seqüência, após o alívio do tamponamento, a incisão é prolongada para melhor controle e reparo da lesão. Se não houver sangue no pericárdio, a possibilidade de lesão cardíaca é extremamente baixa.[16]

Lesões abdominais são freqüentemente associadas com trauma penetrante de tórax baixo. Não é rara a associação de pericardiotomia transdiafragmática com laparotomia no paciente estável, que tem indicações para laparotomia, e somente lesão de proximidade, que sugere acometimento miocárdico.

Tabela I. Motivos para realização de janela pericárdica

Indicações para janela pericárdica			
Resultado	**Apenas proximidade**	**Hipotensão**	**Sinais de tamponamento**
Positivo	4	8	7
Negativo	28	33	24

Adaptado de Miller et al.[16]

As indicações para toracotomia no setor de emergência são: pacientes em choque profundo sem resposta à administração de fluidos, pacientes que estão agônicos ou em parada iminente na chegada ou pacientes que tiveram perda de sinais vitais durante o transporte. Pacientes encontrados sem sinais de vida e sem sinais vitais no local não são candidatos a toracotomia de emergência.[7,21]

O controle rápido de lacerações ventriculares pode ser obtido inicialmente por pressão digital, uso cuidadoso de cateter de Folley ou grampos cirúrgicos de pele (Stapler). A seguir, procede-se ao reparo com sutura ancorada em *pledgets*, evitando-se o comprometimento de artérias coronárias.

A circulação extracorpórea raramente é necessária na fase aguda; pode ser apropriada em 3% a 9% dos pacientes que sofreram lesões penetrantes em coronárias, freqüentemente a interventricular anterior. A necessidade de CEC nesses casos é determinada pela localização proximal da lesão e pela área correspondente do miocárdio a ser tratada.[13] Havendo cirurgião com experiência na realização de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea, esta deve ser a abordagem preferencial.

Pacientes que após a sutura do ferimento e o controle da hemorragia evoluem com instabilidade hemodinâmica; arritmias graves, secundárias à hipotermia; e acidose prolongada podem se beneficiar da utilização de CEC, que permite correção das alterações metabólicas e estabilização hemodinâmica.[13]

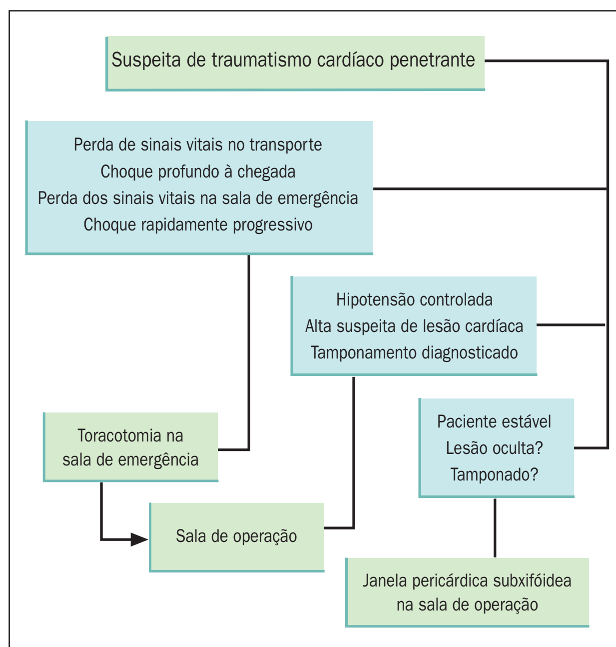


Figura 3. Fluxograma para atendimento do paciente em caso de traumatismo penetrante do coração. *(Adaptado de Brown.[10])*

A toracotomia realizada na sala de emergência geralmente é associada com pobres resultados, e por isso reservada para pacientes que estão sem pulso e bulhas cardíacas e que estão inconscientes. O ideal é que o paciente seja transferido para uma sala de operação equipada com circulação extracorpórea e dispositivo de autotransfusão. Caso seja prevista demora para a realização da toracotomia, deve ser realizada drenagem torácica. Ela permite alívio do hemotórax ou pneumotórax.

Técnica operatória

Os princípios operatórios incluem: 1) alívio do tamponamento; 2) correção da hemorragia; 3) reposição de volume sangüíneo.[2,8,15]

As penetrações cardíacas acometem preferencialmente o ventrículo direito. É mais seguro que o instrumento penetrante permaneça no local até o ato cirúrgico.

Embora a toracotomia unilateral esquerda seja a mais utilizada em situações de emergência, para a maioria das lesões do coração, a esternotomia é o acesso preferencial. Ela não só permite amplo acesso ao mediastino, como também a abordagem de lesões pulmonares e de artérias intercostais A esternotomia mediana pode ser estendida pela linha média do abdome, e as incisões abdominais medianas (linha média) podem ser facilmente estendidas através do esterno. O hemitórax do lado da penetração sempre deve ser explorado.

Quando o paciente está em estado de choque profundo ou após janela pericárdica mostrando sangue no pericárdio, a incisão é estendida para esternotomia e o acesso ao pericárdio é ampliado. Após aberto o pericárdio, o primeiro objetivo é o controle do sangramento.

Algumas alternativas de acesso cirúrgico ao coração estão representadas na Figura 4.

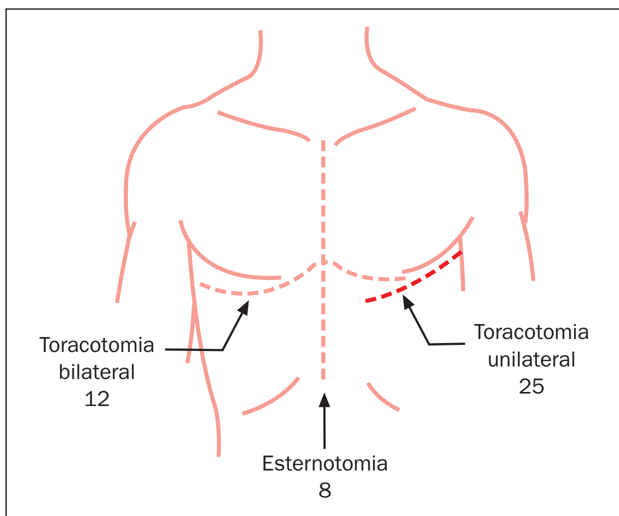


Figura 4. Incisões usuais para exploração do coração.
(Adaptado de Evans.[2])

Para controlar o sangramento da aorta, do átrio ou da veia cava, *clamps* laterais podem ser suficientes. Lesões dos ventrículos direito e esquerdo usualmente são controladas com pressão digital. Outros métodos de controle da hemorragia incluem balão oclusivo, dispositivos de autotransfusão e até mesmo CEC. Princípios de reparo incluem indução de hipotensão, se isso ainda não ocorreu, por oclusão das cavas ou nitroprussiato, seguida de sutura com pontos apoiados em *pledgets*[2] (Figura 5).

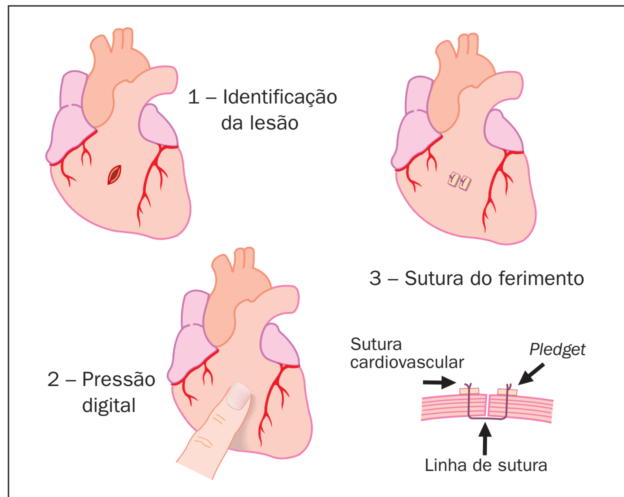


Figura 5. Abordagem intra-operatória para rápido controle de hemorragia e sutura com *pledgets*.
(Adaptado de Evans.[2])

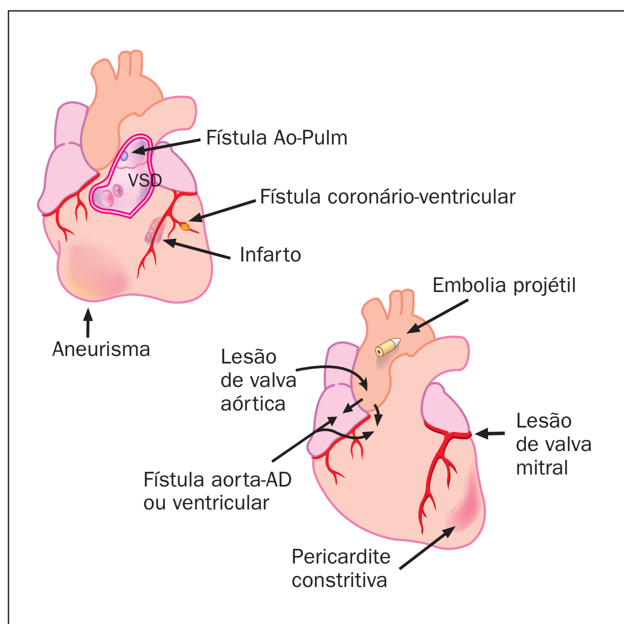


Figura 6. Seqüelas tardias de traumatismos cardíacos penetrantes.
(Adaptado de Evans.[2])

É importante ressaltar que, em 5% dos casos nos quais artérias coronárias foram laceradas, a simples ligadura pode ser suficiente, porque freqüentemente são ramos distais. Em poucos casos, as artérias coronárias são lesadas proximalmente, necessitando de correção com pontes. A circulação extracorpórea deve ser indicada em raros casos por causa da necessária demora envolvida na sua utilização e da necessidade de heparinização.[4]

Defeitos residuais

São descritos como defeitos residuais lesões de artérias coronárias, valvulares e septais e aneurisma de ventrículo.

As lesões coronárias maiores devem ser reparadas o mais rapidamente possível. A maioria dessas lesões, entretanto, é de difícil diagnóstico durante a abordagem inicial, mas se houver suspeita, disponibilidade de CEC e equipe de cirurgia cardiovascular, essas lesões devem ser reparadas o mais cedo possível mesmo na operação inicial, para reduzir a possibilidade de desenvolvimento da insuficiência cardíaca grave.[2]

Após sucesso do tratamento inicial, todos os pacientes devem ser acompanhados clinicamente para detecção precoce de lesão residual cardíaca.[22,23]

A prevalência de complicações tardias após ferimentos cardíacos penetrantes é alta. Antunes et al.[22] relatam 31 pacientes com *shunts* intracardíacos ou fístulas arteriovenosas tratados cirurgicamente em oito anos. Todos os casos com lesões penetrantes do coração, aorta ascendente ou arco aórtico ocorridas em um período de uma semana a quatro anos. Apenas três necessitaram de operação de emergência precocemente. Onze pacientes (35%) tiveram comunicação interventricular e 7 (23%), outros tipos de fístulas intra-cardíacas. Os demais 13 pacientes tiveram fístulas entre a aorta e o tronco da artéria pulmonar ou veia inominada. Lesão de uma das quatro valvas cardíacas ocorreu em 9 pacientes (29%). Todas as valvas acometidas foram reparadas com sucesso. A mortalidade tardia foi de 6%.

O tratamento desses pacientes vai depender do tamanho do *shunt* E-D. Em pacientes sintomáticos (60%-70%), a comunicação interventricular é corrigida eletivamente. Cerca de 30%-40% desses pacientes permanecem assintomáticos e não requerem intervenção cirúrgica.[60]

Resultados

O atendimento pré-hospitalar rápido é o principal fator de sobrevida em pacientes muito lesados.[24] Aproximadamente 50% das mortes que ocorrem após correção bem-sucedida de lesão cardíaca e controle do sangramento podem ser atribuídas a dano miocárdico.[2]

Relatos de sobrevida em casuísticas incluindo grande número de pacientes com lesões penetrantes do coração citam índices que variam de 31% a 90%.[9,10]

Os ferimentos por arma branca, com índice de sobrevivência de aproximadamente 70% a 80% têm melhor prognóstico que os resultantes de projéteis de armas de fogo, que é de 30% a 40% (Tabela II).

Na revisão de uma série de casuísticas com 2.253 toracotomias de urgência, Brown e Grover[10] verificaram 14% de sobrevivência. Dos 706 pacientes sem sinais vitais na chegada à emergência, houve 7,8% de sobreviventes. Dentre 98 pacientes sem sinais vitais no local, a sobrevivência foi inferior a 2%. Os resultados tardios são excelentes e a morbidade está relacionada a hipóxia cerebral, lesões decorrentes da parada cardíaca e lesões

Tabela II. Índice de sobrevida hospitalar

Ano	Duração	Local	Autores	Lesão cardíaca (N)	Sobrevida (%)	FAF (%)	FAB (%)
1995	3,5 anos	São Paulo, Brasil	Coimbra et al.	63	35	17	61
1994	6 anos	East Bay, Califórnia	Handerson et al.	215	15	6,5	37
1994	5,4 anos	Joanesburgo, África do Sul	Velmahos et al.	373	81	49	87
1993	12 anos	Oslo, Noruega	Aksnes et al.	9	66	0	86
1993	15 anos	Jackson, Mississipi	Mitchell et al.	119	58	44	78
1993	3 anos	Campinas, Brasil	Rizoli et al.	26	82,5	50	94
1992	2 anos	Parrow Valley, África do Sul	Knott-Craig et al.	129	91,5	n/d	91,5
1992	6 anos	Minneapolis, Minnesota	Blake et al.	48	65	60	35
1991	13 anos	Baltimore, Maryland	Attar et al.	109	61	40	78
1991	12 anos	Charleston, Carolina do Sul	Kaplan et al.	48	44	32	54
1991	6,5 anos	Denver, Colorado	Honigman et al.	70	30	6,5	49

Adaptado de Rhee et al.[4]

não-diagnosticadas do septo ventricular e, mais raramente, de valvas.

Traumatismo do pericárdio

A ruptura do pericárdio após traumatismo fechado de tórax é rara, freqüentemente associada a outras lesões maiores e a altos índices de mortalidade, embora nem sempre fatal.[25] Há, na literatura médica, relatos de pequenas casuísticas de casos tratados com sucesso.

O reconhecimento dessa lesão é importante para prevenir complicações como herniação cardíaca.

A ruptura traumática do pericárdio é achado clínico raro, mas sempre indicativo de traumatismo grave o suficiente para promover o esmagamento da caixa torácica.[26]

Diagnóstico

A ruptura traumática do pericárdio deve ser suspeitada em todos os casos de traumatismo grave de tórax; caso não seja diagnosticada e tratada prontamente, pode ser fatal em razão de herniação cardíaca.

A ruptura pericárdica pode ocorrer em dois diferentes locais: pericárdio diafragmático e pleuropericárdio.[10]

A lesão do pericárdio diafragmático propicia a herniação do conteúdo abdominal para o saco pericárdico e pode causar compressão cardíaca e choque cardiogênico. Na ruptura do pericárdio pleural, o coração pode herniar para o espaço pleural resultando em constrição do coração, estrangulamento ou torção de um dos grandes vasos.[28]

A ruptura de pericárdio é mais comum à direita, seguida de diafragmática e à esquerda. A herniação pode ocorrer meses ou anos após o evento traumático.[28]

A radiografia de tórax pode ser bastante útil no diagnóstico de ruptura pericárdica, evidenciando pneumopericárdio e deslocamento do coração, bem como bolha gasosa no saco pericárdico, que pode ser indicativa de ruptura diafragmática. O eletrocardiograma pode sugerir desvio de eixo para o lado da herniação cardíaca com alterações no segmento ST ou bloqueio de ramo direito por herniação ou contusão miocárdica.[3]

Em todos os pacientes com herniação cardíaca, devem ser pesquisadas outras lesões cardíacas com ecocardiograma. A tomografia computadorizada do tórax é útil no diagnóstico de ruptura cardíaca e exclusão de lesão aórtica quando o mediastino está alargado. Ela não é utilizada de rotina porque esses pacientes freqüentemente estão instáveis para serem transportados para a realização do exame.

Na maioria das vezes, o diagnóstico é um achado intra-operatório. A janela subxifóidea pode ser útil para o diagnóstico diante de suspeita de lesão miocárdica.[2] Sangue encontrado no espaço pericárdico é indicativo de lesão pericárdica e/ou cardíaca e indicativo de correção preferencial por esternotomia.

Quando a ruptura pericárdica é diagnosticada, o tratamento é relativamente simples e efetivo. A via de acesso preferencial é por esternotomia mediana, que permite exposição adequada.

O fechamento do pericárdio deve ser feito com fio inabsorvível e sutura interrompida. Uma pequena abertura, para ser corrigida, pode necessitar do emprego de Dacron® ou pericárdio bovino.

O prognóstico desses pacientes depende do tratamento das lesões associadas.

Na maioria das vezes, a pericardite pós-traumática é autolimitada, embora a recorrência não seja incomum.

O tratamento inicial inclui antiinflamatórios; a drenagem pericárdica está indicada se houver descompensação cardíaca.

Traumatismo cardíaco não-penetrante

O traumatismo cardíaco não-penetrante consiste basicamente em contusão miocárdica e ruptura cardíaca, que inclui ruptura miocárdica, do septo ventricular e de valvas cardíacas.

Contusão miocárdica

A contusão miocárdica pode ser resultante de impacto direto sobre o coração ou da transmissão da pressão intratorácica.[10]

O coração pode chocar-se com a coluna ou o esterno agudamente, durante desaceleração súbita, ou ser comprimido entre o esterno e a coluna durante um impacto.[3] A incidência de contusão miocárdica no traumatismo fechado de tórax é estimada em 10%.[10]

Na contusão miocárdica, ocorre hemorragia dentro do músculo cardíaco, com necrose muscular. Os pacientes podem estar assintomáticos ou referir dor bastante semelhante à do infarto agudo do miocárdio. A necrose pode ser subepicárdica, subendocárdica ou mesmo transmural em alguns casos.[3,29]

Mais freqüentemente, em razão do período prolongado de hipotensão, pode ocorrer infarto subendocárdico. Ao exame físico, a contusão miocárdica pode ser suspeitada na presença de atrito pericárdico.[3]

Estudos com marcadores radioisotópicos demonstram que o ventrículo direito, situado anteriormente, é mais suscetível a contusão.[10]

O eletrocardiograma nesses casos pode revelar alterações compatíveis com infarto agudo do miocárdio, alterações transitórias do segmento ST e da onda T, além de ondas Q. As alterações eletrocardiográficas podem estar presentes precocemente ou surgir nas primeiras 24 horas. Podem ser transitórias ou não, dependendo da extensão do dano miocárdico. Há, entretanto, relatos de contusão miocárdica sem alterações significativas no eletrocardiograma (30% na casuística de Potkin et al.[30]).

Embora as alterações eletrocardiográficas sugestivas de infarto agudo do miocárdio em vítima de traumatismo fechado de tórax sejam, quase sempre, secundárias à contusão miocárdica, há a possibilidade de pacientes coronariopatas desenvolverem infarto agudo precipitado pelo estresse do traumatismo. A trombose coronária resultando diretamente do traumatismo não-penetrante é rara.[31]

A creatina cinase fração MB pode estar elevada após a lesão. A angiografia com radionuclídeos é um indicador sensível. Diminuição na fração de ejeção do VE em pacientes previamente normais e anormalidades na movimentação segmentar da parede do VE sugerem contusão miocárdica.[3]

Extensivas avaliações incluindo dosagens enzimáticas, ecocardiografia e cintilografia do miocárdio demonstraram que esses testes isolados ou em combinação são relativamente insensíveis e não-específicos para contusão miocárdica.

A associação do nível de troponina I com os achados eletrocardiográficos mostrou elevada acurácia na detecção de contusão cardíaca nos estudos de Salim et al.[32] Alterações em ambos os testes indicam monitoração em UTI por pelo menos 24 horas, uma vez que quase um terço desses pacientes vai desenvolver disfunção miocárdica.

A ausência de alterações no ECG inicial e no nível de troponina I equivale à ausência de trauma torácico fechado grave, e esses pacientes, na ausência de outras lesões, podem ter alta hospitalar com segurança.[31]

O infarto causado por contusão cardíaca pode evoluir com insuficiência cardíaca, aneurisma de ventrículo, calcificações do miocárdio, ruptura tardia da área lesada, pericardite.[3]

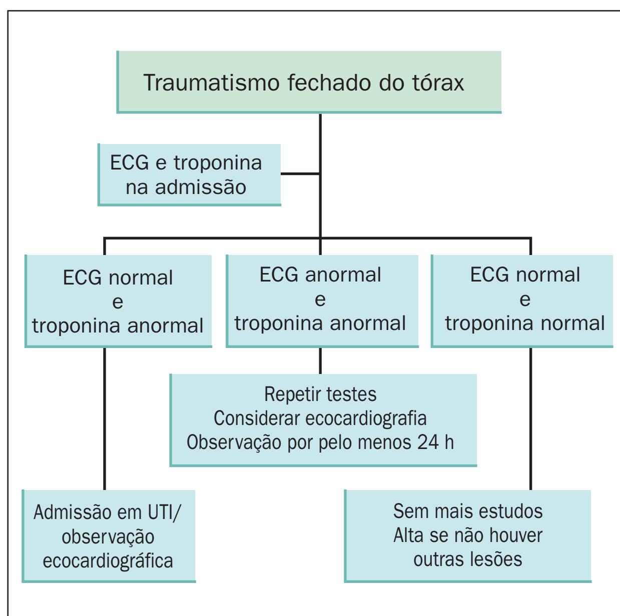


Figura 7. Fluxograma de tratamento para pacientes com traumatismo fechado de tórax.
(Adaptado de Salim.[32])

É importante a monitoração constante para detecção precoce de arritmias, bloqueios, fibrilação ventricular. Atenção especial devem ter os pacientes que apresentam taquicardia supraventricular ou ectopias ventriculares já no momento da internação no serviço de emergência. Eles devem ser tratados de maneira usual em unidades de terapia intensiva.[32]

Em pacientes jovens, previamente saudáveis, que sofrem contusão miocárdica por trauma torácico, eventos clínicos significativos são raros. Quando eles ocorrem, podem ser tratados com bons resultados.[10] Repercussões clínicas mais importantes dependem da extensão dos outros danos cardiovasculares.

Em pacientes politraumatizados que necessitam cirurgia, a contusão miocárdica torna-se clinicamente significativa, por provocar redução na fração de ejeção. Isso combinado com lesões pulmonares que resultam em elevação da resistência pulmonar pode agravar o prognóstico cirúrgico. Esses pacientes devem ser avaliados com ecocardiograma. A monitoração de parâmetros hemodinâmicos com cateter de Swan-Ganz para orientar a administração de drogas e a reposição volumétrica no intra e pós-operatório é fator importante no prognóstico.[10]

Ruptura miocárdica

Os mecanismos que causam ruptura miocárdica estão relacionados a acidentes com veículos automotores (mais comum), quedas, acidentes aeronáuticos, explosões, lesão por esmagamento e impactos ocasionais etc.[10]

Os mecanismos de lesão incluem transmissão direta da pressão intra-torácica para o coração, efeito hidráulico de impacto no abdome, criando a força transmitida através do sistema venoso para o átrio e subseqüente rompimento de câmaras direitas. Desaceleração, deslocamento e rotação do coração, resultando em laceração da junção atriocaval, contusão miocárdica e necrose seguida de ruptura e perfuração direta por arcos costais fraturados ou esterno.

É uma das mais freqüentes lesões, observadas em 64% das necrópsias na casuística de Parmley et al.[31]

A ruptura ventricular é mais comum que a atrial e usualmente associada a morte imediata.

Aproximadamente 20% das pessoas com ruptura atrial secundária a trauma cardíaco sobrevivem tempo suficiente para serem submetidas a cirurgia de emergência, por isso a maioria dos pacientes que chegam vivos ao hospital tem ruptura atrial e, não, ventricular.[6]

A ruptura cardíaca cursa clinicamente com tamponamento ou hemorragia pericárdica. O diagnóstico precoce vai depender do alto índice de suspeita e é decisivo para o sucesso do tratamento.

Os princípios do tratamento são os mesmos descritos para trauma cardíaco penetrante. Na maioria das

vezes, a correção cirúrgica pode ser realizada sem a necessidade de circulação extracorpórea.

O traumatismo cardíaco não-penetrante pode incluir lesão do pericárdio, de valvas cardíacas e aparato valvar, das artérias coronárias, das câmaras atriais e ventriculares e do septo ventricular. Em 20% dos casos, ocorre ruptura simultânea da aorta.[10]

A ruptura cardíaca traumática usualmente resulta em morte imediata.

Com o transporte rápido para o hospital, mais pacientes estão chegando à sala de emergência com chances de salvamento. É importante ressaltar que a grande maioria desses pacientes é de politraumatizados e a demora no diagnóstico de ruptura traumática do coração pode ser fatal.

A pericardiotomia diagnóstica feita na sala de emergência pode ser útil em estabelecer ou eliminar esse diagnóstico.

Índice de mortalidade de 80% foi referido por Fulda et al.,[25] o que é consistente com outras séries de ruptura de ventrículo. Em pacientes que foram submetidos a toracotomia de emergência, o índice de sobrevivência chega a 40%.[25]

Ruptura de valvas cardíacas

Em aproximadamente 9% das contusões cardíacas, ocorrem lesões das valvas cardíacas e do aparato valvar (valva aórtica, mitral, aparato subvalvar e valva tricúspide).[10,33,34]

Das rupturas de câmaras cardíacas, dois terços são do lado direito e um terço do lado esquerdo.[33]

A ruptura de uma valva atrioventricular é mais comum do que a ruptura das cordas tendíneas ou da extremidade do músculo papilar.[35,36] As valvas mitral ou tricúspide, quando rompem, usualmente não constituem uma emergência e podem ser reparadas eletivamente. O efeito hemodinâmico dessas lesões depende do grau de insuficiência e da distensibilidade das câmaras que recebem o sangue regurgitante.[10]

O prognóstico desses pacientes está muito relacionado à lesão miocárdica subjacente.[37]

Ruptura de valva aórtica

A ruptura de valva aórtica no traumatismo fechado do tórax decorre da compressão torácica ou abdominal súbita, seguida de aumento pronunciado da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial. Ela é mais freqüente em acidentes automobilísticos e compressões torácicas.

A pressão arterial eleva-se rapidamente de forma progressiva e desenvolvem-se a hipertensão e o edema pulmonares.

A radiografia de tórax e os achados são compatíveis com congestão pulmonar e pequeno aumento da área cardíaca.

O diagnóstico, sugerido pelo sopro diastólico aórtico, pode ser confirmado pelo ecocardiograma.[6] A indicação de intervenção cirúrgica deve ser de imediato, com substituição valvar, dada a alta letalidade em curto período de tempo.[3]

Ruptura do septo ventricular

A ruptura do septo ventricular pode resultar de traumatismos penetrantes ou não-penetrantes, e ocorrer imediatamente após o trauma ou tardiamente, como conseqüência de necrose de músculo.

Alguns pacientes podem sobreviver o suficiente para permitir correção cirúrgica. Raramente eles exigem conduta cirúrgica de emergência no caso de lesão única.[6,38]

O diagnóstico pode ser obtido pela ecocardiografia. A correção deve ser feita eletivamente com sutura direta do septo ou com o auxílio de pericárdio bovino ou Dacron.[38]

Em geral, o sopro é intenso e acompanhado de frêmito sistólico e cursa com congestão pulmonar e insuficiência ventricular esquerda. O ecocardiograma poderá determinar a presença de *shunt* esquerda-direita.

É útil, nesses pacientes, a redução da pós-carga, com a diminuição da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco anterógrado efetivo.[3]

Resumo

Os traumatismos torácicos são classificados em dois grupos: penetrantes e não-penetrantes; os penetrantes compreendem as casuísticas de ferimentos cardíacos causados por arma branca ou projétil de arma de fogo e os defeitos residuais (lesões de artérias coronárias, lesões valvares, lesões septais e aneurisma de ventrículo). Já os não-penetrantes consistem basicamente em contusão miocárdica e rupturas cardíacas (ruptura de valvas cardíacas, de valva aórtica e do septo ventricular).

O enfoque no desenvolvimento dos sistemas de atendimento pré-hospitalar e hospitalar é fundamental, pois é necessário que os profissionais da saúde tenham sempre em mente uma tendência: a chegada ao hospital, com vida, de um número cada vez maior das vítimas de traumatismos torácicos penetrantes e das vítimas de acidentes de alto impacto não-penetrantes. Portanto, é imprescindível o aprimoramento da assistência médica especializada, o que exige melhor preparo e coordenação das equipes de atendimento de emergência, uma vez que a maioria dos pacientes em questão apresenta boas perspectivas de recuperação.

Bibliografia

1. Reul GS, Mattox KL, Beall AC, et al. Recent advances in operative management of massive chest trauma. Ann Thorac Surg 1973; 16:52.
2. Evans J, Gray LA, Rayner A, et al. Principles for the management of penetrating cardiac wounds. Am Surg 1979; 189:777.
3. Chitlin MD, Abbott JA. Emergencies in cardiology. The medical clinics of North America. WB Saunders, 1979; 63:201.
4. Rhee PM, Foy H, Kaufmann C, et al. Penetrating cardiac injuries: a population-based study. J Trauma 1998; 45:366.
5. Amato JJ, Rich NM. Temporary cavity effects in blood vessel injury by high velocity missiles. J Cardiovasc Surg 1972; 13:147.
6. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac surgery, 3rded. New York: Churchill Livingstone, 2003; 1671.
7. Ivatury RR, Rohman M, Steichen FM, et al. Penetrating cardiac injuries: twenty-year experience. Am Surg 1987; 53:310.
8. Siemens R, Polk HC, Gray LA, et al. Indications for thoracotomy following penetrating thoracic injury. J Trauma 1977; 17:493.
9. Trinkle JK, Marcos J, Grover FL, et al. Management of the wounded heart. Ann Thorac Surg 1974; 17:230.
10. Brown J, Grover FL. Trauma to the heart. Chest surgery clinics of North America. WB Saunders 1997; 7:325.
11. Demetriades D. Cardiac penetrating injuries: personal experience of 45 cases. Br J Surg 1984; 71:95.
12. Harris DG, Papagiannopoulos KA, Pretorius J, et al. Current evaluation of cardiac stab wounds. Ann Thorac Surg 1999; 68:2119.
13. Karmy-Jones R, Vanwijngaarden MH, Talwar MJ, et al. Cardiopulmonary bypass for resuscitation after penetrating cardiac trauma. Ann Thorac Surg 1996; 62:1244.
14. Colégio Americano de Cirurgiões. Comitê de Trauma. Trauma torácico. In Suporte avançado de vida no trauma para médicos (ATLS). 6ªed. Chicago: Colégio Americano de Cirurgiões; 1997; 125.
15. Borja AR, Ramsdell HT. Treatment of penetrating gunshot wounds of the chest. Experience with one hundred forty-five cases. Am J Surg 1971; 122:81.
16. Miller FB, Bond JS, Shumate CR, et al. Diagnostic pericardial window. Arch Surg 1987; 122:605.
17. Trinkle JK, Toon RS, Franz JL, et al. Affairs of the wounded heart: penetrating cardiac wounds. J Trauma 1979; 19:467.
18. Freshman SP, Wisner DH, Weber CJ. 2-D echocardiography: emergent use in the evaluation of penetrating precordial trauma. J Trauma 1991; 31:902.
19. Arom KV, Grover FL. Adult cardiac surgery during the first 50 years of the Southern Thoracic Surgical Association. Ann Thorac Surg. 2003; 76:S25.
20. Sugg WL, Rea WJ, Ecker RR, et al. Penetrating wounds of the heart: an analysis of 459 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 56:531.
21. Johnson SB, Nielson JL, Sakoe Y, et al. Penetrating intrapericardial wounds: clinical experience with a surgical protocol. Ann Thorac Surg 1995; 60:117.
22. Antunes MJ, Fernandes LE, Oliveira JM. Ventricular septal defects and arteriovenous fistulas, with and without valvular lesions, resulting from penetrating injury of the heart and aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:902.
23. Tesinsky L, Pirk J, Al-Hiti H, et al. An isolated ventricular septal defect as a consequence of penetrating injury to the heart. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15:221.
24. Honigman B, Rohweder K, Moore EE, et al. Prehospital advanced trauma life support for penetrating cardiac wounds. Ann Emerg Med 1990; 19:1145.
25. Fulda G, Brathwaite CEM, Rodriguez A, et al. Blunt traumatic rupture of the heart and pericardium: a ten year experience. J Trauma 1991; 31:167.
26. Janson JT, Harris DG, Pretorius J, et al. Pericardial rupture and cardiac herniation after blunt chest trauma. Ann Thorac Surg 2003; 75:581.
27. Carrillo EH, Heniford BT, Dykes JR, et al. Cardiac herniation producing tamponade: the critical role of early diagnosis. J Trauma 1997; 43:19.
28. Borrie J, Lichter J. Pericardial rupture from blunt chest trauma. Thorax 1974; 29:329.
29. Jones RL. Transmural myocardial necrosis after nonpenetrating cardiac trauma. Am J Cardiol 1970; 26:419.
30. Potkin RT, Werner JA, Trobaugh GB, et al. Evaluation of noninvasive tests of cardiac damage in suspected cardiac contusion. Circulation 1982; 66:627.
31. Parmley LF, Manion WC, Mattingly TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. Circulation 1958; 18:371.
32. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, et al. Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with eletrocardiographic finds. J Trauma 2001; 50:237.
33. Bailey PL, Peragallo R, Karwande V, et al. Mitral and tricuspid valve rupture after moderate blunt chest trauma. Ann Thorac Surg 2000; 69:616.
34. Munim A, Chodoff P. Traumatic acute mitral regurgitation secondary to blunt chest trauma. Crit Care Med 1983; 4:311.
35. Bruschi G, Agati S, Iorio F, et al. Papillary muscle rupture and pericardial injuries after blunt chest trauma. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:200.
36. Simmers TA, Meijburg HWJ, Rivière AB. Traumatic papillary muscle rupture. Ann Thorac Surg 2001; 72:257.
37. Halstead J, Hosseinpour AR, Wells FC. Conservative surgical treatment of valvular injury after blunt chest trauma. Ann Thorac Surg 2000; 69:766.
38. Wu JJK, Yu TJ, Wang JJ, et al. Early repair of traumatic ventricular septal defect in mitral valve regurgitation. J Trauma 1995; 39:1191.

The Agnew Clinic (1889), de Thomas Eakins, reflete o crescente prestígio das escolas de Medicina norte-americanas. No entanto, ainda demorou mais vinte anos para que os novos padrões fossem reconhecidos. University of Pennsylvania, School of Medicine, Filadélfia. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 26

CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS EM CIRURGIA CARDÍACA

Editores Setoriais

José Henrique Andrade Vila

Carlos Gun

Introdução

Para o bom resultado da cirurgia cardiovascular e a sua manutenção em tempos modernos como alternativa útil e freqüentemente fundamental para o tratamento de muitos pacientes cardiopatas, o pós-operatório é a última fase, porém não menos importante que as demais, com direta influência no resultado final. Junto à correta indicação clínica e a perfeita eleição e realização da técnica operatória, os cuidados de pós-operatório constituem o conjunto de medidas e atenção ao paciente no crítico período de UTI.

O ambiente de pós-operatório deve também ser o cenário apropriado para a prática da verdadeira filosofia de cuidados multidisciplinares, onde profissionais de saúde de diferentes áreas devem agir em perfeita integração para a boa recuperação do paciente.

Nos últimos anos, temos conseguido em muitos serviços dar alta da UTI com segurança antes de 24 h para pacientes sem complicações ou comorbidades significativas. Entretanto, frente a pacientes idosos, com função cardíaca limítrofe, isquemia miocárdica perioperatória ou hemorragias, um cuidado maior deve ser exercido e a segurança do paciente não pode ser negligenciada em nome da logística.

Pretendemos fornecer ao leitor a visão mais abrangente possível das principais peculiaridades dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, inclusive os pediátricos e após transplante cardíaco e cardiopulmonar. Os vários capítulos procuraram sempre oferecer uma visão crítica dos temas propostos, com fornecimento das referências bibliográficas essenciais, respeitando sempre as restrições de espaço de um grande Tratado.

Relembramos ao leitor que a medicina é uma ciência em mutação constante, e em particular a terapêutica medicamentosa. Novidades podem surgir a todo momento e complicações e reações inusitadas a drogas podem ocorrer de forma inesperada, exigindo cautela e atenção do intensivista. Esquemas terapêuticos inicialmente preconizados para determinada droga podem, com o acúmulo da experiência, se mostrar inadequados. O levosimendan, por exemplo, que se mostrava há alguns anos uma droga bastante promissora no tratamento do baixo débito cardíaco, nos últimos estudos não confirmou esta impressão e o seu emprego em pós-operatório deve ser cuidadoso, sem dose de ataque, para que se afaste o risco de severa hipotensão arterial [Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. Rev Esp Cardiol 2006 Apr;59(4):338-45].

Dedicamos todo o esforço no sentido de levar ao colega intensivista envolvido em pós-operatório as informações praticas de importância na opinião dos experientes autores dos diferentes capítulos.

José Henrique Andrade Vila
Carlos Gun
Editores Setoriais

Capítulo 1

Alterações Metabólicas e Inflamatórias na Circulação Extracorpórea

Walter J. Gomes
José Henrique Andrade Vila
Carlos Gun

Pontos-chave

- A introdução da circulação extracorpórea abriu caminho para o grande desenvolvimento da cirurgia cardíaca, permitindo a abordagem direta de estruturas intracavitárias e a correção dos defeitos cardíacos.
- O contato direto entre o sangue e as superfícies não-endotelizadas do circuito de circulação extracorpórea aciona uma reação de defesa orgânica que envolve vários sistemas de proteínas plasmáticas e celulares, denominada síndrome da resposta inflamatória sistêmica.
- O neutrófilo é o principal efetor da resposta inflamatória à circulação extracorpórea. Uma vez ativados, eles liberam três grupos de produtos que podem causar lesão tecidual: proteases, espécies reativas tóxicas de oxigênio e metabólitos do ácido araquidônico.
- O resultado final da complexa resposta inflamatória envolve lesão endotelial, síndrome de extravasamento capilar e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.
- Crianças e neonatos são mais suscetíveis à resposta inflamatória da circulação extracorpórea, principalmente por possuírem demanda metabólica mais alta, vasculatura pulmonar mais reativa e sistema orgânico imaturo e com hemostasia alterada.
- Algumas estratégias antiinflamatórias, como uso de corticosteróide, filtro de leucócitos, aprotinina, ultrafiltração e circuitos especiais, podem ser usadas para limitar a resposta inflamatória. A redução do tempo em CEC parece ter também importância fundamental na prevenção das complicações mais severas.

Introdução

A introdução da circulação extracorpórea, utilizada com sucesso pela primeira vez em 1953, abriu caminho para grande desenvolvimento da cirurgia cardíaca, permitindo ao cirurgião a abordagem das estruturas intracavitárias e a correção sob visão direta dos defeitos cardíacos. Com o coração parado, a circulação extracorpórea permite a continuidade da circulação sistêmica e a manutenção adequada das trocas gasosas, com preservação do metabolismo celular e da função dos órgãos.

A circulação extracorpórea consiste de um conjunto de equipamentos e técnicas destinados sobretudo a substituir temporariamente as funções do coração e dos pulmões durante a realização da cirurgia cardíaca. Esses equipamentos compreendem a bomba (que substitui a função do coração), o oxigenador (que realiza a função de troca gasosa e, portanto, do pulmão) e os acessórios (bombas aspiradoras, tubos, reservatório de cardiotomia, cardioplegia, termopermutadores, filtros, sistemas de ultrafiltração). A evolução das técnicas e dos equipamentos propiciou a realização de perfusões prolongadas com segurança, tanto em crianças como em adultos, assim como abriu caminho para o desenvolvimento dos dispositivos de assistência circulatória e corações artificiais implantáveis.[1,2]

A circulação extracorpórea (CEC) pressupõe o controle reflexo e de quimiorreceptores da circulação. Durante sua utilização, parâmetros hemodinâmicos, metabólicos e trocas gasosas ficam sob controle e são alterados pelo sistema.

A utilização da CEC implica no contato direto entre o sangue e as superfícies não-endotelizadas (plásticos, polímeros e metais) do circuito, sendo aquele a seguir recirculado através de todo o organismo. Este contato com superfícies sintéticas do circuito de perfusão extracorpóreo aciona uma reação de defesa orgânica que en-

volve vários sistemas de proteínas plasmáticas e celulares. Esta reação, denominada síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), desencadeia um poderoso estímulo de produção, liberação e circulação de grande número de substâncias vasoativas e citotóxicas, as quais afetam todos os órgãos e tecidos do corpo. Na realidade, as reações dos elementos sangüíneos e orgânicos ativados durante a CEC estão extensivamente interconectadas e exercem influência uma sobre a outra.

A SIRS desencadeada pela CEC pode apresentar variadas formas de intensidade e manifestações. Na grande maioria dos casos essas manifestações são leves e bem toleradas pelo organismo, mas situações com repercussão intensa podem permitir o aparecimento de complicações sistêmicas que resultam em disfunções de órgãos e sistemas, com aumento do risco cirúrgico e também de aparecimento da síndrome vasoplégica (uma forma grave de manifestação da SIRS).[3,4] Outros fatores inerentes à CEC, como tempo de isquemia tecidual e reperfusão, estresse mecânico gerado pelo fluxo não fisiológico da bomba, hipotermia, períodos de hipotensão, hemodiluição com anemia relativa, necessidade da heparina e sua neutralização com protamina e uso de derivados sangüíneos, também atuam como fatores desencadeantes da SIRS.

Além da evolução e dos refinamentos técnicos e materiais experimentados pela CEC nas últimas décadas, a formação teórica e prática do perfusionista, o profissional capacitado que opera o procedimento extracorpóreo durante as cirurgias cardíacas, também tem sido melhorada e aperfeiçoada no Brasil e no mundo. Cursos específicos para formação especializada desses profissionais em grandes universidades do país, assim como programas de educação continuada, vêm propiciando maior segurança e melhores resultados dos procedimentos.[5]

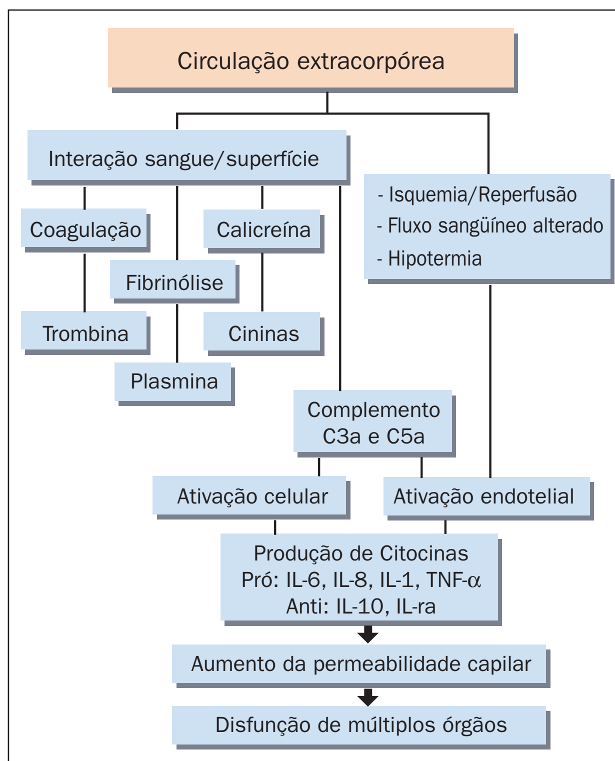


Figura 1. Diagrama mostrando a resposta inflamatória à circulação extracorpórea. IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral.

Resposta inflamatória inicial

A resposta inflamatória induzida pela CEC inicia-se com a ativação humoral e celular, incluindo ativação do complemento e das cascatas da coagulação e fibrinólise, liberação de endotoxinas, ativação de leucócitos e plaquetas, produção de citocinas, ativação endotelial com expressão das moléculas de adesão leucocitária, produção e liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO) tóxicas, óxido nítrico, derivados do ácido araquidônico e enzimas proteolíticas. Essa ativação da resposta inflamatória (Figura 1) resulta em aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquidos, podendo conduzir à disfunção de órgãos. Crianças e neonatos são mais susceptíveis à resposta inflamatória da CEC por várias razões, incluindo demanda metabólica alta, vasculatura pulmonar mais reativa e sistema orgânico imaturo com homeostasia alterada.

O papel dos marcadores inflamatórios no processo da resposta inflamatória em cirurgia cardíaca com CEC é, na atualidade, bem determinado. Inicialmente, os níveis plasmáticos de várias "proteínas de fase aguda" aumentam durante a resposta inflamatória sistêmica, sobretudo componentes do sistema complemento C3 e C4 (ativadas pela via alternativa), interleucina (IL)-6, IL-1 e proteína C-reativa. Quatro proteínas estão envolvidas na cascata de ativação por contato: fator XII (fator de Hageman), fator XI, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular. Ocorre ativação por contato do fator XII, levando à formação de bradicinina via conversão da pré-calicreína em calicreína. Na exposição do sangue ao circuito extracorpóreo, o fator XII é convertido em sua forma ativa, o fator XIIa, na presença de calicreína e do cininogênio de alto peso molecular. O fator XIIa ativa o fator XI, propagando a cascata de coagulação intrínseca e levando à geração de trombina e convertendo a pré-calicreína em calicreína. Esta age amplificando a ativação continuada do fator XII, clivando o cininogênio de alto peso molecular para formar bradicinina e convertendo o plasminogênio em plasmina. Esta última não apenas inicia a fibrinólise, mas é também capaz de ativar a via clássica do complemento, com o fator XIIa. Portanto, múltiplos mediadores humorais inflamatórios são inicialmente liberados na exposição do sangue ao circuito extracorpóreo com a resultante estimulação das cascatas de ativação por

contato. Fator XIIa, trombina, calicreína, produtos da fibrinólise e componentes do sistema complemento adicionalmente contribuem para propagar a resposta inflamatória sistêmica (Figura 2). Fator XIIa e calicreína estimulam neutrófilos a liberar o conteúdo dos grânulos. A trombina, além de seu efeito pró-coagulante, induz as células endoteliais a expressarem os receptores para neutrófilos em sua superfície. O fragmento D do fibrinogênio (dímero-D), formado durante a fibrinólise induzida pela plasmina, altera a integridade das células endoteliais e estimula a ativação continuada do complemento.

A via extrínseca inicia-se por meio do trauma à parede vascular, expondo o sangue às células não vasculares do tecido que expressam uma proteína integrante da membrana chamada fator tecidual. O fator VII é uma proteína circulante no plasma que se liga ao fator tecidual formando um complexo, sendo ativado como fator VIIa. Esse processo, na presença de Ca^{++} e de fosfolipídios, ativa o fator X em fator Xa, com subseqüente formação de trombina e fibrina. Uma vez gerado o fator Xa, o restante da cascata é similar à via intrínseca.

Em seguida, produtos dessas cascatas ligam-se a células endoteliais, neutrófilos e plaquetas e contribuem para ativação dessas células. Essa ativação celular é também facilitada pela ação das citocinas, que inclui um grande número de proteínas com propriedades pró-inflamatórias e antiinflamatórias. Citocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF-α), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, TGF-β e muitas outras são produzidas e induzem mais ativação celular. Elas medeiam suas atividades inflamatórias ligando-se a receptores de citocinas de superfície celular. A ativação dos leucócitos e células

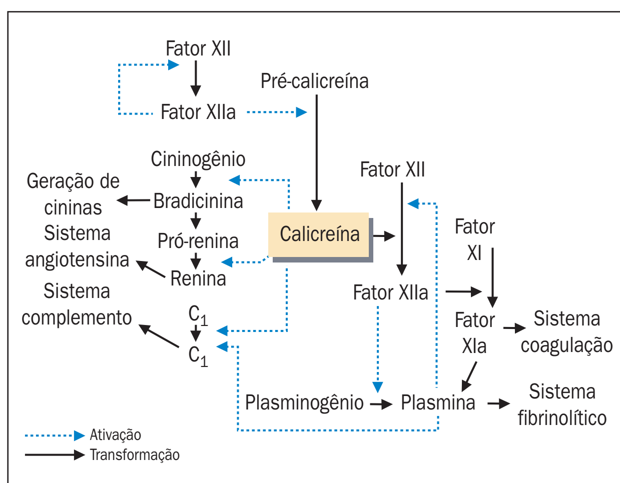


Figura 2. O contato do sangue com superfícies não-endotelizadas resulta em produção de calicreína que, junto do fator XII, ativa as cascatas da coagulação e a fibrinólise. A calicreína ativa o sistema renina-angiotensina e a cascata do complemento.

endoteliais e as interações entre esses dois grupos celulares são fundamentais na formação do processo de resposta inflamatória sistêmica.[6-8]

O neutrófilo é o principal efetor da resposta inflamatória à CEC. Uma vez ativados pelos mediadores inflamatórios, os neutrófilos são atraídos para os locais da inflamação, migram para o interstício (via interação entre a P-selectina, a E-selectina e as moléculas de adesão intercelular – ICAM – nas células endoteliais) e sofrem degranulação, liberando grande variedade de moléculas citotóxicas, entre elas elastase, mieloperoxidase e espécies reativas de oxigênio (ERO).

Os monócitos também são ativados durante a CEC, porém um pouco mais tardiamente em relação à ativação do complemento, dos neutrófilos e do sistema de contato. Em contraste com o expressivo aumento de neutrófilos induzido pela resposta inflamatória da CEC, os monócitos apresentam redução aguda da sua contagem, secundária à ativação do complemento e à aderência do monócito ao endotélio ativado. Os monócitos são ativamente pró-coagulantes e expressam fator tecidual que inicia a via extrínseca da coagulação. Além disso, produzem várias citocinas pró- e antiinflamatórias (TNF-α, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), com liberação atingindo concentração de pico várias horas após o final da CEC.

Mecanismo adicional de ativação do sistema complemento ocorre na neutralização da heparina com o uso da protamina (formação do complexo heparina-protamina), que, por meio da via clássica, promove a ativação do componente C4, com formação do tromboxano A2 e liberação de histamina.

As plaquetas são ativadas pelo contato com a superfície do circuito e também pelo sistema da coagulação, via proteases (trombina). Isto resulta em agregação plaquetária, degranulação e expressão da P-selectina na superfície plaquetária promovendo agregação plaqueta-leucócito e ativação recíproca dessas células.

A hemodiluição pelo perfusato da CEC pode contribuir para a deterioração da hemostasia, com a resultante coagulopatia levando ao aparecimento de micro-hemorragias, sangramento pós-operatório excessivo, hipovolemia, reoperações e conseqüente aumento de transfusões sangüíneas.[9-11]

Componentes da resposta inflamatória sistêmica

Ativação do complemento

A ativação do complemento ocorre por meio de dois mecanismos distintos durante cirurgia cardíaca com uso de CEC: primeiramente sendo ativado pela via alternativa (estimulada pelo contato com superfícies estranhas da CEC, endotoxina e calicreína) e a seguir pela via clássica (durante a neutralização da heparina pela protamina no final da CEC). A exposição do san-

gue ao circuito extracorpóreo ativa a via alternativa, levando à formação de C3a e C5a, enquanto a neutralização da heparina com protamina ativa a via clássica com o aumento nos níveis de C4a e a elevação adicional dos níveis de C3a. As frações ativadas C3a e C5a começam a aumentar dentro de 10 minutos da exposição do sangue ao circuito da CEC e estimulam a adesão de neutrófilos, agregação plaquetária e ativação de basófilos e mastócitos com liberação de histamina, aumentando a permeabilidade vascular.

O C3a e o C5a também estimulam a transcrição nos monócitos dos RNArn que codificam a produção das citocinas TNF-α, IL-1 e IL-6. A seguir, o C5a liga-se a receptores específicos nos neutrófilos e monócitos, levando à sua ativação e subseqüente envolvimento no processo inflamatório. O C5a estimula a quimiotaxia dos neutrófilos e a aderência às células endoteliais, a liberação das enzimas proteolíticas de seus grânulos e a produção e liberação de ERO.[7-9]

Endotoxinas

As endotoxinas também participam da ativação da via alternativa do complemento durante a CEC. As endotoxinas surgem a partir da degradação das paredes celulares de bactérias Gram-negativas e agem ubiquamente (ação simultânea em todo o organismo). Aparecem na circulação como resultado da contaminação do circuito extracorpóreo, cânulas e cateteres, pela administração de fluidos endovenosos e de sangue estocados, e também pela translocação de bactérias do trato intestinal após períodos de hipoperfusão esplâncnica durante o curso da CEC.[12]

Produção de cininas

Cininas são peptídeos com potente ação vasodilatadora que também tomam parte no mecanismo inflamatório, induzindo aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de neutrófilos. Durante a CEC, o fator XII é ativado pelo contato com superfícies artificiais, produzindo o fator XIIa, que então converte a pré-calicreína em calicreína, na presença do cininogênio. Calicreína, juntamente do fator XIIa, aumenta a ativação do fator XII, assim como a clivagem do cininogênio para produzir bradicinina. Os níveis plasmáticos de calicreína aumentam após a administração de heparina. Os efeitos biológicos das cininas são mediados por receptores B1 (induzíveis) e B2 (constitutivos). A ativação de receptores B2 induz a liberação de cálcio, óxido nítrico, eicosanóides, radicais livres e citocinas. Bradicinina também se liga aos receptores das células endoteliais, produzindo prostaglandinas e óxido nítrico, levando a vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar. Bradicinina é também encontrada no parênquima cerebral, com níveis aumentados durante episódios de isquemia cerebral.[13]

Ativação do ácido araquidônico

O ácido araquidônico está presente nas membranas das células e é o precursor da produção dos eicosanóides. Existem quatro famílias de eicosanóides: as prostaglandinas, as prostaciclinas, os tromboxanos e os leucotrienos.

As principais rotas oxidativas enzimáticas do ácido araquidônico são a via lipooxigenase (LOX), cujos principais produtos são os leucotrienos e as lipoxinas; e a via ciclooxigenase (COX), cujos principais produtos são as prostaglandinas e os tromboxanos.

A fonte primária de ácido araquidônico é a membrana celular dos neutrófilos, sendo o pulmão o principal órgão de síntese, liberação e degradação dos eicosanóides. Tromboxano A_2, um potente vasoconstritor e indutor de agregação plaquetária, é encontrado primariamente em plaquetas e liberado sobretudo nos pulmões. Prostaglandinas E_1 e E_2 e prostaciclina também são liberadas durante a CEC, e têm propriedades vasodilatadoras e efeitos antiagregantes que antagonizam o efeito do tromboxano A_2. Leucotrienos têm efeitos quimiotáticos para neutrófilos, aumentam a permeabilidade vascular, mas produzem vasoconstrição arteriolar. O leucotrieno B_4 é um potente fator quimiotático que promove adesão leucocitária, e está também aumentado durante e logo após a CEC.[14]

Citocinas

Citocinas formam um grande grupo de mediadores envolvidos na resposta inflamatória, têm múltiplos efeitos biológicos e são produzidas primariamente em resposta a um estímulo externo. A classe das citocinas inclui o TNF-α, as interleucinas, os interferons, as quimiocinas e vários fatores de crescimento.

Citocinas são produzidas por monócitos, macrófagos, linfócitos e células endoteliais. A produção é estimulada pela ativação do complemento, lesão de isquemia-reperfusão, liberação de endotoxina e também potenciada pela liberação de outras citocinas. Elas podem ter efeitos protetores ou prejudiciais, dependendo de sua concentração, da célula em que estão agindo ou da presença de outras citocinas. Elas interagem de maneira complexa e exibem atividade pró-inflamatória, antiinflamatória ou ambas. Embora sejam produzidas localmente, em casos de intenso estímulo há liberação para todo o organismo, com potencial efeito deletério para vários órgãos.

As mais importantes citocinas produzidas durante a CEC são as citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8, a interleucina antiinflamatória IL-10 e o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra). Os níveis de TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8 estão aumentados após a CEC e todas tomam parte no desenvolvimento da resposta inflamatória aguda. O TNF-α e a IL-1 são as primeiras citocinas a serem liberadas e que iniciam a resposta in-

flamatória. O TNF-α é produzido por monócitos e fagócitos mononucleares e desempenha importante papel no mecanismo da resposta inflamatória, com seus níveis elevando-se mais rápido do que os das outras citocinas após o estímulo da CEC. TNF-α é importante indutor da interação leucócito-endotélio e da liberação de ERO dos neutrófilos, e apresenta efeito inotrópico negativo sobre o coração, mesmo em baixas concentrações. As maiores concentrações de TNF-α durante a CEC são encontradas de maneira bi-modal, com picos ocorrendo aproximadamente 2 horas e 18 horas após o início da CEC. O TNF-α é o fator responsável por choque, lesão tissular e outros efeitos adversos que se seguem à exposição à endotoxina. Induz a produção de outros mediadores humorais da inflamação, incluindo IL-1, IL-6, leucotrienos e fator ativador de plaquetas (PAF), estimula a síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e a degranulação e aderência dos neutrófilos às células endoteliais.

A IL-1 é produzida por monócitos e macrófagos e apresenta capacidade de induzir a produção de outras IL a partir de células ativadas. Além disso, é capaz de estimular a produção de prostaglandina E_2 no hipotálamo com resultante aparecimento de febre, ativação de neutrófilos e de células endoteliais com subseqüente aumento da adesão intercelular. Em conseqüência do acúmulo de neutrófilos na vasculatura dos órgãos, há piora da resposta contrátil do miocárdio. Os níveis de IL-6 e IL-8 começam a aumentar próximo ao final da CEC e continuam a elevar-se nas primeiras horas após a cirurgia. A IL-6 é produzida por monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, células endoteliais e células da musculatura lisa dos vasos, em resposta ao estímulo por TNF-α, endotoxinas e IL-1. A IL-6 estimula os hepatócitos a sintetizarem proteínas de fase aguda e seus níveis correlacionam-se com a magnitude dos efeitos adversos observados após a CEC, ou seja, correlacionam-se com a extensão da lesão tissular. Os níveis plasmáticos de IL-6 estão também relacionados com a duração do pinçamento aórtico.

A IL-6 exibe vários efeitos biológicos, que incluem atividades antivirais e aumento da produção de anticorpos por linfócitos B ativados; entretanto, seu efeito mais significativo é a coordenação da resposta inflamatória generalizada, que consiste no aparecimento de febre, taquicardia, leucocitose, permeabilidade vascular alterada, catabolismo e síntese diminuída de albumina, e aumento da produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos. Essas proteínas de fase aguda incluem a proteína C-reativa, α-1-antitripsina, α-1-glicoproteina ácida, fibrinogênio e haptoglobina.

A IL-8 é também produzida por monócitos, fibroblastos, células endoteliais e macrófagos alveolares, em conseqüência do estímulo por TNF-α IL-1 e endotoxina. A IL-8 apresenta potente atividade de quimiotaxia de neutrófilos e induz a expressão de moléculas de adesão para permitir a aderência dos neutrófilos às células endoteliais. Estimula a degranulação dos neutrófilos com liberação de enzimas proteolíticas e geração de radicais livres, acarretando dano às células endoteliais e tecidos vizinhos. Os níveis plasmáticos de IL-8 parecem também se correlacionar com os efeitos adversos pós-CEC, estando associados com a duração da isquemia/reperfusão e o tempo total de CEC.

IL-10 e IL-1ra são citocinas antiinflamatórias, cuja propriedade limita a produção das citocinas pró-inflamatórias. São produzidas como resposta à inflamação e estimuladas em parte pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6. Citocinas são tanto participantes na inflamação como também marcadores da resposta inflamatória continuada, e a relação entre citocinas anti e pró-inflamatórias é preditor de prognóstico. Embora as citocinas antiinflamatórias possam limitar a extensão da resposta inflamatória e iniciar o processo de restauração da homeostasia, uma resposta excessiva dessas citocinas pode resultar em piora do estado imunológico e aumento da susceptibilidade a infecções.[15]

Óxido nítrico e reperfusão

A CEC e a cardioplegia resultam em disfunção vasomotora, com prejuízo endotelial, assim como alteração das respostas vasculares. A alteração mais comum ocorre na concentração de óxido nítrico (NO), que é produzido pelas células endoteliais pela ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), assim como por uma grande variedade de células, como células inflamatórias e macrófagos, cardiomiócitos, células intersticiais e células da musculatura lisa dos vasos pela indução da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS). A atividade da eNOS é diminuída após a CEC e a cardioplegia, como resultado das mudanças do potencial de membrana da célula, substrato e depleção de cofator, alterações na concentração ou compartimentalização do cálcio intracelular e lesão das membranas das células associadas a enzimas de regulação ou bombas de íons. Seguindo a reperfusão após a cardioplegia, o aumento da quebra do NO biodisponível ocorre devido ao aumento do estresse oxidativo, secundário à formação de radicais livres derivados do oxigênio, e a produção é mais prejudicada pela exposição do endotélio aos fragmentos do sistema complemento, ativação de neutrófilos e macrófagos. A iNOS é encontrada em quantidade aumentada no miocárdio após a cardioplegia. Em contraste com a baixa concentração produzida de NO pela eNOS (que inibe a expressão da molécula de adesão, a síntese de citocina e a adesão leucocitária), a grande quantidade de NO gerada pela iNOS, conforme as condições de estresse local, pode ser tóxica e pró-inflamatória, visto que o excesso de NO reage de forma espontânea com radicais reativos do oxigênio liberados pelas condições inflamatória ou pós-isquêmica, pelo estresse de células endoteliais e leucócitos ativados para

formar peroxinitrito, que pode causar apoptose celular, necrose celular e choque circulatório.

A temperatura na qual a cirurgia cardíaca é realizada pode influenciar na produção de NO. Os níveis séricos de nitrito e nitrato são mais elevados nos pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca na temperatura tépida ou normotérmica, ou seja, a 34ºC, levando à redução da resistência vascular sistêmica. Este acontecimento pode ser explicado pelo fato de o NO ser um potente vasodilatador, que promove o relaxamento das células musculares lisas da parede das artérias. Outro fator que pode influenciar a produção de NO é a pressão parcial de oxigênio (PO_2). Baixos níveis de oxigenação no circuito de circulação extracorpórea e de solução cardioplégica limitam a liberação de NO. Embora eventos celulares e moleculares expliquem a resposta patológica para a cirurgia cardíaca, ela não está inteiramente clara, e o NO envolvido pode servir de intermediário e indicar lesão pulmonar na cirurgia cardíaca com CEC.[16]

Moléculas de adesão

A ação dos neutrófilos depende da interação com as células endoteliais, que ocorre após a ativação dessas duas células, que adquirem a capacidade de aderir uma à outra por meio da expressão de receptores protéicos específicos. Os neutrófilos são, então, capazes de migrar para fora do vaso e liberar toxinas que podem destruir as células endoteliais e os tecidos vizinhos. A liberação de mediadores humorais inflamatórios tem importante ação no início e na continuação dessa interação celular neutrófilo-endotélio, que é dependente da expressão de moléculas de adesão celular (CAM) específicas, as selectinas, as integrinas, as imunoglobulinas e as caderinas. Praticamente todas essas moléculas de adesão estão presentes no sangue na forma solúvel biologicamente ativa, sendo produzidas por ação de proteases.

A família das selectinas consiste em três membros que medeiam o rolamento dos leucócitos por meio do endotélio; a P-selectina (CD62P), estocada em grânulos das células endoteliais e plaquetas, transloca-se rapidamente para a superfície celular em resposta ao estímulo inflamatório; a E-selectina (CD62E), que é restrita às células endoteliais e estimulada por citocinas inflamatórias; e a L-selectina (CD62L), presente em leucócitos e rapidamente retirada da superfície celular após a ativação celular.

As integrinas são responsáveis pelas interações célula-célula e célula-matriz, integrando (como o nome sugere) o ambiente extracelular com a rede intracelular. As interações entre as β2 integrinas αLβ2 (CD11a/CD18) ou αMβ2 (CD11b/CD18, também conhecida como Mac-1) e as moléculas de adesão intercelular endotelial (ICAM-1 e ICAM-2) iniciam o processo de adesão do leucócito ao endotélio. Também medeiam o rolamento pela interação com a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1). A família das imunoglobulinas consiste em grandes proteínas, que são expressas em diferentes tipos de células, incluindo células endoteliais, reguladas por citocinas inflamatórias e que são alvos para linfócitos T ativados.[17]

Quimiocinas

As quimiocinas fazem parte de uma família especializada de citocinas, produzidas por leucócitos, que funcionam como potentes mediadores da inflamação, pela habilidade de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos. As quimiocinas constituem citocinas quimiotáticas, que estimulam o movimento dos leucócitos e regulam, além da migração destes do sangue para os tecidos, o tráfego celular pelo endotélio e pelos tecidos. São divididas em duas subfamílias (CXC e CC) dependendo da posição de seus resíduos de cisteína, cada subfamília possui seu próprio receptor e tem funções diferenciadas uma da outra. As quimiocinas CXC são quimiotáticas para neutrófilos, enquanto as CC não agem neste último grupo celular, mas atraem monócitos, basófilos e linfócitos.[18]

Fator ativador de plaquetas e endotelinas

O Fator Ativador de Plaquetas (PAF) é um fosfolípide sintetizado por plaquetas e células endoteliais dos vasos sangüíneos. Os receptores do PAF estão presentes nas plaquetas, assim como nos neutrófilos, monócitos e células endoteliais. É um potente fator quimiotático de neutrófilos e agregante plaquetário, tendo relevância no processo de lesão determinado pela isquemia-reperfusão no infarto do miocárdio.

A endotelina-1 (ET-1) é o mais potente vasoconstritor endógeno envolvido no processo da regulação da pressão arterial e débito cardíaco. Os pulmões são o local mais importante tanto da produção como da inativação da ET-1. Aumentos da concentração de ET-1 estão correlacionados a níveis de endotoxina durante CEC, os efeitos vasoconstritores da ET-1 podem determinar hipoperfusão intestinal, resultando em translocação bacteriana e liberação de endotoxinas na circulação sistêmica.[19]

Trombina

A CEC funciona como um potente fator estimulador pró-coagulante. Embora a heparina possa evitar a formação de trombos durante a CEC, ela não inibe a expressão do fator tecidual nas células endoteliais ativadas e nos monócitos, que é o ativador do sistema intrínseco da coagulação. Células endoteliais ativadas e monócitos expressam fator tecidual e, quando o fator VII entra em contato com o fator tecidual, ativa-se a cascata da coagulação, levando à conversão da protrombina em trombina. Uma vez ativada, a trombina age aumentando a expressão da P-selectina nas células endoteliais, desencadeando a aderência e ativação leu-

cocitária. O aumento da ativação dos receptores de trombina nos leucócitos também promove a liberação de citocinas quimiotáticas e pró-inflamatórias.[20]

Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda com propriedades antiinflamatórias, regulando a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares. As concentrações plasmáticas de PCR se correlacionam com a extensão do trauma cirúrgico. Portanto, os elementos individuais da resposta inflamatória se combinam, com ativações seqüenciais e amplificação das cascatas e efeitos, contribuindo para o quadro da lesão generalizada que ocorre pós-CEC. O resultado final desta complexa resposta inflamatória é a lesão endotelial, a síndrome do extravasamento capilar e a disfunção de múltiplos órgãos.[20]

Ativação de neutrófilos

A resposta inflamatória à CEC resulta em lesão tecidual e conseqüente disfunção de órgãos. Esse dano ocorre porque o próximo passo após a liberação dos mediadores inflamatórios é a migração dos neutrófilos para fora do vaso sangüíneo em direção aos tecidos vizinhos. Como visto, os neutrófilos são ativados por uma grande variedade de estímulos, incluindo complemento, endotoxina, citocinas, PAF e isquemia-reperfusão. Uma vez ativados, os neutrófilos iniciam o processo de aderência endotelial e migração por meio das junções inter-endoteliais, alcançando os tecidos extravasculares. Os neutrófilos liberam três grupos de produtos que podem causar lesão tissular: proteases (a partir dos grânulos intracelulares), espécies reativas tóxicas de oxigênio e metabólitos do ácido araquidônico. A estimulação dos neutrófilos por fator XIIa, calicreína, C5a e IL-8 durante a CEC promovem a liberação de lactoferrina, mieloperoxidase e elastase de seus grânulos intracelulares; os níveis plasmáticos dessas enzimas sobem significativamente logo após o início da CEC, com pico em seu final e retornando aos níveis basais 24 horas após. A elastase exerce o efeito mais significativo dessas enzimas proteolíticas, sendo responsável por lesão às células endoteliais, matrizes sub-endoteliais e parênquima de vários órgãos. A lactoferrina aumenta a produção de algumas espécies reativas tóxicas de oxigênio, que incluem o radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o íon hidroxila (OH^-) e o oxigênio singleto ($^1O_2$). O radical O_2^- gera o H_2O_2, que é convertido em ácido hipocloroso (HOCl) pela enzima mieloperoxidase, importante no processo de destruição bacteriana na fagocitose. Essas espécies reativas de oxigênio são lesivas a uma grande variedade de células, sendo as endoteliais e os fibroblastos as mais vulneráveis. Promovem a peroxidação das membranas lipídicas e ácidos nucléicos e a denaturação de importantes proteínas intracelulares, conduzindo a dano tecidual. Como demonstrado então, a degranulação dos neutrófilos com liberação de proteases, em combinação com as ERO, lesam a matriz estrutural de muitos tecidos e permitem a continuação da resposta inflamatória à CEC.[17]

Perfusão sistêmica e regional após circulação extracorpórea

A resposta cardiovascular à demanda metabólica aumentada no pós-operatório pode ser prejudicada devido a vários fatores, como doença cardíaca associada, disfunção miocárdica pós-operatória e alterações na regulação vasomotora induzida pela circulação extracorpórea. Esses fatores podem induzir o organismo a um desbalanço entre a perfusão tecidual e a demanda de oxigênio.

Em pacientes com baixo débito cardíaco pós-operatório, a oferta de oxigênio esplâncnica está baixa. O fluxo sangüíneo fracional esplâncnico não difere de pacientes com débito cardíaco normal e, desde que a oferta esplâncnica de oxigênio seja mantida, a extração esplâncnica de oxigênio mantém-se elevada. A concentração do lactato plasmático e a excreção da indocianina verde pós-cirurgia cardíaca demonstram que há preservação da função hepática. No entanto, após o uso da circulação extracorpórea, a integridade dos hepatócitos pode estar alterada, como demonstrado pelo aumento dos níveis séricos de glutationa S transferase.[21]

Resposta neuroendócrina à circulação extracorpórea

A angiotensina II é um potente vasoconstritor esplâncnico e desempenha um papel importante na hipoperfusão esplâncnica durante o choque hipovolêmico e após a cirurgia cardíaca. O fluxo sangüíneo não-pulsátil da circulação extracorpórea resulta em um aumento das concentrações de renina, angiotensina II e aldosterona. Há também aumento da concentração de vasopressina, que pode persistir expressivamente alta por várias horas no pós-operatório. A adrenalina aumenta a concentração plasmática mais do que a noradrenalina durante a CEC, mas esse aumento pode ser atenuado pela hipotermia. A concentração do fator atrial natriurético é reduzida durante a circulação extracorpórea e existe uma falta de correlação entre o peptídeo atrial natriurético e a pressão atrial durante e após a operação. A endotelina, que é um potente agente vasoconstritor, pode, também, ter suas concentrações aumentadas durante a circulação extracorpórea.[22]

Efeitos metabólicos de catecolaminas e agentes adrenérgicos

Tanto as catecolaminas endógenas como os agentes vasoativos freqüentemente utilizados após cirurgia cardíaca podem induzir alterações metabólicas. O aumen-

to da produção da glicose devido a gliconeogênese, do ciclo de Cori (conversão da glicose em lactato produzido em tecidos musculares durante metabolismo anaeróbio e posterior conversão do lactato em glicose no fígado) e do ciclo glicose-alanina, bem como o aumento transitório da concentração plasmática de ácidos graxos e glicerol, são metabólicos maiores que resultam da ativação de receptores adrenérgicos. Enquanto a concentração plasmática de glucagon mantém-se inalterada durante a estimulação dos receptores adrenérgicos, a insulina pode estar aumentada, diminuída ou manter-se inalterada. O consumo de oxigênio e o metabolismo basal estão, também, aumentados, e ocorrem efeitos menores sobre o metabolismo de proteínas e aminoácidos. Hipocalemia pode ocorrer em resposta à estimulação de adrenorreceptores β2, sendo a adrenalina a mais importante catecolamina envolvida na produção desses efeitos metabólicos. A adrenalina e a noradrenalina afetam a homeostasia do sistema imune, tanto na resposta celular como na secreção de citocinas. A natureza e o tipo dos efeitos podem depender do tempo e da dose de exposição às catecolaminas.[23]

Absorção intestinal, endotoxemia e liberação de citocinas durante cirurgia cardíaca com e sem circulação extracorpórea

A abordagem tradicional de proteção do miocárdio durante a cirurgia cardíaca visa preservar a função miocárdica, proporcionando um campo cirúrgico exangue e com o coração imóvel, possibilitando a correção cirúrgica em condições técnicas ideais. Isto é conseguido pela diminuição do consumo de oxigênio miocárdico induzindo a parada cardioplégica e eventual uso associado da hipotermia. A utilização da normotermia durante a circulação extracorpórea tem demonstrado resultar em menor liberação de citocinas e de moléculas de adesão do que a CEC hipotérmica; no entanto, isso não parece ter impacto clínico importante e pode refletir apenas em tempos de CEC e de pinçamento aórtico mais prolongados. Atualmente, tem sido questionado se o uso da hipotermia oferece benefício adicional àquele conferido pela parada eletromecânica cardíaca. Isto porque 90% da diminuição no consumo de oxigênio miocárdico são obtidos somente pela indução da parada eletromecânica induzida pela cardioplegia, e a manutenção da normotermia miocárdica pode atenuar a disfunção dos sistemas enzimáticos e a acidose tecidual.

O tipo de cirurgia parece também ter efeito sobre a liberação de citocinas, assim, a cirurgia de substituição valvar parece estar associada a uma maior liberação de interleucina-6, monócitos quimiotáticos e fatores de ativação quando comparada com a cirurgia de revascularização miocárdica.

A resposta inflamatória pode ser atenuada pela utilização de metilprednisolona antes do início da circulação extracorpórea, com redução da produção de citocinas pró-inflamatórias em resposta ao estímulo de lipopolissacárideo e anticorpos anti-CD3 após a circulação extracorpórea. O nível de endotoxinas plasmáticas aumenta durante a circulação extracorpórea e a reperfusão e é significativamente correlacionado às concentrações de interleucina-6. Estas observações, juntamente com a liberação esplâncnica pós-operatória do peptídeo inflamatório procalcitonina, parecem apoiar a hipótese de uma perda de função da barreira da mucosa intestinal durante a circulação extracorpórea, com subseqüente translocação de endotoxinas e indução da resposta inflamatória. No entanto, estudos recentes confirmam que a função de absorção do intestino delgado não é prejudicada em pacientes após circulação extracorpórea.

A liberação de citocinas pode ter efeitos pronunciados sobre vários órgãos. Por exemplo, o fator de necrose tumoral α e a interleucina-1β deprimem a função miocárdica em humanos. A cirurgia de revascularização miocárdica sem uso da CEC está associada com menor produção de interleucina-8, em comparação ao procedimento convencional. Isto pode reduzir o grau de lesão miocárdica. A utilização de circuitos de CEC recobertos com heparina resultou em menor produção de citocinas em alguns estudos, mas não em todos. Ultrafiltração modificada após a circulação extracorpórea reduz as concentrações de moléculas de adesão e de citocinas, mas aparentemente esse fato não tem impacto clínico relevante.

Agentes vasoativos podem produzir intensas alterações metabólicas; a dobutamina, nas doses usadas em pacientes críticos, pode aumentar o consumo de oxigênio sistêmico em repouso em até 30%. Está demonstrado que o estresse, induzido pela infusão hormonal tripla (adrenalina, cortisol e glucagon) diminui o efeito termogênico da dobutamina. A dobutamina, administrada em doses que resultam em aumento do débito cardíaco de pelo menos 25%, aumentou de maneira proporcional o fluxo sangüíneo esplâncnico e femoral.

Os inibidores da fosfodiesterase III, olprinone, milrinona e amrinone aumentaram o fluxo sangüíneo sistêmico e esplâncnico em graus diferentes. Determinações seriadas dos gradientes de pCO_2 entre a mucosa gástrica e o sangue arterial após a cirurgia cardíaca demonstraram que nem dobutamina ou ranitidina, nem a combinação de ambas alteram esse padrão após cirurgia cardíaca.[24-26]

Padrões hormonais e metabólicos peri-operatórios

Existe uma clara interação entre as respostas inflamatória e endócrina após cirurgia cardíaca, o que parece ser dependente da duração tanto do procedimento cirúrgico total como do tempo de circulação extracorpórea. Nos pacientes com tempos operatórios menores, as concentrações sangüíneas pós-operatórias de cortisol, hormônio adrenocorticotrófico e β-endorfina foram

significativamente mais elevados que nos pacientes com maior tempo operatório. Ao mesmo tempo, as concentrações séricas das citocinas pró-inflamatórias interleucina-6, interleucina-1 e fator de necrose tumoral-α não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. As concentrações do hormônio adrenocorticotrófico e do cortisol tiveram correlação positiva com as concentrações sangüíneas de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-α em um grupo de pacientes com maior tempo operatório.

Também as concentrações de hormônio de crescimento, insulina, glicose, lactato, glutamato, aspartato e ácidos graxos livres aumentam após a cirurgia cardíaca, enquanto as concentrações de triiodotironina total estavam reduzidas. Tem sido demonstrado que a hiperglicemia pós-operatória constitui fator preditor independente de complicações infecciosas imediatas em pacientes diabéticos submetidos a cirurgia coronária, mas, ao mesmo tempo, tentar manter normoglicemia com insulina durante a circulação extracorpórea pode induzir hipoglicemia pós-operatória.[27,28]

Mecanismos de metabolismo cerebral alterado após cirurgia cardíaca

Embora a incidência de lesões neurológicas clinicamente aparentes pós-cirurgia cardíaca seja baixa, alterações neurológicas mais sutis podem ser demonstradas no pós-operatório imediato em até 50% dos pacientes expostos à circulação extracorpórea, com os mecanismos dessas alterações não estando plenamente esclarecidos. O aporte de oxigênio cerebral pode estar diminuído nas fases iniciais da circulação extracorpórea por causa da hemodiluição, mas estudos têm demonstrado que o equilíbrio energético cerebral permanece dentro de intervalos seguros. Portanto, é provável que a resposta inflamatória e as alterações metabólicas associadas desempenhem um papel relevante da gênese dessas alterações neuropsicológicas. A enzima enolase neurônio-específica e a proteína S-100 têm sido utilizadas como marcadores para lesões cerebrais maiores. Em pacientes idosos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com uso de circulação extracorpórea, o aumento da enolase neurônio-específica após 24 horas de pós-operatório mostrou forte correlação com o grau de disfunção cognitiva na alta hospitalar, enquanto as concentrações da proteína S-100 estiveram significativamente correlacionadas à duração da circulação extracorpórea. Alguns estudos têm também demonstrado uma correlação entre a elevação da proteína S-100 com a disfunção neuropsicológica e o delírio pós-operatório.

O tipo de cirurgia realizada também tem um efeito sobre o resultado neurocognitivo após cirurgia cardíaca. Pacientes submetidos a troca valvar apresentaram maior declínio no desempenho cognitivo até seis meses após a cirurgia cardíaca, assim como maiores concentrações de enolase neurônio-específica, em comparação com os pacientes operados de revascularização miocárdica. Alterações peri-operatórias no balanço dos aminoácidos podem estar relacionadas ao delírio pós-cirurgia cardíaca. Baixos níveis de triptofano e uma razão aumentada entre as concentrações dos aminoácidos fenilalanina em relação à soma de isoleucina, leucina, valina, tirosina e triptofano foram preditores para o aparecimento do delírio pós-operatório. Essas combinações podem resultar em maior síntese cerebral de dopamina e norepinefrina. Em cultura de astrócitos corticais do cérebro, a concentração de glutamato extracelular aumentou, enquanto o conteúdo intracelular de glicogênio diminuiu, quando expostos à hipotermia profunda e ao reaquecimento. O efeito da hipotermia é atenuado quando os astrócitos estão expostos a condições de hiperóxia.[29,30]

Trocas gasosas pulmonares e disfunção respiratória pós-operatória

A cirurgia de revascularização miocárdica convencional está associada ao aparecimento de disfunção pulmonar pós-operatória, e a resposta inflamatória devido ao uso da circulação extracorpórea tem sido considerada uma das principais causas. No entanto, estudos recentes constataram grau semelhante de disfunção pulmonar, avaliada pelo gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, em pacientes operados com e sem circulação extracorpórea, apesar de concentrações mais elevadas de elastase (um marcador da inflamação sistêmica) no grupo da circulação extracorpórea. A circulação extracorpórea pode, ainda, estar associada a um modesto aumento de liberação de endotelina 1 (potente vasoconstritor endógeno) na circulação pulmonar. Há uma correlação significativa entre o aumento da endotelina-1 e a resistência vascular pulmonar. A hipoxemia observada em pacientes após cirurgia cardíaca pode ser atribuída a uma maior resistência à difusão de oxigênio do que ao aumento do *shunt*.[31-33]

Alteração do metabolismo e função renal e os efeitos de agentes

Graus variáveis de disfunção renal (em geral, transitória) são freqüentemente observados em pacientes após cirurgia cardíaca. A circulação extracorpórea pode induzir aumento do fluxo urinário, no *clearance* osmolar e na fração de excreção de sódio e potássio. A proporção da concentração plasmática e urinária de 6-ceto prostaglandina F1 para tromboxano B2 aumenta de maneira acentuada, refletindo liberação sistêmica e renal de prostaglandinas vasodilatadoras.

A hemodinâmica e a função renal não são influenciadas pelo uso crônico de inibidores da enzima conversora da angiotensina.[34,35]

Efeitos de hipovolemia e transfusões após cirurgia cardíaca

Hipovolemia está associada com o aumento da morbidade e mortalidade peri-operatória. A maioria dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca exibe, no pós-operatório, déficits de volume sangüíneo, em comparação ao volume sangüíneo pré-operatório, apesar do balanço positivo de líquidos. Estes déficits podem estar associados a disfunções cardiovasculares e hiperlactatemia. No entanto, a transfusão peri-operatória de glóbulos vermelhos pode ser prejudicial.

Concentrações plasmáticas da proteína bactericida de aumento da permeabilidade (um marcador de ativação de leucócitos) apresentaram maior aumento proporcional ao número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos e foram superiores em relação a pacientes sem transfusões. As concentrações de interleucina-6 também foram mais elevadas em pacientes que receberam transfusões.[36]

Relevância clínica

A realização da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea induz alterações importantes no fluxo sangüíneo sistêmico e regional e no metabolismo e promove a ativação das cascatas inflamatórias, gerando as interações entre os sistemas imunológicos e endócrinos, que são, pelo menos em parte, dependentes da duração do procedimento cirúrgico. Agentes vasoativos comumente usados não parecem induzir alterações metabólicas mais profundas que aquelas que ocorrem espontaneamente após a cirurgia cardíaca. Alterações hormonais e alguns dos efeitos hemodinâmicos resultantes podem ser atenuados por diferentes abordagens, como a dose e o tipo de analgesia e a sedação empregada na anestesia, o uso da normotermia, o controle dos níveis de glicemia e as estratégias de reaquecimento. Algumas dessas intervenções parecem ter impacto significativo sobre o desempenho pós-operatório dos pacientes. Novas técnicas cirúrgicas que evitem a circulação extracorpórea ou atenuem as alterações induzidas podem ter efeitos benéficos mais eficientes para redução das complicações e melhora adicional dos resultados operatórios.

Estratégias antiinflamatórias

As estratégias para limitar a resposta inflamatória à CEC podem contribuir para reduzir as disfunções de órgãos e conseqüentemente reduzir morbidade e mortalidade cirúrgica.

Corticosteróides

Corticosteróides são potentes agentes inflamatórios que, administrados antes do início da CEC, podem inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. A administração pré-operatória de metilprednisolona na dose de 30 mg/kg demonstrou redução do acúmulo de fluidos pós-CEC e melhora da função pulmonar, com redução dos níveis de mediadores inflamatórios. Esses efeitos antiinflamatórios incluem também redução da produção de prostaglandinas, diminuição da expressão de moléculas de adesão e de fagocitose de neutrófilos. Há também redução de liberação de troponina I, sugerindo que os corticosteróides podem melhorar a lesão cardíaca associada à CEC.

O momento ideal de administração do corticosteróide é crítico, já que os estudos mostram que o uso do corticosteróide no perfusato ou dado imediatamente antes da cirurgia tem pouco impacto na mudança dos resultados. O efeito fisiológico dos corticosteróides resulta da capacidade de controlar o padrão de síntese de proteínas.[37,38]

Filtro de leucócitos

Como já visto, a ativação dos leucócitos e sua mobilização para os tecidos lesados são passos críticos no processo da inflamação. Neutrófilos ativados podem exercer efeitos deletérios no organismo, indiretamente pela liberação de mediadores inflamatórios e diretamente pelo dano às células endoteliais com as enzimas proteolíticas (elastase e mieloperoxidase), agentes oxidantes e outras substâncias tóxicas dos grânulos intracelulares. Em cirurgia cardíaca, tem sido demonstrada correlação entre concentração plasmática de elastase após a CEC e disfunção respiratória pós-operatória. Na lesão pulmonar induzida pela CEC, os neutrófilos parecem exercer um papel importante. Após a administração de protamina, a contagem de neutrófilos na artéria pulmonar excede aquela encontrada no sangue sistêmico, sugerindo que os neutrófilos são "seqüestrados" nos pulmões. Em vista do papel exercido pelos leucócitos no processo inflamatório, sua remoção com uso de filtros tem sido usada como estratégia antiinflamatória em cirurgia cardíaca. Os filtros de leucócitos têm sido inseridos principalmente na linha arterial, mas também são usados na linha venosa e nos sistemas de aspiradores. Em alguns estudos, os filtros foram capazes de reduzir a leucocitose pós-operatória, mas houve pouca evidência de redução de mediadores inflamatórios; entretanto, houve melhora da função respiratória. Apesar desses resultados, o uso de filtros ainda permanece limitado, aguardando novas evidências de benefícios.[39]

Aprotinina

A aprotinina (um inibidor não-específico da serina-protease) tem sido extensamente utilizada em cirurgia cardíaca devido a sua eficiência em reduzir sangramento pós-operatório. Também tem sido demonstrada sua capacidade de limitar a intensidade da resposta inflamatória sistêmica, pela inibição de ativação de neutrófilos,

tanto em crianças como em adultos. A aprotinina forma complexos reversíveis com os sítios ativos de plasmina, calicreína e tripsina, contribuindo para inibir a atividade dessas proteases, assim como da elastase e da trombina. Também tem sido demonstrada a capacidade de limitar a ativação de leucócitos e plaquetas induzidos pela CEC. A inibição das proteases fibrinolíticas diminui a formação dos produtos de degradação da fibrina, que são, por sua vez, também pró-inflamatórios.[39] Tem sido questionada a implicação com aumento de complicações peri-operatórias e mortalidade.

Ultrafiltração

Apesar dos esforços para minimizar o volume do perfusato e otimizar as estratégias da CEC, crianças e neonatos ainda mostram excessivo acúmulo de fluidos durante as cirurgias com CEC. O uso da hemofiltração durante ou imediatamente após a CEC (ultrafiltração modificada) diminui a hemodiluição e o conteúdo de água corpórea, melhora a função cardíaca e pulmonar, com redução do tempo de ventilação mecânica pós-operatória. A ultrafiltração modificada tem sido demonstrada remover as citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e TNF-α da circulação sistêmica.[40]

Circuitos especiais

Várias estratégias têm sido usadas para modificar a superfície do circuito da CEC, para torná-la mais biocompatível e atenuar a resposta inflamatória sistêmica. Circuitos com heparina ligada mostram capacidade de atenuar a ativação do complemento induzida pelo cloreto de polivinila (material utilizado na confecção dos tubos do circuito da CEC), síntese de quimiocinas, expressão de marcadores de superfície de leucócitos CD11b e degranulação de plaquetas e neutrófilos. Outros estudos mostraram também que os circuitos com heparina ligada têm capacidade de reduzir a síntese de leucotrieno B_4, prostaglandina E_2 e tromboxano B_2. Outro agente modificador de superfície do circuito extracorpóreo, o poli-2-metoxietilacrilato, usado para revestir os tubos, resultou em redução da ativação do complemento e produção de IL-6, assim como melhora da função pulmonar. Comparado com circuitos ligados a heparina, o poli-2-metoxietilacrilato foi associado com melhor preservação das plaquetas e menores níveis de IL-6 e IL-8, mas não da ativação do complemento.[41]

Agentes farmacológicos

Pesquisas com estratégias farmacológicas para atenuar a resposta inflamatória sistêmica também são promissoras. O uso de anticorpos anti-C5 humano foi seguro, sendo um inibidor efetivo da ativação patológica do complemento em pacientes submetidos a CEC. A inibição de C5 atenuou significativamente a lesão miocárdica pós-operatória, os déficits cognitivos e a perda sangüínea.

O fator nuclear κB (NF-κB) é o principal fator de transcrição controlando a expressão dos genes inflamatórios. No seu estado inativo, o NF-κB é encontrado no citoplasma de diversas células somáticas, incluindo o endotélio. Quando estimulado por uma variedade de agentes, incluindo citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores da inflamação, o NF-κB se transloca para o núcleo, onde inicia o processo de regulação e transcrição de genes inflamatórios, incluindo citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e óxido-nítrico-sintase. Muitas dessas proteínas são ativadoras da NF-ÎB e, então, instala-se um mecanismo de retroalimentação que pode resultar em excessiva resposta inflamatória. A inibição do NF-κB pode limitar a resposta inflamatória patológica, e esta tem sido uma área de investigação muito ativa atualmente. Estudos em animais sugerem que corticosteróides podem inibir o NF-κB e diminuir a produção de moléculas de adesão e ativação de leucócitos.[40]

Finalmente, vários avanços sobre o mecanismo da resposta inflamatória induzida pela CEC têm sido feitos nos últimos anos, mas a maior parte das complexas interações entre todos esses componentes ainda permanece incógnita. Fica claro que a iniciação dessa resposta inflamatória, cuja intensidade muitas vezes é imprevisível, induz a um significativo risco de aumento das complicações operatórias, com disfunção de órgãos e, também, ao aparecimento da síndrome vasoplégica, com aumento da morbidade e mortalidade cirúrgica.

Sem dúvida, um melhor conhecimento dessa complexa e intrincada rede de ativações pode contribuir para otimizar as estratégias terapêuticas. Metas futuras incluem a intervenção sobre a ativação das vias inflamatórias, mas preservando os mecanismos de defesa e de homeostasia. Como a resposta inflamatória é multifatorial, terapias combinadas, como intervenções farmacológicas aliadas a modificações de técnicas e dos circuitos, podem constituir estratégias mais eficientes para redução das complicações e melhora dos resultados operatórios.

Resumo

A introdução da circulação extracorpórea foi um dos grandes avanços na área da cardiologia, pois permitiu o desenvolvimento de inúmeras cirurgias; no entanto, o uso desse circuitos é normalmente acompanhado por uma série de alterações metabólicas e inflamatórias, que podem influenciar em maior ou menor grau o desfecho desses procedimentos. O contato direto existente entre o sangue

e as superfícies não endotelizadas do circuito desencadeia um poderoso estímulo de produção, liberação e circulação de grande número de substâncias vasoativas e citotóxicas, que afetam todos os órgãos e tecidos do corpo. Outros fatores inerentes à CEC, como tempo de isquemia tecidual e reperfusão, estresse mecânico gerado pelo fluxo não fisiológico, hipotermia, períodos de hipotensão, hemodiluição com anemia relativa, neutralização de heparina com protamina e uso de derivados sangüíneos, atuam no sentido de potencializar esses efeitos.

A resposta inflamatória, cujo principal efetor é o neutrófilo, é caracterizada pela ativação do complemento e da cascata de coagulação, liberação de endotoxinas, ativação de leucócitos e plaquetas, ativação endotelial com expressão das moléculas de adesão leucocitária, produção de citocinas, espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, derivados do ácido araquidônico e enzimas proteolíticas. Essa ativação resulta em aumento da permeabilidade capilar e extravazamento de líquidos, podendo conduzir a disfunção de órgãos. Essa resposta, denominada SIRS, pode apresentar variadas formas de intensidade e manifestações, na maioria das vezes leves e bem toleradas pelo organismo, mas ocasionalmente graves, acarretando a chamada síndrome vasoplégica. Algumas estratégias antiinflamatórias, como corticosteróides, filtro de leucócitos, aprotinina e circuitos especiais, vêm sendo utilizadas para reduzir essa resposta e as disfunções de órgãos e, conseqüentemente, a morbidade e a mortalidade cirúrgicas.

Bibliografia

1. Hessel EA II, Edmunds LH Jr. Extracorporeal circulation: Perfusion systems. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr (eds.). Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill, 2003; 317-38.
2. Gomes WJ, Buffolo E. Circulação extracorpórea na revascularização do miocárdio: fundamentos para o cardiologista clínico. In: Armaganijan D, Castro I, Simão AF, Sobral Filho D (eds.). Programa de Atualização em Cardiologia. Artmed/Panamericana Porto Alegre, 2005; 29-54.
3. Gomes WJ, Silas MG, Palma JH, Teles CA, Branco JNR, Carvalho ACC, Buffolo E. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998; 39:619-23.
4. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:942-3.
5. Souza MHL. O papel do perfusionista na segurança da circulação extracorpórea. Rev Latinoamer Tec Extracorp 2005; 12:1-8. Disponível em: http://perfline.com/revista/volume12/v12n4/trabajo_v12n4_4.pdf
6. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? J Card Surg 2004; 19(6):481-8.
7. Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. Int J Surg 2005; 3:129-40.
8. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, et al. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998; 66(1):56-9.
9. Menasche P, Edmunds LH Jr. Extracorporeal circulation: the inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr (eds.). Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill 2003; 349-60.
10. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. Perfusion 2006; 21:225-8.
11. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. Curr Opin Anaesthesiol 2000; 13(1):27-34.
12. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, et al. Ativação de citocina (fator de necrose tumoral-α) e resposta clínica induzida pela circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 1996; 11(3):188-200.
13. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J Cardio-thorac Surg 2002; 21(2):232-44.
14. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Ann Torac Surg 2006; 81(6):S2347-S2354.
15. Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. Rev Bras Cir Cardiovasc 2001; 16(4):376-87.
16. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2003; 75(2):S715-S720.
17. Edmunds Jr LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998; 66(5):S12-S16.
18. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, et al. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1999; 68(3):1107-15.
19. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. Perfusion 2004; 19:S5-S12.
20. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11(3):355-66.
21. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J. Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. Br J Anaesth 2000; 84:571-7.
22. Parviainen I, Rantala A, Ruokonen E, Tenhunen J, Takala J. Angiotensin converting enzyme inhibition has no effect on blood pressure and splanchnic perfusion after cardiac surgery. J Crit Care 1998; 13:73-80.
23. Souza MHL, Elias DO. Resposta inflamatória sistêmica à circulação extracorpórea. In: Souza MHL, Elias DO (eds.). Fundamentos da circulação extracorpórea. Rio de Janeiro: Alfa Rio 1999; 374-91.
24. Ensinger H, Rantala A, Vogt J, et al. Effect of dobutamine on splanchnic carbohydrate metabolism and amino acid balance after cardiac surgery. Anesthesiology 1999; 91:1587-95.
25. Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, Yoshimura N. Effects of the phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on hepatosplanchnic oxygen metabolism. Crit Care Med 2000; 28:743-8.
26. Gomes WJ, Erlichman MR, Batista-Filho ML, et al. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23(2):165-9.
27. Rumelin A, Nietgen G, Pirlich M, et al. Postoperative pattern of various hormonal and metabolic variables: a pilot study in patients without complications following cardiac surgery. Curr Med Res Opin 1999; 15:339-48.
28. Roth-Isigkeit A, Dibbelt L, Schmucker P, Seyfarth M. The immune-endocrine interaction varies with the duration of the inflammatory process in cardiac surgery patients. J Neuroendocrinol 2000; 12:546-52.
29. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. Stroke 2000; 31:645-50.
30. Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznickl P, et al. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13:544-8.

31. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. Ann Thorac Surg 2000; 69:140-5.
32. Antonelli M, Letizia C, Tritapepe L, et al. Extracorporeal circulation does not induce intra-alveolar release of Endothelin-1, but only a modest overproduction in pulmonary circulation. J Cardiovasc Surg 1999; 40:487-94.
33. Guizilini S, Gomes WJ, Faresin SM, Bolzan DW, Buffolol E, Carvalho AC, DePaola AAV. Influence of pleurotomy on pulmonary function after off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2007.
34. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR. Chronic angiotensin converting inhibition does not influence renal hemodynamic and function during cardiac surgery. Can J Anaesth 1999; 46:626-34.
35. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. J Surg Res 1999; 85:185-99.
36. Fransen E, Maessen J, Dentener M, et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. Chest 1999; 116:1233-9.
37. Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, et al. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. Chest 2005; 128:2677-87.
38. Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, et al. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. Rev Bras Cir Cardiovasc 1999; 14(3):254-68.
39. Asimakopoulos G, Gourlay T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. Perfusion 2003; 18:7-12.
40. Maharaj C, Laffey JG. New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2004; 17(1):35-48.
41. McBride WT, Elliott P. Advances in cardiopulmonary bypass circuitry. Curr Opin Anaesthesiol 2003; 16(1):27-31.

Capítulo 2

Uso Profilático de Antibióticos em Cirurgia

Renato Satovschi Grinbaum

Pontos-chave

- A profilaxia tem eficácia limitada na prevenção de infecção cirúrgica, e quando indicada deve ser iniciada no momento da indução anestésica.
- A profilaxia por mais de 24 horas não aumenta efetividade e eleva o risco de efeitos adversos graves e outras complicações.
- A profilaxia deve ser feita com antibióticos em geral não utilizados no tratamento das infecções pós-operatórias, como cefalotina, cefazolina ou cefuroxima.
- A infecção de sítio cirúrgico ocorre em 5% a 7% dos pacientes no pós-operatório; culturas de secreção drenada são de pouca utilidade no diagnóstico e orientação terapêutica.
- Antibióticos tópicos não devem ser utilizados na prevenção ou no tratamento de infecções cirúrgicas.
- A duração do tratamento da infecção de ferida deve ser curta, em média sete dias, e o da mediastinite, mais prolongado.

Introdução

A prevenção da infecção de sítio cirúrgico (ISC) é composta de medidas muitas vezes complexas e de difícil aplicação prática, envolvendo múltiplos profissionais, atitudes diversas e mudanças de comportamento. Por esta razão, uma abordagem farmacológica da prevenção de ISC é bastante atrativa. O uso de um fármaco pode ser simples e prático para o cirurgião, embora este mesmo atrativo possa se tornar um risco se as demais atitudes de prevenção forem negligenciadas. A utilização de antimicrobianos acabou por se tornar uma medida corriqueira e utilizada com freqüência de modo inadequado, empírico, sem consonância com a literatura. Para se obter um efeito apropriado da profilaxia na prevenção da ISC, alguns conceitos devem ser estabelecidos previamente:

- Há princípios farmacodinâmicos e farmacocinéticos específicos que devem ser respeitados.[1]
- A escolha de antimicrobianos e sua indicação devem ser rigorosas e baseadas em literatura.[2,3]
- O conhecimento da microbiota local é imprescindível.
- A profilaxia visa a prevenção de ISC e não possui eficácia comprovada na prevenção de pneumonia, infecção do trato urinário, infecção de cateteres e drenos.
- A eficácia da profilaxia antimicrobiana é limitada. Isso leva a dois pontos: em primeiro lugar, a utilização de profilaxia não substitui as demais medidas de prevenção e alteração no modo de prescrição, e não está justificada em caso de prevenção inadequada. Em segundo lugar, a eficácia ou a ineficácia de um esquema profilático não é perceptível na prática diária. É necessário vigilância sistemática e observação de grande número de casos para se avaliar a real eficácia do esquema. Portanto, nenhum caso individual de ISC ou mesmo taxas elevadas podem ser justificadas ou controladas com profilaxia, a não ser que tenha sido feita avaliação metodologicamente rigorosa.[4]

Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos da profilaxia

De todos os tópicos deste capítulo, o mais importante é a discussão dos parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos. Uma vez compreendidos, a discus-

são das indicações e esquemas posológicos torna-se muito mais simples. É importante frisar que a eficácia da profilaxia depende diretamente do modo de sua administração.

Características dos antimicrobianos

A farmacocinética e a farmacodinâmica apresentam conceitos que são de grande valor no momento da discussão de esquemas profiláticos. No que concerne a farmacocinética, o pico sérico máximo, a meia-vida sérica e tecidual, e a distribuição tecidual dos antimicrobianos são essenciais. Por exemplo, a meia-vida tecidual deve ser analisada quando da avaliação do intervalo de doses no intra-operatório, como será discutido adiante. Outro aspecto de relevância é a concentração no tecido-alvo. Este ponto é pouco estudado em profilaxia. Admite-se que o antimicrobiano deve estar bem concentrado não necessariamente no tecido manipulado, mas naquele considerado a fonte dos microrganismos. Especificando, em cirurgias limpas, o antimicrobiano deve se concentrar na pele, de forma a diminuir a contagem bacteriana nesta.

Início da antibioticoprofilaxia

Um dos mais importantes princípios da prescrição de profilaxia antimicrobiana é o momento em que a primeira dose é iniciada. Antimicrobiano iniciado incorretamente pode comprometer a sua eficácia, independente da dose ou duração do esquema.

A contaminação da ferida operatória ocorre quando há exposição de órgãos e tecidos internos. Portanto é importante ressaltar que o antimicrobiano deve estar presente nos tecidos manipulados no momento em que há exposição aos microrganismos. Em teoria, antimicrobiano prescrito previamente à cirurgia ou iniciado após a contaminação da ferida não teria utilidade.

Alguns estudos demonstram este princípio. Na década de 1960, Burke, em modelo animal, demonstrou eficácia do antimicrobiano quando infundido ao mesmo tempo que a inoculação de bactérias.[5] Em estudo clínico de grande amplitude, Classen et al. demonstraram que profilaxia iniciada antes de duas horas antes da incisão ou quatro ou mais horas após não mais possuía eficácia na prevenção de ISC (Figura 1).[6] Por esta razão, não há motivo algum para se iniciar o antimicrobiano fora do período preconizado.

Recomenda-se o início da profilaxia no momento da indução anestésica,[30] o que garante o pico da concentração do antimicrobiano no momento em que há exposição dos tecidos. Profilaxia iniciada três ou mais horas após o início da intervenção é ineficaz, independente da duração do uso.

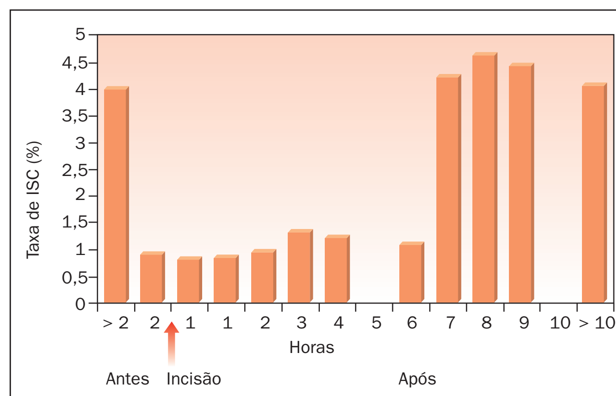


Figura 1. Tempo adequado e ideal para a administração da profilaxia em relação à incisão cirúrgica.
Figura adaptada de Classen et al.[6]

A dose do antimicrobiano a ser utilizada é a habitual. Não há evidência em literatura de que a primeira dose do antimicrobiano deva ser superior às doses convencionais, a não ser em pacientes com peso igual ou superior a 80 kg. Apesar disto, empiricamente diversos serviços adotam esta medida.

Repetição intra-operatória

Do ponto de vista farmacocinético, um parâmetro importante é a concentração tecidual do antimicrobiano. Esta concentração depende de diversos fatores, desde a ligação protéica até a excreção renal.[1] Além disto, durante a operação, devido ao traumatismo, ocorrem diversas alterações hemodinâmicas locais no sítio operatório. Por esta razão, o antimicrobiano pode ainda estar presente no soro, mas não nos tecidos manipulados. Por esta razão, a dinâmica da concentração tecidual dos antimicrobianos é diferente daquela observada no soro, e, pelo menos em teoria, esta concentração deve ser preservada o mais alta possível. Em importante estudo, Bergamini e Polk, assim como DiPiro et al., descreveram um declínio rápido nas concentrações teciduais após a incisão cirúrgica.[7-9] Recomendações baseadas em estudos aplicando esta metodologia sugerem a administração de uma nova dose do antimicrobiano em períodos fixos ou em caso de perda maciça de sangue. Estes princípios definidos são baseados em conhecimentos experimentais ou *in vivo*. Um único estudo clínico mostra aumento de taxas de ISC em pacientes submetidos a cirurgias longas (> 3 horas), quando a cefazolina não foi repetida três horas após a primeira dose.[10] Portanto, estes dados devem ser encarados como preliminares. Não há evidência clínica concreta de que a repetição em intervalos curtos ou a infusão contínua de antimicrobianos sejam mais eficazes que o modo tra-

dicional de administração. No entanto, por prudência, achamos sensata a recomendação de espaçamento menor pela presença destes princípios teóricos iniciais.

Estes mesmos questionamentos não são válidos para outras classes de antimicrobianos. Para estes, é possível que as doses habituais dos antimicrobianos possam ser recomendadas.

Duração da profilaxia antimicrobiana

Após o encerramento da operação, a contaminação do sítio operatório é rara, embora não impossível. A lógica da profilaxia tem como regra a redução do inóculo que atinge a ferida operatória e os tecidos envolvidos. O inóculo considerado infectante é aquele igual ou superior a 10^5 UFC/ml. No período pós-operatório, este inóculo, na maioria das situações, não é mais possível. Portanto, em teoria, doses adicionais de antimicrobianos não seriam indicadas. DiPiro et al. resumiram já em 1986 extensa literatura que respalda a prática da dose única de antimicrobianos.[11] Sistematicamente, estudos vêm mostrando a ausência de justificativa para o uso prolongado de antimicrobianos profiláticos. Literatura corroborando esta idéia hoje é abundante, inclusive em cirurgias cardíacas.[12-15] Mesmo que haja eficácia, o potencial benefício da administração prolongada de profilaxia será certamente obscurecido pelo desenvolvimento de efeitos adversos e colonização por microbiota resistente. Em especial em cirurgias de maior complexidade, em pacientes de maior risco, a profilaxia prolongada não tem se mostrado benéfica. Ao contrário, são exatamente estes pacientes que permanecerão mais tempo com dispositivos invasivos e, conseqüentemente, infecções como a pneumonia causadas por microrganismos resistentes estarão facilitadas. Este é o caso das cirurgias cardíacas. A freqüência de pneumonia pós-operatória é habitualmente maior que a da infecção da ferida. A antibioticoprofilaxia não previne a pneumonia, existem outras medidas específicas eficazes. No entanto, naqueles em uso prolongado de profilaxia, há maior probabilidade de a pneumonia ser causada por bactéria resistente, de difícil tratamento. Em importante estudo, Harbarth et al. mostraram que um dos principais fatores de risco para aquisição de infecção causada por bactérias resistentes foi a profilaxia prolongada, sem que tivesse sido observado nenhum benefício adicional.[16] Niederhauser et al.[17] observaram que pacientes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca não se beneficiaram com prolongamento de tempo de profilaxia. Eles compararam dois grupos de pacientes de alto risco que utilizaram balão intra-aórtico por tempo prolongado. Em um dos grupos, a profilaxia foi realizada com cefazolina por 24 horas, no outro grupo, além da cefazolina, foram adicionados vancomicina por cinco dias e ticarcilina-clavulanato até a retirada do balão. Este estudo é uma forte evidência a favor da profilaxia curta, mesmo em pacientes complicados.

Os resultados destes estudos são suficientes para concluirmos que para a maior parte dos procedimentos em que a profilaxia é indicada, doses de antimicrobianos no pós-operatório são desnecessárias e indesejadas.[18,31] Dados similares foram mostrados para cirurgia cardíaca em crianças.[32] Algumas exceções são dignas de nota. Por exemplo, operações em que baixos inóculos bacterianos são suficientes para o desenvolvimento de ISC merecem administração de antimicrobianos por um período total de 48 a 72 horas. É o caso do implante de próteses de grande porte.

Uso tópico de antimicrobianos

O uso tópico de antimicrobianos parece atrativo pela sua mínima toxicidade sistêmica e alta concentração local. Este uso pode ser feito por meio de infusão de soluções, irrigação, ou aplicação de pérolas impregnadas. No entanto, a eficácia deste procedimento é controversa,[28] e, dependendo do modo de administração, as concentrações locais podem ser irregulares, teoricamente propiciando maior chance de desenvolvimento de resistência. Em especial o uso combinado de antibiótico sistêmico e tópico não parece ser superior ao uso de antimicrobianos sistêmicos isoladamente e, por esta razão, não existe indicação para esta associação.[19] Os estudos clínicos disponíveis são insuficientes, uma vez que os tamanhos amostrais são uniformemente reduzidos. Em conseqüência, os resultados obtidos são controversos. Por estas razões, não há dados disponíveis em literatura hoje que respaldem o uso rotineiro de profilaxia tópica.

Escolha do antimicrobiano

Cefalosporinas

As cefalosporinas de primeira e ocasionalmente de segunda geração são os antimicrobianos mais adequados para a profilaxia cirúrgica. Em primeiro lugar, são antimicrobianos que, se usados de maneira correta, raramente serão indicados como primeira escolha para a maior parte das infecções. Além disto, são pouco tóxicos, não tão caros e com ampla literatura respaldando seu uso. Seus maiores inconvenientes são a possibilidade de desenvolvimento de anafilaxia e diarréia, esta última mais freqüente após profilaxia cirúrgica.[20,21] Mas o principal evento indesejado é seu potencial estímulo à produção de β-lactamases e o desenvolvimento de resistência a múltiplos antimicrobianos.[18]

Com ação anti-estafilocócica

Em nosso meio, estão disponíveis três cefalosporinas com ação sobre a microbiota da pele (estafilococos, estreptococos e alguns bacilos Gram-negativos), principais causadores de ISC em operações limpas ou potencialmente contaminadas. São elas a cefalotina e a cefazolina, de primeira geração, e a cefuroxima, de segunda.

A cefazolina e a cefuroxima podem ser usadas quase indistintamente. Embora muito utilizada em nosso meio, fora do Brasil a cefalotina quase não é usada em profilaxia. A principal razão são suas características farmacológicas, que exigem repetição a cada hora no intra-operatório.

Terceira geração

Embora a prescrição destes antimicrobianos mostre eficácia profilática, seu uso não possui nenhuma justificativa racional.[22,23] Sua ação anti-estafilocócica é boa, mas sua eficácia em literatura não é superior às cefalosporinas de primeira e segunda geração. Jones et al. compararam cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração e não detectaram eficácia adicional em cefalosporinas de maior espectro.[24] Em caso de possível contaminação por Gram-negativos, outras opções de igual eficácia estão disponíveis. Por fim, as cefalosporinas são amplamente utilizadas no tratamento de diversas infecções pós-operatórias. O desenvolvimento de resistência a esta classe de antimicrobianos tão útil tem, na prática, repercussões graves e possivelmente irreversíveis.

Glicopeptídeos

A vancomicina é um antimicrobiano com excelente ação contra cocos Gram-positivos. Apesar de seu espectro, a sua potência é menor que a dos β-lactâmicos, quando comparados patógenos igualmente sensíveis. Os estudos clínicos não são definitivos, e mostram resultados conflitantes.[25,26] Cabe lembrar que a vancomicina é a primeira linha no tratamento das infecções pós-operatórias, e um dos princípios básicos da profilaxia é poupar uso de antimicrobianos que serão utilizados na terapêutica destes pacientes.

A toxicidade da vancomicina é quase sempre dose-dependente, e por isto não é de grande preocupação em profilaxia cirúrgica. No entanto, em hospitais americanos, o enterococo resistente à vancomicina é problema de saúde pública. Estas bactérias são freqüentes causadoras de ISC após cirurgia de trato digestivo. O surgimento de resistência nos hospitais americanos está diretamente ligado ao uso de vancomicina, especialmente em profilaxia.[27] O *S. aureus* com sensibilidade intermediária aos glicopeptídeos, ou mesmo resistente, é motivo de grande preocupação. Por esta razão, o uso de vancomicina em profilaxia deve ser restrito ao máximo, uma vez que não é possível aboli-lo por completo. Normas recentes procuram orientar os hospitais a reduzir o consumo de vancomicina, especialmente em profilaxia.

A vancomicina está indicada em caso de hipersensibilidade do tipo imediato à penicilina, substituindo a cefazolina ou a cefuroxima. Uma outra indicação, mais questionável, depende da presença de todos os seguintes fatores conjuntamente: tempo de internação prolongado, reoperação precoce, uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, hospital com alto índice de resistência de *S. aureus* à oxacilina e uso de implante de grande porte, como as próteses ortopédicas, especialmente as de quadril. Não há justificativa para o uso de glicopeptídeos em profilaxia rotineira ou quaisquer outras situações, inclusive a presença maciça de MARSA em uma dada instituição.[80] Nesta situação, redução do tempo de internação pré-operatório e instituição de outras medidas de prevenção são consideradas medidas mais apropriadas.

Em caso de indicação, a dose preconizada de vancomicina é de 15 mg/kg, seguida de dose adicional de 7 mg/kg para cada 6 horas de operação.[36]

Riscos da profilaxia

Para concluir, não seria correto deixar de citar os potenciais riscos da profilaxia. A administração de um antimicrobiano não é desprovida de riscos, embora muitos cirurgiões desconheçam ou não levem em consideração estes potenciais danos. Os prejuízos causados pelos antimicrobianos podem ser divididos em três tipos:

- Prejuízos individuais. O paciente pode desenvolver reações adversas dos antimicrobianos. Na maioria dos casos, estes efeitos são dose-dependente e não se manifestam quando a profilaxia é realizada corretamente. No entanto, as reações de hipersensibilidade não são dose-dependente, apesar de infreqüentes. A diarréia, potencialmente letal, pode ser dose-dependente, apesar de haver relato de casos graves e até óbito após uso breve de cefalosporinas.[21] Além dos efeitos adversos, há alteração da microbiota do paciente, e há possibilidade de desenvolvimento de infecção causada por patógeno multirresistente, como já discutido. Há também mudança de colonização de espécie e gênero de microrganismos.
- Prejuízos “ecológicos”. Ao contrário do raciocínio reinante, o tratamento de um paciente deve levar em conta os riscos para o ambiente e para outros pacientes. No caso do uso de profilaxia, o uso de antimicrobianos pode estar associado a um aumento do nível de resistência de toda a instituição, podendo haver transmissão de bactérias re-

sistentes para pacientes que não fizeram uso dos antibióticos.

- Prejuízos institucionais. O uso de antibióticos profiláticos é oneroso, e só será custo-benefício se utilizada alternativa barata por períodos curtos. Caso contrário, os potenciais benefícios serão suplantados pelos riscos já citados e por gastos diretos e indiretos desnecessários.

Resumo das recomendações

Os principais conceitos da profilaxia estão resumidos nas Tabelas I e II.

Tratamento das infecções pós-operatórias

Os princípios do tratamento da infecção da ferida operatória são:

- Diagnóstico criterioso. Evitar tratamento porque o paciente tem "fatores de risco", secreção serossanguinolenta ou discreta hiperemia. Mesmo pacientes com febre deverão sofrer investigação para determinar se a origem da febre é infecciosa ou não, e caso seja, a topografia deve ser buscada. Tratar paciente sem infecção com alto grau de suspeita significa expô-lo a antibióticos muitas vezes tóxicos e caros injustificadamente.

Tabela I. Parâmetros para profilaxia cirúrgica

Parâmetro	Recomendação	Comentário
Objetivo da profilaxia	Prevenção da infecção de sítio cirúrgico.	Não previne outras infecções. Eficácia limitada, portanto não substitui outras medidas e nem diminui risco em caso de quebra de técnica.
Início da profilaxia	Deve ser realizado aproximadamente 1 hora antes do início da cirurgia, ou na indução anestésica (Categoria A, I).	Profilaxia iniciada há mais do que duas horas antes ou três horas após a incisão não possui eficácia demonstrada. Em procedimentos obstétricos, a dose do antimicrobiano pode ser administrada após o clampeamento do cordão. Profilaxia em trauma obedece normas diferentes.
Escolha do antimicrobiano	Deve ser pouco tóxico, e não deve ser aquele utilizado para tratamento de infecções hospitalares graves (Categoria B, III).	As cefalosporinas de primeira ou segunda geração são, na maioria das situações, as que melhor se encaixam neste contexto.
Dose inicial do antimicrobiano	Deve ser a dose tradicional do antimicrobiano (Categoria C, III).	Para pacientes com peso > 80 kg a primeira dose poderá ser o dobro da convencional.
Doses adicionais no intra-operatório	Devem ser realizadas em caso de perda maciça de sangue, ou quando a duração do procedimento se prolonga (Categoria B, II).	Repetição intra-operatória em uma freqüência maior do que em outras situações de uso do mesmo antimicrobiano é recomendada.
Duração da profilaxia	Na maioria das situações não deve exceder o período intra-operatório (Categoria A, I).	Mesmo em situações de risco ou em contaminações acidentais, o prolongamento da profilaxia não está associado a um melhor resultado clínico. Exceção em procedimentos selecionados, em que não há consenso em literatura, como implante de prótese e cirurgia cardíaca. Duração superior a 48 horas é considerada inapropriada.
Duração da profilaxia em caso de manutenção de sondas, cateteres, cânulas e drenos	Não recomendada (Categoria A, II).	Profilaxia não eficaz nestas situações.

Tabela II. Antimicrobianos de escolha para profilaxia cirúrgica

Operação	Condição	Esquema	Duração da profilaxia
Cirurgias cardíaca, vascular e de tórax			
Cirurgia cardíaca ou torácica	Sem implante de prótese	Cefazolina ou cefuroxima	24 horas
	Com implante de prótese	Cefazolina ou cefuroxima	48 horas
Cirurgia vascular	Operação arterial acima de aorta abdominal	Cefazolina	Intra-operatório
	Operação arterial abaixo de aorta abdominal	Cefuroxima	48 horas
	Cirurgia venosa	Não indicada	

- Coletar culturas. Duas hemoculturas são importantes no paciente com febre. Culturas de secreção superficial têm baixo valor preditivo positivo, cerca de 20%, e com freqüência refletem colonização da pele. Portanto, não devem ser coletadas somente porque há secreção serossanguinolenta. Se a secreção é purulenta, a coleta deverá ser realizada perante antissepsia prévia com PVP-I, antecedendo início dos antimicrobianos. Mesmo assim, o valor preditivo positivo não passa dos 50% e seus resultados devem ser interpretados com cautela. No caso de reabordagem cirúrgica, é imprescindível a coleta de material no intra-operatório.
- Entrar com antibiótico apropriado para os riscos do paciente e flora local do hospital.
- Reajustar com culturas, procurando sempre diminuir o espectro da cobertura visando maior segurança do paciente. Se um paciente estiver melhorando e a cultura mostrar agente resistente ao esquema em uso, ela não deverá ser valorizada.
- Não usar antibióticos tópicos.
- Duração curta do tratamento. Nas feridas superficiais, 5 a 7 dias em média. Nas infecções mais complexas, como a mediastinite, o tratamento deve ser mais longo e acompanhado de limpeza cirúrgica.[29]

Nas Figuras 2 a 7 estão descritos, de forma esquemática, os princípios de tratamento das infecções pós-operatórias.

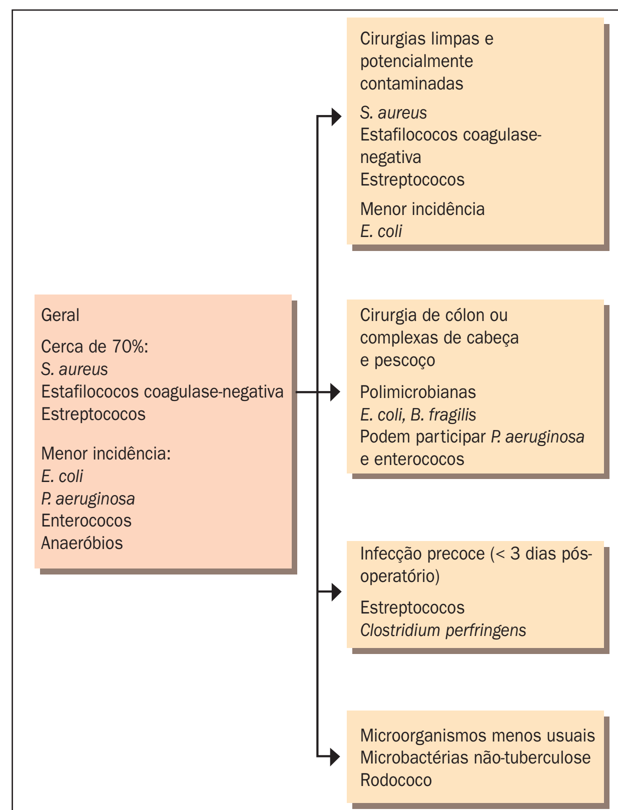


Figura 3. Etiologia da infecção de sítio cirúrgico.

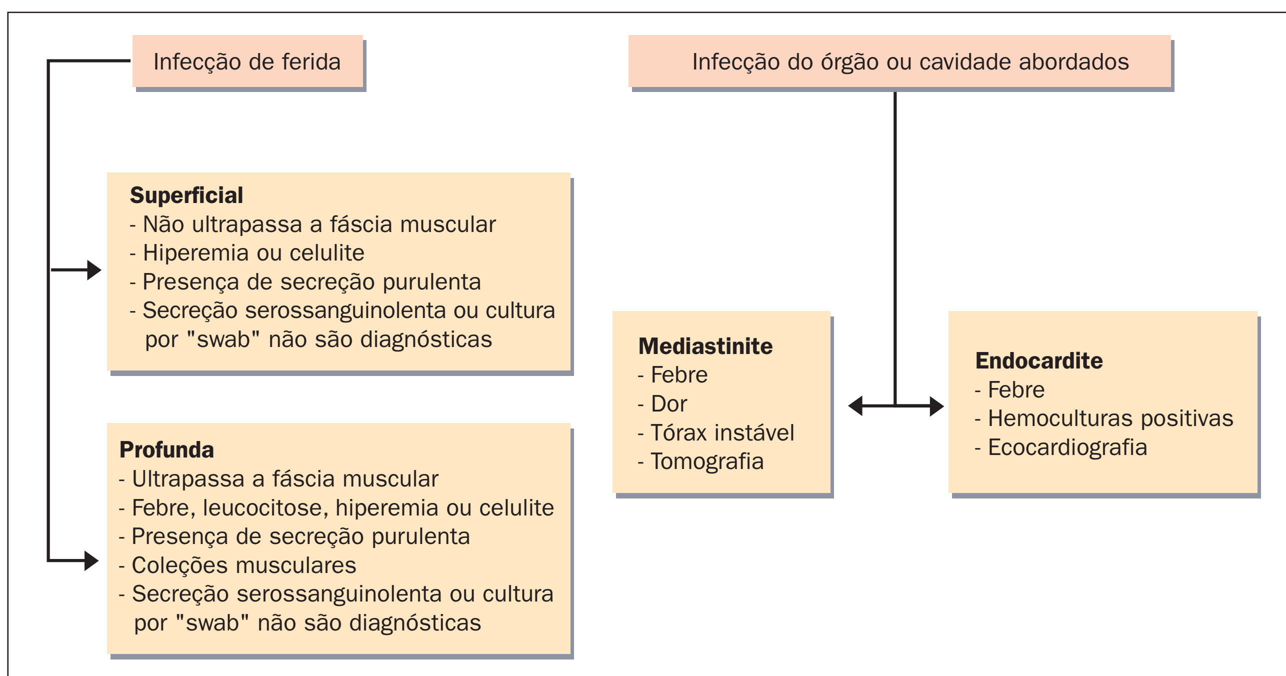


Figura 2. Classificação da infecção de sítio cirúrgico.

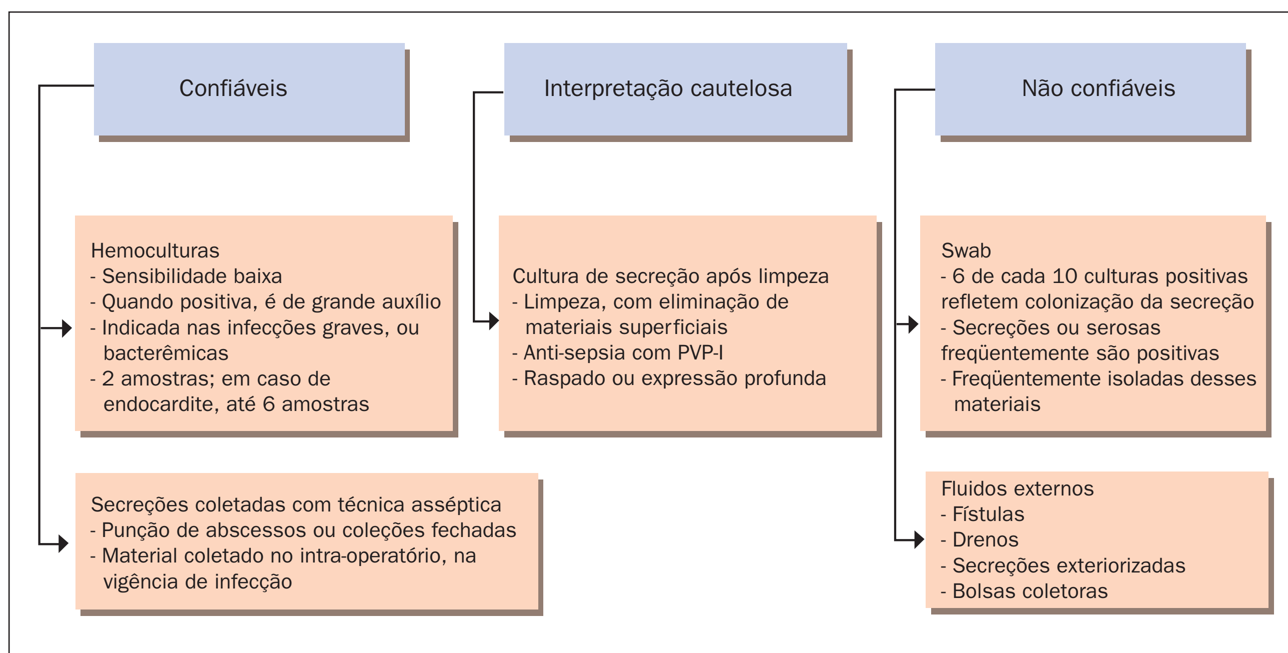


Figura 4. Valor e interpretação das culturas.

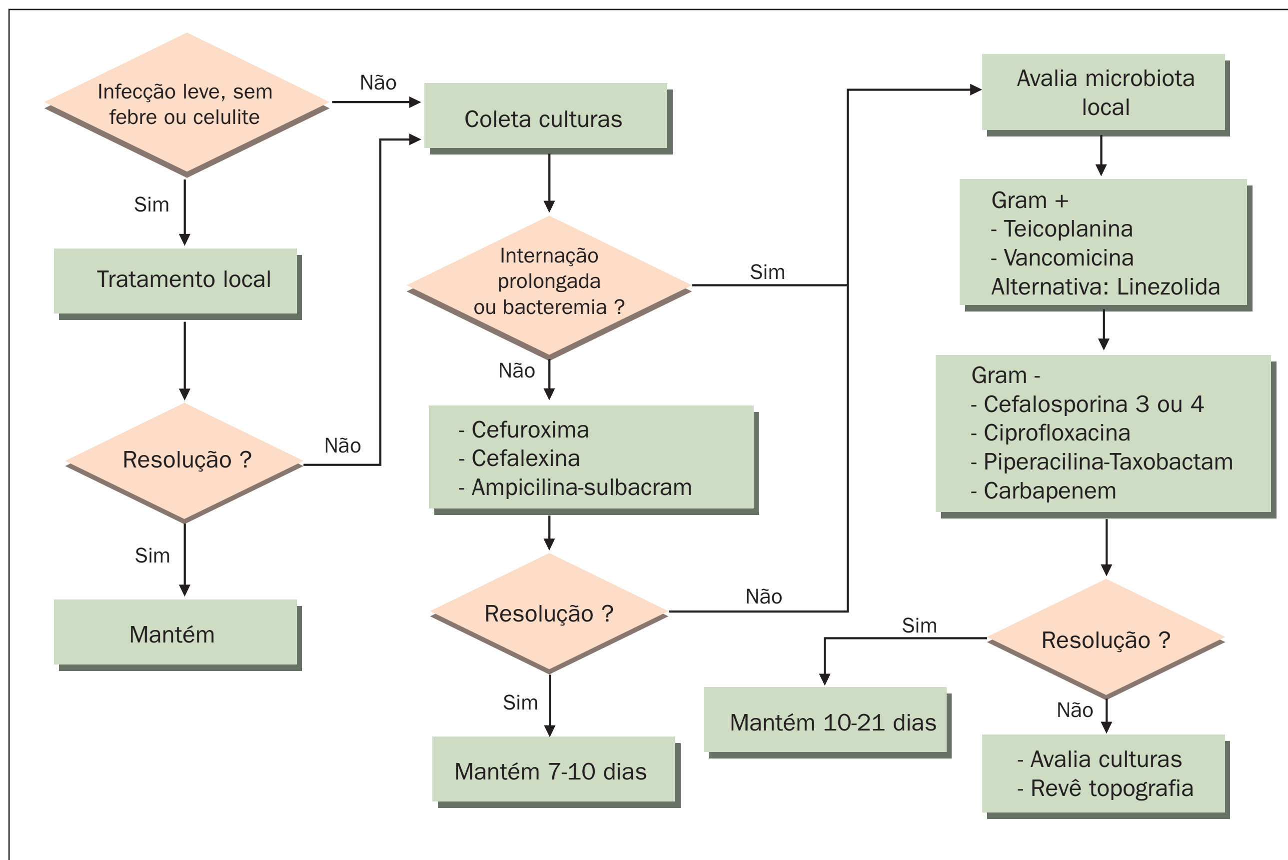


Figura 5. Tratamento da infecção superficial.

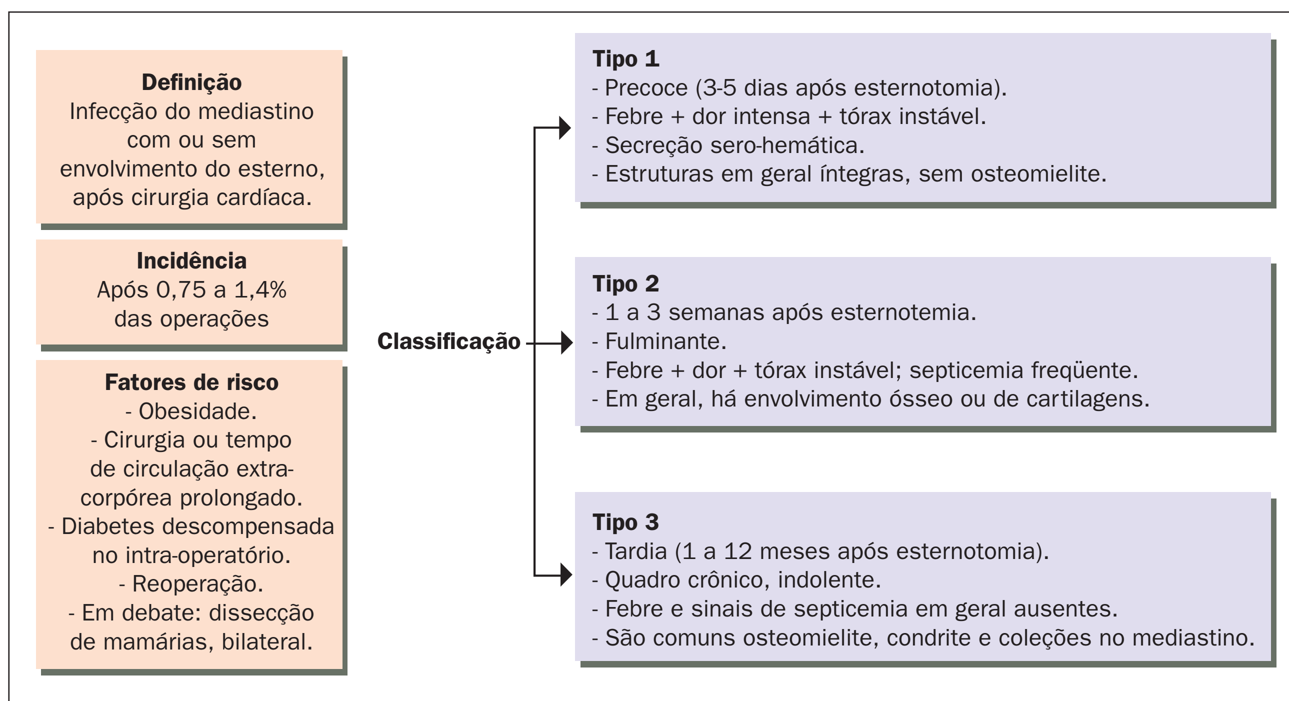


Figura 6. Classificação da mediastinite pós-operatória.

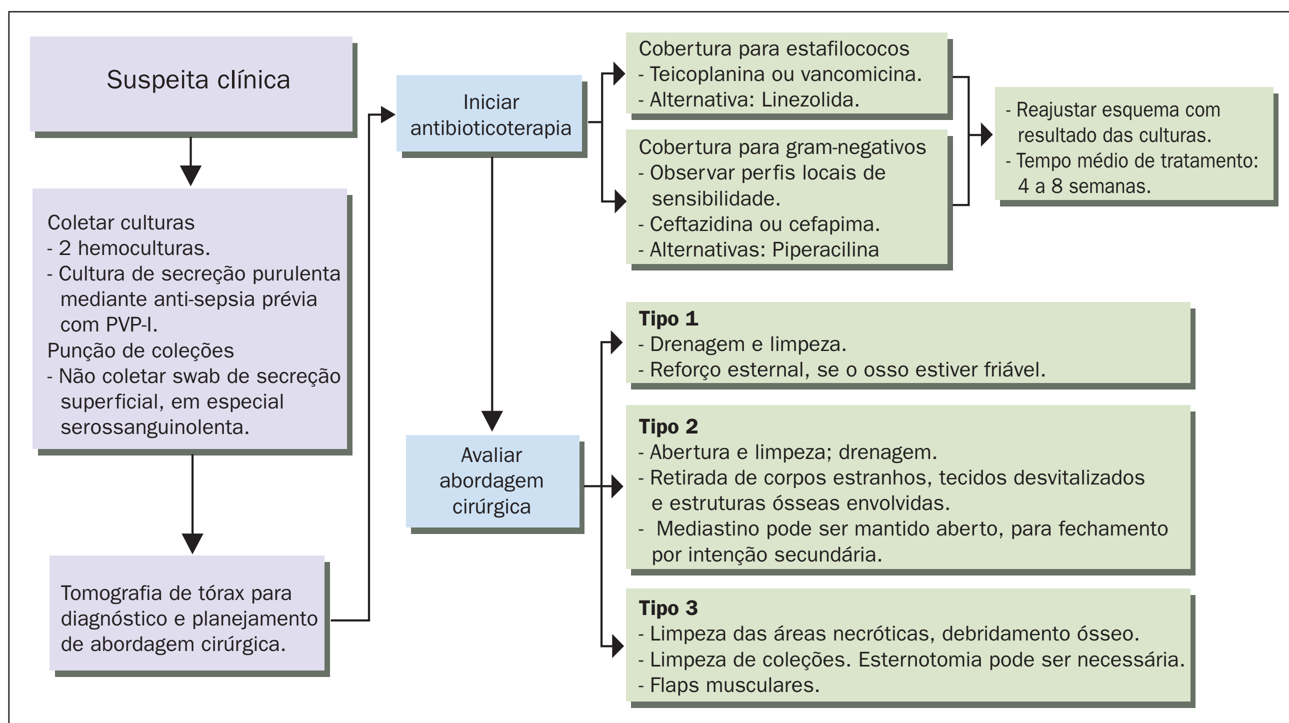


Figura 7. Tratamento da mediastinite pós-operatória.

Resumo

A prevenção da infecção de sítio cirúrgico é composta de medidas muitas vezes complexas e de difícil aplicação prática. Por esta razão, uma abordagem medicamentosa da prevenção de infecção de sítio cirúrgico é bastante atrativa. A profilaxia tem eficácia limitada na prevenção de infecção cirúrgica, e quando indicada deve ser iniciada no momento da indução anestésica. A infecção de sítio cirúrgico ocorre em 5% a 7% dos pacientes no pós-operatório e culturas de secreção drenada são de pouca utilidade no diagnóstico e na orientação terapêutica.

Um dos mais importantes princípios da prescrição de profilaxia antimicrobiana é o momento em que a primeira dose é iniciada. Antimicrobiano iniciado incorretamente pode comprometer a sua eficácia, independentemente da dose ou da duração do esquema. Por outro lado, a profilaxia por mais de 24 horas não aumenta a efetividade e eleva o risco de efeitos adversos graves e outras complicações. Os antibióticos utilizados como profilaxia são distintos dos que são utilizados em uma eventual infecção hospitalar pós-operatória.

A duração do tratamento da infecção pós-operatória é variável e deve ser curta nos casos de feridas e prolongada na mediastinite.

Bibliografia

1. Novelli A. Antimicrobial prophylaxis in surgery: the role of pharmacokinetics. J Chemother 1999;11(6):565-72.
2. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr., Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1994;18(3):422-7.
3. Polk HC Jr., Christmas AB. Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections. Am Surg 2000;66(2):105-11.
4. Sanderson PJ. Assessing the role of prophylactic antibiotics in clean surgery. J Hosp Infect 1999;42(1):7-9.
5. Burke JF. The effective period od preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. Surgery 1961;50(2):161-8.
6. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med 1992;326(5):281-6.
7. Bergamini TM, Polk HC Jr. Pharmacodynamics of antibiotic penetration of tissue and surgical prophylaxis. Surg Gynecol Obstet 1989;168(3):283-9.
8. DiPiro JT, Edmiston CE, Bohnen JM. Pharmacodynamics of antimicrobial therapy in surgery. Am J Surg 1996;171(6):615-22.
9. DiPiro JT, Vallner JJ, Bowden TA, Clark BA, Sisley JF. Intraoperative serum and tissue activity of cefazolin and cefoxitin. Arch Surg 1985;120(7):829-32.
10. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. Am Surg 1997;63(1):59-62.
11. DiPiro JT, Cheung RP, Bowden TA Jr., Mansberger JA. Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections. Am J Surg 1986;152(5):552-9.
12. Beam T, Raab T, Spooner J, Balderman S, Aldridge J, Bhayana J. Single-dose antimicrobial prophylaxis in open heart surgery. Eur J Clin Microbiol 1984;3(6):598-604.
13. Esposito S. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for any surgical procedure? J Chemother 1999;11(6):556-64.
14. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18(4):440-6.
15. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for coronary artery bypass surgery? An analysis of peri- and postoperative serum cefuroxime and vancomycin levels. J Hosp Infect 1997;37(3):237-47.
16. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 2000;101(25):2916-21.
17. Niederhauser U, Vogt M, Vogt P, Genoni M, Kunzli A, Turina MI. Cardiac surgery in a high-risk group of patients: is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114(2):162-8.
18. Nichols RL. Postoperative infections in the age of drug-resistant gram-positive bacteria. Am J Med 1998;104(5A):11S-16S.
19. Bergamini TM, Lamont PM, Cheadle WG, Polk HC Jr. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in experimental wound infection. Am J Surg 1984;147(6):753-6.
20. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992;15(4):573-81.
21. Block BS, Mercer LJ, Ismail MA, Moawad AH. Clostridium difficile-associated diarrhea follows perioperative prophylaxis with cefoxitin. Am J Obstet Gynecol 1985;153(8):835-8.
22. Meyer JM. Comparative study of ceftriaxone and cefuroxime for perioperative prophylaxis in orthopedic surgery. Am J Surg 1984;148(4A):27-9.
23. Neidhart P, Velebit V, Gunning K, Suter PM. A comparative study of cefamandole and ceftriaxone as prophylaxis in cardiac surgery. Infection 1990;18(2):101-4.
24. Jones RN, Wojeski W, Bakke J, Porter C, Searles M. Antibiotic prophylaxis of 1,036 patients undergoing elective surgical procedures. A prospective, randomized comparative trial of cefazolin, cefoxitin, and cefotaxime in a prepaid medical practice. Am J Surg 1987;153(4):341-6.
25. Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD. Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104(5):1423-34.
26. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19(4):234-9.
27. Kaplan AH, Gilligan PH, Facklam RR. Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. J Clin Microbiol 1988;26(6):1216-8.
28. Eklund AM. Prevention of sternal wound infections with locally administered gentamicin. APMIS 2007;115(9):1022-4.
29. Robicsek F. Postoperative sterno-mediastinitis. Am Surg 2000; 66(2):184-92.
30. Weber W, Marti W, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer A. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. Annals of Surgery 2008; 247(6):918-26.
31. MacLaren G, Yeoh SF, Spelman D. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. Heart 2008; 94(5):646.
32. Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, Fujita N. Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery. Critical Care Medicine 2007; 35(7):1763-8.

Capítulo 3

Síndrome de Baixo Débito Cardíaco e Assistência Circulatória Mecânica no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca

Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
Ludhmila Abrahão Hajjar
Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Pontos-chave

- A ocorrência de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode estar relacionada a diminuição na pré-carga ventricular esquerda, diminuição da contratilidade, taquicardias/bradicardias e aumento da pós-carga.
- Pacientes com baixo débito cardíaco persistente possuem risco aumentado de parada cardíaca, falências orgânicas, coagulação intravascular disseminada, sangramento gastrointestinal e alterações neurológicas.
- O diagnóstico clínico pode ser feito com base na presença de hipotensão arterial sistêmica associada a sinais de baixa perfusão tecidual: oligúria, cianose, extremidades frias, confusão mental.
- Imediatamente após a chegada dos pacientes à UTI deve ser realizado eletrocardiograma para avaliação do ritmo e da presença de isquemia e radiografia de tórax para verificar a posição do tubo endotraqueal, a presença de pneumotórax e hemotórax.
- A redução do débito cardíaco determina o aparecimento de mecanismos de compensação iniciais que incluem ativação do sistema nervoso simpático através de vasorregulação local e regulação hormonal e renal.
- Diminuição das pressões de enchimento, baixo índice cardíaco acompanhado de resistência vascular sistêmica normal, pequeno volume diastólico ventricular e função sistólica preservada demonstrada pelo ecocardiograma são indicativos de hipovolemia.
- Administrar líquidos para aumentar as pressões de enchimento atrial. Em pacientes com função ventricular normal se beneficiam de pressão capilar pulmonar em torno de 15 mmHg, na disfunção ventricular, é necessária pressão capilar pulmonar mais elevada, em torno de 20 mmHg.
- O hematócrito deve ser mantido em torno de 30% no pós-operatório imediato, entretanto transfusão sangüínea pode ser considerada em casos de instabilidade hemodinâmica ou isquemia miocárdica.
- A presença de taquicardia no pós-operatório pode ser sinal indireto de isquemia ou infarto miocárdico.
- O uso de β-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio para diminuir a freqüência cardíaca só é recomendado após adequada reposição volêmica.
- O uso de noradrenalina pode contribuir com a recuperação mais efetiva da pressão arterial em situações que não respondem a volume.
- Persistindo quadro de baixo débito cardíaco com pressão arterial sistêmica inadequada (PAM ≤ 80 mmHg), suporte com balão intra-aórtico pode ser requerido.
- A utilização de arginina-vasopresina agindo em receptores V_1 (vasomotores) e V_2 (renal) pode restaurar a pressão arterial em que há dificuldade de saída de circulação extracorpórea ou disfunção ventricular refratária.
- Os fármacos vasoativos devem ser utilizados como suporte hemodinâmico na presença de disfunção ventricular com sinais clínicos e laboratoriais de hipoperfusão.
- Os principais efeitos hemodinâmicos do T_3 estão relacionados a aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica em pacientes com disfunção ventricular importante.
- Tem sido demonstrado que a utilização de GIP pode determinar melhora do débito cardíaco após cirurgia cardíaca.

- O óxido nítrico é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina através da ação da enzima óxido nítrico sintetase, sendo transportado até seu local de ação. É um vasodilatador pulmonar seletivo com desprezível ação na resistência vascular sistêmica. Diminui a pré-carga do ventrículo direito, melhorando seu desempenho, mantendo adequada pressão de perfusão e prevenindo a isquemia.

Introdução

Baixo débito cardíaco pode ser definido como a incapacidade do coração em manter fluxo sangüíneo suficiente para atender a demanda metabólica tecidual. Clinicamente pode ser caracterizado por hipotensão arterial sistêmica sistólica (pressão sistólica < 90 mmHg) ou por valor 30 mmHg inferior aos níveis basais por um período de trinta minutos; alterações do nível de consciência, agitação, confusão e coma; diminuição da temperatura dos membros, cianose, livedo reticular e oligúria (diurese < 20 ml/ hora).

Quando a monitorização hemodinâmica encontra-se disponível, o diagnóstico é realizado por meio da combinação de hipotensão arterial sistêmica sistólica, aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio (> 5,5 ml/dl) e diminuição do índice cardíaco (< 2,2 l/min) na presença de elevada pressão capilar pulmonar (> 20 mmHg). Podem ocorrer respostas adaptativas individuais para as alterações da perfusão tecidual. Algumas vezes o diagnóstico de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca é dificultado pela sobreposição de sinais e sintomas resultantes de outras afecções. Extremidades frias e pele mosqueada podem ser resultado da hipotermia necessária para realização do procedimento cirúrgico. Diminuição da pressão arterial sistêmica pode ser manifestação inespecífica. Em algumas ocasiões, esta síndrome pode estar presente com pressão arterial sistêmica sistólica superior a 100 mmHg devido ao aumento da resistência vascular sistêmica (RVS > 1.500 dynas.sec.cm^{-5}). A manutenção de adequado débito cardíaco é o principal objetivo do manejo cardiovascular pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Parâmetros hemodinâmicos ideais neste período são índice cardíaco > 2,5 l/min/m^2, pressão de átrio esquerdo ou pressão capilar pulmonar abaixo de 20 mmHg, extremidades aquecidas, bem perfundidas com adequado volume urinário. Manifestações clínicas do baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca incluem extremidades frias, diminuição da pressão sistólica (PAS < 90 mmHg), diminuição do débito urinário (DU < 30 ml/h), baixo índice cardíaco (IC < 2,0 l/min/m^2), baixa saturação venosa mista (SvO_2 < 50%) e acidose. A confirmação diagnóstica pode ser feita por meio de achados clínicos, medidas hemodinâmicas e ecocardiografia à beira do leito. Em geral, a função miocárdica diminui nas primeiras horas após a cirurgia cardíaca, provavelmente devido às lesões por isquemia e reperfusão, ocorrendo na maioria dos casos retorno às condições basais em um período de 24 a 48 horas. Neste período, a utilização de inotrópicos pode ser benéfica na otimização do estado hemodinâmico. Agentes vasoativos utilizados no intraoperatório devem ser mantidos no período pós-operatório inicial, podendo ser retirados quando o débito cardíaco estiver adequado. Quando a função ventricular é diminuída, mecanismos adaptativos, estimulação autonômica ou aumento na produção de catecolaminas endógenas são utilizados para que ocorra compensação simultânea. Ocorre aumento da pré e da pós-carga secundário ao aumento da freqüência cardíaca, da contratilidade e do tônus arterial e venoso. Os fatores que determinam aumento do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica podem também determinar aumento do consumo de oxigênio no miocárdio promovendo isquemia ou depressão miocárdica. Alguns estudos têm relatado o aparecimento de isquemia assintomática em pacientes no pós-operatório de revascularização do miocárdio. Pacientes que evoluem com taquicardia, extremidades frias e oligúria necessitam intervenção precoce e avaliação contínua. Quando os mecanismos compensatórios são exauridos, manifestações clínicas mais intensas de baixo débito cardíaco tornam-se mais evidentes. As principais manifestações clínicas do baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca são: diminuição da perfusão periférica, extremidades frias e pálidas, diminuição da oxigenação, congestão pulmonar, diminuição da perfusão renal, oligúria e acidose metabólica.

Etiologia e diagnóstico

A ocorrência de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode estar relacionada a:

- Diminuição na pré-carga ventricular esquerda: hipovolemia (resultante de sangramento); vasodilatação durante aquecimento, uso de vasodilatadores, opióides e benzodiazepínicos; tamponamento cardíaco; utilização de ventilação com pressão positiva; disfunção do ventrículo direito por infarto e/ou hipertensão pulmonar; pneumotórax hipertensivo.
- Diminuição da contratilidade: baixa fração de ejeção prévia a cirurgia; isquemia ou infarto miocárdico em razão da má proteção miocárdica no intra-operatório; revascularização miocárdica incompleta; problemas com os enxertos venosos e arteriais; hipóxia, hipercarbia e acidose.
- Taquicardias/bradicardias: taquicardia com diminuição do tempo de enchimento cardíaco; bradicardia; arritmia atrial com perda da contração atrial; arritmias ventriculares.

- Aumento da pós-carga: vasoconstrição; hipervolemia; disfunção diastólica após utilização de parada circulatória total; síndromes associadas com instabilidade cardiovascular e hipotensão arterial sistêmica.

Diagnóstico

Pacientes com baixo débito cardíaco persistente possuem risco aumentado para parada cardíaca, falências orgânicas, coagulação intravascular disseminada, sangramento gastrointestinal e alterações neurológicas. O diagnóstico clínico pode ser feito baseado na presença de hipotensão arterial sistêmica associada a sinais de baixa perfusão tecidual: oligúria, cianose, extremidades frias, confusão mental. O quadro clínico acompanhado da monitorização hemodinâmica e dos exames complementares são importantes para a confirmação de baixo débito cardíaco e para elucidação do diagnóstico etiológico. Em algumas situações, o ecocardiograma torácico ou transesofágico é de fundamental importância para a confirmação do diagnóstico. Imediatamente após a chegada dos pacientes a UTI, deve ser realizado eletrocardiograma para avaliação do ritmo e da presença de isquemia; radiografia de tórax para verificar a posição do tubo endotraqueal, presença de pneumotórax e hemotórax. Observar, também, freqüência cardíaca, pressão arterial sistêmica, débito urinário, pressão venosa central e saturação venosa de oxigênio. A utilização do cateter de Swan Ganz para verificação do débito cardíaco é considerada como padrão-ouro para avaliação circulatória de pacientes graves em muitas instituições. A verificação do débito cardíaco pela técnica de termodiluição é bastante útil no diagnóstico diferencial das diferentes causas de inadequada perfusão tecidual (Tabela I).

Diminuição da pressão arterial sistêmica (pressão sistólica < 90 mmHg), do índice cardíaco (IC < 2,2 $l/min/m^2$), presença de elevada pressão capilar pulmonar (PCP > 20 mmHg), aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio $d(a\text{-}v)O_2 > 5,5\ ml^{-1}.dl^{-1}$) acompanhado de diminuição do trabalho ventricular esquerdo são indicativos de baixo débito cardíaco. Alguns estudos com autópsias demonstram que o choque cardiogênico está associado a perda de 40% do miocárdio ventricular. Parece que a ocorrência de choque cardiogênico por infarto seletivo do ventrículo direito é mais rara. O infarto do ventrículo direito determina diminuição da complacência diastólica e disfunção sistólica deste ventrículo, resultando em estado dependente de volume, ao contrário do infarto de ventrículo esquerdo, que determina estado dependente de pressão. Em algumas situações clínicas, pode ocorrer inicialmente áreas de reoganização miocárdica que podem associar-se a outras áreas infartadas já compensadas, favorecendo o aparecimento de choque cardiogênico. A perda de componentes funcionais do coração (valva, parede livre, septo interventricular) devido a isquemia aguda e/ou necrose pode resultar em choque cardiogênico ou contribuir para o aparecimento da disfunção ventricular secundária ao choque. Várias entidades clínicas podem ser responsáveis pelas alterações agudas da função ventricular. A redução do débito cardíaco determina o aparecimento de mecanismos de compensação iniciais que incluem ativação do sistema nervoso simpático, por meio de vasorregulação local, regulação hormonal e renal. A ativação do sistema nervoso simpático é desencadeada por barorreceptores e quimiorreceptores que aumentam a freqüência cardíaca, promovem vasoconstrição venosa e arterial, aumentam a contratilidade miocárdica e removem líquido para o compartimento vascular. O sistema renina-angiotensina é ativado por diminuição da pressão de perfusão renal e estimulação simpática dos nervos renais. O aumento de angiotensina II determina vasoconstrição periférica e aumento de aldosterona. O aumento do débito cardíaco requer manutenção de adequada freqüência cardíaca e ritmo cardíaco, aumento de inotrópicos, diminuição da pré-carga ou a combinação destes. Especial consideração deve ser dada a pacientes com hipertensão arterial crônica e hipertrofia ventricular esquerda no sentido de manutenção de adequada pré-carga ventricular, elevada pressão de enchimento e manutenção do ritmo sinusal. Há diminuição da complacência diastólica e limitação do volume sistólico nestes casos, fazendo com que o débito cardíaco dependa diretamente da freqüência cardíaca. Obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo pode determinar baixo débito cardíaco refratário a inotrópicos. Rápida infusão de volume, uso racional de β-bloqueadores de curta duração ou associação de vasopressores podem ser úteis para corrigir a hipotensão e promover adequada perfusão tecidual. As causas mais comuns de baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca são hipovolemia, disfunção miocárdica esquerda ou direita, hipertensão pulmonar e tamponamento cardíaco.

Tabela I. Dados hemodinâmicos

Dados hemodinâmicos	PVC	DC	PCP
Hipovolemia	↓	↓	↓
Falência cardíaca	↑	↓	↑
↓ RVS	N/↓	N/↑	↓
↑ RVP	↑	↓	↑

PVC: pressão venosa central; DC: débito cardíaco; PCP: pressão capilar pulmonar; RVS: resistência vascular sistêmica; RVP: resistência vascular pulmonar.

Hipovolemia

Diminuição das pressões de enchimento, baixo índice cardíaco acompanhado de resistência vascular sis-

têmica normal, pequeno volume diastólico ventricular e função sistólica preservada demonstrada pelo ecocardiograma são indicativos de hipovolemia. As prováveis causas de hipovolemia no pós-operatório de cirurgia cardíaca podem estar relacionadas a perda de sangue ou líquidos do leito vascular, vasodilatação secundária a importante alteração da relação continente conteúdo, determinando diminuição relativa do volume sangüíneo global. Hemorragia é uma das causas mais comuns de hipovolemia no perioperatório. A perda de sangue neste período decorre principalmente por problemas relacionados a técnica cirúrgica, tempo de CEC e por alterações da coagulação prévias ou conseqüentes a cirurgia. Inicialmente, há tentativa de compensação deste estado hipovolêmico pela liberação de catecolaminas que determinam aumento do tônus venoso com conseqüente manutenção do enchimento ventricular. Posteriormente, se não ocorrer reparação da causa do sangramento, haverá hipovolemia progressiva que determinará acentuada diminuição do volume sistólico ventricular. Nesta fase mecanismos de adaptação podem determinar vasoconstrição periférica, aumento da freqüência cardíaca e da contratilidade miocárdica. Poliúria devido ao uso indiscriminado de diuréticos e hiperglicemia é um evento comum neste período.

Vasodilatação

A grande liberação de catecolaminas que ocorre no ato cirúrgico, especialmente com CEC, pode determinar vasoconstrição sistêmica. A utilização de agentes anestésicos pode determinar inibição do tônus simpático causando vasodilatação periférica. O aumento da capacitância venosa durante o aquecimento pode levar à diminuição do enchimento vascular e do débito cardíaco. Pacientes com baixo débito cardíaco por hipovolemia encontram-se agitados, hipotérmicos, sudoréicos e oligúricos. As pressões atriais direita e esquerda encontram-se diminuídas.

Tamponamento cardíaco

O aumento da pressão pericárdica secundária ao acúmulo de líquidos no espaço pericárdico resulta em tamponamento cardíaco. Esta complicação é caracterizada por elevação da pressão venosa central, limitação progressiva do enchimento diastólico ventricular, redução do volume sistólico e do débito cardíaco. Todos os pacientes que se encontram no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca apresentam algum grau de derrame pericárdico visualizado na ecocardiografia. O dreno mediastinal, colocado adequadamente, permite avaliação contínua da quantidade de líquido drenado. Diminuição súbita da drenagem sangüínea do saco pericárdico nas primeiras horas pós-cirurgia cardíaca associada a aumento da pressão venosa central, oligúria e aumento da área cardíaca avaliada pela radiografia de tórax são altamente sugestivos de tamponamento cardíaco. Abafamento das bulhas cardíacas e pulso paradoxal podem ser mascarados pela ventilação mecânica. Em algumas situações, ocorre acúmulo assimétrico de sangue e coágulos no espaço pericárdico causando tamponamento isolado das câmaras cardíacas. Em pacientes com evolução crônica, pode haver retenção de líquido com acúmulo na região pericárdica. A ecocardiografia transtorácica ou transesofágica é extremamente importante para confirmar o diagnóstico de derrame pericárdico e avaliar o significado hemodinâmico desta coleção. Colapso diastólico do átrio direito e do ventrículo direito verificado pela ecocardiografia é indicativo de significante tamponamento cardíaco necessitando tratamento urgente.

Falência miocárdica

A disfunção ventricular que ocorre no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode acometer cada ventrículo isoladamente, ou se iniciar como disfunção biventricular. Quando as pressões de enchimento ventricular esquerdo e direito encontram-se dentro da normalidade e a resistência vascular sistêmica é normal, a causa mais freqüente de baixo débito cardíaco é bradicardia. Em pacientes com evolução crônica, pode haver retenção de líquidos com acúmulo na região pericárdica.

Disfunção ventricular esquerda

A disfunção ventricular esquerda que ocorre no pós-operatório de cirurgia cardíaca é caracterizada pela desproporção entre baixa pressão venosa central e elevada pressão capilar pulmonar, baixo índice cardíaco e elevada resistência vascular sistêmica. Os principais sinais de disfunção esquerda são: ↑ da pressão de átrio esquerdo; sinais de congestão pulmonar,↓ PaO_2; ↑ $PaCO_2$ ↓ PvO_2, oligúria, hipotensão, terceira bulha, pulsos periféricos diminuídos ou ausentes e acidose metabólica. A radiografia de tórax mostra aumento da área cardíaca, e o ecocardiograma revela ventrículo esquerdo dilatado com baixa contratilidade e múltiplas anormalidades da contração segmentar. As causas de disfunção ventricular esquerda podem ser: disfunção ventricular no pré-operatório; inadequada correção cirúrgica da lesão cardíaca; presença de defeitos residuais, inadequada proteção miocárdica; circulação extracorpórea prolongada; infarto agudo do miocárdio peri-operatório. Os objetivos do controle hemodinâmico de pacientes com disfunção ventricular esquerda no pós-operatório estão centrados no tratamento da hipotensão arterial, aumento do débito ventricular esquerdo e diminuição das pressões de enchimento es-

querdo e direito. Estes parâmetros estão inter-relacionados, e o tratamento pode requerer a titulação de potentes agentes intravenosos para suporte farmacológico da circulação e, em casos refratários, suporte mecânico com balão intra-aórtico, assistência ventricular mecânica e ventrículo artificial.

Disfunção ventricular direita

A disfunção ventricular direita pode resultar em diminuição de enchimento do ventrículo esquerdo. É caracterizada pela desproporção entre a elevação da pressão do átrio direito e a pressão capilar pulmonar. Em alguns casos, após cirurgia cardíaca, pacientes com disfunção ventricular direita importante apresentam pressão venosa central superior a 20 mmHg enquanto a pressão capilar pulmonar permanece inferior a 15 mmHg. Quando ocorre associação com disfunção ventricular esquerda, a diferença entre a pressão venosa central e a pressão capilar pulmonar não são suficientes para o diagnóstico. Nestes casos, o ecocardiograma é bastante útil na confirmação do diagnóstico. A disfunção ventricular direita pode ser secundária a diversas condições preexistentes: isquemia ou infarto ventricular direito, hipertensão pulmonar (valvopatia mitral, pós-transplante cardíaco) ou lesão mecânica (insuficiência tricúspide, *shunt* residual, ventriculotomia direita). O ventrículo direito pode apresentar acometimento primário em algumas situações: proteção miocárdica inadequada; tempo de isquemia prolongado; aumento de resistência vascular pulmonar, hipóxia, pneumotórax, acidose, administração de protamina, embolia pulmonar. Embolia pulmonar maciça é bastante rara após cirurgia cardíaca. Pode-se suspeitar quando ocorre súbita deterioração da oxigenação acompanhada de hipotensão arterial, taquicardia, alterações no eletrocardiograma e elevação da pressão atrial direita. A confirmação diagnóstica pode ser feita com angiografia, mas geralmente nestes casos pode ser dispensável. O ecocardiograma pode ser útil na elucidação diagnóstica. O tratamento consiste de imediata administração de heparina endovenosa ou embolectomia pulmonar de urgência em alguns casos. Embolia pulmonar que promove pequenas alterações hemodinâmicas (PAD < 15 mmHg, PAS > 90 mmHg, índice cardíaco > 2 $l/min/m^2$) pode ser tratada somente com anticoagulação. A utilização do filtro de veia cava inferior está indicada em casos de trombose de membros inferiores para prevenir os riscos de novos fenômenos embólicos. O controle hemodinâmico da disfunção ventricular direita após cirurgia cardíaca consiste em aumentar o fluxo sangüíneo para o ventrículo direito para manter adequada pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Administração de oxigênio é recomendável na tentativa de diminuição da pressão arterial pulmonar. A utilização do ecocardiograma e do cateter de Swan-Ganz é de fundamental importância na confirmação da disfunção ventricular direita.

Tratamento

Manter adequada ventilação e oxigenação

Tratar a isquemia com expansão volêmica associada à nitroglicerina endovenosa. Se ocorrer espasmo coronário, este deve ser tratado com expansão volêmica e bloqueador de canal de cálcio (diltiazem ou anlodipina). Administrar líquidos para aumentar as pressões de enchimento atrial (pressão capilar pulmonar de 18 a 20 mmHg). Pacientes com função ventricular normal se beneficiam de pressão capilar pulmonar em torno de 15 mmHg; na disfunção ventricular, é necessária pressão capilar pulmonar mais elevada, em torno de 20 mmHg. Administração de líquidos pode determinar discreto aumento das pressões de enchimento atrial devido ao aumento da permeabilidade capilar observada no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca. Nesta fase, ocorre também vasodilatação periférica devido ao reaquecimento, utilização de agentes vasodilatadores que atenuam o efeito da vasoconstrição periférica, melhorando o débito cardíaco. Aumento das pressões de enchimento sem concomitante aumento do débito cardíaco pode ser sugestiva de disfunção ventricular, sendo necessária a utilização de suporte inotrópico e vasodilatador. Elevação aguda da pré-carga pode predispor ao aumento da tensão da parede ventricular esquerda, aumento do edema intersticial pulmonar podendo determinar diminuição importante da contratilidade miocárdica, anormalidades na relação ventilação-perfusão e hipoxemia. O hematócrito deve ser mantido em torno de 30% no pós-operatório imediato; entretanto, transfusão sangüínea pode ser considerada em casos de instabilidade hemodinâmica ou isquemia miocárdica.

A freqüência cardíaca e o ritmo cardíaco devem ser estabilizados. A utilização de marca-passo atrioventricular pode ser benéfica para manter a freqüência cardíaca abaixo de 100 bpm, principalmente em ventrículos hipertróficos. Se necessário, agentes antiarrítmicos devem ser utilizados para tratar focos ectópicos ou para diminuir a resposta da fibrilação atrial. A contratilidade cardíaca deve ser melhorada com agentes inotrópicos. A utilização de agentes inotrópicos no período pós-operatório imediato aumenta a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica. Em algumas situações, o aumento da freqüência cardíaca pode promover aumento da demanda de oxigênio ao miocárdio. A presença de adequada ou elevada pressão arterial pode não ser sinal de débito cardíaco adequado. A pressão arterial sistêmica está diretamente relacionada ao débito cardíaco e à resistência vascular sistêmica (PA = DC X RVS). O aumento da resistência vascular sistêmica que

ocorre no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca pode promover elevações acentuadas da pressão arterial sistêmica, mesmo em situações em que o débito cardíaco é marginal. Nesta situação, a utilização de vasodilatadores determina melhora do débito cardíaco por diminuição da pós-carga ventricular para que não haja comprometimento do débito cardíaco. A presença de taquicardia no pós-operatório pode ser sinal indireto de isquemia ou infarto miocárdico. Em pacientes com cavidade pequena, ou hipovolêmicos, taquicardia sinusal representa um mecanismo compensatório, e não deve ser diminuída farmacologicamente. A mensuração do índice de volume sistólico é excelente forma de avaliação da função ventricular. Pacientes que apresentam hipertrofia ventricular importante ou disfunção distólica possuem ventrículos pouco complacentes, portanto não toleram taquicardia e hipovolemia. O uso de β-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio para diminuir a freqüência cardíaca só é recomendado após adequada reposição volêmica. Pacientes jovens submetidos à troca de valva aórtica com função ventricular esquerda preservada ou ventrículos hipertróficos que apresentam taquicardia acompanhada de elevado volume sistólico se beneficiam de β-bloqueadores de curta ação.

A manutenção de adequado débito cardíaco na vigência de resistência vascular diminuída e de pressão arterial sistêmica baixa pode ser indicativa de hipovolemia. A administração de volume reestabelece, na maioria dos casos, a pressão arterial a valores adequados. O uso de noradrenalina ou fenilefrina pode contribuir para recuperação mais efetiva da pressão arterial em situações que não respondem à volume. Por outro lado, se o débito cardíaco e a pressão arterial mantiverem-se diminuídos após o uso de agentes vasopressores, utiliza-se outros inotrópicos para melhorar a pressão de perfusão. Persistindo quadro de baixo débito cardíaco com pressão arterial sistêmica não adequada (PAM ≤ 80 mmHg), suporte com balão intra-aórtico pode ser requerido. Diminuição importante da pressão arterial sistêmica e da baixa resistência vascular sistêmica seguida de débito cardíaco satisfatório pode ocorrer em decorrência de falência autonômica. Atenção especial deve ser dispensada nas condições de uso de inibidores da enzima de conversão por bloquearem renina, amiodarona, α-bloqueadores e β-bloqueadores. A utilização de arginina vasopressina agindo em receptores V_1 (vasomotores) e V_2 (renal) na dose de 0,1 a 0,4 unidades/min pode restaurar a pressão arterial nestas condições quando há dificuldade de saída de circulação extracorpórea por disfunção ventricular refratária, tratamento com inotrópicos, inibidores da fosfodiesterase, vasodilatadores e balão intra-aórtico, que podem se beneficiar com uso de mecanismo de assistência ventricular.

Concomitante ao estudo das causas da disfunção cardíaca, procura-se outros fármacos, bem como monitorização mais adequada.

Fármacos simpatomiméticos catecolaminas e não-catecolaminas

Os fármacos vasoativos devem ser utilizados como suporte hemodinâmico na presença de disfunção ventricular com sinais clínicos e laboratoriais de hipoperfusão. A escolha do agente ideal depende do seu mecanismo de ação e das limitações para seu uso. O mecanismo de ação destes fármacos ocorre por meio da ativação de receptores localizados nos tecidos, havendo vários subtipos. A maioria destes agentes são catecolaminas, seus efeitos dependem da interação com receptores α-β adrenérgicos.

- α_1-receptores cardíacos: aumentam a contratilidade e diminuem a freqüência cardíaca;
- α_1-α_2-receptores: seu estímulo promove aumento na resistência sistêmica e pulmonar;
- β_1-receptores: seu estímulo resulta em aumento da contratilidade (inotropismo), da freqüência cardíaca (cronotropismo) e da condução (dromotropismo);
- β_2-receptores: seu estímulo resulta em vasodilatação periférica e brocodilatação.

Dopamina

É uma amina simpatomimética, precursora da epinefrina e da norepinefrina nos terminais nervosos e supra-renal, com efeitos sistêmicos e regionais mediados diretamente por meio de receptores dopaminérgicos, α_1 e β_1; ou por ação indireta, induzindo a liberação da norepinefrina armazenada nos terminais nervosos. É metabolizada pela MAO (monoamino oxidase) e pela COMT (catecol-O-metiltransferase).

Seus efeitos são dose-dependentes e não tem ação quando administrada por via oral. Em baixas concentrações (1,0-3,0 μ/kg), sua ação se faz em receptores dopaminérgicos de vasos renais, mesentéricos e coronários, levando à vasodilatação por ativação da adenilciclase com conseqüente aumento do AMPc celular. Este fato promove aumento do fluxo renal e da filtração glomerular, além da excreção de sódio. A dopamina está indicada nos casos de baixo débito cardíaco com comprometimento renal. Doses que variam de 5,0 a 7,0 μ/kg ativam receptores adrenérgicos β_1, promovendo efeito inotrópico positivo no coração, além da liberação de epinefrina no nível de terminações nervosas cardíacas. Há aumento da pressão sistólica e de pulso, com pouca ou nenhuma alteração da diastólica. A resistência periférica também não se altera. Em doses acima de 10 μ/kg promove a ativação de receptores α_1 adrenérgicos, com conseqüente vasoconstrição. Podem ocorrer arritmias, hipertensão, angina, vasoconstrição, cefaléia, náuseas e vômitos pela administração de dopamina. Quando há infusão prolongada, pode ser observada necrose isquêmica das extremidades dos dedos.

A dopamina deve ser evitada em pacientes que recebem inibidores de MAO ou que fazem uso de antidepressivos tricíclicos. Pode aumentar a condução AV na presença de fibrilação ou *flutter* atrial.

Dobutamina

É uma catecolamina sintética que difere estruturalmente da dopamina pela presença de anel aromático localizado no grupo amino. Trata-se de potente α e β-agonista, principalmente β_1. A dobutamina possui centro assimétrico, originando duas formas enantioméricas que estão presentes na mistura racêmica usada clinicamente, sendo o L-isômero potente α_1 agonista e pouco β-agonista, enquanto o D-isômero é potente β_1 e β_2-agonista e α_1-antagonista, sendo sua maior atividade β_1. Assim, pelas propriedades do D-isômero, não há alteração pressórica importante, pois este é dez vezes mais potente que o L-isômero. A dobutamina é metabolizada no fígado com ácido glucurônico; tem meia-vida de cerca de 2 minutos, devendo ser administrada em infusão contínua. Em dose de 2,5 a 20 μ/kg, aumenta a contratilidade e o débito cardíaco, sem alteração na resistência vascular periférica pelo provável equilíbrio entre a vasoconstrição e a vasodilatação mediada pelos α_1 e β_1 agonistas, respectivamente. Doses superiores a 20 μ-1 kg determinam efeito cronotrópico. O aumento do fluxo urinário e da excreção de sódio ocorre por aumento do débito cardíaco, pois não há estimulação dos receptores dopaminérgicos. Pacientes com doença coronária podem apresentar alterações no desempenho cardíaco quando utilizam dobutamina, pelo provável aumento de demanda e consumo de oxigênio. Deve ser usada quando o débito cardíaco é marginal e a RVS está discretamente elevada. Possui efeito sinérgico no débito cardíaco quando associado a inibidores da fosfodiesterase.

Epinefrina

Trata-se de catecolamina endógena, potente estimulador, α e β-agonista. Possui duas formas isométricas, L e D, sendo mais potente a forma L.

Sua metabolização é feita no fígado pela MAO e COMT. Não tem ação se administrada oralmente, e sua absorção, quando administrada no subcutâneo, é lenta pelo efeito vasoconstritor, sendo absorvida com mais rapidez via intramuscular. Quando inalada ou nebulizada, sua ação restringe-se ao trato respiratório, mas podem ocorrer reações sistêmicas, como arritmias, sobretudo se em altas doses. Seus efeitos sistêmicos são vários:

Cardiovascular: exerce sua ação principalmente em arteríolas e esfincteres pré-capilares, e pouco em veias e grandes artérias. É potente estimulador cardíaco, atuando sobretudo em receptores β_1 do miocárdio, dos tecidos de condução do estímulo e do marca-passo cardíaco. Como conseqüência, há aumento da freqüência cardíaca, do débito, da força contrátil e do consumo de oxigênio. O fluxo coronário encontra-se aumentado por ação direta e pela estimulação simpática. Inicialmente, ocorre aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e média. O aumento da pressão arterial acontece por aumento da força de contração ventricular (ação cronotrópica) e pela vasoconstrição vascular, especialmente na resistência pré-capilar de vasos da pele, mucosa e rins. Em baixas doses (até 1,0 μ/kg), pode ocorrer hipotensão arterial pela maior sensibilidade dos vasodilatadores β_2-receptores comparada aos vasoconstritores α-receptores. Este efeito pode ser mantido pelo uso de agentes α-bloqueadores.

Respiratório: importante broncodilatador por ação direta na musculatura lisa bronquial. Na asma, ocorre ainda inibição da resposta inflamatória mediada pelos mastócitos.

Renal: aumento da resistência vascular renal com diminuição do fluxo renal, excreção de sódio, potássio e cloro. Há ainda aumento da secreção de renina por ação direta da epinefrina dos β-receptores no aparelho justa-glomerular.

Sistema nervoso central: reações como medo, apreensão, inquietude, cefaléia e tremores parecem ser secundárias aos efeitos metabólicos periféricos e cardiorrespiratórios das catecolaminas, já que têm pouca penetração na barreira hematoencefálica. Em pacientes com mal de Parkinson, a administração de epinefrina aumenta a rigidez e os tremores, mas esse mecanismo é desconhecido.

Metabólico: hiperglicemia e aumento dos níveis de lactato, havendo predominantemente efeito de inibição da secreção de insulina. Há também aumento do potássio sérico.

Amplamente utilizada, a epinefrina é principalmente indicada em parada cardiorrespiratória, levando ao restabelecimento do ritmo cardíaco, reversão dos quadros de broncoespasmo e de reações anafiláticas, prolongamento de ação anestésica local e hemostasia tópica (diminuição de sangramento pelo efeito vasoconstritor local). A epinefrina pode causar reações como medo, tensão, ansiedade, palidez, tremores, fraqueza, cefaléia, inquietação, dificuldade respiratória e palpitações. Pelo aumento rápido dos níveis pressóricos, quando usada em altas doses, podem ocorrer acidentes cerebrais hemorrágicos, além de arritmias ventriculares e indução de dor em pacientes com angina. A utilização concomitante de fármacos inibidores da MAO prolonga sua ação pela diminuição de seu metabolismo.

Norepinefrina: é um neurotransmissor produzido e armazenado nas terminações nervosas pós-ganglionares adrenérgicas simpáticas, atuando principalmente em α-receptores e com baixa ação em receptores β_1. Difere da epinefrina pela ausência do grupo metil no radical amino, mas também possui uma forma D e uma L com pro-

priedades similares, sendo, no entanto, a forma L menos ativa. Não é efetiva quando administrada oralmente e pouco absorvida por via subcutânea. Metabolizada pela MAO e COMT, é encontrada em traços na urina, exceto em pacientes com feocromocitoma, quando as doses excretadas podem ser em torno de 15 mg/dia.

Quando comparada à epinefrina, nota-se que ambas são equipotentes com relação à estimulação de β_1-receptores, tendo pouca ação em β_2-receptores. Sua principal ação é no nível dos α-receptores, mas é menos potente que a epinefrina. Por causa de sua ação α-adrenérgica, promove aumento da resistência vascular e da pressão arterial sistêmica, levando à queda do débito cardíaco, embora, pela ação nos receptores β_1 no coração, promova também aumento da contratilidade miocárdica e, conseqüentemente, do débito. Há aumento do fluxo coronário, tanto pela vasodilatação coronária como pela elevação da pressão arterial. Não se observam alterações na resistência vascular pulmonar. Também há vasoconstrição nos territórios renal, cerebral, hepático e muscular esquelético. Possui ação em úteros gravídicos, aumentando a freqüência de contrações. Ao contrário da epinefrina, baixas doses, não causam vasodilatação e queda da pressão arterial.

A norepinefrina é indicada nos casos de hipotensão em choque de origem séptica ou cardiogênica, sendo reservada para manter a pressão arterial. As doses iniciais são de 0,025 a 0,1 µ/kg/min, também no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Observam-se os mesmos efeitos da epinefrina, embora em menor intensidade. Assim como com a epinefrina, especial atenção deve ser dada com relação ao tempo de infusão pela diminuição do fluxo em áreas vitais e ao local de administração deste fármaco, já que sua extravasão pode provocar necrose local. Assim como a adrenalina e o isoproterenol, a noradrenalina pode levar à taquicardia e arritmia ventricular. Está indicada quando há baixo débito cardíaco na ausência de taquicardia ou ectopias ventriculares. Pode ser alternativa para melhorar a freqüência cardíaca ou a responsividade atrial ao marca-passo após circulação extracórporea.

Fenilefrina

É um agente α puro que aumenta a resistência vascular sistêmica e pode causar diminuição reflexa da freqüência cardíaca. Promove acentuado aumento da póscarga podendo comprometer a função ventricular. Está indicada em pacientes com hipotensão arterial sistêmica secundária a baixa resistência vascular sistêmica. Pode também ser utilizada no tratamento da isquemia perioperatória com o objetivo de manter adequada pressão de perfusão enquanto a nitroglicerina é usada para reduzir a pré-carga. Em pacientes refratrários a utilização de fenilefrina, pode ser utilizada noradrenalina como opção terapêutica.

Isoproterenol

É a amina simpatomimética dos β-agonistas mais potentes, tanto nos receptores β_1 como β_2, com pouca ação nos α-receptores. Também possui o isômero L mais potente que o D. Sua metabolização se dá quase exclusivamente pela COMT. Sua administração deve ser por via parenteral ou por aerosol. No sistema circulatório, observa-se ação inotrópica e cronotrópica que, associadas à queda da resistência vascular periférica e ao aumento do retorno venoso, resultam em aumento do débito cardíaco. Em baixas doses, determina aumento do fluxo coronário, tanto para a região subepicárdica como para a subendocárdica. Em doses maiores, pode determinar isquemia destas duas regiões, pela hipotensão e diminuição do tempo de perfusão diastólica resultante da taquicardia. Portanto, em pacientes com isquemia miocárdica ou infarto, este fármaco pode ser deletério, aumentando a área isquêmica lesada. Além disso, o uso do isoproterenol pode causar arritmias ventriculares. Há também queda da resistência vascular em territórios renal e mesentérico, mas a pressão pulmonar encontra-se inalterada ou diminuída na musculatura lisa, promove relaxamento, principalmente em território gastrointestinal e brônquico. A ação nos brônquios deve-se à estimulação de β_1-receptores e à inibição de liberação de histamina antígeno-induzida. O tônus e a motilidade gastrointestinal encontram-se diminuídos, além da motilidade uterina. No entanto, parece haver tolerância com o uso freqüente deste fármaco.

Palpitação, taquicardia, cefaléia e *rash* cutâneo podem ocorrer em casos de toxicidade. Está indicado na disfunção ventricular direita associada à elevação da pressão pulmonar. Deve ser usado em bradicardias severas na ausência de marca-passo. Atualmente, seu uso é restrito ao pós-operatório de transplante cardíaco.

Dopexamina

É uma catecolamina sintética que tem potente atividade β_2, além da ativação de DA_1,DA_2 pré-juncional e estimulação indireta dos receptores β_1 no miocárdio resultante da diminuição da noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos. Não tem efeito α-adrenérgico. Assim como todas as outras catecolaminas, é metabolizada pela MAO e COMT no fígado e excretada na urina e nas fezes. Não atravessa a barreira hematoencefálica.

Ativa os receptores β_2, com efeitos inotrópico e cronotrópico positivos no coração, vasodilatação e relaxamento da musculatura lisa bronquial. Já a estimulação dos receptores DA_1 promove a vasodilatação com conseqüente aumento de fluxo sangüíneo em território mesentérico, cerebral, coronário e renal, portanto aumentando a diurese e a excreção de sódio. O agonismo com os receptores pré-juncionais DA_2 leva à diminuição da

liberação de noradrenalina ativando os receptores β_1, reduzindo o tônus simpático e o mecanismo barorreflexo.

Este fármaco deve ser contra-indicado quando há concomitante administração de fármacos inibidores de MAO, portadores de feocromocitoma, ou, ainda, patologias com obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo (como, por exemplo, estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva). Em doses terapêuticas, a queda do número de plaquetas se dá por ação indireta, pois pela ativação de β_2-receptores ocorre seu seqüestro no baço, devendo, por isso, ser contra-indicada em pacientes trombocitopênicos. Podem ser observados náuseas, vômitos, bigeminismo e extra-sístoles ventriculares e dor anginosa, por isso requerendo cautela em sua administração em infartos agudos do miocárdio e episódios de angina recentes. Havendo insuficiência cardíaca em que a resposta inotrópica está diminuída (*downregulation*), haverá hipotensão arterial. Em pacientes com tônus simpático aumentado e função miocárdica preservada, como pós-operatórios e endotoxemias, poderá ocorrer hipertensão arterial.

Fenoldopan

É um potente vasodilatador renal, possuindo ação potente e seletiva nos receptores DA_1, produzindo efeito renal dose-dependente. Aumenta o fluxo sangüíneo na artéria renal e a diminuição da resistência vascular renal, além da pressão arterial média e diastólica. Age ainda como antagonista nos receptores α_2. Administrada exclusivamente via oral, apresenta melhora dos padrões hemodinâmicos com doses que variam entre 100 e 200 mg, após 30 a 60 minutos da sua administração.

Devido a esse efeito seletivo nos receptores DA_1, não há efeito direto no miocárdio, sendo a melhora hemodinamicamente resultado da queda de resistência vascular periférica e excreção de sódio com perda de fluidos. Observam-se, ainda, queda do capilar pulmonar, da pressão pulmonar média e da pressão arterial média. Há melhora do débito e do índice cardíaco.

Efedrina

Estimuladora tanto de α como de β-receptores, está presente em várias plantas, mas vem sendo preparada sinteticamente desde 1930. Sua ação em sistema nervoso central é menos pronunciada.

Difere da epinefrina pela maior duração de ação, sua eficácia, se administrada oralmente, e menor potência. No sistema cardiovascular, tem ação semelhante à epinefrina, mas seu tempo de ação é dez vezes maior. Eleva as pressões sistólica, diastólica e de pulso, tanto pela vasoconstrição como pela estimulação cardíaca, que têm a contratilidade e o débito aumentados. Só há taquicardia se houver bloqueio do reflexo vagal. Os fluxos cerebral, coronário e muscular estão aumentados, enquanto o renal e o esplâncnico diminuem. Embora menos potente que a epinefrina, a efedrina pode ser utilizada em casos de broncoespasmo, pelo relaxamento da musculatura bronquial. A dose utilizada em casos de hipotensão é de 15 a 20 mg, via subcutânea, ou 20 mg via endovenosa. Também pode ser indicada em broncoespasmos, síndrome de Stoke-Adams e desordens alérgicas.

Cloreto de cálcio

Promove intenso e transitório efeito inotrópico quando a hipocalcemia está presente, e aumento persistente da resistência vascular sistêmica quando há normocalcemia. Pode determinar pequeno efeito na freqüência cardíaca. Os efeitos inotrópicos do cálcio são independentes da ação do AMP_c. Os sais de cálcio podem atenuar os efeitos cardiotônicos das catecolaminas, entretanto isto não ocorre com os inibidores da fosfodiesterase. O cálcio é freqüentemente utilizado no final da circulação extracorpórea para melhorar a pressão arterial. Pode ser utilizado também como suporte à função miocárdica e no tratamento da hipercalemia.

Triiodotironina (T_3)

Os principais efeitos hemodinâmicos do T_3 estão relacionados ao aumento do débito cardíaco e à diminuição da resistência vascular sistêmica em pacientes com disfunção ventricular importante. O efeito inotrópico positivo resulta do aumento do metabolismo aeróbico e da síntese de fosfatos de alta energia, que podem causar aumento da contratilidade do miócito independente da estimulação β-adrenérgica. Existem algumas evidências de que a utilização de T_3 pode reduzir a incidência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. A dose de utilização varia de 0,05 a 0,8 μ/kg/min.

Glicose insulina potássio (GIP)

Tem sido demonstrado que a utilização de GIP pode determinar melhora do débito cardíaco após cirurgia cardíaca. O suporte metabólico ao miocárdio é oferecido devido ao aumento da glicólise anaeróbica, diminuição dos radicais livres, preservação das reservas de glicose intracelular e estabilização das membranas. A mistura contém glicose a 50%, 80 u/l de insulina regular e 100 mEq/l de potássio. Taxa de infusão: 1 ml/kg/h.

Levosimendan

O levosimendan é um agente inotrópico sensibilizador de cálcio, cujo efeito sobre a contratilidade dá-se

não por aumentar o cálcio intracelular, e sim por capacitar o miocárdio a gerar uma maior força contrátil por um certo montante de cálcio citoplasmático. O levosimendan representa a classe dos sensibilizadores de cálcio, derivado do dinitrila-piridazinona. Sua ação é pleotrópica. Seu efeito inotrópico deve-se à manutenção da troponina C em conformação ideal para contração na presença do cálcio. A sensibilização ao cálcio é íon-dependente, assim o aparato contrátil é sensibilizado na sístole, e não na diástole, obtendo efeito inotrópico sem comprometer o relaxamento diastólico e sem causar sobrecarga citoplasmática de cálcio, que pode provocar disfunção de miócitos, arritmogênese e morte celular. O levosimendan também aumenta os efeitos inotrópicos dependentes de cálcio por estimular a liberação e a recaptação do cálcio no retículo sarcoplasmático, além de ter propriedades vasodilatadoras. Nos estudos clínicos em insuficiência cardíaca descompensada, o levosimendan aumentou o débito cardíaco em 30% e reduziu a pressão capilar pulmonar em 17% a 28%. Enquanto a eficiência cardíaca melhora com o levosimendan em pacientes com insuficiência cardíaca, o consumo de oxigênio não se altera. O tratamento com levosimendan pouco altera a freqüência cardíaca. Os estudos não têm demonstrado aumento da incidência de arritmias em pacientes recebendo levosimendan, apesar de seu uso estar associado a prolongamento do intervalo QT em alguns casos. A prescrição de levosimendan para pacientes usuários de β-bloqueadores não determina conseqüências em seus efeitos benéficos, diferentemente dos fármacos catecolaminérgicos.

A dose recomendada do levosimendan é uma dose em *bolus* de 12 a 24 mg/kg/min infundida em 10 minutos, seguida de infusão contínua de 0,1 a 0,2 mg/kg/min por 24 horas. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta e a tolerância.

O levosimendan tem sido utilizado no tratamento agudo da ICC descompensada em vários estudos controlados, randomizados e cegos, comparados com placebo ou dobutamina, mostrando efeitos benéficos, em alguns aspectos, superiores à dobutamina. Três estudos grandes, randomizados e duplo-cegos, investigaram a eficácia do levosimendan intravenoso (*bolus* de 6 a 24 µg/kg/min, seguido de infusão contínua de 0,1 a 0,4 µg/kg/min por 6 a 24 horas) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. O levosimendan foi hemodinamicamente mais eficaz que placebo ou dobutamina, resultando em elevação mais significante do débito cardíaco e do volume sistólico e redução mais acentuada da pressão capilar pulmonar, quando comparado à dobutamina. Melhora significante da dispnéia foi observada em dois destes estudos. A mortalidade com levosimendan foi menor que com a dobutamina em 31 dias (8% x 17%) e em 180 dias (26% x 38%), $p < 0,05$. Os pacientes que foram tratados com levosimendan tiveram menos dias de internação hospitalar e menor risco combinado de morte ou piora da insuficiência cardíaca. No pós-operatório de cirurgia cardíaca, o levosimendan parece ser opção atraente no tratamento do baixo débito refratário, tendo demonstrado excelentes resultados especialmente nos casos de congestão pulmonar, disfunção diastólica e ventrículo hipertrófico. Ressalta-se a escassez de estudos até o momento que confirmem esses achados nesse contexto.

Inibidores da fosfodiesterase

Inicialmente, foram classificados como inotrópicos positivos não-glicosídeos e não-catecolaminas, já que sua ação não é pela inibição da ATPase da bomba de sódio e potássio como a dos glicosídeos, e seus efeitos inotrópicos positivos não são atenuados pela depleção de catecolaminas endógenas induzida pela reserpina. Também não há qualquer diminuição do seu efeito quando se administrou previamente bloqueadores α e β-adrenérgicos ou antagonistas histamínicos (H_2).

Sua ação se dá pela inibição da enzima fosfodiesterase tipo III, responsável pela quebra de AMP cíclico. Quando esta reação não ocorre, há aumento de AMP cíclico intracelular. Além disso, também antagonizam os efeitos da adenosina (que é um nucleotídeo endógeno com ação inotrópica negativa), inibe o reaproveitamento do cálcio pelo retículo sarcoplasmático e aumenta a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio. Também promove a síntese e a liberação de catecolaminas endógenas, como potencia os efeitos dos antagonistas β-adrenérgicos. Há ainda outros mecanismos ainda não bem elucidados.

Como conseqüência desses mecanismos há aumento da contratilidade, vasodilatação periférica, aumento da distensibilidade ventricular esquerda e, portanto, aumento do débito cardíaco, queda de resistência vascular periférica e discreta diminuição ou nenhuma alteração na pressão arterial média com ou sem aumento na freqüência cardíaca. Também se observa vasodilatação coronária, e em pacientes infartados, há melhora da função cardíaca sem aumento da área de infarto. A resistência vascular pulmonar normalmente diminui. Com altas doses destes fármacos, podemos ter aumento da freqüência cardíaca e queda importante da resistência vascular sistêmica. Não há alterações no consumo de oxigênio ainda com o aumento da contratilidade e de freqüência cardíaca, pela provável vasodilatação coronária. Estes fármacos exercem efeito vasodilatador diretamente nos vasos e também por melhora do débito cardíaco. Assim como a aminofilina, os inibidores da fosfodiesterase melhoram a contração diafragmática. O enoximone promove redução da resistência pulmonar e aumento da complacência.

O principal efeito colateral observado na administração do amrinone é a plaquetopenia causada pela diminuição de sua sobrevida, mas que não se altera em períodos curtos de administração. Na atualidade, temos

vários fármacos estruturalmente diferentes que parecem inibir a fosfodiesterase F-III, que é específica do coração, como amrinone, milrinone, enoximone, piroximone, salmazol, posicor e outros.

Embora sendo ambos derivados bipiridínicos, o milrinone é quinze vezes mais potente que o amrinone e possui menos efeitos colaterais. O sulmazol ou ARL é um derivado benzomidazólico, também efetivo para tratamento da insuficiência cardíaca e por aumentar a sensibilidade das miofibrilas ao cálcio. Já o enoximone pertence à classe dos imidazólicos, com comparáveis efeitos aos já discutidos, com a vantagem de também poder ser administrado via oral. O piroximone parece ter uma propriedade inotrópica mais acentuada.

O milrinone é um derivado bipiridínico com propriedades inotrópicas e vasodilatadoras quinze vezes mais potente que o anrinone. Promove aumento do índice cardíaco e significativa redução das pressões de enchimento ventriculares, da pressão e da resistência arterial sistêmica. Pode provocar aumento da freqüência da resposta ventricular em pacientes com *flutter* atrial. Possui imediato início de ação com duração de ação de 3 a 6 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas e apresenta excreção renal sob forma de agente não metabolizado. Em pacientes com insuficiência renal, deve-se ter atenção especial a dose utilizada. A dose de ataque deve ser de 50 μ/kg seguida de infusão contínua de 0,37 a 0,75 μ/kg/min.

Digitálicos

Os digitálicos atuam aumentando a concentração de cálcio intracelular, pela interação com a ATPase da bomba de sódio-potássio inibindo-a, o que resulta em aumento do sódio intracelular, que por sua vez retarda a liberação de cálcio da célula pelo mecanismo de troca de sódio-cálcio. O aumento de cálcio intracelular associa-se ao aumento de contratilidade, que é aparentemente mediado pelo sistema transarcolemal de troca de sódio-cálcio. No entanto, parece haver outro mecanismo relacionado ao aumento da liberação ou diminuição do *uptake* de noradrenalina endógena, que também contribui para o efeito inotrópico positivo dos digitálicos.

O efeito inotrópico dos digitálicos está diretamente relacionado com as alterações no acoplamento da despolarização elétrica e subseqüente contração das células miocárdicas. As alterações hemodinamicamente sistêmicas e da função cardíaca pelos digitálicos são resultado do seu efeito inotrópico positivo e efeitos vasculares periféricos. Há aumento da contratilidade miocárdica com elevação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, entretanto, também ocorre vasoconstrição periférica por efeito direto na musculatura lisa dos vasos e ativação dos α-receptores do sistema nervoso simpático. Observou-se que, em pacientes com função cardíaca normal, pode não haver aumento do débito cardíaco pelo aumento da contratilidade, pois esta é contrabalanceada pelo aumento da resistência vascular periférica e pela diminuição da freqüência cardíaca. No entanto, em pacientes com insuficiência cardíaca associada com função ventricular sistólica diminuída, o débito cardíaco aumenta porque há diminuição do tônus arteriolar e venoso. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, não se observam alterações na resistência vascular sistêmica e na freqüência cardíaca, aumentando somente a contratilidade, resultado em melhora importante do débito cardíaco. Por mecanismo desconhecido, os digitálicos promovem queda na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e da pressão venosa pulmonar. Também ocorre redução da atividade da renina plasmática, e, portanto, da angiotensina II, e conseqüentemente da pós-carga. No sistema nervoso autonômico, os digitálicos modificam a atividade dos baroceptores arteriais, dos receptores cardiopulmonares, do nervo eferente vagal e da resposta do órgão à estimulação vagal. Assim, os baroceptores arteriais e cardiopulmonares são sensibilizados pelos digitálicos, resultando em um aumento da atividade vagal e, possivelmente, suspensão da atividade simpática. A interação do digitálico com o sistema nervoso autonômico depende da sua concentração e, em doses terapêuticas, há predominância dos efeitos parassimpáticos, enquanto que em doses elevadas predominam os efeitos simpáticos potenciando arritmias ventriculares, comumente associadas a intoxicação digitálica.

A ação e a toxicidade dos digitálicos pode estar alterada por distúrbios eletrolíticos e metabólicos. Como sua ação está relacionada à bomba de sódio-potássio, a hipocalemia pode causar aumento da toxicidade gerando arritmias, assim como hipomagnesemia, alcalose e hipóxia. A hipercalcemia também aumenta a automaticidade ventricular. Com relação à interação com outras medicações, sabe-se que a quinidina e o verapamil reduzem a eliminação da digoxina, sendo necessária menor dose, assim como em pacientes com insuficiência renal. Como os antibióticos suprimem a flora intestinal, também ocorre aumento dos níveis séricos de digoxina.

Os níveis séricos terapêuticos devem ser mantidos em torno de 1,0 a 2,0 ng/ml. Se o paciente apresentar arritmias (bradicardia, ritmo ventricular ectópico), as doses devem ser ajustadas, devendo-se evitar quinidina, procainamida e cardioversão elétrica. A intoxicação digitálica tem sido revertida com colestiramine ou com anticorpos glicosídeos específicos.

Vasodilatadores

Por definição, os vasodilatadores relaxam a musculatura vascular lisa. Existem vários mecanismos e locais de ação, levando a diferentes alterações hemodinâmicas, havendo várias classes farmacológicas (Tabelas II e III).

A resposta hemodinâmica ao vasodilatador dependerá do seu local de ação. Assim, dilatação predomi-

nantemente em veias induz a um aumento da capacitância dos vasos, deslocando o sangue para a periferia, resultando em diminuição do retorno venoso, da pressão de enchimento ventricular e do volume diastólico final. Se a dilatação for predominantemente arteriolar, haverá melhora da fração de ejeção e do débito cardíaco, com pouca ou nenhuma alteração da pressão sistêmica pulmonar.

Ativadores da guanilatociclase

São os nitratos, o nitroprussiato de sódio, a hidralazina, o minoxidil, o malsidomine e o fator natriurético. Reduzem o tônus dos vasos por ação direta na musculatura lisa.

Seu mecanismo de ação ocorre por meio da ativação da enzima guanilato ciclase, que aumentará os níveis de GMP-cíclico. O mecanismo pelo qual o guanilato ciclase é ativado parece ser pela produção de óxido nítrico (NO), espontânea ou enzimaticamente. O efeito vasodilatador do GMP-cíclico parece ocorrer pela diminuição de cálcio livre no citosol, por um mecanismo diferente dos bloqueadores de cálcio. Foi demonstrado experimentalmente que o GMP-cíclico poderia atuar fosforilando as proteínas celulares que estão envolvidas na regulação de concentração de cálcio citoplasmático, via fosfatidil-inositol, reduzindo sua hidrólise. Sua ação em baixas doses é principalmente na circulação venosa, sendo necessárias altas doses para dilatação arteriolar. Em baixas doses, observamos aumento da freqüência cardíaca, diminuição da resistência vascular pulmonar, da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, com aumento da fração de ejeção, pelo deslocamento de sangue para a circulação sistêmica. O fator natriurético é um polipeptídeo produzido como pré-pro-hormônio e armazenado como pro-hormônio em grânulos de miócitos atriais. Sua liberação se dá pela estimulação de receptores cardíacos de volume e promove diurese, natriurese, vasodilatação e inibição da liberação de aldosterona. Este peptídeo ativa uma guanilato ciclase de um *pool* diferente, e não a solúvel, que também resultará no acúmulo de GMP-cíclico, por um mecanismo desconhecido. Em baixas doses, o fator natriurético induz a uma queda da pressão pulmonar média e pós-capilar, com melhora discreta no débito cardíaco, sem alterações da pressão sistêmica. Vasodilatação arterial somente ocorre em altas doses. Além do mecanismo de acúmulo de GMP-cíclico, a hidralazina e o minoxidil têm outras ações, como a produção endógena de prostaglandinas 11 e 12, que também contribuem para vasodilatação. Agem nas arteríolas pré-capilares, e como a queda da pressão arterial sistêmica induz uma resposta autômica mediada pelos baroceptores, temos como resposta um aumento da atividade simpática no coração, na resistência e na capacitância vascular, além da estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto, a ação dessas medicações na impedância e na manutenção do tônus venoso aumenta mais significativamente o débito cardíaco que os nitratos.

Nitratos (nitroglicerina, dinitrato de isossorbida e tetranitrato de pentaetritrol)

São principalmente venodilatadores, mas em altas doses também reduzem a pós-carga, sendo seu principal efeito a diminuição da pressão de enchimento ven-

Tabela II. Vasodilatadores e sítio predominante de ação

Classe farmacológica	Fármaco	Local de ação
Ativadores da guanilato ciclase	Nitratos	a < v
	Nitroprussiato de sódio	a = v
	Hidralazina, minoxidil	a > v
	Malsidomine	a < v
	ANF	a < v
	Agonistas β_2	a = v
α-bloqueadores	Prazosin, trimazosin	a = v
	Fentolamina	a > v
Antagonistas do sistema angiotensina	Captopril, enalapril	a = v
	Inibidores de renina	–
Bloqueadores dos canais de cálcio	Verapamil	a > v
	Diltiazem	a > v
	Nifedipina	a > v
Inibidores da fosfodiesterase	Amrinone, milrinone	a = v
	Enoximone, piroximone	a = v
	Metilxantinas análogas	a = v

a: arterial; v: venoso.

Tabela III. Utilização de fármacos inotrópicos e vasodilatadores em pacientes adultos

Fármaco	Preparação da solução	Constante	Doses habituais
Dopamina 1 amp = 10 ml = 50 mg	SF....................80 ml Dopamina® ....20 ml	1 µ gota = 16,6 µg	1 a 20 µg/kg/min
Dobutamina 1 amp = 20 ml = 250 mg	SF....................80 ml Dobutrex® ....20 ml	1 µ gota = 41,6 µg	2 a 20 µg/kg/min
Isoproterenol 1:5.000 1 amp = 1 ml = 0,2 mg	SF...................100 ml Isuprel® ....05 amp	1 µ gota = 0,166 µg	0,01 a 0,05 µg/kg/min
Amrinone 1 amp = 20 ml = 100 mg	SF......................80 ml Inocor® ....20 ml	1 µ gota = 16,6 µg	5 a 10 µg/kg/min Ataque = 0,75 mg/kg
Milrinone 1 fr = 20 ml = 20 mg	SF......................80 ml Primacor® ....20 ml	1 µ gota = 3,33 µg	0,3 a 0,75 µg/kg/min Ataque = 0,30 mg/kg
Adrenalina 1:1.000 1 amp = 1 ml = 1 mg	S.....................100 ml Adrenalina® ......4 amp	1 µ gota = 0,666 µg	0,05 a 1 µg/kg/min
Noradrenalina 1:1.000 1 amp = 4 ml = 4 mg	SF...................100 ml Levophed® ....4 ml	1 µ gota = 0,666 µg	0,05 a 1 µg/kg/min
Nitroprussiato 1 amp = 50 mg (sal)	SF...................250 ml Nipride® ....50 mg	1 µ gota = 3,3 µg	0, 5 a 8 µg/kg/min
Nitroglicerina 1 amp = 50 mg = ml	AD..................250 ml Tridil® ....50 mg	1 µ gota = 3,3 µg	0, 5 a 8 µg/kg/min
Prostaglandina E1 1 amp = 1 ml = 500 µg	SF ....100 ml Prostin® ....1 ml	1 µ gota = 0,083 µg	0,01 a 0,1 µg/kg/min
Prostaciclina 1 amp = 500 µg (sal)	SF......................90 ml Flolan® ....10 ml	1 µ gota = 0,083 µg	0,01 a 0,1 µg/kg/min
Óxido nítrico	Gás	———————	5 a 20 ppm

velocidade de infusão (ml/h) = $\frac{\text{Peso (kg) x Dose (µg/kg/min)}}{\text{CONSTANTE}}$; SF: soro fisiológico.

tricular por diminuição do retorno venoso, pois o volume circulante é redistribuído com o relaxamento muscular venoso. Agindo também em nível de resistência pulmonar, baixando a pressão venosa, contribui para redução da congestão pulmonar. No entanto, o débito cardíaco pode estar aumentado com a administração de nitratos em algumas condições, como por melhora do fluxo coronário subendocárdico, diminuição da regurgitação mitral e maior facilidade para o esvaziamento ventricular pela queda da pós-carga (quando em altas doses). Embora ainda controverso, os nitratos parecem melhorar a isquemia miocárdica pela redistribuição do fluxo sangüíneo pela circulação colateral do epicárdio para o endocárdio, por dilatação das artérias coronárias e por diminuição das pressões de enchimento. Entretanto, aumento excessivo na freqüência cardíaca pode exacerbar a isquemia miocárdica por aumento do consumo de oxigênio e concomitante redução do tempo diastólico para perfusão coronária. É indicado, portanto, em disfunção ventricular esquerda isquêmica e edema agudo de pulmão com altas pressões de enchimento de ventrículo esquerdo. Deve ser contra-indicado em pacientes hipotensos, com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, falência ventricular direita e estenose mitral. Como efeitos colaterais, os pacientes podem apresentar taquicardia, hipotensão, cefaléia e metahemoglobinemia. As doses usadas são:

- nitroglicerina: infusão inicial de 0,15 µ/kg/min com aumento de acordo com a resposta hemodinâmica, até dose máxima de 2,5 µ/kg/min.
- dinitrato de isossorbida: começar com 0,25 µ/kg/min, com dose máxima de 1,25 µ/kg/min.
- nitroglicerina sublingual: pode ser usado em doses repetidas de 0,8 mg a cada 5 minutos.

Nitroprussiato

Indicado em falência cardíaca com baixo débito e altas pressões de enchimento de ventrículo esquerdo, edema agudo de pulmão em pacientes hipertensos, insuficiência mitral e aórtica agudas, aneurisma dissecante, baixo débito cardíaco pós-operatório com pressões de enchimento normais ou elevadas e comunicação interventricular pós-infarto agudo do miocárdio. É um potente relaxante muscular liso que age em arteríolas e veias previamente vasoconstritas por norepinefrina, angiotensina II e vasopressina, não possuindo qualquer efeito na contratilidade. Trata-se, portanto, de um vasodilatador balanceado ou misto, sendo que nos casos de

insuficiência cardíaca aguda, diminui a pré-carga e a impedância aórtica na mesma proporção. Contra-indicado em estenose aórtica (ou outra obstrução severa de via de saída de ventrículo esquerdo), hipertrofia ventricular esquerda severa com volume diastólico final normal ou diminuindo, hipotensão, baixo débito secundário a infarto agudo de ventrículo direito. Pode apresentar como efeitos colaterais: náuseas, vômitos, hipotensão, taquicardia, isquemia miocárdica, intoxicação por cianetos (em terapia prolongada), hipertensão (com suspensão abrupta) e hipoxemia. Inicia-se uma infusão de 0,15 μ/kg/min, aumentando lentamente a dose máxima: 4,0 μ/kg/min.

β-bloqueadores: prazosin, trimasozin e fentolamina

Dois tipos de canais de cálcio têm sido descritos nos vasos: os canais potenciais-dependentes e os operados por receptores, que representam o acoplamento eletromecânico e farmacomecânico, respectivamente.

Sabemos que há α_1-receptores na musculatura lisa vascular, ativados pelas catecolaminas e pelo sistema nervoso simpático. Os antagonistas adrenérgicos vão causar a vasodilatação, atuando na inibição da entrada de cálcio, pela via dos canais de cálcio operados por receptores, normalmente ativados pelos α_1-agonistas.

A fentolamina também tem efeito direto no músculo liso dos vasos, além do bloqueio pré e pós-sináptico, resultando em vasodilatação arteriolar e venosa. Possui ainda efeito β-estimulante cardíaco, com aumento da freqüência e da contratilidade (pela inibição α_2-pré-sináptica), resultando em aumento importante do débito cardíaco. Suas indicações e contra-indicações são as mesmas do nitroprussiato. Pode apresentar como efeitos colaterais: hipoxemia, náuseas, vômitos, hipotensão e taquicardia. A dose preconizada é de 2,5 μ/kg/min, podendo chegar até 5,0 μ/kg/min. O prazosin é um antagonista seletivo e competitivo α_1-pré-sináptico, não interferindo com o *feedback* negativo da noradrenalina na sua própria liberação via ativação dos receptores α_2-pré-sinápticos, não levando à taquicardia.

Os α-bloqueadores promovem potente dilatação arteriolar e venosa, reduzindo a impedância e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e aumentando o débito cardíaco.

Agonistas β_2: salbutamol, pirbuterol e terbutalina

Estes agentes promovem vasodilatação por meio do aumento da concentração do AMP-cíclico pela estimulação da adenilato ciclase. Ocorrendo a ativação da proteína quinase que baixa o cálcio intracelular por aumento do efluxo e evitando seu influxo e a inativação da miosina-quinase, que reduz a fosforilação da cadeia de miosina. Como resultado, temos aumento do débito cardíaco e redução da pressão pós-capilar pulmonar.

Bloqueadores dos canais de cálcio

É um grupo estruturalmente heterogêneo com relação ao seu mecanismo e sítio de ação. Podem ser divididos quimicamente em três classes:

- benzenoacetonitrilo (Verapamil);
- benzotiazepina (Diltiazem);
- dihidropiridina (Nifedipine): mais seletivo para células musculares arteriolares que para o coração.

A função contrátil e eletrofisiológica, assim como a contração muscular lisa dos vasos, depende da concentração de cálcio livre no citosol, que varia de acordo com a liberação de cálcio das reservas intracelulares e com a passagem de íons de cálcio através da membrana (pelos canais de cálcio) determinada pelo gradiente eletroquímico entre o extracelular e o intracelular. Os bloqueadores de canais de cálcio agem nos canais potencial-dependentes afetando o influxo de cálcio extracelular, mas não a liberação de cálcio intracelular. O verapamil e o diltiazem interferem na recuperação da membrana do canal de cálcio, enquanto a nifedipina interfere na passagem de cálcio através do canal. As células musculares arteriolares são mais sensíveis aos bloqueadores de cálcio que as venosas, havendo inclusive ação nas artérias coronárias.

Inibidores do sistema renina-angiotensina

A angiotensina I (AII) é um pro-hormônio decapeptídeo formado pela ação da renina no angiotensinogênio, sendo convertida para um octapeptídeo por uma enzima conversora, encontrada principalmente no endotélio vascular pulmonar e em outros capilares (rins, circulação esplâncnica), sendo sua concentração maior em artérias que em território venoso. Possui potente efeito vasoconstritor nas células musculares lisas, principalmente em arteríolas pré-capilares da pele, região esplâncnica e rins, além de um efeito cardiovascular indireto por potenciar transmissão nos neutoefetores, aumentar a concentração de noradrenalina nas sinapses, promover liberação de catecolaminas da medula adrenal e estimular secreção de aldosterona e vasopressina. Embora o tônus venoso esteja discretamente aumentado, exerce pouco efeito nas veias. Os inibidores do sistema renina-angiotensina vão suprimir, essencialmente, os efeitos de angiotensina I, podendo ser em diferentes níveis. A inibição da angiotensina I promove aumento de bradicininas circulantes, que determinará uma significante vasodilatação em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, e ainda a estimulação da síntese endógena de prostaglandinas. Está indicado em pacientes com função ventricular ruim, com baixa fração de ejeção. Sua terapêutica deve ser ajustada, ou até mesmo suspensa, quando se observa alteração da função renal, que deve ser cuidadosamente acompanhada pelos níveis de uréia e creatinina, além do *clearance*.

Prostaglandina E1

Potente vasodilatador pulmonar, pode também produzir hipotensão sistêmica. Pode ser utilizado diretamente no átrio esquerdo. Em altas doses, pode determinar hipotensão arterial severa, necessitando associação com noradrenalina para restaurar a pressão arterial. A dose inicial deve ser de 0,1 μ/kg/min.

Óxido nítrico

Sintetizado a partir do aminoácido L arginina por meio da ação da enzima óxido nítrico sintase, sendo transportado até seu local de ação. Age na enzima guanilato ciclase, aumentando o AMPc promovendo vasodilatação, sendo rapidamente metabolizado na circulação sistêmica. É um vasodilatador pulmonar seletivo com desprezível ação na resistência vascular sistêmica. Diminui a pré-carga do ventrículo direito, o que melhora o seu desempenho mantendo adequada pressão de perfusão e prevenindo a isquemia. Pode ser utilizado em casos de hipertensão pulmonar com disfunção de ventrículo direito. Deve ser administrado por via inalatória na dose de 10 a 20 ppm. Deve ser monitorizada a concentração de NO administrada, a concentração de dióxido de nitrogênio formada e o aparecimento de metahemoglobina. O dióxido de nitrogênio é um metabólito tóxico que pode aumentar a permeabilidade pulmonar. O NO diminui o efeito *shunt* e pode reverter a vasoconstrição hipóxica, que é freqüente com a utilização de outros vasodilatadores pulmonares. Quando a hipertensão pulmonar é refratária ao NO, pode se associar dipiridamol 0,2 mg/kg EV que bloqueia a hidrólise do AMPc, reduzir a pré-carga e atenuar a hipertensão pulmonar rebote que pode ocorrer após a suspensão do óxido nítrico.

Suporte mecânico do baixo débito

Balão intra-aórtico: o balão intra-aórtico, na prática clínica desde 1968, age pelo princípio da contra-pulsação diastólica, que aumenta a pressão de perfusão diastólica coronária, reduz a pós-carga sistólica, favorece o equilíbrio oferta e demanda de oxigênio e aumenta o débito cardíaco. É utilizado em pacientes com resposta clínica inadequada ou insuficiente à otimização da pré-carga, pós-carga e freqüência cardíaca. Em muitos casos, a decisão da utilização do BIA deve ser feita no pré-operatório ou na sala de cirurgia. Entretanto, seu uso no pós-operatório é freqüente, especialmente no contexto do baixo débito pós-operatório, na presença de disfunção acentuada de ventrículo esquerdo ou isquemia miocárdica perioperatória e suas complicações, como arritmia ventricular recorrente, insuficiência mitral isquêmica ou comunicação interventricular. A disponibilidade do balão intra-aórtico permite a sobrevida de um subgrupo de pacientes de maior gravidade no pós-operatório.

Dispositivos de assistência ventricular: a assistência circulatória mecânica tem sido utilizada em alguns casos de choque cardiogênico após cirurgia cardíaca por disfunção ventricular e como ponte para transplante. A falência miocárdica grave após cirurgia cardíaca, que já ocorreu em 10% dos casos, hoje está presente em 1% dos pacientes e tem alta mortalidade. O dispositivo de assistência ventricular (Figura 1) pode ser de ventrículo direito, esquerdo ou biventricular. A assistência esquerda é estabelecida conectando-se a cânula atrial esquerda à cânula aórtica com uma bomba centrífuga, promovendo fluxo contínuo. A assistência direita é feita conectando-se a cânula atrial direita ao tronco da pulmonar.

Seu uso deve ser considerado em pacientes que apresentam baixo débito cardíaco com dificuldade de saída de circulação extracorpórea apesar de suporte farmacológico adequado e eventualmente balão intra-aórtico, como em pacientes no pós-operatório com baixo débito refratário ao tratamento farmacológico e balão intra-aórtico.

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO): sistema de suporte cardiopulmonar (Figura 2), que inclui uma bomba centrífuga e um oxigenador de membrana. Uma cânula é inserida no átrio direito e outra em uma artéria sistêmica, permitindo a troca gasosa. Seu uso é reservado para condições excepcionais de baixo débito cardíaco refratário no contexto de função pulmonar inadequada. É mais eficaz em situações complicadas por hipertensão pulmonar, como as cirurgias das cardiopatias congênitas.

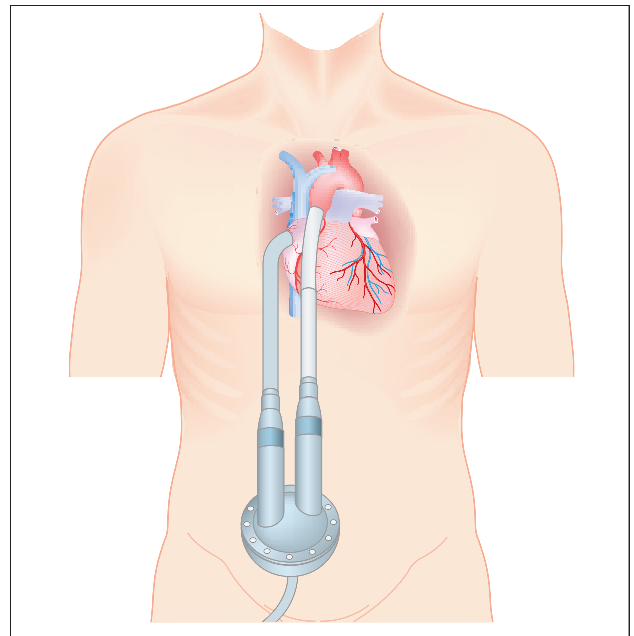


Figura 1. Dispositivo de assistência ventricular.

Figura 2. Sistema de suporte cardiopulmonar (oxigenação por membrana extracorpórea).

Conclusões

O baixo débito cardíaco é complicação freqüente do pós-operatório de cirurgia cardíaca. Avaliação clínica adequada e monitorização diagnóstica correta permitem o diagnóstico precoce dessa síndrome e a instituição precoce da terapêutica, favorecendo a boa evolução clínica. Deve-se buscar por fatores precipitantes e etiologia reversível, uma vez que seu tratamento imediato pode resultar em melhora imediata dos sinais e sintomas.

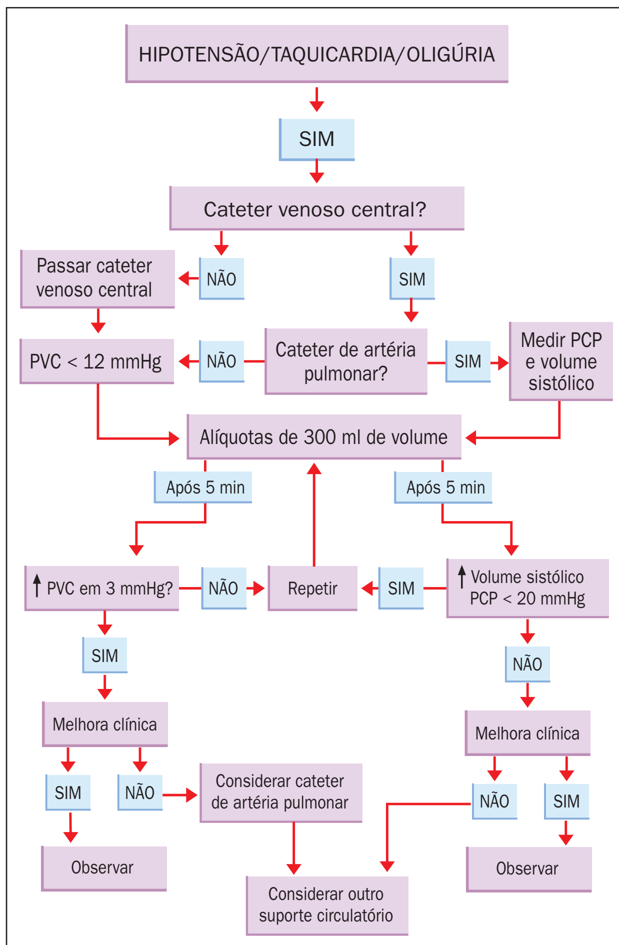


Figura 3. Fluxograma de tratamento de hipotensão/taquicardia/oligúria.

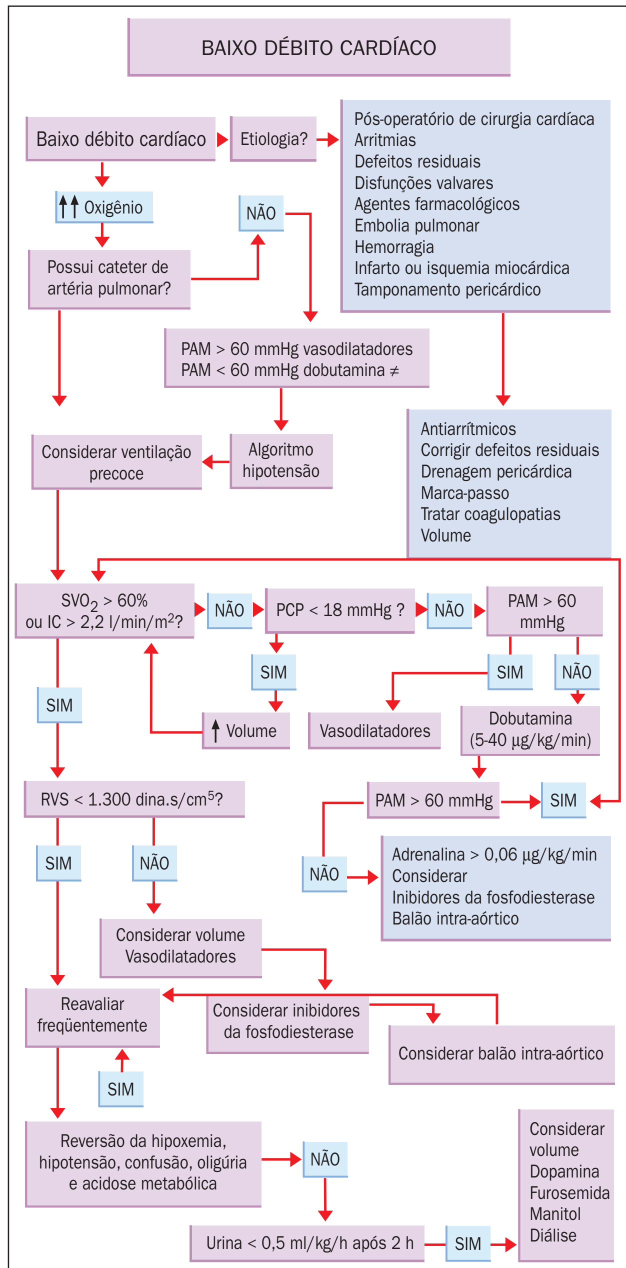


Figura 4. Fluxograma de tratamento da síndrome de baixo débito cardíaco.

Atualmente, dispomos de recursos avançados em monitorização invasiva e não invasiva que, reunidos, favorecem a adequação diagnóstica e terapêutica. O arsenal terapêutico atual consta de suporte farmacológico e mecânico, cujo emprego adequado depende do conjunto de sinais e sintomas do paciente associados ao padrão hemodinâmico.

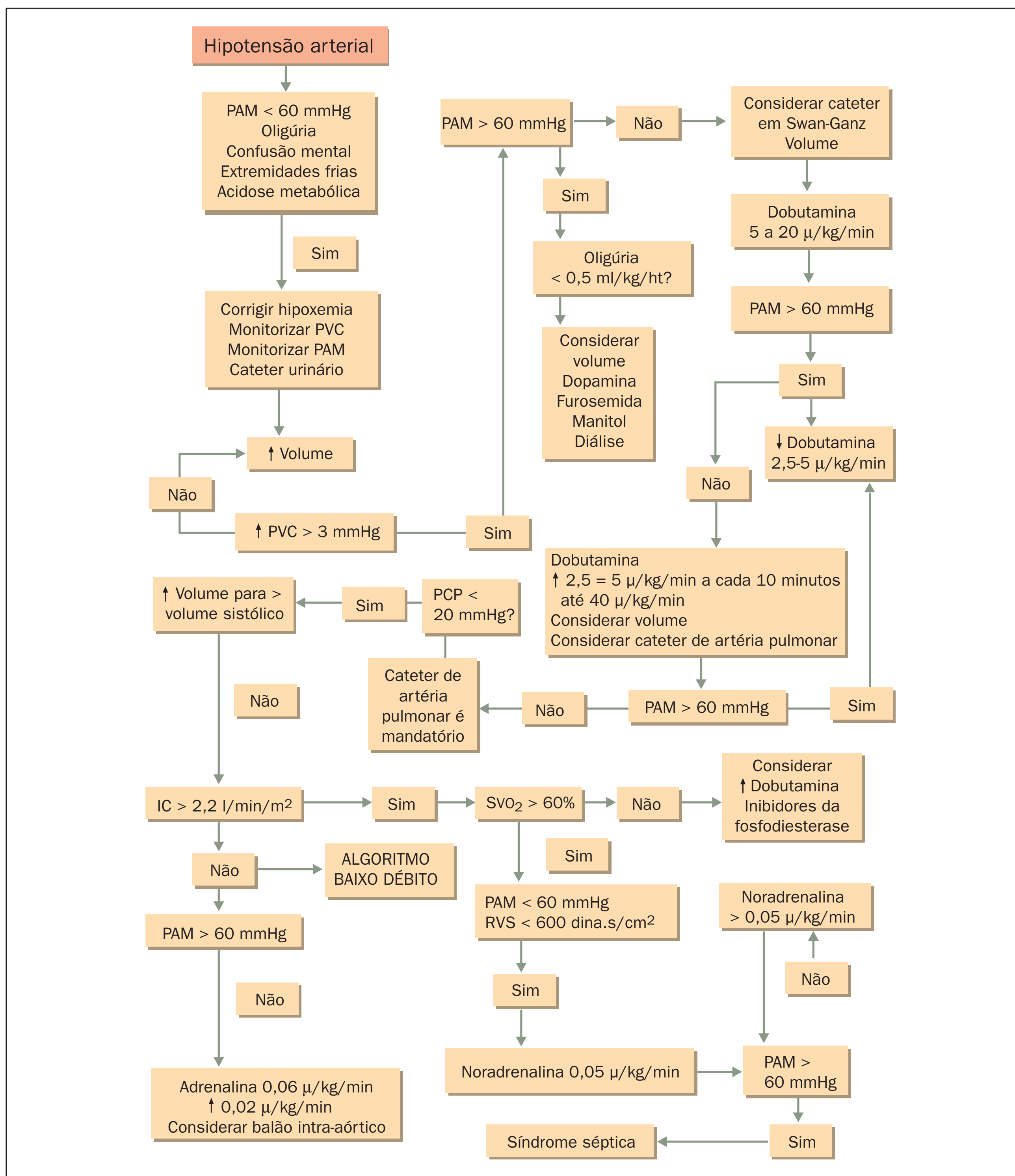


Figura 5. Algoritmo de manejo do baixo débito cardíaco.

Resumo

Tanto a clínica como a monitorização hemodinâmica permitem diagnosticar a síndrome de baixo débito. Por outro lado, algumas dificuldades podem ocorrer nesse diagnóstico, como respostas adaptativas individuais distintas para as alterações da perfusão tecidual e a sobreposição de sinais e sintomas resultantes de outras afecções pós-operatórias.

Pacientes com baixo débito cardíaco persistente e refratário possuem risco aumentado de complicações sistêmicas graves e, às vezes, fatais.

Exames básicos são fundamentais imediatamente após a chegada dos pacientes à unidade de terapia intensiva. O eletrocardiograma permite avaliar o ritmo e a presença de isquemia, e a radiografia de tórax verifica a posição do tubo endotraqueal e a presença de pneumotórax ou hemotórax.

O óxido nítrico é muitas vezes indicado no baixo débito por diminuir a pré-carga do ventrículo direito, melhorando seu desempenho, mantendo adequada pressão de perfusão e prevenindo a isquemia.

Bibliografia

1. Anderson JL, Baim DS, Fain SA, et al. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestve heart failure: A multicenter study. J Am Coll Cardiol 1987; 9:711-22.
2. Ariniego R, Waagstein F, Mombay B, Hjalmarson A. Haemodynamic effects of a new beta-1receptor agonist in acute myocardial infartion: a useful antidote to unwanted cardiac effects of beta-blocking agents. Br Heart J 1979; 42:139-46.
3. Baumann G, Mercader D, Usch U, et al. Effects of the H2-receptor antagonist impromidine human myocardium from patientes with heart failure due to mitral and aortic value disease. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5:618-25.
4. Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, et al. Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either isquemic or dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 59:1345-50.
5. Bojar MR. Low cardiac output. In: Manual of perioperative care in cardiac surgery. 3 ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1999. p. 220-30.
6. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman S, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. Decreased cathecolamine sensivity and b-adrenergic-receptor density in failing human hearts. N Engl J Med 1982; 307(4):205-11.
7. Chatterjee K, Ports TA, Parmley WW. Use of vasodilators in heart failure. In: Donoso E (ed.). Advances and controversies in cardiology. Thieme-Stratton Inc, 1981. p. 8-193.
8. Galas FRBG. Efeitos do óxido nítrico inalado associado à ventilação mecânica em pacientes com disfunção respiratória aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Estudo comparativo entre ventilação com pressão controlada e volume controlado. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2000.
9. Galas FRBG. Efeitos do óxido nítrico na circulação pulmonar: estudo em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca. São Paulo, 1995. 79p. Dissertação de mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
10. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. Circulation 1985; 72:245-8.
11. Kirklin JW, Barrat Boyes. Cardiac Surgery: morphology, diagnostic, criteria, natural history. New York: Wiley Medical Publication, 1986. p.139-62.
12. Kirlin PC, Pitt B, Lucchesi BR. Comparative effects of prenalterol and dobutamine in canine model of acute ischemic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1981; 896-905.
13. Lewis KP. Early Intervention of Inotropic Support in Facilitating Weaning From Cardiopulmonary Bypass: The New England Deaconess Hospital Experience. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7(4), Suppl 2:40-5.
14. Mann T, Cohn PF, Holman BL, Green LH, Markis JE, Phillips DA. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. Result in 25 patients and comparasion with nitroglycerin. Circulation 1978; 57:732-8.
15. Packer M, Kessler PD, Hung Lee W. Calcium-channel blockade in the manegement of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. Circulation 1987; 75(suppl V):V56-V64.
16. Perret C, Vincent JL. In: Update in ontensive care and emergency medicine-acute heart failure.
17. Reddy OS, Curtiss EL, O'Toole JL, et al. Cardiac tamponade: haemodynamic observations in man. Circulation 1978; 58:265-72.
18. Sakamoto T, Yamada T. Hemodinamics effects of dobutamine in patients following open heart ssurgery. Circulation 1977; 55:525-33.
19. Thomas L Higgings, Jeann P. Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. Journal of Cardiothoracic and vascular Anhesthesia 1996; 643-58.
20. Uretsky BF, Lawless CE, Verbalis JG, Valdes AM, Kolesar JÁ, Reddy PS. Combined therapy with dobutamine and amrinone in severe heart failure: Improved hemodinamics and increased activation of the renin-angiotensin system with combined intravenous therapy. Chest 1987; 92:657-62.

Capítulo 4

Assistência Ventilatória e Prevenção e Tratamento das Complicações Pulmonares no Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca

Antonio Carlos Mugayar Bianco

Pontos-chave

- A insuficiência respiratória é definida como a incapacidade do sistema respiratório em manter as necessidades metabólicas do organismo, resultando em hipóxia e/ou hipercapnia.
- A insuficiência respiratória é uma complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, incidindo em aproximadamente 5% dos pacientes.
- Fatores pré-operatórios representados por doenças intrínsecas do sistema respiratório e patologias que interferem secundariamente na integridade dele têm importância na instalação de insuficiência respiratória.
- A presença de hipertensão pulmonar com níveis sistólicos superiores a 60 mmHg é um fator de pior prognóstico nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.
- O procedimento anestésico e, particulamente, a circulação extracorpórea são decisivos na instalação ou na intensificação da disfunção respitatória.
- A circulação extracorpórea ativa mecanismos inflamatórios no endotélio pulmonar, com edema intersticial pulmonar, alargamento do gradiente alvéolo-arterial pulmonar e sobrecarga respiratória.
- A síndrome de angústia respiratória aguda é uma grave complicação da cirurgia cardíaca e evolui com elevada mortalidade.
- A programação da ventilação mecânica nas fases iniciais do pós-operatório deverá ter como principais objetivos a manutenção de níveis de pressão nas vias aéreas inferiores a 35 cmH_2O e o uso de FiO_2 em valores inferiores a 70% para não gerar ou perpetuar uma disfunção respiratória.
- A insuficiência respiratória com necessidade de ventilação prolongada cursa com uma mortalidade de 42% nos primeiros trinta dias de evolução pós-operatória.
- A insuficiência respiratória e a necessidade de reinstituição de ventilação mecânica invasiva caracterizam-se como a principal causa de readmissão dos pacientes nas unidades de terapia intensiva durante as fases precoces de pós-operatório.

Introdução

A insuficiência respiratória é uma complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, incidindo em aproximadamente 5% dos pacientes, e sua instalação depende de inúmeros fatores:

1. pré-operatórios: pneumopatias prévias e doenças que interferem na função respiratória e no estado nutricional;
2. intra-operatórios: efeitos da anestesia e da circulação extracorpórea produzem alterações ventilatórias e na membrana alveolocapilar pulmonar;
3. alterações pós-operatórias: concorrem para o estabelecimento ou a perpetuação da falência respiratória; disfunção ventricular esquerda; hiper-hidratação; broncoespasmo; distúrbios hidroeletrolíticos, endocrinológicos e nutricionais; presença de efusões pleurais; mau posicionamento da cânula endotraqueal; e má programação dos parâmetros ventilatórios.[1-3]

Durante a circulação extracorpórea, a ventilação mecânica distribui fluxo gasoso preferencialmente para as áreas pulmonares não-dependentes, com alteração na relação ventilação/perfusão e estabelecimento progressivo de microatelectasias nas áreas pulmonares de-

pendentes. A depleção de surfactante pela circulação extracorpórea seria um outro fator contribuinte para a instalação de atelectasias.

Os pulmões são os órgãos mais propensos a disfunção secundária à circulação extracorpórea (CEC). A acentuada diminuicão ou a ausência de fluxo pulmonar durante a CEC resultam em acentuado decréscimo do *shear stress* nos capilares pulmonares. Isso desencadeia uma reação inflamatória mediada pelo complemento, com seqüestro neutrofílico na vasculatura pulmonar e peroxidação de radicais livres de oxigênio da membrana lipídica. Como conseqüência, ocorre vasoconstrição pulmonar e aumento na permeabilidade alveolocapilar, com acúmulo de fluidos no interstício pulmonar e alargamento do gradiente alvéolo-arterial pulmonar. Adicionalmente, parte da disfunção pulmonar poderá ser atribuída à presença de atelectasias residuais após a reexpansão pulmonar e o restabelecimento da ventilação; à compressão do lobo inferior esquerdo, imóvel durante a circulação extracorpórea; e à lesão do nervo frênico ou à disfunção diafragmática, resultando em disfunção mecânica.[4-7]

A toracotomia, por sua vez, reduz significativamente a complacência pulmonar e da caixa torácica. Esse efeito será máximo nos primeiros três dias, porém persiste em menor grau durante a primeira semana. As alterações na mecânica da caixa torácia acarretarão decréscimo no volume expiratório forçado (VEF_1) e na capacidade residual funcional (CRF), redução na força inspiratória, incoordenação na expansão torácica, decréscimo no volume corrente e na eficiência respiratória com incremento no gasto energético respiratório e aumento no consumo de oxigênio.[1-7]

Em nosso serviço, em análise prospectiva da evolução de 809 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, a incidência de insuficiência respiratória grave, caracterizada particularmente pela necessidade prolongada de assistência ventilatória mecânica, foi de 6%. A mortalidade até o trigésimo dia de evolução pós-operatória foi de 41% nesses pacientes, bastante superior àquela observada naqueles que não desenvolveram essa complicação (3,5%, $p < 0{,}001$). Tais dados espellham a importância prognóstica desse processo mórbido.[8]

Além disso, a insuficiência respiratória e a necessidade de reinstituição de ventilação mecânica invasiva caracterizam-se como a principal causa de readmissão dos pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) durante as fases precoces de pós-operatório de cirurgia cardíaca.[9]

Identificação pré-operatória dos pacientes de risco

Pacientes com risco potencial

1. Idade avançada (acima de 65 anos para nossa população).[8]
2. Obesidade: particularmente em pacientes diabéticos, nos quais se caracteriza como um fator independente para morbidade e mortalidade.[10]
3. Tabagismo: se vigente até dois meses antes da cirurgia, associa-se com incidência quatro vezes maior de complicações pulmonares pós-operatórias. Parar de fumar poucos dias antes da cirurgia aumenta a secreção mucosa pulmonar.
4. Portadores de doença pulmonar intrínseca:
   a) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);
   b) asma ativa: particularmente dependente de corticoterapia;
   c) fibrose e hipertensão pulmonar;
   d) toxicidade medicamentosa – amiodarona;
   e) infecção pulmonar ativa.
5. Condições gerais do paciente:
   a) estado nutricional: fraqueza e ineficácia da musculatura respiratória, e maior suscetibilidade a infecções;
   b) sobrecarga de volume ou insuficiência cardíaca congestiva, podendo comprometer as trocas gasosas;
   c) doenças sistêmicas ativas comprometendo a competência do sistema respiratório;
   d) alterações do estado mental e da função neuromuscular;
   e) deformidades da caixa torácica.[1,2,3]

Exames

1. Radiografia de tórax: com o objetivo de identificar infiltrações e massas pulmonares.
2. Testes de função pulmonar nos portadores de DPOC.
   A redução significativa nos parâmetros de fluxo expiratório, particularmente valores de pico de fluxo expiratório (PFE) menores que 100 l/min e de volume forçado no primeiro segundo (VEF_1) menor que 1 l, são associados com maior tempo de permanência na UTI e aumento na incidência de complicações pulmonares.[1-3,11]
3. Gasometria arterial: uma $paCO_2$ elevada tem sido valorizada como um marcador de morbidade e mortalidade pós-operatória. São sinais de pobre prognóstico pós-operatório: $paCO_2$ maior que 50 mmHg e paO_2 menor que 60 mmHg.[1,2,3]
   Mesmo nos pacientes com evidência clínica de doença pulmonar grave torna-se difícil a contra-indicação cirúrgica, pela impossibilidade em se quantificar a participação da doença cardíaca nessa disfunção.

Assistência ventilatória ao paciente no pós-operatório

Rotina de assistência ventilatória

Na programação de um ventilador, deve-se evitar a instalação ou a perpetuação de um quadro de insufi-

ciência respiratória. Observam-se duas regras fundamentais:

1. Baixos níveis de pressão inspiratória nas vias aéreas, visto que níveis elevados serão responsáveis pela gênese ou pela perpetuação da disfunção respiratória. Os níveis de pressão nas vias aéreas serão limitados a um patamar de 35 cmH_2O.[8,9]
2. Ventilação com frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) não-tóxicas: FiO_2 acima de 70% tem efeitos deletérios comprovados sobre os pulmões (toxicidade por oxigênio). Deve-se manter os pacientes com uma FiO_2 igual ou inferior a 50%.[12,13]

Avaliação inicial do paciente no pós-operatório

Deverá incluir revisão do curso intra-operatório, exame físico cuidadoso, avaliação dos gases sangüíneos e radiografia simples de tórax (Quadro 1).

A programação do ventilador deve seguir as normas apresentadas no Quadro 2.

Quadro 1. Radiografia simples de tórax
Posição da cânula endotraqueal – 2 cm acima da carina
Posição do cateter venoso central
Posição da sonda nasogástrica
Posição do cateter de artéria pulmonar
Posição do eletrodo de marca-passo e fios de aço
Posição do balão de contrapulsação aórtica (extremidade distal do cateter radiopaca)
Dispositivo de circulação extracorpórea, se existente[1,2,3]
Poderão ser notadas alterações como atelectasias, alargamento de mediastino, hemotórax, pneumotórax, congestão venocapilar pulmonar e sinais de hiperinsuflação pulmonar.

Quadro 2. Programação do ventilador[2,3,8,9]

Volume-corrente	6-10 ml/kg de peso
Sensibilidade	0,5 cmH_2O
Freqüência do ventilador	10-14 ipm
FiO_2	40%
Modo ventilatório	Assistido-controlado
Tipo de onda de fluxo	Decrescente
Peep	4-5 cmH_2O

Objetivos da ventilação mecânica

1. Manter uma oxigenação adequada com PaO_2 acima de 70 mmHg e saturação arterial de O_2 acima de 90%.
2. Manter uma ventilação alveolar satisfatória: normocapnia ou hipocapnia leve.

Insuficiência respiratória

Conceito

A insuficiência respiratória é definida como a incapacidade de o sistema respiratório manter as necessidades metabólicas do organismo, resultando em hipóxia e/ou hipercapnia. Nas fases iniciais de pós-operatório, é geralmente identificada por alterações gasométricas e dificuldade ventilatória, predispondo ou desencadeando arritmias graves e/ou assistolia. Quando se instala evolutivamente, caracteriza-se pela dificuldade na retirada do paciente da ventilação mecânica ou, nos pacientes em respiração espontânea, por alterações clínicas como:

- taquipnéia (> 30 ipm) com respiração superficial;
- respiração paradoxal abdominal;
- agitação, obnubilação ou alterações do estado mental;
- taquicardia ou bradicardia;
- arritmias;
- diaforese.

As principais alterações gasométricas ligadas ao quadro de insuficiência respiratória, em pacientes sob ventilação mecânica, são representadas por:

Oxigenação inadequada:

- $paO_2 < 60$ mmHg, com $FiO_2 \geq 50\%$ ou
- relação paO_2/FiO_2
  < 150 com níveis de Peep até 5 cmH_2O;
  < 200 com níveis de Peep terapêuticos (superiores a 5 cmH_2O).

Insuficiência ventilatória: $paCO_2 > 50$ mmHg durante o suporte ventilatório.[13-15]

Classificação fisiopatológica da insuficiência respiratória

- Tipo I – hipoxêmica ou não-ventilatória
  $paO_2 <$ 55-60 mmHg;
  $paCO_2 \leq 40$ mmHg;
  $G(A-a)O_2$ alargado.
- Tipo II – hipoxêmica-hipercápnica ou ventilatória
  $paO_2 <$ 55-60 mmHg;
  $paCO_2 > 50$ mmHg;
  $G(A-a)O_2$ normal ou alargado.[14,15]

A insuficiência respiratória dos tipos I ou II, de acordo com sua etiologia, poderá ter uma evolução aguda e limitada, por um tempo inferior a 72 horas; ou tender à cronicidade.[1-3,14,15]

Etiologia

A insuficiência respiratória tem sua **etiologia** ligada a cinco processos etiopatogênicos: fração inspirada de oxigênio baixa, hipoventilação, baixa relação ventilação/perfusão, *shunt* venoarterial pulmonar e dificuldade de difusão.

Os quadros de evolução aguda (Tabela I) encontram-se relacionados com uma fração inspirada de oxigênio inadequada ou com hipoventilação. Os pacientes que tendem à cronicidade (Tabela II) relacinam-se, por sua vez, com alterações na relação ventilação/perfusão e com o estabelecimento de *shunt* venoarterial pulmonar.

As alterações difusionais são raras e participam na gênese da insuficiência respiratória somente nos casos de fibrose pulmonar e nos estados de alto débito, como na anemia intensa.[1-3,7,14]

Alguns quadros como pneumonias, atelectasias, broncoespasmo e edema pulmonar não-cardiogênico, embora possam reverter-se rapidamente, têm potencial para a cronicidade, na dependência de sua intensidade, extensão e resposta terapêutica.[1-3]

Tabela I. Etiologia da insuficiência respiratória: evolução aguda

Problemas mecânicos:
- Mau funcionamento do ventilador
- Parâmetros inadequados do ventilador:
  FiO_2, volume-corrente, freqüência respiratória
- Problemas com o tubo endotraqueal:
  mau posicionamento, acotovelamento ou oclusão

Estados de baixo débito cardíaco: dessaturação venosa e *shunt* venoarterial pulmonar

Problemas pulmonares:
- Atelectasia ou colapso alveolar
- Edema pulmonar – cardiogênico e não-cardiogênico
- Hemorragia intersticial
- Pneumonia
- Broncoespasmo grave
- Microembolizações por transfusão sangüínea

Problemas intrapleurais:
- Pneumotórax
- Hemotórax ou efusões pleurais

Problemas metabólicos: tremores, com aumento da extração periférica de oxigênio, aumento na taxa metabólica e na produção de CO_2

Farmacológica – fármacos que inibem a vasoconstrição pulmonar hipóxica, aumentando o *shunt* venoarterial pulmonar:
- Nitroglicerina
- Nitroprussiato de sódio
- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Inibidores da enzima conversora[1]

Tabela II. Etiologia da insuficiência respiratória: evolução crônica

Tipo I: hipoxêmica
- Instabilidade hemodinâmica – estado de baixo débito cardíaco que requeira tratamento vasopressor
- Doenças pulmonares parenquimatosas
  - síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)
  - pneumonia
  - obstrução das vias aéreas inferiores – DPOC

Tipo II: hipoxêmica-hipercárbica
- Aumento na produção de CO_2 e na demanda ventilatória
  - febre, sepse, tremores
  - dor e ansiedade
  - estados hipercatabólicos
  - oferta excessiva de carboidratos
- Decréscimo no *drive* respiratório
  - estado mental alterado
  - lesão neurológica ou encefalopatia
- Decréscimo na função dos músculos respiratórios
  - desnutrição protéica
  - anormalidades metabólicas: hipofosfatemia, hiper ou hipomagnesemia, hipocalemia ou hipocalcemia
  - paralisia diafragmática ou lesão de nervo frênico[1,2,3]

A insuficiência respiratória crônica pode ser caracterizada como a incapacidade de se retirar o paciente do ventilador nas primeiras 72 horas após a cirurgia. A forma extrema do desenvolvimento da insuficiência respiratória crônica é a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).[1,2,3]

Insuficiência respiratória do tipo I ou hipoxêmica

Geralmente é conseqüência de problemas preexistentes, como insuficiência cardíaca com edema pulmonar, ou doença parenquimatosa pulmonar (DPOC e hipertensão pulmonar). Poderá ser desencadeada ou intensificada por fatores como febre, tremores, dor e ansiedade.[1,2,3]

Insuficiência respiratória tipo II ou hipoxêmica-hipercárbica

É a insuficiência ventilatória primária resultante de um desequilíbrio entre a capacidade ventilatória e a demanda de oxigênio. É a causa mais comum de insucesso de desmame no pós-operatório. A produção excessiva de CO_2 poderá ser intensificada ou perpetuada pelo aumento do trabalho respiratório e por uma oferta excessiva de carboidratos na dieta.[1-3,14]

Conduta

Procuraremos delinear alguns aspectos relevantes na conduta perante pacientes com insuficiência respiratória após cirurgia cardíaca.

Alterações de CO_2

Hipocapnia: uma $paCO_2$ entre 30-35 mmHg, com uma leve alcalose respiratória é aceita e até tem efeitos benéficos. Quando intensa, com níveis de $paCO_2$ abaixo de 30 mmHg, tem efeitos deletérios: hipocalemia e arritmias ventriculares; deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda com conseqüente diminuição da liberação de oxigênio para os tecidos.[1,2,3]

Conduta:

- Diminuir a freqüência do ventilador;
- Aumentar o espaço morto; ou
- Reduzir o volume corrente.

Hipercapnia: significa uma ventilação inadequada e/ou um aumento da atividade metabólica – reaquecimento e tremores. Tem como principais manifestações taquicardia, hipotensão e arritmias.

Suas principais causas são: mau funcionamento do ventilador; mau posicionamento do tubo endotraqueal, acotovelamento ou oclusão parcial por rolha de secreção; pneumotórax.[1,2,3]

Conduta:

- Reprogramação do ventilador – mudança do modo ventilatório: SIMV, pressão de suporte, redução do Peep.
- Sedação e curarização – assistência ventilatória total.
- Troca ou reposicionamento da cânula endotraqueal.
- Drenagem torácica – pneumotórax.

Conduta perante insuficiência respiratória: evolução aguda

Alguns aspectos terapêuticos gerais, visando detectar e corrigir alterações implicadas na etiologia da insuficiência respiratória, merecem destaque:

- Auscultar o tórax bilateralmente verificando-se a simetria da ventilação.
- Auscultar o abdome a fim de identificar um deslocamento do tubo laríngeo, eventualmente posicionado no esôfago.
- Aumentar a FiO_2 do ventilador para 100% até a identificação do fator causal. Verificar com AMBU quando houver suspeita de mau funcionamento do ventilador, o que também permitirá identificar alterações na complacência pulmonar, assim como um mau posicionamento da cânula endotraqueal, intubação seletiva e vazamentos. Nos casos em que houver dúvida quanto à cânula endotraqueal, esta deverá ser trocada rapidamente, antes que as condições hemodinâmicas se deteriorem.
- Verificar o funcionamento e os parâmetros do ventilador. Otimizar sua programação quanto a sensibilidade, Peep, fluxo inspiratório e freqüência respiratória.

  Um aumento agudo no pico de pressão inspiratória poderá significar: desenvolvimento de pneumotórax, broncoespasmo grave, edema pulmonar e oclusão de cânula endotraqueal.
- A drenagem torácica será imperiosa quando forem identificados pneumotórax em pacientes sob ventilação mecânica, efusões pleurais ou hemotórax de grande monta.
- Avaliar e otimizar os parâmetros hemodinâmicos, pois um baixo débito cardíaco diminui o transporte periférico de oxigênio, reduz a saturação venosa mista e aumenta o *shunt* venoarterial pulmonar.

  Quando houver necessidade do uso de medicamentos inotrópicos positivos, e os níveis tensionais permitirem, deve-se dar preferência àqueles sem efeito vasoconstritor periférico, como a dobutamina, para aumentar o transporte periférico de oxigênio (DO_2).[1-3,6,7,14,16]

  A anemia, se presente em pacientes com grave comprometimento respiratório, também deverá ser corrigida, a fim de manter níveis adequados de hemoglobina sérica.[7]

  Os níveis de DO_2 e o consumo de oxigênio (VO_2) devem ser otimizados, para reverter ou evitar a ocorrência de acidose lática.
- Adicionar Peep ao circuito do ventilador, buscando a manutenção de uma paO_2 acima de 70 mmHg e de uma saturação de oxigênio acima de 90%, com uma ventilação com níveis não-tóxicos de oxigênio, preferencialmente com uma FiO_2 inferior a 50%.[7,14,16]
- Evitar níveis de pressão nas vias aéreas acima de 35 cmH_2O; esse objetivo pode ser obtido com a diminuição do volume-corrente a níveis inferiores a 7 ml/kg. Quando a complacência pulmonar se encontrar acentuadamente reduzida, recomenda-se ventilação com baixo volume-corrente igual ou inferior a 5 ml/kg de peso. Compensa-se parcialmente o volume minuto através do aumento da freqüência respiratória, ou se permite a ocorrência de hipercapnia. Finalmente, pode-se usar a ventilação com pressão controlada.[7,12-14,16]
- A sedação e a paralisia muscular geralmente melhoram a eficácia da ventilação, reduzem seu gasto energético pelo relaxamento do diafragma e da parede torácica.[7,12-14,16]
- Outras medidas de suporte:
  - Diuréticos (furosemida): melhoram a oxigenação nas fases precoces de pós-operatório quando o edema intersticial compromete as trocas gasosas.

- Broncodilatadores (β-estimulantes) e corticoterapia nos pacientes com broncoespasmo.
- Antibioticoterapia na suspeita de infecção.[1,2,3]

Conduta perante insuficiência respiratória: evolução crônica

- Melhorar o estado hemodinâmico.
- Tratamento da hipoxemia e diminuição da impedância do ventilador: uso de Peep; aspiração, fisioterapia respiratória e mobilização; broncodilatadores; transfusão sangüínea; diuréticos na sobrecarga hídrica; aumento do calibre da cânula endotraqueal.
- Reduzir os requerimentos da ventilação-minuto:
  - analgesia para a dor e sedativos para a ansiedade;
  - tratamento de infecções – pneumonia e sepse:
  - reduzir a febre com antitérmicos;
  - antibioticoterapia profilática;
  - descontaminação seletiva do tubo digestivo, com antibióticos não-absorvíveis; trata-se de um procedimento discutível, pois tem alto custo e, apesar de diminuir a incidência de pneumonia, não reduz a mortalidade global;
  - sucralfate para proteção gástrica – os inibidores H_2, como cimetidina e ranitidina, elevam o pH gástrico, com aumento na incidência de pneumonia nosocomial.
- Melhorar o *drive* respiratório e a fraqueza muscular:
  - proporcionar um adequado aporte nutricional para melhorar a força muscular respiratória e a capacidade imunológica;
  - evitar dietas ricas em carboidratos e com excesso de proteínas, dar preferência às dietas ricas em lípides;
  - selecionar um modo adequado de suporte ventilatório para reduzir o trabalho respiratório e manter a atividade da musculatura respiratória.
  - Fisioterapia respiratória.
  - Otimizar o equilíbrio ácido-básico, hidroeletrolítico e endócrino; a alcalose metabólica e o hipotireoidismo inibem o *drive* respiratório normal.
  - Avaliar a mobilidade diafragmática – radioscopia ou fluoroscopia.[1,2,3]

Doenças específicas

Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)

Fisiopatologia

Na presença de um fator predisponente como circulação extracorpórea prolongada ou reação à administração de hemocomponentes, ocorrerá a liberação de mediadores inflamatórios e alteração na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.

Há um grande afluxo de neutrófilos para o território pulmonar e desencadeia-se uma série de reações:

a) Liberação de proteases (colagenase e elastase), com agressão à membrana celular.[2-4,7,12,16]

b) Liberação de radicais superóxidos pelos polimorfonucleares que alteram a estrutura secundária de proteínas e lípides da membrana celular, levando à lesão tecidual.[2-4,7,12,16]

c) A cicloxigenase e a lipoxigenase (liberadas pelos neutrófilos) na presença de ácidos graxos livres resultantes da lesão das membranas produzem prostaglandinas e leucotrienos. Estes geram vasoconstrição e broncoconstrição. Os leucotrienos possuem também um efeito quimiotático para neutrófilos (LTB-4) e alteram a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.[2-4,7,12,15,16]

d) Os neutrófilos recrutados ao parênquima pulmonar ativam-se e se agregam à membrana do endotélio. Essa interação entre neutrófilo e membrana endotelial é fundamental para criar um ambiente onde radicais superóxidos e proteases possam agir sem sofrer a mediação por agentes normalmente presentes na corrente sangüínea. A interação entre os neutrófilos e o endotélio é feita pelas moléculas de adesão, as selectinas, que são expressas na membrana do neutrófilo (L-selectina), como na própria célula endotelial (E-selectina, P-selectina), em resposta a estímulo por citoquinas (fator de necrose tumoral – TNF) ou mediadores da inflamação, como lipopolissacarídeos (LPS).[2-4,7,12,15,16]

   Além das selectinas, a família das integrinas tem um importante papel nesse mecanismo de adesão neutrofílica. Uma vez ativadas, por mediadores como o TNF, passam a expressar receptores de superfície CD11/CD18, que reconhecem as moléculas de adesão intercelulares ICAM-1 e ICAM-2 expressas na superfície do endotélio. Essa interação protéica torna ainda mais forte a adesão, permitindo que a reação inflamatória prossiga localmente.

e) Os neutrófilos ativados liberam citoquinas, como o TNF e as interleucinas, principalmente IL-1, IL-4, IL-6, e IL-8, que têm um papel determinante no desenvolvimento da SARA. Em resposta a esses mediadores, verifica-se um aumento da atividade pró-coagulante, com deposição de fibrina, aumento na degradação e liberação de produtos de degradação da fibrina (PDF). Esses fenômenos ocorrem em toda a área lesada, principalmente no lado alveolar da barreira, contribuindo para a formação da membrana hialina, que é a marca histológica da síndrome.[2-4,7,12,15,16]

f) A presença de fibrina contribui para a inativação do surfactante e serve de matriz e estímulo para a proliferação e ativação de fibroblastos, responsáveis pela fibrose e reparação do tecido alveolar. Os produtos da degradação da fibrina (PDF) podem levar a aumento da permeabilidade vascular e vasoconstrição, uma associação que favorece a formação de edema. Níveis elevados de dímero D e de atividade

pró-coagulante no lavado broncoalveolar de pacientes de risco são marcadores do desenvolvimento da síndrome.

A ocorrência da síndrome em indivíduos depletados de neutrófilos mostra que, além desses, os macrófagos e as plaquetas têm papel importante no seu desenvolvimento.[2-4,7,12,15,16]

Os macrófagos, células residentes no território pulmonar, contam com um arsenal lesivo semelhante aos neutrófilos e produzem grande quantidade de TNF. Essa citoquina é capaz de desencadear todo o processo da SARA.

As plaquetas, através de sua agregação intravascular e conseqüente formação de microtrombos, levam a um desequilíbrio na relação V/Q, piorando a vasoconstrição relacionada com a liberação de prostaglandinas e serotonina. As plaquetas também estão envolvidas no processo de reparação que se segue à lesão do parênquima pulmonar, já que liberam grandes quantidades de PGDF, potente estimulante mitogênico para os fibroblastos.[2-4,7,12,15,16]

O óxido nítrico liberado pelo endotélio, neutrófilos, macrófagos e plaquetas também participa diretamente das alterações na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.[2-4,7,12,15,16]

Numa fase mais avançada, há uma certa organização do processo, com proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno, culminando com o estabelecimento de fibrose. A fibrose pulmonar depende não só da presença de mitógenos como o PGDF, como também de uma matriz apropriada, que resulta da coagulação intra-alveolar da fibrina extravasada do plasma, em função da alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.[2-4,7,12,15,16]

A superfície epitelial dos alvéolos apresenta uma intensa atividade anticoagulante determinada pela presença de ativadores do plasminogênio. A perda desses ativadores é um dos eventos iniciais na SARA.

O surfactante sofre interferência em sua ação pelos produtos de degradação da fibrina e sua produção alterada, por causa do comprometimento dos pneumócitos do tipo II.[2-4,7,8,10]

Essas alterações causam anormalidades na função pulmonar. Há diminuição na sua complacência e estabelecimento de insuficiência respiratória. A hipoxêmica é secundária a alterações na relação ventilação-perfusão e ao estabelecimento de *shunt* venoarterial pulmonar (colapso alveolar). O broncoespasmo, se presente, intensificará essas alterações.[2-4,7,12,15,16]

Correlação anátomo-fisiopatológica-clínica

Ante as alterações inflamatórias anteriormente descritas, teremos o estabelecimento de alteração na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar pulmonar e extravasamento de líquido, com alto teor protéico, para o interstício. Uma vez ultrapassadas a capacidade linfática de drenagem e a capacidade de contenção da membrana alveolar (junções interalveolares), haverá o desenvolvimento de edema intra-alveolar progressivo. Concomitantemente, há alteração funcional do surfactante com estabelecimento de atelectasia. Nessa fase, ocorre uma importante diminuição na complacência pulmonar, alteração na relação ventilação-perfusão, diminuição da capacidade residual funcional, alargamento do gradiente alvéolo-arterial e aumento progressivo do *shunt* intrapulmonar. Como conseqüência, teremos o desenvolvimento de dispnéia progressiva e hipoxemia irresponsiva a altas frações inspiradas de oxigênio. Uma vez estabelecida a fase de edema intra-alveolar, surgirá o padrão característico na radiologia de tórax.

Após sete dias de evolução, inicia-se a fase de recuperação (proliferativa) com estabelecimento de graus variáveis de fibrose, com graves implicações clínicas, em alguns casos.[2-4,7,12,15,16]

Diagnóstico

A suspeita clínica inicial é caracterizada pela incapacidade de se manter uma saturação e uma pressão parcial de oxigênio no sangue arterial em níveis aceitáveis, apesar de acréscimos sucessivos na fração inspirada de oxigênio (FiO_2).[2-4,7,12,16]

A caracterização do quadro dá-se pelo aparecimento de um padrão radiológico característico – padrão alveolar difuso –, que será de ocorrência mais tardia e de uma relação $paO_2/FiO_2 < 150$, nos pacientes com Peep > 5 cmH_2O; e inferior a 200, se o Peep for ≤ 5 cmH_2O.

A monitorização hemodinâmica visa ao diagnóstico diferencial entre o edema pulmonar não-cardiogênico (não-hidrostático) e o edema pulmonar cardiogênico (hidrostático) (Tabela III). A SARA cursa com uma pressão capilar (*wedge*) ≤ 18 mmHg, ao passo que no edema pulmonar cardiogênico ocorre uma pressão capilar elevada, acima de 20 mmHg.[2-4,7,12,16]

Uma outra situação clínica que merece ser diferenciada da síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), é o quadro de lesão pulmonar aguda (LPA). Como veremos na Tabela IV, essa diferenciação é feita basicamente por uma menor alteração na relação paO_2/FiO_2.

Tratamento

Não existe uma abordagem terapêutica específica. O tratamento direciona-se ao controle do fator etiológico, quando possível, assim como controle de infecção e de um adequado aporte periférico de oxigênio.

A ventilação mecânica, por sua vez, visa à manutenção de níveis de oxigenação no sangue arterial, evitando, contudo, fatores que possam intensificar ou perpetuar as alterações pulmonares preexistentes, como altos níveis de pressão inspiratória ou frações inspiradas de oxigênio elevadas.

Tabela III. Diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogênico e não-cardiogênico[2,3,4,7,8,11,12]

Fator	Edema pulmonar cardiogênico	Edema pulmonar não-cardiogênico
Mecanismo	Aumento da pressão hidrostática	Aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar
Pressão capilar pulmonar	Elevada (acima de 18 cmH_2O)	Normal ou baixa (abaixo de 18 cmH_2O)
Gradiente entre a pressão diastólica pulmonar e a pressão capilar	Normal (menor que 5 mmHg)	Elevada (maior que 5 mmHg)
Gradiente entre proteína do fluido intersticial e proteína sérica	Menor ou igual a 0,46	Maior ou igual a 0,72

Dentre os principais tópicos relacionados ao tratamento, destacam-se:

a) Antibioticoterapia: na possibilidade de infecção associada, deverá ser estabelecida com base em culturas, preferencialmente com material obtido por lavado ou aspirado brônquico (broncoscopia). Caso seja necessária uma terapêutica empírica, dá-se preferência à associação de uma cefalosporina (terceira ou quarta geração) ou um carbapenêmico, com vancomicina (possibilidade de infecção estafilocócica). Posteriormente, com base nos resultados bacteriológicos, a terapêutica poderá ser ampliada ou desescalonada.[1-4]
b) Normovolemia: administração de diuréticos (furosemide) na presença de sinais de hiper-hidratação, ou hidratação adequada nos casos de hipovolemia. O uso de diurético deverá ser criterioso, haja vista a necessidade da manutenção de um aporte periférico de oxigênio (DO_2) adequado. Não há relação entre a administração hídrica no sentido de uma hidratação adequada (normovolemia), com a intensificação do edema pulmonar ou das alterações do gradiente alvéolo-arterial pulmonar nos pacientes com SARA.[2-4,7,12,16]
c) A expansão volêmica, se necessária, poderá ser feita com cristalóides.[2,3,4]
d) Otimização do DO_2 em níveis supranormais visando a uma oferta periférica de oxigênio adequada, à reversão da hipóxia tissular e da acidose lática, se existente. Durante a SARA, temos uma diminuição na taxa de extração de oxigênio. Não há um valor supranormal fixo de DO_2 e VO_2, um valor ideal – devem ser mantidos valores que propiciem a reversão do estado de hipóxia tissular, espelhada por marcadores, como lactato sérico. Esse objetivo pode ser alcançado através de:

 - manutenção de um estado normovolêmico;
 - transfusão sangüínea, buscando a manutenção de uma hemoglobina sérica adequada;
 - uso de medicamentos inotrópicos positivos, preferencialmente sem efeito vasoconstritor periférico – dobutamina (efeito β_1-estimulante).

Tabela IV. Diagnóstico diferencial entre LPA e SARA[2,3,4,7,8]

	LPA	SARA
Instalação	Aguda	Aguda
Oxigenação (paO_2/FiO_2)	< 300	< 200
Radiografia	Infiltrados bilaterais	Infiltrados bilaterais
Pressão capilar	< 18 mmHg	< 18 mmHg

O quadro hemodinâmico inicial da SARA caracteriza-se por um débito cardíaco normal ou elevado e uma baixa resistência vascular sistêmica. Somente nos casos em que a administração de dobutamina associada à expansão volêmica não for suficiente para a manutenção de uma pressão de perfusão efetiva para órgãos nobres (cérebro e coração), é que se justifica o uso de medicamentos com ação vasoconstritora (α-estimulantes).[2-4,7,12,16]

e) Ventilação mecânica (Tabela V): o melhor modo ventilatório é aquele capaz de gerar uma pressão acima da necessária à abertura dos alvéolos, durante um curto espaço de tempo; trabalhando posteriormente, na maior parte do ciclo respiratório, com pressões um pouco acima da pressão crítica de colabamento alveolar.[2-4,7,12-14,16]

Peep

Por meio da instituição de níveis elevados de Peep, objetivamos:

- melhorar a capacidade residual funcional;
- recrutamento alveolar;
- ventilar o paciente com as menores frações inspiradas de oxigênio, mantendo uma oxigenação arterial satisfatória – utilizar uma FiO_2 inferior a 70%, preferencialmente $\leq$ 50%;
- manter os níveis de pressão nas vias aéreas $\leq$ 40 cmH_2O.

Cálculo dos níveis de Peep

Método da melhor complacência[2,3,4]

É um nível de Peep obtido com o paciente ventilado a um volume corrente predeterminado. São calculadas sucessivamente as complacências pulmonares nos diferentes níveis de Peep, isto é, a partir de 8 cmH_2O. O nível de Peep, no qual se obtiver a melhor complacência pulmonar, será o utilizado.

Curva de pressão X volume = Peep ideal[2-4,7,12-14,16]

Construída pelo incremento de pressão (pressão de platô) nas vias aéreas, secundário a aumentos gradativos no volume inspirado (100 ml ou 200 ml) (Figura 1). O primeiro ponto de inflexão (P.flex.inf.) representa a pressão crítica de colabamento alveolar. Uma pressão acima desta recrutará a maioria dos alvéolos – valores de 8-20 cmH_2O. Preconiza-se manter o Peep 2 cmH_2O acima do valor obtido para o ponto de inflexão inferior (P.flex.inf.).[2-4,7,12-14,16]

É necessário salientar a importância do controle tomográfico para a detecção dos níveis ideais de pressão necessários para a abertura dos alvéolos (recrutamento) e para evitar o seu colabamento (Peep). Evidenciou-se que a titulação do Peep pela curva de pressão-volume substima o grau de colapso alveolar nas regiões pulmonares dependentes (posteriores). Portanto, utilizam-se as imagens obtidas por meio da tomografia de tórax como uma ferramenta para caracterizar as pressões nas quais se obtém o maior recrutamento alveolar, assim como os níveis de Peep que impedem o seu colabamento na expiração.[17]

Modos de ventilação mecânica

Ventilação com volume controlado (+ Peep)[2-4,7,12-14,16]

Deve ser o modo ventilatório tentado inicialmente. O ventilador deve ser programado da seguinte forma:

- Modo: assistido-controlado.
- Sensibilidade: mínima (geralmente 0,5 cmH_2O).
- Volume-corrente: alterado de acordo com as alterações da complacência pulmonar. Inicia-se com um volume-corrente de 8 ml/kg de peso, podendo ser reduzido até níveis iguais ou inferiores a 5 ml/kg de peso com base nos valores da pressão de pico inspiratório (desde que em vigência de Peep).
- Freqüência respiratória: entre 8 e 14 ipm.
- Hipercapnia permissiva.
- Peep: previamente calculado.

Tabela V. Objetivos gerais da ventilação mecânica

Volume-corrente de 8-5 ml/kg
Pressão nas vias aéreas ≤ 35 cmH_2O
Evitar assincronia paciente/ventilador
Utilizar fluxo decrescente ou pressão controlada
Evitar o uso de AMBU

Ventilação com pressão controlada + relação inspiratória/expiratória invertida (+ Peep)[2-4,7,12-14,16]

É utilizada quando os resultados são insatisfatórios com o modo empregado anteriormente.

Modo de programar o ventilador

- Ciclar o ventilador a tempo.
- Programar o nível de pressão desejado – sempre inferior a 40 cmH_2O, suficiente para manter um volume-corrente adequado (dependente da complacência pulmonar).
- Programar a FiO_2 e a freqüência desejada.
- Programar o tempo inspiratório:
  Exemplo – para uma freqüência de 20 ipm, com uma relação I:E de 2:1.
  FR = 20 ipm, então são 20 incursões/60 segundos
  Cada ciclo inspiratório, portanto, terá 3 segundos
  Logo, para uma relação I:E de 2:1
  2/3 de 3 segundos = 2 segundos = tempo inspiratório
  1/3 de 3 segundos = 1 segundo = tempo expiratório

O ventilador possibilita a programação do tempo inspiratório e da freqüência respiratória. A relação I:E poderá variar de 2:1 a 4:1.[2,3]

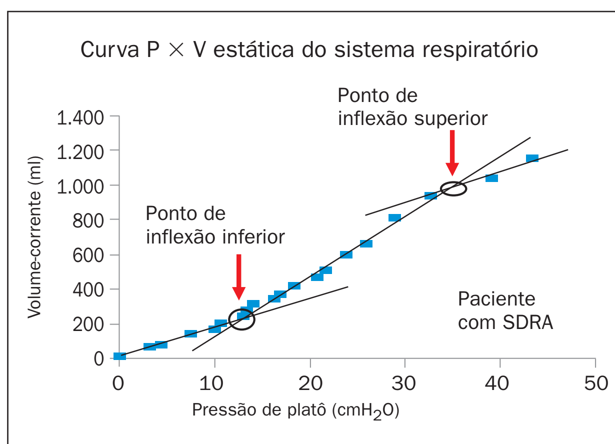


Figura 1. Curva de pressão X volume = Peep ideal.
Reproduzido de Barbas e Amato, MBP. In Síndrome do desconforto respiratório agudo.7
SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo.

Esse modo ventilatório exige que haja uma força de resistência mínima do paciente ao ventilador, pois, ao se programar uma pressão fixa a ser atingida, o volume-corrente será inversamente proporcional à resistência imposta ao fluxo aéreo – resistência das vias aéreas e complacência pulmonar. Por esse motivo, os pacientes deverão ser sedados e, se necessário, curarizados.[2-4,7,12,16]

Mantém-se o nível de Peep calculado previamente.

A mortalidade descrita nos pacientes com SARA varia entre 40% e 60%, sendo considerados fatores de pior prognóstico a idade, a presença de disfunção hepática e a concomitância com sepse ou disfunção de múltiplos órgãos.[7]

Hipercapnia permissiva

Como vimos anteriormente, os altos picos de pressão inspiratória podem ter efeitos deletérios, levando à SARA ou perpetuando-a. A limitação dos níveis de pressão inspiratória através da redução do volume-corrente e/ou a diminuição do tempo expiratório podem resultar em hipercapnia, que poderá ser tolerada, caso não haja contra-indicações, como hipertensão intracraniana.

Tolera-se um nível máximo de $PaCO_2$ entre 40 e 80 mmHg.

A acidose respiratória pode ter efeitos como taquicardia e elevação da pressão média e da pressão capilar pulmonar. Nos casos com acidose respiratória intensa ($pH \leq 7,2$), deve-se administrar bicarbonato de sódio – 50 ml a cada 4 a 6 horas, para manter um pH acima de 7,2. Entretanto, o desenvolvimento de alcalose deverá ser evitado.[2,3,4,7]

Oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC)

Nos casos refratários, com pulmões acentuadamente comprometidos, poderá ser adotada a oxigenação pulmonar mínima, através de ventilação com pressão positiva de baixa freqüência, associada à retirada de CO_2 por intermédio de circulação extracorpórea veno-venosa. A circulação extracorpórea é obtida pela canulação de veias femorais ou safenas bilateralmente (punção ou dissecção) e desvio do sangue venoso, cerca de dois terços do débito cardíaco, para uma passagem inicial por uma bomba eletromagnética (Biopump) e, posteriormente, por dois oxigenadores de membrana (em série ou paralelo), para a retirada de CO_2. Em seguida, o sangue arterializado retorna para a veia femoral e/ou safena contralateral.[2,3,7]

A oxigenação arterial continua a ser realizada pelos pulmões, que permanecem "abertos" durante todo o ciclo respiratório. Para isso, o Peep deve ser mantido acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume (8 a 20 cmH_2O), para manter os alvéolos abertos. Os pulmões devem ser distendidos com mínimas pressões inspiratórias, permanecendo em "repouso" a maior parte do tempo. Obtém-se tal objetivo com a instituição de ventilação com mínimas pressões de suporte, ou com pressão controlada, permitindo-se um valor máximo de pressão inspiratória nas vias aéreas de 35 cmH_2O e baixa freqüência respiratória.[2,3,7]

Comentários finais

Posição prona

O colapso alveolar na SARA guarda relação com as forças gravitacionais. Assim, a posição prona determina descompressão e reexpansão alveolar dos segmentos dorsais, áreas de maior atelectasia e edema durante o tratamento convencional em posição supina. Essa manobra não afeta a distribuição da perfusão pulmonar. Através de tomografia computadorizada do tórax, verifica-se que a mudança para a posição prona gera deslocamento das densidades paravertebrais para a região anterior. Portanto, na posição retroesternal, forma-se novo edema na região anterior do tórax; enquanto se reabsorve o edema previamente existente na região dorsal. A região dorsal possui um maior volume disponível para a ventilação, visto que o coração ocupa um espaço relativamente significativo da região anterior da caixa torácica.[2,3]

Em alguns casos, não se observa resposta à posição prona, o que pode estar relacionado com a formação de novo edema na região ventral.

Os pacientes que respondem ao prona terão esse efeito aparente no período de três horas; fato que dispensa seu uso em períodos prolongados.

O uso dessa manobra no pós-operatório de cirurgia cardíaca encontra dificuldades por causa da cicatriz cirúrgica e da presença de drenos, pleurais e mediastinais. Portanto, nossa experiência é bastante pequena.[2,3]

Óxido nítrico

Quando administrado por via inalatória, em baixas concentrações, é um vasodilatador arterial pulmonar, com uma meia-vida de alguns segundos. Na circulação é inativado rapidamente, ao se ligar à hemoglobina.

Suas vantagens são:

1. É um vasodilatador pulmonar seletivo, sem nenhum efeito periférico, freqüentemente encontrado em outros vasodilatadores pulmonares.
2. Não piora a relação ventilação-perfusão, por promover vasodilatação arterial somente nas áreas pulmonares ventiladas.[2-4,7,12,16]

Não há evidências de que altere a mortalidade dos pacientes com SARA.

Corticosteróides

Se usados precocemente, apresentariam os seguintes benefícios:

- inibição da agregação dos granulócitos induzida pelo complemento;
- prevenção do aumento da permeabilidade vascular induzida por endotoxina;
- diminuição da aderência dos polimorfonucleares ao endotélio da microcirculação;
- inibição da fosfolipase e diminuição da síntese de tromboxane e outros metabólitos do ácido aracdônico;
- inibição da produção de radicais tóxicos de oxigênio.

Estudos multicêntricos mostraram que o uso de corticosteróides não previne o desenvolvimento da SARA, e que, em altas doses, poderia elevar a mortalidade, por um aumento na taxa de infecção. Portanto, *não se justifica o seu uso rotineiro.*

O uso de baixas doses de coticosteróides na fase fibroproliferativa da SARA (uma semana de evolução), especificamente a metilprednisolona, na dose de 2 mg/kg/dia, poderia promover uma melhora funcional pulmonar e maior sobrevida, já que eles diminuem o grau da fibrose intersticial pulmonar.[2-4,7,12,16]

Broncoespasmo

O desenvolvimento de broncoespasmo grave pode gerar dificuldades na ventilação mecânica, problemas hemodinâmicos e, por vezes, até mimetizar tamponamento cardíaco.

O broncoespasmo pode ser precipitado por:

- sobrecarga hídrica;
- reação a medicamentos;
- transfusão sangüínea;
- uso de β-bloqueadores;
- infecção secundária.

Poderá ocorrer em pacientes sem antecedente de DPOC ou fenômenos broncoespásticos prévios.[2-4,7,12,16]

Tratamento

1. Broncodilatadores[2-4,7,12,16]
   - Inalação – 4 a 6 vezes ao dia
     Soro fisiológico 0,9%......................10 ml
     Fenoterol (Berotec®)........................10 gotas
     Brometo de ipratropio (Atrovent®).....20 a 40 gotas
   - β1-estimulantes por via subcutânea (excepcionalmente)
     Terbutalina (Bricanyl®) – 1/2 ampola de 0,25 mg, 4 vezes ao dia.

2. Corticoterapia[2-4,7,14,16]

Os corticóides reduzem a inflamação da parede brônquica e a produção de secreção intraluminal e melhoram a resposta aos broncodilatadores, por redução do efeito de *down regulation* decorrente do uso crônico de broncodilatadores.

Dosagem – uso intravenoso a cada 6 horas.

- 200 mg de hidrocortisona (Flebocortid® ou Solucortef®), ou
- 120-180 mg (1 mg/kg) de metilprednisolona (Solumedrol®).

3. Uso de BiPAP nos pacientes extubados. Nas situações em que os pacientes estiverem sob ventilação pulmonar mecânica, esta deve ser programada com volume corrente baixo, freqüências respiratórias baixas, altos fluxos inspiratórios, mantendo-se o auto-PEEP abaixo de 15 cmH_2O.[18]
4. Atentar sempre para a possibilidade do uso de medicamentos que possam desencadear broncoespasmo, particularmente β-bloqueadores e ácido acetilsalicílico.[19]
5. Sulfato de magnésio: embora sem o exato mecanismo de ação definido para justificar seu efeito broncodilador, pode ser usado na dose de 2 g infundido em período de dez a quinze minutos, visando ao controle do broncoespasmo, particularmente em pacientes com grave doença pulmonar obstrutiva crônica.
6. As metilxantinas não devem ser utilizadas rotineiramente por ter um efeito broncodilador menos intenso que os estimulantes β-adrenérgicos e aumentar os riscos de efeitos colaterais como tremores, náuseas e taquiarritmias.[18]

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[2-4,7,12,16]

Os pacientes com DPOC têm uma limitação crônica ao fluxo aéreo ligada a:

- diminuição da retração elástica do parênquima pulmonar;
- hipersecreção de glândulas mucosas e inflamação das vias aéreas levando a fibrose e ao estreitamento destas;
- contração da musculatura lisa dos brônquios;
- alteração na relação ventilação-perfusão – responsável pela hipoxemia e hipercapnia.

O procedimento anestésico e a circulação extracorpórea, discutidos anteriormente, poderão provocar ou exacerbar a diminuição na complacência pulmonar e torácica, alterações na relação ventilação-perfusão, e predispor a instalação de broncoespasmo, agravando uma disfunção preexistente.

Tratamento

- Padrão de assistência ventilatória:
  - Cânula endotraqueal com diâmetro maior ou igual a 8 cm, principalmente se houver broncoespasmo.
  - Volume-corrente baixo: 7-8 ml/kg.
  - Sensibilidade máxima do ventilador.
  - Fluxo inspiratório alto (> 50 l/min) e decrescente.
  - Baixa freqüência respiratória – < 12 ipm.
  - Relação I/E aumentada, otimizando a expiração, visando à eliminação de CO_2.
  - A utilização de Peep deve ser criteriosa, nunca ultrapassando o auto-Peep.
  - Nos pacientes com hipercapnia prévia, deve-se manter a $paCO_2$ entre 45-65 mmHg, com pH dentro dos limites da normalidade.
  - Pressão de suporte em torno de 25 cmH_2O, útil particularmente na fase de desmame, em pacientes conscientes.
- Nos pacientes extubados, deve-se buscar a menor oferta possível de oxigênio, mantendo-se uma saturação arterial de oxigênio de 90% e uma PaO_2 ao redor de 60 mmHg.
- Medidas para diminuir a produção de CO_2: suporte nutricional através de um aporte maior de gordura como fonte calórica. Evitar o uso excessivo de carboidratos.
- Os pacientes portadores de DPOC que apresentarem maior instabilidade quando extubados, com tendência a hipoxemia e hipercapnia, podem se beneficiar com suporte ventilatório não-invasivo: CPAP e BIPAP.
- Na eventualidade de infecção associada, a antibioticoterapia deverá ser direcionada a estafilococos e a bacilos gram-negativos. Preferencialmente, deve ser orientada por culturas.
- Controle do broncoespasmo – já comentado anteriormente.

Hipertensão pulmonar[2-4,16]

Define-se como hipertensão pulmonar a presença de pressão média na artéria pulmonar ≥ 25 mmHg em repouso, ou uma pressão arterial sistólica pulmonar > 35 mmHg. Tem como etiologia valvopatias, cardiopatias congênitas, disfunção ventricular esquerda grave e DPOC.[20]

Pacientes com níveis de pressão sistólica em artéria pulmonar ≥ 60 mmHg cursarão com um pior prognóstico pós-operatório.[21]

Haverá um acréscimo na gravidade quando na presença de desnutrição e debilidade de musculatura respiratória, quando freqüentemente evoluem com hipercapnia. Também são causas de um pior prognóstico a associação de insuficiência ventricular direita, biventricular, e/ou processo infeccioso.

Tratamento

A abordagem ventilatória é similar àquela adotada nos pacientes com DPOC. Nos casos associados à falência ventricular direita, existem outras medidas terapêuticas:

1. Abordagem específica da hipertensão arterial pulmonar:
   óxido nítrico – 5 a 80 ppm, por via inalatória; prostraglandinas PGE_1 na dose de 0,01-0,05 µg/kg/min, em infusão contínua.
2. Suporte inotrópico, preferencialmente com dobutamina.
3. Hidratação adequada.
4. Manter baixos níveis de Peep, particularmente na presença de insuficiência ventricular direita. Caso seja necessária a manutenção de níveis elevados de Peep, a monitoração hemodinâmica é mandatória.

Lesão de nervo frênico e paralisia diafragmática[1,2,3,4]

Etiologia

1. Lesão de nervo frênico próximo ao pericárdio pelo uso de solução salina gelada – lesão por resfriamento.
2. Lesão direta de nervo frênico ou devascularização durante a dissecção da artéria mamária interna esquerda.
3. Lesão cirúrgica direta do nervo frênico durante a realização da incisão em "V" no pericárdio, para permitir melhor relevo do pedículo da artéria mamária interna.

Apresentação

1. Lesão unilateral: muitos pacientes são oligossintomáticos, embora aqueles com doença pulmonar associada possam ter dificuldade ventilatória – respiração superficial.
2. Lesão bilateral: produz geralmente taquipnéia, respiração abdominal bilateral e retenção de CO_2 durante a tentativa de desmame do respirador.

Avaliação

1. Radiografia de tórax: elevação da hemicúpula diafragmática durante a respiração espontânea. Não pode ser notada durante a ventilação mecânica.
2. Fluoroscopia diafragmática: demonstrar a movimentação inferior do diafragma, durante a respiração espontânea, se a paralisia for unilateral.

Tratamento

1. Tratamento de suporte até a recuperação da função do nervo frênico, o que pode levar até dois anos.
2. Plicatura diafragmática proporciona melhora sintomática e objetiva nos pacientes com dispnéia intensa por paralisia frênica unilateral.
3. Suporte ventilatório mecânico prolongado em geral é necessário para os pacientes com comprometimento bilateral. Alguns pacientes poderão receber assistência ventilatória domiciliar.

Pneumotórax[1-4,16]

Pode ocorrer por uma pequena abertura pleural durante a cirurgia, não percebida e drenada, evidenciando-se posteriormente na radiografia de tórax. A drenagem torácica deve ser efetuada, independentemente da extensão do pneumotórax, se o paciente estiver sob ventilação mecânica.

A possibilidade de um pneumotórax hipertensivo deve ser cogitada quando ocorrerem alterações nos gases sangüíneos ou instabilidade hemodinâmica, sem motivo aparente. O primeiro sinal será o aumento do pico de pressão inspiratória.

A realização da radiografia de tórax, após a retirada do dreno pleural, no pós-operatório, é imperiosa, pois poderá ocorrer um pequeno pneumotórax. Quando o pneumotórax tiver pequena repercussão clínica, sendo diagnosticado ou manifesto em pacientes com ventilação espontânea, a conduta poderá ser expectante se este ocupar menos de 15% do hemitórax.

Hemotórax[1-4,16]

Acúmulo de quantidade considerável de sangue no espaço pleural, na presença de comunicações pleuromediastinais, em hemitórax não drenado durante o procedimento cirúrgico. Quando manifestado radiologicamente e com repercussão clínica, interferindo na dinâmica ventilatória e dificultando a retirada da ventilação mecânica, deverá ser abordado através da drenagem torácica.

Dificuldade de desmame por debilidade da musculatura respiratória[2-4]

Por vezes, não se consegue retirar o paciente do ventilador, ou ele necessita ser reintubado em razão de sinais de fraqueza e fadiga da musculatura respiratória, com manutenção de um volume-corrente inadequado, resultando em taquipnéia compensatória. Ocorre com maior freqüência em pacientes com estado nutricional comprometido, particularmente naqueles com caquexia cardíaca, e com níveis acentuadamente elevados de hipertensão arterial em território pulmonar.

Durante a assistência ventilatória, poderão ser exigidos níveis mais elevados de pressão de suporte, a fim de manter um volume-corrente e freqüência respiratória adequados. A pressão de suporte será reduzida gradual e lentamente, por vezes com redução de 2 cmH_2O a cada 24 horas. Quando se atinge uma pressão de suporte entre 14 e 15 cmH_2O, deve-se alternar períodos de CPAP de 5 cmH_2O, inicialmente por quinze minutos a cada hora, aumentando gradativamente até uma hora, com o cuidado de manter a ventilação com pressão de suporte durante o período noturno, para evitar fadiga da musculatura respiratória.

Quando o paciente estiver respirando em CPAP de 5 cmH_2O (no esquema de alternância), por uma hora, inicia-se novamente a redução gradativa da pressão de suporte até atingir uma pressão de suporte de 8 cmH_2O. Nesse ponto, caso as condições ventilatórias permaneçam estáveis, pode se efetuar a extubação.

Resumo

A insuficiência respiratória aguda é uma complicação freqüente, sendo a causa mais significativa de morbidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Aproximadamente 5% dos pacientes requererão suporte ventilatório adicional como resultado de pobre oxigenação e/ou de ventilação inadequada.

Interferem em sua instalação: condições prévias à cirurgia; fatores intra-operatórios, tendo importância particular a anestesia e a circulação extracorpórea; e fatores pós-operatórios, representados particularmente pela assistência ventilatória mecânica, com potencial para causar lesões pulmonares ou torná-las crônicas.

Os cuidados iniciais com os pacientes sob assistência ventilatória mecânica, a programação ventilatória adequada e o manejo adequado das complicações, tanto da disfunção respiratória como cardiovasculares, são primordiais para a melhora do prognóstico ou, no mínimo, para evitar a geração de lesões pulmonares adicionais.

Os principais objetivos da abordagem terapêutica são, portanto, a correção do processo fisiopatológico, a atenuação dos efeitos da incapacidade temporária do sistema respiratório e a adequação do transporte periférico de oxigênio, além de evitar ou minimizar as possíveis complicações como desnutrição, infecção e cronicidade do processo.

Bibliografia

1. Bojar MR. Respiratory management. In Manual of perioperative care in cardiac surgery, 3rd ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1999; 177-212.
2. Bianco ACM. Pós-operatório de cirurgia cardíaca: insuficiência respiratória. In Timerman A, Sousa JEMR, Piegas LS. Urgências cardiovasculares. São Paulo: Sarvier, 1996; 341-72.
3. Bianco ACM. Insuficiência respiratória no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2001; 5:927-40.
4. Morris MD, St. Clair Jr D. Management of patients after cardiac surgery. Curr Probl Cardiol 1999; 167-227.
5. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al. Biological marker of acute lung injury: prognosis and pathogenetic significance. Am J Resp Crit Care 1997; 155:1187-205.
6. Lorraine BW, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2000; 342:1335-49.
7. Barbas CSV, Amato MBP. Síndrome do desconforto respiratório agudo. Mallorca: Permayer Publications, 1998.
8. Bianco ACM. Análise prospectiva de risco em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Tese (Doutorado). São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003. 140p.
9. Vohra HA, Goldsmith IR, Rosin MD, Briffa NP, Patel RL. The predictors and outcome of recidivism in cardiac ICUs. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(3):508-11.
10. Pan W, Hindler K, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity.Anesthesiology 2006; 104(3):398-400.
11. Rodrigues Jr M, Hoelz C, Stanzani F, Bogossian M. Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 543-8.
12. Amato MBP, Barbas CSV. Princípios de ventilação mecânica. Mallorca: Permayer Publications, 1998.
13. Barbas CSV, Amato MBP. Ventilação artificial aplicada. In Knobel E, Meyer EC. Condutas no paciente grave, 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1999; 353-79.
14. Barbas CSV, Lorenzi Filho G. Insuficiência respiratória aguda. In Knobel E, Meyer, EC. Condutas no paciente grave, 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1999; 281-95.
15. Pratter MR, Irwin RS. Respiratory failure V: adult respiratory distress syndrome. In Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Dalen JE. Intensive care medicine. Boston: Little Brown, 1995; 404-12.
16. Knobel E, Barbas CSV, Bueno MAS, Rodrigues Jr M. Terapia intensiva em pneumologia. São Paulo: Atheneu, 2003.
17. Matos GFJ, Amato MBP, Bueno MAS, Barbas CSV. Síndrome do desconforto respiratório agudo: ajuste da PEEP e manobras de recrutamento alveolar. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 535-42.
18. Barbas CSV, Bueno MAS, Hoelz C, Meyer EC. Insuficiência respiratória aguda. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 475-82.
19. Magaldi RB, Hoelz C, Meyer EC, Barbas CSV. Asma aguda: diagnóstico e tratamento. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 549-60.
20. Souza R, Bogossian HB, Jardim CVP, Barbas CSV. Hipertensão pulmonar: diagnóstico e tratamento. In Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006; 561-8.
21. Parsonnet V, Dean D, Loop F, Beck G, Blum J. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in adquired adult heart disease. Circulation 1989; 79(supp.I): I3-I12.

Capítulo 5

Prevenção, Diagnóstico e Tratamento das Complicações Gastrointestinais no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca

Edson Renato Romano

Pontos-chave

- As complicações gastrointestinais são de baixa incidência no pós-operatório de cirurgia cardíaca.
- É alta a morbidade e a mortalidade dos pacientes que apresentam complicações gastrointestinais pós-cirurgia cardíaca.
- São identificados fatores de risco no pré-operatório, no intra-operatório e no pós-operatório.
- A identificação e o controle dos fatores de risco é que vão determinar a atuação preventiva para a melhor evolução dos pacientes.
- A isquemia abdominal é o denominador comum presente na maioria das complicações gastrointestinais.

Introdução

A ocorrência de complicações gastrointestinais no pós-operatório de cirurgia cardíaca foi descrita pela primeira vez por Berkowitz, em 1963, poucos anos após a introdução da máquina de circulação extracorpórea.[1] Ao longo dos anos, a incidência dessas complicações tem sido analisada em numerosos estudos, oscilando entre 0,12% a 3,7%, com alta taxa de mortalidade, variando de 11% a 67%.[2-5] Apesar de ser uma complicação rara e de grande morbidade e mortalidade, estes números tem se mantido constantes nas últimas décadas, o que pode ser perfeitamente compreendido, pois, mesmo com os avanços na técnica operatória e no manuseio de pós-operatório, o que se tem observado é que os critérios de seleção dos pacientes para cirurgia cardíaca tornaram-se mais abrangentes, o que significa pacientes mais idosos, com doenças cardíacas mais avançadas, com maior número de outras doenças associadas, aumentando, com isso, a morbidade dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Como conseqüência, é maior a ocorrência de complicações em outros órgãos, como complicações renais, pulmonares, cerebrovasculares e, também, gastrointestinais.

Outro aspecto importante e que se tem relatado em vários trabalhos é que o atraso no diagnóstico das complicações gastrointestinais tem favorecido a pior evolução desses pacientes, e isto se deve ao fato de que os sintomas estão em grande parte mascarados, pois o paciente está em uso de medicações analgésicas, muitas vezes sob sedação, ventilação pulmonar assistida e em regime de tratamento na unidade de terapia intensiva. Outro aspecto também de importância é que o início dos sinais clínicos em determinadas complicações não aparece no pós-operatório imediato, mas sim entre o oitavo e o décimo dia de evolução pós-cirurgia. É fundamental, então, que se procure identificar quais os pacientes que têm predisposição ou que são de risco para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais, devendo-se atuar, portanto, de forma preventiva, para se evitar a presença dessas complicações no pós-operatório.

Fatores de risco

Vários trabalhos tem sugerido a presença de fatores de risco pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios, que provavelmente aumentam o risco de complicações gastrointestinais pós-cirurgia cardíaca. Entretanto, não há ainda um consenso definitivo entre os vários autores em relação à unanimidade na definição desses fatores de risco. Isto se deve ao fato de que esses estudos muitas vezes se utilizaram de análises estatísticas diferentes o número de pacientes com complicações gastrointestinais foi limitado devido à sua baixa incidência, e a abordagem terapêutica foi distinta nos diferentes grupos de doentes avaliados. Porém, comparan-

do os mais recentes trabalhos que utilizaram análise estatística multivariada para determinação de fatores de risco, podemos citar que as principais causas de complicações são: idade avançada, reoperação por sangramento, doença vascular periférica, paciente em classe IV da NYHA, falência cardíaca no pós-operatório (necessidade de balão intra-aórtico e agentes vasoativos), tempo prolongado de circulação extracorpórea e pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização com outros procedimentos. Em trabalhos que se utilizou a análise univariada, a fibrilação atrial no pós-operatório foi relacionada como fator de risco, bem como o fumante ativo, a insuficiência renal aguda ou crônica e os pacientes em ventilação prolongada (mais de 48 horas).

A importância do conhecimento dos fatores de risco chama a atenção para o aspecto de que a maioria desses fatores tem como conseqüência o baixo fluxo sangüíneo abdominal, ou seja, a isquemia, que como veremos, é a causa fundamental encontrada como etiologia na precipitação dessas complicações. Baseado nesse conceito, devemos ter um cuidado especial na monitorização dos dados vitais e controle hemodinâmico rigoroso durante todo o perioperatório, para se prevenir a evolução desfavorável dos pacientes e o aparecimento das complicações gastrointestinais.

As principais complicações são:

- hemorragia digestiva;
- isquemia mesentérica;
- colecistite aguda acalculosa;
- íleo adinâmico;
- insuficiência hepática;
- pancreatite aguda.

Hemorragia digestiva

Considerações gerais

Dependendo da localização do sangramento, a hemorragia digestiva pode ser alta ou baixa. Sangramento do trato gastrointestinal alto é definido como ocorrido proximal ao ligamento de Treitz, enquanto sangramento baixo ocorre distal ao ligamento. A incidência de hemorragia digestiva pós-cirurgia cardíaca descrita na literatura aponta para números que variam de 0,22% a 0,76%.[6,7] Em uma metanálise de trinta estudos realizados de 1965 a 1997, com 141.887 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a incidência de sangramento digestivo alto foi de 0,45%.[8] A úlcera de estresse gastroduodenal é a causa mais freqüente de hemorragia digestiva alta, seguida pela erosão da mucosa gástrica, duodenal, jejunal, do esôfago e, por último, as varizes esofagianas.[9]

Em relação à mortalidade dos pacientes com hemorragia aguda do trato digestivo alto, esta tem se mantido relativamente estável nos últimos 40 anos, variando entre 6% e 10%.[10,11] Estas porcentagens podem ser enganadoras e deveriam ser mais baixas, tendo em vista que as técnicas de tratamento e as práticas de transfusão foram aperfeiçoadas. No entanto, aparentemente esses aperfeiçoamentos são contrabalançados pelo número cada vez maior de pacientes idosos com outras complicações ou com outras morbidades e pelo uso mais amplo de antiinflamatórios não-esteróides.[12-14]

Quanto à hemorragia digestiva baixa, a doença diverticular do cólon e as displasias vasculares são as causas mais comuns de sangramento baixo, sendo mais freqüente nos idosos.

Fisiopatologia e prevenção

A fisiopatologia da lesão da mucosa digestiva alta e conseqüente sangramento é complexa e multifatorial. Entre os mecanismos mais importantes envolvidos, há a isquemia esplâncnica, principalmente o baixo fluxo na mucosa gástrica. Nesta situação, a isquemia acarreta destruição de elementos que constituem a barreira protetora da mucosa, ocorre alteração na produção de ácido, alteração da permeabilidade local, levando à lesão da mucosa, com conseqüente erosão ou ulceração. A anestesia, a circulação extracorpórea, os agentes vasoativos e a hipovolemia podem contribuir durante a cirurgia para a formação de lesão gastrointestinal alta e conseqüente sangramento. O baixo débito cardíaco ou qualquer intervenção no pós-operatório que leve à hipotensão pode acarretar em um baixo fluxo de sangue na região esplâncnica, aumentando o risco de complicações gastrointestinais, no caso a hemorragia. Estes achados foram confirmados por Christenson et al.,[2] que encontraram risco relativo aumentado para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais em pacientes com baixo débito cardíaco no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Outro mecanismo importante envolvido na lesão da mucosa digestiva é a resposta inflamatória, com presença de níveis elevados do fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6) que vão acarretar dano à mucosa intestinal. A circulação extracorpórea, bem como o baixo débito, e processos infecciosos, são fatores etiológicos para a presença da resposta inflamatória.

Por fim, a maior produção de ácido gástrico pelo estresse cirúrgico e emocional pode ser também uma das causas de lesão da mucosa gástrica. Porém, nem todos os pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI), apresentam o mesmo risco de ter hemorragia digestiva alta por estresse. Em 1994, foi publicado um estudo por Cook et al.,[15] no qual os autores verificaram que os pacientes criticamente enfermos que apresentavam maior risco de ter doença da mucosa relacionada ao estresse eram os que precisavam de ventilação mecânica por mais de 48 horas, e os pa-

cientes com coagulopatia, com risco de apresentar sangramento dezesseis e quatro vezes maior, respectivamente, o que tem significância estatística. O choque e a hipotensão importante transitória não chegaram a atingir significância estatística, porém, indicaram uma tendência maior de risco de hemorragia. Estes dados chamam a atenção para o fato de que pacientes internados na UTI em ventilação mecânica, com coagulopatia e possivelmente em estado de hipotensão importante ou choque, devam se beneficiar de uma abordagem profilática, com objetivo de diminuir a incidência de sangramento digestivo alto. Vários esquemas, então, foram testados para evitar as hemorragias digestivas decorrentes de lesões da mucosa gastroduodenal induzidas pelo aumento da secreção gástrica.

Inicialmente, foram estudados os antiácidos, que hoje representam um papel preventivo secundário e foram utilizados apenas para pacientes capazes de receber medicação oral por tubo nasogástrico. Por esse mesmo motivo, limitou-se também o uso do sucralfato, medicação que não neutraliza o ácido, mas sim, proporciona uma barreira às lesões da mucosa induzidas pelo ácido gástrico. Posteriormente, apareceram os bloqueadores ou antagonistas dos receptores H2 da histamina (BH2) endovenosos, que foram e são bastante usados e que surgiram como medicamentos de escolha,[16] apesar de haver estudos que mostram desenvolvimento rápido de tolerância 72 horas após seu início, com a necessidade de dose freqüente do medicamento.[17,18] Em 1996, uma metanálise feita por Cook et al.[19] examinou os resultados de várias estratégias comparando placebo com antiácido, placebo com sucralfato e placebo com bloqueador dos receptores H2 da histamina. Os resultados evidenciaram que, em comparação com placebo, tanto o sucralfato quanto o BH2 diminuíram o sangramento evidente e o sangramento clinicamente importante. Porém, em 1998, Cook et al.[20] fizeram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado que comparou o sucralfato e o BH2 (ranitidina) na prevenção de hemorragia do trato digestivo alto em pacientes ventilados mecanicamente. Do ponto de vista estatístico, os resultados foram significativos e mostraram que o BH2 diminuiu o risco de sangramento clinicamente importante, o que não ocorreu com sucralfato. Mais recentemente, tem sido estudados os inibidores da bomba de prótons (IBP), por serem mais potentes na ação de inibir a secreção ácida, do que os BH2. Isto pode ser facilmente entendido, pois as células parietais da superfície da mucosa gástrica apresentam receptores de acetilcolina, histamina e gastrina. O estímulo desses receptores inicia uma série de reações, que resultam na produção de secreção ácida. Os BH2 bloqueiam de maneira eficaz o receptor da histamina, mas os receptores da gastrina e acetilcolina não são bloqueados, e a ativação de qualquer um deles pode levar à produção de maior secreção de ácido gástrico. Em contrapartida, os IBP inibem principalmente a bomba de prótons, que é a fase final da secreção ácida, bloqueando os efeitos da estimulação dos três receptores.

Existem três estudos que avaliaram a eficácia dos IBP no sentido de aumentar o PH intragástrico e evitar a doença da mucosa relacionada com o estresse em pacientes ventilados mecanicamente.[21-23] Em dois desses estudos não foi encontrado nenhum sangramento clinicamente significativo nos pacientes tratados com IBP (omeprazol). No outro estudo, a incidência de sangramento clinicamente importante diminuiu de 31%, nos pacientes que receberam BH2 (ranitidina endovenosa), para 6%, nos pacientes que receberam IBP (omeprazol). Atualmente, tanto os BH2 quanto os IBP endovenosos têm sido utilizados como profiláticos para sangramento digestivo alto no pós-operatório de cirurgia cardíaca, devido às características encontradas no perioperatório: probabilidade de baixo fluxo abdominal durante a circulação extracorpórea, ocorrência de baixo débito cardíaco, alterações da coagulação e necessidade de ventilação pulmonar assistida.

A hemorragia digestiva baixa, como foi dito, pode ser decorrente da doença diverticular ou doenças vasculares do trato digestivo baixo, e a isquemia localizada é um dos fatores etiológicos envolvidos no processo desencadeante do sangramento.

Ainda em relação à prevenção, devemos lembrar a importância no combate aos fatores de risco que podem levar à isquemia abdominal, que, como visto, é uma das causas principais da presença de sangramento digestivo. Neste sentido, o paciente deve estar o mais compensado possível do ponto de vista cardiovascular no pré-operatório, e durante o ato cirúrgico a anestesia deve ser muito bem controlada, devendo-se evitar também depressão miocárdica na fase da indução anestésica. A técnica cirúrgica aprimorada é fundamental, bem como a preocupação com uma circulação extracorpórea muito bem conduzida, com o menor tempo possível, evitando-se períodos de hipotensão importante. Durante toda a cirurgia, deve-se ter uma preocupação em especial com o controle da coagulação sangüínea e aspectos técnicos cirúrgicos que, se não seguidos com rigor, podem resultar em maior sangramento, hipovolemia e conseqüente isquemia por baixo fluxo. No pós-operatório imediato, as alterações metabólicas, da volemia e do ritmo cardíaco podem levar ao baixo débito, sendo o controle efetivo dessas alterações fundamental na prevenção da isquemia esplâncnica e conseqüente complicação gastrointestinal que pode resultar em sangramento digestivo.

Diagnóstico

Em geral, a hemorragia digestiva alta se manifesta por presença de melena, embora a hematêmese também possa estar presente ou mesmo a visualização de material em borra de café ou sangue, por sonda nasogástrica. A esofagogastroduodenoscopia é o procedimento pa-

drão para o diagnóstico de sangramento digestivo alto e deve ser realizada o mais precoce possível, o que torna capaz a identificação do sangramento em 90% a 95% dos casos. Se o exame é adiado para 48 horas após o início do sangramento, a sensibilidade cai para 33%.[24] A angiografia é ocasionalmente realizada para o diagnóstico em casos selecionados, apesar de ser mais comum a sua utilização para procedimento terapêutico.

Em relação à hemorragia digestiva baixa, esta se exterioriza pela presença de enterorragia, cujo sangramento pode ser único ou repetido e em relação à intensidade, sendo desde pequeno até hemorragia maciça, levando ao choque. Da mesma forma, a colonoscopia é a principal arma para o diagnóstico rápido e preciso, embora a arteriografia das artérias mesentéricas e do tronco celíaco possa ser realizada nos casos de grandes hemorragias que não conseguem ser bem determinadas pela colonoscopia.

Tratamento

O tratamento inicialmente deve ser feito pela reposição de sangue ou colóides e cristalóides para controle hemodinâmico, correção de distúrbios metabólicos e da coagulação sangüínea que possam estar participando do processo hemorrágico. O tratamento por via endoscópica com cauterização local está indicado nos casos de sangramento ativo e localizado, pela injeção de agentes vasopressores ou esclerosantes, sondas térmicas, coagulação bipolar ou coagulação por *laser* de argônio e aplicação de agentes hemostáticos.

Nos sangramentos digestivos altos, está indicada a utilização de medicações inibidoras da secreção gástrica.

Estudos têm demonstrado que os antagonistas dos receptores H2 da histamina não são eficazes no tratamento da hemorragia aguda nem na prevenção de ressangramento da úlcera gastroduodenal após hemostasia.[25,26] Entretanto, há dados mais recentes que mostram, nesses casos, eficácia dos inibidores da bomba de prótons endovenosos, tanto no tratamento quanto na prevenção de ressangramento.[27,28]

A embolização via arteriografia é uma técnica de tratamento indicada para sangramentos de difícil controle. Durante o procedimento, a incidência de isquemia é muito baixa, devido à rica circulação colateral do trato gastrointestinal superior, especialmente com embolização seletiva. Nos sangramentos baixos, devido os vasos do cólon serem terminais, o potencial de isquemia com embolização é maior, porém, com as técnicas atuais de embolização superseletiva, o risco é mínimo.

A cirurgia é hoje necessária em menos de 10% dos pacientes com sangramento digestivo alto ou baixo, sendo indicada para os casos de falha de tratamento endoscópico ou angiográfico, nos casos de hemorragia grave não responsiva às medidas iniciais e na presença de outras indicações cirúrgicas como perfuração e obstrução.[24]

Isquemia mesentérica

Considerações gerais

A isquemia mesentérica pós-cirurgia cardíaca e em particular quando se utiliza a circulação extracorpórea continua sendo a complicação gastrointestinal mais letal, embora rara, com incidência variando de 5% a 27% entre todas as complicações intra-abdominais, e com mortalidade oscilando entre 60% e 100% dos casos.[29,30] Esta drástica evolução se deve ao fato de que a isquemia é tão intensa que leva ao infarto e à necrose do segmento intestinal acometido.

Fisiopatologia e prevenção

A isquemia mesentérica pode ter como etiologia a obstrução mecânica, secundária a um êmbolo ou decorrente de uma trombose local. Na grande maioria dos casos, os êmbolos têm origem no coração, por desprendimento de trombos intracavitários em doentes portadores de cardiomiopatia, arritmias cardíacas, em particular a fibrilação atrial, e em pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio. Mais raramente, esses êmbolos podem ter origem em trombos que se desprendem da artéria aorta ou de placas de ateroma, que se soltam durante o ato cirúrgico ou durante procedimentos invasivos, como colocação de balão intra-aórtico. Em relação à trombose arterial, geralmente esta aparece devido à própria evolução da doença aterosclerótica nas artérias do intestino.

Entretanto, uma grande parte dos pacientes e alguns estudos referem que em até 50% de todos os casos de necrose intestinal a isquemia ocorre sem oclusão vascular.[31] A investigação de mecanismos reguladores da circulação mesentérica tem revelado a vasoconstrição mesentérica, a hipoxia intestinal e a lesão da reperfusão pós-isquemia como causas que contribuem para o desenvolvimento da isquemia mesentérica não oclusiva. Um fato relevante é a presença do vasoespasmo mesentérico, que provavelmente é induzido pela atividade simpática excessiva, que ocorre durante a diminuição do fluxo mesentérico devido ao baixo débito cardíaco, hipovolemia, durante circulação extracorpórea ou qualquer outra causa que possa levar à queda da pressão de fluxo. Este fenômeno representa um mecanismo de auto-regulação para manter a perfusão do cérebro e do coração, à despeito da diminuição da circulação esplâncnica e periférica. Tem sido atribuído à vasopressina e à angiotensina os mediadores neurormonais responsáveis pela vasoconstrição. Em contrapartida, o intestino é capaz de aumentar sua capacidade de extração de oxigênio em resposta ao baixo fluxo. Entretanto, esta extração máxima é alcançada com pressões médias arteriais de 40 mmHg, a partir da qual a isquemia vai então se instalar.

Outro aspecto importante é que o fenômeno de vasoespasmo é persistente, ou seja, mesmo após se estabelecer um melhor fluxo de perfusão, a vasoconstrição permanece, contribuindo importantemente para o desenvolvimento e a manutenção da isquemia intestinal. Quando a reperfusão dessa área isquêmica se restabelece, a lesão de reperfusão pode complicar ainda mais o processo, com aumento do estresse oxidativo e maior produção de radicais livres que vão levar ao aumento da disfunção do endotélio, maior resposta inflamatória e pior resposta vasomotora.

Em relação à isquemia mesentérica por obstrução mecânica secundária a um êmbolo, a prevenção é feita pelos cuidados e pelo diagnóstico preciso da presença de trombos intracavitários em pacientes portadores de cardiomiopatia, fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio, além dos cuidados durante a manipulação cirúrgica do coração e da artéria aorta. Nos casos de isquemia mesentérica não oclusiva, a prevenção segue os aspectos relacionados à identificação dos fatores de risco e ações preventivas já descritas para os pacientes com hemorragia digestiva, ou seja, pacientes bem compensados do ponto de vista cardiovascular, anestesia bem conduzida, circulação extracorpórea de curta duração e com bom fluxo, cuidados com a coagulação do sangue, além do controle da volemia, do ritmo cardíaco e das alterações metabólicas e eletrolíticas.

Diagnóstico

O diagnóstico nem sempre é fácil. A dor abdominal intensa e difusa, de início súbito, desproporcional ao exame físico, e a distensão abdominal podem ser indícios de isquemia. A presença de febre, diarréia, náuseas, vômitos e a diminuição dos ruídos aéreos são comuns, porém inespecíficas. Uma grande parte dos pacientes apresenta sangue oculto nas fezes ou diarréia sanguinolenta. Com freqüência, a persistência da acidose metabólica, a hipercalemia e a leucocitose estão associadas à isquemia, e sua presença deve levantar suspeita diagnóstica. Porém, a acidose metabólica, o aumento das transaminases, da desidrogenase láctea ou da creatinofosfoquinase traduzem uma fase evolutiva em que a isquemia provavelmente já é refratária ou a necrose já se instalou. Outras alterações incluem o aumento da amilase e a presença de hiperfosfatemia

Um raio X normal de abdome em um paciente com intensa dor abdominal chama atenção para o diagnóstico precoce de isquemia mesentérica. Alguns achados anormais podem ser sugestivos de isquemia intestinal, como edema de alças intestinais, ausência de ar no abdome ou presença de ar intramural.

O diagnóstico definitivo pode ser feito pela angiografia da aorta e dos vasos mesentéricos. Muitas vezes a laparotomia é o meio mais rápido e preciso para se identificar a isquemia, pois o atraso no diagnóstico pode resultar na morte do paciente.

Tratamento

A utilização de vasodilatadores, como a papaverina injetada seletivamente na artéria comprometida, está indicada nos casos de isquemia oclusiva, porém, a cirurgia é o tratamento de escolha e deve ser realizada o mais precoce possível, com objetivo de retirar o segmento intestinal necrosado. A antibioticoterapia de largo espectro deve ser administrada para minimizar a presença de complicações sépticas decorrentes de translocação e peritonite.

Colecistite aguda acalculosa

Considerações gerais

A presença de colecistite pós-cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea tem sido relatada por vários autores.[32,33] Embora a colecistite calculosa possa aparecer como complicação no pós-operatório, a inflamação da vesícula sem a presença de cálculos é mais característica como complicação no pós-operatório de cirurgia cardíaca, com uma incidência que varia de 40% a 50% dos casos.

Fisiopatologia e prevenção

Devido a ausência de cálculos e a colecistite acalculosa estar associada com outras formas de isquemia visceral, tem-se atribuído à isquemia esplâncnica a etiologia desencadeante do processo, decorrente do baixo fluxo de perfusão no território abdominal, levando às alterações vasomotoras já comentadas e conseqüente disfunção do órgão. Portanto, os fatores de risco, a fisiopatologia e a prevenção são similares aos encontrados na isquemia mesentérica não oclusiva.

Diagnóstico

Ao exame físico existe dor e resistência à palpação no quadrante superior direito. Se há sinais de peritonite, esta pode estar associada à ruptura da vesícula, podendo complicar com quadro de choque, porém, excepcionalmente.

O paciente pode apresentar náuseas, vômitos, febre e icterícia. A leucocitose está presente em dois terços dos casos.

O diagnóstico pode ser feito com o auxílio de ultrasonografia, que no caso da colecistite acalculosa não apresenta cálculos biliares, mas pode se identificar uma "lama" biliar. No caso de colecistite aguda secundária a um cálculo, o diagnóstico pode ser confirmado pelo ultra-som. A colangiografia trans-hepática ou a endoscopia retrógrada com canulação pancreática também são técnicas que permitem a identificação da colecistite.

Tratamento

O tratamento cirúrgico por meio de colecistectomia é o procedimento a ser realizado, sendo a drenagem biliar indicada em determinados casos, antes da cirurgia. O uso criterioso de antibioticoterapia deve ser avaliado, devendo-se ter o cuidado inicial de se fazer cobertura para Gram-negativo, enterococos e anaeróbios. Com posterior confirmação da cultura, é feita a orientação definitiva do tratamento antibacteriano.

Íleo adinâmico

Fisiopatologia e prevenção

Íleo adinâmico ou íleo paralítico ou obstrução intestinal funcional é uma disfunção intestinal que pode ser generalizada ou localizada, caracterizada por hipomotilidade acentuada do intestino delgado e/ou intestino grosso, na ausência de obstrução mecânica.

No pós-operatório de cirurgia cardíaca, a etiologia dessa complicação é fundamentalmente dependente de isquemia abdominal e secundária ao baixo fluxo de sangue intestinal durante a fase perioperatória, cujos fatores de risco e causas são os já relacionados na isquemia mesentérica não obstrutiva. Além da isquemia, processos infecciosos ou inflamatórios do abdome também podem estar envolvidos no desenvolvimento do íleo, além de alterações metabólicas como hipopotassemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e ação de anestésicos opióides, que interferem diretamente na motilidade intestinal.

No íleo generalizado, tanto o intestino delgado quanto o grosso estão dilatados, devido à perda da atividade peristáltica e conseqüente distensão das alças intestinais. Em determinados casos, a distensão pode ser apenas do intestino delgado. No caso de íleo colônico, também conhecido como pseudo-obstrução intestinal ou síndrome de Ogilvie, normalmente ocorre uma importante dilatação do ceco e hemicólon direito. Existe uma distensão progressiva do intestino grosso que pode ou não se seguir a uma dilatação do intestino delgado. A distensão cecal maciça pode complicar com perfuração, que apresenta taxa de mortalidade de 30% a 45%.[34] Da mesma forma que o íleo do intestino delgado, o íleo colônico não é sempre difuso e pode ser segmentado tipicamente no ceco. Em relação à prevenção, devido a causa fundamental ser secundária à isquemia abdominal, valem as mesmas orientações em relação à isquemia mesentérica não oclusiva e hemorragia digestiva.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por meio de dados clínicos como náuseas, vômitos, distensão abdominal, diminuição ou ausência de ruídos abdominais e dor abdominal.

Radiologicamente, dependendo se o íleo é generalizado ou localizado, podemos observar alças distendidas, edema de alça, nível líquido no intestino, líquido na cavidade peritoneal, pregueamento acentuado do jejuno e íleo do tipo empilhamento de moedas ou dilatação do cólon e do ceco.

Tratamento

O tratamento tem como objetivo básico a melhora do fluxo de sangue abdominal, com correção da volemia e do débito cardíaco, controle dos distúrbios eletrolíticos e antibioticoterapia nos casos de suspeita de processo infeccioso. Além destas medidas, devemos suspender a alimentação, combater a distensão abdominal com colocação de sonda nasogástrica, colonoscopia descompressiva ou colocação de sonda retal que tem sido abandonada na prática comum. A descompressão abdominal sempre deve ser tentada, evitando-se o perigo de ruptura.

Insuficiência hepática

Considerações gerais

A insuficiência hepática é uma complicação rara no pós-operatório de cirurgia cardíaca, sendo importante o diagnóstico diferencial entre a hiperbilirrubinemia de causa hepática daquela secundária à hiperprodução de bilirrubina.

Os primeiros estudos datados da década de 1960, que relataram presença de hiperbilirrubinemia no pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, apresentavam incidência de 10% entre os pacientes operados.[35,36] Posteriormente, novos estudos estimaram a incidência de hiperbilirrubinemia no pós-operatório em mais de 20%, chegando até 40%.[37,38] Outro aspecto importante é que a ocorrência de hiperbilirrubinemia no pós-operatório de cirurgia cardíaca tem apresentado maior incidência em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca valvar do que nos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio ou à correção de cardiopatias congênitas. Trabalhos têm mostrado, também, que mais de 90% dos pacientes com hiperbilirrubinemia no pré-operatório tiveram aumento de bilirrubina no pós-operatório, e a maioria deles haviam sido submetidos à cirurgia cardíaca de colocação de prótese valvar.[39]

Fisiopatologia e prevenção

A hiperbilirrubinemia pode ocorrer por hiperprodução de bilirrubina ou deficiência na sua secreção e excreção pelo fígado, por disfunção hepática.

Na hiperprodução, a causa mais freqüente é a hemólise com destruição excessiva de hemácias, decorrente da

transfusão de sangue, da ação mecânica provocada pela máquina de circulação extracorpórea, do trauma acarretado pela sucção de sangue durante a cirurgia, da ação mecânica da valva cardíaca implantada sobre as hemácias, da reabsorção de hematomas, na embolia pulmonar e por infecção severa. Nestes casos, o aumento da bilirrubina é discreto, com grande predomínio da bilirrubina não conjugada ou indireta e, em geral, o aparecimento da hiperbilirrubinemia é precoce, logo no primeiro e segundo dias de pós-operatório, com declínio rápido, voltando aos níveis normais na maioria dos casos.

Na disfunção hepática, por outro lado, existe uma deficiência no processo de secreção e excreção da bilirrubina conjugada ou direta, cujas causas têm como base fundamental a isquemia hepática por baixo fluxo, com diminuição da perfusão e oxigenação hepáticas, que aparecem nos casos de baixo débito cardíaco, estados de choque em geral, hipotensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. Ocorre uma vasoconstrição esplâcnica inicial, com redistribuição do fluxo para rim e cérebro, que pode piorar com o uso de medicações vasopressoras, levando a uma lesão hepatocelular. Aparece também aumento discreto das transaminases e fosfotase alcalina, e nos casos extremos com necrose hepática, surgem alterações na coagulação do sangue, caracterizando uma insuficiência hepática severa. Na hiperbilirrubinemia por disfunção hepática, o aumento da bilirrubina geralmente é mais tardio, em torno do sétimo dia de pós-operatório e está relacionado à maior morbidade e mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Outras causas podem estar envolvidas nestes casos, como medicações anestésicas, infecção e resposta inflamatória sistêmica.

Na presença de aumento de bilirrubina no pré-operatório por insuficiência cardíaca congestiva e nos casos de hepatite e cirrose, o risco cirúrgico desses pacientes aumenta significativamente.

Quanto à prevenção, as orientações são referentes a se evitar a isquemia abdominal durante o perioperatório, seguindo-se os mesmos cuidados que devemos ter em relação ao controle dos fatores de risco responsáveis pela presença de complicações gastrointestinais.

Tratamento

O tratamento deve visar o combate à causa básica do processo. Nos casos de suspeita de isquemia abdominal, devemos nos preocupar em manter um controle hemodinâmico adequado, ajustando a volemia e procurando melhorar o débito cardíaco com auxilio de medicações inotrópicas, devendo-se ter especial cuidado com o uso de agentes vasoativos, que podem piorar o processo isquêmico. Se a etiologia for infecciosa, o uso criterioso de antibióticos deve ser estabelecido e, nos processos decorrentes de hemólise, em geral estes são transitórios, não necessitando de maiores intervenções.

Pancreatite aguda

Considerações gerais

A hiperamilasemia e a pancreatite aguda podem estar presentes no pós-operatório de cirurgia cardíaca e, embora a pancreatite apresente uma incidência muito rara, abaixo de 3%,[40] a hiperamilasemia é bem mais freqüente, da ordem de 30% a 70% dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.[41,42] Isto se deve ao fato de que o aumento da amilase está relacionado a vários outros fatores que não somente por lesão celular pancreática, como tem sido descrito,[26] tornando importante a diferenciação entre hiperamilasemia e pancreatite aguda pós-cirurgia cardíaca.

O aumento da amilase, portanto, pode ser devido a outras fontes de secreção dessa enzima, como a amilase salivar, pode ser decorrente do aumento da reabsorção intestinal e também pela diminuição da excreção pelos rins, devido alteração da taxa de filtração glomerular. Na grande maioria das vezes, o aumento da amilase no pós-operatório de cirurgia cardíaca é secundário à diminuição da excreção renal, e não à lesão celular pancreática.[43]

Tão sensível quanto a amilase, mas mais específica, é a dosagem da lipase, em particular a fosfolipase A_2 pancreática, que é uma enzima digestiva que se origina apenas das células pancreáticas acinares. Portanto, a dosagem de fosfolipase A_2 pancreática normal praticamente exclui a pancreatite aguda pós-cirurgia cardíaca. A tomografia computadorizada pode confirmar o diagnóstico, além de identificar ou não a presença de áreas de necrose pancreática e infecção associada, que serão aspectos fundamentais para a orientação terapêutica.

Fisiopatologia e prevenção

A isquemia esplâncnica durante o perioperatório, principalmente a isquemia não oclusiva decorrente de baixo fluxo sangüíneo e o vasoespasmo, é a causa principal da lesão celular pancreática no pós-operatório de cirurgia cardíaca, embora a embolia também possa ser uma das causas, além de outras, como a doença calculosa do trato biliar. Portanto, as abordagens em relação à prevenção têm por objetivo conduzir todo o perioperatório evitando-se condições que possam precipitar a ocorrência de isquemia abdominal, levando-se em conta os fatores de risco já comentados.

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado para o controle da volemia do paciente, a manutenção do débito cardíaco em níveis normais e o uso de antibioticoterapia, sendo a cirurgia reservada para casos selecionados.

Resumo

A incidência das complicações gastrointestinais pós-cirurgia cardíaca é rara, oscilando entre 0,12% a 3,7%, com uma alta taxa de mortalidade que varia de 11% a 67%.

O diagnóstico nem sempre é fácil de se fazer, em decorrência do paciente geralmente estar sob sedação em unidade de tratamento intensivo.

Muitos autores têm sugerido a presença de fatores de risco pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios que aumentam o risco de complicações gastrointestinais pós-cirurgia cardíaca. Estes fatores de risco são: idade avançada, reoperação por sangramento, doença vascular periférica, pacientes em classe IV da NYHA, falência cardíaca no pós-operatório, pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com outros procedimentos, fibrilação atrial, fumante ativo, insuficiência renal aguda ou crônica e pacientes em ventilação pulmonar assistida prolongada. Esses fatores de risco chamam atenção porque a maioria deles tem como conseqüência a presença de isquemia abdominal, que é o fator etiológico comum presente na maioria dessas complicações. A isquemia pode ser do tipo obstrutiva, ocasionada por êmbolos ou trombose, ou pode ser do tipo não oclusiva, secundária a fenômenos de auto-regulação do fluxo sangüíneo abdominal decorrente de hipotensão ou baixo débito cardíaco. A presença de isquemia e o reconhecimento dos fatores de risco chamam a atenção para as ações preventivas, procurando-se manter os pacientes bem compensados do ponto de vista cardiovascular e evitando-se o baixo débito cardíaco ou a hipotensão durante todo o período perioperatório. São fundamentais também os controles metabólicos, eletrolíticos, do ritmo cardíaco e seguir as técnicas cirúrgicas com precisão.

Na maioria dos pacientes, essas complicações são tratadas clinicamente, sendo a cirurgia necessária em casos raros, como nas hemorragias gastrointestinais de difícil controle, na isquemia mesentérica e na colecistite.

As principais complicações são hemorragia digestiva, isquemia mesentérica, colecistite aguda acalculosa, íleo adinâmico, insuficiência hepática e pancreatite.

Bibliografia

1. Berkowitz D. Fatal gastrointestinal hemorrhage, diagnostic implications from a study of 200 cases. Am J Gastroenterol 1963; 40:372-7.
2. Christenson JT, Scmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovascular Surg 1994; 108:899-906.
3. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R, Mathieu P, Doyle D. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. Tex Heart Inst J 2003; 30:280-5.
4. Ohri SK, Dasai JB, Gaer JA, et al. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1991; 52:826-31.
5. Spotnitz WD, Sanders RP, Hanks JB, et al. General surgical complications can be predicted after cardiopulmonary bypass. Ann Surg 1995; 221:489-96.
6. Welsh GF, Dozois RR, Bartholomen LG, Brown AL, Danielson GK, Minn R. Gastrointestinal bleeding after open heart surgery. J Thorac Cardiovascular Surg Saint Louis 1973; 65:738.
7. Taylor PC, Loop FD, Hermann RE. Management of acute stress ulcer after cardiac surgery. Ann Surg Philadelphia 1973; 178:1.
8. Van der Voort, Peter HJ, Zandstra DF. Pathogenesis risk factors and incidence of upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery: is specific prophylaxis in routine bypass procedured needed? Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2000; 14(3):293-9.
9. Fernando A Lucchese. Tratamento intensivo pós-operatório. São Paulo, 1965. p. 303-14.
10. Silverstein FE, Gilbert DA, Todesco FJ, et al. The National ASGE Survey on Upper Gastrointestinal Bleeding: II. Clinical prognostic factors. Gastrointest Endosc 1981; 27:80-93.
11. Kankaria AG, Flescher DE. The critical care management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Crit Care Clin 1995; 11:347-68.
12. Berenholtz S. Management of upper gastrointestinal hemorrhage. Resident Reporter 1999; 4:112-8.
13. Nietsch HH. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Resident Reporter 2000; 5:38-42.
14. Friedman LS, Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding gastroenterol. Clin North Am 1993; 22:717-22.
15. Cook DJ, Fuler HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials groups. N Engl J Med 1994; 330:397-81.
16. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention off upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trial Group. N Engl J Med 1998; 338:791-7.
17. Marki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing. Gastroenterology 1994; 106:60-4.
18. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison Syndrome. World J Surg 1993; 17:468-80.
19. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA 1996; 275:308-14.
20. Cook DJ, Guyatt GH, Marshall J, et al. A comparasion of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1998; 338:791-7.
21. Phillips JO, Metzler MH, Palmieri TL, et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosa damage. Crit Care Med 1996; 24:1793-800.
22. Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanical ventilated trauma patients. J Trauma 1998; 44:527-33.
23. Levy MJ, Seeling CB, Robison NJ, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. Dig Dis Sci 1997; 42:1255-9.
24. Frederic SB, Darayl YS. Terapia intensiva: diagnóstico e tratamento. 2.ed. Porto Alegre, 2005. p. 727-37.

25. Barer D, Ogilvie A, Henry D, et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper gastrointestinal – tract bleeding. N Engl J Med 1983; 308:1571-5.
26. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. Lancet 1992; 340:143-7.
27. Li HJ, Lo WC, Lee FY, et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. Arch Intern Med 1998; 158:54-8.
28. Lau JYW, Sung JJY, Lie KKC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 2000; 343:310-6.
29. Fritzgerald T, Kim D, Karakozis S, Alam H, Provido H, Hirkpatrick J. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. Am J Surg 2000; 66(7):623-6.
30. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Riodan CJ, Durham SJ, Engoren M, Fenn-Buderer N, Habib RH. Predictors of gastro-intestinal complications. Tex Heart Ins J 2000; 27:93-9.
31. Marston A. Basic structure and function of intestinal circulation. Clin Gastroenterol, London, 1972; 1:539.
32. Barrie P, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. J Am Coll Surg 1995; 180:232-44.
33. Babb R. Acute acalculous cholecystitis. J Clin Gastroenterol 1992; 15:238-41.
34. Frederic SB, Darayl YS. Terapia intensiva: diagnóstico e tratamento. 2.ed. Porto Alegre, 2005.
35. Sanderson RG, Ellison JH, Benzon JA, Starr A. Jaundice following open heart surgery. Ann Surg 1967; 165:217-24.
36. Lockey E, McIntyre N, Ross DN, Brookes E, Sturridge MF. Early jaundice after open-heart surgery. Thorax 1967; 22:165-9.
37. Chu CM, Chang CH, Liaw YF, Shieh MJ. Jaundice after open heart surgery: a prospective study. Thorax 1984; 39:52-6.
38. Klepetko W, Bare W, Muller M. Hyperbilirubinemia after bypass surgery. Lancet 1984; I:403-4.
39. Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, Liu CC, Chu SH. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1994; 108:429-36.
40. Rattner DW, Zhuo-Yun G, Vlahakes GJ, Warshaw AL. Hyperamylasemia after cardiac surgery. Ann Surg 1989; 209:279-83.
41. Kazmierczak SC, Van Lente F. Incidence and source of hyperamylasemia after cardiac surgery. Clin Chem 1988; 34:916-9.
42. Paajanen H, Harmoinen A, Sisto T, et al. Effect of antioxidants on postoperative hyperamylasemia in coronary bypass surgery. Pancreas 1966; 13:236-40.
43. Paajanen H, Nuutinen P, Harmoinen A, Poyhonem M, Pitkanen O, Nordback I, Gronroos J, Nevalainen TJ. Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase. Surgery 1998; 123:504-10.

Capítulo 6

Pós-operatório em Cirurgias Cardíacas Infantis

Ana Luiza Paulista Guerra
Luciana da Fonseca
José Pedro da Silva

Pontos-chave

- Ao término da cirurgia a transferência para UTI deverá ser rápida e segura, realizada conjuntamente pelas equipes de cirurgia e anestesia, com monitorização de pressão arterial média, freqüência cardíaca e saturação de oxigênio.
- O paciente que chega à UTI deverá ter observados seu nível de consciência e pupilas, pulso periférico, temperatura central e axilar, parâmetros de assistência ventilatória, níveis de PAM, verificação de drenos e sondas e checagem laboratorial.
- As arritmias no período de pós-operatório imediato são freqüentes sendo que a maioria delas não produzem alterações hemodinamicamente importantes, sendo na maioria de origem supraventricular secundária à reação inflamatória dos tecido recém-operados.
- Indica-se antibioticoterapia profilática em todos os pacientes por 3 dias devido ao uso de material protético intracardíaco (fios, válvulas, condutos, *patch*, etc).
- Devido ao sistema de transporte intracelular pouco desenvolvido em neonatos, o coração imaturo é mais dependente dos níveis extracelulares de cálcio para uma contratilidade efetiva e os níveis de cálcio ionizável devem ser monitorizados no pós-operatório.
- As causas mais comuns de acidose metabólica no pós-operatório são hipotermia, baixo débito cardíaco, hipoglicemia e hipoxemia.

Introdução

Com a proliferação dos conhecimentos e da tecnologia, os protocolos de uma unidade de terapia intensiva (UTI) devem ser estabelecidos para um melhor manuseio do paciente submetido a cirurgia cardíaca, juntamente com o conhecimento da fisiopatologia decorrente dos vários tipos de defeitos cardíacos congênitos envolvidos. Assim, o impacto da cirurgia cardíaca sobre o paciente permitirá um manuseio adequado, atenuando as possíveis complicações.

Para o funcionamento de uma UTI, é necessário estabelecer normas, rotinas e atribuições, racionalizando o trabalho e dando segurança tanto para os pacientes quanto para os funcionários, mediante um treinamento primoroso. A avaliação e a reciclagem do pessoal se fazem necessários, pois propiciam novos conhecimentos e habilidades. É importante a integração do enfermeiro com o médico e o administrador, para suprir a unidade com recursos materiais e equipamentos para garantir um padrão de assistência ao paciente.

Avaliação pré-operatória

A avaliação pré-operatória é de vital importância para que o médico encarregado do acompanhamento da recuperação pós-operatória conheça o quadro clínico do paciente. Os exames complementares realizados antes do ato cirúrgico, permitem um planejamento adequado antes, durante e após a cirurgia (agentes, modos de ventilação etc.), melhorando o resultado cirúrgico em curto e médio prazo.

O médico deverá saber se existem fatores de risco associados a maiores mortalidade e morbidade cirúrgicas, tais como complicações durante a gravidez e o parto, presença de cianose grave, choque cardiogênico, sepse, estado ácido-básico, uso de ventilação mecânica, drogas vasoativas e presença de síndromes (Di George, Edwards, Down, Pateau etc.) que podem ter influência direta nos cuidados pós-operatórios.

Transporte

Ao término da cirurgia, a transferência do paciente para a UTI deverá ser rápida e segura, realizada conjuntamente pelas equipes de cirurgia e de anestesia, com monitorização da pressão arterial média (PAm), da freqüência cardíaca (FC) e da saturação de oxigênio (Sat O_2) (por oxímetro de pulso), evitando-se intercorrências indesejáveis durante o trajeto. Deve-se salientar que essa fase, embora pareça simples, é de extrema importância, e também crítica, pela possibilidade de ocorrerem períodos de desestabilização da criança. Problemas como deslocamento do tubo endotraqueal ou de linhas venosas, alteração da velocidade da infusão de drogas e/ou hipotermia contribuem para a deterioração súbita da criança.

A UTI deverá estar preparada com berço aquecido por calor radiante, monitores, respirador previamente testado, sistema de aspiração, medicamentos usuais prontos, carro de emergência completo etc.

A equipe da UTI deve ser avisada com antecedência sobre o tipo de respirador que será necessário (volume e/ou pressão), quais são os cateteres que monitorizam a criança (átrio direito, pulmonar, átrio esquerdo etc.) e quais são as medicações que estão sendo usadas.

Monitorização geral

Durante todo o ato cirúrgico, são realizadas as monitorizações[1] hemodinâmica, respiratória e laboratorial, devendo, da mesma forma, serem efetuadas na UTI.

Na chegada do paciente à unidade, cabe ao médico intensivista, juntamente com anestesista e fisioterapeuta, conectar o paciente ao respirador, pois, na grande maioria das vezes a criança encontra-se ainda sob narcose profunda.

A enfermagem deve fazer o registro dos sinais vitais, bem como observar a permeabilidade de cateteres, drenos, sondas, o posicionamento de eletrodos e o funcionamento adequado das bombas de infusão.

A seguir, a enfermagem procederá à coleta dos exames laboratoriais: gasometria arterial, dosagens de hematócrito, hemoglobina, sódio, potássio, glicose, cálcio e lactato, sendo o coagulograma indicado em alguns casos. Realiza-se uma radiografia de tórax e um eletrocardiograma (ECG).

Do *centro cirúrgico* deve-se receber as seguintes informações: a) tática e técnica utilizadas pelo cirurgião, com relato e/ou confirmação da anatomia intra-operatória; b) tempo de cirurgia, em especial da circulação extracorpórea e/ou tempo da parada circulatória total; c) estado hemodinâmico da criança durante a cirurgia; d) posição de drenos, cateteres e fios de marca-passo; e) balanço hídrico e volêmico, incluindo o volume da ultrafiltração; f) calibre e posicionamento do tubo endotraqueal; g) último controle de gasometria, sódio, potássio, hematócrito e hemoglobina e o tempo de coagulação ativado (TCA); h) complicações intra-operatórias, como sangramento, arritmias, dificuldade para sair da circulação extracorpórea (CEC) etc.; i) agentes recebidos durante a cirurgia e após CEC.

Após essas informações, o intensivista deverá avaliar as condições gerais do paciente, tomar as condutas imediatas pertinentes ao caso e anotar adequadamente os dados em folha de controle (Quadro 1).

Quadro 1. Impressões clínicas a serem observadas na chegada da criança à UTI

- Exame físico incluindo especialmente ausculta cardíaca e pulmonar
- Nível de consciência/análise das pupilas
- Pulsos periféricos
- Temperatura axilar, central e esofágica
- Modo/parâmetros da assistência ventilatória
- Níveis de PAm, e demais medidas hemodinâmicas disponíveis
- Verificar drenos, sonda nasogástrica, sonda vesical
- Laboratório, radiografia e eletrocardiograma

Freqüência cardíaca e ECG

Por meio da monitorização contínua em osciloscópio, observa-se a freqüência,[2] e o ritmo cardíaco e a ocorrência de arritmias (Quadro 2).

Quadro 2. Freqüência cardíaca esperada conforme faixa etária

Idade	FC mínima	FC média	FC máxima
Recém-nascido	94	123	154
1-3 meses	121	148	182
3-6 meses	106	141	186
6 meses-1 ano	109	134	169
1-2 anos	89	119	151
2-6 anos	73	108	137
6-11 anos	62	91	130
12-15 anos	60	85	119

O registro gráfico do ECG completo, no entanto, deve ser sempre realizado na chegada do paciente ao centro cirúrgico, e pelo menos uma vez por dia como rotina, na tentativa de que sejam surpreendidas arritmias mais sutis (como ritmos juncionais), que podem passar despercebidas no monitor.

As arritmias no período do pós-operatório imediato são freqüentes, e a maioria delas não produz alteração hemodinâmica (diminuição da PAm). As mais freqüentes são as de origem supraventricular (QRS estreito) secundária, na maioria das vezes, à

reação inflamatória dos tecidos recém-operados, e não necessitam de tratamento com drogas antiarrítmicas. Antes de iniciar qualquer manobra para reverter as arritmias, deve-se afastar outras causas possíveis de arritmia, como distúrbios metabólicos, eletrolíticos ou hipoxemias, já que a presença de qualquer um deles pode piorar ou manter o distúrbio electrocardiográfico. A taquicardia sinusal freqüentemente é secundária a hipotermia, hipovolemia ou disfunção miocárdica, o que torna necessário identificar a causa e tratá-la.

Diante de arritmias sustentadas (> 30 s), taquicardia de QRS largo (> 0,14 s) ou descompensação hemodinâmica, os pacientes devem ser tratados de forma imediata.

Se a criança apresenta taquicardia sustentada de QRS estreito sem sinais de descompensação e foram afastadas outras causas, o medicamento de escolha é a amiodarona (dose de ataque de 10 mg/kg e de manutenção, 5 mg/kg); quando houver comprometimento hemodinâmico deverá ser realizada a cardioversão elétrica da seguinte maneira: com as pás apropriadas para a idade e o peso da criança posicionadas na parede anterior do tórax, administra-se inicialmente 0,5-1 J/kg, podendo chegar até 4 J/kg. A urgência da cardioversão é determinada pela instabilidade hemodinâmica.

Outra complicação arrítmica do pós-operatório é a bradicardia. As bradicardias mais temidas e que podem ser secundária à cirurgia são os bloqueios atrioventriculares avançados; quando presentes, têm uma evolução desfavorável e necessitam de tratamento imediato. O tratamento adequado se realiza mediante a estimulação elétrica por meio do marca-passo temporário descrito a seguir.

Eletrodos de marca-passo

O uso de *eletrodos epimiocárdicos*[3] *temporários* é rotina no pós-operatório de cirurgia cardíaca, para diagnostico e estimulacão cardíaca artificial, quando necessário. A localização é variável, podendo ser atriais e/ou ventriculares. Eles são de fundamental importância no diagnóstico e no manuseio de arritmias graves, bem como nos bloqueios atrioventriculares (BAV) de alto grau, em que há prejuízo do débito cardíaco, em especial quando a função miocárdica já se encontra comprometida. Os eletrodos devem ser mantidos isolados e sua manipulação deve ser cuidadosa, principalmente dos ventriculares, pelo risco de desencadear-se fibrilação ventricular. Os eletrodos atriais podem ser utilizados também para o registro de eletroatriograma, o que permite a determinação do tipo de arritmia que o paciente apresenta. Existem diferentes modos de estimulação miocárdica; no período pós-operatório, é preferida a *estimulação seqüencial* (fios atriais e ventriculares),[4] pois ela apresenta vantagens:

- *hemodinâmicas:* contribuição atrial para o enchimento ventricular, diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio;
- *eletrofisiológicas:* prevenção de condução AV retrógrada; eliminação de ritmos ectópicos atriais ou ventriculares; conservação do sincronismo AV, impedindo arritmias por reentrada.

Na ausência de fios atriais, a estimulação se fará com os fios ventriculares, modalidade conhecida como VVI, que tem como principal desvantagem não ser fisiológica.

Antes de se conectar os eletrodos de marca-passo ao gerador, deve-se regular a freqüência cardíaca para os níveis adequados ao caso (na maioria das vezes, > 100 bpm) e programar a modalidade de estimulação.

Se o paciente não recupera o ritmo sinusal após quatorze dias de estimulação, deve-se considerar a necessidade de marca-passo definitivo.

Pressão arterial sistêmica

A *presssão arterial sistêmica* poderá ser monitorada tanto por métodos invasivos quanto não-invasivos. O método invasivo[5] consiste na inserção de um cateter na artéria radial ou femoral, através de dissecção ou punção, obtendo-se um registro contínuo da PA sistólica, diastólica e média, mantendo-a prévia através da infusão contínua de soro fisiológico com ou sem heparina e/ou, de preferência, com bomba de infusão. Esse procedimento facilita também a coleta de sangue para controles de gasometria e eletrólitos. É de fundamental importância o controle clínico do membro no qual se encontra a PAS. Ante qualquer sinal de isquemia ou perda prolongada da curva no monitor gráfico, deve-se trocar o sítio de punção. Normalmente, o cateter de monitorização deve ser retirado nas primeiras 72 horas, evitando-se o manuseio excessivo.

A forma não-invasiva utiliza manguitos de pressão conectados a um osciloscópio digital, com registro gráfico. A pressão não-invasiva tem pouca utilidade no pós-operatório, podendo ser utilizada apenas após as primeiras horas desse período, quando já se atingiu a estabilidade hemodinâmica.

Quadro 3. Pressão arterial esperada conforme a faixa etária

Idade	Pressão média sistólica	Pressão média diastólica
Recém-nascido	80±16	46±16
6 meses-1 ano	90±25	50±20
1-4 anos	95±25	65±25
4-5 anos	100±20	65±15
6-10 anos	105±15	57±8
10-16 anos	115±19	60±10

Pressões atriais

A *pressão do átrio direito* (PAD), a *pressão venosa central* (PVC) e a *pressão do átrio esquerdo* (PAE) podem ser medidas através de cateteres colocados antes ou durante a cirurgia, por punção ou dissecção. Essas pressões refletem o quadro hemodinâmico da criança durante o período pós-operatório.[6]

A *pressão venosa central* (PVC) avalia a pressão de enchimento do átrio direito (retorno venoso), dependendo diretamente da complacência atrial, e não reflete, na realidade, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Na ausência de cardiopatias tipo comunicação interatrial (CIA) ou falência do ventrículo direito (VD), que aumentam a complacência do AD, é um bom indicador da volemia (débito cardíaco), podendo ser medida de forma confiável durante a reposição hídrica do paciente. Já em crianças com cardiopatias tipo CIA ou na presença de falência ventricular direita, em que o átrio direito encontra-se dilatado (complacência aumentada), a PVC está elevada, podendo ser mal interpretada como normo ou hipervolemia, quando na verdade o paciente encontra-se com baixo débito sistêmico.

A *pressão de átrio esquerdo* (PAE) pode ser obtida com o cateter colocado no átrio esquerdo durante a cirurgia e exteriorizado pelo mediastino até a parede torácica com o registro em monitor, através de transdutores. É um índice seguro de análise da pré-carga do ventrículo esquerdo (VE) e, conseqüentemente, do seu desempenho. Utiliza-se a PAE[7] para monitorar, de forma seqüencial e comparativa, os níveis de pressão toleráveis pelo miocárdio, levando-se sempre em consideração a doença de base e o tipo de intervenção realizada. Seus valores normais variam de 5 a 14 mmHg.

Assim, a interpretação dos distúrbios da volemia deve ser realizada de acordo com a Figura 1.

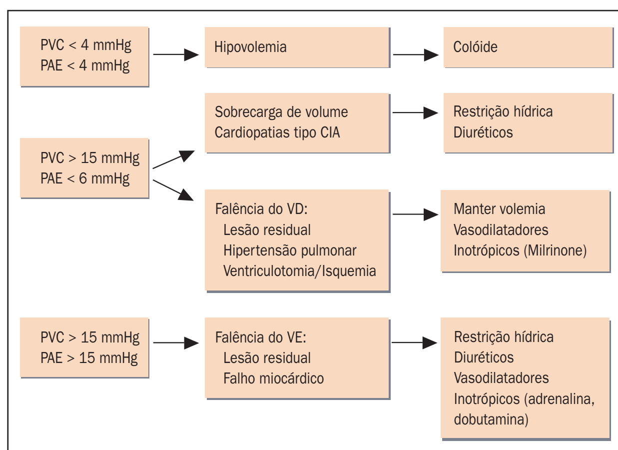


Figura 1. Interpretação e manejo dos distúrbios da volemia segundo as medidas das diferentes pressões.

A pressão de artéria pulmonar (PAP) é obtida com um cateter posicionado durante a cirurgia na artéria pulmonar, sendo fundamental em pacientes que apresentam resistência pulmonar limítrofe, situação em que podem ocorrer crises de hipertensão pulmonar, e auxiliando na conduta terapêutica.

Sedação

A *sedação* deverá ser feita em pacientes agitados, após excluir-se distúrbio ventilatório, metabólico ou hemodinâmico. De acordo com a necessidade de cada caso, utilizam-se opiáceos (morfina ou meperidina), benzodiazepínicos, fentanil, midazolam[8,9] e curare em forma intermitente (bolos). O nível de sedação correto é aquele que permite uma boa ventilação e o mínimo desconforto para o paciente, já que a dor impede uma ventilação adequada, com diminuição da expansibilidade torácica, podendo levar a microatelectasias, ou dificultar o "desmame" do respirador.

Existe um grupo de pacientes portadores de hipertensão pulmonar grave que precisa, como medida terapêutica, de um nível de sedação mais profundo, durante as primeiras 48 a 72 horas do pós-operatório, para permitir um bom acoplamento com o aparelho e evitar qualquer alteração que possa contribuir para a ocorrência de crises de hipertensão pulmonar (ver subitem "Crise hipertensiva pulmonar"). Nesses casos, pode ser necessário o uso de sedação contínua com mais de uma droga (midazolam + fentanil).

Antibioticoterapia

Indica-se a *antibioticoterapia* profilática em todos os pacientes por três dias por causa do uso de material protético intracardíaco (fios, válvulas, condutos, *patch* etc.). No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), utiliza-se a ceforoxima 25 mg/kg/dose EV por 48 horas.

Em caso de intubação prolongada (> 48 horas), associa-se um aminoglicosídeo (amicacina ou garamicina), avaliando-se sempre a função renal.[10] Em caso de distúrbio da função renal, deve-se corrigir a dose do antibiótico com base no nível da creatinina.

creatinina x 8 = intervalo entre as doses

Para avaliar-se o *clearance* da creatinina, utiliza-se a fórmula: *Clearance* da creatinina = peso x (140 – idade)/72 x creatinina sérica

Em pós-operatórios complicados, com febre elevada persistente, são necessárias culturas de sangue, de urina e de secreções (traqueal e da incisão) para avaliar-se a melhor terapêutica antibiótica.

Em pacientes mantidos com o tórax aberto, pode ser considerado o uso de teicoplamina até o fechamento esternal, devido à gravidade do caso.

Aporte hídrico

A criança, ao retornar do centro cirúrgico, necessita de avaliação da sua condição volêmica, pois diversos fatores dependentes das características da doença e do tipo de correção realizada alteram o balanço hidroeletrolítico no pós-operatório de cirurgia cardíaca. O coração do neonato caracteriza-se por uma redução de 50% no número de miofibrilas, ausência de sistema tubular transverso e presença de retículo sarcoplasmático imaturo para armazenamento e liberação de cálcio. Essa condição reduz a massa contrátil do coração e diminui a complacência. Portanto, os neonatos são mais dependentes da freqüência cardíaca do que da pressão de enchimento esquerdo (acima de 7-10 mmHg) para manutenção do débito cardíaco.

O aporte hídrico baseia-se nos controles da PAM, da PVC, da PAE e da diurese no momento, sem rigor, com cálculo prévio para 24 horas além da basal.

Manutenção do aporte hídrico

A manutenção do aporte hídrico com administração de soro glicosado a 5% ou 10% (2 a 3 ml/kg/h) visa às necessidades hidroeletrolíticas nas 24 horas seguintes, suficiente para prevenir o catabolismo excessivo. Não são acrescentados eletrólitos. Para o controle adequado da hidratação, deve-se avaliar diariamente o peso, a fontanela, as mucosas, o turgor cutâneo e a osmolaridade urinária, entre outros. As perdas anormais, como sangramentos e vômitos, devem ser corrigidas adicionalmente. A hipovolemia, quando não reconhecida, leva às vezes ao uso incorreto e perigoso de vasopressores.

Alguns dos parâmetros utilizados para determinar a quantidade e a velocidade de infusão de líquidos são: presença e ritmo de sangramento, PVC e/ou PAE, pressão arterial sistêmica (invasiva), diurese, perfusão periférica, ausculta pulmonar, radiografia de tórax, nível de uréia, lactato, peso e presença ou não de edema.

Os parâmetros usados para seleção do tipo de volume são: hematócrito, presença de hipovolemia, distúrbios de coagulação e presença e ritmo de sangramento.

Utiliza-se sangue quando houver sangramento grave, déficit de fatores plasmáticos da coagulação ou hematócrito baixo (< 30% em acianóticos, < 40% em cianóticos). Solução albuminada a 20% é utilizada na hipovolemia acompanhada de pressão coloidosmótica baixa, ou quando houver necessidade de reposição extremamente rápida. O ringer lactato, solução cristalóide que aumenta o sódio e o cloro, também pode ser administrado (10 a 20 ml/kg em uma a duas horas, repetindo quando necessário). Sempre que for possível, deve-se checar a PVC antes e após a reposição. Essa solução deve ser usada com cautela nas crianças com doenças que cursam com insuficiência cardíaca.

Eletrólitos[11]

Sódio

Hiponatremia: pode ocorrer por infusão excessiva de água. Dosagem de sódio < 120 mEq/l exige reposição, para prevenir convulsões e letargia. Deve ser sempre calculado o déficit de Na com a seguinte fórmula: déficit de Na = (Na desejado – Na atual) x Peso (kg) x 0,6

A metade deve ser reposta nas primeiras 8 horas, e o resto durante as 16 horas seguintes.

Hipernatremia: pode ocorrer por desidratação ou por administração excessiva de bicarbonato de sódio. Pode ocasionar sangramento intracraniano. A manutenção é de 2 a 4 mEq/kg.

Cloro

A *hipocloremia* pode ocasionar íleo paralítico e alcalose metabólica. Deve-se corrigir com cloreto de potássio, pois, em geral, há déficit associado de potássio.

Potássio

O *potássio* é um eletrólito predominantemente intracelular, alterando-se com certa facilidade durante a circulação extra-corpórea, e influenciando de forma direta e significativa o equilíbrio ácido-básico. Por isso, sua dosagem deve ser repetida quantas vezes forem necessárias até a completa normalização. A manutenção é de 2 a 4 mEq/kg/dia.

Os distúrbios de potássio, tanto a hipocalemia quanto a hipercalemia, exigem cuidados rigorosos e imediatos, em razão das arritmias graves que podem desencadear, devendo ser rastreada, principalmente, a função renal.

Corrige-se a *hipocalemia* a partir de valores < 4 mEq/l.

A *hipercalemia* deve ser tratada quando os níveis de potássio forem > 5,5 mEq/l; as formas de terapêutica mais utilizadas são: diuréticos de alça (furosemida), bicarbonato de sódio, gluconato de cálcio, glicose hipertônica com insulina, kayexalate que troca potássio por sódio (dose de 1 g/kg, em enema com sorbitol), diálise peritoneal.

Cálcio e magnésio

Os níveis de *cálcio ionizável* devem ser monitorizados no pós-operatório, principalmente em neonatos. A falta de um sistema de transporte intracelular bem desenvolvido deixa o coração imaturo mais dependente dos níveis extracelulares de cálcio para uma contratilidade efetiva. O déficit do íon cálcio poderá reduzir a contratilidade miocárdica e comprometer o estado he-

modinâmico. Os níveis normais de cálcio ionizável são de 1,2-1,4 mg/dl, podendo estar diminuídos nos recém-nascidos, chegando a níveis tão baixos como 0,7 mg/dl.

O cálcio e o magnésio, em geral, não são necessários no soro de manutenção. Em recém-nascidos prematuros com convulsões, deve-se considerar a possibilidade de hipocalcemia e/ou hipomagnesemia. Nesses casos, corrige-se os distúrbios com gluconato de cálcio e/ou sulfato de magnésio. A dose preconizada de sulfato de magnésio é de 1 a 2 mEq/kg, e a de gluconato de cálcio a 10% é de 0,3 a 2 ml/kg/dose.

Em crianças com hipocalcemia persistente e cardiopatias tipo cono-truncais, deve-se suspeitar de síndrome de DiGeorge, caracterizada pela ausência do timo e paratireóides, acompanhada de anomalias cardíacas, principalmente o *truncus* arterioso.

Equilíbrio ácido-básico[12]

As variações do equilíbrio ácido-básico devem ser acompanhadas de forma cuidadosa, procurando-se sempre a correção de eventual distúrbio; o conhecimento e tratamento de sua causa, a tentativa de melhor profilaxia e o tratamento imediato adequado concorrem para um pós-operatório mais estável.

Acidose metabólica

As causas mais comuns da acidose metabólica no pós-operatório são: hipotermia, baixo débito cardíaco, hipoglicemia e hipoxemia.

Deve-se sempre tentar corrigir o fator desencadeante; a administração de bicarbonato de sódio está indicada, principalmente quando se tratar de baixo débito cardíaco, pois, nessa situação, há necessidade da administração de medicamentos vasoativos como as catecolaminas, que se tornam inativas em meio ácido.

A quantidade de bicarbonato de sódio a ser administrado depende da causa e do nível de acidose do paciente. Nos casos de distúrbio grave, infunde-se metade da dose de bicarbonato calculada pela fórmula de Astrup, diluída em igual quantidade de soro glicosado, ou de água destilada, em 15 minutos. Caso a acidose se mantenha, administra-se o restante da dose calculada.

(Fórmula de Astrup: $mEqHCO_3$ = Peso x BE x 0,3) mili equivalente de bicarbonato (mEq) = peso x "base excess" x 0,3. Cada ml de bicarbonato de sódio em apresentação de 10% contém 1,2 mEq; cada ml de 8,4%, 1,0 mEq.

Acidose respiratória

A hipoventilação, com retenção de CO_2, é o distúrbio fundamental. As principais causas são: volume corrente baixo, freqüência respiratória baixa, acúmulo de secreção respiratória, obstrução da cânula traqueal e pneumotórax.

Para evitar esse tipo de alteração, recomenda-se a aspiração periódica das vias aéreas e a regulagem adequada do respirador.

Alcalose respiratória

É o distúrbio provavelmente mais freqüente e, sobretudo, pode ser encontrado em pacientes submetidos a hiperventilação pulmonar, com o objetivo de manterem nível adequado de oxigenação, como nos casos de hipertensão arterial pulmonar.

Alcalose metabólica

A *alcalose metabólica* pode ocorrer por administração excessiva de bicarbonato, drenagem gástrica prolongada por sonda com perda de íon hidrogênio e de cloreto, por diarréia ou por infusão crônica de diurético. Geralmente, a conduta é expectante. Persistindo essa alteração, pode-se corrigi-la com solução salina + cloreto de potássio e/ou cloreto de amônia a 10%; 1 ml contém 1,8 mEq e 1 ml a 10%, contém 3,7 mEq.

Metabolismo

Diurese

O controle do volume urinário é de grande importância, pois reflete indiretamente o débito cardíaco e a conseqüente perfusão tissular. É importante observar também o aspecto da urina, já que uma alteração da cor (marrom escura) pode nos alertar sobre a presença de hemólise secundária à circulação extracorpórea. O volume urinário normal no pós-operatório deve ser > 1 ml/kg/h; volume urinário < 0,5 ml/kg/h define oligúria.

Utiliza-se sondagem vesical quando se deseja obter controle contínuo. Os benefícios desse procedimento excedem o pequeno risco de infecção, devendo-se, no entanto, proceder a sua retirada o mais brevemente possível. O uso de coletores urinários, no entanto, é eficaz apenas em crianças maiores.

No período pós-operatório, a principal causa de oligúria, afastada a hipovolemia, é o baixo débito cardíaco; esses pacientes devem receber suporte hemodinâmico adequado e tratamento com diuréticos tipo furosemida (1-5 mg/kg). Uma porcentagem pequena de pacientes não responde ao tratamento convencional e evolui com insuficiência renal dialítica. A diálise mais utilizada é a peritoneal, sendo indicada nas seguintes situações: 1) hipercalemia grave; 2) acidose metabólica intratável; 3) sobrecarga de volume com ou sem hipertensão ou insuficiência cardíaca; 4) sintomas de uremia. O esquema

utilizado na diálise peritoneal deverá ser de acordo com o motivo da indicação; assim, nos pacientes com sobrecarga de volume, deve-se realizar o maior número de banhos (tempo de permanência curto dentro da cavidade) possíveis e toleráveis, com a tentativa de negativar o balanço hídrico; no caso de a indicação ter sido feita por causa de uremia ou hipercalemia, deve-se aumentar o tempo de permanência com o intuito de dialisar as substâncias tóxicas.

Glicemia

A necessidade de glicose é de, aproximadamente, 5 g/kg/dia.

Os níveis glicêmicos devem ser mantidos em torno de 40-100 mg/dl. Esse controle é possível mediante utilização de glicofita 2/2 h, dextrostix 4/4 h e glicemia a cada 6 h.

A *hiperglicemia* (glicemia acima de 125 mg/dl) em recém-nascidos pode ser relacionada à infusão de glicose associada à dificuldade na sua metabolização, sendo comum nessa idade. Deve-se reduzir a taxa de glicose infundida substituindo-se o soro glicosado a 10%, pelo de 5%, não devendo diminuir o volume de líquidos. Em geral, não se administra insulina.

A *hipoglicemia* deve ser sempre corrigida, principalmente nos portadores de cardiopatia congênita cianogênica, com a complementação endovenosa de glicose a 10%. A hipoglicemia é mais freqüente em recém-nascidos, sendo decorrente da depleção do glicogênio hepático. Em casos de recorrência freqüente, é recomendado o uso de hidrocortisona e avaliar infecção sistêmica

Alimentação

Todos os pacientes cirúrgicos recebem sonda nasogástrica, que é mantida aberta, para a prevenção de distensão abdominal e/ou vômitos, evitando, assim, prejuízos à ventilação. A sonda nasogástrica deverá ser retirada juntamente com o tubo orotraqueal, desde que existam ruídos hidroaéreos. A dieta líquida é iniciada 4 a 6 horas após a extubação.

Nos casos de intubação prolongada, deve-se administrar alimentação enteral. Se houver complicações, deve-se associar suporte nutricional parenteral para manter aporte calórico satisfatório e eletrólitos na faixa normal, bem como para repor acetato, fosfato, oligoelementos e vitaminas.

Temperatura

A temperatura corporal pode ser medida por meio de eletrodos termossensíveis, colocados na faringe, no esôfago ou no reto.

A temperatura corporal[13] depois de algumas horas de pós-operatório estabiliza em torno de 37°C. Se isso não ocorrer, pode significar um desempenho cardíaco inadequado.

As crianças, em razão da pequena massa corporal e da grande superfície corpórea, apresentam grandes e rápidas variações de temperatura.

A hipotermia aumenta o consumo de oxigênio, ao produzir calafrios e vasoconstrição, havendo perdas hídricas insensíveis, aumento das necessidades calóricas e acidose lática grave.

A febre também aumenta a demanda de oxigênio pelo miocárdio, e com uma perfusão tissular reduzida comprometerá órgãos nobres, como o rim e o cérebro. Assim, medidas agressivas devem ser tomadas, como o resfriamento mediante uso de colchão térmico, ou mesmo bolsas de gelo, e, nos casos de hipertermia maligna, associam-se substâncias vasodilatadoras e corticóide.

Cuidados respiratórios

A rotina de ventilação mecânica[14,15] em pacientes anestesiados compreende:

- Modo = SIMV.
- FiO_2 = 21%-60% (dependendo da doença).
- Pico de pressão inspiratória (PINSP) = 15-25 cmH_2O.
- Freqüência do respirador = conforme idade.
- Inspiração/expiração = 1:2 ou 1:3.
- Fluxo = 1 a 2 l/kg.
- Volume corrente = 8 a 15 ml/kg.
- PEEP = 5 cmH_2O (fisiológico).
- Nebulização aquecida.
- Raio X de tórax (avaliar a posição da cânula).
- Gasometria.

Ventilação mecânica

A assistência ventilatória no período pós-operatório[16-18] está na dependência dos seguintes fatores: tipo de cardiopatia, cirurgia efetuada, condições pré e trans-operatórias, estado nutricional, nível de hipertensão arterial pulmonar, presença de insuficiência cardíaca, efeito de medicamentos anestésicos, complicações como arritmias, baixo débito e parada cardiorrespiratória e nas doenças que alteram a complacência pulmonar.

Crianças e neonatos[19] possuem diferentes características na mecânica e função respiratórias, devendo-se adequar os parâmetros da ventilação assistida a essas peculiaridades próprias da faixa etária.

Os aparelhos ideais para a ventilação mecânica durante o pós-operatório (PO) são aqueles que usam pressão positiva, podendo ser limitados à pressão (pre-

ferível em crianças menores) ou ao volume. Os ventiladores que ciclam a tempo e controlados à pressão administram um fluxo contínuo de gás aquecido e umidificado pelas vias respiratórias do paciente. Esse gás é uma mistura de ar e oxigênio e é o mais freqüentemente usado nas unidades de terapia intesiva neonatal. Trata-se de um sistema relativamente simples e de baixo custo.

A pressão inspiratória máxima (PINSP) e a pressão positiva ao final da expiração (Peep) podem ser aplicadas, estabelecendo-se a freqüência e a duração da inspiração e da expiração. O fluxo contínuo permite que a criança apresente um *drive* respiratório espontâneo entre os ciclos do ventilador mecânico.

Nos ventiladores ciclados a volume, é possível determinar o volume corrente, mas raramente são usados em recém-nascidos, pois os volumes "tidais" são pequenos e a maior parcela do volume é perdida no circuito do ventilador ou por meio de extravasamento de ar pelos tubos endotraqueais. É um sistema mais caro.

O manejo da ventilação mecânica no pós-operatório é essencial em pacientes portadores de fisiologia tipo ventrículo único e em pacientes portadores de hipertensão pulmonar, já que, por meio da ventilação mecânica, podemos controlar o fluxo sangüíneo pulmonar (Qp). Assim, em crianças com fisiologia tipo ventrículo único (p. ex., PO de Norwood, PO de Blalock em ventrículo único) devemos manter um regime de vasoconstrição pulmonar para diminuir o Qp e manter o fluxo sistêmico; isto é conseguido mediante uma "hipoventilação permissiva" (pH 7,4; CO_2 45 mmHg; Sat arterial de O_2 75%-85%) ministrando baixas PINSP, FiO_2 e FR, com o paciente bem sedado para controlar o seu *drive* respiratório. Já em pacientes portadores de hipertensão pulmonar, devemos manter a vasodilatação pulmonar por meio de uma alcalose respiratória (pCO_2 15-20 mmHg) e Sat arterial de O_2 95%-100% com o paciente bem sedado para conseguir controlar esses parâmetros.

Uso de Peep

A pressão positiva expiratória final (Peep)[20] é utilizada para distensão alveolar, com a prevenção do colapso alveolar e o recrutamento de alvéolos colabados.

A Peep é mais indicada do que o aumento da FIO_2 para elevar-se a PaO_2. Entretanto, pode diminuir o retorno venoso, prejudicando o desempenho cardíaco. Esse efeito pode ocorrer quando são utilizadas Peep mais elevadas que a fisiológica, que é de 3 a 5 cmH_2O, a qual evita microatelectasias ou colapso alveolar, aumentando a capacidade residual funcional e a complacência pulmonar. Valores elevados de Peep podem aumentar a pressão intratorácica alterando a relação ventilação:perfusão e diminuição do retorno venoso sistêmico com conseqüente diminuição do débito cardíaco.

Exame clínico

O exame clínico é essencial no cuidado respiratório, devendo-se avaliar: o conforto do paciente, a coloração das mucosas, a amplitude e simetria torácicas e a ausculta pulmonar. Qualquer alteração nesses parâmetros fará pensar na possibilidade de uma inadequada ventilação que deve ser checada: o correto funcionamento do aparelho da ventilação mecânica, o posicionamento da cânula endotraqueal, a presença de secreção pulmonar, a sedação inadequada ou por barotraumas.

Gasometria

A interpretação da gasometria está relacionada à persistência ou não de *shunts* direita-esquerda intra ou extracardíacos, e o grau de hipoxemia vai depender da magnitude do shunt.

A retenção de CO_2 (> 45 mmHg) indica hipoventilação e pode ser causada por obstrução da cânula endotraqueal (por secreção), por parâmetros ventilatórios inadequados, presença de problemas do parênquima pulmonar ou de doença pleural.

Oxímetro de pulso

O oxímetro de pulso[21,22] é um recurso não-invasivo utilizado para diagnóstico e acompanhamento de alterações em pacientes, que consiste na análise das diferentes características de absorção da luz pela oxiemoglobina e pela hemoglobina reduzida. O equipamento é composto por um microprocessador e um sensor com fonte de luz e detector para dois comprimentos de onda. A absorção da luz tem um componente pulsátil, que é o resultado da variação sisto-diastólica no volume de sangue arterial entre a fonte e o detector. A relação entre a luz transmitida e absorvida é medida, a saturação de oxigênio arterial (SaO_2) é calculada e exibida continuamente em conjunto com o traçado do pulso arterial. Fornece informações imediatas sobre o resultado das mudanças nos parâmetros do aparelho de ventilação e, juntamente com a clínica e os dados gasométricos, uma maior segurança no desmame, e, assim, há uma redução na freqüência de solicitação de gasometria. O sensor colocado nas extremidades digitais é mais preciso. Não funciona quando a amplitude do pulso é baixa, como nos casos críticos, por hipotensão, hipotermia ou uso de vasoconstritores.[23,24]

Pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP)

É utilizada em respiração espontânea, na qual é mantida uma pressão constante durante todo o ciclo respiratório, evitando-se o colapso alveolar, o que poderá ocasionar a deterioração da PaO_2.

A CPAP reduz o barotrauma, como também reduz a freqüência das crises de apnéia em algumas crianças. Ela é indicada no desmame de crianças cronicamente dependentes da ventilação mecânica, ou após extubação recente, quando o paciente não apresentar boa dinâmica respiratória.

Critérios de "desmame" do ventilador e de extubação

A retirada ("desmame") do ventilador deverá ser progressiva quando houver bom nível de consciência do paciente, estabilização hemodinâmica, exames laboratoriais adequados, volume corrente > 5 ml/kg, FiO_2 de 0,4, PCO_2 entre 35 e 40 mmHg.

Deve-se aumentar, progressivamente, o tempo expiratório (TE), observando-se a freqüência respiratória espontânea da criança. Após aumentar o TE ao máximo, coloca-se a criança em CPAP. A CPAP melhora a troca gasosa, ao elevar a capacidade residual funcional, redistribuindo a ventilação e a perfusão regionais.

Não havendo desconforto respiratório do paciente, procede-se à rotina de extubação.

Rotina de extubação[25]

Deve-se adotar os seguintes passos:

- Administrar Flebocortid (10 mg/kg/dose), ao se colocar o paciente em CPAP.
- Aspirar convenientemente a criança.
- Manter a sonda nasogástrica aberta.
- Nebulizar O_2, com o uso de máscara, após a extubação.

Aspiração

A aspiração das vias aéreas é de fácil execução, mas não é desprovida de riscos.

A aspiração deve ser efetuada a cada 3 horas (ou quantas vezes forem necessárias), de forma estéril, através de sonda adequada e flexível. Pode-se instilar 0,5 a 3,0 ml de soro fisiológico no tubo endotraqueal, ocasionando tosse e diluição das secreções, facilitando sua remoção.

Falha no "desmame"

A falha na retirada da assistência ventilatória poderá ocorrer em razão de insuficiência cardíaca, fraqueza da musculatura respiratória por desnutrição, instabilidade hemodinâmica, doenças pulmonares que alterem a complacência pulmonar (como infecções respiratórias e broncoespasmo).

Conduta após a extubação

Após a extubação devem ser observados os seguintes cuidados: nebulização contínua, aquecida (fluxo entre 3 e 5 l/min), adequar a posição da criança, o mais confortável possível, por causa dos drenos e cateteres, fisioterapia respiratória – em intervalos adequados, para permitir boa permeabilidade das vias aéreas e ausência de secreção, retomar a alimentação após 4 a 6 horas (desde que haja ruídos hidroaéreos abdominais), retirar SNG, gasometria de controle a cada 12 horas.

Intubação prolongada

Nos casos de intubação prolongada, devem ser efetuados: sedação (observando-se a sensibilidade de cada paciente aos medicamentos), fixação adequada da cânula (após ausculta simétrica e análise do raio X de tórax), aspiração de secreções, troca diária das conexões do respirador, raio X de tórax (diariamente), controle seriado de gasometria, cultura de secreção traqueal, administração de antibióticos (solicitar antibiograma pela possibilidade de infecções).

Complicações possíveis da ventilação mecânica prolongada

As principais conseqüências da ventilação mecânica prolongada[26,27] são: barotrauma pulmonar (pneumotórax – enfisema subcutâneo) por distensão excessiva da parede do alvéolo levando a ruptura, dissecção e liberação do gás para os espaços extrapulmonares e conseqüente evolução para o barotrauma, atelectasias, obstrução de cânula endotraqueal (porsecreção), broncoespasmo por hiperreatividade brônquica e presença de secreção ou edema intersticial pulmonar, edema de glote, infecção, necessidade de monitorização mais invasiva, maior quantidade de sedativos, outros efeitos da sedação e da paralisia respiratória, toxicidade pelo oxigênio, complicações cardiovasculares, maior custo.

Complicações tardias

- Lesões granulomatosas.
- Estenose da traquéia por lesões ulcerativas.

Complicações hematológicas

Em neonatos, a coagulopatia[28] torna-se muito grave, não somente por hipóxia, estase ou hiperviscosidade sangüínea nos portadores de cardiopatias congênitas, mas também pela imaturidade hepática.

A alteração na coagulação após cirurgia cardíaca ocorre por neutralização inadequada de heparina, excesso de protamina ou reação imunológica contra ela, trombocitopenia, hipofibrinólise, coagulação intravas-

cular disseminada, reações transfusionais, deficiente síntese de fatores de coagulação secundária à insuficiência hepática.

Hemólise

A hemólise é causada por “traumatismo” do sangue, com liberação de hemoglobina no plasma, ocorrida durante a passagem das hemácias pelo sistema de tubulação da circulação extracoropórea. A melhoria na qualidade dos materiais utilizados na circulação extracorpórea, bem como o emprego da técnica de hemodiluição colaboraram, nas últimas décadas, para a redução significativa de sua incidência. O diagnóstico é realizado pela presença de aumento dos reticulócitos no sangue periférico e presença de hemoglobinúria.

A hemoglobinúria intensa pode levar a insuficiência renal aguda, particularmente em recém-nascidos, pela imaturidade renal com menor taxa de filtração glomerular e menor capacidade de concentração medular de urina do que os adultos, comprometendo a evolução clínica do paciente

Quando é muito intensa, deve ser tratada com o intuito de manter uma perfusão renal adequada, mediante reposição de volume (para evitar hipovolemia), infusão de manitol (para se obter um fluxo urinário aumentado, em torno de 5 a 10 ml/kg/hora), bicarbonato de sódio (se necessário, para tornar a urina alcalina) e dopamina, na dose de 2 a 4 μg/kg/minuto.

Sangramento

A abertura cuidadosa do tórax, evitando-se dissecção desnecessária, e uma hemostasia meticulosa são fundamentais para evitar sangramento no pós-operatório.

Nas primeiras horas do pós-operatório, sempre ocorre algum sangramento considerado normal por meio da drenagem pericárdica e/ou pleural.

A hemorragia pode estar relacionada a: 1) circulação extracorpórea, levando ao trauma pela bomba, pelo oxigenador, pela tubulação ou pelos aspiradores, destruindo os elementos celulares do sangue; 2) alterações dos fatores de coagulação, previamente à cirurgia, como as que podem ocorrer principalmente nas cardiopatias cianogênicas; 3) casos de reoperação.

As perdas sangüíneas no pós-operatório devem ser bem avaliadas e, ao se observar anormalidades, o tratamento deve ser imediato e efetivo, devendo-se solicitar coagulograma completo e reposição volêmica adequada (sangue e/ou plasma).

A reoperação é indicada quando:

1) houver sangramento em torno de 10% da volemia por hora, nas 3 primeiras horas (volemia em ml = peso x 80).
2) houver sangramento contínuo, > 5% da volemia, nas 5 primeiras horas.

Hemorragias menores podem ser toleradas, mas, mesmo sendo pequenas, devem ser devidamente repostas.

Deve-se evitar a administração de múltiplos fatores de coagulação na tentativa de um tratamento de amplo espectro, sem evidência laboratorial de uma coagulopatia específica, pois esse tipo de tratamento ocasiona danos maiores, levando a tromboses ou até mesmo à coagulação intravascular disseminada.

Após sangrameto aumentado, principalmente nas crianças de baixo peso, o coagulograma em geral encontra-se alterado, sendo difícil estabelecer se a coagulação causou o sangramento, ou vice-versa. A reexploração operatória deve ser indicada, pois o risco cirúrgico é menor do que o risco de transfusões múltiplas.

Reposição sangüínea

O concentrado de hemácias é indicado para repor perdas sangüíneas ou para expansão de volume. Nas perdas sangüíneas[29] deve-se dar preferência ao concentrado de hemácias fresco. Deve-se administrar sangue quando o hematócrito for < 30% em cardiopatias corretivas (repor 10 ml/kg) ou menor que 40% em cardiopatias cianogênicas, submetidas a cirurgia paliativa.

Reposição de plasma

Indicação: para expansão volumétrica com nível de hemácias dentro do normal; para correção de alterações hemorrágicas, por conter todos os fatores de coagulação.

Crioprecipitado

É um concentrado de fibrinogênio e de fator VIII, indicado em distúrbios de coagulação.

Plaquetas

Indicação de reposição: contagem de 50.000 a 100.000/mm^3, na presença de sangramento; contagem menor que 50.000/mm^3 mesmo na ausência de sangramento.

Albumina

Indicação de reposição: níveis < 2 a 4 mg%, em pacientes com propensão a edema pulmonar intersticial ou generalizado, insuficiência cardíaca congestiva.

Protamina

É um neutralizante da heparina, sendo utilizada de rotina após a circulação extracorpórea. A protamina está indicada quando houver tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) aumentado ou TCA prolongado. A administração da protamina deve ser de forma lenta, para evitar-se hipotensão arterial sistêmica.

Observação: 1 ml de protamina neutraliza 1.000 UI de heparina.

Vitamina K

É uma vitamina lipossolúvel, necessária à produção de protrombina (fator II), e dos fatores VII, IX e X. Sua deficiência resulta em prolongamento do tempo de protrombina e do TTPA, devendo ser reposta por via intramuscular ou endovenosa na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dose.

Tamponamento cardíaco

Quando o tamponamento cardíaco[30] ocorre nas primeiras 48 horas de pós-operatório, está em geral relacionado a sangramento e a posterior formação de trombos que impedem a drenagem adequada do tórax, podendo ser uma complicação fatal. Os achados clínicos são os de baixo débito: agitação, sudorese, palidez, elevação de PVC e de PAE, taquicardia, hipotensão arterial e pulso paradoxal.

O raio X de tórax mostra alargamento do mediastino, e o ecocardiograma confirma as informações clínicas e hemodinâmicas.

A conduta é sempre cirúrgica e em caráter de urgência.

Mesmo após a alta da UTI, o clínico deverá estar atento ao desenvolvimento de derrames pericárdicos de evolução mais insidiosa, em especial naqueles pacientes em uso de anticoagulantes, ou secundário a processo pericárdico inflamatório.

Cuidados especiais

Crise hipertensiva pulmonar

Crise hipertensiva pulmonar ocorre em decorrência do aumento súbito da pressão da artéria pulmonar, secundário ao aumento da resistência vascular pulmonar que pode acontecer no período pós-operatório, sobretudo em pacientes portadores de cardiopatias que cursam com hiperfluxo pulmonar ou com congestão venocapilar pulmonar. A crise pode ser produzida e/ou mantida por diferentes fatores, sendo o principal a hipoxemia (Figura 2). O quadro clínico de crise da hipertensão pulmonar[31] simula o de baixo débito cardíaco, acompanhado de queda significativa da saturação arterial de oxigênio.

Tratamento

Para o controle das crises deve-se manter o paciente intubado, em ventilação controlada, sob sedação contínua (curarização 3 mg/kg/min ou fentanil 4 a 5 µg/kg/h), levando-o a hiperventilação, induzindo o paciente à alcalose respiratória, e assim produzindo vasodilatação pulmonar; a aspiração traqueal deverá ser realizada o mínimo possível, pois pode precipitar crises de HP; a administração de bicarbonato de Na tem demonstrado bons resultados no tratamento das crises de HP, devendo ser mantida acima de 20 mmEq/l. Deve ser realizada a correção da hipoglicemia e da hipocalcemia para garantir substratos adequados à função miocárdica, manutenção de um ambiente térmico neutro, reduzindo as demandas energéticas. A infusão de cálcio deverá ser realizada lentamente, pois pode desencadear crise de HP.

A utilização de agentes com efeito vasodilatador pulmonar tem mostrado bons resultados; elas podem ser seletivas da circulação pulmonar como óxido nítrico (NO), prostanóides e antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana) e inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil). Os únicos disponíveis em nosso meio são

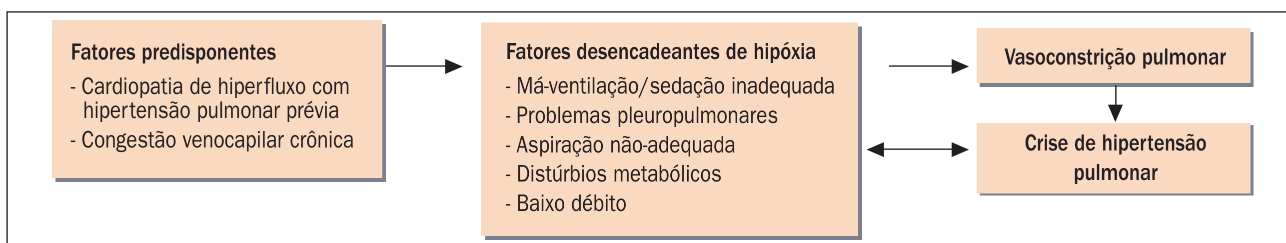


Figura 2. Fisiopatologia da hipertensão pulmonar.

óxido nítrico, sildenafil e bosentana.

O óxido nítrico[32,33] é um gás administrado pelo sistema de ventilação mecânica, que atua diretamente no músculo liso pulmonar, via GMPc, produzindo vasodilatação seletiva; uma vez dentro da circulação sangüínea, ele é metabolizado rapidamente pela hemoglobina sem produzir efeito vasodilatador algum. A sua dose é variável, podendo ser utilizada de 10-50 ppm, dependendo da resposta do paciente. O NO pode ser utilizado tanto no tratamento como na prevenção das crises em determinado grupo de pacientes.[34,35]

Os efeitos colaterais do NO podem ser secundários à administração de grandes quantidades de dióxido nitroso (acima de 5 ppm), gás formado pela união do NO com o oxigênio no sistema de tubulação da ventilação mecânica, ou secundário à formação de metaemoglobina, produzindo metaemoglobinemia. Em pacientes com congestão venocapilar grave (disfunção ventricular), o NO deve ser utilizado com precaução, já que a vasodilatação pulmonar aguda pode levar a edema pulmonar de difícil controle.

O sildenafil recentemente tem sido utilizado para prevenção do efeito rebote no desmame do óxido nítrico no tratamento da hipertensão pulmonar primária, com resultados promissores.[36,37] Com base nesses resultados, foi introduzido seu uso no tratamento da crise de hipertensão pulmonar pós-operatória, necessitando, porém, de melhor avaliação nesse grupo de pacientes. A dose usualmente utilizada é de 0,5 mg/kg/VO, dose de 8/8 horas.

Na ausência de agentes vasodilatadores pulmonares seletivos ou como terapia adjuvante, podem ser utilizados medicamentos que têm função vasodilatadora pulmonar não-específica, como isoporterenol, nitroprussiato de sódio, milrinone e amrinone; essas drogas devem ser usadas com monitorização estrita dos parâmetros hemodinâmicos, pois podem diminuir a resistência vascular sistêmica mais do que a resistência vascular pulmonar, com efeito deletério para o paciente.

Baixo débito cardíaco

O baixo débito cardíaco é uma complicação grave no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica. Variações no débito cardíaco podem ocorrer rapidamente, por isso a criança deve ser reavaliada com elevada freqüência.

A avaliação do débito cardíaco inclui a observação da pressão arterial, das pressões de enchimento atriais, dos pulsos periféricos, do enchimento capilar e do débito urinário, a realização de exames laboratoriais (pH, lactato), a monitorização contínua da saturação venosa de oxigênio e a medida da temperatura central e periférica.

Nos neonatos com ventrículo único, especialmente naqueles submetidos à operação de Norwood, a saturação sistêmica de oxigênio (Sat O_2) pode ser uma medida pouco fidedigna da liberação periférica de oxigênio. A monitorização da saturação venosa de oxigênio após a operação de Norwood foi relatada pela primeira vez por Rossi et al.,[38] que demonstraram que essa medida pode estar baixa na presença de saturação sistêmica de oxigênio aceitável, sendo associada a mortalidade hospitalar. A saturação venosa de oxigênio tem sido utilizada em crianças após a operação de Norwood, pois é considerada uma medida acurada do estado hemodinâmico.

A monitorização é feita com a colocação de cateter oximétrico 4 French na veia cava superior, instalado através da parede do átrio direito. Em 115 neonatos operados entre 1992 e 2001, Tweddell et al. utilizaram a saturação venosa de oxigênio em 74 pacientes e, após análise multivariada, sua monitorização foi considerada o único fator preditor de melhor sobrevida hospitalar. Hoffman et al. estudaram 48 pacientes após a operação de Norwood e encontraram forte relação da saturação venosa de oxigênio com o metabolismo anaeróbico, com rápido aumento deste quando a saturação cai para 30%. Em contraste, não houve relação da saturação sistêmica de oxigênio com o metabolismo anaeróbico.

Em estudo prospectivo, não randomizado, Tweddell et al. encontraram aumento na saturação venosa de oxigênio no grupo que utilizou fenoxibenzamina comparado com o grupo controle, porém não encontrou diferenças na saturação sistêmica de oxigênio entre os dois grupos.[39]

Portanto, a saturação venosa de oxigênio pode também orientar as condutas após a operação de Norwood. Em pacientes com baixa saturação venosa de oxigênio, deve-se atrasar a progressão pós-operatória (por exemplo, atrasando o fechamento esternal, o desmame de drogas e o desmame ventilatório). A saturação venosa de oxigênio também é útil na avaliação da eficácia das condutas tomadas.

O lactato é produzido na presença de metabolismo anaeróbico, que ocorre quando a perfusão é insuficiente para compensar a exigência metabólica tecidual. Nos estados de choque (cardiogênico, hipovolêmico e séptico) com hipóxia tecidual, costuma ocorrer uma desproporção entre a necessidade aumentada de energia e a síntese de ATP. Isso determina aumento do fluxo glicolítico, resultando em produção aumentada de lactato.

Em crianças admitidas na UTI no pós-operatório de cirurgia cardíaca, os níveis elevados de lactato podem ter forte valor preditivo para óbito ou desenvolvimento de lesões em múltiplos órgãos.[40,41] Os níveis de lactato no pós-operatório podem refletir hipoperfusão tecidual no intra-operatório; assim, medidas para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos com normalização do lactato podem melhorar a evolução do paciente.

Com a melhora do débito cardíaco, o metabolismo anaeróbico diminui e os níveis de lactato tendem a baixar para valores normais.

São limitações para a monitorização do débito cardíaco a presença de sepse e estados febris, que podem levar a aumento da produção de lactato e diminuição da extração de oxigênio, além de outros fatores que também

podem alterar essas medidas. Geralmente, a medida seriada do lactato e a monitorização contínua da saturação venosa de oxigênio são usados para prever tendências da evolução do paciente. Se o cateter específico para monitorização da saturação venosa de oxigênio não estiver disponível, medidas seriadas podem ser úteis.

Tratamento

O tratamento do baixo débito cardíaco é dependente das seguintes causas:

- Alteração da freqüência ou ritmo cardíaco: o tratamento dos neonatos difere do oferecido às crianças mais velhas e a adultos por causa das diferenças de sua fisiologia cardiovascular. Nos neonatos, a complacência ventricular diastólica é diminuída, com volume de ejeção fixo em cerca de 1,5 ml/kg, por isso o débito cardíaco é dependente da freqüência cardíaca. Por isso, taquicardia sinusal com freqüência cardíaca de 200 bpm é bem tolerada em neonatos e aumenta o débito cardíaco. A freqüência cardíaca pode ser otimizada com uso de marca-passo ou administração de drogas cronotrópicas, como a dopamina e a dobutamina. Em pacientes com bloqueio atrioventricular total ou intermitente, o marca-passo ventricular ou, preferencialmente, atrioventricular melhora o débito cardíaco. Pacientes com ritmo juncional ou disfunção do nó sinusal podem se beneficiar do marca-passo atrial.
- Redução da pré-carga causando hemorragia, diurese excessiva, oferta inadequada de fluidos e tamponamento cardíaco: avaliada pelas pressões do AD e AE, a hipovolemia resulta em redução do enchimento ventricular e baixo débito cardíaco. A reposição de volume deve ser feita cuidadosamente, observando-se as alterações nas pressões de enchimento e arterial, na distensão do fígado e na palpação da fontanela. O tipo e a quantidade de fluido a ser reposto deve ser baseado no nível de Hb, Ht e albumina e nas perdas de volume. O volume circulante normal em crianças é de 95 ml/kg abaixo de um ano e de 80 ml/kg em crianças mais velhas. É feita uma infusão rápida com 5 a 10 ml/kg em poucos minutos. Aumento da pressão AE maior que 14 a 16 mmHg raramente produz aumento no débito cardíaco e pressão de AE acima de 20 mmHg pode causar edema pulmonar. Devido à grande capacitância venosa das crianças, a pressão de AD não deve ser usada isoladamente como índice para avaliação da reposição de volume. Se a criança apresenta edema periférico, fontanela cheia ou face edemaciada, provavelmente já atingiu a volemia adequada, mesmo com pressão AD baixa. Outro fator que pode levar a essa situação é a alteração da permeabilidade capilar que ocorre após a circulação extracorpórea. Em estudos clínicos analisando a terapia com colóides e cristalóides, concluiu-se que após trauma e nas circunstâncias em que as capilares apresentam permeabilidade aumentada, a ressuscitação com cristalóide foi mais eficaz.[42] Nessas situações, ocorre transudação dos colóides para o espaço intersticial, aumentando a pressão oncótica perimicrovascular. Não é benéfica, portanto, a infusão de colóides, pois eles extravasarão para o interstício, agravando o problema. As anormalidades do fluido intersticial e do edema intersticial são parte do processo do choque e não são determinadas pelo tipo de fluido reposto. No pós-operatório imediato, se a hipovolemia pura é o problema (não complicada por coagulopatia, diástese hemorrágica ou hipoproteinemia), os cristalóides são os fluidos escolhidos para reposição volêmica. Quando se infunde solução pura de glicose a 5% ou 10%, menos de 10% da solução permanecerá no espaço intravascular por uma hora, portanto a contribuição na expansão intravascular é mínima. Soluções isotônicas como soro fisiológico (NaCl 0,9%) ou ringer lactato promovem melhor enchimento intravascular, com 25% a 30% da infusão cristalóide permanecendo na circulação por uma a duas horas. O risco de sobrecarga de sódio limita a utilização de soluções salinas hipertônicas no pós-operatório, embora alguns centros relatem seu uso no período pós-circulação extracorpórea.[43] Colóides devem ser indicados na hipoproteinemia ou hipoalbuminemia profunda, ou quando a reposição for indicada.[44] Se ocorrer diástese hemorrágica, plasma fresco é o colóide de escolha. Os colóides mais caros são o plasma fresco e a albumina. Na maioria das situações no pós-operatório, as soluções de cristalóides são adequadas para reposição volêmica. Se há hipoproteinemia ou coagulopatia, deve-se repor albumina ou plasma fresco e se o hematócrito é baixo, transfusão sangüínea é a escolha para a expansão intravascular.[45]
- Aumento da pós-carga: hipertensão pulmonar ou vasoconstrição periférica. A pós-carga pode ser estimada pela resistência do leito vascular (sistêmico ou pulmonar) contra o qual o ventrículo está bombeando. Resistência vascular aumentada é comum após a circulação extracorpórea em neonatos e adultos.[46] Fatores como acidose, hipóxia, dor e hipotermia podem aumentar a resistência sistêmica e pulmonar. A eliminação desses fatores é importante na redução da pós-carga. Em algumas circunstâncias, a elevação da pós-carga pode ser resposta compensatória para manter a pressão sangüínea quando a contratilidade cardíaca está diminuída. A pós-carga pode ser reduzida com o uso de medicamentos vasodilatadores. A milrinona (primacor) é um inibidor da fosfodiesterase-3

que aumenta a contratilidade cardíaca por aumentar o nível de AMP cíclico e também atua como vasodilatador direto do leito vascular sistêmico e pulmonar,[47] nas doses de 0,3 a 0,75 μg/kg/min. Os vasodilatadores (nitroprussiato, nitroglicerina e mononitrato de isossorbida) funcionam gerando óxido nítrico, que atua no relaxamento da musculatura lisa vascular e brônquica. São úteis na redução da pós-carga e no aumento da capacitância venosa (redução da pré-carga), além de serem vasodilatadores coronários. Esses efeitos reduzem o trabalho miocárdico e, por reduzir a pré-carga, diminuem a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, o volume e a tensão na parede, melhorando o desempenho miocárdico. O nitroprussiato de sódio (Nipride) é um relaxante direto da musculatura lisa, que reduz a resistência vascular pulmonar e sistêmica, na dose de 0,5 a 3 μg/kg/min, devendo ser diluído em solução não-salina e protegido da luz. A nitroglicerina é outro relaxante direto da musculatura lisa, com maior ação na capacitância venosa que na arterial, além de ser potente dilatador coronário. Utilizado na dose de 1 a 5 μg/kg/min regulada rigorosamente de acordo com a pressão arterial. No pós-operatório da operação de Norwood, se a diferença da saturação venosa de oxigênio for maior que 30%, com a PA sistólica maior que 55 mmHg, indica-se bloqueador α, porém se a PA sistólica for menor que 55 mmHg, deve-se avaliar tamponamento, hipovolemia ou necessidade de inotrópicos, sendo indicada a avaliação funcional com ecocardiograma. O bloqueio α após o primeiro estágio do tratamento da síndrome do coração esquerdo hipoplásico tem reduzido a incidência de morte súbita precoce, devido à maximização do débito cardíaco sistêmico e à redução do consumo miocárdico de oxigênio, ao reduzir a resistência vascular sistêmica.[46] O óxido nítrico, que promove o relaxamento do músculo liso das arteríolas, é seletivo para o pulmão quando administrado por via inalatória. Liga-se rapidamente à hemoglobina em que é inativado. Aprovado para o tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido pela FDA, o óxido nítrico tem sido usado para tratar a hipertensão pulmonar do pós-operatório das cardiopatias congênitas. Com o uso desses vasodilatadores, a reposição de volume pode ser necessária para preencher o espaço vascular expandido, contribuindo para a estabilidade circulatória com adequada irrigação tecidual. Em alguns pacientes, a redução da resistência vascular sistêmica após a circulação extracorpórea leva a hipotensão, ocorrendo com mais freqüência quando há falência cardíaca prévia ou tempo de cardioplegia prolongado. A causa dessa situação pode ser a liberação de mediadores inflamatórios ou a relativa deficiência de vasopressina. A infusão de vasopressina na dose de 0,0003 a 0,002 U/kg/min pode ser benéfica. Em alguns casos, quando há acidose metabólica persistente e baixa diurese, torna-se necessária a diálise peritoneal para eliminação desses mediadores e controle do equilíbrio ácido-básico.[49]

- Redução da contratilidade: acidose, alteração eletrolítica e lesão miocárdica (proteção miocárdica inadequada, ventriculotomia, hipóxia ou isquemia). A contratilidade cardíaca pode estar reduzida no pré-operatório (devido à sobrecarga de volume ou pressão, própria de cada cardiopatia), no intra-operatório (devido à administração de drogas e anestesia, à isquemia miocárdica, à ventriculotomia ou à ressecção miocárdica) e no pós-operatório (devido a hipóxia, acidose ou medicamentos). Em crianças, o índice cardíaco tende a ser mais baixo após quatro horas do término da circulação extracorpórea, o que reflete a deterioração do desempenho miocárdico, que é máxima entre quatro e doze horas após a operação, tendendo a recuperar após 24 horas. Crianças com superfície corpórea menor que 0,6 m^2 têm depressão mais grave no desempenho miocárdico que crianças maiores.[50] A seleção do inotrópico adequado depende da gravidade do baixo débito, dos efeitos colaterais e da ação desejada. Na maioria das crianças submetidas a cirurgia cardíaca, o suporte inotrópico deve ser iniciado logo após o término da circulação extracorpórea, antes do aparecimento de sinais de baixo débito cardíaco. Muitos agentes inotrópicos são disponíveis. Quando a terapia medicamentosa é ineficaz, com oligúria e hipotensão persistentes, o uso de suporte circulatório mecânico é indicado. O sucesso no uso do balão intra-aórtico em crianças é descrito, porém não é unanimidade.[51] O dispositivo de assistência mecânica mais utilizado tem sido a membrana de oxigenação extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*[52]). Muitas instituições utilizam essa membrana no choque cardiogênico após cirurgia cardíaca ou como ponte para transplante cardíaco. Quando ocorre falência ventricular esquerda isolada, o dispositivo de assistência ventricular é utilizado. Esse dispositivo pode ser particularmente útil em falência de ventrículo esquerdo após a correção da origem anômala da coronária esquerda.[53] Pacientes com falência biventricular podem ser tratados com dois dispositivos de assistência ventricular.
- Reparo cirúrgico imperfeito: *shunt* residual e lesão valvar. Em algumas situações, por falta de diagnóstico no pré-operatório, dificuldade técnica, anatomia complicada ou outras causas, a correção do defeito cardíaco fica incompleta e pode levar a baixo débito cardíaco. Nesses casos, sempre deve ha-

ver a reavaliação do caso no pós-operatório com discussão entre cardiopediatras intensivistas e cirurgiões dos riscos e benefícios da reoperação. A reintervenção cirúrgica será indicada na maioria dos casos em que não for possível a correção do baixo débito com medidas clínicas. Nesses casos, a reintervenção deve ser realizada antes que o estado geral da criança deteriore de maneira irreversível. Casos com *shunt* esquerda-direita residual e hiperfluxo pulmonar podem ser melhorados com a realização de bandagem pulmonar reversível, que é um procedimento relativamente simples.

- Presença de colaterais sistêmico-pulmonares (débito cardíaco normal, porém com demanda elevada): a presença de fluxo pulmonar acessório, vindo de colaterais sistêmico-pulmonares, pode prejudicar a evolução do pós-operatório da correção das cardiopatias congênitas. Colaterais sistêmico-pulmonares em geral desenvolvem-se nas cardiopatias congênitas cianogênicas ou podem estar presentes ao nascimento, como na atresia pulmonar. São vasos de pequeno ou médio calibre, únicos ou múltiplos, que se originam da aorta descendente, do arco aórtico, da artéria subclávia ou das carótidas e se direcionam aos pulmões, uni ou bilateralmente. Podem ser embolizados no pré-operatório através de cateterismo cardíaco ou ligados cirurgicamente. Casos de colaterais não-diagnosticadas ou menosprezadas no pré-operatório podem levar a hiperfluxo pulmonar e baixo débito cardíaco efetivo, por roubo de fluxo para os pulmões (apesar do volume de ejeção ventricular estar normal ou aumentado), no pós-operatório. Nessa situação, a embolização ou ligadura cirúrgica das colaterais está indicada e deve ser realizada em caráter de urgência. A angiotomografia pode ser útil no diagnóstico desses vasos.

Ecocardiografia bidimensional e/ou Doppler

A realização do ecocardiograma no período pós-operatório é de valor importantíssimo, pois permite a confirmação das diferentes hipóteses clínicas mediante a avaliação dos dados da análise de câmaras cardíacas, da avaliação da correção dos defeitos anatômicos, da detecção de defeitos residuais, da presença de derrames pericárdicos ou pleurais, da análise da fração de ejeção e da função ventricular e da avaliação das pressões intracavitárias, além da estimativa da pressão pulmonar.

O ecocardiograma intra-operatório deve ser normatizada, principalmente para as cardiopatias complexas.

Permanência na UTI

A permanência na UTI depende das condições clínicas e da doença de base. Na maioria dos casos, o paciente permanece em torno de 24 a 48 horas, podendo-se prolongar esse período na vigência de complicações ou de correção cirúrgica complexa.

Para a alta da UTI, deve-se realizar: exame clínico, gasometria arterial, radiografia de tórax e avaliação da drenagem sangüínea e do volume de diurese. Devem ser retirados cateteres (arterial, de PVC, de PAE ou de PAD), drenos torácicos e sonda vesical.

Resumo

O pós-operatório de crianças submetidas a cirurgia cardíaca deve ser realizado em UTI adequadamente aparelhada, com todos os recursos advindos da proliferação de conhecimentos e tecnologia. Além disso, é necessário o estabelecimento de normas, rotinas e atribuições, racionalizando o trabalho e conferindo segurança a pacientes e funcionários mediante treinamento rigoroso.

A monitorização hemodinâmica, respiratória e laboratorial, realizada durante o ato cirúrgico, deve ser mantida na UTI. Portanto, esse recurso deve estar aparelhado com berço aquecido por calor radiante, monitores, respirador previamente testado, sistema de aspiração, medicamentos mais comuns e carro de emergência completo. A equipe de atendimento (intensivista, fisioterapeuta, enfermeiro, etc.) deve estar integrada para suprir a unidade com recursos materiais e equipamentos para garantir um padrão de assistência ao paciente.

Apêndice
Medicamentos

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
1. ANTIARRÍTMICOS			
Amiodarona	EV/VO	I – 5-15 mg/kg/dia	contínuo
		M – 1/3 dose inicial 3 doses	

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
Digital			
Digoxina	VO	0,01-0,04 mg/kg/dia	12/12 h
Lanatosídeo C	EV	0,01-0,04 mg/kg/dia	12/12 h
Difenil – Hidantoína	EV	2-4 mg/kg em 5 min	8/8 h
	VO	2-5 mg/kg/dia	8/8 h
Lidocaína	EV	I – 0,5-2 mg/kg	*Bolus*
		M – 10-50 µg/kg/min	contínuo
Procainamida	EV	1,5-2 mg/kg em 10 min	
Quinidina	VO	15-60 mg/kg/dia	6/6 h
Verapamil	EV	0,1-0,2 mg/kg	2 a 3 min
	EV	0,1-0,3 mg/kg	
	VO	1-2 mg/kg/dia	8/8 h
Propanolol	EV	0,05-0,15 mg/kg em 10 min	
	VO	M – 0,5-1 mg/kg/dia	8/8 h ou 6/6 h
Esmolol	EV	A – 0,5 mg/kg	*Bolus*
		M – 0,1-0,25 µg/kg/min	contínuo
2. ANTIBIÓTICOS			
Amicacina	EV		
	0-7 dias	15 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	15 mg/kg/dia	8/8 h
Ampicilina	EV/VO		
	0-7 dias	50-100 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	75-200 mg/kg/dia	6/6 h
Anfotericina B	EV	0,1 mg/kg/dia	24/24 h
		(até completar 1 mg/kg/dia)	
Carbenicilina	EV		
	0-7 dias	100 mg/kg/dia	12/12 h
	Lactentes	300-400 mg/kg/dia	6/6 h ou 8/8 h
Cefalexina	VO		
	RN	25-50 mg/kg/dia	6/6 h
	Lactentes	25-100 mg/kg/dia	6/6 h
Cefazolina	IM/EV		
	0-7 dias	40 mg/kg/dia	12/12 h
	Lactentes	50-100 mg/kg/dia	8/8 h
Cefalotina	EV		
	0-7 dias	40 mg/kg/dia	12/12 h

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
	> 7 dias	60-80 mg/kg/dia	8/8 h
	Lactentes	80-160 mg/kg/dia	6/6 h
Cefotaxima	EV		
	0-7 dias	100 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	150 mg/kg/dia	8/8 h
Ceforoxima	EV	25 mg/kg/dia	8/8 h
Ceftazidima	EV		
	0-4 semanas	100 mg/kg/dia	12/12 h
	> 4 semanas	150 mg/kg/dia	8/8 h
	Lactentes	90-150 mg/kg/dia	8/8 h
Cefoxitina	EV/IM		
	0-7 dias	40 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	80-160 mg/kg/dia	6/6 h
Ceftriaxona	EV		
	0-7 dias	25 mg/kg/dia	6/6 h
	Lactentes	50-100 mg/kg/dia	6/6 h
	Crianças	50-100 mg/kg/dia	6/6 h
Eritromicina	VO		
	0-7 dias	20 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	30-50 mg/kg/dia	6/6 ou 8/8 h
Gentamicina	EV/IM		
	0-7 dias	5 mg/kg/dia	12/12 h
	0-7 dias	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
	Lactentes	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Imipinem	EV		
	0-7 dias	50 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	60 mg/kg/dia	8/8 h
	Lactentes	100 mg/kg/dia	6/6 h
Metronidazol	EV/VO		
	RN	15 mg/kg/dia	12/12 h
	Lactentes	30 mg/kg/dia	6/6 h
Netromicina	EV/IM		
	< 6 semanas	5 mg/kg/dia	12/12 h
	> 6 semanas	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Oxacilina	EV/IM/VO		
	0-7 dias	50-100 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	100-200 mg/kg/dia	6/6 h
Penic. Cristal.	EV		

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
	0-7 dias	50.000-150.000 U/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	75.000-250.000 U/kg/dia	6/6 h ou 8/8 h
	Lactentes	25.000-500.000 U/kg/dia	4/4 ou 6/6 h
Rifampicina	VO		
	0-7 dias	10 mg/kg/dia	24/24 h
	> 7 dias	20 mg/kg/dia	24/24 h
Tobramicina	EV/IM		
	0-7 dias	5 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	7,5 mg/kg/dia	8/8 h
	Lactentes	6-7,5 mg/kg/dia	8/8 h
Vancomicina	EV		
	0-7 dias	30 mg/kg/dia	12/12 h
	> 7 dias	45 mg/kg/dia	8/8 h
3. ANTICONVULSIVANTES/SEDATIVOS E AFINS			
Akineton	EV	0,15 mg/kg/dose	
Diazepam	EV	0,1-0,3 mg/kg/dose	*Bolus*
	VO	0,1-0,8 mg/kg/dia	8/8 ou 6/6 h
Difenil – Hidantoína	EV/VO	I – 15-20 mg/kg/dia	
		M – 5-10 mg/kg/dia	
Fenobarbital	EV	5-10 mg/kg/ou	
(sódico)		(máximo 30-40 mg/kg)	12/12 h
	IM	10 mg/kg/dia	24 h
	VO	M – 4-6 mg/kg/dia	12/12 h
Fentanil	EV	0,2-8 µg/kg/dose	1 ou 2 h
		0,5-5 µg/kg/h	contínuo
Hidrato de cloral	VO/Retal	10-40 mg/kg/dose	8/8 h ou 6/6 h
Midazolan	EV	0,05-0,3 mg/kg/dose	1 ou 2 h
		0,4-1,2 µg/kg/min	contínuo
Meperidina	IM/EV	1 mg/kg/dose ou	2 ou 4 h
		(máximo 6 mg/kg/dia)	
Pancurônio	EV		
	RN	I – 0,02 mg/kg/dose	Cada 5-10 min
			até 2 vezes
		M – 0,03-0,09 mg/dose	Cada 30 min ou 4/4 h
	Lactentes	I – 0,04-0,1 mg/kg/dose	
		M – 0,05-0,1 mg/kg/dose	Cada 30-60 min
Succinilcolina	EV		

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
	Lactentes	I – 1-2 mg/kg/dose	
		M – 0,3-0,6 mg/kg	5-10 min
Sulfato de morfina	EV/IM/SC	0,05-0,2 mg/kg/dose	1 ou 2 h
		10-40 µg/kg/h	contínuo
Tiopental /sódico	EV	1,5-3 mg/kg/dose	
		M – 10 µg/kg/min	contínuo
4. ANTI-HIPERTENSIVOS/VASODILATADORES			
Bozentana	VO	62,5 mg	12/12 h
		após um mês, 125 mg	12/12 h
Captopril	VO		
	RN	0,1-0,4 mg/kg/dose	6-24 h
	Lactentes	0,5-0,6 mg/kg/dia	6-24 h
Nitroprussiato de sódio	EV	0,5-5 µg/kg/min	contínuo
Propranolol	EV	0,01-0,2 mg/kg/lento	10 min
		repetir cada	6/6 ou 8/8 h
	VO	0,5-4 mg/kg/dia cada	6/6 ou 8/8 h
		(máximo 60 mg/dia)	
Sildenafila	VO	0,5 – 1 mg/kg/dose	8/8 h
	Adulto	20 mg/kg/dose	8/8 h
Tolazoline	EV	1-2 mg/kg em 30 min	
5. BRONCODILATADORES			
Aminofilina	EV	I – 6 mg/kg	*Bolus*
	RN	0,2 mg/kg/h	contínuo
	Lactentes	0,2-0,9 mg/kg/h	contínuo
Salbutamol	VO	0,15 mg/kg/dose	8/8 h
	EV	0,2-10 µg/kg/min	
Teofilina	VO	3-4 mg/kg/dose	6/6 h
Terbutalina	EV	0,1-1 µg/kg/min	
	SC	10 µg/kg/dose	4/4 ou 6/6 h
	VO	0,05 mg/kg/dose	8/8 h
6. COAGULAÇÃO			
Aspirina	VO		
	Antipirético	10-15 mg/kg/dose	4/4 h
		(máximo 60-80 mg/kg/dia)	
	Anti-reumático	100 mg/kg/dia	4/4 h
	Antiagregante	2-4 mg/kg/dia	12/12 h

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
Heparina	EV	50 U/kg	*Bolus*
		M – 10-25 U/kg/h ou	4/4 h
		100 U/kg/dose	
Marcoumar	VO	0,13 mg/kg/dia	
Protamina	EV	1 mg para cada 100 U de heparina	
		(ou 1 mg/kg)	
Vitamina K	EV/IM		
	Lactentes	0,5-1,0 mg/dose	4/4 ou 8/8 h
Varfarina	VO	0,25 mg/kg/dia	
7. CORTICÓIDES			
Dexametasona	EV/VO	0,25-0,5 mg/kg/dose	6/6 h
Hidrocortisona	EV	20-40 mg/kg/dia	8/8 h
Prednisona	VO	1-2 mg/kg/dia	24 h
8. DIURÉTICOS			
Clorotiazida	VO	20 mg/kg/dia	12 h
Espironolactona	VO	1-4 mg/kg/dia	24/24 h
Furosemida	EV/VO	0,5-3,0 mg/kg/dose	6/6 ou 8/8 h
		(máximo 6,0 mg/kg/dia)	
Hidroclorotiazida	VO	4,5 mg/kg/dia	12/12 h
Manitol a 20%	EV	0,2-1,0 g/kg/dose	
9. INOTRÓPICOS/PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA			
Adrenalina	EV	Infusão 0,05-0,2 µg/kg/min	contínuo
		0,01 mg/kg/dose	*Bolus*
Atropina	EV	0,01-0,03 mg/kg/dose	2-5 min
Dopamina	EV	2-20 µg/kg/min	contínuo
Dobutamina	EV	2-10 µg/kg/min	contínuo
Gluconato de cálcio a 10%	EV	0,5 ml/kg/dose ou	
		100-200 mg/kg/dia	
Glicose	EV	0,5-1 g/kg ou	
		2-4 ml de glicose a 25%	
Isoproterenol	EV	0,1-1,5 µg/kg/min	contínuo
Noradrenalina	EV	0,01-0,2 µg/kg/min	contínuo
Sulfato de magnésio a 10%	EV	2-4 ml/kg/dia	
Amrinona	EV	I – 1 mg/kg	contínuo
		M – 10 µg/kg/min	

(Continua)

(Continuação)

Medicamentos	Via de administração	Dose	Intervalo
Milrinone	EV	M – 10 µg/kg/min	contínuo
		50 µg/kg	*Bolus*
		0,25-0,75 µg/kg/min	contínuo
10. PROSTAGLANDINA			
Prostaglandina E 1	EV	0,05-0,1 µg/kg/min	contínuo
Indometacina	VO	0,25 mg/kg/dose	8/8 h
11. PROTEÇÃO GÁSTRICA			
Cimetidina	EV/VO	10-20 mg/kg/dia	6/6 h
Metoclopramida	VO	0,2-0,5 mg/kg/dia	8/8 h
Ranitidina	EV/VO	2-4 mg/kg/dia	12/12 h
12. VITAMINAS			
Vitamina A	VO	60-1.500 U/dia	
Vitamina B1	VO	Dose preventiva:	
		0,5-1 mg/dia	
		Dose terapêutica:	
		2-5 mg/dia	
Vitamina C	VO	Dose preventiva:	
(ácido ascórbico)		25-50 mg/dia	
	VO/IM	Dose terapêutica: 100 mg	4/4 h
Vitamina D	VO	400-1.000 UI/dia	
Vitamina E	VO	25 UI/dia	
Ácido fólico	VO	1 mg/semana	
Óxido de vitamina K	IM	Dose preventiva: 1 mg	
	EV/IM	Dose terapêutica: 1-2 mg	4/4 h

Todas as instruções contidas nas bulas dos medicamentos sobre o produto, descrição das substâncias, propriedades, indicações, contra-indicações, posologia, modo de usar, efeitos colaterais, precauções e apresentação são indispensáveis para o uso correto dos produtos.

I – Início

M – Manutenção

VO – Via oral

EV – Endovenoso

IM – Intramuscular

RN – Recém-nascido

Bibliografia

1. Stanley TE, Newman MF. Monitoring of the cardiac surgery patient. In Barasch PG, Reves JG. Cardiac anesthesia: principles and clinical practice. Philadelphia: Fawzy G Estafanous; 1994; 185-220.
2. Winkelstein JAH (ed.). The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. 6th ed. Chicago: Year Book Medical; 1972.
3. Humes RA, Porter Cj, Puga Fl, Schaff HV, Danielson GK. Utility of temporary atrial epicardial electrodes in postoperative pediatric cardiac patients. Mayo Clin Proc 1989; 64:516-21.
4. Kratz JM, Gillette PC, Crawford FA, Sade RM, Zeigler VL. Atrioventricular pacing in congenital heart disease. Ann Thorac Surg 1992; 54:485-9.
5. Sellden H, Nilsson K, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B. Radial arterial catheters in children and neonates: a prospective study. Crit Carde Med l987; 15:1106-90.
6. Nichols DG, et al. Perioperativo monitoring In Critical heart disease in infants and children. Missouri: Mosby-year Book; 1995; 478-80.
7. Gold IP, Jonas RA, Lang P, Elixson EM, Mayer JE, Castaneda AR. Transthoracic Intra-cardiac monitoring lines in pediatric surgical patients: a ten-year experience. Ann Thorac Surg 1986; 42-185-91.
8. Silvasi DL, Rosen DA, Rosen KR. Continuous intravenous midazolam infusion for sedation in the pediatric intensive care unit. Anesth Analg 1988; 67:286-8.
9. Marx CM, Cronm JH. Medicações usadas no recém-nascido. In Cloherty JP, Stark AR. Manual de neonatologia. 3a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1993; 729 – 49.
10. Maxwell LG, Fivush BA, McLean PH. Renal failure. In: Rogers MC. (Ed). Textbook of pediatric intensive care. Baltimore: Williams &Wilkins, 1987; 1001-55.
11. Bojar RM, Warner KG. Pediatric drug doses. In Manual of perioperative care in cardiac: thoracic surgery. 2nd ed. Boston: Blackwell Scientific; 1994; 437-9.
12. Stephem J, Roth MD. MPH-postoperative care: posoperative management of fluid balance and electrolytes in pediatric cardiac intensive care. Williams & Wilkins; 1998; 172-7.
13. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer Jr, Hanley FL. Perioperative care: management of the infart in neonate with congenital heart disease. In Cardiac surgery of the neonate and infante. Philadelphia: WB Saunders; l994; 70-1.
14. Bojar RM, Warner KG. Postopenstive care in the pediatric JCU. In Manual of perioperative care in cardiac: thoracic surgery. 2nd ed. Boston: Blackwell Scientific; 1994; 383-419.
15. Jenkins J, Lynn A, Edmonds J, Barkier GA. Effects of mechanical ventilation on cardiopulmonary function in children after open heart surgery. Crit Care Med 1985; 13:77.
16. Gioia FR, Stephenson RL, Alterwitz SA. Principles of respiratory support and mechanical ventilation. In Rogers MC (Ed.). Texbook of pediatric intensive care. Baltimore: Williams & Wilkins 1987; 113-69.
17. Tobin MJ. Respiratory monitoring during mechanical ventilation. Crit. Care Clin 1990; 6(3):679-709.
18. Wilson DF. Postoperative respiratory function and its management. In Lake CL (Ed.). Pediatric cardiac anesthesia. Norwalk: Appleton & Lange; 1988; 387-406.
19. Chatburn RL. Principles and practice of neonatal and pediatric mechanical ventilation. Respir Care 1991; 36:569-91.
20. Murray JP, Modell JH, Gallagher TJ, Banner MJ. Tritation of Peep by the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient. Chest 1984; 85:100-4.
21. Schnapp LM, Cottes NH. Pulse oximetry: uses and abuses. Chest 1990; 98:1244-50.
22. Walsh MC, Noble LM, Carlo WA, Martin RJ. Relationship of pulse oximetry to arterial oxygen tension in infants. Crit Care Med l987; 15:1102-5.
23. Mihm FG, Halperin BD. Noninvasive detection of profound arterial desaturations using a pulse oximetry device. Anesthesiology 1985; 62:85-7.
24. Webb RK, Ralston AC, Runciman WB. Potencial errors in pulse oximetry. Anaesthesia 1991; 46:207-12.
25. Shimada Y, Yoshiya I, Tanaka K, Yamazaki T, Kumon K. Crying vital capacity and maximal inspiratory pressure as clinical indicators of readiness for weaning of infants less than a year of age. Anesthesiology 1979; 51:456-9.
26. Imbelone E. Complicação da intubação traqueal. Rev Br Anest 1986; 36:501.
27. Rashkin MC. Acute complication of endotracheal intubation __: relationship to intubation route, urgency, and durations. Chest l986; 89:165-7.
28. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1992; 54:541-6.
29. Malavade V, Gorman JG, Abebe LS. Terapeutica transfusional com componentes sanguíneos. In Zimmerman SS. Tratamento intensivo em pediatria. Rio de Janeiro: Medsi 1988; 129-43.
30. Kirklin JW, Barrat B, Brian G. Postoperative care. In Cardiac surgery. 2nd ed. New York: Chunchill Livingstone; 1993; p. 195-247.
31. Morray JP, Lynn AM, Mansfield PB. Effect of pH and PCO_2 on pulomnary and systemic hemodinamics after surgery in children with congenital heart disease and pulmonary hipertension. J Pediatr 1988; 113:474-9.
32. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, et al: Low dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992; 340:819-20.
33. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, et al. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. Circulation 1993; 87:447-53.
34. Owen Miller, et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. Lancet 2000; 356:1464-69.
35. Roberts Jr JD, Polaner DM, Todres ID, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide (NO): a selective pulmonary vasodilator for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Circulation 1991; 84(suppl II):11-321.
36. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1425-36.
37. Farisse A, Habib G. Treatment of pulmonary arterial hypertension in children. Arch Pediatr 2004; 11:945-50.
38. Rossi AF, Sommer RJ, Lotvin A, et al. Usefulness of intermittent monitoring of mixed venous oxygen saturation after stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome. Am J Cardiol 1994; 73:1118-23.
39. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, et al. Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. Ann Thorac Surg 1997; 63:835-7.
40. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. Intensive Care Med 1996; 22:1418-23.
41. Cheung PY, Chui N, Joffe AF, Rebeyka IM, Robertson CMT. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project, Follow-up Group. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:837-43.
42. Huskisson L. Intravenous volume replacement: which fluid and why? Arch Dis Child.1992;67:649-53.
43. Vincent JL. Fluids for resuscitation. Br J Anaesth 1991; 67:185-93.
44. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. Crit Care Clin 1992; 8:235-53.
45. Tobin JR, Wetzel RC. Cardiovascular physiology and shock. In Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC. Critical heart disease in infants and children. St

Louis: Mosby-Year Book; 17-74.
46. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation 1995; 92:226-35.
47. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation 2003; 107:996-1002.
48. Van Arsdale. AATS/STs concurrent postgraduate course: cCongenital heart disease. 83rd Annual Meeting. American Association for thoracic surgery. Boston; 2003.
49. Chan KL, Ip P, Chiu CS, Cheung YF. Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children YF. Ann Thorac Surg 2003; 76(5):1443-9.
50. Burrows FA, Williams WG, Teoh KH, et al. Myocardial performance after repair of congenital cardiac defects in infants and children: response to volume loading. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:548-56.
51. Minich LL, Tani LY, McGough EC, et al. A novel approach to pediatric intraaortic balloon pump timing using M-mode echocardiography. Am J Cardiol 1997; 80:367-9.
52. Backer CL, Baden HP, Costello JM, et al. Perioperative care. In Mavroudis C, Backer CL. Pediatric cardiac surgery. 3rd edition, 2003; 119-142.
53. Del Nido PJ, Duncan BJ, Mayer JE, Wessel DL, LaPierre RA, Jonas RA. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular dysfunction after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Ann Thorac Surg 1999; 67:169-172.

Capítulo 7

Pós-operatório no Transplante Cardíaco e Cardiopulmonar

José Henrique Andrade Vila
João Nelson R. Branco

Pontos-chave

- De maneira geral, o paciente submetido a TxC não difere muito do paciente em pós-operatório de cirurgia cardíaca *senso lato*.
- Apesar das críticas que a utilização do cateter de Swan Ganz tem recebido nos últimos anos, é inegável que no pós-operatório de transplante cardíaco o emprego deste dispositivo apresenta vantagem em muitos casos.
- Os inibidores de calcineurina, ou seja, a ciclosporina e o tacrolimos são as drogas basilares e fundamentais.
- O grande limitante inicial no emprego da ciclosporina é a função renal.
- O emprego de corticosteróides vem sendo cada vez mais limitado em função dos riscos de complicações infecciosas e metabólicas.
- O sirolimos e o everolimos são agentes relativamente recentes na prevenção da rejeição após transplante e têm sido os mais utilizados em transplante renal.
- Considera-se fundamental a atenção para o esquema vacinal dos pacientes, com vacinação antigripal anual e complemento das vacinas aplicadas na infância.
- Com o uso rotineiro de diltiazem, a hipertensão arterial não tem sido um problema intransponível e há adequado controle na quase totalidade dos pacientes.
- A doença coronária do enxerto é preocupação que cresce com o tempo de evolução e, em particular, com os distúrbios metabólicos presentes.
- O transplante cardiopulmonar (TxCP) é empregado como alternativa para o tratamento de doenças pulmonares e cardíacas graves. A retirada e o implante do bloco coração-pulmão de um mesmo doador teria vantagens em termos da preservação de circulação colateral na irrigação da anastomose traqueal.

Introdução

O transplante cardíaco (TxC) realizado em humanos pela primeira vez no mundo em dezembro de 1967, por Christian Barnard, na África do Sul, mostrou-se em uma primeira fase, antes do advento da ciclosporina em 1980, um procedimento muito complexo pelo binômio rejeição-infecção, que levava ao óbito a grande maioria dos pacientes operados. O esquema imunossupressor então utilizado constituía-se de soro antilinfocitário, corticosteróides e azatioprina, sendo este último limitado pela toxicidade medular, com leucopenias acentuadas em doses superiores a 2 mg/kg/dia. Isto fazia com que os esteróides fossem utilizados de forma excessivamente liberal, gerando complicações imediatas e tardias de várias índoles, sobretudo infecciosas e metabólicas. Apesar de muito eficientes para o tratamento dos episódios de rejeição aguda, em doses elevadas intravenosas, os esteróides por via oral não tinham o efeito imunossupressor adequado, em doses toleráveis, que quando aumentadas produziam os problemas mencionados de diabete melito, hipertensão arterial, osteoporose, catarata precoce, obesidade, dislipidemia e outros.

No Brasil, em 25 de maio de 1968, o Professor E. J. Zerbini, no Hospital das Clínicas de São Paulo, realizou o TxC pioneiro na América Latina. Essa experiência teve sucesso incontestável para a época, pois todos os três pacientes operados foram extubados, não apresentaram complicações cirúrgicas ou neurológicas, puderam se alimentar normalmente, e um deles, o Sr. Ugo Orlandi, voltou a trabalhar, falecendo cerca de um ano

após a cirurgia. Apesar da sobrevida limitada, pois todos os pacientes faleceram no primeiro ano, vítimas do binômio rejeição-infecção, que naquele cenário, sem a disponibilidade de ciclosporina, era de muito difícil ou até impossível controle, esta experiência pioneira não foi em vão. Ficou patente e demonstrada a maturidade da cardiologia e cirurgia cardíaca brasileira, tanto para o público médico, como leigo, o que permitiu os grandes avanços que vieram a culminar em uma das mais criativas e reconhecidas escolas de clínica cardiológica e cirurgia cardiovascular em todo o mundo.[1]

A nova fase da cirurgia de TxC poderia ser considerada no mundo a partir de 1980, quando se começou a utilizar a ciclosporina, possibilitando inclusive o primeiro transplante cardiopulmonar com sucesso,[2,3] realizado em Stanford, na Califórnia, ainda em 1980. Com o emprego do novo imunossupressor, do chamado grupo dos inibidores da calcineurina, obteve-se melhor controle do número e da gravidade das rejeições agudas, que, aliadas à biópsia endomiocárdica,[4] permitiram o uso mais criterioso dos corticosteróides, levando nos melhores serviços à significativa queda da mortalidade por rejeição e também por infecção. Enquanto sobrevidas superiores a dois anos, e particularmente cinco anos, eram relativamente raras na literatura, anteriormente ao emprego da ciclosporina, estas se tornaram corriqueiras, e hoje existem dados seguros que apontam para uma sobrevida em torno de 50% no seguimento tardio de 10 anos de TxC.[5] Este sucesso levou a um notável incremento no número anual de transplantes realizados em todo o mundo, que atingiu, segundo dados do Registro Internacional de Transplante Cardíaco, o número de 4.500 pacientes em 1994 (Figura 1). Entretanto, após este pico impressionante, observamos um declínio significativo do número de transplantes contabilizados, que poderia em parte ser explicado por subnotificação. Porém, em comunicação pessoal de A. Khagani, em 2002, a um dos autores, o grande grupo de Harefield, na Inglaterra, registrou uma queda significativa no número de procedimentos de TxC realizados ao ano, pois em 1994 foram operados mais de 200 pacientes e, em 2001, cerca de 40.

As novas regras de controle de velocidade, que estão muito mais rigorosas em todo o mundo, associadas à melhora significativa dos mecanismos de segurança, ativos e passivos nos automóveis, bem como um maior controle sobre as armas de fogo, inclusive no Brasil, provavelmente explicam esta relativa escassez de doadores, que está sendo também perceptível em nossos serviços em São Paulo, atualmente.

Por outro lado, a insuficiência cardíaca vem aumentando de forma significativa em um aparente paradoxo à redução que se observa na incidência da doença arterial coronária no mundo ocidental e o melhor controle da hipertensão arterial. Este aumento (Figura 2) parece dever-se a uma maior incidência de insuficiência cardíaca nas faixas etárias mais elevadas, principalmente após os 75 anos de idade, onde o TxC seria uma opção questionável. Entendemos que este aumento de incidência da insuficiência cardíaca se deva fundamentalmente à maior sobrevida da população em geral, e também da sobrevivência dos pacientes portadores de vários tipos de cardiopatia, graças aos modernos tratamentos clínicos e cirúrgicos. Outro fator que precisa ser levado em conta é a relativa negligência com que a medicina encarou o problema da hipertensão sistólica do idoso, e que só se reverteu de cerca de uma década para cá, com os grandes estudos que demonstraram a sua in-

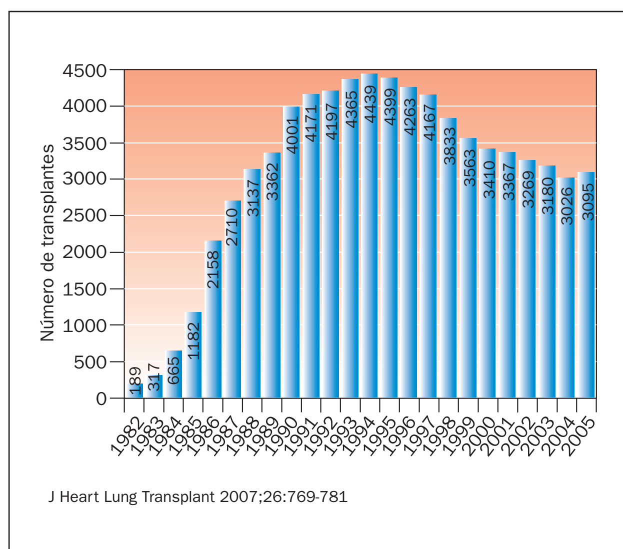


Figura 1. Número anual de transplantes cardíacos realizados e reportados ao registro internacional.

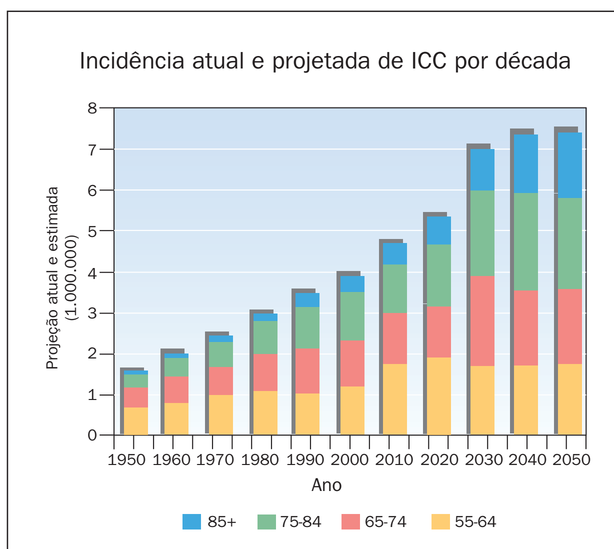


Figura 2. Incidência de insuficiência cardíaca nas diferentes faixas etárias com projeção até o ano 2050.

discutível necessidade de controle.[6-12] Esta negligência, entretanto, produziu a nosso ver um contingente importante de pessoas portadoras de insuficiência cardíaca diastólica, o que propõe um problema clínico considerável (Figura 3). Felizmente, agora com a informação da necessidade de controle da hipertensão sistólica no idoso[13-15] já bem estabelecida, esperamos que as proporções verdadeiramente epidêmicas projetadas na Figura 2 até o ano de 2050 não venham a se concretizar.

De qualquer maneira, fica evidente que mesmo com a tímida melhora de transplantes, em 2006, o doador humano não será a solução para a insuficiência cardíaca neste terceiro milênio. Medidas de controle epidemiológico, como as já citadas, de engenharia genética e em menor grau do xenotransplante e o coração artificial, deverão emergir como soluções com diferentes impactos dependendo de recursos financeiros e da evolução tecnológica disponível.

Figura 3. Raio X de tórax de mulher com 74 anos e hipertensão sistólica não tratada a pelo menos quatro anos. Dispnéia aos menores esforços, eco com função sistólica normal e acentuada disfunção diastólica.

Seleção do receptor

Apesar de a análise detalhada da seleção do receptor não fazer parte do nosso capítulo e remetermos o leitor para os capítulos pertinentes que abordam muito bem estes aspectos, vamos fazer alguns comentários unicamente sobre o problema complexo da avaliação da resistência vascular pulmonar (RVP) no pré-transplante. A mortalidade no pós-operatório do TxC, no nosso entendimento, está muito relacionada à disfunção ventricular direita (VD) decorrente de níveis elevados de RVP, que produzem queda de função e distensão do VD com graus variados de insuficiência tricúspide. Devemos lembrar que a resistência pulmonar em um indivíduo normal é muito baixa, exibindo pressões sistólicas entre 16 e 20 mmHg e diastólicas por volta de 10 mmHg, com a resistência em unidades Wood inferiores a 1 UW, em adultos, o que é cerca de 10% da resistência sistêmica. Mesmo com hiperfluxos consideráveis, como a determinada pela comunicação interatrial grande, estas pressões, em uma primeira fase, alteram-se relativamente pouco.

Sabemos que existe correlação entre a mortalidade peri-operatória e o nível de RVP que se inicia frente a RVP superior a 2,5 UW, tornando-se bastante importante quando acima de 4 UW. Alguns autores recomendam que se prefira a mensuração do gradiente transpulmonar, que seria a subtração da pressão arterial pulmonar média da capilar pulmonar média, sendo que os valores desejáveis encontram-se abaixo de 8 mmHg, os valores intermediários entre 8 e 12 mmHg e os que podem ser considerados perigosos entre 12 e 15 mmHg, ficando contra-indicado o transplante ortotópico quando este gradiente transpulmonar supera 15 mmHg.[16-24]

Outro aspecto que precisa ser analisado é o fato de que a RVP, nesses casos de congestão por elevação da pressão venocapilar, quase nunca é fixa e pode flutuar inclusive em função da volemia pulmonar e conseqüentemente da hipóxia decorrente. Assim, se fizermos uma mensuração em uma época em que o paciente esteja muito bem compensado, podemos encontrar valores favoráveis e uma resposta vasodilatadora ao oxigênio, nitroprussiato ou sildenafil muito adequada. Situação muito diferente pode ocorrer se o paciente for transplantado em pior condição clínica alguns meses após. Por esta razão, e para avaliar a magnitude do problema, temos preferido implantar o cateter de Swan Ganz[25-27] de rotina no pré-operatório imediato do paciente receptor enquanto aguarda a chegada do órgão, e já iniciamos os agentes necessários mesmo antes da cirurgia.

Da mesma maneira, quando encontramos valores significativamente elevados de RVP, preferimos implementar um programa, se o paciente estiver ambulatorial, de tentativa clínica de redução dos níveis de RVP, baseando-nos em duas premissas fundamentais:

1. Otimização da terapêutica da insuficiência cardíaca com níveis máximos de IECA e β-bloqueadores, com a dose necessária de diuréticos e espironolactona, que com freqüência associamos à apresolina e aos nitratos, se a pressão arterial o permitir. Com controle diário de peso e avaliação semanal de uréia, creatinina, sódio e potássio, buscamos a máxima compensação do paciente, sem permitir, entretanto, qualquer nível de hipovolemia clinicamente significativo.
2. Adição, a este esquema, de oxigenoterapia pelo menos noturna e um agente vasodilatador pulmonar por via oral, dos quais temos preferido o sildenafil por ser o mais amplamente empregado e com perfil

satisfatório de segurança em portadores de insuficiência cardíaca. Após este esquema, acompanhamos pelo ecocardiograma os níveis de pressão arterial pulmonar, e eventualmente voltamos às medidas em hospital, com o cateter de Swan Ganz.[24,28-30]

Entre os pacientes mais graves, particularmente os que necessitam permanecer em UTI, a solução ideal para os portadores de RVP elevada seria o emprego de dispositivo de assistência circulatória que tem se demonstrado na literatura capaz de notáveis reduções das pressões arteriais pulmonares e mesmo de melhora de função ventricular em decorrência do *unloading* produzido. Na ausência destes dispositivos, pode-se empregar à associação de agentes intravenosos, combinando dobutamina, milrinona e eventualmente alprostadil por via venosa, e na seqüência, sildenafil por via oral e oxigênio ou óxido nítrico (20 a 40 ppm), enquanto priorizamos o paciente para TxC. Com este esquema, temos conseguido substancial redução dos valores de RVP que são essenciais, como dissemos para a boa evolução precoce dos pacientes transplantados. O uso do balão intra-aórtico poderá ser também um recurso útil em muitos pacientes, apesar de não ter a mesma eficácia da verdadeira assistência circulatória.

Quanto às outras variáveis do receptor, por exemplo, em relação à idade o limite seria 70 anos, apesar de que pacientes em boas condições clínicas não têm na idade, isoladamente, um impedimento absoluto. O diabete melito insulinodependente, antes considerado grave contra-indicação, hoje não pode mais ser entendido assim, apesar do difícil problema que traz, sendo interessante, nesses casos, esquemas imunossupressores com restrição de esteróides. A doença de Chagas não é limitante para o TxC e já se demonstrou que a mortalidade neste grupo de pacientes é inclusive menor do que a de outros tipos de cardiomiopatia. A disfunção renal, quando severa e não responsiva às medidas hemodinâmicas mais enérgicas que visam à boa compensação do paciente, propõe problema mais difícil, inclusive a complexa opção pelo TxC e renal simultâneos.[23,21,32]

Em resumo, poderíamos dizer que a contra-indicação absoluta ao TxC está limitada a algum grau de demência, patologias malignas ou sistêmicas graves sob terapêutica, com prognóstico duvidoso ou idade muito avançada, acima dos 75 anos.

Aspectos gerais do pós-operatório em UTI

De maneira geral, o paciente submetido a TxC não difere muito do paciente em pós-operatório de cirurgia cardíaca *senso lato*. Preferimos que este fique em uma unidade específica, assistido por uma enfermeira e uma técnica de enfermagem com experiência, porém não mais entendemos necessárias as complicadas técnicas de isolamento reverso. Devem-se, entretanto, manusear com extremo cuidado as feridas operatórias, drenos e vias de acesso venoso e arterial, sempre com luvas e protegendo com gaze os cateteres. As luvas devem ser trocadas com freqüência, principalmente após o manuseio de sonda vesical ou outro local contaminado. Havendo estabilização dos níveis de diurese, o que em geral ocorre de 24 a 48 horas após o procedimento, o cateter vesical deve ser retirado. Da mesma forma, a intubação do doente não deve prolongar-se em demasia, pois acaba, pelo sistema de ventilação de pressão positiva, dificultando o trabalho do VD, que é a parte frágil do sistema hemodinâmico que agora se estabeleceu. Podemos observar em muitos pacientes melhora dos parâmetros da função ventricular após a extubação que temos quase sempre realizado no intervalo entre 4 a 12 horas após o TxC.

A antibioticoterapia profilática também nada difere da utilizada nos outros pacientes de cirurgias cardíacas, e consideramos inadequada a sua ampliação, com a finalidade de proteção de infecções, pois uma cobertura antibiótica muito extensa pode provocar o surgimento de cepas bacterianas resistentes. Em função disto, preferimos uma cefalosporina de duração prolongada de primeira geração (cefazolina) ou de segunda geração (cefuroxima). Temos empregado com mais freqüência a última, na dose em adultos de 750 mg a cada 8 horas, por 5 ou 6 doses.

A tão temida denervação do miocárdio, que era no passado responsabilizada pelos insucessos no pós-operatório imediato, não tem em nosso entendimento grande importância, uma vez que a freqüência sinusal apresenta-se sempre em valores adequados, entre 80 e 100 batimentos por minuto. O que pode ocorrer em uma porcentagem dos órgãos doados é dano ao nó sinusal, seja por trauma mecânico ou térmico, com a utilização de gelo em temperaturas abaixo de 0°C. Este gelo, empregado quando da retirada do órgão do doador, pode, se excessivamente frio, produzir dano irreversível à delicada estrutura do nó sinusal, exigindo o uso de marca-passo atrioventricular definitivo. É importante a atenção para a temperatura do gelo que será utilizada no órgão antes do implante.

Recomendamos a colocação de dois fios epicárdicos temporários do marca-passo em átrio e ventrículo, para o manuseio destas potenciais bradicardias. A denervação cardíaca determina a ausência da dor isquêmica do miocárdio, e é muito discutida na literatura a possibilidade da reinervação cardíaca. Houve um caso indiscutível de dor precordial típica, pouco mais de 5 anos após a cirurgia de transplante, em que o cateterismo cardíaco demonstrou lesão de tronco de artéria coronária esquerda, tendo sido o paciente submetido com sucesso à revascularização coronária. Este caso emblemático demonstrou para nós, de forma indiscutível, que a reinervação pode ocorrer. Os sintomas de dor precordial não devem ser jamais negligenciados, com o conceito preconcebido de que o coração transplantado é insensível.

A alta da UTI não deve ser prolongada além do estritamente necessário, e em geral a maior parte dos doentes sem complicações recebem alta antes da primeira semana. Os efeitos favoráveis da deambulação e interação com os familiares em muito superam a uma eventual maior segurança permitida pela UTI.

Pós-operatório imediato

Manuseio hemodinâmico e seu controle com ênfase na abordagem da RVP elevada

Como já dissemos, apesar das críticas de que a utilização do cateter de Swan Ganz tem recebido nos últimos anos, com as quais inclusive concordamos em muitas das suas vertentes, é inegável que no pós-operatório de transplante cardíaco existe vantagem, em muitos casos, no emprego deste dispositivo. Com freqüência realizamos a colocação deste cateter como avaliação pré-operatória da RVP, como guia para os anestesistas e cirurgiões dos agentes a serem utilizados na saída de CEC.

A análise dos dados obtidos pelo cateter de Swan Ganz precisa ser cuidadosa e contemplar as variáveis de pressões de enchimento de VD e VE, bem como do débito cardíaco. Em função de ter sido implantado um órgão sadio em um organismo doente com uma RVP inapropriadamente elevada, edema tissular e outros aspectos ligados à ICC crônica, inclusive ativação neuro-humoral, é preciso que se compreenda que este órgão necessitará de apoio inotrópico e vasodilatador para fazer frente, com sucesso, a este ambiente hostil. Utilizamos, portanto, a dobutamina e a milrinona, combinadas com oxigenoterapia contínua após a extubação (Figura 4). Se a evolução hemodinâmica for satisfatória, este esquema normalmente é o suficiente, mantendo-se a pressão atrial direita entre 12 e 14 mmHg. Frente a uma RVP que quase sempre está inapropriadamente alta, se tentarmos corrigir o débito cardíaco, ou a diurese com infusão excessiva de volume, buscando uma pressão venocapilar pulmonar teoricamente ideal na faixa de 18 a 20 mmHg, poderemos determinar distensão aguda e severa do VD, com insuficiência tricúspide importante que freqüentemente constitui quadro de difícil regressão. Mais ainda, o baixo débito cardíaco, por disfunção ventricular direita, aliada a pressões venosas elevadas, produz importante agressão renal, que limita o emprego da ciclosporina, constituindo um problema de ordem tática, pois estaremos obrigados a recorrer a doses generosas de esteróides e as inevitáveis infecções surgem. Sempre que a diurese se reduz a níveis abaixo de 0,5 ml/kg/h, com pressões venosas entre 12 e 14 mmHg e venocapilar acima de 16 mmHg, temos lançado mão do alprostadil na dose de 0,03 a 0,1 Ug/kg/min, começando pelo nível inferior e progredindo com dosagem mais elevada. Este agente mostrou-se, em estudo comparativo,[24] o mais potente em termos de vasodilatação pulmonar, porém deve ser considerado o seu alto custo em nosso país como impedimento ao seu emprego rotineiro.

A análise da função ventricular direita exclusivamente pelos dados hemodinâmicos é imprecisa, pois as pressões de enchimento deste ventrículo dependem diretamente da infusão de volume, e frente a isto temos recorrido muito ao ecocardiograma de "beira de leito" no dia-a-dia, nos casos mais complexos. Esta prática, em que pese à sobrecarga dos colegas ecocardiografistas, tem permitido orientação mais segura na análise da função biventricular, pois com freqüência face ao efeito Behrein a disfunção ventricular direita implica pelo menos em alteração na complacência diastólica de VE, sendo freqüentes quadros radiológicos de congestão pulmonar que não seriam esperados em uma disfunção ventricular direita isolada. Na literatura, com freqüência, estes quadros são erroneamente chamados de falência do enxerto *graft failure* (Figura 5). Aqui observamos a piora do quadro radiológico, entre o primeiro e o terceiro dia do TxC, o que é ocorrência comum, e com queda progressiva da diurese, por piora neste período da função de VD. Com as medidas propostas, tivemos acentuada melhora do quadro radiológico. A infusão de alprostadil consegue quase sempre produzir melhora rápida na diurese e função renal como um todo, inclusive por efeito benéfico sobre a circulação renal, atuando como vasodilatador da arteríola aferente em oposição ao efeito deletério da ciclosporina, que é vasoconstritora. Com esta prática, temos conseguido também preservar a função ventricular direita e minimizar a insuficiência tricúspide, apesar de considerarmos útil e complementar o procedimento recentemente proposto de cerclagem tricúspide quando da cirurgia de TxC. Porém, no nosso entendimento, os aspectos hemodinâmicos têm primazia na preservação da função ventricular direita e, como dissemos, toda ênfase precisa ser colocada na vasodilatação pulmonar.

O intensivista, que cuida de pacientes em pós-operatório de transplante, deve ficar atento a estas alterações hemodinâmicas, que são bem mais sutis que as encontradas em um choque cardiogênico clássico por disfunção de VE. A hipotensão arterial severa é virtualmente inexistente, porém mesmo frente a níveis adequados de pressão arterial a otimização hemodinâmica proposta é freqüentemente necessária neste crítico período de adaptação do órgão implantado, sendo que devemos buscar índice cardíaco superior a 2,5 l .min.m^2, e com freqüência até maiores que 3,0 l.min.m^2 para conseguirmos boa diurese. Da mesma forma, não iremos encontrar pressões arteriais pulmonares significativamente elevadas, pois o VD não hipertrófico não consegue agudamente gerar pressões elevadas.

Em casos mais resistentes, temos também utilizado o óxido nítrico (20 a 40 ppm) e a nitroglicerina, iniciando, em seguida, por via oral, o sildenafil, que será empregado por um período variável de 3 a 6 meses nos casos em que houve necessidade do esquema intravenoso mais agressivo. Novamente a vigilância ecocardiográfica é uti-

Monitorização hemodinâmica no leito (cateter de Swan-Ganz)

Marca-passo atrial e ventricular

Diagnóstico de hipertensão pulmonar

Diagnóstico de baixo débito cardíaco

Ecocardiograma

Disfunção do ventrículo direito

Ajuste de drogas

Oxigênio
Óxido nítrico
Milrinona
Dobutamina

Otimização da volemia
Pressão venosa central até 12 ou 14 mmHg

Otimização do débito cardíaco

Alprostadil

Boa diurese

Ajuste de freqüência cardíaca

Figura 4. Cuidados do pós-operatório imediato do transplante cardíaco.

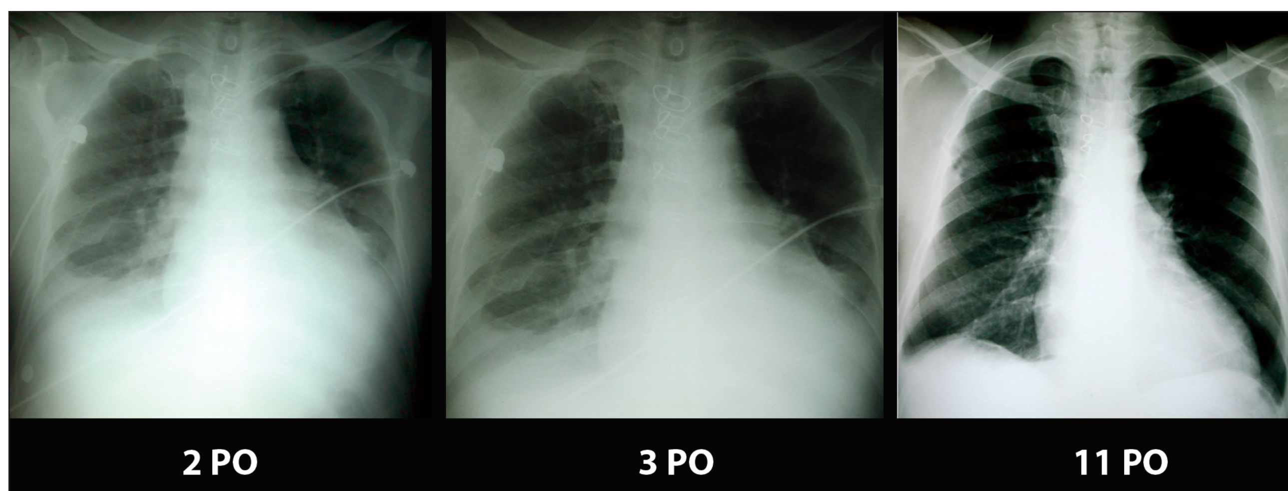


Figura 5. Paciente chagásico de 61 anos, oligúria no terceiro e quarto PO, com VD atingindo 33 mm; note congestão pulmonar acentuada, com função de VE normal ao Eco, e melhora expressiva com dobutamina e milrinona, não necessitando de alprostadil. RVP prévia ao TX 3.0 UW.

lizada agora em nível ambulatorial para estabelecer dados de função ventricular direita e esquerda, dinâmica da válvula tricúspide e medidas da pressão pulmonar.[33-37]

Com esta prática, não tem sido necessária a suspensão da ciclosporina em nossos pacientes na primeira semana do transplante, sendo que fazemos somente redução da dose nos casos com maior oligúria, em particular com diurese inferior a 0,5 ml/kg/hora. Em alguns pacientes, suspendemos somente uma ou duas doses da medicação, pois o inibidor de calcineurina precisa estar presente nesta fase inicial do transplante, para que se possa atenuar a resposta linfocitária de reconhecimento ao órgão implantado, evitando-se a rejeição grave nos primeiros meses, que todos sabemos ser a fase mais crítica.

A negligência com a otimização hemodinâmica leva à necessidade de suspensão da medicação imunossupressora por vários dias, e propõe o problema da excessiva administração de esteróides com as graves infecções disto decorrentes. A boa diurese permitirá rápida normalização do quadro radiológico, e temos empregado a furosemida na dose por via oral de 40 a 80 mg/dia nas primeiras semanas.

Outra tática que se pode empregar em pacientes com elevação moderada da RVP é a espera de um doador de maior peso, acima de 15% do peso do receptor, o que costuma facilitar a evolução pós-operatória dos pacientes com RVP entre 2 e 4 UW. Entretanto, frente ao panorama atual de escassez de doadores, esta prática está se tornando verdadeiramente utópica e devemos aguardar em nosso meio os novos dispositivos de assistência circulatória, que poderão ser de valioso auxílio para estes pacientes.

Como outros autores, acreditamos que a vigilância no pós-operatório da função ventricular direita é fundamental, mesmo nos casos em que as avaliações pré-operatórias indicavam valores baixos de RVP. Aspectos funcionais ligados à CEC, como lise plaquetária com liberação de tromboxane e menor nível de óxido nítrico com preponderância de hormônios vasoconstritores de endotélio, como a endotelina, podem produzir um cenário, no pós-operatório, de RVP mais elevada do que a anteriormente medida, fazendo com que as medidas abordadas acima sejam importantes. Estes fatores, principalmente se agravados por alguma complicação ventilatória pulmonar, como atelectasia extensa, pneumotórax ou derrame pleural de magnitude com hipóxia decorrente, podem determinar em qualquer momento do pós-operatório severa crise vasoespástica pulmonar, que exige imediata atuação do intensivista com as medidas propostas acima para salvar a vida do paciente. A prevenção desta grave ocorrência deve ser feita com a correção imediata das complicações citadas.

Imunossupressão

Indiscutivelmente, os agentes que hoje denominamos inibidores de calcineurina, ou seja, a ciclosporina e o tacrolimos, antes denominados pelo seu código de FK506, são basilares e fundamentais. Nunca devem ser usados em conjunto, e temos somente um paciente que não está em uso de um ou outro destes potentes agentes (BP). Inclusive é referido na literatura o uso da monoterapia com o tacrolimos ou a ciclosporina, devido à intolerância a outros agentes, e realmente temos dois pacientes há muitos anos nestas condições.[38-40]

Estes agentes aliam a grande potência imunossupressora, capaz de impedir a rejeição ao novo órgão com uma especificidade em sua ação, que não impede de forma significativa a defesa contra infecções bacterianas e fúngicas. Estes agentes bloqueiam a calcineurina, que regula a transcrição de muitos genes, incluindo aqueles que codificam a interleucina 2 (IL-2), o fator de estimulação de granulócitos e mastócitos, o fator de necrose tumoral, o interferon e outras interleucinas. Inibe a proliferação dos linfócitos T, a produção de IL-2 e IL-3 e impede a liberação de gama interferon pela célula T Helper. Na prática, estes agentes produzem notável efeito protetor do órgão implantado sem, como dissemos, determinar risco elevado de infecção bacteriana ou fúngica.

O grande limitante inicial no emprego da ciclosporina é a função renal, além de medidas hemodinâmicas agressivas para sua correção, que podem auxiliar para que se consiga atingir níveis de pico ainda nas primeiras semanas acima de 600 e próximos a 1.000 ng/ml, muito importantes para a prevenção da rejeição grave. Em pacientes mais jovens e com função renal preservada a dose inicial é de 4 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas a cada 12 horas fora das refeições. Em pacientes mais idosos e com função renal comprometida, reduzimos essas doses até 1 mg/kg/dia, e neste cenário somos obrigados a aceitar níveis menores de pico, porém pelo menos de 200 ng/ml.

O diltiazem[48] pode ser utilizado, e nós o fazemos com freqüência, para o controle de pressão arterial, aproveitando também a sua capacidade de elevar o nível plasmático de ciclosporina por bloqueio do catabolismo hepático do agente. Após a fase inicial, nos primeiros 3 meses, o manuseio da ciclosporina fica mais tranqüilo, e podemos passar a utilizar o nível de vale, antes da tomada matinal, que deve idealmente permanecer acima de 200 ng/ml. A grande limitação da busca do nível sangüíneo ideal de ciclosporina é a função renal, e qualquer aumento de 20% ou mais, no valor de creatinina plasmática anterior, deve levar o médico a reduzir ou pelo menos a não aumentar a dose do agente, removendo outros fatores que possam piorar a função renal, como hipovolemia, agentes nefrotóxicos, como alguns antibióticos e os antiinflamatórios principalmente. Com este cuidado, quase sempre se consegue impedir a hipertensão arterial, ou pelo menos torná-la de mais fácil controle. A hipercalemia é também conseqüência da nefrotoxicidade da ciclosporina, e pode ter curso relativamente independente dos níveis de creatinina plasmática.

Os tremores de extremidade e a hiperplasia gengival também estão associados aos níveis mais elevados de ciclosporina plasmática. A gengivopatia costuma ser atenuada com uma higiene oral rigorosa, utilizando-se escova macia, porém, às vezes, além da redução do agente, impõe-se o tratamento cirúrgico odontológico. Com o passar dos meses, preferimos passar da preparação líquida para a de cápsulas gelatinosas pela maior praticidade, lembrando que existem cápsulas de 25 e de 50 mg.

O outro inibidor da calcineurina é o tacrolimos, que exibe, segundo alguns autores, menor toxicidade renal, porém um grau maior de toxicidade neurológica e de risco de diabete melito. As autoridades governamentais não permitem em TxC que se inicie a imunossupressão com este agente, porém autorizam a conversão de ciclosporina para ela em casos de rejeição grave em pacientes sob esquema de ciclosporina, o que tem sido a nossa prática. O nível plasmático do agente deve permanecer entre 7 e 15 ng%, e na nossa experiência, existe uma fantástica variação individual de sua biodisponibilidade. Para exemplificar, temos um paciente adulto de 80 kg recebendo a dose de 1 mg a cada 12 horas e uma criança de 10 kg recebendo a dose de 2 mg a cada 12 horas e com níveis sangüíneos semelhantes, o que dá uma variação por quilograma de peso da dose diária próximo a 20 vezes entre um paciente e outro. A ciclosporina, que como dissemos, é catabolizada no fígado pelo sistema do citocromo P450, tem o seu nível plasmático elevado pelos agentes inibitórios deste catabolismo, em particular, antagonistas do cálcio e ketoconazol. Ao contrário, têm o seu nível plasmático reduzido por difenil-hidantoina, fenobarbital, isoniazida e rifampicina, mostrando as complexidades da indicação do TxC em pacientes portadores de epilepsia ou tuberculose.[49,50]

O tacrolimos é referido como tendo maior efeito tóxico sobre o sistema nervoso central, podendo determinar nistagmo, ataxia e convulsões. Uma vantagem no emprego do tacrolimos em relação à ciclosporina, particularmente em mulheres jovens, é que o primeiro parece não determinar uma masculinização facial, como aumento do queixo e da mandíbula, bem como não produz hirsutismo.

O segundo grupo de agentes imunossupressores é o dos chamados anti-linfoproliferativos, que agem inibindo a proliferação dos linfócitos T e B. O primeiro destes agentes é a azatioprima (AZA), que é utilizada há longo tempo na dose de 1 a 2 mg/kg/dia. O seu grande limitante é o dano sobre a medula óssea, que pode surgir em qualquer tempo após o TxC. Outro problema importante é a hepatotoxicidade com elevação de bilirrubinas e transaminases em níveis às vezes surpreendentes. A interação medicamentosa mais preocupante é a com o alopurinol, pois a oxidação da mercaptopurina em metabólitos inativos por meio da xantina-oxidase é reduzida pelo alopurinol. A redução da dose normal de AZA deve ser de cerca de 65% a 75% nos pacientes que estão recebendo alopurinol. O segundo destes agentes é o micofenolato mofetil ou sódico, que é utilizado normalmente na dose de 2 g ao dia do primeiro e 1.440 mg ao dia do segundo. A vantagem da preparação sódica é que provoca menos diarréia e tem sido a única disponibilizada nos últimos meses em nosso estado. Pode também induzir leucopenia como a azatioprina e a mesma vigilância, inclusive de longo prazo, se impõe.

Em termos de perfil de segurança quanto à incidência e gravidade de rejeições, parece ser superior a azatioprina por maior potência, porém há relatos de reativação da doença de Chagas com o emprego deste agente.[51] Não temos pessoalmente esta impressão apesar de a utilizarmos de rotina atualmente, tanto na Beneficência Portuguesa (BP) quanto na Unifesp, porém em ambos os grupos, restringimos severamente o uso de esteróides, particularmente em pacientes chagásicos, o que pode ser uma outra abordagem do mesmo problema.[52] A dose desses agentes também precisa ser levada em consideração, uma vez que alguns doentes não toleram a dose de 2 g, tanto por alterações gastrointestinais, elevação de enzimas hepáticas e pancreáticas como leucopenia, e às vezes impõe-se a redução para 1.000 mg/dia ou até menos.

Recentemente houve um caso (BP) de uma grávida em uso de micofenolato em que a criança nasceu com alterações importantes crânio-faciais, preenchendo critérios para a síndrome denominada microtia, ou seja, lábio-leporino, palato fendido, alterações do pavilhão auricular, atresia do conduto auditivo externo e do ouvido médio, com prognóstico muito sombrio sobre a capacidade auditiva e de fala no futuro.[53] Em revisão de literatura encontramos pelo menos outros cinco casos com esta síndrome e entendemos que o micofenolato não deva ser empregado em mulheres gestantes.[54,55]

Os corticóides foram os primeiros agentes utilizados na terapêutica da rejeição aguda do transplante renal. Fazem parte ainda de muitos protocolos de imunossupressão, e são os agentes de escolha no tratamento dos episódios de rejeição aguda. O seu emprego vem sendo cada vez mais limitado em função dos riscos de complicações infecciosas e metabólicas que determina. No TxC, em nossa opinião, o corticóide pode ser quase completamente dispensável (BP) ou confinado o seu emprego aos primeiros meses de transplante (Unifesp), exceto quando houver nítida relação entre a sua suspensão e a ocorrência de rejeições. O nível de atividade imunomoduladora dos corticosteróides não se correlaciona com a atividade antiinflamatória da molécula. A dexametasona, por exemplo, possui uma baixa atividade de imunomoduladora e alta atividade antiinflamatória. Os agentes mais comumente utilizados em transplantes de órgãos e tecidos são a prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona.

Os mecanismos de ação dos corticosteróides dependem da passagem da molécula através da membrana e de sua fixação a um receptor intracitoplasmático específico. O complexo esteróide-receptor transloca-se

para o núcleo e fixa-se, de maneira reversível, ao ácido nucléico. De particular importância é o bloqueio da liberação da interleucina 1 e 6 das células apresentadoras de antígenos. Além da alteração no processamento e apresentação de antígenos, ocorre inibição da proliferação de linfócitos, inibição da síntese linfocitária (IL-1, IL-2 e gama-interferon) e a inibição da síntese de prostaglandina. Além destes efeitos imunossupressores, os corticóides diminuem a atividade dos granulócitos, dos fibroblastos e, conseqüentemente, da cicatrização, interferindo em outro nível do sistema de defesa contra as infecções e criando um risco maior de complicações infecciosas bacterianas e fúngicas, o que não ocorre com os inibidores de calcineurina.

Frente aos efeitos colaterais e temendo principalmente os danos metabólicos produzidos pelos esteróides, vimos a redução progressiva do tempo de emprego deste agente (Unifesp) ou mesmo abolindo seu emprego, principalmente em chagásicos, idosos, diabéticos e mulheres após a menopausa (BP).[32,47,56-63] É indiscutível, entretanto, a sua necessidade de emprego frente à rejeição aguda comprovada por biópsia por três dias, em pulsoterapia diária de 500 mg ou 1 g por via intravenosa, também usada de rotina, ao final do procedimento de TxC, em dose de 1 g ao término da CEC.

Entre os efeitos colaterais, os mais importantes são: hipertensão arterial sistêmica, retenção hídrica e de sódio, ganho de peso, alcalose hipopotassêmica, hiperglicemia, aumento de apetite, hiperlipoproteinemia, insuficiência supra-renal aguda secundária à redução rápida da dose ou interrupção brusca, síndrome de Cushing, retardo de crescimento, úlcera péptica, pancreatite, psicose, depressão, insônia, pseudotumor cerebral em crianças, necrose asséptica de osso, miopatia, osteoporose, glaucoma, catarata, retardo na cicatrização, fotossensibilidade, infecções e leucocitose.

Entendemos que esta incrível pletora de efeitos colaterais e insidiosos deve argumentar a favor de severa restrição ou mesmo abolição dos esteróides nos programas de TxC. Argumenta também a favor deste fato, que, em doses baixas ainda mantidas a longo prazo por alguns grupos, os esteróides têm pouco efeito imunossupressor ou eventualmente nenhum, porém conseguem induzir o ganho de peso e as alterações metabólicas que acabam favorecendo a doença coronária do enxerto e a outras manifestações ateroscleróticas em vasos cerebrais, principalmente em pacientes de maior idade. Preocupa também a sua manutenção em mulheres após menopausa, em diabéticos de todo tipo, e nos pacientes de faixa etária pediátrica em fase de crescimento.

O sirolimos e o everolimos são agentes relativamente recentes na prevenção da rejeição após transplante e têm sido mais utilizados no cenário de transplante renal. Têm interação um pouco complexa, a nosso ver, com os inibidores da calcineurina, podendo ampliar a toxicidade destes, mesmo com redução moderada de suas doses, razão pela qual temos restrições ao seu emprego combinado, como referido na literatura.[46,64-68] Em casos com disfunção renal acentuada, pode ser uma alternativa aos inibidores de calcineurina, combinado com MMF e esteróides. Há um caso sobrevivente de 4 anos ao TxC com este esquema (BP).

Anticorpos policlonais e monoclonais, inicialmente inespecíficos, foram muito empregados no início da história do TxC, e não trouxeram benefício decisivo na evolução destes pacientes. Existem suspeitas, inclusive, de aumento de incidência de alguns tumores e de aumento do risco e gravidade das infecções, como por CMV, com o seu emprego.

Entendemos que o Basiliximab, um anticorpo monoclonal que se liga ao CD25, bloqueando a ligação do IL-2 ao complexo do receptor, com isto impedindo a proliferação de células T, possa ter um uso clínico promissor, empregado no primeiro e no quarto dia de transplante, quando os níveis de ciclosporina, que também atua sobre o IL-2, não atingiram valores ideais. Temos empregado de rotina este agente em esquema sem esteróides (BP).[69]

Controle da rejeição

No início, a rejeição cardíaca pode ser completamente assintomática, e é nesta fase que a sua detecção permite a possibilidade terapêutica ideal, com reversão completa, sem danos miocárdicos permanentes. Frente a isto, realizamos biópsia de rotina, após cerca de 10 dias do transplante, e repetimos semanalmente por duas ou três vezes. Na ausência de alterações, passamos para a avaliação não invasiva, com a realização de ecocardiograma e mapeamento miocárdico com Gálio, além de exame clínico e laboratorial inicialmente após 30 dias, e depois com espaços maiores, dependendo dos resultados obtidos, ou seja, da ocorrência de rejeições.

Em seguimento mais tardio, torna-se importante a suspeita clínica de rejeição aguda, e esta deve ser feita sempre que surgirem arritmias, em geral supraventriculares, alterações nos parâmetros de função diastólica ao ecocardiograma, ganho inexplicável de peso, e mais raramente, sintomas como dispnéia aos esforços, febre baixa e sensação de mal-estar. Frente a este cenário, a biópsia endomiocárdica se impõe para confirmação e orientação terapêutica (Figura 6).

Prevenção de infecções

A prevenção de infecções, bem como a de reativação de infecções latentes pela imunossupressão, como é o caso da doença de Chagas, do CMV e da toxoplasmose, consistem no nosso entendimento, em um conjunto de medidas das quais deve participar o médico responsável pela imunossupressão, adequando o esquema imunossupressor ao perfil de risco de cada paciente. Por exem-

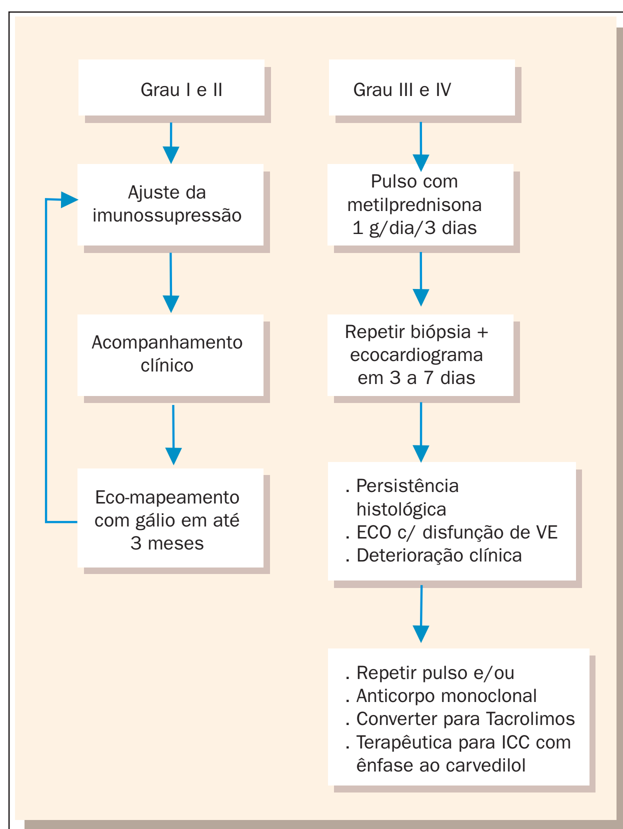


Figura 6. Algoritmo do tratamento da rejeição após o transplante cardíaco.

plo, sabemos que o emprego de anticorpos monoclonais pode determinar o maior risco de doença citomegálica, como também podemos constatar que a inclusão de micofenolato em esquema imunossupressor tríplice no lugar da azatioprina provocou o mesmo fenômeno. Precisamos, nesses casos, frente a qualquer quadro febril, estar bastante atentos à possibilidade da reativação de CMV levando a doença clínica. O emprego de medicação específica logo após o transplante, o ganciclovir[70] por via venosa, não tem sido uma solução definitiva para o problema, pois esta reativação viral pode ocorrer a qualquer tempo.

Da mesma maneira, a doença de Chagas pode ser reativada pelo tratamento imunossupressor, e a atenuação deste, com restrição ao uso de esteróides, ou do micofenolato, pode ter efeito benéfico nesta população de pacientes. Hoje sabemos que o TxC tem resultado satisfatório, com mortalidade menor que outras modalidades de doença cardíaca conforme demonstrou o estudo colaborativo brasileiro.[31] Da mesma forma, o emprego do benzonidazol é ainda assunto controverso na prevenção da reativação da doença de Chagas, porém acreditamos que neste cenário seu uso deva ser feito antes do transplante cardíaco, por poder produzir redução da parasitemia, conforme estudos em pacientes chagásicos crônicos com o xenodiagnóstico. Em particular, em relação ao CMV, se o doador for positivo e o receptor negativo, muitos autores recomendam a profilaxia medicamentosa por via venosa. A prevenção de toxoplasmose ou de *P. carinii* em TxC pode ser hoje considerada desnecessária, pois frente às doses reduzidas de imunossupressores que vimos empregando em tempos atuais, estas infecções tornaram-se muito raras e não justificam o emprego de medicações adicionais. No transplante cardiopulmonar, esta profilaxia de *P. carinii* assume maior importância, inclusive porque a imagem radiológica da infecção pelo protozoário é muito semelhante a da rejeição pulmonar inicial, cenário em que a terapêutica com esteróides em doses elevadas traria trágicas conseqüências. Pode ser empregada a pentamidina inalatória ou, por via oral, a associação trimetoprim-sulfametoxazol.

Consideramos fundamental a atenção para o esquema vacinal dos pacientes, com vacinação antigripal anual, bem como o complemento das vacinas aplicadas na infância, como antitetânica, antidiftérica etc. Também recomendamos a cada cinco anos a vacinação antipneumocócica e anti-*haemophilus*, assim como o esquema vacinal completo da hepatite B. A vacina contra a febre amarela, por se tratar de vírus vivo atenuado, não deve ser feita, e a viagem para áreas endêmicas contra-indicada para os pacientes transplantados.

Seguimento tardio

Apesar da evolução da maioria dos pacientes que recebem alta hospitalar ser relativamente tranqüila, ela não deve ser jamais negligenciada. Verificação diária da temperatura e do peso pela manhã e evitar aglomerados de pessoas como estádios, bares noturnos e congêneres são conselhos úteis que devemos ministrar a todos os pacientes. Da mesma forma, incentivamos uma dieta prudente com cereais e legumes cozidos, carne, de preferência branca ou de peixe, pouco sal e abstenção de álcool, bem como a completa abolição do vício de fumar. Precisamos compreender e transmitir ao paciente de forma clara que à medida que o tempo passa, ele terá reduzido o risco de rejeição e de infecções, porém entrará em uma faixa crescente de risco de neoplasias e doença coronária do enxerto, que também demandam vigilância estreita e cuidados preventivos, nunca podendo falar-se em cura definitiva e negligência com o seguimento.

Todos os esforços no sentido de manter a aderência do paciente ao ambulatório precisam ser feitos, para que as complicações sejam detectadas em tempo hábil para sua correção. Após a alta hospitalar realizamos de rotina mais uma ou duas biópsias endomiocárdicas e após, como já dissemos, preferimos o controle não invasivo com avaliação clínica, eletrocardiograma, ecocardiograma e mapeamento miocárdico com gálio (este a cada 3 meses). Os exames laboratoriais consta-

rão de hemograma, função renal, enzimas hepáticas, glicemia, colesterol, frações e triglicérides, PCR e DHL, eletrólitos e urina com sedimento. O retorno do paciente deve ser realizado em 30 dias, no máximo, e no primeiro ano, recomendamos pelo menos de 4 a 6 retornos ao especialista para avaliação clínica, assim como os exames já citados. Após o segundo ano, poderemos tolerar um mínimo de quatro retornos ao ano, que deverão manter-se por toda a vida do paciente.

As funções renal e de medula óssea devem ser também preocupações constantes do médico, e após o primeiro ano não hesitamos em reduzir os níveis de ciclosporina com prudência, sempre que a creatinina apresentar qualquer elevação acima de 2 mg%. Entre 1,5 mg% e 2,0 mg%, aguardamos até o final do segundo ano, porém frente a qualquer aumento reduzimos a dose com o objetivo de chegarmos à dose de 50 mg a cada 12 h nos pacientes abaixo dos 70 kg por volta do quinto ano de seguimento e de 75 mg a cada 12h nos pacientes de maior peso, desde que os níveis de vale não fiquem inferiores a 60 ng-ml (Figura 7).

Com esta prática e o uso rotineiro de diltiazem, a hipertensão arterial não tem sido um problema intransponível, e temos tido adequado controle na quase totalidade dos pacientes, bem como na manutenção de níveis satisfatórios de função renal, mesmo a muito longo prazo, como indicado no Figura 8, lançando mão dos antagonistas de cálcio já citados, diuréticos, antagonistas enzimáticos e β-bloqueadores, nesta ordem.

Da mesma forma, a função da medula óssea pode apresentar rápida piora frente à medicação anti-linfoproliferativa, impondo-se a redução da dose de micofenolato mofetil, que é de habitualmente 2 g ao dia. Quando esta redução precisar chegar a 1 g ao dia para que a contagem de glóbulos brancos se mantenha superior a 4,0 x 10^3 células, e isto ocorrer ainda nos primeiros dois anos, costumamos adicionar esteróides na dose de 0,1 mg/kg/dia em manutenção de longo prazo se o paciente estiver em esquema duplo.

Após dois anos de transplante e principalmente nos pacientes acima de 40 anos, e em particular, naqueles acima de 50 anos de idade, temos tido o cuidado, baseado em dados de literatura, que aponta acentuada elevação da gravidade e incidência dos tumores malignos nos pacientes transplantados, em investigar doença maligna, realizando anualmente ultra-som de tireóide e face anterior do pescoço, abdome total e pélvico. Alternamos a cada 2 anos endoscopia digestiva e colonoscopia. Fazemos pelo menos a cada 12 meses marcadores tumorais, PSA total e livre, CEA e CA 19.9. Outro aspecto também muito importante é a proteção à excessiva exposição ao sol, assim como o envio do paciente homem ao urologista e mulher ao ginecologista anualmente para controle.[71]

A doença coronária do enxerto é outra preocupação que cresce com o tempo de evolução e, em particular, com os distúrbios metabólicos presentes. Em nosso entendimento, houve considerável dano na prevenção desta grave complicação pela demora no reconhecimento de que os fatores de risco determinantes da aterosclerose habitual podem estar presentes nesta síndrome, e que o seu controle eficaz tem a capacidade de trazer benefícios concretos quanto à sua gravidade e precocidade evolutiva. Temos firme convicção da importância deste fato e fazemos todos os esforços no sentido de manter baixos os níveis de IMC, colesterol LDL, triglicérides e glicemia, e orientamos o paciente a bus-

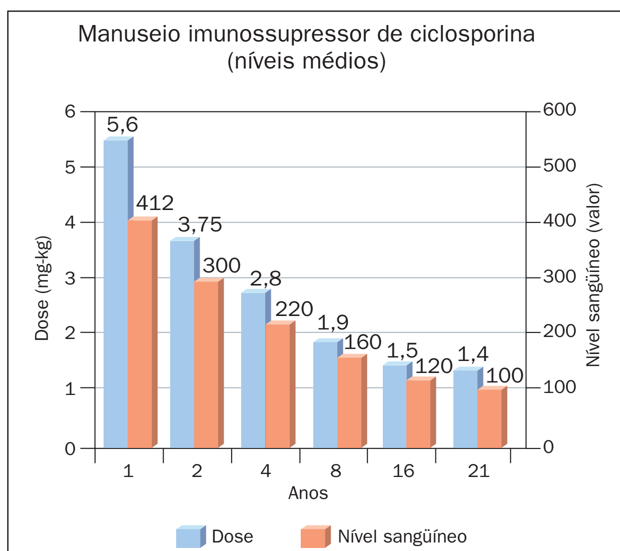


Figura 7. Note redução da dose e nível sangüíneo de ciclosporina em sobrevivente tardio de transplante cardíaco.

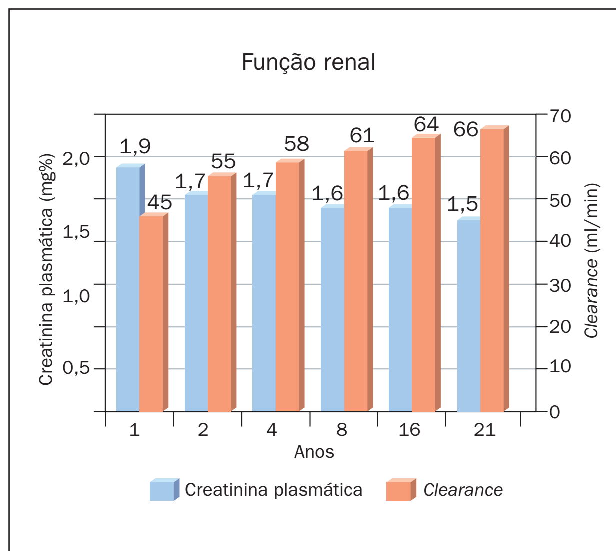


Figura 8. Observe a manutenção de níveis razoáveis de função renal em sobrevivente tardio de transplante cardíaco.

car uma forma de vida mais saudável, com alimentação prudente e prática de atividade física. Como outros, entendemos que a supressão dos esteróides ou a sua suspensão precoce nos casos possíveis pode ter um impacto muito favorável neste particular. O bom controle dos lípides sangüíneos, com o emprego de estatinas de rotina, é uma prática habitual. A pravastatina teria vantagens do ponto de vista do metabolismo hepático, com menor risco de interações indesejadas, porém, às vezes recorremos a estatinas mais potentes, como a atorvastatina e a rosuvastatina.[72] Devemos sempre ter em mente que a ciclosporina eleva o risco, na presença de estatina, de necrose muscular maciça, que pode ser fatal. Doses cuidadosas e vigilância dos níveis de CPK são importantes neste particular, e com esta prática não temos tido complicações. Evitamos o uso concomitante de estatinas e fibratos nestes pacientes.

A seguir, exibimos dois casos, um deles transplantado há 6 anos, com dois episódios de rejeição severa e que fez a cirurgia de revascularização miocárdica há 1 mês por ter apresentado lesão grave de tronco de coronária esquerda, conforme Figura 9. Em contraste, na Figura 10, paciente transplantado há 22 anos[73] com discretas irregularidades nas artérias coronárias. Isto demonstra a imprevisibilidade da doença coronária do enxerto e a importância do seu diagnóstico.

Para a detecção precoce desta complicação, não mais temos empregado a cinecoronariografia de rotina, porém, temos preferido exames não-invasivos como ecocardiograma de estresse, com dobutamina, e teste de esforço com Mibi. Quando necessário, para esclarecimento de dúvidas de casos pontuais em que um exame de imagem se torna desejado, temos recorrido a angiotomografia de artérias coronárias, que levou ao diagnóstico do caso. Este

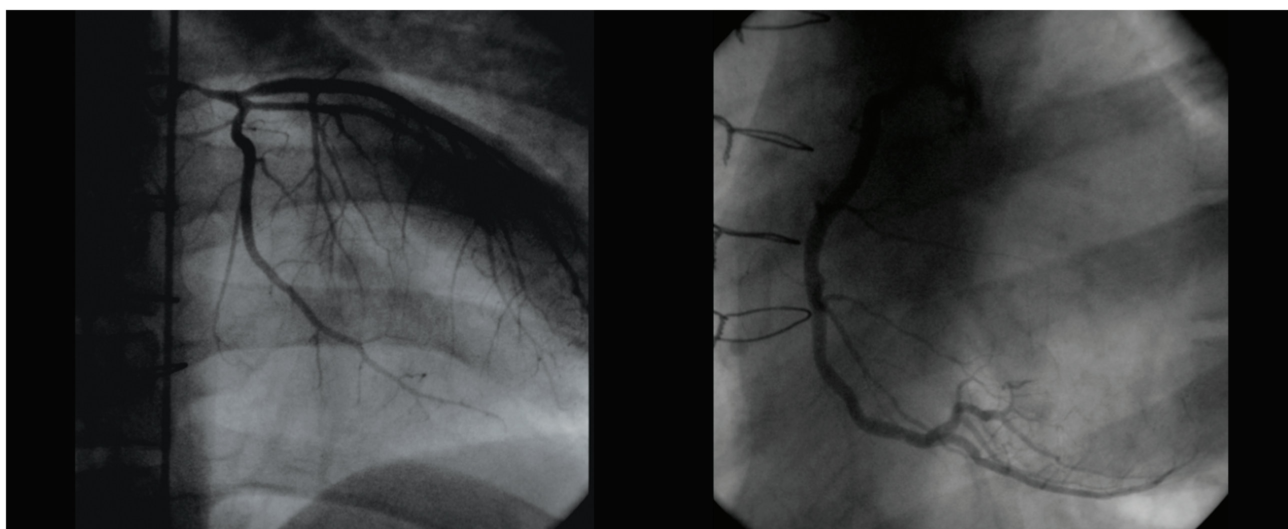


Figura 9. Grave lesão proximal de tronco de coronária esquerda, com leitos distais normais, 6 anos após TxC. Presença de dor sugestiva de angina, com ECG alterado.

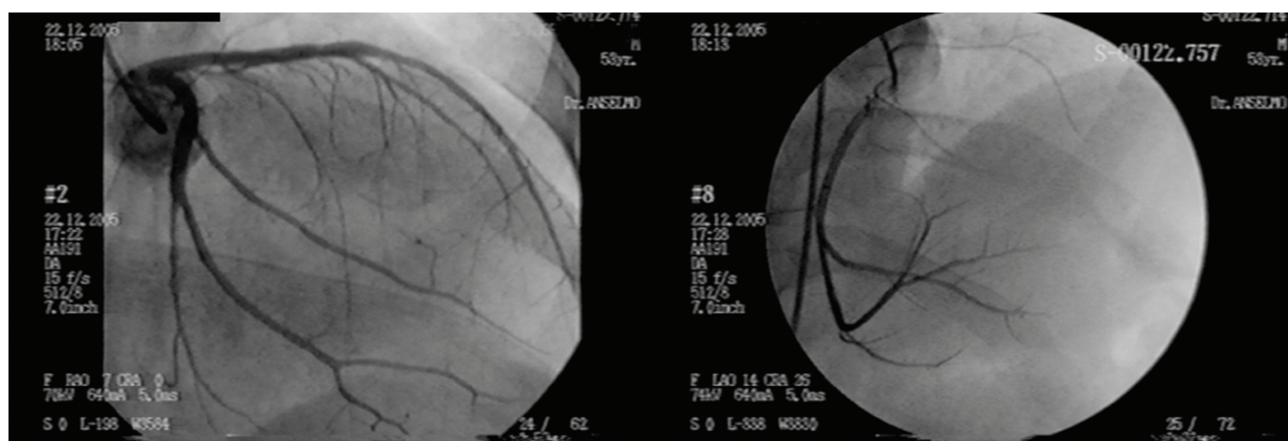


Figura 10. Artérias coronárias com irregularidades difusas e distais em paciente de 55 anos submetido a TxC a 22 anos. Teste de esforço sem alterações, com consumo de O_2 de 24 ml/min.

paciente, jovem de 26 anos, exibia precordialgia típica aos esforços e ECG com alteração do segmento ST em V1 durante a dor (Figura 11). Este fato fala fortemente a favor da possibilidade real de reinervação cardíaca. Já tivemos outro caso em que durante o cateterismo, uma pequena embolia aérea produziu precordialgia típica.

Peculiaridades do transplante heterotópico

A resistência vascular pulmonar (RVP) elevada, que ocorre na fase final das cardiomiopatias, tem sido um dos maiores obstáculos para a realização do transplante cardíaco ortotópico, pelo risco de falência precoce de ventrículo direito (VD) do órgão transplantado, limitando o seu emprego para pacientes com RVP inferior a 5 UW, ou preferencialmente 4 UW em dias atuais.

A aplicação clínica do transplante cardíaco heterotópico (TxHet) por Barnard, em 1974, ampliou a possibilidade dos transplantes cardíacos para pacientes com RVP acima de 4 UW, e foi muito utilizada pelo grupo da África do Sul, principalmente com o argumento adicional de que em caso de falência do enxerto, naquele cenário sem a disponibilidade da ciclosporina, o paciente sobreviveria graças ao órgão nativo.[74] Entre outras indicações desse procedimento, podemos citar a sua utilização nas disfunções ventriculares, potencialmente reversíveis, e em casos de desproporção de tamanho entre doador e receptor. Esta última condição é particularmente possível em pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica, ainda com possibilidade de tratamento cirúrgico convencional, quando o enxerto heterotópico poderia ser implantado para maior segurança na evolução precoce destes pacientes. Tivemos experiência na (BP) com quatro pacientes operados pelo Dr. José Pedro da Silva, empregando este procedimento.[75-76]

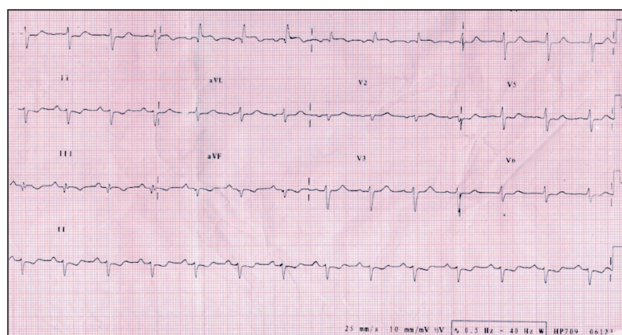


Figura 11. ECG do paciente transplantado há seis anos com lesão de TCE, durante dor precordial. Observe supradesnivelamento de ST em V1.

As técnicas cirúrgicas de implante foram similares nos dois primeiros casos, nos quais a artéria pulmonar do doador foi conectada ao tronco da AP do receptor, utilizando-se enxerto de pericárdio bovino para facilitar essas anastomoses. Já no terceiro e no quarto, foi utilizada técnica original com anastomose direta da AP do doador ao ramo direito da AP do receptor, sem interposição de qualquer enxerto, já que a distância entre as duas é bem mais curta. Este procedimento foi possível com a transecção da veia cava superior do recipiente, próximo ao átrio direito (AD), sendo suturada sua extremidade inferior e mobilizada sua extremidade superior, expondo amplamente o ramo direito da AP. Após anastomose dos átrios esquerdos e das AP, foi realizada a anastomose da extremidade superior da veia cava superior do receptor à veia cava superior do doador. Outra conexão atrial direita foi feita na porção inferior do AD do receptor, próximo ao septo interatrial, permitindo que o retorno venoso do receptor pudesse atingir o AD do doador. A aorta ascendente longa do doador foi anastomosada o mais distante possível da aorta ascendente do receptor, para facilitar o acesso à AP, em caso de sangramento (Figura 12).

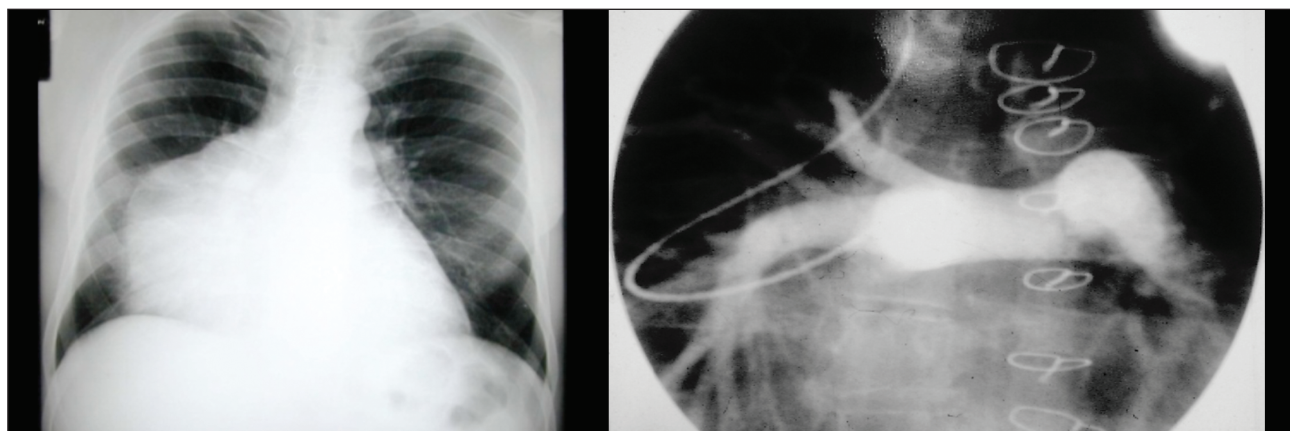


Figura 12. Raio X de tórax e angiografia pulmonar pós-operatória de paciente submetido a transplante heterotópico, sem o emprego de tubo, com conexão direta entre a artéria pulmonar do doador e do receptor.

Eletrodos temporários, para marca-passo externo, foram colocados nos AD de ambos os corações e no VD do coração transplantado, possibilitando a estimulação cardíaca sincronizada por meio de um marca-passo seqüencial, conectando-se os pólos atriais aos eletrodos atriais do coração nativo (de freqüência maior) e os eletrodos atriais do coração transplantado aos pólos ventriculares do marca-passo. Dessa forma, o marca-passo sente a onda P do coração nativo e, após pausa regulável, estimula o átrio do coração transplantado, conseguindo-se batimentos sincronizados dos dois corações, na mesma lógica seqüencial do balão intra-aórtico, o que tem importância na otimização do débito cardíaco nos primeiros dias de pós-operatório. Entretanto, após a alta da UTI e com a retirada dos fios epicárdicos do marca-passo, não houve mais a sincronização elétrica entre os dois, ocorrendo, entretanto, espontaneamente uma tendência de equalização das freqüências cardíacas, que poderia ser atribuída à menor estimulação adrenérgica propiciada pela melhora do débito cardíaco, devido sobretudo ao coração implantado.

A evolução destes pacientes, que é concordante com os dados de literatura, foi pontuada de complicações, decorrentes fundamentalmente, além de quadros de rejeição em um dos pacientes, de formação de trombos e queda progressiva da função do coração nativo, exigindo anticoagulação prolongada. Em dois pacientes sobreviventes tardios, houve insuficiência aórtica progressiva no coração nativo, que demandou correção cirúrgica cerca de 9 anos, e 7 anos e meio após o TxHet. Nestes dois pacientes, houve um único episódio de rejeição grau II, controlada por esquema via oral por dois meses de prednisona. Mantivemos, também, anticoagulante oral nos pacientes que sobreviveram tardiamente, como já dito, bem como diuréticos, antagonistas enzimáticos e, posteriormente, o β-bloqueador carvedilol, no intuito de prevenir ou retardar a disfunção miocárdica progressiva, que tem sido referida pela literatura neste cenário.

Esta prática, entretanto, não demonstrou sucesso e, pelo contrário, a deterioração da função ventricular esquerda do coração nativo foi inexorável, surgindo inclusive em ambos os pacientes sobreviventes tardios, insuficiência aórtica progressiva, com piora clínica acentuada e que demandou correção cirúrgica, fato este já referido na literatura.[77-80]

Os resultados precoces e tardios das cirurgias estão sintetizados na Tabela I.

O terceiro paciente, sobrevivente tardio, teve aos controles ecocardiográficos queda progressiva e rápida da função ventricular do coração nativo, com formação de trombo ao final do primeiro ano que desapareceu com o incremento da anticoagulação oral. Houve, a partir do sexto ano de evolução, progressiva insuficiência aórtica por ectasia anuloaórtica com deterioração da condição clínica, apesar do incremento da terapêutica clínica com antagonistas enzimáticos (captopril), espironolactona, carvedilol e diuréticos. Optamos pela correção cirúrgica da insuficiência valvar aórtica, que foi preferida por razões técnicas ao explante do órgão nativo, tendo levado a significativa melhora funcional do paciente que retornou ao tipo funcional II (NYHA). A função ventricular do enxerto em posição heterotópica nesse paciente permaneceu sempre normal, não tendo havido rejeições significativas aos exames não invasivos de mapeamento miocárdico com Gálio e ecocardiograma. Este paciente, como dissemos, encontra-se bem em tipo funcional II, 15 anos após a cirurgia. A ressonância nuclear magnética também presta-se para avaliação funcional do TxHet (Figura 13).

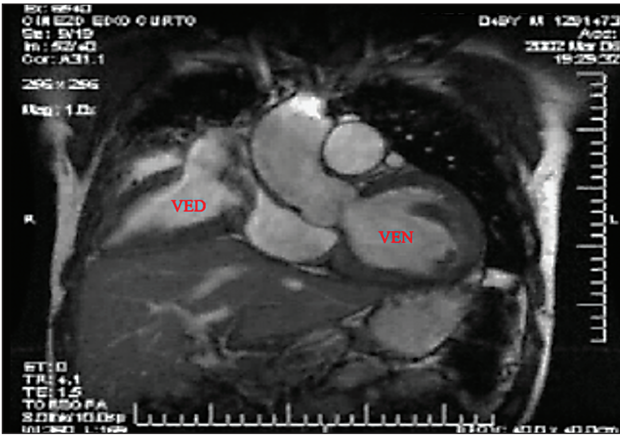


Figura 13. RNM mostrando a função sistólica de ventrículo esquerdo do doador e do coração nativo.

Tabela I. Resultados precoces e tardios das cirurgias

Paciente	Evolução 1	Evolução 2
1	Retransplante após 2 anos por rejeição e coronariopatia no enxerto	Óbito por baixo débito cardíaco e septicemia aguda no sétimo dia pós-retransplante
2	Óbito hospitalar	
3	Oclusão cirúrgica de válvula aórtica após seis anos	15 anos de evolução, atualmente em classe funcional II (NYHA)
4	Oclusão cirúrgica de válvula aórtica após sete anos	Óbito após 7 anos e 4 meses

O quarto paciente, de forma muito semelhante, apresentou também progressiva piora funcional do VE nativo e recebeu anticoagulantes orais desde o início do pós-operatório. Da mesma maneira, houve o surgimento da insuficiência valvar aórtica do coração nativo, que o obrigou à cirurgia para a correção deste defeito. Decidiu-se pelo explante do coração nativo, porém o paciente teve grave quadro de AVC, possivelmente tromboembólico, vindo a falecer por complicações infecciosas na UTI com uma sobrevida total de 7 anos e 4 meses da cirurgia de transplante.

Quanto aos resultados tardios, os TxHet apresentam sobrevida inferior ao transplante ortotópico (sobrevida actuarial de um ano de 61,4% e de 2 anos 56%), porém essa comparação é valida apenas como fonte de informação, uma vez que os pacientes submetidos ao TxHet apresentam características clínicas distintas dos submetidos ao transplante cardíaco ortotópico.

Nessa pequena experiência foi possível notar que pacientes com cardiomiopatia global, envolvendo também o VD, como nosso segundo paciente, têm risco maior durante a cirurgia, porque o VD doente do receptor teria que manter a circulação pulmonar depois do pinçamento aórtico, geralmente longo, durante o transplante. Além desse risco imediato maior, há o problema da progressão da cardiomiopatia, que tornou a presença desse coração desvantajosa pelas potenciais complicações.

O seguimento de longo prazo demonstrou nos pacientes 3 e 4 as complicações já referidas em literatura, fundamentalmente progressiva deterioração da função ventricular esquerda e insuficiência aórtica por ectasia anulovalvar, no coração nativo, decorrente talvez do permanente gradiente entre a aorta e o VE do coração nativo, que fica sem função sistólica.

As causas da disfunção ventricular progressiva no coração nativo poderiam ser resumidas em:

1. Progressão da doença miocárdica, por arritmias e progressão da doença coronária no coração nativo;
2. Elevação da pós-carga em função do dessincronismo do coração implantado com o nativo, podendo levar à ocorrência de batimentos simultâneos e determinando importante elevação da impedância durante a sístole do coração doente;
3. Dilatação anulovalvar aórtica pelos mecanismos supra mencionados, determinando insuficiência aórtica progressiva.

Cowell et al.[81] e Morris-Thurgood et al.[82] demonstraram que a sincronia por marca-passo dos batimentos entre ambos os corações utilizando o princípio clássico do balão intra-aórtico, ou seja, a contração do coração nativo, comandando por sua freqüência atrial a contração atrial e ventricular do coração implantado, após o fechamento da válvula aórtica do coração nativo, poderia impedir as complicações derivadas da maior impedância à ejeção ventricular do coração nativo. Em decorrência, neste cenário seria de se esperar a melhor preservação funcional do VE do coração nativo e talvez a prevenção das disfunções valvares deste órgão.

Peculiaridades do transplante cardiopulmonar

O transplante cardiopulmonar (TxCP) foi empregado como alternativa para o tratamento de doenças pulmonares e cardíacas graves, acreditando-se que a retirada e o implante do bloco coração-pulmão de um mesmo doador teria vantagens em termos da preservação de circulação colateral na irrigação da anastomose traqueal. Foi muito utilizado pelo grupo de Harefield em portadores de mucoviscidose em que a importante infecção brônquica bilateral limitava o emprego do transplante unilateral pulmonar, bem como em portadores de cardiopatias congênitas complexas com hiper-resistência pulmonar. A hipertensão pulmonar primária, em fase avançada já com dano significativo ao VD, poderia ser considerada outra indicação, bem como alguns casos de valvopatia mitral com dano miocárdico severo e grande elevação da RVP.

Entretanto, dois fatores argumentaram a favor da suspensão da realização deste procedimento (BP)[83] e na redução drástica de seu emprego no mundo:[84,85]

- A bronquiolite obliterante que surgia de forma inexorável em período de tempo variável com esquema de ciclosporina, azatioprina e corticóides (Figura 14).

Figura 14. Raio X de tórax de paciente em quadro terminal de bronquiolite obliterante 2 meses antes de seu falecimento súbito, 4 anos após o transplante cardiopulmonar.

- O grande consumo de órgãos, pois um único paciente recebe um coração e dois pulmões, que poderiam beneficiar a três pessoas. Este fato agrava-se frente ao cenário atual de escassez de doadores.

O emprego de TxC e unilateral pulmonar é factível e permite a permanência de um pulmão nativo que, ocorrendo a regressão das alterações arteriais determinantes da hipertensão pulmonar, estaria a salvo da bronquiolite obliterante (Figura 15). Como benefício adicional, esta técnica economiza um pulmão, que pode ser empregado em outro paciente.[86] Um outro procedimento que foi derivado do TxCP é o chamado "dominó", em que o coração é retirado do bloco explantado e é implantado em um paciente cardiomiopata e com elevada RVP. Este coração, em geral proveniente de portador de hiper-resistência pulmonar grave, possui um VD capaz de suportar pressões moderadamente elevadas em artéria pulmonar, conseguindo superar os difíceis primeiros dias de pós-operatório, como constatamos em uma cirurgia deste tipo realizada em São Paulo (BP). Esta estratégia era bastante rotineira em Harefield, em função do grande número de TxCP, havendo uma verdadeira lista de espera dos pacientes com RVP moderadamente elevada para o procedimento dominó, que conseguiam assim escapar de uma alternativa considerada inferior, o transplante heterotópico.

Os imunossupressores mais potentes, como o tacrolimos e o micofenolato sódico, podem, segundo alguns autores, reverter a elevada incidência da bronqueolite obliterante, e temos expectativa de que isto efetivamente ocorra, para que muitos pacientes com cardiopatias congênitas complexas e elevada RVP possam vir a ser beneficiados com o TxCP.[87-91]

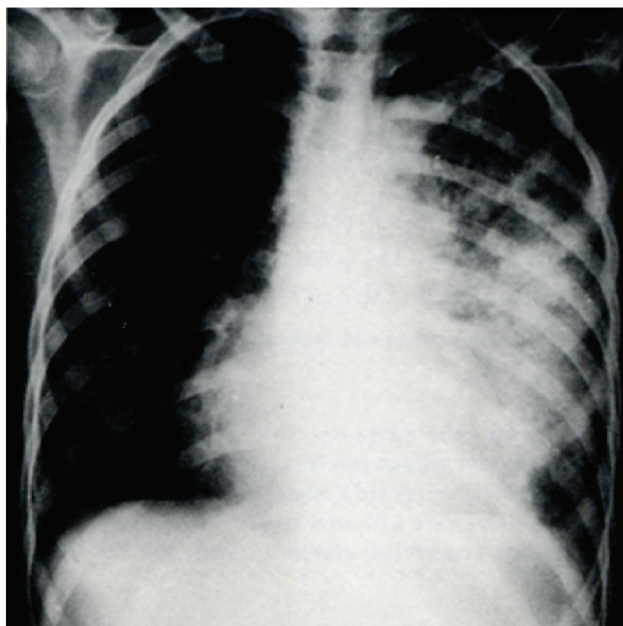


Figura 15. Transplante cardíaco e de pulmão esquerdo (unilateral) com rejeição pulmonar aguda, no pulmão implantado, que reverteu com emprego de esteróides.

Resumo

As complicações graves no pós-operatório do transplante cardíaco são muitas vezes relacionadas à disfunção ventricular direita decorrente de níveis elevados de resistência vascular periférica, que produz queda de função e distensão do ventrículo direito com graus variados de insuficiência tricúspide.

De maneira geral, o paciente submetido a transplante cardíaco não difere muito do paciente em pós-operatório de cirurgia cardíaca *senso lato*. A alta da unidade de terapia intensiva não deve ser prolongada além do estritamente necessário e, em geral, a maior parte dos doentes sem complicações recebe alta antes da primeira semana. Os efeitos favoráveis da deambulação e da interação com os familiares em muito superam uma eventual maior segurança permitida pela unidade de terapia intensiva.

A utilização do cateter de Swan-Ganz é fundamental no pós-operatório de transplante cardíaco. Com freqüência, realiza-se a colocação deste cateter como avaliação pré-operatória da resistência vascular periférica como guia para os anestesistas e cirurgiões dos agentes a serem utilizados na saída de circulação extracorpórea.

Os agentes imunossupressores (hoje denominados inibidores de calcineurina), ou seja, a ciclosporina e o tacrolimos, são basilares e fundamentais para a rejeição do enxerto.

Blibliografia

1. Da Silva JP, Vila JHA. Transplante cardíaco no Brasil. Cirurgia da insuficiência cardíaca grave. São Paulo, Atheneu, 1999. p.105-21.
2. Hess A. Cyclosporine in clinical use. New York: World Medical Press, 1988.
3. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 1982; 306:372.
4. Caves PK, Billingham ME, Stinson EB, Shumway NE. Serial transvenosus biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. Lancet May 4th, 1974; 821-6.
5. Kirklin JK, et al. Heart transplantation. Survival after heart transplantation 2002; 16:587-614.

6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001 Nov 1; 345(18):1291-7.
7. Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A.Tracking of systolic blood pressure during childhood: a 15-year follow-up population-based family study in eastern Finland. J Hypertens 2002 Feb; 20(2):195-202.
8. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension. 1995 Mar; 25(3):305-13.
9. Jones DW, Chambless LE, Folsson AR, et al. Risk factor for coronary artery disease in african americans. Arch Intern Med 2002; 162:2565.
10. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Stern MP, Hazuda HP, Haffner S.Prevalence of hypertension in Hispanic and non-Hispanic white populations. Hypertension 2002 Feb; 39(2):203-8.
11. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001 Mar; 37(3):869-74.
12. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation 2003 Jan 7; 107(1):139-46. Review. No abstract available.
13. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999 Nov 20; 354(9192):1751-6.
14. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. N Engl J Med 2000 Dec 28; 343(26):1969.
15. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcome with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348-583.
16. Griepp RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Determinants of operative risk in human heart transplantation. Am J Surg 1971 Aug; 122(2):192-7.
17. Thompson ME, selection of candidates for cardiac transplantation. Heart Transplant 1983; 3:65-9.
18. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 1988 May; 11(5):917-24.
19. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, Icenogle TB, Carrier M, Ott RA, Copeland JA, McAleer-Rhenman MJ, Nicholson SM. Selection of patients for cardiac transplantation. Circulation 1987 Jan; 75(1):2-9.
20. Kormos RL, Thompson ME, Hardesty RL, et al. Utility of pre-operative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation. J Heart Transplant 1986; 5:931.
21. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Pre-operative pulmonary hypertension and mortality after ortotopic cardiac transplantation. J Heart Transplant 1990; 9:56.
22. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarré R, Lawless CE, Robinson JA, Scanlon PJ. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. J Heart Transplant 1990 Sep-Oct; 9(5):526-37.
23. Murali S, Urestsky BF, Reddy PS, et al. The use of transpulmonary pressure gradient in the selection of cardiac transplantation candidates. J Am Coll Cardiol 1988; 11:45.
24. Murali S, Uretsky BF, Armitage JM, Tokarczyk TR, Betschart AR, Kormos RL, Stein KL, Reddy PS, Hardesty RL, Griffith BP. Utility of prostaglandin E1 in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 1992 Jul-Aug; 11(4 Pt 1):716-23.
25. CostardA, Hill I, Schroder J, Fowler M. Response to nitroprusside L predictor of early post-transplant mortality. J Am Coll Cardiol 1989; 13:62A.
26. Kirklin JK, Nafte J De, Kirklin JW, Blaekstone EH, White Wtlliarns E, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7:331.
27. Kormos RI, Thompson M, Hardesty RL, et al. Utility of preoperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation. J Heart Transplant 1985; 5-391.
28. Zakliczynsky M, Maruszewski M, Pyka L, et al. Effectiveness and safety os treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension in heart transplant candidates. Transplant Proc 2007; 39, 2856-8.
29. Angel Gómez-Sánchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subías P, Francisco Delgado Jiménez J, Lázaro Salvador M, Albarrán González A, Cea Calvo L. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. Eur J Heart Fail 2004 Aug; 6(5):615-7.
30. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. Eur J Heart Fail 2007; 9(6-7):674-7. Epub 2007 Mar 7.
31. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. J Heart Lung Transplant 2001 Jun; 20(6):637-45.
32. Oaks TE, Wannenberg T, Close SA, Tuttle LE, Kon ND. Steroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation. Ann Thorac Surg 2001 Jul; 72(1):102-6.
33. Schofield RS, Edwards DG, Schuler BT, Estrada J, Aranda JM, Pauly DF, Hill JA, Aggarwal R, Nichols WW. Vascular effects of sildenafil in hypertensive cardiac transplant recipients. Am J Hypertens 2003 Oct; 16(10):874-7.
34. Paez RP, Araujo WF, Hossne NA Jr, Neves AL, Vargas GF, Aguiar Lde F, Branco JN, Catani R, Buffolo E. Sildenafil improves right ventricular function in a cardiac transplant recipient. Arq Bras Cardiol 2005 Feb; 84(2):176-8. Epub 2005 Mar 8.
35. Kulkarni A, Singh TP, Sarnaik A, Walters HL, Delius R. Sildenafil for pulmonary hypertension after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23(12):1441-4.
36. Maruszewski M, Zakliczyƒski M, Przybylski R, Kucewicz-Czech E, Zembala M. Use of sildenafil in heart transplant recipients with pulmonary hypertension may prevent right heart failure. Transplant Proc 2007; 39(9):2850-2.
37. Kulkarni A, Singh TP, Sarnaik A, Walters HL, Delius R. Sildenafil for pulmonary hypertension after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2004 Dec; 23(12):1441-4.
38. Aliabadi AZ, Zuckermann AO, Grimm M. Immunosuppressive therapy in older cardiac transplant patients. Drugs Aging 2007; 24(11):913-32. Review.
39. Garlicki M, Czub P, Labus K, Ehrlich MP, Rdzanek H. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves renal function and lipid profile after cardiac transplantation. Ann Transplant 2006; 11(1):24-7.
40. Patel JK, Kobashigawa JA.Tacrolimus in heart transplant recipients: an overview. BioDrugs 2007; 21(3):139-43. Review.
41. Rose ML, Yacoub MH. Mechanisms of cardiac allograft rejection and avenues for immunological monitoring. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1990 Apr; 2(2):162-74. Review.
42. Aliabadi AZ, Zuckermann AO, Grimm M. Immunosuppressive therapy in older cardiac transplant patients. Drugs Aging 2007; 24(11):913-32. Review.
43. Garlicki M, Czub P, Labus K, Ehrlich MP, Rdzanek H. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves renal function and lipid profile after cardiac transplantation. Ann Transplant 2006; 11(1):24-7.

44. Konstandin MH, Sommerer C, Doesch A, Zeier M, Meuer SC, Katus HA, Dengler TJ, Giese T. Pharmacodynamic cyclosporine A-monitoring: relation of gene expression in lymphocytes to cyclosporine blood levels in cardiac allograft recipients. Transpl Int 2007 Dec;20(12):1036-43. Epub 2007 Sep 10.
45. Jerzy S, Wierzbicki K, Kapelak B, Konstanty J, Przybylowski P, Wójcik S, Drwila R, Wróbel K, Piatek J. Discontinuation of calcineurin inhibitors in heart transplant patients with end stage renal insufficiency as an alternative model of immunosuppression. Przegl Lek 2006; 63(12):1256-8.
46. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. Clin Transplant 2008 Jan-Feb; 22(1):1-15. Review.
47. Nohria A, Ehtisham J, Ramahi TM. Optimum maintenance trough levels of cyclosporine in heart transplant recipients given corticosteroid-free regimen. J Heart Lung Transplant. 1998 Sep; 17(9):849-53.
48. Brockmoller J, Neumayer HH, Wagner K, et al. Pharmacokinetic interaction between ciclosporin and diltiazen. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38:237-42.
49. Munoz RM, Pulpon LA, Yebra M, et al. Three cases of tuberculosis after heart transplantation in Spain. Eur J Clin Microbiol infect DIS 1998;17:801-6.
50. Baran DA, Segura L, Kushwaha S, Courtney M, Correa R, Fallon JT, Cheng J, Lansman SL, Gass AL.Tacrolimus monotherapy in adult cardiac transplant recipients: intermediate-term results. J Heart Lung Transplant 2001 Jan; 20(1):59-70.
51. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Transplant 2006; 5:2017.
52. Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, Macruz R, Zerbini EJ. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. Circulation. 1996 Oct 15; 94(8):1815-7.
53. Andrade Vila JH, da Silva JP, Guilhen CJ, Baumgratz JF, da Fonseca L. Even low dose of mycophenolate mofetil in a mother recipient of heart transplant can seriously damage the fetus. Transplantion 2008; 86(2):369-70.
54. Le Ray C, et al. Mycophenolate mofetil in Pregnancy after renal Transplantation: a case of major fetal malformations; The American College of Obstetricians and Gynecologists 2004; 103(50).
55. Sifonis MN, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant. Transplantation 2006; 82(12).
56. Opelz G, Dohler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. Am J of Transp 2005; 5:720-8.
57. Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC, LaFleur B, Lutz JF, Kanter KR, Gravanis MB, Johnston TS. Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy. J Heart Lung Transplant 2002 May; 21(5):530-9.
58. Leonard H, Hornung T, Parry G, Dark JH. Pediatric cardiac transplant: results using a steroid-free maintenance regimen. Pediatr Transplant 2003 Feb; 7(1):59-63.
59. Rassi A, Amato Neto V, Siqueira AF. Influência de corticóide, na doença de Chagas crônica, administrado em virtude de afecções associadas. Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1997; 30(2):93-9.
60. Sinagra A, Riarte A, Lauricella M. Reactivation of chronic T. Cruzi infection after immunosuppressive treatment by cyclosporine A and betametasone. Transplantation 1993; 55:1431-4.
61. Yacoub M, Alivazatos PA, Khaghani A. The use of cyclosporine, azathioprine and ATG with no or low dose steroids for immunossupression of cardiac transplant patients. Transplant Proc 1985; 17:221-2.
62. Sartori MT, Patrassi GM, Pontarollo S. Relation between long-term steroid treatment after heart transplantation, hypofibrinolysis and myocardial microthrombi generation. JHLT July 1999; 18(7).
63. Livi U, Luciani GB, Boffa GM, Faggian G, Bortolotti U, Thiene G, Mazzucco A. Clinical results of steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation. Ann Thorac Surg 1993 May; 55(5):1160-5.
64. Raichlin E, Khalpey Z, Kremers W, Frantz RP, Rodeheffer RJ, Clavell AL, Edwards BS, Kushwaha SS. Replacement of calcineurin-inhibitors with sirolimus as primary immunosuppression in stable cardiac transplant recipients. Transplantation 2007 Aug 27; 84(4):467-74.
65. Gustafsson F, Ross HJ, Delgado MS, Bernabeo G, Delgado DH. Sirolimus-based immunosuppression after cardiac transplantation: predictors of recovery from calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. J Heart Lung Transplant 2007 Oct; 26(10):998-1003.
66. Ubilla M, Mastrobuoni S, Cordero A, Castaño S, Herreros J, Rábago G. Impact on renal function of the use of sirolimus in cardiac transplantation. Transplant Proc 2007 Sep; 39(7):2401-2.
67. Tenderich G, Fuchs U, Zittermann A, Muckelbauer R, Berthold HK, Koerfer R.Comparison of sirolimus and everolimus in their effects on blood lipid profiles and haematological parameters in heart transplant recipients. Clin Transplant 2007 Jul-Aug; 21(4):536-43.
68. Rothenburger M, Teerling E, Bruch C, Lehmkuhl H, Suwelack B, Bara C, Wichter T, Hinder F, Schmid C, Stypmann J. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 months' follow-up. J Heart Lung Transplant 2007 Mar; 26(3):250-7.
69. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, Vasquez A. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2005 Sep; 24(9):1297-304.
70. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, et al. Infection after heart transplantation: A multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 1994; 13:381-93.
71. de Almeida DR, Starling CE, Camargo LF. I Guidelines of the Brazilian Cardiology Society for Heart Transplantation: V. Complication after heart transplantation. Arq Bras Cardiol 1999 Sep; 73 Suppl 5:27-37.
72. Samman A, Imai C, Straatman L, Frolich J, Humphries K, Ignaszewski A. Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2005 Aug; 24(8):1008-13.
73. Vila JHA, Macruz R, Sampaio FA. Transplante cardíaco em doença de Chagas: experiência preliminar. Arq Bras Cardiol 1985; 45(suppl 1):1-132 abstract.
74. Barnard CN. The present status of heart transplantation. S Afr Med J 1975; 3:213.
75. Da Silva JP, Cascudo MM, Baumgratz JF, Vila JH, de Almeida AB, Leite WF, Tângari Júnior A, Canêo LF, da Fonseca L, Armelin E. Heterotopic heart transplantation. Initial clinical experience. Arq Bras Cardiol 1995 Jun; 64(6):541-5.
76. Silva JP, Casendo MM, Baumgratz JF, et al. Heterotopic heart transplantation: A direct pulmonary artery anastomosis technique. JTborae Cardiovasc Surg 1994; 108:795.
77. Melvin KR, Polliek C, Hunt SA, et al. Cardiovascular physiology in a case of heterotopic cardiac transplantation. Am J Cardiol 1982; 49:1301.
78. Beck W, Gersh BJ. Left ventricuiar by pass using a cardiac allograft: bemodynamicstudies. Am J Cardiol 1975; 37:1007.
79. Sivaratnam D, Kelly M, Esmore D, et al. Demonstrating time sequence and extent of sustained decrease in native heart ejection fraction after heterotopic transplantation. J Healun 2003; 07:014.
80. Hildebrandt A, Reichenspurner H, Gordon GD, et al. Heterotopic heart transplantation: Mid-term hemodynamic and echocardiographi analysis – The concern of arteriovenous-valve incompetence. J Heart Transplant 1990; 9;675-82.
81. Cowell RP, Morris-Thurgood J, Yacoub M, et al. Effects of paced

counterpulsation on exercise capacity and hemodynamics after heterotopic heart transplantation. Am J Cardiol 1995; 75;415.
82. Morris-Thurgood J, Cowell RP, Yacoub M, et al. Hemodynamic and metabolic effects of paced linkage following heterotopic cardiac transplantation. Circulation 1994; 90:2342-7.
83. da Silva JP, Vila JH, Cascudo MM, Baumgratz JF, Gauze Filho T, Deininger MO, Carvalho NB, Tangari Júnior A, Leite WF, Wafae Filho M. The heart-lung transplant. Initial clinical experience. Rev Port Cardiol 1993 Jan; 12(1):9, 51-5.
84. Weiss MJ, Madsen JC, Rosengard BR, Allan JS. Mechanisms of chronic rejection in cardiothoracic transplantation. Front Biosci 2008 Jan 1; 13:2980-8. Review.
85. Mulligan MS, Shearon TH, Weill D, Pagani FD, Moore J, Murray S. Heart and lung transplantation in the United States, 1997-2006. Am J Transplant 2008 Apr; 8(4 Pt 2):977-87.
86. da Silva JP, Vila JH, Cascudo MM, Baumgratz JF, Saraiva PA, Netto CD. Heart and unilateral lung transplantation for cardiomyopathy with high pulmonary vascular resistance. Ann Thorac Surg 1992 Apr; 53(4):700-2.
87. Keenan RJ, Dauber JH, Iacomo AT. Long term follow-up clinical Trial of tacrolimus versus ciclosporine for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1998; 17:59ª.
88. Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, et al. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolits obliterans syndrome. J Heart Lung Transplant 1997; 16:905-12.
89. Lefer AM. Induction of tissue injury and altered cardiovascular performance by plateled activanting factor: relevance to multiple systen organ failure. Crit Care Clin 1989; 5:331-52.
90. Speich R, Boehler A, Thurnheer R, Weder W. Salvage therapy with mycophenolate mofetil for lung transplant bronchiolitis obliterans: importance of dosage.Transplantation 1997 Aug 15; 64(3):533-5.
91. Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, Florn R, Baker L, Gupta S, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. Ann Thorac Surg 1997 Oct; 64(4):945-8.

Capítulo 8

Arritmias no Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca

Dalmo Antonio Ribeiro Moreira
Ricardo Garbe Habib

Pontos-chave

- Cerca de 20% a 40% dos pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca podem apresentar arritmias cardíacas.
- O registro de derivações especiais no pós-operatório de cirurgia cardíaca agiliza o diagnóstico e o tratamento.
- A fibrilação atrial é a taquiarritmia mais freqüente no pós-operatório nos primeiros três dias.
- A fibrilação atrial após a cirurgia de revascularização do miocárdio está associada a maior risco de óbito em médio e longo prazo.
- Taquicardia e fibrilação ventriculares são pouco freqüentes no pós-operatório, com incidência variando entre 0,7% e 3% para a forma sustentada e de até 36% para a forma não-sustentada.

Introdução

As arritmias cardíacas acometem 20% a 40% dos pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, entre os mais diferentes tipos de tratamento cirúrgico.[1-3] São responsáveis pelo prolongamento da internação hospitalar devido às complicações secundárias ao distúrbio hemodinâmico como, por exemplo, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, ou complicações tromboembólicas nos pacientes com fibrilação atrial. Além da morbidade e maior mortalidade, há também implicações econômicas por causa do aumento dos custos do tratamento.

São escassos os estudos controlados, com bom poder estatístico, em cujos resultados se possam estabelecer condutas na abordagem clínica de pacientes com arritmias no pós-operatório. O tratamento, na maioria das vezes, é baseado em informações obtidas de estudos pequenos e, não raramente, é alicerçado em experiência própria de cada serviço, sem a certeza de que aquela seja a melhor forma de se atuar.

Entre as arritmias de pós-operatório, a fibrilação atrial é a que apresenta a maior incidência e a que mais preocupação traz ao clínico.[1-3] Além dos riscos provocados pela freqüência cardíaca rápida, existe sempre a possibilidade de tromboembolismo periférico. O *flutter* e a taquicardia atriais são menos comuns, e podem ter o mecanismo de origem similar ao da fibrilação atrial. As extra-sístoles ventriculares são muito comuns mas, a menos que estejam associadas a episódios de taquicardia ventricular sustentada, não oferecem maior risco. A taquicardia e a fibrilação ventriculares são raras complicações de pós-operatório, e devem estar mais diretamente relacionadas com a cardiopatia subjacente (por exemplo, insuficiência coronária ou valvopatia) e o grau de disfunção ventricular do que com o procedimento cirúrgico propriamente. A taquicardia juncional não paroxística está, com freqüência, associada ao pós-operatório de cardiopatias congênitas sendo, portanto, mais comum em crianças.

Neste capítulo, serão abordados os aspectos clínicos, o diagnóstico e o tratamento das principais arritmias de pós-operatório de cirurgia cardíaca. As informações aqui apresentadas são baseadas nas publicações científicas referentes a este assunto.

Diagnóstico eletrocardiográfico das arritmias cardíacas no pós-operatório

Nas primeiras 48 horas do pós-operatório, o paciente encontra-se internado na unidade de terapia intensiva e, por estar monitorizado, o surgimento de uma arritmia deverá ser prontamente identificado. Entretanto, nem sempre é possível se estabelecer o diagnóstico correto pela simples observação do eletrocardiogra-

ma convencional. Não raramente as taquicardias são muito rápidas, prejudicando a análise da relação entre as ondas P e os complexos QRS, fato da mais alta importância para o diagnóstico preciso. A utilização de derivações eletrocardiográficas especiais, como as epicárdicas, possibilita a identificação, separadamente, dos eletrogramas atriais e ventriculares.[2]

Derivações epicárdicas

O registro de derivações especiais no pós-operatório de cirurgia cardíaca agiliza o diagnóstico e o tratamento da maior parte das arritmias que complica a evolução dos pacientes neste período. O implante de eletrodos temporários de marca-passo no epicárdio atrial e ventricular facilita o reconhecimento e permite a abordagem precoce das arritmias mais comuns (Figura 1).

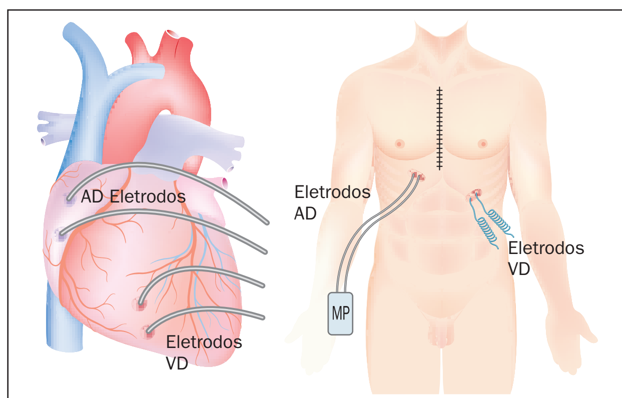


Figura 1. Esquema mostrando o posicionamento dos eletrodos epicárdicos no átrio direito e no ventrículo direito durante o ato cirúrgico. Ao lado, eles são expostos na superfície torácica, permitindo o registro da atividade elétrica cardíaca (MP: marca-passo) (modificado de Waldo[2]).

Os eletrodos exteriorizados devem ser devidamente isolados com pequenos tubos de borracha, para evitar contato com superfícies que possam provocar descargas elétricas que afetam o ritmo cardíaco. Além disso, não devem ter contato com líquidos que possam causar danos aos eletrodos.[2,4]

Para o registro dos eletrogramas atriais ou ventriculares, os eletrodos epicárdicos são ligados por meio de conexões do tipo "jacaré" aos cabos correspondentes ao dos braços direito e esquerdo do eletrocardiógrafo e os cabos dos membros inferiores devem ser conectados de maneira convencional.[2] O registro do eletrocardiograma deve ter o seletor de derivações posicionado em D1 para inscrição de eletrogramas bipolares.[2,4] Desejando-se fazer o registro unipolar, como acontece nos casos em que apenas um único fio estiver suturado ao epicárdio, os eletrodos dos membros são conectados como de rotina e o fio epicárdico é conectado ao cabo correspondente a derivação precordial (V1, por exemplo). O registro deverá ser feito no eletrocardiógrafo, com o seletor posicionado para inscrição de derivações precordiais.[2,4]

Devido a proximidade entre os eletrodos no epicárdio atrial, por exemplo, que estão conectados aos respectivos eletrodos dos braços direito e esquerdo, os eletrogramas bipolares apresentam a atividade atrial de grande amplitude, e a de origem ventricular (distante dos eletrodos atriais), de menor tamanho. Por outro lado, uma derivação unipolar apresenta eletrogramas atriais e ventriculares de grande amplitude, já que o registro será feito entre o eletrodo posicionado no átrio (que está conectado a derivação precordial) e a central terminal do eletrocardiógrafo, estando, portanto, distante do coração.[2,4] Quando se pretende obter uma derivação unipolar, é aconselhável que se faça o registro em dois canais simultâneos, um para os eletrogramas e outro para uma derivação eletrocardiográfica convencional. Deste modo, ter-se-á a certeza de qual eletrograma corresponde ao QRS e a onda P (Figura 2). Durante ritmo sinusal normal, por exemplo, duas deflexões de mesma magnitude podem estar presentes, não causando muita confusão. Entretanto, em vigência de uma taquicardia juncional com condução retrógrada atrial ficará difícil o diagnóstico diferencial com uma taquicardia sinusal com bloqueio atrioventricular do primeiro grau.

Para o tratamento de arritmias atriais ou ventriculares, os eletrodos epicárdicos podem ser conectados a um marca-passo artificial para proceder-se à estimulação cardíaca programada. Esta técnica tem a grande vantagem da não necessitar de administração de fármacos antiarrítmicos para a reversão da arritmia e, quando aplicada corretamente, apresenta elevado índice de sucesso. Durante a estimulação, deve-se tomar o cuidado

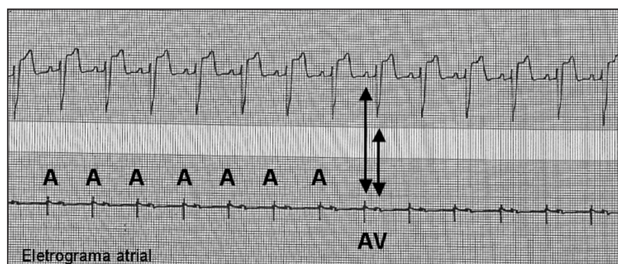


Figura 2. Registro simultâneo de derivação eletrocardiográfica de monitor e eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito. Paciente evoluindo no pós-operatório com ritmo sinusal. Observe que a atividade elétrica atrial é de grande amplitude (A) devido a proximidade dos eletrodos com o átrio direito, e a ventricular (V) é pequena devido a distância daqueles eletrodos com os ventrículos. Observe a concordância da onda P e o QRS com as ondas A e V, respectivamente.

para isolar o paciente de potenciais fugas de corrente provenientes de outros aparelhos elétricos nas cercanias, para se evitar o desencadeamento de fibrilação ventricular. Além disso, os ventrículos devem ser estimulados com freqüências que sejam hemodinamicamente toleradas pelo paciente. Neste sentido, marca-passos temporários que dispõem de freqüências rápidas de estimulação para serem empregadas em arritmias atriais não devem ser utilizados para o tratamento de arritmias ventriculares, a menos que se certifique de que o seletor de freqüências rápidas não será utilizado.

Alguns estudos experimentais realizados em cães[5] e, mais recentemente, estudos clínicos realizados em humanos[6] têm demonstrado a utilidade dos eletrodos epicárdicos temporários para a cardioversão elétrica de episódios de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Com intensidades baixas de corrente para a cardioversão, esta técnica tem apresentado elevado índice de sucesso, e com a grande vantagem de não necessitar de anestesia geral ou sedação profunda.[6]

Importância clínica das arritmias no pós-operatório de cirurgia cardíaca

Na dependência do tipo de arritmia, condições clínicas do paciente, cardiopatia subjacente, estado da função ventricular e freqüência cardíaca, as alterações do ritmo cardíaco provocam repercussões variáveis sobre o débito cardíaco, o consumo de oxigênio pelo miocárdio e o fluxo sangüíneo coronário. O débito cardíaco pode reduzir em presença de taquicardias rápidas (em geral, acima de 150 bpm) devido ao encurtamento do tempo de diástole. A queda do débito é mais intensa quando há disfunção ventricular associada, dissociação atrioventricular (como nos casos de taquicardia juncional não paroxística ou taquicardia ventricular), ausência de contração atrial (como na fibrilação atrial) e na presença de regurgitação mitral (como na taquicardia ventricular).

O consumo de oxigênio miocárdico pode ser influenciado pelas variações da freqüência cardíaca e pressão arterial. Taquicardias rápidas encurtam o tempo de diástole com conseqüente redução da perfusão miocárdica. A queda da pressão na raiz da aorta diminui a pressão de perfusão coronária, agravando ainda mais a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio. Nos casos de bradicardias graves, pode haver redução do fluxo sangüíneo miocárdico quando houver hipotensão arterial associada.

Principais arritmias do pós-operatório de cirurgia cardíaca

Fibrilação atrial

É a taquiarritmia mais comum, ocorrendo, na maioria das vezes, nos primeiros dois ou três dias de pós-operatório. Em uma análise de 570 pacientes submetidos a revascularização miocárdica, Aranki et al. demonstraram a incidência de 33% nos pacientes operados.[7] Em um estudo multicêntrico envolvendo 2.417 pacientes revascularizados, Matthew et al. relataram a incidência dessa arritmia em 27% dos casos.[8]

A fibrilação atrial (Figura 3) costuma apresentar-se na forma de episódios transitórios repetitivos (sobretudo nas primeiras 48 horas) ou em crises de longa duração que dificilmente revertem de forma espontânea antes da alta hospitalar, como acontece naquelas de ocorrência tardia, ou seja, acima de 48 h de pós-operatório. As repercussões clínicas variam, particularmente, com a freqüência cardíaca e o estado da função ventricular. Freqüências cardíacas elevadas são, em geral, mal toleradas por pacientes com disfunção ventricular, causando instabilidade hemodinâmica, retardando a evolução pós-operatória. Em outros casos, como acontece na maioria das vezes, a arritmia instala-se sem que qualquer modificação do quadro clínico seja observada. Definitivamente, já se demonstrou que o surgimento de fibrilação atrial após a cirurgia prolonga o tempo de internação hospitalar.[1,9]

Figura 3. Derivação eletrocardiográfica obtida de monitor cardíaco simultaneamente ao eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito durante episódio de fibrilação atrial em pós-operatório de revascularização miocárdica. Observe a desorganização total da atividade elétrica atrial, característica dessa arritmia, concomitante ao registro da irregularidade do intervalo RR.

O tromboembolismo periférico é uma complicação bem conhecida da fibrilação atrial.[10] Em pacientes revascularizados, o risco de acidente vascular cerebral varia entre 1% e 6% dos casos.[11,12] Pacientes com déficit neurológico prévio, insuficiência cardíaca, átrios muito dilatados ou com sopro carotídeo são os que apresentam maior risco.

As causas de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca ainda são muito discutidas, mas podem ser divididas em pré-operatórias e intra-operatórias. Entre as primeiras, história prévia de fibrilação atrial; idade avançada; presença de valvopatia, particularmente a estenose mitral; distúrbios da condução intra-atrial causadas

por hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, insuficiência coronária e suspensão de β-bloqueadores em pacientes que já vinham fazendo uso desses fármacos são as mais comuns. Quanto aos fatores relacionados ao período intra-operatório, a proteção miocárdica destinada a redução da demanda miocárdica durante o ato cirúrgico e o tipo de cardioplegia (quente ou fria) são causas questionáveis quanto ao desencadeamento de fibrilação atrial. O mesmo pode ser relatado sobre a circulação extracorpórea, já que comparativamente aos procedimentos que não utilizam essa técnica, não ocorre maior risco de surgimento de fibrilação atrial após a cirurgia cardíaca.[13,14] Estudos prospectivos já publicados demonstraram, entretanto, que a utilização de circulação extracorpórea associada a cardioplegia é fator determinante para o surgimento de fibrilação atrial em comparação aos pacientes que submeteram-se à revascularização miocárdica com o coração batendo.[15] As diferenças entre esses estudos podem estar relacionadas com as características das populações envolvidas, e não à técnica cirúrgica propriamente.

No pós-operatório, pericardite causada pela pericardiotomia, aumento do tônus simpático, diferentes graus de hipóxia, distúrbios eletrolíticos, além de outros fatores, podem desencadear fibrilação atrial.[1] A redução da variabilidade do intervalo RR antes da cirurgia, particularmente revascularização miocárdica, identifica pacientes com maior risco para fibrilação atrial.[16] Os níveis plasmáticos de catecolaminas estão elevados no pós-operatório de cirurgia cardíaca.[17] Esses achados confirmam a importância do tônus autonômico, tanto simpático quanto vagal, sobre os átrios ou sobre mecanismos de controle da freqüência cardíaca após a cirurgia.

A fibrilação atrial após a cirurgia de revascularização miocárdica está associada ao maior risco de óbito a médio e longo prazos em comparação aos pacientes de características clínicas semelhantes que não desenvolvem esta arritmia, sinalizando que esta é um indicador de menor probabilidade de sobrevida após a cirurgia.[18] Se a reversão precoce ou não deste distúrbio de ritmo modifica o prognóstico dos pacientes acometidos ainda está por ser determinada, entretanto, um estudo demonstrou que a sobrevida dos pacientes a longo prazo parece não ser influenciada pelo restabelecimento do ritmo sinusal.[19]

Mecanismos eletrofisiológicos

A dispersão da repolarização causada pela heterogeneidade de períodos refratários atriais parece ser a principal responsável pela reentrada do impulso elétrico causadora da fibrilação atrial. Quando a frente de onda encontra tecido atrial despolarizado, juntamente com tecido atrial excitável, ocorre sua fragmentação com reativação das regiões previamente não ativadas e manutenção continuada da despolarização elétrica dos átrios. As causas das variações dos períodos refratários são diversas, incluindo dilatação atrial, fibrose tecidual, distensão atrial causada pela retenção hídrica comum no pós-operatório, inflamação pericárdica (pericardiotomia), aumento do tônus simpático e remodelamento elétrico atrial por modificações na expressão genética dos canais de cálcio.[16] Não se sabe ainda porque pacientes submetidos ao mesmo tipo de cirurgia desenvolvem fibrilação atrial enquanto outros não. Provavelmente, o substrato arritmogênico já exista e seria estimulado por fatores próprios relacionados com a cirurgia. Por outro lado, não se pode descartar influências genéticas ou a modificação da expressão gênica de canais de membrana como um dos fatores determinantes.[17] Recentemente, descreveu-se a fibrilação atrial desencadeada por focos ectópicos originados em território de veias pulmonares, como causa desta arritmia no pós-operatório de miectomia em uma paciente de 44 anos com cardiomiopatia hipertrófica. O mapeamento do átrio esquerdo mostrou deflagrações originadas no território de veias pulmonares, tal como ocorre nos paroxismos de pacientes fora desta condição. A ablação focal aboliu a arritmia atrial.[20] Estudos prospectivos envolvendo maior número de pacientes, entretanto, seriam necessários para confirmar esta possibilidade. Sendo assim, a ablação circunferencial das veias pulmonares poderia estar indicada em casos selecionados para a cura desta arritmia.

Pacientes de risco para fibrilação atrial após cirurgia cardíaca

A identificação do paciente de alto risco para o surgimento de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca permite o tratamento preventivo adequado e pode reduzir a incidência desse distúrbio de ritmo, diminuindo, assim, a morbidade e a mortalidade pós-operatórias. Há também, fundamentalmente, um grande impacto econômico com a redução do tempo de permanência do paciente no hospital.

Do ponto de vista da atividade elétrica atrial, estudos utilizando o eletrocardiograma de alta resolução da onda P têm demonstrado que a duração desta onda está prolongada nos pacientes mais propensos à fibrilação atrial (valor preditivo negativo variando entre 82% e 100%; valor preditivo positivo variando entre 37% e 65%).[21-23] Zaman et al. recentemente demonstraram que duração da onda P acima de 155 ms no eletrocardiograma de alta resolução, idade acima de 75 anos e sexo masculino identificam a maioria dos casos com risco para fibrilação atrial após a cirurgia de revascularização miocárdica.[24] A longa duração da onda P apresenta, segundo aqueles autores, valor preditivo positivo de 49% e valor preditivo negativo de 84% para identificação correta dos pacientes de alto risco.[21] Pacientes com duração de onda P > 135 ms associada a sobrecarga atrial esquerda (diâmetro atrial > 35 mm) e idade acima de 70 anos têm maior prevalência de fibrilação

atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca em comparação com aqueles sem estas alterações segundo estudo de Hayashida et al.[25]

O eletrocardiograma de doze derivações pode ser empregado com o mesmo objetivo, com a vantagem de estar disponível em qualquer centro que realiza cirurgia cardíaca. Pacientes com predisposição a fibrilação atrial podem apresentar retardos da condução intra-atrial, além de terem diferentes períodos refratários atriais. No eletrocardiograma simples, a presença dessas alterações pode ser sugerida por meio da observação da presença ou não da dispersão da duração da onda P (diferença entre a maior e a menor duração de P nas doze derivações eletrocardiográficas). Essa mesma análise já foi empregada para avaliar o risco de fibrilação atrial idiopática em corações normais e demonstrou elevado valor preditivo positivo nessa população.[26] No pós-operatório de revascularização miocárdica, realizamos a análise da dispersão da onda P em 59 pacientes (idade média 64±10 anos) que foram divididos em dois grupos: grupo A, 24 pacientes que desenvolveram fibrilação atrial; grupo B, 35 pacientes sem arritmias. Ambos os grupos eram comparáveis quanto às características clínicas (idade, sexo, fatores de risco, estado da função ventricular, tamanho de átrio esquerdo e número de vasos revascularizados). A média de duração da onda P foi significativamente maior nos pacientes do grupo A em relação aos do grupo B (141±16 ms *versus* 128±12 ms; p = 0,05). Do mesmo modo, a dispersão da duração da onda P foi maior no grupo A (53,2±11 ms *versus* 32,2±9 ms). Considerando-se um valor de corte de 50 ms para a dispersão da onda P, esse achado apresentou valor preditivo positivo de 94,5%, valor preditivo negativo de 85%, sensibilidade de 74% e especificidade de 97% para a identificação de pacientes de alto risco.[27]

Como a suspeita de processo inflamatório é grande para deflagrar a fibrilação atrial, alguns autores têm demonstrado que a contagem do total de leucócitos em pacientes que desenvolvem a arritmia é maior em comparação com aqueles sem fibrilação atrial.[28] Um hemograma simples pode facilitar a identificação de pacientes de alto risco no pós-operatório.

Do ponto de vista anatômico, pacientes com volumes atriais elevados (acima de 32 ml/m^2 de superfície corpórea) têm chance cinco vezes maior, independentemente de outros fatores de risco, de desenvolver fibrilação atrial do que aqueles sem esta anormalidade. Essa observação indica que a realização de um ecocardiograma bidimensional pode auxiliar na identificação de pacientes de alto risco, facilitando a utilização de medidas preventivas.[29]

Pacientes obesos têm maior risco de desenvolverem fibrilação atrial após cirurgia cardíaca. Um estudo retrospectivo envolveu 8.051 indivíduos sem história de fibrilação atrial, dos quais 3.164 eram obesos em comparação a outros 4.887 não obesos, que se submeteram a cirurgia cardíaca. A incidência de fibrilação atrial aumentou no pós-operatório proporcionalmente ao maior índice de massa corpórea.[30] Esse achado indica que a obesidade influencia o surgimento desta arritmia e deve ser considerada quando se planeja medidas preventivas.

Tratamento

Não há estudos prospectivos, randomizados com bom poder estatístico que forneçam evidências fortes para uma abordagem terapêutica definitiva aos pacientes que evoluem com fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Por esta razão, a escolha da forma de tratar é baseada muito mais nas características clínicas dos pacientes como, por exemplo, a presença de distúrbio hemodinâmico, ou até o estado da função ventricular.[31] O tratamento da fibrilação atrial pode ser realizado por meio da cardioversão química ou elétrica, quando se deseja a reversão ao ritmo sinusal, ou apenas a redução da freqüência cardíaca para se estabilizar o quadro hemodinâmico.

Há relatos baseados em análises retrospectivas e em um estudo piloto envolvendo pequeno número de pacientes, que o adiamento da cardioversão ao ritmo sinusal, realizando-se apenas o controle da freqüência ventricular associado à anticoagulação, parece ser uma conduta prudente e razoável. Com essa atitude, o tempo de permanência no hospital é reduzido, o que traria benefícios econômicos. Por outro lado, os pacientes não estariam expostos aos efeitos colaterais dos medicamentos antiarrítmicos. Segundo a análise retrospectiva realizada por Solomon et al., a fibrilação atrial ocorreu em 16,2% de 487 pacientes que sobreviveram a cirurgia.[32] Desses, 67 receberam alta em ritmo sinusal e apenas doze em fibrilação atrial. O tempo de permanência no hospital deste último grupo foi de 7,3±2,0 dias contra 10,9±9,3 dias para os pacientes que saíram em ritmo sinusal (p = 0,003). Observou-se durante a evolução (222 ± 38 dias) que a reversão espontânea da fibrilação atrial ocorreu em 10:12 pacientes (83%), em nove deles, nas primeiras quatro semanas após a alta. A taxa de reversão espontânea nesses casos é similar ao que ocorre nos pacientes que desenvolvem essa arritmia em outras condições clínicas. Segundo aqueles autores, não houve qualquer complicação grave pelo fato de os pacientes terem saído do hospital em fibrilação atrial, em comparação ao grupo de pacientes que recebeu alta em ritmo sinusal.[32]

Lee, em um estudo piloto prospectivo, envolvendo 50 pacientes com fibrilação atrial após diferentes tipos de cirurgia cardíaca, dividiu a população em dois grupos: no primeiro, tratou de reverter a arritmia ao ritmo sinusal com cardioversão química ou elétrica, além de anticoagulação plena (27 pacientes).[33] O segundo grupo recebeu anticoagulação e medicação para controlar a resposta ventricular (23 pacientes). O objetivo primário do estudo foi avaliar o tempo que os pacientes demoravam para restabelecer o ritmo sinusal com os esquemas

empregados.[33] Os autores observaram que o tempo para o restabelecimento do ritmo sinusal foi similar em ambos os grupos (11,2±3,2 horas para o grupo conversão *versus* 11,8±3,9 horas para o grupo que realizou controle da freqüência ventricular; p = 0,80). O tempo de permanência hospitalar foi menor para o grupo que recebeu antiarrítmicos (9,0±0,7 dias *versus* 13,2±1,0 dia). O índice de recorrência de fibrilação atrial após a alta hospitalar foi similar (37% *versus* 57%, p = 0,24). Praticamente todos os pacientes estavam em ritmo sinusal após oito semanas da alta. O risco de complicações foi maior no grupo que recebeu antiarrítmicos em comparação ao grupo que apenas controlou a freqüência cardíaca (43% *versus* 19%). Essas informações iniciais permitiram aos autores concluírem que parece não haver diferenças na evolução dos pacientes em relação às estratégias adotadas (reversão ao ritmo sinusal *versus* controle da freqüência cardíaca). A maioria dos pacientes deverá estar em ritmo sinusal após dois meses.[33] Provavelmente, devido às causas multifatoriais da fibrilação atrial, os fármacos disponíveis na atualidade não apresentam grande eficácia no tratamento desta arritmia. Além disso, esses achados confirmam o caráter transitório da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca indicando que, realmente, as alterações funcionais sobre um substrato já presente são os gatilhos para seu desencadeamento. Após cessarem aquelas influências, a arritmia deve desaparecer. Essa teoria explicaria as observações do estudo de Lee et al.

Prevenção

Apesar de não haver consenso sobre a melhor forma de tratar a fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca, isto não ocorre com relação à sua prevenção. Há vários estudos indicando o efeito preventivo de medicamentos administrados no pré-operatório e até mesmo no pós-operatório imediato. Baseado nos conceitos de que a hiperatividade adrenérgica é um dos fatores predisponentes ao surgimento desta arritmia, o β-bloqueador deve ser administrado particularmente em pacientes de risco.[1] Além disso, uma das principais causas de surgimento de fibrilação atrial é a suspensão do β-bloqueador no pré-operatório naqueles pacientes que vinham em uso crônico deste fármaco. Por esta razão, também a sua reintrodução é importante.

Em uma metanálise envolvendo 27 estudos com 3.840 pacientes (variando entre 41 e 1.000 pacientes), foi observado que o β-bloqueador reduziu a incidência de fibrilação atrial de 33% para 19% dos pacientes, entretanto, não foram eficazes para reduzir o tempo de permanência intra-hospitalar.[34] Estes achados foram confirmados em um estudo prospectivo envolvendo 1.000 pacientes, delineado especificamente para se avaliar a ação do metoprolol sobre a redução de incidência de fibrilação atrial pós-operatória e o tempo de permanência intra-hospitalar.[35]

O consenso americano para o tratamento da fibrilação atrial orienta a utilização de β-bloqueador para a prevenção de fibrilação atrial após a cirurgia cardíaca (indicação classe I, nível de evidência A). Os antagonistas de canal de cálcio também estão indicados para o controle da freqüência ventricular nesta condição, caso a arritmia surja.[36]

Devido a alta prevalência da fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca, há informações de estudos randomizados e controlados com placebo, utilizando amiodarona já no pré-operatório, com objetivo de prevenir seu surgimento após a cirurgia. Daoud et al. administraram amiodarona 600 mg ao dia por sete dias antes da cirurgia, seguido de 200 mg ao dia até a alta hospitalar (dose média de 4,8±0,96 g por um período médio de 13± 7 dias) a 64 pacientes, enquanto o placebo foi administrado a outros 60 pacientes no mesmo período.[37] A fibrilação atrial ocorreu em 16/64 pacientes do grupo da amiodarona (25%) e em 32/60 pacientes do grupo que recebeu placebo (53%) (p = 0,003). Além disso, os pacientes que receberam amiodarona permaneceram menor número de dias hospitalizados em comparação ao grupo que recebeu placebo (6,5 ± 2,6 *versus* 7,9 ± 4,3 dias; p = 0,04), o que implicou em menor custo de hospitalização (US$ 18,375 ± 13,863 *versus* 26,491 ± 23,837; p = 0,03).[37]

Outro estudo utilizou amiodarona por via intravenosa no pós-operatório imediato com o mesmo objetivo. De maneira diferente do estudo anterior, evitou-se o uso prolongado do agente em altas doses por via oral. Como a maioria dos pacientes envolvidos no estudo foi submetida a cirurgia em curto espaço de tempo após a internação, alguns até em regime de urgência, não haveria tempo adequado para se realizar a impregnação oral pré-operatória do medicamento, por essa razão a formulação venosa foi empregada após a cirurgia. Amiodarona 1,0 g ao dia por dois dias foi administrada no pós-operatório imediato a 142 pacientes, enquanto placebo foi administrado a outros 158 pacientes. A fibrilação atrial ocorreu em 35% dos pacientes que fizeram uso de amiodarona e em 47% dos pacientes do grupo placebo (redução de 26%) (p = 0,01). De maneira diferente ao observado no estudo de Daoud, o tempo de permanência no hospital foi similar entre os dois grupos (7,6 ± 5,9 *versus* 8,2 ± 6,2 dias; p = 0,34).[38] Esses dois grandes estudos demonstraram que a amiodarona é eficaz e segura na redução de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Em outro estudo, tratando-se especificamente de pacientes de idade mais avançada (idade acima de 60 anos, média de 73 anos) e que já estavam em uso de β-bloqueadores, a amiodarona administrada via oral no pré-operatório reduziu a incidência de fibrilação atrial, sintomática ou não, em 15,5% em comparação ao grupo que recebeu placebo. Além disso, a incidência de taquicardia ventricular (1,7% *versus* 7,0%, p = 0,04) e acidente vascular cerebral (1,7% *versus* 7,0%, p = 0,04) no pós-operatório foi

significativamente menor no grupo ativamente tratado. O risco de bradicardia ou hipotensão devido a associação de amiodarona e β-bloqueador foi similar ao grupo que recebeu placebo e β-bloqueador.[39]

Em uma metanálise envolvendo nove estudos com um total de 1.384 pacientes (variando de 77 a trezentos pacientes por estudo) demonstrou-se que a amiodarona reduziu a incidência de fibrilação atrial de 37% para 22,5%, diferença esta que não foi estatisticamente significativa àquela encontrada com relação aos β-bloqueadores e ao sotalol. Por outro lado, em cinco estudos envolvendo 844 pacientes (68% dos quais estavam em uso de amiodarona) houve redução em 0,9 dia no tempo de permanência intra-hospitalar dos pacientes acometidos.[34]

Uma metanálise recente que incluiu 18 estudos envolvendo 3.408 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica ou doença valvar avaliou os efeitos colaterais da administração preventiva de amiodarona. Quando este agente era administrado por via venosa, em uma dose de 1,0 g ou mais, havia aumento da incidência de bradicardia e hipotensão arterial em comparação aos pacientes que receberam placebo.[40] Outro aspecto da mais alta relevância é o risco de hepatotoxicidade aguda nas primeiras 24 horas após a infusão venosa de amiodarona, principalmente em pacientes com estado geral comprometido. Essa complicação se associa a elevação significativa das transaminases (até cem vezes o valor plasmático considerado normal) e é potencialmente fatal. A suspensão do medicamento acarreta reversão do quadro clínico, e a administração oral do mesmo agente, caso haja necessidade, parece não comprometer de maneira similar a função hepática.[41] A amiodarona, segundo o consenso americano para o tratamento da fibrilação atrial, tem indicação classe IIA e nível de evidência A para a prevenção desta arritmia após a cirurgia cardíaca.[36]

Estudos menores têm demonstrado a eficácia de outros agentes antiarrítmicos na prevenção de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Gomes administrou sotalol na dose média de 190±43 mg ao dia a 40 pacientes, 24 a 48 h antes da cirurgia de revascularização miocárdica, mantendo a medicação por quatro dias adicionais. O placebo foi administrado a outros 45 pacientes. Nenhum paciente tinha insuficiência cardíaca aparente (a fração de ejeção foi ≥ 28%). A incidência de fibrilação atrial foi de 12,5% no grupo que recebeu sotalol e de 38% no grupo placebo (redução de 67%) ($p = 0,008$). A necessidade de retirada do sotalol ocorreu em dois pacientes devido a hipotensão ou bradicardia. O tempo de permanência hospitalar foi similar entre os dois grupos (7±2 *versus* 8±4 dias para sotalol e placebo, respectivamente).[42] Uma metanálise que incluiu dez estudos comparando a eficácia de sotalol e amiodarona na prevenção de taquiarritmias atriais no pós-operatório de cirurgia cardíaca (fibrilação e *flutter* atriais) demonstrou que ambos os agentes têm eficácia similar na redução das crises (redução de fibrilação/*flutter* atrial de 21,5% para o sotalol e de 14,1% para amiodarona) e também no tempo de permanência no hospital, não havendo predomínio de maior incidência de efeitos colaterais de um agente sobre o outro.[43] O sotalol tem indicação classe IIB e nível de evidência B para o tratamento preventivo de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.[36]

A prevenção de fibrilação atrial pela utilização de marca-passo para estimulação atrial contínua no pós-operatório imediato vem sendo avaliada nos últimos anos, como alternativa ao uso de medicamentos. Os resultados dos estudos, entretanto, são controversos. Daoud utilizou a estimulação bi-atrial com programação AAT em 41 pacientes comparados a outros 39 pacientes que receberam marca-passo atrial direito na programação AAI, e a 38 pacientes com marca-passo atrial direito com programação AAT. Observou que a incidência de fibrilação atrial no pós-operatório foi de 10% no grupo que recebeu marca-passo bi-atrial, de 28% no grupo com marca-passo AAI e de 32% no grupo que recebeu marca-passo atrial direito em modo AAT. As diferenças observadas entre o primeiro grupo e os outros dois foram estatisticamente significativas.[44] Greenberg demonstrou redução da incidência de fibrilação atrial pós-operatória de maneira semelhante a Daoud, com a utilização de marca-passo atrial. O gerador foi utilizado em 106 pacientes (estimulação epicárdica de átrio direito [40 pacientes], átrio esquerdo [35 pacientes], bi-atrial [31 pacientes]), em comparação a 48 pacientes sem marca-passo. Os grupos eram comparáveis quanto às características clínicas (sexo, idade, fatores de risco, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tipo de cirurgia, uso de medicamentos, incluindo β-bloqueadores, tempo de circulação extracorpórea e eletrólitos plasmáticos). A incidência de fibrilação atrial nos pacientes com marca-passo foi de 17%, e nos pacientes sem marca-passo, de 37,5% ($p < 0,005$). O tempo de internação dos pacientes que receberam marca-passo foi 22% menor. Não houve diferença quanto a incidência de fibrilação atrial entre os grupos que receberam o marca-passo atrial.[45] Em outro estudo publicado na mesma época, Blommaert utilizou estimulação atrial contínua em programação AAI, empregando um algoritmo de estimulação dinâmica. Nesse caso, os átrios eram permanentemente estimulados a uma freqüência pouco acima da freqüência espontânea do paciente, até um limite de 125 bpm, com redução gradual da freqüência de estimulação até o limite mínimo de 80 bpm. Esses autores observaram que a incidência de fibrilação atrial pós-operatória foi de 10% nos pacientes estimulados e de 27% nos pacientes sem estimulação atrial ($p = 0,036$). Os resultados apresentaram-se melhores nos pacientes com melhor função ventricular e que receberam marca-passo, em comparação àqueles sem marca-passo.[46]

Chung et al. empregaram marca-passo epicárdico, com estimulação atrial contínua na programação AAI,

a 51 pacientes em comparação à não-estimulação em 51 pacientes submetidos a revascularização miocárdica. A incidência de fibrilação atrial foi de 25,5% nos pacientes que receberam a estimulação e de 28,6% nos pacientes sem estimulação (p = 0,90). Esses autores concluíram que a estimulação atrial não reduz a incidência de fibrilação atrial após a cirurgia cardíaca, podendo até mesmo apresentar efeito pró-arrítmico, com aumento do número de extra-sístoles atriais.[47]

De maneira geral, há algumas evidências apontando para o uso de marca-passo temporário com estimulação atrial contínua, para se reduzir o risco de fibrilação atrial após a cirurgia cardíaca. Deve-se, contudo, avaliar os riscos e os benefícios dessa conduta e, de maneira importante, também os custos. Para tornar a abordagem mais racional e economicamente viável, o implante de fios epicárdicos poderia ficar restrito somente aos pacientes com maior risco para fibrilação atrial. Nesse caso, a avaliação clínica pré-operatória, incluindo exames complementares (eletrocardiograma de doze derivações, eletrocardiograma de alta resolução da onda P, ecocardiograma etc.), seria fundamental.

A inflamação do tecido atrial causada pela pericardiotomia e manipulação cirúrgica pode ser a responsável pela heterogeneidade da condução do impulso elétrico atrial e, deste modo, propiciar a reentrada que causa a fibrilação atrial. Assim, condutas terapêuticas que visam a redução da inflamação podem ter grande benefício na prevenção da fibrilação atrial no pós-operatório. Este fato já foi documentado e comprovado experimentalmente em cães.[48] Neste estudo, o grau de distúrbio da condução atrial correlacionou-se com a intensidade do processo inflamatório, definida pela atividade da mieloperoxidase e pela contagem de neutrófilos. Além disso, demonstrou-se que a administração de metilprednisona reduz a inflamação e também a incidência de fibrilação atrial. Estes achados têm seu correspondente clínico. Um estudo multicêntrico, randomizado, controlado com placebo recentemente publicado envolveu 241 pacientes que iam ser submetidos a cirurgia cardíaca (revascularização miocárdica ou correção de doença valvar). Os pacientes foram separados em dois grupos: um grupo recebeu 1,0 g de hidrocortisona por via venosa (primeira dose na noite que antecedia o ato cirúrgico, seguida de doses a cada 8 horas por três dias consecutivos) e o outro recebeu placebo. O objetivo era avaliar a incidência de fibrilação atrial nas 84 horas de pós-operatório. Os autores observaram que a incidência da arritmia foi significativamente menor no grupo com hidrocortisona (30%) em comparação ao grupo que recebeu placebo (48%).[49]

A administração de atorvastatina (40 mg ao dia, sete dias antes da cirurgia) no estudo ARMYDA, a pacientes que iam se submeter a revascularização miocárdica, reduziu significativamente a fibrilação atrial em comparação com aqueles que não fizeram uso deste agente (incidência de 33% para o grupo atorvastatina e 57% para o grupo placebo; redução de risco de fibrilação atrial de 61%), como também o tempo de permanência intra-hospitalar.[50] Esta é uma forte evidência de que o efeito de uma medicação com atividade antiinflamatória pode apresentar resultados favoráveis na redução da incidência de fibrilação atrial pós-operatória.

Apesar de ter sido demonstrado em outras situações clínicas que a administração de inibidores de enzima de conversão (IECA) ou de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) pode ser útil no tratamento coadjuvante da fibrilação atrial, tal fato não foi até agora demonstrado no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Em uma população de 338 pacientes, dos quais 175 receberam um IECA ou um BRA, a incidência de fibrilação atrial foi 29% menor neste grupo do que naqueles que não receberam estes fármacos. As diferenças, entretanto, não foram estatisticamente significativas.[51]

Reversão química ou elétrica

Com relação a reversão da fibrilação atrial, os resultados da cardioversão química no período pós-operatório parecem não diferir dos pacientes que apresentam a arritmia em outras situações. Não há qualquer estudo controlado que compare a eficácia dos medicamentos antiarrítmicos para reversão da arritmia especificamente após a cirurgia. Gentili et al. administraram propafenona por via intravenosa (2 mg/kg em 10 minutos) a 50 pacientes que se submeteram a revascularização miocárdica ou a troca valvar aórtica, cerca de 15 minutos após o início da arritmia. Reversão ao ritmo sinusal foi observada em 35 pacientes (70%) após um tempo médio de 22±6 minutos do início da infusão. A eficácia foi maior nos pacientes revascularizados (88%) do que naqueles que trocaram a válvula aórtica (39%) (p < 0,001). Nos pacientes em que a arritmia não reverteu, a freqüência cardíaca foi significativamente menor no grupo que recebeu propafenona (108±9 *versus* 142±14 bpm, p < 0,01).[52] McAlister et al. compararam a segurança e a eficácia da quinidina por via oral, em relação a amiodarona por via venosa para reversão de taquiarritmias após a cirurgia cardíaca. Observou que a quinidina apresentava maior incidência de reversão ao ritmo sinusal do que a amiodarona (64% *versus* 41%; p = 0,04), entretanto, associou-se a maior risco de efeitos adversos (46% *versus* 12%).[53]

A cardioversão elétrica por meio de eletrodos epicárdicos apresenta o mesmo índice de sucesso que a cardioversão química, entretanto, os pacientes são revertidos em um período de tempo significativamente mais curto, permanecendo menos tempo em fibrilação atrial do que os pacientes que recebem fármacos.[54] Estes achados podem indicar maior propensão ao remodelamento elétrico atrial no grupo farmacológico, além do fato de maior risco de efeitos colaterais advindo do uso de medicamentos. Estas últimas hipóteses, entretanto, não foram prospectivamente avaliadas.

Anticoagulação

Não deve haver diferenças na conduta de se anticoagular pacientes que apresentam fibrilação atrial durante o pós-operatório de cirurgia cardíaca, em comparação aos pacientes em outras condições clínicas.[36] A formação de trombos após a instalação da arritmia ocorre em até 14% dos casos em um período de evolução menor que 48 horas.[55] É prudente a heparinização em pacientes de alto risco (pacientes com história prévia de embolia, insuficiência cardíaca, valvopatia mitral, diabete melito, hipertensos, idosos acima de 75 anos) até que o efeito pleno do anticoagulante seja estabelecido (INR entre 2 e 3). Não há nenhum estudo prospectivo que avalie os riscos e os benefícios da anticoagulação de pacientes com fibrilação atrial especificamente no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

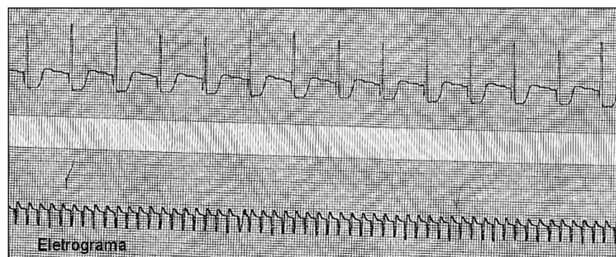


Figura 4. Derivação eletrocardiográfica obtida de monitor cardíaco simultaneamente ao eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito durante episódio de *flutter* atrial com condução atrioventricular variável em paciente evoluindo no pós-operatório de troca valvar mitral. Observe a freqüência atrial rápida (333 bpm), atividade elétrica atrial organizada, com eletrogramas uniformes não separados por linha isoelétrica, característica dessa arritmia.

Outras arritmias supraventriculares

***Flutter* atrial**

Ocorre em cerca de 30% dos pacientes após cirurgia cardíaca, tanto de cardiopatias congênitas (as mais comuns são após a cirurgia de Mustard ou Senning, Blalock-Hanlon, correção de CIA e tetralogia de Fallot) como valvares (valvopatias mitral e aórtica) ou revascularização miocárdica. Suas causas podem ser as mesmas relacionadas com a origem da fibrilação atrial.

O diagnóstico eletrocardiográfico deve ser sempre suspeitado quando o paciente apresenta taquicardia com ritmo regular, ondas P não visíveis e freqüência ventricular ao redor de 150 bpm. As derivações epicárdicas bipolares auxiliam o diagnóstico quando, na dependência da condução atrioventricular, são registradas duas ondas atriais (ondas *F*) com freqüência de 300 bpm ou mais, para cada complexo QRS (p. ex., condução 2:1)[2] (Figura 4). Ao eletrocardiograma, distinguem-se ondas *F* negativas ou positivas nas derivações D2, D3 e aVF, com freqüências que variam entre 300 e 433 bpm (*flutter* tipo comum) ou acima desses limites (*flutter* tipo incomum).

O tratamento dependerá das condições clínicas e hemodinâmicas do paciente. Se estiver estável, poderá ser tentada inicialmente a reversão por meio da estimulação atrial com os fios epicárdicos.[3,56,57] Aconselha-se, nesses casos, a estimulação com freqüência dez batimentos a mais que a freqüência atrial, aumentando-se de modo gradativo. Cada etapa deve ter duração de pelo menos 20 a 30 segundos, sendo limitada pelo surgimento de sintomas em decorrência de hipotensão arterial causada pela estimulação atrial muito rápida. Poderá haver degeneração do *flutter* para fibrilação atrial e, algum tempo depois, para ritmo sinusal, já que a fibrilação atrial é um ritmo instável nessa situação.[56,57] De outro modo, logo após a interrupção da estimulação, o ritmo sinusal poderá ser observado. Essa técnica pode ser sensibilizada pela administração de um antiarrítmico, como a procainamida, que reduz a freqüência atrial e permite que a frente de onda desencadeada pelo estimulador artificial penetre o circuito arritmogênico e interrompa o *flutter*.[58]

Não há qualquer diretriz sobre usar-se ou não antiarrítmico para prevenir futuras recorrências de *flutter* atrial após a cirurgia, embora seja conhecido que tanto o *flutter* como a fibrilação atrial são alterações do ritmo muito freqüentes e transitórias neste período. A conduta preventiva com amiodarona, tal como foi idealizado para a fibrilação atrial, pode ser empregada. Não devem ser utilizados fármacos que deprimem a função ventricular para se evitar descompensações hemodinâmicas, facilitadas pela freqüência cardíaca rápida. O tempo durante o qual o agente deverá ser empregado ainda não está determinado, mas de 8 a 12 semanas após a alta hospitalar parece ser um período razoável para se prevenir as recorrências.

Taquicardia atrial

Menos comum que o *flutter* e a fibrilação atriais. Não raramente, os pacientes já tinham a taquicardia antes da cirurgia. A intoxicação digitálica é um fator predisponente para o surgimento dessa arritmia. Além desta causa, distensão atrial causada pela cardiopatia subjacente (como a estenose mitral), áreas de lesão nos átrios, principalmente no local de canulação para circulação extracorpórea ou atriotomias para correções de cardiopatias congênitas (taquicardia atrial incisional) devem ser consideradas. Entre as crianças submetidas a correção de cardiopatias congênitas, as que têm maior risco de evoluírem com esta taquicardia no pós-operatório são aquelas cianóticas e com estado geral mais comprometido. Assim, as operadas em idade precoce

(seis meses ou menos), as que apresentam menor saturação de oxigênio no pré-operatório (ao redor de 84%), aquelas que necessitam de maior suporte circulatório no pré e pós-operatório, aquelas nas quais houve abordagem cirúrgica do septo interatrial, as que têm história de maior tempo de circulação extracorpórea, as que apresentam desequilíbrio hidroeletrolítico (hipopotassemia) e que em geral permanecem mais tempo na unidade de terapia intensiva são as mais vulneráveis. Mais freqüentemente com a correção das condições clínicas, a maioria das crianças tem alta sem a taquicardia.[59]

Em adultos submetidos a correção de doença valvar mitral, a taquicardia atrial de pós-operatório ocorre ao redor das incisões para a abordagem do átrio esquerdo ou até mesmo próximas aos locais da atriotomia para a canulação atrial, visando a circulação extracorpórea.[60] Já se demonstrou que a abordagem cirúrgica que emprega a via transeptal superior acarreta maior incidência de taquicardia atrial no pós-operatório do que a abordagem atrial esquerda propriamente, sobretudo em indivíduos com idade acima de 60 anos.[61]

O diagnóstico utilizando fios epicárdicos estabelece facilmente a relação entre as ondas P e os complexos QRS. A freqüência atrial costuma ser inferior a 300 bpm e a condução atrioventricular é variável, na dependência da freqüência dos átrios, estando na relação 1:1, 2:1 etc. (Figura 5).

Quanto ao tratamento, devem ser evitados fármacos do grupo I devido à ineficácia e ao maior risco de efeitos colaterais, dando-se preferência para amiodarona. A cardioversão elétrica nem sempre dá resultados, já que a arritmia tende a recorrer. Por essa razão, quando não se consegue a reversão logo após a cirurgia, administram-se medicamentos para redução da resposta ventricular. Os β-bloqueadores e antagonistas de cálcio são os mais indicados. Nos casos de intoxicação digitálica, deve-se suspender o medicamento e administrar potássio, caso os níveis plasmáticos estejam abaixo de 3,5 mEq/l.

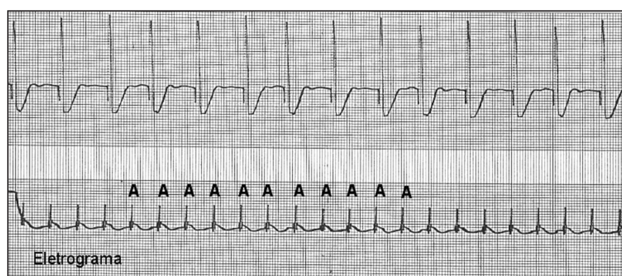


Figura 5. Derivação eletrocardiográfica obtida de monitor cardíaco simultaneamente ao eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito (A) durante episódio de taquicardia atrial paroxística com condução atrioventricular 2:1 em paciente evoluindo no pós-operatório de revascularização miocárdica. A atividade elétrica atrial é organizada, com eletrogramas uniformes e separados por linha isoelétrica. A condução atrioventricular é variável devido a freqüência atrial rápida (166 bpm).

Os fios de marca-passo temporário podem ser utilizados para estimulação atrial artificial para reversão da taquicardia.[37,38] Procede-se à estimulação de maneira similar ao preconizado para o *flutter* atrial. Quando se consegue captura atrial eficaz com freqüências rápidas, é possível que a resposta ventricular fique abaixo daquela determinada pela taquicardia devido ao bloqueio atrioventricular 2:1.[56,57] Em muitos casos, essa situação é melhor tolerada pelo paciente. Como a taquicardia atrial costuma ser um ritmo transitório, podem ser realizadas tentativas diárias de interrupção da estimulação para se certificar do restabelecimento definitivo do ritmo sinusal. Enquanto se procede a estimulação, aguarda-se também o efeito do medicamento antiarrítmico para estabilização dos átrios. Se houver persistência da taquicardia atrial mesmo após a alta, o que com freqüência acontece nos pacientes que já tinham esta arritmia antes da cirurgia, pode-se indicar a ablação do foco arritmogênico por meio de radiofreqüência.[62] Na maioria das vezes, o circuito arritmogênico das taquicardias atriais de pós-operatório é secundário a um mecanismo macrorreentrante em torno da incisão cirúrgica, que pode ser abordado com cateteres e aplicação da radiofreqüência. Em um percentual menor de casos, o foco arritmogênico localiza-se em uma pequena área de condução lenta e que apresenta potenciais elétricos fragmentados e de baixa amplitude. A aplicação de radiofreqüência nestas áreas abole sua origem.

Taquicardia juncional não-paroxística

Essa arritmia costuma ser transitória, de curta duração, sendo mais comum no pós-operatório de cardiopatias congênitas, embora possa ser também encontrada após cirurgia valvar ou revascularização coronária em adultos. Parece ser secundária especificamente a redução dos níveis plasmáticos de magnésio, pois a administração prévia de sulfato de magnésio ou sua reposição pós-operatória diminui sua incidência.[64] Há relatos também de que focos automáticos originados próximos ao feixe de His podem ser formados por infiltrados hemorrágicos causados pela sutura durante o fechamento de comunicação interventricular.[65] Intoxicação digitálica, hipopotassemia, hipóxia e acidose metabólica são outros fatores que podem desencadear a taquicardia juncional não paroxística. Níveis elevados de catecolaminas têm sido implicados na gênese da taquicardia juncional, particularmente em crianças submetidas a correção de cardiopatias congênitas complexas.[66]

Um estudo prospectivo avaliou a incidência e os fatores de risco da taquicardia juncional no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os autores verificaram que esta taquicardia apresenta incidência de cerca de 8% nos mais diferentes tipos de correções cirúrgicas que com-

preendiam: cirurgia de correção dos vasos da base (*switch* arterial, 23%), correção de anomalias do canal atrioventricular (21%) e correção do tipo Norwood (20%). As crianças mais afetadas, além de mais jovens (2,7 anos de idade em comparação a 5,2 anos daquelas que não tiveram a taquicardia), tinham história de maior tempo de circulação extracorpórea (isquemia prolongada) e maior necessidade de suporte inotrópico. Ao contrário de outros relatos, alterações eletrolíticas não influenciaram a origem da taquicardia.[67]

De acordo com Dodge-Khatami et al., a taquicardia juncional ocorreu em 10,9% de crianças operadas de cardiopatias, entre as quais se destacaram a tetralogia de Fallot (21,9%), correção da anomalias do anel atrioventricular (10,3%) e correção de comunicação interventricular (3,7%). Os pacientes acometidos tiveram evolução pós-operatória mais prolongada, devido a maior tempo de ventilação na unidade de terapia intensiva causada pelo resfriamento corpóreo e uso de amiodarona para o seu tratamento, adicionando, assim, maior morbidade no pós-operatório. A mortalidade observada foi de 2,9% dos pacientes operados.[68] Os mesmos autores, em outro estudo, demonstram que a secção muscular da via de saída do ventrículo direito, associada à tração exercida nesta região por ocasião de correção de cardiopatias que necessitam de manipulação nesta área, como a tetralogia de Fallot, seria a principal responsável pela origem da taquicardia juncional no pós-operatório. Foi observado que esta arritmia ocorreu em 21,9% dos operados de Fallot e em apenas 3,7% dos pacientes submetidos a correção de comunicação interventricular. O trauma causado pela manipulação da região próxima ao feixe de His poderia ser o responsável pela taquicardia nesta fase, definindo, assim, um substrato histológico e não funcional para a origem da taquicardia.[69] De acordo com Rekawek, os fatores de risco associados com mais freqüência à taquicardia juncional foram a idade precoce da correção cirúrgica, o baixo peso, o tempo prolongado de circulação extracorpórea, o tempo de clampeamento aórtico, a utilização de hipotermia profunda e de parada circulatória e o baixo peso, dando uma conotação mais funcional à origem da arritmia.[70]

A principal complicação relacionada à taquicardia juncional de pós-operatório é a insuficiência cardíaca secundária à freqüência cardíaca rápida, dissociação atrioventricular e a insuficiência valvar. O colapso hemodinâmico culmina com a morte, podendo ocorrer em taquicardias rápidas e duradouras em pacientes com disfunção ventricular.[56]

O diagnóstico eletrocardiográfico é muito facilitado pela derivação epicárdica registrada simultaneamente a uma derivação eletrocardiográfica comum.[56,57] Nesse caso, há dissociação atrioventricular (freqüência ventricular mais rápida que a atrial), a morfologia dos complexos QRS é similar àquela durante ritmo sinusal normal e pode haver captura atrial retrógrada 1:1 (Figura 6).

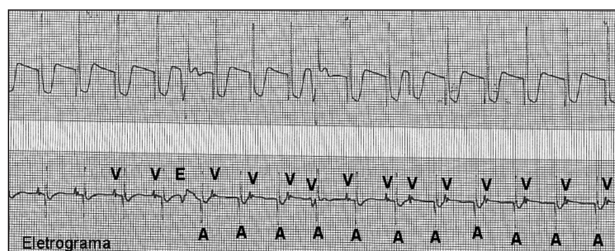


Figura 6. Derivação eletrocardiográfica obtida de monitor cardíaco simultaneamente ao eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito durante episódio de taquicardia juncional não paroxística em paciente evoluindo no pós-operatório de comunicação interventricular. Observe que os cinco primeiros batimentos da esquerda para a direita correspondem a taquicardia juncional com captura atrial retrógrada (o eletrograma menor corresponde a atividade ventricular [V], e o maior, a atividade atrial [A]). Após uma extra-sístole ventricular (E), o ritmo sinusal assume o comando, com a atividade atrial precedendo a ventricular (inversão na ordem dos eletrogramas). O complexo QRS nas duas condições tem a mesma morfologia. Note que o ritmo atrial (de origem sinusal) não é influenciado pelas duas extra-sístoles originadas nos ventrículos.

Tratamento

Sempre que possível, estabelecer as condições metabólicas ideais por meio de correção de eventuais alterações da gasimetria arterial e reposição eletrolítica. A amiodarona parece ser o fármaco mais eficaz, tanto para a reversão como para a redução da freqüência ventricular.[71] A propafenona e a procainamida são outras opções que podem ser testadas. Há relatos do emprego da redução da temperatura corpórea como método eficaz, tanto para reduzir a freqüência cardíaca como para reversão ao ritmo sinusal.[72] Enquanto a temperatura é rebaixada, administra-se medicamentos para estabilizar e manter o ritmo sinusal.

A estimulação atrial artificial, por meio de eletrodos de marca-passo temporário suturados ao átrio direito, pode dar bons resultados para o controle da freqüência e também para a normalização do ritmo cardíaco.[56,57] Estimula-se o átrio com freqüências progressivamente crescentes (começando com 10 a 20 bpm acima da freqüência da taquicardia) até se atingir a captura ventricular completa. A freqüência do estimulador pode ser reduzida abruptamente ou gradualmente para se verificar o restabelecimento do ritmo sinusal. Em geral, esse ritmo é alcançado quando a estimulação atrial corresponde a 130% da freqüência da taquicardia juncional.[56,57] O tempo médio de estimulação corresponde a cerca de 30 segundos. A freqüência máxima de estimulação é determinada pela tolerância hemodinâmica do paciente. Quando não se consegue a reversão, pode-

se obter bloqueio atrioventricular de grau variável durante a estimulação, correspondendo, nessa situação, a uma freqüência cardíaca menor que a da taquicardia, com a vantagem da contração atrial estar sempre presente, melhorando o quadro clínico do paciente. A estimulação atrial, simplesmente com freqüência mais rápida que a da taquicardia, pode suprimir a atividade do foco automático e interromper a taquicardia.[56,57]

Taquicardia e fibrilação ventriculares

São arritmias pouco freqüentes no pós-operatório de cirurgia cardíaca com incidência variando entre 0,7% e 3% para a forma sustentada e de até 36% para a forma não sustentada. A taquicardia ventricular costuma aparecer entre as primeiras 48 horas e até 7 dias após a cirurgia cardíaca[73] e, apesar de pouco freqüente, é potencialmente letal. Há relatos de mortalidade em até 44% dos pacientes acometidos.[74]

As causas relatadas por estudos retrospectivos apontam a hipóxia, distúrbios eletrolíticos (hipomagnesemia, hipopotassemia) e do equilíbrio ácido-básico (acidose metabólica), infarto agudo do miocárdio, oclusão de enxertos coronários, isquemia, medicamentos (digital, fármacos simpaticomiméticos utilizados para suporte hemodinâmico, antiarrítmicos utilizados para o tratamento de outras arritmias, como a fibrilação atrial) e condições clínicas que evoluem com baixo débito cardíaco.[75] A descarga adrenérgica, muito comum no pós-operatório, pode desencadear taquicardia ou fibrilação ventricular em indivíduos predispostos. Os pacientes mais propensos a taquiarritmias malignas têm história prévia de disfunção ventricular, taquicardia ventricular ou infarto do miocárdio. As cardiopatias congênitas que mais se associam com taquicardia ventricular após o tratamento cirúrgico são a tetralogia de Fallot[75] e a anomalia de Ebstein.[76]

Em um estudo prospectivo, Steinberg et al. avaliaram a ocorrência e as causas associadas com o surgimento de taquicardia ventricular no pós-operatório de revascularização miocárdica. A incidência foi baixa, ou seja, 3,1% em 382 pacientes envolvidos no estudo. O tempo médio de surgimento da taquicardia foi de 4,1 ± 4,8 dias após o ato cirúrgico. Os fatores de risco mais comuns foram história de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e fração de ejeção abaixo de 40%. Quando os três fatores estiveram presentes conjuntamente, o risco de taquicardia elevou-se a 30%. Do ponto de vista angiográfico, os pacientes com taquicardia ventricular apresentavam maior número de vasos ocluídos e sem circulação colateral; maior número de enxertos vasculares para vasos ocluídos e sem circulação colateral; maior número de enxertos para vasos ocluídos em área previamente infartada, tendo sido este último achado o que melhor identificou os pacientes de maior risco.[77] Um outro estudo prospectivo envolvendo 4.748 pacientes submetidos a revascularização miocárdica ou correção valvar documentou o surgimento de taquicardia ventricular 3,9±5,2 dias após o ato cirúrgico. O fator mais importante relacionado com a taquicardia foi a fração de ejeção abaixo de 35%. Outros fatores associados foram o sexo feminino, a hipertensão pulmonar, a hipertensão arterial e o prolongado tempo de circulação extracorpórea. A mortalidade foi elevada, chegando a 28,9% dos pacientes acometidos.[78]

A taquicardia ventricular monomórfica está quase sempre associada a um substrato arritmogênico, enquanto a taquicardia ventricular polimórfica está relacionada a anormalidades transitórias no período peri-operatório, como isquemia, alterações eletrolíticas hipóxia ou hiperacidemia.[74] Não se sabe ainda se o surgimento de taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular que ocorre logo após a saída de circulação extracorpórea tem algum valor preditivo para arritmias ventriculares malignas a médio ou longo prazo.

O diagnóstico da taquicardia ventricular é feito por meio do eletrocardiograma de doze derivações, mas o diagnóstico diferencial com taquicardia supraventricular com condução aberrante deve ser sempre considerado. Os fios epicárdicos atriais são úteis para confirmar a presença de dissociação atrioventricular e a origem ventricular da taquicardia (Figura 7).

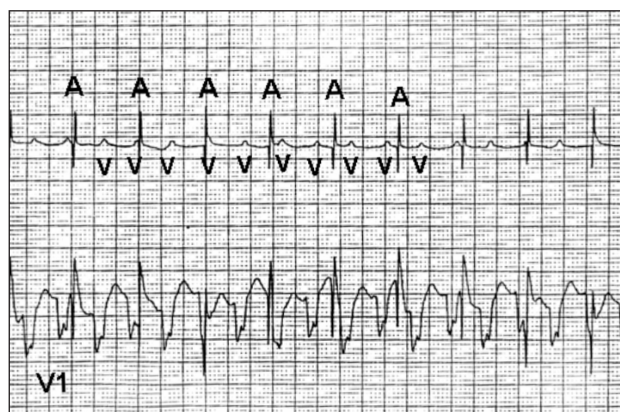


Figura 7. Eletrograma epicárdico bipolar do átrio direito registrado simultaneamente com derivação eletrocardiográfica obtida de monitor cardíaco, durante episódio de taquicardia ventricular sustentada, em paciente evoluindo no pós-operatório de revascularização miocárdica. Observe a freqüência ventricular (V) mais rápida que a freqüência atrial (A) no canal superior, indicando nitidamente dissociação atrioventricular. A amplitude do sinal atrial é maior que a do sinal ventricular, fato que ocorre tipicamente nos registros bipolares. No canal inferior, os complexos QRS são alargados e estão permeados pela atividade elétrica atrial obtida por meio de uma derivação esofágica (anel distal do cateter esofágico em contato com o "jacaré" e conectado no eletrodo torácico no quarto espaço intercostal direito – V1).

Tratamento

O tratamento da taquicardia ventricular no pós-operatório não difere das outras condições em que a arritmia aparece. No caso de colapso hemodinâmico, a cardioversão elétrica está indicada. Em pacientes estáveis, pode ser tentada a estimulação ventricular com os fios epicárdicos.[56] Procede-se à estimulação com freqüência dez batimentos acima da freqüência da taquicardia, até se observar captura ventricular completa, repetindo-se as freqüências progressivamente maiores até que se obtenha a interrupção da taquicardia. A freqüência máxima de estimulação (em geral, 125% daquela da taquicardia)[56] e o tempo de estimulação dependerão da tolerância pelo paciente. Quando muito rápidas, acompanham-se de hipotensão arterial significativa, podendo precipitar fibrilação ventricular. Por essa razão, é importante ter o desfibrilador elétrico disponível. Em casos de taquicardias não muito rápidas (freqüência ventricular ao redor de 120 bpm) e que persistem, apesar da medicação, podem ser tratadas com estimulação atrial contínua para fazer a supressão do foco arritmogênico até que o quadro clínico se estabilize. O tratamento medicamentoso pode ser feito com lidocaína, procainamida ou amiodarona por via venosa. O sulfato de magnésio está indicado quando há refratariedade a outros fármacos ou em casos de taquicardia ventricular do tipo *torsade de pointes*. Em casos mais graves, e como na taquicardia ventricular incessante, está indicado o balão intra-aórtico.[79]

Após o restabelecimento do ritmo sinusal, deve-se proceder à identificação da causa que gerou a taquicardia, devido ao risco elevado de recorrência. Não há qualquer estudo sistemático que defina a conduta terapêutica nesses casos. A administração de amiodarona empírica é uma conduta razoável na prevenção de recorrências, baseado nas informações dos estudos clínicos EMIAT e CAMIAT.[80,81] De acordo com esses estudos, a amiodarona reduz o risco de morte súbita, mas não interfere no risco de morte por outras causas. Em uma metanálise envolvendo dez estudos e 1.744 pacientes operados, a administração preventiva de amiodarona reduziu de forma significativa a incidência de arritmias ventriculares em comparação aos pacientes que fizeram uso de placebo.[82] A necessidade de estudo eletrofisiológico para se guiar a terapêutica, ou até mesmo para se determinar a necessidade de implante de desfibrilador automático, deve ser avaliada caso a caso e baseada em aspectos clínicos relacionados ao paciente.

Pacientes com disfunção ventricular, história de coronariopatia e taquicardia ventricular não sustentada devem se beneficiar da estimulação ventricular programada para estratificação de risco, tal como acontece em indivíduos que apresentam a taquicardia fora do período operatório.[83] Pacientes com história de taquicardia ventricular sustentada no pós-operatório de cirurgia cardíaca e presença de disfunção ventricular devem ser tratados agressivamente com implante de cardiodesfibrilador automático (CDI). Um estudo prospectivo envolvendo 27 pacientes com grave disfunção ventricular (fração de ejeção de 22±0,7%), com seguimento de 26 meses e com história de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular e que receberam o CDI, mostrou que a sobrevida após o implante foi de 81%; destes, 21/27 receberam choques do CDI (78%), dos quais em 20 (74%) o choque foi apropriado. O tempo médio para receber o primeiro choque após o implante foi de 5,6 meses. Baseados nestes achados, os autores concluíram que a taquicardia ventricular de pós-operatório em pacientes com disfunção ventricular tem alta probabilidade de recorrência e, por esta razão, o CDI estaria indicado.[84] Por outro lado, sabe-se que a recorrência de taquicardia ventricular no pós-operatório em pacientes cuja taquicardia foi induzida com a estimulação ventricular programada está ao redor de 40%, outro fato que justificaria uma abordagem mais agressiva desta população. Preferencialmente, a estimulação ventricular programada deve ser realizada com abordagem endocárdica ao invés de apenas epicárdica, porque há a possibilidade de se conseguir a indução somente quando se estimula mais de um sítio intracardíaco e de não se conseguir nenhuma indução com a estimulação por meio dos fios epicárdicos quando apenas um local é estimulado na maioria das vezes. A concordância de indutibilidade de taquicardia ventricular pelas duas técnicas é de apenas 70%.[86]

Resumo

Com uma incidência de 20% a 40% dos pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, as arritmias cardíacas são responsáveis pelo prolongamento da internação hospitalar devido às complicações secundárias ao distúrbio hemodinâmico. Nas primeiras 48 horas com o paciente na unidade de terapia intensiva, a arritmia deverá ser prontamente identificada. O uso de derivações eletrocardiográficas especiais, como as epicárdicas, possibilita a identificação de arritmias atriais e ventriculares separadamente.

Para o tratamento das arritmias, os eletrodos epicárdicos podem ser conectados ao marca-passo artificial para proceder-se à estimulação cardíaca programada. As alterações no débito cardíaco podem ocorrer na dependência do tipo de arritmia. A fibrilação atrial é a taquiarritmia mais comum, ocorrendo nos três primeiros dias de pós-operatório, podendo levar a risco de acidente vascular cerebral, que varia de 1% a 6% nos pacientes revascularizados. Não deve haver diferenças de conduta de se

anticoagular pacientes que apresentam fibrilação atrial durante o pós-operatório de cirurgia cardíaca em comparação com pacientes em outras condições clínicas. O tratamento dependerá sempre das condições clínicas e hemodinâmicas do paciente.

Outras arritmias menos comuns são taquicardia atrial e taquicardia juncional não-paroxística. As arritmias ventriculares (taquicardia e fibrilação) são pouco freqüentes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, com incidência variando entre 0,7% e 3% para a forma sustentada e de até 36% para a forma não-sustentada. Podem ocorrer entre as primeiras 48 horas e até sete dias após a cirurgia cardíaca, e podem ser letais, chegando a 44% a taxa de mortalidade. Seu tratamento pode ser feito com lidocaína, procainamida ou amiodarona por via venosa. Em casos mais graves como a taquicardia ventricular incessante, é indicado o balão intra-aórtico, e no caso de disfunção ventricular há alta probabilidade de recorrência e por essa razão o CDII estaria indicado.

Bibliografia

1. Ommen SR, Odell JA, Stanton MSS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 1997; 336:1429-34.
2. Waldo AL, MacLean WAH. Diagnosis and treatment of arrhythmias following open heart surgery. Emphasis on the use of atrialand ventricular epicardial wire electrodes. Mt. Kisco, New York: Futura, 1980. p.1-20.
3. Waldo AL, MacLean WAH. Diagnosis and treatment of arrhythmias following open heart surgery. Emphasis on the use of atrial and ventricular epicardial wire electrodes. Mt. Kisco, New York:Futura, 1980. p.20-8.
4. Moreira DAR. Arritmias cardíacas: Clínica, diagnóstico e terapêutica. São Paulo: Artes Médicas, 1995. p.28-38.
5. Ortiz J, Sokoloski MC, Ayers GM, Cmolik BL, Niwano S, Geha AS, Waldo AL. Atrial defibrillation using temporary epicardial defibrillation stainless steel wire electrodes: studies in the canine sterile pericarditis model. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1356-64.
6. Liebold A, Rodig G, Birnbaum DE. Performance of temporary epicardial stainless steel wire electrodes used to treat atrial fibrillation: a study in patients following open heart surgery. Pg Clin Electrophysiol 1999; 22:315-9.
7. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Circulation 1996; 94:390-7.
8. Matthew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 1996; 276:300-6.
9. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber G. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery. J Cardiovasc Surg 2005; 46:583-8.
10. Murdock DK, Rengel LR, Sclund A, et al. Stroke and atrial fibrillation following cardiac surgery. WMJ 2003; 102:26-30.
11. Creswell L, Schuesller RB, Rosembloom M, Cox. JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. An Thorac Surg 1993; 56:539-49.
12. Reed GL III, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary-artery bypass surgery: a case control estimate of the risk from carotid bruits. N Engl J Med 1988; 319:1246-50.
13. Tamis-Holland JE, Homel P, Durani M, et al. Atrial fibrillation after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1884-8.
14. Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19:455-9.
15. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study. Circulation 2000; 102:1530-5.
16. Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass surgery. Circulation 1998; 63:552-64.
17. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with simpathetic activation. Ann Thorac Surg 1995; 60:1709-15.
18. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2004; 43:742-8.
19. Chaput M, Bouchard D, Demers P, et al. Conversion to sinus rhythm does not improve long-term survival after valve surgery: insights from a 20-year follow-up study. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28:206-10.
20. Saad EB, Saliba WI, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein firing triggering atrial fibrillation after open heart surgery. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:1300-2.
21. Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong S-C, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation 1993; 88:2618-24.
22. Klein M, Evans SJL, Blumberg S, Cataldo L, Bodenheimer MM. Use of P wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Am Heart J 1995; 129:895-901.
23. Tuzcu V, Ozkan B, Sullivan N, Karpawich P, Epstein ML. P wave signal-averaged electrocardiogram as a new marker for atrial tachyarrhythmias in postoperative Fontan patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:602-7.
24. Zaman AG, Archbold A, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. A model for preoperative risk stratification. Circulation 2000; 101:1403-8.
25. Hayashida N, Shojima T, Yokokura Y, Hori H, Yoshikawa K, Tomoeda H, Aoyagi S. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predictin atrial arrhythmia after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2005; 79:859-64.
26. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 135:733-8.
27. Moreira D, Gun C, Sierra C, et al. Critérios eletrocardiográficos para previsão de fibrilação atrial após a cirurgia cardíaca. Arq Bras Cardiol 1999; 73 (sup IV):81.
28. Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006; 20:51-6.
29. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. J Am Coll Cardiol 2006; 48:779-86.
30. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation 112:3247-55.
31. Martinez EA, Bass EB, Zimetbaum P. Pharmacologic control of rhythm: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest 2005; 128(2suppl):48S-55S.
32. Solomon AJ, Kourets PC, Hopkins RA, Katz NM, Wallace RB, Hannan RL. Early discharge of patients with new-onset atrial fibrillation after cardiovascular surgery. Am Heart J 1998; 135:557-3.

33. Lee JK, Klein GK, Krahn AD, et al. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized pilot study. Am Heart J 2000; 14:871-7.
34. Crystal E, Connolly SJ, Sleiki K, Ginger TJ, Youssuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. Circulation 2002; 106:75-80.
35. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, et al. Doublé-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylatic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-blocker length of stay (BLOS) sutudy. Am Heart J 2003; 145:226-32.
36. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006; 48:e149-6.
37. Daoud EG, Strickberger A, Man C, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. N Engl J Med 1997; 337:1785-91.
38. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the amiodarone reduction in coronary heart (ARCH) trial. J Am Coll Cardiol 1999; 34:343-7.
39. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357:830-6.
40. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Health-Syst Pharm 2006;63:829-37.
41. Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG, Krähenbühl S, Pargger H, Ummenhofer W. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: description of three cases and review of tje literature. Crit Care Med 2005; 33:128-34.
42. Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1999; 34:334-9.
43. Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, Lenz TL. Amiodarone *versus* sotalol as prophylaxys of atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. Chest 2002; 121:1203-10.
44. Daoud EG, Dair R, Archambeau M, Morady F, Strickberger SA. Randomized, double-blind trial of simultaneous right and left atrial epicardial pacing for prevention of post-open heart surgery atrial fibrillation. Circulation 2000; 102:761-5.
45. Greenberg MD, Katz NM, Iuliano S, Tempesta BJ, Solomon AJ. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1416-22.
46. Blommaert D, Gonzalez M, Mucumbitsi J, et al. Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1411-5.
47. Chung MK, Augostini RS, Asher CR, et al. Ineffectiveness and potential proarrhythmia of atrial pacing for atrial fibrillation prevention after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 69:1057-63.
48. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation 2005; 111:2851-8.
49. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:1562-7.
50. Patti G, Chello M, Pasceri V, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation 2006; 114:1455-61.
51. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation supression trials II and III. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31:817-20.
52. Gentili C, Giordano F, Alois A, Massa E, Bianconi L. Efficacy of intravenous propafenone in acute atrial fibrillation complicating open-heart surgery. Am Heart J 1992; 123:1225-8.
53. McAlister HF, Luke RA, Whitlock RM, Smith WM. Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:911-8.
54. Bechtel JF, Christiansen JF, Sievers HH, Bartels C. Low-energy cardioversion versus medical treatment for the termination of atrial fibrillation after CABG. Ann Thor Surg 2003; 75:1185-8.
55. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995; 25:452-9.
56. Waldo AL, MacLean WAK, Karp RB, et al. Continuos rapid atrial pacing to control recurrent or sustained supraventricular tachycardias following open heart surgery. Circulation 1976; 245-52.
57. Waldo AL, MacLean WAH. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias Following Open Heart Surgery. Emphasis on the use of atrialand ventricular epicardial wire electrodes. Mt. Kisco, New York: Futura Publishing Co.,Inc., 1980. p.116-50.
58. Olshansky B, Okumura K, Hess PG, Henthorn RW, Waldo AL. Use of procainamide with rapid atrial pacing for successful conversion of atrial flutter to sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 1988; 11:359-64.
59. Rosales AM, Walsh EP, Wessel DL, Triedman JK. Postoperative ectopic atrial tachycardia in children with congenital heart disease. Am J Cardiol 2001; 88:1169-72.
60. Markowitz SM, Brodman RF, Stein KM, Mittal S, Slotwiner DJ, Iwai S, Das MK, Lerman BB. Lesional tachycardias related to mitral valve surgery. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1973-83.
61. Lukac P, Hjortdal VE, Pedersen AK, Mortensen PT, Jensen HK, Hansen PS. Atrial incision affects de incidence of atrial-tachycardia after mitral valve surgery. Ann Thorac Surg 2006; 81:509-13.
62. Nabar A, Timmermans C, Medeiros A, Polymeropoulos K, Polymeropoulous K, Crijns HJ, Rodriguez LM. Radiofrequency ablation of atrial arrhythmias after previous open-heart surgery. Europace 2005; 7:40-9.
63. de Groot NM, Zeppenfeld K, Wijffels MC, Chan WK, Blom NA, Van der Wall EE, Schalij MJ. Ablation of focal atrial arrhythmia in patients with congenital heart disease after surgery: role of circumscribed areas with heterogeneous conduction. Heart Rhythm 2006; 3:526-35.
64. Dorman BH, Sade RM, Burnette JS, et al. Magnesium supplementation in the prevention of arrhythmias in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. Am Heart J 2000; 139:522-8.
65. Till JA, Ho SY, Rowland E. Histopathological findings in three children with His bundle tachycardia occurring subsequent to cardiac surgery. Eur Heart J 1992; 13:709-12.
66. Cabrera Duro A, Rodrigo Carbonero D, Galdeano Miranda JM, Martínez Corrales P, Pastor Menchaca E, Macua Biurrun P, Pilar Orive J. The treatment of postoperative junctional ectopic tachycardia. An Esp Pediatr 2002; 56:505-9.
67. Batra AS, Chun DS, Johnson TR, Maldonado EM, Kashyap BA, Maiers J, Lindblade CL, Rodefeld M, Brown JW, Hubbard JE. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2006; 27:51-5.
68. Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, Gil-Jaurena JM, Goldman AP, de Leval MR. Impact of junctional ectopic tachycardia on postoperative morbidity following repair of congenital heart defects. Eur J Cardiothorac Surg 2002:21:255-9.
69. Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, Goldman AP, Gil-Jaurena JM, Elliott MJ, Tsang VT, De Leval MR. Surgical

substrates of postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:624-30.
70. Rekawek J, Kansy A, Miszczak-Knecht M, et al. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133:900-7.
71. Raja P, Hawker RE, Chaikitpinyo A, et al. Amiodarone management of junctional ectopic tachycardia after cardiac surgery in children. Br Heart J 1994; 72:261-5.
72. Bash SE, Shah JJ, Albers WH, Geiss DM. Hypothermia for the treatment of postsurgical greatly accelerated junctional ectopic tachycardia. J Am Coll Cardiol 1987; 10:1095-9.
73. Tam SKC, Miller JM, Edmunds LH Jr. Unexpected, sustained ventricular tachyarrhythmia after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:883-9.
74. Lauer MS, Eagle KA. Arrhythmias following cardiac surgery. In Podrid PJ & Kowey PR (eds). Cardiac Arrhythmia. Mechanisms, diagnosis, and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p.1206-18.
75. Carlson MD, Biblo LA, Waldo AL. Post open heart surgery ventricular arrhythmias. Cardiovasc Clin 1992; 22:241-53.
76. Oh JK, Holmes DR Jr, Hayes DL, et al. Cardiac arrhythmias in patients with surgical repair of Ebstein's anomaly. J Am Coll Cardiol 1985; 6:1351-7.
77. Steinberg JS, Gaur A, Sciacca R, Tan E. New onset sustained ventricular tachycardia after cardiac surgery. Circulation 1999; 99:903-8.
78. Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, McNeill E, Abel JG, Tung S, Humphries KH, Kerr CR. New onset ventricular tachycardia and fibrillation early after cardiac operations. Ann Thorac Surg 2004; 77:2083-8.
79. Fotopoulos GD, Mason MJ, Walker S, et al. Stabilisation of medically-refractory ventricular arrhythmia by intra-aortic balloon counterpulsation. Heart 1999; 82:96-1000.
80. Cairns JÁ, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the CAMIAT investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet 1997; 349:675-82.
81. Julian DG, Camm AJ, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet 1997; 349:667-74.
82. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. Ann Intern Med 2005; 143: 327-36.
83. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. Crit Care Med 2000; 28(10supll):N136-N144.
84. Telfer EA, Mecca A, Martini M, Olshansky B. Implantable defibrillator use for de novo ventricular tachyarrythmias encountered after cardiac surgery. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:951-6.
85. Costeas XF, Schoenfeld MH. Usefulness of electrophysiologic studies for new-onset ventricular tachyarrhythmias shortly after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1993; 72:1291-4.
86. Sheppard RC, Nydegger CC, Kutalek SP, Hessen SE. Comparison of epicardial and endocardial programmed stimulation in patients at risk of ventricular arrhythmias after cardiac surgery. Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16:1822-32.

Pintura de Dean Cornwell mostrando os Drs. Jesse Lazear, James Carroll, Carlos Finlay e o Major Walter Reed investigando a teoria da transmissão de doenças através de mosquitos em Cuba, após a Guerra Hispano-Americana. Wyeth Laboratories, Filadélfia. Extraído de *Medicine: an illustrated history*, 1978, Harry N. Abrams, Inc.

Seção 27

BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA

Editores Setoriais
José Eduardo Krieger
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Introdução

As doenças cardiovasculares representam um dos maiores problemas de saúde pública no mundo todo. De maneira geral, elas são decorrentes da interação pouco conhecida entre características genéticas individuais e inúmeros fatores ambientais. A contribuição dos fatores genéticos e ambientais para cada indivíduo representa um amplo espectro. Existem exemplos de doenças em que o componente genético é tão importante que a modulação dos fatores ambientais é praticamente inexistente, até situações que devem envolver múltiplas alterações genéticas que predispõem o indivíduo de maneira significativa a um determinado fator ambiental. Um exemplo do primeiro caso é a hipercolesterolemia familial, na qual o receptor de LDL se torna funcionalmente inviável pela ocorrência de mutações e as reduções na ingestão de colesterol são pouco eficazes. Há também casos de hipertensão arterial em que, a despeito da existência de fatores genéticos múltiplos, a simples diminuição da ingestão de sal se revela eficaz na redução ou normalização dos níveis pressórios em alguns indivíduos.

Como identificar essas diversas situações? Qual é o risco de um determinado indivíduo vir a desenvolver uma doença cardiovascular, e quando? Se a doença se desenvolver, qual será a sua intensidade e quais órgãos-alvo poderão ser afetados preferencialmente? Qual medicamento será o mais eficaz e com menores efeitos colaterais para aquele indivíduo? Respostas a essas questões exigem conhecimentos a respeito das complexas interações entre fatores genéticos e ambientais que estamos começando a entender. O advento das técnicas de biologia molecular e genômica oferece oportunidades reais para que esses conhecimentos sejam adquiridos.

O êxito desse processo depende da combinação de habilidades que somente pode ser alcançada pela formação de equipes multidisciplinares, institucionais ou não, para identificar e atacar cada um desses problemas de forma competente e de maneira integrada. Essa parece ser a melhor forma de identificar as bases moleculares desses problemas, bem como para aproveitar as oportunidades que venham a resultar em desenvolvimento e aplicação de novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas.

Os capítulos que compõem esta seção do *Tratado de Cardiologia SOCESP* ilustram o dinamismo desse processo e os sucessos e as perspectivas que estão ocorrendo nas diversas áreas da Cardiologia.

José Eduardo Krieger
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
Editores Setoriais

Capítulo 1

Conceitos em Cardiologia Molecular

Alexandre da Costa Pereira
José Xavier-Neto
José Eduardo Krieger

Pontos-chave

- Os genes contribuem para a patogênese de praticamente qualquer anormalidade da fisiologia e comportamento humano, incluindo as doenças do coração e do sistema vascular.
- O gene é a unidade fundamental da informação genética.
- A "memória" de uma molécula de DNA não se estende além da fita atual. Se essa seqüência for alterada (mutada) e essa alteração não for corrigida pela célula, replicações subseqüentes irão reproduzir a mutação.
- As anormalidades citogenéticas, também conhecidas como anormalidades cromossômicas, são responsáveis por muitas condições genéticas diagnosticadas no período perinatal e na infância.

Introdução

Há pouco mais de cinqüenta anos, o manuscrito de duas páginas intitulado "Estrutura molecular dos ácidos nucléicos: uma estrutura para o ácido desoxirribonucléico" foi publicado. Nesse trabalho, James Watson e Francis Crick revelaram de maneira elegante a estrutura do DNA. Watson, Crick e Maurice Wilkins dividiram o Prêmio Nobel em 1962; a quarta colaboradora para o trabalho, Rosalind Franklin, faleceu em 1958.

Biologistas moleculares datam o início da disciplina a partir dessa publicação. Existem outras datas que poderiam ser escolhidas para o nascimento dela: a teoria da seleção natural com Charles Darwin e Alfred Russel Wallace em 1858; a publicação dos experimentos de Gregor Mendel sobre fatores hereditários em ervilhas em 1866; o isolamento da "nucleína" (DNA) de leucócitos presentes em debris de curativos pelo médico suíço Johann Friedrich Miescher em 1869; a descoberta do "princípio transformador", que estabeleceu que o DNA, e não as proteínas, era a fonte de informação genética, por Oswald Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty, em 1944.

Os genes contribuem para a patogênese de praticamente qualquer anormalidade da fisiologia e comportamento humano, incluindo, claro, as doenças do coração e do sistema vascular.

Dessa maneira, como a resposta ao estímulo inicial é expressa (o que podemos definir por fenótipo) e como o paciente sofre e se recupera depende em grande parte de seu genótipo, ou seja, de sua constituição genética. Essa idéia, que pode parecer evidente e à beira do trivial, freqüentemente é negligenciada. Alguns insultos ambientais, como um trauma grave ou envenenamento, são letais a todos, independentemente de seu genótipo. No entanto, enquanto desenvolvimentos em áreas como a farmacogenética e a ecogenética têm definido, melhor e de maneira mais simples, suscetibilidades às doenças humanas, médicos necessitam, cada vez mais, se familiarizar com a importância do genótipo (Figura 1).

Chama-se de genótipo toda carga genética que constitui um indivíduo. Nesse sentido, o genótipo de um indivíduo é a coleção de genes que constitui seu genoma. Cabe inicialmente um conceito de fundamental importância em genética. Apesar de diferentes indivíduos serem constituídos pelo mesmo número de cromossomos e, conseqüentemente, pelo mesmo número de genes, a forma pela qual esse "código" é escrito e lido varia de pessoa para pessoa. É por discretas mudanças na forma como nossa história é escrita, e lida, que se dá grande parte da variabilidade humana.

Outra distinção nem sempre muito bem delimitada refere-se à existente entre etiologia e patogênese. Etiologia e patogênese, embora relacionadas, são conceitualmente distintas. Por exemplo, a causa da anemia falciforme é claramente uma única mutação gênica; a

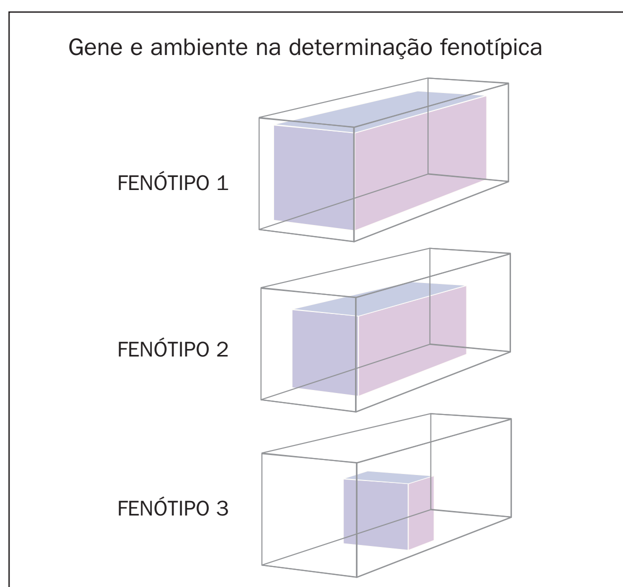


Figura 1. Interação entre componentes genéticos e ambientais define qualquer fenótipo humano. Nas situações em que o genótipo (cubo interno) tem grande importância sobre a determinação do fenótipo (Fenótipo 1), o conhecimento deste pode predizer uma grande quantidade das possibilidades que ele irá assumir em um dado indivíduo (cubo externo). São exemplos dessas situações as doenças monogênicas. Em uma situação diametralmente oposta, existem fenótipos em que a participação do genótipo pouco importa na determinação das possibilidades fenotípicas (Fenótipo 3), como, por exemplo, acidentes automobilísticos. A grande maioria dos fenótipos humanos é determinada pela interação entre genótipo e outras variáveis ambientais (Fenótipo 2). Nessa situação, que é a mais comum, o conhecimento do genótipo pode fornecer importantes informações sobre o fenótipo, como a chance de seu aparecimento, seu prognóstico e até mesmo sua resposta a diferentes medidas.

possibilidade de um paciente homozigoto para essa mutação expressar todas, algumas ou nenhuma das manifestações da doença depende de uma série de outros fatores genéticos e não-genéticos. Da mesma maneira, a causa da pneumonia pneumocócica é igualmente evidente, mas a gravidade e o tempo de resolução da doença dependem da competência imune do paciente (que, por sua vez, depende de fatores genéticos e não-genéticos) tanto quanto do tratamento com um antibiótico.

O genótipo, por conseqüência, pode ser nocivo em pelo menos duas maneiras distintas. Genes mutantes podem alterar de tal forma embriologia e fisiologia que uma anormalidade clínica passa a ocorrer. Se o fenótipo de qualquer mutação em particular depende de um conjunto de fatores, incluindo quais sistemas homeostáticos se encontram disponíveis para modular a ação do defeito, o genótipo tem um papel principal na gênese da doença. Uma segunda possibilidade, nem sempre contemplada, é a de que uma mutação pode facilitar a ação de uma causa extrínseca na produção da doença. Suscetibilidades herdadas são parte da patogênese da doença e uma das razões pelas quais investigamos a história familiar de um paciente. Até recentemente, médicos podiam muito pouco na elucidação de dados inquietantes, como a história de parentes com história de infarto do miocárdio antes dos cinqüenta anos de idade. O prospecto tão almejado de detectar as suscetibilidades herdadas de um paciente e intervir antes que seqüelas clínicas irreversíveis ocorram está se tornando realidade.

Projeto Genoma Humano e variabilidade interindividual

Certamente um dos maiores marcos da biologia se deu há pouco mais de uma década com a decisão do lançamento de um programa com o objetivo de caracterizar, em seu detalhe maior, o conjunto de informações genéticas que constituem um ser humano.

Em meados da década de 1980, com a clonagem dos primeiros genes humanos, doenças potencialmente fatais, como hipercolesterolemia familiar e algumas neoplasias, tiveram seus mecanismos moleculares finalmente elucidados. Um novo paradigma surgia: a identificação de genes causadores de doenças poderia levar a novas modalidades terapêuticas e de cura. Dessa forma, em 1986 foram dados os primeiros passos do Projeto Genoma Humano: iniciou-se o seqüenciamento ordenado do código genético humano.

O livro de instruções – o genoma humano – era incrivelmente maior à época do que qualquer outra seqüência genética já decifrada, e, em 1990, as ferramentas para a realização desse projeto ainda não estavam disponíveis, nem eram conhecidas. O Projeto Genoma Humano objetivou o mapeamento de todos os genes expressos, criar um mapa físico dos segmentos de DNA, compondo um retalho de todo o genoma e, finalmente, seqüenciar todos os aproximadamente três bilhões de nucleotídeos do DNA haplóide humano.

Em 1995, a seqüência genômica da bactéria *Haemophilus influenza* tornou-se a primeira seqüência genômica completa de um organismo vivo a ser publicada. Desde então, cientistas seqüenciaram totalmente os genomas de mais de cem diferentes bactérias e uma série de organismos multicelulares.

Atualmente, o projeto encontra-se quase finalizado e um “rascunho” da seqüência inteira se tornou disponível em 2000. Os inícios e fins de mais de cem mil seqüências expressas, a maioria representando genes, foram identificados de um total de provavelmente trinta mil genes. Mais de dez mil *loci* individuais foram identificados com base no fenótipo que mutações em um único gene produzem.

Desses > 10 mil *loci* que já foram claramente identificados com base em fenótipos anormais ou em um produto normal, 9,1% envolvem o coração. Muitos outros envolvem outras partes do sistema cardiovascular. Milhares de *loci* já foram mapeados para sua região específica no genoma. Muitos desses *loci* causam doenças específicas. Um dos grandes desafios deste momento é tentar entender quais são as relações entre esses genótipos alterados e suas conseqüências clínicas.

***Site* de interesse**

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/education/education.shtml

Portal com grande quantidade de material informativo e recursos educacionais voltados para o entendimento do Projeto Genoma Humano e suas implicações biológicas, médicas, legais e éticas.

Mas como o DNA "guarda" informação?

O gene é a unidade fundamental da informação genética. Cada gene é uma seqüência de DNA na forma de dezenas a milhares de bases nucleotídicas e cercadas em suas fronteiras por regiões regulatórias, também formadas por seqüências de DNA. Essa unidade funcional pode originar uma ou várias proteínas. A informação genética é codificada pela seqüência das bases nucleotídicas ao longo de uma fita de DNA. Dessa maneira, as bases são geralmente consideradas o alfabeto que forma palavras, frases e sentenças do "manual de instruções genéticas". Quando duas fitas de DNA se combinam para formar uma estrutura em dupla hélice, as bases nucleotídicas de uma fita se associam na razão 1:1 com as bases da outra fita. Apenas algumas associações entre os quatro tipos de bases nucleotídicas são permitidas, de maneira que dois conjuntos de pares são formados (A:T, C:G, T:A, G:C). Como conseqüência, cada fita contém, individualmente, a informação necessária para reconstruir sua fita homóloga.

A tradução da informação genética à funcional, na forma de proteína, é um processo com múltiplas etapas, passando por uma cópia funcional de fita simples (o RNA), que é editado para produzir um molde que direciona a síntese da proteína; a proteína é então enovelada até sua forma tridimensional funcional e transportada à sua posição final na célula. Esse processo é controlado em múltiplos locais, desde seqüências-controle que determinam quando o RNA será expresso e em que quantidade a seqüências de aminoácidos nas proteínas que "dizem" à célula para onde essa proteína deve ser transportada.

Como as mutações ocorrem?

A "memória" de uma molécula de DNA não se estende além da fita atual. Se essa seqüência for alterada (mutada) e essa alteração não for corrigida pela célula, replicações subseqüentes irão reproduzir a mutação. As mutações podem ocorrer por meio de uma variedade de mecanismos e variar em escala desde uma alteração em um único nucleotídeo até a perda, duplicação ou rearranjo de um cromossomo inteiro. Algumas substâncias químicas produzem danos ao DNA, que levarão a mutações. Entre essas, estão constituintes do tabaco, alguns corantes e agentes quimioterápicos. Erros na replicação do DNA foram apontados como os responsáveis por mutações descritas em doenças, como a doença de Huntington e as distrofias musculares. Erros durante a recombinação são responsáveis por mutações denominadas translocações, como as que ocorrem em leucemias e outros cânceres. O processo de recombinação normal produz variação genética através da troca de material genético entre cromossomos homólogos. Se a recombinação ocorre entre cromossomos não-homólogos, grandes pedaços desses cromossomos podem ser inapropriadamente rearranjados, resultando em translocações.

O efeito de uma mutação depende tanto da mutação como de sua localização. Uma única mudança de base em um gene que codifica uma enzima ou proteína transportadora poderá torná-la inativa, pela mudança do sítio ativo ou alterando sua estrutura tridimensional. Alternativamente, a mutação pode introduzir um sinal de terminação impróprio, tornando a proteína menor, ou mesmo remover o sinal correto de terminação, tornando-a artificialmente maior. A adição ou deleção de um único nucleotídeo pode levar a uma mudança na fase de leitura, que leva a sérios problemas de interpretação dos segmentos próximos a esse evento, promovendo uma completa alteração da proteína a ser sintetizada. Os efeitos de mutações não ficam restritos a seqüências diretamente envolvidas na codificação de proteínas. Qualquer uma das múltiplas etapas de controle pode ser afetada: uma mutação na região controladora da expressão de um gene (região promotora) pode alterar a quantidade da proteína a ser produzida, ou o momento ou a quantidade de resposta ou não a determinado sinal. Uma mutação em um sítio de edição do RNA (sítio de *splicing*) pode resultar em edição alterada dessa molécula e conseqüente alteração na seqüência final da proteína.

Da mutação à doença

Mutações em genes localizados em um dos 22 pares de autossomos ou em um dos dois cromossomos sexuais produzem fenótipos herdados de acordo com os dois principais princípios de Mendel: alelos segregam e não-alelos se agrupam de acordo com a distância que os separa. A primeira lei refere-se ao fato dos gametas receberem apenas um de dois alelos em um dado *locus*, como resultado da meiose. Dessa maneira, em um ga-

meta produzido, determinado gene será a cópia do gene que o indivíduo gerador do gameta recebeu ou de seu pai ou de sua mãe. A segunda lei descreve os resultados da recombinação, o processo meiótico de rearranjo de DNA entre dois cromossomos de um par (cromossomos homólogos). Se dois *loci* estiverem muito espaçados em um cromossomo, suas chances de serem separados durante a recombinação são de 50%-50% e eles são ditos não-ligados. Na situação contrária, se dois *loci* estão muito perto em um dado cromossomo, a chance de que estes sejam "separados" por um evento de recombinação é inversamente proporcional a essa "distância" que os separa. Quanto mais próximos, maior a chance de não serem "separados", permanecendo ligados (Figura 2).

Anormalidades citogenéticas

As anormalidades citogenéticas, também conhecidas como anormalidades cromossômicas, são responsáveis por muitas condições genéticas diagnosticadas no período perinatal e na infância. Na fase adulta, exceto indivíduos que sobrevivem à infância ou que não tenham o diagnóstico realizado nessa fase, o achado de anormalidades citogenéticas é mais raro. Exceções à regra são anormalidades cromossômicas presentes em algumas doenças relacionadas à reprodução.

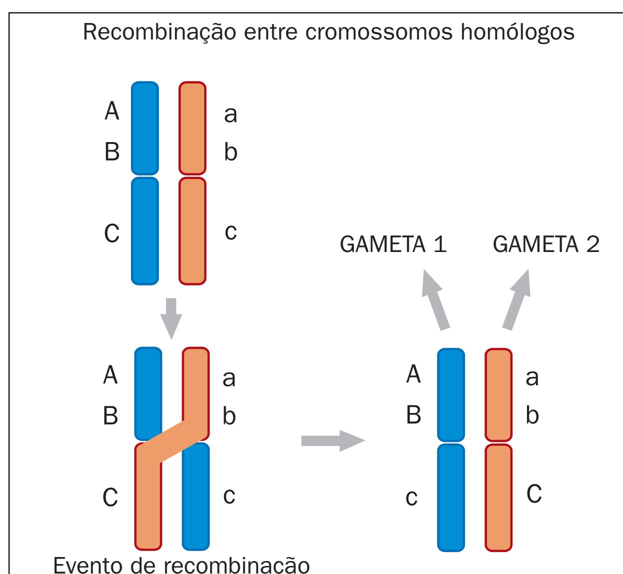


Figura 2. Processo de recombinação meiótica. A, a, B, b, C e c são alelos de 3 diferentes *loci* distribuídos pelo cromossomo representado. As distâncias entre A e B são menores quando comparadas às distâncias entre A e C e entre B e C, o que faz com que seja mais fácil que um evento de recombinação "separe" A e C do que A e B.

É importante notar que anormalidades citogenéticas podem ocorrer tanto em células germinativas como em tecidos somáticos. Quando se busca um diagnóstico genético, geralmente procuramos anormalidades germinativas. A procura por alterações somáticas constitui uma importante ferramenta para o diagnóstico e prognóstico em câncer.

Em cardiologia, as síndromes caracterizadas por alterações citogenéticas cromossômicas mais comumente encontradas são as síndromes de Down (Figura 3), de Edwards e de Turner. De maior relevância diagnóstica para o cardiologista clínico é o diagnóstico de microdeleções cromossômicas, em particular da microdeleção 22q11.2, presente em indivíduos com síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial e em uma série de diferentes más-formações congênitas esporádicas.

Modo de herança

O entendimento do modo de herança de uma doença genética é passo fundamental não apenas para a localização do gene causador do fenótipo, mas também para o próprio diagnóstico e cálculo do risco de recorrência em gerações futuras.

Dominância e recessividade

Os conceitos de herança dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X estão presentes há muitos anos. Esses conceitos relacionados são características do fenótipo, não do gene. Com o aumento de nosso conhecimento sobre os mecanismos de ação dos genes, ficou claro que o antigo paradigma "um gene – uma proteína" não se sustenta para muitas doenças. Por exemplo, diferentes mutações do gene da miosina podem produzir fenótipos

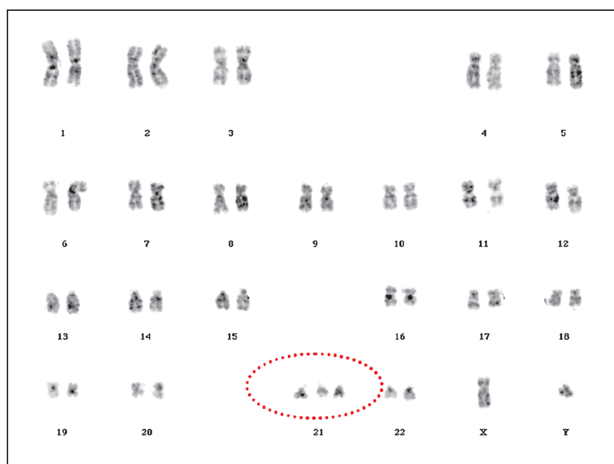


Figura 3. Trissomia do cromossomo 21 – Síndrome de Down.

clínicos muito diferentes, como hipertrofia miocárdica ou morte súbita, o que se verifica também, por exemplo, em genes causadores de cardiopatias congênitas.

Um fenótipo é dito dominante quando o paciente é heterozigoto para uma mutação, isto é, quando ambas, uma cópia do alelo mutante e uma cópia do alelo normal, estão presentes. Isso é válido para genes em ambos os autossomos e no cromossomo X. Um fenótipo é recessivo quando o paciente tem dois alelos mutantes no *locus* que causa a condição. Se os alelos são idênticos, o paciente é homozigoto para aquele *locus*, uma situação geralmente presente ou quando o alelo é idêntico por descendência através de ambos os pais (i. e., os pais tinham um ancestral comum e são consangüíneos) ou quando o alelo mutante é comum na população (p. ex., a mutação mais prevalente causadora de fibrose cística ou a mutação para anemia falciforme). Estudos bioquímicos e de genética molecular em alelos mutantes mostraram que a maioria de fenótipos recessivos é devida a dois alelos mutantes distintos, uma situação denominada duplo heterozigoto, indicativa da variada heterogeneidade de mutações em cada *locus*. Homens têm apenas um cromossomo X e cada *locus* é, assim, hemizigoto. Um *locus* mutante nesse cromossomo é sempre expresso no fenótipo de um homem. Dominância e recessividade para traços ligados ao X se referem à expressão em mulheres heterozigotas ou homozigotas, respectivamente.

O fato de uma doença ser chamada de dominante ou recessiva depende de quão detalhista se é na caracterização do fenótipo, bem como do modo de definição do fenótipo. Por exemplo, hipercolesterolemia familiar é uma doença hereditária relativamente comum em razão dos defeitos no receptor de LDL (RLDL). A grande maioria de pacientes é heterozigota para um alelo mutado no *locus* do RLDL, no cromossomo 19, e a doença é herdada como um traço mendeliano dominante. No entanto, se um homem e uma mulher, cada um heterozigoto para uma mutação no RLDL, gerarem uma criança, ela tem uma chance de 25% de herdar ambos os alelos mutados e, dessa forma, ser ou hemizigota ou duplo heterozigota para o RLDL. Tal criança tem uma forma de hipercolesterolemia familiar muito mais grave, que é herdada como traço mendeliano recessivo. Da mesma maneira, homozigose para a mutação da hemoglobina responsável pelo traço falciforme, no *locus* da β-globina no cromossomo 11, produz a anemia falciforme, doença autossômica recessiva. Ainda, heterozigose para a mesma mutação raramente produz doença, mas produz falcização de eritrócitos se estes são examinados sob condições de baixa tensão de oxigênio. Este último fenótipo é transmitido de forma autossômica dominante.

Herança autossômica recessiva

Quase todas as deficiências de atividade enzimática – os clássicos erros inatos do metabolismo, primeiramente descritos por Archibald Garrod em 1903 – causam fenótipos recessivos. A maioria dos sistemas homeostáticos, o que inclui todas as vias metabólicas, tem flexibilidade suficiente para funcionar bem se um dos estágios enzimáticos funcionar à eficiência subnormal, o que ocorreria em caso de heterozigose para uma mutação em um gene estrutural de uma enzima. No entanto, esses sistemas não podem tolerar dois alelos mutantes, pois causariam uma redução na atividade enzimática em uma pequena porcentagem ou menos do que a atividade normal.

Herança autossômica dominante

São herdadas como traços dominantes poucas deficiências enzimáticas, mas uma série de doenças do desenvolvimento e da estrutura. As razões para isso são várias. Uma possibilidade é que a homeostase, durante o desenvolvimento, tenha um repertório limitado de respostas ao estresse; e quando uma macromolécula estrutural ou regulatória é reduzida a apenas metade da quantidade normal, o sistema não pode compensar a perda, um defeito conhecido por haploinsuficiência. Uma outra possibilidade, ilustrada por mutações nas moléculas de procolágeno, refere-se a produtos gênicos que precisam interagir antes de se tornarem funcionais. Uma proteína aberrante combinada com outra normal resultará em um multímero defeituoso, e o efeito de ser heterozigoto para uma mutação é então magnificado – um efeito conhecido por dominante negativo.

A maioria dos traços dominantes em humanos é incompleta, no sentido de que o heterozigoto é menos intensamente afetado que o homozigoto. Defeitos no RLDL são ilustrativos, o heterozigoto tem o tipo clássico de hiperlipidemia IIa, já o homozigoto tem uma forma quantitativamente bem pior da mesma doença. Provavelmente, a homozigose, para a maioria dos alelos que causam doenças dominantes, é incompatível com a vida.

Herança ligada ao X

Enquanto virtualmente todas as doenças causadas por mutações no cromossomo X são mais graves em homens hemizigotos, mulheres heterozigotas para as mesmas mutações apresentam geralmente algumas manifestações, embora menos graves e com uma idade de início mais avançada. Por exemplo, a maioria das mulheres carreadoras da deficiência de α–galactosidase A (doença de Fabry) eventualmente desenvolvem doença cerebrovascular ou insuficiência renal por causa do acúmulo de esfingolípides.

Herança mitocondrial

A geração de energia através da fosforilação oxidativa ocorre na mitocôndria, localizada, por sua vez, no

citoplasma da maioria dos tipos celulares. Um grande número de mitocôndrias, cada qual contendo um único cromossomo, existe em cada célula. Algumas das enzimas da fosforilação oxidativa são codificadas por genes localizados nos cromossomos nucleares e suas proteínas transportadas para as mitocôndrias; o resto das proteínas é codificado por genes no cromossomo mitocondrial. Assim, defeitos genéticos da fosforilação oxidativa podem ser decorrentes de mutações em genes localizados nos autossomos ou no cromossomo X, e as doenças resultantes de alterações nesses genes se comportam como herança mendeliana recessiva, ou a mutações nos genes do cromossomo mitocondrial; nesse caso, as doenças resultantes não irão se comportar como traços mendelianos. As diferenças são explicadas por eventos na concepção. O espermatócito não contribui virtualmente com nenhuma mitocôndria para o zigoto, e o total de mitocôndrias presente no feto é derivado das mitocôndrias já existentes no citoplasma do oócito. Dessa maneira, fenótipos decorrentes de mutações no cromossomo mitocondrial se caracterizam por herança materna.

Mosaicismo

Mutações em células germinativas podem não estar presentes em todos os tecidos do organismo. Ocasionalmente, uma mutação pode ocorrer muito cedo no processo de embriogênese e somente estar presente nos tecidos derivados dessa célula mutante fundadora. Essa condição, conhecida como mosaicismo, pode produzir um membro ou órgão afetado pela doença genética, enquanto o resto do corpo não é afetado. Mosaicismo também pode explicar as raras situações nas quais gêmeos monozigóticos são discordantes para uma condição geneticamente determinada.

Encontrando genes que causam doenças genéticas

Quando estudamos uma doença que segue os padrões de herança genética descritos por Mendel, dizemos que essa doença é mendeliana quanto à sua herança genética. Ainda, denominamos doenças monogênicas aquelas que são causadas por apenas um gene mutante. As doenças mendelianas, por serem monogênicas, podem ter seu padrão de herança definido pela análise do heredograma de famílias afetadas por ela, ou pelo estudo de várias famílias em estudos de segregação. Uma vez definido o tipo de herança genética (autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X), o pesquisador pode se utilizar de métodos de pesquisa mais específicos na busca do gene causador dessa doença.

Pleiotropismo

A maioria de alelos mutantes tem efeito em mais de um órgão ou sistema, e um fenótipo mendeliano freqüentemente manifesta uma série de variadas manifestações. Por exemplo, a síndrome de Marfan é definida por anormalidades no olho, no esqueleto, na pele, no coração e na aorta; e, até o reconhecimento de um defeito nas microfibrilas extracelulares, os achados não puderam ser ligados tanto etiológica quanto patogeneticamente.

Variabilidade

Os efeitos de um mesmo alelo mutante no fenótipo podem ser diferentes entre pessoas heterozigotas (para traços dominantes), homozigotas (para traços recessivos) ou hemizigotas (para traços ligados ao X) para esse alelo. Variabilidade pode ser descrita em termos da freqüência de uma manifestação pleiotrópica em particular entre pacientes com a mutação, a gravidade do fenótipo ou a idade de início das manifestações. Se uma pessoa tem o alelo mutante mas não demonstra nenhuma alteração fenotípica, o traço é então denominado não-penetrante. O fato de um fenótipo clínico ser denominado não-penetrante depende, em grande parte, da sensibilidade das técnicas utilizadas para a sua detecção. Por exemplo, duas décadas atrás, baseado apenas no exame clínico, considerava-se que apenas metade das pessoas com síndrome de Marfan possuíam anormalidades cardiovasculares; a utilização do ecocardiograma revela, atualmente, dilatação de aorta em mais de 90% desses pacientes. O termo penetrância incompleta não deve ser utilizado ao se referir a indivíduos, mas sim significando que a prevalência de determinado fenótipo é < 100% das pessoas sabidamente portadoras de uma mutação. A síndrome de Holt-Oram é um exemplo instrutivo. Nessa síndrome autossômica dominante de anomalias de membro superior e cardiopatia congênita, pacientes de uma mesma família podem ter apenas anormalidades nos braços, apenas uma má-formação cardíaca congênita, ou ambos. Além disso, a gravidade de acometimento varia de maneira importante, desde uma anormalidade de fixação do polegar até a quase total ausência de um braço. O componente cardíaco da síndrome tem penetrância incompleta, uma vez que apenas 50% dos pacientes apresentam essa característica. No entanto, em um indivíduo com um alelo causador de Holt-Oram, o coração é estruturalmente normal ou não.

Uma série de fatores genéticos e ambientais pode afetar a expressão de um gene, e geralmente é impossível determinar quais desses fatores são mais importantes em determinado paciente ou doença em particular. No entanto, o conceito um tanto quanto difuso de expressivida-

de variável enfatiza que fenótipos definidos por um único gene são, até certo ponto, realmente "multifatoriais".

Heterogeneidade genética

Fenótipos semelhantes ou mesmo idênticos podem ser decorrentes de mutações fundamentalmente distintas, um fenômeno denominado heterogeneidade genética. Por exemplo, síndrome de Marfan e homocistinúria foram, durante muito tempo, consideradas a mesma doença, a despeito do que, em retrospecto, parece haver uma diferença óbvia em relação ao padrão de herança e à inteligência de indivíduos afetados. Como no caso dessas duas doenças, as causas podem se situar em dois genes diferentes, para os quais os produtos são funcionalmente distintos. A cardiomiopatia hipertrófica exemplifica a situação inversa, na qual mutações em genes diferentes levam ao mesmo fenótipo final, uma vez que suas respectivas proteínas interagem para o correto funcionamento do sarcômero.

Heterogeneidade genética é um conceito difuso no que tange análises no nível intragênico; virtualmente todas as doenças causadas por um único gene são causadas por uma série variada de mutações diferentes dentro de um mesmo *locus*.

Por que solicitar um teste molecular?

Uma das primeiras perguntas, e talvez a mais relevante, não é qual teste solicitar ou se existe um teste para um paciente em particular. A primeira pergunta a ser respondida é "por que solicitar determinado teste molecular?"

Poderíamos delimitar três diferentes situações, não totalmente excludentes, que justificam o porquê da solicitação de determinado exame molecular: 1) para a definição de um diagnóstico; 2) para a realização de aconselhamento familiar; 3) com o objetivo de promover uma definição prognóstica mais adequada ou fornecer informações sobre qual é a melhor opção terapêutica.

A delimitação de em qual desses diferentes planos de atuação o resultado desse teste se encaixa deve ser realizada antes da solicitação dele, e sua *performance* deve ser discutida e interpretada como função de sua disponibilidade, relevância e dos próprios desejos do paciente (Figura 4).

Utilizando testes moleculares na prática clínica

Em um primeiro momento, talvez o desejo inicial da maioria das solicitações de um teste molecular seja obter uma definição diagnóstica para um caso. Avanços na identificação de uma série de genes responsáveis por diversas doenças tornaram isso uma possibilidade real nas últimas décadas. Atualmente, a solicitação de testes moleculares faz parte de uma série de algoritmos diagnósticos e já tem seu lugar definido na prática clínica.

Em cardiologia, assim como em outras especialidades médicas, esse cenário não é diferente. Um número cada vez maior de doenças do sistema cardiovascular tem seus genes causadores já identificados, e essa informação pode ser utilizada na definição de um diagnóstico específico (Tabela I). Como discutido anteriormente, uma série de problemas inerentes à utilização desses testes para tal fim surge com o maior conhecimento sobre a fisiopatologia dessas doenças e com o aprendizado advindo da utilização, ainda muito recente, dessas novas ferramentas diagnósticas. São exemplos desses problemas a heterogeneidade genética e clínica dessas doenças, o que limita a determinação dos valores preditivo positivo e negativo para a maioria desses testes.

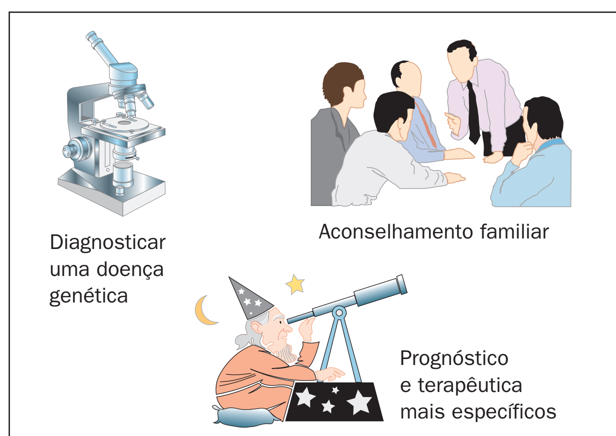


Figura 4. Por que solicitar um teste genético.

Tabela I. Algumas doenças genéticas em cardiologia com defeito molecular já caracterizado

- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Ehrler Danlos
- Síndrome de Alagille
- Cardiomiopatia hipertrófica familiar
- Síndrome de QT longo
- Síndrome de Liddle
- Síndrome de Holt Oram
- Hipercolesterolemia familiar
- Doença de Tangier
- CIA familiar
- Estenose aórtica
- Supravalvar familiar
- Hemocromatose

Doenças complexas e fatores de risco genéticos

Até o presente momento, nosso paradigma foi a demonstração de que alterações genéticas pontuais podem causar doenças humanas no sistema cardiovascular. No entanto, as doenças descritas constituem uma pequena parte das doenças que acometem o sistema cardiovascular. Doenças como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença coronária, diabete, obesidade e outras são muito mais freqüentes. Consideradas doenças complexas, são explicadas, parcialmente, pela interação de diversos genes reguladores relacionados a diferentes sistemas fisiológicos de regulação e às interações deles com fatores ambientais, como a alimentação, o tabagismo, as medicações e outros. São justamente as doenças complexas que mais prejuízos sociais e econômicos trazem para a sociedade.

A importância dessas diferentes doenças tem despertado, há décadas, intensos esforços para caracterizar indicadores capazes de predizer o desenvolvimento ou um pior prognóstico dessas doenças. Obesidade, dislipidemias, tabagismo e hipertensão, como variáveis preditoras de risco cardiovascular, são todos exemplos desse paradigma da medicina e saúde pública atual. Em que pese o papel determinante desses fatores de risco clássicos, a busca por marcadores mais específicos tem sido uma constante na literatura médica.

Fica claro, no entanto, que o comportamento dessas doenças não segue as leis de Mendel. Ora, como então aplicar as metodologias disponíveis para encontrar os genes que causam essas doenças?

Nesse sentido, uma grande revolução na abordagem e no entendimento das doenças complexas como problema biológico ocorreu ao longo das últimas décadas. Baseada fundamentalmente na síntese da biologia molecular e da genética, por um lado, com grandes estudos clínicos e epidemiológicos, de outro, começamos a entender um pouco mais o papel de diferentes personagens no desenvolvimento dessas doenças. Tabagismo, dieta e infecções, em conjunto com a bagagem genética de determinado indivíduo, são atualmente utilizados na explicação desse processo.

Coloca-se, contudo, um aspecto determinante para o entendimento desse tipo de abordagem. Como explicar variações genéticas individuais se todos os indivíduos têm os mesmos genes? Como "culpar" o gene da insulina, do receptor de LDL ou da enzima conversora de angiotensina I pelo desenvolvimento dessas doenças? Afinal, não estão esses genes presentes em todas as células nucleadas humanas?

Parte da resposta a essas questões reside no fato de que, apesar de todas as células nucleadas humanas possuírem duas cópias de cada cromossomo autossômico e uma ou duas cópias dos cromossomos sexuais, totalizando, assim, todos os genes humanos, nossos cromossomos não são exatamente iguais.

Cada cromossomo humano é constituído por um número muito grande de bases nucleotídicas. Durante a divisão celular, o processo de "cópia" cromossômica, apesar de bastante fidedigno, não é completamente destituído de erros. Dessa maneira, pequenas alterações são acrescentadas de forma aleatória a cada processo de divisão celular. Grandes erros podem tornar a nova célula inviável, no entanto pequenos erros jamais poderão ser notados. Fortuitamente, poderão ocorrer pequenas alterações em regiões codificantes para determinado gene. Se essas alterações não modificarem a estrutura protéica de forma importante (por exemplo, troca por um aminoácido semelhante estrutural ou funcionalmente), as funções dessa proteína poderão estar levemente alteradas, mas ainda compatíveis com a sobrevivência da célula. O acúmulo dessas pequenas variações através de muitas gerações poderia explicar variações interindividuais importantes em sistemas fisiológicos, ainda que todos os indivíduos, salvo raras exceções, possuam cópias de todos os genes do genoma humano.

Postula-se, assim, que a caracterização dessas variantes, na forma de marcadores moleculares, poderia ser utilizada na determinação do perfil de risco de um dado indivíduo em determinada população. Por essa lógica, um indivíduo que, em seu genoma, contivesse uma série de alterações genéticas codificantes para proteínas com função discretamente alterada, teria um risco aumentado, ou maior proteção, para o desenvolvimento de determinada doença.

Apesar da aparente complexidade do problema e da atual ausência de marcadores moleculares capazes de predizer risco para essas doenças, um grande esforço e esperança existem quanto à perspectiva de utilização de informações advindas do Projeto Genoma Humano com aplicação à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento das doenças complexas.

Uma série desses "marcadores de risco molecular" já foi proposta e testada quanto à sua capacidade de predizer risco ou resposta a determinado tratamento. Tais marcadores moleculares são, como já descrito, variantes gênicas que codificam (traduzem) proteínas com atividade ligeiramente diferente da verificada no gene dito normal.

Conceitua-se toda variante gênica que tem freqüência populacional $> 1\%$ como um polimorfismo gênico. Polimorfismos gênicos não são novidade na medicina. Desde há muito se identificam polimorfismos nos grupos sangüíneos ou em proteínas do metabolismo secundário, por exemplo. Ainda, a existência de variação gênica entre diferentes pessoas ou populações é, em si, a essência da variabilidade humana e, por que não dizer, de todos os seres vivos.

Esse novo cenário irá representar um novo paradigma para a medicina. Apesar do crescente aumento do uso de tecnologias de imagem e intervenção cada vez mais avançadas, ainda combatemos, na maior par-

te das vezes, as conseqüências de um processo já instalado. Ainda, raramente, se sabe qual o defeito, ou desbalanço, molecular gerador do problema. Dessa forma, nosso arsenal terapêutico não é individualizado e, conseqüentemente, torna-se menos eficiente. Com a identificação de fatores de suscetibilidade genéticos, seremos capazes de desenhar melhor um plano terapêutico para pacientes com a doença já instalada, introduzindo de maneira prática o conceito de farmacogenética, ou a utilização mais específica e individualizada de medicamentos. Além disso, poderemos, pela determinação de um perfil de risco mais específico, propor medidas de prevenção primária mais eficazes e custo-efetivas.

Muitos trabalhos com esse objetivo vêm sendo realizados nos últimos anos. O uso dos desenhos de análise associativa tem proporcionado um grande avanço nesse sentido, e uma série de marcadores moleculares de risco já foi proposta. Ainda assim, pouco se avançou no conhecimento desses marcadores e de suas aplicações clínicas. Em razão do pequeno risco relativo que eles adicionam ao quadro geral, seu estudo se torna tecnicamente difícil e a determinação de seu uso clínico dificilmente avaliável. Atualmente, nenhum dos marcadores de risco moleculares propostos para doença cardiovascular, excetuando-se aqueles ligados ao desenvolvimento de doenças monogênicas, tem uso clínico comprovado.

Cabe, por fim, uma breve discussão sobre a terminologia genética utilizada. A recente revolução na biologia molecular e o aumento do entendimento de processos fundamentais em biologia levaram ao equacionamento de conceitos advindos da genética clássica com fenômenos moleculares recentemente descritos, que parecem explicar tais conceitos, pelo menos em algumas situações. Ao mesmo tempo, esse processo levou a certa confusão e inconsistência da terminologia utilizada, uma vez que a equivalência em significado dos termos geralmente não é completa. Muitos termos cunhados por geneticistas clássicos têm significados mais gerais do que os utilizados atualmente.

O termo polimorfismo deriva do grego *poly* (muitas) e *morphe* (forma), devendo assim se referir a algo que exista em duas ou mais formas distintas, em nosso caso um *locus* que tenha dois ou mais alelos na população. Historicamente, o termo polimorfismo tem sido definido como um *locus* que tenha pelo menos dois alelos com freqüência maior que 1% na população. No entanto, esse tipo de restrição não parece ser particularmente útil, uma vez que muitos *loci* que predispõem a doenças não seriam considerados polimórficos por essa definição, e muitas variantes gênicas analisadas como variantes genéticas não seriam tecnicamente polimorfismos. Ainda, um determinado sítio que é considerado um polimorfismo, ao ser estudado em uma população, pode não se qualificar para tal quando estudado em outra população, e um *locus* que tenha duzentos alelos igualmente freqüentes não seria nunca considerado um polimorfismo, a despeito do fato de que a maioria dos indivíduos iria apresentar dois diferentes alelos em seus dois cromossomos nesse *locus*. Parece, então, mais apropriado chamar de polimorfismo qualquer entidade com dois ou mais alelos, independentemente de suas freqüências.

Curiosamente, um outro uso vernacular da palavra surge quando se questiona a participação funcional de determinada variante gênica: é um polimorfismo ou mutação? O uso da palavra polimorfismo, nessa situação, tenta indicar um alelo fenotipicamente silencioso e mutação, um alelo causador de doença. A palavra mutação deriva do latim *mutatio* (mudança) e refere-se ao processo pelo qual uma seqüência de DNA pode ser alterada. Apesar de tais alterações levarem à criação de novos alelos, parece inadequado o uso da palavra mutação para a qualificação de seus efeitos fenotípicos. Também deveríamos evitar o uso da palavra polimorfismo quando na verdade estamos nos referindo a um alelo. Dessa maneira, parece mais adequado, em vez da dicotômica divisão polimorfismo *versus* mutação, o uso dos termos alelo silencioso, ou neutro, *versus* alelo causador da, ou que predispõe à, doença (ou fenótipo).

Resumo

A última grande mudança de paradigma na teoria e prática da medicina foi a teoria da doença causada por germes no século XIX. Seus benefícios não podem ser mais enfatizados do que a constatação do salto na expectativa média de vida das populações humanas desde então: há aproximadamente um século e meio, a expectativa de vida em Liverpool, no coração da Revolução Industrial, era de 25 anos. A maior parte da mortalidade era causada por infecções, e grande parte desse progresso pode ser atribuído a medidas de saúde pública, que foram baseadas em observações empíricas da transmissibilidade das doenças, assim como do desenvolvimento de antibióticos e vacinações pelo uso de ferramentas advindas do método científico.

A medicina molecular propõe uma nova mudança no paradigma: a predição do risco de doença no indivíduo, ou como uma alta probabilidade no caso das doenças mendelianas ou em termos de um aumento de suscetibilidade no caso das doenças complexas. Existe esperança de que a medicina molecular, corretamente aplicada, possa fazer a medicina preventiva mais poderosa e tratamentos mais específicos para o indivíduo, permitindo que tanto diagnóstico quanto tratamento sejam direcionados individualmente.

Quais são os objetivos do estudo genético de indivíduos? Existe um grande interesse da comu-

nidade médica, e também muita preocupação da imprensa leiga, sobre os potenciais benefícios e malefícios do rastreamento genético, da terapia gênica e até mesmo da possibilidade de clonagem de indivíduos. A utilização atual de testes genéticos em doenças cardíacas se encontra ainda em seus primórdios, sendo importante para as ocasiões em que se suspeita de doença monogênica como as aqui exemplificadas. Eles têm seu uso expandido para situações de rastreamento familiar e aconselhamento genético. A determinação de marcadores de suscetibilidade será cada vez mais explorada em estudos clínicos e seus usos serão mais bem definidos.

Ainda assim, parece cada vez mais provável que, durante a próxima década, mudanças importantes ocorrerão na forma como avaliamos e tratamos nossos pacientes. Em particular, cardiologistas e clínicos gerais terão a oportunidade de utilizar uma série de novos testes para predizer o aparecimento futuro de eventos cardiovasculares em pacientes ainda livres de doença. Poderão ter o poder de explorar qual a melhor modalidade terapêutica para determinado paciente baseado em sua constituição genética. E serão capazes de orientar, de forma mais específica, medidas de prevenção para familiares de pessoas já afetadas pela doença. Deve-se entender que o diagnóstico molecular, especialmente em indivíduos assintomáticos, não significa doença e sim um risco aumentado do desenvolvimento desta. Implicações éticas existem e não devem ser subestimadas. Pacientes devem ser orientados sobre as prováveis implicações de tais testes não apenas após a realização deles, mas principalmente antes disso.

A utilização dessas novas ferramentas não deve ser entendida como evento isolado, mas sim como parte de um processo diagnóstico que abranja não apenas o cardiologista, mas também geneticistas, o laboratório clínico e outros profissionais envolvidos no cuidado de pacientes e familiares.

Bibliografia

1. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, Vincent M, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome, and Marfan syndrome. Circulation 1998; 98:1460.
2. Pereira AC, Schettert IT, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population. Clin Chim Acta 2004; 340: 99-105.
3. Pereira AC, Mota GF, et al. Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes. Hypertension 2003; 41: 25-30.
4. Pereira AC, Cuoco MA, Mota GF, Silva FF da, Freitas HF, Bocchi EA, et al. Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy. Am J Cardiol 2001; 88:388-91.
5. Singh R, Pislaru SV, Simari RD. ABCs of molecular cardiology and the impact of the Human Genome Project on clinical cardiology. Cardiol Rev 2002; 10:24-33.
6. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. JAMA 2001; 285:540-4.

Capítulo 2

Bases Embriológicas e Genéticas das Doenças Cardíacas Congênitas

José Xavier-Neto
Allysson Coelho Sampaio
Ana Paula Azambuja

Pontos-chave

- As doenças cardíacas congênitas (DCC) constituem o grupo mais freqüente de doenças congênitas em humanos, com uma incidência de aproximadamente dez a cada mil nascimentos.
- O desenvolvimento anatômico do coração é o resultado da integração de eventos morfogênicos contínuos. É importante compartimentalizar os processos do desenvolvimento para obter generalizações úteis nas interpretações dos distúrbios cardíacos com os quais nos defrontamos na prática clínica.
- A embriogênese cardíaca pode ser dividida entre eventos precoces e tardios. Os distúrbios dos eventos precoces são tão graves que levam à morte do embrião. Já os tardios, embora graves, não se traduzem em ameaça à vida intra-uterina, manifestando-se somente na transição para a vida extra-uterina, constituindo assim o grupo de doenças conhecidas como DCC.
- O conhecimento atual de marcadores genéticos e o mapeamento do genoma humano contribuem para se identificarem os genes responsáveis por diversas doenças congênitas.
- A insuficiência alélica constitui causa importante de DCC. Deve sempre ser considerada nos casos de DCC com tendência familiar.

BASES EMBRIOLÓGICAS

Introdução

As más-formações cardíacas constituem o grupo mais freqüente de doenças congênitas em humanos, com incidência de aproximadamente dez a cada mil nascimentos.[1] Essa elevada incidência representa um custo significativo à sociedade em razão da necessidade de tratamento cirúrgico precoce e supervisão intensiva que acompanha essas doenças.

Nos primeiros dois terços do século XX, o tratamento das doenças cardíacas congênitas (DCC) avançou muito, acompanhando o desenvolvimento da especialidade cirúrgica. Nesse período, contudo, o entendimento dos mecanismos de embriogênese cardíaca não seguiu o mesmo ritmo, o que certamente restringiu a nossa capacidade de atuação na correção cirúrgica e no aconselhamento genético nos poucos casos em que ele era possível.

Nos últimos quinze anos, no entanto, a utilização das técnicas moleculares e genéticas promoveu uma revolução no estudo da embriogênese em geral e na embriogênese do músculo cardíaco em particular. Em um tempo surpreendentemente curto, foram identificadas várias famílias de genes envolvidas na embriogênese cardíaca, e os seus papéis específicos no desenvolvimento do coração foram determinados em modelos animais.

O sucesso da investigação do desenvolvimento cardíaco tem as suas raízes no uso disseminado de diferentes modelos, como moscas, peixes, sapos, salamandras, codornas, galinhas e camundongos. Ao tomar partido das vantagens intrínsecas de cada modelo, como facilidade de visualização no embrião em peixes, genética em moscas e peixes, facilidade de manipulação do embrião em anfíbios e aves, além da capacidade de eliminar genes específicos em camundongos, vários grupos de investigadores identificaram famílias de genes que se associam em cascatas para construir um coração a partir de poucas células precursoras.

Outro fator preponderante na evolução do conhecimento sobre a embriogênese cardíaca foi o grande desenvolvimento de nossa habilidade de identificar genes responsáveis por doenças genéticas em humanos. Essa capacidade, derivada da incorporação das técnicas moleculares em estudos genéticos, permitiu a identificação dos genes causadores de doença congênita sem que ti-

véssemos, necessariamente, qualquer idéia sobre os processos fisiopatológicos subjacentes. Isso só foi possível em virtude do acúmulo, nos últimos anos, de uma ampla série de marcadores genéticos distribuídos por meio do genoma humano.

O uso de técnicas comuns acabou removendo barreiras tradicionais entre a investigação básica em embriogênese cardíaca e a abordagem genética em cardiopatias congênitas. Atualmente, ambas as áreas se comunicam com base em uma linguagem comum, a molecular, e há fluxo de informações nas duas direções. Portanto, estudos com modelos animais realizados de forma rotineira identificam genes de desenvolvimento cardíaco que são candidatos a causar doenças cardíacas em humanos (Nkx2.5; Gata-4; Tbx-1), enquanto estudos em famílias humanas identificam genes associados a DCC que abrem novas perspectivas para a compreensão dos processos de desenvolvimento cardíaco em vertebrados (TBX-5 na síndrome de Holt Oram; SHP na síndrome de Noonan; JAGGED na síndrome de Allagile; ZIC3 na heterotaxia familiar ligada ao X).

Os objetivos deste capítulo são: discutir os pontos-chave do desenvolvimento cardíaco e abordar a sua conexão com os defeitos anatômicos e funcionais que caracterizam a DCC; discutir os métodos utilizados na atualidade para a identificação de genes causadores de DCC em humanos; esclarecer como o sucesso na utilização desses métodos revolucionou a nossa visão da etiopatogênese da DCC; apontar as grandes limitações ainda existentes em nossa visão da etiopatogênese das DCC; e sugerir novas direções para a pesquisa em DCC.

Uma breve sinopse da embriogênese cardíaca

O desenvolvimento anatômico do coração é o resultado da integração de eventos morfogênicos contínuos que, para facilidade didática, são apresentados de forma discreta. Embora as divisões conceituais sejam arbitrárias, é importante compartimentalizar os processos de desenvolvimento para obter generalizações úteis na interpretação dos distúrbios cardíacos com os quais nos defrontamos na prática clínica. Desse modo, podemos dividir a embriogênese do coração em eventos precoces e tardios.

Os eventos precoces compreendem a origem do tecido cardíaco, a sua partição entre miocárdio e endocárdio, a formação do crescente cardíaco, a partição do tecido cardíaco entre as suas câmaras (orientação ao longo do eixo AP), a decisão sobre a localização do coração do lado esquerdo do tórax (orientação ao longo do eixo direita-esquerda), a fusão dos primórdios cardíacos, a criação de um tubo cardíaco contrátil, a formação dos coxins endocárdicos (atrioventriculares e do conotronco), o dobramento do coração, a formação do epicárdio, o espessamento da parede miocárdica e a gênese da circulação coronária.

Os eventos tardios compreendem o alinhamento dos coxins AV e do conotronco (convergência do influxo e efluxo cardíaco e encaixamento em cunha do conotronco), septação do átrio comum, septação do ventrículo comum, origem do sistema de condução, valvulogênese, migração das células da crista neural e, por fim, septação do tronco arterial entre aorta e artérias pulmonares. Essa divisão é importante para a compreensão dos tipos de más-formações apresentadas durante as diversas fases da vida intra-uterina e perinatal. Assim, os distúrbios dos eventos precoces são tão graves que, quase invariavelmente, são acompanhados de morte do embrião e só raramente são observados como causa de cardiopatias congênitas. Entretanto, os distúrbios nos eventos tardios, embora graves, com freqüência não significam ameaça imediata à sobrevida do embrião ou do feto no ambiente intra-uterino. Portanto, esses defeitos só irão se manifestar durante ou após a drástica transição para a vida extra-uterina, constituindo assim o grupo de doenças referido como cardiopatias congênitas.

Esquema geral

O desenvolvimento cardíaco pode ser compreendido de forma simplificada como uma interação entre produtos dos genes de seis grandes categorias: genes sinalizadores, genes receptores, genes de transdução intracelular de sinais, genes reguladores do fenótipo cardíaco (fatores de transcrição), genes estruturais e genes de matriz extracelular.

Em resumo, pode-se compreender o desenvolvimento cardíaco como um processo hierárquico mediado pela interação dos produtos dos genes supracitados. Os genes sinalizadores e receptores definem no embrião precoce a região com potencial para desenvolvimento do coração e se encarregam de ativar os fatores de transcrição responsáveis pelo projeto cardíaco. Os fatores de transcrição, por sua vez, estabelecem uma complexa rede de relações entre si e definem os genes estruturais e de matriz extracelular que devem ser ativados para a diferenciação das células cardíacas.

Os genes sinalizadores (BMP, TGF, FGF, Wnt, Notch e outros) codificam proteínas ou peptídeos que atuam de forma direta como sinais extracelulares ou sintetizam substâncias sinalizadoras como o ácido retinóico (AR), conectando diversos tipos celulares por meio de receptores localizados na membrana ou no núcleo, como BMPR/ALK, TGFR, FGFR, FRIZZLED, RAR, RXR, Delta e Jagged. Esses genes são comumente muito ativos no início do desenvolvimento, quando dividem os embriões em regiões com alto ou baixo potencial para formação de tecido cardíaco.[104]

O tecido cardíaco é formado na região anterior do embrião, onde assume a forma de um crescente invertido. Esse crescente é definido pela sobreposição do mesoderma ao endoderma anterior em uma região que

é rica em BMP, em inibidores de Wnt, em FGF-8, mas pobre em Wnt.[78,104] Assim, um conjunto específico de genes sinalizadores e receptores seleciona um grupo de fatores de transcrição apropriado para o início da formação do coração.

Os genes de fatores de transcrição (NKX-2.5, GATA-4, TBX-5, IRX-4, MEF2-C, MYOCARDIN, HAND1, HAND2, SRF, MESP1/2) codificam proteínas de diversas famílias especializadas em regular a expressão de vários outros genes, incluindo os próprios genes sinalizadores, reguladores e estruturais.[15] Os fatores de transcrição cardíacos são expressos de modo precoce durante o desenvolvimento do coração, muito antes da diferenciação muscular, mas, com freqüência, a sua expressão persiste durante todo o desenvolvimento intrauterino quando exercem papel importante na formação das subestruturas cardíacas como septos, coxins, valvas e circulação coronária. Em fases pós-natais, os fatores de transcrição continuam a atuar em processos de maturação cardíaca, e genes como GATA-4 e MEF2-C ainda participam de respostas adaptativas em corações maduros como a hipertrofia cardíaca.[23,66]

Para formar uma célula cardíaca é necessária a atuação coordenada dos fatores de transcrição. Do ponto de vista operacional isso implica em uma elaborada cadeia de relações estimulatórias e inibitórias entre essas proteínas. Uma outra importante característica da atuação dos fatores de transcrição cardíacos é a sua atuação combinada, comprovada pela interação física entre duas ou mais dessas proteínas (Nkx2.5 + GATA-4, Nkx2.5 + SRF, Tbx-5 + Gata-4, Gata-4 + Fog-2).[21,35] Essas características implicam em grande complexidade e interdependência entre esses genes, o que torna difícil a interpretação e a previsão dos fenótipos advindos de mutações individuais. Os fatores de transcrição cardíacos são, portanto, proteínas regulatórias com importância em múltiplos processos da embriogenia cardíaca.

Os genes estruturais são aqueles envolvidos na formação do sarcômero (miosinas, actinas, tropomiosinas, troponinas, titinas, actininas, tropomodulinas) e dos canais iônicos que caracterizam as fibras cardíacas. Em geral, esses genes iniciam a sua expressão em fases mais tardias do desenvolvimento cardíaco em resposta a combinações de fatores de transcrição. A organização arquitetônica dos produtos protéicos destes genes irá produzir o fenótipo muscular estriado cardíaco.

Os genes que codificam proteínas da matriz extracelular cardíaca (fibronectina, versican, perlecan, hialuronato, flectina) também atuam de forma determinante nos processos de migração celular e diferenciação dos diversos tipos de células cardíacas. Obviamente importantes em todas as etapas do desenvolvimento cardíaco também são os genes envolvidos na transdução intracelular dos sinais externos (Smads, MAPK, Proteínas G, Co-repressores e Co-ativadores).

EVENTOS PRECOCES

Origem do tecido cardíaco

O coração é um órgão de natureza mesodérmica e os primeiros processos específicos de sua formação ocorrem durante a fase de gástrula, quando o projeto de construção do corpo é iniciado com a geração dos folhetos embrionários – ectoderma, endoderma e mesoderma – e a demarcação dos eixos embrionários ântero-posterior, dorso-medial e esquerda-direita.[107]

Durante a gastrulação, os precursores cardíacos se encontram no epiblasto lateral, distribuídos no terço posterior do disco embrionário. As células do epiblasto mais próximas à fenda primitiva (mediais) vão dar origem ao tronco arterial (precursor das artérias pulmonares e da aorta), as células localizadas na porção medial do epiblasto (células intermediárias) vão originar os ventrículos e as células mais próximas à extremidade lateral do disco embrionário (células laterais) constituirão os átrios e o seio venoso.[99]

Após o ingresso na fenda primitiva, os precursores cardíacos ocuparão, em íntimo contato com o endoderma, o espaço entre epiblasto e hipoblasto, constituindo então o mesoderma pré-cardíaco.[33] O estreito contato entre endoderma anterior e mesoderma pré-cardíaco é essencial para o desenvolvimento de uma musculatura cardíaca funcional, pois a remoção do endoderma anterior, logo após a gastrulação, inibe a formação dos sarcômeros e previne o início dos batimentos cardíacos.[33] A interação entre endoderma e precursores cardíacos também é importante na capacitação dos precursores endocárdicos que irão formar os futuros septos e valvas cardíacas.[72] Este processo envolve a indução seletiva de uma subpopulação de precursores endocárdicos que se localizará no canal atrioventricular (AV) e no saco aórtico, onde, no futuro, surgirão as valvas mitral e tricúspides e as valvas semilunares da aorta e artéria pulmonar, respectivamente.[28] O substrato molecular da interação entre endoderma e mesoderma pré-cardíaco ainda não é inteiramente conhecido, mas envolve as sinalizações por BMP, Wnt e FGF.

Primeira decisão: miocárdio ou endocárdio?

Após a gastrulação, o mesoderma pré-cardíaco, ainda sob a forma de mesênquima, sofre a sua primeira divisão funcional, com o surgimento de linhagens independentes de precursores musculares e de precursores endocárdicos.[85] Apesar de definidas de forma precoce, essas linhas só irão se separar efetivamente após a transformação do mesênquima cardíaco para o epitélio cardíaco, um pouco antes da formação do crescente.[85]

Rumo ao crescente cardíaco

Já composto de dois tipos celulares, o mesoderma pré-cardíaco migra em direção anterior e lateral para constituir o crescente cardíaco na porção anterior do embrião. No crescente cardíaco os precursores do tronco arterial assumem posições mais anteriores, enquanto os precursores ventriculares assumem posições intermediárias e os precursores atriais e do seio venoso assumem posições mais posteriores.[49,97,99] Ligeiramente antes de assumir as suas posições no crescente cardíaco, os precursores do coração começam a expressar os primeiros marcadores moleculares que nos permitem diferenciá-los das células vizinhas: o fator de transcrição do tipo *zinc finger* GATA 4, o homeobox Nkx-2.5 , o fator de transcrição do tipo "T-box" Tbx-5, o membro da família de fatores de transcrição MADS-box, MEF2-C e as proteínas da família bHLH (basic helix-loop-helix) Hand 1, Hand2, MESP1 e MESP2.[13]

Recentemente, o crescente cardíaco também tem sido designado como campo cardíaco primário para contrastá-lo com o recém-descoberto campo cardíaco secundário, localizado no mesoderma subfaríngeo, a partir do qual migram células precursoras que contribuem para a formação do ventrículo direito e do conotronco[1,16] (Figura 1). Estudos muito recentes, no entanto, sugerem que o campo cardíaco secundário tem sua origem a partir de um outro "crescente", contíguo, medial e inferior ao crescente cardíaco original.[16] As células desse crescente acessório são caracterizadas pela expressão de Isl-1, mas não de Nkx2-5 ou Gata-4, e formam dois grupos: um que migra para o campo cardíaco secundário, e outro que continua *in situ* para fornecer células para os átrios e seios venosos.[16] Em resumo hoje se acredita que o coração se origina fundamentalmente de uma complexa, mas única região presente durante os estágios finais da gastrulação.[1]

Mais decisões

Duas características curiosas do desenvolvimento do coração são a organização ântero-posterior (AP) dos seus tecidos em segmentos que vão formar as futuras câmaras e a determinação precoce do seu posicionamento no lado esquerdo do corpo. De fato, esses processos decisivos já estão completos por ocasião da formação do crescente cardíaco, muito antes do surgimento de um tubo cardíaco contrátil.[125]

Átrio ou ventrículo?

O estabelecimento da polaridade AP é essencial para que o embrião organize o seu coração tubular em segmentos de influxo (posteriores) e de efluxo (anteriores). A correta organização desses segmentos é que possibilita a inserção efetiva do coração na circulação, conectando seus segmentos de influxo (precursores do seio venoso e átrios) com o sistema venoso e seus segmentos de efluxo (precursores dos ventrículos e tronco arterial) com o sistema arterial.[49] Mais tardiamente, a organização AP se torna fundamental para a formação dos átrios, que são as câmaras posteriores, e dos ventrículos, que são as câmaras anteriores.

O processo de padronização AP do coração ainda não é completamente entendido, mas estudos recentes têm evidenciado a necessidade da sinalização pelo AR.[93,100] O AR é sintetizado a partir da vitamina A (retinol) por meio de duas oxidações sucessivas: de retinol a retinaldeído e de retinaldeído a AR. No embrião precoce, e em particular, no coração, a síntese de AR é regulada pela presença de uma aldeído desidrogenase, a RALDH2. A expressão de RALDH2 no crescente posterior divide o crescente cardíaco em metades anteriores e posteriores e induz, pela produção e ação do AR, a dife-

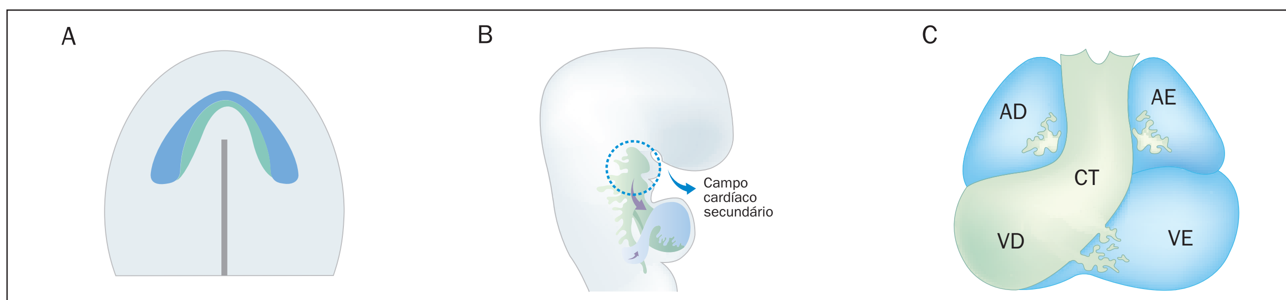


Figura 1. Duas fontes de células progenitoras contribuem para a formação do coração. (A) Esquema do estágio de crescente cardíaco. O campo cardíaco clássico (em azul) contribui para formação do ventrículo esquerdo e grande parte dos átrios. Um segundo grupo de progenitores (em verde) contribui com alguns precursores sino-atriais, além de originar o campo cardíaco secundário (mesoderma faríngeo, em B, verde), que fornece células para o ventrículo direito e conotronco. (C) Contribuição dos dois grupos de progenitores cardíacos em coração de camundongo 11.5 dpc.

renciação dos precursores posteriores em células atriais.[49,124] Esse processo envolve AR como sinalizador, mas também inclui receptores de AR, como RAR e RXR, e outros fatores de transcrição expressos preferencialmente nos átrios, como Tbx-5, GATA-4, CoupTF-II, Hey1, ou nos ventrículos, como Irx4 e Hey2.[125]

Direita ou esquerda?

Em 99% dos humanos o batimento cardíaco pode ser sentido colocando-se a mão sobre o terceiro, o quarto, ou o quinto espaço intercostal esquerdo, onde se localiza o ápice do ventrículo sistêmico. Esta orientação, também presente em todos os vertebrados, é determinada durante a fase do crescente cardíaco, mas só se manifesta após a formação do tubo cardíaco. Nesse estágio, o coração desenvolve dobramento para o lado direito, colocando os precursores do ventrículo sistêmico do lado esquerdo e os precursores do ventrículo pulmonar e tronco arterial do lado direito (8,5 e 22 dias após a fertilização em camundongos e humanos, respectivamente).

A distinção entre o lado direito e o esquerdo do embrião é regulada por uma complexa via de sinalização que em mamíferos se inicia na face ventral do nodo durante a fase de gastrulação. No centro do nodo há monocílios móveis que estabelecem um fluxo de líquido da direita para a esquerda.[110] Este fluxo parece influenciar uma outra classe de monocílios imóveis que se encontra na periferia do nodo. Esses monocílios imóveis atuam como mecanorreceptores sensíveis a fluxo que controlam o influxo de cálcio por um canal de membrana formado pela proteína policistina-2.[81] O fluxo de cálcio, portanto, parece estabilizar, no mesoderma do lado esquerdo, a síntese do sinalizador Nodal, uma proteína do tipo TGF-,. Por meio de seus receptores, Nodal controla a expressão ipsilateral de seus antagonistas funcionais como Lefty-1 e Lefty-2 e do fator de transcrição homeobox Pitx2. Lefty-1 é expresso no lado esquerdo da linha média do embrião e o seu papel é estabelecer uma barreira contra a passagem de sinais entre direita e esquerda, enquanto que Lefty-2 é expresso na mesma região de Nodal, onde parece restringir a sua ativação. Pitx2-é um efetor da lateralidade corpórea em todos os vertebrados[18] e é provável que ele seja um dos responsáveis pela imposição do caráter esquerdo, estimulando a transcrição de genes como o fator de transcrição Hand1, ou a proteína de matriz extracelular Flectina.[69] Do lado direito, a ausência de Nodal permite a ação de um fator de transcrição denominado Snail, que normalmente reprime Pitx2. Tanto a ausência de Pitx2, quanto a presença ativa de Snail podem então conferir um caráter direito pela expressão de genes-alvo como o Nkx2-3. Estes genes, controlados pela presença ou ausência de Pitx2, podem induzir o dobramento cardíaco por vários mecanismos como proliferação, apoptose e/ou mudança na tensão física exercida nos tecidos cardíacos.[71]

Fusão do crescente e gênese do tubo cardíaco

Paralelamente aos processos de padronização AP e direita-esquerda, o mesoderma cardíaco sofre transformação de mesênquima para epitélio. Esse processo, que coincide com a expressão da proteína de adesão N-caderina, forma bilateralmente epitélios contendo precursores miogênicos e endocárdicos. Em seguida, os precursores do endocárdio perdem a expressão de N-caderina e se descolam do epitélio cardíaco para formar um tubo interno dentro de uma matriz celular espessa conhecida como geléia cardíaca.[68] Os precursores cardíacos bilaterais, organizados como um tubo endocárdico interno e um manto miocárdico externo, se aproximam da linha média, onde haverá a sua fusão. A fusão dos precursores bilaterais do crescente forma um coração composto por uma camada tubular interna de endocárdio, uma camada intermediária, a geléia cardíaca, e uma camada externa representada pelo manto miocárdico.[58] O tubo cardíaco formado imediatamente após a fusão é delimitado anterior e lateralmente pelo manto miocárdico e dorsalmente pelo endoderma do intestino anterior. A fusão dos precursores cardíacos procede em direção AP, dos precursores do tronco até os precursores atriais, enquanto que os precursores do seio venoso nunca chegam a se fundir e este compartimento acaba sendo incorporado ao átrio (do lado direito) ou regredindo do lado esquerdo e se transformando na veia circunflexa do seio venoso.[24]

A fusão cardíaca é fundamental para o desenvolvimento do órgão. Ela depende de movimentos morfogênicos envolvidos no dobramento látero-medial do embrião e no fechamento do intestino, processos estes que requerem GATA-4, MESP1 e Foxp4.[65,102] Embriões de camundongo nocaute para GATA-4 não conseguem fundir seus primórdios cardíacos, e, como resultado, seus corações se desenvolvem como tubos bilaterais independentes, um quadro conhecido como "cardia bifida". Estes embriões perecem muito precocemente, aproximadamente 8 dias após fertilização.[86] Há pelo menos um relato na literatura médica sugerindo a existência de cardia bifida em humanos. Na segunda metade da década de 1980, observou-se no InCor cardiopatia cianótica em criança que veio a falecer 5 dias após o seu nascimento.[3] Surpreendentemente, o estudo de necropsia revelou a presença de dois corações dentro do tórax, cada um contando com um átrio e um ventrículo, sugerindo que o defeito fisiopatológico básico era falta de fusão dos primórdios cardíacos bilaterais. Este fenótipo é bastante semelhante ao dito recentemente em embriões de camundongos deficientes em Foxp4,[65] implicando esse gene como candidato a esta forma única de DCC.[4]

O primeiro batimento cardíaco

Pouco após a fusão de seus primórdios, o pequeno coração embrionário já é capaz de manter um débito

cardíaco mesmo na ausência de estruturas essenciais ao funcionamento do coração adulto, como átrios, ventrículos, septos, válvulas, músculos papilares e circulação coronária. O estabelecimento precoce da função cardíaca, longe de ser uma mera curiosidade, é condição essencial para a viabilidade do embrião, pois estima-se que a grande maioria dos defeitos genéticos cardíacos incida sobre as fases precoces do desenvolvimento intra-uterino, inviabilizando a continuidade da gestação.

As contorções do tubo

Após a fusão de seus primórdios, o coração tubular sofrerá uma série complexa de eventos morfogênicos que iniciarão a conversão do coração de um tubo peristáltico para um órgão multi-cameral e terão influência profunda sobre a sua morfologia e desempenho. O primeiro evento é a curvatura do tubo cardíaco para o lado direito, cujo controle molecular já foi discutido. O segundo evento, a convergência, é a migração anterior do átrio comum e dos seios venosos sobre os ventrículos. O terceiro evento, o encaixamento em cunha, é o posicionamento dos coxins do tronco cardíaco exatamente entre os primórdios das valvas tricúspide e mitral[59,75] (Figura 2).

O dobramento do coração para a direita

O dobramento cardíaco posiciona os precursores do ventrículo pulmonar, aorta e tronco da pulmonar do lado direito e os precursores do ventrículo sistêmico do lado esquerdo. Como resultado do crescimento diferencial do ventrículo esquerdo na fase pós-natal, o dobramento à direita define a localização do ápice cardíaco do lado esquerdo do tórax. Em humanos, o arranjo usual das vísceras torácicas e abdominais (coração do lado esquerdo, pulmão direito com três lobos, pulmão esquerdo com dois lobos, fígado do lado direito, baço do lado esquerdo) é denominado *situs solitus* (prevalência de 99,99%). Falhas no sistema de lateralidade embrionária podem levar a vários tipos de alterações, tanto no contexto familiar, quanto esporadicamente, com uma prevalência combinada de 0,01%. Dentre estas alterações, a inversão completa no posicionamento de todos os órgãos é conhecida como *situs inversus*. O *situs inversus*, *per se*, não acarreta nenhum problema aos seus portadores, embora a incidência de defeitos cardíacos em sua presença seja três vezes superior à da população geral. As conseqüências mudam, contudo, quando há discordância entre a lateralidade de múltiplas vísceras (*situs ambiguus* ou heterotaxia), ou quando se observa deterioração da assimetria normal com duplicações de átrio direito ou esquerdo, ou mais raramente de ventrículos (isomerismos). Nesses casos, o prognóstico é menos favorável e é muito freqüente a necessidade de cirurgia cardíaca corretiva ainda no primeiro ano de vida.[8]

Os distúrbios do *situs* cardíaco não são um privilégio duvidoso dos humanos, pois os outros vertebrados também são afetados. Há mais de quarenta anos, foram identificados camundongos com uma completa inversão do *situs* visceral.[50] Este fenótipo foi atribuído à mutação em um único *locus* genético denominado iv (*inversus viscerum*) que promovia *situs inversus* em cerca de 50% dos animais homozigotos (iv/iv).[14] Isto indica que a falta do alelo normal tornava aleatória a escolha do *situs* corpóreo. Recentemente iv foi identificado como uma dineína axonêmica, a *left-right dinein* (Lrd), sendo expresso em monocílios localizados no nodo.[109] Isto sugere que esta forma de *situs inversus* no camundongo é relacionada à síndrome de Kartagener em humanos, caracterizada por *situs inversus*, bronquiectasia, sinusite e infertilidade masculina.[2] Mais recentemente, camundongos mutantes por inserção de transgene apresentaram uma série de de-

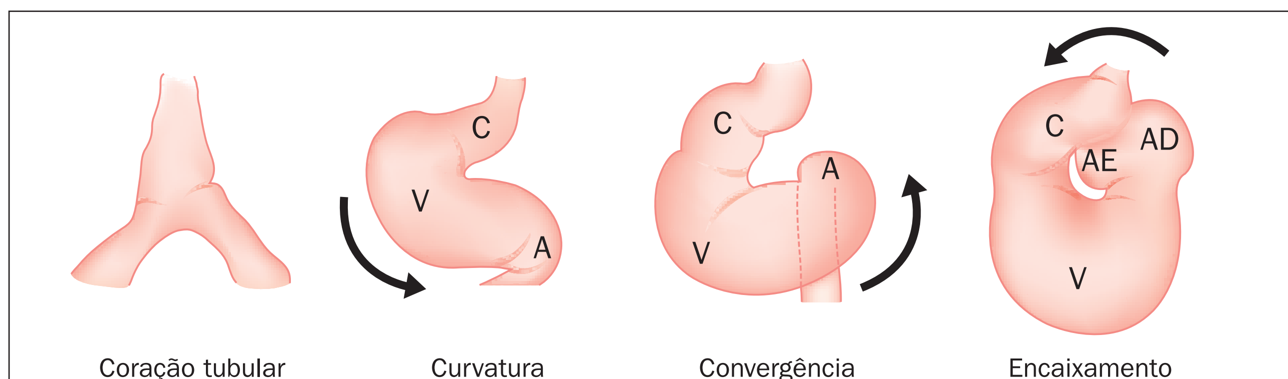


Figura 2. Eventos morfogênicos do desenvolvimento cardiovascular. A conversão do coração tubular em um órgão multicameral se inicia com a contorção do tubo cardíaco para a direita (curvatura), que posiciona os precursores do ventrículo direito e conotronco à direita e os precursores do ventrículo sistêmico à esquerda. A convergência é a migração anterior do átrio comum e dos seios venosos sobre os ventrículos, enquanto o encaixamento em cunha é o posicionamento dos coxins do tronco cardíaco exatamente entre os primórdios das valvas tricúspide e mitral.

feitos congênitos, incluindo a reversão do *situs* corpóreo em quase 100% de animais homozigotos. O *locus* afetado foi denominado inv (*version of embryonic turning*).[130] inv foi recentemente identificado como um gene codificando uma proteína (inversina) que é amplamente expressa no embrião durante as fases críticas do desenvolvimento da lateralidade.[90]

Experimentos em camundongos iv e inv demonstraram que as modificações no *situs* embrionário se refletem diretamente nos padrões de expressão de Nodal, Lefty-1, Lefty-2 e Pitx2.[110] Em embriões homozigotos para inv, por exemplo, a reversão do *situs* se acompanha invariavelmente de expressão de nodal no lado direito. Em camundongos iv, os padrões de expressão de nodal são mais complexos, mas plenamente compatíveis com a randomização do *situs* corpóreo observada nesses embriões. Assim, em camundongos homozigotos para iv, se observa expressão de nodal exclusivamente no lado esquerdo, exclusivamente no lado direito, nodal bilateralmente ou ausência de expressão de nodal.[73] Estes resultados sugerem que iv, inv e, portanto, a função ciliar do nodo controla o eixo Nodal-Lefty-Pitx2 e de seus efetores.[80]

Formação da circulação coronária e do epicárdio

Embora a circulação coronária seja intensamente estudada no contexto do coração adulto, poucos conhecem a sua fascinante origem. Ao contrário do que muitos pensavam, a circulação coronária não se forma por um processo de angiogênese a partir dos brotos coronários da raiz da aorta, mas sim por um mecanismo de vasculogênese, a partir de precursores extracardíacos. Na realidade, as células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos que formam os vasos coronários derivam de uma população extracardíaca de células mesodérmicas multipotentes que constituem o órgão pró-epicárdico (OPE).[85]

O OPE é uma estrutura transitória localizada entre o seio venoso e o primórdio hepático do embrião em desenvolvimento[74,119] (Figura 3). Durante o processo de curvatura do coração tubular, as células do OPE migram através da cavidade pericárdica,[74] sendo reguladas por fatores de transcrição como Tbx5.[46] Estas células se aderem na região da junção atrioventricular e, a partir deste ponto, iniciam uma migração sobre a superfície do miocárdio, formando uma monocamada de células achatadas, o epicárdio, que reveste por completo o coração.[74,126]

Trabalhos experimentais têm demonstrado que a formação e/ou manutenção do epicárdio é dependente da expressão de genes que codificam moléculas de sinalização como eritropoetina,[123] moléculas de adesão como VCAM-1[63] e a subunidade α4-integrina,[129] ou ainda fatores de transcrição como WT1,[62] GATA4[117] e seu co-fator FOG2.[111]

Após recobrir a superfície do coração, grupos de células do epicárdio, sob a regulação de fatores de transcrição como Ets-1 e Ets-2,[67] sofrem um processo de transformação epitélio-mesenquimal, migram para o espaço entre o epicárdio e o miocárdio, originando o tecido conjuntivo subepicárdico.[26] Estas células mesenquimais encontram-se em um estado indiferenciado, expressando genes como Slug, WT1 e RALDH2 (Pérez-Pomares et al., 2002[119]). Pouco se conhece sobre a regulação da diferenciação destas células, sendo proposto a participação de RALDH2, via AR, e de WT1 neste processo, pois ambos os genes sofrem redução na sua expressão à medida que ocorre a diferenciação.[119]

A diferenciação das células derivadas do epicárdio se inicia com a invasão da parede muscular cardíaca em resposta a sinais miocárdicos como VEGF (fator de crescimento vascular) e FGF (fator de crescimento de fibroblastos). No início, as células derivadas do epicárdio dão origem a células endoteliais que se organizam em tubos.[113] Na seqüência, estas células iniciam a síntese de PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) recrutando precursores epicárdicos, que, por sua vez, se diferenciam em células musculares lisas e fibroblastos, passando a constituir a parede das coronárias.[119]

O reconhecimento da multipotencialidade das células do OPE e a compreensão das vias de sinalização e diferenciação que atuam na formação da circulação coronária abrem novas fronteiras para a terapia celular dos processos isquêmicos do miocárdio.

O espessamento da parede miocárdica

Durante o processo de curvatura do coração e de formação do epicárdio, a parede miocárdica ventricular inicia um processo de proliferação e maturação que culmina com a muscularização do órgão, a formação das trabéculas e a morfogênese do septo interventricular. Este processo é dependente da correta formação e manutenção do epicárdio, uma vez que falhas na formação deste tecido bloqueiam o espessamento da parede do coração. Com isso, têm se destacado o papel de regulação do epicárdio sobre a proliferação das células do miocárdio.[108] Esta sinalização se inicia já durante a formação do epicárdio, onde a presença de eritropoetina e ácido retinóico levam à síntese, no epicárdio, de mitógenos ainda não identificados que atuam sobre a zona compacta que constitui a camada mais externa de miócitos cardíacos no coração em desenvolvimento.[108]

Esta sinalização se inicia já durante a formação do epicárdio, onde a presença de eritropoetina e ácido retinóico levam à síntese, no epicárdio, de mitógenos ainda não identificados que atuam sobre a zona compacta que constitui a camada mais externa de miócitos cardíacos no coração em desenvolvimento.[108]

Esta sinalização proveniente do epicárdio gera um gradiente de proliferação ao longo da parede do mio-

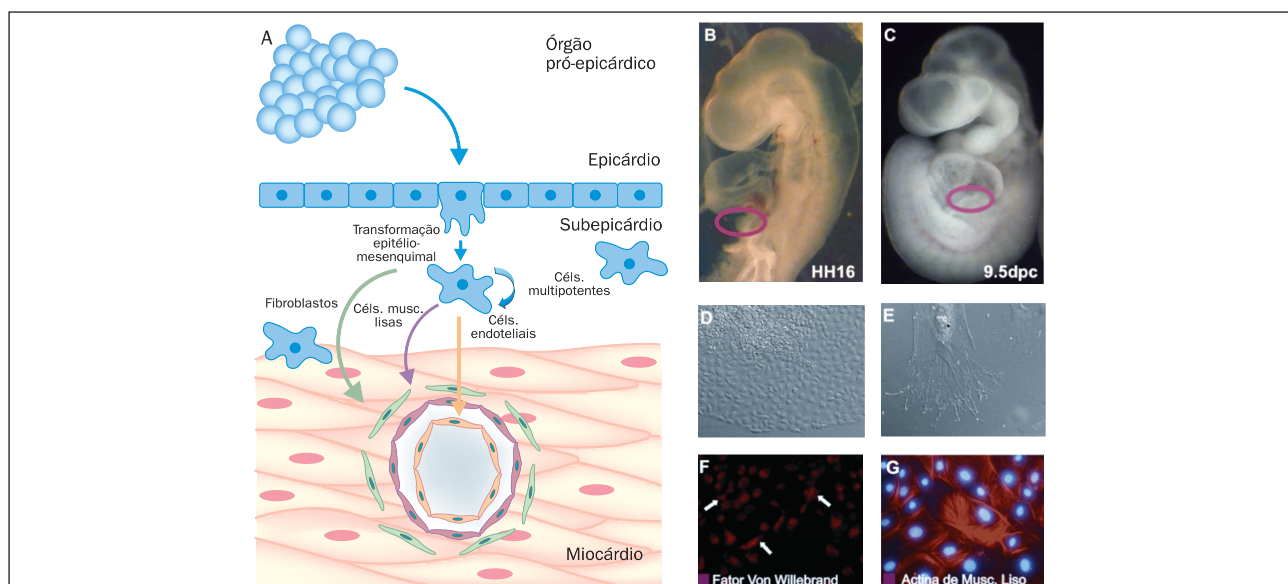


Figura 3. O órgão pró-epicárdico (OPE) e os precursores coronários. (A) O OPE (órgão pró-epicárdico) é a fonte inicial de precursores da circulação coronária. A partir do OPE as células migram sobre o miocárdio formando o epicárdio. A transformação epitélio-mesenquimal de uma subpopulação das células epicárdicas gera células multipotentes e migratórias que invadem o miocárdio. A diferenciação dos precursores coronários ocorre no miocárdio em resposta à sinalização por fatores de crescimento/citocinas como VEGF, PDGF, BMP e FGF. (B e C) Localização do OPE: (B) embrião de codorna no estágio HH16; (C) embrião de camundongo com 9,5 dias de desenvolvimento. (D) Cultura primária do OPE mostrando a formação de uma monocamada de células sobre o substrato. (E) Célula pró-epicárdica em cultura. É possível observar a presença de filopódios usados na migração das células sobre o miocárdio. (F e G) Potencialidade das células pró-epicárdicas. (F) Imunofluorescência demonstrando a presença de células endoteliais derivadas do OPE em cultura. (G) Imunofluorescência demonstrando a diferenciação em células musculares lisas em cultura.

cárdio, maior na periferia e menor na direção do endocárdio, pois à medida que as células migram em direção ao endocárdio, elas se diferenciam e perdem a capacidade de proliferação. Isto leva à formação de cones ou trabéculas que podem então ser encaradas como unidades de espessamento da parede ventricular. O crescimento miocárdico em forma de trabéculas também facilita a difusão do oxigênio e nutrientes para o miocárdio antes do desenvolvimento da circulação coronária. Posteriormente, estas trabéculas coalescem levando ao espessamento do miocárdio. A formação do septo interventricular é dependente desta proliferação celular, uma vez que a porção muscular do septo constitui-se por um maior alongamento das trabéculas axiais em relação às laterais.[32,83]

O bloqueio destas vias de sinalização por eritropoetina e ácido retinóico apresenta como conseqüência a formação de uma parede ventricular fina e defeitos na septação ventricular, o que é demonstrado pela inativação de genes que codificam eritropoetina e seu receptor,[123] ou ainda os receptores de ácido retinóico RXR e RAR.[57] Propõe-se que este fenótipo seja devido à diferenciação precoce dos cardiomiócitos ventriculares, impedindo a sua entrada no ciclo celular.[57]

Uma síndrome embrionária

Um número apreciável de estudos em animais "nocaute" tem apresentado fenótipos convergentes que se caracterizam pela presença de falhas na formação e/ou estabilização da camada epicárdica sobre o miocárdio, uma parede miocárdica muito delgada, múltiplas falhas no desenvolvimento da parte muscular do septo interventricular e agenesia ou hipoplasia da circulação coronária associada a hemorragias intrapericárdicas.[57,62,63,111,117,123,129] Estes defeitos estão aparentemente todos relacionados e podem fazer parte de uma síndrome de disfunção do OPE, epicárdio e miocárdio. O encadeamento de eventos pode ser melhor entendido a partir do exame das alterações observadas em camundongos nocaute para VCAM1 e α4-integrina, duas moléculas de adesão que são expressas no miocárdio e epicárdio, respectivamente.[63,129] Nesses dois modelos animais, a formação do OPE é normal e há geração de epicárdio. No entanto, em virtude da adesão diminuída, o epicárdio não consegue se desenvolver sobre o miocárdio. Como resultado, as células da zona compacta do miocárdio ventricular perdem um poderoso estímulo proliferativo e se diferenciam com rapidez. Há, portanto, prejuízo na formação das trabéculas, provocando desenvolvimento

insuficiente dos processos que derivam de sua fusão, como o espessamento (compactação) da parede ventricular e a formação da porção muscular do septo interventricular. O fenótipo característico nesses casos é o chamado ventrículo papiráceo associado a defeitos do septo interventricular. As conseqüências da ausência do epicárdio não se restringem à morfologia ventricular, mas incluem ainda hemorragias intrapericárdicas e ausência da formação de vasos coronários. Embora as causas da hemorragia ainda não estejam suficientemente claras, é possível que ela seja o resultado da falta de conexão entre os brotos da coronária (que derivam das cristas neurais) e a circulação coronária subepicárdica que não se forma. Assim é provável que os brotos coronários descarreguem seu fluxo diretamente no espaço pericárdico.[88]

Os defeitos de compactação e septo interventricular, as falhas na formação da circulação coronária e as hemorragias intrapericárdicas também são observados após falhas na formação do OPE, como em embriões deficientes em FOG-2,[21] e em modelos em que há interferência com as vias de sinalização entre epicárdio e miocárdio, como em embriões deficientes para RXR-α,[57] eritropoetina[123] e WT-1.[88] Em resumo, essa síndrome envolve defeitos em inúmeros genes e vias de sinalização e, portanto, deve ser encarada como um fator importante de mortalidade embrionária.

EVENTOS TARDIOS

Átrios sobre ventrículos: convergência de influxo e efluxo

Outra característica curiosa da embriogenia cardíaca precoce é o posicionamento posterior dos segmentos sinoatriais em relação aos ventrículos e conotronco. Esse arranjo contrasta com a posição das câmaras cardíacas no coração adulto quando os átrios assumem sua posição definitiva acima dos ventrículos. De fato, a disposição anatômica adulta é conseqüência da migração dos segmentos sinoatriais, primeiro em direção dorsal, para trás dos ventrículos, e em seguida, anterior, sobre os ventrículos. Esse processo, conhecido como convergência,[59] está relacionado ao dobramento céfalo-caudal observado nessa fase embrionária e, apesar de pouco estudado, é um dos mais importantes movimentos da embriogenia cardíaca tardia, pois alinha no mesmo plano crânio-caudal os coxins atrioventriculares e do conotronco, garantindo assim as bases para o processo de septação cardíaca.

Átrios à direita, conotronco para a esquerda: O encaixamento em cunha (*wedging*)

O encaixamento em cunha se segue ao processo de convergência e pode ser entendido como um ajuste fino da posição do conotronco em relação aos coxins AV e aos primórdios das válvulas tricúspide e mitral. O movimento consiste no deslocamento do conotronco para a esquerda e dos átrios para a direita, posicionando os coxins do conotronco exatamente entre os primórdios da mitral e da tricúspide.[59]

Papel dos movimentos morfogênicos

É difícil enfatizar ainda mais a importância dos movimentos morfogênicos de dobramento, convergência e encaixamento em cunha para a correta formação do coração. O dobramento do coração para a direita, junto com o movimento dos átrios em direção anterior (convergência) alinha os segmentos de entrada e saída do coração no mesmo plano crânio-caudal. Ao mesmo tempo, o tronco arterial se move para a esquerda, colocando os coxins do conotronco em contato com os coxins AV (encaixamento em cunha).

Os processos supracitados podem ser entendidos em conjunto como as fundações da transformação do coração tubular e peristáltico em um órgão multi-cameral onde a direção do fluxo é controlada por sistema sofisticado de válvulas. Para que isto aconteça, é necessária a resolução de muitas limitações do coração peristáltico. A primeira grande limitação do coração peristáltico é a ausência de uma conexão direta entre o átrio e o ventrículo direito. De fato, no tubo cardíaco todo fluxo atrial passa em primeiro lugar pelo canal atrioventricular e ventrículo esquerdo antes de chegar ao ventrículo direito. Da mesma forma, o coração tubular carece de uma via de saída exclusiva para o ventrículo esquerdo, pois todo o seu débito tem, necessariamente, que fluir pelo ventrículo direito antes de se dirigir à via de saída.

É a partir do alinhamento dos coxins que estas limitações são resolvidas, inicialmente com o desenvolvimento do canal atrioventricular e posteriormente com formação harmoniosa dos septos atriais e ventriculares e do septo fibroso que divide e isola eletricamente os átrios dos ventrículos.[120] Falhas nestes processos cruciais para a formação do coração cameral têm impacto significativo, pois são as responsáveis por defeitos cardíacos congênitos freqüentes, como defeitos na parte membranosa do septo interventricular, a tetralogia de Fallot, a saída dupla do ventrículo direito, a saída dupla do ventrículo esquerdo e o acavalgamento da aorta sobre o septo muscular esquerdo.

Partindo o coração: septos e válvulas

No coração humano, o processo de septação ocorre entre a 4ª e a 8ª semana de desenvolvimento. Os septos que dividem o coração em quatro câmaras, dois átrios e dois ventrículos, são formados a partir de três

tipos de estruturas: lâminas musculares e/ou conjuntivas que crescem a partir da parede livre de átrios e ventrículos, pregas teciduais resultantes do dobramento de paredes cavitárias e os coxins endocárdicos, que são expansões de tecido mesenquimal presentes ao longo das superfícies ventrais e dorsais do tubo cardíaco. Os coxins, estruturas fundamentais para os processos de septação, estão presentes ao longo de toda a extensão do tubo cardíaco, mas só se desenvolvem nas regiões do canal atrioventricular e do conotronco, onde células do endocárdio delaminam e ocupam a geléia cardíaca em resposta a sinais químicos secretados pelos miócitos.[77] O espessamento dos coxins cria válvulas primitivas que vão auxiliar a manutenção de um fluxo unidirecional até que as estruturas definitivas se desenvolvam.

A transformação dos coxins em septos e válvulas se inicia com a secreção de geléia cardíaca pelo miocárdio. Os componentes da geléia cardíaca incluem colágenos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos e várias outras proteínas estruturais, mas o principal constituinte da geléia cardíaca parece ser o glicosaminoglicano hialuronato (ácido hialurônico), sintetizado por uma proteína de membrana denominada hialunonato sintase.[17] Embora inicialmente acelular, os coxins tornam-se povoados por células mesenquimais (fibroblastos) que derivam do endocárdio subjacente por meio de um processo de transformação epitélio-mesenquimal.[28] Este processo é controlado pelo miocárdio que induz, pela secreção de fatores solúveis, várias transformações no endocárdio, entre elas a perda da expressão de N-CAM e VE-caderina,[22] que resultam no desprendimento dessas células e na invasão da geléia cardíaca. Pouco ainda se sabe sobre esse processo, mas hoje já é claro TGF-β e BMP são cruciais.[91] Na realidade, o processo de formação dos septos e válvulas envolve contribuição de múltiplos sistemas de processamento de sinais extracelulares, intracelulares e de fatores de transcrição, de modo que hoje há grande dificuldade em se compreender as relações entre os múltiplos componentes desse programa genético. Portanto, aqui é apropriado limitar a discussão e chamar a atenção para a existência de processos patológicos que restringem ou estimulam de forma anormal o crescimento dos coxins. Em ambos os casos, há o potencial para graves prejuízos da morfogenia cardíaca. Finalmente, como exemplo de processos patológicos comuns, mas capazes de influenciar a formação de coxins, é importante mencionar o diabete e a hipóxia. Crianças nascidas de mães diabéticas têm risco três vezes maior de desenvolver DCC, enquanto que a hipóxia está associada com algumas más-formações cardíacas. Experimentalmente tem se mostrado que tanto diabete quanto hipóxia parecem atuar via fator de crescimento endotelial (VEGF). Ao promover a ativação intensa da expressão de VEGF, a hipóxia acaba por reforçar o destino endotelial das células do endocárdio, provocando hiperplasia endotelial e atrofia dos coxins por inibição da transformação epitélio-mesenquimal. Por sua vez, o diabete, além de hiperglicemia, reduz a expressão de VEGF, limitando o compartimento endocárdico e/ou inibindo diretamente a transformação epitélio-mesenquimal. Como resultado, um número insuficiente de células povoa a geléia cardíaca, levando à atrofia dos coxins e aos defeitos de septo ou valvas.[7]

Os coxins atrioventriculares: o marco zero da septação cardíaca

Nenhuma outra estrutura desempenha papel tão importante no processo de divisão do coração quanto o coxim atrioventricular. De fato, o coxim atrioventricular ocupa uma posição central no coração em desenvolvimento, funcionando como ponto de inserção para os septos musculares que se originam do átrio e do ventrículo comum. Além disto, o coxim atrioventricular desenvolve folhetos das valvas mitral e tricúspide e ajuda a formar a porção membranosa do septo interventricular.[24]

A morfogênese do canal AV acontece da quinta até a oitava semana de gestação e começa com o desenvolvimento de seus coxins endocárdicos.[120] Os dois principais coxins AV (inferior e superior) fundem-se separando o orifício AV original em direito e esquerdo. Mais tardiamente estes orifícios serão remodelados para originarem do lado direito a dois e do lado esquerdo a três folhetos valvulares (válvulas mitral e tricúspide, respectivamente). Esses folhetos derivam, de forma exclusiva, de material mesenquimal produzido por células do coxim, enquanto que as cordas tendíneas e os músculos papilares, as estruturas que ligam os folhetos à parede ventricular, são produzidos exclusivamente a partir do miocárdio.[25]

Septação atrial

A divisão atrial inicia-se por volta do 35º dia de gestação pela formação de um complexo septal com diferentes componentes embrionários que crescem do teto do átrio comum em direção aos coxins atrioventriculares: o septo primário (*septum primum*), o septo secundário (*septum secundum*) e a espinha atrial (*spina vestibula*), um mesênquima extracardíaco cuja origem é o mesocárdio dorsal.[6,106]

O *septum primum* inicia seu desenvolvimento como um crescimento da parede posterior (dorsal) e superior (cranial) do átrio. Logo em seguida o átrio é invadido dorsal e inferiormente na região do septo interatrial pela espinha atrial. A espinha atrial é um tecido contínuo com dois componentes: um superior, uma língua que recobre a superfície livre do septo muscular, e um inferior (caudal), uma lâmina que cresce em direção anterior sobre os coxins atrioventriculares. Recoberto por esta língua da espinha atrial, o *septum pri-*

mum cresce em direção inferior rumo aos coxins atrioventriculares, definindo um orifício, o *ostium primum*, através do qual o sangue oxigenado na placenta flui do átrio direito para o átrio esquerdo. Antes da oclusão do *ostium primum*, a morte celular programada na parede superior do septo muscular produz múltiplos orifícios que coalescem para formar o *ostium secundum*, mantendo assim a comunicação entre os dois átrios e o aporte de sangue oxigenado para a circulação esquerda. A oclusão do *ostium primum* é, portanto, realizada pela ação conjunta do septo primário muscular e da língua da espinha atrial, que crescem em direção ântero-inferior, e da lâmina da espinha atrial, que cresce em direção anterior (ventral).[6]

Ao contrário do exposto nos livros-texto, o desenvolvimento do septo interatrial não inclui um segundo crescimento muscular a partir do teto da cavidade atrial. O chamado *septum secundum* é na realidade um dobramento da parede do átrio situado entre os orifícios de entrada da veia pulmonar, do lado direito, e da veia cava superior, do lado esquerdo.[5] O colapso do teto do átrio nessa região gera então um tabique muscular que forma a porção ântero-superior de um outro orifício interatrial, a fossa oval, cuja porção ântero-inferior é formada pela muscularização da lâmina da espinha atrial.[5]

Após sua formação, o complexo septal interatrial pode ser encarado como um engenhoso mecanismo de controle de fluxo. Entre os átrios há, portanto, dois orifícios: um superior e à esquerda, o *ostium secundum*, e um inferior e à direita, a fossa oval. Normalmente, a porção inferior do septo primário se sobrepõe ao orifício da fossa oval, enquanto que o orifício do *ostium secundum* é coberto pelo dobramento da parede atrial. Na vida intra-uterina, quando a pressão atrial direita é superior à esquerda, há passagem de sangue por um conduto virtual que se inicia no átrio direito na fossa oval, percorre o septo interatrial no sentido inferior-superior e atinge o átrio esquerdo através do *ostium secundum*. Após o nascimento, com a ativação da circulação pulmonar e a oclusão da circulação placentária, há uma reversão no gradiente pressórico entre os átrios. Portanto, a maior pressão no átrio esquerdo força a porção inferior do *septum primum* contra a janela da fossa oval, ocluindo a comunicação entre a circulação direita (pulmonar) e a esquerda (sistêmica). Normalmente, o contato do *septum primum* contra a janela oval é seguido de fusão entre esses tecidos, ocluindo definitivamente a comunicação entre os átrios. No entanto, em cerca de 15% dos indivíduos essa fusão não é completa (patência do forame oval), abrindo perspectivas para a criação de desvios direita-esquerda quando a pressão no átrio direito ultrapassa a do esquerdo.[89]

Previsivelmente, a formação complexa do septo interatrial está associada a inúmeras más-formações e são agrupadas como defeitos do septo atrial ou como comunicação interatrial (CIA). A CIA é a segunda forma mais freqüente de DCC e tem sido classificada de forma anatômica em CIA *ostium secundum*/fossa oval, tipo *ostium primum*, tipo seio venoso e tipo seio coronário.[31,89]

A CIA mais freqüente é a do tipo secundum (75% dos casos), quando há sobreposição entre os orifícios da fossa oval e do *ostium secundum*. Este defeito pode acontecer devido a uma morte celular exagerada na porção muscular do *septum primum* ou por um menor desenvolvimento da porção do septo interatrial creditada ao dobramento da parede atrial.[27,48] Estudos genéticos recentes têm identificado famílias com CIA tipo *secundum* portando mutações em genes como Nkx2-5, Tbx-5 (síndrome de Holt-Oram) e GATA-4, sugerindo a participação destes genes no processo de septação atrial.[10,35,103] Muitas vezes, como no caso de mutações em Nkx2-5, a CIA tipo secundum se associa fortemente com bloqueios de condução atrioventricular.

A CIA do tipo *ostium primum* é menos freqüente (25% dos casos) e está super-representada em pacientes com trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down).[27] Esta CIA é usualmente o resultado de defeitos na fusão e/ou formação dos coxins atrioventriculares e, portanto, está associada à comunicação interventricular (CIV). Mais raros são os tipos seio venoso e seio coronário (5%). No primeiro caso o defeito é localizado na parede atrial próxima à entrada das veias cava superior ou inferior. No último caso, de maneira curiosa, a CIA não envolve defeitos de septo interatrial, mas é causada por fenestras no teto do seio coronário que possibilitam o fluxo de sangue do átrio esquerdo para o direito.[27]

Septação ventricular

A septação dos ventrículos é, a exemplo da separação dos átrios, uma tarefa dividida entre várias estruturas. Como já aludido, o crescimento e a fusão das trabéculas ventriculares originam na região do sulco intraventricular, a porção muscular do septo. Esse tabique muscular cresce em direção aos coxins atrioventriculares e, dependendo da espécie em questão, funde-se diretamente a eles (em camundongos e humanos), ou é contatado por uma extensão do coxim atrioventricular, que posteriormente se musculariza (em galinhas).[24] A outra estrutura que contribui paro septo interventricular é o próprio coxim atrioventricular que contribui para a formação da chamada porção membranácea do septo. Por fim, as últimas estruturas a colaborar com a septação ventricular são os coxins da região proximal do trato de saída, também conhecidos como coxins conais ou ainda cristas conais. Essas estruturas eliminam a comunicação entre os ventrículos na região mais superior (infundibular) do forame interventricular.

Os defeitos do septo interventricular são discutidos sob o rótulo mais geral de comunicação interventricular (CIV) e constituem os defeitos cardíacos mais co-

muns. De modo simplificado podemos dividir as CIV entre aquelas causadas por falhas no septo muscular, por falhas na região membranácea e ainda por falhas na região infundibular. Os mecanismos conhecidos de geração de defeitos da porção muscular do septo interventricular já foram discutidos e parecem estar relacionados a problemas no crescimento e compactação da parede ventricular. Muito freqüentemente, estes defeitos, quando pequenos, se resolvem de forma espontânea.[27,48,89]

É importante lembrar que a maior parcela dos defeitos clinicamente relevantes do septo interventricular surge como resultado do desalinhamento entre a sua porção muscular e as estruturas que vão dar origem à sua porção membranosa, como os coxins atrioventriculares e do cônus. Esses defeitos podem ser creditados, mecanicamente, às falhas nos processos de convergência e encaixamento em cunha, já descritos. Nessa circunstância, os defeitos de septo interventricular vêm sempre associados a outras alterações. O protótipo deste tipo de defeito do septo interventricular é observado na tetralogia de Fallot, em que um deslocamento anterior dos coxins conais estreita a via de saída do ventrículo direito (com hipertrofia secundária da câmara), desconecta a porção muscular da porção membranosa do septo interventricular e coloca o infundíbulo da aorta totalmente ou parcialmente à direita.[48]

A septação do trato de saída do coração entre o tronco pulmonar e a aorta

Os processos morfogenéticos envolvidos na partição da via de saída do coração entre tronco pulmonar e aorta estão entre os mais difíceis tópicos da embriogenia cardíaca. Além de ser difícil visualizar e verbalizar processos tridimensionais e dinâmicos, a compreensão deste tópico ainda é dificultada pelas variações entre espécies-modelo, pela pletora de teorias e pela nomenclatura inconsistente. Ainda assim, é possível expor os aspectos mais básicos e aceitos pela maioria dos investigadores para que se tenha uma noção preliminar de como se formam as alterações mais comuns deste segmento.

Para entender os processos de septação do trato de saída é necessário definir sua estrutura. O trato de saída é um tubo miocárdico que inicia com base ampla na saída do ventrículo direito, o conus, e continua como um tubo retorcido, o tronco, até o início do saco aórtico, um limite marcado de modo preciso pela inserção do pericárdio. Este tubo retorcido é marcado por uma inflexão chamada de dobra da baioneta ou dobra da pata de cachorro,[118] que nos oferece um referencial útil. Portanto, a região entre o saco aórtico e a dobra da baioneta é conhecida como segmento distal, enquanto que a região entre a dobra e o ventrículo direito é conhecida como segmento proximal. A porção distal forma as porções intrapericárdicas do tronco pulmonar e da aorta. A porção proximal forma as valvas semilunares, os seus seios, os óstios coronários e os infundíbulos subvalvares.[118]

Três são as estruturas que vão participar da septação do trato de saída: o septo aórtico-pulmonar, um septo intra-arterial, extra-pericárdico, que se desenvolve no saco aórtico entre as artérias do quarto e do sexto arco faríngeo; os coxins ou cristas distais; e, por fim, os coxins ou cristas proximais. Contudo, a contribuição relativa de cada componente é assunto controverso. Bartelings e Gittenberger-de Groot (1989)[9] sugerem que o septo aórtico-pulmonar desempenha um papel primordial, crescendo em direção proximal, enquanto que os coxins só teriam papel muito limitado, participando quase que exclusivamente da formação das valvas semilunares. Van Mierop et al. (1979)[114] acreditam que a septação deve-se a contribuições de todas as estruturas, enquanto Icardo (1990)[52] acredita que é a fusão cruzada das terminações dos coxins distais e proximais que cria um septo espiralado no trato de saída. Webb et al. (2003)[118] sugerem, no entanto, que em mamíferos a contribuição do septo aórtico-pulmonar é mínima e que os coxins proximais e distais desenvolvem o septo espiralado responsável pelo enrolamento do tronco pulmonar sobre a aorta característico do coração adulto. Em resumo, hoje está claro que coxins distais e proximais se fundem de modo a produzir um septo espiralado que divide o trato de saída desde sua porção intrapericárdica até a região dos infundíbulos subvalvulares.

Qualquer que seja o mecanismo particular da septação do trato de saída, hoje sabemos que falhas na septação do trato de saída do coração produzem formas comuns e importantes de DCC. A persistência do tronco arterial (PTA, *Truncus Arteriosus*) é DCC relativamente rara caracterizada pela presença de um tronco arterial comum saindo do coração e é causada pela ausência de septação nas regiões intrapericárdicas, proximais e distais do trato de saída. Devido à importante participação dos coxins proximais (conais) na septação ventricular, a PTA está sempre associada a CIV do tipo membranosa.[89] Outro defeito importante de septação do trato de saída é a transposição das grandes artérias (TGA). Nesta DCC, a aorta canaliza o conteúdo do ventrículo esquerdo, enquanto que o tronco pulmonar drena o do ventrículo esquerdo. A PTA se apresenta com freqüência em associação a outros defeitos como a CIA e está muitas vezes associada à teratogênese por derivados de AR.[89] Outras DCC provocadas por defeitos na partição do trato de saída entre tronco pulmonar e aorta são: estenose pulmonar, tetralogia de Fallot, atresia pulmonar estenose aórtica, atresia aórtica e janela aórtica.

Muitas das DCC ligadas à separação defeituosa do trato de saída são resultado de interferências com o comportamento de células oriundas do tubo neural, as células da crista neural que, como será exposto abaixo,

migram para esta região do coração e contribuem de forma importante para a sua septação.

A contribuição da crista neural

As células da crista neural (CCN) constituem uma população de células migratórias derivadas do tubo neural com o potencial de diferenciação para linhagens mesenquimais ou neurais.[64] As CCN participam da formação de um número tão expressivo de estruturas embrionárias que a crista neural é, com freqüência, considerada como o quarto folheto embrionário,[44] sendo também encarada como um dos principais atributos que nos separam dos outros cordados invertebrados.[34]

Dentre as inúmeras estruturas formadas pelas CCN destacamos as que têm mais relevância para a nossa discussão, como a maioria dos ossos da face e do pescoço, os derivados dos arcos faríngeos, como o timo, a tireóide, as paratireóides, as artérias dos arcos aórticos e os septos da região do tronco arterial[64] (Figura 4).

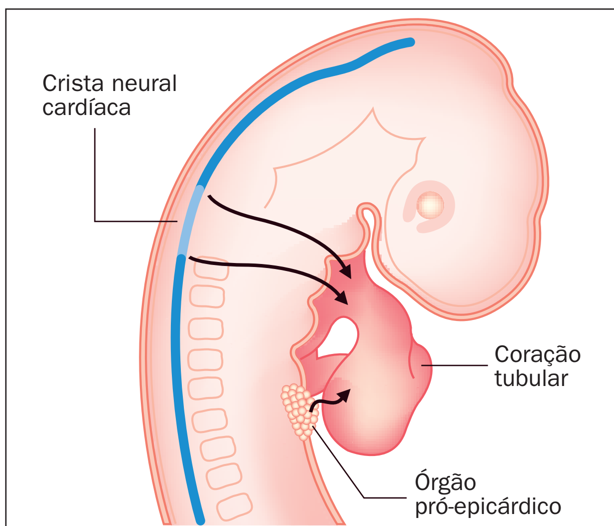


Figura 4. Origem e caminhos de migração das células da crista neural cardíaca e dos precursores coronários. Esquema de embrião de galinha (HH14) mostrando as contribuições de células de origem extracardíaca (células da crista neural e células do órgão pró-epicárdico).

A contribuição das CCN para a morfogenia cardíaca é muito significativa. Após extensa migração através dos arcos faríngeos, onde contribuem para sua estrutura e para a remodelagem das artérias dos arcos, as CCN craniais atingem a região do saco aórtico e do tronco, onde participam de forma ativa da formação dos septos que dividirão o trato de saída do coração entre o tronco pulmonar e a aorta. Ao continuar sua migração, as CCN invadem o miocárdio, dando origem aos gânglios e aos nervos autonômicos cardíacos.[51]

No início da década de 1980, Kirby et al. descobriram que a ablação experimental da região cranial do tubo neural em embriões de galinha resultava em um espectro de más-formações do trato de saída do coração (também conhecidas como anomalias do conotronco).[61] De fato, a PTA, a dupla via de saída do ventrículo direito e a Tetralogia de Fallot são marcas registradas da ablação das cristas neurais.[51]

As muitas semelhanças entre os fenótipos cardíacos da ablação das cristas neurais e os fenótipos de síndromes humanas como a de DiGeorge, a velocardiofacial e a anomalia de face e conotronco chamaram atenção para a possibilidade de que estas síndromes humanas pudessem ser causadas por distúrbios intrínsecos às CCN, fato que popularizou o grupamento destas afecções sob o rótulo de "doenças da crista neural". Este conceito teve grande importância tanto para o estudo das patologias humanas, quanto para a biologia do desenvolvimento do coração, e estimulou a realização de trabalhos fundamentais nas duas áreas. De fato, esta é uma das áreas de investigação mais ricas em eventos de fertilização cruzada entre as atividades clínicas, aplicadas, e as básicas, embriológicas.

As doenças da "crista neural" são bastante heterogêneas. A síndrome de DiGeorge se caracteriza por defeitos do conotronco, más-formações da aorta e dos vasos derivados da artéria do arco faríngeo 4, hipocalcemia secundária à displasia ou aplasia das paratireóides, infecções repetidas de ouvido e trato respiratório secundárias à displasia ou aplasia do timo e anomalias faciais. O quadro na síndrome velocardiofacial é diferente e se caracteriza por anomalias do palato, distúrbios de fala, defeitos do conotronco, más-formações da aorta e alterações crânio-faciais. Por fim, na síndrome da anomalia da face e conotronco estão presentes defeitos de conotronco, facies característico, vocalização nasal e retardo mental.[128]

Hoje é aceito que a síndrome de DiGeorge, a síndrome velocardiofacial e a anomalia da face e conotronco representam manifestações heterogêneas de microdeleções heterozigóticas (invisíveis à análise citogenética padrão) da região proximal do braço longo do cromossomo 22, justificando sua classificação como síndrome da deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 22 (del22q11).[70]

A síndrome del22q11 foi por muito tempo entendida como o resultado de uma dosagem insuficiente das proteínas codificadas pelos genes presentes no intervalo 22q11 em células da crista neural. Como há muita heterogeneidade fenotípica e os intervalos genéticos ausentes em cada paciente del22q11 são variáveis, assumiu-se também que a síndrome del22q11 era necessariamente poli ou oligogênica. Estas duas expectativas tradicionais foram fortemente abaladas nos últimos anos por trabalhos mostrando que: (1) a

eliminação de apenas um gene contido dentro da região 22q11, o gene Tbx-1, é suficiente para recapitular as principais alterações da síndrome 22q11 em modelos animais;[55,70,82] (2) o gene Tbx-1 não é expresso nas células da crista neural; (3) mutações humanas no gene Tbx-1 na ausência de microdeleções 22q11 ou outros rearranjos genéticos provocam as mesmas manifestações clínicas da síndrome 22q11.[128]

Após alguns anos destas descobertas fundamentais, as interpretações estão mais equilibradas. Hoje podemos constatar que embora Tbx-1 não seja expresso em CCN, é muito provável que ele, o expresso no endoderma, ectoderma e mesênquima faríngeos, ele atue indiretamente sobre a migração, proliferação e/ou sobrevivência das CCN. É importante lembrar também que, apesar de Tbx-1 ser sem dúvida o principal gene envolvido no fenótipo del22q11, a síndrome del22q11 é muito heterogênea geneticamente e pacientes já foram descritos com deleções em segmentos del22q11 que não contêm Tbx-1,[70] ou mesmo com deleções em outros loci genéticos.[87] Assim, ainda há muito por explicar na síndrome 22q11 e talvez devêssemos encará-la não como doenças da crista neural, mas como doenças da formação dos arcos faríngeos e de seus derivados, para a qual contribuem tanto as CCN, quanto o núcleo dos arcos faríngeos.

Sistema de condução

O coração adulto mantém um ritmo coordenado de atividade atrial e ventricular, possibilitando assim um aproveitamento eficiente de sua capacidade contrátil. Isto é possível devido à presença das válvulas e do sistema de condução cardíaco (SCC), um tecido heterogêneo responsável pela formação, manutenção e coordenação precisa do ritmo de contração.[41]

Quando o coração tubular se forma, todos os miócitos epitelióides são capazes de contração rítmica. O ritmo cardíaco, contudo, é estabelecido por um pequeno grupo de células que se localiza na região mais posterior do coração, o nó sino-atrial presuntivo, que por apresentar um ritmo de elétrico mais rápido, passa a controlar a ritmicidade cardíaca.[56,127] Portanto, o impulso gerado no nó sino-atrial presuntivo gera uma onda de contração que percorre todo o coração tubular no sentido posterior-anterior.[96] Com o dobramento do tubo cardíaco primitivo surgem outras evidências de organização das propriedades eletrofisiológicas ao longo do eixo AP. Assim, estabelece-se uma alternância entre segmentos de condução lenta (seio venoso, canal AV e conotronco) e condução rápida (átrio e ventrículo). Esta alternância desempenha um papel fundamental na prevenção de fluxo retrógrado, uma vez que os atrasos de condução nos segmentos lentos impedem a regurgitação do átrio para o seio venoso e do ventrículo para o átrio. Este arranjo peculiar de velocidades de condução também é responsável pela geração de um sinal de eletrocardiograma (ECG) semelhante ao do adulto.

O substrato genético da heterogeneidade das velocidades de condução ao longo do coração tubular parece ser a expressão de canais de membrana da família das conexinas. Na junção atrioventricular, por exemplo, a conexina expressa é a 45, de baixa condutância. Em contraste, ao longo dos feixes de His, das fibras de Purkinje e ventrículos, as conexinas 40 (Cx40) e 43 (Cx43), canais de alta condutância, predominam.[42]

Devido ao fato de as células do sistema de condução expressarem marcadores tanto de células neuronais (HNK-1 e neurofilamentos),[39,115] quanto de células musculares, tem havido grande debate acerca da origem dos elementos do SCC. Mapeamentos recentes realizados pelo uso de vírus não replicativos derrubaram a idéia inicial de que as células do SCC teriam origem nas células migratórias da crista neural, demonstrando que o SCC se desenvolve a partir do recrutamento de miócitos embrionários multipotentes em diferentes momentos do desenvolvimento cardíaco.[20,40,84] Assim, os componentes do sistema de condução central (nó atrioventricular, feixe de His e suas ramificações proximais) se originam de precursores miogênicos presentes no coração tubular, enquanto as fibras de Purkinje se originam tardiamente durante o processo de espessamento do miocárdio.[20]

Apesar de demonstrada a origem comum das células do sistema de condução e dos cardiomiócitos, os fatores de transcrição e as vias de regulação envolvidos na caracterização destas células permanecem pouco conhecidos. Uma série de trabalhos recentes tem identificado fatores de transcrição presentes no sistema de condução em diferenciação, entre os quais podem-se destacar GATA4, GATA6, HF-1b, MyoD, Tbx5 e também Nkx2-5. (revisado por Harris et al., 2004).[45]

Um papel central na regulação do desenvolvimento do sistema de condução tem sido atribuído ao "homeobox" Nkx2-5, uma vez que além de apresentar expressão aumentada no sistema de condução em formação em relação ao miocárdio adjacente,[112] mutações neste gene levam a defeitos de condução em camundongos[54] e humanos.[11,30,103] Ainda, recentemente, foi demonstrado que o desenvolvimento do sistema de condução é dependente da dose de Nkx2-5, em que embriões de camundongo haploinsuficientes para Nkx2-5 apresentam hipoplasia dos sistemas central e periférico.[53] Outra molécula que atua no desenvolvimento do sistema de condução é o fator de crescimento neuregulina-1 que, expresso no endocárdio, além de aumentar a trabeculação ventricular,[47] recruta miócitos contráteis adjacentes que sofrem diferenciação formando as fibras de Purkinje.[98] A sobreposição dos padrões de expressão de muitos genes (fatores de transcrição e de crescimento) e da convergência de fenótipos em organismos mutantes sugere a participação cooperativa destes fatores na formação do sistema de condução, aumentando o nível de complexidade do controle molecular sobre a especificação deste tecido.

GENÉTICA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Introdução

Nossas visões sobre a participação dos fatores genéticos na etiopatogenia das DCC (DCC) têm sofrido alterações importantes ao longo dos últimos 50 anos. Um exemplo particularmente inauspicioso das opiniões sobre o papel da genética em DCC foi dado por Neil (1973)[92] fazendo referência a um livro-texto de 1950 em que o autor afirmava de forma categórica que as anomalias congênitas do coração não eram nem hereditárias nem demonstravam agregação familiar.[122] Na realidade, múltiplos estudos durante a segunda metade do século XX já mostravam clara agregação familiar e alta concordância (entre 25% a 50%) da doença cardíaca congênita entre gêmeos monozigóticos.[94]

Portanto, por volta de 1960 e 1970 já havia clara indicação de que fatores genéticos desempenhavam um papel importante em DCC. À época sabia-se que uma pequena fração de DCC (< 5,0%) podia ser provocada por alterações citogenéticas grosseiras como as das síndrome de Down e de Turner, ou por mutações raras com segregação mendeliana, como na síndrome de Ellis-van Creveld e Holt Oram e etc. (< 0,1%). Contudo, era claro que ran maioria dos casos não podia ser explicada por nenhum desses mecanismos.[76]

Uma abordagem clara do problema para a época foi delineada por Nora (1968).[94] Utilizando prevalências em probandos e genitores e o porcentual de concordância entre gêmeos mono e dizigóticos afetados por DCC, Nora deixou claro que, embora os números confirmassem a agregação familiar, eles não alcançavam valores suficientes para enquadrar a DCC em modelos mendelianos típicos, como herança atossômica dominante, autossômica recessiva ou herança ligada ao sexo. Por sua vez, tanto a concordância moderada entre gêmeos monozigóticos (25% a 50%), quanto a baixa concordância entre gêmeos dizigóticos ou irmãos não gêmeos (por volta de 5%), eram compatíveis com modelos de herança poligênica e multifatorial.[94] Nesses modelos, a expressão da doença dependeria da superação de um limiar de risco distribuído entre inúmeras variantes genéticas causais e entre várias agressões ambientais, exatamente como nos modelos postulados hoje para doenças como hipertensão arterial, dislipidemias, asma e outras doenças ditas complexas.[19] Portanto, a compatibilidade entre estatísticas determinadas em famílias ou entre gêmeos levou Nora a sugerir que as DCC podiam ser mais bem compreendidas como entidades poligênicas e multifatoriais e de fato, essa visão abrangente e plenamente plausível dominou o cenário até a última década do século XX.

Após o advento e popularização das abordagens moleculares, hoje nós dispomos de diversas evidências que, com o privilégio da análise retrospectiva, mostram que as análises de Nora representam uma simplificação do problema. De fato, tudo que Nora pôde provar com sua argumentação era que a recorrência das DCC era consistente com o modelo poligênico e que ela não era explicada por alterações cromossômicas ou pela transmissão mendeliana de mutações conhecidas à época.

Melhores diagnósticos e tratamentos desenvolvidos a partir de 1960/1970 permitiram maior sobrevida de pacientes portadores de DCC, e de sua progênie. Isto alterou de maneira significativa as estatísticas de recorrência familiar, aproximando-as, em alguns casos, dos resultados previstos para doenças monogênicas.[121] Também desconhecidas à época de Nora, as microdeleções, invisíveis à tradicional análise cariotípica têm sido detectadas em alta freqüência em lesões não sindrômicas do conotronco como tetralogia de Fallot (16%) e persistência do tronco arterioso (34%). Além do mais, hoje é claro que muitas alterações cromossômicas, tanto grosseiras quanto sutis, podem ocorrer de novo e desvincular as prevalências entre probandos, irmãos e genitores. Mais sutil ainda é a percepção de que nas doenças do *situs* cardíaco, nas quais o defeito intrínseco parece ser a randomização da lateralidade cardíaca, a penetrância dos defeitos genéticos é necessariamente reduzida, já que, mesmo na vigência do defeito, cerca de 50% dos afetados ainda terão *situs* normal.[37] É também importante notar que defeitos cardíacos graves ocorrem em camundongos com dupla heterozigose para alelos nulos de diversos *loci*, sugerindo que a DCC pode ser produzida por mutações em apenas dois genes.[79,116] Isto sugere que o modelo poligênico pode ser reduzido a uma interação oligogênica.

Uma importante diferença entre a época atual e a de Nora é que, após anos de intensa investigação experimental, dispomos hoje de um verdadeiro catálogo de genes expressos nas mais variadas fases do desenvolvimento cardíaco. Nesse catálogo constam, além da localização temporal e espacial de suas expressões, as funções atribuídas a cada gene, descobertas a partir de modelos experimentais. Não é possível subestimar o efeito exercido pela disponibilidade desse catálogo sobre o estudo das cardiopatias congênitas humanas. Como será exposto adiante, o conhecimento adquirido e cristalizado em modelos experimentais foi fundamental para viabilizar uma estratégia eficiente para a caracterização de genes responsáveis pelas cardiopatias congênitas humanas.

Genética humana

O recente desenvolvimento do diagnóstico genético das cardiopatias congênitas tem demonstrado o poder das novas metodologias moleculares. Nos modernos paradigmas de investigação genética, os genes causadores de doença congênita são identificados sem que haja necessariamente qualquer idéia sobre os pro-

cessos fisiopatológicos subjacentes (genética reversa). Isto só é possível em virtude da existência de um número cada vez maior de marcadores genéticos distribuídos pelo genoma humano. Estes marcadores são utilizados para caracterizar grandes fragmentos de DNA que sempre aparecem nos indivíduos portadores de doença em análises de transmissão em grandes famílias. De uma maneira simplificada, o trabalho consiste em identificar pelo menos dois marcadores que co-segregam com a doença, estabelecendo assim a distância genética entre eles. Hoje, com o seqüenciamento completo do genoma humano, é possível se obter diretamente a distância física, ou o número de pares de bases, entre os marcadores. Uma vez encontrados pelo menos dois marcadores ligados à expressão da doença, são definidos intervalos específicos (cromossomo, bandas etc.) que, dependendo do seu tamanho, podem ser reduzidos ainda mais com o uso de marcadores adicionais. Atingindo um intervalo de tamanho adequado, os possíveis genes lá contidos podem ser caracterizados por vários outros métodos genéticos. Em algumas situações, esse trabalho pode ser continuado até a identificação do gene responsável pela doença e essa é a chamada estratégia do *positional cloning*.[12] Contudo, a disponibilidade reduzida de casos até mesmo em grandes famílias limita essa abordagem. Como resultado, é possível identificar intervalos que contêm entre dezenas e centenas de genes. O que fazer com esses grandes intervalos? A idéia mais direta é proceder com a busca de alterações (mutações) em cada gene contido na região. Contudo, a presença de múltiplos genes e, muitas vezes, a grande extensão destes, torna essa tarefa tediosa, pouco recompensadora e muito custosa. Foi a constatação dessas dificuldades de identificação que norteou o desenvolvimento da estratégia dos genes candidatos. Com essa abordagem, criou-se um mecanismo eficiente para a identificação de genes responsáveis pelas cardiopatias congênitas humanas.

A análise de genes candidatos: embriogenia cardíaca e genética humana

A análise de genes candidatos é um ponto de intersecção da genética humana com a embriologia experimental. Na seção anterior, indicamos como a tarefa de identificação de genes responsáveis pelas cardiopatias congênitas em famílias é limitada pela dificuldade de se analisar, um a um, os genes contidos em um intervalo genético. É precisamente neste passo que o catálogo pacientemente construído em investigacões básicas da embriogenia cardíaca em modelos experimentais tem se revelado de extrema valia para a caracterização dos genes responsáveis pelas cardiopatias congênitas. De posse das informações contidas no catálogo, o geneticista agora pode perguntar se dentro do intervalo genético por ele caracterizado há genes implicados no desenvolvimento cardíaco. Naturalmente, a presença de um ou mais genes de desenvolvimento cardíaco no intervalo em questão despertará no geneticista o desejo de transformá-los de imediato em candidatos a mediar os defeitos congênitos estudados. Assim, ao invés de seqüenciar genes ao acaso, o catálogo de informações aponta os principais alvos para o seqüenciamento. A riqueza de detalhes contidos no catálogo permite inclusive que, ao se identificar em dois ou mais genes candidatos, possa se priorizar o seqüenciamento de um deles com base na expectativa despertada pelas manifestações clínicas e potencialidades de regulação. Inúmeras mutações foram identificadas por este método, incluindo a maioria das cardiopatias hipertróficas e os exemplos mais recentes incluem mutações em Nkx-2.5 na doença de Ebstein e na comunicação interatrial, mutações em Jagged1 na síndrome de Alagille e mutações em ZIC 3 na heterotaxia familiar ligada ao X.[11,36,95]

Insuficiência alélica: um novo paradigma para as DCC

A identificação de mutações associadas a defeitos cardíacos congênitos em famílias trouxe uma revolução para o campo. Pela primeira vez, a suspeita de participação genética em doenças cardíacas não relacionadas a defeitos genéticos grosseiros foi confirmada.[103] A qualidade das mutações encontradas em várias famílias afetadas também suscitou muito interesse devido a algumas particularidades. Em primeiro lugar, em muitas famílias, a segregação da doença era compatível com um padrão autossômico dominante, sugerindo que a doença poderia ser causada pela alteração de um único alelo, materno ou paterno. Com freqüência, o padrão autossômico dominante sugere que a mutação subjacente produziu um "ganho de função" na proteína resultante. Contudo, resultados idênticos podem ser obtidos quando uma mutação inativa ou reduz de forma acentuada o funcionamento de um dos alelos, promovendo um déficit de proteína ativa que não pode ser compensado pela regulação do alelo normal. Esse segundo caso, conhecido como insuficiência alélica, constitui uma causa importante de cardiopatias congênitas familiares.[101,105]

Nas famílias afetadas, os casos estão em sua grande maioria associados a mutações em genes de fatores de transcrição como TBX-5, NKX-2.5 e GATA-4.[10,11,30,35,103] Esses fatores de transcrição são vitais para o início do desenvolvimento cardíaco e para muitas de suas etapas posteriores. Verificou-se em camundongos "nocaute" que a mutação em homozigose nesses genes é incompatível com a vida. Em consonância com essa observação experimental, constatou-se que quase todas as mutações que produzem cardiopatias congênitas no âmbito familiar são observadas em heterozigose. Isso indica que os indivíduos homozigóticos para mutações nesses genes não são viáveis e perecem em fases muito

precoces da vida intra-uterina. Portanto, as mutações que produzem cardiopatia congênita em famílias atingem, em heterozigose, genes fundamentais para o início do desenvolvimento cardíaco e também para múltiplas etapas subseqüentes. Essa característica é fundamental para a compreensão de propriedades da doença cardíaca congênita que só começaram a ser apreciadas recentemente.[101,105]

Variabilidade de expressão e heterogeneidade genética são propriedades da doença cardíaca congênita que têm confundido as classificações tradicionais da área, todas elas baseadas nas configurações anatômicas e funcionais das lesões cardíacas.[27,48] Um bom exemplo da perplexidade que atingiu o campo foi o reconhecimento da variabilidade de expressão, em que uma única mutação no gene NKX-2.5, transmitida ao longo de gerações de uma única família, pode gerar fenótipos tão distintos quanto o da tetralogia de Fallot e da CIA.[103] Outro exemplo eloqüente é a heterogeneidade genética, que indica que defeitos morfogênicos complexos, como o da própria tetralogia de Fallot, podem ser causados por mutações em vários genes como NKX-2.5 e JAGGED.[29,103]

Como explicar tais propriedades? Uma maneira simplificada de pensar sobre a insuficiência alélica em cardiopatia congênita é lembrar a importância continuada dos genes NKX2-5, GATA-4 e TBX-5 no desenvolvimento cardíaco. Assim, a presença de um alelo nulo ou hipofuncional desses genes desestabilizaria todo o processo de formação do coração. Embora, em alguns casos, a presença de um alelo defeituoso possa permitir um desenvolvimento normal, é possível que, na maioria dos casos, o déficit de proteína ativa torne a morfogenia cardíaca susceptível a efeitos deletérios de alelos variantes em outros genes (genes modificadores) ou a variações ambientais. Em outras palavras, a insuficiência alélica fragilizaria o desenvolvimento cardíaco deixando-o à mercê de flutuações de difícil previsão. Dependendo da janela temporal de oportunidade, uma deficiência basal seria agudizada e, como resultado, defeitos poderiam surgir em vários processos morfogênicos ao longo de todas as etapas do desenvolvimento cardíaco. Nessa visão a variabilidade de expressão seria explicada por amplas oportunidades de interferência ao longo do desenvolvimento cardíaco.

A heterogeneidade genética também pode ser entendida no contexto da fragilização do desenvolvimento cardíaco pelas deficiências quantitativas de fatores de transcrição importantes. Nesse caso, manifestações clínicas comuns em dois indivíduos com mutação em diferentes genes refletiriam mais uma coincidência entre as fases do desenvolvimento afetadas em cada indivíduo do que propriamente uma participação dos referidos genes em um processo comum. No entanto, vale a pena observar que, como aludido anteriormente, os diversos fatores de transcrição cardíacos se agregam em complexos para regular a expressão gênica. Assim, não se pode afastar a hipótese de que a presença de manifestações clínicas semelhantes em indivíduos portadores de mutações em genes cardíacos distintos se deva a uma atuação sinérgica deles em vários processos morfogênicos.

Em resumo, a insuficiência alélica de genes responsáveis por múltiplas fases do desenvolvimento cardíaco é um conceito fundamental em cardiopatia congênita. A compreensão de seu significado e de suas limitações será fundamental para que o progresso seja continuado.

Além da insuficiência alélica

O paradigma da insuficiência alélica deriva dos estudos realizados em famílias portadoras de defeitos cardíacos congênitos. Contudo, sabemos que a grande maioria dos casos é formada por pacientes ditos esporádicos. Embora em alguns casos esporádicos possa se detectar uma origem familiar, é claro que hoje ainda não temos resposta para a etiologia das cardiopatias congênitas na maioria de nossos pacientes. Até que ponto os genes descobertos em famílias são responsáveis por defeitos cardíacos na população geral?

Estudos da prevalência dessas mutações em um contexto clínico típico têm sido desapontadores e nunca se registrou incidência superior a 5%.[30,38] Embora esses estudos sejam incipientes, fica claro que ainda há muito que ser entendido sobre as cardiopatias congênitas. É bem provável que um conjunto maior de genes do que o conhecido hoje promova defeitos cardíacos. Essa é uma possibilidade concreta que tem confirmação em estudos de modelos animais. Não obstante, também é provável que outros paradigmas sejam válidos na etiopatogenia das cardiopatias congênitas. Um campo ainda inexplorado é o da herança poligênica. Hoje sabemos que as manifestações da inativação de um único gene podem variar enormemente, dependendo do contexto genético em cada indivíduo. Isso é bem claro em animais "nocaute", quando uma mesma mutação pode significar morte intra-uterina ou apenas leve ao comprometimento da saúde pós-natal em diferentes cepas isogênicas. Esse fenômeno é atribuído aos chamados genes modificadores que modulariam a expressão de uma série de genes de maior efeito. Quando se extrapola esse conhecimento para a diversidade característica da condição humana, percebemos as numerosas possibilidades de interações gênicas e ambientais que ainda há por documentar. Uma questão ainda sem resposta é a possibilidade de que a reunião de alelos hipofuncionantes de vários genes modificadores possa, por si só, promover os defeitos cardíacos congênitos. Até que ponto defeitos também podem ser gerados a partir de combinações de alelos hipofuncionantes e agressões ambientais como deficiência de vitamina A e de folato, por exemplo? Todas estas questões fornecem uma medida concreta do estado da arte no campo da etiopatogenia das cardiopatias congênitas.

Portanto, podemos concluir que a identificação de genes causadores de defeitos cardíacos congênitos trouxe um grande progresso para a compreensão da etiopatogenia das cardiopatias congênitas. Hoje temos mais que apenas suposições plausíveis sobre agentes causais. Usando os genes identificados como âncoras, será possível, no futuro, desenvolver estratégias para a identificação de genes modificadores e testar a contribuição de diversos fatores ambientais. Assim, é possível afirmar que o estudo da etiopatogenia das câmaras cardíacas cumpriu mais um ciclo e que hoje estamos às voltas com problemas semelhantes àqueles da era pré-molecular. Novamente a etiologia poligênica e as interações ambientais devem voltar à ordem do dia. A grande diferença é que o aprofundamento de nossos conhecimentos no último ciclo nos forneceu uma entrada e as ferramentas necessárias para continuar a exploração.

Conclusão

Nos últimos anos, as abordagens moleculares em embriogenia cardíaca e na genética das cardiopatias congênitas abriram várias perspectivas de progresso. Entretanto, é necessário analisar, de forma equilibrada, esse potencial para que não sejam geradas expectativas mal fundadas que frustrem tanto os profissionais da linha de frente quanto os pacientes e as suas famílias. Atualmente, os avanços na identificação dos genes causadores de cardiopatia congênita nos permitem planejar abordagens pré-natais e de aconselhamento genético. Outra área com potencial é o diagnóstico precoce em casos de alto risco. Nesses casos, a detecção o risco pode orientar um seguimento mais agressivo da gestação, aumentando as chances de uma intervenção cirúrgica precoce.

O coração é o primeiro órgão a ser formado. Devido a essa peculiaridade, à rapidez de seus processos morfogênicos e à natureza potencialmente probabilística de seus defeitos congênitos, as condições para terapia gênica em cardiopatias congênitas não são particularmente favoráveis. Portanto, embora o conceito de uma medicina molecular intervencionista ainda seja um sonho, os novos desenvolvimentos da embriogenia cardíaca nos permitem vislumbrar, em um futuro não tão longínquo, uma expansão significativa da nossa capacidade de prevenir, diagnosticar e intervir de forma precoce nas DCC. A nossa capacidade de atuar positivamente está, contudo, condicionada tanto ao conhecimento dos genes responsáveis pelas várias formas de cardiopatias congênitas, quanto ao conhecimento do plano genético que permite a formação de um órgão tão complexo quanto o coração.

O grande desafio hoje é aproximar os novos paradigmas genéticos dos conceitos clínicos e cirúrgicos que norteiam, na prática, o tratamento atual das cardiopatias congênitas. Essa integração tem sido lenta em muitos círculos, em parte devido à distância que se cristalizou entre as áreas clínico-cirúrgicas e de genética do desenvolvimento cardíaco. Contudo, hoje essa distância deve-se fundamentalmente ao fato de que, embora tenha contribuído de maneira substancial para desvendar alguns aspectos etiopatogênicos, a abordagem molecular ainda oferece muito pouco ao diagnóstico e ao tratamento das DCC. Esperamos para um futuro próximo que a integração entre as áreas clínico-cirúrgicas e de genética do desenvolvimento possa produzir novos paradigmas terapêuticos e investigacionais e que essa interação promova progressos em ambas as áreas para benefício dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas.

Resumo

Nos últimos anos, as abordagens moleculares em embriogênese cardíaca e na genética das cardiopatias congênitas abriram várias perspectivas de progresso. Entretanto, é necessário analisar, de forma equilibrada, esse potencial para que não sejam geradas expectativas mal fundadas que frustrem tanto os profissionais da linha de frente quanto os pacientes e suas famílias. Atualmente, os avanços na identificação dos genes causadores de cardiopatia congênita nos permitem planejar abordagens pré-natais e de aconselhamento genético. Outra área com potencial é o diagnóstico precoce em casos de alto risco. Nesses casos, a detecção do risco pode orientar um seguimento mais agressivo da gestação, aumentando as chances de uma intervenção cirúrgica precoce.

O coração é o primeiro órgão a ser formado. Por essa peculiaridade da rapidez de seus processos morfogênicos e da natureza potencialmente probabilística de seus defeitos congênitos, as condições para terapia gênica em cardiopatias congênitas não são particularmente favoráveis. Portanto, embora o conceito de uma medicina molecular intervencionista ainda seja um sonho, os novos desenvolvimentos da embriogênese cardíaca nos permitem vislumbrar, em um futuro não tão longínquo, uma expansão significativa da nossa capacidade de prevenir, diagnosticar e intervir precocemente nas doenças cardíacas congênitas (DCC). A nossa capacidade de atuar positivamente está, contudo, condicionada tanto ao conhecimento dos genes responsáveis pelas várias formas de cardiopatias congênitas quanto ao conhecimento do plano genético que permite a formação de um órgão tão complexo quanto o coração.

O grande desafio hoje é aproximar os novos paradigmas genéticos dos conceitos clínicos e

cirúrgicos que norteiam, na prática, o tratamento atual das cardiopatias congênitas. Essa integração tem sido lenta em muitos círculos, em parte pela distância que se cristalizou entre as áreas clínico-cirúrgicas e de genética do desenvolvimento cardíaco. Contudo, hoje essa distância deve-se fundamentalmente ao fato de que, embora tenha contribuído substancialmente para desvendar alguns aspectos etiopatogênicos, a abordagem molecular ainda oferece muito pouco ao diagnóstico e ao tratamento das DCC. Esperamos em um futuro próximo que a integração entre as áreas clínico-cirúrgicas e de genética do desenvolvimento possa produzir novos paradigmas terapêuticos e investigacionais e que essa interação promova progressos em ambas as áreas para benefício dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas.

Bibliografia

1. Abu-Issa R, Kirby ML. Heart field: from mesoderm to heart tube. Annu Rev Cell Dev Biol 2007; 23:45-68.
2. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976; 193(4250):317-9.
3. Aiello VD, de Morais CF, Ribeiro IG, Sauaia N, Ebaid M. An infant with two "half-hearts" who survived for five days: a clinical and pathological report. Pediatr Cardiol 1987; 8(3):181-6.
4. Aiello VD, Xavier-Neto J. Full intrauterine development is compatible with cardia bifida in humans. Pediatr Cardiol 2006; 27(3):393-4.
5. Anderson RH, Brown NA. The anatomy of the heart revisited. Anat Rec 1996; 246(1):1-7.
6. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. Heart 2002; 88(1):104-10.
7. Armstrong EJ, Bischoff J. Heart valve development: endothelial cell signaling and differentiation. Circ Res 2004; 95(5):459-70.
8. Aylsworth AS. Clinical aspects of defects in the determination of laterality. Am J Med Genet 2001; 15;101(4):345-55.
9. Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC. The outflow tract of the heart—embryologic and morphologic correlations. Int J Cardiol 1989; 22(3):289-300.
10. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soults J, Grayzel D, Kroumpouzou E, Traill TA, Leblanc-Straceski J, Renault B, Kucherlapati R, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. Nat Genet 1997; 15(1):30-5.
11. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrill C, Zhang Y, Riggs S, Smalls O, Johnson MC, Watson MS, Seidman JG, Seidman CE, Plowden J, Kugler JD. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. J Clin Invest 1999; 104(11):1567-73.
12. Boehm T. Positional cloning and gene identification. Methods 1998; 14(2):152-8.
13. Brand T. Heart development: molecular insights into cardiac specification and early morphogenesis. Dev Biol 2003; 258(1):1-19.
14. Brueckner M, D'Eustachio P, Horwich AL. Linkage mapping of a mouse gene, iv, that controls left-right asymmetry of the heart and viscera. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86(13):5035-8.
15. Bruneau BG. Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. Circ Res 2002; 90(5):509-19.
16. Cai CL, Liang X, Shi Y, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, Evans S. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. Dev Cell 2003; 5(6):877-89.
17. Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A Jr, Kubalak S, Klewer SE, McDonald JA. Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. J Clin Invest 2000; 106(3):349-60.
18. Capdevila J, Vogan KJ, Tabin CJ, Izpisua Belmonte JC. Mechanisms of left-right determination in vertebrates. Cell 2000; 101(1):9-21.
19. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases. Nat Rev Genet 2001; 2(2):91-9.
20. Cheng G, Litchenberg WH, Cole GJ, Mikawa T, Thompson RP, Gourdie RG. Development of the cardiac conduction system involves recruitment within a multipotent cardiomyogenic lineage. Development 1999; 126(22):5041-9.
21. Crispino JD, Lodish MB, Thurberg BL, Litovsky SH, Collins T, Molkentin JD, Orkin SH. Proper coronary vascular development and heart morphogenesis depend on interaction of GATA-4 with FOG cofactors. Genes Dev 2001; 15(7):839-44.
22. Crossin KL, Hoffman S. Expression of adhesion molecules during the formation and differentiation of the avian endocardial cushion tissue. Dev Biol 1991; 145(2):277-86.
23. Czubryt MP, Olson EN. Balancing contractility and energy production: the role of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) in cardiac hypertrophy. Recent Prog Horm Res 2004; 59:105-24.
24. de la Cruz MV, Markwald RR. Living morphogenesis of the heart. Birkhauser 1998; 233p.
25. de Lange FJ, Moorman AF, Anderson RH, Manner J, Soufan AT, de Gier-de Vries C, Schneider MD, Webb S, van den Hoff MJ, Christoffels VM. Lineage and morphogenetic analysis of the cardiac valves. Circ Res 2004; 95(6):645-54.
26. Dettman RW, Denetclaw W Jr, Ordahl CP, Bristow J. Common epicardial origin of coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblasts, and intermyocardial fibroblasts in the avian heart. Dev Biol 1998; 193(2):169-81.
27. Ebaid M. Cardiologia em pediatria: temas fundamentais. 1.ed. São Paulo: Roca, 2000. 532p.
28. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of AV valvuloseptal morphogenesis. Circ Res 1995; 77(1):1-6.
29. Eldadah ZA, Hamosh A, Biery NJ, Montgomery RA, Duke M, Elkins R, Dietz HC. Familial Tetralogy of Fallot caused by mutation in the jagged1 gene. Hum Mol Genet 2001; 10(2):163-9.
30. Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T, Chandar S, McKenzie F, Taylor P, Grossfeld P, Fatkin D, Jones O, Hayes P, Feneley M, Harvey RP. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. J Am Coll Cardiol 2003; 41(11):2072-6.
31. Ferreira Martins JD, Anderson RH. The anatomy of interatrial communications—what does the interventionist need to know? Cardiol Young 2000; 10(5):464-73.
32. Franco D, Meilhac SM, Christoffels VM, Kispert A, Buckingham M, Kelly RG. Left and right ventricular contributions to the formation of the interventricular septum in the mouse heart. Dev Biol 2006; 294(2):366-75.
33. Gannon M, Bader D. Initiation of cardiac differentiation occurs in the absence of anterior endoderm. Development 1995; 121(8):2439-50.
34. Gans C, Northcutt RG. Neural crest and the origin of vertebrates: A new head. Science 1983; 220:268-74.
35. Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, Rothrock CR, Eapen RS, Hirayama-Yamada K, Joo K, Matsuoka R, Cohen JC, Srivastava D. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. Nature 2003; 24;424(6947):443-7.

36. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. Nat Genet 1997; 17(3):305-8.
37. Gelb BD. Recent advances in the understanding of genetic causes of congenital heart defects. Front Biosci 2000; 5:D321-33.
38. Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. Clin Perinatol 2001; 28(1):1-10.
39. Gorza L, Schiaffino S, Vitadello M. Heart conduction system: a neural crest derivative? Brain Res 1988; 457(2):360-6.
40. Gourdie RG, Harris BS, Bond J, Justus C, Hewett KW, O'Brien TX, Thompson RP, Sedmera D. Development of the cardiac pacemaking and conduction system. Birth Defects Res C Embryo Today 2003; 69(1):46-5.
41. Gourdie RG, Kubalak S, Mikawa T. Conducting the embryonic heart: orchestrating development of specialized cardiac tissues. Trends Cardiovasc Med 1999; 9(1-2):18-26.
42. Gourdie RG, Severs NJ, Green CR, Rothery S, Germroth P, Thompson RP. The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43 correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system. J Cell Sci 1993; 105 (Pt 4):985-91.
43. Gruber PJ, Epstein JA. Development gone awry: congenital heart disease. Circ Res 2004; 94:273-83.
44. Hall BK. The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates as quadroblastic not triploblastic. Evol Dev 2000; 2(1):3-5.
45. Harris BS, Jay PY, Rackley MS, Izumo S, O'brien TX, Gourdie RG. Transcriptional regulation of cardiac conduction system development: 2004 FASEB cardiac conduction system minimeeting, Washington, DC. Anat Rec 2004; 280A(2):1036-45.
46. Hatcher CJ, Diman NY, Kim MS, Pennisi D, Song Y, Goldstein MM, Mikawa T, Basson CT. A role for Tbx5 in proepicardial cell migration during cardiogenesis. Physiol Genomics 2004; 18(2):129-40.
47. Hertig CM, Kubalak SW, Wang Y, Chien KR. Synergistic roles of neuregulin-1 and insulin-like growth factor-I in activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway and cardiac chamber morphogenesis. J Biol Chem 1999; 24;274(52):37362-9.
48. Higuchi ML, Aiello VD, Gutierrez PS. Coração. In: Brasileiro Filho G, Pitella JHH, Ferreira FEL, Barbosa AJA (eds.). PATOLOGIA - BOGLIOLO. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. pp.345-92.
49. Hochgreb T, Linhares VL, Menezes DC, Sampaio AC, Yan CY, Cardoso WV, Rosenthal N, Xavier-Neto J. A caudorostral wave of RALDH2 conveys anteroposterior information to the cardiac field. Development 2003; 130(22):5363-74.
50. Hummel KP, Chapman DB. Visceral inversion and associated anomalies in the mouse. J Hered 1959; 50:9-13.
51. Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. Semin Cell Dev Biol 2007; 18(1):101-10.
52. Icardo JM. Development of the outflow tract. A study in hearts with situs solitus and situs inversus. Ann N Y Acad Sci 1990; 588:26-40.
53. Jay PY, Harris BS, Maguire CT, Buerger A, Wakimoto H, Tanaka M, Kupershmidt S, Roden DM, Schultheiss TM, O'Brien TX, Gourdie RG, Berul CI, Izumo S. Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. J Clin Invest 2004a; 113(8):1130-7.
54. Jay PY, Harris BS, Buerger A, Rozhitskaya O, Maguire CT, Barbosky LA, McCusty E, Berul CI, O'brien TX, Gourdie RG, Izumo S. Function follows form: cardiac conduction system defects in Nkx2-5 mutation. Anat Rec 2004b; 280A(2):966-72.
55. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. Nat Genet 2001; 27(3):286-91.
56. Kamiro K, Hirota A, Fugii S. Localization of pacemaking activity in early embryonic heart monitored using voltage-sensitive dye. Nature 1981; 290:595-7.
57. Kastner P, Messaddeq N, Mark M, Wendling O, Grondona JM, Ward S, Ghyselinck N, Chambon P. Vitamin A deficiency and mutations of RXRalpha, RXRbeta and RARalpha lead to early differentiation of embryonic ventricular cardiomyocytes. Development 1997; 124(23):4749-58.
58. Kaufman MH, Navaratnam V. Early differentiation of the heart in mouse embryos. J Anat 1981; 133(2):235-46.
59. Kirby ML, Waldo KL. Neural crest and cardiovascular patterning. Circ Res 1995; 77(2):211-5.
60. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. Science 1983; 220(4601):1059-61.
61. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. Science 1983; 220(4601):1059-61.
62. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. Cell 1993; 74(4):679-91.
63. Kwee L, Baldwin HS, Shen HM, Stewart CL, Buck C, Buck CA, Labow MA. Defective development of the embryonic and extraembryonic circulatory systems in vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) deficient mice. Development 1995; 121(2):489-503.
64. Le Douarin NM, Kalchein C. The Neural Crest. Cambridge University Press, 1999.
65. Li S, Zhou D, Lu MM, Morrisey EE. Advanced cardiac morphogenesis does not require heart tube fusion. Science 2004; 305(5690):1619-22.
66. Liang Q, Molkentin JD. Divergent signaling pathways converge on GATA4 to regulate cardiac hypertrophic gene expression. J Mol Cell Cardiol 2002; 34(6):611-6.
67. Lie-Venema H, Gittenberger-de Groot AC, van Empel LJ, Boot MJ, Kerkdijk H, de Kant E, DeRuiter MC. Ets-1 and Ets-2 transcription factors are essential for normal coronary and myocardial development in chicken embryos. Circ Res 2003; 92(7):749-56.
68. Linask KK, Knudsen KA, Gui YH. N-cadherin-catenin interaction: necessary component of cardiac cell compartmentalization during early vertebrate heart development. Dev Biol 1997; 185(2):148-64.
69. Linask KK, Yu X, Chen Y, Han MD. Directionality of heart looping: effects of Pitx2c misexpression on flectin asymmetry and midline structures. Dev Biol 2002; 246(2):407-17.
70. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. Nat Rev Genet 2001; 2(11):858-68.
71. Logan M, Pagan-Westphal SM, Smith DM, Paganessi L, Tabin CJ. The transcription factor Pitx2 mediates situs-specific morphogenesis in response to left-right asymmetric signals. Cell 1998; 94(3):307-17.
72. Lough J, Sugi Y. Endoderm and heart development. Dev Dyn 2000; 217(4):327-42.
73. Lowe LA, Supp DM, Sampath K, Yokoyama T, Wright CV, Potter SS, Overbeek P, Kuehn MR. Conserved left-right asymmetry of nodal expression and alterations in murine situs inversus. Nature 1996; 381(6578):158-61.
74. Manner J, Perez-Pomares JM, Macias D, Munoz-Chapuli R. The origin, formation and developmental significance of the epicardium: a review. Cells Tissues Organs 2001; 169(2):89-103.
75. Manner J. Cardiac looping in the chick embryo: a morphological review with special reference to terminological and biomechanical aspects of the looping process. Anat Rec 2000; 259(3):248-62.
76. Marçallo FA. Aspectos genéticos das cardiopatias. In: Macruz R, Snitcowsky R (eds.). Cardiologia pediátrica. São Paulo: Sarvier, 1983. p.60-89.
77. Markwald RR, Fitzharris TP, Manasek FJ. Structural development of endocardial cushions. Am J Anat 1977; 148(1):85-119.
78. Marvin MJ, Di Rocco G, Gardiner A, Bush SM, Lassar AB. Inhibition of Wnt activity induces heart formation from posterior mesoderm. Genes Dev 2001; 15(3):316-27.

79. McCright B, Lozier J, Gridley T. A mouse model of Alagille syndrome: Notch2 as a genetic modifier of Jag1 haploinsufficiency. Development 2002; 129(4):1075-82.
80. McGrath J, Brueckner M. Cilia are at the heart of vertebrate left-right asymmetry. Curr Opin Genet Dev 2003; 13(4):385-92.
81. McGrath J, Somlo S, Makova S, Tian X, Brueckner M. Two populations of node monocilia initiate left-right asymmetry in the mouse. Cell 2003; 114(1):61-73.
82. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, Xavier RJ, Demay MB, Russell RG, Factor S, Tokooya K, Jore BS, Lopez M, Pandita RK, Lia M, Carrion D, Xu H, Schorle H, Kobler JB, Scambler P, Wynshaw-Boris A, Skoultchi AI, Morrow BE, Kucherlapati R. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. Cell 2001; 104(4):619-29.
83. Mikawa T, Borisov A, Brown AM, Fischman DA. Clonal analysis of cardiac morphogenesis in the chicken embryo using a replication-defective retrovirus: I. Formation of the ventricular myocardium. Dev Dyn 1992; 193(1):11-23.
84. Mikawa T, Hyer j, Itoh N, Wei Y. Retroviral vectors to study cardiovascular development. Trends in Cardiovascular Medicine 1996; 6:79-86.
85. Mikawa T. Cardiac lineages. In: Harvey RP, Rosenthal N (eds.). Heart development. 1st ed. San Diego, Calif: Academic Press, 1998. 934p.
86. Molkentin JD, Lin Q, Duncan AS, Olson EN. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. Genes Dev 1997; 11(8):1061-72.
87. Monaco G, Pignata C, Rossi E, Mascellaro O, Cocozza S, Ciccimarra F. DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. Am J Med Genet 1991; 39(2):215-6.
88. Moore AW, McInnes L, Kreidberg J, Hastie ND, Schedl A. YAC complementation shows a requirement for Wt1 in the development of epicardium, adrenal gland and throughout nephrogenesis. Development 1999; 126(9):1845-57.
89. Moore KL. Clinically oriented anatomy. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. 493p.
90. Morgan D, Turnpenny L, Goodship J, Dai W, Majumder K, Matthews L, Gardner A, Schuster G, Vien L, Harrison W, Elder FF, Penman-Splitt M, Overbeek P, Strachan T. Inversin, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the inv mouse. Nat Genet 1998; 20(2):149-56.
91. Nakajima Y, Yamagishi T, Hokari S, Nakamura H. Mechanisms involved in valvuloseptal endocardial cushion formation in early cardiogenesis: roles of transforming growth factor (TGF)-beta and bone morphogenetic protein (BMP). Anat Rec 2000; 258(2):119-27.
92. Neill CA. Genetics of congenital heart disease. Annu Rev Med 1973;24:61-6.
93. Niederreither K, Subbarayan V, Dolle P, Chambon P. Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development. Nat Genet 1999; 21(4):444-8.
94. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. Circulation 1968; 38(3):604-17.
95. Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. Nat Genet 1997; 16(3):235-42.
96. Patten BM, Kramer TC. The initiation of contraction in the embryonic chicken heart. Am J Anat 1933; 53:349-75.
97. Redkar A, Montgomery M, Litvin J. Fate map of early avian cardiac progenitor cells. Development 2001; 128(12):2269-79.
98. Rentschler S, Zander J, Meyers K, France D, Levine R, Porter G, Rivkees SA, Morley GE, Fishman GI. Neuregulin-1 promotes formation of the murine cardiac conduction system. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(16):10464-9.
99. Rosenquist GC, deHaan RL. Migration of precardiac cells in the chick embryo: a radiographic study. Contrib Embryol 1966; 38: 111-21.
100. Rosenthal N, Xavier-Neto J. From the bottom of the heart: anteroposterior decisions in cardiac muscle differentiation. Curr Opin Cell Biol 2000; 12(6):742-6.
101. Rosenthal N, Harvey RP. Single allele mutations at the heart of congenital disease. J Clin Invest 1999; 104(11):1483-4.
102. Saga Y, Miyagawa-Tomita S, Takagi A, Kitajima S, Miyazaki J, Inoue T. MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube. Development 1999; 126(15):3437-47.
103. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, Maron BJ, Seidman CE, Seidman JG. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science 1998; 3;281(5373):108-11.
104. Schultheiss TM, Xydas S, Lassar AB. Induction of avian cardiac myogenesis by anterior endoderm. Development 1995; 121(12):4203-14.
105. Seidman JG, Seidman C. Transcription factor haploinsufficiency: when half a loaf is not enough. J Clin Invest 2002; 109(4):451-5.
106. Snarr BS, Wirrig EE, Phelps AL, Trusk TC, Wessels A. A spatiotemporal evaluation of the contribution of the dorsal mesenchymal protrusion to cardiac development. Dev Dyn 2007; 236(5):1287-94.
107. Stern CD. Gastrulation: from cells to embryo. Cold Spring Harbor Press, 2004. 731p.
108. Stuckmann I, Evans S, Lassar AB. Erythropoietin and retinoic acid, secreted from the epicardium, are required for cardiac myocyte proliferation. Dev Biol 2003; 255(2):334-49.
109. Supp DM, Witte DP, Potter SS, Brueckner M. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in inversus viscerum mice. Nature 1997; 389(6654):963-6.
110. Takaoka K, Yamamoto M, Hamada H. Origin of body axes in the mouse embryo. Curr Opin Genet Dev 2007; 17(4):344-50.
111. Tevosian SG, Deconinck AE, Tanaka M, Schinke M, Litovsky SH, Izumo S, Fujiwara Y, Orkin SH. FOG-2, a cofactor for GATA transcription factors, is essential for heart morphogenesis and development of coronary vessels from epicardium. Cell 2000; 101(7):729-39.
112. Thomas PS, Kasahara H, Edmonson AM, Izumo S, Yacoub MH, Barton PJ, Gourdie RG. Elevated expression of Nkx-2.5 in developing myocardial conduction cells. Anat Rec 2001; 263(3):307-13.
113. Tomanek RJ, Zheng W, Peters KG, Lin P, Holifield JS, Suvarna PR. Multiple growth factors regulate coronary embryonic vasculogenesis. Dev Dyn 2001; 221(3):265-73.
114. Van Mierop LHS. Morphological development of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR (eds.). The cardiovascular system. Baltimore, MD: Waverley Press, 1979. pp. 1-28.
115. Vitadello M, Matteoli M, Gorza L. Neurofilament proteins are co-expressed with desmin in heart conduction system myocytes. J Cell Sci 1990; (Pt 1):11-21.
116. Vitelli F, Taddei I, Morishima M, Meyers EN, Lindsay EA, Baldini A. A genetic link between Tbx1 and fibroblast growth factor signaling. Development 2002; 129(19):4605-11.
117. Watt AJ, Battle MA, Li J, Duncan SA. GATA4 is essential for formation of the proepicardium and regulates cardiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101(34):12573-8.
118. Webb S, Qayyum SR, Anderson RH, Lamers WH, Richardson MK. Septation and separation within the outflow tract of the developing heart. J Anat 2003; 202(4):327-42.
119. Wessels A, Perez-Pomares JM. The epicardium and epicardially derived cells (EPDCs) as cardiac stem cells. Anat Rec 2004; 276A(1):43-57.
120. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. Physiol Genomics 2003; 15(3):165-76.
121. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol 1982; 50(3):641-51.

122. Wood P. Diseases of the heart and Circulation. London: Eyre and Spottiswoode, 1950. p. 203.
123. Wu H, Lee SH, Gao J, Liu X, Iruela-Arispe ML. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. Development 1999; 126(16):3597-605.
124. Xavier-Neto J, Neville CM, Shapiro MD, Houghton L, Wang GF, Nikovits W Jr, Stockdale FE, Rosenthal N. A retinoic acid-inducible transgenic marker of sino-atrial development in the mouse heart. Development 1999; 126(12):2677-87.
125. Xavier-Neto J, Rosenthal N, Silva FA, Matos TG, Hochgreb T, Linhares VL. Retinoid signaling and cardiac anteroposterior segmentation. Genesis 2001; 31(3):97-104.
126. Xavier-Neto J, Shapiro MD, Houghton L, Rosenthal N. Sequential programs of retinoic acid synthesis in the myocardial and epicardial layers of the developing avian heart. Dev Biol 2000; 219(1):129-41.
127. Yada T, Sakai T, Komuro H, Hirota A, Kamino K. Development of electrical rhythmic activity in early embryonic cultured chick double-heart monitored optically with a voltage-sensitive dye. Dev Biol 1985; 110(2):455-66.
128. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet 2003; 362(9393):1366-73.
129. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by alpha 4 integrins are essential in placental and cardiac development. Development 1995; 121(2):549-60.
130. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, Montgomery CA, Elder FF, Overbeek PA. Reversal of left-right asymmetry: a situs inversus mutation. Science 1993; 260(5108):679-82.

Capítulo 3

Síndromes Genéticas e Cardiopatias

Débora Romeo Bertola
Lilian Maria José Albano
Chong Ae Kim

Pontos-chave

- Em uma síndrome genética, as múltiplas malformações estão patogeneticamente relacionadas ou apresentam uma etiologia genética ou teratológica definida.
- As doenças genéticas dividem-se em três grandes grupos quanto à etiologia: doenças de etiologia complexa (multifatoriais), aberrações cromossômicas e doenças monogênicas (mendelianas).
- Doenças de etiologia complexa constituem um conjunto de doenças em que fatores ambientais interagem com fatores genéticos para o desenvolvimento do fenótipo.
- As aberrações cromossômicas dividem-se em numéricas e estruturais. As numéricas ocorrem por alteração nos cromossomos autossômicos ou sexuais e as estruturais resultam de uma quebra seguida de uma reconstituição em uma combinação alterada.
- Doenças monogênicas decorrem de alteração em um gene, podendo ser autossômicas, ligadas ao X ou ligadas ao Y.

A inclusão de um capítulo contendo as síndromes genéticas que cursam com cardiopatia tem como escopo fundamental a capacitação dos especialistas no trato dessas doenças para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo e um manejo mais adequado de determinadas doenças, relativamente comuns na prática clínica.

Além disso, os avanços tecnológicos inquestionáveis da genética nas últimas décadas, permitiram que alguns mecanismos etiopatogênicos de determinadas síndromes fossem elucidados, o que antes era impossível, confirmando-se uma suspeita clinica inicial.

Dessa forma, o maior conhecimento dessas doenças e a disponibilidade de testes genéticos específicos, faz com que o geneticista em conjunto com a equipe multidisciplinar destinada a cuidar desses indivíduos possa proceder a um aconselhamento genético mais adequado.

Introdução

A genética médica adquiriu grande notoriedade nos últimos tempos, especialmente após o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano, cujo objetivo era decifrar o código genético humano. A partir desse estudo, ficou estabelecido que o número de genes em cada célula do nosso organismo é de aproximadamente 35 mil. Na busca incansável pelo conhecimento dos genes responsáveis por doenças genéticas, boa parte deles já pôde ser mapeada e clonada.

Os genes, como seqüências de DNA, localizam-se ao longo dos cromossomos, nos núcleos das células. O ser humano possui 46 cromossomos, sendo 22 pares de cromossomos não-sexuais, denominados autossomos, e um par de cromossomos sexuais (XX na mulher e XY no homem). O local do gene, no cromossomo, denomina-se *locus*, e formas alternativas do gene nesse *locus* recebem o nome de alelos.[1]

Na prática da genética clínica, a maioria dos pacientes apresenta malformações congênitas, as quais, diferentemente das displasias, são decorrentes de uma formação anormal dos tecidos que compõem os órgãos. Quando várias malformações estão presentes no mesmo indivíduo, elas podem ser agrupadas como síndromes, seqüências ou associações. Em uma síndrome, as múltiplas malformações estão patogeneticamente relacionadas ou apresentam uma etiologia genética ou teratológica definida.

As malformações nas seqüências decorrem de um evento inicial causal, como a seqüência de Pierre-Robin, em que a hipoplasia mandibular faz com que a lín-

gua situe-se em uma posição que dificulta a migração dos processos palatinos laterais, gerando uma fissura palatina e a glossoptose. É importante salientar que as seqüências podem ocorrer de forma não-isolada, podendo fazer parte de uma síndrome. Nesse sentido, a seqüência de Pierre-Robin de forma isolada ocorre em apenas 17% dos casos, e duas síndromes em especial devem ser investigadas na sua detecção: de Stickler, presente em 34% dos casos, e velo-cárdio-facial, em 11%.[2]

Nas associações, as diversas malformações ocorrem simultaneamente com uma freqüência maior do que a esperada pelo acaso. Como exemplos, temos a associação VATER (V = anomalia vertebral, A = atresia anal, T = fístula traqueoesofágica, E = atresia de esôfago e R = anomalia renal e/ou defeitos radiais). Esse acrônimo foi expandido pela presença de dois outros achados freqüentes: cardiopatia e anomalias do eixo radial (VACTERL). As alterações cardíacas são as mais comuns e podem ser de qualquer natureza e gravidade.

Algumas vezes, a separação entre síndrome, associação e seqüência não é nítida. Essa dificuldade ficou claramente visível no histórico da associação CHARGE, classicamente assim considerada e recentemente reconhecida como síndrome.[3] Convém ressaltar ainda que, antes de formular um diagnóstico definitivo de uma associação, é necessário proceder uma investigação cuidadosa, uma vez que esse diagnóstico deve ser de exclusão.

As doenças genéticas dividem-se em três grandes grupos principais, quanto a sua etiologia:

1. Doenças de etiologia complexa (multifatoriais).
2. Aberrações cromossômicas.
3. Doenças monogênicas (mendelianas).

As diferentes cardiopatias distribuem-se nos três grupos clássicos descritos. A maioria dos defeitos cardíacos congênitos apresenta uma herança multifatorial (80%); 2% devem-se a fatores ambientais; 10%, a aberrações cromossômicas, incluindo as microdeleções do cromossomo 22q11, que são responsáveis por 5% das doenças cardíacas congênitas; e 3%, a doenças monogênicas.[4]

Doenças de etiologia complexa

Constituem um conjunto de doenças em que fatores ambientais interagem com fatores genéticos para o desenvolvimento do fenótipo. A maioria das doenças cardiovasculares do adulto, incluindo hipertensão arterial e aterosclerose, assim como diabete melito e obesidade, apresentam esse padrão de herança.

A maior parte dos defeitos cardíacos congênitos isolados, cuja freqüência é estimada entre 4 e 8/1000 nascimentos, também exibe esse modo de herança. Nesse grupo de doenças, o risco de recorrência depende do sexo do afetado, da gravidade do defeito, do número de afetados na família, do grau de parentesco com o afetado e da presença ou não de consangüinidade na família. O risco de recorrência nem sempre representa um resultado fidedigno e baseia-se em estudos populacionais (risco empírico) de onde se extrai a probabilidade de acometimento para o caso concreto.[1,5]

Aberrações cromossômicas

Ocorrem em 1:160 nativivos e dividem-se em numéricas e estruturais. As aberrações numéricas são as mais comuns (60%) e podem ocorrer por alteração nos cromossomos autossomos (por exemplo: trissomia 21, 13 e 18) ou nos sexuais (monossomia do cromossomo X). As aberrações estruturais resultam de uma quebra seguida de uma reconstituição em uma combinação alterada. Elas são menos comuns (40%) que as aberrações numéricas, ocorrendo em 1:375 nascimentos. Os rearranjos podem ser balanceados (complemento normal da informação genética) ou não-balanceados (perda e/ou excesso de material genético).

O diagnóstico das aberrações cromossômicas é feito pelo exame do cariótipo com bandas, procedido, em geral, em cultura de células do sangue periférico. A técnica de bandeamento mais comum utiliza a coloração por Giemsa (banda G).

Recentemente, têm sido utilizadas técnicas na tentativa de se identificar rearranjos cromossômicos menores, não visualizados pelo cariótipo, como hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), *multiplex ligation probe-dependent amplification* (*MLPA*) e hibridização genômica comparativa (*CGH*) por *microarray*. Assim, a constatação de uma etiologia cromossômica em pacientes com dismorfismos fenotípicos evidentes e cariótipo normal só tem sido possível, na atualidade, a partir dessas novas aquisições metodológicas.

Diversas aberrações cromossômicas cursam com defeitos cardíacos e as mais freqüentes serão discutidas a seguir.

Trissomias

Trissomia do cromossomo 21 ou síndrome de Down

Com freqüência estimada em um a cada 800 nascimentos, a síndrome de Down caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), braquicefalia, fácies com inclinação superior das fendas palpebrais, pregas epicânticas, ponte nasal deprimida, língua protrusa, orelhas pequenas, excesso de pele na nuca, displasia do quadril, prega palmar única, aumento da distância entre os háluces e os demais artelhos (Figura 1).

Os defeitos cardíacos ocorrem em 40% das crianças afetadas. Destacam-se como os mais freqüentes o defei-

Figuras 1a e b. Síndrome de Down.

Figura 2a. Síndrome de Edwards (T 18).

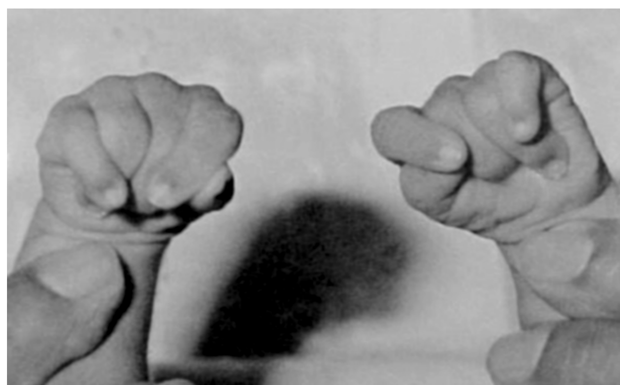


Figura 2b. Síndrome de Edwards (T 18).

to de septo atrioventricular – AVC (33%), a comunicação interventricular – CIV (33%), a comunicação interatrial – CIA (10%), a tetralogia de Fallot (7%), e a persistência do canal arterial – PCA (3%).[6]

Apesar dos avanços no manejo das intercorrências apresentadas nessa síndrome, a expectativa média de vida dos portadores é de 35 anos. O risco de mortalidade durante a lactância é maior em decorrência da presença de defeitos cardíacos, leucemia e doenças respiratórias.

Assim, a sobrevivência até um ano de idade para afetados com defeitos cardíacos é de 76,3%; até cinco anos, de 61,8%; até dez anos, de 57,1%; até vinte anos, de 53,1%; e até trinta anos, de 49,9%. Entretanto, para aqueles sem defeitos cardíacos, essas cifras são, respectivamente para as mesmas idades, de 90,7%; 87,2%; 81,9% e 79,2%.[7]

A correção cirúrgica das cardiopatias graves nesses pacientes é um fator importante para uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Na idade adulta, a doença de Alzheimer e alterações do sistema imunológico constituem outros fatores de mortalidade.

Trissomia do cromossomo 18 ou síndrome de Edwards

Na síndrome de Edwards, cuja freqüência estimada é de um a cada 8 mil nascimentos, são observadas as características baixo peso ao nascimento, sucção débil, hipotonia seguida de hipertonia, retardo de crescimento e do desenvolvimento acentuados, occipício proeminente, orelhas displásicas e de implantação baixa, esterno curto, mãos fechadas com sobreposição dos dedos, pés em cadeira de balanço e háluces dorsifletidos (Figura 2). As anomalias cardíacas ocorrem em 85% dos afetados, sendo a CIV perimembranosa, a displasia valvar, a persistência do canal arterial, a CIA e as cardiopatias complexas as mais freqüentes.[7]

O prognóstico é bastante reservado pela presença de diversas malformações associadas (mais de 150 anomalias já foram descritas): 50% dos afetados morrem na primeira semana de vida e grande parte dos restantes, nos doze meses seguintes de vida. Somente 5% a 10% sobrevivem além do primeiro ano de vida e, em geral, apresentam retardo mental grave. Entretanto, alguns afetados com sobrevida prolongada são capazes de interagir com seus familiares mostrando melhor desenvolvimento neuropsicomotor comparados aos demais. Dessa forma, o manejo clínico-cirúrgico tem sido objeto de calorosas discussões, e medidas para prolongar a vida dos pacientes, anets desaconselhadas, atualmente são tomadas em consonância com a vontade dos familiares.

Trissomia do cromossomo 13 ou síndrome de Patau

A tríade característica – microftalmia, lábio leporino/fenda palatina e polidactilia – encontra-se presente em 70% dos pacientes com a síndrome de Patau, cuja

freqüência é estimada em um a cada 12 mil nascimentos (Figura 3, a-c). Outros achados são comumente observados, como presença de baixo peso ao nascimento, retardo de crescimento e do desenvolvimento e aplasia *cutis* na região parieto-occipital. Diversos outros órgãos e sistemas também são acometidos, como o sistema nervoso central (microcefalia, holoprosencefalia, alterações cerebelares, agenesia do corpo caloso e hidrocefalia), sistema digestivo (má-rotação intestinal, anomalias do baço, displasia do pâncreas e divertículo de Meckel) e sistema urogenital (rins policísticos, duplicação da pelve renal ou ureter, hidronefrose, hidroureter, disgenesia ovariana, criptorquia). As malformações cardíacas ocorrem em 80% dos casos, e as mais freqüentes são constituídas por defeitos septais (CIV, especialmente infundibular, e CIA), dextrocardia e coartação da aorta.

Assim como na trissomia 18, os pacientes afetados pela trissomia do cromossomo 13 também apresentam um prognóstico reservado, com sobrevida diminuída, e apenas 12% dos pacientes sobrevive até um ano de idade.[7]

Figura 3a. Síndrome de Patau (T 13).

Figura 3b. Síndrome de Patau (T 13).

Figura 3c. Síndrome de Patau (T 13).

Risco de recorrência nas trissomias

O risco de aparecimento da síndrome de Down está diretamente relacionado a idade materna avançada.[8] A trissomia livre do cromossomo 21 ocorre em torno de 95% dos casos, com risco de recorrência para uma futura prole do casal de 1% em mulheres jovens. Esse mesmo mecanismo (trissomia livre) é observado em 80% dos afetados por trissomia do cromossomo 13 ou do 18.

Nos casos mais raros, em que se detecta uma translocação, o estudo cromossômico dos pais é indicado, uma vez que o risco de recorrência aumenta na translocação herdada, podendo chegar até 100%, como no caso dos portadores da translocação 21/21.

A presença em um indivíduo ou tecido de uma linhagem celular normal e uma linhagem celular com trissomia, provenientes de um mesmo zigoto, configura um mosaicismo. Nessa eventualidade, o quadro clínico pode ter uma expressão parcial do fenótipo, com risco de recorrência semelhante ao da trissomia livre.

Monossomias

Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 4 ou síndrome Wolf-Hirschhorn

A deleção da porção distal do braço curto do cromossomo 4 (4p16.3), também conhecida como del 4p ou $4p^-$, exibe uma predileção pelo sexo feminino de 2:1 e uma freqüência estimada de um a cada 50 mil nascimentos. Caracteriza-se por déficit de crescimento pré e pós-natal, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental grave, hipotonia, crises convulsivas, dismorfismos faciais (glabela proeminente e hipertelorismo ocular, lembrando um capacete grego, estrabismo, epicanto, filtro curto, fenda palatina e/ou lábio leporino, rima bucal voltada para baixo, micrognatia, apêndices e/ou fossetas pré-auriculares, orelhas displási-

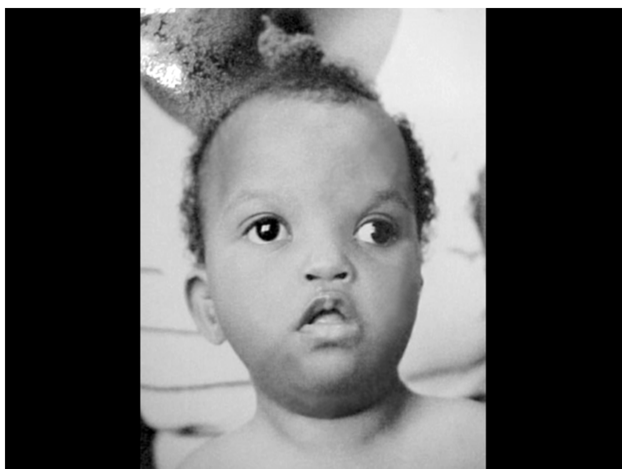


Figura 4. Deleção 4p.

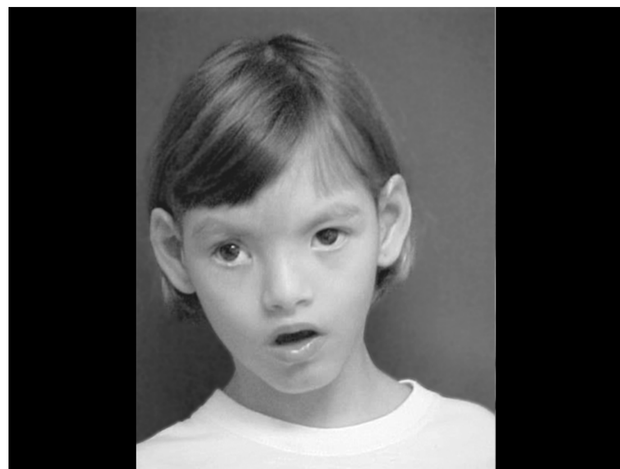


Figura 5. Síndrome de Cri du Chat (5p⁻).

cas), prega palmar única, criptorquia, hipospadia, fosseta sacral, pés tortos e unhas hiperconvexas (Figura 4).

Os defeitos cardíacos, principalmente os septais (CIA e CIV), estão presentes em 45% dos afetados.[8]

Na maioria dos casos, a deleção envolve de um terço a dois terços do braço curto do cromossomo 4, mas a região crítica determinante do fenótipo é a 4p16.3. Em alguns casos, a deleção é submicroscópica e o estudo cromossômico normal. Nessa situação, a deleção pode ser detectada pela técnica da hibridização *in situ* por fluorescência ou pelo estudo de marcadores polimórficos da região.

A detecção da deleção 4p requer o estudo cromossômico dos pais, uma vez que, em cerca de 15% dos casos, um dos progenitores apresenta uma translocação equilibrada, aumentando o risco de recorrência para uma futura prole do casal.[9]

Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 5 ou síndrome do Cri du Chat

A frequência estimada da deleção 5p ou $5p^-$ é de um a cada 50 mil nascimentos. Caracteriza-se por um choro fraco e agudo, semelhante a um miado de gato, de onde decorre a denominação de síndrome do miado de gato. Há retardo de crescimento e do desenvolvimento importantes, apresentando ainda microcefalia, fácies redondo com hipertelorismo ocular, inclinação ínfero-lateral das fendas palpebrais, epicanto, orelhas rodadas posteriormente, apêndices pré-auriculares, ponte nasal alargada, micrognatia e má-oclusão dentária. Anomalias esqueléticas e gastrointestinais e lesões lábio-palatais também podem ser observadas (Figura 5). Defeitos cardíacos diversos estão presentes em 30% a 50% dos casos.[8]

A deleção parcial do braço curto do cromossomo 5 pode ser terminal ou intersticial, envolvendo a região 5p15.2-p15.3. À semelhança da deleção do $4p^-$, essa deleção ocorre *de novo* em 85% dos casos.[9]

No Brasil, dispomos de uma entidade multidisciplinar sem fins lucrativos – Núcleo de Aconselhamento e Pesquisa Cri du Chat – criada por iniciativa de um grupo de pais, com o objetivo de apoiar e orientar os portadores da síndrome de Cri du Chat e seus respectivos familiares (<http://www.portalcriduchat.com.br>).

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner, também conhecida como síndrome de Ullrich-Turner ou de Bonnevie-Ullrich-Turner, ou ainda monossomia do cromossomo X, decorre da deficiência parcial ou completa do cromossomo X em um fenótipo feminino. A incidência é estimada em 1:5.000 meninas. Caracteriza-se por baixa estatura, orelhas proeminentes, prega epicântica, palato alto e estreito, implantação baixa de cabelos na nuca, pescoço curto e alado, tórax largo com mamilos afastados e hipoplásicos, cúbito valgo, quartos metacarpianos e/ou metatarsianos curtos (braquidactilia tipo E), unhas hipoplásicas e/ou hiperconvexas, linfedema transitório de mãos e de pés, nevos pigmentados em número excessivo e disgenesia gonadal (Figura 6). As anomalias renais estruturais ocorrem com certa freqüência, observando-se, nos cariótipos 45,X, rins em ferradura em 45% a 60% dos casos.

Cerca de 99% dos embriões e fetos acometidos tem morte intra-uterina, contrastando com a relativa benignidade da evolução dos afetados que sobrevivem.

Entre os defeitos cardiovasculares, os mais comuns são valva aórtica bicúspide (30%), coartação da aorta (10%), estenose aórtica valvar, prolapso da valva mitral, dilatação e ruptura da aorta e hipertensão arterial.[7]

A síndrome deve ser suspeitada em toda menina com baixa estatura e/ou amenorréia primária. O crité-

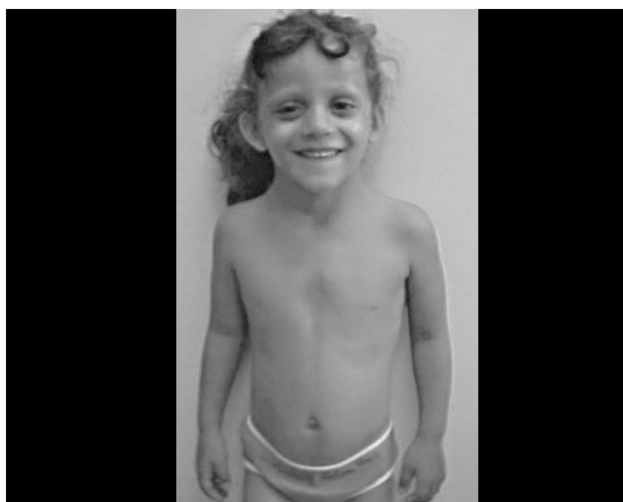


Figura 6. Síndrome de Turner.

rio diagnóstico mínimo é perda total ou parcial, alteração estrutural ou rearranjos estruturais do cromossomo X, em pelo menos um tecido.

A administração de hormônio de crescimento exógeno tem sido utilizada rotineiramente em alguns centros, embora não haja evidências de deficiência desse hormônio na síndrome. A terapia de reposição hormonal também é preconizada, uma vez que apenas 10% das meninas com cariótipo 45,X entrarão em puberdade de forma espontânea.[10]

Síndromes de microdeleções

Algumas síndromes genéticas estão associadas a deleções muito pequenas não-detectáveis pelo estudo cromossômico tradicional com bandas.[11] O fenótipo dessas síndromes pode ser atribuído à haploinsuficiência de múltiplos genes contígüos presentes na região deletada.

O diagnóstico dessas doenças requer o emprego da técnica da hibridização *in situ* por fluorescência ou o estudo molecular por marcadores polimórficos da região.

A hibridização *in situ* é uma técnica citogenética que permite detectar deleções inferiores a 5 Mb. Essa técnica é procedida em uma metáfase cromossômica, utilizando-se uma sonda marcada com corantes fluorescentes ou radioativos que irá hibridizar e, portanto, identificar seu segmento complementar.

O uso de marcadores microssatélites polimórficos tem sido uma ferramenta importante no diagnóstico dessas síndromes de microdeleção, por apresentar um custo inferior ao do método de FISH e uma positividade relativamente alta. Contudo, para a utilização dessa metodologia é necessária a inclusão dos pais biológicos do afetado, bem como a escolha de marcadores polimórficos informativos.

Recentemente, surgiu uma nova metodologia denominada *multiplex ligation probe-dependent amplification*, que emprega a hibridização de múltiplas sondas no DNA genômico para a detecção de deleções e duplicações. A seguir, são descritas as síndromes consideradas como de genes contíguos.

Síndrome de Williams-Beuren

Descrita por Williams e um grupo de colaboradores da Nova Zelândia, em 1961, e por Beuren e sua equipe em 1962, na Alemanha, a síndrome de Williams-Beuren é uma síndrome de genes contíguos, com incidência estimada de um caso para cada 10 mil a 25 mil crianças nascidas vivas.

Os principais achados clínicos são constituídos por dismorfismos faciais (como intumescência periorbitária, aspecto estrelado da íris, ponte nasal deprimida, narinas antevertidas, filtro longo e lábios grossos); cardiopatia congênita; atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, personalidade alegre e amigável e deficiência mental leve a moderada; hiperacusia; déficit de crescimento; e anormalidades oculares, renais, urinárias e esqueléticas (Figura 7). Ocasionalmente, as crianças afetadas apresentam hipercalcemia transitória, com níveis elevados de cálcio no sangue.[12]

As anomalias cardiovasculares ocorrem em 80% dos afetados. A estenose aórtica supravalvar é o defeito cardíaco mais freqüente (64% dos casos), sendo muitas vezes progressiva e requerendo intervenção cirúrgica. A estenose das artérias pulmonares periféricas está fre-

Figura 7. Síndrome de Williams.

qüentemente presente na lactância e tende a melhorar com o passar dos anos. A coartação da aorta, a estenose da artéria renal e a hipertensão arterial sistêmica são complicações que também podem ocorrer. Portanto, uma avaliação cardiovascular e o monitoramento da pressão arterial sistêmica devem ser realizados periodicamente, mesmo na ausência de qualquer anormalidade cardíaca detectada.[13]

Mais de vinte genes já foram identificados na região do braço longo do cromossomo 7 (7q11.23) em que se dá a microdeleção (Sugayama et al., 2000). Entre eles, o gene *ELN* codifica a proteína estrutural elastina, que constitui um importante componente das fibras elásticas encontradas no tecido conjuntivo de diversos órgãos, incluindo a parede das artérias. Como conseqüência, a haploinsuficiência desse gene está implicada na gênese da estenose que pode ocorrer em qualquer artéria do organismo.

A técnica de FISH tem se mostrado altamente eficiente para a detecção da microdeleção nos afetados pela síndrome de Williams, sendo considerada excelente exame para sua confirmação diagnóstica (Figura 8).

Na maioria das vezes, a ocorrência dessa síndrome é esporádica. No entanto, casos familiais já foram descritos, seguindo, portanto, um modelo de herança autossômico dominante, em que um dos genitores é afetado e o risco de recorrência para uma futura prole do casal é de 50%.

Em 2002, em São Paulo, foi fundada a Associação Brasileira da Síndrome de Williams, entidade sem fins lucrativos e de cunho eminentemente social, que elenca entre os seus objetivos a promoção e a integração dos portadores da síndrome de Williams na sociedade, orientando os pais, familiares, profissionais e pesquisadores (<http://www.swbrasil.rg3.net>).

Deleção do 22q11.2 ou síndrome velo-cárdio-facial

Essa microdeleção é particularmente comum, com incidência estimada de um caso para cada 2 mil a 4 mil nascimentos. Geralmente, expande-se por 3 Mb, região em que pelo menos trinta genes já foram mapeados.

Até o presente, não foi possível estabelecer se essa deleção constitui uma síndrome de genes contíguos – manifestações diferentes causadas por genes diversos –, ou se a maioria das características fenotípicas decorre de mutações em um único gene. Recentemente, o gene *TBX1*, pertencente à família dos genes *T-box*, foi implicado como responsável pela maioria dos achados cardiovasculares observados.

Várias síndromes como a síndrome velo-cárdio facial, a de Shprintzen, a de Cayler, a seqüência de DiGeorge, a CATCH-22 e a síndrome conhecida como *conotruncal anomaly face syndrome*, descritas como resultantes da microdeleção 22q11.2 constituem, na verdade, um espectro de uma mesma doença com expressividade extremamente variável.[14]

A síndrome velo-cárdio-facial caracteriza-se por dismorfismos faciais (como fácies alongado, fendas palpebrais estreitas, nariz proeminente com raiz alargada, hipoplasia malar, retromicrognatia), fenda palatina, incompetência velofaringeana, retardo mental leve, doenças psiquiátricas (como esquizofrenia e depressão); baixa estatura pós-natal, membros alongados com hiperextensibilidade articular e dedos afilados (Figura 9).

Os defeitos cardíacos acometem preferencialmente as estruturas derivadas da região conotruncal. A anomalia isolada mais comum é a CIV. Outros defeitos estruturais freqüentes incluem interrupção do arco aórtico do tipo B, coarctação da aorta, tetralogia de Fallot, atresia ou estenose da artéria pulmonar e anomalias

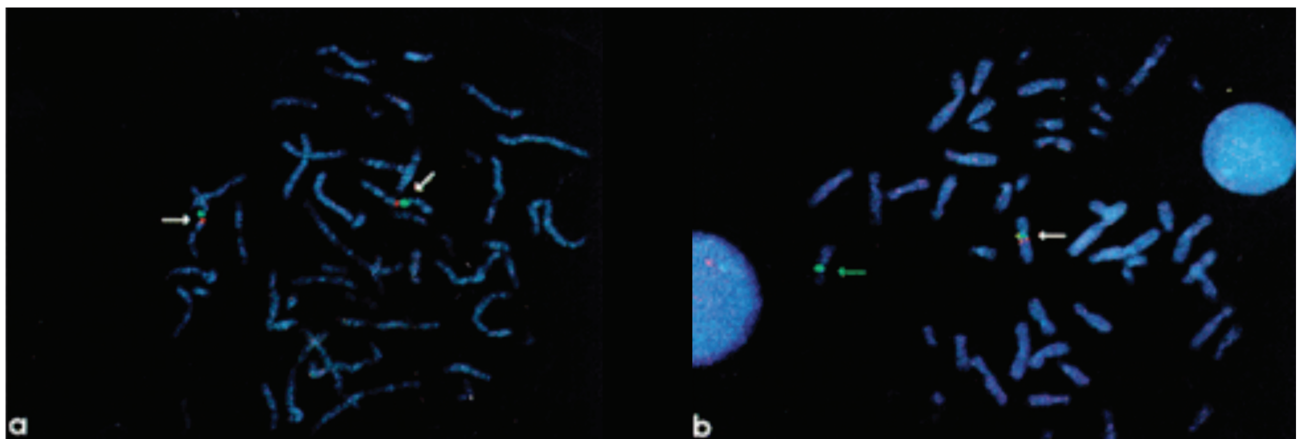


Figura 8. Fotografia do teste de FISH mostrando metáfase. A: presença de dois sinais vermelhos (gene da elastina) e dois sinais verdes (marcadores do cromossomo 7), portanto sem deleção (FISH negativo). B: presença de dois sinais verdes e apenas um sinal vermelho, portanto, com deleção (FISH positivo).

Figura 9. Síndrome velocardiofacial.

dos grandes vasos. *Truncus arteriosus*, valva aórtica bicúspide, CIA, transposição dos grandes vasos e origem anômala da artéria carótida também podem ser observados. Aproximadamente 20% a 30% dos afetados apresentam as carótidas internas ectópicas e logo abaixo da mucosa faríngea.

A multiplicidade dos achados cardíacos requer uma avaliação cardiológica completa, mesmo na ausência de alterações clinicamente evidentes, devendo-se incluir a realização de um ecocardiograma e uma angiorressonância.

Especial atenção deve ser dada quando o quadro clínico do afetado for compatível com o diagnóstico da seqüência de DiGeorge, uma vez que a hipoplasia/aplasia das paratireóides pode levar a um quadro de hipocalcemia e convulsões precoces e a hipoplasia/aplasia do timo, uma deficiência da imunidade celular, com infecções graves de repetição.

Poucos casos da síndrome de CHARGE, conhecida no passado como associação CHARGE, mostraram deleção 22q11. O acrônimo CHARGE é constituído pelas alterações C, de coloboma (ocular); H, de *heart*, especialmente os defeitos conotruncais; A, de atresia de coanas; R, de retardo de crescimento e do desenvolvimento; G, de anomalias genitourinárias; e E, de *ear*, displasia auricular e/ou surdez. Recentemente, um gene responsável pela síndrome (*CHD7*) foi identificado e localizado em outro cromossomo (8q12), sugerindo que a doença apresenta uma heterogeneidade lócica, ou seja, genes diferentes causando o mesmo fenótipo.[15]

Doenças monogênicas

As doenças monogênicas, classificadas de acordo com o modo pelo qual são herdadas, decorrem de uma alteração em um gene. Se o gene estiver localizado em um cromossomo autossômico, trata-se de uma doença de herança autossômica; se estiver no cromossomo X, de herança ligada ao X; e no cromossomo Y, de herança holândrica. Além disso, como os genes distribuem-se em pares, se com a alteração de apenas um gene desenvolve-se a doença, a herança será dominante, mas se houver necessidade de alteração nas duas cópias do gene, ela será recessiva. Assim, as doenças gênicas são, basicamente, de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X dominante e ligada ao X recessiva.

A importância do reconhecimento de um distúrbio monogênico e, por conseguinte, de seu padrão de herança, permite que se proceda a um aconselhamento genético mais preciso, estimando-se de forma mais acurada o risco de recorrência para uma eventual futura prole do casal e/ou do indivíduo afetado.

As doenças monogênicas conhecidas até o presente estão catalogadas no livro *Mendelian Inherintance in Man*, de Victor A. McKusick,[16] que possui uma versão eletrônica disponível na Internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

A comprovação diagnóstica das síndromes monogênicas baseia-se no estudo molecular do gene envolvido. Atualmente, grande parte dos defeitos gênicos já foi identificada, mas a dificuldade técnica do seqüenciamento de genes grandes, aliada ao seu custo relativamente elevado, constituem empecilhos para sua comprovação, razão pela qual o diagnóstico de muitas doenças gênicas até o presente ainda se baseia em critérios apenas clínicos.

A seguir, discute-se algumas doenças monogênicas relativamente freqüentes com acometimento do sistema cardiovascular.

Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan (SN) é uma doença gênica de herança autossômica dominante com expressividade bastante variável e freqüência estimada de um caso para cada mil a 2.500 nascimentos.

Caracteriza-se pela presença de dismorfismos faciais (inclinação ínfero-lateral das fendas palpebrais, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, exoftalmia, palato alto, má-oclusão dentária, orelhas com dobradura exagerada da porção superior da hélice); pescoço alado; deformidade esternal (*pectus carinatum* superiormente e *excavatum* inferiormente); cardiopatia congênita (50%), hepatoesplenomegalia; criptorquia nos pacientes do sexo masculino; *cubitus valgus*; presença de coxins nas extremidades dos dedos com unhas curtas e largas; e baixa estatura.[17]

Cerca de 30% dos pacientes pode apresentar uma diátese hemorrágica, observando-se anomalia de plaquetas (em número e/ou função) e deficiência dos fatores de coagulação, principalmente do fator XI (Figura 10).

Figura 10. Síndrome de Noonan.

A anomalia cardíaca mais comum é a estenose pulmonar valvar (50%), na qual as valvas freqüentemente encontram-se displásicas, embora praticamente qualquer tipo de defeito cardíaco possa estar presente. A dilatação com balão nem sempre é efetiva na estenose pulmonar em razão da displasia valvar que esses pacientes apresentam, requerendo, nos casos moderados e graves, uma correção cirúrgica.

A segunda cardiopatia mais freqüente é a cardiomiopatia hipertrófica (20%), comumente associada a defeitos valvares, especialmente a estenose pulmonar valvar. A hipertrofia miocárdica pode manter-se estável, progredir ou regredir, e ser apical, assimétrica ou concêntrica e de grau leve ou grave.

Outros defeitos estruturais observados incluem CIA (10% a 30%), CIV (5% a 15%), estenose do ramo da artéria pulmonar, tetralogia de Fallot e coarctação da aorta.

As anomalias do lado esquerdo do coração, antes consideradas raras, parecem fazer parte dessa síndrome, segundo evidências atuais. Assim, o defeito parcial do septo atrioventricular é relativamente comum (15%) e está associado com estenose subaórtica e anomalia da valva mitral.

Entre as anomalias observadas no eletrocardiograma, as mais freqüentes são as constituídas pelo desvio superior do eixo do complexo QRS, independentemente do defeito cardíaco.[17]

Recentemente, o primeiro gene envolvido na síndrome de Noonan (*PTPN11*) foi identificado por Tartaglia et al.[18] Ele codifica a proteína tirosina fosfatase não-receptora (SHP2), que apresenta papel fundamental no desenvolvimento embrionário, por estar envolvida na diferenciação do mesoderma, no desenvolvimento de membros, na diferenciação das células hematopoiéticas e na valvulogênese semilunar.[19] Essa proteína é necessária para a ativação

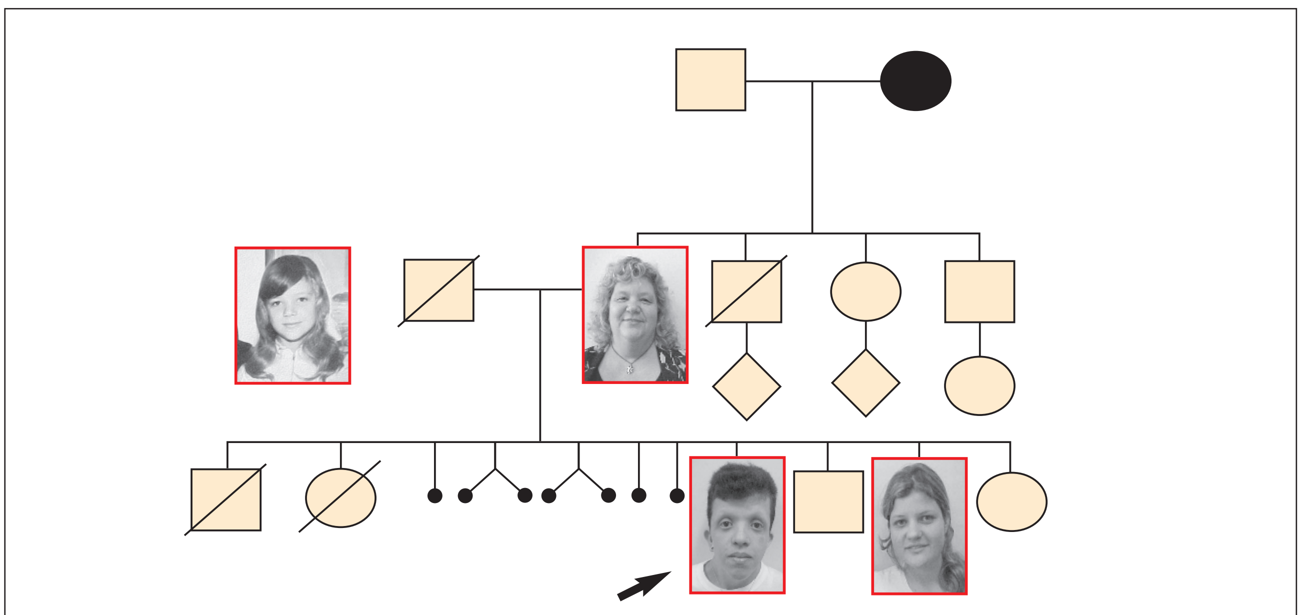


Figura 11. Heredograma de uma família com síndrome de Noonan com expressividade variável. As fotos mostram a probanda (apontada por uma flecha), a irmã e a mãe com a mesma mutação no gene PTPN11 (T411M). A foto à esquerda é da mãe quando criança.

da cascata *RAS-MAPK* induzida pelos fatores de crescimento epidérmicos, de hepatócitos e de fibroblastos.

Atualmente, sabe-se que mutações no gene *PTPN11*, localizado no braço longo do cromossomo 12 (12q24.1), são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos da síndrome,[20,21] comprovando assim uma heterogeneidade lócica.

Em 2006, Schubbert et al.[22] identificaram mutações no gene *KRAS* em afetados pela SN e por uma síndrome Noonan-*like*, denominada cardiofaciocutânea (CFC), sugerindo que outros genes da via de sinalização *RAS-MAPK*, além do *PTPN11* e do *KRAS*, poderiam ser responsáveis pelo fenótipo Noonan e Noonan-*like*.

Essa suspeita foi confirmada pela descoberta de dois outros genes (*SOS1* e *RAF1*) envolvidos na SN.[23-25] O gene *SOS1* é considerado o segundo gene mais comum na SN, responsável por 17% a 28% dos indivíduos que não apresentam mutação no gene *PTPN11*.[23,24,26] Já o gene *RAF1* é responsável por aproximadamente 8% dos casos[25] e o gene *KRAS*, por 3%.[22]

Portanto, um aumento da sinalização na via *RAS-MAPK* resultante de mutações nos genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* ou *KRAS* é o mecanismo etiopatogênico responsável pela SN em aproximadamente 70% dos indivíduos afetados.[25]

A maioria dos casos da síndrome é esporádica, porém, como a expressividade é extremamente variável (Figura 11), preconiza-se a realização de um estudo molecular nos parentes de primeiro grau, pelas implicações no aconselhamento genético.[27]

Em algumas síndromes com um quadro clínico muito semelhante à SN, inicialmente consideradas distintas da SN, como as síndromes cardiofaciocutânea (CFC), de LEOPARD, de Costello e Noonan-*like*/lesões múltiplas de células gigantes, as mutações detectadas mostraram algumas peculiaridades.

Assim, já foram detectadas: as mesmas mutações observadas na SN (Noonan-*like*/lesões múltiplas de células gigantes); mutações diversas, porém no mesmo gene (*PTPN11*) das presentes na SN (LEOPARD); mutações em genes diferentes dos da SN (Costello e CFC); e mutações nos mesmos genes, em raros casos, responsáveis por fenótipos diversos (mutações no gene KRAS detectadas na SN, CFC e Costello).

Dessa forma, até o presente tem-se a seguinte situação:

a. a síndrome de LEOPARD é considerada uma doença alélica da SN;28
b. o gene *BRAF* é o principal responsável pela síndrome CFC, com uma taxa de mutação que varia entre 40% e 78%, seguido dos genes *KRAS*, *MEK*1 e *MEK*2 (menor que 10%);[29-31]
c. o principal gene envolvido na síndrome de Costello é o *HRAS* (90%),[28] no entanto, em uma parcela pequena de pacientes com fenótipo sugestivo da síndrome de Costello ou com características atípicas, observaram-se mutações no gene *KRAS*;[32]
d. síndrome Noonan-*like*/lesões múltiplas de células gigantes é considerada parte do espectro da SN e não uma doença distinta, e o desenvolvimento dos tumores de células gigantes parece decorrer do efeito de outro(s) gene(s) ou da interação gene-ambiente.[20]

Síndrome de Marfan

Uma doença gênica de herança autossômica dominante, a síndrome de Marfan tem incidência estimada entre 1-2:10.000 nascimentos e caracteriza-se por extrema variabilidade clínica, acometendo basicamente os sistemas cardiovascular, ocular e esquelético.[33]

O diagnóstico é quase que exclusivamente baseado em critérios clínicos: na presença de um parente de primeiro grau inequivocamente afetado, o paciente deve apresentar dois sistemas envolvidos; ou, na ausência de história familiar positiva, requer-se o envolvimento do esqueleto e de dois ou mais sistemas, além da presença de ao menos um critério *major* (dilatação ou dissecção da aorta, ectopia *lentis* ou ectasia dural) (Figura 12). Desde 1996, o estudo molecular é parte integrante dos critérios diagnósticos.

Na infância, as anomalias cardíacas mais freqüentes envolvem a valva mitral (prolapso, em mais de 60% dos casos, e regurgitação) e a dilatação da aorta ascendente (50%). A dilatação da raiz da aorta em geral é progressiva e dependente de manejo farmacoterápico (β-bloqueadores) e cirúrgico adequados, condutas que aumentaram significativamente a expectativa de vida dos afetados.

O gene fibrilina 1 (*FBN1*), responsável pela síndrome de Marfan, já foi identificado e localiza-se no braço longo do cromossomo 15 (15q21). O diagnóstico molecular dessa síndrome é difícil pelo fato de o gene FBN1 ser muito grande (65 exons). Além disso, é comum a detecção de mutações diferentes em cada família. Mutações em um novo gene (*TGFBR2*) foram recentemente observadas em pacientes com síndrome de Marfan sem anormalidades no gene *FBN1*.[34] Dessa forma, até o presente, o diagnóstico da síndrome de Marfan baseia-se nos critérios clínicos estabelecidos em 1996.

Em 2005, relatou-se uma nova síndrome autossômica dominante denominada Loeys-Dietz,[35] que apresenta envolvimento dos genes *TGFBR2* e *TGFBR1*. As características clínicas se sobrepõem às da síndrome de Marfan, especialmente o envolvimento cardíaco caracterizado pela presença de aneurisma da aorta ascendente com dissecção precoce. Além disso, hipertelorismo ocular, úvula bífida e/ou fenda palatina e tortuosidade arterial generalizada constituem outros achados dessa síndrome.

Figura 12a. Síndrome de Marfan.

Figura 12b. Síndrome de Marfan.

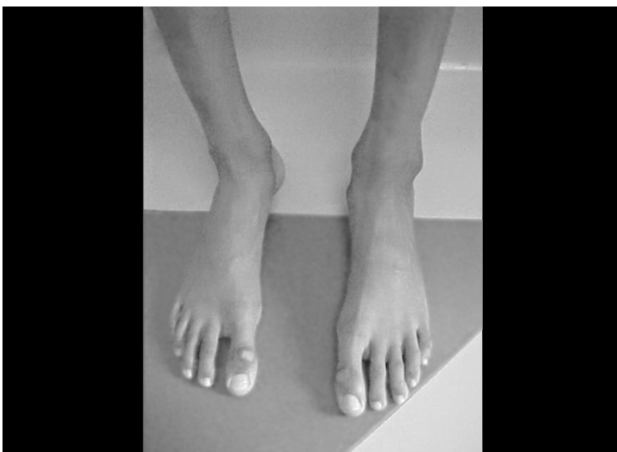


Figura 12c. Síndrome de Marfan.

Síndrome de Holt-Oram

A síndrome de Holt-Oram constitui uma doença gênica de herança autossômica dominante com expressividade bastante variável. Caracteriza-se por um envolvimento geralmente assimétrico das anormalidades esqueléticas com graus variados de defeitos de redução dos membros superiores e da cintura escapular. Os ombros são freqüentemente estreitos e caídos; os polegares podem estar ausentes, serem hipoplásicos, trifalangeanos ou bífidos; e a sindactilia entre o polegar e o indicador freqüentemente está presente. Hipoplasia do primeiro metacarpo e do rádio, assim como defeitos da ulna, úmero, clavícula e escápula também podem estar presentes. O segundo sistema acometido é o cardiovascular, sendo os defeitos mais comuns a CIA tipo *ostium secundum*, algumas vezes com arritmia; e a CIV.[5] Um terço dos pacientes pode apresentar outros tipos de anomalias cardíacas, defeitos de condução e hipoplasia dos vasos sangüíneos distais.

A síndrome de Holt-Oram é decorrente de mutações no gene *TBX5*, localizado no cromossomo 12q24.1. Entretanto, algumas famílias com a síndrome não apresentam ligação para essa região, indicando que se trata de uma doença heterogênea com envolvimento de outro(s) gene(s).

Homocistinúria

Doença gênica de herança autossômica recessiva, a homocistinúria, decorre da diminuição da atividade da enzima cistationa-β-sintetase, levando ao acúmulo de homocisteína.[36] O teste de cianeto-nitroprussiato é capaz de detectar a presença de homocistina na urina, constituindo um método de triagem útil para o diagnóstico dessa doença, embora a dosagem de homocisteína sérica seja o método de escolha.

Os indivíduos são, aparentemente, normais ao nascimento, e os primeiros sinais surgem ao redor de um mês de vida, podendo alguns, contudo, ser totalmente assintomáticos.

As principais manifestações clínicas observadas ocorrem nos sistemas esquelético, ocular, vascular e nervoso central. As anomalias esqueléticas incluem um crescimento excessivo dos ossos longos, resultando em estatura elevada, osteoporose, escoliose, deformidade esternal e aracnodactilia. A massa muscular é reduzida. A mobilidade articular é, em geral, restrita nos pacientes com homocistinúria, e o sinal de polegar raramente está presente.

Nos casos não-tratados, a osteoporose surge precocemente, sendo a coluna mais freqüentemente acometida, especialmente nos pacientes piridoxina-não-responsivos. As fraturas ocorrem com maior freqüência do que na população geral.

As alterações oculares são as mais proeminentes e a ectopia *lentis*, às vezes, constitui a única manifestação

da doença. A luxação de cristalino é observada ao redor dos dez anos de idade, nos pacientes não-tratados. Glaucoma, catarata, miopia, deslocamento de retina, astigmatismo e atrofia óptica também são descritos.

As manifestações do sistema nervoso central incluem retardo mental, que é mais expressivo nos casos piridoxina-não-responsivos, distúrbios psiquiátricos, acidente vascular cerebral, convulsões e sinais piramidais, estando muitos dos sinais neurológicos relacionados a eventos isquêmicos.

As complicações clínicas decorrem, basicamente, dos fenômenos tromboembólicos e constituem a principal causa da morte precoce. A maior parte dos distúrbios tromboembólicos ocorre após procedimentos cirúrgicos, preconizando-se medidas preventivas nesse sentido.

Tromboflebite com ou sem embolia pulmonar, oclusão das artérias coronárias, estenose da artéria renal com hipertensão e tromboses arteriais e venosas intracranianas são as intercorrências de importância clínica mais preocupantes.

A dieta com restrição alimentar da metionina e suplementação da vitamina B6 (piridoxina) e da betaína é preconizada no tratamento dos portadores de homocistinúria. Os pacientes dividem-se em dois grupos: a) piridoxina-responsivos com melhora clínica e bioquímica após a suplementação da vitamina B6 (piridoxina) e diminuição expressiva dos níveis de homocisteína; b) piridoxina-não-responsivos, em que a suplementação vitamínica não é capaz de diminuir os níveis séricos desse aminoácido.

A morte pode ser precoce e ocorrer com um ano de idade ou, mais tardiamente, na infância e na adolescência. Em 20% dos casos piridoxina-não-responsivos e em 5% dos responsivos, ela se dá antes dos vinte anos de idade.

Mucopolissacaridoses (MPS)

As mucopolissacaridoses, com incidência de 1:10.000 nascimentos, constituem um grupo de doenças hereditárias progressivas, decorrentes da deficiência de diferentes enzimas lisossomais, com acúmulo de glicosaminoglicanas (GAGs) em diversos órgãos e sistemas. Há seis tipos de MPS: MPS I ou síndrome de Hurler/Hurler-Scheie e Scheie, MPS II ou síndrome de Hunter, MPS III ou síndrome de SanFilippo, MPS IV ou síndrome de Mórquio, MPS VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy e MPS VII ou síndrome de Sly. Com exceção da MPS II que apresenta um padrão de herança ligado ao X recessivo e, portanto, acometendo pacientes do sexo masculino, todos os outros tipos seguem uma herança autossômica recessiva. Os pacientes acometidos pelos tipos I, II, VI e VII apresentam fácies grotesco, hepatoesplenomegalia, mãos em garra, gibosidade dorsal (disostose múltipla) e retardo mental variável (Figura 13).

Figura 13. Mucopolissacaridose.

Na MPS III, o acometimento neurológico é mais acentuado, com distúrbios de comportamento. Por sua vez, o tipo IV caracteriza-se pelas anomalias esqueléticas.

O envolvimento cardíaco presente em todos os tipos de MPS, com exceção da MPS III, caracteriza-se principalmente pelo acometimento valvar, com espessamento das válvulas e regurgitação, o que, às vezes, requer intervenção cirúrgica. No tipo VI, além do acometimento valvar clássico, que ocorre em geral na adolescência e no adulto jovem, a fibroelastose endocárdica pode ser uma complicação precoce da síndrome. Pelo caráter progressivo da doença, os pacientes devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco periodicamente, uma vez que as anomalias que acometem esse órgão estão diretamente relacionadas a uma redução da taxa de sobrevida.

O diagnóstico desse grupo de doenças pode ser suspeitado pelo quadro clínico-radiológico, aliado ao excesso de excreção urinária de GAGs. Entretanto, o diagnóstico definitivo requer a dosagem enzimática específica para cada tipo de MPS.[37]

A terapia de reposição enzimática tem mostrado efeitos benéficos e, quanto mais precocemente empregada, melhores são os resultados obtidos. Na atualidade, essa terapia está disponível para os tipos I, II e VI e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) liberou sua utilização apenas para o tipo I.

Ataxia de Friedreich

A ataxia de Friedreich é uma doença neurodegenerativa progressiva, e a mais freqüente das ataxias here-

ditárias com padrão de herança autossômico recessivo de início precoce, com uma incidência estimada de 1/10.000 nascimentos. O quadro clínico inicia-se, em geral, na pré-adolescência e antes dos 25 anos em quase todos os casos, manifestando-se por uma ataxia cerebelar, hiporreflexia ou arreflexia, disartria com voz escandida. A presença de diabete melito ocorre em 20% dos casos. A miocardiopatia hipertrófica, a cifoescoliose e os pés cavos são bastante característicos. O quadro evolui para uma incapacidade progressiva e a maioria dos pacientes fica restrita a uma cadeira de rodas, aos vinte anos de idade, estimando-se a sobrevida em quinze a vinte anos após o início da doença.

O diagnóstico de certeza é realizado pela detecção de expansões de trinucleotídeos GAA, em 98% dos portadores da doença e o diagnóstico diferencial deve ser realizado, basicamente, com a deficiência da vitamina E e a ataxia telangiectasia.[38]

O acometimento cardíaco é freqüente (combinando-se o resultado do ECG e do ECO, apenas 3% dos casos mostraram um resultado normal), sendo as apresentações clínica e elétrica da miocardiopatia variáveis. As manifestações clínicas mais freqüentes e indicativas de um envolvimento cardíaco são constituídas por distúrbios de ritmo, nas mais diversas combinações (precedendo em muitos anos o acometimento neurológico) e pela insuficiência miocárdica.

Os pacientes, em geral, não exibem qualquer sintomatologia. O alargamento cardíaco associa-se a um estágio neurológico evolutivo mais avançado. No ecocardiograma, são relatadas alterações em menor freqüência: hipertrofia septal assimétrica, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica (a maioria dos casos), miocardiopatia dilatada, prolapso da valva mitral, mobilidade anterior durante a sístole do folheto da valva mitral.

Cerca de 73% dos pacientes mostraram alguma evidência clínica de disfunção cardíaca ou faleceram por insuficiência cardíaca. Entre estes, 25% desenvolveram a insuficiência cardíaca em um período que antecedeu a morte em seis meses ou mais, sendo que nos outros 75% dos casos ela ocorreu apenas nos últimos seis meses de vida.

Não há até o momento um tratamento que consiga retardar a progressão da doença. Contudo, os efeitos benéficos de um antioxidante mitocondrial sobre a cardiomiopatia dos afetados, o idebenone, assim como os efeitos de outros antioxidantes lipofílicos, foram recentemente reconhecidos.

A mutação responsável pela doença gera um acúmulo de ferro nas mitocôndrias, causando dano celular e uma disfunção da atividade das enzimas da cadeia respiratória. Assim, esse fato aliado à incapacidade do idebenone para deter esse processo neurodegenerativo, levou Munnich, et al.[39] a utilizarem um quelante de ferro em um ensaio clínico para minimizar os efeitos deletérios desse íon. Os pesquisadores obtiveram resultados encorajadores, especialmente nos pacientes mais jovens.

Doença de Pompe ou glicogenose tipo II

Os distúrbios do metabolismo do glicogênio envolvem primariamente o fígado (tipos 1, 3, 6,e 9); o fígado, o músculo e o coração (tipo 3); o fígado e o músculos (tipos 3 e 9); ou músculo sem envolvimento hepático (tipos 2, 5 e 7).

Na doença de Pompe ou glicogenose tipo II, há um acúmulo de glicogênio nos lisossomos de diversos tecidos, e em especial no coração e no sistema esquelético, em razão da deficiência da enzima lisossômica a-glicosidase ácida (GAA).

A incidência dess doença é estimada em 1:40.000 nascidos vivos e o defeito metabólico exibe um padrão de herança autossômico recessivo.

A glicogenose tipo II foi descrita pela primeira vez por Pompe, em 1933, em um menino que faleceu devido a uma hipertrofia cardíaca idiopática.

A cardiomegalia acentuada com morte antes do primeiro ano de vida e os achados histopatológicos típicos do miocárdio, também detectáveis no exame radiológico e em autópsias, fazem parte do critério para o diagnóstico dessa doença. Raramente essa hipertrofia miocárdica maciça é confundida com outras causas de cardiomiopatia na infância.[40,41]

O eletrocardiograma mostra enorme complexo QRS, desvio acentuado do eixo para a esquerda, encurtamento do intervalo PR e inversão da onda T. O fígado freqüentemente está aumentado, como resultado de uma insuficiência cardíaca congestiva. O envolvimento da musculatura esquelética é nítido e o diagnóstico é confirmado pela demonstração de uma deficiência importante da enzima α-glicosidase ácida nos leucócitos ou nos fibroblastos. A análise dos oligossacarídeos urinários mostra anormalidades, contudo, elas não são suficientemente específicas para estabelecer o diagnóstico. Embora a doença cardíaca seja grave, a morte ocorre usualmente como resultado da insuficiência respiratória decorrente do envolvimento da musculatura esquelética. A idade de início mostrou uma correlação com a atividade enzimática residual.

O gene que codifica a enzima deficiente na doença de Pompe localiza-se no cromossomo 17q25.2-q25.3, no qual mais de 50 mutações já foram descritas. Algumas delas são relativamente freqüentes, como a IVSnt13T→G, presente em quase um terço dos alelos de pacientes adultos caucasóides, e a C1941G, comum entre franceses e portugueses. As formas juvenis e adultas da doença estão associadas às mutações M519V e P545L.

A terapia de reposição enzimática já foi aprovada nos Estados Unidos e, no Brasil, encontra-se em tramitação na Anvisa.

Resumo

A genética, enquanto ciência que trata dos mecanismos que controlam a constância e as mudanças que se operam nos seres vivos, nasceu com a descoberta dos princípios mendelianos, em 1865. Contudo, o reconhecimento desses preceitos só passou a ser valorizado depois de cerca de 35 anos e, desde então, o progresso nessa área tem se desenvolvido de forma espantosa.

Novos conhecimentos não param de surgir, como:

a. o reconhecimento de outros modelos de herança que não os tradicionais, como a dissomia uniparental, o *imprinting* genômico e a herança mitocondrial;
b. a importância de técnicas que detectam os polimorfismos, as microdeleções e os genes contíguos, bem como a região subtelomérica;
c. a presença de diferentes fenótipos cujo substrato pode ser explicado pelo mesmo tipo de mutação e vice-versa;
d. a identificação de alguns genes importantes das doenças poligênicas;
e. as mais recentes aquisições da biologia molecular na detecção de microdeleções com menos de 5Mb, como a MLPA e o CGH por *microarray*.

Muitos são os campos de interesse da genética humana e, na prática da genética clínica, é de importância fundamental o reconhecimento ao menos de alguns distúrbios genéticos mais freqüentes, para que seu diagnóstico, prevenção, tratamento e devido aconselhamento sejam procedidos de forma adequada e as implicações desse manejo apropriado possam se fazer sentir na área da saúde pública.

Por essa razão, o enfoque de algumas doenças genéticas mais comumente observadas na prática clínica e que possam, porventura, assolar os cardiologistas, justamente pela freqüência elevada com que determinados defeitos cardíacos em seus portadores estão presentes, foi motivo deste capítulo, com o intuito de que seu reconhecimento seja o mais precoce possível.

Bibliografia

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel III CF. Thompson & Thompson Genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 444.
2. Shprintzen RJ. The implications of the diagnosis of Robin sequence. Cleft Palate Craniofac J 1992; 29:205-9.
3. Epstein CJ. Human malformations and their genetic bases. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A. Inborn Errors of Development: the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. New York: Oxford University Press, 2004: 3-9.
4. Connor M, Ferguson-Smith M. Congential malformations. In Medical Genetics, 5thed. Oxford: Blackwell Science, 1997: 177-96.
5. Marian AJ. Genetics for Cardiologists: the molecular genetic basis of cardiovascular disorders. London: Remedica, 2000; 89.
6. Hunter AGW. Down syndrome. In Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes, 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2005; 191-210.
7. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: WB Sauders, 2006; 954.
8. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin: Walter de Gruyter, 2001; 966.
9. Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001; 503.
10. Sybert VP. Turner syndrome. In Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2005; 589-605.
11. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. New York: Bios Scientific Publishers, 1996; 610.
12. Gorlin RJ, Cohen Jr. MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck, 4thed. New York: Oxford University Press, 2001; 1283.
13. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: health care supervision for children with Williams syndrome. Pediatrics 2004; 107:1192-204.
14. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2005; 615-31.
15. Vissers LELM, van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BBA, Janssen IM, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nature Genet 2004; 36:955-7.
16. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: catalog of human genes and genetic disorders. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
17. Noonan JA. Noonan syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 1994; 33:548-55.
18. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet 2001; 29:465-8.
19. Chen B, Bronson RT, Klaman LD, et al. Mice mutant for Egfr and Shp2 have defective cardiac semilunar valvulogenesis. Nat Genet 2000; 24:296-9.
20. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002; 70:1555-63.
21. Bertola DR, Pereira AC, Albano LM, de Oliveira PS, Kim CA, Krieger JE. PTPN11 gene analysis in 74 Brazilian patients with Noonan syndrome or Noonan-like phenotype. Genet Test 2006; 10:186-91.
22. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. Nat Genet 2006; 38:331-6.
23. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. Nat Genet 2007; 39:75-9.
24. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. Nat Genet 2007; 39:70-4.
25. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet 2007; 39:1007-12.
26. Zenker M, Horn D, Wieczorek D, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. J Med Genet 2007.

27. Bertola DR, Pereira AC, de Oliveira PS, Kim CA, Krieger JE. Clinical variability in a Noonan syndrome family with a new PTPN11 gene mutation. Am J Med Genet A 2004; 130:378-83.
28. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. J Med Genet 2004; 41:e68.
29. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. Nat Genet 2006; 38:294-6.
30. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. Science 2006; 311:1287-90.
31. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. Nat Genet 2005; 37:1038-40.
32. Bertola DR, Pereira AC, Brasil AS, Albano LM, Kim CA, Krieger JE. Further evidence of genetic heterogeneity in Costello syndrome: involvement of the KRAS gene. J Hum Genet 2007; 52:521-6.
33. Schrijver I, Alcorn DM, Francke U. Marfan syndrome. In Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetics Syndromes. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2005: 335-49.
34. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozigous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. Nat Genet 2004; 36:855-60.
35. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet 2005; 37:275-81.
36. Pyeritz RE. Homocystinuria. In Beighton P. McKusick´s heritable disorders of connective tissue. 5thed. St. Louis: Mosby, 1993, 137-78.
37. Whitley CB. The mucopolysaccharidoses. In Beighton P. McKusick´s: Heritable disorders of connective tissue, 5thed. St. Louis: Mosby, 1993; 367-499.
38. Albano LMJ. Genética clínica e molecular das doenças neurológicas com mutações dinâmicas. São Paulo: Editora Manole, 2000; 185.
39. Munnich A, Boddaert N, Cabantchik ZI. Selective reduction of cerebellar iron accumulation in Friedreich's ataxia obtained by a moderate dfriprone chelation treatment. Eur J Hum Genet 2007; 15(Suppl 1):4-5.
40. Fernandes J, Smit GPA. The Glycogen-storage diseases. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: Springer, 2000; 87-101.
41. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; 3389-420.

Capítulo 4

Genética das Cardiopatias Associadas aos Distúrbios da Condução Intracardíaca

Silvana Angelina D'Orio Nishioka
Ricardo Alkmim Teixeira
Martino Martinelli Filho

Pontos-chave

- Os distúrbios do sistema de condução intracardíaco incluem as bradiarritmias (bloqueio atrioventricular e doença do nó sinusal) e os bloqueios intraventriculares (fasciculares, ramo direito e esquerdo).
- Bradiarritmias e bloqueios intraventriculares são mais comumente causados por doenças cardíacas de etiologia degenerativa e/ou inflamatória.
- A doença do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares irreversíveis podem causar limitações funcionais e de qualidade de vida importantes.
- Desvios na curva de ascensão do potencial de ação causados por mutações nos genes dos canais iônicos são responsáveis pela lentificação da condução do impulso cardíaco.
- A onda de excitação elétrica originada no nó sinusal e que se propaga através dos átrios ao nó atrioventricular, feixe de His, seus ramos, fibras de Purkinje e atinge os cardiomiócitos ventriculares depende de correntes iônicas (Na^+, Ca^+ e K^+) e também das conexões intercelulares (*gap junctions*).
- Arritmias cardíacas de origem genética geralmente resultam de anormalidades nos canais iônicos, proteínas das junções intercelulares, proteínas contráteis dos sarcômeros ou proteínas citoesqueléticas.
- Músculos cardíaco e esquelético apresentam necessidades metabólicas, estruturas e mecanismos contráteis similares, justificando a grande associação de doença entre eles. Adicionam-se a essas doenças aquelas decorrentes dos defeitos de condução de origem neural.

Introdução

O coração é o primeiro órgão a ser formado durante a embriogênese. Alterações hereditárias de genes específicos podem resultar em cardiopatias com expressiva morbidade e mortalidade. As anormalidades na formação do coração, defeito humano congênito mais freqüente, atingem cerca de 1% dos nascidos vivos, com incidência dez vezes maior nos abortos espontâneos.[1] No Brasil, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de mortalidade com cerca de 27% dos óbitos (267.496 em 2002 – *www.datasus.gov.br*). As arritmias cardíacas, comumente associadas a doenças como cardiomiopatias e isquemia miocárdica, responsáveis por 250 mil mortes/ano nos Estados Unidos,[2] também podem ocorrer em corações aparentemente normais em decorrência de mutações genéticas inatas que alteram os canais iônicos e as proteínas a eles relacionados, comprometendo o fluxo de íons responsáveis pela propagação do estímulo elétrico ao longo do sistema de condução cardíaco e dos cardiomiócitos.[3] Por esse motivo, o maior entendimento das bases genéticas e moleculares da fisiologia cardíaca tem sido o foco principal de muitos estudos, abrindo novas perspectivas para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas, proporcionando perspectivas futuras promissoras.[4]

Distúrbios do sistema de condução intracardíaco

Arritmias cardíacas de origem genética geralmente resultam de anormalidades em pelo menos uma das quatro classes de proteínas: (1) canais iônicos, proteínas de troca e seus moduladores (doenças elétricas primárias); (2) proteínas das junções intercelulares (p. ex., displasia arritmogênica de ventrículo direito); (3) proteínas contráteis dos sarcômeros (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica); (4) proteínas citoesqueléticas (p. ex., cardiomiopatia dilatada).[5]

Os distúrbios do sistema de condução intracardíaco incluem as bradiarritmias (bloqueio atrioventricular e doença do nó sinusal) e os bloqueios intraventriculares (fasciculares, ramo direito e esquerdo). As bases anátomo-patológicas dessas disfunções, na maioria dos casos, envolvem processos degenerativos e/ou inflamatórios relacionados à presença de cardiopatia adquirida. Entretanto, raramente, os distúrbios do sistema de condução intracardíaco podem ser congênitos e, entre esses, o mais comum é o bloqueio atrioventricular total.

A intolerância aos esforços e os sintomas relacionados ao baixo fluxo cerebral secundários às bradiarritmias habitualmente são tratados em definitivo com o implante de marca-passo (MP). As disfunções sinusais e os bloqueios atrioventriculares e intraventriculares irreversíveis podem causar limitações funcionais e de qualidade de vida importantes, muitas vezes com risco aumentado de morte súbita e de traumatismos como conseqüência de síncopes e acidentes.

Os mecanismos que resultam em freqüência sinusal inadequada e sintomática e, portanto, classificados como doença do nó sinusal (DNS), estão relacionados à incompetência cronotrópica, à automaticidade sinusal anormal, a bloqueios sinoatriais ou condução intra-atrial retardada ou, ainda, à síndrome bradicardia-taquicardia (taquiarritmia supraventricular paroxística alternada com períodos de bradiarritmia).

Embora a DNS seja freqüentemente uma doença de manifestação tardia, quando ela acomete pacientes na faixa pediátrica as implicações médicas e sociais são maiores, principalmente porque essas crianças estarão sujeitas a diversas cirurgias ao longo da vida, em geral para troca do MP por causa do esgotamento da bateria. Embora 80% das crianças com DNS tenha sido submetida a tratamento cirúrgico de cardiopatias congênitas,[6] mutações genéticas que alteram o sistema de condução cardíaco também podem resultar em bradicardias sintomáticas, com implicância definitiva sobre a vida da criança e de seus familiares.

A função de marca-passo natural do coração é executada por grupos especializados de células, principalmente localizadas no nó sinusal, que têm a propriedade de iniciar a atividade elétrica espontaneamente, gerando potenciais de ação de forma repetitiva em freqüência constantemente controlada e determinando assim a freqüência cardíaca e o desempenho do coração. Vários mecanismos estão envolvidos nessa propriedade automática do nó sinusal, mas entre eles os canais-*f* (*funny current*) recentemente descritos, têm papel de destaque na competência sinusal. A ativação desses canais pelo AMPc, ao fim do potencial de ação, é o mecanismo responsável pela geração da lenta despolarização diastólica que ocorre até que o limiar elétrico seja novamente atingido e novo potencial de ação seja iniciado. Além disso, esses canais são responsáveis por mediar a ação cronotrópica de neurotransmissores autonômicos.[7] Mutações autossômicas dominantes no gene HCN4 (cromossomo 15: 15q24-25) foram identificadas como responsáveis pela ocorrência de algumas formas de bradicardia sinusal familial.[8] Nesses casos, a mutação resulta em um desvio da curva do potencial para valores mais negativos (cerca de 5 mV), prolongando o tempo para que o limiar de ativação seja alcançado, repercutindo em diminuição da freqüência cardíaca.

A onda de excitação elétrica originada no nó sinusal e que se propaga através dos átrios ao nó atrioventricular, para alcançar o feixe de His, seus ramos, as fibras de Purkinje e, finalmente, atingir os cardiomiócitos ventriculares, depende de correntes iônicas, principalmente do sódio, cálcio e potássio e também das conexões intercelulares (*gap junctions*). A sístole ventricular resultante da dinâmica desses íons ocorre às custas de movimentos coordenados da contração muscular.[9] Variações na duração ou na magnitude das fases do potencial de ação podem resultar em mudanças no comportamento elétrico cardíaco com manifestações clínicas variadas.[10]

Ao longo de muitos anos, a ampliação dos conhecimentos sobre defeitos moleculares vem permitindo o reconhecimento de doenças elétricas primárias, devidas a mutações nos genes que codificam os canais iônicos, nos quais alterações nas propriedades elétricas causam arritmias.

As alterações na curva de ativação dos canais de sódio, determinadas por mutações no gene da subunidade "α" dos canais de sódio (SCN5A), de transmissão genética freqüentemente dominante, têm sido relacionadas a distúrbios elétricos isolados. O resultado desses distúrbios pode se manifestar como síndrome do QT longo congênito, fibrilação ventricular idiopática, síndrome de Brugada e doença progressiva do sistema de condução, com manifestação clínica precoce (habitualmente na primeira década de vida).[6]

Mutações com perda de função de KCNQ1 e KCNH2 são responsáveis pela maioria dos LQTS (tipos 1 e 2). Entretanto, mutações com ganho de função nesses mesmos genes podem encurtar o intervalo QT e causar SQTS. Uma mutação com ganho de função de KCNQ1 tem sido relacionada à fibrilação atrial.[11] Mutação com ganho de função em SCN5A codifica canal de sódio cardíaco e também leva ao prolongamento do intervalo QT (LQTS3). Em contraste, mutações com perda de função SCN5A estão envolvidas com síndrome de Brugada, doença da condução cardíaca isolada, doença do nó sinusal e paralisia atrial.[11]

A heterogeneidade clínica associada às mutações do SCN5A é parcialmente explicada pelas diferenças na intensidade e pelas características das disfunções dos canais de sódio. Na síndrome de Brugada, por exemplo, as mudanças no potencial de ação que ocorrem em território epicárdico resultam no típico desnivelamento do segmento ST. Na doença do sistema de condução, por outro lado, predomina a redução da velocidade de ascensão da fase 0 do potencial de ação ou a diminuição da sensibilidade necessária à sua ativação,[10] que

pode resultar em bradicardia sinusal progressiva (DNS), distúrbio da condução intraventricular, bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau e atraso de condução infra-His.[6]

Mutações no gene SCN5A dos canais de sódio têm se associado com a doença congênita do nó sinusal, que se manifesta em crianças e adultos jovens sem doença cardíaca estrutural, com bradicardia sinusal inapropriada, pausas sinusais e insuficiência cronotrópica. Essas mutações associam-se também com defeito progressivo da condução cardíaca, como a síndrome de Lev-Lenègre, em que ocorre dano do sistema de condução com perda de função dos canais de sódio e fibrose idiopática do nó atrioventricular e do feixe de His e de seus ramos, evoluindo com bloqueio atrioventricular progressivo, e, por isso, denominada bloqueio cardíaco familiar progressivo (PFHB).[12] Trata-se de uma doença autossômica dominante do sistema de condução cardíaco que habitualmente se manifesta em princípio com bloqueio de ramo com progressão gradual até o bloqueio atrioventricular total (BAVT). Duas formas são reconhecidas: tipo I, de início precoce e evolução rápida (ocorre com bloqueios fasciculares) e tipo II, de início tardio, complexo QRS estreito e com predominância de bloqueio nodal. Síncope e morte súbita cardíaca podem ocorrer.[12]

A associação entre anormalidades da condução atrioventricular e cardiopatias congênitas já foi descrita.[13] Defeitos cardíacos congênitos estão presentes em aproximadamente 1% dos nascidos vivos. Inúmeras mutações em um mesmo gene podem ser traduzidas por fenótipos diferentes, como é o caso de portadores de mutações no gene CSX/NKX2-5, que mais freqüentemente se expressam como defeito na condução atrioventricular (bloqueio AV) e defeito do septo atrial do tipo *ostium secundum*. Esses tipos específicos de mutação que resultam em bloqueio atrioventricular progressivo freqüentemente requerem implante de marca-passo cardíaco definitivo. Outras mutações heterozigotas nesse mesmo gene, no entanto, podem se expressar fenotipicamente com defeito no septo ventricular, tetralogia de Fallot, estenose aórtica subvalvar, hipertrofia ventricular, não-compactação do miocárdio ventricular esquerdo, anormalidades da valva mitral, coração esquerdo hipoplásico, retorno venoso sistêmico anormal e *situs* inverso visceral.[14] Atrasos na condução atrioventricular podem ocorrer mesmo na ausência dessas alterações. Indivíduos com mutações no gene NKX2-5 cursam com bloqueio atrioventricular progressivo até bloqueios avançados ou completos já na terceira década de vida.

Mutações no gene *PRKAG2* podem causar pré-excitação ventricular, hipertrofia miocárdica e também bloqueios na condução AV. A formação de vacúolos preenchidos por grânulos de glicogênio dentro dos miócitos causam bloqueios progressivos distalmente no sistema His-Purkinje.[15]

Cardiomiopatias dilatadas (CMD), embora geralmente sejam adquiridas, em 30% dos casos são hereditárias, de transmissão autossômica dominante, recessiva, mitocondrial ou ligada ao cromossomo X. Assim como nas cardiomiopatias hipertróficas familiares (CHF),[16] transmitidas de forma autossômica dominante, o mecanismo de morte súbita pode envolver não apenas taquiarritmias ventriculares, mas também bradiarritmias por distúrbios em diversos níveis ao longo do sistema de condução.[17] Os genes que já foram mapeados nos casos de CMD são 1p1-1q1[18] e 3p22-3p25.[19]

A similaridade do músculo cardíaco com o esquelético, quanto às necessidades metabólicas, estruturas e mecanismos contráteis, justifica a grande associação de doença entre eles, incluindo canalopatias primárias, defeitos em proteínas dos sarcolemas, das miofibrilas e do nucleolema. Adiciona-se a essas doenças aquelas decorrentes dos defeitos de condução de origem neural.[20]

Desordens neurológicas associadas com envolvimento cardiovascular

Doenças cardíacas podem ocorrer secundariamente às desordens neurológicas com envolvimento direto do coração ou por ação de neurormônios sobre o coração. Nas doenças neurológicas graves, as manifestações cardiovasculares podem ser responsáveis pelo maior risco de morbidade e mortalidade do que as próprias manifestações neurológicas da doença. As doenças genéticas que evoluem com atrofia e fraqueza dos músculos esqueléticos (doenças neuromusculares) podem estar associadas a distúrbios da condução e/ou do ritmo cardíaco, com risco de morte,[21] cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia hipertrófica, desordens que comprometem crianças, adolescentes e adultos jovens. Trataremos neste capítulo das desordens neurológicas mais comuns e que cursam com envolvimento cardiovascular.

Distrofias

As distrofias musculares (DM) são um grupo de desordens hereditárias nas quais pode ocorrer tanto o envolvimento direto do músculo cardíaco isolado (dilatação ou hipertrofia) quanto associado a anormalidades do sistema de condução cardíaco, presente em graus variáveis. De forma didática, as distrofias musculares podem ser classificadas nos seguintes tipos:

1. Ligadas ao X: distrofia muscular de Duchenne e distrofia muscular de Becker;
2. Emery-Dreifuss e desordens associadas;
3. Distrofia muscular miotônica;
4. Distrofia muscular Lim-Girdle;
5. Distrofia muscular fascioescapuloumeral.

Ligadas ao X (distrofinopatias): distrofia muscular de Duchenne e distrofia muscular de Becker

Genética

DM de Duchenne e DM de Becker são desordens recessivas ligadas ao X, nas quais o lócus genético tem sido identificado como uma anormalidade no gene da distrofina. O gene da distrofina está localizado na região Xp21, tem 79 exons, além de cinco promotores distintos e consiste de 2,4 milhões de pares de bases que codificam um RNA*m* de 14 kilobases. Esse RNA*m* está expresso em muitos tecidos, incluindo músculo esquelético, músculo cardíaco, músculo liso, retina e cérebro. Por ser um gene muito grande, ele é alvo de inúmeras mutações. A distrofina localiza-se na face citoplasmática do sarcolema e nas porções especializadas da membrana pós-sináptica, liga-se fortemente ao complexo glicoprotéico da membrana muscular e promove a sua estabilidade. Em geral, pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD) têm pouca ou nenhuma distrofina detectada, ao passo que pacientes com distrofia muscular de Becker (DMB) apresentam distrofina de tamanho e/ou quantidade alterada.[22] Isso caracteriza doença muscular esquelética rapidamente progressiva na DM de Duchenne e um curso mais benigno na DM de Becker. O coração, como um músculo, está envolvido em ambas as desordens.

Apresentação clínica

A DMD é a doença letal recessiva mais comum, ligada ao X, com uma incidência aproximada de 1:3.500 recém-nascidos. Estima-se que mais de um terço dos casos resulta de novas mutações. A doença torna-se clinicamente aparente por volta do segundo ou terceiro ano de vida. A manifestação mais precoce é a fraqueza da musculatura esquelética estriada, que progride até por volta dos treze anos de idade, quando o menino passa a depender de cadeira de rodas. A expectativa de vida na DMD está em torno dos 25 anos de idade, e os pacientes geralmente morrem de falência respiratória ou cardíaca.[22,23]

Manifestações cardiovasculares

O envolvimento cardíaco é parte consistente da doença.[23] Incomum em indivíduos com menos de dez anos de idade, em geral se apresenta na forma de cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica. O coração demonstra fibrose na porção póstero-basal e póstero-lateral do ventrículo esquerdo. O ventrículo direito, o septo interventricular e o miocárdio atrial são muito menos envolvidos pela doença. A regurgitação mitral é comumente observada. Alterações degenerativas que afetam o sistema de condução são infreqüentes. Insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas ocorrem freqüentemente com a progressão da doença e, especialmente, na presença de infecções agudas. O eletrocardiograma é anormal em 90% dos casos, com padrão característico de ondas R amplas e amplitude aumentada de RS em V1, além de ondas Q estreitas e profundas nas derivações precordiais esquerdas, características do envolvimento póstero-lateral do ventrículo esquerdo (Figura 1). Arritmias na DM de Duchenne são secundárias ao distúrbio do ritmo e da condução. Taquicardia sinusal é a anormalidade mais comum e a sua patogênese é desconhecida, mas não parece estar relacionada à função autonômica anormal. Dentre as arritmias atriais, as de ocorrência mais comum são a fibrilação e o *flutter* atrial. Anormalidades na condução atrioventricular, como intervalo PR < 120 ms, estão presentes em 10% dos casos. Arritmia ventricular do tipo extra-sistólica está presente em 30% dos pacientes, e arritmia ventricular complexa pode estar presente em indivíduos com doença muscular grave.[16] O ecocardiograma pode ser normal ou mostrar anormalidades regionais no movimento da parede ventricular em áreas de fibrose. Com a progressão da fibrose, disfunção ventricular esquerda e arritmias ventriculares poderão ser observadas. Nos estágios finais, pode ocorrer falência cardíaca e morte súbita.[24] O prognóstico é ruim, sendo a expectativa média de vida próxima dos vinte anos de idade, geralmente com má qualidade de vida. Os pacientes geralmente evoluem com falência respiratória progressiva.[25]

Na DMB, os sinais iniciais da doença se apresentam entre o quinto e o décimo quinto ano de vida, entretanto os sintomas se apresentam por volta da terceira ou quarta década. Casos de pacientes com DMB assintomáticos e com cardiomiopatia grave têm sido relatados. A etiologia da cardiomiopatia na DMB permanece desconhecida. Hipertrofia dos miócitos, necrose e fibrose têm sido descritas em corações de afetados, porém são poucos os estudos histológicos desde a descoberta da

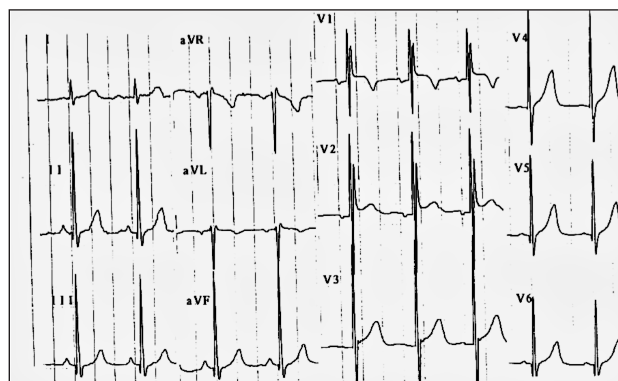


Figura 1. GMC, masculino, 9 anos com DMD. ECG demonstrando ritmo sinusal, FC = 95 bpm, com ondas R amplas de V1 a V4 (padrão RSR’ em V1 e V2).

distrofina. Resultados de estudos em animais com cardiomiopatia sugerem que anormalidades da distrofina ou a distrofina associada ao complexo glicoprotéico podem causar falência cardíaca. Alguns autores sugerem que a progressão da doença cardíaca poderia ocorrer por envolvimento do ventrículo direito, com dilatação ventricular e falência.[22] Arritmia ventricular também pode ocorrer e, ocasionalmente, morte súbita. Regurgitação da valva mitral parece ser mais freqüente na população normal, não necessariamente associada à dilatação ventricular. As anormalidades no ECG podem ocorrer em até 75% dos casos, sendo as mais comuns: presença de ondas R amplas em V1, distúrbios da condução pelo ramo direito e pelo ramo esquerdo, anormalidades do segmento ST e onda T, onda Q anormal em D2, D3 e aVF e presença de complexos QS anormal de V1 a V4 (Figura 2).[22,26] O prognóstico é variável, sendo que a perda da deambulação e a morte podem ocorrer entre a adolescência e os setenta anos de idade.[25]

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (laminopatia) e desordens associadas

Genética

Inicialmente caracterizada como uma desordem recessiva ligada ao X,[27] as formas autossômicas recessiva e dominante (AR e AD, respectivamente) foram recentemente descritas como a forma dominante mais prevalente. A X-EDMD surge como conseqüência de mutação no gene STA, localizado no cromossomo Xq28, que codifica a proteína emerina. AD-EDMD resulta da mutação do gene LMNA localizado no cromossomo 1q11-23.[28] A maioria das mutações ocorre por todo o comprimento da região comum da lâmina A e lâmina C, entretanto cada uma das duas ou ambas as proteínas poderiam ser responsáveis pelo fenótipo AD-EDMD. Da mesma forma que em X-EDMD, nenhuma correlação fenótipo-genótipo foi observada em pacientes com AD-EDMD ou AR-EDMD.[28]

Apresentação clínica

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD) é a quarta mais comum com uma incidência estimada de 1:50.000.

O início dos sintomas ocorre geralmente na primeira década de vida, a progressão é lenta e existe associação com cardiomiopatia. É caracterizada por uma tríade: 1) contraturas precoces do cotovelo; 2) fraqueza muscular lentamente progressiva e atrofia primária nos músculos umeroperoneais; 3) envolvimento cardíaco. O diagnóstico definitivo na DM de Emery-Dreifuss e na transmissão pode ser feito utilizando-se anticorpos antiemerina. A mutação nos genes das lâminas A e C é também responsável por uma lipodistrofia parcial familiar (herança autossômica dominante), caracterizada por significativa perda de gordura subcutânea, diabete, hipertrigliceridemia e anormalidades cardíacas.[29]

Manifestações cardiovasculares

Freqüentemente, ocorre um defeito na condução atrioventricular[28] com risco de morte em 40% dos casos (Figura 3).[20] Os defeitos da condução podem aparecer em qualquer idade, mas normalmente surgem na infância até antes dos trinta anos. A gravidade dos defeitos da condução justifica o implante de marca-passo cardíaco, entretanto morte súbita tem sido relatada após esse procedimento.[30-32] Arritmias e cardiomiopatia dilatada são a maior manifestação de doença cardíaca na DM de Emery-Dreifuss e nas desordens associadas (mais comum na forma autossômica dominante). Anormalidades na ge-

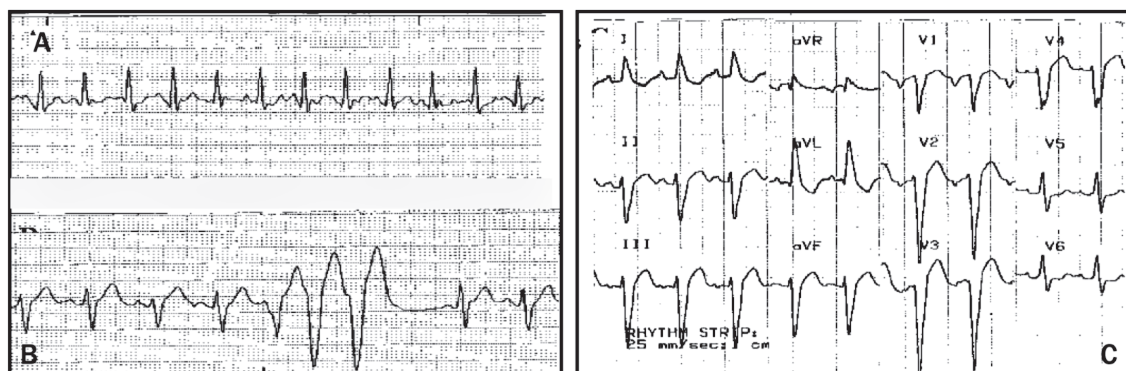


Figura 2. MM, masculino, 28 anos com DMB e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) = 0,72. A – Traçado de Holter com ritmo sinusal taquicárdico com FC = 174 bpm. B – Traçado de Holter com ritmo sinusal taquicárdico e FC = 106 bpm. Nota-se um episódio de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) com FC = 182 bpm. C – DARS, masculino, 40 anos, com DMB e FEVE = 0,22. ECG: ritmo sinusal taquicárdico, FC = 120 bpm, BRE.

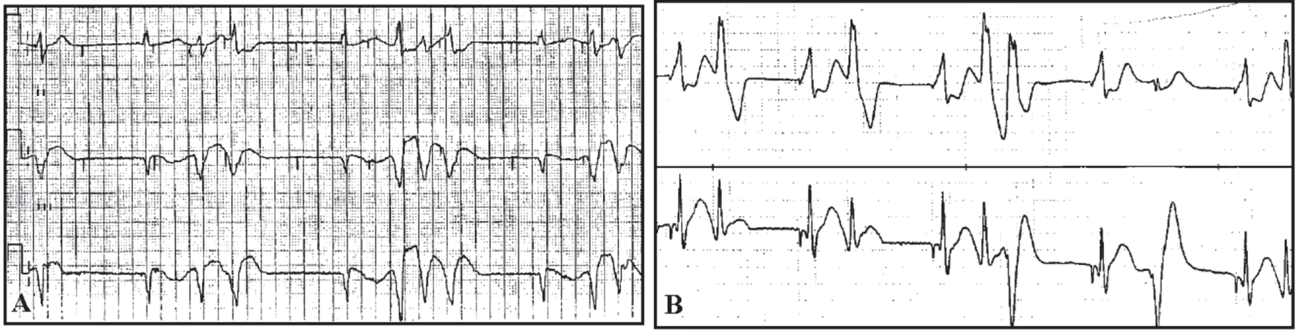


Figura 3. RNV, masculino, 58 anos com EDMD. A – Traçado demonstrando ritmo de fibrilação atrial com extra-sístole ventricular pareada e TVNS. Presença de espícula de marca-passo VVI sem captura ventricular. B – Traçado de Holter com ritmo de marca-passo ventricular e extra-sístoles ventriculares bigeminadas e pareadas.

ração do impulso elétrico e condução na DM de Emery-Dreifuss recessiva ligada ao X são freqüentes. O ECG é geralmente anormal ao redor dos 20 a 30 anos de idade e apresenta bloqueio AV de primeiro grau. Parece haver um envolvimento mais precoce dos átrios que dos ventrículos, com FA e *flutter* atrial. Arritmias ventriculares incluem taquicardia ventricular sustentada (TVS) e fibrilação ventricular (FV).[22] Mulheres portadoras de DM de Emery-Dreifuss recessiva ligada ao X não desenvolvem doença do músculo esquelético, mas desenvolvem doença cardíaca mais tardiamente, incluindo anormalidades da condução. Morte súbita pode ocorrer.[30]

Apesar de a doença arrítmica ser a mais comum apresentação do envolvimento cardíaco na DM de Emery-Dreifuss recessiva ligada ao X, a cardiomiopatia dilatada pode ocorrer. E é mais comum em pacientes que sobrevivem por causa da terapêutica profilática com o implante de MP. A autópsia e a biópsia endomiocárdica mostraram fibrose cardíaca anormal.

Pacientes com desordem cardíaca causada por mutação nos genes lâmina A e C tipicamente apresentam-se ao redor dos 20 a 40 anos de idade com doença da condução cardíaca, FA e cardiomiopatia dilatada. Doença do músculo esquelético pode ter manifestação subclínica ou estar ausente. Morte súbita é uma manifestação comum naqueles pacientes com cardiomiopatia dilatada, e marca-passo definitivo é freqüentemente utilizado nos casos com bloqueio atrioventricular sintomático. Os pacientes apresentam boa qualidade de vida com expectativa de vida elevada quando se consideram os procedimentos intervencionais (há relatos na literatura de sobrevida até os setenta anos de idade).[25]

Distrofia muscular miotônica

Genética

O mecanismo molecular da doença envolve a expansão do trinucleotídeo CTG localizado no cromossomo 19q13.3.[33] Indivíduos normais podem ter de 5 até 37 repetições $(CTG)_n$. Repetições $(CTG)_{37\text{-}49}$ correspondem a uma pré-mutação e os pacientes afetados podem ter de cinqüenta até oito mil repetições.[34] Foi a primeira doença de loco único reconhecida com o fenômeno de antecipação, o fenômeno genético de aumento da gravidade da doença e o início mais precoce em gerações sucessivas.[35]

Apresentação clínica

A distrofia miotônica, também conhecida como doença de Steinert,[36] é a distrofia mais comum do adulto, com prevalência estimada em um para oito mil indivíduos.[37] É uma doença primariamente neurológica,[36] com comprometimento multissistêmico, transmitida por herança autossômica dominante e caracterizada por miotonia. A idade de início dos sintomas e o diagnóstico é determinado em média aos 20 a 25 anos de idade. As manifestações precoces mais comuns são fraqueza nos músculos da face, pescoço e extremidades distais. O diagnóstico nos indivíduos assintomáticos é possível através da eletroneuromiografia e do exame genético. Em geral, sintomas cardíacos ocorrem após o início da fraqueza do músculo esquelético, entretanto pode ser a manifestação inicial da doença.

Manifestações cardiovasculares

O envolvimento cardíaco é uma das características principais da evolução da doença, sobretudo no que se refere aos distúrbios do ritmo e da condução.[38] Estudos patológicos nessa doença demonstraram fibrose e infiltração gordurosa do tecido de condução especializado, incluindo nó sinusal, nó atrioventricular e sistema His-Purkinje. Alterações degenerativas são observadas nos tecidos atrial e ventricular, mas raramente ocorre insuficiência cardíaca ou morte.[39] Alterações eletrocardiográficas como bloqueio AV do primeiro grau, bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito e bradicar-

dia sinusal podem incidir em 37% a 80% dos casos e freqüentemente acompanham indivíduos assintomáticos (Figura 4). O sistema His-Purkinje parece ser o sítio mais freqüente da lesão,[40] e no estudo eletrofisiológico (EEF), a anormalidade mais comumente encontrada é o prolongamento do intervalo HV. A doença do sistema de condução pode progredir para bloqueio AV sintomático e necessitar de implante de MP. FA e *flutter* atrial são as arritmias atriais mais comuns observadas na distrofia miotônica (DMM). A taquicardia ventricular (TV) pode ocorrer em pacientes com DMM. A incidência de morte súbita em pacientes com distrofia miotônica é substancial e provavelmente está relacionada com a presença de arritmias. As causas de morte súbita na DMM não foram esclarecidas, entretanto sabe-se que elas estão relacionadas com bloqueio AV sintomático e também com a presença de arritmia ventricular, quando se considera a ocorrência de morte súbita mesmo após implante de marca-passo cardíaco. O envolvimento cardíaco geralmente evolui mais rápido do que a progressão da doença muscular e a idade média do óbito permanece ao redor da sexta década de vida. O prognóstico e a qualidade de vida são variáveis e a expectativa de vida é menor, embora esses pacientes tenham sobrevida normal até a meia-idade.[25]

Distrofia muscular tipo cinturas

Genética

Atualmente, dezesseis subtipos geneticamente diferentes de distrofia muscular tipo cinturas (LGMD) são reconhecidos e distinguidos por técnicas diagnósticas especializadas.[41] São formas autossômicas dominantes as LGMD 1A, 1B, 1C, 1D e 1E, localizadas respectivamente nos cromossomos 5q31, 1q11-q21, 3p25, 6q23 e 7q e formas recessivas LGMD 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I e 2J localizadas nos cromossomos 15q15; 2p13.3; 13q12; 17q12-21.33; 4q12; 5q33-34; 17q11-q12; 9q31-q34; 19q13.3 e 2q31, respectivamente.[41,42]

As distrofias tipo cinturas denominadas sarcoglicanopatias compreendem as LGMD2C, D, E e F, correspondem respectivamente a defeito de γ, α, β e δ-sarcoglicanas.

Apresentação clínica

O início da fraqueza muscular é variável, mas usualmente ocorre antes dos trinta anos de idade. A presença de fraqueza tende a ser mais precoce na desordem recessiva do que nas formas dominantes. Os pacientes apresentam comumente dificuldade ou impossibilidade de caminhar ou correr secundários ao envolvimento da cintura pélvica. Progressão lenta para inabilidade grave e morte podem ocorrer.

Manifestações cardiovasculares

A cardiomiopatia é um achado menos freqüente, no entanto alterações subclínicas de cardiomiopatia dilatada podem ser observadas no ECG e no ecocardiograma. Os pacientes com as mutações nas β e δ-sarcoglicanas apresentam os riscos de manifestações cardíacas clínicas mais relevantes. Mais de um terço dos pacientes com a forma LGMD2I pode apresentar cardiomiopatia dilatada, à semelhança do que ocorre na distrofinopatia tipo Becker. Na forma dominante LGMD1B (laminopatia), forma alélica autossômica dominante da EDMD causada por mutações na lamina A/C, ocorre envolvimento cardíaco com graus variados de bloqueio de condução comparável na EDMD, o que demanda diagnóstico precoce e seguimento detalhado.[43,44] Observa-se envolvimento cardíaco similar na forma LGMD1D (Figura 5), sem gene até o momento identificado.[45]

O ECG nesses pacientes tem demonstrado anormalidades como aumento da onda R em V1, semelhante ao que se observa na DM de Duchenne. Avaliações com ECG ou ECO têm detectado anormalidades cardíacas em cerca de 80% dos pacientes. Cardiomiopatia grave com falência cardíaca na infância pode ocorrer. Morte súbita associada à cardiomiopatia tem sido rela-

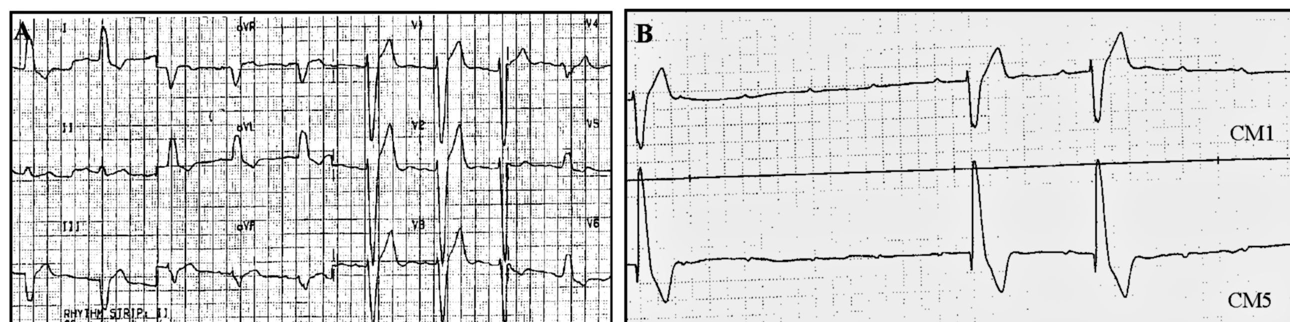


Figura 4. DCV, masculino, 49 anos com distrofia miotônica. A – ECG demonstrando ritmo sinusal, FC = 60 bpm e BRE. B – Traçado de Holter apresentando ritmo sinusal com períodos de BAV avançado e BRE.

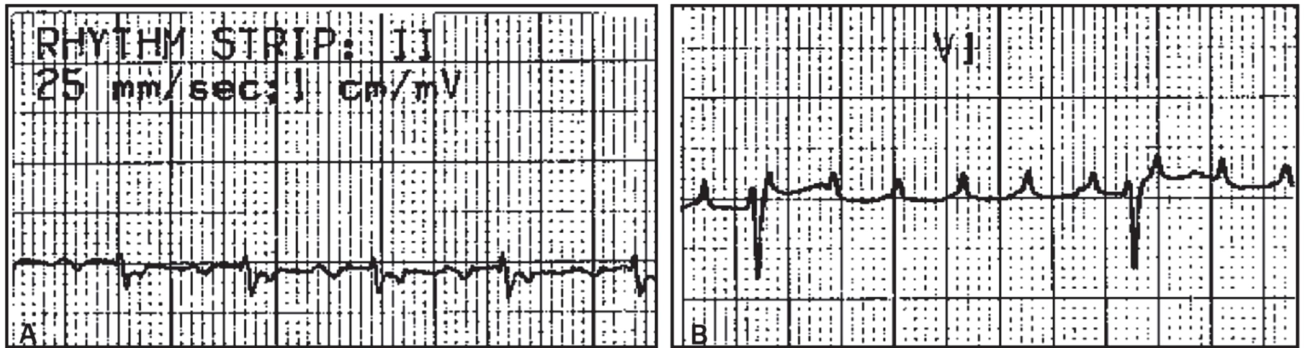


Figura 5. RB, masculino, 27 anos com LGMD. Traçado de ritmo demonstrando: A – Ritmo de *flutter* atrial (derivação D2) com BAV 2:1 e FC = 120 bpm. B – Ritmo de *flutter* atrial (derivação V1) com BAV variável (6:1 em V1).

tada. Os mecanismos pelos quais anormalidades em sarcoglicanas levam à cardiomiopatia dilatada ainda não estão claras. Estudos recentes apóiam a teoria de que as anormalidades no abastecimento vascular para o miocárdio são maiores do que os efeitos miopáticos diretos.

Distrofia muscular fascioescapuloumeral

Genética

Trata-se de uma desordem autossômica dominante na qual o locus genético foi mapeado no cromossomo 4q.[42] A heterogeneidade genética também tem sido relatada. O diagnóstico pôde ser confirmado por um alelo EcoRI de tamanho ≤ 38 kilobases. O exame genético pode esclarecer o diagnóstico embora nem o gene definitivo nem seu produto gênico da DM fascioescapuloumeral tenham sido identificados.[46]

Apresentação clínica

A DM tipo facioescapuloumeral é a terceira mais comum (após a DM de Duchenne e a DMM) com uma prevalência de 1:20.000 pessoas. A fraqueza muscular tem progressão lenta, mas de curso variável, caracterizada por fraqueza na face e na musculatura do ombro, com significativa evolução na musculatura pélvica. A maior inabilidade que afeta a caminhada ocorre em cerca de 20% dos indivíduos.[47]

Manifestações cardiovasculares

O envolvimento cardíaco na DM fascioescapuloumeral não constitui problema significativo na prevalência ou gravidade como em outras DM. Em algumas séries, nenhuma evidência de anormalidades cardíacas foi encontrada. Em outras séries de estudos, a propensão esteve ao redor das arritmias, originalmente atrial e com anormalidades na condução AV menos comum.[48]

Doenças neuromusculares menos comuns associadas com manifestações cardíacas

Miopatias metabólicas – via glicolítica – doença de Pompe

A deficiência da maltase ácida, ou doença do armazenamento do glicogênio tipo II, é uma doença autossômica recessiva do metabolismo do glicogênio que resulta da deficiência de uma enzima lisossomal, α-glucosidase ácida, em todos os tecidos dos indivíduos afetados (particularmente nas células dos músculos liso, cardíaco e esquelético). Três formas diferentes são reconhecidas: infantil, juvenil e adulta. Na forma infantil, conhecida como doença de Pompe com início nos primeiros meses de vida, ocorrem hipotonia grave, fraqueza progressiva, cardiomegalia global, hepatomegalia e macroglossia.[49] A forma infantil clássica que inicia com cardiomegalia é fatal antes dos dois anos de idade em razão da falência cardíaca. Estudos clínicos utilizando enzima humana recombinada para as formas infantil e de início tardio indicam que a terapia de substituição da enzima (ERT) é bem tolerada e capaz de reduzir o substrato acumulado. Entretanto, ERT é um tratamento necessário ao longo de toda a vida dos indivíduos com essa doença, o que exige mais aperfeiçoamento nas opções terapêuticas.[25]

Cadeia respiratória/fosforilação oxidativa – mitocondriopatias

As desordens mitocondriais são um grupo de doenças heterogêneas resultante de anormalidades no DNA mitocondrial e função. Com incidência estimada em

1:8.500 indivíduos, as citopatias mitocondriais são desordens multissistêmicas com herança exclusivamente materna, pois as mitocôndrias do esperma são eliminadas no início da embriogênese. A gravidade da doença pode variar entre pacientes e membros da família por causa da proporção variável de DNA mitocondrial normal e mutante presente em cada tecido. Não é surpresa, baseando-se na importante função metabólica da mitocôndria, que essas desordens manifestam-se com doença sistêmica. Os tecidos com elevada carga de trabalho respiratório, como cérebro, músculo esquelético e músculo cardíaco, são especialmente afetados.

As desordens mitocondriais que têm manifestações cardíacas e que se apresentam com um fenótipo clínico grave são: síndrome de Kearns-Sayre, epilepsia mioclônica com fibras rajadas vermelhas *(ragged red)* (MERRF) e miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose lática e episódios que se assemelham ao AVC (MELAS). Outras desordens mitocondriais mais raras decorrentes de mutação de ponto se apresentam inicialmente com manifestações cardíacas, tipicamente como hipertrofia ou cardiomiopatia dilatada. Complicações cardíacas, em particular os distúrbios da condução e do ritmo, são características proeminentes de muitas das síndromes com alteração mitocondrial.[50]

Síndrome de Kearns-Sayre

A síndrome de Kearns-Sayre (SKS)[51] é uma desordem mitocondrial multissistêmica caracterizada por uma tríade: 1) início antes dos vinte anos de idade; 2) oftalmoplegia externa progressiva e degeneração pigmentar da retina; 3) associação de um ou mais dos seguintes fatores: bloqueio atrioventricular total,[52] encefalopatia, miopatia mitocondrial, disfunção endócrina, e cerca de 100 mg/dl de proteína no liquor. As manifestações primárias do envolvimento cardíaco geralmente se apresentam como anormalidades da condução cardíaca. A cardiomiopatia dilatada pode estar presente. Freqüentemente o intervalo HV está prolongado e consistente com doença distal do sistema de condução. O marca-passo geralmente é implantado antes dos vinte anos de idade. Além do bloqueio atrioventricular total (Figura 6), a síndrome do QT longo[53] pode ser um outro mecanismo envolvido para explicar os casos de síncope, múltiplas paradas cardíacas e morte súbita que ocorrem na SKS.

Mutação de ponto do DNA mitocondrial

As cardiomiopatias compõem um grupo de doenças cardíacas heterogêneas clínica e geneticamente, nas quais o miocárdio está primariamente envolvido. A presença de mutação de ponto no DNA mitocondrial (mtDNA) tem sido identificada em um largo espectro de desordens mitocondriais, que estão associadas com doenças neurológicas. Entretanto, a mutação de ponto tem sido também descrita em pacientes com cardiomiopatia isolada ou como parte de uma desordem multissistêmica. Em pacientes com disfunção cardíaca grave sem etiologia definida, deve-se avaliar a presença de mutação de ponto no mtDNA. Entre as mutações descritas em cardiomiopatia hipertrófica, cita-se as: A1555G, A4295G, A4300G, A8296G, T9997C, G15243A; e em cardiomiopatia multissistêmica, as mutações: A4269G, C4320C, G8363A.[54]

Miopatias de canal: canalopatias

As paralisias periódicas primárias são raras, não-distróficas, desordens autossômicas dominantes que

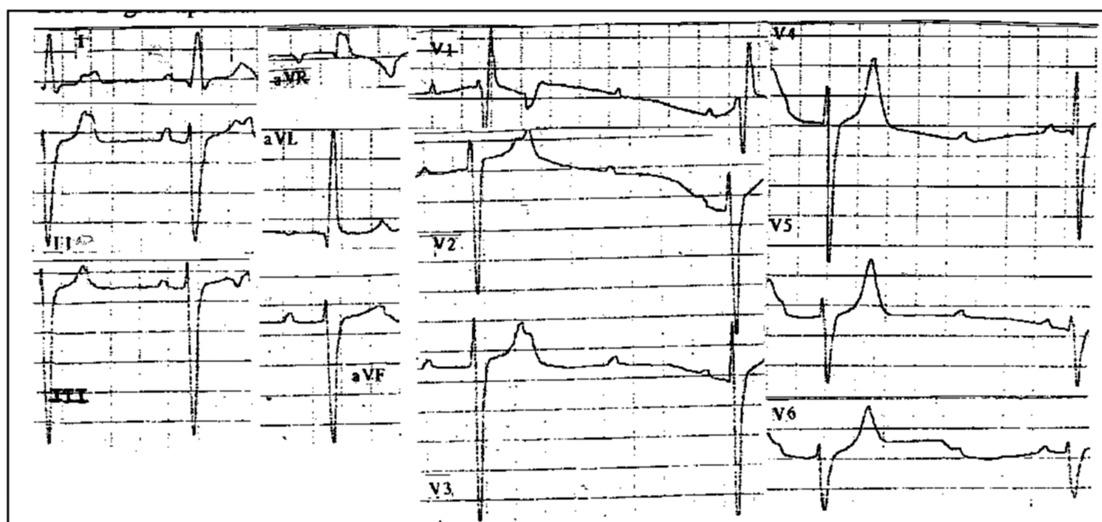


Figura 6. FFCN, masculino, 12 anos com SKS. ECG demonstrando ritmo sinusal, BRD e BAV avançado.

resultam de anormalidades nos genes dos canais iônicos. Elas podem ser classificadas em hipocalêmicas, hipercalêmicas (potássio-sensível) e paralisia periódica normocalêmica com inúmeras subclassificações em cada uma delas.

Paralisia periódica hipocalêmica

Trata-se de uma paralisia caracterizada por ataques episódicos de fraqueza com diminuição do potássio sérico. A penetrância é completa nos homens e aproximadamente em 50% das mulheres. A paralisia periódica hipocalêmica tem sido mapeada no cromossomo 1q31-32 com subseqüente identificação de mutações na subunidade α dos canais de cálcio (diidropiridina-sensível). A doença pode ser geneticamente heterogênea, como observado com a identificação de uma família com paralisia periódica hipocalêmica e uma mutação nos canais de sódio dos músculos esqueléticos (SCN4A).

Paralisia periódica hipercalêmica (PPH)

Também se manifesta com fraqueza episódica, mas com piora dos sintomas com a suplementação de potássio. Os níveis de potássio são usualmente mais altos, mas podem ser normais durante um ataque. São causadas por mutações no gene dos canais de sódio do músculo esquelético. Os canais de sódio do tecido excitável (músculo, cérebro e coração) constituem-se por subunidades α e uma ou duas pequenas subunidades β, que formam um poro de condução do íon. A subunidade α dos canais de sódio do músculo esquelético codificada pelo gene SCN4A (cromossomo 17) está expressa somente no músculo, onde tem um papel preponderante na condução do potencial de ação ao longo da fibra muscular. A abertura desses canais permite a entrada do íon sódio na fibra muscular e promove a despolarização. A subseqüente inativação do canal é necessária para que ocorra a repolarização. A mutação SCN4A estudada prejudica muito a fase de inativação da função do canal e é herdada com característica dominante. A conseqüência clínica de uma mutação nos canais de sódio pode ser miotonia, paramiotonia ou paralisia periódica.

As paralisias periódicas podem cursar com distúrbios do ritmo, como arritmias ventriculares[55] (Figura 7). Taquicardia ventricular bidirecional pode ser observada sem intoxicação digitálica e ocorrer independentemente de episódios de fraqueza muscular, não correlacionada com os níveis séricos de potássio. Batimentos ectópicos ventriculares são comuns.

Em alguns casos, a presença de intervalo QT prolongado pode ser observada, relacionada com fraqueza muscular, hipocalemia ou secundária à terapia antiarrítmica. Em outros casos, pode-se observar prolongamento constante do intervalo QT.

Síndrome de Andersen

A síndrome de Andersen é uma distinta paralisia periódica potássio-sensível associada com característica dismórfica de implantação baixa das orelhas, micrognatia, clindactilia, assim como intervalo QT prolongado e arritmia ventricular. Essa síndrome está ligada ao cromossomo 17q23 com a mutação responsável no gene KCNJ2, codificando um canal de potássio interno retificador. Taquicardia ventricular bidirecional é rara na população geral, mas freqüentemente observada nessa síndrome. O desenvolvimento de cardiomiopatia associada a essa síndrome pode estar relacionado à taquicardia (taquicardiomiopatia). O uso de flecainide para o tratamento da arritmia parece ser efetivo.[56]

Miopatias estruturais congênitas

No músculo esquelético e no músculo cardíaco, a tropomiosina em associação com a troponina tem um papel essencial na regulação do cálcio, que deflagra a interação do filamento fino, actina, com o filamento gros-

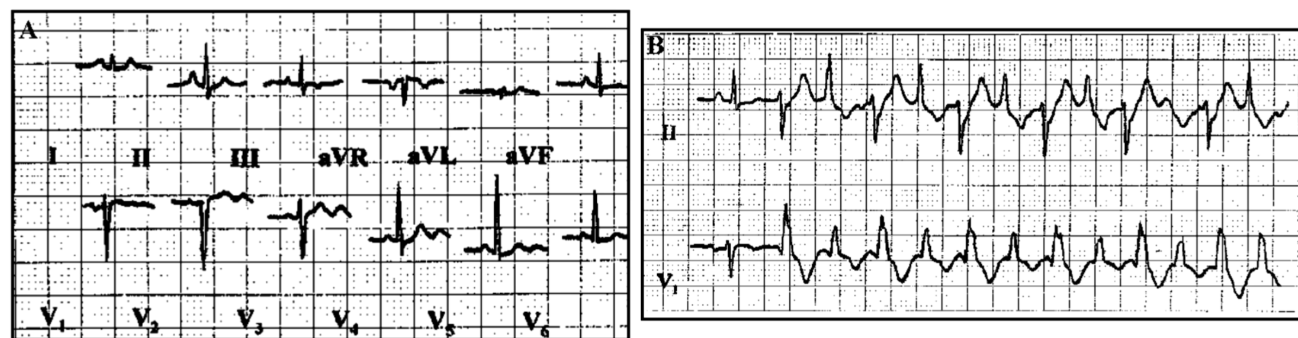


Figura 7. MAS, feminino, 23 anos com PPH. A – ECG normal demonstrando ritmo sinusal. B – Traçado (derivações D2 e V1 simultâneas) demonstrando início de taquicardia bidirecional: primeiro batimento com acentuado desvio do eixo para a esquerda (–60º), seguido de outro com acentuado desvio do eixo para a direita (+120º), que se repetem alternadamente. Note-se em V1 morfologia de BRD durante a taquicardia.

so, a miosina, sendo assim responsável pelo início da contração. Tropomiosina é um alongado dímero α-helicoidal com 284 aminoácidos por cadeia peptídica. Três genes codificam a tropomiosina no músculo estriado: TPM1 codifica a α-tropomiosina, TPM2 a β-tropomiosina e TPM3 a α-tropomiosina do músculo esquelético lento. Apesar de a tropomiosina ser uma molécula altamente conservada, variantes tecido-específicas são encontradas tanto no gene como por *splicing* alternativo na transcrição. Muitos músculos estriados contêm heterodímeros α-β-tropomiosina (a TPM3 α-tropomiosina substitui a TPM1 tropomiosina nas fibras musculares estriadas lentas). Em contraste, o músculo cardíaco humano é composto quase exclusivamente de homodímeros α-α-tropomiosina. A seqüência da tropomiosina está bem correlacionada com as funções fisiológicas de um tipo de músculo em particular, não sendo surpresa que algumas mutações na tropomiosina estejam associadas a doenças musculares. A mutação M9R na TPM3 está associada com miopatia nemalínica, autossômica

Quadro 1. Doenças genéticas com envolvimento cardíaco

Doença	Herança	Gene	Símbolo	Proteína
Cardiomiopatia hipertrófica familiar	AD	14q12	FHC1 (MYH6, MYH7)	Miosina cardíaca de cadeia pesada α ou β
	AD	1q32	FHC2 (TTNT2)	Troponina cardíaca T
	AD	15q22.1	FHC3 (CMH4, MyBP-C)	Miosina cardíaca ligada a proteína C
	AD	11p11.2	FHC4 (TPM1)	α-tropomiosina
	AD	12q23-q24.3	MYL2	Miosina reguladora da cadeia leve
	AD	3p21	MYL3	Miosina essencial da cadeia leve
	AD	19q13.4	TNNI3 (TNNCI)	Troponina cardíaca I
Cardiomiopatia idiopática restritiva	AD	19p13-q13	TNNI3 (TNNCI)	Troponina cardíaca I
	AD	15q14	ACTC	α-actina cardíaca
Cardiomiopatia dilatada idiopática	AD	15q14	ACTC	α-actina cardíaca
Cardiomiopatia dilatada familiar		1p11-q11	CMD1A	
		9q13	CMD1B	
	AD	10q21-q23	CMD1C (VCL)	Vinvulina
		3p25-p22	CMD1E	
	AD	6q23	CMD1F	
	AD	2q31	CMD1G (TTN)	Titina
		2q14-q22	CMD1H	
		1q32	CMD1D	
	AD	6q22-1	PLN	Fosfolambana
Displasia arritmogênica ventricular direita	AD	14q23-q24	ARVD1	
	AD	1q42-q43	ARVD2 (RYR2)	Receptor de rianodina cardíaca
	AD	14q12-q22	ARVD3	
	AD	2q32.1-q32.3	ARVD4	
	AD	3p23	ARVD5	
	AD	10p12-p14	ARVD6	
Síndrome de Barth (miopatia cardioesquelética com neutropenia e anormalidades mitocondriais)	XR	15q15-q21.1	SLC12A1	
Síndrome de Barth com não-compactação do ventrículo esquerdo	XR	Xq28	TAZ	Tafazina
Não-compactação do ventrículo esquerdo com defeitos cardíacos congênitos	AD	18q1 2.1-q12.2	LVNC (DTNA)	α-distrobrevina

dominante, quatro mutações no gene TPM1 humano (D175N, E180G, K70T, A63T) associam-se com cardiomiopatia hipertrófica, e duas mutações adicionais em TPM1 (E40K, E54K) com cardiomiopatia dilatada.[57]

Miopatia nemalínica

Trata-se de uma desordem rara com dois padrões de herança: autossômica dominante (penetrância incompleta) e autossômica recessiva. Caracteriza-se por abundantes corpos nemalínicos no sarcolema do músculo esquelético. Existe um número aumentado e bastões (*rods*), migração desses bastões da região sarcolemal para a região central das fibras, aumento do número de fibras tipo I, aumento da atividade lisossomal, presença de corpos nemalínicos nas células miocárdicas e do sistema de condução. Nas formas graves, observa-se a presença de bastões intranucleares. No eletrocardiograma, podem-se observar taquicardia sinusal, arritmia ventricular e bloqueio da divisão ântero-superior esquerda. Cardiomiopatia associada pode ocorrer, mas falência cardíaca e morte súbita são raras.

Miopatias inflamatórias: miosite por corpos de inclusão

Tradicionalmente, as miopatias inflamatórias têm sido divididas em três entidades: polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpos de inclusão (IBM). IBM é a miopatia inflamatória mais comum do adulto e mais comum após os cinqüenta anos de idade. É mais freqüente em homens que mulheres. Geralmente, os sintomas se manifestam cinco a dez anos antes da apresentação ou do diagnóstico da doença. A fraqueza muscular, como em muitas miopatias, é uma característica fundamental da doença e se manifesta de forma assimétrica e pode envolver grupos musculares de forma desproporcional (especialmente os músculos extensores do joelho). Estudos anatomopatológicos e ultraestruturais demonstram grupos de fibras musculares atróficas, inflamação endomisial circundando e invadindo fibras musculares não-necróticas, inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, fibras com vacúolos marginados (*rimmed vacuoles*), com conteúdo granulado e fibras vermelhas rajadas. Podem ocorrer anormalidades cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica, doenças valvares, alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica, distúrbios do ritmo e da condução, infarto do miocárdio, cardiomiopatia e falência cardíaca.[58]

Mais recentemente foram descritas muitas doenças causadas por defeitos em proteínas específicas. No Quadro 1 estão listadas as doenças com o tipo de herança, o gene e as proteínas envolvidas.[59,60]

O estudo do papel das proteínas mutantes nos cardiomiócitos de modelos experimentais, com potencial de ação semelhante ao humano, trará informações fundamentais sobre a fisiologia cardíaca. A expectativa criada a partir do conhecimento dos defeitos genéticos primários aqui descritos está direcionada para as perspectivas que a terapia gênica pode oferecer aos pacientes, além da melhora na qualidade de vida. Nesse contexto, as bradiarritmias inatas com risco de morte súbita, assim como a cardiomiopatia, têm sido motivo de estudos que buscam possibilidades terapêuticas que tratem a própria doença *per se* e não as suas conseqüências.[61]

Resumo

Bradiarritmias e bloqueios intraventriculares são os distúrbios do sistema de condução intracardíaco mais comumente causados por doenças cardíacas adquiridas de etiologia degenerativa e/ou inflamatória. Raramente são congênitos.

A correlação de defeitos genéticos com cardiomiopatias que se associam ou não aos distúrbios do sistema de condução intracardíaco tem sido possível em função do conhecimento de múltiplos defeitos genéticos. O ECG de superfície pode apresentar alterações elétricas que representam alterações iônicas e celulares que interagem com o miocárdio heterogêneo. O desvio na curva de ascensão do potencial de ação causado pelas mutações nos genes dos canais de sódio é responsável pela lentificação da condução do impulso cardíaco, como ocorre no bloqueio cardíaco familiar progressivo.

Entre as cardiomiopatias dilatadas, a maioria é adquirida e cerca de 30% é de transmissão hereditária (autossômica dominante, recessiva, ligada ao X ou mitocondrial) e pode afetar recém-nascidos, crianças, adultos e idosos. Dessa forma, a morte súbita pode ser causada por arritmia ventricular e também por bradiarritmia. Síndromes miotônicas hereditárias podem evoluir com desordem cardíaca e algumas delas com especial acometimento do ritmo, como nas doenças de Steinert, Becker, Emery-Dreifuss e Kearns Sayre. A estimulação cardíaca pode ser a abordagem terapêutica ideal na prevenção da morte súbita cardíaca, quando feita no momento adequado da evolução, geralmente reconhecido pelas condições de hereditariedade. Neste capítulo, revisamos as bases genéticas relacionadas aos distúrbios da condução e do ritmo cardíaco e discutimos mutações genéticas específicas.

Bibliografia

1. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease. Pediatr Cardiol 1995; 16:155-65.
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2004 update. American Heart Association, Dallas, Texas, USA, 2003.
3. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001; 104:569-80.
4. Olson ENA decade of discoveries in cardiac biology. Nat Med 2004; 10:467-74.
5. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:1259-72.
6. Benson DW, Wang DW, Dyment M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). J Clin Invest 2003; 112:1019-28.
7. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. Pharmacol Res 2006; 53:399-406.
8. Milanesi R, Baruscotti M, Gnecchi-Ruscone T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. New Engl J Med 2006; 354(2):151-7.
9. Balser JR. Structure and function of the cardiac sodium channels. Cardiovasc Res 1999; 42:327-38.
10. Glaaser IW, Kass RS, Clancy CE. Mechanisms of genetic arrhythmias: from DNA to ECG. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46:259-70.
11. Wilde AAM, van den Berg MP. Ten years of genes in inherited arrhythmia syndrome: an example of what we have learned from patients, electrocardiograms and computers. J Etectrocardiol 2005; 38:145-9.
12. Royer A, Veen TAB, Le Bouter S, et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenègre's disease. Circulation 2005; 111:1738-46.
13. Benson DW. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. Anat Rec 2004; 280A(2):934-9.
14. Gutierrez-Roelens I, de Roy L, Ovaert C, et al. A novel CSX/NKX2-5 mutation causes autosomal-dominant AV block: are atrial fibrillation and syncopes part of the phenotype? Eur J Hum Gen 2006; 14:1313-6.
15. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 2002; 109:357-62.
16. Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, Haverkamp W, Jongsman HJ, Kleber AG, et al. Circulation 1999; 99:518-28.
17. Spirito P, Seidman CE, Mckenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:775-85.
18. Kass S, MacRae C, Graber HL, Sparks EA, McNamara D, Boudoulas H, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. Nat Genet 1994; 7:546-51.
19. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. J Clin Invest 1996; 97:528-32.
20. Sachdev B, Elliott PM, McKenna WJ. Cardiovascular complications of neuromuscular disorders. 2002; 4:171-9.
21. Becane HM, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1661-6.
22. Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. Cardiology 2003; 99:1-19.
23. Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies. Curr Opin Neurol 2003; 16:577-83.
24. Melancini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. Circulation 1996; 94:3168-75.
25. English KM, Gibbs JL. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. Develop Med Child Neurol 2006; 48:231-5.
26. Nolan MA, Jones DH, Pedersen HM, Johnston HM. Cardiac assessment in childhood carries of Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neuromuscular Disord 2003; 13:129-32.
27. Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a 40 year retrospective. Neuromuscul Disord 2000; 10:228-32.
28. Stephen L. Maidment and Juliet A. Ellis. Muscular dystrophies, dilated cardiomyopathy, lipodystrophy and neuropathy: the nuclear connection. Exp Ver Mol Med 2000; 1-21.
29. Kanada M, Demirtas M, Guzel R, San M, Tuncer I. Cardiomyopathy and atrioventricular block in Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a case report. Angiology 2002; 53:109-12.
30. Becane HM, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1661-6.
31. Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, Vytopil, Pelargonio MG. De Martino G., et al. Cardiac features of Emery Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. Eur Heart Journal 2003; 24:2227-36.
32. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in emery-dreifuss muscular dystrophy. Stroke 2003; 34:901-8.
33. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 1992; 68:799-808.
34. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 1992; 68:799-808.
35. Howeler CJ, Busch HF, Geraedts JP, et al. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? Brain 1989; 112:779-97.
36. Steinert H. Myopathologische Beitäge: uber das klinische und anatomische bild des muskelschwunds der myotoniker. Deutsch Z Nervenheilk 1909; 37:58-104.
37. Harper PS. Myotonic dystrophy: the clinical picture. In Harper PS. Myotonyc Dystrophy. 2nded. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders Co., 1989; 13-36.
38. Cohen MB, Snow J, Merkatz KA, et al. Supression of ventricular tachycardia by sotalol in myotonic dystrophy. Am Heart J 1996; 132:446-9.
39. Fragola PV, Luzi M, Caló L, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. Am J Cardiol 1994; 74:1070-2.
40. Prystowsky EN, Pritchett ELC, Roses AD, et al. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic study. Circulation 1979; 60:1360-4.
41. Genschel J, Schmidt HH. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. Hum Mulat 2000; 16:451-9.
42. Muchir A, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C inautosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD 1B). Hum Mol Genet 2000; 9:1453-9.
43. Kitaguchi T, et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. Neuromuscul Disord, 2001; 11:542-6.
44. Poppe MD, Cree L, Anderson LVB, Birchall D, Brockington M, Buddles M, et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. Neurology 2003; 60:1246-51.
45. Kirschener J, Bonnemann CG. The congenital and limb-girdle muscular dystrophy. Sharpening the focus, blurring the boundaries. Arc Neurol 2004; 61:189-99.
46. A prospective, quantitative study of the natural history of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): Implications for therapeutic trials. The FSH-DY Group. Neurology 1997; 48:38-42.
47. Orrell RW, Tawil R, Forrester J, et al. Definitive molecular diagnosis of facioscapulohumeral dystrophy. Neurology 1999; 52:1822-6.

48. Laforet P, Toma C de, Eymard B, et al. Cardiac Involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology 1998; 51:1454-66.
49. Fernandez-Hojas R, Huie ML, Navarro C, Dominguez C, Roig M, Lopez-Coronas D, et al. Identification of six novel mutations in the acid alpha-glucosidase gene in three spanish patients with infantile onset glycogen atorage disease type II (Pompe disease). Neuromuscular Disorders 2002; 12:159-66.
50. Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. J Neurol 2003; 250:267-77.
51. Kears TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Ophthalmology 1958; 60:280-9.
52. Usui M, Takagi Y, Masumoto H, Uera U. Pacemaker therapy in Kearns-Sayre syndrome. Kyobu Geka 2002; 55:1112-4.
53. Rashid A, Kim MH. Kearns-Sayre syndrome: association with long QT syndrome? J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:184-5.
54. Schoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases, in the Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.). vol II 2001; 2367-423.
55. Cannon SC. Ion-channel defects and aberrant excitalility in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci 1996; 19:3-10.
56. Pellizzón OA, Kalaizich L, Tristani-Firouzi M, Gonzales MD. Flecainide suppresses bidirectional ventricular tachycardia and reverses tachycardia-induced cardiomyopathy in Andersen-Tawil syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19(1):95-7.
57. Michele DE, Coutu P, Metzger JM. Divergent abnormal muscle relaxation by hypertrophic cardiomyopathy and nemaline myopathy mutant tropomyosins. Physiol Genomics 2002; 9:103-11.
58. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Annals of Neurology 1995; 38:705-13.
59. Neuromuscular disorder: gene location. Neuromusc Disord, 14:90-91. Disponível em: http://www.elsevier.com/locate/nmd.
60. Pyeritz RE. Genetic approaches to cardiovascular disease. In Chien KR, Breslow JL, Leiden JM, et al. Molecular basis of cardiovascular disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 19-36.
61. Pereira AC, Krieger JE. Genética e cardiologia: mudanças na abordagem do paciente cardiológico? Soc Cardiol Estado de São Paulo 2001; 1:165-75.

Capítulo 5

Genética das Arritmias Cardíacas

Francisco Carlos C. Darrieux
Denise Hachul
Bruno Vaz K. Bueno

Pontos-chave

- As arritmias cardíacas geneticamente determinadas quase sempre estão relacionadas a defeitos nos canais iônicos (canalopatias).
- O principal foco na investigação e no tratamento dos pacientes com arritmia reside na prevenção de morte súbita, que é consideravelmente elevada nas formas geneticamente determinadas.
- A correlação genótipo-fenótipo dessas arritmias tem sido cada vez mais elucidada, permitindo estratégias individualizadas de tratamento.
- Há um considerável *overlap* entre as várias formas de arritmias geneticamente determinadas.
- Até o momento atual, não há tratamento etiológico das arritmias geneticamente determinadas, porém o principal tratamento de prevenção de morte súbita é o implante de cardiodesfibrilador.

Introdução

Algumas doenças cardíacas derivam principalmente de anormalidades na codificação de três principais famílias de proteínas. As proteínas sarcoméricas, que geram força para a contração mecânica dos miócitos, são responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica. As proteínas citoesqueléticas, que transmitem essa força às células vizinhas para uma contração coordenada, são responsáveis pela cardiomiopatia dilatada. Finalmente, os canais iônicos, que mantêm o balanço iônico que ocasiona a atividade elétrica dos miócitos, são responsáveis pelas arritmias "familiares". O equilíbrio das correntes iônicas sustenta o complexo mecanismo elétrico de despolarização e repolarização cardíaco. Um desequilíbrio nessas correntes iônicas gerado a partir de defeitos genéticos, polimorfismos, intervenções terapêuticas ou anormalidades estruturais pode ocasionar vários fenótipos arritmogênicos, como arritmias cardíacas, síncope e morte súbita.

A identificação do primeiro locus relacionado a uma arritmia cardíaca (síndrome do QT longo) ocorreu recentemente, há cerca de doze anos. Desde então, um progresso considerável tem sido alcançado na detecção de genes candidatos para alguns tipos de arritmias cardíacas.

Também um considerável *overlap* tem sido encontrado em muitas dessas doenças, como no caso do canal de sódio SCN5A e a síndrome do QT longo, síndrome de Brugada e defeitos de condução familiares. Uma abordagem integrada que associe a clínica, a genética e a fisiologia permitirá uma estratégia mais racional do diagnóstico e de novas opções terapêuticas. Entretanto, a genética das arritmias cardíacas ainda está na sua "infância". Muitos genes responsáveis por tais arritmias permanecem indetectáveis, ao passo que outros nem sempre se relacionam com as prováveis arritmias cardíacas.

Neste capítulo, abordaremos de forma sucinta os principais avanços na área de genética de algumas arritmias que ocorrem na ausência de uma cardiopatia estrutural demonstrável, cuja principal importância reside no risco de morte súbita que tais doenças apresentam, principalmente em indivíduos mais jovens.

Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada (SB) foi descrita em 1992 a partir de pacientes recuperados de parada cardíaca por fibrilação ventricular antes considerada idiopática.[1] O diagnóstico é clínico-eletrocardiográfico, baseado na história de episódios de síncope e/ou morte súbita, que ocorrem em pacientes com alterações eletrocardiográficas características. A doença apresenta ao eletrocar-

diograma (ECG) um bloqueio completo ou incompleto do ramo direito e uma anomalia da repolarização caracterizada pela elevação do segmento ST ($\geqslant$ 2 mm) nas derivações precordiais direitas (Figura 1). Essas alterações são variáveis com o tempo e moduladas pelo sistema nervoso autônomo. Algumas situações, como febre[2] e repouso, acentuam e/ou desmascaram as alterações eletrocardiográficas.

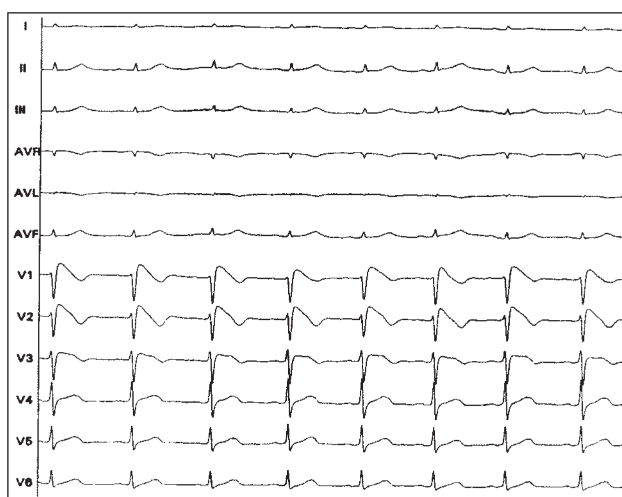


Figura 1. Eletrocardiograma típico de paciente com síndrome de Brugada. Observe o bloqueio de ramo direito incompleto, com supradesnivelamento do segmento ST nas precordiais direitas e um aspecto semelhante à corcova de golfinho. O defeito no gene SCN5A, que codifica o canal de sódio, tem sido implicado nessa rara doença.

Os acidentes de morte súbita ocorrem com mais freqüência durante o período de repouso e devem-se a uma taquicardia ventricular polimórfica rápida. O sexo masculino é mais freqüentemente acometido e os eventos clínicos podem ocorrer em qualquer faixa etária, inclusive em crianças.[3] A prevalência sugerida, principalmente em trabalhos asiáticos, é de 5:1.000 (caucasianos) a 14:1.000 (orientais).

Os testes farmacológicos com ajmalina, flecainida ou procainamida,[4] drogas que bloqueiam os canais de sódio, também podem auxiliar no diagnóstico da doença, especialmente nos casos de rastreamento familiar ou de pacientes recuperados de parada cardíaca inexplicada.

Vários casos familiares já foram descritos e, em 1998, uma abordagem de gene candidato permitiu implicar a mutação no gene que codifica o canal de sódio cardíaco, o SCN5A[5]. Após essa descrição inicial, numerosas mutações desse gene já foram descritas. O padrão de transmissão é autossômico dominante. Embora o gene SCN5A seja o mais consistente candidato até o momento atual, a SB é heterogênea, e muitas famílias não estão ligadas a esse aspecto genético. Na casuística de Weiss et al.,[6] por exemplo, apenas 27% dos 73 casos possuíam a mutação no gene SCN5A e um décimo *locus* foi localizado no cromossomo 3 próximo do *locus* SCN5A. Um fato interessante é a semelhança entre a SB e o QT Longo do tipo 3 (LQT3) no que diz respeito ao defeito no SCN5A (Figura 2). Enquanto na LQT3 o defeito do canal de sódio é uma inativação incompleta, que permite uma contínua entrada de íons sódio para dentro da célula, na SB o canal de sódio é mais rapidamente inativado, deixando livre a corrente I_{to} de potássio durante a fase 1 do potencial de ação.[7] No final, o resultado é o mesmo para a SB e a LQT3, ou seja, a geração de um gradiente de voltagem e um substrato para arritmias reentrantes.

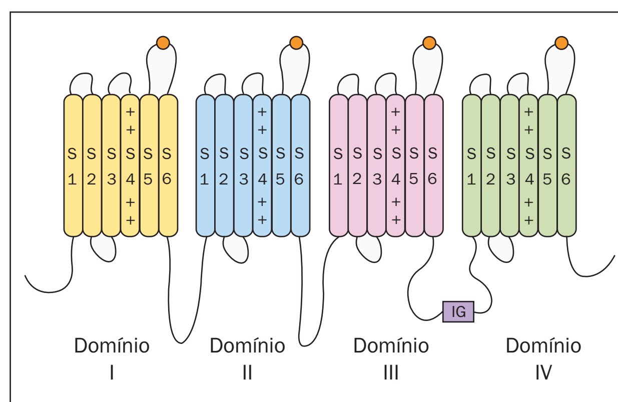


Figura 2. Estrutura do canal de sódio. O defeito que ocorre no domínio I pode ocasionar tanto a síndrome do QT longo tipo 3 (SQTL3) como a síndrome de Brugada. Na SQTL3 há uma lenta inativação do canal de sódio, enquanto na síndrome de Brugada ocorre uma rápida inativação desse canal.

Os fatores de predição de pior prognóstico da doença foram recentemente reavaliados, em uma metanálise[8] que englobou dados de 1.545 pacientes (30% com desfibrilador implantado), definindo-se no seguimento em longo prazo os seguintes marcadores: história de síncope ou morte súbita (RR 3,51, IC95% 2,14-5,75, p < 0,001), presença das alterações eletrocardiográficas típicas de modo espontâneo (RR 4,65, IC95% 2,25-9,58, p < 0,001) e sexo masculino (RR 3,47, IC95% 1,58-7,63, p < 0,001). A revisão não conseguiu dar suporte para as evidências prévias que definiam história familiar de morte súbita (RR 1,04, IC95% 0,43-2,52, p = 0,93), presença de mutação do gene SCN5A (RR 0,60, IC95% 0,29-1,26, p = 0,18) e fácil indução de taquicardia ventricular polimórfica ao estudo eletrofisiológico (RR 1,88, IC95% 0,62-5,73, p = 0,27) como guias na terapêutica da doença.

Quanto ao tratamento farmacológico, apenas o uso do fármaco quinidina tem sido estudado, com resultados ainda iniciais.[9-11] Os resultados de pequenos ensaios clínicos sugerem o uso da quinidina em longo prazo, tanto em pacientes sintomáticos como nos assintomáticos, com redução de 76% nas arritmias induzidas por extra-sístoles ventriculares prematuras na SB. Também tem sido preconizado o uso de isoproterenol no tratamento da tempestade elétrica. Embora muito tenha sido estudado, até o momento nenhum fármaco mostrou ser mais eficaz na prevenção de morte súbita na SB do que o implante do desfibrilador.[12]

Displasia arritmogênica do ventrículo direito

A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) é uma causa freqüente de taquicardia ventricular e morte súbita arrítmica. O diagnóstico é complexo, sendo baseado na associação de anormalidades histológicas (infiltração fibro-adiposa no VD), eletrocardiográficas (ondas epsilon, ondas T negativas em precordiais direitas, extra-sístoles ventriculares e/ou TV com padrão de bloqueio do ramo esquerdo – BRE –, potenciais tardios presentes) e ventriculográficas (dilatação, disfunção sistólica e/ou diastólica, aneurismas localizados ou afilamento da parede e discinesias do VD).[13] O fenótipo da doença é variável, desde formas menores até formas maiores da doença, o que torna difícil o estudo de casos familiares.

Até o presente momento, dezesseis *loci* de mutação na DAVD já foram identificados, com transmissão autossômica dominante. A forma de penetrância é variável, com expressão fenotípica polimórfica permitindo pelo menos onze expressões diferentes: ARVD1, associada a alterações em 14q23-q24; ARVD2, em 1q42.1-43; ARVD3, em 14q12-q22, ARVD4, em 2q32.1-32.3; ARVD5, em 3p21.3 e 3p23; ARVD6, em 10p14-p12 e 10p13-p14; ARVD7, em 2q35, 10q22.2-23.3 e 10q22.3; ARVD8, em 6p24; ARVD9, em 12p11; ARVD10, em 18q12.1-q12.2; e ARVD11, em 18q21.[14-20]

Também já foi descrita uma forma rara de transmissão autossômica recessiva, na qual a DAVD está associada às alterações dos cabelos e da queratose palmoplantar, denominada doença de Naxos, inicialmente identificada em algumas famílias de uma ilha grega. O *locus* foi identificado no cromossomo 17 em 17q21.[21] O gene dessa forma recessiva é chamado de JUP, que codifica a placoglobina.[22]

Foram identificados até o momento dez genes diferentes responsáveis pelos diferentes tipos de ARVD, sendo mais estudados o gene TGFB3, da ARVD1; o LAMR1, da ARVD5; o DSP, que codifica a desmoplaquina, da ARVD8;[23] o PKP2, da ARVD9; o DSG2, da ARVD 10; o ADSC2, da ARVD11; e o gene responsável pela ARVD2, RYR2 (rianodina),[24] que é o mesmo que foi identificado na taquicardia ventricular catecolaminérgica.

A ARVD2 tem sido descrita como uma forma latente de DAVD, sem alterações elétricas ou morfológicas, mas com taquicardias ventriculares idiopáticas de esforço e morte súbita, ocorrendo principalmente em crianças. Somente o exame anatomopatológico pode demonstrar a DAVD. Isso levou alguns pesquisadores a formular a hipótese de formas fronteiriças entre a DAVD e as taquicardias ventriculares catecolaminérgicas.

A dificuldade de entender a evolução clínica altamente variável e a carência de grandes casuísticas levou à formação de uma força-tarefa internacional[25] para melhor conhecimento dessa complexa doença.

Síndrome de Wolff-Parkinson-White

A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é a segunda principal causa de taquicardia supraventricular paroxística, sendo mais prevalente que as demais doenças descritas anteriormente. Entretanto, tem sido difícil confirmar uma transmissão genética. Na maioria dos casos, não há envolvimento familiar, mas uma minoria significativa de casos resulta de uma clara transmissão familiar, isolada ou como parte de uma síndrome maior, com forte base genética.

Assim, a síndrome pode se apresentar como uma simples pré-excitação isolada ou como um componente de uma doença cardíaca maior (anomalia de Ebstein ou cardiomiopatia hipertrófica) ou de síndromes multissistêmicas, como miopatias metabólicas e doenças de depósito (doença de Pompe, doença de Danon e esclerose tuberosa) ou síndromes mitocondriais (neuropatia ótica hereditária de Leber).[26]

Em um estudo, foram analisados 2.343 parentes de primeiro grau, sintomáticos, de 383 pacientes com síndrome de Wolf-Parkinson-White conhecida e comprovada por estudo eletrofisiológico, sendo observada uma prevalência de 3,4% nesse grupo, contra 0,15% de freqüência na população geral.[27] Nesses parentes, também foi maior a incidência de múltiplas vias ascessórias. O padrão de transmissão nos casos familiares pareceu ser autossômico dominante com penetrância variável, porém essa análise forneceu somente um esboço da hereditariedade da doença, visto que somente os parentes sintomáticos foram avaliados.

Na anomalia de Ebstein identifica-se a síndrome de WPW em 10% dos casos, sendo o gene da forma familiar da doença identificado no cromossomo 11q. Foram identificados distúrbios sarcoméricos associados à cardiomiopatia hipertrófica familiar e à pré-excitação, com transmissão autossômica dominante.[28]

Algumas formas familiares, também portadoras de cardiomiopatia hipertrófica e com distúrbios progressivos do sistema de condução, foram identificadas em um *locus* do cromossomo 7 (7q3),[29-31] em razão da mutação do gene PRKAG2, que codifica a subunidade Á-2 da AMP-quinase.

Entre as doenças de depósito, a pré-excitação é um componente da doença de Pompe, distúrbio de depósito de glicogênio por uma deficiência autossômica recessiva da maltase ácida. Na doença de Danon, uma desordem cromossômica ligada ao X, na qual ocorre um distúrbio lisossomal de depósito relacionado ao gene LAMP2 em homens, observa-se retardo mental, miopatia esquelética e cardiomiopatia hipertrófica com pré-excitação.[27]

Assim, observa-se que há formas de WPW mediadas geneticamente, porém na maioria dos casos a síndrome se apresenta como doença isolada sem transmissão genética aparente até o momento.

Fibrilação atrial idiopática familiar

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais freqüente na prática clínica. Cerca de 85% dos casos ocorrem em pacientes mais idosos e estão associados a algum tipo de doença cardíaca estrutural, como cardiopatia hipertensiva, valvar e coronária. Entretanto, em outros pacientes, especialmente os mais jovens, a FA pode ocorrer sem evidência de qualquer doença cardíaca estrutural. Isso levou à especulação de que a doença pudesse ter um componente geneticamente determinado. Em 1943 houve uma primeira descrição de que a doença poderia ter uma forma familiar.

Em 1996, a partir do estudo[32] de várias famílias espanholas que tinham forte semelhança genética, um primeiro locus foi localizado no cromossomo 10, cujo padrão de transmissão foi autossômico dominante, com alta penetrância. Brugada et al., utilizando técnicas de análise de *linkage*, identificaram uma área de 28 cM no cromossomo 10q22, que foi co-secretada pelos indivíduos afetados. A análise de outras famílias da mesma região geográfica confirmou a ligação e permitiu a oportunidade de estreitar a região em torno de 800 mil pares de base.

Em estudo realizado por Framingham, dos 2.243 pacientes com FA, 681 tinham pelo menos um dos pais também com a doença, sugerindo que 30% de todos os pacientes com FA, independente da presença de doença cardíaca, apresentam história familiar. O risco relativo de um indivíduo vir a apresentar FA estaria aumentado em até 85% se houvesse história familiar de FA em pelo menos um dos pais.[33]

A análise genética tem demonstrado que a FA familiar é uma doença heterogênea causada por mais de um gene. Até o momento, nove *loci* e seis genes já foram identificados, sendo que cinco deles codificam subunidades de canais de potássio: KCNQ1, KCNE2, KCNQ2, KCNJ2 e KCNH2. As mutações em tais genes (*locus* 11p15.5, 21q22.1, 20q13.3, 17q24.3 e 7q35-36.1, respectivamente) apresentam transmissão autossômica dominante, com penetrância incompleta, ocasionando um ganho de função dos canais de potássio com conseqüente encurtamento do potencial de ação atrial e diminuição do período refratário atrial efetivo. Tais alterações eletrofisiológicas decorrentes dessa canalopatia permitem o surgimento da FA.[34-36]

Em algumas raras famílias estudadas, também tem sido descrita a coexistência de FA e síndromes do QT curto ou do QT longo congênito.[37]

Os esforços para elucidar as bases moleculares da FA estão concentrados em três áreas principais: os defeitos genéticos que ocasionam formas familiares de FA; os fatores genéticos que predispõem à doença; e os distúrbios na expressão genética das correntes iônicas que estão envolvidas na formação do potencial de ação atrial. As pesquisas direcionadas para a expressão genética das correntes iônicas poderão fornecer algum entendimento das alterações moleculares deflagradas pela doença, bem como poderão explicar alguns dos mecanismos que perpetuam a FA crônica.

Síndrome do QT longo

A síndrome do QT longo caracteriza-se pela evidência de intervalo QT corrigido maior que 460 ms no ECG, associada a síncopes recorrentes ou morte súbita, geralmente secundárias a episódios de *torsades de pointes* (TDP).[38] São classificadas em dois subgrupos principais: geneticamente determinadas e adquiridas. Na síndrome do QT longo adquirido, síncopes e morte súbita podem ocorrer por distúrbios metabólicos (especialmente hipocalemia) ou em conseqüência do efeito pró-arrítmico de diversas drogas. O registro eletrocardiográfico dos eventos nesses pacientes demonstra alongamento do intervalo QT e taquicardia ventricular polimórfica.

A síndrome do QT longo congênito é uma desordem hereditária que ocorre em indivíduos com coração estruturalmente normal, com manifestação clínica inicial habitualmente na infância e na adolescência. É causa de morte súbita em grande parte dos acometidos quando não identificada e tratada adequadamente.[39]

Síndrome do QT longo congênito

As formas genéticas mais conhecidas são as relatadas em 1957 por Jervell e Lange-Nielsen e em 1964 por Romano e Ward. Ambas apresentam padrão de transmissão genética: a primeira, autossômica recessiva associada a surdez congênita; e a segunda, autossômica dominante com penetrância variável, não associada a defeitos extracardíacos, representando 80% das apresentações clínicas. Formas não-familiares esporádicas também são conhecidas e ocorrem em 10% a 15% dos casos. Acredita-se que se devam a novas mutações genéticas.[38]

Em 1991 foi descrita a primeira mutação associada à síndrome do QT longo.[40] Posteriormente, foram reconhecidas outras mutações, todas associadas a genes

controladores de canais iônicos específicos, responsáveis pela repolarização ventricular.[39] A mutação relacionada ao *locus* dos canais de potássio no cromossomo 11p15.1 foi denominada síndrome do QT longo 1 (LQT1). A seguir, identificaram-se outros *loci* com mutações: o do cromossomo 7q35-36.1, relacionado ao canal de potássio HERG, denominado LQT2; e a mutação no cromossomo 3p21-23, relacionada ao funcionamento inadequado do canal de sódio SCN5A, descrita como LQT3. Até o momento foram identificadas outras sete mutações, mais raras, cujas síndromes foram denominadas de LQT4 a LQT10.

A estratificação de risco genética contribuiu de forma significativa para o importante avanço no conhecimento da síndrome do QT longo e, embora iniciais, já trouxe algumas implicações clínicas importantes.

De extrema relevância foi a observação da existência de correlação entre o genótipo, o fenótipo e as diferentes formas de manifestação clínica entre as síndromes. Assim, diante de um ECG basal, é possível a identificação do provável mecanismo da arritmia e, portanto, a introdução de terapêutica adequada para cada paciente (Figura 3).

O LQT1, por exemplo, pode ser identificado no ECG de superfície por caracterizar-se, em aspectos fenotípicos, por ondas T de base larga e início precoce; o LQT2, por ondas T de baixa amplitude; e o LQT3, por intervalo QT longo e retificado, com ondas T de início tardio.[41,42]

O fator para desencadeamento dos eventos arrítmicos e/ou morte súbita também pode variar segundo o tipo de mutação (Figura 4). No LQT1, os exercícios físicos são os responsáveis pela maioria dos eventos arrítmicos; enquanto no LQT2 estes eventos são desencadeados principalmente por emoções ou estímulos auditivos; e no LQT3, durante o sono.

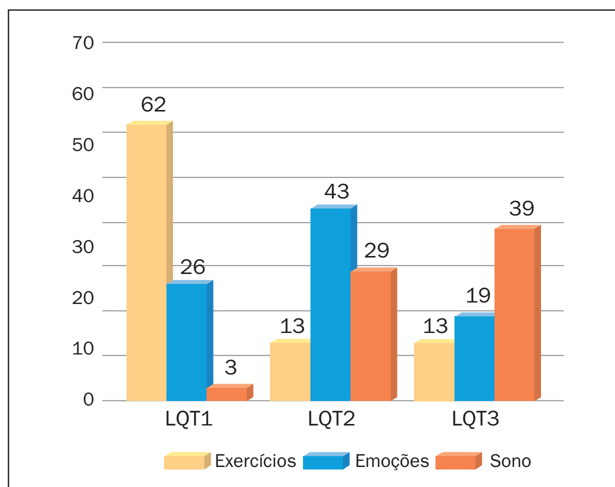


Figura 4. Fatores desencadeantes de eventos relacionados ao genótipo.[31]

Essas características também têm implicações terapêuticas.[43] Os β-bloqueadores, embora não modifiquem o intervalo QT, têm importante papel na redução da taxa de recorrência de síncope e morte súbita na síndrome do QT longo, especialmente no LQT1. O implante de marca-passo e a manutenção da freqüência mínima entre 80 e 90 bpm têm sido indicados nos pacientes bradicárdicos ou refratários ao uso de β-bloqueadores. A simpatectomia torácica seletiva esquerda é indicada para os pacientes refratários ao uso de β-bloqueadores em associação com marca-passo ou que não possam usar β-bloqueadores.

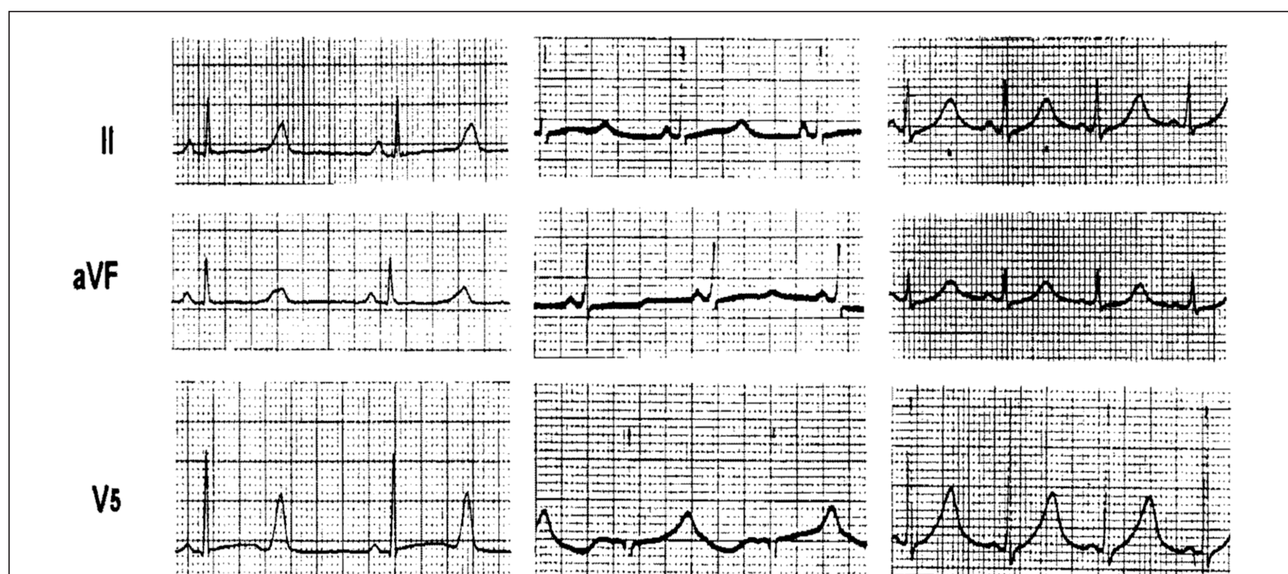


Figura 3. Correlação genótipo-fenótipo na síndrome do QT longo congênito.[30]

Após as informações sobre a participação de canais de sódio, foi demonstrado que drogas de classe Ib como lidocaína e mexiletine, que bloqueiam essas correntes e encurtam o intervalo QT, podem ser utilizadas na LQT3. Entretanto, não há ainda seguimento clínico suficiente que demonstre resposta clínica satisfatória. O implante de desfibrilador automático tem sido indicado nos casos refratários.[44]

O primeiro grande estudo buscando estratificar o risco de morte nos pacientes com síndrome do QT longo congênito, realizado por Priori et al.,[45] estimava o risco de eventos antes dos 40 anos de idade e antes de se instituir terapias específicas. Nesse estudo, foram identificados como alto risco (≥ 50% de risco) os pacientes com intervalo QT corrigido (QTc) ≥ 500 ms que fossem portadores de LQT1, LQT2 ou homens com LQT3; como risco intermediário (30% a 49%) foram determinadas as mulheres com LQT3, independente do QTc, e os homens com LQT3 e mulheres com LQT2 que apresentassem QTc < 500 ms; e os pacientes de menor risco (< 30%) observados foram os com LQT1 e homens com LQT2 com QTc < 500 ms.

Recentemente, Sauer et al.[46] modificaram a estratificação de risco ao observarem pacientes já em tratamento, em estudo multicêntrico com 812 pacientes. Eles identificaram como pacientes com maior risco de morte as mulheres e os indivíduos com QTc > 500 ms (destacando-se aqueles com QTc > 550 ms). Os que apresentaram mais de dez síncopes antes dos dezoito anos demonstraram uma tendência a maior mortalidade (p = 0,057) e aqueles com LQT2 tiveram maior mortalidade do que os com LQT1 e LQT3, porém sem diferença estatística. Ao avaliar o desfecho conjunto síncope, recuperados de morte súbita e morte relacionada ao QT longo, os pesquisadores notaram que apresentam maior risco os pacientes com QTc > 500 ms, as mulheres, aqueles com LQT2 e quem apresentou uma ou mais síncopes antes dos dezoito anos (Tabela I).

Tabela I. Resumo dos principais defeitos genéticos relacionados às patologias arrítmicas

Doença	Locus	Gene	Herança	Canal iônico/proteína
Fibrilação atrial	11p15.5	KCNQ1	AD	I_{Ks1}
	21q22.1	KCNE2	AD	MiRP1 (IKr)
	20q13.3	KCNQ2	AD	I_{Ks}
	17q24.3	KCNJ2	AD	$I_{Kr2.1}$
	7q35-36.1	KCNH2	AD	I_{KR}
	5p13	Desconhecido	Recessiva	Desconhecido
	6q14-16	Desconhecido	AD	Desconhecido
	10q22-24	Desconhecido	AD	Desconhecido
	1q21.1	GJA5		Conexina 40
DAVD				
Tipo 1	14q23-q24	TGFB3		
Tipo 2	1q42.1-q43	RyR2		Rianodina 2
Tipo 3	14q12-q22	Desconhecido		
Tipo 4	2q32.1-q32.3	Desconhecido		
Tipo 5	3p21.3-p23	LAMR1		
Tipo 6	10p14-p12	PTPLA		
	10p13-p14	PTPLA		
Tipo 7	2q35	DES		
	10q22.2-q23.3	ZASP		
	10q22.3	ZASP		
Tipo 8	6p24	DSP	AD	Desmoplaquina
Tipo 9	12p11	PKP2		
Tipo 10	18q12.1-q12.2	DSG2		
Tipo 11	18q21	DSC2		
Doença de Naxos	17q21	JUP	AR	Placoglobina

(continua)

Tabela I. Resumo dos principais defeitos genéticos relacionados às patologias arrítmicas *(continuação)*

Doença	Locus	Gene	Herança	Canal iônico/proteína
Doença de Carvajal	6p24	DSP	AD	Desmoplaquina
WPW				
Doença de Ebstein	11q		AD	
CMPH	7q3, 7q34-36	PRKAG2		AMP-quinase
Doença de Danon	Xq24-q25	LAMP2	Dominante ligada ao X	Membrana lisossomal
Doença de Pompe	17q25.2-25.3	GAA	Recessiva	Maltase ácida
Esclerose tuberosa	16p13.3, 12q14		Dominante	
TVPC				
TVPC1	1q42.1-43	RyR2	AD	Rianodina 2
TVPC2	1q11-13.3	CASQ2	Recessiva	Calsequestrina
TVPC3	1p31-21		Recessiva	
TVPC4?	4q25-q27	ANK2	AD	Anquirina B
QT curto				
SQTC1	7q35-36.1	KCNH2	AD	hERG (I_{Kr})
SQTC2	11p15.5	KCNQ1	AD	KvLQT1 (I_{Ks})
SQTC3	17q24.3	KCNJ2		I_{K1}
SQTC4?	12p13.3	CACNA1c	Recessiva	Canais de Ca^{2+}
SQTC5?	10p12	CACNB2	Recessiva	Canais de Ca^{2+}
Síndrome de Brugada	3p21-23	SCN5A	AD	I_{Na}
Síndrome de Lev-Lenègre	3p21-23	SCN5A		I_{Na}
	19q13.2-13.3			
DNS Congênita	3p21-p23	SCN5A	AD/AR	I_{Na}
15q24-q25	HCN4	AD		
QT longo				
LQTS1	11p15.5	KCNQ1	AD, AR	KvLQT1 (I_{Ks})
LQTS2	7q35-36.1	KCNH2	AD	hERG (I_{Kr})
LQTS3	3p21-23	SCN5A	AD	I_{Na}
LQTS4	4q25-q27	ANK2	AD	Anquirina B
LQTS5	21q22.1-q22.2	KCNE1	AD/AR	minK (I_{Ks})
LQTS6	21q22.1	KCNE2	AD	MiRP1 (I_{Kr})
LQTS7 (síndrome de Andersen-Tawil)	17q23-24.3	KCNJ2	AD	$I_{Kr2.1}$
LQTS8 (síndrome de Timothy)	6q8A	CACNA1c		$Ca_v1.2$
LQTS9	3p25.3	CAV3		Caveolina 3
LQTS10	11q23.3	SCN4B		$Na_v\beta4$
JLN1		KCNQ1		KvLQT1 (I_{Ks})
JLN2		KCNE1		MinK (I_{Ks})

AD: autossômica dominante. AR: autossômica recessiva. DAVD: displasia arritmogênica de ventrículo direito. WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White. CMPH: cardiomiopatia hipertrófica. TVPC: taquicardia ventricular catecolaminérgica. SQTC: síndrome do QT curto. DNS: doença do nó sinusal. LQTS: síndrome do QT longo congênito. JLN: Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen.

Taquicardia ventricular catecolaminérgica

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) foi descrita inicialmente por Coumel em 1978,[47] e mais extensivamente por Leenhardt em 1995.[48]

É uma doença predominantemente autossômica dominante, relacionada a alta mortalidade – em torno de 30% a 50% – entre 20 e 30 anos de idade.[49,50]

Caracteriza-se por síncopes recorrentes ou morte súbita em crianças e jovens, especialmente relacionadas ao esforço físico e estresse emocional. Manifesta-se no ECG como taquicardia ventricular polimórfica bidirecional, taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular, e no ECG de repouso observa-se uma tendência à bradicardia sinusal.[51,52]

Swan et al.[53] demonstraram a ligação dessa síndrome com o *locus* 1q42.1-43 e sua estreita relação com o gene codificador do receptor cardíaco rianodina (RyR2) em 38% dos pacientes, nos casos de herança autossômica dominante. Por outro lado, Lahat et al.[54] demonstraram anormalidades genéticas no *locus* 1p31-21, naqueles com herança autossômica recessiva.

Esses receptores estão localizados no nível do retículo sarcoplasmático e são os responsáveis pelo efluxo de cálcio, íon-chave no processo de excitação e contração do músculo cardíaco. Durante estimulação adrenérgica, as arritmias desenvolvem-se devido à sobrecarga de cálcio associada à atividade deflagrada, mecanismo similar ao que acontece na intoxicação digitálica.[51]

Em uma proporção menor, foi identificado também, em casos de herança autossômica recessiva da doença, o gene CASQ2, localizado no cromossomo 1q11-13.3. Esse gene codifica a calsequestrina, que tem a função de grande reservatório de cálcio e que se relaciona estreitamente com o receptor RyR2.[54,55] As características clínicas das duas mutações são similares.

Mais recentemente, uma mutação no gene que codifica a anquirina B, proteína cujas alterações também foram relacionadas à síndrome do QT longo congênito do tipo 4, foi identificada em um paciente com manifestações de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Ainda são necessários mais dados, no entanto, para avaliar o papel de tal alteração na gênese da TVPC autossômica dominante.[56,57]

Alterações cromossômicas podem ser identificadas em aproximadamente 50% dos casos, e a sua presença não implica necessariamente pior prognóstico. São considerados maiores fatores de risco: o sexo masculino, a presença de alteração do RyR2 e manifestação clínica mais precoce.[58]

A avaliação genética familiar torna-se interessante à medida que pode identificar portadores assintomáticos que se beneficiariam de terapia com β-bloqueador mais precocemente. Também tem sido sugerido que a doença deve ser investigada em casos de eventos cardíacos deflagrados durante a prática de natação, visto que foi diagnosticada a mutação da RyR2 em 9 de 43 pacientes com essa apresentação clínica em recente análise de casos.[59]

A terapêutica atual baseia-se no uso de β-bloqueadores e, nos casos não-responsivos (30% a 59%), na associação com cardiodesfibrilador implantável (CDI), sendo eventualmente a combinação entre ambas terapias o tratamento ideal.

Síndrome do QT curto

A síndrome do QT curto é mais uma arritmia descrita ligada à doença do canal iônico, com potencial de causar morte súbita. Como a própria denominação diz, essa síndrome se caracteriza pela presença no ECG de intervalo QT curto (em geral, > 300 ms), com alto risco de morte súbita por taquicardia ventricular polimórfica.

Mais recentemente, foram descritos casos de fibrilação ventricular idiopática com intervalos QT curtos, mas não tão extremos, sendo sugerido definir-se QT curto quando 360 ms em homens e 370 ms em mulheres.[60]

Até o momento, foram descritos três subtipos da síndrome, todos com mutações em genes que codificam canais de potássio, levando a um ganho de função dos mesmos. As principais mutações são as do gene KCNH2 (SQTC1), KCNQ1 (SQTC2) e no gene KCNJ2 (SQTC3).[61,62] Esses pacientes também apresentam maior predisposição para desenvolvimento de fibrilação atrial, já que o mecanismo arritmogênico é o mesmo em ambas as doenças.

Gaita et al.,[63] analisando seis pacientes com essa síndrome, relataram a possibilidade de tratamento efetivo com a quinidina, com parâmetros clínicos e eletrofisiológicos favoráveis.

Um fato intrigante é a extrema raridade dessa doença. Em estudo retrospectivo de banco de dados com quase 500 mil ECG de mais de 100 mil pacientes internados em um hospital geral, Engel et al.[64] encontraram 215 (0,04%) ECG em 138 pacientes (0,13%) nos quais o aparelho de eletrocardiografia determinou QT < 300 ms. Porém, após realizar correção manual do intervalo QT, foi observado que nenhum paciente apresentava o QT curto.[64]

Estudos com antiarrítmicos têm sido realizados, porém sempre limitados pelo baixo número de pacientes. Até o presente momento, a flecainamida, o sotalol e o ibutilide não demonstraram nenhum benefício, enquanto a quinidina parece normalizar o intervalo QT e prevenir arritmias nesses indivíduos.[61] Como o desfibrilador implantável se mantém como único tratamento, mais estudos são necessários para definir o uso de uma droga ideal no manejo da doença.

Outras arritmias

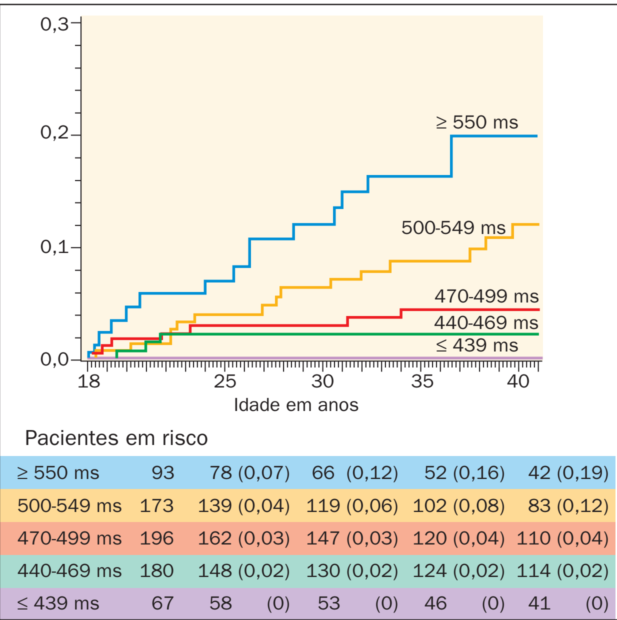
Leenhardt et al.[65] descreveram os casos de quatorze pacientes sem doença cardíaca estrutural que apresenta-

ram episódios recorrentes de síncopes por taquicardia ventricular com aspecto de *torsades de pointes*, sendo que em oito casos também foram registrados episódios de fibrilação ventricular. Porém, ao contrário da descrição clássica de *torsades de pointes*, em que habitualmente há acoplamento longo da primeira extrassístole ventricular que dá início à arritmia (600 a 800 ms), nesse grupo de pacientes observou-se que o intervalo de acoplamento foi muito curto (245 ± 28 ms). Quase todos estavam em repouso no momento do início da arritmia. Na análise de Holter, observou-se predominância das arritmias durante o período diurno e a análise de variabilidade da freqüência cardíaca (FC) permitiu observar que as atividades simpática e vagal estavam significativamente deprimidas, sendo que em todos a atividade vagal encontrava-se mais deprimida do que a atividade simpática. No estudo eletrofisiológico, nenhum paciente apresentava alteração dos parâmetros basais. Durante o seguimento médio de sete anos, cinco pacientes faleceram por morte súbita, três receberam implante de CDI e seis mantiveram-se em tratamento clínico com altas doses de verapamil, sem resposta aos β-bloqueadores. Como quatro pacientes apresentavam história de morte súbita familiar e quase todos se beneficiaram do uso de bloqueador de canal de cálcio, pode tratar-se de canalopatia de um ou mais canais de cálcio.

Bem recentemente, no início de 2007, foi descrita por Antzelevitvh et al.[66] uma arritmia que se apresenta com padrão de supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, ou seja, com padrão fenotípico de síndrome de Brugada, porém com intervalo QT mais curto que o normal (< 360 ms), associada com morte súbita. Essas alterações foram relacionadas a mutações genéticas que codificam as subunidades α_1 e β_{2b} dos canais de cálcio tipo L (CACNA1c e CACNB2b), levando a perda de função dos mesmos, ao contrário do que acontece na síndrome do QT longo do tipo 8, que também acomete esses canais ocasionando aumento de sua função. Tal mutação foi encontrada em sete de 82 pacientes com síndrome de Brugada avaliados geneticamente pelos autores.

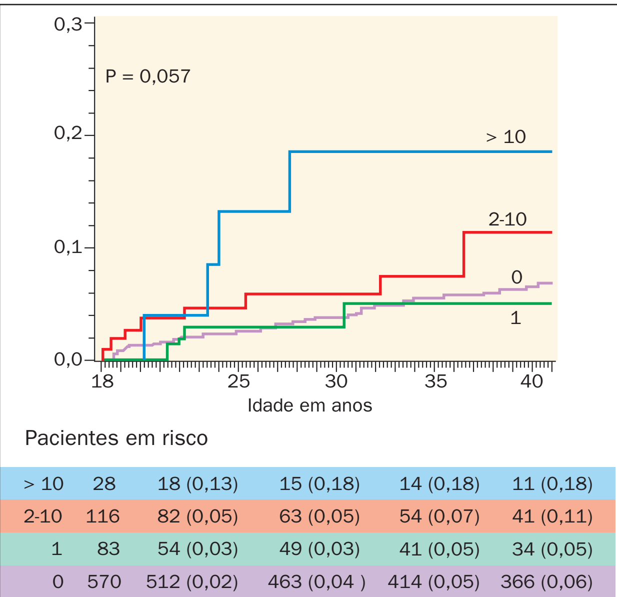
Essa possível nova entidade foi encontrada em três dos sete indivíduos com essas mutações. Um paciente apresentava-se com PCR recuperada, QT de 330 ms e dois irmãos assintomáticos com o mesmo fenótipo; outro com QT de 300 ms e irmão falecido de morte súbita; e um terceiro paciente com QTc de 360 ms, mãe com dois episódios de morte súbita revertida e diagnóstico recente de distrofia miotônica. Nenhum deles apresentou mutação do gene SCN5A, tradicionalmente afetado na síndrome de Brugada, sendo que os dois primeiros foram tratados com implante de CDI, sem terapias após um a três anos de implante.

Não foi possível chegar-se ainda a um consenso sobre se essa entidade seria uma síndrome de Brugada dos tipos 3 e 4 ou uma síndrome do QT curto dos tipos 4 e 5, de tal forma que foi descrita separadamente pelos autores.



≥ 550 ms	93	78 (0,07)	66 (0,12)	52 (0,16)	42 (0,19)
500-549 ms	173	139 (0,04)	119 (0,06)	102 (0,08)	83 (0,12)
470-499 ms	196	162 (0,03)	147 (0,03)	120 (0,04)	110 (0,04)
440-469 ms	180	148 (0,02)	130 (0,02)	124 (0,02)	114 (0,02)
≤ 439 ms	67	58 (0)	53 (0)	46 (0)	41 (0)

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier do risco de morte súbita de acordo com o intervalo QT corrigido, entre 18 e 40 anos de idade.
Adaptada de Sauer AJ et al. Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 2007; 49:329-37.



> 10	28	18 (0,13)	15 (0,18)	14 (0,18)	11 (0,18)
2-10	116	82 (0,05)	63 (0,05)	54 (0,07)	41 (0,11)
1	83	54 (0,03)	49 (0,03)	41 (0,05)	34 (0,05)
0	570	512 (0,02)	463 (0,04)	414 (0,05)	366 (0,06)

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier do risco de morte súbita de acordo com o número de síncopes ocorridas antes dos dezoito anos de idade.
Adaptada de Sauer AJ et al. Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 2007; 49:329-37.

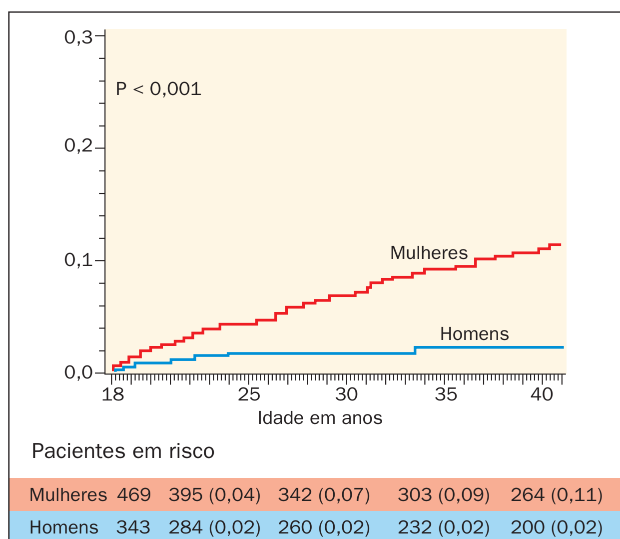


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier do risco de morte súbita de acordo com o sexo.
Adaptada de Sauer AJ et al. Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 2007; 49:329-37.

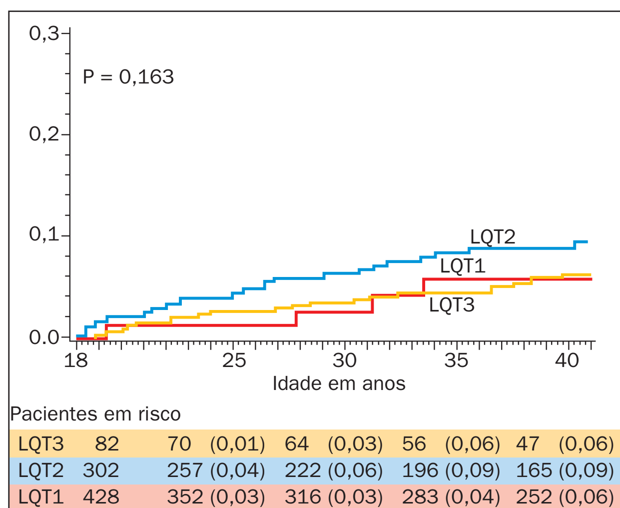


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier do risco de morte súbita de acordo com o tipo de QT longo, comparando-se os mais comuns (tipos 1, 2 e 3).
Adaptada de Sauer AJ et al. Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 2007; 49:329-37.

A cada momento, novos padrões eletrocardiográficos são descritos, algumas vezes com novas alterações genéticas descobertas. Porém, por ser ainda a análise genética das arritmias algo muito recente, torna-se difícil avaliar se são realmente novas arritmias descobertas ou variações fenotípicas de uma mesma doença canalicular.

Conclusões

A identificação da possível hereditariedade das arritmias cardíacas, assim como a análise de seus inúmeros aspectos genéticos, ainda está longe de ser concluída. A cada nova publicação sobre o assunto, novas alterações são identificadas e descritas, estendendo os bancos de dados e ampliando as possibilidades genotípicas e fenotípicas das arritmias. Em várias situações, observam-se genótipos semelhantes levando a apresentações fenotípicas diferentes e alterações genéticas diferentes com fenótipos parecidos.

A pesquisa clínica permitirá encontrar informações de casos e de seus familiares que levarão à identificação de novos genes culpados, a partir de estudos de relação gene/função e fenótipo/genótipo, permitindo uma melhor compreensão dos distúrbios do ritmo cardíaco, especialmente os que ocorrem na ausência de uma cardiopatia estrutural demonstrável.

Futuramente, é possível e até provável que, com base no fenótipo e na história familiar de risco, a avaliação genotípica faça parte da avaliação inicial de certos pacientes, guiando terapias específicas.

Resumo

Determinadas arritmias cardíacas ocorrem na ausência de cardiopatia estrutural aparente, e podem ter como substrato a presença de defeitos nos genes que decodificam os canais iônicos.

O conhecimento dessas síndromes geneticamente determinadas é de fundamental importância, uma vez que parte dessas arritmias é potencialmente fatal, muitas vezes sendo a morte súbita a primeira e única manifestação da doença, como na síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, QT curto e TV catecolaminérgica. Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido por meio da correlação genótipo-fenótipo, fundamental para a estratificação de risco nestas arritmias.

Bibliografia

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1391-6.
2. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res 1999; 85:803-9.
3. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. Lancet 2000; 355:808-9.

4. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch A, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation 2000;101:510-5.
5. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998; 392:293-5.
6. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. Circulation 2002; 105:707-13.
7. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:268-72.
8. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17:577-83.
9. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. Circulation 2004; 110:1731-7.
10. Napolitano C, Priori SG. Brugada syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006; 1:35,1-6.
11. Marquez MF, Salica G, Hermosillo A, et al. Ionic basis of pharmacological therapy in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18:234-40.
12. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation 1998; 97:457-60.
13. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force for the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 1994; 71:215-18.
14. Rampazzo A, Nava A, Daniele GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. Hum Mol Genet 1994; 3:959-62.
15. Rampazzo A, Nava A, Erne P, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. Hum Mol Genet 1995; 4:2151-4.
16. Severini GM, Krajnovic M, Pinamonti B, et al. Heart Muscle Disease Study Group. A new locus for the arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. Genomics 1996; 31:193-200.
17. Rampazzo A, Nava A, Miorim M, et al. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. Genomics 1997; 45:259-63.
18. Ahmad F, Li D, Karibe A, Gonzalez O, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. Circulation 1998; 98:2791-5.
19. Li D, Ahmad F, Gardner MJ, et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. Am J Hum Genet 2000; 66:148-56.
20. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-oskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Europace 2007; 9:259-66.
21. Coonar AS, Protonotarius N, Tsatsopoulou A, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. Circulation 1998; 97:2049-58.
22. McKoy G, Protonotarius N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). Lancet 2000; 355:2119-24.
23. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Hum Genet 2002; 71:1200-6.
24. Probst V, Kyndt F, Allouis M, et al. Génétique des troubles du rhythme cardiaque. Arch Mal Coeur Vaisseaux 2003; 96:1054-62.
25. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11:827-32.
26. Ehtisham J, Watkins H. Is Wolf-Parkinson-White syndrome a genetic disease? J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16:1258-62.
27. Vidaillet Jr HJ, Pressley JC, Henke E, Harrell Jr FE, German LD. Familial ocurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). N Engl J Med 1987; 317:65-9.
28. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. J Clin Invest 1995; 96:1216-20.
29. Davies JK, Wells DJ, Liu K, et al. Characterization of the role of Á2 R531G mutation in AMP-activated protein kinase in cardiac hypertrophy and Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290:H1942–H1951.
30. Smits JPP, Veldkamp MW, Wilde AAM. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. Europace 2005; 7:122-37.
31. Gollob MH, Green MS, Tang ASL, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. N Eng J Med 2001; 344:1823-31.
32. Brugada R, Tapscott T, Czernurzewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Eng J Med 1997; 336:905-11.
33. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental fibrilation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. J Am Cardiol 2004; 292:1174-5.
34. Chen YH, Xu SJ, Bendahlou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003; 299:251-4.
35. Roberts R. Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2006; 47:9-21.
36. Roberts R. Mechanisms of disease: genetic mechanisms of atrial fibrillation. Nature 2006; 3:276-82.
37. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. Am J Hum Genet 1995; 57:1114-22.
38. Priori SG, Napolitano C. Genetic of arrhythmogenic disorders. In Podrid PJ, Kowey PR (Ed). Cardiac arrhythmias: mechanisms, diagnosis and management. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:81-107.
39. Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited Arrhythmia Syndrome: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2003; 9:93-101.
40. Keating MT, Atkinson D, Dunn C, et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey ras-1 gene. Science 1991; 252:704-06.
41. Towbin JA. Molecular genetic basis of sudden cardiac death. Cardiovascular Pathology 2001; 10:283-95.
42. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distintic forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 1995; 92:2929-34.
43. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzotini C, et al. Genotype phenotype correlation in the long QT syndrome. Circulation 2001; 103:89-95.
44. Wever EFD, Medina ER. Sudden death in patients without structural heart disease. JACC 2004; 43:1137-44.
45. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348:1866-74.
46. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol 2007; 49:329-37.
47. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecolaminergic –induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. Br Heart J 1978; 40:28-37.
48. Leenhardt A, Lucet V, et al. Catecolaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7 years follow-up in 21 patients. Circulation 1995; 91:1512-9.
49. Roberts R, Brugada R. Genetics and arrhythmias. Annu Rev Med 2003; 54:257-67.

50. Nam GB, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. Circulation 2005; 111:2727-33.
51. Priori S, Napolitano C, et al. Inherited arrhythmias syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. Journal Interv Card Electrophysiology 2003; 9:93-101.
52. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecolaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. Heart 2003; 89:66-70.
53. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q 42-43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. J Am Coll Cardiol 1999; 34:2015-22.
54. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum, et al. Autosomal recessive catecholamine or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. Circulation 2001; 103:2822-7.
55. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholaminergic –induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. Am J Hum Genet 2001; 69:1378-84.
56. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. Proc Natl Acad Sci 2004; 101:9137-42.
57. Francis J, Sankar V, Nair VK, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2005; 2:550-4.
58. Priori S, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2002; 106:69-74.
59. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimmingtriggered arrhythmia syndromes. Circulation 2004; 110:2119-24.
60. Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. Heart Rhythm 2004; 1:587-91.
61. Kaufman ES. Quinidine in short QT syndrome: an old drug for a new disease. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18:665-6.
62. Bellocq C, van Ginneken A, Bezzina C, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to short QT-interval syndrome. Circulation 2004; 109:2394-97.
63. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1494-9.
64. Reinig MG, Engel TR. The shortage of short QT intervals. Chest 2007; 132(1):246-9.
65. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nuruberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. Circulation 1994; 89(1):206-15.
66. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation 2007; 115:442-9.

Capítulo 6

Genética da Cardiomiopatia Hipertrófica

Edmundo Arteaga
Adriana Paula Tirone
Paula de Cássia Buck

Pontos-chave

- A cardiomiopatia hipertrófica é a doença cardíaca mais comum transmitida geneticamente.
- É doença complexa com dez genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco envolvidos e centenas de mutações que podem ser benignas ou malignas.
- As mutações dos genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco afetam a expressão fenotípica, principalmente com hipertrofia e risco de morte súbita.
- Há evidências de que o polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina e de outros genes modificadores podem influenciar o grau de hipertrofia miocárdica e a ocorrência de morte súbita.
- O estudo genético auxilia o diagnóstico em indivíduos sem alterações do fenótipo e no diagnóstico diferencial de outras cardiopatias que levam a hipertrofia ventricular, como a hipertensão arterial sistêmica.
- A construção do heredograma a partir de informações do paciente permite conhecer a penetrância e a gravidade da doença.

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma alteração cardíaca primária, na qual a característica diagnóstica indispensável é a hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem dilatação ventricular, na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica que possa levar a hipertrofia miocárdica.[1] Em aproximadamente 10% dos casos, pode ocorrer dilatação do ventrículo esquerdo na fase avançada da doença.[2]

A prevalência de CMH na população geral é de cerca de 0,2% (1 em 500) e de 0,5% entre os portadores de cardiopatia, conforme levantamentos realizados nos EUA (indivíduos jovens) e Japão.[3,4] Assim, a CMH é a doença cardíaca mais comum transmitida geneticamente. A mortalidade anual descrita em centros de referência (pacientes selecionados) é de 3% a 4% nos adultos, e de 6% em crianças, isto é, substancialmente maior que em pacientes não-selecionados (0,5% a 1%).[5-7]

A CMH é transmitida de forma genética autossômica dominante em 50% a 63% dos casos; nas formas familiares é possível determinar a mutação em até 82% dos casos, e nas formas esporádicas, em até 60%.[8-10] Nos outros casos, ainda não se tem a etiologia definida, podendo ser também genética com mutações ainda não reconhecidas.[9,10] Até o momento, foram identificadas alterações em dez genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco.[11-13] São eles: gene da cadeia pesada da β-miosina cardíaca, gene da troponina T cardíaca, gene da α-tropomiosina, gene da proteína C de ligação à miosina, gene da cadeia leve da miosina reguladora, gene da cadeia leve da miosina essencial, gene da troponina I cardíaca, gene da actina, gene da titina e gene da cadeia pesada da α-miosina cardíaca. Recentemente foram descritas mutações no gene que codifica a subunidade reguladora γ 2 da proteína cinase AMP ativada (PRKAG2) e dois genes que codificam proteínas não-pertencentes ao sarcômero, de ocorrência rara, e que ainda estão em estudo. Também alterações no DNA mitocondrial estão sendo associadas à CMH.[11] Atualmente, já foram identificadas cerca de 270 mutações, e mais da metade delas ocorre nos genes da cadeia pesada da β-miosina cardíaca, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T; as demais são de ocorrência mais rara.[8,13]

A morte súbita (MS) é a manifestação mais temível da CMH e geralmente acomete indivíduos jovens após esforço físico, sendo mais comum entre atletas. Entre todos os fatores prognósticos conhecidos, as mutações

de alto risco têm um papel muito importante na MS. Porém, vários trabalhos têm mostrado que não existe um fator prognóstico, mas que a associação de dois ou mais fatores aumenta o risco de MS.[1,14-19]

Em recentes estudos para estratificação de risco na CMH tem-se visto a importância do genótipo. Em 1989, Jarcho et al.[20] demonstraram, pela primeira vez, em uma grande família franco-canadense, a existência de um gene alterado localizado no cromossomo 14q1, pela análise de ligação genética. No ano seguinte, Geisterfer-Lowrance et al.,[21] por mapeamento genético e seqüenciamento do DNA, observaram que o gene encontrado codificava a cadeia pesada da β-miosina cardíaca e identificaram a mutação causal. A mutação ocorreu no exon 13, no qual a base nitrogenada adenina substitui guanina no DNA, resultando em uma mudança na codificação do aminoácido arginina para glutamina na cadeia da proteína.

Mutações no gene da cadeia pesada da α-miosina cardíaca (MYH7)

Localizado no cromossomo 14 (*locus* q11.2-13), é composto de 40 exons (que são seqüências de bases que codificam os aminoácidos), 38 dos quais são codificadores e ocupam aproximadamente 30 kb do DNA. Isso significa que é um gene muito grande, o que torna sua análise bastante difícil e trabalhosa. A miosina cardíaca é uma miosina convencional da classe II, formada por duas cabeças globulares unidas por uma cauda composta de dois polipeptídeos em α hélice enrolados entre si, chamados de cadeias pesadas. Nas cabeças globulares, mais próximas à região da junção corpo-cauda, estão dois pares de cadeias leves chamadas de reguladora e essencial. A miosina é uma proteína formada por 1.935 aminoácidos e tem a função principal de hidrolisar adenosina trifosfato (ATP) em adenosina bifosfato e fósforo (ADP+P), gerando energia para que ocorra a interação actina-miosina e a contração muscular.[11,22-24]

As mutações nesse gene ocorrem em aproximadamente 35% a 50% dos casos de CMH familiar; 112 mutações foram descritas como responsáveis pela doença,[11,13] e a maioria delas se deu pela substituição dos nucleotídeos do DNA, resultando na troca de um aminoácido na seqüência da proteína (mutações *missense*);[19] mas existem também, em menor freqüência, mutações por deleção[25,26] e inserção/deleção.[27] A maioria das mutações ocorre nos primeiros 23 exons, que codificam principalmente a cabeça globular e a junção cabeça-cauda.[11,22] Existem locais mais suscetíveis às mutações, como os códons 403, 719 e 741[27-30] (que são trincas de bases nitrogenadas que codificam os aminoácidos).

Em razão do grande número de mutações nesse gene e da diferença entre elas em todos os aspectos, elas foram separadas em risco alto, intermediário e baixo para a ocorrência de MS.[29] Assim, as mutações Arg403Gln (na qual arginina é substituída por glutamina na posição 403),[21,31-33] Arg 719Trp,[29] Gly716Arg[34] e Arg723Gly[35] são exemplos de mutações definidas como malignas. Os fenótipos associados a Arg403Gln são vistos em muitas famílias, sendo caracterizados como de alta penetrância, alta incidência de MS e hipertrofia grave. As mutações Glu930Lys, Lys874Glu e Arg249Gln estão associadas a risco intermediário de MS,[23] e as mutações Leu908Val,[31,32] Gly256Glu,[32] Val606Met[36] e Phe513Cys[29] estão associadas a prognóstico benigno e sobrevida normal. No entanto, a mutação Val606Met já foi descrita em uma família e mostrou hipertrofia grave e alta incidência de MS.[32]

Em estudo de doze famílias[37] com 227 componentes, foi observada uma família com três gerações e 22 indivíduos na qual a análise genética mostrou ligação com esse gene. Houve elevada penetrância com fenótipo de CMH pelo ecocardiograma em 54%, e mortalidade de 23% em indivíduos jovens e que faleceram após esforço físico (Figura 1).

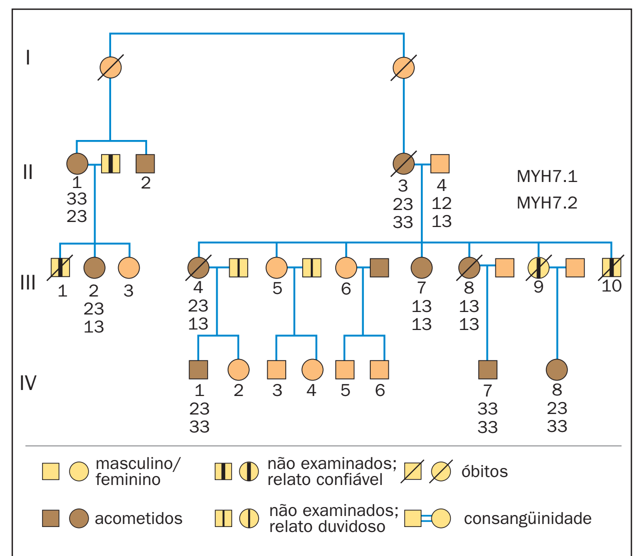


Figura 1. Heredograma mostrando os indivíduos acometidos e os marcadores utilizados para o gene da cadeia pesada da β-miosina.

Mutações no gene da proteína C de ligação à miosina (MYBPC3)

Em 1993, Carrier et al.[38] mapearam o gene da proteína C de ligação à miosina localizado no cromossomo 11 (*locus* p11.2) e, em 1995, Bonne et al.[39] simultaneamente com Watkins et al.[40] começaram a descrever as mutações. Essa proteína é uma imunoglobulina intracelular que faz parte das miofibrilas, porém não participa diretamente da contração, mas interage com várias pro-

teínas do sarcômero cardíaco. Tem função não totalmente conhecida, mas sabe-se que liga a porção terminal da miosina com a titina e também regula a contratilidade cardíaca em resposta a estímulo adrenérgico.[41] O gene é composto de 35 exons, sendo 34 deles codificadores, ocupam 21 kb do DNA e codificam um polipeptídeo com 1.173 aminoácidos.[22]

As mutações no gene da proteína C de ligação à miosina ocorrem em aproximadamente 20% a 42% dos casos de CMH.[8,11] Até o momento, existem 77 mutações identificadas que podem ser por troca de nucleotídeos, mutações chamadas "sem sentido" (em que uma substituição de base no DNA faz com que apareça um códon finalizador interrompendo precocemente a síntese protéica), e também mutações por inserção, duplicação, deleção e recomposição, muitas delas gerando proteínas truncadas que não se ligam à miosina.[13,39-43]

As principais características dessas mutações são: baixa penetrância, hipertrofia discreta, aparecimento dos sintomas acima dos cinqüenta anos e prognóstico favorável. Menos da metade dos portadores desenvolve hipertrofia antes dos cinqüenta anos e muitos portadores do genótipo têm ecocardiograma e eletrocardiograma normais. As mutações nesse gene contrariam a idéia de que os portadores do genótipo devem desenvolver hipertrofia até o final da adolescência e o início da vida adulta.[42-45]

Alguns trabalhos, no entanto, mostram que uma vez exteriorizada a hipertrofia, a evolução não é totalmente benigna e pode assemelhar-se às mutações malignas da β-miosina cardíaca, e grande parte dos óbitos ocorre subitamente. As mutações por proteínas truncadas têm mostrado hipertrofia mais severa, arritmias e prognóstico desfavorável.[46]

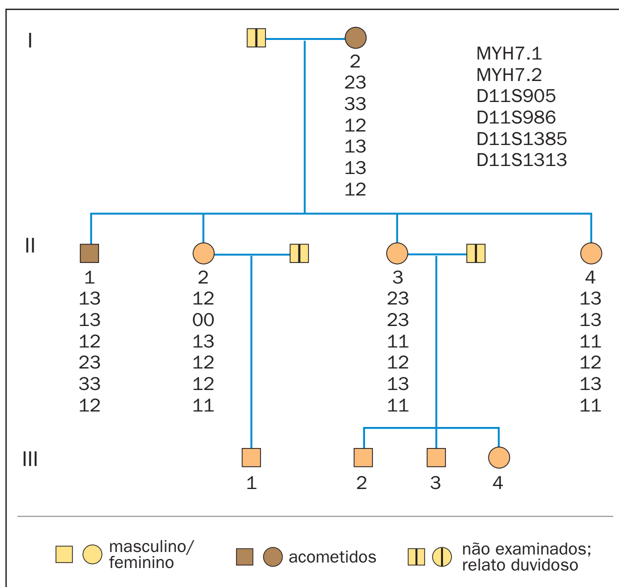


Figura 2. Heredograma mostrando os indivíduos acometidos e os marcadores utilizados para os genes da cadeia pesada da β-miosina e da proteína C de ligação à miosina.

Em estudo de doze famílias[37] com 227 familiares, foi observada uma família com três gerações e nove indivíduos em que a análise genética mostrou ligação com esse gene. Houve baixa penetrância com fenótipo de CMH pelo ecocardiograma em 2:9 casos e não ocorreram óbitos (Figura 2).

Mutações no gene da troponina T cardíaca (TNNT2)

Em 1993, Watkins et al.[47] encontraram mutações no gene da troponina T cardíaca. Os filamentos finos são formados por actina, α-tropomiosina e pelo complexo troponina (formado pelas troponinas T, I e C). A contração muscular ocorre pela interação actina-miosina, que é regulada pela α-tropomiosina e pelo complexo troponina da seguinte forma: quando o cálcio se liga à troponina C, o complexo troponina-tropomiosina libera actina, fazendo com que esta se ligue às cabeças globulares da β-miosina cardíaca. O gene da troponina T está localizado no cromossomo 1 (*locus* q32) e é composto por dezessete exons que ocupam aproximadamente 17 kb do DNA.[11,22]

As mutações nesse gene ocorrem em aproximadamente 15% dos casos de CMH[13,48] e, até o momento, foram identificadas 25 mutações, sendo a maioria por troca de nucleotídeos nos exons 8, 9, 11, 14 e 16,[48-50] uma mutação espontânea no exon 9 (Arg92Trp),[51] deleção de três nucleotídeos (ou seja, todo códon) do ácido glutâmico (ΔGlu160) e uma mutação de recomposição no intron 15 (Int15G-A), que produz proteína truncada de rápida degradação pela perda de 28 aminoácidos terminais.[48]

A maior parte dessas mutações tem baixa penetrância e possui como característica principal hipertrofia discreta (11 a 16 mm) podendo, inclusive, estar ausente em 25% dos casos, porém com prognóstico desfavorável como o das mutações malignas do gene da β-MyHC. Muitos pacientes são assintomáticos, mas com alta incidência de morte súbita antes dos 30 anos.[48,52,53] Pelo menos seis mutações têm prognóstico ruim: Ile79Asn, Arg92Gln, Arg92Trp, Ala104Val, ΔGlu160 e Int15G-A.[48,50,52] As exceções são: mutação Phe110Ile, que no Japão foi associada à hipertrofia apical, acometendo aproximadamente 13% das famílias com mutação nesse gene, e parece ter bom prognóstico;[54] mutação Arg102Leu, com alta penetrância e hipertrofia importante;[49] mutação Arg94Leu, sem hipertrofia cardíaca mas com acentuado desarranjo miofibrilar e alta mortalidade;[53] mutação Arg278Cys, que em um indivíduo desenvolveu hipertrofia tardia, enquanto todos os acometidos da sua família haviam desenvolvido

hipertrofia na adolescência;[55] e mutação Arg92Trp, descrita recentemente em pacientes japoneses e que mostrou ter alta penetrância, hipertrofia moderada e evolução precoce para forma dilatada.[56]

Mutações no gene da troponina I (TNNI3)

Em 1997, Kimura et al.[57] descreveram o gene da troponina I cardíaca como mais um gene responsável pela CMH. Esse gene está localizado no cromossomo 19 (*locus* p13.4), é composto de 8 exons e ocupa 6,2 kb do DNA, codificando um polipeptídeo com 210 aminoácidos. A troponina I exerce efeito modulador na interação actina-miosina cálcio-dependente. Ela possui um sítio de ligação com a actina que é fundamental para a inibição da contração. Todas as mutações ocorrem nos exons 7 e 8, correspondentes à porção terminal da molécula e postula-se que haveria perda da função inibitória da contração gerando hipercontratilidade. Assim, essas mutações agiriam por mecanismos diferentes das demais.[22]

As mutações nesse gene ocorrem em menos de 5% dos casos e, até o momento, foram descritas 25 mutações.[13,57] Elas têm características heterogêneas, e algumas causam hipertrofia septal, enquanto outras causam hipertrofia apical (Arg162Trp e Gly203Ser). Dentro de uma mesma família com a mesma mutação existem casos com diferentes tipos de hipertrofia. Quando se apresenta de forma típica, a hipertrofia é discreta a moderada, ou às vezes com alterações apenas no eletrocardiograma.[57]

Mutações no gene da α-tropomiosina (TPM1)

Em 1993, Thierfelder et al.[58] encontraram outro gene responsável pela CMH, o da α-tropomiosina, localizado no cromossomo 15 (*locus* q22). Esse gene é composto de 14 exons e codifica um polipeptídeo com 284 aminoácidos. A α-tropomiosina faz parte dos filamentos finos e tem papel importante, pois estabelece a ligação entre o complexo troponina e a actina.[22,23]

As mutações nesse gene ocorrem em 5% dos casos.[50] Foram identificadas até o momento treze mutações por troca de nucleotídeos[13] e, ao contrário dos outros genes, esse gene é expresso em diversas estruturas como gametas, linfócitos e miócitos, mas causam doenças somente no coração.

A hipertrofia geralmente é discreta e há variação de seu grau e extensão entre portadores de uma mesma mutação.[50,59] As mutações Ala63Val,[60] Lys70Thr[61] e Val95Ala[62] causam discreta hipertrofia, porém as duas primeiras levam a dilatação ventricular e insuficiência cardíaca, e todas têm prognóstico desfavorável. As outras duas têm expectativa de vida próxima ao normal.

Mutações no gene da α-actina (ACTC)

Em 1999, Mogensen et al.[63] descreveram o gene da actina causando CMH. A actina é o principal componente dos filamentos finos, interagindo com a miosina; está envolvida diretamente na geração de força contrátil no sarcômero, mas interage também com outros filamentos finos e fixa alguns polipeptídeos. Esse gene encontra-se localizado no cromossomo 15 (*locus* q11-q14).

As mutações nesse gene ocorrem em menos de 5% dos casos e, até o momento, existem nove mutações por troca de nucleotídeos.[13] A mutação Ala295Ser[63] ocorre no exon 5, na superfície da actina, muito próxima ao local de ligação com a miosina, sendo possível que ocorra uma distorção na estrutura da actina, prejudicando a interação com a miosina e a geração de força contrátil. Essa mutação situa-se muito próxima das mutações descritas recentemente como causadoras da forma familiar da cardiomiopatia dilatada, sendo esse o primeiro gene relacionado às duas formas diferentes de cardiomiopatia.[64]

Parece ser uma mutação altamente penetrante, embora a maioria dos acometidos seja assintomática, e tem início em faixas etárias diferentes. A hipertrofia é heterogênea, podendo variar de discreta a importante, inclusive com disfunção sistólica, sendo descrita associação com síndrome de Wolff-Parkinson-White.[63]

Mutações nos genes das cadeias leves da miosina reguladora (MYL2) e essencial (MYL3)

Em 1996, Poetter et al.[65] descreveram mutações nos genes das cadeias leves da miosina reguladora e essencial associadas à miopatia rara no coração e no músculo esquelético. A seguir, outras mutações foram sendo descritas como causadoras de CMH. As cadeias leves da miosina situam-se na cabeça globular.

O gene da cadeia leve da miosina reguladora está localizado no cromossomo 12 (*locus* q23-q24.3), é composto por 7 exons que codificam um polipeptídeo com 166 aminoácidos, enquanto o gene da cadeia leve da miosina essencial encontra-se no cromossomo 3 (*locus* p21.3-p21.2), também composto de 7 exons que codificam um polipeptídeo com 195 aminoácidos. Ambas são expressas tanto no miocárdio como no músculo esquelético, e têm como função ativar os filamentos finos, tendo assim propriedades inotrópicas.[22]

No gene da cadeia leve da miosina essencial existem três mutações descritas, e a Met149Val e a Arg154His causam hipertrofia dos músculos papilares e do miocárdio, determinando obstrução médio-cavitária, com alta penetrância e prognóstico ruim.[13,65] Recentemente, a mutação Glu143Lys foi descrita causando cardiomiopatia com herança autossômica recessiva, na qual os indivíduos homozigóticos para essa mutação têm sintomas importantes com início precoce (na infância), e os

heterozigóticos têm estrutura e função cardíaca normais. Além disso, a mutação determina obstrução médio-cavitária e restrição cardíaca importante.[66]

No gene regulador existem oito mutações descritas,[13] e Ala13Thr, Glu22Lys, Pro94Arg também estão relacionadas à hipertrofia médio-cavitária.[64] As mutações Phe18Leu e Arg58Gln têm hipertrofia discreta, não mostram hipertrofia médio-cavitária e aparentam ter prognóstico favorável.[67]

As mutações nesses genes estão associadas às alterações no músculo esquelético e são mostradas em biópsia muscular.

Mutações no gene da titina

Em 1999, Satoh et al.[68] descreveram o gene da titina localizado no cromossomo 2 (*locus* q24.1) como sendo também responsável pela CMH. Uma única mutação foi descrita, Arg740Leu, ainda em estudo.

Genes modificadores

A expressão fenotípica da CMH (hipertrofia) é causada não apenas pelas mutações nos genes já descritos, mas também por genes modificadores e fatores ambientais. Os genes modificadores foram descritos para explicar a variabilidade da expressão fenotípica, e sozinhos não causariam a doença, mas afetariam sua gravidade.[69]

O polimorfismo deleção/inserção do gene da enzima conversora da angiotensina 1 (ECA) é importante fator modificador, caracterizado pelos alelos D e I, que resulta em três genótipos distintos: II, ID e DD; com prevalência em pacientes com CMH heterozigótica (ID) de 50%, homozigótica (DD) de 30% e II de 20%.[23,70-72] Entre eles, o alelo D é mais prevalente em pacientes com CMH quando comparado aos parentes normais. Indivíduos acometidos com o genótipo DD da ECA têm níveis mais elevados da enzima no plasma e nos tecidos, maior hipertrofia e maior incidência de MS.[70]

A magnitude dos efeitos dos genes modificadores na expressão fenotípica não é totalmente conhecida, porém alguns estudos têm demonstrado que quando eles estão presentes e associados a mutações das proteínas sarcoméricas, influenciam a expressão fenotípica da hipertrofia e o prognóstico, e que o alelo D e o genótipo DD são fatores predisponentes para expressar a CMH.[73-75]

Como resultado da complexidade da biologia molecular da hipertrofia, um grande número de genes pode influenciar a expressão do fenótipo, incluindo variantes da endotelina-1 e do fator alfa de necrose tumoral.[13,75]

Avaliamos a relação entre polimorfismo e atividade da ECA com o grau de hipertrofia miocárdica nas formas familiar e não-familiar da doença em 136 pacientes portadores de CMH, dos quais 69 tinham a forma familiar e 67 a não familiar. A idade média dos pacientes foi de 40 anos (3 a 96). No estudo, 76 pacientes eram do sexo masculino e 60, do sexo feminino; e 90% encontravam-se nas classes funcionais I e II (NYHA).

Na população estuda, a prevalência do genótipo DD foi de 35%; ID, de 52%; e II, de 13%; de maneira semelhante ao descrito na literatura. A forma não-familiar apresentou maior índice de massa do ventrículo esquerdo e grau de hipertrofia do septo interventricular quando comparada com a forma familiar. Não houve diferença significativa entre as duas formas da doença quando comparados o genótipo DD ou o alelo D. Os pacientes que apresentavam maior índice de massa do ventrículo esquerdo demonstraram maior atividade da ECA (Figura 3). Pacientes com a forma não-familiar apresentaram risco de desenvolver maior hipertrofia com níveis menores de atividade da ECA quando comparados com a forma familiar[76] (Figura 4).

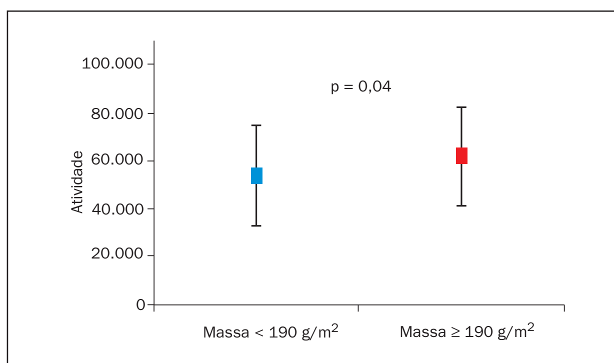


Figura 3. Comparação entre a atividade da enzima conversora da angiotensina e o índice de massa do ventrículo esquerdo.

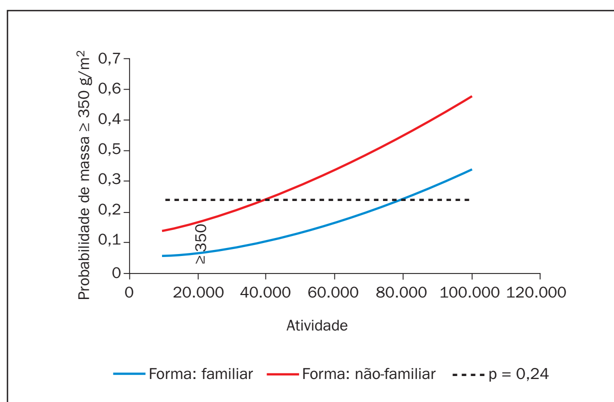


Figura 4. Curva de regressão logística para o índice de massa ≥ 190 g/m² do ventrículo esquerdo segundo a atividade da enzima conversora da angiotensina e a forma familiar e não-familiar.

Conclusão

A CMH é uma doença complexa, com múltiplos genes envolvidos e possíveis fatores modificadores ainda não elucidados, que apresenta penetrância incompleta (indivíduos portadores da mutação que não desenvolvem hipertrofia) e é idade-dependente. Por possuir heterogeneidade e grande variabilidade clínica da expressão genética, cada família é avaliada de forma individualizada, tornando o estudo da doença complexo. É aceito, entretanto, que as mutações afetam a expressão fenotípica da CMH, principalmente a hipertrofia cardíaca e o risco de morte súbita, e para cada gene são descritas mutações benignas e malignas, cada uma com características particulares, o que faz com que seja difícil generalizar esses achados para os indivíduos ou para toda a família.

A identificação das mutações responsáveis pela CMH constitui importante recurso diagnóstico que atualmente é feito pelo ecocardiograma, que mostra a hipertrofia miocárdica (fenótipo). Porém, em muitos casos, isso pode não ser evidente até a puberdade. O estudo genético é possível em qualquer tempo após o nascimento, independentemente dos sintomas ou da presença da hipertrofia do miocárdio. Também é importante no diagnóstico diferencial entre a CMH que se desenvolve tardiamente por causa da baixa penetrância e da hipertrofia ventricular esquerda da hipertensão arterial, que tem alta prevalência na população geral, assim como no atleta, e ainda fornece informações prognósticas relativas à evolução e morte súbita.

Em nossa experiência, observamos que a construção do heredograma evidencia não apenas a porcentagem de indivíduos acometidos, mas também os que morreram subitamente, o que permite identificar se a família tem tendência à forma maligna da doença. Assim, esse estudo constitui-se de grande valia na orientação do tratamento e do prognóstico dos acometidos e também daqueles que não apresentam o fenótipo. Dessa forma, a construção do heredograma é uma maneira bastante prática e simples de saber o que está acontecendo com a penetrância (número de acometidos) e com a letalidade de determinado gene (desconhecido) na família, auxiliando a conduta clínica do paciente e o aconselhamento familiar, uma vez que o estudo genético é realizado apenas para pesquisa, em centros que contam com laboratório de biologia molecular.

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica é doença genética autossômica dominante em mais da metade dos casos. Foram descritas, até o momento, mais de 270 mutações em dez genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco. Para cada gene existem diversas mutações, cada qual com particularidades quanto a hipertrofia miocárdica, penetrância e prognóstico, principalmente em relação à morte súbita. Há evidência de que outros fatores genéticos têm papel na hipertrofia da cardiomiopatia hipertrófica, como o polimorfismo no gene da enzima conversora da angiotensina e outros genes modificadores, ambos podendo influenciar o grau de hipertrofia e ocorrência de morte súbita.

A construção do heredograma a partir de informações do paciente permite, de forma simples, conhecer a penetrância e a gravidade da doença, e orienta quanto ao prognóstico e ao tratamento.

Bibliografia

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350:127-33.
2. Spirito P, Maron, BJ, Bonow RO, et al. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1987; 59:123-9.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiograpic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Circulation 1995; 92(4):785-99.
4. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. Am J Cardiol 1987; 59:183-4.
5. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United State cohort. J Am Med Assoc 1999; 281:650-5.
6. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. N Engl J Med 1989; 320:749-55.
7. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, et al. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. Am Heart J 2005; 140:1099-105.
8. Pascale R, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutation, and implication for a molecular diagnosis strategy. Circulation 2003; 107:2227-32.
9. Maron BJ, Nichols PF, Pickle LW, et al. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984; 53:1087-94.
10. Greaves SC, Roche AHG, Neutze JM, et al. Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy; a cross sectional and M mode echocardiographic study of 50 families. Br Heart J 1987; 58:259-66.
11. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 2001; 33:655-70.
12. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001; 104:557-67.
13. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1687-713.
14. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336:775-85.

15. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342:422-4.
16. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2212-8.
17. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342:1778-85.
18. Olivotto I, Maron BJ, Montereggi A, et al. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2044-51.
19. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1992; 326:1108-14.
20. Jarcho JA, McKenna W, Pare JAP, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromossome 14q1. N Engl J Med 1989; 321:1372-8.
21. Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a β-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell 1990; 62:999-1006.
22. Bonne G, Carrier L, Richard P, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy from mutations to functional defects. Circ Res 1998; 83:580-93.
23. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:1336-47.
24. Rayment I, Holden HM, Whittaker M, et al. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. Science 1993; 261:58-65.
25. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Eguchi N, et al. A novel deletion mutation in the beta-myosin heavy chain gene found in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 1995; 27:2607-12.
26. Marian AJ, Yu Q-T, Mares A Jr, et al. Detection of a new mutation in the beta-myosin heavy chain gene in an individual with hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1992; 90:2156-65.
27. Cuda G, Perrotti N, Perticone F, et al. A previously undescribed de novo insertion-deletion mutation in the β-myosin heavy chain gene in a kindred with familial hypertrophic cardiomyopathy. Heart 1996; 76:451-2.
28. Dausse E, Komajda M, Fetler L, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Microsatellite haplotyping and identification of a hot spot for mutations in the β-myosin heavy chain gene. J Clin Invest 1993; 92:2807-13.
29. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel β-cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1994; 93:280-5.
30. Fananapazir L, Dalakas MC, Cyran F, et al. Missense mutations in the beta-myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci 1993; 90:3993-7.
31. Epstein ND, Cohn GM, Cyran F, et al. Differences in clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy associated with two distinct mutations in the β-myosin heavy chain gene. A $908^{Leu \rightarrow Val}$ mutation and a $403^{Arg \rightarrow Gln}$ mutation. Circulation 1992; 86:345-52.
32. Fananapazir L, Epstein ND. Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy: insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical β-myosin heavy chain gene mutations. Circulation 1994; 89:22-32.
33. Conte MR, Morello M, Mangiardi L, et al. An ARG403GLN β-myosin heavy chain gene mutation identified in an Italian family with hypertrophic cardiomyopathy: description of clinical features of the family members. Eur Heart J 1997; 18:1033-4.
34. Hwang T-H, Lee W-H, Kimura A, et al. Early expression of a malignant phenotype of familial hypertrophic cardiomyopathy associated with a Gly716Arg myosin heavy chain mutation in a Korean family. Am J Cardiol 1998; 82:1509-13.
35. Enjuto M, Francino A, Navarro-López F, et al. Malignant hypertrophic cardiomyopathy caused by the Arg723Gly mutation in β-myosin heavy chain gene. J Moll Cell Cardiol 2000; 32:2307-13.
36. Marian AJ, Mares Jr A, Kelly DP, et al. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: variability in phenotypic expression of β-myosin: heavy chain mutation. Eur Heart J 1995; 16:368-76.
37. Tirone AP, Arteaga E, Pereira AC, et al. Pesquisa de marcadores para os genes da cadeia pesada da β-miosina cardíaca e da proteína C de ligação à miosina em familiares de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Arq Bras Cardiol 2005; 84:467-72.
38. Carrier L, Hengstenberg C, Beckmann JS, et al. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. Nature Genetics 1993; 4:311-3.
39. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genetics 1995; 11:438-40.
40. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genetics 1995; 11:434-7.
41. Carrier L, Bonne G, Bährend E, et al. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. Circ Res 1997; 80:427-34.
42. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1998; 338:1248-57.
43. Moolman JA, Reith S, Uhl K, et al. A newly created splice donor site in exon 25 of the MyBP-C gene is responsible for inherited hypertrophic cardiomyopathy with incomplete disease penetrance. Circulation 2000; 101:1396-1402.
44. Charron P, Dubourg O, Desnos M, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. Circulation 1998; 97:2230-6.
45. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. J Am Coll Cardiol 2001; 38:315-21.
46. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001; 38:322-30.
47. Watkins H, MacRae C, Thierfelder L, et al. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. Nature Genetics 1993; 3:333-7.
48. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alfa-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1995; 332:1058-64.
49. Forissier JF, Carrier L, Farza H, et al. Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1996; 94:3069-73.
50. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. Cell 1994; 77:701-12.
51. Varnava AM, Davison F, de Cruz L, et al. A de novo mutation of the troponin T gene in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35:201A.
52. Moolman JC, Corfield VA, Posen B, et al. Sudden death due to troponin T mutations. J Am Coll Cardiol 1997; 29:549-55.
53. Varnava A, Baboonian C, Davison F, et al. A new mutation of the cardiac troponin T gene causing familial hypertrophic cardiomyopathy without left ventricular hypertrophy. Heart 1999; 82:621-4.
54. Anan R, Shono H, Kisanuki A, et al. Patients with familial hypertrophic cardiomyopathy caused by a Phe110Ile missense muta-

tion in the cardiac troponin T gene have variable cardiac morphologies and a favorable prognosis. Circulation 1998; 98:391-7.
55. Elliott PM, D´Cruz L, McKenna WJ. Late-onset hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation in the cardiac troponin T gene. N Engl J Med 1999; 341:1855.
56. Fujino N, Shimizy M, Ino H, et al. Cardiac troponin T Arg92Trp mutation and progression from hypertrophic to dilated cardiomyopathy. Clin Cardiol 2001; 24:397-402.
57. Kimura A, Harada H, Park J-E, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genetics 1997; 16:379-82.
58. Thierfelder L, MacRae C, Watkins H, et al. A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90:6270-4.
59. Coviello DA, Maron BJ, Spirito P, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a "hot spot" in the alpha-tropomyosin gene. J Am Coll Cardiol 1997; 29:635-40.
60. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Nagata S, et al. Novel missense mutation in α-tropomyosin gene found in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 1995; 27:2053-8.
61. Yamauchi-Takihara K, Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, et al. Clinical implications of hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations in the α-tropomyosin gene. Heart 1996; 76:63-5.
62. Karibe A, Tobacman LS, Strand J, et al. Hypertophic cardiomyopathy caused by a novel α-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. Circulation 2001; 103:65-71.
63. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al. α-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1999; 103:R39-R43.
64. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. Science 1998; 280:750-2.
65. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscles. Nature Genetics 1996; 13:63-9.
66. Olson TM, Karst ML, Whitby FG, et al. Myosin light chain mutation causes autosomal recessive cardiomyopathy with mid-cavitary hypertrophy and restrictive physiology. Circulation 2002; 105:2337-40.
67. Flavigny J, Richard P, Isnard R, et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Med 1998; 76:208-14.
68. Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, et al. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. Biochem Biophys Res Commun 1999; 262:411-7.
69. Lechin M, Quiñones MA, Omran A, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92:1808-12.
70. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. Circulation 1995; 92:1387-8.
71. Pfeufer A, Osterziel KJ, Urata H, et al. Angiotensin-converting enzyme and heart chymaze gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1996; 78:362-4.
72. Marian AJ, Yu QT, Workman R, et al. Angiotensin-converting enzyme polimorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Lancet 1993; 342:1085-6.
73. Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:2622-8.
74. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, et al. Genetic polymorphisms in the rennin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene Heart 2002; 87:270-5.
75. Patel R, Lim D-S, Reddy D, et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Moll Cell Cardiol 2000; 32:2369-77.
76. Buck PC. Correlação entre polimorfismo e atividade da enzima conversora da angiotensina com o grau de hipertrofia miocárdica nas formas familiar e não-familiar em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, 2007.

Capítulo 7

Determinantes Genéticos da Doença Arterial Coronária

Alexandre da Costa Pereira
José Eduardo Krieger

Pontos-chave

- A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte no Brasil e na maioria dos países industrializados do mundo.
- A inter-relação entre fatores de risco tem sido amplamente aceita para o desenvolvimento de doença arterial coronária.
- Vários estudos prospectivos demonstraram o papel da história familiar como fator de risco independente para doença arterial coronária.
- A existência e a importância relativa de fatores de risco genético na determinação do risco cardiovascular de determinado indivíduo deve ter certamente identificado em nossa população.

Impacto econômico e social da doença arterial coronária

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte no Brasil e na maioria dos países industrializados do mundo. Nos Estados Unidos, mais de 14 milhões de indivíduos são acometidos pela doença. Ainda, somente nos Estados Unidos, o custo médico e social da doença ultrapassa noventa bilhões de dólares por ano. Aproximadamente 10% dos eventos coronários ocorrem em indivíduos com menos de 50 anos de idade.[7]

Apesar de apenas uma pequena parcela das vítimas da DAC ter menos de 50 anos, o acometimento desses indivíduos tem um impacto social e econômico relativamente maior do que o verificado na parcela mais idosa da população. Essa subpopulação é justamente a que parece apresentar maior componente genético na determinação de sua doença, fato que explica o maior papel que a história familiar tem como fator preditor de eventos nessa subpopulação.[8]

Importância dos fatores de risco clássicos no desenvolvimento de doença arterial coronária

Fatores de risco ambientais são amplamente aceitos para o desenvolvimento de DAC. Eles incluem fatores de risco maiores (que conferem aumento de risco independente) e menores (sem evidência definitiva de conferir risco independente). Tradicionalmente os fatores de risco maiores, ou clássicos, incluem tabagismo, dislipidemia e hipertensão, e os fatores de risco menores incluem sedentarismo, obesidade, diabete melito, fatores psicossociais e resistência à insulina. Recentemente, a American Heart Association elevou sedentarismo, obesidade e diabete à qualidade de fator de risco clássico, baseada em evidências epidemiológicas acumuladas através de diversos estudos prospectivos.[9]

De fato, as inter-relações entre tais fatores de risco têm sido amplamente estudadas e constituem a base de programas de prevenção primária e secundária para DAC.[9]

Embora as evidências sejam fartas quanto à importância, tanto absoluta como relativa, da participação dos fatores de risco clássicos para o desenvolvimento de DAC, é limitado o montante de informações disponíveis sobre fatores de risco para o desenvolvimento de DAC precoce, definida como a de ocorrência em homens com idade ≤ 50 anos e mulheres com idade ≤ 55 anos.[10]

Navas-Nacher et al.,[11] em estudo prospectivo com o objetivo de definir a capacidade dos fatores de risco clássicos predizerem morte em decorrência de DAC em homens jovens, mostraram que todos os fatores de risco clássicos estudados, idade, colesterol, pressão arterial sistólica e tabagismo estavam associados de maneira significativa com morte por DAC mesmo nessa população de homens jovens.[11]

Recentemente, no entanto, diversas evidências têm demonstrado que esses fatores de risco clássicos apresentam grande componente de determinação genética,

não se sabendo ao certo se as variantes genéticas são suficientes para disparar o processo de desenvolvimento de DAC precoce independentemente dos fatores de risco clássicos, como dislipidemia, hipertensão ou tabagismo.

Dessa maneira, os fatores de risco genético poderiam definir não apenas diretamente o risco de desenvolvimento de DAC, mas também determinar em grande parte, indiretamente, esse risco, definindo um risco aumentado para o desenvolvimento de condições ou doenças que aumentem o risco de desenvolvimento da doença.

Além disso, existem evidências tanto epidemiológicas quanto experimentais de que o risco conferido por fatores de risco clássicos parece ser modulado pela idade, definindo, dessa maneira, subpopulações em que a presença de um desses fatores de risco parece desempenhar papel ainda mais relevante. Por exemplo, a presença de tabagismo parece ser um fator de risco para DAC mais significativo em indivíduos jovens do que em indivíduos mais idosos[12,13] (Tabela I).

História familiar como fator de risco para DAC

O papel da história familiar como fator de risco independente para doença coronária já foi claramente definido por vários estudos prospectivos.[14,15] Ela mantém-se como fator independente de risco após ajuste para outros fatores de risco clássicos como lípides, pressão arterial, obesidade, diabete, classe social, tabagismo, consumo de álcool e dieta.

A história familiar provê informação útil na definição do risco cardiovascular individual e numerosos estudos já foram realizados confirmando a agregação de casos de doença coronária em famílias. Por exemplo, dados do estudo de Framingham mostram que pessoas com história familiar positiva apresentaram um risco cardiovascular 29% maior que o de indivíduos sem história familiar.[8] Ainda, programas voltados à prevenção de doenças cardiovasculares, como o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP) americano, consideram história familiar de doença cardiovascular precoce como fator de risco e utilizam esse dado na definição do *status* de risco de determinado indivíduo.[15]

Tabela I. Fatores de risco com componente genético significativo
Infarto do miocárdio (25% a 60%)
Acidente vascular cerebral
Colesterol total (40% a 60%)
HDL-colesterol (45% a 60%)
Triglicérides (40% a 80%)
Índice de massa corpórea (25% a 60%)
Pressão arterial sistólica (50% a 70%)
Pressão arterial diastólica (50% a 65%)
Níveis de Lp(a) (90%)
Níveis de homocisteína (45%)
Diabete melito tipo 2 (40% a 80%)
Fibrinogênio (20% a 50%)
Proteína C-reativa

Vários estudos estimaram o risco relativo de desenvolvimento de DAC precoce em irmãos de pacientes com DAC precoce entre 1,5 e 12,1, dependendo da idade de aparecimento do caso-índice (probando) na família.[16]

Marenberg et al.[18] investigaram o risco de DAC precoce em 3.298 gêmeos monozigóticos e 5.964 gêmeos dizigóticos masculinos e 4.012 gêmeas monozigóticas e 7.730 gêmeas dizigóticas. Para homens, o risco relativo de morte por DAC antes dos 55 anos foi 8,1 para gêmeos monozigóticos, e 3,8 para gêmeos dizigóticos, quando o caso-índice havia falecido em decorrência de DAC com idade < 55 anos, em comparação com aqueles em que o irmão não havia falecido até os 55 anos. Para mulheres, os riscos relativos correspondentes para morte em decorrência de DAC antes da idade de 65 anos foram de 15,0 para gêmeas monozigóticas e 2,6 para gêmeas dizigóticas.[17] Nesse sentido, existem evidências de que fatores herdados podem explicar parte do risco de determinado indivíduo desenvolver DAC. No entanto, tais estudos não contribuem de forma significativa para a identificação desses fatores.

A possibilidade de que uma história familiar positiva pudesse ser uma variável contaminada com hábitos familiares culturais de risco e não representar diretamente uma inferência de que fatores biológicos hereditários sejam os causadores de risco aumentado também já foi abordada em estudos com irmãos adotivos. Um dos estudos mais detalhados nesse sentido foi realizado por meio do seguimento de crianças nascidas entre os anos de 1924 e 1926 que foram subseqüentemente adotadas por famílias que não eram biologicamente relacionadas às crianças adotadas. Nesse estudo foram acompanhadas 960 famílias até 1982. O objetivo era comparar a taxa de mortalidade de adotados, cujos pais biológicos haviam falecido antes dos cinqüenta ou antes dos setenta anos de idade, com a taxa de mortalidade daqueles que ainda tinham seus pais biológicos vivos nessas duas idades.

Uma comparação similar foi realizada com relação aos pais adotivos. Assim, pessoas adotadas que tiveram pelo menos um de seus pais biológicos falecido antes dos cinqüenta ou dos setenta anos de idade apresentaram um risco relativo 1,7 e 1,8, respectivamente, maior para doença coronária do que aquelas cujos pais biológicos ainda estavam vivos nessas idades. Ainda, a morte de um dos pais biológicos por causas cardiovasculares antes dos cinqüenta anos de idade esteve relacionada a um aumento

de 4,5 vezes no risco de mortalidade pela mesma causa na pessoa adotada. A morte de pais adotivos por causas cardiovasculares com idade < 50 anos também esteve associada a uma tendência de aumento da mortalidade da pessoa adotada, mas esse aumento de risco não se mostrou significativo nessa casuística.[18] A maior implicação desse estudo foi a observação de que os fatores genéticos têm influência sobre o desenvolvimento de doença cardiovascular em idade precoce, sendo que essa importância parece diminuir com o progredir da idade.

Percebe-se, assim, que uma grande variedade de observações convergentes sugere que variáveis genéticas têm relevância na fisiopatologia da DAC precoce. Além do valor preditivo de uma história familiar positiva para DAC precoce e da verificação da agregação de casos familiares de DAC, fenótipos intermediários para DAC têm sido descritos com maior incidência em filhos de pacientes com DAC precoce.[19] Dessa maneira, uma incidência maior de aterosclerose carótida, defeitos de perfusão miocárdica, índices de disfunção endotelial e alterações eletrocardiográficas têm sido descritas em familiares de primeiro grau de indivíduos afetados por DAC precoce, e essas associações também persistem, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular clássicos.[20-22]

Ao mesmo tempo, pela análise desses estudos fica clara a dificuldade de quantificação do valor da história familiar na definição do risco cardiovascular de um indivíduo, mesmo que ele tenha uma história familiar positiva. Esse fato coloca um claro obstáculo ao uso clínico desse tipo de informação. Novos fatores de risco cardiovascular são, pelo menos em parte, geneticamente determinados, como a concentração sérica de lipoproteínas, de proteína C-reativa ou homocisteína plasmática. A identificação desses novos fatores de risco, assim como o maior conhecimento da hereditariedade dos fatores de risco clássicos, aponta para uma mudança significativa no entendimento do risco cardiovascular "hereditário". Esse conhecimento passa cada vez mais a ser associado a componentes mais mensuráveis.

A identificação sérica de variáveis de risco cardiovascular, que poderia ser utilizada como potencial marcador intermediário do risco hereditário, é, no entanto, limitada quanto a seu significado e abrangência. Por um lado, ela pode significar não apenas componente do risco hereditário, mas espelhar também alterações fisiopatológicas subclínicas vigentes em um indivíduo com risco aumentado (p. ex., infecção crônica ou um estado de ativação pró-inflamatório), não contribuindo, dessa forma, para explicar por completo o componente de risco hereditário de um indivíduo; por outro lado, os métodos de detecção de alterações séricas podem não ser sensíveis o suficiente para detectar alterações de homeostase protéica que ocorram na intimidade da placa aterosclerótica. Finalmente, a detecção de marcadores séricos de risco, apesar de sucesso comprovado como preditor do risco cardiovascular de um indivíduo, somente pode ocorrer a partir do momento que alterações protéicas já existam. Uma vez que variáveis de risco hereditário existem a partir do momento da concepção, marcadores desse risco, intrinsecamente relacionados à constituição genética do indivíduo, poderiam ser diagnosticados já no momento do nascimento, aumentando de maneira significativa o tempo para que abordagens de prevenção sejam instituídas.

A importância dos fatores de risco genético

Uma vez estabelecida a existência e importância relativa de fatores de risco genético na determinação do risco cardiovascular de determinado indivíduo, surge a necessidade de que esses fatores de risco sejam corretamente identificados e validados em nossa população.

Formas mendelianas

Organismos apresentam variabilidade sutil e profunda em todos os aspectos de um sistema biológico, incluindo morfologia, comportamento, fisiologia, desenvolvimento e suscetibilidade a doenças complexas. Muitos desses fenótipos são controlados por múltiplos genes, sendo conseqüentemente denominados poligênicos, ou traços complexos, em contraste com fenótipos que são controlados por um único gene (traços monogênicos ou mendelianos). A propensão de que a maioria, senão todos, os traços mendelianos podem ser modificados pelo pano de fundo genético sugere que poucos são os fenótipos puramente monogênicos, e a grande maioria pode ser considerada geneticamente complexa.[23]

Como descrito anteriormente, muitos genes que controlam traços mendelianos, mas relativamente poucos modulando traços complexos, foram descritos nas últimas duas décadas. Genes que contribuem para traços complexos quantitativos (denominados em inglês QTL, *Quantitative Trait Loci*), apresentam características específicas que tornam sua identificação muito mais trabalhosa e difícil. Tais características incluem heterogeneidade genética, epistasia, baixa penetrância, expressividade variável, pleiotropia e pequena importância relativa na explicação da variabilidade total do fenótipo de interesse. A despeito desses problemas, a perspectiva futura de sucesso tem sido muito otimista, principalmente pelo recente desenvolvimento de uma extensa armamentária de recursos advindos dos estudos de genomas e dos importantes avanços em biotecnologia.

Em traços e doenças mendelianas, o primeiro passo na descoberta de genes causadores envolve o mapeamento preciso e inquestionável desse gene a uma pequena região genômica. Esse processo é realizado por meio do estudo de grandes famílias nucleares que apresentam segregação dicotômica da doença, ou traço de interesse, e do uso de painéis de marcadores genéticos polimórficos espalhados de maneira a construir um

mapa genético de todos os indivíduos, afetados ou não-afetados, da família. O objetivo desse estudo, denominado estudo de ligação, é encontrar uma região genômica compartilhada por todos os indivíduos afetados, mas não compartilhada pelos indivíduos não-afetados. Tipicamente, em razão da forte relação existente entre genótipo e fenótipo nesses casos, um único indivíduo recombinante para a região em estudo pode ser suficiente para definir o intervalo mínimo que contém o gene causador da doença para pequenas regiões genômicas, muitas vezes com menos de 1 cm.

Como resultante, a descoberta da seqüência variante (a atual alteração causadora da doença) pode ser realizada muitas vezes pelo rastreamento de apenas alguns poucos genes candidatos. Ainda, o estudo dessa variação genética na família como um todo, pacientes afetados e não-afetados, muitas vezes já é suficiente para definir o *status* causador do fenótipo estudado para a alteração em questão, uma vez que indivíduos afetados devem conter a alteração em seus genomas e indivíduos não-afetados, não.

A identificação de genes que causam doenças mendelianas caracterizadas por aterosclerose, ou que afetam fatores de risco para a doença, tem fornecido importantes elementos para o entendimento de aspectos básicos da biologia da doença. Um exemplo disso vem por meio do estudo de duas doenças genéticas raras do metabolismo lipídico: a doença de Tangier e a sitosterolemia, que revolucionaram nosso entendimento sobre o transporte de esteróis. Em adição ao aumento de nosso entendimento sobre a biologia dessas doenças, o estudo de formas monogênicas de doenças pode levar ao desenvolvimento de novas formas de abordagem terapêutica para formas mais comuns dessas doenças. Um exemplo veio por meio dos estudos que elucidaram a biologia da hipercolesterolemia familiar e que levaram ao desenvolvimento de uma série de agentes redutores de colesterol, largamente utilizados em cardiologia.

Hipercolesterolemia familiar

Hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença mendeliana, autossômica dominante, do metabolismo lipídico com uma alta freqüência populacional, estimada em cerca de 1/500 indivíduos. A maioria das formas da doença é causada por mutações no gene do receptor de LDL, as quais afetam a função dessa proteína. A doença é extremamente heterogênea no nível molecular, e centenas de diferentes mutações já foram identificadas em diferentes famílias e que afetam de maneira variável os níveis plasmáticos de LDL e colesterol. Por causa da heterogeneidade de mutações no receptor de LDL, o diagnóstico molecular é bastante difícil, embora já esteja disponível em alguns centros.

Diferentemente da grande maioria das doenças genéticas, existem formas eficientes de terapia para indivíduos com HF, tanto na forma de alterações de estilo de vida, quanto por intermédio de agentes que reduzem os níveis séricos de colesterol. No entanto, um número muito pequeno de pacientes é diagnosticado, tratado e consegue atingir os níveis desejados de colesterol. Um estudo realizado em quatorze países indicou que aproximadamente apenas 20% dos pacientes foram diagnosticados, 16% estavam recebendo agentes redutores de colesterol e apenas 7% estavam com os níveis de colesterol adequados.[26]

HF pode ser diagnosticada tanto por meio de critérios clínicos, baseados nos níveis de lípides plasmáticos, história familiar e presença de xantomas, quanto pela identificação de uma mutação no gene do receptor de LDL através de métodos de biologia molecular. Uma mutação pode ser identificada entre 30% e 80% dos pacientes-índice dependendo dos parâmetros clínicos utilizados para o diagnóstico e a sensibilidade dos métodos moleculares utilizados.

O diagnóstico clínico da doença é sugerido pela presença de níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol e concentrações normais de triglicérides e HDL-colesterol, além da presença de história familiar de DAC (principalmente se em idade precoce e em parentes de primeiro grau) ou de hipercolesterolemia. Visando auxiliar e padronizar o diagnóstico, uma série de fluxogramas clínicos foi desenvolvida, sendo os dois mais importantes o do *The Simon Broome Register* e o da *Dutch Lipid Clinic Network* (Tabela II).[28]

Uma vez que a mutação causadora de doença no gene do receptor de LDL é identificada em um paciente-índice, o rastreamento molecular em familiares de primeiro grau tem uma sensibilidade e especificidade de 100%, o que faz com que diagnósticos errados sejam raridade. Em contraste, o diagnóstico clínico, no qual tipicamente é utilizado o ponto de corte do percentil 90 nos valores de colesterol e LDL séricos, leva a classificações errôneas em 15% a 30% dos pacientes.

A estratégia mais custo-efetiva para o diagnóstico de HF é pelo rastreamento de familiares em primeiro grau de pacientes já diagnosticados com HF. Um vez realizado esse diagnóstico em um familiar, esse indivíduo torna-se um caso-índice e seus familiares em primeiro grau são convocados para rastreamento. Essa abordagem é conhecida como rastreamento em cascata.[27]

Doença de Tangier

Trata-se de uma doença autossômica recessiva rara com aproximadamente cem casos descritos na literatura médica. Características clínicas da doença são tonsilas aumentadas e amareladas, neuropatia, esplenomegalia, anormalidades oculares, hipercolesterolemia e doença cardiovascular. Homozigotos são caracterizados pela ausência de HDL-colesterol plasmático e sua principal proteína, a apolipoproteína A-I (apo A-I), e pelo acúmulo de ésteres de colesterol em células do te-

Tabela II. Fluxograma diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF) pelo Dutch Lipid Clinic Network

Critério		Escore
História familiar		
Familiar de primeiro grau com DAC ou doença vascular precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		1
Familiar de primeiro grau com LDL-colesterol acima do percentil 95		2
Familiar de primeiro grau com xantomas ou arco corneal e/ou criança < 18 anos com LDL-colesterol acima do percentil 95		2
História clínica		
Paciente com DAC precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		2
Paciente com doença vascular precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		1
Exame físico		
Xantomas tendíneos		6
Arco corneal < 45 anos		4
Análise bioquímica (HDL-colesterol e triglicérides normais)		
	mg/dl	
LDL-colesterol	> 330	8
LDL-colesterol	250-329	5
LDL-colesterol	190-249	3
LDL-colesterol	155-189	1
Análise molecular		
Mutação funcional no gene do receptor de LDL		Diagnóstico definitivo

O diagnóstico é considerado uma certeza se o escore for maior que 8, provável se ficar entre 3 e 5. Abaixo de 3, não se considera provável o diagnóstico de HF.

cido reticuloendotelial, como tonsilas, timo, linfonodos, medula óssea, baço, fígado, vesícula biliar e mucosa intestinal. Muitos pacientes também apresentam depósitos lipídicos em células de Schwann, células musculares lisas e fibroblastos. Como um grupo, indivíduos homozigotos para doença de Tangier também apresentam níveis baixos de LDL-colesterol (40% do normal) e hipertrigliceridemia (> 300 mg/dl).

A degradação extremamente rápida de apo A-I causa a grave deficiência de HDL na doença de Tangier. A estrutura e síntese de apo A-I são normais na doença. Estudos em fibroblastos cultivados de pacientes com a doença revelaram que a apo A-I purificada tem um grave prejuízo em sua habilidade de remover colesterol e fosfolípides dessas células. Isso implica que uma inabilidade da apo A-I em remover lípides celulares leva a uma grave deficiência de HDL e deposição de ésteres de colesterol tecidual característica da doença de Tangier. O gene defeituoso nessa doença codifica uma proteína de membrana conhecida como ATP-*binding cassette transporter* A1 (ABCA1), que controla a taxa de transporte do excesso de colesterol e fosfolípides celulares para apolipoproteínas pobres em lípides.

A despeito da raridade da doença de Tangier, a elucidação molecular de sua causa levou a uma melhora significativa no nosso conhecimento sobre homeostase do metabolismo lipídico e abriu novas perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para dislipidemia e doença arterial coronária.

Sitosterolemia

Sitosterolemia é uma doença rara do metabolismo de lipoproteínas incialmente descrita em duas irmãs afetadas em 1974. Exames subseqüentes em uma grande família Amish revelaram um padrão de herança genética autossômico recessiva. Com quadro clínico iniciando-se durante a infância, alguns pacientes com sitosterolemia desenvolvem xantomas tendíneos e/ou tuberosos, enquanto outros apresentam xantomatose euptiva, artrite, artralgias e hemólise, que origina-se, provavelmente, da aumentada fragilidade osmótica de eritrócitos. A presença de DAC é variável mas pode ser exuberante em alguns casos. Pacientes com sitosterolemia podem ser clinicamente diferenciados de pacientes com outras xantomatoses da infância, como HF, pelo padrão de herança, pela presença de xantomatose cerebrotendínea e pela ausência de envolvimento neurológico e/ou catarata.

A característica bioquímica da doença é o grande aumento (mais do que trinta vezes) da concentração plasmática de esteróis vegetais, sendo sitosterol a espécie mais abundante. Em uma dieta padrão, são consumidos diariamente entre 200 a 300 mg de esteróis vegetais, e menos de 5% são absorvidos em indivíduos saudáveis. A maior parte do sitosterol absorvido é re-secretado no lúmen intestinal, deixando uma quantidade mínima de sitosterol, ou outros esteróis vegetais, no plasma de indivíduos saudáveis. No entanto, pacientes com sitosterolemia apresentam uma absorção aumentada de esteróis da dieta, incluindo colesterol. Ainda, não conseguem re-secretar esteróis vegetais absorvidos, de forma que > 60% do sitosterol ingerido é absorvido. A resultante desses defeitos é o importante aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol e esterol vegetal, como o sitosterol. Indivíduos homozigotos apresentam não apenas absorção intestinal aumentada, mas também excreção biliar defeituosa. Em contraste, indivíduos heterozigotos são clinicamente normais, embora em alguns casos níveis plasmáticos aumentados de sitosterol possam ser detectados.

Após o mapeamento genético do *locus* causador da sitosterolemia no cromossomo 2p21, mutações em genes codificantes para proteínas do tipo ATP-*binding cassete transporter*, ABCG5 e ABCG8 foram associadas ao desenvolvimento de sitosterolemia.[29]

Encontrando genes que modulam traços complexos

As mesmas certezas não se aplicam a traços geneticamente complexos. Nessa situação, uma série de outras variáveis entra em questão e elas se colocam como complicadores da direta correlação genótipo-fenótipo. Não se espera, agora, que exista correlação total entre determinado marcador genético e o traço estudado, mas sim uma associação deste com o fenótipo. Não se define mais a variante causadora da doença, mas sim a variante que aumenta o seu risco. Não se espera que uma única alteração de DNA explique a existência ou não da doença, mas sim um conjunto de marcadores, que interagem consigo mesmos e com fatores ambientais.

Determinantes genéticos da DAC precoce

Vários estudos vêm sendo realizados para identificar marcadores genéticos de risco para DAC. Neles, diferentes desenhos experimentais foram contemplados e diferentes fenótipos escolhidos como alvo. A despeito do grande esforço dessas abordagens, os resultados ainda não são conclusivos e essa permanece sendo uma área de intensos esforços elucidativos.[24]

Com o objetivo de determinar variantes genéticas que aumentem o risco de infarto do miocárdio, Yamada et al. examinaram a prevalência de 112 polimorfismos em 71 genes candidatos em pacientes com infarto do miocárdio e indivíduos-controle no Japão. Essa análise revelou uma associação estatisticamente significativa em homens (um polimorfismo citosina para timina no nucleotídeo 1.019 do gene da conexina 37) e dois em mulheres (a inserção G na posição –668 do promotor do gene PAI-I e a inserção de uma adenina na posição –1.171 no gene da estromelisina-1). Esses resultados sugerem que, nessa população, tais polimorfismos podem conferir suscetibilidade direta à ocorrência de infarto do miocárdio.[5]

O estudo *GeneQuest* investigou 62 genes candidatos em pacientes e familiares em primeiro grau com infarto do miocárdio precoce (homens com < 45 anos e mulheres com < 50 anos). Nesse estudo, com um desenho tipo caso-controle comparando as seqüências genômicas de 72 polimorfismos entre casos e controles, foram identificadas três variantes nos genes codificando trombospondina-4, trombospondina-2 e trombospondina-1 com associação estatisticamente significativa com DAC precoce. O mecanismo biológico pelo qual essas variantes podem levar a um infarto do miocárdio precoce ainda não foi totalmente esclarecido.[25]

O entendimento das bases genéticas do desenvolvimento de DAC precoce facilitará não apenas o diagnóstico precoce de suscetibilidade genética, podendo delimitar abordagens terapêuticas moldadas à suscetibilidade genética em determinado indivíduo, mas também poderá levar à identificação de novas vias para intervenção ou alvos terapêuticos.

Resumo

A doença arterial coronária (DAC) é uma doença complexa com clara predisposição genética e participação significativa de fatores ambientais.[1] O estudo dos determinantes ambientais de risco para o desenvolvimento da DAC proporcionou avanços não apenas para o entendimento de aspectos fundamentais da fisiopatologia da doença, mas também na forma como diagnosticamos, prevenimos e tratamos essa doença.[2] No entanto, apesar do conhecimento de uma série de fatores de risco ambientais para a doença, ela ainda continua a ser a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos, sendo responsável não apenas por uma parcela significativa de seus orçamentos de saúde, mas também por uma perda significativa de anos de vida produtiva dos indivíduos acometidos.[3]

Bibliografia

1. Glass C, et al. Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001; 104:503-16.
2. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch R, Fabsitz R. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease survey. Comparisons with the Framingham Heart Study and previous short-term studies. Am J Cardiol 1976; 37:61-7.
3. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomized trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. BMJ 2001; 323:957-62.
4. Hauser ER, Mooser V, Crossman DC, Haines JL, Jones CH, et al. Design of the genetics of early onset cardiovascular disease (GENECARD) study. Am Heart J 2003; 145:602-13.
5. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N Engl J Med 2002; 347:1916-23.
6. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondin genes may be associated with familial premature myocardial infarction. Circulation 2001; 104:2641-4.
7. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, Maas PJ van der. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am J Public Health 1994; 84:20-8.
8. Myers RH, Kiely DK, Cupples A, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: The Framingham Study. Am Heart J 1990; 120:963-9.
9. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance from Framingham – A Statement for Healthcare Professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97:1876-87.
10. Jomini V, Oppliger-Pasquali S, Wietlisbach V, Rodondi N, Jotterand V, et al. Contribution of major cardiovascular risk factors to familial premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 676-84.
11. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. Ann Intern Med 2001; 134:433-9.

12. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46:11-29.
13. Leone A. Relationship between cigarette smoking and other coronary risk factors in atherosclerosis: risk of cardiovascular disease and preventive measures. Curr Pharm Des 2003; 9:2417-23.
14. Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N, Daly L. Is a family history of heart disease an independent risk factor? Br Heart J 1985; 53:378-81.
15. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993; 269:3015-23.
16. Pereira AC, Krieger JE. Fatores de risco cardiovascular: hereditariedade. In: Ferreira e Póvoa (Ed) Cardiologia para o clínico geral. São Paulo: Editora Atheneu 1999; 201-8.
17. Sorensen TI, Nielson GG, Anderson PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adults adoptees. N Engl J Med 1988;318:727-32.
18. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floredus B, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med 1994; 330:1041-6.
19. Evans A, Baal GC van, McCarron P, DeLange M, Soerensen TI, De Geus EJ, et al. The genetics of coronary heart disease: the contribution of twin studies. Twin Res 2003; 6:432-41.
20. Haapanen A, Koskenvuo M, Kaprio J, Kesaniemi YA, Heikkiola K. Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for smoking. Circulation 1989; 80:10-6.
21. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:198-203.
22. Giannini SD, Diament J, Forti N, Issa JS, Dal Bo C, Fukushima J, Barretto AC. First-degree kinship with young coronary artery disease patients markedly increases lipid-level disorders in asymptomatic hypertensives. J Cardiovasc Risk 1998; 5:141-5.
23. Glazier AM, Nadeau JH, Aitman TJ. Finding genes that underlie complex traits. Science 2002; 298:2345-9.
24. Nabel EG. Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2003; 349:60-72.
25. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, Moliterno DJ, Wang Q, Plow EF, et al. GeneQuest Investigators. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. J Med Genet 2004; 41:334-41.
26. Williams RR, Hamilton-Craig I, Kostner GM, et al. MEDPED: An integrated genetic strategy for preventing early deaths. In Berg K, Boulyjenkov V, Christen Y. (Ed) Genetic Approaches to Noncommunicable Diseases. Berlin: Springer Verlag. 1996. p.35-46.
27. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. Clin Genet 2004; 66:483-7.
28. Chacra APM, Santos RD, Martinez TLR. Hipercolesterolemia familiar. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004; 3:462-75.
29. Wang J, Joy T, Mymin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogenenity of sitosterolemia. J Lipd Res 2004; 45:2361-7.

Capítulo 8

Genética das Dislipidemias

Maria Cristina de Oliveira Izar
Tatiana Helfenstein
Waldir Gabriel Miranda Relvas

Pontos-chave

- Existem evidências de que 26% da variação total dos níveis de LDL-colesterol e 38% da variação do HDL-colesterol devem-se a fatores genéticos.
- As hipercolesterolemias podem ter etiologia genética ou ambiental. A hipercolesterolemia familiar é a forma mendeliana mais comum e potencialmente grave de hipercolesterolemia. É um distúrbio herdado do metabolismo, com modo de herança autossômico co-dominante, caracterizado por níveis muito elevados de LDL-colesterol, xantomas tendíneos e risco aumentado de doença arterial coronária prematura. O defeito genético mais comum é no receptor de LDL (LDL-R).
- O gene que codifica para o LDL-R foi mapeado no cromossomo 19p13.1-13.3, sendo identificadas até o momento mais de 800 mutações que causam a hipercolesterolemia familiar.
- Outros genes que causam manifestações indistinguíveis às da hipercolesterolemia familiar são Apo B defeituosa, mutações na PCSK9 (autossômica dominante), mutações na proteína adaptadora ARH (forma autossômica recessiva), sitosterolemia e deficiência de 7-α hidroxilase.
- Outros genes que afetam o perfil lipídico e associam-se à doença arterial coronária são: apo (a), ApoE, LPL, paraoxonase, proteína de transferência de ésteres de colesterol, ABCA-1 e LCAT.

Conceitos e epidemiologia

O recente advento da biologia molecular como ferramenta na identificação de genes possivelmente envolvidos em doenças complexas e multifatoriais se deve a diversos fatores, como desenvolvimento de novas tecnologias, maior interesse da indústria farmacêutica na exploração de marcadores suscetíveis a determinados agentes e principalmente aos novos métodos de análise seriada que identificam um grande número de genes em curto espaço de tempo. Estes avanços têm sido acompanhados de crescente reconhecimento médico do impacto dos efeitos genéticos no diagnóstico e tratamento individual, criando forte senso multidisciplinar e desenvolvendo forças-tarefa para elaboração de grandes estudos e metanálises.[1] Neste contexto, a genética cardiovascular saltou de um panorama tímido de relevância inaparente a uma disciplina que integra investigação laboratorial de ponta e medicina clínica, o híbrido responsável pela descoberta da patogênese de doenças outrora denominadas idiopáticas e conseqüente melhor entendimento dos fatores envolvidos na avaliação prognóstica e terapêutica.[2] A doença arterial coronária (DAC), em grande parte como resultado do processo aterosclerótico, recebeu substancial contribuição deste tipo de investida, estimando-se que em média 400 genes regulem os processos de função endotelial, inflamação, coagulação e metabolismo de carboidratos, aminoácidos e lípides, sendo este último provavelmente o mais estudado e conhecido por sua variedade de mutações e polimorfismos fortemente relacionados à aterosclerose e à DAC *per se*.[3]

Desenhos de estudos clínicos em doenças genéticas

A informação médica cresce de forma exponencial e traz consigo a necessidade de um racional para a elaboração de estudos sérios e objetivos, desde grandes ensaios epidemiológicos, observacionais e de prevenção; novas formas de se compreender a fisiopatologia da doença com ênfase em seus preditores, até estudos que se propõem a criar novos métodos diagnósticos e terapêuticos. Em se tratando do código genético, com aproximadamente dois milhões de polimorfismos estima-

dos, avaliar o efeito isolado de determinado alelo é um desafio, sobretudo na determinação de patologias complexas, como a DAC, muito suscetível a interações gene-gene e gene-ambiente[4] (Figuras 1 a 4). A expressão de variações específicas em um sistema biológico complexo é sujeita a modificação de outros genes envolvidos no mesmo processo fisiológico, o que prejudica, por exemplo, a identificação real do papel de determinado polimorfismo na homeostase do sistema. Em contrapartida, um traço herdado pode ser modificado ou manifesto por influências do meio ambiente, um polimorfismo, aparentemente de pouca influência em condições basais, gera um fenótipo alternativo após sofrer influências ambientais. Um exemplo é o das síndromes isquêmicas agudas, uma vez que a simples observação dos fatores de risco populacionais é insuficiente para predizer com exatidão quando o paciente irá evoluir de um estado es-

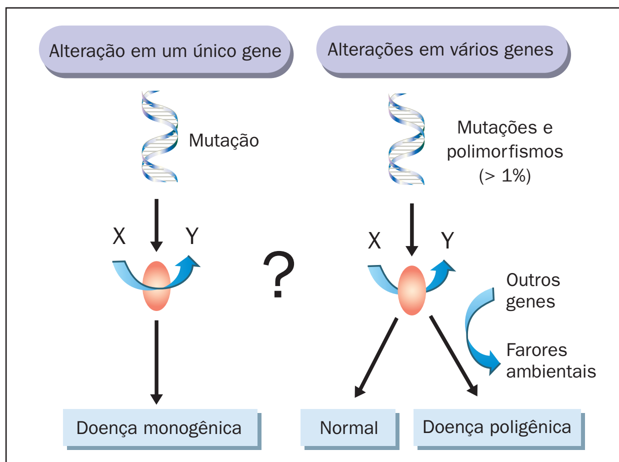


Figura 1. Modo de transmissão das doenças com componente genético.

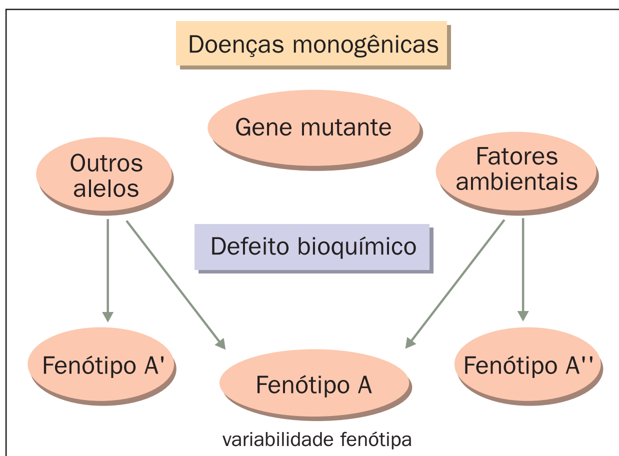


Figura 2. Modo de transmissão das doenças monogênicas.

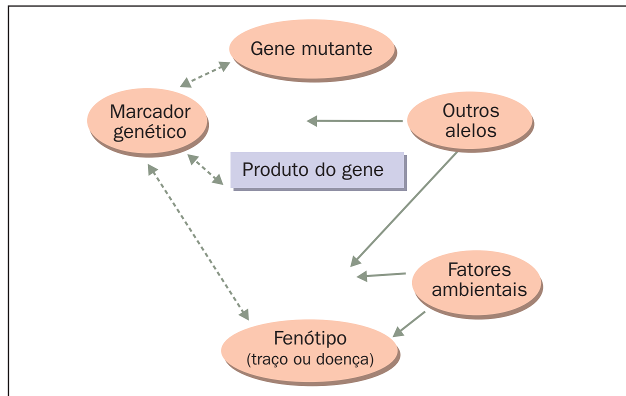


Figura 3. Modo de transmissão das doenças complexas.

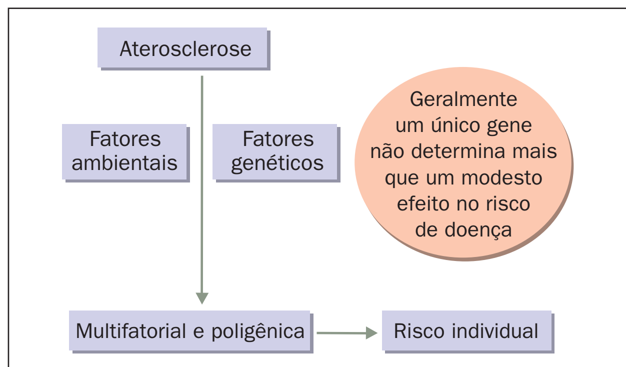


Figura 4. Modelo multifatorial de transmissão das doenças complexas como a aterosclerose.

tável para a síndrome aguda, o que confere particular importância ao estudo de marcadores genéticos do estado inflamatório, de vulnerabilidade da placa e expressão de genes relacionados que podem influenciar no prognóstico e nortear o tratamento do indivíduo.[4]

Nas doenças de cunho complexo, portanto, a análise se torna-se limitada pela falta de uma clara segregação genética de variantes de DNA ao longo das gerações e pela modesta contribuição às doenças por um único gene. As dificuldades existem pelo desconhecimento do modelo de transmissão delas, sua variabilidade na freqüência gênica populacional e penetrância de um gene determinando heterogeneidade genética. A exposição familiar aos mesmos fatores de risco pode interferir na avaliação da agregação familiar de traços herdados.[5,6] Desta forma, o estudo de genes de susceptibilidade poderá se basear no fenótipo, sendo do tipo caso e controle ou prospectivo, cuja limitação maior é o alto custo. Atualmente, a combinação de abordagens com técnicas de *screening* é a opção mais viável e a mais utilizada.[6]

O estudo de doenças complexas, como a doença coronária, poderá ainda determinar se vários genes estão ligados em um mesmo cromossomo, ou seja, não se

segregam de forma independente, sendo primariamente de base familiar. Por outro lado, na determinação do risco de doenças causadas por genes não ligados em diferentes cromossomos são mais indicados os estudos de associação, com abordagens qualitativa (presença/ausência da doença e o polimorfismo em estudo) ou quantitativa (quando os polimorfismos afetam os níveis de seu produto gênico). Tais inferências partem do princípio que, se uma mutação próxima a uma região potencialmente recombinante for identificada, a probabilidade de haver uma segregação conjunta é alta, caracterizando o padrão de *linkage* próprio das doenças oligogênicas. Isso não acontece naqueles distantes de regiões recombinantes, apresentando segregação conjunta variável, com altas taxas de recombinação, portanto, não determinando fenótipos específicos.

Alguns cuidados são necessários no desenho de estudos em doenças complexas, como a definição do fenótipo a ser estudado e o tipo de desfecho avaliado; o conhecimento da distribuição populacional, sexo e etnia, e a reprodutibilidade desses estudos. Não raramente achados de primeiros relatos não se confirmam em estudos subseqüentes com maior casuística. Metanálises e revisões sistemáticas tornam-se, assim, fundamentais para uma avaliação precisa da força da associação. O fenótipo estudado deve ocorrer em número significativo de indivíduos, já que estudos genéticos devem ter amostras maiores do que outros estudos.[3]

Recentemente, os conselhos interdisciplinares da American Heart Association (AHA) em Epidemiologia e Prevenção, Doenças Cerebrovasculares, Genômica Funcional e Biologia Translacional redigiram diretriz que descreve as estratégias que os pesquisadores estão utilizando para avançar no entendimento da base genética das doenças cardiovasculares, da hipercolesterolemia e hipertensão. Enfatizam ainda as áreas atuais de interesse e pesquisa, incluindo as interações gene-ambiente, farmacogenética, farmacogenômica e aconselhamento genético. Esta diretriz conclui por dar uma lista de recomendações específicas visando auxiliar a incorporar o conhecimento disponível à prática clínica e aos serviços públicos de saúde, direcionar as pesquisas futuras e preparar tanto pesquisadores quanto médicos assistencialistas para as mudanças que provavelmente ocorrerão assim que a genética molecular mover-se do laboratório para a clínica.[7]

Genética da hipercolesterolemia e fenótipos lipídicos correlatos

Hipercolesterolemia, níveis lipídicos e sua natureza familiar

Com a prevalência das doenças monogênicas variando de 0,00002% a 0,2%, estas formas correspondem a uma pequena parcela dos casos de hipercolesterolemia observados na população.[7] Este fato levou a intensa investigação para se identificar a arquitetura genética das formas mais comuns de hipercolesterolemia e de outras formas de dislipidemias, concluindo-se que estas são resultado de variantes genéticas comuns. Entretanto, sua detecção tem sido um desafio. Foram realizadas análises de múltiplos marcadores (*genome-wide linkage scan*) de dislipidemias, sendo que muitos estudos foram sugestivos de associação, com resultados significantes. Evidências de *linkage* para o colesterol total, HDL-C e triglicérides foram observados em praticamente todos os cromossomos, sendo as maiores evidências para o HDL-C e os triglicérides. Em pelo menos dois estudos, foi realizado *fine mapping* das regiões de interesse, mas os genes responsáveis pelas dislipidemias continuam elusivos.[7]

Genes candidatos em estudos de associação para hipercolesterolemias e outras dislipidemias

Foram conduzidos muitos estudos de associação envolvendo genes candidatos relacionados a fenótipos de dislipidemias, sendo que das associações encontradas as mais consistentes foram para a ApoE.[7] Dados de análise de múltiplos genes em *microarrays* utilizando informação de haplótipos explicaram 26% da variação total dos níveis de LDL-C e 38% da variação do HDL-C. Embora estes resultados tenham se limitado a indivíduos normais, a capacidade de explicar a variabilidade desses parâmetros lipídicos é pequena. Serão discutidos a seguir aspectos das principais dislipidemias genéticas familiares, entre elas a hipercolesterolemia familiar, além de variantes genéticas comuns associadas a dislipidemias e risco aumentado de doença cardiovascular.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Estudos de base populacional, estudos prospectivos de seguimento longo e grandes ensaios clínicos de forma incontestável demonstraram que os níveis elevados de LDL-colesterol (LDL-C) e a redução de HDL-colesterol (HDL-C) eram fatores de risco cardiovascular,[8] enquanto ensaios clínicos demonstraram que reduzir o LDL-C e elevar o HDL-C atenuavam esse risco.[9] Com a incorporação desse conhecimento à prática clínica as concentrações médias de colesterol dos americanos reduziram-se, embora cerca de 50% da população adulta apresente valores > 200 mg/dl.[10] Ao menos 50% da variação dos níveis de colesterol e outros lípides devem-se a variação genética, e o conhecimento de quais genes podem contribuir para o fenótipo lipídico reveste-se de grande importância para o desenvolvimento de novas terapêuticas e de testes diagnósticos para se antecipar quem poderá ser beneficiado por mudanças do estilo de vida, ou tratamento para dislipidemias.[11]

As hipercolesterolemias podem ter etiologia genética ou ambiental. A Tabela I apresenta as principais cau-

Tabela I. Principais formas genéticas de hipercolesterolemia isolada

Fenótipo lipídico	Alteração genética	Mutação	Modo de herança	Freqüência populacional	Manifestação na infância	Características clínicas marcantes	Associação com aterosclerose prematura
LDL ⇑⇑⇑ (CT ⇑⇑⇑)	Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	Co-dominante	1:500 (heterozigoto)	+	Xantomas tendinosos, xantelasmas arco corneal precoces	+++
				1:1.000.000 (homozigoto)	+		++++
	ApoB-100 defeituosa familiar (FDB)	APO B Arg 3500 Gln	Dominante	1:700	+		++
		Peptídeo sinal APO B	Polimorfismos	> 1%	+		++
	Autossômica dominante (HF3)	Mutações PCSK9 (1p32)	Dominante	0,2-34%	+		+++
	Autossômica recessiva	Proteína adaptadora ARH	Recessiva	Rara	+		+++
	Sitosterolemia	ABC G5/G8	Recessiva	Rara, comum na Sardínia	+		+++
	Deficiência de colesterol 7α-hidroxilase	CYP 7 A1		Rara	+		+++
CT ⇑ ou ⇑⇑ LDL ⇑ ou ⇑⇑	Hipercolesterolemia Poligênica	?	Múltiplos genes	1:100 ou 5:100	+	–	+
CT ⇑ ou ⇑⇑ LDL ⇑ ou ⇑⇑	APO E4	Co-dominante	Até 5% da variação do CT na população		Variável	–	+ quando for ⇑⇑

sas de hipercolesterolemia de base genética, seu modo de herança, freqüência populacional e relação com a aterosclerose prematura.

As formas Mendelianas de dislipidemias foram bem estudadas até o momento permitindo avanços na compreensão do metabolismo do colesterol, além de propiciar o desenvolvimento de terapias farmacológicas efetivas.[12] A hipercolesterolemia familiar (HF) é a forma mendeliana mais comum e potencialmente grave de hipercolesterolemia. É um distúrbio herdado do metabolismo, com modo de herança autossômico co-dominante, caracterizado por níveis muito elevados de LDL-colesterol, xantomas tendíneos e risco aumentado de doença arterial coronária prematura.[13] O defeito genético mais comum é no receptor de LDL (LDL-R). O gene que codifica para o LDL-R foi mapeado no cromossomo 19p13.1-13.3, sendo identificadas até o momento mais de 800 mutações que causam HF.[13,14] A penetrância da HF é de quase 100%, significando que 50% dos descendentes de um indivíduo afetado apresentarão níveis de colesterol muito elevados desde o nascimento em diante, e a doença afeta homens e mulheres da mesma maneira.[13,14] Mais recentemente, outros *loci* que promovem hipercolesterolemia hereditária foram identificados e possuem apresentação fenotípica muito semelhante à HF.[15] As abordagens diagnósticas, a estratificação do risco cardiovascular e as metas e condutas com relação à terapêutica das formas genéticas de hipercolesterolemia são discutidas por Civeira.[16]

O defeito familiar da apolipoproteína B (ApoB)-100, em que esta apresenta baixa afinidade pelo LDL-R, constitui-se em uma forma comum de HF em países europeus. A ApoB-100 é uma proteína de superfície constituinte das partículas de LDL, VLDL e IDL. Existem vários polimorfismos deste gene, porém a sua associação com a DAC é conflitante.[17] Duas metanálises avaliaram o polimorfismo EcoR I (genótipo AA) e a inserção/deleção do peptídeo sinal da APO B (genótipo DD). Na primeira,[18] houve associação dos alelos raros com DAC e infarto do miocárdio, enquanto na segunda, não se observou associação.[19] Deve-se considerar que existe heterogeneidade entre os estudos analisados, uma das razões para resultados conflitantes.

Outra forma menos freqüente de HF foi recentemente identificada no cromossomo 1p32, sendo que o nono membro da família das pró-convertases kexina-like foi relacionado ao ciclo do LDL-R, desde sua secreção até sua reciclagem, antagonizando as ações do LDL-R.[20] Em 2003, quatro grupos caracterizaram um novo membro da família do gene da pró-proteína convertase, cujo produto é a pró-proteína convertase subtilisina-like kexina tipo 9 serina protease, ou simplesmente PCSK9.

O papel fisiopatológico desta proteína no metabolismo dos lipídeos merece algumas considerações. Os

trabalhos apresentados a seguir resumem aspectos relativos à estrutura e função da PCSK9, evidências de que polimorfismos genéticos que inativam essa proteína reduzem a colesterolemia, com diminuição acentuada da incidência de eventos cardiovasculares, por exposição a esse fator protetor ao longo da vida. E mostram ainda que mutações que inativam a PCSK9 não parecem ser maléficas à saúde, e que estratégias direcionadas à sua inativação poderão ser boas opções terapêuticas na redução da colesterolemia e do risco cardiovascular associado.

Esta proteína está envolvida no controle dos níveis de LDL-colesterol e biologicamente parece evitar que as células captem colesterol de forma excessiva, por interferir no catabolismo do LDL-R. Seu gene codifica para uma proteína contendo uma seqüência sinal, um pró-domínio, um domínio catalítico e uma porção C-terminal contendo resíduos de cisteína. É sintetizada como um precursor inativo, que sofre clivagem por auto-catálise entre o pró-domínio e o domínio catalítico, sendo que o pró-domínio permanece ligado à proteína em sua forma madura, e trafega na célula entre seus compartimentos acoplado à proteína, provavelmente regulando sua atividade enzimática. Nesse trânsito, a PCSK9 interfere no ciclo biológico do LDL-R, favorecendo a sua degradação. Evidências sugerem que a PCSK9 atue em dois sítios celulares: no complexo de Golgi, direcionando os LDL-R à lise pelos lisossomos, ou sendo secretada em um complexo associada ao LDL-R, na membrana celular e assim sendo internalizada junto com ele, o que pode interferir na reciclagem do receptor, favorecendo sua degradação. São descritas mutações com ganho e perda de função. As primeiras associam-se à HF, enquanto as últimas à hipocolesterolemia.[20,21]

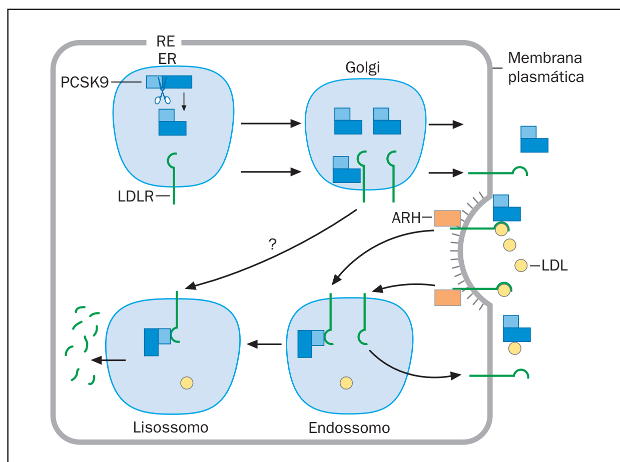


Figura 5. Mecanismos de ação propostos para a PCSK-9 e suas relações com o LDL-R. A PCSK9 interfere no ciclo biológico do LDL-R, favorecendo a sua degradação atuando em dois sítios celulares: no complexo de Golgi, direcionando os LDL-R à lise pelos lisossomos, ou sendo secretada, em um complexo associada ao LDL-R, na membrana celular e assim sendo internalizada junto com ele, o que pode interferir na reciclagem do receptor, favorecendo sua degradação.[20]

As mutações *missense* se acompanham de ganho de função da PCSK9 em famílias que apresentam o fenótipo de hipercolesterolemia familiar (HF) com a presença de xantomas e aterosclerose coronária, cujo modo de transmissão é autossômico dominante, entretanto, outros polimorfismos se acompanham de hipercolesterolemia de menor magnitude. O ganho de função foi evidenciado em experimentos com camundongos mutantes para a PCSK9, com expressão hepática de altos níveis da proteína e níveis muito reduzidos do receptor de LDL. No entanto, não foi evidenciada diminuição na síntese do receptor, já que os níveis de RNAm são normais, sendo o provável mecanismo de inativação pós-transcripcional. Por outro lado, também foram identificadas outras mutações que levam à perda de função da PCSK9 e conseqüente aumento dos receptores de LDL, acelerando o seu catabolismo. A expressão do LDL-R e da PCSK9 é regulada pelo *sterol regulatory element binding protein-2* (SREBP-2). Aumentos do LDL-R são acompanhados de aumentos da PCSK9, atuando como um "freio" para impedir a captação excessiva de LDL por impedir a reciclagem do receptor.[20]

Uma forma recessiva rara de HF decorre da deficiência de uma proteína adaptadora ARH, a qual participa da internalização do complexo LDL-R/LDL.[15,16]

De particular interesse é a sitosterolemia por defeito nos transportadores ABC G5/G8. Na sitosterolemia os níveis de colesterol plasmático são normais, mas há elevação dos níveis de esteróis de plantas.[15,22] Esses altos níveis de esteróis são devidos à maior absorção e a menor remoção dos esteróis de plantas do organismo. A absorção aumentada de fitosteróis não afeta a absorção do colesterol nestes pacientes. Entretanto, a biossíntese do colesterol é diminuída e o seu *turnover* reduzido. A sitosterolemia é herdada como um traço autossômico recessivo. Estudos recentes identificaram mutações nos genes ABCG5 e ABCG8 contribuindo para a sitosterolemia. As proteínas ABCG5 e ABCG8 funcionam como heterodímeros e desempenham um papel na absorção dos esteróis de plantas ou controlam sua taxa de extrusão à luz intestinal.[23] Em um caso de sitosterolemia, a adição de ezetimiba a uma baixa dose de colestiramina reduziu as concentrações de esteróis plasmáticos e promoveu regressão completa de xantomas.[22,23] Há ainda outra forma recessiva rara de HF que é a deficiência de colesterol 7-α hidroxilase, que afeta a formação de sais biliares, com redução da excreção do colesterol pela árvore biliar.[15,16]

Os familiares devem ser pesquisados, mesmo as crianças, para que se identifiquem de forma precoce os indivíduos sob risco de desenvolvimento de aterosclerose prematura. Os pacientes afetados devem ser rigorosa-

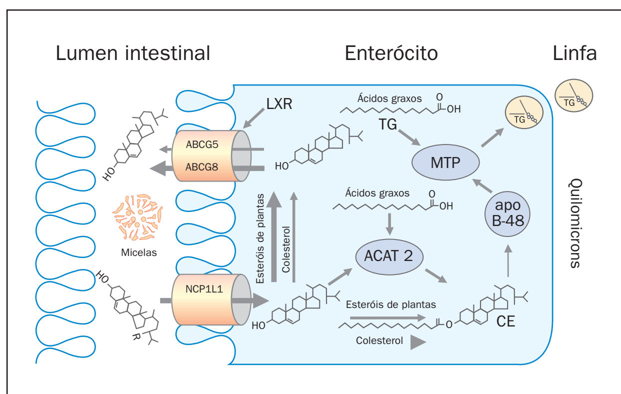


Figura 6. Mecanismos de absorção e efluxo de colesterol e fitosteróis nos enterócitos. As proteínas ABCG5 e ABCG8 funcionam como heterodímeros e desempenham um papel na absorção dos esteróis de plantas ou controlam sua taxa de extrusão à luz intestinal.[23]

mente acompanhados e medidas não farmacológicas, bem como instituição de tratamento hipolipemiante, devem ser observadas individualmente.

Polimorfismos da apolipoproteína E (Apo E)

Constituinte das partículas ricas em triglicérides, a apo E modula o seu catabolismo e o reconhecimento pelo receptor B/E nos tecidos. Também está presente na HDL. Três isoformas (ε2, ε3 e ε4) da Apo E diferem no conteúdo de cisteínas ou argininas no domínio de ligação ao receptor B/E, com diferentes graus de afinidade pelo receptor, sendo a isoforma ε4 a de maior afinidade. Não apenas os níveis de LDL-c são maiores nos indivíduos ε4, como também o risco coronário é 40% maior do que o observado com as outras isoformas.[24] Em outra metanálise mais recente, Song demonstrou que analisando 48 estudos caso e controle, com cerca de 48.000 pacientes, a razão de chance de DAC foi de 1,42, um risco 42% maior para a presença do alelo ε4 do que o observado para indivíduos que apresentam homozigose para a isoforma ε3.[25] Como os portadores do alelo ε4 são melhores absorvedores de colesterol, a regulação do *pool* de colesterol parece depender menos da síntese. No estudo 4S a presença do alelo ε4 em sobreviventes do infarto do miocárdio associou-se a um risco de morte duas vezes maior comparado aos outros pacientes, mas esse excesso de mortalidade foi abolido pelo tratamento com a sinvastatina.[26] Por outro lado, os homozigotos para o alelo ε2 podem desenvolver um distúrbio chamado disbetalipoproteinemia, no qual há acúmulo de partículas remanescentes, resultando em aterosclerose prematura. Esta anomalia rara parece associar-se a homozigose para o alelo ε2, mas outras alterações genéticas são necessárias para sua expressão clínica. A metanálise de Song analisou também a influência do alelo ε2 na ocorrência de DAC, não encontrando nenhuma associação.[25]

Polimorfismos da apolipoproteína (a) [apo (a)]

Os níveis de Lipoproteína (a) [Lp(a)] são determinados geneticamente e variam de forma ampla na população (de < 0,1 a > 200 mg/dl).[27] Estudos epidemiológicos evidenciaram que níveis acima de 20 mg/dl associavam-se ao infarto do miocárdio, ao acidente vascular cerebral e à insuficiência vascular periférica.[28,29] O componente protéico da Lp(a) contém uma grande apo (a), cuja função é desconhecida, mas que guarda semelhança estrutural com o precursor do plasminogênio, sendo incapaz de degradar a fibrina, entretanto, compete com seu sítio de ligação. Os níveis de Lp(a) sérica guardam relação inversa com o tamanho da apo (a), e indivíduos com isoformas de baixo peso molecular estão sujeitos a um risco aumentado de doença arterial coronária.[30] A presença de isoformas de baixo peso molecular e ao alelo E4 da apo E associaram-se a um risco de mortalidade três vezes maior no estudo 4S, enquanto o tratamento com sinvastatina acompanhou-se de redução de 80% nestas taxas.[26]

Polimorfismos da lipoproteína lipase (LPL)

A LPL é a principal enzima do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomicrons e VLDL), ligada ao endotélio vascular. O gene da LPL situa-se no braço curto do cromossomo 8 (8p22) e codifica para uma proteína, a lipoproteína lípase, que em sua forma madura constitui-se de um homodímero não covalente, com configuração *head to tail*.[31] Um polimorfismo funcional, D9N, determina 59% de aumento de risco de DAC, além de aumentar os níveis de triglicérides e diminuir os níveis de HDL-c, de acordo com uma metanálise de 14 estudos.[32] Em outra metanálise, envolvendo 21 estudos e 19.246 indivíduos esse mesmo polimorfismo foi responsável por aumentos de triglicérides, reduções de HDL-C, sendo os efeitos sobre a trigliceridemia maiores com o aumento da idade.[31] Foi também demonstrado que outros polimorfismos do gene da LPL estão intimamente relacionados à resistência à insulina em determinados grupos étnicos.[33] Recentemente, Frikke-Schmidt et al. avaliaram prospectivamente 8.456 indivíduos do estudo de Copenhagen durante 24 anos. Nesse estudo, onze marcadores exônicos da LPL e da ApoE foram analisados de acordo com o risco de DAC. Dados de linkage, utilizando as informações do HapMap mostraram que nenhum SNP da Apo E estava em desequilíbrio de ligação com a LPL; no entanto, o alelo 9N da LPL achava-se em franco DL com outro marcador, o -93T/G. A análise de desfechos utilizando-se a combinação de vários marcadores mostrou que em homens, o polimorfismo D9N da LPL aumentou a predi-

ção de DAC além dos fatores de risco clássicos (hipertensão e diabete). A razão de chances de DAC foi de 1,69 para a presença de pelo menos um alelo 9N. Além disso, a combinação de vários marcadores (-219G>T da ApoE, D9N, N291S e S477X da LPL) aumentou ainda mais a predição de risco de DAC, além dos fatores de risco, permitindo identificar indivíduos com risco muito elevado (2 a 4 vezes). Estes resultados foram validados em estudo caso e controle com cerca de 9.000 pacientes.[34] No estudo GOLD, com cerca de 1.000 diabéticos, o polimorfismo D9N foi o principal preditor de infarto do miocárdio em diabéticos tipo 2.[35]

Polimorfismos da apolipoproteína CIII

Polimorfismos no grupamento gênico A-I/C-III/A-IV foram descritos em associação com a doença arterial coronária.[36] Presente nos quilomicrons e VLDL, seus níveis correlacionam-se com a trigliceridemia, tendo-se demonstrado *in vitro*, papel inibitório da apo C-III sobre a LPL e a captação hepática das partículas remanescentes.[37] Recentemente, dois haplótipos da apo CIII, em vários *loci* estudados em 1.052 pacientes, de ambos os sexos foram relacionados a um risco aumentado de infarto do miocárdio.[38] Entretanto, nosso grupo estudou o polimorfismo S0S1 Apo CIII em diabéticos e não-diabéticos portadores ou não de infarto do miocárdio não demonstrando associação entre os grupos.[39]

Polimorfismos da apolipoproteína AI

Polimorfismos no gene apo AI que resultam em ausência de apolipoproteína AI no plasma associam-se a níveis extremamente baixos de HDL-C, xantomas e doença arterial coronária. Já nas deficiências parciais de Apo AI, como na apo AI Milano, essa associação não é tão clara, apesar dos níveis baixos de HDL-C e elevação de triglicérides.[40] Em nosso grupo, os polimorfismos Msp I da Apo AI foram estudados em portadores de doença arterial coronária prematura, em diabéticos e não-diabéticos portadores ou não de infarto do miocárdio prévio, observando-se que o alelo natural M1+ era mais comum entre os indivíduos com diabete tipo 2.[39]

Polimorfismos da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP)

Essa enzima promove a troca de ésteres de colesterol da HDL (mas também do LDL) para as outras lipoproteínas, por triglicérides, que se acumulam na(s) primeira(s). O polimorfismo mais estudado, o Taq 1B do gene CETP, associa-se a maior atividade da enzima nos portadores do alelo B1, com um efeito pró-aterogênico. No estudo REGRESS, os portadores do genótipo B1B1 (35%) tiveram maior extensão da DAC do que os outros genótipos. Entretanto, quando tratados com a pravastatina, estes indivíduos apresentaram as menores taxas de progressão e maior regressão.[41] Assim, este polimorfismo poderia predizer a progressão da DAC em resposta à intervenção farmacológica com estatinas.[42,43] Em nosso meio, Relvas et al. demonstraram que o alelo B2 era mais freqüente em não-infartados e em portadores de diabete. Postulou-se um papel adaptativo protetor desse polimorfismo em diabéticos, por promover menor atividade da CETP e níveis mais elevados de HDL-C.[39] De fato, dados do estudo de Framingham comparando subclasses de lipoproteínas e o risco de DAC de acordo com os polimorfismos da CETP (Taq 1B) concluíram por um papel desse polimorfismo na variabilidade nos níveis de HDL-C e de Apo A1, no tamanho da partícula LDL, sendo que os portadores do genótipo B2B2 teriam um perfil menos aterogênico e, portanto, um menor risco de DAC.[44]

Recente metanálise avaliou esse polimorfismo utilizando as informações de sete grandes estudos populacionais e três estudos clínicos randomizados de farmacogenética, com um total de 13.677 indivíduos.[45] Os níveis de HDL-C foram, em média, 4,3 mg/dl maiores nos portadores do genótipo B2B2 quando comparados aos B1B1. O risco de DAC foi 22% menor nos indivíduos B2B2, ajustado para fatores de risco, mas as diferenças reduziram-se quando feito ajuste para os níveis de HDL-C, sugerindo que o efeito protetor da CETP seja amplamente mediado pelos níveis de HDL-C. A CETP torna-se alvo de interesse farmacológico já que indivíduos B2B2 apresentam menor atividade enzimática.

Polimorfismos da paraoxonase-1 (PON-1)

A paraoxonase é uma arilesterase associada ao HDL capaz de impedir a oxidação das LDL e da própria HDL. Está presente na parede arterial normal, mas sua concentração está aumentada na placa de ateroma. Fatores genéticos determinam variabilidade na atividade da PON. Dois polimorfismos foram bem estudados: PON 1-Q192R e PON 1-M55L,[46] sendo que nos diabéticos tipo 2, estes se associaram a redução da atividade enzimática da paraoxonase.[47] O estudo REGICOR confirmou que o alelo 192R da PON 1 aumentava o risco de infarto em diabéticos[48] e que esse risco aumentava em 60% nos também fumantes.[49] De fato, a capacidade antioxidante das aloenzimas da PON-1 é maior nos indivíduos que apresentam o genótipo QQ (Q192R), seguida dos QR, sendo os RR os genótipos menos protetores. A menor atividade da PON-1 é fator de risco independente para doença vascular em diabéticos, havendo evidências de que o alelo R aumente a chance de DAC por aumentar a susceptibilidade a certos fatores de risco como diabete, fumo e idade. Ainda nos diabéticos, a menor atividade da PON-1 associou-se a microangiopatia.[50] Em outro estudo, sete marcadores genéticos dos genes que regulam a PON-1, PON-2 e PON-3 foram estudados nos pacientes do estudo

CARE, sendo avaliada a chance de acidente cerebrovascular de etiologia isquêmica. Nestes, a chance de AVC foi 2,28 vezes maior nos heterozigotos e 2,47 vezes maior nos homozigotos para o alelo R. Esses dados foram comparados a três outros estudos, mostrando maior freqüência do alelo R em relação ao AVC.[51]

Polimorfismos do gene que codifica para lecitina: colesterol acil transferase (LCAT)

Responsável pela transferência e esterificação do colesterol apresentado pelo ABC-1 ao HDL, sua deficiência é uma condição recessiva que resulta de mutações estruturais de seu gene, na qual a gravidade das manifestações fenotípicas depende da deficiência ser completa (Deficiência Familiar de LCAT) ou incompleta (Fish Eye Disease). Os níveis de HDL são muito baixos (1 a 10 mg/dl), sendo a HDL do tipo nascente, os níveis de apo AI estão reduzidos em cerca de 25% e existe associação com coronariopatia prematura, insuficiência renal e opacidade da córnea.[52]

Polimorfismos do gene que codifica para o transportador ATP binding cassete-1 (ABCA-1)

O transportador ABCA-1 foi identificado recentemente como o gene responsável pela Doença de Tangier.[53] Os pacientes afetados têm um defeito na remoção celular do colesterol e chegam a apresentar valores de HDL-C próximos de zero no plasma e um depósito maciço de ésteres de colesterol nos tecidos, particularmente nos órgãos linfóides. Embora tenha herança mendeliana autossômica recessiva e rara, foram descritos outros polimorfismos neste transportador (-477T/C), sendo que os portadores de pelo menos um alelo T (TT/TC) apresentaram reduções modestas de HDL-C e de apo AI, porém com doença coronária grave à angiografia.[54] Recentemente foi identificado, em uma população japonesa, um alelo potencialmente anti-aterogênico, que aumenta a atividade do transportador e , em conseqüência, o efluxo do colesterol.[55]

Genes protetores

Polimorfismos nonsense que levam à perda de função da PCSK9

Baixos níveis de LDL-C são associados a risco reduzido de eventos coronários, mas os efeitos da redução dos níveis de LDL-C ao longo da vida não são conhecidos. As mutações da PCSK9 que se acompanham de menor atividade da proteína e redução no LDL-C em um grande estudo populacional permitem responder a essa questão. A incidência de DAC (infarto do miocárdio, DAC fatal e necessidade de revascularização do miocárdio) foi comparada num seguimento de 15 anos no estudo Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) de acordo com a presença ou ausência de variantes genéticas na PCSK9 associadas à redução dos níveis de LDL-colesterol. Este estudo bi-racial mostrou que em 3.363 indivíduos da raça negra que participaram do estudo, 2,6% eram portadores de mutações *nonsense* na PCSK9 com redução de 28% no LDL-C. Nesses, comparados aos indivíduos que não apresentavam essas variantes, houve redução de 88% no risco de DAC. Entre os 9.524 indivíduos da raça branca, 3,2% apresentavam variações na seqüência da PCSK9 associadas a uma redução de LDL-C de 15% com conseqüente redução de 47% no risco de DAC. Esses dados são indicativos de que reduções moderadas de LDL-C ao longo da vida associam-se a reduções substanciais na incidência de eventos coronários, mesmo em populações com alta prevalência de fatores de risco não lipídicos.[56]

PCSK9: caracterização de um duplo heterozigoto saudável e fértil com LDL-C=14 mg/dl

Mutações *nonsense* na PCSK9 são relativamente comuns entre indivíduos de descendência africana. Um em cada 40 a 50 afro-americanos nos Estados Unidos possui pelo menos um alelo da PCSK9 com uma mutação *nonsense*. Em uma família de portadores de mutações com perda de função da PCSK9 foi identificada uma mulher jovem, de 32 anos, fértil, que é um duplo heterozigoto para essas mutações *nonsense*, e que apresenta níveis de LDL-C de 14 mg/dl e ausência de PCSK9. Ao contrário de outras formas Mendelianas de hipocolesterolemia severa, como a abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia familiar, as quais se associam a desnutrição, esteatorréia, esteatose hepática, cegueira noturna e defeitos proprioceptivos, a hipocolesterolemia por deficiência de PCSK9 parece ser benigna. Na hipocolesterolemia por deficiência de apo B, a síntese de VLDL está comprometida, enquanto na deficiência de PCSK9 há aumento do *clearance* de LDL, sem afetar a produção de lipoproteínas. O fato de a deficiência de PCSK9 ser encontrada em indivíduo jovem, fértil e saudável transforma a PCSK9 em um alvo terapêutico atrativo, podendo a inibição da atividade da PCSK9 ser uma opção segura e eficaz na prevenção primária da DAC.[57]

Inibição da PCSK9 por oligonucleotídeos antissenso: uma nova possibilidade terapêutica na redução do LDL-C e do risco cardiovascular

A PCSK9 é um membro da família das proteases que promove a degradação do LDL-R por um mecanismo ainda pouco elucidado. Foram desenvolvidos oligonucleotídeos antissenso de segunda geração (ASO) para inibir a PCSK9 murina e avaliar seus efeitos hipolipemiantes. A administração de ASO anti-PCSK9 por

6 semanas a camundongos recebendo dieta rica em gorduras reduziu o colesterol total em 53% e o LDL-C em 38%. Além disso, a inibição da PCSK9 resultou em aumento da expressão hepática dos LDL-R em duas vezes. Os ASO de segunda geração são estáveis, hidrossolúveis e podem ser administrados em solução salina sem uma formulação especial por via subcutânea e por outras vias de administração. Sua farmacocinética é bem conhecida e após a infusão subcutânea de uma dose, cerca de 12% do agente se distribui ao fígado, o principal local de expressão da PCSK9. Devido à sua longa meia-vida de eliminação e ao seu perfil de segurança, estes fármacos poderão ser administrados semanalmente, ou até com menor freqüência. A inibição da PCSK9 utilizando-se oligonucleotídeos antissenso parece ser uma opção terapêutica atraente para o tratamento hipolipemiante em humanos, podendo trazer benefícios terapêuticos em pacientes sob risco de doenças cardiovasculares.[58]

Abordagem de múltiplos polimorfismos

Face ao caráter multifatorial da doença arterial coronária e o pequeno efeito esperado para um único polimorfismo, abordagens de estudo com múltiplos genes podem auxiliar na estratificação do risco em doenças complexas. Um estudo multicêntrico nacional, o Genetics, Outcomes and Lipids in type 2 Diabetes (GOLD) Study,[59] avaliou a influência dos fatores de risco e de polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo das lipoproteínas de potencial agravo à dislipidemia na ocorrência de infarto do miocárdio em portadores de diabete melito tipo 2. Em 990 diabéticos de meia idade, este estudo caso-controle demonstrou que o gênero masculino triplicou, a presença de hipertrofia ventricular esquerda duplicou, o fumo aumentou em 1,8 vezes o risco de infarto do miocárdio, enquanto a idade, a duração do diabete, os níveis mais baixos da pressão arterial sistólica e do HDL-C tiveram uma associação mais modesta com o risco de infarto (Figura 7). Entre os marcadores genéticos estudados, o polimorfismo D9N do gene que codifica para a LPL aumentou a chance de infarto do miocárdio em 62% (OR para o alelo natural = 1,62, IC 95%: 1,14-2,30, p=0,02) (Figura 8).

Testes genéticos estão sendo propostos para identificar indivíduos com risco de doença cardiovascular acima da média, como aqueles com maior chance de ocorrência de trombose venosa profunda, hiperlipidemias, aterosclerose, infarto e doenças cerebrovasculares, enquanto estes testes podem identificar os melhores respondedores a um tratamento em particular, seja farmacológico, intervenção sobre o estilo de vida, e mesmo sucesso na realização de procedimentos percutâneos. O seu valor, no entanto, precisa de uma criteriosa avaliação, uma vez que um genótipo pode ser fortemente associado a um traço intermediário e esse traço, por sua vez, um forte preditor de risco de doença cardiovascular, mas a associação entre o genótipo e o risco pode acrescentar muito pouco ao valor preditivo daquele fenótipo intermediário. Isto ocorre pelos efeitos da interação entre vários genes e fatores ambientais

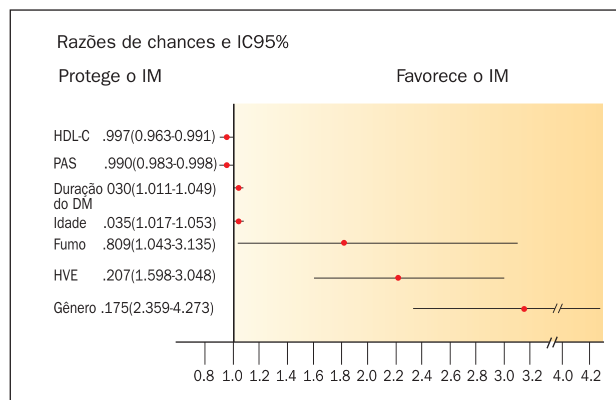


Figura 7. Razões de chance e IC 95% para o infarto do miocárdio (IM) em pacientes com diabete melito (DM) tipo 2 de acordo com fatores de risco. HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. Adaptado de Fonseca.[59]

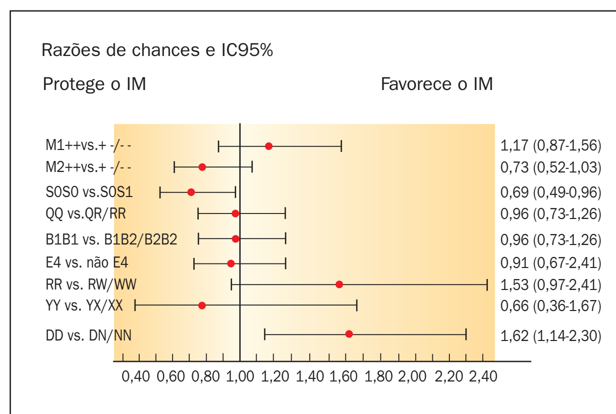


Figura 8. Razões de chance e IC 95% para o infarto do miocárdio (IM) em pacientes com diabete melito tipo 2 de acordo com nove polimorfismos em genes que influenciam o metabolismo lipídico. M1+/- e M2 +/– = polimorfismos do gene que codifica para a Apo A1 (Msp I); S0/S1= polimorfismo do gene que codifica para a Apo CIII (Sst I); Q/R = polimorfismo do gene que codifica para a paraoxonase-1 (Gln192Arg); B1/B2 = polimorfismo do gene que codifica para a proteína de transferência de ésteres de colesterol (Taq1B); E4= polimorfismo do gene ApoE (E2, E3, E4) R/W e Y/X: polimorfismos do gene que codifica para a proteína lecitina:colesterol aciltransferase (R147W e Y171X); D/N: polimorfismo do gene que codifica para a lipoproteína lipase (D9N).[35]

modificando os efeitos daquele genótipo em si no risco cardiovascular. Nas doenças monogênicas e naquelas poligênicas associadas com doença cardiovascular o modo de transmissão, e principalmente o impacto do fator genético, é variável (Figuras 1 a 4). Apenas quando o valor do teste genético ultrapassar o valor dos melhores preditores baseados em grandes ensaios clínicos populacionais estes testes poderão ser incorporados à prática clínica. No momento, embora a genômica, a farmacogenômica e a farmacogenética tenham amplas perspectivas de utilização futura, seu espaço atual destina-se à pesquisa científica, auxiliando a melhor compreensão da etiopatogenia das doenças cardiovasculares. A Tabela II mostra as principais variantes genéticas relacionadas à aterosclerose com base em dados de metanálises, sendo que destas, algumas não são funcionais. A melhor associação encontrada foi para a ApoE, alelo E4. O valor preditivo destas variantes no risco de doenças cardiovasculares está bem abaixo da estimativa inicial de mais de três vezes, demonstrada em alguns subgrupos, o que provocou grande interesse no seu estudo, mas muito mais de acordo com as estimativas a partir de publicações de estudos maiores. No entanto, se estes valores estão acima da predição com base nos fatores de risco clássicos ainda não está estabelecido.[60]

Diferentemente dos defeitos genéticos que causam raras e graves doenças monogênicas, fatores genéticos que modulam a susceptibilidade individual nas doenças multifatoriais, como na doença aterosclerótica, são formas comuns, funcionalmente distintas de genes (polimorfismos), que em geral têm um modesto efeito a nível individual, mas por sua alta freqüência populacional podem se associar a um maior risco atribuível. Fatores ambientais podem facilitar a expressão fenotípica desses genes candidatos e de fato, nas doenças complexas, os efeitos de genes podem ser revelados ou amplificados na presença de certos gatilhos. Um amplo espectro de evidências tem demonstrado que a maior parte dos genes candidatos às doenças complexas não desempenha um papel etiológico na predisposição à doença, mas atua como um modificador na resposta a fatores exógenos. Um melhor conhecimento das interações entre fatores genéticos e ambientais constitui a chave para o entendimento da patogênese da doença no campo da aterosclerose.

Análise de haplótipos

HapMap

O objetivo do International HapMap Project é o de determinar padrões comuns de variação na seqüência gênica do genoma humano e disponibilizar estas informações em domínio público. Um consórcio internacional está desenvolvendo e atualizando um mapa desses padrões em todo o genoma ao determinar os genótipos de mais de 1,1 milhões de variações na seqüência gênica, suas freqüências e o grau de associação entre elas em amostras de DNA de populações de diferentes ancestralidades, tais como os oriundos de quatro populações de todo o mundo, incluindo certas regiões da África, Ásia e Europa. O HapMap irá permitir a descoberta de variantes na seqüência gênica que afetam doenças comuns, irá facilitar o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e melhorar nossa habilidade de escolher alvos para intervenção terapêutica.[61]

O projeto HapMap dispõe de um Web site (http://www.hapmap.org) que é o primeiro portal para os dados de genótipos produzidos pelo International Haplotype Map Project. Na fase I desse projeto os mais de um milhão de SNPs foram genotipados em 270 indivíduos. Além disso, o HapMap Web site provê aos pesquisadores com um número de ferramentas que permitem analisar os dados bem como baixar dados para análises locais. Em publicação recente o passo-a-passo para utilizar estas ferramentas é apresentado em detalhes, incluindo orientações para obter dados de genótipos e suas respectivas freqüências gênicas, utilizar tag-SNPs para uso em estudos de associações, visualizar haplótipos graficamente e examinar marcador-a-marcador os padrões de desequilíbrio de ligação (LD).[62]

Variantes genéticas herdadas têm um papel crítico, porém mal definido nas doenças humanas. Os dados obtidos dos genótipos completos do Projeto HapMap nas quatro populações estudadas estão disponibilizados e publicados,[63] incluindo regiões de 500 –kb nas quais toda a informação das variantes genéticas comuns está contida. Esses dados documentam os *hotspots* de recombinações, estruturas em blocos de DL em que há baixa diversidade de haplótipos, levando a correlações substanciais de SNPs com marcadores genéticos vizi-

Tabela II. Principais genes relacionados a dislipidemias e suscetibilidade à doença aterosclerótica

Gene	Variante (genótipo de risco)	Funcionalidade (sim/não)	Desfecho	Estimativa de risco (IC 95%)	Estudos (casos/controles)
Apo E	e2, e3, e4 (e4)	Sim	DAC	1,44 (1,27-1,62)	9 (2.383/3.972)
Apo B	E4154K (K+)	Não	IM	1,32 (1,14-1,54)	15 (2.348/2.556)
	Peptídeo sinal ins/del (Del+)	Sim	IM	1,15 (1,08-1,24)	22 (9.264/8.431)

Tabela adaptada de Humphries.[57]

nhos. A fonte de dados que o HapMap representa pode guiar o desenho e a análise dos estudos de associação, trazer novas perspectivas sobre variações estruturais e recombinação, além de identificar *loci* que possam estar sujeitos a seleção natural durante a evolução humana.

Perspectivas

É inegável que o avanço da genética traz benefícios de grande monta para a melhor compreensão da biologia humana. Desanimador, porém, é o contraponto. Ainda vivemos a fase da genética observada, expectante e apesar do crescimento ser promissor, ainda estamos longe daquilo que poderia mudar nossa realidade de fato: a perfeita manipulação do DNA.

Diariamente são descobertos novos receptores, mutações, alelos que induzem ou melhoram quadros clínicos e, de certa forma, estas têm grande impacto até mesmo na elaboração de diretrizes. Exemplo recente reside na descoberta da mutação $PCSK9^{142k}$ ou $PCSK9^{679x}$ que sustenta o argumento da redução de LDL precoce e agressiva, já que os portadores desta mutação, além de apresentarem baixos níveis séricos de LDL-C associam-se a um menor risco de DAC, sem qualquer tipo de intervenção.

Tomemos o exemplo das doenças monogênicas como a hipercolesterolemia familiar. Mais de 800 mutações no receptor de LDL foram descritas, protocolos desenhados e riscos atribuídos de acordo com a severidade da doença, porém, pouco se pode fazer para conter seu avanço deletério, que esteja relacionado com sua causa. Para estes pacientes, resta um agressivo tratamento farmacológico, dietético e cirúrgico, caminhando na contramão da descoberta *per se*. O agente continua intocado ante a fragilidade das técnicas de manipulação hoje em vigor.

Nas doenças poligênicas, o quadro ainda é mais elaborado, sob o contexto da multi-fatoriedade. Existem descritas hoje mais de 7.000 mutações em diversos genes responsáveis pelo metabolismo lipídico que variam desde a maior síntese de colesterol por *feedback* negativo dos SCAPs e INSIGs presentes na regulação do SREBPs intra hepatócito, passando por genes que controlam a formação de lipoproteínas de transporte tanto normal quanto reverso, como as mutações da Apo CIII e os alelos da Apo E, culminando em desenhos de linhas de retroalimentação entero-hepática que interferem na captação e excreção de colesterol intra enterócito. A lista continua sempre crescendo. Entretanto, tal conhecimento, ainda restrito ao academicismo, não consegue ser traduzido em soluções práticas, como a realização de *microarrays* de DNA que possam avaliar risco dos portadores de tais mutações, a intervenção particularizada caso a caso, de acordo com o perfil genético do paciente, a prevalência dos marcadores estudados naquela população e a própria intervenção precoce como ferramenta de alcançar longevidade com qualidade de vida.

Editoriais em revistas importantes comentam de forma incessante que a genética participa de forma modesta e que os fatores de risco tornam-se mais importantes no desencadeamento da DAC a longo prazo. Referem que a biologia celular "totipotente" é o futuro da terapia, apesar de ser, de certa forma, outro método curativo e não preventivo.

Apesar das dificuldades de reproduzir resultados em diferentes instituições, da inaplicabilidade de certas técnicas e dos entraves éticos, o estudo genético ainda é a única forma objetivista de se abordar doenças complexas, e não uma mera ferramenta observacional para corroborar o uso de fármacos ou novos procedimentos. Talvez ainda não estejamos preparados para o século da genética. Mas, decerto, quando este chegar, todos irão concordar que não há forma mais precisa de se exercer a medicina.

Resumo

As dislipidemias são traços herdados complexos. A prevalência das formas monogênicas varia de 0,00002% a 0,2%, correspondendo a uma pequena parcela dos casos de hipercolesterolemia observados na população. Entretanto, pesquisas para se identificar a arquitetura genética das formas mais comuns de hipercolesterolemia e de outras formas de dislipidemias concluíram que estas são resultado de variantes genéticas comuns. Evidências de estudos de *linkage* para o colesterol total, HDL-C e triglicérides mostraram que em praticamente todos os cromossomos existem genes associados às dislipidemias, sendo as maiores evidências para o HDL-C e os triglicérides.

Diferentemente dos defeitos genéticos que causam raras e graves doenças monogênicas, fatores genéticos que modulam a susceptibilidade individual nas doenças multifatoriais, como na doença aterosclerótica, são formas comuns, funcionalmente distintas de genes (polimorfismos), que em geral têm um modesto efeito a nível individual, mas por sua alta freqüência populacional podem se associar a um maior risco atribuível. Fatores ambientais podem facilitar a expressão fenotípica desses genes candidatos e de fato, nas doenças complexas, os efeitos de genes podem ser revelados ou amplificados na presença de certos gatilhos. Um amplo espectro de evidências tem demonstrado que a maior parte dos genes candidatos às doenças complexas não desempenha um papel etiológico na predisposição à doença, mas atua como modificador na resposta a fatores exó-

genos. Um melhor conhecimento das interações entre fatores genéticos e ambientais constitui a chave para o entendimento da patogênese da doença no campo da aterosclerose.

Entre as variantes comuns, dados de metanálises que utilizaram estudos caso e controle apontam para evidências de associações entre os genes que regulam a expressão da apo E (isoforma ε4), Apo B100, lipoproteína lípase, paraoxonase, CETP, entre outros e risco aumentado de DAC.

Recentemente, o Projeto HapMap ao determinar padrões comuns de variação na seqüência gênica do genoma humano e disponibilizar estas informações em domínio público, com base em dados de genótipos de indivíduos oriundos de populações de diferentes ancestralidades, incluindo certas regiões da África, Ásia, Europa, permitiu a descoberta de variantes na seqüência gênica que afetam doenças comuns, facilitando o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e aprimorando nossa habilidade de escolher alvos para intervenção terapêutica.

Recentemente, os conselhos interdisciplinares da American Heart Association (AHA) em Epidemiologia e Prevenção, Doenças Cerebrovasculares, Genômica Funcional e Biologia Translacional redigiram diretriz que descreve as estratégias que os pesquisadores estão utilizando para avançar no entendimento da base genética das doenças cardiovasculares, da hipercolesterolemia e hipertensão. Enfatizam ainda as áreas atuais de interesse e pesquisa, incluindo as interações gene-ambiente, farmacogenética, farmacogenômica e aconselhamento genético. Esta diretriz conclui por dar uma lista de recomendações específicas visando auxiliar a incorporar o conhecimento disponível à prática clínica e aos serviços públicos de saúde, direcionar as pesquisas futuras e preparar tanto pesquisadores quanto médicos assistencialistas para as mudanças que provavelmente ocorrerão assim que a genética molecular mover-se do laboratório para a clínica.

Biblografia

1. Hauser ER, Pericak-Vance MA. Genetic analysis for common complex disease. Am Heart J 2000;140:S36-44.
2. Milewicz DM, Seidman CE. Genetics of cardiovascular disease. Circulation 2000 Nov 14;102:(Suppl4)103-11.
3. Doevendans PA, Jukema W, Spiering W, Defesche JC, Kastelein JJ. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis. Int J Cardiol 2001;80:161-72.
4. Bonow R, Clark EB, Curfman GD, et al. Task Force on Strategic Research Direction: Clinical Science Subgroup key science topics report. Circulation 2002;106:e162-6.
5. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases. Nat Rev Genet 2001;2:91-9.
6. Badano JL, Katsanis N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. Nat Rev Genet 2002;3:779-89.
7. Amett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinckle E, Ganesh SK, et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;115:2878-901.
8. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. Circulation 1977;55:767-72.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
10. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. Circulation 2003;107:2185-9.
11. Knoblauch H, Bauerfeind A, Toliat MR, Becker C, Luganskaja T, Gunther UP, et al. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic variance in high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol. Hum Mol Genet 2004;13:993-1004.
12. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003;111:1795-803.
13. Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:2863-913.
14. http://www.ucl.ac.uk/fh. The low density lipoprotein receptor (LDL-R) gene in familial hypercholesterolemia. Acesso em 11/09/2007.
15. Jensen HK. The molecular genetic basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in Denmark. Dan Med Bull 2002;49:318-45.
16. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2004;173:55-68.
17. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1993;104:1-18.
18. Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, Introna M, Tognoni G. Apo B gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. Atherosclerosis 2003; 167:355-66.
19. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. Hum Genet 2003;113:417-25.
20. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. Trends in Biochem Sci 2006:32:71-7.
21. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK09 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. Am J Hum Genet 2006;78:410-22.
22. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. Cardiovasc Drug Rev 2002;20:255-70.
23. Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. Gastroenterology 2006;130:1853-7.
24. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:1250-5.
25. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2004;141:137-47.

26. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein E4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 2000;101:1366-71.
27. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. J Clin Invest 1992;90:52-60.
28. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: A nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. Atherosclerosis 1991;89:59-67.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. JAMA 1993;270:2195-9.
30. Cohen JC, Chiesa G, Hobbs HH. Sequence polymorphisms in the apolipoprotein (a) gene. Evidence for dissociation between apolipoprotein (a) size and plasma lipoprotein (a) levels. J Clin Invest 1993;91:1630-6.
31. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. J Lipid Res 2006;47:1908-14.
32. Hokanson JE. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies. Int J Clin Lab Res 1997;27:24-34.
33. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, et al. Lipoprotein lipase is a gene for insulin resistance in Mexican Americans. Diabetes 2004;53:214-20.
34. Frikke-Schmidt R, Sing CF, Nordestgaard BG, Steffensen R, Tybjaerg-Hansen A. Subsets of SNPs define rare genotype classes that predict ischemic heart disease. Hum Genet 2007;120:865-77.
35. Helfenstein T, Ihara SSM, Santos AO, Relvas WGM, Souza DRS, Scartezini M, et al. Can genetic markers predict coronary risk in type 2 diabetes over and above classic risk factors? Atherosclerosis 2007;8 Suppl (S1).
36. Price WH, Morris SW, Kitchin AH, Wenham PR, Burgon PR, Donald PM. DNA restriction fragment length polymorphisms as markers of familial coronary heart disease. Lancet 1989;1:1407-11.
37. Breslow JL. Transgenic mouse models of lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Proc Nat Acad Sci USA 1993;90:8314-8.
38. Tobin MD, Braund PS, Burton PR, et al. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. Eur Heart J 2004;25:459-67.
39. Relvas WGM, Izar, MCO, Helfenstein T, et al. Relationship between gene polymorphisms and prevalence of myocardial infarction among diabetic and non-diabetic subjects. Atherosclerosis 2005; 178:101-5.
40. Breslow JL, Scrivner C, Beaudet A. Familial disorders of high density lipoprotein metabolism. In: The metabolic basis of inherited disease. New York: Mc Graw-Hill, 1995. p.2031-52.
41. Kuivenhoven JA, Jukma JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atheosclerosis. N Engl J Med 1998;338:86-93.
42. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. Am Heart J 2003;146:1007-14.
43. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:1983-9.
44. Ordovas JM. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): should we be measuring them? Clin Chem Lab Med 2000;38:945-9.
45. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, McMahon AD, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. Circulation 2005;111:278-87.
46. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. FEBS Lett 1998;423:57-60.
47. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase (PON 1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 1998;139:341-9.
48. Aubo C, Senti M, Marrugat J, et al. Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg 192 polymorphism of the human paraoxonase gene and diabetes mellitus. The REGICOR Investigators. Eur Heart J 2000;21:33-8.
49. Sen-Banergee S, Siles X, Campos H. Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) and risk of myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2120-6.
50. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1451-7.
51. Ranade K, Kirchgessner TG, Iakoubova OA, Devlin JJ, DelMonte T, Vishnupad P, Hui L, Tsuchihashi Z, Sacks FM, Sabatine MS, Braunwald E, White TJ, Shaw PM, Dracopoli NC. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. Stroke 2005;36:2346-50.
52. Tall AR, Dammerman M, Breslow JL. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Chien KR. Molecular basis of cardiovascular disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999. p.413-27.
53. Young SG, Fielding CJ. The ABCs of cholesterol efflux. Nature Genet 1999;22:316-8.
54. Lutucuta S, Ballantyne CM, Elghannam H, et al. Novel polymorphisms in promoter region of ATP binding cassette transporter gene and plasma lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy. Circ Res 2001;88:969-73.
55. Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Yu Y, Endo K, Arinami T, Hamaguchi H. Associations between serum high-density lipoprotein cholesterol or apolipoprotein AI levels and common genetic variants of the ABCA1 gene in Japanese school-aged children. Metabolism 2004;53:182-6.
56. Cohen JC, Boerwinckle E, Masley Jr. TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary artery disease. N Engl J Med 2006; 354:1264-72.
57. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet 2006;79:514-23.
58. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, Crooke RM. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin kexin 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. J Lipid Res 2007.
59. Fonseca FAH, Izar MCO, Póvoa R, et al, on behalf of the Genetics, Outcomes and Lipids in type 2 Diabetes (GOLD) Study Investigators. Major determinants of myocardial infarction in diabetes. Baseline characteristics of the Genetics, Outcomes and Lipids in type 2 Diabetes (GOLD) Study Investigators. Int J Atheroscler 2006;1:227-34.
60. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:628-36.
61. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature 2003; 426:18-25.
62. Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD. The International HapMap Project Web site. Genome Res 2005;15:1592-3.
63. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature 2005;437:1299-320.

Índice Remissivo

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

X

Z

Tratado de Cardiologia SOCESP

SOCESP
SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

Manole

VENCEDOR DO
48º PRÊMIO JABUTI
EM 2006 NA CATEGORIA
MELHOR LIVRO DE CIÊNCIAS
NATURAIS E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ISBN 978-85-204-2802-3
9 788520 428023